(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-513816
(P2024-513816A)
(43)公表日　令和6年3月27日(2024.3.27)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/198 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/198	４Ｂ０１８
Ａ２３Ｌ	*33/175 (2016.01)*	Ａ２３Ｌ	33/175	４Ｃ０８４
Ａ２３Ｌ	*33/10 (2016.01)*	Ａ２３Ｌ	33/10	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/19 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/19	
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全22頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-560214(P2023-560214)
(86)(22)出願日　令和4年3月31日(2022.3.31)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月28日(2023.9.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/022712
(87)国際公開番号　WO2022/212621
(87)国際公開日　令和4年10月6日(2022.10.6)
(31)優先権主張番号　21382265.3
(32)優先日　令和3年3月31日(2021.3.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　391008788
アボット・ラボラトリーズ
ＡＢＢＯＴＴ　ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＩＥＳ
アメリカ合衆国 イリノイ州 アボツト パーク アボツト パーク ロード １００
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ロペス ペドロサ，ホセ マリア
スペイン国，１８１９０ グラナダ，セネス デ ラ ベガ，ルシアーノ通り １４番
(72)発明者　ルエダ カブレラ，リカルド
スペイン国，１８００８ グラナダ，ブラサル通り ２
(72)発明者　マンザノ，マニュエル
スペイン国，１８１５１ グラナダ，デ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　インスリン産生及び分泌を改善するための方法ならびに組成物

(57)【要約】
インスリン産生の改善を必要とする対象におけるインスリン産生を改善する方法は、リシン、アルギニン及びβ－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（ＨＭＢ）を含む栄養組成物を前記対象に投与することを含む。インスリン分泌の改善を必要とする対象におけるインスリン分泌を改善する方法は、リシン、アルギニン及びＨＭＢを含む栄養組成物を前記対象に投与することを含む。前記栄養組成物は、約０．０１～約１５重量%のＨＭＢ、約０．０３～約４０重量%のリシン、及び約０．０２～約３０重量%のアルギニンを含む。
【選択図】図１

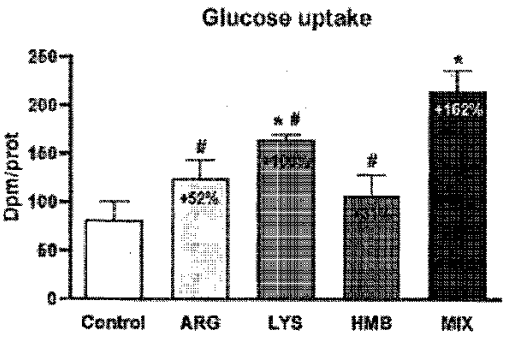


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
インスリン産生の改善を必要とする対象におけるインスリン産生を改善する方法であって、
リシン、アルギニン及びβ－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（ＨＭＢ）を含む栄養組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２】
インスリン分泌の改善を必要とする対象におけるインスリン分泌を改善する方法であって、
リシン、アルギニン及びβ－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（ＨＭＢ）を含む栄養組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項３】
前記対象は、糖尿病または前糖尿病に罹患している、請求項１または２記載の方法。
【請求項４】
前記方法は、糖アルコールを前記対象に投与すること、またはミオイノシトールを前記対象に投与することを更に含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
前記ＨＭＢは、アルカリ金属ＨＭＢ、アルカリ土類金属ＨＭＢ、ＨＭＢ遊離酸、ＨＭＢラクトン及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるか、または前記ＨＭＢは、ナトリウムＨＭＢ、カリウムＨＭＢ、マグネシウムＨＭＢ、クロムＨＭＢ、カルシウムＨＭＢ及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるか、または前記ＨＭＢは、カルシウムＨＭＢ一水和物である、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記栄養組成物中のリシン対アルギニンのモル比は、約１０：１～約１：１、または約５：１～約１：１、または約３：１～約１：１であり、前記栄養組成物中のリシンとアルギニンとの組み合わせ対ＨＭＢのモル比は、約１５：１～約１：１、または約１０：１～約１：１、または約５：１～約１：１である、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記栄養組成物は前記対象に経口投与される、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記栄養組成物は粉末の形態である、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記栄養組成物は液体の形態である、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記対象に、１日あたり約１～約１０ｇ、もしくは約２～約５ｇのＨＭＢ；及び／または、
１日あたり約０．１～約３０ｇ、約１～約１０ｇ、もしくは約４～約５ｇのリシン；及び／または、
１日あたり約０．１～約２０ｇ、約１～約１０ｇ、もしくは約２～約３ｇのアルギニンを投与する、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記栄養組成物は、タンパク質、炭水化物、及び／または脂肪を更に含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記タンパク質は、乳清タンパク質濃縮物、乳清タンパク質単離物、乳清タンパク質加水分解物、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質単離物、乳タンパク質加水分解物、乳タンパク質濃縮物、有機乳タンパク質濃縮物、大豆タンパク質濃縮物、大豆タンパク質単離物、大豆タンパク質加水分解物、エンドウ豆タンパク質濃縮物、エンドウ豆タンパク質単離

物、エンドウ豆タンパク質加水分解物、酸カゼイン、カゼインナトリウム、カゼインカルシウム、カゼインカリウム、カゼイン加水分解物、脱脂粉乳、濃縮脱脂粉乳、コラーゲンタンパク質、コラーゲンタンパク質単離物、Ｌ－カルニチン、タウリン、ルテイン、コメタンパク質濃縮物、コメタンパク質単離物、コメタンパク質加水分解物、ソラマメタンパク質濃縮物、ソラマメタンパク質単離物、ソラマメタンパク質加水分解物、肉タンパク質、ジャガイモタンパク質、ヒヨコ豆タンパク質、キャノーラタンパク質、マングタンパク質、キアヌタンパク質、アマランスタンパク質、チアタンパク質、ヘンプタンパク質、亜麻仁種子タンパク質、ミミズタンパク質、昆虫タンパク質、またはこれらのうちの２つ以上の組み合わせを含む、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記炭水化物は、繊維、ヒト乳オリゴ糖（ＨＭＯ）、マルトデキストリン、難消化性マルトデキストリン、コーンマルトデキストリン、コーンシロップ、有機コーンマルトデキストリン、コーンシロップ、固形コーンシロップ、スクラロース、セルロースゲル、セルロースガム、ジェランガム、カラギーナン、フラクトオリゴ糖（ＦＯＳ）、イノシトール、加水分解デンプン、グルコースポリマー、コメ由来炭水化物、スクロース、グルコース、ラクトース、ハチミツ、イソマルツロース、スクロモルト、プルラン、ジャガイモデンプン、ガラクトオリゴ糖、オート麦繊維、大豆繊維、トウモロコシ繊維、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、グアーガム、ローカストビーンガム、コンニャク粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガントガム、カラヤガム、アカシアガム、キトサン、アラビノガラクタン（ａｒａｂｉｎｏｇｌａｃｔｉｎ）、グルコマンナン、キサンタンガム、アルギン酸塩、ペクチン、低メトキシペクチン、高メトキシペクチン、穀物ベータグルカン、オオバコ、イヌリン、及びこれらの２つ以上の組み合わせを含む、請求項１１または請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記炭水化物は、イソマルツロース、スクロモルト、マルトデキストリン、難消化性マルトデキストリン、ＦＯＳ、イヌリン、オート麦繊維、大豆繊維、またはこれらの２つ以上の組み合わせを含む、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記脂肪は、ココナッツ油、分留ココナッツ油、大豆油、大豆レシチン、コーン油、ベニバナ油、ヒマワリ油、パームオレイン、キャノーラ油、モノグリセリド、レシチン、キャノーラ油、中鎖トリグリセリド、リノール酸、α－リノール酸、分留ココナッツ油、大豆油、コーン油、オリーブ油、ベニバナ油、中鎖トリグリセリド油（ＭＣＴ油）、高ガンマリノール酸（ＧＬＡ）、ベニバナ油、ヒマワリ油、パーム油、パーム核油、魚油（ｍａｒｉｎｅ　ｏｉｌ）、魚油（ｆｉｓｈ　ｏｉｌ）、藻類油、ルリジサ油、綿実油、真菌油、エステル交換油（ｉｎｔｅｒｅｓｔｅｒｉｆｉｅｄ　ｏｉｌ）、エステル交換油（ｔｒａｎｓｅｓｔｅｒｉｆｉｅｄ　ｏｉｌ）、構造脂質、オメガ－３脂肪酸、またはこれらの２つ以上の組み合わせを含む、請求項１１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１６】

前記栄養組成物は、タンパク質、炭水化物、脂肪、ならびにビタミン及びミネラルからなる群から選択される１つ以上の栄養素を含む、請求項１１～１５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１７】

栄養組成物であって、

約０．０１～約１５重量％のＨＭＢ；

約０．０３～約４０重量％のリシン；及び

約０．０２～約３０重量％のアルギニンを含み、すべては前記栄養組成物の重量に基づく、前記栄養組成物。

【請求項１８】

前記栄養組成物は、

約０．０１～約１０重量％、約０．０１～約８重量％、約０．０１～約５．０重量％、

約０．１～約１０重量％、約０．１～約８重量％、約０．１～約５．０重量％、約０．２～約５．０重量％、約０．３～約３重量％、約０．３～約２重量％、約０．３～約１．５重量％、約０．３～約１．０重量％、約０．３～０．６重量％、または約０．４～約１．５重量％のＨＭＢ；

約０．０３～約３０重量％、約０．０３～約２０重量％、または約０．１～約１０重量％のリシン；及び

約０．０２～約２０重量％、約０．０２～約１０重量％、または約０．０５～約５重量％のアルギニンを含み、すべては前記栄養組成物の重量に基づく、請求項１７に記載の栄養組成物。

【請求項１９】

前記栄養組成物は、糖アルコールを更に含むか、またはミオイノシトールを更に含む、請求項１７または１８に記載の栄養組成物。

【請求項２０】

前記栄養組成物は、タンパク質、炭水化物及び／または脂肪を更に含む、請求項１７～１９のいずれか１項に記載の栄養組成物。

【請求項２１】

前記タンパク質は、乳清タンパク質濃縮物、乳清タンパク質単離物、乳清タンパク質加水分解物、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質単離物、乳タンパク質加水分解物、乳タンパク質濃縮物、有機乳タンパク質濃縮物、大豆タンパク質濃縮物、大豆タンパク質単離物、大豆タンパク質加水分解物、エンドウ豆タンパク質濃縮物、エンドウ豆タンパク質単離物、エンドウ豆タンパク質加水分解物、酸カゼイン、カゼインナトリウム、カゼインカルシウム、カゼインカリウム、カゼイン加水分解物、脱脂粉乳、濃縮脱脂粉乳、コラーゲンタンパク質、コラーゲンタンパク質単離物、Ｌ－カルニチン、Ｌ－リシン、タウリン、ルテイン、コメタンパク質濃縮物、コメタンパク質単離物、コメタンパク質加水分解物、ソラマメタンパク質濃縮物、ソラマメタンパク質単離物、ソラマメタンパク質加水分解物、コラーゲンタンパク質、コラーゲンタンパク質単離物、肉タンパク質、ジャガイモタンパク質、ヒヨコ豆タンパク質、キャノーラタンパク質、マングタンパク質、キアヌタンパク質、アマランスタンパク質、チアタンパク質、ヘンプタンパク質、亜麻仁種子タンパク質、ミミズタンパク質、昆虫タンパク質、またはこれらのうちの２つ以上の組み合わせを含む、請求項２０に記載の栄養組成物。

【請求項２２】

前記炭水化物は、繊維、ヒト乳オリゴ糖（ＨＭＯ）、マルトデキストリン、難消化性マルトデキストリン、コーンマルトデキストリン、コーンシロップ、有機コーンマルトデキストリン、コーンシロップ、固形コーンシロップ、スクラロース、セルロースゲル、セルロースガム、ジェランガム、カラギーナン、フラクトオリゴ糖、イノシトール、加水分解デンプン、グルコースポリマー、コメ由来炭水化物、スクロース、グルコース、ラクトース、ハチミツ、イソマルツロース、スクロモルト、プルラン、ジャガイモデンプン、ガラクトオリゴ糖、オート麦繊維、大豆繊維、トウモロコシ繊維、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、グアーガム、ローカストビーンガム、コンニャク粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガントガム、カラヤガム、アカシアガム、キトサン、アラビノガラクタン（ａｒａｂｉｎｏｇｌａｃｔｉｎ）、グルコマンナン、キサンタンガム、アルギン酸塩、ペクチン、低メトキシペクチン、高メトキシペクチン、穀物ベータグルカン、オオバコ、イヌリン、及びこれらの２つ以上の組み合わせを含む、請求項２０または請求項２１に記載の栄養組成物。

【請求項２３】

前記炭水化物は、イソマルツロース、スクロモルト、マルトデキストリン、難消化性マルトデキストリン、ＦＯＳ、イヌリン、オート麦繊維、大豆繊維、またはこれらの２つ以上の組み合わせを含む、請求項２２に記載の栄養組成物。

【請求項２４】

前記脂肪は、ココナッツ油、分留ココナッツ油、大豆油、大豆レシチン、コーン油、ベ

ニバナ油、ヒマワリ油、パームオレイン、キャノーラ油、モノグリセリド、レシチン、キャノーラ油、中鎖トリグリセリド、リノール酸、α－リノール酸などの１つ以上の脂肪酸、分留ココナッツ油、大豆油、コーン油、オリーブ油、ベニバナ油、中鎖トリグリセリド油（ＭＣＴ油）、高ガンマリノール酸（ＧＬＡ）、ベニバナ油、ヒマワリ油、パーム油、パーム核油、魚油（ｍａｒｉｎｅ　ｏｉｌ）、魚油（ｆｉｓｈ　ｏｉｌ）、藻類油、ルリジサ油、綿実油、真菌油、エステル交換油（ｉｎｔｅｒｅｓｔｅｒｉｆｉｅｄ　ｏｉｌ）、エステル交換油（ｔｒａｎｓｅｓｔｅｒｉｆｉｅｄ　ｏｉｌ）、構造脂質、オメガ－３脂肪酸、またはこれらの２つ以上の組み合わせを含む、請求項１７～２３のいずれか１項に記載の栄養組成物。

【請求項２５】

前記栄養組成物は、タンパク質、炭水化物、脂肪、ならびにビタミン及びミネラルからなる群から選択される１つ以上の栄養素を含む、請求項１７～２４のいずれか１項に記載の栄養組成物。

【請求項２６】

前記栄養組成物は、前記栄養組成物の重量に基づいて、約１～約１５重量％のタンパク質、約０．５～約１０重量％の脂肪、及び約１～約２０重量％の炭水化物を含む、請求項１７～２５のいずれか１項に記載の栄養組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、対象におけるインスリン産生を改善する方法、対象におけるインスリン分泌を改善する方法、ならびにリシン、アルギニン、及びβ－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（ＨＭＢ）を使用する栄養組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

膵臓β細胞は、血糖濃度を調節するホルモンであるインスリンを産生及び分泌する。β細胞は、血中のグルコース濃度を正常に保つために（すなわち、正常血糖）、十分な濃度でインスリンを産生、保存、及び分泌する必要がある。生理学的に、正常血糖は、末梢でのインスリン感受性（筋肉や脂肪などの末梢組織の体細胞がグルコースをどれだけ容易に吸収することができるか）とインスリン分泌との間のバランスによって支配され、インスリン感受性が低下すると、インスリン分泌が増加する。β細胞は血糖濃度に非常に敏感であるので、血糖濃度の平衡を維持する身体の能力の変化は、その機能に大きな影響を及ぼす。血糖濃度の上昇及びインスリン産生が延長されると、膵臓は、時間の経過と共にβ細胞質量をインスリン需要に適合させる能力を失い、それによって機能的なβ細胞質量が減少する。β細胞の機能的質量の調節異常は、糖尿病の発症及び進行に関連する重要な機構因子である。

【０００３】

薬物療法による糖尿病治療の進歩は続いているが、糖尿病発症の病因と機序はまだ完全には解明されていないため、糖尿病進行の対処は重要な問題である。２つの主要な問題、すなわち、糖尿病を治癒させる方法、ならびに一次予防及び二次予防による糖尿病の有病率の低下の方法が存在する。

【０００４】

インスリン抵抗性及びβ細胞機能障害は、糖尿病の発症及び進行に重要な役割を有する。インスリン抵抗性は、糖尿病と診断される何年も前から存在することが多いが、筋肉、肝臓及び脂肪組織などの主要な標的組織におけるインスリンに対する応答の低下を反映しており、疾患の発生を予測することが示されている。β細胞の機能は、前糖尿病と診断された患者など耐糖能障害のある患者では既に低下しており、２型糖尿病患者では更に低下している。ＵＫＰＤＳの研究によると、２型糖尿病に罹患した対象のβ細胞機能は、診断時に５０％低下し、その後の年ごとに５％の低下を示す可能性があり、発症前の数年で悪化が始まることが示唆されている。Ｌａｎｃｅｔ，３５２（１９９８）：ｐｐ．８３７－

８５３及びｐｐ８５４－８６５；Ｂｒ　Ｍｅｄ　Ｊ，３１７（１９９８），ｐｐ．７０３－７１３及びｐｐ．７１３－７２０。

【０００５】

β細胞の機能的質量の欠乏は、２型糖尿病の発症に必要かつ早期の条件であるため、β細胞の回復及び／またはβ細胞の再生を提供し、かつ機能的な膵島の完全性を維持する方法は、２型糖尿病の予防、進行の遅延、治療、寛解、及び潜在的な治癒のために望ましい。

【０００６】

現在、抗糖尿病薬の使用は広く普及している。糖尿病を治療するために利用可能な薬物療法は、主に高血糖レベルを低下させるように作用するため、「対症療法」として開発されてきた。しかしながら、抗糖尿病薬（例えば、メトホルミン、ロシグリタゾン、及びグリブリド）を用いた単剤療法は、低下速度に違いがあるとはいえ、経時的に失敗することが報告されている。更に、現在の治療は、β細胞機能の進行性の喪失を完全に止めるわけではなく、その使用は、低血糖症及び体重増加にも関連している。２型糖尿病の発症及び進行を予防できるようにするためには、治療はまた、高血糖を低下させることとは無関係に、β細胞機能障害を止め、完全に機能するβ細胞質量の回復を促進すべきである。２型糖尿病の管理には、理想的にはインスリン抵抗性及びβ細胞機能障害の早期かつ同時治療が含まれるべきである。

【０００７】

上述したように、薬物療法に加えて、運動及び栄養介入による前糖尿病及び糖尿病の両方の効果的な予防管理の理解にも、大きな努力がなされてきた。糖尿病進行の管理のための予防戦略、例えば、前糖尿病から糖尿病への進行、または妊娠後の妊娠糖尿病から２型糖尿病への進行は、インスリン分泌及び作用の改善、糖尿病、特にインスリン抵抗性に関連する要因の最小化、高血糖症の予防、ならびに筋肉の構造及び機能の回復に焦点を当てるべきである。

【０００８】

したがって、インスリンの分泌及び産生を改善する方法は、特に糖尿病または前糖尿病に罹患している患者にとって望ましい。また、２型糖尿病または前糖尿病の進行を遅らせる、２型糖尿病または２型糖尿病を予防するまたは回復させるために役立つ、インスリン分泌及び産生を改善する方法を提供することも望ましい。既存の糖尿病治療に関連する上記の制限に対処する助けとなり得る栄養介入も望ましい。

【発明の概要】

【０００９】

一実施形態では、本発明は、インスリン産生の改善を必要とする対象におけるインスリン産生を改善する方法であって、リシン、アルギニン及びβ－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（ＨＭＢ）を含む栄養組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【００１０】

追加の実施形態では、本発明は、インスリン分泌の改善を必要とする対象におけるインスリン分泌を改善する方法であって、リシン、アルギニン及びＨＭＢを含む栄養組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【００１１】

更なる追加の実施形態では、本発明は、約０．０１～約１５重量％のＨＭＢ、約０．０３～約４０重量％のリシン及び約０．０２～約３０重量％のアルギニンを含む栄養組成物に関する。

【００１２】

本発明によるインスリン産生を改善し及びインスリン分泌を改善する方法、ならびに栄養組成物は、それらがインスリン分泌及びインスリン産生を改善し、したがってβ細胞変質の低下及び／またはβ細胞の機能性の改善に寄与し得るという点で有利である。したがって、本発明の方法及び栄養組成物は、糖尿病の発症を遅延または予防し、糖尿病の進行を遅延または予防し、及び／または寛解を促進するのに役立ち得る。本発明のこれらの目

的及び利点ならびに追加の目的及び利点は、以下の詳細な説明を考慮してより完全に明らかになるであろう。

【００１３】

図面に記載された実施形態は、本発明の特定の態様を説明するものであり、本質的に例示的であり、特許請求の範囲によって定義される本発明を限定することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】実施例１に記載された、ＩＮＳ－１細胞におけるグルコース取り込みに対する、アルギニン（ＡＲＧ）、リシン（ＬＹＳ）、ＨＭＢ、ならびにアルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせ（ＭＩＸ）の効果を示す。

【図２】実施例１に記載された、ＩＮＳ－１細胞における膵臓細胞での主なグルコーストランスポーターであるＧＬＵＴ２の発現レベルに対する、アルギニン（ＡＲＧ）、リシン（ＬＹＳ）、ＨＭＢ、ならびにアルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせ（ＭＩＸ）の効果を示す。

【図３】実施例２に記載された、ＩＮＳ－１細胞における細胞外グルコース濃度に対するインスリン分泌の急性応答に対する、アルギニン（ＡＲＧ）、リシン（ＬＹＳ）、ＨＭＢ、ならびにアルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせ（ＭＩＸ）の効果を示す。

【図４】実施例２に記載された、ＩＮＳ－１細胞におけるインスリン産生に対する、アルギニン（ＡＲＧ）、リシン（ＬＹＳ）、ＨＭＢ、ならびにアルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせ（ＭＩＸ）の効果を示す。

【図５】実施例２に記載された、ＩＮＳ－１細胞の細胞内インスリン濃度に対する、アルギニン（ＡＲＧ）、リシン（ＬＹＳ）、ＨＭＢ、ならびにアルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせ（ＭＩＸ）の効果を示す。

【図６】実施例３に記載された、β細胞の増殖及び生存率に対する、アルギニン（ＡＲＧ）、リシン（ＬＹＳ）、ＨＭＢ、ならびにアルギニン、リシン及びＨＭＢ（ＭＩＸ）の組み合わせの効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

本発明の特定の実施形態を、本明細書に記載する。しかし、本発明は、異なる形態で具現化することができ、本明細書に記載の実施形態に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本発明の特定の態様のより具体的な特徴を当業者に説明するために提供される。

【００１６】

本明細書に記載の専門用語は、実施形態の説明のみを目的としており、開示全体を限定するものとして解釈されるべきではない。本開示の単数形の特徴または限定へのすべての言及は、別段の指定がない限り、または言及される文脈によって反対のことが明確に示唆されていない限り、対応する複数の特徴または限定を含むものとし、逆もまた同様である。別段の指定がない限り、「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」、及び「少なくとも１つ」は互換的に使用される。更に、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が他に明確に示さない限り、それらの複数形を含む。

【００１７】

「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」または「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、本明細書または特許請求の範囲で使用される限り、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語が、クレーム中で移行語として使用される場合に解釈されるように、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語と同様の方法で追加の要素またはステップを包含することを意図している。更に、「または」という用語が使用される限り（例えば、ＡまたはＢ）、「ＡまたはＢまたは両方」を意味することを意図している。「ＡまたはＢのみで両方ではない」を意図する場合、「ＡまたはＢのみで両方ではない」という用語が使用される。

したがって、本明細書における「または」という用語の使用は、包括的使用であり、排他的使用ではない。「Ａ及び／またはＢ」のように、「及び」及び「または」という用語が一緒に使用される場合、これはＡまたはＢだけでなく、Ａ及びＢも示す。

【００１８】

本開示に記載された方法及び組成物は、本明細書に記載された要素及びステップのいずれかを含む、またはそれらからなる、または本質的にそれからなることができる。

【００１９】

本明細書に開示されるパーセンテージ、部分、及び比率を含むがこれらに限定されないすべての範囲及びパラメータは、その中に組み込まれるあらゆる部分範囲、及び端点間のすべての数を包含すると理解される。例えば、「１～１０」と記載された範囲は、１以上の最小値で始まり、１０以下の最大値で終わるすべての部分範囲（例えば、１～６．１、または２．３～９．４）、及びその範囲内に含まれる各整数（１、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０）を含むと考えられるべきである。

【００２０】

本明細書で使用される方法またはプロセスステップの任意の組み合わせは、別段の指定がない限り、または組み合わせが言及される文脈によって反対のことが明確に示唆されていない限り、任意の順序で実行することができる。

【００２１】

別段の指示がない限り、すべてのパーセンテージは、重量パーセンテージである。

【００２２】

本明細書で使用される「ＨＭＢ」という用語は、特に明記しない限り、β－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（β－ヒドロキシ－３－メチル酪酸、β－ヒドロキシイソ吉草酸とも称される）及びその供給源を指す。ＨＭＢを特徴付けるために本明細書で使用されるすべての重量、パーセンテージ及び濃度は、特に明記しない限り、供給源に関係なく、ＨＭＢの重量に基づく。

【００２３】

本明細書で使用される「カルシウムＨＭＢ」という用語は、特に明記しない限り、最も一般的に一水和物の形態であるβ－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（β－ヒドロキシ－３－メチル酪酸、β－ヒドロキシイソ吉草酸、またはＨＭＢとも称される）のカルシウム塩を指す。カルシウムＨＭＢを特徴付けるために本明細書で使用されるすべての重量、パーセンテージ及び濃度は、特に明記しない限り、カルシウムＨＭＢ一水和物の重量に基づく。

【００２４】

本明細書で使用される「糖尿病」という用語は、特に明記しない限り、１型糖尿病、２型糖尿病、及び妊娠糖尿病を指す。１型糖尿病（若年性糖尿病またはインスリン依存性糖尿病とも称される）は、膵臓がインスリンをほとんど産生しないか、またはまったく産生しない慢性疾患である。免疫系が誤って膵臓におけるインスリン産生β細胞を攻撃及び破壊するため、自己免疫状態とみなされる。２型糖尿病は、体が糖を代謝する過程に影響を及ぼす慢性疾患である。２型糖尿病患者では、体はインスリンの作用に抵抗して細胞によるグルコース取り込みの低下を引き起こすか、または正常なグルコースレベルを維持するのに十分なインスリンを産生しない。２型糖尿病は多くの場合インスリン抵抗性として始まり、これは、体がインスリンを効率的に使用できないことを意味する。妊娠糖尿病は、妊娠中にのみ発生し、妊娠中に産生されるインスリン阻害ホルモンの結果である。妊娠糖尿病と診断された患者は、妊娠後に２型糖尿病を発症するリスクが高い。

【００２５】

本明細書で使用される「栄養粉末」という用語は、特に明記しない限り、一般的に流動性の粒子であり、水性液体で再構成可能であり、ヒトへの経口投与に適した栄養粉末を指す。

【００２６】

本明細書で使用される「栄養液」という用語は、特に明記しない限り、すぐに飲める液

体形態の栄養製品を指し、使用前に本明細書に記載の栄養粉末を再構成することにより作成される栄養液を指す。

【００２７】

本明細書で使用される「栄養製品」及び「栄養組成物」という用語は、特に明記しない限り、栄養液及び栄養粉末を指し、栄養粉末は、栄養液を形成するように再構成されてもよく、それらはヒトによる経口摂取に適している。

【００２８】

β－ヒドロキシ－β－メチルブチラート（ＨＭＢ）は、様々な栄養製品及びサプリメントでの使用において公知である、天然に存在するアミノ酸代謝物である。ＨＭＢは、必須アミノ酸ロイシンの代謝物であり、タンパク質代謝回転を調節し、タンパク質分解を阻害することが示されている。カルシウムＨＭＢは、経口栄養製品に配合される場合に一般的に使用される形態のＨＭＢであり、この製品には、錠剤、カプセル剤、再構成可能粉末、ならびに栄養液及びエマルジョンが含まれる。

【００２９】

ＨＭＢは、選択された個体における健康な筋肉の構築または維持を助けるために栄養製品に一般的に使用されているが、本発明者らは、驚くべきことに、ＨＭＢが、アルギニン及びリシンと組み合わせて、膵臓β細胞におけるインスリン分泌及びインスリン産生を改善することを発見した。

【００３０】

一実施形態では、対象におけるインスリン産生を改善する方法が提供される。方法は、リシン、アルギニン及びＨＭＢを含む栄養組成物を対象に投与することを含む。本発明の別の実施態様では、対象におけるインスリン分泌を改善する方法が提供される。方法は、リシン、アルギニン及びＨＭＢを含む栄養組成物を対象に投与することを含む。これらの方法の特定の実施形態では、対象は、糖尿病または前糖尿病に罹患している。本発明の方法の更なる実施形態では、方法は、糖アルコールを対象に投与することを更に含む。適切な糖アルコールとしては、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、ラクチトール、イソマルト、マルチトール及びミオイノシトールが挙げられるが、これらに限定されない。より具体的な実施形態では、糖アルコールは、ミオイノシトールである。

【００３１】

本発明の更なる実施態様では、ＨＭＢ、リシン及びアルギニンを含む栄養組成物が提供される。一実施形態では、栄養組成物は、約０．０１～約１５重量％または約０．０１～約１０重量％のＨＭＢ、約０．０３～約４０重量％または約０．０３～約３０重量％のリシン、及び約０．０２～約３０重量％または約０．０２～約２０重量％のアルギニンを含む。本発明の栄養組成物の特定の実施形態では、栄養組成物は、上記の糖アルコールを更に含む。より具体的な実施形態では、糖アルコールは、ミオイノシトールである。

【００３２】

本発明の栄養組成物の別の実施形態では、栄養組成物中のリシン対アルギニンのモル比は、約１０：１～約１：１、または約５：１～約１：１、または約３：１～約１：１である。更なる別の特定の実施形態では、栄養組成物中のリシン及びアルギニンの組み合わせ対ＨＭＢのモル比は、約１５：１～約１：１、または約１０：１～約１：１、または約５：１～約１：１、または約３：１～約１：１である。

【００３３】

ＨＭＢのいかなる供給源も、本発明の方法及び栄養組成物における使用に適している。例としては、遊離酸としてのＨＭＢ、無水塩もしくは水和塩を含む塩、エステル、ラクトン、または他の生成物形態であって、そうでなければＨＭＢの生体利用可能な形態を提供する、ＨＭＢが挙げられる。本発明の方法及び組成物の特定の実施形態では、ＨＭＢ供給源は、アルカリ金属ＨＭＢ、アルカリ土類金属ＨＭＢ、ＨＭＢ遊離酸、ＨＭＢラクトン及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。より具体的な実施形態では、ＨＭＢの供給源は、ナトリウムＨＭＢ、カリウムＨＭＢ、マグネシウムＨＭＢ、クロムＨＭＢ、カルシウムＨＭＢ及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるか、またはＨＭＢはカ

ルシウムＨＭＢ一水和物である。
【００３４】
本方法の具体的な実施態様によれば、リシン、アルギニン及びＨＭＢは経口投与される。より具体的な実施態様では、リシン、アルギニン及びＨＭＢは、栄養組成物中に提供され、経口投与される。
【００３５】
本明細書に記載される方法及び栄養組成物は、インスリン産生を改善及び／またはインスリン分泌を改善し、より具体的には、リシン、アルギニンまたはＨＭＢ単独で達成されるよりも高い程度でこれらの効果のうちの１つ以上を達成するのに有効な量のリシン、アルギニン及びＨＭＢを使用する。
【００３６】
特定の実施形態では、栄養組成物は粉末の形態である。別の特定の実施形態では、栄養組成物は液体の形態である。
【００３７】
本方法の特定の実施態様では、対象に、１日あたり約１～約１０ｇ、または約２～約５ｇのＨＭＢを投与する。
【００３８】
本方法の他の特定の実施態様では、対象に、１日あたりに約０．１ｇ～約３０ｇ、または約１ｇ～約１０ｇ、または約３ｇ～約６ｇのリシンを投与する。
【００３９】
本方法の更なる特定の実施態様では、対象に、１日あたり約０．１～約２０ｇ、または約１～約１０ｇ、または約１～約５ｇのアルギニンを投与する。
【００４０】
リシン及びアルギニンは、栄養組成物に、固有の形態または補充された形態のいずれかで添加することができる。固有のアミノ酸は、食物タンパク質によって提供されるものであるが、補助アミノ酸は、Ｌ－配置またはＤ－配置の遊離アミノ酸である。本発明の特定の実施形態では、栄養組成物は、補助リシン及び／またはアルギニンを使用する。本発明のより具体的な実施態様では、栄養組成物は、リシン及び／またはアルギニンをＬ－型で使用する。
【００４１】
本発明の更なる特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の重量に基づいて、約０．０１～約１０重量％、約０．０１～約８重量％、約０．０１～約５．０重量％、０．１～約１０重量％、約０．１～約８重量％、約０．１～約５．０重量％、約０．２～約５．０重量％、約０．３～約３重量％、約０．３～約２重量％、約０．３～約１．５重量％、約０．３～約１．０重量％、約０．３～０．６重量％、または約０．４～約１．５重量％のＨＭＢを含む。
【００４２】
別の特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の重量に基づいて、約０．０３～約４０重量％、または約０．０３～約３０重量％、または約０．０３～約２０重量％のリシンを含む。より具体的な実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の重量に基づいて、約０．１～約１０重量％のリシンを含む。
【００４３】
本発明の別の特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の重量に基づいて、約０．０２～約３０重量％、または約０．０２～約２０重量％、または約０．０２～約１０重量％のアルギニンを含む。より具体的な実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の重量に基づいて、約０．０５～約５重量％のアルギニンを含む。
【００４４】
本発明の別の特定の実施形態では、栄養組成物は、タンパク質、炭水化物、及び／または脂肪を必要に応じて任意の量で更に含む。多種多様な供給源、ならびに多種多様な種類のタンパク質、炭水化物及び脂肪を、本明細書に記載される栄養組成物の実施形態におい

て使用することができる。特定の実施形態では、栄養組成物は、タンパク質、炭水化物及び脂肪を含む。

【００４５】

更なる特定の実施形態では、栄養組成物のタンパク質は、乳清タンパク質濃縮物、乳清タンパク質単離物、乳清タンパク質加水分解物、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質単離物、乳タンパク質加水分解物、乳タンパク質濃縮物、有機乳タンパク質濃縮物、大豆タンパク質濃縮物、大豆タンパク質単離物、大豆タンパク質加水分解物、エンドウ豆タンパク質濃縮物、エンドウ豆タンパク質単離物、エンドウ豆タンパク質加水分解物、酸カゼイン、カゼインナトリウム、カゼインカルシウム、カゼインカリウム、カゼイン加水分解物、脱脂粉乳、濃縮脱脂粉乳、コラーゲンタンパク質、コラーゲンタンパク質単離物、Ｌ－カルニチン、タウリン、ルテイン、コメタンパク質濃縮物、コメタンパク質単離物、コメタンパク質加水分解物、ソラマメタンパク質濃縮物、ソラマメタンパク質単離物、ソラマメタンパク質加水分解物、肉タンパク質、ジャガイモタンパク質、ヒヨコ豆タンパク質、キャノーラタンパク質、マングタンパク質、キアヌタンパク質、アマランスタンパク質、チアタンパク質、ヘンプタンパク質、亜麻仁種子タンパク質、ミミズタンパク質、昆虫タンパク質、またはこれらのうちの２つ以上の組み合わせを含む。

【００４６】

特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の約１重量％～約３０重量％の量でタンパク質を含んでもよい。より具体的には、タンパク質は、栄養組成物の約１重量％～約２０重量％、約２重量％～約２０重量％、約１重量％～約１５重量％、約１重量％～約１０重量％、約５重量％～約１０重量％、約１０重量％～約２５重量％、または約１０重量％～約２０重量％を含む、栄養組成物の約１重量％～約２５重量％の量で存在し得る。更により具体的には、タンパク質は、栄養組成物の約１重量％～約５重量％、または栄養組成物の約２０重量％～約３０重量％を含む。

【００４７】

他の特定の実施形態では、栄養組成物の炭水化物は、繊維、ヒト乳オリゴ糖（ＨＭＯ）、マルトデキストリン、コーンマルトデキストリン、コーンシロップ、有機コーンマルトデキストリン、コーンシロップ、固形コーンシロップ、スクラロース、セルロースゲル、セルロースガム、ジェランガム、カラギーナン、フラクトオリゴ糖（ＦＯＳ）、イノシトール、加水分解デンプン、グルコースポリマー、コメ由来炭水化物、スクロース、グルコース、ラクトース、ハチミツ、糖アルコール類、イソマルツロース、スクロモルト、プルラン、ジャガイモデンプン、ガラクトオリゴ糖、オート麦繊維、大豆繊維、トウモロコシ繊維、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、グアーガム、ローカストビーンガム、コンニャク粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガントガム、カラヤガム、アカシアガム、キトサン、アラビノガラクタン（ａｒａｂｉｎｏｇｌａｃｔｉｎ）、グルコマンナン、キサンタンガム、アルギン酸塩、ペクチン、低メトキシペクチン、高メトキシペクチン、穀物ベータグルカン、オオバコ、イヌリン、及びこれらの２つ以上の組み合わせを含む。更なる特定の実施形態では、栄養組成物中の炭水化物は、２つ以上の炭水化物の組み合わせを含み、炭水化物は、様々な吸収速度を有する。特定の実施形態では、本発明の栄養組成物に使用され得る炭水化物は、イソマルツロース、スクロモルト、難消化性マルトデキストリン（例えば、ファイバーソルまたはニュートリオース）、ＦＯＳ、イヌリン、オート麦繊維、大豆繊維、またはこれらの２つ以上の組み合わせを含む。

【００４８】

特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の約０．５重量％～約７５重量％の量で炭水化物を含んでもよい。より具体的には、炭水化物は、栄養組成物の約５重量％～約７０重量％、約５重量％～約６５重量％、約５重量％～約５０重量％、約５重量％～約４０重量％、約５重量％～約３０重量％、約５重量％～約２５重量％、約１０重量％～約６５重量％、約２０重量％～約６５重量％、約３０重量％～約６５重量％、約４０重量％～約６５重量％、約４０重量％～約７０重量％、または約１５重量％～約２５重量％を含む

、栄養組成物の約１重量％～約７０重量％の量で存在し得る。

【００４９】

本明細書で使用される「脂肪」及び「油」という用語は、特に明記しない限り、植物もしくは動物から由来または加工された脂質材料を指すために互換的に使用される。これらの用語はまた、このような合成材料がヒトへの経口投与に適している限り、合成脂質材料も含む。

【００５０】

更なる特定の実施形態では、脂肪は、ココナッツ油、分留ココナッツ油、大豆油、大豆レシチン、コーン油、ベニバナ油、ヒマワリ油、パームオレイン、キャノーラ油、モノグリセリド、レシチン、キャノーラ油、中鎖トリグリセリド、リノール酸、α－リノール酸などの１つ以上の脂肪酸、分留ココナッツ油、大豆油、コーン油、オリーブ油、ベニバナ油、中鎖トリグリセリド油（ＭＣＴ油）、高ガンマリノール酸（ＧＬＡ）、ベニバナ油、ヒマワリ油、パーム油、パーム核油、魚油（ｍａｒｉｎｅ　ｏｉｌ）、魚油（ｆｉｓｈ　ｏｉｌ）、藻類油、ルリジサ油、綿実油、真菌油、エステル交換油（ｉｎｔｅｒｅｓｔｅｒｉｆｉｅｄ　ｏｉｌ）、エステル交換油（ｔｒａｎｓｅｓｔｅｒｉｆｉｅｄ　ｏｉｌ）、構造脂質、オメガ－３脂肪酸、またはこれらの２つ以上の組み合わせを含む。特定の実施形態では、オメガ－３脂肪酸は、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸及びα－リノール酸、ならびにこれらの２つ以上の組み合わせからなる群から選択される。

【００５１】

特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の約０．５重量％～約３０重量％の量で脂肪を含んでもよい。より具体的には、脂肪は、栄養組成物の約１重量％～約２０重量％、約１重量％～約１５重量％、約１重量％～約１０重量％、約１重量％～約５重量％、約３重量％～約３０重量％、約５重量％～約３０重量％、約５重量％～約２５重量％、約５重量％～約２０重量％、約５重量％～約１０重量％、または約１０重量％～約２０重量％の量を含む、栄養組成物の約０．５重量％～約１０重量％、約１重量％～約３０重量％の量で存在し得る。

【００５２】

例示的な栄養組成物中のタンパク質、炭水化物、及び脂肪の供給源の濃度ならびに相対量は、例えば、意図する使用者の特定の食事の必要性に応じてかなり変動し得る。特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の重量に基づいて、約２重量％～約２０重量％の量のタンパク質供給源、約５重量％～約３０重量％の量の炭水化物供給源、及び約０．５重量％～約１０重量％の量の脂肪供給源を含み、より具体的には、そのような組成物は液体形態である。別の特定の実施形態では、栄養組成物は、栄養組成物の重量に基づいて、約１０重量％～約２５重量％の量のタンパク質供給源、約４０重量％～約７０重量％の量の炭水化物供給源、及び約５重量％～約２０重量％の量の脂肪供給源を含み、より具体的には、そのような組成物は粉末形態である。

【００５３】

一実施形態では、栄養組成物は、栄養液組成物であり、栄養組成物の重量に基づいて、約１～約１５重量％のタンパク質、約０．５～約１０重量％の脂肪、及び約５～約３０重量％の炭水化物を含む。

【００５４】

別の実施形態では、栄養組成物は、栄養粉末組成物であり、栄養組成物の重量に基づいて、約１０～約３０重量％のタンパク質、約５～約１５重量％の脂肪、及び約３０～約６５重量％の炭水化物を含む。

【００５５】

特定の実施形態では、栄養組成物は、乳タンパク質濃縮物及び／または大豆タンパク質単離物を含む少なくとも１つのタンパク質と、キャノーラ油、コーン油、ココナッツ油及び／または魚油を含む少なくとも１つの脂肪と、マルトデキストリン、難消化性マルトデキストリン、スクロース及び／または短鎖フラクトオリゴ糖を含む少なくとも１つの炭水

化物と、を含む。

【００５６】

栄養組成物はまた、栄養組成物の物理的、化学的、審美的もしくは加工特性を改変するため、または追加の栄養成分として機能するために、１つ以上の成分を含んでもよい。追加成分の非限定的な例としては、保存料、乳化剤（例えば、レシチン）、緩衝液、人工甘味料を含む甘味料（例えば、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムＫ、スクラロース）、着色料、香味料、増粘剤、安定剤などが挙げられる。

【００５７】

特定の実施形態では、栄養組成物は、中性ｐＨ、すなわち、約６～８、より具体的には、約６～７．５のｐＨを有する。より具体的な実施形態では、栄養組成物は、約６．５～７．２、またはより具体的には、約６．８～７．１のｐＨを有する。

【００５８】

栄養組成物は、当技術分野で公知の任意の技術を用いて形成することができる。一実施形態では、栄養組成物は、（ａ）タンパク質及び炭水化物を含む水溶液を調製すること；（ｂ）脂肪及び油溶性成分を含む油配合物を調製すること；及び（ｃ）水溶液と油配合物とを混合し、乳化された液状の栄養組成物を形成することによって形成され得る。ＨＭＢ、リシン及びアルギニンは、栄養組成物の形成の任意の時点で添加することができる。

【００５９】

上記のように、栄養組成物は、粉末の形態または液体の形態で投与され得る。

【００６０】

栄養組成物が粉末である場合、例えば、１回利用量は、約４０ｇ～約６０ｇ、例えば４５ｇ、または４８．６ｇ、または５０ｇであり、粉末として投与されるか、または約１ｍｌ～約５００ｍｌの液体中で再構成されるものである。

【００６１】

栄養組成物が液体の形態である場合、例えば、粉末から再構成されるか、またはすぐに飲める製品として製造された場合、１回利用量は、約１１０ｍｌ～約５００ｍｌ、約１１０ｍｌ～約４１７ｍｌ、約１２０ｍｌ～約５００ｍｌ、約１２０ｍｌ～約４１７ｍｌ、約１７７ｍｌ～約４１７ｍｌ、約２０７ｍｌ～約２９６ｍｌ、約２３０ｍｌ～約２４５ｍｌ、約１１０ｍｌ～約２３７ｍｌ、約１２０ｍｌ～約２４５ｍｌ、約１１０ｍｌ～約１５０ｍｌ、及び約１２０ｍｌ～約１５０ｍｌを含む、約１ｍｌ～約５００ｍｌの範囲である。特定の実施形態では、１回利用量は、約１ｍｌ、または約１００ｍｌ、または約２２５ｍｌ、または約２３７ｍｌ、または約５００ｍｌである。

【００６２】

特定の実施形態では、ＨＭＢ、リシン及びアルギニンを含む栄養組成物は、１日１回もしくは複数回、または週１回もしくは複数回、対象に投与される。特定の実施形態では、栄養組成物は、１日もしくは１週間に約１回～約６回、または１日もしくは１週間に約１回～約５回、または１日もしくは１週間に約１回～約４回、または１日もしくは１週間に約１回～約３回、対象に投与される。特定の実施形態では、栄養組成物は、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、または少なくとも４週間にわたって１日１回または２回投与される。

【００６３】

本発明の別の実施形態では、栄養組成物は、タンパク質、炭水化物、脂肪、ならびにビタミン及びミネラルからなる群から選択される１つ以上の栄養素を含む。栄養組成物の特定の実施形態は、ビタミン及び／または関連栄養素を含むことができ、その非限定的な例としては、ビタミンＡ、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、チアミン、リボフラビン、ピリドキシン、ナイアシン、葉酸、パントテン酸、ビオチン、コリン、イノシトール、及び／またはこれらの塩及び誘導体、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【００６４】

栄養組成物の特定の実施形態は、ミネラルを含み、その非限定的な例としては、カルシ

ウム、リン、マグネシウム、亜鉛、マンガン、ナトリウム、カリウム、モリブデン、クロム、鉄、銅、及び／または塩化物、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【００６５】

以下の実施例は、本発明の方法の態様を実証するものであり、説明の目的のみに提供される。実施例は、一般的な発明概念を制限するものであると解釈されるべきではなく、一般的な発明概念の趣旨及び範囲から逸脱することなく、それらの多くの変形が可能である。

【実施例】

【００６６】

実施例１：ラットインスリノーマ細胞株（ＩＮＳ－１）におけるグルコース取り込みに対するＨＭＢ、リシン及びアルギニンの効果

この実施例では、グルコース刺激に応答してインスリンを放出することができるラットインスリノーマ細胞株（ＩＮＳ－１）を使用して、グルコース代謝及びインスリン分泌の変化、ならびに膵臓グルコーストランスポーターＧＬＵＴ２の発現レベルを検出することを説明する。

【００６７】

ＩＮＳ－１細胞は、１１．１ｍｍｏｌ／ＬのＤ－グルコースを添加したＲＰＭＩ１６４０培地に、１０％ウシ胎児血清、１００単位／ｍＬペニシリン、１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン、１０ｍｍｏｌ／ＬのＨＥＰＥＳ、２ｍｍｏｌ／ＬのＬ－グルタミン、１ｍｍｏｌ／Ｌピルビン酸ナトリウム及び５０μｍｏｌ／Ｌのβ－メルカプトエタノールを補充し、加湿雰囲気下にて３７℃／５％CO_2で維持した。

【００６８】

細胞を、異なるエフェクターで一晩インキュベートした。以下の細胞群を使用した。

（ｉ）対照：成分なしのＩＮＳ－１細胞。

（ｉｉ）ＡＲＧ：５ｍＭのアルギニンの存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。

（ｉｉｉ）ＬＹＳ：１０ｍＭのリシンの存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。

（ｉｖ）ＨＭＢ：２５μＭのＨＭＢ遊離酸の存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。

（ｖ）ＭＩＸ：５ｍＭのアルギニン、１０ｍＭのリシン及び２５μＭのＨＭＢの組み合わせの存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。

【００６９】

２－デオキシ－［３Ｈ］ｄ－グルコース（２－ＤＧ）（１０μｍｏｌ／Ｌ）の取り込みを、取り込みが比例である条件下で１０分間にわたって測定した。２－ＤＧの取り込みは、１０分後に放射性インキュベーション培地を迅速に吸引し、氷冷リン酸緩衝生理食塩水中で３回洗浄することにより終了した。細胞に関連する放射活性を、０．５ＮのＨＣｌの添加による中和を伴う０．５ＮのＮａＯＨ中での細胞溶解と、それに続く液体シンチレーションによって決定した。ビシンコニン酸（ＢＣＡ）タンパク質アッセイを用いて、各ウェルからのアリコートを使用してタンパク質濃度を測定した。

【００７０】

図１に示すように、ＩＮＳ－１細胞を、個々のアミノ酸、リシン及びアルギニンとインキュベートすると、グルコース取り込み量が増加した。リシン（１０ｍＭ）は、対照と比較してグルコース取り込み量を約１００％増加させ、アルギニン（５ｍＭ）は、対照と比較してグルコース取り込み量を約５２％増加させ、ＨＭＢは、対照と比較してグルコース取り込み量を約３１％増加させた。しかしながら、細胞をリシン（１０ｍＭ）、アルギニン（５ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせでインキュベートした場合、グルコース取り込み量は著しく増加した。図１に示すように、アミノ酸とＨＭＢの両方を組み合わせてインキュベートした細胞は、対照と比較して約１６２％のグルコース取り込み量の増加を示し、リシン単独と比較して約３１％のグルコース取り込み量の増加を示した。これらの結果は、リシン、アルギニン及びＨＭＢの組み合わせがβ細胞におけるグルコース取り込みに驚くべき相乗効果を示すことを実証している。

【００７１】
図２は、膵臓細胞における主要なグルコーストランスポーター、ＧＬＵＴ２の発現レベルに対する、リシン（１０ｍＭ）、アルギニン（５ｍＭ）、ＨＭＢ（２５μＭ）及びこれらの組み合わせの効果を示す。リシン（１０ｍＭ）単独でのインキュベーションでは、対照と比較してＧＬＵＴ２の発現レベルの相対強度が約９０％増加し、アルギニン（５ｍＭ）とのインキュベーションでは、対照と比較してＧＬＵＴ２の発現レベルの相対強度が約３０％増加した。しかしながら、ＨＭＢ（２５μＭ）単独でのインキュベーションでは、対照と比較してＧＬＵＴ２の発現レベルの相対強度が約２３％低下した一方で、リシン（１０ｍＭ）、アルギニン（５ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせは、グルコース取り込みに驚くべき相乗効果を示した。リシン（１０ｍＭ）、アルギニン（５ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）を組み合わせて細胞をインキュベートすると、対照と比較してＧＬＵＴ２の発現レベルの相対強度が約２２０％増加した。
【００７２】
これらの結果は、アルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせが、ＩＮＳ－１細胞におけるグルコース取り込みに相乗効果を示すことを示している。
【００７３】
実施例２：ラットインスリノーマ細胞株（ＩＮＳ－１）におけるインスリン分泌及びインスリン産生に対するＨＭＢ、リシンならびにアルギニンの効果
この実施例では、急性インスリン分泌及びインスリン産生を検出するためのラットインスリノーマ細胞株の使用について説明する。
【００７４】
以下のエフェクター：グルコース（１０ｍＭ）、ならびにエフェクターであるアルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）、ＨＭＢ（２５μＭ）ならびにアルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせの存在下で２時間にわたってＩＮＳ－１細胞をインキュベートすることによって、急性インスリン分泌を測定した。エフェクターのないＩＮＳ－１細胞を対照として使用した。インスリンを、製造元の指示に従ってラットインスリン酵素免疫測定（ＲＩＥＩ）キット（Ｍｅｒｃｏｄｉａ，Ｓｗｅｄｅｎ）を使用して検出した。図３に示すように、アルギニン、リシン及びＨＭＢの個々の存在下での細胞外グルコース濃度に対するインスリン分泌の急性応答は、対照に関して有意な差を示さなかった。しかしながら、アルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせは、対照と比較してインスリン分泌を約７９％有意に増加させた。この結果は、アルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせがβ細胞におけるインスリン分泌に驚くべき相乗効果を示すことを実証している。
【００７５】
以下のエフェクター：アルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）、ＨＭＢ（２５μＭ）、ならびにアルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせの存在下でＩＮＳ－１細胞をインキュベートすることによって、β細胞によるインスリン産生を評価した。エフェクターのないＩＮＳ－１細胞を、再度対照として使用した。細胞を、上記のエフェクターのそれぞれと共に２４時間インキュベートした。エフェクターを用いた最初の２４時間のインキュベーション期間に続き、同じＩＮＳ－１細胞をグルコース（１０ｍＭ）と共に２時間インキュベートした。インスリンを、製造元の指示に従ってＲＩＥＩキットを使用して再び検出した。
【００７６】
図４に示すように、個々のエフェクターであるアルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）でインキュベートした細胞のインスリン産生は、対照と比較してわずかに増加したが、驚くべきことに、アルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせでインキュベートしたＩＮＳ－１細胞では、インスリン産生が２０７％であった。これらの結果は、アルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせが、膵臓β細胞におけるインスリン産生の促進に対して驚くべき相乗効果を示すことを示している。

【００７７】
アルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせでインキュベートしたＩＮＳ－１細胞を、上述のエフェクターのそれぞれで２４時間インキュベートし、続いて細胞を溶解することにより、ＩＮＳ－１細胞におけるインスリン分泌及び産生の増加の上述の効果を確認した。ＢＣＡアッセイを用いて、タンパク質濃度を測定した。図５に示すように、細胞内インスリンレベルはまた、対照及び個々のエフェクターの両方と比較して、インスリン産生を有意に増加させることにより、アルギニン、リシン及びＨＭＢの組み合わせによって観察される相乗効果も示した。
【００７８】
実施例３：ＨＭＢ、リシン及びアルギニンがラットインスリノーマ細胞株（ＩＮＳ－１）におけるβ細胞質量の保存に及ぼす効果
この実施例では、生存率についての標準化プロトコルを用いて、遊離脂肪酸（例えば、パルミチン酸）の存在下で、リシン、アルギニン及びＨＭＢの組み合わせがβ細胞の機能特性に及ぼす影響を検出するための、ラットインスリノーマ細胞株（ＩＮＳ－１）の使用について説明する。２型糖尿病患者では、血漿中の遊離脂肪酸濃度の慢性的な増加により、脂質代謝調節障害が生じ、これがβ細胞の機能及び生存率の低下に寄与する（脂肪毒性）。ＩＮＳ－１細胞は、１１．１ｍｍｏｌ／ＬのＤ－グルコースを添加したＲＰＭＩ１６４０培地に、１０％ウシ胎児血清、１００単位／ｍＬペニシリン、１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン、１０ｍｍｏｌ／ＬのＨＥＰＥＳ、２ｍｍｏｌ／ＬのＬ－グルタミン、１ｍｍｏｌ／Ｌピルビン酸ナトリウム及び５０μｍｏｌ／Ｌのβ－メルカプトエタノールを補充し、加湿雰囲気下にて３７℃／５％CO_2で維持した。
【００７９】
凝集前の膵臓細胞を未処理のままにするか（対照）、またはパルミタートで２５０μＭの濃度にて２４時間完全な培地中で処理した（パルミタート）。パルミタートでインキュベートする３時間前に、アルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）、ＨＭＢ（２５μＭ）、ならびにアルギニン（５ｍＭ）、リシン（１０ｍＭ）及びＨＭＢ（２５μＭ）の組み合わせの４つの異なるエフェクターを添加した。
【００８０】
この実験で使用した細胞群は、以下のとおりであった。
（ｉ）対照：成分なしのＩＮＳ－１細胞。
（ｉｉ）パルミタート：パルミタート２５０μＭの存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。
（ｉｉｉ）パルミタート＋ＡＲＧ：２５０μＭのパルミタート及び５ｍＭのアルギニンの存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。
（ｉｖ）パルミタート＋ＬＹＳ：２５０μＭのパルミタート及び１０ｍＭのリシンの存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。
（ｖ）パルミタート＋ＨＭＢ：２５０μＭのパルミタート及び２５μＭのＨＭＢ遊離酸の存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。
（ｖｉ）パルミタート＋ＭＩＸ：２５０μＭのパルミタート、ならびに５ｍＭのアルギニン、１０ｍＭのリシン及び２５μＭのＨＭＢの組み合わせの存在下でインキュベートしたＩＮＳ－１細胞。
【００８１】
ＭＴＴ（３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－２，５－ジフェニルテトラゾリウムブロミド）を用いた細胞代謝活性の間接測定により、細胞生存率アッセイを行った。上記エフェクターで２４時間インキュベートした後、ＭＴＴ溶液（０．５ｍｇ／ｍｌ）を３０分間添加した。上清を除去し、１００μｌのＭＴＴ溶媒を各ウェルに加え、培養プレートを１０分間振とうさせ、その後、光学密度（ＯＤ）値を５７０ｎｍで記録した。
【００８２】
図６に示すように、２４時間の細胞生存率は、パルミタートインキュベーションによって悪影響を受けた。データは、中間値±ＳＥＭとして提供される。対照群（＊）またはＭ

ｉｘ群（＃）に対するｐ値＜０．０５は、有意であるとみなされた。個々のアミノ酸及びＨＭＢとのインキュベーションは、パルミタートへの細胞の曝露に対して好ましい効果を示さなかった。実際、アルギニン、リシン及びＨＭＢとのインキュベーションは、パルミタート単独での処理と比較して、細胞生存率を個々に低下させた。しかしながら、リシン、アルギニン及びＨＭＢ（すなわち、Ｍｉｘ）の組み合わせにより、細胞生存率に対するパルミタートの悪影響が防止され、パルミタートで処理した残りの群と比較して、細胞増殖が著しく高いことが示された。この増加は、パルミタート単独でインキュベートした細胞よりも約２０％高かった。これらの結果は、リシン、アルギニン及びＨＭＢの組み合わせが、β細胞質量、したがって機能性の改善に相乗効果を示すことを示している。

【００８３】

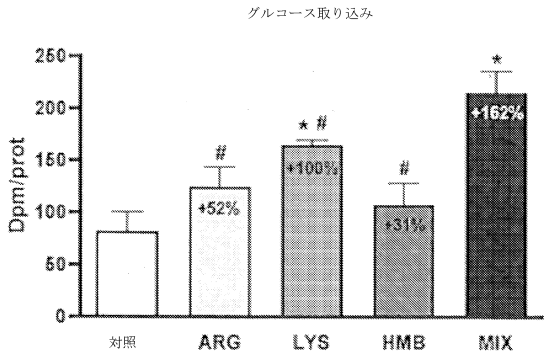
これらの実施例の結果により、リシン、アルギニン及びＨＭＢの組み合わせが膵臓β細胞におけるインスリン産生及び分泌を増強するという驚くべき相乗効果が実証される。これらの結果は、リシン、アルギニン及びＨＭＢの組み合わせを投与することにより、糖尿病及び前糖尿病の治療、ならびに糖尿病及びその関連疾患の進行の予防に特に関連するβ細胞機能が改善されることを示している。

【００８４】

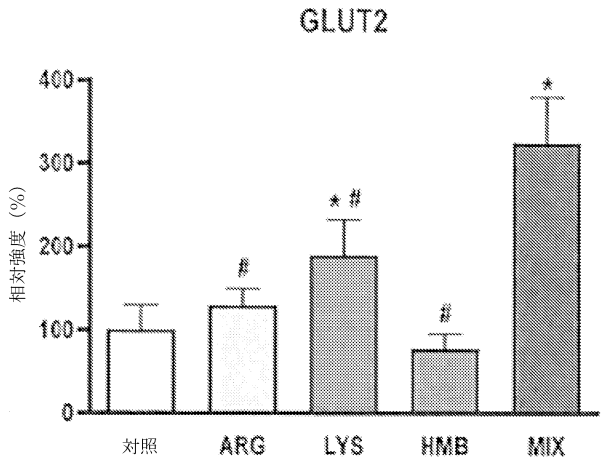
本発明を、その実施形態の説明によって例示し、実施形態をかなり詳細に説明してきたが、このような説明は、添付の特許請求の範囲をこのような詳細に制限すること、またはいかなる形でも制限することを意図するものではない。追加の利点及び修正は、当業者には容易に明らかになるであろう。したがって、本発明は、そのより広い態様において、具体的な詳細、代表的な組成物及び方法、または示しかつ説明した例示的な実施例に限定されない。したがって、一般的な発明概念の趣旨または範囲から逸脱することなく、そのような詳細からの逸脱がなされてもよい。

【図面】

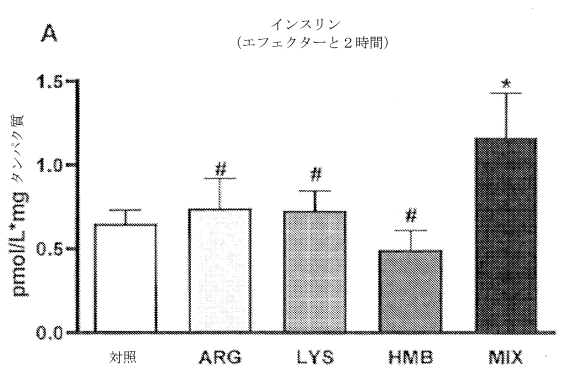
【図１】



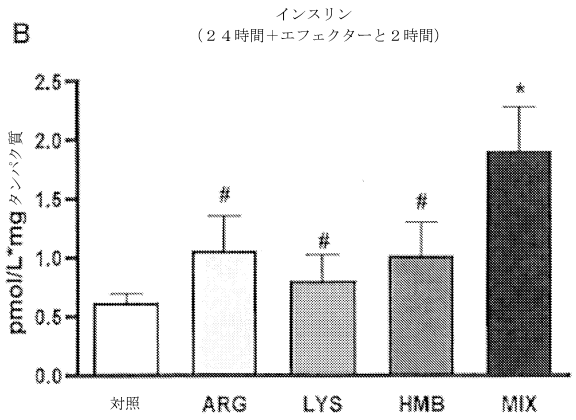
【図２】



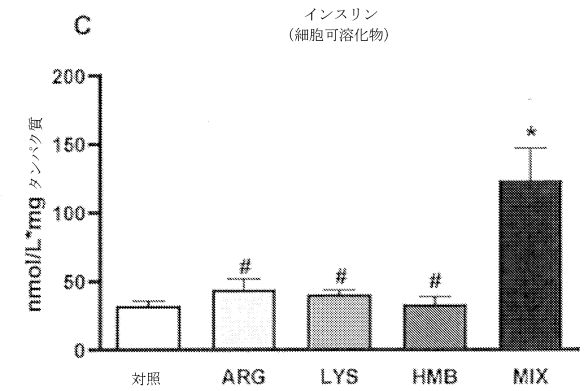
【図３】


A
インスリン
(エフェクターと２時間)
pmol/L*mg タンパク質
1.5
1.0
0.5
0.0
#
#
#
*
対照
ARG
LYS
HMB
MIX

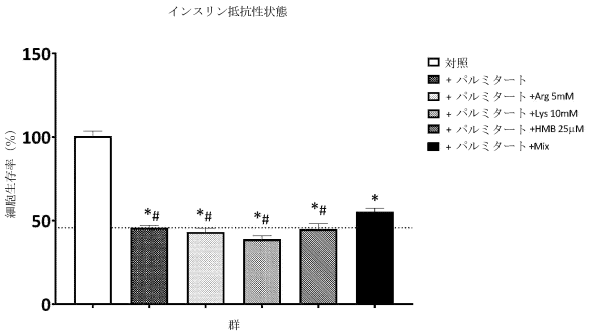
【図４】


B
インスリン
（２４時間＋エフェクターと２時間）
pmol/L*mg タンパク質
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
#
#
#
*
対照
ARG
LYS
HMB
MIX

【図５】


C
インスリン
(細胞可溶化物)
nmol/L*mg タンパク質
200
150
100
50
0
#
#
#
*
対照
ARG
LYS
HMB
MIX

【図６】


インスリン抵抗性状態
細胞生存率（%）
150
100
50
0
*#
*#
*#
*#
*
群
対照
+ パルミタート
+ パルミタート +Arg 5mM
+ パルミタート +Lys 10mM
+ パルミタート +HMB 25μM
+ パルミタート +Mix

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/022712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A23L33/10 A23L33/175 A61P3/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A23L A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FLAKOLL PAUL ET AL: "Effect of . beta .-hydroxy -. beta .- methylbutyrate , arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women", NUTRITION, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 5, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 445-451, XP008152353, ISSN: 0899-9007, DOI: 10.1016/J.NUT.2004.01.009 [retrieved on 2004-04-26] page 446; table III -----	1-26
X	CA 2 746 420 C (METABOLIC TECH INC [US]) 12 November 2019 (2019-11-12) page 18, lines 16-20 ----- -/--	1,2

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 July 2022	15/07/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Galleiske, Anke

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/022712

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109 090 454 A (GUANGXI HONGSHANTANG BIO TECH CO LTD) 28 December 2018 (2018-12-28) claims 1,2	1,2,17
X	WO 2013/148685 A1 (ABBOTT LAB [US]) 3 October 2013 (2013-10-03) claims 1,4,7,15; table 1	1,2,17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/022712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 2746420 C	12-11-2019	CA 2746420 A1	17-06-2010
		DK 2381784 T3	22-10-2018
		EP 2381784 A1	02-11-2011
		EP 3403516 A1	21-11-2018
		ES 2689700 T3	15-11-2018
		HU E039841 T2	28-02-2019
		PL 2381784 T3	31-01-2019
		PT 2381784 T	30-10-2018
		US 2010179112 A1	15-07-2010
		WO 2010068696 A1	17-06-2010
CN 109090454 A	28-12-2018	NONE	
WO 2013148685 A1	03-10-2013	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/00	
Ａ６１Ｋ	*38/01*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/01	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ィラル，シーディー－１６３，カレ カルトゥージョ ４８番

Ｆターム（参考）
4B018 LB10 LE03 LE05 MD01 MD08 MD10 MD13 MD15 MD16 MD17 MD19 MD20 MD21 MD28 MD29 MD30 MD31 MD32 MD33 MD34 MD35 MD36 MD37 MD38 MD39 MD40 MD46 MD47 MD49 MD53 MD57 MD58 MD69 MD70 MD76 MD77 MD80 MD89 ME03
4C084 AA27 MA02 MA17 MA43 MA52 NA05 ZC35
4C206 AA01 AA02 DA02 FA53 MA03 MA04 MA37 MA63 MA72