

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5503846号
(P5503846)

(45) 発行日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)

(24) 登録日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/202	(2006. 01)	A 6 1 K 31/202	
A 6 1 K 31/232	(2006. 01)	A 6 1 K 31/232	
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28	(2006. 01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16	(2006. 01)	A 6 1 P 25/16	

請求項の数 81 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-551765 (P2007-551765)
(86) (22) 出願日	平成18年1月24日 (2006. 1. 24)
(65) 公表番号	特表2008-528475 (P2008-528475A)
(43) 公表日	平成20年7月31日 (2008. 7. 31)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2006/000106
(87) 国際公開番号	W02006/077495
(87) 国際公開日	平成18年7月27日 (2006. 7. 27)
審査請求日	平成21年1月22日 (2009. 1. 22)
(31) 優先権主張番号	0500174-8
(32) 優先日	平成17年1月24日 (2005. 1. 24)
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)
(31) 優先権主張番号	60/645, 604
(32) 優先日	平成17年1月24日 (2005. 1. 24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504453362
	プロノヴァ・バイオフィーマ・ノルゲ・アーエス
	Pronova BioPharma Norge AS
	ノルウェー国、1327 リサケル、ピー・オー・ボックス 420
	P.O. Box 420, 1327 Lysaker, Norway
(74) 代理人	230104019
	弁護士 大野 聖二
(74) 代理人	230111590
	弁護士 金本 恵子
(74) 代理人	100105991
	弁理士 田中 玲子

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミロイドーシス関連疾患の治療のための医療品又は食料品の製造における、DHAを含有する脂肪酸組成物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための医療品の生成における脂肪酸組成物の使用であって、

脂肪酸組成物が、少なくとも（全Zω3）-4，7，10，13，16，19-ドコサヘキサエン酸（DHA）及び（全Zω3）-5，8，11，14，17-エイコサペンタエン酸（EPA）を含み、脂肪酸組成物中のEPA：DHAの重量比が1：1乃至1：8であり、EPAとDHAの組み合わせが組成物の少なくとも60重量%を構成する、使用。

【請求項 2】

EPAとDHAの組み合わせが、組成物において、1：1乃至1：6のEPA：DHA重量比で存在する、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

EPAとDHAの組み合わせが、組成物において、1：1乃至1：5のEPA：DHA重量比で存在する、請求項1に記載の使用。

【請求項 4】

EPAとDHAの組み合わせが、組成物において、1：1乃至1：2.5のEPA：DHA重量比で存在する、請求項1に記載の使用。

【請求項 5】

EPAが組成物の10重量%を構成し、DHAが組成物の50重量%を構成する、請求

項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

E P A が組成物の 20 重量%を構成し、D H A が組成物の 50 重量%を構成する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

組成物中の脂肪酸が、エステル化形態、エチルエステル形態、塩形態及び遊離酸形態、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも 1 つで存在する、請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

組成物中の脂肪酸が、エチルエステル形態で存在する、請求項 7 に記載の使用。

10

【請求項 9】

少なくとも D H A が、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つから得られる、請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】

D H A 及び E P A のうちの少なくとも 1 つが、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つから得られる、請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 11】

E P A 及び／又は D H A のうちの少なくとも 1 部分が、海洋生物油、又は魚油から生成される、請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の使用。

20

【請求項 12】

脂肪酸組成物が海洋生物油から生成される、請求項 1 乃至 11 のいずれかに記載の使用。

【請求項 13】

脂肪酸組成物が、少なくとも、トリグリセリド形態の E P A と D H A の組み合わせから構成されている、請求項 1 乃至 7 又は 9 乃至 12 に記載の使用。

【請求項 14】

脂肪酸組成物が、ヒト又は動物に経口投与される、請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載の使用。

【請求項 15】

30

脂肪酸組成物が、1 g 乃至 15 g、又は 2 g 乃至 6 g の脂肪酸組成物の 1 日投与量をヒトに提供する量で投与される、請求項 1 乃至 14 のいずれかに記載の使用。

【請求項 16】

医療品が、アミロイド防止剤及び／又はアミロイド減少剤のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 乃至 15 のいずれかに記載の使用。

【請求項 17】

疾患が、アルツハイマー病又は認知症である、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の使用。

【請求項 18】

疾患が、アミロイドーシス、パーキンソン病、及び慢性炎症性疾患続発性腎臓アミロイドーシスのうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の使用。

40

【請求項 19】

疾患がクロイツフェルトーヤコブ病である、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の使用。

【請求項 20】

ヒトへの投与が、タンパク質原線維若しくはプラークの凝集体の形成を防止する、及び／又は堆積原線維を低減する、請求項 1 乃至 19 のいずれかに記載の使用。

【請求項 21】

投与によって、アミロイド凝集体を低減する、タンパク質のミスフォールディングを防止する、及び／又は A β タンパク質（アミロイド β タンパク質）の産生を減少する、請求

50

項 1 乃至 2 0 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 2】

組成物が、追加的に、アラキドン酸（ARA）、ドコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸及びオクタデカテントラエン酸、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 乃至 2 1 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 3】

組成物が、追加的に、アラキドン酸（ARA）を含む、請求項 1 乃至 2 1 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 4】

脂肪酸組成物を含むアミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための食料品又は栄養補助食品であって、

脂肪酸組成物が、少なくとも（全 Z ω 3）-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸（DHA）及び（全 Z ω 3）-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸（EPA）を含み、脂肪酸組成物中の EPA：DHA の重量比が 1：1 乃至 1：8 であり、EPA と DHA の組み合わせが組成物の少なくとも 60 重量%を構成する、食料品又は栄養補助食品。

【請求項 2 5】

EPA と DHA の組み合わせが、組成物において 1：1 乃至 1：6 の EPA：DHA 重量比で存在する、請求項 2 4 に記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 2 6】

EPA と DHA の組み合わせが、組成物において、1：1 乃至 1：5 の EPA：DHA 重量比で存在する、請求項 2 4 に記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 2 7】

EPA と DHA の組み合わせが、組成物において、1：1 乃至 1：2.5 の EPA：DHA 重量比で存在する、請求項 2 4 に記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 2 8】

EPA が組成物の 10 重量%を構成し、DHA が組成物の 50 重量%を構成する、請求項 2 4 に記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 2 9】

EPA が組成物の 20 重量%を構成し、DHA が組成物の 50 重量%を構成する、請求項 2 4 に記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 0】

組成物中の脂肪酸が、エステル化形態、エチルエステル形態、塩形態及び遊離酸形態、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも 1 つで存在する、請求項 2 4 乃至 2 9 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 1】

組成物中の脂肪酸が、エチルエステル形態で存在する、請求項 3 0 に記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 2】

少なくとも DHA が、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つから得られる、請求項 2 4 乃至 3 1 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 3】

DHA 及び EPA のうちの少なくとも 1 つが、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つから得られる、請求項 2 4 乃至 3 1 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 4】

EPA 及び／又は DHA のうちの少なくとも 1 部分が、海洋生物油、又は魚油から生成される、請求項 2 4 乃至 3 1 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 5】

脂肪酸組成物が海洋生物油から生成される、請求項 2 4 乃至 3 2 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 6】

脂肪酸組成物が、少なくとも、トリグリセリド形態の E P A と D H A の組み合わせから構成されている、請求項 2 4 乃至 3 0 または 3 2 乃至 3 5 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 7】

ヒト又は動物に経口投与される、請求項 2 4 乃至 3 6 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 8】

カプセル、又は風味付けされたゼラチンカプセルの形態である、請求項 2 4 乃至 3 7 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 3 9】

1 g 乃至 1 5 g、又は 2 g 乃至 6 g の脂肪酸組成物の 1 日投与量をヒトに提供する量で投与される、請求項 2 4 乃至 3 8 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 0】

疾患が、アルツハイマー型認知症である、請求項 2 4 乃至 3 9 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 1】

疾患が I g A 腎症である、請求項 2 4 乃至 3 9 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 2】

疾患が I I 型糖尿病である、請求項 2 4 乃至 3 9 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 3】

疾患が、アミロイドーシス、パーキンソン病、及び慢性炎症性疾患続発性腎臓アミロイドーシスのうちの少なくとも 1 つである、請求項 2 4 乃至 3 9 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 4】

疾患がクロイツフェルトーヤコブである、請求項 2 4 乃至 3 9 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 5】

ヒトへの投与が、タンパク質原線維若しくはプラークの凝集体の形成を防止する、及び／又は堆積原線維を低減する、請求項 2 4 乃至 4 4 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 6】

投与によって、アミロイド凝集体を低減する、タンパク質のミスフォールディングを防止する、及び／または A β タンパク質（アミロイド β タンパク質）の産生を減少する、請求項 2 4 乃至 4 5 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 7】

脂肪酸組成物が、追加的に、アラキドン酸（A R A）、ドコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸及びオクタデカテントラエン酸、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 4 乃至 4 5 のいずれかに記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 8】

脂肪酸組成物が、追加的に、アラキドン酸（A R A）を含む、請求項 4 7 に記載の食料品又は栄養補助食品。

【請求項 4 9】

脂肪酸組成物を含む、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のためのヒト又は動物投与用の医薬組成物であって、

10

20

30

40

50

脂肪酸組成物が、少なくとも（全Z ω 3）－4，7，10，13，16，19－ドコサヘキサエン酸（DHA）及び（全Z ω 3）－5，8，11，14，17－エイコサペンタエン酸（EPA）を含み、脂肪酸組成物中のEPA：DHAの重量比が1：1乃至1：8であり、EPAとDHAの組み合わせが組成物の少なくとも60重量%を構成する、医薬組成物。

【請求項50】

EPAとDHAの組み合わせが、組成物において1：1乃至1：6のEPA：DHA重量比で存在する、請求項49記載の医薬組成物。

【請求項51】

EPAとDHAの組み合わせが、組成物において、1：1乃至1：5のEPA：DHA重量比で存在する、請求項49記載の医薬組成物。 10

【請求項52】

EPAとDHAの組み合わせが、組成物において、1：1乃至1：2.5のEPA：DHA重量比で存在する、請求項49記載の医薬組成物。

【請求項53】

EPAが組成物の10重量%を構成し、DHAが組成物の50重量%を構成する、請求項49記載の医薬組成物。

【請求項54】

EPAが組成物の20重量%を構成し、DHAが組成物の50重量%を構成する、請求項49記載の医薬組成物。 20

【請求項55】

組成物中の脂肪酸が、エステル化形態、エチルエステル形態、塩形態及び遊離酸形態、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つで存在する、請求項49乃至54のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項56】

組成物中の脂肪酸が、エチルエステル形態で存在する、請求項55に記載の医薬組成物。

【請求項57】

少なくともDHAが、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる、請求項49乃至56のいずれかに記載の医薬組成物。 30

【請求項58】

DHA及びEPAのうちの少なくとも1つが、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる、請求項49乃至56のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項59】

EPA及び／又はDHAのうちの少なくとも1部分が、海洋生物油、又は魚油から生成される、請求項49乃至56のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項60】

脂肪酸組成物が海洋生物油から生成される、請求項49乃至59のいずれかに記載の医薬組成物。 40

【請求項61】

脂肪酸組成物が、トリグリセリド形態のEPAとDHAの組み合わせから構成されている、請求項49乃至55又は57乃至60のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項62】

ヒト又は動物に経口投与される、請求項49乃至61のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項63】

1g乃至15g、又は2g乃至6gの脂肪酸組成物の1日投与量をヒトに提供する量で投与される、請求項49乃至62のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項64】

疾患が、アルツハイマー病である、請求項49乃至63のいずれかに記載の医薬組成物 50

。

【請求項 6 5】

疾患が、アミロイドーシス、パーキンソン病、及び慢性炎症性疾患続発性腎臓アミロイドーシスのうちの少なくとも1つである、請求項 4 9 乃至 6 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

疾患がクロイツフェルトーヤコブ病である、請求項 4 9 乃至 6 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

ヒトへの投与が、タンパク質原線維若しくはプラークの凝集体の形成を防止する、及び／又は堆積原線維を低減する、請求項 4 9 乃至 6 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

投与によって、アミロイド凝集体を低減する、タンパク質のミスフォールディングを防止する、及び／または A β タンパク質（アミロイド β タンパク質）の産生を減少する、請求項 4 9 乃至 6 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

脂肪酸組成物が、追加的に、アラキドン酸（ARA）、ドコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸及びオクタデカテントラエン酸、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つを含む、請求項 4 9 乃至 6 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

脂肪酸組成物が、追加的に、アラキドン酸（ARA）を含む、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

ヒト又は動物に投与する、アルツハイマー病の治療及び／又は予防のための医薬組成物であって、

少なくとも（全 $Z\omega 3$ ）-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸（EPA）と（全 $Z\omega 3$ ）-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸（DHA）の組み合わせを含む脂肪酸組成物を含み、脂肪酸組成物の EPA : DHA の重量比が 1 : 1 乃至 1 : 8 であり、EPA と DHA の組み合わせが組成物の少なくとも 60 重量%を構成する、

医薬組成物。

【請求項 7 2】

EPA と DHA の組み合わせが、組成物において、1 : 1 乃至 1 : 6 の EPA : DHA 重量比で存在する、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

組成物中の脂肪酸が、エステル化形態、エチルエステル形態、塩形態及び遊離酸形態、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つで存在する、請求項 7 1 又は 7 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

DHA 及び EPA のうちの少なくとも1つが、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる、請求項 7 1 乃至 7 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

EPA 及び／又は DHA のうちの少なくとも1部分が、海洋生物油、又は魚油から生成される、請求項 7 1 乃至 7 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7 6】

脂肪酸組成物が海洋生物油から生成される、請求項 7 1 乃至 7 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7 7】

脂肪酸組成物が、トリグリセリド形態の EPA と DHA の組み合わせから構成されてい

10

20

30

40

50

る、請求項 7 1 乃至 7 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

ヒト又は動物に経口投与される、請求項 7 1 乃至 7 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

1 g 乃至 15 g、又は 2 g 乃至 6 g の前記脂肪酸組成物の 1 日投与量をヒトに提供する量で投与される、請求項 7 1 乃至 7 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8 0】

ヒトへの投与が、タンパク質原線維若しくはプラークのミスフォールディングを防止する、及び／又は堆積原線維若しくはプラーク、すなわちアミロイドを低減する、請求項 7 1 乃至 7 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 8 1】

ヒト又は動物に投与する、アミロイドーシスの予防及び／又は治療のための医薬組成物であって、

少なくとも (全 Z ω 3) - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン酸 (DHA) 及び (全 Z ω 3) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン酸 (EPA) を含む脂肪酸組成物を含み、脂肪酸組成物の EPA : DHA の重量比が 1 : 1 乃至 1 : 8 であり、EPA と DHA の組み合わせが組成物の少なくとも 60 重量%を構成する、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は幾つかの態様を含む。本発明の第 1 の態様によると、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための新規医療品の使用が開示される。本発明の第 2 の態様によると、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための食料品又は栄養補助食品の使用が開示される。更に、本発明の第 3 の態様によると、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防方法が開示される。最後に、本発明の第 4 の態様によると、アルツハイマー病の治療及び／又は予防方法が開示される。上記の態様は、次の特徴のうちの少なくとも 1 つに基づいている：少なくとも (全 Z ω 3) - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む脂肪酸組成物、又は (全 Z ω 3) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン酸 (EPA) と (全 Z ω 3) - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン酸 (DHA) の組み合わせを含む脂肪酸組成物。

30

【背景技術】

【0002】

タンパク質の生物学的機能は、タンパク質フォールディングの過程中的そのアミノ酸配列により決定される、三次元構造に左右される。細胞がうまく機能するには、したがって健康維持において重要なのは、正常なフォールディングが必要とされる。タンパク質のミスフォールディング及び構造変化が疾患の発生及び進行の主な原因であることが、何種類の疾患によって見出されている (非特許文献 1)。

【0003】

タンパク質のミスフォールディングは、いわゆる原線維の形成をもたらす場合がある。タンパク質又はタンパク質フラグメントは、正常な可溶性形態から不溶性原線維又はプラークに変換され、多様な臓器に蓄積する。これらの凝集体の最終形態は、多くの場合、アミロイドとして知られている良好に画定された病理解剖学的外観を有する。

40

【0004】

独自で特徴的な天然のフォールドを持つタンパク質の範囲にもかかわらず、疾患状態で見出されるアミロイドの原線維は、その全体の外観が極めて類似している。前駆体タンパク質と呼ばれる、ヒトにおいて原線維構造の傾向を有するとして知られているタンパク質は、21 個の指数のリストを構成し (非特許文献 3)、その数は増加している。通常、原線維中のタンパク質は、タンパク質ではなくポリペプチドの範疇において、平均およそ 20 乃至 60 群の少数のアミノ酸から構成される。

50

【0005】

タンパク質は、通常、 α ヘリックスと β シートから構成される。しかしアミロイド原線維は、通常、 β シート材料しか含有せず、それにより、分子の物理的特性は親タンパク質と相違する。正常なタンパク質は、タンパク質分解により連続的な分解過程に付されるが、原線維の一つの非常に重要な特徴は、いったん形成されると、生理学的条件下では実質的に破壊されないという能力である。アミロイド原線維は、正常なタンパク質の構造を決定する側鎖の特定の相互作用によるのではなく、アミドとカルボニル基の主鎖との間の水素結合によって占められている。凝集状態からポリペプチド鎖を救出するためには分裂しなければならない、 β シートの多数の水素結合により誘導されるこの異常結合は、分解及び堆積組織からの適切な除去に対して高い抵抗性をもたらす。

10

【0006】

α ヘリックスにおいて、水素結合は、同じストランド内の側鎖基の間に存在するが、 β シートでは、結合は互いのストランドの間に存在する。第2の β 鎖が、同じタンパク質の異なる領域から又は異なる分子から来ることができるので、 β シートの形成は、通常、タンパク質オリゴマー化又は凝集により安定化される。この方法では、ミスフォールディングしたタンパク質は、自己会合し、組織損傷及び臓器不全を含む、多種多様な臓器中のアミロイド凝集体に堆積する。堆積過程における重要な部分は、原線維形成が起こる前に、前駆体タンパク質の臨界濃度が存在する必要があることである（非特許文献4）。また、アミロイド核が作り出されると直ぐに、アミロイド材料の凝集及び堆積過程が加速すると思われる。

20

【0007】

多くの前駆体タンパク質が、原線維変形を直接起こす傾向があるわけではない。しかし、前駆体タンパク質のペプチドフラグメントが親分子から分離する場合、そのようなペプチドは、凝集から保護するための安定した球状フォールドを有していない。タンパク質のフォールディングは、鎖のアミノ酸配列に固有の物理的特性の機能である。これらのいわゆる非共有相互作用は結合力が弱い、タンパク質内の多数の個別の接触が合わさって、正常なタンパク質フォールディングに有利な大きいエネルギー要因になる。最も重要な力は、疎水性相互作用であるが、上述した水素結合でさえも極めて重要である。さらに弱い力の例は、静電相互作用及びファンデルワールス力である。非共有相互作用数は、ある程度、タンパク質鎖長の機能であり、これは、ペプチドに対するタンパク質のセクションのスライシングが、非共有相互作用数の低下により、ペプチドの安定性が少なくすることを意味する。正常なフォールディング力はより弱いものであり、原線維の形成にとって好都合でありうる。

30

【0008】

正常なフォールディングにとって、また、安定した三次元構造の維持にとって、あまり知られていないが、かなり重要なことは、脂肪酸の共有結合によるタンパク質のアシル化である（非特許文献5）。タンパク質アルブミンが脂肪酸の幾つかの分子と結合できることは、十分に確立されている。ステアリン酸、パルミチン酸及びミリスチン酸などの飽和脂肪酸が、真核生物細胞のタンパク質に結合する主な脂肪酸である（非特許文献6）。放射標識脂肪酸を使用した研究によって、発明者たちは、それぞれの脂肪酸が、リシン、グリシン及びアルギニンなどの塩基性アミノ酸と相互作用する脂肪酸を有するタンパク質の異なるサブ集団を標識することを承知している。脂肪酸のカルボキシル基は、塩基性アミノ酸側鎖と塩架橋又は水素結合を形成する。全ての部位は、飽和脂肪酸を強制的にほぼ線状形態とみなす、異なる形状の円柱状疎水性チャンネルを有する。しかし、結合ポケットは、オレイン酸及びアラキドン酸などの不飽和脂肪酸を収容するのに十分な大きさである（非特許文献7）。

40

【0009】

興味深いことに、確立したアミロイドは、特定の量の脂肪酸も含有する。トランスチレチンから誘導されるアミロイドのメタノール抽出によって、約10%の乾燥質量が可溶性であり、脂質画分の存在を示している（非特許文献8）。ガスクロマトグラフィーは、上

50

述したもののような飽和脂肪酸と、また、パルミトオレイン酸、リノール酸、 α リノール酸及びアラキドン酸のような多価不飽和脂肪酸との混合物の存在を明らかにした。この形態の脂肪酸は、乳製品から及び種由来油と一緒に肉からの飽和脂肪に深く根差している近代的な西洋風の食事に典型的である。脂肪酸が、タンパク質の正常なフォールディングにおける機能を有することは、極めて明確である。脂肪酸がアミロイドにおいて見出される理由は不明であるが、興味深いことに、見出される脂肪酸は、我々の食事の脂肪と一致する。一つの仮説は、ポリペプチド又はタンパク質に結合している一部の脂肪酸がより弱い親和性を有し、そのことが鎖の安定性を乏しくし、したがって、原線維変形を起し易くするという想定に基づいている。

【0010】

アミロイド形成タンパク質の合成を遮断すると、アミロイド堆積を再吸収することができ、臓器機能を逆転することができる。アミロイドが形成される速度とその排除の速度との間に、微妙なバランスがあると思われる。したがって、前駆体（AA）を排除する必要はなく、臨界閾値より低いレベルにアミロイド形成タンパク質の濃度を低減することによって、アミロイドの再吸収を促進する可能性がありうる。正常な可溶性前駆体タンパク質からアミロイド原線維へ変換する機構の研究は、移行が研究室条件下で再現できるという事実によって有益である。インビトロ実験は、天然かつ完全にフォールディングしたタンパク質の、高度にアミロイド形成的な部分的にフォールディングした構造異性体への変換は、天然タンパク質を特定のリガンドで安定化することによって阻止できることを実証した（非特許文献9）。タウタンパク質（非特許文献10）及び島アミロイドポリペプチド（IAPP）（非特許文献11）などの天然前駆体タンパク質を使用する他の実験は、原線維及びアミロイドのアセンブリーに対する特定の脂肪酸の刺激作用を示した。試験した全ての長鎖脂肪酸は、アセンブリーをある程度増強したが、より大きな刺激は不飽和形態に付随した。両論文は、アラキドン酸、オレイン酸及びリノール酸などの多価不飽和脂肪酸、また、ミリスチン酸も、原線維及びアミロイド形成に対して顕著な効果を発揮したと結論づけた。したがって、我々の食事で一般的な不飽和脂肪酸は、原線維及びアミロイド形成を刺激することができ、同時に、アルツハイマー型認知症、2型糖尿病及び腎不全のような身体に障害を及ぼす疾患を誘発する危険性を増大すると思われた。

【非特許文献1】Zerovnik A. Eur J Biochem 2002 ; 269 :3362-3371

【非特許文献2】Merlini G and Belotti V. NEJM 2003 ; 349 : 583-596

【非特許文献3】Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid 2002 ; 9 : 197-200

【非特許文献4】McLaurin J, Yang D, Yip CM, et al. J Struct Biol 2000 ; 130 : 259-270

【非特許文献5】Schmidt MFG. Biochim. Biophys. Acta 1989; 988 : 411-426

【非特許文献6】McIlhinney RAJ, Cdadwixk JK, and Pelly SJ. Biochim. 1987 ; 244 : 109-115

【非特許文献7】Bhattacharya AA. J Mol Biol 2000; 303 : 721-732

【非特許文献8】Hermansen LF, Bergman T, J[delta]rnvall H, et al. Eur J Biochem 1995; 227 : 772-779

【非特許文献9】Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93 : 15051-15056

【非特許文献10】Wilson DM and Binder LI. Am J Pathol 1997 ; 150 : 2181- 2195)

【非特許文献11】Ma Z and Westermarck GT. Medical Dissertation No. 655, Linköping, Sweden 2001

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明に基づいて、幾つかの態様が添付の請求項において表されている。これらの態様は、以下の通りである。

1. アルツハイマー病、I g A腎症及びI I型糖尿病などのアミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための、新規医療品の使用。

2. アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための、食料品又は栄養補助食品の使用。

3. アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための方法。

4. 好ましくは、アミロイドとして知られている、原線維形成の防止及び／又は堆積原線維若しくはプラークの低減に起因する、アルツハイマー病の特定の治療方法。

【0012】

上記の態様は、以下の特徴のうちの少なくとも1つに基づいている。

・少なくとも(全Z ω 3)－4, 7, 10, 13, 16, 19－ドコサヘキサエン酸(DHA)を含む脂肪酸組成物。

・少なくとも(全Z ω 3)－4, 7, 10, 13, 16, 19－ドコサヘキサエン酸(DHA)と(全Z ω 3)－5, 8, 11, 14, 17－エイコサペンタエン酸(EPA)との組み合わせを含む脂肪酸組成物。

【0013】

本発明の第1の態様によると、本発明は、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための医療品の製造のための、少なくとも(全Z ω 3)－4, 7, 10, 13, 16, 19－ドコサヘキサエン酸(DHA)を含む脂肪酸組成物の使用に関する。本発明をもたらす研究から、驚くべきことに、本発明に従う脂肪酸組成物は、アミロイドとして知られている、いわゆる原線維又はプラークの形成を防止する、及び／又は堆積原線維若しくはプラークを低減することが見出された。更に、主にDHAを含有する本発明に従う脂肪酸組成物は、原線維の形成を最も効果的に防止及び／又は遅延すると思われ、ここでDHAはアンタゴニストとして作用しうる。同時に、少なくとも、2つの脂肪酸DHAとEPAの組み合わせを含有する脂肪酸組成物は、また、原線維形成に対して予防効果を示す。

【0014】

更に、本発明に従う治療は、原線維形成の傾向を予防的に低減することができ、また、確立したアミロイドの場合には治療的であることができる。

【0015】

更に、不都合な条件下では、タンパク質又はタンパク質フラグメントは、それらの正常な可溶性形態から、不溶性の原線維又はプラークに変換され、それらは、肝臓、腎臓、脾臓、脳、及び膵臓の β 細胞のような内分泌腺を含む多様な臓器に蓄積して、細胞及び組織に対して毒性作用を誘発する。これらの凝集体の最終形態は、多くの場合、アミロイドとして知られている良好に画定された病理解剖学的外観を有する。これが、アミロイドの堆積が関連する多くの臨床状態を記載するために、アミロイドーシスという用語を使用する理由である。したがって、本明細書で使用されるとき、用語「アミロイドーシス関連」疾患は、例えばアルツハイマー型認知症、I I型糖尿病、I g A腎症、慢性炎症性疾患続発性腎臓アミロイドーシス及びパーキンソン病などの、好ましくは原線維形成の結果としてのアミロイドの堆積が関連する臨床状態又は疾患を意味する。

【0016】

好適な実施態様において、本発明に従う脂肪酸組成物は、(全Z ω 3)－5, 8, 11, 14, 17－エイコサペンタエン酸(EPA)を更に含む。これは、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための、少なくとも、DHAとEPAの組み合わせを含む脂肪酸組成物を意味する。本明細書のより好適な実施態様において、本発明は、脂肪酸組成物中のEPA：DHAの重量比が1：Xであり、ここでXが1以上である、脂肪酸組成物の使用に関する。Xは整数又は非整数のうちの1つであることに留意すべきである。

【0017】

更に、前述したように、本発明の好適な効果は、DHAの豊富な脂肪酸組成物によって達成される。本明細書における用語「豊富」は、大体、DHA(非EPA)を主に含有する脂肪酸組成物及びDHAの量がEPA以上である脂肪酸組成物を包含する。更に、本明

細書における用語「量」は、脂肪酸組成物の重量又は容量に関連する。

【0018】

更に、所望の薬理学的及び／又は治療効果を、本発明に従う脂肪酸組成物によって達成することができる。

【0019】

本発明の好適な実施態様において、脂肪酸組成物中のEPA及びDHAは、組成物において、1：1乃至1：8のEPA：DHA比で存在する。より好適な実施態様において、脂肪酸組成物中のEPA：DHA比は、約1：1乃至1：6である。本発明の更なる実施態様において、脂肪酸組成物はDHA生成物である。

【0020】

更に、別の実施態様において、本発明に従う組成物中の脂肪酸は、エステル化形態、エチルエステル形態、塩形態及び遊離酸形態、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つで存在する。好適な実施態様において、脂肪酸組成物は、トリグリセリド形態のEPAとDHAの組み合わせから構成されている。

【0021】

別の実施態様において、少なくともDHAは、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる。更に、更なる実施態様において、少なくとも、DHAとEPAの組み合わせを含む脂肪酸組成物では、DHAとEPAのうちの少なくとも1つが、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる。したがって医療品又は医薬品には、例えば、DHA含有微生物油及び微生物由来DHA含有油と海洋生物由来EPA含有油との混合物のうちの少なくとも1つを含む脂肪酸組成物が含まれる。更に、本発明に従う脂肪酸組成物は、追加的に、アラキドン酸（ARA）、ドコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸及びオクタデカテントラエン酸、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つを含むこともできる。適切であれば、EPA及び／又はDHAのうちの少なくとも1部分は、海洋生物油、好ましくは魚油から生成される。更に、医療品の別の実施態様において、脂肪酸組成物は、魚油などの海洋生物油から生成される。

【0022】

本発明の特定の実施態様において、脂肪酸組成物は、少なくとも、トリグリセリド形態のEPAとDHAの組み合わせから構成されている。更に、脂肪酸組成物は、ヒト又は動物に好ましくは経口で投与されることが、指摘されるべきである。しかし、本発明に従う医療品は、任意の他の経路を介する投与のために生成することもでき、活性成分は、例えば、静脈内、皮下、筋肉内、鼻腔内、直腸内、腔内又は局所的に効果的に吸収され、利用されうる。

【0023】

別の実施態様において、前記脂肪酸組成物は、1 g乃至15 gの前記脂肪酸組成物の1日投与量をヒトに提供する量で投与される。好適な実施態様において、1日あたり2乃至10 gの前記脂肪酸組成物が投与され、より好適な実施態様では、2乃至8 gの前記脂肪酸組成物が投与される。本発明の医療品又は医薬組成物又は医薬調合剤は、当業者に周知である、不活性ビヒクル又は薬学的に許容されるアジュバント、担体、防腐剤などのような他の物質を含むこともできる。しかし、医療品は、ペット又はウマのような動物に投与することもできる。更に、医療品は、アミロイド防止剤又はアミロイド堆積減少剤のうちの少なくとも1つでありうることを、指摘されるべきである。

【0024】

本発明の別の実施態様において、本発明は、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための医療品の生成のための、ヒト又は動物への投与がタンパク質原線維若しくはプラークの凝集体の形成を防止する及び／又は堆積原線維を低減する、少なくとも（全Zω3）-4，7，10，13，16，19-ドコサヘキサエン酸（DHA）を含む脂肪酸組成物の使用に関する。

【0025】

更に、本発明の実施態様において、前記アミロイドーシス関連疾患は、アルツハイマー型認知症である。

【0026】

本発明の別の実施態様において、前記アミロイドーシス関連疾患は、I g A腎症である。本発明の特定の実施態様において、少なくともDHAとEPAの組み合わせを含む脂肪酸組成物は、I g A腎症の治療及び／又は予防に使用される。更に、本発明は、I g A腎症の治療及び／又は予防のための医療品の製造のための、ヒト又は動物への投与がタンパク質原線維若しくはプラークの凝集体の形成を防止する及び／又は堆積原線維を低減する、少なくともDHA又はEPA若しくはDHAの組み合わせの有効量を含む脂肪酸組成物の使用も包含する。

10

【0027】

本発明の別の実施態様において、本発明は、疾患がI I型糖尿病である、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための医療品の製造のための、少なくとも(全Zω3)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸(DHA)を含む脂肪酸組成物の使用に関する。好適な実施態様において、前記脂肪酸組成物は、I I型糖尿病の治療のために、(全Zω3)-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸(EPA)を更に含み、すなわち、少なくとも、EPAとDHAの組み合わせを含む脂肪酸組成物である。更に、特定の実施態様において、DHAの量は、EPAの量以上である。

【0028】

更に、本発明の別の実施態様において、アミロイドーシス関連疾患は、アミロイドーシス、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病などの海綿状脳症、嚢胞性線維症、炎症性疾患続発性腎臓アミロイドーシス及び腎アミロイドーシス、並びに心筋層及び神経組織におけるアミロイド堆積のうちの少なくとも1つである。

20

【0029】

本発明の第2の態様によると、本発明は、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための食料品又は栄養補助食品の製造のための、少なくとも(全Zω3)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸(DHA)を含む脂肪酸組成物の使用に関する。本発明をもたらす研究から、驚くべきことに、本発明に従う脂肪酸組成物は、アミロイドとして知られている、いわゆる原線維又はプラークの形成を防止する、及び／又は堆積原線維若しくはプラークを低減することが見出された。本発明の最も好適な効果が、少なくともDHAの使用又はDHAが豊富な脂肪酸組成物の使用によって、ここでも達成される。DHAは、原線維の形成を最も効果的に防止及び／又は遅延すると思われた。同時に、少なくとも、2つの脂肪酸DHAとEPAの組み合わせを含有する脂肪酸組成物は、また、原線維形成に対して予防効果を示す。更に、上記に従った使用は、前述したものと同一利点及び可能性をもたらす。本発明に従う治療は、原線維形成の傾向を予防的に低減することができ、また、確立したアミロイドの場合には治療的であることができる。「アミロイドーシス関連」疾患に関する定義は、本発明の食料品又は栄養補助食品に関する特許権の状態のためにも含まれる。

30

【0030】

アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のために食料品を製造及び販売する一つの利点は、そのような食料品が人々により容易に入手できることである。予防的な目的で、人々は、好ましくは、製品又は栄養補助食品を健康食品店及び／又はスーパーマーケットで購入し、医師の診察を受ける必要がない。

40

【0031】

特定の実施態様において、本発明は、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための食料品又は栄養補助食品の製造のための、少なくとも(全Zω3)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸(DHA)及び(全Zω3)-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸(EPA)を含む脂肪酸組成物の使用に関する。

【0032】

本発明のより好適な実施態様において、本発明は、脂肪酸組成物中のEPA:DHAの

50

重量比が1：Xであり、ここでXが1以上である、脂肪酸組成物の使用に関する。Xは整数又は非整数のうちの1つであることに留意すべきである。更に、重量低減に関する本発明の好適な効果は、DHAの豊富な脂肪酸組成物によって達成される。本明細書における用語「豊富」は、大体、DHA（非EPA）を主に含有する脂肪酸組成物及びDHAの量がEPA以上である脂肪酸組成物を包含する。更に、本明細書における用語「量」は、脂肪酸組成物の重量又は容量に関する。

【0033】

更に、所望の薬理学的及び／又は治療効果は、本発明に従う脂肪酸組成物によって達成することができる。

【0034】

本発明の別の好適な実施態様において、脂肪酸組成物中のEPA及びDHAは、組成物において、1：1乃至1：8のEPA：DHA比で存在する。より好適な実施態様において、脂肪酸組成物中のEPA：DHA比は、約1：1乃至1：6である。本発明の特定の実施態様において、脂肪酸組成物はDHA生成物である。

【0035】

更に、別の実施態様において、本発明に従う組成物中の脂肪酸は、エステル化形態、エチルエステル形態、塩形態及び遊離酸形態、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つで存在する。好適な実施態様において、脂肪酸組成物は、トリグリセリド形態のEPAとDHAの組み合わせから構成されている。

【0036】

更に、別の実施態様において、少なくともDHAは、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる。好適な実施態様において、少なくとも、DHAとEPAの組み合わせを含む脂肪酸組成物では、DHAとEPAのうちの少なくとも1つが、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる。したがって食料品又は栄養補助食品には、例えば、DHA含有微生物油及び微生物由来DHA含有油と海洋生物由来EPA含有油との混合物のうちの少なくとも1つを含む脂肪酸組成物が含まれる。更に、本発明に従う脂肪酸組成物は、追加的に、アラキドン酸（ARA）、ドコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸及びオクタデカテントラエン酸、若しくはこれらの誘導体、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つを含むこともできる。適切であれば、EPA及び／又はDHAのうちの少なくとも1部分は、海洋生物油、好ましくは魚油から製造される。更に、食料品又は栄養補助食品の別の実施態様において、脂肪酸組成物は、魚油などの海洋生物油から生成される。

【0037】

本発明の好適な実施態様において、脂肪酸組成物は、少なくとも、トリグリセリド形態のEPAとDHAの組み合わせから構成されている。更に、脂肪酸組成物は、ヒト又は動物に好ましくは経口で投与されることが、指摘されるべきである。しかし、本発明に従う食料品又は栄養補助食品は、前述したように、他の任意の経路を介した投与のために製造することもできる。

【0038】

本発明の特定の実施態様において、食料品又は栄養補助食品は、カプセルの形態である。好ましくは、カプセルは風味付けされている。より好ましくは、カプセルは、風味付けされたゼラチンカプセルである。この実施態様は、カプセルと封入された脂肪酸組成物の両方が風味付けされているカプセルも包含する。上述したようにカプセルの風味付けによって、カプセルはユーザーに対しより魅力的になる。

【0039】

別の好適な実施態様において、前記脂肪酸組成物は、1 g乃至15 gの前記脂肪酸組成物の1日投与量をヒトに提供する量で投与される。より好適な実施態様において、1日あたり2乃至10 gの前記脂肪酸組成物が投与され、最も好適な実施態様では、2乃至8 gの前記脂肪酸組成物が投与される。本発明に従う食料品又は栄養補助食品は、当業者に周

10

20

30

40

50

知である、不活性ビヒクル又は薬学的に許容されるアジュバント、担体、防腐剤などのような他の物質を含むこともできる。また、食料品又は栄養補助食品でさえも、ペット又はウマなどの動物に投与することができる。更に、食料品又は栄養補助食品は、アミロイド防止剤又はアミロイド堆積減少剤のうちの少なくとも1つでありうることで、指摘されるべきである。

【0040】

特定の実施態様において、本発明は、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための医療品の生成における、ヒト又は動物への投与がタンパク質原線維若しくはプラークの凝集体の形成を防止する及び／又は堆積原線維を低減する、少なくとも（全 ω 3）-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸（DHA）を含む脂肪酸組成物の使用に関する。更に、別の実施態様において、前記アミロイドーシス関連疾患は、アルツハイマー型認知症又はアルツハイマー病である。アルツハイマーという用語には、アルツハイマー病の危険性のある又はその症状を示す人も含まれる。

10

【0041】

更に、好ましくはアルツハイマー病又はパーキンソン病を予防するために食料品を販売する一つの利点は、食料品が、人々が将来これらの疾患を発症しないように助ける可能性があることである。

【0042】

また、本発明の別の実施態様において、前記アミロイドーシス関連疾患は、IgA腎症である。本発明の好適な実施態様において、少なくともDHAとEPAの組み合わせを含む脂肪酸組成物は、IgA腎症の治療及び／又は予防に使用される。更に、本発明は、IgA腎症の治療及び／又は予防のための食料品又は栄養補助食品の製造のための、ヒト又は動物への投与が好ましくはタンパク質原線維若しくはプラークの凝集体の形成を防止する及び／又は堆積原線維を低減する、少なくともDHAの、又はEPA若しくはDHAの組み合わせの有効量を含む脂肪酸組成物の使用も包含する。

20

【0043】

本発明の他の実施態様において、本発明は、疾患がII型糖尿病である、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための食料品又は栄養補助食品の製造のための、少なくとも（全 ω 3）-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸（DHA）を含む脂肪酸組成物の使用に関する。好適な実施態様において、前記脂肪酸組成物は、II型糖尿病の治療のために、（全 ω 3）-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸（EPA）を更に含み、すなわち、少なくとも、EPAとDHAの組み合わせを含む脂肪酸組成物である。更に、特定の実施態様において、DHAの量はEPA以上である。

30

【0044】

更に、本発明の別の実施態様において、アミロイドーシス関連疾患は、アミロイドーシス、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病などの海綿状脳症、嚢胞性線維症、炎症性疾患続発性腎臓アミロイドーシス、腎アミロイドーシス、並びに心筋層及び神経組織におけるアミロイド堆積のうちの少なくとも1つである。

【0045】

本発明の第3の態様によると、本発明は、少なくとも（全 ω 3）-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸（DHA）を含む脂肪酸組成物の有効量をヒト又は動物に投与する、アミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための方法に関する。本明細書において、「有効量」は、脂肪酸組成物の治療上又は薬学的に活性な量も包含する。この表現は、所望の薬理学及び／又は治療効果をもたらす前記脂肪酸組成物の用量に関する。上記に記載された所望の薬理学及び／又は治療効果は、本発明に従う脂肪酸組成物によって達成することができる。本発明をもたらす研究から、驚くべきことに、本発明に従う脂肪酸組成物は、アミロイドとして知られている、いわゆる原線維又はプラークの形成を防止する、及び／又は堆積原線維若しくはプラークを低減することが見出された。

40

50

【0046】

本発明の好適な実施態様において、脂肪酸組成物は、(全 ω 3)－5, 8, 11, 14, 17－エイコサペンタエン酸(EPA)を更に含む。より好適な実施態様において、脂肪酸組成物中のEPA: DHAの重量比は1: Xであり、ここでXは1以上である。本発明の最も好適な効果が、少なくともDHAの使用又はDHAが豊富な脂肪酸組成物の使用によって、ここでも達成される。同時に、少なくとも、2つの脂肪酸DHAとEPAの組み合わせを含有する脂肪酸組成物は、また、原線維形成に対して予防効果を示す。更に、この方法は、前述したものと同一利点及び可能性をもたらす。したがって、上記に記載された実施態様も、アルツハイマー病、IgA腎症、II型糖尿病、アミロイドーシス、パーキンソン病、慢性炎症性疾患続発性腎臓アミロイドーシス及びクロイツフェルトーヤコブ病などのアミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防に関する本発明の方法に含まれる。

10

【0047】

本発明の第4の態様によると、本発明は、少なくとも(全 ω 3)－5, 8, 11, 14, 17－エイコサペンタエン酸(EPA)と(全 ω 3)－4, 7, 10, 13, 16, 19－ドコサヘキサエン酸(DHA)の組み合わせを含む脂肪酸組成物をヒト又は動物に投与する、アルツハイマー病の治療及び／又は予防のための方法に関する。好ましくは、患者への投与は、タンパク質原線維の凝集体の形成を防止する又はタンパク質若しくはフラグメントのミスフォールディングを防止する、及び／又はアミロイドの堆積を減少させる。

20

【0048】

本発明に従うアルツハイマー病の好適な治療方法において、疾患は、アミロイドの堆積によって引き起こされる。本発明の特定の実施態様において、アルツハイマー病を治療する方法は、疾患に罹患しているヒトに、アミロイド堆積減少剤のアルツハイマー病緩和有効量を投与することに関する。好ましくは、アミロイド堆積減少剤は、脂肪酸DHAとEPAの組み合わせを少なくとも1つ含む脂肪酸組成物である。

【0049】

本発明の別の実施態様において、この実施態様は、好ましくはアミロイドーシスにより引き起こされるアルツハイマー病の治療及び／又は予防のための薬剤又は栄養補助食品の製造のための、ヒト又は動物への投与がアミロイドの堆積の防止又は低減をもたらす、少なくとも、DHAとEPAの組み合わせを含む脂肪酸組成物の使用に関する。本発明の特定の実施態様では、脂肪酸のDHAとEPAが、約1: 2乃至2: 1の重量比で存在する、少なくとも70%の不飽和 ω 3脂肪酸を含む脂肪酸組成物である。更に、本発明のより好適な実施態様において、本発明は、脂肪酸組成物中のEPA: DHAの重量比が1: Xであり、ここでXは1以上である、脂肪酸組成物の使用に関する。Xは整数又は非整数のうちの1つであることに留意すべきである。更に、本発明の好適な効果は、DHAの豊富な脂肪酸組成物によって達成される。本明細書における用語「豊富」は、大体、DHA(非EPH)を主に含有する脂肪酸組成物及びDHAの量がEPA以上である脂肪酸組成物を包含する。更に、本明細書における用語「量」は、脂肪酸組成物の重量又は容量に関する。更に、所望の薬理学及び／又は治療効果を、本発明の脂肪酸組成物によって達成することができる。

30

40

【0050】

別の実施態様において、本発明に従う組成物中の脂肪酸は、エステル化形態、エチルエステル形態、塩形態及び遊離酸形態、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つで存在する。好適な実施態様において、脂肪酸組成物は、トリグリセリド形態のEPAとDHAの組み合わせから構成されている。更に、更なる実施態様において、DHA及びEPAのうちの少なくとも1つは、植物、微生物及び動物由来、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つから得られる。したがって医療品又は医薬品には、例えば、DHA含有微生物油及び微生物由来DHA含有油と海洋生物由来EPA含有油との混合物のうちの少なくとも1つを含む脂肪酸組成物が含まれる。更に、本発明に従う脂肪酸組成物

50

は、追加的に、アラキドン酸（ARA）、ドコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸及びオクタデカテントラエン酸、又はこれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つを含むこともできる。適切であれば、EPA及び／又はDHAのうちの少なくとも1部分は、海洋生物油、好ましくは魚油から生成される。適切であれば、脂肪酸組成物は、魚油などの海洋生物油から生成される。

【0051】

本発明の好適な実施態様において、脂肪酸組成物は、少なくとも、トリグリセリド形態のEPAとDHAの組み合わせから構成されている。更に、脂肪酸組成物は、ヒト又は動物に好ましくは経口で投与されることが、指摘されるべきである。しかし、本発明に従う脂肪酸組成物は、任意の他の経路を介する投与のために製造することもでき、活性成分は、例えば、静脈内、皮下、筋肉内、鼻腔内、直腸内、腔内又は局所で効率的に吸収され、利用されうる。

10

【0052】

別の好適な実施態様において、前記脂肪酸組成物は、1g乃至15gの前記脂肪酸組成物の1日投与量をヒトに提供する量で投与される。より好適な実施態様において、1日あたり2乃至10gの前記脂肪酸組成物が投与され、最も好適な実施態様では、2乃至8gの前記脂肪酸組成物が投与される。また、本発明に従う調合剤は、当業者に周知である、不活性ビヒクル又は薬学的に許容されるアジュバント、担体、防腐剤などのような他の物質を含むこともできる。更に、脂肪酸混合物又は組成物は、アミロイド防止剤及び／又はアミロイド堆積減少剤のうちの少なくとも1つでありうるということが、指摘されるべきである。また、本発明は、いわゆる原線維若しくはプラークの形成をもたらす場合があるタンパク質若しくはフラグメントのミスフォールディングの防止による、及び／又はアミロイドの堆積を減少することによる、アルツハイマー病の治療方法にも関連し、ここで本発明の脂肪酸組成物は、ヒトに投与される。

20

【0053】

最後に、本発明の第5の態様によると、本発明は、少なくとも（全Z ω 3）-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸（DHA）を含む脂肪酸組成物をヒト又は動物に投与する、アミロイドーシスの予防及び／又は治療のための方法に関する。

【0054】

本発明の好適な実施態様において、脂肪酸組成物は、（全Z ω 3）-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸（EPA）を更に含む。更に、本発明の特定の実施態様において、脂肪酸組成物中のEPA：DHAの重量比は1：Xであり、ここでXは1以上である。本発明をもたらす研究から、原線維凝集体の形成の阻害又は防止に関して最も好適な効果は、少なくともDHAを含有する脂肪酸組成物によって達成されることが見出された。更に、DHAの量がEPA以上である、少なくともDHA及びEPAを含む脂肪酸組成物も、原線維形成に対して予防効果を示す。したがって、この方法は、前述したものと同じ利点をもたらす。更に、前記に記載された実施態様は、アミロイドーシスの治療方法も包含する。最後に、本発明は、また、原線維、プラーク又はアミロイド凝集を防止するために、少なくともDHAを、好ましくは、少なくとも、DHAとEPAの組み合わせを含む脂肪酸組成物の使用も包含する。

30

40

【0055】

本明細書で使用されるとき、アミロイドーシス関連状態又は疾患には、少なくとも、アルツハイマー病又は認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病などの海綿状脳症、嚢胞性線維症、I I型糖尿病、腎アミロイドーシス、IgA腎症、並びに心筋層及び神経組織におけるアミロイド堆積が含まれる。これらの疾患は、散発性であるか、遺伝的であるか、又はさらには感染性であることができ、遺伝性の形態がもっと早期に現れる場合でさえも、多くの場合、晩年期にしか発生しない。それぞれの疾患は、特定のタンパク質に関連し、これらのタンパク質の凝集体は、疾患に関連する病理状態の直接の起点であると思われる。更に、本発明の脂肪酸組成物を投与することによる治療及び／又は予防には、アミロイド凝集体の低減による治療、いわゆる原線維若しく

50

はプラークの形成をもたらす場合があるタンパク質のミスフォールディングの防止、A β タンパク質（アミロイド β タンパク質）の産生の減少による治療、並びにタンパク質原線維、凝集体若しくはプラークの形成を阻害する又は遅くすることによる予防及び／又は治療のうちの少なくとも1つを挙げることによる。更に、本発明は、本発明に従う脂肪酸組成物を投与することによる、原線維の蓄積又は形成の防止も包含する。

【0056】

また、本明細書で使用されるとき、用語「治療」は、治癒又は緩和目的を有する治療と、アミロイドーシス関連疾患の治療が急性的又は慢性的に行えることの両方を意味する。慢性的治療とは、数週間又は数年間続く治療を意味する。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【0057】

研究及び実施例において、添付の図面が参照され、ここで図はインビトロ、またインビボで実施された研究に関する。研究は、少なくともDHAを含む脂肪酸組成物による処置が、原線維及びアミロイド形成を防止することを実証するために実施した。本明細書において添付の図面が参照される。

【0058】

本発明の幾つかの好適な実施態様を、DHAの豊富な脂肪酸組成物がアミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防に効果的であること実証するために、実施した。

【0059】

原線維形成は、前駆体タンパク質のミスフォールディングの結果である。正常な三次元構造を形成するこの異常な挙動の理由は、完全に解明されていない。背景技術において考察したように、心血管疾患及び癌を予防するために栄養士によって頻繁に推奨されている一般的な多価不飽和脂肪酸が、実際は前駆体タンパク質のミスフォールディングの傾向を増加し、それによって、アミロイドの堆積を誘発していると思われる。しかし、本発明は、別の海洋生物長鎖多価不飽和脂肪酸、すなわちドコサヘキサエン酸（DHA）が、驚くべきことに、IAPPの自発的な原線維形成の時間を延長することによりアミロイド形成に対して予防効果を示すと思われることを示す結果を開示する。

20

【0060】

本発明は、1つの合成前駆体タンパク質、合成IAPP、自発形成原線維による実験、並びにヒトIAPPを産生するトランスジェニック動物からの脾臓による半ビボ実験の結果を開示する。本発明は、また、臓器アミロイドが炎症促進性化合物、すなわち硝酸銀の注入により誘発される、動物におけるインビボ実験の結果も開示する。このペプチドを、海洋生物由来の遊離脂肪酸と共にインキュベートし、アミロイド原線維の形成を刺激することが知られているオレイン酸及びリノール酸のような脂肪酸と、原線維形成に対する効果を比較した。更に、本発明は、ヒトIAPPを産生し、かつ β 細胞アミロイドを自発形成するトランスジェニックマウスから脾臓を用意し、オレイン酸及びドコサヘキサエン酸と共にインキュベートした、半ビボモデルにおける実験の結果も開示する。

30

【0061】

炎症性疾患が、続発性アミロイドと呼ばれる状態である、異なる臓器においてアミロイドが発生する高い危険性を作り出すことは、十分に確立されている。硝酸銀をマウスに毎週注入して、極度炎症の状態を作り出した。異なる動物群を、EPAX1050（高DHA ω 3油）、純粋DHA（濃度97%）又はオリーブ油（オレイン酸約80%含有）で処置した。対照群には、標準固形飼料を与えた。

40

【0062】

第1の好適な実施態様では、異なる ω 3調合剤の原線維形成に対する効果を研究した。

【0063】

第2の実施態様では、DHAの豊富な脂肪酸組成物、EPAX2050（高 ω 3油）、少なくとも、DHAとEPAの組み合わせ（K85：およそ460mgのEPAと375mgのDHA）を含む油、及びオリーブ油の、脾臓中のアミロイド原線維の堆積に対する効果を研究した。

50

【0064】

第3の実施態様では、硝酸銀の皮下注入により誘発された続発性アミロイドを有する動物における、EPAX1050、DHA又はオレイン酸による治療の効果を研究した。アミロイドの堆積を、通常の固形飼料を与えた動物でモニタリングした。硝酸銀注入の25週間後、有意なアミロイドの堆積が、対照動物の臓器で確立された。次に実験を中止し、全ての動物を殺処理し、脾臓をアミロイド堆積のために検査した。

【0065】

実施例

原線維形成に対するインビトロ実験

第1の研究では、異なる ω 3調合剤の原線維形成に対する効果を研究した。インビトロ原線維形成実験を、小型ガラス試験管で実施した。脂肪酸を100%エタノールに10mMの濃度で溶解することによって、エタノール中の溶解脂肪酸の保存溶液を調製した。同じ量の濃NaOHと混合した後、エタノールの最終濃度は3%であった。下表の脂肪酸又は脂肪酸組成物を試験した。

【0066】

【表1】

脂肪酸	モル重量	10mM含有
リノール酸 (ダイズ油)	278	27.8 mg
オレイン酸 (オリーブ油)	280	28.0 mg
EPAX DHA濃縮物、EPAX2050 (約500mg DHA/g及び約200mg EPA/g)	301	30.1 mg
EPAX4510 (約450mg EPA/g)	318	31.8 mg
EPA95 (約950mg EPA/g)	302	30.2 mg
K85 (約465mg EPA/g及び約375mg DHA/g)	314	31.4 mg
対照合成IAPP+エタノール		

【0067】

合成前駆体タンパク質、合成IAPP自発形成原線維を、10mg/mlの濃度でジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した。25 μ Mを、蒸留水中の濃度125 μ Mの各脂肪酸と、共にインキュベートした。50%エタノール中の2%酢酸ウラニルで陰性造影した後、それぞれの試料の1 μ lのアリコートをし、5、10、20、30、60、90、120、150、180、210及び240分後に電子顕微鏡で分析した。原線維の形成を、電子顕微鏡分析で観察し、30分実験で0乃至5、240分試験で1乃至2のスコアを任意に記録した。図1は、30分実験の間の ω 3調合剤の原線維形成を示す。主にDHA、EPAX2050を含有する ω 3濃縮物は、原線維の自発形成を最も効果的に防止又は遅延すると思われる。更に、図2は、原線維防止DHA濃縮EPAX2050と比較した、最も顕著な原線維誘発効果を有する脂肪酸調合剤、オリーブ油及びダイズ油の間の原線維形成を示す。また、原線維誘発は、DHA濃縮物の原線維予防効果を定量化するために、240分でも追跡した。図3は、異なる ω 3調合剤と比較して、原線維形成に対する予防効果は、実験において最大150分まで明白であったことを示す。同様の防止を、オリーブ油及びダイズ油と比較した、DHA濃縮による実験で得た(図4参照)。

【0068】

したがって、この研究は、DHAの豊富な脂肪酸組成物が原線維又はプラーク形成の防止をもたらすことを示す。更に、DHAは、原線維阻害剤として作用すると思われる。同時に、本発明は、好ましくはDHAの量がEPA以上である、少なくともDHAとEPA

の組み合わせを含む生成物の原線維形成に対する予防効果も示す。この結果は、ダイズ油及びオリーブ油と比較して、海洋生物由来 ω 3生成物の、原線維形成に対する特定の予防効果も示唆している。

【0069】

臍島におけるアミロイド形成についてのインビトロ実験

第2の研究では、オリーブ油、高DHA ω 3油、及びEPAの量がDHA以上である、少なくともDHAとEPAを含む組成物の、アミロイド堆積に対する予防効果を研究した。

【0070】

ヒトIAPP遺伝子を担持する遺伝子導入マウスを使用して、臍島におけるアミロイド原線維の堆積を研究することができる(11)。したがって、トランスジェニックマウスから単一の臍島を単離し、培養した。臍臓を無菌状態で取り出し、ハンクス平衡塩類溶液に入れ、細かく切断した。組織の小切片を、37℃の水浴中でコラゲナーゼにより10分間酵素的に消化した。島は、顕微鏡下で個別に選択した。続いて、10%ウシ胎児血清、ペニシリン(100U/ml)、ストレプトマイシン(1.1mg/ml)及び22.0mMグルコースを補充したRPMI1640培地を含有する24ウェル細胞クラスターにより、37℃で5%一酸化炭素を含有する加湿空気中で一晚培養した。

【0071】

500 μ Mのオリーブ油、高DHA ω 3油(EPA X 2050)及びK85油、並びに1%脂肪酸無含有アルブミンをウェルに加え、島をRPMI1640培地で2週間培養した。それぞれのウェルに約60個の島が存在した。保存溶液からのコンゴレッドをウェルに加え、光学顕微鏡を使用して島を検査した。アミロイドの堆積をコンゴレッドで染色し、一方、他の細胞材料は染色しなかった。

【0072】

異なる島群間で生存に関して差は観察されなかった(下表)。

【0073】

【表2】

脂肪酸	生存島の数	
	出発	終了
EPAX2050	60	50
K85	60	52
オリーブ油	65	54

【0074】

この研究の結果は、オリーブ油溶液中でインキュベートした細胞島の4乃至5%がコンゴレッドで染色されたことを示し、細胞内アミロイド堆積を示している。驚くべきことに、高DHAと共に、またK85濃縮物と共にインキュベートした島の細胞の1%しかコンゴレッドで染色されず、アミロイド堆積に対する予防効果を示している。しかし、DHAが豊富な生成物、EPA X 2050 TGは、K85(EPA $\geq$ DHA)と比較してより強力な効果を示した。加えて、この研究の結果は、少なくともDHAを含む脂肪酸組成物の影響を受けたアミロイドーシス関連疾患の予防及び治療を支持する効果を確認する。

【0075】

硝酸銀注入により誘発された動物における続発性アミロイドーシス

続発性アミロイドーシスは、硝酸銀などの炎症性攻撃誘発を与えた、マウスにおいて誘発することができる。このことを以下で研究した。

【0076】

雌NMR1マウスに、0.3mlの1%硝酸銀溶液を1週間に1回、25週間皮下注入した。動物には、毎日の総カロリーの55%の脂肪含有量を有する主にヒマワリ油を含有する高脂肪食餌を与えた。それぞれ6匹からなる3群には、異なる ω 3脂肪酸濃縮物(介入群)又は約78%のオレイン酸を含有する標準オリーブ油(オレイン酸群)を与えた。

介入群では、15%の脂肪含有量が、97%のドコサヘキサエン酸（DHA群）、又は10%のEPA及び50%のDHAを含有するEPAX1050TG（EPAX群）に変換した。

【0077】

【表3】

DHA群 n=6	EPAX群 n=6	オレイン酸群 n=6
DHA97%濃縮物	10%EPA, 50%DHA	78%のオレイン酸
15%の総脂肪	15%の総脂肪	15%の総脂肪

10

【0078】

研究が完了した後、マウスを殺処理し、脾臓を収集した。アミロイドを示すために、それぞれの脾臓の半分を2枚のガラススライドの間でつぶし、両方のスライドに均一に塗り、室温で一晩風乾し、一方、脾臓の別の半分を10%緩衝中性ホルマリン溶液で固定し、パラフィン中に包埋した。

【0079】

風乾塗沫材料及びホルマリン固定化材料からの10μm厚切片を、アミロイドのために、特定の染料アルカリコンゴレッドにより染色した。スライドを、アミロイドに特異性のある、鮮緑色複屈折の交差偏光で検査した。材料の評価をコード化されたスライドで実施した。

20

【0080】

アミロイドは、オレイン酸を与えたマウス5匹のうち3匹、DHAを与えたマウス6匹のうち1匹、EPAXを与えたマウス5匹のうち1匹における脾臓に現れた（下表）。2匹の動物が研究中に死亡した。

【0081】

【表4】

DHA群 n=6	EPAX群 N=5	オレイン酸群 n=5
動物の1/6が アミロイドを 有する	動物の1/5が アミロイドを 有する	動物の3/5が アミロイドを 有する

30

【0082】

続発性アミロイドーシスは、DHA又はEPAXを与えたマウスと比較すると、オレイン酸食餌を与えたマウスにおいて高度に発生したことが、明白に見ることができる。

40

【0083】

しかし、それぞれの研究で残っている動物の数が少ないので、DHAとEPAX群間で最終的な結果を出すことができなかった。

【0084】

考察

上記に表した研究において、合成前駆体タンパク質IAPP自発形成原線維を、ω3シリーズ、並びにω6及びω9の一連の脂肪酸と共にインビトロでインキュベートした。主にDHAを含有するω3濃縮物は、原線維の自発形成を防止又は遅延すると思われ、一方、ω6（ダイズ油）及びω9（オリーブ油）脂肪酸は、原線維形成を引き起こすと思われた。後者のパターンは、前の実験（10、11）から知られている。しかしDHAの予防

50

効果は、予測されない知見である。他の ω 3脂肪酸は、 ω 6及び9油と比較して、いくらかの予防効果が観察されたとしても、DHAと同じ効果を有することはなかった。更に、トランスジェニックIAPP産生マウスからの島のインビトロモデルにおけるアミロイドでは、DHA、また別の高 ω 濃縮物K85も、 ω 9オリーブ油と比較して、有意に少ない程度でアミロイド堆積を誘発した。

【0085】

同時に、本発明は、好ましくはDHAの量がEPA以上である、少なくともDHAとDPAの組み合わせを含む生成物の原線維形成に対する予防効果も示す。

【0086】

アミロイド堆積の予防効果は、硝酸銀誘導続発性アミロイドーシスを有する動物に、異なる脂肪酸又は脂肪酸組成物を与えることによって、インビボで示すこともできる。25週間の治療後、EPAX1050又はほぼ純粋なDHAを与えた動物では、オレイン酸を与えた動物と同程度のアミロイドは発生しなかった。事実、オレイン酸群の3匹の動物と比較して、硝酸銀注入後、DHA群（EPAX1050及び純粋なDHA）では1匹の動物でしかアミロイドは発生しなかった。使用した動物の数が統計的評価には少なすぎるとしても、DHA又は高DHA濃縮物は、アミロイドの発生を防止すると思われるという意味において、傾向はかなり明白である。インビトロ誘導データとインビボデータの一致度は著しく、疾患などに対する新規治療様式を示す。

【0087】

本発明の知見は、アミロイド堆積により引き起こされる疾患の新規治療様式を示す。治療は、原線維形成の傾向を予防的に低減することができ、また、確立したアミロイドの場合には治療的であることができる。

【0088】

最後に、この結果は、例えばアルツハイマー病、IgA腎症及びII型糖尿病などのアミロイドーシス関連疾患の治療及び／又は予防のための、少なくともDHAを含む脂肪酸組成物を含む、医療品、医薬組成物、食料品又は栄養補助食品の使用を強力に支持する。

【0089】

本発明は、示された実施態様及び実施例に限定されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【0090】

【図1】30分間の ω 3調合剤の原線維形成を示す。

【図2】原線維防止DHA濃縮EPAX2050（およそ20%のEPAと50%のDHAを含む）と比較した、ダイズ油及びオリーブ油の間の最も顕著な原線維誘発効果を有する脂肪酸調合剤の原線維形成を示す。

【図3】異なる ω 3調合剤と比較した、少なくとも最大150分の、原線維形成に対する予防効果を示す。

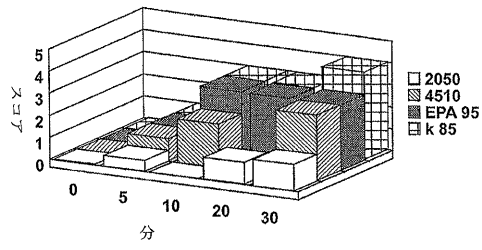
【図4】オリーブ油及びダイズ油と比較した、DHA濃縮物による原線維形成に対する効果を示す。

10

20

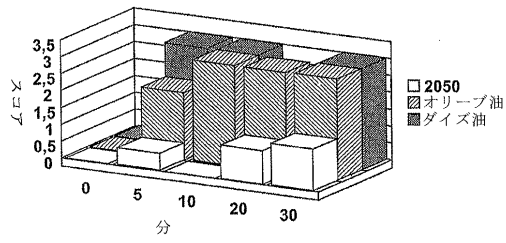
30

【図 1】

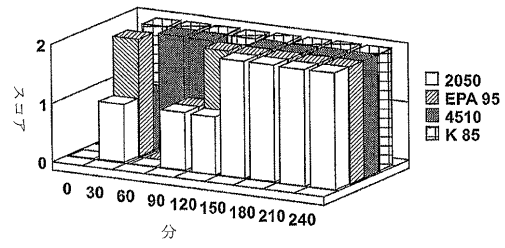
 ω 3FA誘発原線維(30分)

【図 2】

高速及び遅効原線維誘発剤(30分)

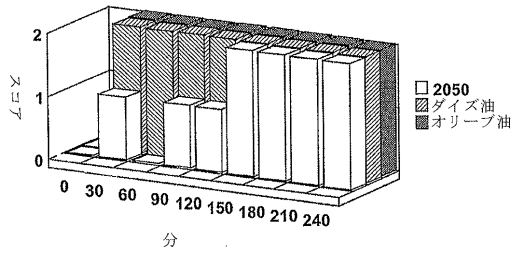


【図 3】

 ω 3FA誘発原線維

【図 4】

高速及び遅効原線維誘発剤



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 2 3 L 1/30 Z
			A 2 3 L 1/30 A
			A 2 3 L 1/30 B

(74)代理人 100119183
弁理士 松任谷 優子

(74)代理人 100114465
弁理士 北野 健

(74)代理人 100156915
弁理士 伊藤 奈月

(72)発明者 ブリフン, モルテン
ノルウェー国 エヌー3060 スヴェルヴィック, ストルガテン 43

(72)発明者 スレッテン, クヌート
ノルウェー国 エヌー0367 オスロ, マヨルステュヴァイエン 15

(72)発明者 ウェスターマーク, トルステンズドッター, グニラ
スウェーデン国 エスー590 41 リムフォーサ, オッフエン リリユクーレン

(72)発明者 ウェスターマーク, ペル, オロフ
スウェーデン国 エスー590 41 リムフォーサ, オッフエン リリユクーレン

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表平08-511533 (JP, A)
国際公開第96/040106 (WO, A1)
特表2002-536294 (JP, A)
特表2002-535355 (JP, A)
特開平08-143454 (JP, A)
特開平07-268385 (JP, A)
特表平09-511533 (JP, A)
矢澤 一良, シンポジウムS5 関連領域に学ぶ(1) 予防医学を目指すヘルスフードの役割
ーEPAとDHAについてー, 臨床病理, 2004年, vol.52, no.3, p.249-253
HORROCKS, L. A. et al, Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA), PHARMACOLOGICAL
RESEARCH, 1999年, vol.40, no.3, p.211-225

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/202
A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 31/232
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00
A 2 3 L 1/30
A 2 3 L 1/30

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)