(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4071823号
(P4071823)

(45)発行日　平成20年4月2日(2008.4.2)　(24)登録日　平成20年1月25日(2008.1.25)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/22	(2006.01)	A61K	31/22
A61K 31/23	(2006.01)	A61K	31/23
A61K 31/718	(2006.01)	A61K	31/718
A61K 47/36	(2006.01)	A61K	47/36
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00

請求項の数 22　(全 29 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7-514114
(86)(22)出願日　平成6年11月17日(1994.11.17)
(65)公表番号　特表平9-505060
(43)公表日　平成9年5月20日(1997.5.20)
(86)国際出願番号　PCT/AU1994/000713
(87)国際公開番号　WO1995/013801
(87)国際公開日　平成7年5月26日(1995.5.26)
審査請求日　平成13年11月15日(2001.11.15)
(31)優先権主張番号　PM2454
(32)優先日　平成5年11月17日(1993.11.17)
(33)優先権主張国　オーストラリア(AU)

(73)特許権者　305039998
コモンウェルス　サイエンティフィック　アンド　インダストリアル　リサーチ　オーガニゼイション
オーストラリア国　２６０２　オーストラリアン　キャピタル　テリトリー　キャンプベル　ライムストーン　アヴェニュー
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100071124
弁理士　今井　庄亮
(74)代理人　100076691
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人　100075236
弁理士　栗田　忠彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】脂肪酸送達システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

結腸において加水分解して遊離の脂肪酸を生成することのできる結合によって脂肪酸に共有結合したスターチをキャリヤーとして、医薬用として許容しうる形態で含み、該共有結合したスターチの１つの糖単位当りのアシル基置換度は０．１～０．５であることを特徴とする、脂肪酸をヒトおよび動物の結腸に送達するための薬剤。

【請求項２】

前記脂肪酸が短鎖脂肪酸（ＳＣＦＡ）である、請求項１に記載の薬剤。

【請求項３】

前記スターチが小腸において消化可能なスターチである、請求項１に記載の薬剤。

【請求項４】

前記スターチが小腸における消化に対して耐性のスターチである、請求項１に記載の薬剤。

【請求項５】

前記スターチが変性スターチである、請求項１に記載の薬剤。

【請求項６】

前記変性スターチが、熱および／または水分による処理、物理的処理、酵素作用による処理、化学的加水分解、エステル化、酸化、二官能試剤との架橋結合、およびカルボキシメチル化のうちの１つ以上の処理を使用することにより変性されたものである、請求項５に記載の薬剤。

【請求項７】
前記結合が、エステル結合またはアミド結合を含む群から選ばれる、請求項１に記載の薬剤。
【請求項８】
前記ＳＣＦＡが、アセテート、プロピオネート、ブチレート、およびこれら物質の枝分かれ誘導体を含む群から選ばれる、請求項２に記載の薬剤。
【請求項９】
前記ＳＣＦＡがアセテートである、請求項２に記載の薬剤。
【請求項１０】
前記ＳＣＦＡがプロピオネートである、請求項２に記載の薬剤。
【請求項１１】
前記ＳＣＦＡがブチレートである、請求項２に記載の薬剤。
【請求項１２】
脂肪酸をヒトおよび動物の結腸に送達させるための薬剤を製造する方法であって、前記薬剤が、結腸中で加水分解して遊離の脂肪酸を生成することのできる結合によって脂肪酸に共有結合したスターチをキャリヤーとして含むものであり、前記方法は、消化耐性を付与するための脂肪酸によるスターチの平均置換度を決定する工程、およびそのように決定した平均置換度にて前記脂肪酸でスターチをアシル化する工程を含み、該共有結合したスターチの１つの糖単位当りのアシル基置換度は０．１～０．５であることを特徴とする方法。
【請求項１３】
前記脂肪酸がＳＣＦＡである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記スターチが小腸において消化可能なスターチである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１５】
前記スターチが小腸における消化に対して耐性のスターチである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１６】
前記スターチが天然のスターチである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１７】
前記スターチが、熱および／または水分による処理、物理的処理、酵素作用による処理、化学的加水分解、エステル化、酸化、二官能試剤との架橋結合、およびカルボキシメチル化のうちの１つ以上の処理を使用することにより変性されたものである、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記結合が、エステル結合またはアミド結合を含む群から選ばれる、請求項１２に記載の方法。
【請求項１９】
前記ＳＣＦＡが、アセテート、プロピオネート、ブチレート、およびこれら物質の枝分かれ誘導体を含む群から選ばれる、請求項１３に記載の方法。
【請求項２０】
前記ＳＣＦＡがアセテートである、請求項１３に記載の方法。
【請求項２１】
前記ＳＣＦＡがプロピオネートである、請求項１３に記載の方法。
【請求項２２】
前記ＳＣＦＡがブチレートである、請求項１３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
発明の分野
本発明は、食品、規定食（dietary）、および同様の調製物に使用するための薬剤に関する。本発明はさらに、ある特定の結腸障害を起こす危険性を少なくするかもしくは前記障

害を治療する方法、およびある特定の結腸障害を起こす危険性を少なくするかもしくは前記障害を治療するための医薬用調製物に関する。

発明の背景

結腸の健康状態は数多くのファクターに関係しており、大腸の健康を増進させるための最近よく知られている方策は、“繊維”（その大部分は全く消化されず、少なくとも一部が、結腸中により大きなバルクを形成し、水分を保持する）の消費量を増やすというものである。この点についてはあとでさらに詳細に説明する。

ヒト規定食の繊維成分は、一般には、ゲル形成性繊維（例えば、果物中に含まれているペクチン、ゴム質物（gum）、および粘質物（mucilage）、オートムギ、ならびに大麦）；不溶性の構造繊維（例えば、穀物のもみがら中に含まれているセルロース）；および貯蔵多糖類（例えば、マメに含まれるグアーやゴム質物）；である。さらにある種のリグニンも挙げられる。しかしながら、リグニンは動物規定食の重要な成分となるけれども、ヒト規定食にはほとんど寄与しない。

他の多糖類である耐性スターチ（resistant starch）は、機能面からみれば完全に繊維であるとみなすことができる。スターチは一般に、ヒトの小腸中で良好な消化性を有するが、スターチがグルコースに完全に解重合されなければ吸収は起こらない。ヒトによって摂取されたスターチのある割合が結腸中に進み、栄養学者はこのフラクションを耐性スターチと呼んでいる。結腸中に進んでいるスターチは小腸の酵素（おもな酵素はα－アミラーゼである）の受けずにすんでいる。スターチには種々の方法で耐性特性を付与することができ、したがって、スターチのある特定の供給源、例えば、生のジャガイモやバナナから得られるもの；ある程度しかひいていない穀粒や種子中に存在しているために物理的に消化しにくいもの；あるいは調理してから後冷却してレトログレード（retrograded）させたもの；等は言うまでもなく耐性である。スターチの範囲は、“エングリスト（Englyst）ら（1992）Eur J Clin Nutr 46（Suppl.2）:S33-50”によって分類されている。非スターチの多糖類とリグニンは本質的に消化しにくいけれども、耐性スターチは結腸で消化することができ、耐性スターチの発酵作用が結腸の健康状態に重要な役割を果たす（この役割については後述にて詳細に説明する）。

ＮＳＰには２つの主要な細分類（水溶性と非水溶性）がある。セルロースは最も一般的な非水溶性ＮＳＰであり、ペクチンとグアーゴムは２種の一般的な水溶性ＮＳＰである。小麦のふすま等の調製物（非水溶性ＮＳＰの含量が多い）は、胃、小腸、および結腸における移送（transit）を促進する。小麦のふすまを投与すると、その大部分が未変化のまま通過した後に、明らかに用量依存性の態様にて大便のかたまり（stool mass）を増大させるので、こうした通過促進作用は明らかに物理的なバルク形成により生じるものと思われる。他の非水溶性ＮＳＰ（例えばセルロース）に関しても、同様のバルク増大が報告されている。

水溶性ＮＳＰは、移送に対して本質的に異なった作用を及ぼし、小腸において消化物の通過を遅くする。ビスケットや飲み物中のグアーゴムは、胃の空腹感の喚起および小腸における摂取物の通過を遅くする。この作用は、水溶性ＮＳＰの粘度によるものである。結腸においては、ＮＳＰの作用は、ＮＳＰがミクロフローラ（microflora）によって発酵されている程度によると思われる。

ＮＳＰは、回腸を通過する際、多糖類の加水分解と異化に必要な酵素を生成する盲腸と結腸の嫌気性ミクロフローラによって代謝される。繊維の分解は、偏性草食動物のルーメン中に見いだされるバクテリア種に極めて類似したバクテリア種によって果たされ、そしてまた極めて類似した生成物、すなわちガス（二酸化炭素、メタン、および水素）および短鎖脂肪酸（ＳＣＦＡ）の作用で果たされる。ＮＳＰの発酵により形成される主要なＳＣＦＡは、ルーメン中に見いだされるもの〔すなわち、アセテート、プロピオネート、およびブチレート（およそのモル比率は６０：２０：２０）〕と同じである。これら３種の酸が結腸ＳＣＦＡ全体の約８０～９０％を構成し、残りは、規定食や内生タンパク質の分解により形成される枝分かれ脂肪酸や他の脂肪酸である。ＳＣＦＡは、結腸における通常のバクテリア代謝の天然副生物である。糖質の発酵によるＳＣＦＡの直接的生成の他に、個々

のヒト（およびおそらくは幾つかの動物種）においてはアセトジェニック発酵（acetogenic fermentation）が起こっていて、ＮＳＰの分解により生成するガスのうちのあるガスのバクテリア縮合（bacterial condensation）によってアセテートが形成されるようである。
ヒトに関して行ったＳＣＦＡの濃度測定により、遠位結腸より近位結腸のほうがＳＣＦＡ濃度が高いことがわかった。
ＮＳＰは結腸発酵のための主要なエネルギー源（fuel）であり、水溶性ＮＳＰの多くは便としての回収量が少ない。動物に関する多くの研究によれば、水溶性ＮＳＰが供給された動物においては結腸ＳＣＦＡの量がより多く、動物によってはバクテリア・マス（bacteria mass）の増大が認められた。結腸においては、水溶性ＮＳＰと耐性スターチの作用の多くがＳＣＦＡを介して果たされている可能性が極めて高い。しかしながら、非水溶性ＮＳＰを多量に含んだ物品も、動物において結腸ＳＣＦＡを生じることがあり、またヒトにおいてＳＣＦＡの便排出物を増大させることがある。小麦のふすまや米糠等の物品は全く不活性であると仮定するのは正しくないであろう。それらの作用は物理的なバルク形成とＳＣＦＡの両方を介して達成される。
繊維生理学についてはほとんど疑いのない１つの見方があるとすれば、単純な便秘を予防・処置するのが繊維生理学の役割である、というものである。繊維は、腸機能に及ぼす影響が大きく変化する。非水溶性ＮＳＰを多量に含んだ小麦ふすまや米糠等の穀類ふすまは、移送時間の短縮化、水保持量の増大による便の軟化、そしてバクテリアや未消化・発酵不能物質という形での便体積と便重量の増大によって便通という問題を緩和するのに最も効果的と思われる。小麦ふすまは、明らかに用量依存性の態様にて便バルク（faecal bulk）を増大させるけれども、水溶性ＮＳＰを多量に含んだ繊維は予測できない影響（おそらくは結腸での発酵により）を及ぼす。
1970年までは、憩室疾患は、粗い繊維粒子が結腸中にとどまると、炎症および粘膜の脱漏を悪化させる、という仮定に基づいて低残留物規定食を用いて治療された。しかしながら、種々の研究により、規定食中の小麦ふすまの治療効果が実証された。さらに、規定食中に繊維が含まれていなければ、手術後に症状が再発するという事実もあり、このことは繊維が予防作用と治療作用を有していることを示している。憩室疾患における水溶性ＮＳＰと耐性スターチの役割は未だ明らかではない。
繊維を多量に含んだ食物（例えば、小麦のふすま）の作用を単に便塊（stool mass）に関して説明するのが好都合であるが、これがまったく正しいとは言えない。非スターチ多糖類を含有した食物を供給すると、ヒトおよび動物の便バルクが増大する。小麦ふすま等の物品は、ヒトの便塊を用量依存性の態様にて増加させる。しかしながら、混合規定食を食べているヒトの便バルクの増大は、それらの非スターチ多糖類の含量から予測されるよりかなり大きい－“糖質ギャップ（carbohydrate gap）”（ステファン（1991）Can J Physiol. Pharmacol. 69:116-20）。スターチは、発酵基質（グルコースおよび特定のＳＣＦＡ）を供給するだけでなく、物理的バルクを供給することによってこのギャップを満たし、そしてバクテリア増殖によってより大きな便バルクの形成に寄与する。カミングスとマクファーレンは、ブリティッシュ・ダイエット（British diet）に関して、８～１８ｇの非スターチ多糖類に比べて、約８～４０ｇの酵素耐性スターチが一日量として結腸に入りうると算出した（カミングスとマクファーレン（1991）J Appl Bacteriol 70:443-459）。
下痢を防止する対策が検討されており、単一のＮＳＰを含有したサプルメントよりむしろ繊維混合物を使用するのが最も効果的のようである。しかしながら、ある役割を果たすと思われる他の潜在性効果がある。
ヒトの結腸における消化物のｐＨ範囲は一定にする必要があるが、ブタでは（in pigs）、繊維高含量規定食に対しては、ｐＨ範囲は、近位結腸の約６～遠位結腸の＞７である。短鎖脂肪酸のｐＫaは、短鎖脂肪酸の大部分が結腸中においてアニオンとして存在するよう＜４.８である。ＳＣＦＡは非イオン形で吸収され、細胞内のｐＨにてH^+とＳＣＦＡにイオン化され、次いでこれらのイオンがそれぞれルミナール（luminal）NA^+およびＣｌ

⁻と交換される。さらに、ＳＣＦＡの一部は代謝されてHCO_3となり、これがさらに塩化物イオンと交換される。したがってＳＣＦＡは、代謝において重要な役割を果たす輸送用イオンの作用を促進するのに有益である。
したがってＳＣＦＡはまったく浸透圧（osmotic load）に寄与することがなく、結腸管腔からナトリウムと水を除去することにより下痢を快方に向かわせることがある。しかしながら、ＳＣＦＡは大部分がアニオンとして存在するので、ＳＣＦＡの吸収は比較的遅い。ＳＣＦＡの吸収が比較的遅くて便中に存在するために、ＳＣＦＡが下痢を引き起こすと考えられている。こうした考え方はもはや支持されておらず、結腸中における単純糖質と複合糖質の浸透圧により、流動体の体積が増えすぎ、バクテリアが糖質を充分に速やかに分解できないときにのみ、下痢が起こると考えられている。実際、ＳＣＦＡは、結腸細胞の成長を刺激することによって、これにより結腸の能力を高めることによって長期にわたる予防効果を有することがある。
疫学的データにより、規定食中の繊維の量が多いと腸ガンが発生しにくいことが判明しており、また数多くの研究についてのメタ解析（meta-analysis）により、繊維が５０％を越えると予防効果があることがわかっている。有効であったＮＳＰまたは食物のタイプを識別することはできない。実際、この疾患に最も強く関係している因子が肉または脂肪の摂取量である。動物タンパク質の摂取量と穀類および植物食物（plant food）の消費量とは逆の関係にあるので、繊維とガンとの関連性は、多変量解析においては弱められることが多い。さらに、動物実験およびインビトロ実験からのデータと、ヒトに関する研究から得られるデータとの間には不一致がみとめられるので、混乱が生じている。キャシディらによる最近の研究（British Journal of Cancer 69;937-942（1994））により、スターチが予防作用を果たしていることがわかった。
結腸粘膜を完全な状態にて保持する上での繊維の役割は、完全に明らかになっているとは言えない。豚のような動物モデルを使用した実験により、繊維を多く含んだ規定食を供給すると、結腸の重量と厚さが増大する（細胞の成長がより大きいことと一致する）ことがわかった。グッドラントとメイサーズ（Mathers）（（1190）Brit J. Nutr. 64;569-587）は、耐性スターチを多く含んだ規定食を供給すると、ラットの後腸の重量と厚さが同じように増大するという結果を得ているので、こうした効果は繊維に限定されるわけではない。ラットを使用した他の研究により、こうした増大はおそらく消化物のマスの増大によるものではない、ということがわかっている。なぜなら、不活性の便バルク化剤（faecal bulking agent）（カオリン）は粘膜の増殖を促進しないからである。同じ実験において、短鎖脂肪酸を結腸に注入すると結腸細胞の増殖が促進されることが判明しており、このことは、短鎖脂肪酸が栄養剤であることを示している（サカタJ Nutr Sci Vitaminol 1986;32:355-362）。プロピオネートとブチレートだけがこうした作用にあずかるようである。プロピオネートは、おそらくは血流を刺激することによって結腸の運動性を高めることが知られている〔クヴィーティス（Kvietis）とグランガー（Granger），Gastroenterol（1981）;80:962-969〕。ブチレートは、結腸細胞の細胞生物学において最も重要な役割を果たすと考えられており、酸化のエネルギー源としてアセテートやプロピオネートより好ましい〔カミングス，Gut（1981）22:763-779〕。ブチレートは、ＤＮＡ合成を抑制（G_1相において細胞を捕捉）することにより、インビトロでヒト結腸からの悪性細胞の増殖を抑制する。細胞の分化を誘導することも実証されており、こうした観察は、細胞が分化するときに細胞は増殖する能力を失う、という事実と矛盾しない。ブチレートはさらに、結腸細胞がＤＮＡ損傷を修復する能力を高める〔スミス，Carcinogenesis（1986）7:423-429〕。これらの作用はいずれも、酸の物理的存在を必要とし、インビボで結腸中にみられるのと同様のブチレート濃度にて得られる。特に興味ある点は、ヒトの便の接種物がスターチを発酵させてブチレートを生成するという事実である〔ピルチによる生理学的効果（Pilch（ed）Physiological effects）および規定食繊維の健康に及ぼす影響〕。ベセスダ・メリーランド（USA:FASEB 1987）とこのようなプロダクションは、繊維は常に予防作用を有しているわけではないが植物食物は有益である、という疫学的データにおける矛盾について説明している。

動物モデルに関する幾つかの研究により、繊維を含んだ規定食を供給すると、化学的発ガン物質〔例えば、ジメチルヒドラジン（ＤＭＨ）、アゾキシメタン（ＡＯＭ）、および３,２－ジメチル－４－アミノビフェニル（ＤＭＡＢ）〕を供給したときに引き起こされる腫瘍を防止できることがわかった。ＦＡＳＥＢ（Federation of American Society for Experimental Biology）〔ピルチ（1987）上記〕によるこれら研究のメタ解析により、化学的発ガン物質によって引き起こされる障害形成を少なくするのには、小麦ふすまのほうがペクチンやセルロースより効果的であることがわかった。これらのデータは、水溶性ＮＳＰのほうが小麦ふすまより多くＳＣＦＡに発酵されると考えるとすると逆説的である。しかしながら、ラットに関する研究によれば、水溶性ＮＳＰより小麦ふすまのほうが後腸の消化物中に比較的高い濃度のブチレートを生成することが示されている。小麦ふすまはさらに、化学的発ガン物質と結合して、それらの結腸中での濃度を減少させるようであり、動物モデル系においてもそのように作用しているものと思われる。小麦が実験的な発ガン現象を抑える作用は見過ごすわけにはいかない。

ブチレートは正常細胞の増殖を促進するが、影響されやすい細胞に対して抗腫瘍効果を及ぼすことがあり、ヒト結腸のガン細胞の成長をインビトロにて大幅に遅らせる〔キムらIn Malt及びウィリアムズ（Eds）結腸の発ガン現象．ランカスターMTPプレス,（192）;ファルクシンポジウム（Falk Symposium）31:317-323〕。腺腫ポリープのできている患者からの便はブチレートのモル比率がかなり小さい、ということを示している最近の研究〔ウィーナーらGut（1988）;29:1539-1543〕は特に興味深い。なぜなら、短鎖脂肪酸の生成が異常だからである。ポリポーシスに罹った患者に対する供給トライアルにおいては、小麦ふすま供給物はポリープの数とサイズを減少させるようであった〔デ・コッセら, Ｊ Nat Cancer Inst.（1989）;81:1290-1297〕。これも極めて期待できる研究であり、非水溶性ＮＳＰが防止作用を有しているらしいことを示している。特に興味があるのは、この研究において、非水溶性ＮＳＰ（さらに泌乳を増進する）が防止作用を有しているという事実である。シチュエーションは水溶性ＮＳＰであった、そして耐性スターチについては知られていない。

管腔のＳＣＦＡが欠乏すると、短時間で筋萎縮症を引き起こし、長時間にて栄養学的結腸炎（nutritional colitis）を引き起こす。このことはダイバージョン結腸炎（diversion colitis）において特に明らかであり、この結腸炎は便流れの完全なダイバージョン後に現れ、結腸直腸連続性の回復後におさまる。ＳＣＦＡを使用して２～３週間洗浄すると炎症がなおる。潰瘍性の結腸炎も、ブチレート洗腸剤を使って適切に処置されている〔シェパッチら（1992）Gasteroenterology;103:51-56〕。一般には、抗炎症処置（例えば、抗炎症性薬物の使用）は副作用を引き起こす。特に、該薬物が結腸に達する前に小腸で薬物が自然分解するのを考慮して、多い投与量を適用する場合に副作用が起こる。一方、ＳＣＦＡを使用するのは特に有益であると思われる。なぜなら、ＳＣＦＡは天然に産するものであり、抗炎症性薬物（例えばＮＳＡＩＤＳ、コルチコステロイド、および他の抗炎症性薬物）の代わりに使用できるからである。

このように、結腸中での糖質のバクテリア発酵から生じる生成物が幾つかの特異的な利点をもたらす、という知見が確立されつつある。こうした特異的な利点は、短鎖脂肪酸（ＳＣＦＡ）（例えば酢酸、プロピオン酸、および酪酸）のレベルが高いことから得られるようである。こうした利点（すべてが利点とは限らないとしても殆どが利点である）を正確に遂行するものが決定的には示されていないが、ＳＣＦＡの１種以上が有益な効果を有するということは明らかである。

したがって、これらの利点が容易に得られるよう、結腸中のＳＣＦＡのレベルを高める手段を提供するのが有利である。

しかしながら、このような処理を施した場合の１つの問題点は、ＳＣＦＡまたは他の脂肪酸を保護しないまま単純に経口投与すると、これらは速やかに吸収または分解され、結腸に到達するまで残存し続けるＳＣＦＡは実質的に存在しない。

前述のような結腸炎の治療に対しては、ＳＣＦＡは特に直腸投与されている。しかしながら、一般に直腸投与は望ましくないと考えられている。なぜなら、少なくとも看護スタッ

フの付き添いを必要とし、特に投与を規則的に繰り返さなければならない場合には、一般には受容者にとって不快だからである。
したがって、これに代わる経路（例えば経口による経路）を採用するのが望ましい。このような物質を投与する適切な手段に達するには、媒体を消化管の物理的攻撃、化学的攻撃、および酵素攻撃から保護しなければならず、これによって、使用可能な状態になる前に、結腸において充分に高いレベルに到達する。
しかしながら、要望される特性の１つは、結腸全体にわたって適用しても高濃度の局在化を引き起こさないということである。こうした局在化は結腸細胞に損傷を与え、いずれにしても悪影響を及ぼす。したがって、消化管の残部にて開裂を受けないよう保護されたカプセルの形でＳＣＦＡを供給することは最適ではないと考えられる。
変性スターチで造られたゲル中にＳＣＦＡを存在させた形で放出させること（ゆっくりした放出がなされる）は、代替として考えられる方法である。しかしながら、このような方法に付きものの問題点は、放出の量と持続時間を制御するのが困難であるということである。
さらに、ＳＣＦＡを遠位の結腸に有効量にて移送するためには適切な制御が達成されなければならない。なぜなら、腸に関連した障害の多くは、遠位の結腸のほうにより強く結びついているからである。さらに、消化管の残部へのＳＣＦＡの損失をできるだけ少なくするのが望ましい。
本発明の目的は、脂肪酸の結腸への送達を、さらに好ましくは遠位結腸への送達を可能にするような送達システムを提供することにある。
本発明の他の目的は、脂肪酸を大腸へ送達させることによって腸の健康を向上させるための方法を提供する。
本発明のさらに他の目的は、結腸の特定の障害を防止する方法を提供することにある。
本発明のさらに他の目的は、結腸のある特定の障害を治療する方法を提供することにある。
本発明のさらに他の目的は、ある特定の腸障害を治療もしくは予防するための薬剤を提供することにある。

発明の要約

本発明によれば、キャリヤーに共有結合しているＳＣＦＡ（短鎖脂肪酸）を含んだ薬剤を摂取することによって、ＳＣＦＡの結腸への送達を果たすことができる、ということが見いだされた。
プラスチックの製造において、また食品工業においてアセチル化スターチを使用することが知られている。しかしながらその用途は、食品を透明化する手段としての、および食物用増粘剤としてのものである。これらのアセチル化スターチは、反応効率が１００％の場合でも、置換度（degree of substitution）は０．０４、すなわちグルコース分子２５個中１個未満である。このような置換度では、結腸中のアセテートレベルに充分な増加をもたらさないと考えられる。これまでは、ＳＣＦＡを結腸に送達させるのにこの物質を使用することが知られておらず、またその栄養価に関して知られていなかった。
ある特定の結腸障害の治療あるいは予防において最も有用であると考えられるＳＣＦＡは、炭素鎖長が２、３、および４の脂肪酸、すなわちアセテート、プロピオネート、およびブチレートである。しかしながら、他のＳＣＦＡも有用な効果を有している場合があり、したがってＳＣＦＡという用語は、枝分かれ鎖の脂肪酸や置換短鎖脂肪酸も含んでいる。ホルメート（C_1）が有用であるかどうかは疑わしい。実際、レベルが高いと悪影響が及ぼされるようである。他の鎖長のＳＣＦＡにも有用なものがある。したがってＳＣＦＡという用語は、１～６個の炭素原子を有する鎖長の脂肪酸も含んでいると理解すべきである。さらに理解しておかなければならないことは、より長い炭素鎖長をもった脂肪酸が有用である場合もあり、類似の態様にてキャリヤーに共有結合させることができるということである。本発明にしたがって考えられる脂肪酸は、保護処置を施さなければ、いずれも分解を起こしやすい。
ＳＣＦＡが結合しているキャリヤーは糖質であるのが好ましいが、他のキャリヤーも使用

することができる。糖質を使用することは幾つかの利点を有する。これは、糖質が工業的規模の量で入手できるため、および消化管における糖質の影響が比較的よく理解されているためである。ある形態のキャリヤーは望ましくない。例えばタンパク質では、発酵後に副生物が形成され、この副生物が結腸に悪影響を及ぼすからである。
幾つかの形態の糖質をキャリヤーとして使用することができ、こうした糖質としては、ペクチン、ゴム質物、粘質物、セルロース、ヘミセルロース、ゴム質物、イヌリン、およびオリゴ糖類などがある。
いかなる適切なペクチン源も使用することができる。使用できるタイプとしては、高、中、および低メトキシル化ペクチン、ならびに高、中、および低ゲル強度ペクチンなどがある。ペクチンは、リンゴ、オレンジ、およびレモンを含めた種々の供給源から得ることができる。
いかなる適切なゴム質源も使用することができる。使用できるタイプとしては、グアーゴム、キサンタンゴム、アラビアゴム、トラガカントゴム、イナゴマメのさや、およびオオバコ種子などがある。変性ゴムや人工ゴムも、キャリヤーとして作用することができる。
いかなる適切なセルロース源も使用することができる。使用できるタイプとしては、微晶質のメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースなどがある。
オリゴ糖類のうち、フルクトオリゴ糖類、ガラクトオリゴ糖類、マルトデキストリン、およびこれらの変性体や誘導体などは、キャリヤーとして作用することができる。
単純糖質（例えばグルコース、フルクトース、ガラクトース、スクロース、およびラクトース）の使用は限定される。なぜなら浸透効果が起こり、このため高すぎると思われるようなレベルで投与すれば浸透性の下痢を引き起こす。
好ましい形態のキャリヤーの１つはスターチである。なぜならスターチは結腸腸の微生物によって発酵させることができ、したがって結腸中におけるバクテリアによるバルク形成のための特別の栄養物を提供し、キャリヤーに結合したＳＣＦＡの他に、さらなるＳＣＦＡ供給源となるからである。
こうしたスターチは、小腸中で消化可能なスターチであればよい。このような消化性のスターチを、ＳＣＦＡによって、小腸中のα－アミラーゼの分解作用からある程度保護する。しかしながら、スターチを保護する程度は置換度によって異なり、比較的低い置換度であればスターチは速やかに分解され、消化管上部に存在する低レベルのエステラーゼによる、エステル結合への比較的良好な接近が果たされてＳＣＦＡの多くがキャリヤーから切り離され、このため結腸への送達が効果的でなくなる。したがって、小腸での消化に対しては耐性であるが、結腸においては消化性のよい耐性スターチを使用するのが有利であるといえる。これにより、スターチの（そしておそらくはＳＣＦＡの）送達が最大となる。
本明細書で言うスターチとは、物理的処理、酵素作用、エステル化、酸化、酸による開裂、および二官能試剤との反応によって変性されたスターチを含めたあらゆる形態のスターチを含み、そして分類ＲＳ２とＲＳ３中に包含される形態のスターチも含むものとする。
スターチは数多くの供給源から得ることができ、例えば、小麦、ジャガイモ、タピオカ、トウモロコシ、米、およびオート麦などから得ることができる。キャリヤーは、物理的サイズやスターチの種類（例えば高アミロースのトウモロコシ、ジャガイモ、グリーンバナナ、およびエンドウのようなマメ科植物）のために耐性スターチ（消化に対して耐性）であってもよいし、あるいは粒子破壊、水和、および酵素作用耐性形での再結合によって引き起こされるレトログラデーションによるものであってもよい。
理解しておかなければならないことは、上記した糖質は、
熱および／または水分；
物理的処理（例えばボールミル磨砕）
酵素作用による処理（例えばα－アミラーゼ、β－アミラーゼ、またはプルラナーゼなど）；
化学的加水分解（液状又はガス状試剤を使用して、湿潤または乾燥にて）；
エステル化（例えば、プロピレンオキシドを含んだ化学物質）；

酸化；
二官能試薬とのクロス結合（例えば、トリメタリン酸ナトリウム、オキシ塩化リン）；
カルボキシメチル化；あるいは
当業者に公知の他の形の変性；
を適用することにより、単一処理または複数処理によって変性を施すことができる、ということである。これらの処理は、水性環境でも非水性環境でも行うことができる。変性処理は上記のものに限定されない。
１種だけのＳＣＦＡを送達したい場合、非消化性のキャリヤー、すなわち結腸のバクテリア酵素によって分解されないキャリヤーを使用するのが好ましく、これによって単一のＳＣＦＡの送達においてより正確な制御が可能となる。こうした方法は、ある特定の障害の治療と予防に有益な効果をもたらす。置換度と摂取する薬剤の量と組み合わせて考慮することにより、結腸に送達させる１種以上のＳＣＦＡのレベルを調節することができる。
医薬用調製物は、一般には水溶性の調製物であるのが適切であり、したがって結腸障害を治療しようとする場合、キャリヤーは水溶性であるのが好ましい。医薬品はおそらくは規定量の粉末形態を採り、水中で可溶化され、摂取される。本明細書で言う可溶性とは、その厳密な意味においては、使用者にとっては可溶性に思われるということを含むものとして理解すべきであり、したがってゲルを形成する能力を含んでもよい。この機能は単に、薬剤の送達を容易にする手段を提供するだけのものである。
薬剤を投与する他の形態としては乾燥形態であってもよく、したがって例えば、食物あるいは摂取可能な固体キャリヤー中に薬剤を組み込んだものなどがある。
薬剤を含んだ食品調製物の例としては、焼いた製品（例えばパン、ビスケット、またはケーキ）、乳製品、乳製品代替食物、および／または糖菓製品（例えば、アイスクリーム、ヨーグルト、および牛乳ベースの飲み物を含んだ牛乳製品）、穀類食品調製物、および食用油組成物（例えばサラダドレッシング）などがある。本発明の薬剤は、食品調製物中に増粘剤として組み込むことができ、またスターチなどの通常の増粘剤の代わりに使用することができる。
本発明は結腸の健康保持に有益であり、結腸ガン、便秘症、憩室炎、結腸炎、および過敏性結腸から選ばれる結腸障害の１つ以上が起こる危険性を少なくする方法を含み、また効果的投与量の薬剤を本発明にしたがって規則的な間隔にて経口摂取する工程を含む。
ＳＣＦＡで置換された耐性スターチ（例えば、置換度０．１の耐性トウモロコシスターチ）の日用量は約５～２０ｇ/日の範囲であるが、日用量も適用することができる。他の形態の薬剤に対しても、同様の日用量が適切であると思われる。
理解しておかなければならないことは、本発明が動物とヒトの両方に対して適用性を有するということ、したがってＳＣＦＡ置換キャリヤーは、動物の結腸障害の治療に対しても、結腸障害の予防に対しても使用することができ、したがって種々の形態のペットフード中に組み込むことができる。
ＳＣＦＡとキャリヤー（糖質）との間の結合は、腸において薬剤により開裂を受けて遊離のＳＣＦＡ（これは次いで吸収される）を生成するような結合であるのが好ましい。理解しておかなければならないことは、この開裂が、単一の酵素によるものであってもよいし、あるいは酵素が結腸中もしくは結腸付近に存在する別の工程をとってもよいという点である。ＳＣＦＡとキャリヤーとの間の結合は、エステル結合であるのが好ましい。なぜなら、大腸の微生物フローラがエステル結合を加水分解する能力は、消化管の他の部分がエステル結合を加水分解する能力よりはるかに大きいからである。さらに、多くの糖質にはヒドロキシル基がたくさんあるので、広範囲の密度にわたって置換の可能性があり、置換する能力は比較的簡単である。
他の形態の結合としてはアミノ糖へのアミド結合があるが、このような糖質は未変性の糖質においては比較的まれであり、このようにまれであることがなされうる置換の程度に制約を与えるか、あるいは変性糖質（このうちの幾つかは他の固有の利点を有する）に対する有用性に限定を加える。これとは別に、置換ＳＣＦＡが使用される場合は、結合が異なっていてもよい。

置換度は、所望する結果、および所望するバルク度（degree of bulk）もしくはバクテリア発生度（degree of bacterial build-up）によって異なる。例えば、ＳＣＦＡが糖質に結合している場合、糖質分子１個当たり２つ以上のＳＣＦＡが存在するときは、糖質部分とＳＣＦＡ部分との間のエステル結合にエステラーゼが接近できるとは考えにくい。さらに、糖質の表面特性は、糖質がもはや水溶性ではなくなるという程度にまで変性できるようである。したがって置換度は、糖質部分１個当たり１未満であるのが好ましい。
本明細書で言う置換度とは、各キャリヤー分子が等しく均一に置換されているということを示しているのではなくて、平均の置換度を意味している。ほとんどの置換反応のように、ある範囲の置換基を有する生成物分子が得られる。
消化性のスターチを使用する場合、糖質分子２０個ごとに１個未満のＳＣＦＡが結合しているときは、開裂に対する充分な保護がなされるているとは考えにくい。したがって、本発明の好ましい形の第１の態様においては、置換度は、糖質部分１個当たりＳＣＦＡ０．０５～１個という範囲から選ばれる。しかしながら一般には、合成しやすさと取り扱いやすさの点から、約０．１～０．５の範囲が適切である。しかしながら、置換度が１より大きい場合、したがって置換度が０．０５～２の範囲から選ばれる場合、他の糖質も取り扱うことができ、可溶化することができる。

【図面の簡単な説明】

図１．　アミログルコシダーゼによるスターチおよびブチリル化スターチからの還元当量（reducing equivalent）の放出.
図２．　ブチリル化スターチを供給した盲腸と遠位結腸において見られるＳＣＦＡの濃度（μmol/l）とトータルのプールサイズ（total pool size）.
図２a.　盲腸のＳＣＦＡ濃度.
図２b.　盲腸のＳＣＦＡプール.
図２c.　遠位結腸のＳＣＦＡ濃度.
図２d.　遠位結腸のＳＣＦＡプール.
図３．　α－アミラーゼによるアシル化スターチ生成物からの還元当量の放出。対照標準スターチに対する値を図３cに示す。
図３a.　スターチアセテート.
図３b.　スターチブチレート.
図３c.　スターチプロピオネート.
図４．　スターチブチレートを基質として使用した場合のα－アミラーゼの活性.
図５．　アシル化スターチ生成物を供給したラットの盲腸におけるＳＣＦＡのレベル.
図６．　アシル化スターチ生成物を供給したラットの盲腸におけるＳＣＦＡのプール.
図７．　アシル化スターチ生成物を供給したラットの遠位結腸におけるＳＣＦＡのレベル.
図８．　アシル化スターチ生成物を供給したラットの遠位結腸におけるＳＣＦＡのプール.
図９．　アシル化スターチ生成物を供給したラットの盲腸サンプルと遠位結腸サンプル中に存在するトータルのスターチ（mg）.

実施例

理解をより深めるために、以下に実施例を挙げて本発明を説明する。
トウモロコシスターチ（maize starch）をトライアルキャリヤーとして選定し、酢酸、酪酸、及びプロピオン酸の無水物を使用して３つのレベルでエステル化した。対照標準スターチは、トウモロコシスターチをシャム処理（sham treatment）することによって得た。未処理のトウモロコシスターチは小腸によって消化可能である。

実施例１

ブチリル化スターチの調製

スターチのアシル化を行うには幾つかの方法がある。最初に行う方法は、非プロトン溶媒（ジメチルスルホキシド，ＤＭＳＯ）、塩基触媒（１－メチルイミダゾール，１－ＭＩＤ）、および無水酪酸を使用する方法である。ＤＭＳＯが全てのスターチ分子を溶解してラ

ンダム化させるので、この方法が適切であると考えられる。均一に分散されたスターチ分子は、部分的にではあるが均一にブチリル化することができる。

予備トライアル

先ず最初に小規模実験を行って、置換度（ＤＳ）に及ぼす反応物比の影響を調べた。

方法

１）　５つの試験管にて、室温で一晩攪拌することによってトウモロコシスターチ（０．５ｇ）をＤＭＳＯ（３０ml）中に溶解した。

２）　１－ＭＩＤと無水酪酸を、表１に示すように試験管に加えた。

表１

小規模の予備トライアルにて調製したブチリル化スターチの試剤量とＤＳ

サンプル No.	１－ＭＩＤ（ml）	無水酪酸（ｇ）	ＤＳ
1	0.1	0.00	0
2	0.1	0.25	0.25
3	0.1	1.00	0.5
4	0.1	1.5	[1]ＮＤ

[1]ND　測定せず

３）　本混合物を１時間攪拌した。水（３０ml）を加えて、残留している無水酪酸を分解した。次いでエタノール（４容）を加えてスターチを沈殿させた。この沈殿物をエタノール（８０％）で２回、アセトンで１回洗浄し、乾燥し、０．５mmのスクリーンを通して粉末状にした。

４）　サンプル４は、水に加えたときに水和しなかった。したがってサンプル４は高いＤＳを有し、水に溶解せず、生物学的に不活性のようであった。

５）　サンプル１、２、および３からのアリコート（１０mg）を０．１Ｍ濃度のＮａＯＨ５０ml中でケン化し、容積を１００mlに調節した。混合物中の酪酸の濃度をＧＬＣ分析により測定した。

結果

サンプル１、２、および３のＤＳを表１に示す。サンプル４は測定しなかった。

結論

得られた結果により、無水酪酸の量を変えると、ＤＳに影響を及ぼすことがわかった。サンプル２において使用している反応物比は、ラージスケールの手順で使用した。

ラージスケールでの調製

方法

１）　３０リットル容量のステンレス鋼製ドラム中にてトウモロコシスターチ（１１０ｇ）をＤＭＳＯ（６リットル）中に溶解し、一晩攪拌した。

２）　１－メチルイミダゾール（１－ＭＩＤ，２０ｇ，塩基触媒）と５０ｇの無水酪酸を加えた。

４）　本混合物を室温で４時間静置し、時々手で攪拌した（本混合物は粘性があるため、攪拌プレートや攪拌棒による機械的な攪拌はできなかった）。

５）　水（６リットル）を加えて、残留している無水酪酸を分解した。

６）　ドラムエタノール（drum ethanol）（２４リットル）を加えてスターチを沈殿させた。

７）　ブチリル化スターチを回収し、８０％エタノールで繰り返し洗浄して（１リットル×４回）、ＤＭＳＯと酪酸を除去した。

８）　スターチ（１０５ｇ）を乾燥し（４０℃）、粉末状にし、秤量し、そして分析した。

９）　さらに１１０ｇのスターチをＤＭＳＯ中に溶解し、シャム調製手順（sham preparation procedure）にしたがってエタノールで沈殿させて対照標準スターチを得た。

10）　ＧＬＣ分析を使用してＤＳを求めた。

結果

ラージスケールの手順により、３～４個のグルコース単位それぞれに対して１つのブチリル基を有するようなスターチが得られた。置換度は約ＤＳ＝０.２５（ＧＬＣ分析）である。

実施例２

アミログルコシダーゼによるスターチのインビトロ消化に及ぼすブチリル化の影響

アミログルコシダーゼは、スターチのα（１－４）結合およびα（１－６）結合をランダムに加水分解する。α－アミラーゼよりはるかに効率的である。このため、スターチのアシル化がスターチ分解酵素の活性を抑制するかどうかを調べるための最初のトライアルにアミログルコシダーゼを選定した。

方法

ブチリル化スターチと対照標準スターチ（ＤＭＳＯ中に分散させ、エタノール沈殿によって回収）をアセテート緩衝液（acetate buffer）（２０ml，ｐＨ５）中にて混合し、１００℃で２時間加熱し、次いで室温で一晩攪拌することによって溶解した。それぞれのアンヒドログルコース単位のトータル量は同じ（５mg/ml）であった。各アリコート（５ml）を採取し、アミログルコシダーゼ（０.２ml）を加え、本混合物を５５℃でインキュベートした。次いで、定期的にアリコート（０.２ml）を取り除くことによって、還元当量の放出を比色定量法にしたがって（２,５－ジニトロサリチル酸，ＤＮＳ）行った。キャリブレーションは、一組のグルコース標準に関して行った。

結果

１）　ＤＮＳ試剤の量を求めるための直線状の較正曲線が得られた。

表２

対照標準スターチおよびブチリル化スターチからの、アミログルコシダーゼによる還元当量の放出

時間（分）	対照標準スターチ（還元当量）	ブチリル化スターチ（還元当量）
0	0	0
1	2.13	0.98
10	3.87	1.64
20	4.36	1.87
30	4.26	2.37

２）　アミログルコシダーゼによる還元当量の放出は、表２および図１に示すように、ブチリル化スターチより対照標準スターチのほうが速かった。

結論

スターチをブチリル化すると、対照標準スターチに比較して加水分解の速度が大幅に低下した。得られたデータにより、ブチリル化を施すと、スターチが小腸で消化されるのがある程度防止され、したがってブチリル化スターチは大腸に進んでいく、ということがわかる。

実施例３

ラットにおける後腸のＳＣＦＡレベルに及ぼす、ブチリル化スターチを供給することの影響

２つのグループのラットに、ブチリル化スターチ（ｎ＝６）とシャム処理を施した対照標準スターチ（ｎ＝５）を含有する精製規定食〔ＡＩＮ（アメリカ栄養学協会）の推奨処方をベースにしたもの，表３〕を供給した。３日後にラットを殺し、それらの後腸内容物を取り出した。盲腸と遠位結腸におけるＳＣＦＡのレベルを測定した。得られた結果を表４と図２に示す。

表３

トライアル規定食の組成	
成分	組成（g/kg）
カゼイン	２００．０
メチオニン	１．５
スクロース	５０．０
スターチ（トウモロコシ）	４０１．５
セルロース	５０．０
コリン酒石酸	２．０
トウモロコシ油	１００．０
ミネラルミックス	３５．０
ビタミンミックス	１０．０
スターチ（ブチルスターチ もしくは対照標準スターチ*）	１５０．０

＊ シャム処理を施したスターチ

結果

表４と図２のデータにより、ブチリル化スターチを供給すると、ＳＣＦＡの濃度とプールサイズ（pool size）が大幅に増大し、盲腸と遠位結腸におけるＳＣＦＡの相対的レベルが大幅に増大することがわかる。ブチレートのレベルは、盲腸と遠位結腸の両方において大幅に増大した。

表４

対照標準スターチおよびブチリル化スターチを供給したラットの盲腸と遠位結腸におけるアセテート、プロピオネート、およびブチレートの濃度（μmol/１）

		対照標準スターチ			ブチリル化スターチ		
		アセテート	プロピオネート	ブチレート	アセテート	プロピオネート	ブチレート
盲腸	1	24.2	8.0	6.0	49.2	14.6	68.1
	2	29.9	10.9	13.2	65.5	24.8	93.1
	3	33.3	18.9	18.3	66.3	30.1	85.5
	4	30.0	14.6	19.3	56.9	22.3	83.7
	5	40.3	18.0	17.7	50.7	27.3	89.4
	6				51.1	14.7	80.3
	平均	31.5	14.1	14.9	56.6	22.3	83.5
遠位結腸	1	25.3	10.2	10.3	27.1	10.3	35.5
	2	12.4	5.6	9.7	19.1	8.2	27.3
	3	24.2	14.0	19.1	30.4	14.7	34.6
	4	13.1	8.2	16.7	38.8	21.4	58.6
	5	19.5	11.3	15.9			
	6				21.2	8.2	30.5
	平均	18.8	9.9	14.3	27.3	12.6	37.3

結論

本実験により、ブチリル化スターチを使用してラットの後腸中のＳＣＦＡのレベルを変えられることがわかった。これは、先ず小腸におけるスターチの消化を抑制することによって達成され、これによってより発酵性の高い基質が得られ、この結果、後腸における全てのＳＣＦＡレベルが増大する。ブチリル化スターチを投与することによってより一層高いレベルのブチレートが達成されることからわかるように、この効果はブチレートの放出によるものである。

実施例４

スターチの置換度に及ぼす無水物濃度の影響

反応混合物中の無水物のレベルを変えることによってスターチの置換度を容易に調節できるかどうかをしらべるために、以下の実験を行った。

方法

１）　トウモロコシスターチ（３６．６ｇ）をＤＭＳＯ（２リットル）中に溶解した。

２）　次いで一部（２００ml）を三角フラスコ（２５０ml）中に分散させた。

３）　表６にしたがって１－ＭＩＤと無水物を加えた。

４）　ケン化で放出される有機酸の量を滴定法により測定した。無水物レベルを種々変えたときの影響を表６に示す。

表５

アシル化スターチ物質の作製における、置換度に及ぼす無水物レベルの影響

	アセチル化			プロピオニル化			ブチリル化		
1-MD[1] (ml)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
無水物[2] (g)	0.5	1.07	2.1	0.7	1.41	2.82	0.8	1.66	3.3
DS[3]	0.20	0.38	----	0.19	0.34	-----	0.16	0.29	----
重量%[4]	5.06	9.10	----	6.34	10.70	-----	6.61	11.19	----

[1] １-メチルイミダゾール－塩基触媒

[2] 無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸

[3] 置換度

[4] 重量%としてのアシル基のレベル

結果

表５のデータから、反応混合物中の無水物の量を調節することによって変性スターチのＤＳを制御できることがわかる。最も高いレベルの無水物を使用したサンプルは分析しなかった。エタノール沈殿によって物質が回収できなかったからである。このことは、該物質が高度に置換されていて、したがってより多くの有機溶媒に溶解することを示している。

実施例５

アセチル化スターチ、プロピオニル化スターチ、およびブチリル化スターチのラージスケールでの製造

アセチル化スターチ、プロピオニル化スターチ、およびブチリル化スターチのラージスケールでの製造を以下のように行った。

１）　投げ込みヒーターを使用し、金属容器中で一定の攪拌状態にてＤＭＳＯ（２４リットル）を８０℃以上に加熱した。

２）　ヒーターを取り出し、トウモロコシスターチ（４４０ｇ）を、均一な分散液が確実に得られるよう（凝集を避けるため）、ドメスティックシーブ（domestic sieve）を介して攪拌状態のＤＭＳＯに徐々に加えた。本混合物をコンスタントに１時間攪拌すると、すべてのスターチが溶解し、透明で粘性のある溶液が得られた。

３）　１－ＭＩＤ（８０ml）を加え、次いで無水物（無水酢酸-８５ml，無水プロピオン酸-１３２ml，無水酪酸-１７０ml）を加えた。これらの体積を前記の実験から求めて、ＤＳ＝０．２５を得た。

４）　４時間のインキュベーション後、３リットルの水を加えることによって過剰の無水物を分解させ、反応混合物を２容のエタノール中に注ぎ込んだ。

５）　沈殿したアシル化スターチ物質をエタノール（８０%v/v）で数回洗浄してＤＭＳＯと他の反応物を除去し、熱風室中４０℃で乾燥した。

６）　対照標準スターチをシャム処理に付し、このときスターチには１－ＭＩＤも無水物も加えなかった。

７）　スターチを粉砕して微粉末とし、分析を行った。

スターチの回収量（４００ｇ弱）は、ラット供給トライアル用には充分ではなかったので、さらなるバッチにてスターチを作製した。

１）　６００ｇのトウモロコシスターチを高温ＤＭＳＯ（３０リットル）中に溶解した。

２）　本混合物を３つの部分に等分した。

３）　各々に３６mlの１－ＭＩＤを加え、次いで無水物（無水酢酸-３８．６３ml，無水プロピオン酸-６０ml，無水酪酸-７７ml）を加えた。

４）　本混合物を４時間攪拌し、アシル化スターチ物質を前述のように回収し、分析を行った。

それぞれの調製操作からのアシル化スターチ物質を合わせて分析を行い、そして再分析を

行った。

結果

上記２つの手順で得られた各アシル化スターチ物質のＤＳは異なっていた。２つのバッチの各物質を合わせると、引き続き行う供給トライアルに使用するのに充分な量になった。

表６

ラージスケール手順によりアシル化スターチ物質において達成されるアシル化（ＤＳ）および合わせた物質のレベル

	アセチル化スターチ	ブチリル化スターチ	プロピオニル化スターチ
１回目の手順	0.24	0.26	0.27
２回目の手順	0.26	0.23	0.25
合わせた場合	0.26	0.25	0.26

実施例６

アシル化レベルを増大させたアシル化スターチ物質のラージスケールでの作製

より多い量の無水物（無水酢酸１２０ｇ，無水プロピオン酸１６４．４ｇ，無水酪酸２００ｇ）を使用したこと以外は、実施例６に記載のラージスケール手順を繰り返した。アシル化スターチ物質を前述のように回収し、分析を行った。

	アセチル化スターチ	ブチリル化スターチ	プロピオニル化スターチ
アシル化の増大	0.37	0.33	0.33

実施例７

インビトロ加水分解速度に及ぼすアシル化の影響の検討

表７に、作製したアシル化スターチ物質のＤＳ範囲を示す。

表７

滴定法により求めたアシル化スターチ物質のＤＳ

サンプル	アセチル化スターチ	ブチリル化スターチ	プロピオニル化スターチ
1	0.20	0.16	0.19
2	0.26	0.25	0.26
3	0.37	0.33	0.33

これらの物質を使用して、アミラーゼによる加水分解の速度に及ぼす置換度の影響を調べた。前述のように（実施例２）、スターチの加水分解はＤＮＳ試剤を使用して行った。以下の実験においては、これらのスターチ物質を、アセチル化スターチ、ブチリル化スターチ、およびプロピオニル化スターチのバッチに対してそれぞれ、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、およびＰ１、Ｐ２、Ｐ３と呼ぶこととする。

トライアル１

１）　$CaCl_2$（４mM）を含有したクエン酸塩緩衝液（ｐＨ４．６）中にグルコース（５mg/ml）を溶解した。

２）　希釈して１，２，３，４，および５mg/mlの標準液を調製し、これを使用して還元当量決定のための較正曲線を作成した。

３）　対照標準スターチ（シュム処理を施してあるスターチ）をクエン酸緩衝液中に５mg/mlにて溶解した。

４）　アセチル化スターチ物質を、エタノール（０．２ml）で湿潤させた後にクエン酸塩緩衝液中に溶解した（約１００mg/２０ml，表を参照）。本サンプルを一晩攪拌した。これにより透明溶液ではなくむしろ濁った懸濁液が得られた。しかしながら酵素を加えると懸濁液は速やかに透明になった。したがってこのことは、アセチル化スターチ物質が酵素作用を受けていることを示している。

表８

対照標準スターチからの100mg/20mlポテンシャル還元当量に等しい還元当量を与えるよう秤量された各アシル化スターチ物質の量

サンプル		%アシル基(w/w)	当量重量（mg）
対照標準		0.0	100.0
アセチル化スターチ	A1	5.1	105.3
	A2	6.4	106.8
	A3	9.1	110.0
ブチリル化スターチ	B1	6.6	107.1
	B2	9.9	110.9
	B3	12.9	114.8
プロピオニル化スターチ	P1	6.4	106.8
	P2	8.5	109.3
	P3	10.2	111.4

５）　各溶液から８mlのバイアルに５mlを移した。攪拌棒を挿入し、０．０５mlのα－アミラーゼ（シグマ）を加えた。

６）　アリコート（０．２ml）を定期的（１，５，１０，２０分）に取り出し、ＤＮＳ試剤を加えた。発色が起こり、吸光度（５７０nm）を測定した。還元当量を算出した。

表９

アシル化スターチ物質を基質として使用したときのα－アミラーゼの活性（還元当量の放出，mg glc）

	サンプリングの時間（分）				
アシル化スターチ物質	0	1	5	10	20
A1	0.09	1.29	1.62	1.90	1.99
A2	0.05	1.26	1.51	1.77	1.82
A3	0.05	1.57	1.38	1.49	1.67
B1	0.05	1.21	1.89	2.02	2.09
B2	0.05	1.32	1.59	1.72	1.77
B3	0.13	1.21	1.50	1.52	1.70
P1	0.06	1.60	1.82	1.93	2.01
P2	0.05	1.37	1.64	1.74	1.99
P3	0.21	1.27	1.53	1.69	1.84
対照標準	0.10	2.34	2.36	2.38	2.56

これらのデータを図３に示す。

結果

１）　アシル化スターチ物質は、対照標準スターチより分解が遅かった。
２）　すべてのアシル化スターチ物質において、ＤＳを増大させると分解速度はやや低下した。

考察

スターチをアシル化するとα－アミラーゼによる加水分解が抑制されることは明らかであるが、アシル化スターチ物質間に明確な差はない。加水分解の速度に及ぼすＤＳの影響は予想外に低い。これに対する考えられる理由は、酵素の濃度があまりにも高すぎるために、基質が酵素によっておおわれていて、アシル化によって引き起こされる立体障害が加水分解の速度に制約を加えていないからである、ということである。

トライアル２

ブチリル化スターチ物質だけを使用し、アミラーゼの濃度を減少させて、上記の実験を繰り返した。

１）　ブチリル化スターチ物質（１，２，および３）（～１００mg，正確な量については前出の表を参照）を、３７℃で２．５時間攪拌することによってクエン酸塩緩衝液（２０ml，ｐＨ４．６）中に溶解した。
２）　α－アミラーゼ（１／１０希釈液０．０５ml，シグマケミカルズ）を加えた。
３）　反応混合物のアリコート（０．２ml）を定期的に取り出し、ＤＮＳ試剤に加えた。
５）　発色が起こり、これを読みとった。

結果

対照標準スターチα－アミラーゼおよびブチリル化スターチ物質の処理により得られた結果を表１３に示す。

表１０

アシル化スターチ物質を基質として使用したときのα－アミラーゼの活性

アシル化スターチ物質	サンプリングの時間（分）					
	0	1	5	10	20	30
B1	0.00	0.54	1.19	1.51	1.70	
B2	0.00	0.42	0.88	1.11	1.30	1.38
B3	0.14	0.45	0.90	1.06	1.29	1.47
対照標準	0.01	1.81	2.10	2.19	2.28	2.23

これらのデータを図４にグラフにて示す。

結果

表１０と図４のデータから、ブチリル化スターチのＤＳを増大させると、スターチの加水分解速度が低下することがわかる。ブチリル化スターチＢ１（ＤＳ　０．１６）はＢ２やＢ３より速く加水分解を起こしたが、対照標準ほど速くはなかった。Ｂ２とＢ３との間には差がなかった。

考察

酵素の濃度を減少させることにより、ＤＳを調節してスターチのα－アミラーゼによる作用の受けやすさ（したがって消化されやすさ）に影響を与えうることがことがわかった。酵素濃度をさらに減少させると、ブチリル化スターチＢ２とＢ３とを区別できるようになる。実験データはさらに、アシル化によって反応の終点が速められることを示している。言い換えると、スターチのあるものはアミラーゼ酵素の作用を受けないままである。このことは、有機酸がスターチ分子の一部を分解から完全に保護していることを示している。

実施例８

ラットにアシル化スターチを供給することの栄養効果

実施例６に記載のラージスケール手順によって、多量（～５００g）のアセチル化スターチ、ブチリル化スターチ、およびプロピオニル化スターチを作製した。それらの栄養活性を調べるために、以下の実験を行った。

方法

アセチル化スターチ、ブチリル化スターチ、プロピオニル化スターチ、および対照標準スターチのそれぞれを含有した規定食を１グループ８ラットからなる４つのグループのラットに１４日間供給した。置換度は次の通りであった：アセテーチＤＳ ０.２０；プロピオネートＤＳ ０.１６；ブチレートＤＳ ０.１９。規定食の組成を表に示す。

表１１

トライアル規定食の組成

成分	組成（g/kg）
カゼイン	200.0
メチオニン	1.5
スクロース	50.0
スターチ	401.5
トウモロコシ油	100.0
ミネラルミックス	35.0
ビタミンミックス	10.0
コリン酒石酸	2.0
セルロース	50.0
アシル化スターチまたは対照標準スターチ*	150.0

規定食は、ペレット状に冷間押出を行い、これを乾燥することによって作製し、供給する前は定温で貯蔵した。

ラットの管理（Rat Husbandry）

１） ４０匹のラットをグループかご中に収容し、市販のラットフードを供給した。

２） ラットを、８匹からなる生きたラットの４つの等重量グループに配分し（８匹は間引いた）、実験用規定食を１４日間供給した。

３） 実験中、供給量を毎日記録した。

４） 個々のラットの重量を定期的に（２～３日ごとに）測定した。

サンプルの捕集

１） ラットに麻酔をかけ、大動脈と門脈から血を抜き取った。隔膜を裂開することによってラットを殺した。

２） 盲腸、近位結腸、および遠位結腸の内容物を捕集した。

結果

ラットの管理 供給物消費量と体重増加のデータを表１２に示す。体重増加に及ぼす規定食の影響はそれほど大きくはなかった。個々の供給物消費量は記録しなかったので、グループ間の差違を明確に調べることはできなかった。対照標準規定食を供給したラットに関しては、供給物がかなりこぼれていた。

表１２

アシル化スターチ物質を供給したラットによる、個々の体重増加データとグループの供給物消費量データ

規定食	ラットの体重増加（g）	グループの供給物消費量（g）
対照標準	79（8）[1]	3469
アセチル化スターチ	67（4）	2753
プロピオニル化スターチ	73（3）	3221
ブチリル化スターチ	65（2）	2803

[1] 平均値（かっこ内は標準誤差）。

大腸のＳＣＦＡレベル

盲腸。アシル化スターチ物質を供給したラットの盲腸におけるＳＣＦＡのレベルとプールサイズを、表１７と１８および図５と６に示す。

表１３

対照標準スターチとアシル化スターチ物質を供給したラットの盲腸におけるＳＣＦＡのレベル

	ＳＣＦＡ（mM/1）			
	アセテート	プロピオネート	ブチレート	トータルＳＣＦＡ
対照標準	22.0[a]	7.2[a]	4.7[a]	33.9[a]
	(1.0)	(0.3)	(0.2)	(1.3)
アセチル化	47.71[c]	13.9[c]	7.3[b]	68.8[c]
スターチ	(2.0)	(0.6)	(0.7)	(2.9)
プロピオニル化	33.9[b]	30.9[d]	8.3[b]	73.0[c]
スターチ	(0.9)	(1.0)	(0.3)	(2.0)
ブチリル化	34.85[b]	11.1[b]	28.5[c]	74.4[c]
スターチ	(1.9)	(0.4)	(1.3)	(2.0)

[1] 平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。

[a]，[b]，[c]，[d] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（$p<0.01$）。

これらの結果を図５にグラフで示す。

表１２

対照標準スターチとアシル化スターチ物質を供給したラットの盲腸におけるＳＣＦＡプール

	ＳＣＦＡ（ミリモル）			
	アセテート	プロピオネート	ブチレート	トータルＳＣＦＡ
対照標準	37.1[a]	12.1[a]	8.1[a]	57.4[a]
	(3.0)	(1.0)	(0.8)	(4.8)
アセチル化	142.0[c]	41.2[b]	20.7[b]	203.8[b]
スターチ	(10.0)	(2.7)	(2.1)	(14.4)
プロピオニル化	104.2[b]	95.6[c]	25.6[b]	225.5[b]
スターチ	(7.8)	(8.1)	(1.9)	(17.7)
ブチリル化	115.7[b]	36.7[b]	93.1[c]	245.1[b]
スターチ	(11.0)	(2.3)	(6.1)	(17.2)

[1] 平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。

[a]，[b]，[c]，[d] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（$p<0.01$）。

これらのデータを図６にグラフで示す。

遠位結腸。ＳＣＦＡの濃度とプールサイズを表１３と１４および図７ａ，７ｂ，１２ａ，１２ｂに示す。

表１３

アシル化スターチ物質を供給したラットの遠位結腸におけるＳＣＦＡレベル

	ＳＣＦＡ（ミリモル/１）			
	アセテート	プロピオネート	ブチレート	トータルＳＣＦＡ
対照標準	13.7[a]	2.8[a]	1.3[a]	17.7[a]
	(0.4)	(0.1)	(0.2)	(0.5)
アセチル化	30.1[d]	10.9[c]	4.9[b]	45.8[c]
スターチ	(1.7)	(0.8)	(0.6)	(2.4)
プロピオニル化	24.6[c]	17.2[d]	3.7[b]	45.5[c]
スターチ	(1.4)	(0.7)	(0.3)	(2.2)
ブチリル化	20.6[b]	6.8[c]	10.6[c]	38.1[b]
スターチ	(0.8)	(0.6)	(1.0)	(1.0)

[1] 平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。

[a]，[b]，[c]，[d] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（p<0.01）。

これらのデータを図７にグラフで示す。

表１４

対照標準スターチとアシル化スターチ物質を供給したラットの遠位結腸におけるＳＣＦＡプール

	ＳＣＦＡ（ミリモル）			
	アセテート	プロピオネート	ブチレート	トータルＳＣＦ
対照標準	6.78[a]	1.38[a]	0.63[a]	8.79[a]
	(0.65)	(0.16)	(0.08)	(0.82)
アセチル化	27.78[c]	10.01[c]	4.53[b]	42.31[c]
スターチ	(1.9)	(0.87)	(0.63)	(2.94)
プロピオニル化	20.65[b]	14.5[d]	3.11[b]	38.34[bc]
スターチ	(1.8)	(1.36)	(0.35)	(3.41)
ブチリル化	17.48[b]	5.58[b]	8.84[c]	32.09[b]
スターチ	(1.53)	(0.61)	(0.79)	(2.33)

[1] 平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。

[a]，[b]，[c]，[d] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（p<0.01）。

これらのデータを図８にグラフで示す。

各アシル化スターチ物質のアシル化により小腸での消化に対してある程度の保護がなされると仮定すると（物質のＤＳがほぼ同じであり、インビトロ研究の結果がそれを示しているので、考えられることである）、アシル置換基から（発酵の増大からではなく）直接生じるＳＣＦＡの量を算出することができる。

例えば盲腸においては、

直接放出からのアセチル化スターチのアセテート濃度（acetate conc Acetylated Starch . from direct release）

=アセチル化スターチのアセテート濃度－（プロピオニル化スターチのアセテート濃度＋ブチリル化スターチのアセテート濃度）/２〔acetate conc. Acetylated Starch -（acetate conc. Propionylated Starch + acetate conc. Butyrylated Starch）/2〕

=47.7375-（33.85+34.85）/2

=13.39ミリモル/1
各ＳＣＦＡのトータル量からこの量を引いて、発酵から得られるＳＣＦＡの量がわかる。この算出を３つのセクションのそれぞれに対して行い、得られた結果を表１５に示す。

表１５

アシル化スターチ物質を供給したラット後腸のＳＣＦＡレベルに関してアシル側鎖から直接得られる概算寄与

セクション	アセテート	プロピオネート	ブチレート
盲腸 -			
- 濃度（ミリモル/１）	13.39	18.39	20.68
- プール（ミリモル）	32.05	56.95	70.0
遠位結腸			
- 濃度（ミリモル/１）	7.75	8.35	6.34
- プール（ミリモル）	8.71	6.68	5.06

後腸におけるスターチ
盲腸サンプルおよび遠位結腸サンプル中のスターチの量を、前述の方法を使用して測定した。本方法では、サンプルを塩基で処理してアシル化スターチ物質をケン化する。したがって本方法では、サンプル中のトータルスターチを測定する。
結果
盲腸と遠位結腸におけるスターチの量を表１６と図９に示す。

表１６

アシル化スターチ物質を供給したラットの盲腸および遠位結腸におけるスターチの量（mg）

	トータルのスターチ（mg）	
	盲腸	遠位結腸
対照標準	8[a]	4[a]
	(1)	(0.2)
アセチル化スターチ	88[b]	25[b]
	(6)	(3)
プロピオニル化スターチ	103[b]	32[b]
	(14)	(4)
ブチリル化スターチ	105[b]	30[b]
	(11)	(5)

平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。
[a]，[b] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（$p<0.01$）。

これらのデータを図９にグラフで示す。

考察

上記の供給トライアルからのデータから、アシル化スターチ物質を使用して結腸に沿ってＳＣＦＡレベルを操作できることがわかる。この効果は、２つのメカニズムにより達成される。第一に、ＳＣＦＡは、スターチが小腸において消化されるのを保護する。このことは、アシル化スターチ物質を供給したラットからの結腸内容物において検出されるスターチのレベルがかなり高いことから明確に示されている。後腸への発酵可能物質（スターチ

）の流量が増すと、対照標準スターチを供給したラットに比較して、アシル化スターチ物質を供給したラットにおいては全てのＳＣＦＡのレベルが増大する。さらに、後腸においてはアシル化物質からのＳＣＦＡの直接放出があり、この結果、特定のＳＣＦＡのレベルが増大する。アシル化スターチ物質はさらに、便バルクと水分の大きな増大を引き起こし、表１７、１８、および１９に記載のデータからわかるように、ｐＨ値の急激な降下をもたらす。

表１７

スターチ物質を供給したラットの盲腸内容物、近位結腸内容物、および遠位結腸

内容物の重量

規定食	盲腸	近位結腸	遠位結腸
対照標準	2.17[a]	0.66	0.98
	(0.41)	(0.28)	(0.17)
アセチル化スターチ	3.82[b]	1.10	1.44
	(0.83)	(0.47)	(0.13)
プロピオニル化スターチ	3.97[b]	1.15	1.36
	(0.77)	(0.28)	(0.35)
ブチリル化スターチ	4.26[b]	1.11	1.31
	(0.74)	(0.57)	(0.33)

[1] 平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。

[a]，[b] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（$p<0.05$）。

エステル化スターチを供給すると、ＳＣＦＡ部分の性質に関係なく盲腸内容物が大幅に増大した。この増大は、水分の増大よりむしろより多くの固形物によるものであった。近位結腸内容物と遠位結腸内容物が増大するという傾向も見られたがその程度は大きなものではなかった。

表１８

スターチ物質を供給したラットの結腸消化物の水分（％）

規定食	盲腸	近位結腸	遠位結腸
対照標準	77.6	75.3	49.9[a]
	(1.3)	(5.0)	(3.3)
アセチル化スターチ	78.4	79.5	63.8[b]
	(1.5)	(1.9)	(1.8)
プロピオニル化スターチ	77.5	78.7	65.2[b]
	(1.3)	(2.4)	(3.2)
ブチリル化スターチ	77.1	77.5	65.2[b]
	(1.6)	(2.4)	(3.2)

[1] 平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。

[a]，[b] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（$p<0.05$）。

表１９

スターチ物質を供給したラットの結腸内容物のｐＨ

規定食	盲腸	近位結腸	遠位結腸
対照標準	7.63[a]	7.41[a]	6.94[a]
	(0.09)	(0.10)	(0.17)
アセチル化スターチ	6.06[b]	6.12[b]	6.13[b]
	(0.14)	(0.15)	(0.15)
プロピオニル化スターチ	6.15[b]	6.30[b]	6.10[b]
	(0.18)	(0.14)	(0.14)
ブチリル化スターチ	6.19[b]	6.39[b]	6.18[b]
	(0.10)	(0.18)	(0.17)

[1] 平均値（ｎ=８）。かっこ内は標準誤差。

[a]，[b] 異なる上付き添字をもった値は大幅に異なる（$p<0.05$）。

アシル化スターチを供給した全ての動物の盲腸においてｐＨが大幅に降下し、この状況は大腸全体にわたって続いた。このことは、ＳＣＦＡの濃度と発酵活性が増大していることを示している。

結論

したがって、ラージスケールの制御された方法で実験室にて種々のＤＳを有するアシル化スターチを作製することができる。

予備実験により、アシル化すると、アミログルコシダーゼとα－アミラーゼの作用が抑えられることがわかる。またＤＳを増大させても、酵素作用の抑制が大きくなる。

アシル化スターチ物質は、小腸において消化されにくく、したがって耐性スターチの１つの形態である。アシル化スターチ物質を供給することによって、ＳＣＦＡの濃度およびプールサイズの極めて大きな差（１０倍）を達成することができる。アシル化スターチ物質を使用して、特異的に、そして予測できる形で後腸中のＳＣＦＡレベルを変えることができる。

実施例９

スターチ以外のアシル化キャリヤーの製造

ＳＣＦＡが結合した非スターチ多糖の製造法は、ＳＣＦＡ結合スターチの製造法とほぼ同じである。多くの異なった方法が利用可能である。ラージスケールの製造に対しては、ＤＭＳＯ等の高価な溶媒を使うのは不適切であり、ＳＣＦＡ無水物を使用した直接アシル化が好ましい。使用できるいくつかのアシル化法が、アルブレヒト（Albrecht）とラウ（Rau）による“Carbohydrate Polymers 24;193-197”に記載されている（該文献を参照のこと）。

実施例１０

食品の製造

一般に、ＳＣＦＡの予防的摂取（preventive intake）という養生法を採りたい場合は、ＳＣＦＡ結合糖質を固体食物中に配合するのがおそらくは最も良い。このとき、大腸に対して有する効果を変えるものを除き、どの糖質を使用するかは重大な問題ではない。食品は、例えばパンであってもよく、アシル化スターチを使用する場合は、小麦粉のうちの１０％をアシル化スターチに置き換えることができる。したがって、処方は以下のようになる。

小麦粉	９０部
アシル化スターチ	１０部
脂肪	２部
塩	２部
食品添加物	１部

イースト　　２．５部
パンの製造には、急速ドー法（rapid dough technique）を使用する。
実施例１１
製薬処理のための調製
ＳＣＦＡを大腸に送達させるのに食品を使用することは有益なことである。しかしながら、投与するＳＣＦＡのレベルを正確に測定する手段がないという欠点がある。なぜなら文献より、結腸におけるＳＣＦＡの利用可能性は、結合、置換度、およびキャリヤー分子の種類によって変わるだけでなく、組み込む食物成分の品質や量によっても変わる、とされているからである。比較的均一なレベルのＳＣＦＡを大腸中に保持するためには、直接的な経口摂取が好ましい。粉末状製剤の形態が好ましいが、液状製剤の形態をとっていてもよい。
水に可溶化でき、次いで消化することのできる医薬を得るための１つの処方は以下のとおりである。
オオバコ　　３０部
アシル化オオバコ　　５０部
フルクトオリゴ糖　　２０部
この処方は認可された方法によって行われる。処方は、例えばアセチル化オオバコの代わりにブチリル化オオバコを、またオオバコの代わりにグアーゴムを使用するよう変えてもよい。
正確に計量して得た投与量であれば、水に可溶化させ、摂取できるものと考えられる。
理解しておかなければならないことは、医薬業界の当業者によって処方できるような他の製剤も調製することができ、そして使用できるということである。例えば、錠剤の形態が望ましい。
摂取のレベルは治療すべき疾患によって異なり、種々の治療における従来の試みについての文献から幾つかの指針を集めることができる。例えば、遠位の潰瘍形成性結腸炎の治療に対してはブチレート浣腸剤（butyrate enema）が使用されている（２週間の周期で１００ミリモル/lを投与）。シェパッチ（Scheppach）らによる“Gastroenterology（1992）103; 51-56”（本文献は、有効ＳＣＦＡレベルに関するものである）に記載の考え方がこの仕様に組み込まれている。同様の濃度のブチレートを経口投与することによって結腸炎の治療が達成されるけれども、他のＳＣＦＡが存在すると、有効性を発揮するのに必要とされるブチレートのレベルを下げることがある。結腸炎の場合に明らかなように、他のＳＣＦＡも効果を有することがあり、実際、１種以上のＳＣＦＡを組み合わせて投与するのが好ましいことがある。

【図１】

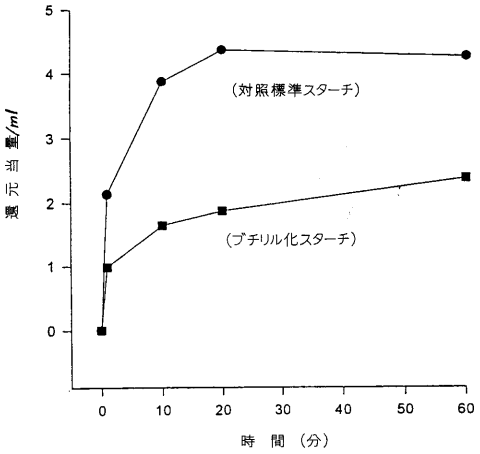


Figure 1

【図２】

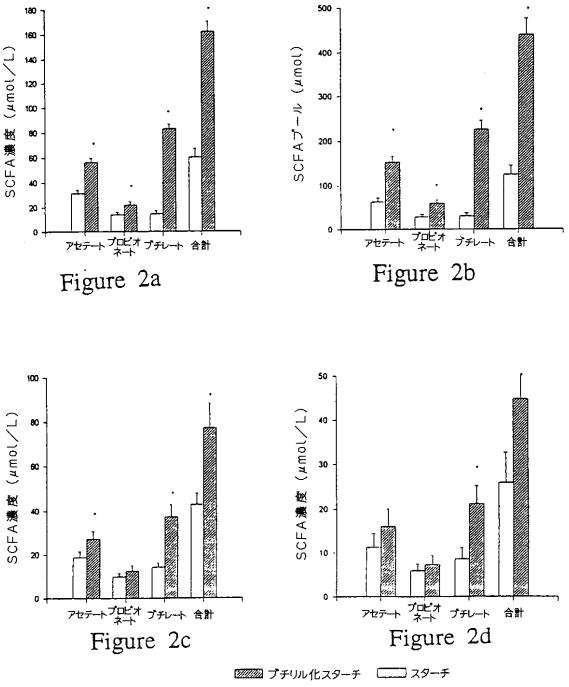


Figure 2a

Figure 2b

Figure 2c

Figure 2d

【図３ａ】

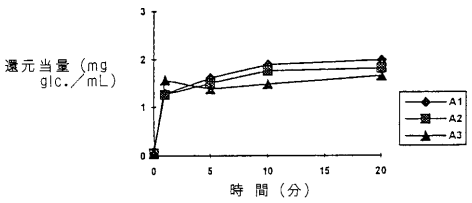


Figure 3a

【図３ｂ】

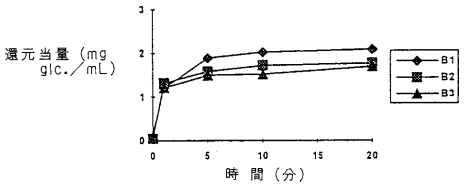


Figure 3b

【図３ｃ】

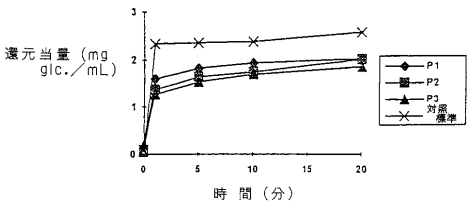


Figure 3c

【図４】

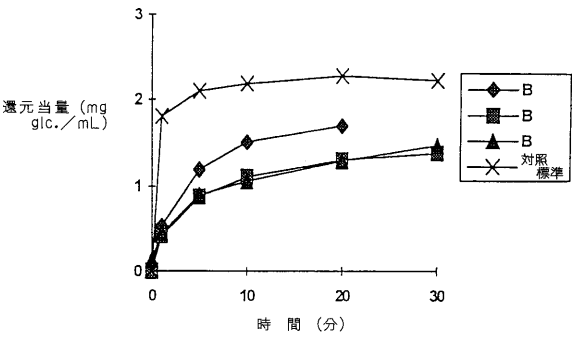


Figure 4

【図５】

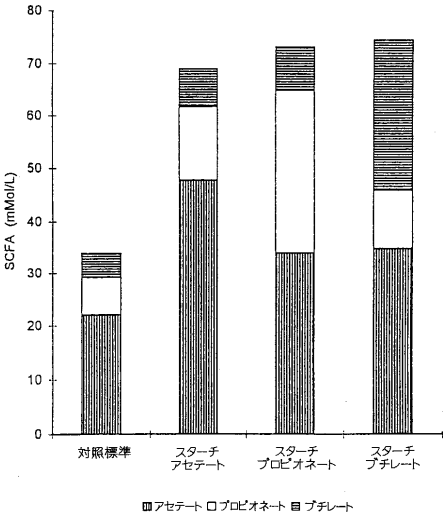


Figure 5

【図６】

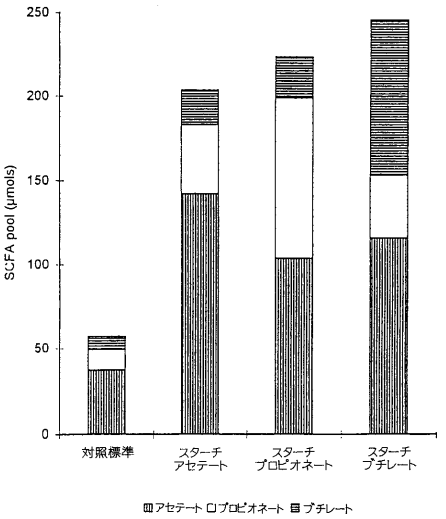


Figure 6

【図７】

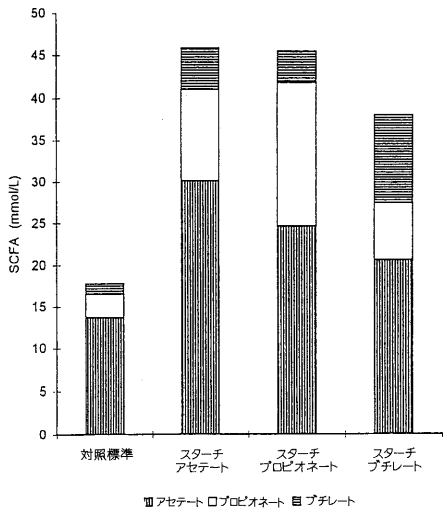


Figure 7

【図８】

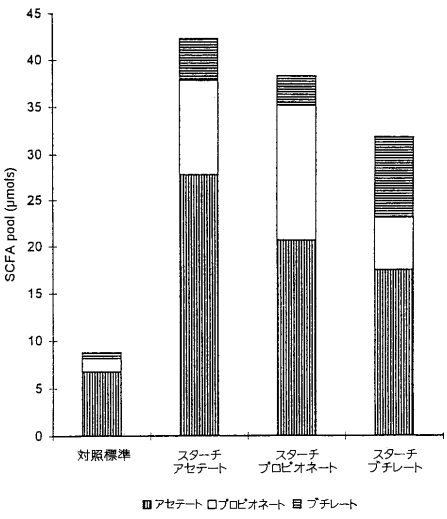


Figure 8

【図９】

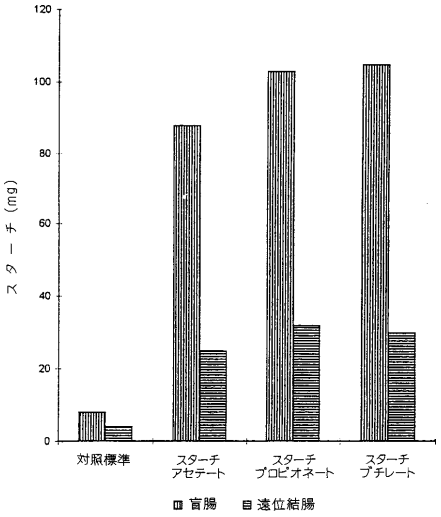

120
100
80
60
40
20
0
スターチ（mg）
対照標準
スターチ
アセテート
スターチ
プロピオネート
スターチ
ブチレート
盲腸
遠位結腸

Figure 9

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61P	***1/04***	***(2006.01)***	A61P	1/04
A61P	***29/00***	***(2006.01)***	A61P	29/00

(74)代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(72)発明者 アニッソン，ジオフリー
シンガポール国シンガポール０７１９，ビーチ・ロード ３００，ザ・コンコース ２７－０１，ホーン－パウレンク・アニマル・ヌートリッション ２７－０１
(72)発明者 トッピング，デーヴィッド
オーストラリア連邦サウス・オーストラリア州５１５８，オホーロラン・ヒル，メイジャーズ・ロード（番地なし）
(72)発明者 イルマン，リチャード
オーストラリア連邦サウス・オーストラリア州５１５８，オホーロラン・ヒル，メイジャーズ・ロード（番地なし）

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 特開平０５－２６２７８３（ＪＰ，Ａ）
特表昭５８－５００５６４（ＪＰ，Ａ）
特開昭５８－１１０５１５（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－０４７４１８（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－０１９３９３（ＪＰ，Ａ）
欧州特許出願公開第００４５１７５０（ＥＰ，Ａ１）
生化学辞典，株式会社東京化学同人，１９９１年，第２版，pp.522-523
生化学辞典，株式会社東京化学同人，１９９１年，第２版，p.1024

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/00 - 31/718
A61K 47/36