

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3545760号

(P3545760)

(45) 発行日 平成16年7月21日(2004.7.21)

(24) 登録日 平成16年4月16日(2004.4.16)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 37/22

A 2 3 L 1/29

A 2 3 L 1/29

A 6 1 K 31/231

A 6 1 K 31/231

A 6 1 K 31/685

A 6 1 K 31/685

A 6 1 K 31/70

A 6 1 K 31/70

請求項の数 24 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-526417 (P2003-526417)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月6日(2002.9.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/009092
 (87) 国際公開番号 W02003/022288
 (87) 国際公開日 平成15年3月20日(2003.3.20)
 審査請求日 平成15年7月15日(2003.7.15)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-272463 (P2001-272463)
 (32) 優先日 平成13年9月7日(2001.9.7)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-73141 (P2002-73141)
 (32) 優先日 平成14年3月15日(2002.3.15)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-160602 (P2002-160602)
 (32) 優先日 平成14年5月31日(2002.5.31)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000006138
 明治乳業株式会社
 東京都江東区新砂1丁目2番10号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100089048
 弁理士 浅野 康隆
 (74) 代理人 100101317
 弁理士 的場 ひろみ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血糖値コントロール用栄養組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

タンパク質、脂質および糖質を含有する栄養組成物であって、エネルギー比率がタンパク質10～25%、脂質20～35%および糖質40～60%であり、且つ、脂質のエネルギー比率中のオレイン酸が60～90%、糖質のエネルギー比率中のパラチノースおよび/またはトレハロースが60～100%である、血糖値コントロール用栄養組成物。

【請求項2】

乳リン脂質、大豆レシチン、ハイオレイックヒマワリ油及びエゴマ油から選ばれる少なくとも1種を含有する請求項1記載の栄養組成物。

【請求項3】

糖尿病患者、耐糖能異常者用または肥満予防用の栄養組成物である請求項1または請求項2記載の栄養組成物。

【請求項4】

在宅用糖尿病食または肥満予防食である請求項3記載の栄養組成物。

【請求項5】

経口・経管(腸)栄養剤である請求項3記載の栄養組成物。

【請求項6】

治療食である請求項3記載の栄養組成物。

【請求項7】

保健機能食品である請求項3記載の栄養組成物。

【請求項 8】

タンパク質、脂質および糖質を含有する栄養組成物であって、エネルギー比率がタンパク質 10～25%、脂質 20～35%および糖質 40～60%であり、且つ、脂質のエネルギー比率中のオレイン酸が 60～90%、糖質のエネルギー比率中のパラチノースおよび／またはトレハロースが 60～100%である、肥満予防用栄養組成物。

【請求項 9】

乳リン脂質、大豆レシチン、ハイオレイックヒマワリ油及びエゴマ油から選ばれる少なくとも 1 種を含有する請求項 8 記載の栄養組成物。

【請求項 10】

経口・経管（腸）栄養剤である請求項 8 記載の栄養組成物。

10

【請求項 11】

治療食である請求項 8 記載の栄養組成物。

【請求項 12】

保健機能食品である請求項 8 記載の栄養組成物。

【請求項 13】

タンパク質、脂質および糖質を含有する組成物であって、エネルギー比率がタンパク質 10～25%、脂質 20～35%および糖質 40～60%であり、且つ、脂質のエネルギー比率中のオレイン酸が 60～90%、糖質のエネルギー比率中のパラチノースおよび／またはトレハロースが 60～100%である組成物の、血糖値コントロール用栄養組成物製造のための使用。

20

【請求項 14】

組成物が、乳リン脂質、大豆レシチン、ハイオレイックヒマワリ油及びエゴマ油から選ばれる少なくとも 1 種を含有するものである請求項 13 記載の使用。

【請求項 15】

組成物が、糖尿病患者、耐糖能異常者用または肥満予防用のものである請求項 13 または 14 記載の使用。

【請求項 16】

組成物が、在宅用糖尿病食または肥満予防食である請求項 15 記載の使用。

【請求項 17】

組成物が、経口・経管（腸）栄養剤である請求項 15 記載の使用。

30

【請求項 18】

組成物が、治療食である請求項 15 記載の使用。

【請求項 19】

組成物が、保健機能食品である請求項 15 記載の使用。

【請求項 20】

タンパク質、脂質および糖質を含有する組成物であって、エネルギー比率がタンパク質 10～25%、脂質 20～35%および糖質 40～60%であり、且つ、脂質のエネルギー比率中のオレイン酸が 60～90%、糖質のエネルギー比率中のパラチノースおよび／またはトレハロースが 60～100%である組成物の、肥満予防用栄養組成物製造のための使用。

40

【請求項 21】

組成物が、乳リン脂質、大豆レシチン、ハイオレイックヒマワリ油及びエゴマ油から選ばれる少なくとも 1 種を含有するものである請求項 20 記載の使用。

【請求項 22】

組成物が、経口・経管（腸）栄養剤である請求項 20 記載の使用。

【請求項 23】

組成物が、治療食である請求項 20 記載の使用。

【請求項 24】

組成物が、保健機能食品である請求項 20 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

50

技術分野

本発明は、糖尿病患者、耐糖能異常者用および肥満予防用の栄養組成物に関する。

背景技術

近年、食生活の欧米化に伴い、我が国の糖尿病患者は増加の一途にあり、推定患者数は700万人を超え、潜在的な有病者を含めると1,500万人に達すると推定されている。糖尿病治療において食餌療法と運動療法は必須の治療法であり、その目的としては患者の代謝異常をできる限り正常化すること、糖尿病の根底にあるインスリン分泌不全やインスリン抵抗性を是正すること、血管合併症の進展を予防、阻止することなどが挙げられる。また、糖尿病の6～8割は肥満を誘因として発症するとされている。肥満者の多くにインスリンの過剰分泌が見られるため、一定以上の肥満になるとインスリン分泌が多くなり過ぎて、肥

10

満を悪化させている可能性がある〔FOOD Style 21, pp.46, 2002.5(Vol.6 No.5)〕。ところで、米国において、臨床栄養学の発展とともに80年代の後半から90年代の前半にかけて、数々の病態別経口・経管（腸）栄養剤が開発された。すなわち、糖尿病患者用の「グルセルナ（Glucerna）」、腎疾患患者用で人工透析前用の「サプレナ（Suplena）」と透析中用の「ネプロ（Nepro）」、侵襲期患者一般用の「ペラティブ（Perative）」とその中でも消化管に傷害をもつ患者用の「アリトラック（AlitraQ）」、エイズ患者用の「アドベラ（Advera）」、そして近年では呼吸切迫症候群（ARDS）用の「オキシーパ（OXEPA）」が発売され、これらの製品が米国の病態別経口・経腸栄養剤の市場の7割強を占めている〔FOOD Style 21, pp.54, 1991.1(Vol.3 No.1)〕。また、我が国では、重症熱傷患者向けに開発された濃厚流動食「YH-80」、YH80より一般食に近い組成とした「ファイブレンYH」、腎機能の低下した患者を対象とした「リーナレン」、高齢者を対象として設計された総合栄養流動食「メイバランスC」〔FOOD Style 21, pp.58, 1991.1 (Vol.3 No.1)〕、遷延性意識障害患者を対象とした液状高栄養流動食A-3〔KISO TO RINSHO 29 (17) : 4529-4543, 1995〕などが発売されている。しかし、グルセルナのような糖尿病患者用流動食はいまだ発売されていない。

20

一方、流動食に関する特許は数多く出願されているが、糖尿病に関するものは少なく、タンパク質、脂質および糖質のエネルギー比率を特定し、粘調な可溶性食物繊維およびインスリンまたはその加水分解物を加えた糖尿病患者用栄養組成物（特開平11-18725号）がみられる程度である。

そこで本発明は、糖代謝異常患者における栄養管理と血糖値コントロールおよび肥満予防に有効な栄養組成物を提供することを課題とする。より具体的には、インスリン分泌の相対的不足とインスリン抵抗性を背景とした食後の急激な血糖上昇抑制および長期間の血糖値状況を反映するグリコヘモグロビン（HbA1c）値の改善に有効な糖尿病患者用、耐糖能異常者用および肥満予防を目的とする栄養組成物を提供することを課題とする。

30

発明の開示

パラチノース（palatinose）は、グルコースとフルクトースが α -1, 6結合したヘテロの二糖であり、ショ糖と同様にグルコースとフルクトースに消化されて吸収される〔合田敏尚、他：日本栄養・食糧学会誌, Vol.36(3), 169-173, 1983〕が、その加水分解速度がショ糖の1/5と遅いため〔Tsuji Y. et al.: J. Nutr. Sci. Vitaminol., 32, 93-100, 1986〕、摂取後の血中グルコースおよびインスリン濃度を一定レベルに長時間維持する〔Kawai, K. et al. : Endocrinol, Japan, 32(6), 933-936, 1985〕。

40

トレハルロース（trehalulose）はグルコースとフルクトースが α -1, 1結合したヘテロの二糖であり、パラチノースによく似た生理的性質を有しており、消化性の非う蝕の甘味料である。パラチノースと同様、小腸でイソマルターゼにより、グルコースとフルクトースに消化されて吸収される。小腸での加水分解速度はショ糖の1/3、パラチノースの2倍程度である〔Yamada K., Shinohara H. et al. : Nutrition Reports International, 32(5), 1211-1219, 1985〕。

一方、厚生省（厚生労働省）は、飽和脂肪酸（SFA：パルミチン酸、ステアリン酸等）：一価不飽和脂肪酸（MUFA：オレイン酸等）：多価不飽和脂肪酸（PUFA：リノール酸、リノレン酸等）の望ましい摂取比率を従来の1：1.5：1から3：4：3となるよう、また、

50

n-6系脂肪酸：n-3系脂肪酸の比率が4：1となるよう勧告している。我が国において、MUFAの摂取比を1.5倍まで高めた食生活の実施は難しいということが理由の一つである。

そこで、本発明者らは、タンパク質、脂質および糖質を、特定のエネルギー比率となるよう含有する栄養組成物を調製し、正常動物の空腹時血糖に及ぼす効果を調べた。その結果、当該栄養組成物は糖尿病患者用流動食「グルセルナ」とほぼ同等の血糖上昇抑制作用を示した。次に、実験的糖尿病モデル動物、さらに自然発症糖尿病モデル動物を用いて血糖上昇抑制効果または病態の改善効果を調べた結果、本栄養組成物は、グルセルナとほぼ同等の血糖上昇抑制作用を示すとともに、グルセルナに対して有意な脂質代謝改善作用を示した。さらにヒト健常人における本栄養組成物の単回飲用試験において、飲用後のインスリン値は、メイバランスCに比べ低値で推移した。さらに正常動物の内臓脂肪蓄積に及ぼす効果を調べた結果、本栄養組成物は、グルセルナおよびメイバランスCに比べ内臓脂肪蓄積を抑制した。これらの結果より、本栄養組成物が、糖尿病患者、耐糖能異常者のための血糖値コントロール用、および肥満予防用として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、タンパク質、脂質および糖質を含有する栄養組成物であって、エネルギー比率がタンパク質10～25%、脂質20～35%および糖質40～60%であり、且つ、脂質のエネルギー比率中のオレイン酸が60～90%、糖質のエネルギー比率中のパラチノースおよび／またはトレハロースが60～100%である、血糖値コントロール用および肥満予防用栄養組成物を提供するものである。

また、本発明は、タンパク質、脂質および糖質を含有する組成物であって、エネルギー比率がタンパク質10～25%、脂質20～35%および糖質40～60%であり、且つ、脂質のエネルギー比率中のオレイン酸が60～90%、糖質のエネルギー比率中のパラチノースおよび／またはトレハロースが60～100%である組成物の、血糖値コントロール用および肥満予防用栄養組成物製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、タンパク質、脂質および糖質を含有する栄養組成物であって、エネルギー比率がタンパク質10～25%、脂質20～35%および糖質40～60%であり、且つ、脂質のエネルギー比率中のオレイン酸が60～90%、糖質のエネルギー比率中のパラチノースおよび／またはトレハロースが60～100%である組成物を投与することを特徴とする血糖値のコントロール方法および肥満予防方法を提供するものである。

【図面の簡単な説明】

図1は、正常ラットに対する栄養組成物およびグルセルナの経口投与後の血糖値の推移を示す図である。（－●－）は栄養組成物、（…○…）はグルセルナを示す。各ポイントは平均値±標準偏差（n=6）を示す。＊：P<0.05：グルセルナとの有意差（Student-t検定）。

図2は、正常ラットに対する栄養組成物およびメイバランスCの単回経口投与後の血糖値の推移を示す図である。（－●－）は栄養組成物、（…▲…）はメイバランスCを示す。各ポイントは平均値±標準偏差（n=6）を示す。＊：P<0.05：メイバランスCとの有意差（Student-t検定）。

図3は、正常ラットに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランスCの単回経口投与後の血糖値の推移を示す図である。（－●－）は栄養組成物、（…○…）はグルセルナ、（…▲…）はメイバランスCを示す。各ポイントは平均値±標準偏差（n=6）を示す。＊：P<0.05：メイバランスCとの有意差（Student-t検定）。

図4は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットに対する栄養組成物およびメイバランスCの経口投与後における血糖値の推移を示す図である。（…●…）は栄養組成物、（…○…）はメイバランスCを示す。各ポイントは平均値±標準偏差（n=6）を示す。＊：P<0.05：メイバランスCとの有意差（Student-t検定）。

図5は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランスCの単回経口投与後における血糖値の推移を示す図である。（－●－）は栄養組成物、（…○…）はグルセルナ、（…▲…）はメイバランスCを示す。各ポイントは平

10

20

30

40

50

均値±標準偏差 (n=6) を示す。* : P<0.05 : メイバランス C との有意差 (Student-t 検定)。

図 6 は、GK ラットに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C の単回経口投与後の血糖値推移を示す図である。(—●—) は栄養組成物、(…○…) はグルセルナ、(…▲…) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=6) を示す。* : P<0.05 : メイバランス C との有意差 (Student-t 検定)。

図 7 は、自然発症糖尿病モデルの C57BL/KsJ-db/db Jcl マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 9 週間、自由摂取による体重推移を示す図である。(—●—) は栄養組成物、(…○…) はグルセルナ、(…▲…) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=8) を示す。

10

図 8 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 31 日間、自由摂取による血糖値の推移を示す図である。(■) は栄養組成物、(□) はグルセルナ、(◆) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=8) を示す。* : P<0.05 : 同文字のものは有意差を示さない。(Mann-Whitney の U 検定)

図 9 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 31 日間、自由摂取による HbA1c 値の推移を示す図である。(■) は栄養組成物、(□) はグルセルナ、(◆) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=8) を示す。* : P<0.05 : 同文字のものは有意差を示さない。(Mann-Whitney の U 検定)

図 10 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 9 週間、自由摂取後の血清 GOT 値を示す図である。(■) は栄養組成物、(□) はグルセルナ、(◆) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=8) を示す。* : P<0.05 : 同文字のものは有意差を示さない。(Mann-Whitney の U 検定)

20

図 11 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 9 週間、自由摂取後の血清 GPT 値を示す図である。(■) は栄養組成物、(□) はグルセルナ、(◆) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=8) を示す。* : P<0.05 : 同文字のものは有意差を示さない。(Mann-Whitney の U 検定)

図 12 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 9 週間、自由摂取後の肝臓当たりの肝臓蓄積中性脂肪量を示す図である。(■) は栄養組成物、(□) はグルセルナ、(◆) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=8) を示す。* : P<0.05 : 同文字のものは有意差を示さない。(Mann-Whitney の U 検定)

30

図 13 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 9 週間、自由摂取後の肝臓 1 g 当たりの肝臓蓄積中性脂肪量を示す図である。(■) は栄養組成物、(□) はグルセルナ、(◆) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=8) を示す。* : P<0.05 : 同文字のものは有意差を示さない。(Mann-Whitney の U 検定)

図 14 は、C57BL/6N Jcl マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 1 ヶ月間、自由摂取における摂取エネルギー推移を示す図である。(●) は栄養組成物、(○) はグルセルナ、(△) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=9) を示す。* : P<0.05 : (Mann-Whitney の U 検定)

40

図 15 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体 1 ヶ月間、自由摂取における体重推移を示す図である。(●) は栄養組成物、(○) はグルセルナ、(△) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=9) を示す。* : P<0.05 (Mann-Whitney の U 検定)

図 16 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 1 ヶ月間、自由摂取後の後腹膜脂肪量 (%/体重) を示す図である。(■) は栄養組成物、(□) はグルセルナ、(◆) はメイバランス C を示す。各ポイントは平均値±標準偏差 (n=9) を示す。* : P<0.05 : 同文字のものは有意差を示さない。(Mann-Whitney の U 検定)

図 17 は、同上マウスに対する栄養組成物、グルセルナおよびメイバランス C 粉体の 1 ヶ月間、自由摂取後の副睾丸脂肪量 (%/体重) を示す図である。(■) は栄養組成物、(

50

□)はグルセルナ、(◆)はメイバランスCを示す。各ポイントは平均値±標準偏差(n=9)を示す。*:P<0.05:同文字のものは有意差を示さない。(Mann-WhitneyのU検定)

発明を実施するための最良の形態

本発明の栄養組成物(以下、「栄養組成物」または「組成物」ともいう)において、タンパク質は組成物中、10~25%のエネルギー比率、好ましくは10~20%のエネルギー比率で含有される。

タンパク質としては、乳タンパク、植物由来のタンパク、大豆タンパク又はその加水分解物等が挙げられるが、乳タンパクが一般的である。乳タンパクとしては、MPC(Milk Protein Concentrate)、カゼインタンパク、ホエイタンパク、マグネシウムカゼイネートおよびこれらの加水分解物、発酵乳及び発酵乳より乳清を除去した成分(フレッシュチーズ、クワルク)(特開平5-252896号)等が挙げられる。これらのうち、MPC、さらにはMPCとカゼインとを組み合わせたものが最も好ましい。

ホエイタンパクとしては、ホエイを濃縮・乾燥したホエイパウダー、ホエイを限外濾過(Ultrafiltration:UF)で濃縮後乾燥したホエイタンパク質濃縮物(Whey Protein Concentrate:WPC)、ホエイ中の脂肪を除去した後、UF濃縮した脱脂WPC(低脂肪で高タンパク質)、ホエイからタンパク質のみを選択的に分離したWPI、ナノフィルトレーション濃縮した脱塩ホエイ、ホエイ由来のミネラル成分が濃縮されたミネラル濃縮ホエイなどが挙げられる。

本発明の栄養組成物において、脂質は組成物中、20~35%のエネルギー比率、好ましくは20~30%のエネルギー比率で含有される。この比率は、第六次改定の日本人の栄養所要量に準ずるものである。脂質中の脂肪酸組成中一価不飽和脂肪酸(MUFA)の含量を高めるため、一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸は、脂質中、60~90%のエネルギー比率、好ましくは60~80%のエネルギー比率で含有される。オレイン酸を多く含む脂質源としては、例えば、高オレイン酸のハイオレイックヒマワリ油、ナタネ油、オリーブ油、高オレイン酸ベニバナ油、大豆油、コーン油、パーム油などが挙げられる。また、オレイン酸を含む脂質源として栄養調製油脂(日本油脂社製)が挙げられる。ヒマワリ油、ナタネ油、オリーブ油、およびオリーブ油との混合物も用いることができる。

他の脂質としては、乳由来のリン脂質、レシチン(大豆あるいは卵黄由来)を用いるのが好ましい。

乳リン脂質は、牛乳脂肪球皮膜(MFGM)のみに局在している。MFGMを多く含むものとして、限外濾過(ultrafiltration:UF)および精密濾過(microfiltration:MF)の組み合わせで製造されるWPIの副産物(MF保持液)の凍結乾燥物、ホエイクリームからバターオイルを除いた画分(バターゼラム)などが挙げられる。バターゼラムよりエタノールで数回抽出して濃縮した脂質画分、またはアセトン不溶性画分(α -Lipid:ニュージーランドのAnchor Products社)を用いてもよい。

レシチンは、化学的にはホスファチジルコリン(PC)を意味するが、通常は、このPCの他にホスファチジルエタノールアミン(PE)、ホスファチジルイノシトール(PI)、およびホスファチジン酸(PA)の4種および他のリン脂質の混合体をレシチンといい、本発明においては、これら全てのレシチンを用いることができる。この他に、リン脂質純度の指標であるアセトン不溶性画分が62~65%のペースト状のもの、リン脂質含量が95%以上の粉末状高純度レシチン、ホスファチジルコリンの含量を高めた分画レシチンなどが挙げられる。

本発明の組成物はn-6系列多価不飽和脂肪酸およびn-3系列多価不飽和脂肪酸を含有できる。好ましくは、これらの多価不飽和脂肪酸は、脂肪酸組成中の10~40%、好ましくは10~30%含有することができる。例えば、これらの多価不飽和脂肪酸は脂肪酸組成物中約20%を含ませることができる。

栄養組成物の脂質組成は、n-6系列多価不飽和脂肪酸とn-3系列多価不飽和脂肪酸の配合比が、約5:1~約1:1、好ましくは約4:1とすることができる。このためには、n-3系の α -リノレン酸含有比率が高い、エゴマ油(シソ油)、またはアマニ油などに配合するのが好ましい。DHAを多く含むカツオやマグロ油を用いても良い。

本発明においては、脂質として、乳リン脂質、大豆レシチン、ハイオレイックヒマワリ油

10

20

30

40

50

及びエゴマ油から選ばれる少なくとも1種を用いるのが好ましい。

本発明の栄養組成物において、糖質は組成物中、40～60%のエネルギー比率、好ましくは50～60%のエネルギー比率で含有される。このエネルギー比率は、第六次改定の日本人の栄養所要量にほぼ準ずる。糖質としては、パラチノース、トレハロースまたはこれらの混合物を用いる。パラチノース、トレハロースまたはこれらの混合物は、糖質中、60～100%のエネルギー比率、好ましくは60～80%のエネルギー比率で含有される。

他の糖質としては、例えば、糖アルコール（ソルビトール、キシリトール、マルチトールなど）、トレハロース、パラチニット、マルトデキストリン、加工デンプン、アミロースデンプン、タピオカデンプン、トウモロコシデンプン、フルクトース、ラクトース、またはこれらの混合物などが挙げられる。これらのなかで、マルトデキストリン、キシリトールまたはこれらの混合物が好ましい。マルトデキストリンはデンプンまたはコーンスターチの酸加水分解や酵素分解で得られる中間生成物の糖で、DE値が20以下である。

10

本発明の栄養組成物は、さらに食物繊維を含有することができる。食物繊維としては、水溶性食物繊維、非水溶性食物繊維のいずれでも良く、水溶性食物繊維としては、例えば、難消化性デキストリン、ペクチン、グルコマンナン、アルギン酸・アルギン酸分解物、グァーガム・グァーガム酵素分解物、ガラクトマンナンなどが挙げられる。難消化性デキストリンは食品への添加が容易で食品加工上支障を生じないので好ましい。また、非水溶性食物繊維としては、例えば、結晶セルロース、大豆食物繊維、小麦ふすま、コーンファイバー、ビートファイバーなどが挙げられる。

また、本発明の栄養組成物は、標準流動食配合量に準じたビタミンおよびミネラルを含むことができる。ビタミンとしては、例えばビタミンB₂、ニコチン酸アミド、ビタミンB₆、パントテン酸カルシウム、葉酸、ビタミンB₁₂、ビタミンA脂肪酸エステル、ビタミンD₃、 α -ビタミンE、ビタミンK₂、L-アスコルビン酸ナトリウム、 β -カロチンなどが挙げられる。ミネラルとしては、カルシウム、リン、鉄、ナトリウム、カリウム、塩素、マグネシウムまたは天然物由来の微量元素、例えば酵母ミネラルの銅、亜鉛、セレン、マンガン、クロムなどが含まれる。グルコン酸銅、グルコン酸亜鉛なども使用可能である。本発明の栄養組成物の浸透圧は約300～1000mOsm/L、例えば約300～750mOsm/Lの浸透圧を有するのが好ましい。室温で測定する場合、栄養組成物の粘度は、約5～40mPa・s、特に5～20mPa・sであるのが好ましい。

20

また、栄養組成物のカロリーは、約0.7～3kcal/mL、特に1～1.5kcal/mLであるのが好ましい。

30

栄養組成物は、直接使用できる形態であることが望ましい。この形態で組成物は、経管で鼻－胃、空腸を経て、また、経口摂取することができる。このような栄養組成物は、各種形態、例えば、果実ジュース型飲料、ミルクシェイク型飲料などであっても良い。また、栄養組成物は、使用前に再構成できる可溶性粉末とすることもできる。

栄養組成物は、各種フレーバー（例えばバニラなど）、甘味料および他の添加物を含むことができる。人口甘味料、例えばアスパルテームなどが使用できる。

また、便臭低減効果のあるシャンピニオンエキスを5～500mg(0.005～0.5%)；栄養強化の目的で、カロチノイド製剤（例えば α -カロチン、 β -カロチン、リコピン、ルテインなどを含む）を10～200 μ g(0.00001～0.0002%)含有させることもできる。

40

さらにまた、抗酸化剤として、カテキン、ポリフェノールなどを含有させることもできる。

栄養組成物は、例えば、タンパク質、脂質および糖質を、前記のような配合割合で混合することにより製造できる。この場合、乳化剤を混合物に配合することができる。

本発明の栄養組成物は、当業界公知の方法で製品とすることができる。例えば、液状栄養組成物を予め加熱滅菌した後、無菌的に容器に充填する方法（例えば、UHT滅菌法とアセプティック包装法を併用した方法）、また、液状栄養組成物を容器に充填した後、容器とともに加熱滅菌する方法（例えば、オートクレーブ法）などである。

使用形態が液状の場合、均質化物は、缶容器に充填し、レトルト殺菌を行うか、または、再度、約140～145℃で約5～8秒間加熱殺菌後、冷却し、無菌充填を行う。使用形態が粉

50

末の場合、均質化物は、例えば噴霧乾燥する。また、使用形態が固形の場合には、寒天等を加えて固形化することができる。

本発明の栄養組成物は、糖尿病患者および糖代謝異常者の栄養管理および血糖コントロール、ならびに肥満予防に有効である。具体的には1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能異常者、術後耐糖能障害、グルコース不耐性の患者などの栄養管理に有用であり、血糖値コントロールに用いることができる。さらに、栄養組成物は高血糖症の再発の危険性のある患者にも有用であり、糖尿病患者の食餌療法における補助剤としても有用である。また、糖尿病誘発のリスクファクターにもなる肥満の予防にも有効である。

脳神経外科領域においては、自発的摂食行動がとれない意識障害を有する患者が多く、その上、40歳以上の中・高齢者の場合、何らかの合併症を伴っていることが多い。これらの意識障害患者の消化吸収能は阻害されていない場合が多く、より生理的な食餌摂取経路である腸管を介した栄養投与が可能である。そこで、栄養管理面で本発明の栄養組成物の果たす役割は重要である。また、腎不全を合併した多臓器障害(MODS)患者では、水・電解質異常をきたし易く、早期からの経腸栄養の妨げになっていた。そうした症例に対し、腎不全での水・電解質に留意した液状栄養組成物が望まれている。本発明の栄養組成物はこのような栄養組成物としても期待できる。

また、糖尿病患者だけでなく、健常人においても、食後の急激な血糖上昇とインスリン分泌は、内臓脂肪の蓄積を促し、肥満症、高脂血症、高血圧症、動脈硬化症などの生活習慣病の発症を引き起こす危険性が指摘されている。従って、食後の血糖コントロールに配慮した食事は、糖尿病食事療法の根本であると同時に、上記の生活習慣病予防の上にも重要である。本発明の栄養組成物は、このような観点から、経口・経管栄養剤、治療食、在宅用糖尿病食としての用途の他、肥満予防食、保健機能食品(特定保健用食品および栄養機能食品)として用いることもできる。

患者への栄養組成物の投与は、患者の状態、患者の体重、患者の年齢および栄養組成物が栄養の唯一のものであるか等により異なる。そしてその投与量は、患者の担当医により決定される。栄養組成物が他の食品の補充物として使用される場合、1日に投与される栄養組成物はそれに従って減量される。

本発明の栄養組成物は、例えば2～5回の複数回投与で摂取して必要1日量を補い、または1回投与で摂取できる。栄養組成物は必要期間にわたって連続的に供給することもできる。

また、液状栄養組成物に寒天を加えるか、または粉末状栄養組成物に水と寒天を加え、熱処理後に冷却して固形化した栄養組成物として摂取することもできる。固形化した栄養組成物は摂取後の満腹感が得られるため、通常の固形食の代替えとして摂取できる。

実施例

以下、本発明を実施例および試験例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

下記の表1で示される原料の配合量に従って、液状栄養組成物を調製した。この組成物は100kcal/100mLであり、エネルギー比率は、タンパク質23.7%、脂質30.2%、そして糖質46.1%であった。また、脂質中のオレイン酸のエネルギー比率は70%、糖質中のパラチノースのエネルギー比率は69%であった。以下の試験例における栄養組成物として使用した。

乳タンパク濃縮物(MPC)はニュージーランドFonterra社製、カゼイネートはDMV社製、乳リン脂質はNewzealand Dairy Ingredients Limited社製、難消化性デキストリンは松谷化学工業社製、ハイオレイックヒマワリ油は日本油脂社製(オレイン酸含量80%)、シソ油は日本油脂社製(パルミチン酸6%、ステアリン酸2%、オレイン酸19%、リノール酸12%、 α -リノレン酸60%)、そしてパラチノースは新三井製糖社製を用いた。

表 1

成 分	原 料	基本配合 100g中
タンパク質	乳タンパク濃縮物 (MPC)	5 g
	カゼイネート	1 g
脂質	栄養調製油脂 (10% シソ油を含む)	3.0 g
	乳リン脂質	0.1 g
	大豆レシチン	0.3 g
糖質	パラチノース	8 g
	マルトデキストリン	3 g
	キシリトール	0.9 g
食物繊維	難消化デキストリン	1.6 g
一般成分	フレーバー	0.5 g
	クエン酸 (pH 調製)	0.2 g
ビタミン	ビタミンA脂肪酸エステル	1.3 mg
	ビタミンD ₃	0.005 mg
	α-ビタミンE (α-TE)	40 mg
	ジベンゾイルチアミン塩酸塩	4.7 mg
	ビタミンB ₂	2.6 mg
	ビタミンB ₆	3.7 mg
	ビタミンB ₁₂	0.005 mg
	ナイアシン	29.4 mg
	パントテン酸	9.5 mg
	葉酸	0.49 mg
	ビタミンC	60.6 mg
	ビタミンK ₂	0.11 mg
	α-カロチン	0.8 μg
	β-カロチン	4.2 μg
	ルテイン	1.4 μg
	リコピン	5.59 μg
ミネラル	塩化ナトリウム	100 mg
	水酸化カリウム	150 mg
	硫酸マグネシウム・七水和物	10 mg
	クエン酸三ナトリウム・二水和物	120 mg
	硫酸第一鉄	5 mg

10

20

30

実施例 2

下記の表 2 で示される原料の配合量に従って、液状栄養組成物を調製した。この栄養組成物は100kcal/100mLであり、エネルギー比率は、タンパク質24%、脂質30%、そして糖質46%であった。また、脂質中のオレイン酸のエネルギー比率は70%、糖質中のパラチノースのエネルギー比率は69%であった。以下の試験例における栄養組成物として使用した。

表 2

成 分	原 料	基本配合 100g中
タンパク質	乳タンパク濃縮物 (MPC)	3.5 g
	カゼイネート	2.4 g
脂質	ハイオレイックヒマワリ油+シソ油	2.91 g
	乳リン脂質	0.1 g
	大豆レシチン	0.29 g
糖質	パラチノース	7.01 g
	マルトデキストリン	2.45g
	キシリトール	0.9 g
食物繊維	難消化デキストリン	1.88 g
一般成分	フレーバー	0.38 g
	シャンピニオンエキス	0.05 g
	クエン酸 (pH 調整)	0.13 g
ビタミン	ビタミンA	250 IU
	ビタミンD	30 IU
	ビタミンE (α -TE)	13.1 mg
	ビタミンB ₁	0.96 mg
	ビタミンB ₂	0.6 mg
	ビタミンB ₆	0.4 mg
	ビタミンB ₁₂	1.1 μ g
	ナイアシン	1.8 mg
	パントテン酸	1.2 mg
	葉酸	75 μ g
	ビタミンC	91 mg
	α -カロチン	0.8 μ g
	β -カロチン	4.2 μ g
	ルテイン	1.4 μ g
	リコピン	5.6 μ g
ミネラル	塩化ナトリウム	100 mg
	硫酸第一鉄	5 mg
	クロム酵母	2 mg
	亜鉛酵母	5 mg
	リン酸二水素カリウム	20 mg
	クエン酸三ナトリウム・二水和物	100 mg
	水酸化カリウム	100 mg

実施例 3

下記の表 3 で示される原料の配合量に従って、液状栄養組成物を調製した。この栄養組成物は100kcal/100mLであり、エネルギー比率は、タンパク質22%、脂質30%、そして糖質48%であった。また、脂質中のオレイン酸のエネルギー比率は70%、糖質中のパラチノースのエネルギー比率は69%であった。以下の試験例における栄養組成物として使用した。

10

20

30

40

表 3

成 分	原 料	基本配合 100g中
タンパク質	乳タンパク濃縮物 (MPC)	3.2 g
	カゼイネート	2.4 g
脂質	ハイオレリックヒマワリ油+シソ油	2.9 g
	乳リン脂質	0.1 g
	大豆レシチン	0.29 g
糖質	バラチノース	8 g
	マルトデキストリン	3g
	キシリトール	0.9 g
食物繊維	難消化デキストリン	1.5 g
一般成分	フレーバー	0.4 g
	シャンピニオンエキス	0.05 g
ビタミン	ビタミンA	250 IU
	ビタミンD	30 IU
	天然ビタミンE (α -TE)	8 mg
	ビタミンB ₁	0.6 mg
	ビタミンB ₂	0.5 mg
	ビタミンB ₆	0.3 mg
	ビタミンB ₁₂	0.9 μ g
	ナイアシン	1.6 mg
	パントテン酸カルシウム	1.0 mg
	葉酸	50 μ g
	ビタミンC	45 mg
	α -カロチン	0.8 μ g
	β -カロチン	4.2 μ g
	ルテイン	1.4 μ g
	リコピン	5.6 μ g
ミネラル	塩化ナトリウム	100 mg
	水酸化カリウム	100 mg
	リン酸二水素カリウム	20 mg
	クロム酵母	2 mg
	亜鉛酵母	5 mg
	クエン酸三ナトリウム・二水和物	100 mg
	硫酸第一鉄	5 mg

実施例 4 (栄養組成物粉体の調製)

表 3 で示される原料の配合量に従って調製した液状栄養組成物 53kg を、エバポレータで 32 kg に濃縮した。この濃縮栄養組成物をスプレードライヤー (排風温度 95°C、オリフィス NO 74、コア NO 17) で処理し、栄養組成物粉体 10kg を得た。また、比較対照のメイバランス C (表 4)、およびグルセルナ (表 5) も同様に処理して粉体を得た。それぞれの固形分含有量は、栄養組成物粉体が 96.7%、グルセルナが 95.3%、そしてメイバランス C が 96.3 % であった。1 g 当たりのエネルギーは、栄養組成物粉体が 5.6kcal、グルセルナが 5.5kcal としてメイバランス C 粉体が 4.6kcal である。

10

20

30

40

表4 メイバランスC

成 分	原 料	基本配合 100 g 中
タンパク質	乳タンパク濃縮物 (MPC)	4 g
糖質	デキストリン	14.2 g
	ショ糖	0.4 g
脂質	植物油	2.8 g
食物繊維	難消化性デキストリン	1 g
ミネラル	カリウム	100mg
	ナトリウム	110mg
	塩素	140mg
	カルシウム	110mg
	リン	85mg
	マグネシウム	15mg
	鉄	1mg
ビタミン	ビタミンA	200 IU
	ビタミンD	20 IU
	ビタミンE	3mg
	ビタミンB ₁	0.15mg
	ビタミンB ₂	0.2mg
	ビタミンB ₆	0.3mg
	ビタミンB ₁₂	0.6 μg
	ナイアシン	1.6mg
	パントテン酸	0.6mg
	葉酸	50 μg
	ビタミンC	16mg

10

20

表5 グルセルナ

成 分	原 料	基本配合 100 g 中
タンパク質	カゼイン	4.2 g
糖質	マルトデキストリン	6.2 g
	果糖	1.7 g
脂質	ひまわり油+大豆油+大豆レシチン	5.56 g
食物繊維	大豆多糖類	1.4 g
ミネラル	カリウム	156mg
	ナトリウム	93.2mg
	塩素	144mg
	カルシウム	70mg
	リン	70mg
	マグネシウム	28mg
	鉄	1.4mg
ビタミン	ビタミンA	352 IU
	ビタミンD	28 IU
	ビタミンE	3.2 IU
	ビタミンB ₁	0.16mg
	ビタミンB ₂	0.18mg
	ビタミンB ₆	0.22mg
	ビタミンB ₁₂	0.64mg
	ナイアシン	2.12mg
	パントテン酸	0.92mg
	葉酸	42mg
	ビタミンC	21.2mg

30

40

実施例5 (栄養組成物固形成の製法)

実施例4で調製された栄養組成物粉体120gに2gの寒天(商品名: かんてんクック、伊

50

那食品社製)を加え、150mLのお湯(約60℃)を入れてかき混ぜた。これを500ワット定格高周波出力の電子レンジ(RE-BM5W SAMSUNG社製)で5分間熱処理後、冷蔵庫で固形化した。この栄養組成物は672kcalである。栄養組成物のカロリーは、必要とするカロリーでの調整が可能であり、寒天濃度は0.5~2%が好ましい。

試験例1(正常ラットの血糖値に及ぼす影響)

(1) 5週齢のSprague-Dawley IGS雄性ラット(日本チャールスリバー社)を2週間後予備飼育後、7週齢で本実験に供した。ラットを18時間絶食(水のみ自由飲水)後、各個体の尾静脈の血糖値を測定し、各群間での平均血糖値が同一になるよう、実施例1で調製した栄養組成物投与群、比較対照としてグルセルナ投与群の2群(n=6)に分けた。

各群に実施例1で調製した栄養組成物、あるいはグルセルナ12.5kcal/kgをゾンデを用いて強制経口投与した。投与直前(0分)、投与後30分、60分、90分、および120分後に尾静脈血の血糖値を、小型電極式血糖測定機(アントセンスII、バイエル・三共社製)により測定した。なお、グルセルナ(ダイナボット社製)のエネルギー比率は、タンパク質16.4%、脂質49.2%、糖質34.4%(255kcal/250mL)であった。結果を図1に示す。

グルセルナと本発明の栄養組成物との血糖値の推移を比較すると、グルセルナは30分後に130mg/dL程度まで上昇したのに対し、組成物はおおよそ110mg/dL程度の上昇と、グルセルナに比較して、血糖値の上昇は有意に抑制された。

(2) 6週齢のSprague-Dawley (SD) 雄性ラット(日本エスエルシー社)を購入し、1週間予備飼育後に7週令で本実験に供した。ラットを18時間絶食(水のみ自由飲水)後、各個体の尾静脈の血糖値を測定し、各群間での平均血糖値が同一になるよう、実施例2で調製した栄養組成物投与群と比較対照としてメイバランスC(明治乳業社製)投与群の2群(n=6)に分けた。なお、メイバランスCは100kcal/100mLで、エネルギー比率は、タンパク質16%、脂質25%、そして糖質59%である。

各群に栄養組成物、あるいはメイバランスCの12.5mL/kg(12.5kcal/kg)をゾンデを用いて強制経口投与した。投与直前(0分)、投与30分、60分、90分、120分および180分後に尾静脈血の血糖値を測定した。結果を図2に示す。各群の測定値は、それぞれ平均値±標準偏差(Mean±SE)で示した。各群間の有意差はStudent-t testにより検定し、5%未満を有意と判定した。

メイバランスCと栄養組成物との血糖値の経時的推移を比較すると、メイバランスCは、30~60分後におおよそ140~160mg/dL程度まで血糖値が上昇したのに対し、栄養組成物は30分後に120mg/dL程度、60分後におおよそ140mg/dL程度の上昇となり、メイバランスCに比較して血糖値の上昇が有意に抑制された。

以上の結果から、本発明の栄養組成物は、正常ラットに対して摂取後の血糖値の上昇が、既存の一般的な流動食に比較して有意に抑制する効果があることが判明した。

(3) 実施例3で調製した栄養組成物、ならびに比較対照としてグルセルナおよびメイバランスCの正常ラットに対する血糖上昇抑制効果を調べた。6週令のSprague-Dawley (SD) 雄性ラット(日本エスエルシー社)を購入し、1週間予備飼育(CRF-1:オリエンタル酵母工業社)後に7週令で本実験に供した。ラットを18時間絶食(水のみ自由飲水)後、各個体の尾静脈の血糖値を測定し、各群間での平均血糖値が同一になるよう、栄養組成物投与群、比較対照としてグルセルナ投与群およびメイバランスC投与群の3群(n=6)に分けた。

各群に栄養組成物、グルセルナまたはメイバランスCの12.5kcal/kgをゾンデを用いて強制経口投与した。投与直前(0分)、投与30分、60分、90分、120分および180分後に尾静脈血の血糖値を測定した(被験物質投与後は絶食および絶水とした)。結果はそれぞれ平均値±標準偏差(Mean±SE)で示した。各群間の有意差はStudent-t testにより検定し、5%未満を有意と判定した。結果を図3に示す。

栄養組成物とグルセルナ投与群の血糖値は、0~60分間はほぼ90~130mg/dL程度の値で推移した。一方、メイバランスCの血糖値は30~60分後におおよそ140~160mg/dL程度まで栄養組成物に対して有意に上昇した。

すなわち、本発明の栄養組成物は、正常ラットに対して摂取後の血糖値の上昇をグルセル

10

20

30

40

50

ナとほぼ同程度に抑制した。

試験例 2 (ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病モデルラットの血糖値に及ぼす効果)

(1) 6 週齢の Sprague-Dawley (SD) 雄性ラット (日本エスエルシー社) を 1 週間、普通餌 (CRF-1: オリエンタル酵母工業社製) 予備飼育後、7 週令で実験に供した。ストレプトゾトシン (STZ) (和光純薬工業社製) をクエン酸緩衝液 (pH4.5, 0.05M) で 14mg/mL 濃度に溶解後、直ちに 70mg/5mL/kg をラットの腹腔内に注射した。STZ を注射後は、普通餌と水を与えて 1 週間飼育した。翌日の夕方から 18 時間絶食した (水のみ自由飲水) 後に尾静脈血の血糖値を測定した。血糖値の平均が各群間で同一となるよう、実施例 2 で調製した栄養組成物投与群、比較対照としてメイバランス C 投与群の 2 群 (n=6) に分けた。

各群に栄養組成物、あるいはメイバランス C の 12.5kcal/kg をゾンデを用いて強制経口投与した。投与直前 (0 分)、投与 30 分、60 分、90 分、120 分および 180 分後に尾静脈血の血糖値を測定した。メイバランス C は、100kcal/100mL で、エネルギー比率は、タンパク質 16%、脂質 25%、そして糖質 59% である。結果を図 4 に示す。各群の測定値は、それぞれ平均値 ± 標準偏差 (Mean ± SE) で示した。各群間の有意差は Student-t test により検定し、5% 未満を有意と判定した。

メイバランス C と栄養組成物との血糖値の経時的推移を比較すると、メイバランス C は、投与後から漸次血糖値が上昇し、60 分後におよそ 350mg/dL 程度まで上昇した。メイバランス C に対し、栄養組成物は投与 60~120 分後で若干の血糖値の上昇程度でほぼ横這いで推移し、60 分後ではメイバランス C に比べ有意に血糖値の上昇が抑制された。

STZ 誘発糖尿病は、膵臓の B 細胞を選択的に破壊することにより高血糖を呈するインスリン欠乏性の実験的糖尿病モデル (Steiner, H. et al.: Diabetologia, 6, 558, 1970; Hoftiezer, V. and Carpenter, A.M.: Diabetologia, 9, 178, 1973) である。STZ の膵 B 細胞障害効果は、投与量によって調節できる。膵 B 細胞の破壊の程度が大きく再生がわずかな場合、低インスリン血症と著明な高血糖が発症する (Blondel, O. et al.: Diabetes, 38, 610, 1989)。この病態はインスリン依存性の 1 型糖尿病 (IDDM) に類似している。

STZ 誘発糖尿病ラットを用いた実験結果から、本発明の栄養組成物は、既存の一般的な流動食に比較して、インスリン欠乏性の 1 型糖尿病においても血糖値の上昇を緩和する作用があることが確認された。

(2) 6 週齢の Sprague-Dawley (SD) 雄性ラット (日本エスエルシー社) を 1 週間、普通餌 (CRF-1: オリエンタル酵母工業社製) 予備飼育後、7 週令で実験に供した。ストレプトゾトシン (STZ) (和光純薬工業社製) をクエン酸緩衝液 (pH4.5, 0.05M) で 14mg/mL 濃度に溶解後、直ちに 70mg/5mL/kg をラットの腹腔内に注射した。STZ を注射後は、普通餌と水を与えて 1 週間飼育した。翌日の夕方から 18 時間絶食した (水のみ自由飲水) させた後、尾静脈血の血糖値を測定した。血糖値の平均が各群間で同一 (260~270mg/dL) となるよう、実施例 2 で調製した栄養組成物投与群、比較対照としてグルセルナ投与群およびメイバランス C 投与群の 3 群 (n=6) に分けた。

各群に栄養組成物、グルセルナまたはメイバランス C の 12.5kcal/kg をゾンデを用いて強制経口投与した。投与直前 (0 分)、投与 30 分、60 分、90 分、120 分および 180 分後に尾静脈血の血糖値を測定した。結果はそれぞれ平均値 ± 標準偏差 (Mean ± SE) で示した。各群間の有意差は Student-t test により検定し、5% 未満を有意と判定した。結果を図 5 に示す。

栄養組成物は投与後 60 分で血糖値は 270mg/dL から 300mg/dL と若干上昇し、その後 120 分後までほぼ同じ値で推移し、180 分後には投与前の値まで低下した。グルセルナも栄養組成物と同様の血糖値で推移した。一方、メイバランス C は、投与後 60 分で血糖値は 270mg/dL から 350mg/dL まで上昇し、180 分後には栄養組成物およびグルセルナとほぼ同じ値まで低下した。

すなわち、本発明の栄養組成物は、1 型糖尿病モデルラットの血糖上昇をグルセルナとほぼ同程度に抑制し、そして既存の一般的な流動食の一つであるメイバランス C と比較して有意な血糖値の上昇抑制を示したことから、本栄養組成物はインスリン欠乏性の 1 型糖尿

10

20

30

40

50

病 (IDDM) において血糖値の上昇を抑制する作用があることが確認された。

試験例 3 (自然発症 2 型糖尿病 (GK ラット) ラットに対する作用)

(1) 5 週齢の雄性 GK ラット (日本クレア株式会社) を 2 週間、普通餌 (CRF-1: オリエンタル酵母工業社製) で予備飼育した後、7 週令で実験に供した。尾静脈の血糖値を測定し、血糖値の平均が各群間で同一となるよう、実施例 3 で調製した栄養組成物投与群、比較対照としてグルセルナ投与群およびメイバランス C 投与群の 3 群 (n=6) に分けた。

18 時間絶食 (水のみ自由飲水) 後、栄養組成物、グルセルナ、あるいはメイバランス C の 12.5kcal/kg をゾンデを用いて強制経口投与した。投与直前 (0 分)、投与 30 分、60 分、90 分、120 分および 180 分後に尾静脈血の血糖値を測定した。結果はそれぞれ平均値 ± 標準偏差 (Mean ± SE) で示した。各群間の有意差は Student-t test により検定し、5 % 未満を有意と判定した。結果を図 6 に示す。

10

各実験群における経口投与後の血糖値の推移をみると、栄養組成物投与群とグルセルナ投与群はともに投与後 30 分までは血糖値が 100mg/dL 程度から 150mg/dL 程度まで緩慢に上昇し、その後も 120 分頃まではほぼ 150mg/dL 前後で推移し、両群間に有意な差は認められなかった。一方、メイバランス C 投与群における血糖値は、投与後 60 分には 210mg/dL 程度まで上昇した。メイバランス C の血糖値は、本発明の栄養組成物およびグルセルナに対して有意に上昇し、以後 120 分まで有意な血糖上昇を示した。

GK ラットは、耐糖能低下を指標として Wistar 系ラットの選択交配によって作出された自然発症型の糖尿病モデル動物である (Goto Y. et al.: Proc. Jap. Acad., 51: 80, 1975; Goto Y. et al.: Tohoku J. Exp. Med., 119: 85, 1976)。本ラットでは肥満はみられず、高血糖、耐糖能の低下およびグルコース刺激性初期インスリン分泌反応の低下が認められている。(Goto Y. Kakizaki M.: Proc. Jap. Acad., 57: 381, 1981; Kimura K. et al.: Tohoku J. Exp. Med., 137: 453, 1982; Toyota T. et al.: Diabetologia, 14: 319, 1987; 杉山泰雄他: 糖尿病 32: 593, 1989)。これらのヒトの非肥満型インスリン非依存型の 2 型糖尿病における病態によく類似しており、NIDDM の動物モデルとされている。本発明の栄養組成物を GK ラットに経口投与すると、通常の流動食の経口投与後にみられる血糖値の上昇が、グルセルナとほぼ同程度に有意に抑制された。このことから、本発明の栄養組成物は、糖尿病全体の約 95% を占める 2 型糖尿病の栄養管理と血糖コントロールに有用である。

20

以上の試験結果から、本発明の栄養組成物は、摂取後の血糖値の上昇が緩和であり、インスリン欠乏性の 1 型糖尿病およびインスリン抵抗性の 2 型糖尿病に対して、摂取後の血糖値上昇を抑制することが確認された。

30

試験例 4 (自然発症 2 型糖尿病 マウスへの長期投与における効果)

動物は C57BL/KsJ-db-db Jcl マウス (雄) の 7 週齢を購入 (日本クレア社)、普通餌 (CRF-1, オリエンタル酵母工業社製) で 1 週間の馴化後に 8 週齢から使用した。普通餌の飽食時の血糖値および HbA1c (DCA2000 システム、バイエルメディカル社) 値を測定し、血糖値の平均が各群間で同一になるようにして、栄養組成物粉体投与群、グルセルナ粉体投与群およびメイバランス C 粉体投与群の 3 群 (n=8) に分けた (群分け時の測定値を Day 0)。群分け後の翌日から、各群に普通餌の代わりに実施例 4 で調製した栄養組成物、グルセルナまたはメイバランス C 粉体ならびに水を 9 週間自由摂取させた。栄養組成物、グルセルナまたはメイバランス C の粉体摂取量から各群の摂取エネルギーを算出した。

40

自由摂取後は、糖尿病病態の指標となる血糖値およびヘモグロビン A1c (HbA1c) を定期的 (1 回/週、午後 2 時 ~ 4 時) に測定した。HbA1c はグルコースとヘモグロビンの結合物である。ヒトでは、血糖値が採血時点の瞬時の値を示すのに対して、HbA1c は採血時点よりさかのぼって 1 ~ 3 ヶ月間の血糖コントロール状態を反映するので、長期間の血糖コントロールの良否を判定する検査として医療施設で用いられている。

9 週間自由摂取後、18 時間絶食 (水のみ自由摂水) し、ジエチルエーテル麻酔下にて採血・剖検した。血清分離後、血清 GOT および血清 GPT を DRI-CHEM 3500 (FUJIFILM 社製) により測定した。肝臓を摘出し、肝臓中の中性脂肪蓄積量を、Folch らの方法に従い脂質を抽出し、イヤトロスキャン (ヤترون社製) で脂質成分として定量分析した。1 次展開溶媒

50

はクロロホルム：メタノール：水＝50：20：2.5を使用し、2次展開溶媒はヘキサン：ジエチルエーテル：蟻酸＝65：5：0.15を使用した。

測定結果は、平均値±標準偏差（Mean±S.D.）で示した。各群間の有意差はMann-WhitneyのU検定により、5%未満を有意と判定した。

<結果>

栄養組成物群の摂取エネルギーは、9週間ほぼ一定に推移した。一方、グルセルナ群の摂取エネルギーは、摂取開始の3週以降から漸次減少していった。メイバランスCの摂取エネルギーは、摂取開始の4週以降から減少し、5週以降～8週ではグルセルナと同程度となった。9週間の体重推移を図7に示す。

栄養組成物およびグルセルナ粉体摂取群は、メイバランスC粉体摂取群より全期間を通じて体重の増加が高い傾向を示した。 10

血糖値は栄養組成物あるいはグルセルナ摂取群では同程度で推移し、摂取開始前の500mg/dL前後の値で4週目頃まで推移した。一方、メイバランスC摂取群では血糖値は摂取開始の1週目頃から栄養組成物あるいはグルセルナ摂取群に比べ高い傾向を示し、3週～4週頃では栄養組成物に比べ有意に高くなった。結果を図8に示す。

HbA1cは17日頃まで全ての群で増加傾向を示した。24日目には栄養組成物のHbA1cはメイバランスCに比べ有意に低くなり、31日目には栄養組成物のそれはグルセルナおよびメイバランスCに比べ有意に低くなった。結果を図9に示す。

血糖値は、5週目でメイバランスC群で測定限界値を越え、6週目では血糖値およびHbA1cがグルセルナおよびメイバランスCの両群で測定限界値を超えたため、以降の血糖値およびHbA1cの測定は中止した。 20

9週間、それぞれの粉体摂取後の血清GOTおよびGPT値は、グルセルナ群の血清GOTと血清GPT値が、栄養組成物群およびメイバランスC群のそれらの値に対して有意に高い値を示した。結果を図10および図11に示す。

グルセルナ摂取群の肝臓は、解剖時の肉眼観察でも顕著な脂肪肝を呈していた。一方、栄養組成物およびメイバランスC群は特に変化は認めなかった。また、肝臓中の中性脂肪蓄積量および肝臓1g当たりの中性脂肪量は、グルセルナ摂取群で栄養組成物およびメイバランスC摂取群に比べ顕著に高くなった。結果を図12および図13に示す。

C57BL/KsJ-db-db Jclマウスは、C57BL/6J系マウスから分岐したC57BL/KsJ系コロニーの中で、過食、肥満および高インスリン血症など顕著な糖尿病症状を自然発症する突然変異系として1966年に発見された。このマウスは、2型糖尿病病態を呈する肥満型糖尿病マウスである。このマウスは生後4～5週齢頃より肥満が始まり、体重増加に伴い血糖値は6～7週齢頃より上昇し始める。肥満は過食により引き起こされるとされている。肥満、糖尿病およびその合併症の発症機構の解析究明、血糖降下剤の薬理・薬理・スクリーニングなど世界各国で使用されている。 30

このマウスを用いた実験結果から、本発明の栄養組成物は、糖代謝異常患者の栄養管理と血糖コントロールに用いられているグルセルナと比較して、長期間の血糖コントロールおよび脂質代謝に優れた効果を有することが見出されるといった従来の栄養組成物にはみられない特徴を有することが確認された。糖尿病の慢性合併症を予防するには、長期間の良好な血糖コントロールの維持が最も大切である。糖尿病患者のHbA1cを7%以下に維持できれば、網膜症や腎症の発症、進展が抑えられると報告されている（N Engl J Med 329:977-986, 1993;Diabetes Care 20:621-622, 1997;UKPDS 33.Lancet 352:854-865, 1998） 40

。試験例5（正常マウスへの長期投与における内臓脂肪蓄積抑制効果）

動物はC57BL/6 Jclマウスの4週齢を購入（日本クレア社）、普通餌（CRF-1、オリエンタル酵母社製）で1週間馴化し、5週齢から使用した。各個体の体重を測定後、各群間での体重の平均が同レベルになるようにして、栄養組成物粉体投与群、グルセルナ粉体投与群およびメイバランスC投与群の3群（n=9）に分けた（群分け時の測定値を0日目とした）。群分け後、各群に普通餌の代わりに実施例4で調製した栄養組成物、グルセルナまたはメイバランスCを自由摂取させ、定期的に体重および摂餌量を測定した。1ヶ月間自由摂取 50

後、ジエチルエーテル麻酔条件下において眼窩からヘパリン処理したチューブに採血した。採血後に開腹し、肝臓、腎臓、脾臓、副睾丸脂肪および後腹膜脂肪を摘出し、重量を測定した。摘出肝臓の一部を0.5%TritonX-100/0.85%NaClでホモジナイズ処理後、遠心操作（10000rpm, 10分間）により上清を回収した。上清中の総コレステロールをコレステロール E-テストワコー；中性脂肪をトリグリセライド-テストワコー（和光純薬社製）を使用して測定した。

測定結果は、全てMann-WhitneyのU検定で統計処理を行った。結果は、平均値±標準偏差で示し、異なった文字では有意差を示し、同文字では有意差がない。

栄養組成物、グルセルナ及びメイバランスC粉体の1ヶ月間、自由摂取における摂取エネルギー（摂餌量からエネルギーに換算）推移は、各群間で殆ど差がなく同程度の摂取エネルギーであった。体重推移は、著しい発育成長期の5週～7週齢までは、各群間で殆ど差がなく同程度の体重増加であった。しかし、性成熟期の7週齢以降から試験終了日の9週齢において、栄養組成物群がグルセルナおよびメイバランスCの両群に比べ有意に体重の増加の伸びが低かった。摂取エネルギー推移の結果を図14に、体重推移の結果を図15に示す。

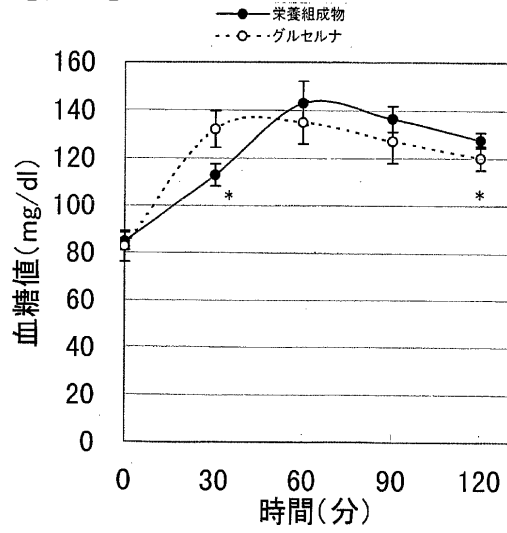
1ヶ月間自由摂取させた後、解剖時の肉眼観察では、特に各群において臓器の異常は認められなかったが、内蔵脂肪のつきかたに明らかな違いが認められた。肉眼観察による内蔵脂肪は、栄養組成物群に比べ、メイバランスC群が顕著に多く、次にグルセルナ群が多かった。後腹膜脂肪量（%/体重）と内臓脂肪の副睾丸脂肪量（%/体重）は栄養組成物群がメイバランスC群に比較して有意に低値であった。後腹膜脂肪量（%/体重）の結果を図16に、副睾丸脂肪量（%/体重）の結果を図17に示す。これらの内臓脂肪量は、栄養組成物群はグルセルナ群と比較して低下傾向を示したが有意な差でなかった。肝臓1g当たりの中性脂肪は、栄養組成物群、グルセルナ群およびメイバランスC群で殆ど同じ値であったが、肝臓1g当たりのコレステロール量は、栄養組成物群がグルセルナ群およびメイバランスC群に比べ有意に低値であった。

成長期にあるマウスに栄養組成物を2週間（5週齢～7週齢）与えた場合は、対照として与えたグルセルナおよびメイバランスCとほぼ同量の摂取エネルギーで同程度の体重増加を示したことから、発育の著しい成長期においては栄養組成物はグルセルナおよびメイバランスCと同程度に発育することが示された。一方、7週齢以降の性成熟期からの摂取エネルギーは各群で変わらないにもかかわらず、栄養組成物群の体重がグルセルナ及びメイバランスC群に比べ有意に低く推移した。この結果から、栄養組成物は性成熟したマウスではグルセルナ及びメイバランスCに比べ体重増加の抑制効果があることが示唆された。主要な内蔵脂肪である副睾丸脂肪量および後腹膜脂肪量がグルセルナおよびメイバランスC群に比べ栄養組成物群で低値であったことから、栄養組成物の体重増加の抑制は内臓脂肪の蓄積が抑制された結果であると考察された。栄養組成物は、メイバランスCに比較して摂取後の血糖値および血清インスリン値が低いことが検証されていることから、栄養組成物は低G.I.（グリセミックインデックス）食品と言える。このことから、栄養組成物は、糖尿病患者のみならず肥満予防およびダイエット用の食品としても有用であると考えられる。

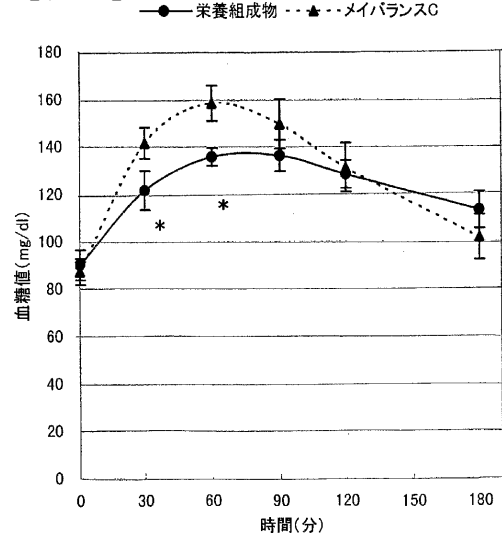
産業上の利用可能性

本発明の栄養組成物は、糖尿病患者および耐糖能異常者の栄養管理、血糖コントロールおよび肥満予防のための経口・経管栄養剤、治療食、在宅用糖尿病食、肥満予防食、あるいは保健機能食品として有用である。1型および2型糖尿病患者の栄養管理や血糖コントロールおよび肥満予防のための栄養組成物として、あるいは重篤な脳障害や頭部外傷（代謝亢進および異化亢進による高血糖症の誘発）患者、術後高齢患者における経管・経腸栄養剤として有用である。

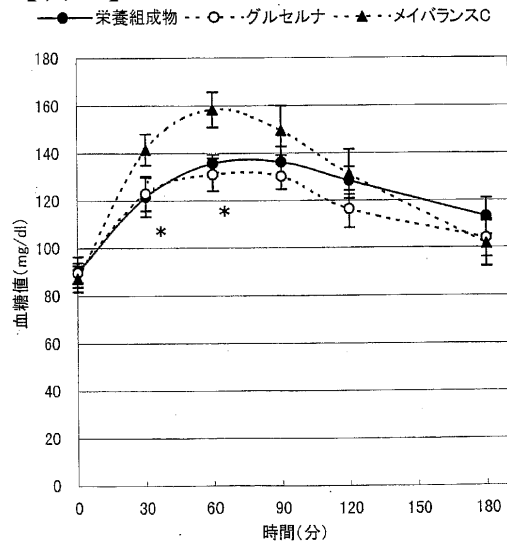
【図 1】



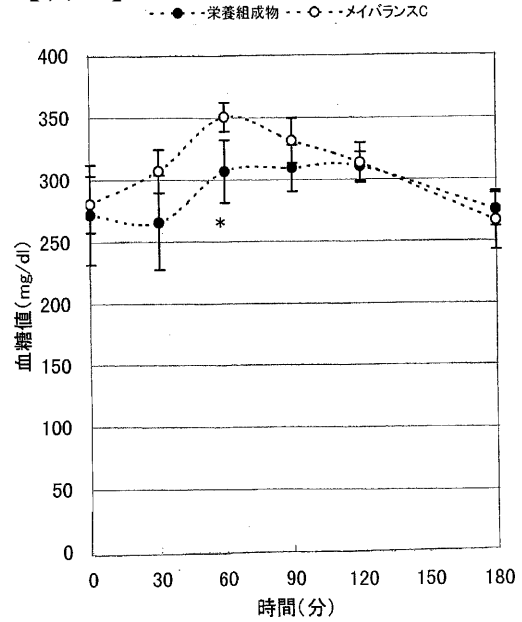
【図 2】



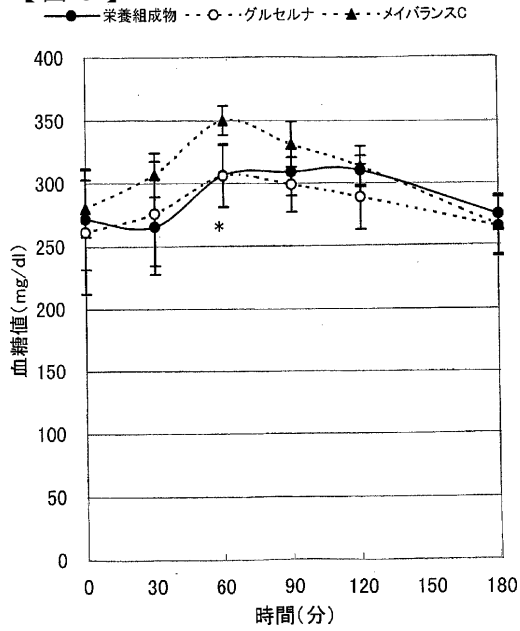
【図 3】



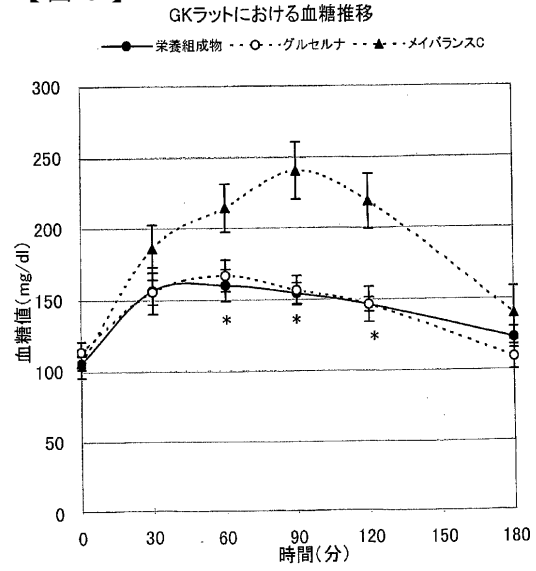
【図 4】



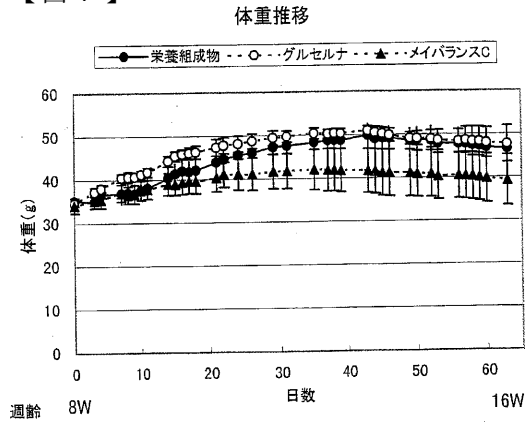
【図 5】



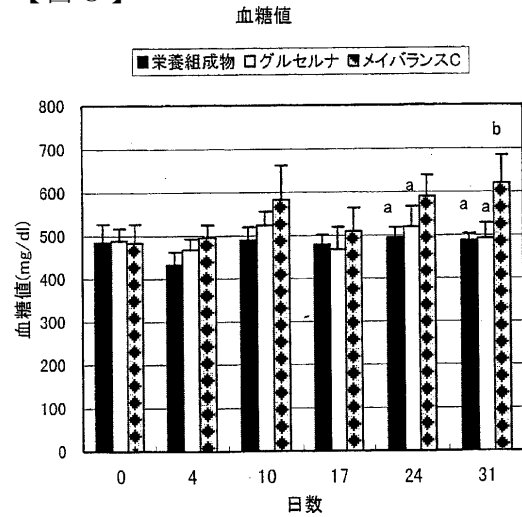
【図 6】



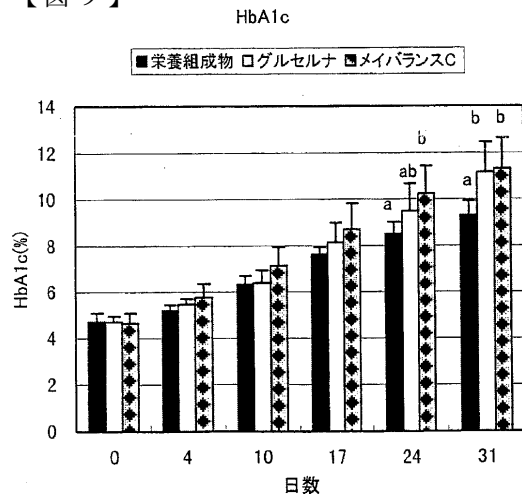
【図 7】



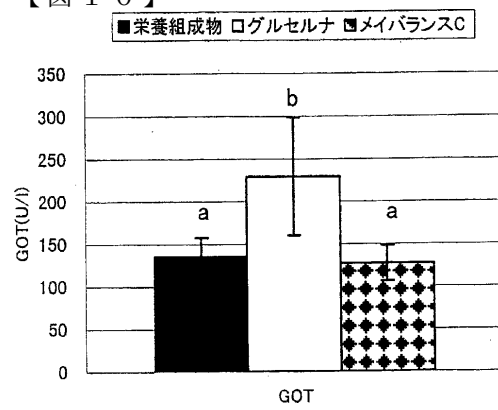
【図 8】



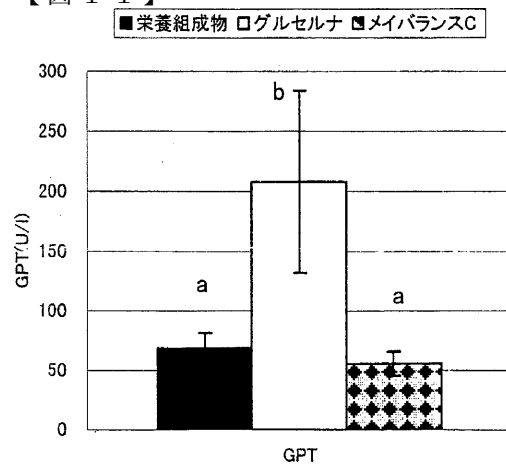
【図 9】



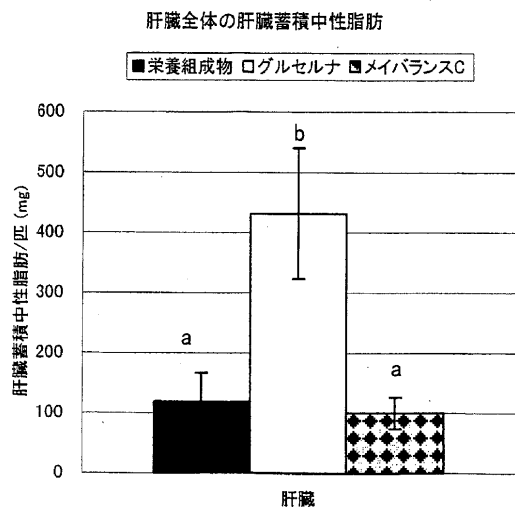
【図 10】



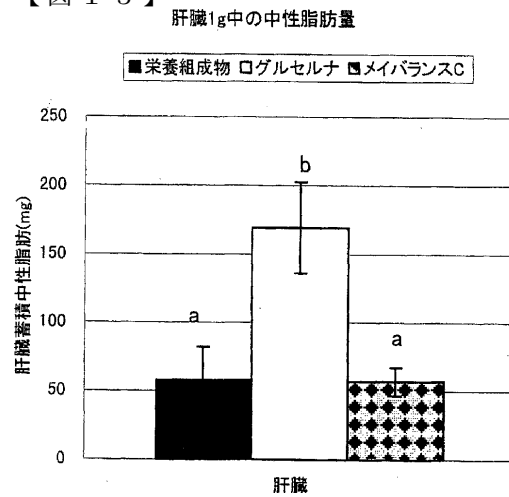
【図 11】



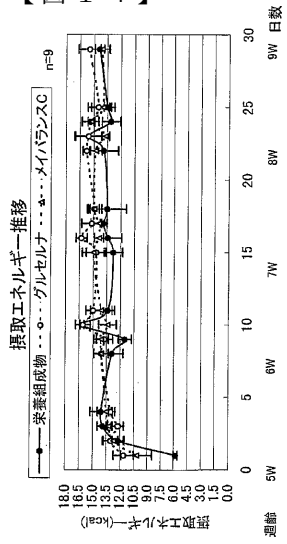
【図 12】



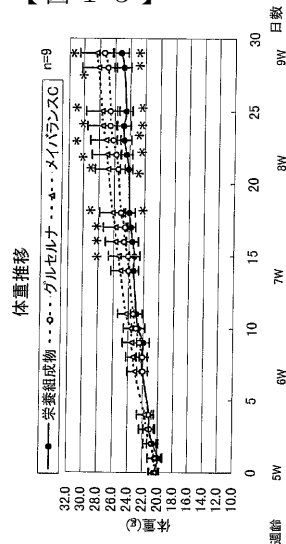
【図 13】



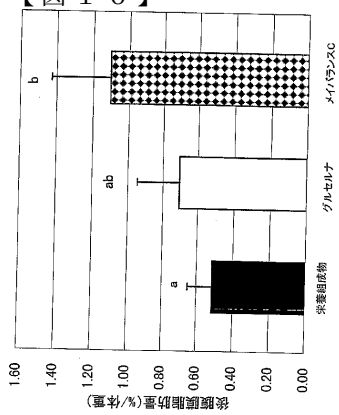
【図 14】



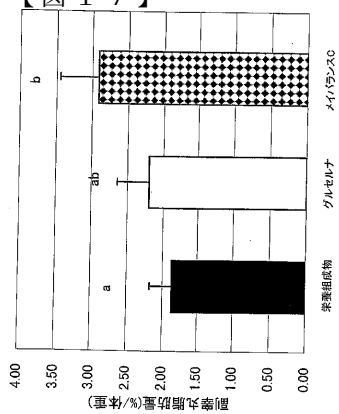
【図 15】



【図 16】



【図 17】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/7016
A 6 1 K 31/715
A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10

F I

A 6 1 K 31/7016
A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 37/20

早期審査対象出願

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 水本 憲司

神奈川県小田原市成田 5 4 0 明治乳業株式会社栄養科学研究所内

(72)発明者 佐々木 一

神奈川県小田原市成田 5 4 0 明治乳業株式会社栄養科学研究所内

(72)発明者 糸 久枝

神奈川県小田原市成田 5 4 0 明治乳業株式会社栄養科学研究所内

(72)発明者 山口 真

神奈川県小田原市成田 5 4 0 明治乳業株式会社栄養科学研究所内

審査官 瀬下 浩一

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

A61K 38/00
A23L 1/29
A61K 31/231
A61K 31/685
A61K 31/70
A61K 31/7016
A61K 31/715
A61P 3/02
A61P 3/04
BIOSIS(STN)
CAPLUS(STN)
MEDLINE(STN)
EMBASE(STN)