



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103957720 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201280059104. 9

A23L 33/19(2016. 01)

(22) 申请日 2012. 11. 26

A23L 33/115(2016. 01)

A23L 33/125(2016. 01)

(30) 优先权数据

2011-262715 2011. 11. 30 JP

(56) 对比文件

WO 2011065552 A1, 2011. 06. 03,

CN 1044659 A, 1990. 08. 15,

CN 1858227 A, 2006. 11. 08,

CN 100393243 C, 2008. 06. 11,

JP 特开 2001-46055 A, 2001. 02. 20,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/080450 2012. 11. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/080911 JA 2013. 06. 06

审查员 姚松

(73) 专利权人 株式会社明治

地址 日本东京都

(72) 发明人 永渊真也 糸久枝 山地健人

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王灵菇 白丽

(51) Int. Cl.

A23C 9/152(2006. 01)

A23C 19/068(2006. 01)

A23L 33/18(2016. 01)

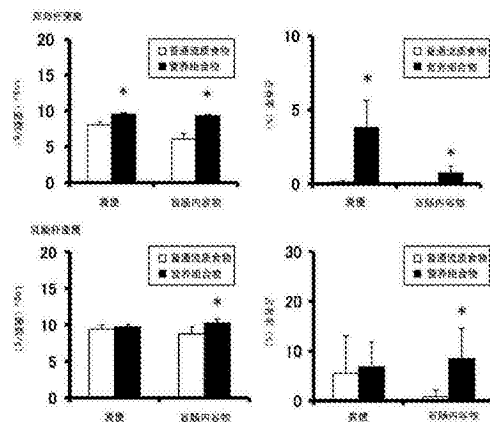
权利要求书1页 说明书16页 附图2页

(54) 发明名称

肠内菌群改善用营养组合物

(57) 摘要

本发明在含有乳蛋白的水解物、发酵乳蛋白、磷脂、含油酸的油脂、以及异麦芽酮糖的营养组合物中发现了改善肠内菌群的效果。具体而言发现了,在利用了大鼠的体内试验中,本发明的营养组合物可提高肠内的双歧杆菌属、乳酸杆菌属的细菌数和占有率。由该结果可知,本发明的营养组合物可促进双歧杆菌属和/或乳酸杆菌属的细菌增殖。



1. 蛋白、脂质和糖质在制造用于不使肠内的总菌数发生变化地提高双歧杆菌属和乳酸杆菌属这两者或任一者的细菌数和占有率的营养组合物中的用途,所述蛋白为乳蛋白的水解物和发酵乳蛋白,所述脂质为含油酸的油脂以及乳磷脂和大豆卵磷脂这两者或任一者,所述糖质为异麦芽酮糖。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,乳蛋白选自酪蛋白、乳蛋白浓缩物即MPC、乳清蛋白浓缩物即WPC、乳清蛋白分离物即WPI、 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白以及乳铁蛋白。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中,每100ml营养组合物含有0.9~5.0g的乳蛋白的水解物。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中,乳蛋白的水解物是将乳清蛋白浓缩物即WPC和/或乳清蛋白分离物即WPI用来自地衣芽孢杆菌(*Bacillus licheniformis*)的碱性蛋白酶水解、以及用来自猪胰腺的胰蛋白酶水解而得到的。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中,乳蛋白的水解物是用截留分子量为10000的超滤膜处理而得到的滤过级分即透过级分。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中,发酵乳蛋白来自奶酪。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中,奶酪为凝乳。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中,每100ml营养组合物含有0.5~6g的发酵乳蛋白。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中,每100ml营养组合物含有4~15g的异麦芽酮糖。

10. 根据权利要求1所述的用途,其中,脂质中以全脂肪酸组成的30%以上的比例含有油酸。

肠内菌群改善用营养组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及改善肠内菌群用的营养组合物。

背景技术

[0002] 肠内环境被认为与各种各样的疾病、老化相关。据说对于老年人,双歧杆菌(Bifidobacteriu)属的细菌数减少会导致肠内菌群紊乱。有人指出了这种肠内菌群的恶化有促进老化的可能性。肠道内的不良细菌会产生有害的腐败产物(氨、胺、酚、吲哚等)。这些腐败产物直接对肠道造成损害、并且部分会被吸收到体内,不仅在宿主的整个生命期间促进老化,而且还与癌症、心肌梗塞、高血压等疾病的发病相关。而肠道内的双歧杆菌属这样的良性细菌会阻碍不良细菌的增殖。因此启示,肠道内双歧杆菌属细菌的存在有助于维持健康,作为有用的肠内细菌,在宿主的整个生命期间都是重要的。也就是说,肠道内双歧杆菌属的细菌数的减少、消失意味着不健康的状态(非专利文献1)。

[0003] 然而认为,经肠营养患者肠道内的双歧杆菌属的细菌数比正常人少(非专利文献2、非专利文献3),肠内菌群比正常人差。由此,需要使经肠营养患者紊乱的肠内菌群接近正常。

[0004] 对于具有改善肠内菌群效果的食材,除双歧杆菌属、乳酸杆菌属等益活菌以外,已知丙酸菌、乳酸菌(乳球菌属:Lactococcus)的培养上清(专利文献1)、低聚果糖(非专利文献3)等。然而,并不知道这些以补充营养为目的的营养组合物(流质食物)本身是以促进双歧杆菌属(Bifidobacteriu)和/或乳酸杆菌(Lactobacillus)属的良性细菌增殖为目的的。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:日本特开平05-041995号公报

[0008] 非专利文献

[0009] 非专利文献1:Mitsuoka T,Intestinal Flora and Aging,Nutrition Reviews,1992;50(12):438-46

[0010] 非专利文献2:Del Piano M,Clinical Experience With Probiotics in the Elderly on Total Enteral Nutrition,Journal of Clinical Gastroenterology,2004;38(6Suppl):S111-4.

[0011] 非专利文献3:Bouhnik Y et al,The capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria:a dose-response relationship study in healthy humans,Nutrition Journal,2006;5:8.

发明内容

[0012] 发明要解决的课题

[0013] 本发明是鉴于这种情况而完成的。即本发明的课题在于,提供用于在补充营养的同时还促进肠内(肠道内)的双歧杆菌属和/或乳酸杆菌属的细菌增殖的营养组合物。

[0014] 用于解决课题的手段

[0015] 本发明者们为了解决上述课题进行了深入研究。其结果发现,含有乳蛋白的水解物、发酵乳蛋白、磷脂、含油酸的油脂、以及异麦芽酮糖的营养组合物促进双歧杆菌属和/或乳酸杆菌属的细菌增殖的效果,从而完成了本发明。

[0016] 具体而言发现了,在使用了大鼠的体内(in vivo)试验中,上述营养组合物会使肠内的总菌数发生变化地提高双歧杆菌属、乳酸杆菌属的细菌数和占有率。由该结果可知,上述营养组合物促进双歧杆菌属和/或乳酸杆菌属的细菌增殖。另外确认了,盲肠内的pH降低、盲肠组织/盲肠内容物的重量增加、盲肠内容物的有机酸量增加。因此,本发明的组合物对改善肠内菌群是有用的。

[0017] 即,本发明含有以下:

[0018] [1]一种用于促进双歧杆菌属和/或乳酸杆菌属的增殖的营养组合物,其含有作为蛋白的乳蛋白的水解物和发酵乳蛋白、作为脂质的含油酸的油脂以及乳磷脂和/或大豆卵磷脂、作为糖质的异麦芽酮糖。

[0019] [2]根据上述[1]所述的营养组合物,其中,乳蛋白选自酪蛋白、乳蛋白浓缩物(MPC)、乳清蛋白浓缩物(WPC)、乳清蛋白分离物(WPI)、 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白以及乳铁蛋白。

[0020] [3]根据上述[1]~[2]中任一项所述的营养组合物,其中,每100ml营养组合物含有0.9~5.0g的乳蛋白的水解物。

[0021] [4]根据上述[1]~[3]中任一项所述的营养组合物,其中,乳蛋白的水解物是将乳清蛋白浓缩物(WPC)和/或乳清蛋白分离物(WPI)用来自地衣芽胞杆菌(*Bacillus licheniformis*)的碱性蛋白酶水解、以及用来自猪胰腺的胰蛋白酶水解而得到的。

[0022] [5]根据上述[1]~[4]中任一项所述的营养组合物,其中,乳蛋白的水解物是用截留分子量为10000的超滤膜处理而得到的滤过级分(permeate,透过)。

[0023] [6]根据上述[1]~[5]中任一项所述的营养组合物,其中,发酵乳蛋白来自奶酪。

[0024] [7]根据上述[6]所述的营养组合物,其中,奶酪为凝乳(quark)。

[0025] [8]根据上述[1]~[7]中任一项所述的营养组合物,其中,每100ml营养组合物含有0.5~6g的发酵乳蛋白。

[0026] [9]根据上述[1]~[8]中任一项所述的营养组合物,其中,每100ml营养组合物含有4~15g的异麦芽酮糖。

[0027] [10]根据上述[1]~[9]中任一项所述的营养组合物,其中,脂质中以全脂肪酸组成的30%以上的比例含有油酸。

[0028] 发明效果

[0029] 本发明的营养组合物能够在补充营养的同时改善肠内菌群。例如如果将本发明的营养组合物用于流质食物、经口/肠内/经管营养等,则除了能够补充营养外,还能够改善它的摄取者的肠内菌群。另外,本发明的组合物由于能够安全地摄取,因此适于长期疗养时的营养管理。

附图说明

[0030] 图1是表示实施例1中的盲肠等的重量、以及盲肠内的pH的图。图中表示mean \pm

SD。* : $p < 0.05$ 。

[0031] 图2是表示实施例1中的盲肠内容物的短链脂肪酸量的图。图中表示mean \pm SD。* : $p < 0.05$ 。

[0032] 图3是表示实施例1中的双歧杆菌属、乳酸杆菌属的分析结果的图。图中表示mean \pm SD。* : $p < 0.05$ 。

具体实施方式

[0033] 下面,对本发明进行详细说明。但是,本发明并不限于以下优选的实施方式,而能够在本发明的范围内自由地变更。

[0034] 本发明涉及用于促进双歧杆菌属和乳酸杆菌属的细菌这两者或者任一者的细菌增殖的营养组合物,其含有以下1.~3.。

[0035] 1. 蛋白

[0036] 2. 脂质

[0037] 3. 糖质

[0038] 本发明的营养组合物含有作为蛋白的乳蛋白的水解物和发酵乳蛋白。含有作为脂质的含油酸的油脂和磷脂。含有作为糖质的异麦芽酮糖。下面,对本发明的组合物的构成成分进行具体说明。

[0039] 1. 蛋白

[0040] 1-1 乳蛋白的水解物

[0041] 作为原料的乳蛋白,可以例示选自酪蛋白、乳清蛋白(乳清蛋白浓缩物(WPC)、乳清蛋白分离物(WPI)、 α -乳白蛋白(α -La)、 β -乳球蛋白(β -Lg))、乳蛋白浓缩物(MPC,也称为总乳蛋白(TMP))中的至少一种乳蛋白以及它们的混合物。

[0042] 关于乳蛋白的水解物,以乳清蛋白的水解为例进行说明。作为用于水解乳清蛋白的酶,通常有胃蛋白酶、胰蛋白酶以及糜蛋白酶,但也有利用了来自植物的木瓜蛋白酶、来自细菌、菌类的蛋白酶的研究报告(Food Technol., 48:68-71, 1994; Trends Food Sci. Technol., 7:120-125, 1996; Food Proteins and Their Applications, pp. 443-472, 1997)。因此,在本发明中,可以使用这些酶。所以,本发明的组合物含有上述乳蛋白经选自这些酶中的至少一种酶水解而得到的物质。水解乳清蛋白的酶的活性根据其种类的不同而大幅变动。本领域技术人员能够基于各酶的活性选择最合适的酶。胃蛋白酶分解 α -La和变性的 α -La,但不分解未变性的(native) β -Lg(Neth. Milk dairy J., 47:15-22, 1993)。胰蛋白酶缓慢地分解 α -La,但几乎不分解 β -Lg(Neth. Milk dairy J., 45:225-240, 1991)。糜蛋白酶快速地分解 α -La,但缓慢地分解 β -Lg。木瓜蛋白酶分解牛血清白蛋白(BSA)和 β -Lg,但难以分解 α -La, α -La具有抗性(Int. Dairy Journal 6:13-31, 1996a)。然而,木瓜蛋白酶在酸性pH下完全分解没有键合Ca的 α -La(J. Dairy Sci., 76:311-320, 1993)。

[0043] 通过控制乳蛋白的水解程度来修饰乳蛋白,能够在宽范围的pH和操作条件下变更乳蛋白的功能性特性(Enzyme and Chemical Modification of proteins in Food proteins and their Applications, pp. 393-423, 1997, Marcel Dekker, Inc., New York, 1997; Food Technol., 48:68-71, 1994)。

[0044] 肽键的水解会导致荷电基团数和疏水性的增加、低分子量化以及分子构型的修饰

(J.Dairy Sci.,76:311-320,1993)。乳蛋白的功能性特性的变化很大程度上取决于水解度。例如,与乳清蛋白的功能性共通地观察到的最大变化是溶解性增加和粘度降低。乳清蛋白的水解度高时,其水解物即使多次加热也不会沉淀,在pH为3.5~4.0时溶解性增高。另外,其水解物与没有处置(intact)的蛋白相比,粘度大幅降低。这些差异在蛋白的浓度高时特别显著。作为其它影响,可以举出凝胶特性变化、热稳定性提高、乳化性和起泡稳定性降低等(Int.Dairy journal,6:13-31,1996a;Dairy Chemistry 4,pp.347-376,1989; J.Dairy Sci.,79:782-790,1996)。

[0045] 已知由乳蛋白派生的各种各样的生理活性肽。例如有人指出来自 α s₂-酪蛋白的肽会破坏未自然存在于标准的肠内细菌群的微生物(深红酵母菌(*Rhodotorula rubra*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、肉葡萄球菌(*Staphylococcus carnosus*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*))(日本特表2000-507941号公报)。另外,有人还指出仅以乳清蛋白的水解物为蛋白源的营养组合物与仅以未分解的乳清蛋白为蛋白源的营养组合物相比,更加抑制空肠/回肠的乳酸菌、肠球菌的增殖。但是,在任一试验组中均没有检测到双歧杆菌(日本特表2004-536143号公报)。此外,有人指出由乳蛋白的胃蛋白酶处理物得到的来自 κ -酪蛋白的肽和来自乳铁蛋白的肽在体外(in vitro)与大肠杆菌相比更能使两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)相对地(优先地)生长(日本特表2001-516570号公报)。但是,具体的实验数据没有公开。

[0046] 另一方面,关于乳蛋白的水解物,除了上述例示的学术文献外,还存在公开了大量制备方法等的专利文献(公开专利公报和专利公报)。本领域技术人员能够根据这些文献制备乳蛋白的水解物。例如可以举出下述方法,但并不限于这些:分别将酪蛋白和乳清蛋白水解、然后在吸附/除去疏水性部分后,将二者以规定比例混合的方法(日本专利第2986764号);在将乳清蛋白用来自芽孢杆菌属的蛋白酶和来自放线菌的蛋白酶水解后、除去酶和不溶性的水解物的方法(日本专利第3222638号);用酶将 β -乳球蛋白分解来获得支链氨基酸/芳香族氨基酸的摩尔比为10重量%以上、芳香族氨基酸低于2.0重量%且平均分子量为几百~几千的肽的混合物的方法(日本专利第3183945号);选择性地对乳清蛋白中的 β -乳球蛋白进行酶分解的方法(日本专利第2794305号);或者,利用非pH-stat法用来自地衣芽孢杆菌(*B.licheniformis*)的蛋白酶和/或来自枯草杆菌(*B.subtilis*)的蛋白酶将乳清蛋白水解到15~30%的水解度(DE)来获得截留值超过10000的超滤膜的滤液的方法(日本专利第3167723号)等。本发明的乳蛋白水解物还包含由这些专利文献以外的方法、技术制备得到的乳蛋白水解物。

[0047] 作为本发明的优选方式,乳清蛋白的水解物可以例如通过包含下述(1)~(5)的工序的方法来制备。

[0048] (1)将作为干燥物的蛋白的含量为约90%(w/w)的乳清蛋白的分离物(WPI, Dabisuko公司)溶解在蒸馏水中并使蛋白的浓度达到8%(w/v),获得蛋白的水溶液。

[0049] (2)对该水溶液在85°C下加热处理2分钟使蛋白变性。该加热处理后的水溶液的pH可以例如为约7.5。

[0050] (3)其后,以相对于蛋白(底物)的浓度为2.0%(w/w)的浓度添加碱性蛋白酶2.4L(酶,Novozymes公司),将该水溶液在55°C下保持3小时进行水解。

[0051] (4)接着,以相对于蛋白(底物)的浓度为3.0%(w/w)的浓度添加来自猪的胰蛋白酶PTN 6.0S(酶,Novozymes Japan公司),将该水溶液在55°C下保持3小时进行水解。也就是说,水解时间可以例如合计为6小时。这些水解反应结束时的水溶液的pH可以例如为约7.0。

[0052] (5)将乳清蛋白的水解物离心处理(20000×g,10分钟)后用截留分子量为10,000的超滤(UF)膜(Millipore公司Ultra Free-MC)处理。

[0053] 蛋白的水解物的制备方法中,作为最优化用的5个参数,有预加热、酶与底物的比率(E/S)、pH、水解温度以及水解时间等,例如可以举出下面的条件。即,预加热:65~90°C、E/S:0.01~0.2、pH:2~10、水解温度:30~65°C、水解时间:3~20小时。

[0054] 作为用于蛋白水解的酶,例如可以举出下面的酶。下面的酶可通过例如Novo Nordisk公司等供应者获得。

[0055] 1)内切型蛋白酶

[0056] • 来自地衣芽胞杆菌(*Bacillus licheniformis*):碱性蛋白酶(Alcalase)

[0057] • 来自迟缓芽孢杆菌(*B. lentus*):益瑞蛋白酶(Esperase)

[0058] • 来自枯草杆菌(*Bacillus subtilis*):中性蛋白酶(Neutralase)

[0059] • 来自细菌:复合蛋白酶(Protamex)

[0060] • 来自猪胰腺:PTN(胰蛋白酶)

[0061] 2)外切型蛋白酶

[0062] • 来自米曲霉(*Aspergillus oryzae*):风味蛋白酶(Flavourzyme)

[0063] • 来自猪或牛内脏:羧肽酶(Carboxypeptidase)

[0064] 除上述酶以外,还可以例示来自动物的胰酶、胃蛋白酶、来自植物的木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶、来自微生物(例如乳酸菌、酵母、霉菌、放线菌等)的内切蛋白酶和外切蛋白酶、它们的粗精制物、菌体破碎物等。另外,作为酶的混合物,来自地衣芽胞杆菌的碱性蛋白酶和来自猪胰腺的PTN(胰蛋白酶)的组合可良好地使用。

[0065] 本发明的乳蛋白的水解物包含蛋白的水解物本身、经超滤膜处理的保留液(Retentate)或滤液(透过),此外还包含本发明中需要的具有同样活性的市售的乳蛋白的水解物。例如,作为本发明的乳蛋白水解物,可以使用经截留分子量为以5000、6000、7000、8000、9000、10000中的任一个为下限(~以上、或者高于~)、以15000、20000、25000、30000中的任一个为上限(~以下、或者低于~)的两点之间的分子量的超滤膜、优选截留分子量为10000的超滤膜处理而得到的保留液。

[0066] 乳蛋白的水解物的配合量可以根据其它成分(发酵乳蛋白、含油酸的油脂、乳磷脂、大豆卵磷脂、异麦芽酮糖等)的配合量、经肠营养患者的病情、症状、年龄、体重、用途等来适当调整。具体而言,作为乳蛋白的水解物的配合量,可以例示每100mL营养组合物为0.9~5.0g,优选为0.9~3.0g,更优选为1.0~2.5g,进一步优选为1.2~2.0g,但并不限于这些。

[0067] 1-2发酵乳蛋白

[0068] 接着,对发酵乳蛋白进行说明。作为本发明的发酵乳蛋白的来源,可以使用所谓的发酵乳(包括所有的通过将牛奶、水牛奶、山羊奶、羊奶、马奶等家畜奶和/或它们的部分脱脂奶、脱脂奶、复原乳、复原脱脂奶、部分复原脱脂奶、黄油、奶油等奶原料中的一种或两种以上组合而制备的液态奶用乳酸菌等发酵剂发酵而得到的发酵乳)。例如新鲜奶酪、天然奶

酪、酸奶、乳清奶酪包含在本发明的发酵乳蛋白中。另外,所谓本发明的奶酪是指使奶、酪乳或奶油经乳酸菌发酵而得到的物质,或者从在奶、酪乳或奶油中加入酶而形成的凝乳中除去乳清(whey)而得到的物质,对于固态形式、有无熟化没有要求。作为制造发酵乳的发酵剂,可以主要使用保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*)、嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*),但并不限于这些,例如还可以使用乳链球菌(*Streptococcus lactis*)、乳酪链球菌(*Streptococcus cremoris*)、双乙酰乳链球菌(*Streptococcus diacetylactis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、鼠乳杆菌(*Lactobacillus murinus*)、路氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)、短乳杆菌(*Lactobacillus brevis*)、加氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)、短双歧杆菌等乳酸菌、双歧杆菌。其它还可以并用在制造丙酸杆菌属菌(*Propionibacterium*)等发酵乳时使用的微生物。本发明的营养组合物可以使用任意的发酵乳制备,但优选使用新鲜奶酪或酸奶制备,更优选使用凝乳(quark)或酸奶制备。

[0069] 新鲜奶酪有松软干酪(Cottage)、凝乳(quark)、纤丝奶酪(String)、纳沙特尔干酪(Neuchatel)、奶油干酪(cream cheese)、马苏里拉奶酪(mozzarella)、意大利乳清干酪(ricotta)、马斯卡泊尼奶酪(mascarpone)等许多种类。凝乳是非熟化型(新鲜)奶酪的一种,特征是脂肪含量低、爽口的味道和酸味。将凝乳通常的制造方法说明如下。

[0070] 首先,将脱脂乳杀菌后,以0.5~5%(w/w)接种乳酸菌的发酵剂(主要是保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌)使其发酵。由于当该溶液的pH达到4.6时会形成凝块(curd),因此使用凝乳分离器将乳清离心分离,冷却这样获得的凝块。作为本发明凝乳的组成的一个例子,例如可以举出总固体成分为17~19%(w/w)、蛋白为11~13%(w/w)、脂肪低于1%(w/w)、碳水化合物为2~8%(w/w)、乳糖低于2%(w/w)。其它用凝乳酶使其凝固而得到的凝乳也包含在本发明的凝乳中。另外,将属于乳球菌属(*Lactococcus*)的乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)、乳脂乳球菌(*Lactococcus cremoris*)与明串珠菌属(*Leuconostoc*)的菌种的混合培养液添加到脱脂乳中进行培养、除去乳清而得到的凝乳也包含在本发明的凝乳中。另外,在将与上述方法同样地进行得到的凝块用刀具切断后、边对该溶液加温边将乳清分离而得到的凝乳也包含在本发明的新鲜奶酪中。

[0071] 众所周知乳酸菌具有益活菌效果。另外,还已知经乳酸菌发酵得到的新鲜奶酪的乳清具有抗大肠杆菌(*E. coli*)、副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、双歧杆菌(*bifidobacteria*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)等的抗菌效果(日本特开平07-155103号公报)。

[0072] 发酵乳蛋白的配合量可以根据其它成分(乳蛋白水解物、含有含油酸的油脂的油脂、乳磷脂、大豆卵磷脂、异麦芽酮糖等)的配合量、摄取对象者的病情、症状、年龄、体重、用途等进行适当调整。具体而言,作为发酵乳蛋白的配合量,以蛋白换算可以例示每100mL营养组合物为0.5~6g,优选为2~6g,更优选为2.5~4.5g,但并不限于这些范围。

[0073] 与日本的奶及乳制品的成分标准等有关的部令(昭和26年12月27日厚生省令第52

号)中作为奶等通常的成分标准和制造的方法的基准规定了规定了“不可从分娩后5天以内的牛、山羊或者绵羊挤取乳汁”。也就是,该部令限制初乳在乳制品中的使用。

[0074] 在本发明中用于制备乳蛋白的水解物、发酵乳蛋白所使用的奶更优选使用奶(也称为普通乳(normal milk)或成熟乳(mature milk))。奶的来源可以是牛、水牛、山羊、绵羊、马、人等任何动物。

[0075] 2. 脂质

[0076] 2-1 磷脂

[0077] 在本发明中,可以将乳磷脂与来自大豆的卵磷脂或蛋黄卵磷脂的组合用作磷脂。或者也可以单独将乳磷脂、来自大豆的卵磷脂、蛋黄卵磷脂用作磷脂。作为本发明优选的磷脂,可以举出乳磷脂和来自大豆的卵磷脂这两者或任一者,或者乳磷脂和蛋黄卵磷脂这两者或任一者,但并不限于这些。术语“卵磷脂”在生物化学、医学、药学等领域中被用作指代磷脂酰胆碱的术语,在商业上或者工业上,被用作磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酸以及其它磷脂的混合物的总称。食品添加物公定書第7版(1999)中,将卵磷脂定义为“由油籽或动物原料获得,其主成分是磷脂”。本发明的卵磷脂中也包括以商业上或者工业上的含义使用的这些磷脂。

[0078] 乳磷脂

[0079] 乳磷脂包括鞘磷脂(SM)、磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酰丝氨酸(PS)、溶血磷脂酰胆碱(LPC),其仅局部存在于乳脂肪球膜(MFGM)。如表1所示,乳磷脂的特征是大量含有大豆卵磷脂不含有的SM。

[0080] 表1

磷脂成分	重量%
鞘磷脂	22
磷脂酰胆碱	36
磷脂酰乙醇胺	27
磷脂酰肌醇	11
磷脂酰丝氨酸	4
溶血磷脂酰胆碱	2

[0082] 大豆卵磷脂

[0083] 大豆卵磷脂作为天然的食品添加物被广泛用于食品领域。另一方面,多烯磷脂酰胆碱也用作药物(适用症:改善慢性肝疾病中的肝功能、脂肪肝、高脂血症)。

[0084] 关于所谓“天然体系”的一系列磷脂制品,通常根据制品中的PC含量排序。根据磷脂的用途制造提高了等级的各种磷脂。大豆卵磷脂制品根据大豆卵磷脂经精制、分级得到的主要的PC含量的不同,方便起见如表2地进行分类(藤川琢馬、油化学第40卷(10), pp. 951-p58, 1991)。

[0085] 表2

种类	PC 含量 (%)
[0086] 糊状卵磷脂	15~20
精制卵磷脂	20~25
提取卵磷脂	30~40
PC 浓缩卵磷脂	45~60
PC 高纯度卵磷脂	75~95
磷脂种类 (PC、PE、PS、PG 等)	分别 98%以上

[0087] 在本发明中,乳磷脂和大豆卵磷脂可以分别单独使用,也可以组合使用。乳磷脂和/或大豆卵磷脂的配合量可以根据其它成分(乳蛋白水解物、发酵乳蛋白、含油酸的油脂、异麦芽酮糖等)的配合量、摄取对象者的病情、症状、年龄、体重、用途等进行适当调整。具体而言,作为乳磷脂和/或大豆卵磷脂的配合量,可以例示每100mL的营养组合物合计为0.01~0.5g、0.05~0.5g、0.1~0.5g、0.2~0.3g,但并不限定于这些范围。

[0088] 2-2其它脂质

[0089] 本发明的组合物含有作为脂质的含油酸的油脂。厚生劳动省劝告使饱和脂肪酸(SFA:棕榈酸、硬脂酸等):一元不饱和脂肪酸(MUFA:油酸等):多元不饱和脂肪酸(PUFA:亚油酸、亚麻酸等)的期望摄取比率为以往的1:1.5:1~3:4:3,并且n-6系脂肪酸:n-3系脂肪酸的比率为4:1。在日本,难以实施将MUFA的摄取比提高到1.5倍的饮食生活是劝告的理由之一。因此,为了实现期望的脂肪酸摄取比率(SMP比)而考虑提高脂质的脂肪酸组成中一元不饱和脂肪酸(MUFA)的含量。为此,可以使本发明的营养组合物含有属于一元不饱和脂肪酸的油酸。作为大量含有油酸的脂质源,例如可以举出高油酸的高油酸葵花子油、菜籽油、橄榄油、高油酸红花油、大豆油、玉米油、棕榈油等。还可以举出营养制备油脂(日本油脂株式会社)来作为含有油酸的脂质源。也可以使用与葵花籽油、菜籽油、橄榄油以及橄榄油的混合物。

[0090] 油酸的配合量可以根据其它成分(乳蛋白水解物、发酵乳蛋白、乳磷脂、大豆卵磷脂、异麦芽酮糖等)的配合量、摄取对象者的病情、症状、年龄、体重、用途等进行适当调整。具体而言,作为油酸的配合量,可以例示在本发明的营养组合物的脂肪酸组成中为25%以上,优选为30%以上,更优选为30~50%,但并不限定于这些范围。此外,除了DHA、EPA、花生四烯酸等多元不饱和脂肪酸、辛酸、癸酸、月桂酸等中链脂肪酸外,还可以按照饱和脂肪酸:一元不饱和脂肪酸:多元不饱和脂肪酸的比率接近于3:4:3的方式进行调整。

[0091] 3.糖质和食物纤维

[0092] 在本发明中,作为糖质可以主要使用异麦芽酮糖。作为其它糖质,还可以使用糖醇(山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇等)、蜂蜜、砂糖、葡萄糖、果糖、转化糖等。

[0093] 异麦芽酮糖是葡萄糖与果糖各1分子通过 α -1,6键合而成的二糖类,是蔗糖的结构异构体,也称为6-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)-D-呋喃果糖(6-O-(α -D-Glucopyranosyl)-D-fructose)或者异麦芽酮糖、帕拉金糖(Palatinose)。分子量为342.297,Cas.No.13718-94-0,用于甜味料等。蜂蜜、甘蔗等中含有非常少量的异麦芽酮糖。另外,也可以通过使来源于红色精肱杆菌(*Protaminobacter rubrum*)的 α -葡萄糖基转移酶等作用于蔗糖、使 α -1,2键转移成 α -1,6键来制造异麦芽酮糖。异麦芽酮糖的甜味与蔗糖类似,但甜味度约是蔗糖的一

半。经口摄取的异麦芽酮糖在消化道内被异麦芽糖酶分解,与蔗糖同样地消化成葡萄糖和果糖而被吸收(合田敏尚ら、日本栄養・食糧学会誌,Vol.36(3):169-173,1983)。其它被异麦芽糖酶消化的异麦芽糖、潘糖、异麦芽三糖等与异麦芽酮糖的消化竞争,因此据说异麦芽酮糖的摄取会抑制它们的消化吸收(日本栄養・食糧学会誌、36(3)、pp.169-173(1983))。异麦芽酮糖的热量是4kcal/g。在本发明中,异麦芽酮糖包括帕拉金糖糖浆、还原帕拉金糖或者帕拉金糖淀粉糖浆(palatinose starch syrup)等。帕拉金糖淀粉糖浆是以经异麦芽酮糖的脱水缩合而生成的四糖、六糖、八糖等低聚糖为主成分的淀粉糖浆状的液态物。

[0094] 已知异麦芽酮糖高选择性地被丁酸细菌丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)同化而促进丁酸梭菌的生长(水谷武雄、“パラチノースオリゴ糖の特性と利用”、New Food Industry、食品資材研究会、1991年、第33卷、第2号、p.9-16)。另外,还已知将异麦芽酮糖等品质渗透压调节剂、以及糊精/难消化糊精等胶质渗透压调节剂的组合溶解在水中并调整渗透压为200~440mOsm/L而得到的水溶液排除肠内的有害细菌,从而调整有用细菌的增殖环境(国际公开W02004/067037号)。

[0095] 异麦芽酮糖的配合量可以根据其它成分(乳蛋白水解物、发酵乳蛋白、含油酸的油脂、乳磷脂、大豆卵磷脂等)的配合量、摄取对象者的病情、症状、年龄、体重、用途等进行适当调整。具体而言,作为异麦芽酮糖的配合量,可以例示每100mL的营养组合物为4~15g、优选为5~7g,但并不限定于这些范围。

[0096] 本发明的营养组合物通过适当加入蛋白、脂质、糖质来调节其热量。本发明的营养组合物的热量可以例示每100ml的营养组合物为50~150kcal、优选为80~120kcal,但并不限定这些范围。

[0097] 另外,本发明的营养组合物中的蛋白、脂质以及糖质与营养组合物整体的能量比率大致以第六次修改的日本人的营养所需量为基准。具体而言,可以例示蛋白为15~25%、脂质为20~30%、糖质为45~65%,但并不限定于这些范围。

[0098] 本发明的营养组合物也可以含有食物纤维。食物纤维是指不会被人的消化酶水解的食物中的物质,根据在水中的亲和性分成水溶性食物纤维和不溶性食物纤维。作为水溶性食物纤维,可以使用难消化性低聚糖的乳果糖、乳糖醇或棉子糖等。作为难消化性低聚糖的生理功能,已知未消化物直接到达大肠,有助于肠内双歧杆菌的活化和增殖,具有改善肠内环境、即整肠效果。作为其它水溶性食物纤维的候补,也可以使用果胶(原果胶、果胶酯酸、果胶酸)、瓜耳胶/酶分解物、罗望子胶等。

[0099] 此外,作为水溶性食物纤维的候补,对于高分子水溶性食物纤维,可以使用大豆增稠多糖类、魔芋葡甘聚糖、海藻酸、低分子海藻酸、洋车前子胶(*psyllium*)、阿拉伯胶、海藻多糖类(纤维素、木质素样物质、琼脂、角叉菜聚糖、海藻酸、岩藻多糖(*fucoidin*)、昆布多糖)、微生物胶(韦兰胶、凝胶多糖、黄原胶、结冷胶、葡聚糖、普鲁兰多糖、鼠李聚糖胶)、其它胶(来自种子的刺槐豆胶、罗望子胶、刺梧桐胶、来自树液的刺梧桐胶、黄蓍胶)等、低分子水溶性食物纤维的葡聚糖、难消化性糊精、松木纤维、麦芽糖醇等。

[0100] 不溶性食物纤维增加大肠中的不消化物的体积(*bulk*),缩短通过时间。其结果,排便次数增加,导致便量增加。作为不溶性食物纤维的候补,可以举出纤维素、半纤维素、木质素、甲壳质、壳聚糖、大豆麸子、小麦麦糠、大麦麦糠、松木纤维、玉米纤维、甜菜纤维、燕麦麸、黑麦麸、薏仁麸、米糠、谷子(*millet*)、粟(*foxtail millet*)、日本粟(*barnyard*

millet)、高粱(sorghum)等各种谷物的麸皮、菽谷(豆科)糠、荞麦等拟谷的麸皮、芝麻麸、豆腐渣等。

[0101] 本发明的营养组合物除上述蛋白、脂质、糖质、食物纤维以外,还可以使用水、蛋白、糖质、脂质、维生素类、矿物质类、有机酸、有机碱、果汁、调味剂类、乳化剂、增稠剂、稳定剂等。作为蛋白,例如可以举出来自全脂奶粉、脱脂奶粉、部分脱脂奶粉、酪蛋白、乳清粉、乳清蛋白、乳清蛋白浓缩物、乳清蛋白分离物、乳清蛋白水解物、 α -酪蛋白、 β -酪蛋白、 κ -酪蛋白、 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白、乳铁蛋白、大豆蛋白、鸡蛋蛋白、肉蛋白等动植物性蛋白、它们的分解物;黄油、乳清(whey)矿物质、奶油、乳清、非蛋白态氮、唾液酸、磷脂、乳糖等各种乳的成分等。可以含有酪蛋白磷酸肽、赖氨酸等肽、氨基酸。作为糖质,例如可以举出糖类、加工淀粉(除糊精以外还有可溶性淀粉、英国淀粉(british starch)、氧化淀粉、淀粉酯、淀粉醚等)、食物纤维等。作为脂质,例如可以举出猪油、鱼油等、它们的分馏油、氢化油、酯交换油等动物性油脂;棕榈油、红花油、玉米油、菜籽油、椰子油、它们的分馏油、氢化油、酯交换油等植物性油脂等。作为维生素类,例如可以举出维生素A、胡萝卜素类、维生素B族、维生素C、维生素D族、维生素E、维生素K族、维生素P、维生素Q、烟碱酸、烟酸、泛酸、生物素、肌醇、胆碱、叶酸等,作为矿物质类,例如可以举出钙、钾、镁、钠、铜、铁、锰、锌、硒等。作为有机酸,例如可以举出苹果酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、异抗坏血酸等。另外,也可以含有具有降低便臭效果的材料(例如5mg~500mg(0.005%~0.5%)的香菇提取物(champignon extract))、类胡萝卜素制剂(例如含有10 μ g~200 μ g(0.00001%~0.0002%)的 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素、番茄红素、叶黄素等的制剂)、抗氧化剂(儿茶酸、多元酚等)。这些成分可以将两种以上组合使用,也可以使用合成品和/或大量含有它们的食品。作为食品的形态,可以为固态、液态、凝胶状等任意形态。

[0102] 本发明的营养组合物的制造可以采用本领域中公知的方法实施。在调配一部分或全部上述原材料后,根据需要地进行均质化。所谓均质化是指通过充分混合来使调配好的各成分成为均质,将脂肪球、其它成分的粗大粒子机械性地微细化以防止脂肪等浮起/凝聚,同时使营养组合物呈均匀的乳化状态。

[0103] 制造本发明的营养组合物时进行加热处理或者加热杀菌。加热杀菌条件可以采用通常的食品的杀菌条件,可以利用惯用的装置进行加热杀菌。例如可以使用62~65 $^{\circ}$ C \times 30分钟、72 $^{\circ}$ C以上 \times 15秒以上、72 $^{\circ}$ C以上 \times 15分钟以上或者120~150 $^{\circ}$ C \times 1~5秒的杀菌、或者121~124 $^{\circ}$ C \times 5~20分钟、105~140 $^{\circ}$ C的灭菌、干馏釜(加压加热)杀菌、高压蒸气灭菌等,但并不限于这些例子。加热杀菌可以优选在加压下进行。

[0104] 另外,可以例示以下方法:预先对液态的营养组合物加热灭菌后、无菌地填充到容器中的方法(例如并用UHT灭菌法和无菌包装法的方法);在将液态的营养组合物填充到容器中后、连同容器一起进行加热灭菌的方法(例如高压灭菌法);填充到罐容器、用于流质食物、经口/经管营养的各种容器(所谓软袋、营养袋等)中进行干馏釜杀菌(例如115~145 $^{\circ}$ Cで5~10秒)的方法;在填充到罐容器、用于流质食物、经口/经管营养的各种容器(所谓软袋、营养袋等)中并进行干馏釜杀菌后,在约140~145 $^{\circ}$ C下加热杀菌约5~8秒钟后冷却、无菌填充的方法,但并不限定这些例子。

[0105] 通过加热处理或加热杀菌杀灭原料的来自发酵乳的发酵剂(乳酸菌、双歧杆菌或者丙酸杆菌属菌等)。

[0106] 本发明的组合物可以用于维持和/或使肠内菌群正常化。本发明的营养组合物例如可以以流质食物、经口/经管营养、饮料、凝胶状食品(特别是所谓的功能性食品)等形式用于经口/经肠营养患者、老年人、婴幼儿等的营养管理。

[0107] 本发明的营养组合物的渗透压可以例示为约500~1000mOsm/l、例如为约550~750mOsm/l的渗透压。室温下测定时,营养组合物的粘度可以例示为20~100cp(1cp=0.001Pa·s),优选为25~60cp,更优选为30~50cp,但并不限定于这些范围。

[0108] 另外,本发明的营养组合物的pH可以调整到4.6以下,优选调整到3.0~4.3,更优选调整到3.8~4.2,但并不限定于这些范围。

[0109] 肠内环境被认为与各种各样的疾病、老化相关。据说对于老年人,双歧杆菌(*Bifidobacteriu*)属的细菌数减少会导致肠内菌群紊乱。有人指出了这种肠内菌群的恶化有促进老化的可能性。肠道内的不良细菌会产生有害的腐败产物(氨、胺、酚、吲哚等),这些腐败产物直接对肠道造成损害、并且部分会被吸收到体内,不仅在宿主的整个生命期间促进老化,而且还与癌症、心肌梗塞、高血压等疾病的发病相关。而肠道内的双歧杆菌属这样的良性细菌会阻碍不良细菌的增殖。因此启示,肠道内双歧杆菌属细菌的存在有助于维持健康,并作为有用的肠内细菌,在宿主的整个生命期间都是重要的。也就是说,肠道内双歧杆菌属的乳酸菌的减少、消失意味着不健康的状态。

[0110] 然而认为,经肠营养患者肠道内的双歧杆菌属的细菌数比正常人少,并且经肠营养患者的肠内菌群比正常人差。由此,需要使经肠营养患者紊乱的肠内菌群接近正常。

[0111] 有许多报告显示给予双歧杆菌、乳酸菌等益活菌与肠内的有机酸量增加和腐败产物减少相关。另外,还报告了:通过给予益活菌,肠内的双歧杆菌、乳酸菌增加,与此相伴,肠内的pH降低而阻止有害物质产生细菌(梭菌(*Bifidobacterium*)减少等)的增加等。

[0112] 流质食物、经肠营养剂在老年人或对各种各样的病情使用。由于摄取对象者的肠道功能没有充分起作用,因此,现状是食物纤维添加少的流质食物、经肠营养剂多、而考虑盲肠发酵的流质食物、经肠营养剂少。通常的流质食物、经肠营养剂不含有食物纤维或含量不足,因此,已摄取的人的盲肠发酵变得不充分。本发明的营养组合物通过含有发酵乳蛋白、食物纤维而将盲肠发酵保持在正常范围内,由此使得盲肠组织重量增加、盲肠内容物增加。盲肠内容物增加意味着肠内菌群增加、总短链脂肪酸量增加。已知短链脂肪酸在盲肠、大肠吸收,并与肠内的蠕动运动、盲肠、大肠上皮的增殖的促进相关。因此,本发明提供用于促进盲肠组织重量增加的组合物、用于促进盲肠内容物增加的组合物,它们含有作为蛋白的乳蛋白的水解物和发酵乳蛋白、作为脂质的含油酸的油脂、以及乳磷脂和/或大豆卵磷脂、作为糖质的异麦芽酮糖。

[0113] 确认了本发明的营养组合物在使用了大鼠的体内试验中会不使肠内的总细菌数发生变化地提高盲肠内容物、粪便中的双歧杆菌属、乳酸杆菌属的细菌数、占有率。另外,还确认了盲肠内的pH降低、盲肠组织/盲肠内容物的重量、盲肠内容物的有机酸量增加。因此,本发明的组合物对改善肠内菌群是有用的。另外,本发明提供用于促进肠内的pH降低的组合物、用于促进肠内的有机酸量增加的组合物,它们含有作为蛋白的乳蛋白的水解物和发酵乳蛋白、作为脂质的含油酸的油脂、以及乳磷脂和/或大豆卵磷脂、作为糖质的异麦芽酮糖。作为肠,可以举出小肠、大肠、盲肠等。

[0114] 本发明的营养组合物对各种各样的双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)的细菌和乳酸

杆菌属(*Lactobacillus*)的细菌都是有效的。作为双歧杆菌属的细菌,可以举出长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)、短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)、动物双歧杆菌(*Bifidobacterium animalis*)、乳双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis*)、婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)、链状双歧杆菌(*Bifidobacterium catenulatum*)。而作为乳酸杆菌属的细菌,可以举出干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、鼠乳杆菌(*Lactobacillus murinus*)、路氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)、短乳杆菌(*Lactobacillus brevis*)、加氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)、类干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*)。

[0115] 是否促进双歧杆菌属的细菌、乳酸杆菌属的细菌增殖可以采用观察细菌的集落、利用实时PCR的方法等本领域技术人员公知的方法进行判定。

[0116] 本发明的营养组合物的药品或饮食品的每日摄取量根据摄取对象者的病情、年龄、症状、体重、用途、以及本发明的营养组合物是否为唯一营养等的不同而不同,因此没有特别限定。具体而异,可以例示成人的情况下每日为400~1600ml的摄取量,优选为600~1600ml,更优选为800~1200ml的摄取量。健康成人的情况下,例如可以每日摄取到3000ml。另外,摄取量也可以由摄取对象者的负责医生决定。

[0117] 另外,也可以将本发明的营养组合物与以往已知的具有改善肠内菌群效果的药品、食品并用来使用。具体而言,可以举出丙酸菌发酵物、DHNA(2,4-二羟基-2-萘甲酸)、ACNQ(2-氨基-3-羧基-1,4-萘醌)、低聚果糖等,但并不限定于这些例子。

[0118] 本发明的营养组合物还可以以药品或者饮食品的形式利用。例如期待通过将本发明的营养组合物作为药品直接给予,或者通过以特定保健用食品等特别用途食品、营养功能食品、营养辅助食品、流质食物、营养补充剂的形式直接摄取来改善肠内菌群。另外,无论为液态、糊状、固态、粉末等何种形态,可以添加到各种食品(牛奶、清凉饮料、发酵乳、酸奶、奶酪、面包、饼干、脆饼、披萨饼、配方奶粉、流质食物、特别用途食品、患者用食品、营养食品、冷冻食品、加工食品及其它市售食品等)中将其摄取。另外,营养组合物的使用形态为粉末时,可以例如利用喷雾干燥、冷冻干燥等手段来制造。

[0119] 在将本发明的营养组合物用作药品或营养补充剂时,可以以各种形态给予。作为其形态,例如可以举出利用片剂、胶囊剂、分散粒剂、散剂、糖浆剂等的经口给予。这些各种制剂可以根据常规方法利用主剂和赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、助溶剂、悬浮剂、包衣剂等可在医药制剂技术领域通常使用的已知的制造制剂用的辅剂来形成制剂。另外,还可以含有适当量的钙。并且,还可以添加适当量的维生素、矿物质、有机酸、糖类、氨基酸、肽类等。

[0120] 本发明的营养组合物也可以表现为用于促进双歧杆菌属和乳酸杆菌属这两者或任一者的细菌增殖的药剂,其含有作为蛋白的乳蛋白的水解物和发酵乳蛋白、作为脂质的含油酸的油脂、以及乳磷脂和大豆卵磷脂中这两者或任一者、作为糖质的异麦芽酮糖。

[0121] 另外,本发明还涉及促进双歧杆菌属和乳酸杆菌属这两者或任一者的细菌增殖的方法,其包含将本发明的营养组合物向动物经口给予的工序。作为本发明的营养组合物所给予的对象,可以举出哺乳动物。作为哺乳动物,可以举出人和除人以外的哺乳动物,优选

可以举出人、猴,更优选可以举出人。

[0122] 另外,本发明涉及一种用于促进双歧杆菌属和乳酸杆菌属这两者或任一者的细菌增殖的营养组合物,其含有作为蛋白的乳蛋白的水解物和发酵乳蛋白、作为脂质的含油酸的油脂、以及乳磷脂和/或大豆卵磷脂、作为糖质的异麦芽酮糖。或者,本发明还涉及蛋白、脂质以及糖质在制造用于促进双歧杆菌属和乳酸杆菌属这两者或任一者的细菌增殖的营养组合物中的用途。另外,本发明还涉及蛋白、脂质以及糖质在用于促进双歧杆菌属和乳酸杆菌属这两者或任一者的细菌增殖的用途。另外,本发明还涉及用于促进双歧杆菌属和乳酸杆菌属这两者或任一者的细菌增殖用营养组合物的制造方法,其包含将蛋白、脂质以及糖质与药学上容许的载体配合的工序。蛋白、脂质以及糖质的具体例子已在本说明书中进行了说明。

[0123] 需要说明的是,本说明书中引用的全部现有技术文献作为参照援引到本说明书中。

[0124] 实施例

[0125] 下面,关于本发明列举实施例进行说明,但本发明不受其限定。

[0126] [实施例1:使用了动物的有效性试验]

[0127] (受检试样)

[0128] 制备表3和表4中所示配合的普通流质食物和本发明的营养组合物,将对其进行干馏釜(加热加压)杀菌($135\sim 145^{\circ}\text{C}\times 5\sim 10$ 秒)而得到的物质冷冻干燥用作受检试样。其中,表中的营养组合物所含的油酸的含量是脂肪酸组成中的39%。

[0129] 对照组:摄取普通流质食物的冷冻干燥物。

[0130] 试验组:摄取本发明的营养组合物的冷冻干燥物。

[0131] 表3

		/100ml	普通流质食物	营养组合物
普通组成	蛋白	g	4.0	5.0
	脂质	g	2.8	2.8
	碳水化合物	g	15.5	14.5
	糖类	g	14.5	13.3
	食物纤维	g	1.0	1.2
	灰分	g	0.7	0.6
	水分	g	84.5	84.4
	热量	kcal	100.0	100.0
维生素	维生素A	μgRE	60	150
	视黄醇	μgRE		60
	β-胡萝卜素	μgRE		90
	维生素D	μg	0.50	0.75
	维生素E	mgα-TE	3.0	5.0
	维生素K	μg	5	3.4
	维生素B1	mg	0.15	0.25
	维生素B2	mg	0.20	0.30
	烟碱酸	mgNE	2.4	4.0
	维生素B6	mg	0.30	0.30
	叶酸	μg	50	50
	维生素B12	μg	0.60	0.60
	生物素	μg	15.0	7.5
	泛酸	mg	0.60	1.2
	维生素C	mg	16	50
	胆碱	mg	1.7	9.2
	矿物质	钠	mg	110
钙		mg	60	80
铁		mg	1.0	1.0
磷		mg	60	70
镁		mg	20	20
钾		mg	100	80
铜		mg	0.060	0.050
碘		μg	15	9.7
锰		mg	0.23	0.175
硒		μg	3.5	5.0
锌		mg	0.60	1.0
铬		μg	3.0	2.96
钼		μg	2.5	2.5
氯		mg	140	80
能量平衡	蛋白	%	16	20
	脂质	%	25	25
	碳水化合物	%	59	55
渗透压		mOsm/L	380	600
pH(20°C)			6.7	4.0

[0132]

[0133] 表4

营养组成	普通流质食物		营养组合物	
	成分	原料	g/100ml	原料
蛋白	酪蛋白 Na	4.0	乳清蛋白水解物	2.0
	乳蛋白		发酵乳蛋白	3.0
脂质	食用油脂	2.8	食用油脂	1.9
			乳磷脂	0.1
			中链脂肪酸油	0.6
			精制鱼油	0.2
糖质	糊精	14.5	糊精	7.2
	蔗糖		帕拉金糖	6.2
	食物纤维	1	食物纤维	1.5

[0134] (动物实验)

[0135] 以体重为指标将6周龄雄性SD大鼠(日本SLC)分成对照组和试验组两组(各组n=6),从同一天(day 0)起使其自由摄取受检试样18天或22天。这期间也自由摄取饮料水。在受检试样摄取开始后的第18天(day 18)或第22天(day 22)进行剖检。在剖检日的早晨采集粪便。剖检在醚麻醉下进行,心脏采血后开腹取出盲肠,在用线将回肠侧和结肠侧结扎后,测定盲肠重量,-80℃下冷冻保存直至测定。

[0136] (测定)

[0137] • 盲肠内的pH:将冷冻的盲肠解冻,在装有盲肠内容物的状态的盲肠中插入Lacombe tester pH计(AS ONE株式会社),测定pH。

[0138] • 盲肠组织重量/盲肠内容物重量:测定盲肠内的pH后,立刻分离盲肠组织和盲肠内容物并称量。

[0139] • 盲肠内容物的短链脂肪酸量:收集盲肠内容物并均匀混合。在200mg的盲肠内容物中添加400μl的Milli-Q水,利用超声破碎机均质化而使其均匀后,在4℃、10000rpm、10分钟的条件下进行离心分离。将上清转移到另一微管中,每200μl上清加入各2.5μl的Carrez I(53.5g的ZnSO₄·7H₂O/100ml)、Carrez II(17.2g的K₄[Fe(CN)₆]·3H₂O/100ml)并搅拌。在4℃、10000rpm、10分钟的条件下进行离心分离,将上清转移到带过滤器的微管(0.22μm)中,再次在4℃、10000rpm、10分钟的条件下进行离心分离,将上清作为测定试样。利用电导率检测器通过柱后pH缓冲化电导率检测法对测定试样中的有机酸进行定量(Niwa T., Nakao M., Hoshi S. et al. Effect of Dietary Fiber on Morphine-induced Constipation in Rats, Biosci. Biotechnol. Biochem., 66(6), 1233-1240, 2002)。

[0140] 检测器:电导率检测器(岛津CDD-10A)

[0141] 柱:有机酸分析用聚合物柱ICSep ICE-PRE-ORH-801

[0142] 6.5mm I.D. × 300mm(东京化学工业株式会社)

[0143] 有机酸分析用保护柱滤芯ICSep ICE-ORH-801

[0144] 4.0mm I.D. × 20mm(东京化学工业株式会社)

[0145] 柱温:55℃

[0146] 流动相:5mM对甲苯磺酸水溶液,0.5ml/分钟

[0147] 反应液:含5mM对甲苯磺酸和100μM EDTA(2Na)的20mM Bis-Tris水溶液,0.5ml/分

钟

[0149] • 肠内菌群的分析:

[0150] 对盲肠内容物实施冷冻干燥处理。

[0151] 从粪便和盲肠内容物干燥物中提取细菌的DNA,通过实时PCR测定双歧杆菌属、乳酸杆菌属的细菌数(活菌数+死菌数),求得细菌数的对数值(\log_{10} (细菌数/g))。另外,计算出各细菌的菌数与总细菌数的比例作为占有率(%)。

[0152] 结果的统计分析采用Student's t检验(等方差)或者Welch检测(不等方差)进行。

[0153] (结果)

[0154] 图1示出了各组盲肠等的重量和盲肠内的pH。盲肠重量与对照组相比,试验组显著性地($p < 0.05$)增加。该增加是由盲肠的组织重量和盲肠内容物的增加而导致的。另外,与对照组相比,试验组的盲肠内pH显著性地($p < 0.05$)显示低值。

[0155] 图2示出了盲肠内容物的短链脂肪酸量。与对照相比,试验组中未见显著性的差,但显示有短链脂肪酸增加的倾向。

[0156] 图3示出了各组肠内菌群的分析结果。对于双歧杆菌属的细菌数和占有率,粪便和盲肠内容物均为试验组与对照组相比显著性地($p < 0.05$)增加。盲肠内容物的乳酸杆菌属的细菌数和占有率也为试验组与对照组相比显著性地($p < 0.05$)增加。需要说明的是,粪便和盲肠内容物的总细菌数在两组间几乎没有变化(数据没有示出)。

[0157] 另外,对于试验期间中的体重和摄入量,在两组间也未见显著性的差。由以上结果可知,本发明的营养组合物在补充营养的同时促进了双歧杆菌属和/或乳酸杆菌属的增殖。

[0158] 产业上的可利用性

[0159] 本发明的营养组合物能够改善肠内菌群。具体而言,本发明的组合物对于促进双歧杆菌属和/或乳酸杆菌属的细菌的增殖、促进肠重量的增加、促进肠内容物的有机酸量的增加、促进肠内pH的降低、促进短链脂肪酸的增加等都是有用的。

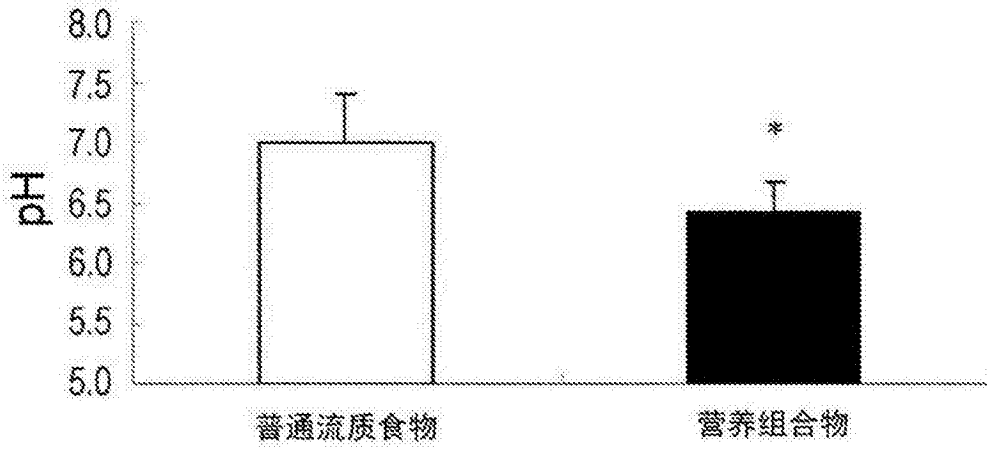
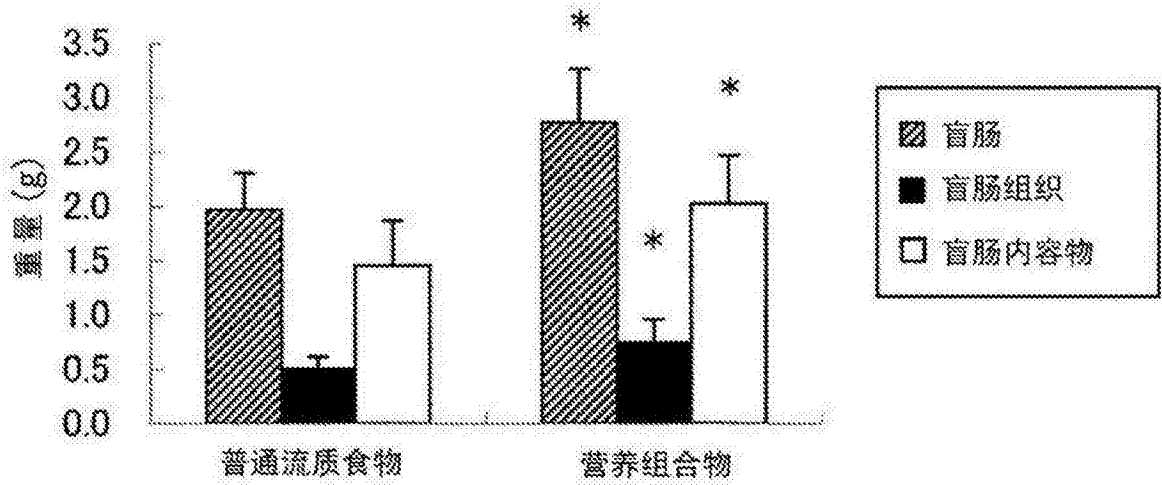


图1

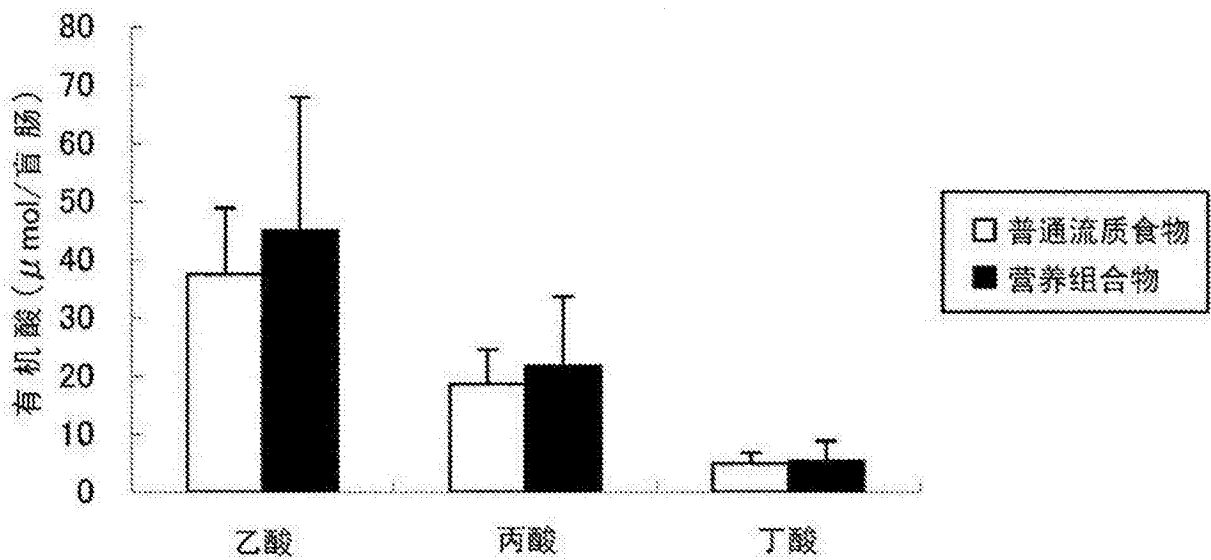


图2

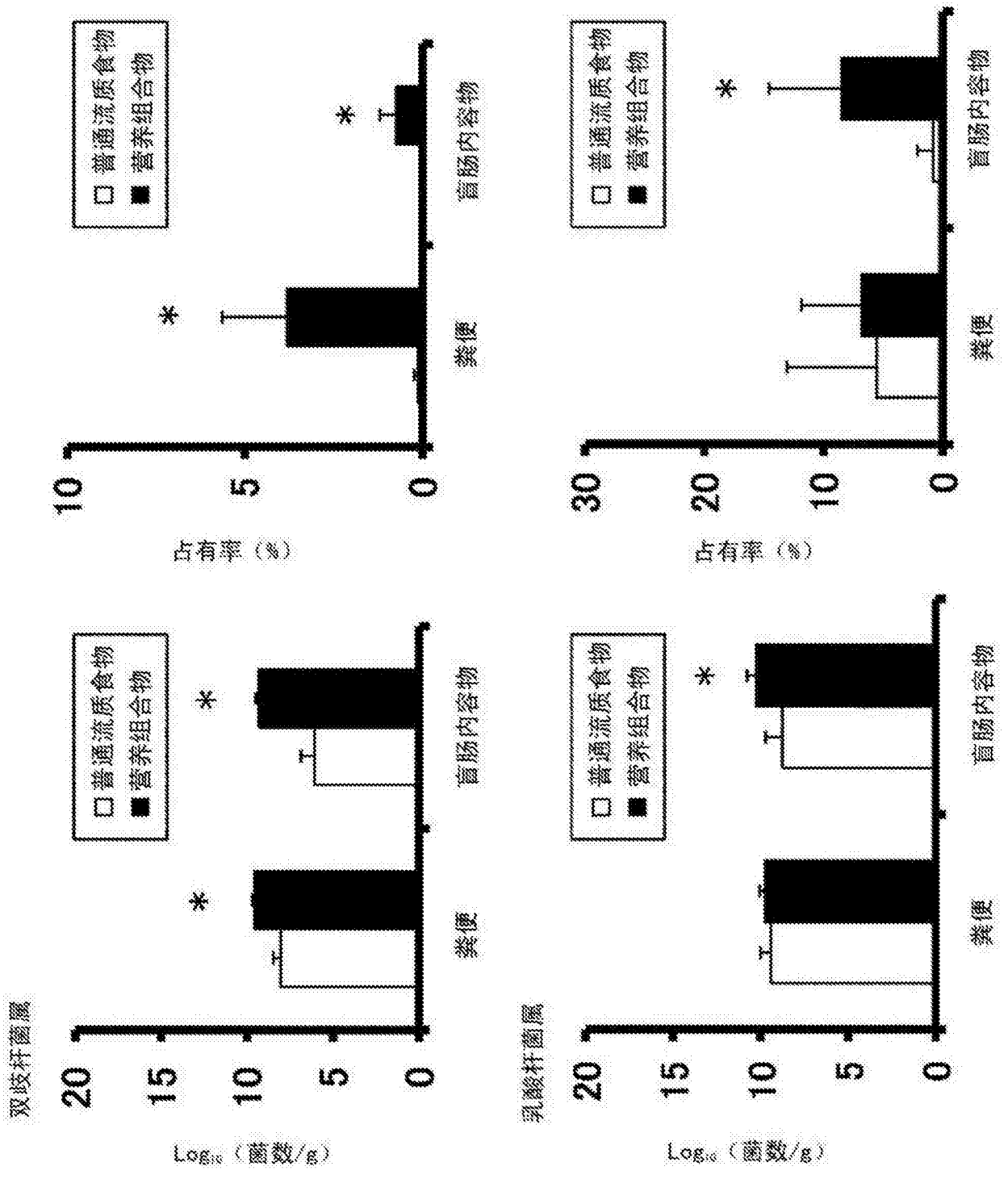


图3