

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7364170号

(P7364170)

(45)発行日 令和5年10月18日(2023.10.18)

(24)登録日 令和5年10月10日(2023.10.10)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 35/741 (2015.01)

A 6 1 K 35/741

A 6 1 K 35/745 (2015.01)

A 6 1 K 35/745

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 15 (全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-549616(P2020-549616)

(86)(22)出願日 平成31年3月15日(2019.3.15)

(65)公表番号 特表2021-518356(P2021-518356

A)

(43)公表日 令和3年8月2日(2021.8.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/022488

(87)国際公開番号 WO2019/178486

(87)国際公開日 令和1年9月19日(2019.9.19)

審査請求日 令和4年3月1日(2022.3.1)

(31)優先権主張番号 62/643,296

(32)優先日 平成30年3月15日(2018.3.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/734,475

(32)優先日 平成30年9月21日(2018.9.21)

最終頁に続く

(73)特許権者 592048844

ユニバーシティ オブ サザン カリフォ

ルニア

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0

0 1 5 ロサンゼルス スイート 2 3 0 0

オリーブ ストリート 1 1 5 0 エス.

(74)代理人 100084995

弁理士 加藤 和詳

(72)発明者 ロンゴ、ヴァルター ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0

2 9 3 プラヤ デル レイ、ジトラ アベ

ニュー 8 2 4 0

(72)発明者 ウェイ、ミン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1

7 9 0 ウェスト コビーナ、ナンバー 2

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 水のみの絶食ではない断食模倣食 (FMD) は炎症及びI B D病状からの回復を促進する

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の予防又は治療のためのプロバイオティックス組成物であって、

バクテロイデス・アシディファシエンス (Bacteroides acidifaciens) とビフィドバクテリウム・チョエリナム (Bifidobacterium choerinum) との組み合わせを、前記ビフィドバクテリウム・チョエリナムがバクテロイデス・アシディファシエンスのプロバイオティックス活性を増強するように含む、細菌成分、並びに

前記細菌成分を安定化する保護成分、
を含む、プロバイオティックス組成物。

【請求項2】

前記細菌成分が、ラクトバシラス、アロバキュラム、ビフィドバクテリウム及びそれらの組み合わせからなる群から選択される属から分離された腸微生物叢株をさらに含む、請求項1に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項3】

各細菌成分が約 10^3 ～約 10^{14} CFU/gの量で存在する、請求項2に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項4】

前記保護成分が、保護キャリア、保護コーティング、及び保護カプセル化剤からなる群から選択される、請求項1に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 5】

前記保護成分が室温液体である、請求項 1 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 6】

前記室温液体がヒドロキシル化炭化水素キャリアである、請求項 5 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 7】

前記室温液体がポリオールである、請求項 5 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 8】

前記保護成分が、前記細菌成分と相互作用するか、又は前記細菌成分をカプセル状に収容する安定化剤を含む、請求項 1 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 9】

前記安定化剤が、アドニトール、ベタイン、炭水化物（例えば、糖）、タンパク質、アミノ酸、糖及びタンパク質の混合物、ゴム、並びにスキムミルク、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 8 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 10】

前記安定化剤が、室温液体中に溶解されるか、又は分散する、請求項 9 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 11】

前記保護成分が前記細菌成分をカプセル状に収容する、請求項 1 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 12】

前記細菌成分が、噴霧乾燥、流動床乾燥、及び減圧乾燥によってカプセル状に収容される、請求項 11 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 13】

前記保護成分が、マルトデキストリン、スキムミルク、還元スキムミルク、カゼイン、大豆タンパク質、トレハロース、マルトデキストリン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるカプセル化剤を含む、請求項 11 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 14】

任意の適切なアジュバント、賦形剤、添加剤、追加的治療剤、生物学的利用能向上剤、副作用抑制成分、希釈剤、緩衝剤、着香剤、結合剤、保存剤又は他の成分、及びそれらの組み合わせからなる群からも選択される添加剤をさらに含む、請求項 1 に記載のプロバイオティックス組成物。

【請求項 15】

カプセル剤に組み込まれる、請求項 1 に記載のプロバイオティックス組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2018年3月15日に出願された米国仮出願第62/643,296号、2018年9月21日に出願された米国仮出願第62/734,475号、及び2018年9月23日に出願された米国仮出願第62/735,147号の利益を主張するものであって、これらの米国仮出願の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。

【0002】

少なくとも1つの態様において、本発明は、腸マイクロバイオームの改善方向の変化を媒介することによる胃腸の自己免疫性／炎症性の疾患のための処置を提供する。本発明は、断食模倣食（FMD）の組成物とFMD＋再摂食サイクルのレジメンとを組み合わせ、有益な腸微生物叢の培養及び増殖を増強する。別の態様において、単独で胃腸炎症性疾患に対する治療上の効果を促進することができる微生物叢の組成物が記載される。さらに、FMD＋再摂食サイクルは、48時間の水のための絶食サイクルと比較して、IBD病状からの回復の増強を促進した。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

自己免疫性疾患は、自然免疫と適応免疫との間のミスコミュニケーション、及びTリンパ球集団間の不均衡を伴うが、それらは多くの自己免疫性／慢性炎症性疾患の免疫病原性において重大な役割を果たす^{1～3}。過剰活性な自然免疫応答（すなわち、マクロファージ及び樹状細胞）、自己反応性関連エフェクター細胞（すなわち、 $CD4^+Th1$ 及び $CD4^+Th17$ ）と抗炎症性関連制御性T細胞（ $CD4^+Treg$ ）との間の不均衡、及び炎症誘発性サイトカイン産生は、共に、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、過敏性腸症候群、セリアック病、顕微鏡的大腸炎（コラーゲン蓄積大腸炎及びリンパ球性大腸炎）及びベーチェット病を含む主要な胃腸の自己免疫性／炎症性の疾患の病原性に寄与することが示されている^{3～8}。

10

【0004】

現在研究中の胃腸の自己免疫性／炎症性の疾患のためのマイクロバイオーム及びプロバイオティックスに基づいた治療は、主に、糞便微生物叢移植（FMT）、経口プロバイオティックス投与、又は食餌の変更を含むアプローチを含む⁹。これらのアプローチは有望さを示すが、これらの治療が臨床的に胃腸の自己免疫性／炎症性の疾患に罹患した患者を処置するために適切であるように、これらの治療を微調整する必要がある¹⁰。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、自己免疫性及び／又は炎症性の疾患を治療又は予防するための方法を提供することによって、従来技術の1又は複数の課題を解決するものである。前記方法は、自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の症候を示すか又は当該疾患に罹患するリスクがある対象を特定して、周期的断食模倣食を投与するステップを含む。

20

【0006】

別のある実施形態においては、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患のためのプロバイオティックス組成物が提供される。前記プロバイオティックス組成物は、乳酸桿菌科、エリュシペロトリクス科、及びビフィドバクテリウム科（以下に示す実験において特定される他の有益な微生物集団を添加してもよい）、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の予防及び治療のために投与される細菌成分を含む。前記プロバイオティックス組成物は、細菌成分を安定化させる保護成分を含んでいてもよい。

30

【0007】

断食模倣食は、疾患活動性レベルの改善、結腸及び小腸の再生、腸管再生マーカーの増加、並びにプロバイオティックス株の持続的増殖を促進するマイクロバイオームの変動によって認められるように、48時間の水のための絶食サイクルと比較して、IBD病状の回復を増強することも示される。

【0008】

別のある実施形態においては、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の予防及び治療のための食餌サプリメントが提供される。前記食餌サプリメントは、プレバイオティックス成分及び／又はそのようなプレバイオティックス成分を有する野菜を含む。

40

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1A】図1Aは、門レベル及び科レベルにおける最も豊富に存在する分類群を示すプロットを提供する。

【図1B】図1Bは、上位3つの微生物叢の科（S24-7、乳酸桿菌科、エリュシペロトリクス科）、及び食餌の投与における特定の時点（C1=4回目のDSSサイクルの2日後、F1=1回目のFMDサイクルの完了後であって4回目のDSSサイクルの2日後、F2=4日間にわたる2回目のFMDサイクルの完了後、C3=4回目のDSSサイクルの9日後、F3=2回目のFMDサイクルの2日後であって4回目のDSSサイクルの9日後）におけるそれら3つの科のパーセントで表した相対存在率の平均値のグラフ表示

50

を提供する。

【図1C】図1Cは、C3の時点及びF3の時点（C3＝4回目のDSSサイクルの9日後、F3＝2回目のFMDサイクルの2日後であって4回目のDSSサイクルの9日後）における上位8つの微生物叢の科の集団の大きさを比較する表、並びに前記集団についてF3に対するC3のおおよそその変化倍数を提供する。

【図1D】図1Dは、属レベル、種レベル、及び株レベルにおいて、F3群中で最も富化された腸微生物叢を概要説明する表を提供する。

【図2A】図2Aは、糞便移植（FT）のレシピエントの結腸の長さの視覚的表示を提供する。レシピエントには、DSS対照ドナー又はDSS＋FMDドナーのいずれかからのFMTが与えられた。

【図2B】図2Bは、未処置、DSS FTレシピエント、及びDSS＋FMDレシピエントにおける結腸の長さの測定値を提供する（1元配置分散分析、*** $p < 0.001$ ）。

【図2C】図2Cは、DSSの3回目のサイクルの後であって糞便移植投与期間全体にわたる全体的な疾患活動性指数（DAI）の測定値のプロットを提供する。

【図2D】図2Dは、DSSの3回目のサイクルの後であって糞便移植投与期間全体にわたる便の硬さの散布図を提供する。

【図3A】図3Aは、未処置（ $n = 15$ ）、DSS対照食、及びDSS対照食＋3回目のDSSサイクル後に開始する2サイクルのFMD（DSS＋FMD）における疾患活動性指数（DAI）スコアの散布図を提供する。

【図3B】図3Bは、未処置（ $n = 15$ ）群、DSS対照食群、及びDSS対照食＋3回目のDSSサイクル後に開始する2サイクルの水のみの絶食（DSS＋WF）群における疾患活動性指数（DAI）スコアのプロットを提供する。

【図3C】図3Cは、未処置、DSS対照食、DSS対照食＋2サイクルのFMDにおける疾患活動性指数（DAI）スコアにおける便の硬さ変数のプロットを提供する。

【図3D】図3Dは、未処置群、及びDSS対照食＋3回目のDSSサイクル後に開始する2サイクルの水のみの絶食群における疾患活動性指数（DAI）スコアにおける便の硬さ変数のプロットを提供する。

【図3E】図3Eは、未処置、DSS対照食、及びDSS対照食＋2サイクルのFMDにおける疾患活動性指数（DAI）スコアにおける潜血試験変数のプロットを提供する。

【図3F】図3Fは、未処置群、DSS対照食群、及びDSS対照食＋3回目のDSSサイクル後に開始する2サイクルの水のみの絶食群における疾患活動性指数（DAI）スコアにおける潜血試験変数のプロットを提供する。

【図4A】図4Aは、未処置群、3サイクル後のDSS対照食（DSS 3サイクル）群、4サイクル後のDSS対照食（DSS 4サイクル）群、4サイクルのDSS後のDSS対照食＋2サイクルのFMD（DSS＋FMD）群、及びDSS対照食＋2サイクルの水のみの絶食（DSS＋WF）群におけるマウスの結腸の長さの視覚的表示を提供する。

【図4B】図4Bは、未処置、3サイクル後のDSS対照食、DSS対照食、DSS対照食＋2サイクルのFMD、及びDSS対照食＋2サイクルの水のみの絶食における結腸の長さの測定値を提供する（1元配置分散分析、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ ）。

【図5A】図5Aは、未処置群、3サイクル後のDSS対照食（DSS 3サイクル）群、4サイクル後のDSS対照食（DSS 4サイクル）群、4サイクルのDSS後のDSS対照食＋2サイクルのFMD（DSS＋FMD）群、及びDSS対照食＋2サイクルの水のみの絶食（DSS＋WF）群から採取したマウスの小腸の視覚的表示を提供する。

【図5B】図5Bは、未処置、DSS対照食（DSS）、DSS対照食＋2サイクルのFMD（DSS＋FMD）、及びDSS対照食＋2サイクルの水のみの絶食（DSS＋WF）における小腸の長さの測定値を提供する（1元配置分散分析、* $p < 0.05$ ）。

【図6A】図6Aは、未処置群、DSS対照食（DSS）群、DSS対照食＋2サイクルのFMD（DSS＋FMD）群、及びDSS対照食＋2サイクルの水のみの絶食（DSS

10

20

30

40

50

+WF)におけるマウスの結腸ICC切片の近位結腸陰窩におけるBrdU⁺細胞及びLgr5⁺細胞についての免疫組織化学を提供する。

【図6B】図6Bは、未処置群、DSS対照食(DSS)群、DSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)群、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)群における1つの近位結腸陰窩当たりのBrdU⁺細胞の計数値を提供する。

【図6C】図6Cは、未処置(n=8)群、DSS対照食(DSS)群、DSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)群、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)群における1つの近位結腸陰窩当たりのLgr5⁺細胞の計数値を提供する。

【図7A】図7Aは、4回目のDSSサイクルの9日後/2回目のFMDサイクルの2日後のDSS+FMD群、及び4回目のDSSサイクルの9日後/2回目の水のみの絶食の4日後のDSS+WF群における微生物叢の変化を示すプロットを提供する。

【図7B】図7Bは、これらの時点における群の糞便試料において最も豊富に存在する上位8つの科の比較をまとめた表を提供する。

【図8A】図8Aは、食餌介入前(a)、通常食物摂取を再開する前の最初の5日間のFMDサイクルの終了時(b)、及び3回のFMDサイクル及び再摂食の完了の約5日後(c)における、低CRP(<1mg/L; n=36)又は高CRP(>1mg/L)である患者の白血球数(10³個/μL)のプロットを提供する。

【図8B】図8Bは、食餌介入前(a)、通常食物摂取を再開する前の最初の5日間のFMDサイクルの終了時(b)、及び3回のFMDサイクル及び再摂食の完了の約5日後(c)における、低CRP(<1mg/L; n=36)又は高CRP(>1mg/L)である患者の循環リンパ球数(10³個/μL)のプロットを提供する。

【図8C】図8Cは、処置されていない未処置マウス、又は4サイクルのDSSの投与を受けたマウス(a)、3回目のDSSサイクルと最後のDSSサイクルとの間の4日間にわたるFMD1サイクルの最終日におけるマウス(b)、及び4回のDSSサイクル及び2回のFMDサイクルの2日後のマウス(c)における白血球数(10³個/μL)のプロットを提供する。

【図8D】図8Dは、処置されていない未処置マウス、又は4サイクルのDSSの投与を受けたマウス(a)、3回目のDSSサイクルと最後のDSSサイクルとの間の4日間にわたるFMD1サイクルの最終日におけるマウス(b)、及び4回のDSSサイクル及び2回のFMDサイクルの2日後のマウス(c)における循環リンパ球数(10³個/μL)のプロットを提供する。データは、平均±標準誤差(SEM)として示される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

ここで、本発明者らが現在知っている発明を実施する最良の形態を構成する本発明の現時点で好ましい組成物、実施形態及び方法を詳細に参照する。図は、必ずしも原寸比例ではない。しかし、開示される実施形態は、種々の代替的形態で実現され得る本発明の単なる例示的な実施形態であることを理解すべきである。ゆえに、本明細書に開示される特定の詳細は、限定するものと解釈してはならず、単に、本発明のあらゆる態様のための代表的土台として、及び/又は本発明をさまざまに使用することを当業者に教示するための代表的土台として解釈されるべきである。

【0011】

「含む(comprising)」という用語は、「含む(including)」、「有する(having)」、「含む(containing)」又は「特徴とする(characterized by)」と同義である。これらの用語は、端点をも含み、開放型の用語であって、記載されていない追加の要素又は方法ステップを除外するものではない。

【0012】

「からなる(consisting of)」という語句は、請求項に特定されていないあらゆる要素、ステップ又は成分を除外する。この語句が、プレアンプルの直後ではな

10

20

30

40

50

く、請求項のボディの節に現れる場合、該語句は、その節に記載される要素だけを限定し、他の要素は、請求項全体から除外されない。

【0013】

「から実質的になる (consisting essentially of)」という語句は、請求項の範囲を、記載された材料又はステップ、及びこれに加えて請求項に記載された主題の基本的で且つ新規な特徴又は特徴群に実体的な影響を及ぼさない材料又はステップに限定する。

【0014】

具体的な成分及び／又は状態はもちろん変化し得るので、本発明は、以下に記載される特定の実施形態及び方法に限定されないことも理解されるべきである。さらに、本明細書において用いられる用語は、本発明の特定の実施形態を記載する目的のためにのみ用いられるものであって、いかなる意味であれ限定することを意図するものではない。

【0015】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において用いられる場合、単数形である「a」、「an」、及び「the」は、文脈が複数形ではないことを明瞭に示している場合以外は複数の対象をも包含することにも留意しなければならない。例えば、構成要素を単数形で記載した場合、複数の構成要素を包含することが意図される。

【0016】

本願の全体にわたって、刊行物が参照される場合、これらの刊行物の開示は、本発明が関係する技術分野の現状をより完全に記載するために、開示の全体が参照により本願に取り込まれる。

【0017】

略語：

【0018】

「CRP」は、C反応性タンパク質を意味する。

【0019】

「DAI」は、疾患活動性指数を意味する。

【0020】

「DSS」は、デキストラン硫酸ナトリウムを意味する。

【0021】

「FMD」は、断食模倣食を意味する。

【0022】

「FMT」は、糞便微生物叢移植を意味する。

【0023】

「FT」は、糞便移植を意味する。

【0024】

「IBD」は、炎症性腸疾患を意味する。

【0025】

「WF」は、水のための絶食を意味する。

【0026】

「対象」という用語は、霊長類（特に高等霊長類）、ヒツジ、イヌ、齧歯動物（例えば、マウス又はラット）、モルモット、ヤギ、ブタ、ネコ、ウサギ、及びウシなどの全ての哺乳動物を含む、動物又はヒトを意味する。

【0027】

「断食模倣強化食」という用語は、典型的には対象の通常のカロリー摂取量の多くても50～75%を対象に提供することによって絶食の効果を模倣する食餌を意味する。しかし、断食模倣食組成物が維持される場合、我々の現行の知見及びこれまでの知見に基づけば、通常のカロリー摂取量の100%が対象に提供される場合であっても、部分的な疾患予防効果及び疾患治療効果が予期される。なお、「断食模倣強化食」という用語を、単に「断食模倣食」と称する場合がある。これらの食餌としては、これまで断食模倣食と称さ

10

20

30

40

50

れてきた食餌が挙げられる。本発明の文脈における有用な断食模倣強化食並びにIGF-1及びIGFBP1などのマーカーに対するこれらの食餌の効果をモニタする方法の例は、2014年5月9日に出願された米国特許出願第14/273946号、2014年9月26日に出願された米国特許出願第14/497752号、2010年10月22日に出願された米国特許出願第12/910508号、2012年10月26日に出願された米国特許出願第13/643673号、2013年7月29日に出願された米国特許出願第13/982307号、2013年10月22日に出願された米国特許出願第14/060494号、2014年2月12日に出願された米国特許出願第14/178953号、2014年7月1日に出願された米国特許出願第14/320996号、2015年3月27日に出願された米国特許出願第14/671622号に記載されており、これらの特許出願の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。米国特許出願第14/060494号及び米国特許出願第14/178953号に示されている断食模倣食は、本発明に特に有用である。

10

【0028】

「プレバイオティックス」という用語は、対象の腸内において有益な微生物の増殖を促進する食物成分を指す。典型的には、前記食物成分は、非消化性食物成分である。

【0029】

「プロバイオティックス」という用語は、有益な微生物の増殖、特に対象の腸内における有益な微生物の増殖を刺激する物質又は組成物を指す。

【0030】

ある実施形態においては、自己免疫性及び／又は炎症性の疾患を治療又は予防する方法が提供される。これらの状態の例としては、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、過敏性腸症候群、セリアック病、顕微鏡的大腸炎（コラーゲン蓄積大腸炎及びリンパ球性大腸炎）、及びベーチェット病が挙げられる。前記方法は、自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の症候を示す対象を特定して断食模倣食を投与するステップを含む。これらの状態の特定は、血液検査、バリウムX線、生検を伴う又は伴わない結腸鏡検査、等々を含むことができる。ある調整例においては、断食模倣食は、2回以上のサイクルにわたって投与される。

20

【0031】

FMDは、第1所定時間にわたって対象に投与される。いくつかの変形例においては、第1所定時間は、好ましさが増す順で、3日間以上、5日間以上、6日間以上、又は7日間以上である。また、第1所定時間は、好ましさが増す順で、20日間以下、15日間以下、10日間以下、又は8日間以下である。ある調整例においては、第1所定時間は、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、又は10日間である。他のある調整例においては、第1所定時間は、5～10日間である。本明細書に記載の方法のいくつかの変形例においては、断食模倣強化食は、間隔をおいて繰り返される。例えば、断食模倣強化食は、対象の処置の継続期間の間、月1回開始してもよく、処置の継続期間は3ヵ月～1年以上（例えば、1～5年）とすることもできる。

30

【0032】

いくつかの変形例においては、本明細書に記載の方法の各々のための断食模倣食は、好ましさが増す順で、対象の通常のカロリー摂取量の50%以下、40%以下、30%以下、又は100%以下を提供する。ある調整例においては、断食模倣食は、好ましさが増す順で、対象の通常のカロリー摂取量の5%以上、10%以上、又は20%以上を提供する。対象の通常のカロリー摂取量は、対象が自身の体重を維持するために消費するkcalの数である。対象の通常のカロリー摂取量は、対象を問診することによって、又は対象の体重を考慮することによって推定することができる。大ざっぱな指針として、対象の通常のカロリー摂取量は、平均して、男性については2600kcal/日であり、女性については1850kcal/日である。ある場合には、断食模倣食は、対象に700～1200kcal/日を提供する。特に有用な調整例においては、断食模倣食は、平均体重の雄性対象に1100kcal/日以下を提供し、平均体重の雌性対象に900kcal/

40

50

日以下を提供する。いくつかの調整例においては、断食模倣食は、好ましさが増す順で、1500kcal/日以下、1400kcal/日以下、1300kcal/日以下、1200kcal/日以下、1100kcal/日以下、1000kcal/日以下、900kcal/日以下、800kcal/日以下、700kcal/日以下、600kcal/日以下、500kcal/日以下、又は2500kcal/日以下を提供する。いくつかのさらなる調整例においては、断食模倣食は、好ましさが増す順で、0kcal/日以上、10kcal/日以上、100kcal/日以上、200kcal/日以上、300kcal/日以上、400kcal/日以上、又は500kcal/日以上を提供する。

【0033】

ある変形例においては、断食模倣強化食は、1日目(Day 1)に対象1ポンド当たり4.5〜7キロカロリーを提供し、次いで、2日目〜最終日に1日につき対象1ポンド当たり3〜5キロカロリーを提供する。Day 1の構成部分は、ビート、ニンジン、コラード、ホウレンソウ、ケール、マッシュルーム、トマト、エキストラバージンオリーブオイル、必須脂肪酸、チキンブロス、及び野菜ブロスの配合物であるが、Day 2〜Day 4には、チキンブロス、野菜ブロス、及びグリセロールに制限される。Day 1のFMDの組成物は、約25%の上記の野菜の配合物、60%のエキストラバージンオリーブオイル、及び必須脂肪酸、並びに10%のブロス混合物である。断食模倣強化食のサイクルの後、第2の食餌が、第2所定時間にわたって対象に投与される。ある調整例においては、断食模倣強化食の後(例えば、直後)の10〜26日間、第2の食餌は、対象の通常の消費カロリーからの差が20パーセント以内である全体的消費カロリーを提供する。

【0034】

とりわけ、FMDの相対的なタンパク質、炭水化物、及び脂肪の含有率は、総カロリー摂取量及び期間に基づいて同様の結果を達成するために変化させることができる。これは、IGF-1、IGFBP1、グルコース、及びケトン体に基づいて評価することができる。例えば、比較的高レベルのタンパク質及び炭水化物を含むが、通常のカロリー摂取量の10〜20%を提供する、1週間続く食餌は、低レベルの炭水化物及びタンパク質を含み、通常のカロリーの50%を提供する、5日間続く食餌に類似する断食模倣特性を有することができる。すなわち、本願は、相対的な主要栄養素の組成、食餌期間、及びカロリー摂取量に基づいて可変である有益な効果を提供する断食模倣特性を記載する。上記の配合物は、本明細書でなされた発見、及び前記断食模倣組成の内の全ては含まない先になされた発見、並びに当業者にとって明らかである方法、に基づいた例であって、本明細書に記載されているFMDによって達成される必要なIGF-1レベル、IGFBP1レベル、ケトン体レベル、及びグルコースレベルを達成する例である。

【0035】

本発明の文脈における有用な断食模倣強化食のさらなる例は、2014年5月9日出願された米国特許出願第14/273946号、2014年9月26日出願された米国特許出願第14/497752号、2010年10月22日出願された米国特許出願第12/910508号、2012年10月26日出願された米国特許出願第13/643673号、2013年7月29日出願された米国特許出願第13/982307号、2013年10月22日出願された米国特許出願第14/060494号、2014年2月12日出願された米国特許出願第14/178953号、2014年7月1日出願された米国特許出願第14/320996号、2015年3月27日出願された米国特許出願第14/671622号に示され、これらの特許出願の開示は、その全てが、参照により本明細書に取り込まれる。米国特許出願第14/060494号及び米国特許出願第14/178953号に記載の断食模倣食は、本発明において特に有用である。FMD食のさらなる例は、米国特許出願第15148251号、国際公開番号WO2011/050302、及び国際公開番号WO2011/050302に見出され、それらの開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれ、関連書類A〜Hとして添付される。特に有用な食餌、すなわちPROLON食の詳細は、2月14日出願された米国特許第15/432803号に見出され、その開示は、その全体が参照により本明細書に取り込ま

れる。

【0036】

ある変形例においては、対照食餌によって誘導される腸微生物叢組成物と比較した場合、2サイクルのFMDの後、再摂食（対象に通常食餌を与える）を2日間行うことによって、腸微生物叢の科レベルにおけるある組み合わせ（乳酸桿菌科、エリュシペロトリクス科、ウェルコミクロビウム科、及びビフィドバクテリウム科）が増加したが、他の科（S24-7、ツリシバクター科（*Turicibacteraceae*）、ラクノスピラ科、及びルミノコッカス科）は減少した（図1A～図1C）。2サイクルのFMDに続いて2日間の再摂食を行った後では、乳酸桿菌科、エリュシペロトリクス科、及びビフィドバクテリウム科の中で、ラクトバシラス属、アロバキュラム（*Allobaculum*）属、及びビフィドバクテリウム属がそれぞれ富化されていた。微生物株レベルにおいては、バクテロイデス・アシディファシエンス（*Bacteroides acidifaciens*）及びビフィドバクテリウム・チョエリナム（*Bifidobacterium choerinum*）は、この群において比類なく富化されていたが（図1D）、これらは両方とも、それぞれ、肥満を予防し、腸管障害を治療するプロバイオティックス活性を示すことが示されている^{11、12}。

【0037】

別のある実施形態においては、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患のためのプロバイオティックス組成物が提供される。前記プロバイオティックス組成物は、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の予防及び治療のために投与される、バクテロイデス・アシディファシエンス及びビフィドバクテリウム・チョエリナム並びにそれらの組み合わせからなる微生物株から選択される細菌成分を含む。前記プロバイオティックス組成物は、細菌成分を安定化する、任意成分としての保護成分を含んでもよい。ある変形例においては、前記プロバイオティックス組成物は、ラクトバシラス属、アロバキュラム属、及びビフィドバクテリウム属から分離された腸微生物叢株をさらに含む。別のある変形例においては、前記細菌成分は、ビフィドバクテリウム・チョエリナムがバクテロイデス・アシディファシエンスのプロバイオティックス活性を増強し、且つ／又はバクテロイデス・アシディファシエンスがビフィドバクテリウム・チョエリナムのプロバイオティックス活性を増強するように、バクテロイデス・アシディファシエンス及びビフィドバクテリウム・チョエリナムの組み合わせを含む。FMDと共に又はFMDは伴わずに、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の症候を軽減させるために、有効量の前記プロバイオティックス組成物を患者に投与することができる。

【0038】

ある変形例においては、本発明のプロバイオティックス組成物は、カプセル剤中に、バクテロイデス・アシディファシエンス、ビフィドバクテリウム・チョエリナム、及び、含有させるかどうかは任意の、ラクトバシラス属、アロバキュラム属、及びビフィドバクテリウム属から分離された株、の各々を 10^3 CFU/g以上で含む。前記細菌種は、ゆえに、乾燥形態、凍結乾燥形態、又は孢子形成形態のいずれであってもよいが、生細菌としての剤形で存在する。例えば、剤形は、適切なキャリアとブレンドされた、乾燥形態の前記細菌成分を含むカプセルであってもよい。典型的なプロバイオティックス組成物は、約 10^3 ～約 10^{14} CFU/gの各細菌成分を含むことになる。ある調整例においては、プロバイオティックス組成物は、 10^5 ～ 10^{12} CFU/gの各細菌成分を含む。別のある調整例においては、プロバイオティックス組成物は、 10^9 ～ 10^{13} コロニー形成単位/gの各細菌成分を含む。別のある調整例においては、プロバイオティックス組成物は、 10^5 ～ 10^7 CFU/gの各細菌成分を含む。さらに別のある調整例においては、プロバイオティックス組成物は、 10^8 ～ 10^9 CFU/gを含む。

【0039】

上記のように、本発明のプロバイオティックス組成物などのプロバイオティックスを安定化させるための保護成分及び方法の例は、*Different Methods of Probiotics Stabilization*, Kamila Goderska,

10

20

30

40

50

October 3rd 2012 DOI: 10.5772/50313に見出されるが、その開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。ある変形例においては、前記保護成分は、保護キャリア及び／又は保護コーティング及び／又は保護カプセル化剤であってもよい。ある調整例においては、前記保護キャリアは、25℃で液体であり（すなわち、液体キャリア）、該液体中に前記細菌成分が分散している。そのような液体の例としては、ポリオール（例えば、グリセロール）などのヒドロキシ化炭化水素キャリアが挙げられる。ある変形例においては、これらの液体は、細菌成分と相互作用することによって、改変細菌成分を形成する。そのような相互作用としては、化学結合（例えば、水素結合及びファンデルワールス結合）を挙げることができる。その上、前記液体キャリアは、細菌細胞壁及び／又は細胞膜に吸着する（例えば、吸着作用を含む）ことができる。

10

【0040】

ある変形例においては、前記保護成分は、前記細菌成分と相互作用（例えば、化学結合する、吸着する、及び吸着作用）するか、又は前記細菌成分をカプセル状に収容する安定化剤（例えば、化合物）を含む。そのような化合物の例としては、アドニトール、ベタイン、炭水化物（例えば、糖）、タンパク質、アミノ酸、糖及びタンパク質の混合物（例えば、プロテクタン（protectants））、ゴム並びにスキムミルクが挙げられるが、それらに限定されるものではない。ここで、タンパク質は、比較的安定な細胞内ガラスを形成することができる。ある調整例においては、前記安定化剤は室温液体中に溶解又は分散される。最後に、前記液体キャリア、前記保護化合物又は前記保護コーティングを、（例えば、拡散又は摂取（ingestion）によって）前記細菌の内部に含ませてもよい。

20

【0041】

別のある変形例においては、前記保護成分は保護カプセル化剤である。細菌成分は、噴霧乾燥、流動床乾燥、及び減圧乾燥によってカプセル収納することができる。ある調整例においては、前記保護成分は、マルトデキストリン、スキムミルク、還元スキムミルク、カゼイン、大豆タンパク質、トレハロース、マルトデキストリン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるカプセル化剤を含む。さらなる調整例においては、前記保護成分は、イヌリン、オリゴフルクトース、及びオリゴフルクトース強化イヌリンなどのプレバイオティックスを含む。

【0042】

本発明の細菌組成物は、追加的かつ任意に、前記組成物の有効性を阻止しない任意の適切なアジュバント、賦形剤、添加剤、追加的キャリア、追加的治療剤、生物学的利用能向上剤、副作用抑制成分、希釈剤、緩衝剤、着香剤、結合剤、保存剤、又は他の成分及びそれらの組み合わせから選択される、任意成分としての添加剤を含んでもよい。ある調整例においては、前記細菌組成物は、前記組成物に対して約50重量%～約90重量%であり、かつ、任意成分としての添加剤に対して10%～50重量パーセントである量で存在する。

30

【0043】

ある変形例においては、プロバイオティックス組成物は、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患を予防又は治療するための上記方法に沿って投与してもよい。ここで、プロバイオティックス組成物は、FMD食が投与される日のうちの全ての日又は任意のサブセットの日において投与されてもよい。ある調整例においては、プロバイオティックス組成物は、FMD食が投与されない任意の日に投与されてもよい。

40

【0044】

別のある実施形態においては、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の予防及び治療のための食餌サプリメントが提供される。前記食餌サプリメントは、プレバイオティックス成分又はそのようなプレバイオティックス成分を有する野菜を含む。表1は、いくつかの野菜において見出されるプレバイオティックス成分を提供する。ある調整例においては、食餌サプリメントは、ビート、ニンジン、コラード、ハウレンソウ、ケール、マッシュルーム、トマト、及び所望によりイラクサ葉の野菜混合物を含む。ある調整例において

50

は、野菜混合物は、エキストラバージンオリーブオイル、必須脂肪酸、及び／又は野菜ブロスも含むこともできる。典型的には、野菜混合物は、5～20重量パーセントのビート、5～20重量パーセントのニンジン、5～20重量パーセントのコラード、5～20重量パーセントのハウレンソウ、5～20重量パーセントのケール、5～20重量パーセントのマッシュルーム、5～20重量パーセントのトマト、及び0～20重量パーセントのイラクサ葉を含む。ある調整例においては、野菜混合物は、8～15重量パーセントのビート、8～15重量パーセントのニンジン、8～15重量パーセントのコラード、8～15重量パーセントのハウレンソウ、8～15重量パーセントのケール、8～15重量パーセントのマッシュルーム、8～15重量パーセントのトマト、及び5～15重量パーセントのイラクサ葉を含む。

【0045】

ある調整例においては、野菜混合物は、野菜成分を脱水（例えば、乾燥）し、パウダーへと粉碎又は機械的処理して乾燥野菜パウダーを形成することによって形成されたパウダー状野菜混合物である。ある変形例においては、これらのステップの順序は入れ替えることができる（例えば、粉碎してから乾燥する）。含有されているビタミンを保つために加熱することなく前記乾燥を行うべきであることが理解されるべきである。野菜混合物の脱水の例としては、凍結乾燥、対流乾燥、噴霧乾燥、等々が挙げられる。ある調整例においては、乾燥野菜パウダーは、1～10マイクロメートルの範囲内のサイズ（例えば、直径又は最大空間寸法）を有する複数の粒子を有する。さらなる調整例においては、乾燥野菜パウダーは、1～10マイクロメートルの範囲内の平均のサイズ（例えば、直径又は最大空間寸法）を有する。もちろん、このサイズ範囲の粒子は、天然由来の野菜と比較して改変された材料特性（例えば、吸収特性、摂取性、等々）を有する。上記の範囲に合致するように、乾燥野菜パウダーは、ビートから形成された5～20重量パーセントのパウダー、ニンジンから形成された5～20重量パーセントのパウダー、5～20重量パーセントのコラード、ハウレンソウから形成された5～20重量パーセントのパウダー、ケールから形成された5～20重量パーセントのパウダー、5～20重量パーセントマッシュルーム、トマトから形成された5～20重量パーセントのパウダー、及びイラクサ葉から形成された0～20重量パーセントのパウダーを含む。ある調整例においては、野菜混合物は、ビートから形成された8～15重量パーセントのパウダー、ニンジンから形成された8～15重量パーセントのパウダー、コラードから形成された8～15重量パーセントのパウダー、ハウレンソウから形成された8～15重量パーセントのパウダー、ケールから形成された8～15重量パーセントのパウダー、マッシュルームから形成された8～15重量パーセントのパウダー、トマトから形成された8～15重量パーセントのパウダー、及びイラクサ葉から形成された5～15重量パーセントのパウダーを含む。有用な1バッチの食餌サプリメントは、5食分の野菜に相当する量の乾燥パウダー（375グラムの生野菜（総量）に相当するパウダー）を提供する。典型的には、食餌サプリメントは水と組み合わせられ、所望により、ブロスとして消費するために加熱される。

【0046】

ある調整例においては、食餌サプリメントは、対象に1週間当たり数回（several times）投与される。前記対象は、IBD及び／又は胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患に罹患していることが確認された対象でもよい。さらなる調整例においては、食餌サプリメントは、1週間当たり1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、又は7日間投与されてもよい。なおさらなる調整例においては、食餌サプリメントは、自己免疫に対するプロトコルの一部として1週間の一部として2回（例えば、上記FMDなどの任意の食餌をDay 1において1回及びDay 4において1回）摂取されてもよい。ここで、食餌サプリメントは、前記プロバイオティックス組成物と、及び／又は、胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患を予防又は治療する前記方法と組み合わせられてもよい。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. いくつかの野菜のプレバイオティックス成分。

野菜	プレバイオティックス成分
ビート根	セルロース、ペクチン／ペクチン多糖
ニンジン根	アラビノガラクトサン
コラード葉	可溶性繊維、グリコシラート (glycosylates)
ケール葉	可溶性繊維、グルコシノラート
イラクサ葉	テルペノイド、カロテノイド、クロロフィル、ビタミン、タンニン、炭水化物、ステロール、多糖、イソレクテン、ポリフェノール、オレオノール酸 (oleanol acid)、ステロール、及びステリルグリコシド
ハウレンソウ葉	ヒドロキシケイ皮酸：(E) - フェルラ酸及び (E) - p-クマル酸；ペクチン多糖
トマト果実	アラビノガラクトサン、オリゴフルクトース
舞茸菌糸体	多糖：デンプン、天然オリゴフルクトース、フラクトオリゴ糖 (FOS)、ラクツロース、及びガラクトマンナン

【0047】

以下の例は、本発明の様々な実施形態を示すものである。当業者は、本発明の精神及び請求項の範囲の中にある多くの変形例を認識するであろう。

【0048】

FMDを胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の徴候を示すマウスに投与して、この、FMDと腸微生物叢との組み合わせによって、IBD関連表現型における改善方向の変化が達成されることをさらに確認した（図1及び図2参照）。

【0049】

実験的マウスFMDは、FMDのヒトバージョンで用いられる同様の成分に倣って作られた、低カロリー消費の期間中に高栄養を与える成分を同定した栄養スクリーニングに基づく。前記FMD食は、それぞれこの順序で給餌したDay 1食餌及びDay 2～4食餌と称される2つの異なる構成部分からなる。Day 1構成部分は、ビート、ニンジン、コラード、ハウレンソウ、ケール、マッシュルーム、トマト、エキストラバージンオリーブオイル、必須脂肪酸、チキンブロス、及び野菜ブロスの配合物であり、一方、Day 2～4は、チキンブロス、野菜ブロス、及びグリセロールに制限される。Day 1食餌は、7.87 kJ/gを含み、Day 2～4食餌は、全ての給餌日において同一であり、1.51 kJ/gを含む。2週間毎の摂食量が随意摂食の対照群の平均摂食量（約4 g）と同様になるようにして、Day 1食餌及びDay 2～4食餌をFMDコホートに供給した。平均して、マウスは、FMD投与計画の各日に、11.07 kJ（植物系タンパク質0.7

5 k J、炭水化物 5.32 k J、脂肪 5 k J) を消費した。マウスは、FMD 投与計画の各日において供給された食物を全て消費したが、食物嫌悪の徴候を示さなかった。

【0050】

図 1 は、4 日間の FMD サイクルを 2 回行ったことによって、門レベル及び科レベルにおける腸微生物叢の変化が誘導されることを示す。図 1 A は、門レベル及び科レベルにおける最も豊富に存在する分類群を示すプロットを提供する。一方、図 1 B は、上位 3 つの微生物叢の科 (S24-7、乳酸桿菌科、エリユシペロトリクス科)、及び食餌の投与における特定の時点 (C1 = 4 回目の DSS サイクルの 2 日後、F1 = 1 回目の FMD サイクルの完了後であって 4 回目の DSS サイクルの 2 日後、F2 = 4 日間にわたる 2 回目の FMD サイクルの完了後、C3 = 4 回目の DSS サイクルの 9 日後、F3 = 2 回目の FMD サイクルの 2 日後であって 4 回目の DSS サイクルの 9 日後) におけるそれら 3 つの科のパーセントで表した相対存在率の平均値の棒グラフを提供する。(C) C3 の時点及び F3 の時点 (C3 = 4 回目の DSS サイクルの 9 日後、F3 = 2 回目の FMD サイクルの 2 日後であって 4 回目の DSS サイクルの 9 日後) における上位 8 つの微生物叢の科の集団の大きさを比較する表、並びに前記集団について F3 に対する C3 のおよそその変化倍数。図 1 D は、属レベル、種レベル、及び株レベルにおいて、F3 群中で最も富化された腸微生物叢を概要説明する表を提供する。

【0051】

図 2 A ~ 図 2 C は、ヒト FMD 食を給餌したマウスに由来する糞便微生物叢移植 (FMT) がマウスの結腸の長さを変化させ、疾患の転帰を向上させた結果を提供する。図 2 A は、糞便移植 (FT) のレシピエントの結腸の長さを示す視覚的表示 (すなわち、写真) を提供する。レシピエントには、DSS 対照ドナー又は DSS + FMD ドナーのいずれかからの FMT が与えられた。DSS は、マウスにおける IBD を研究するために一般に用いられる (DSS) 誘導性大腸炎モデルを生じる^{13, 14}。DSS は、とりわけ結腸上皮に毒性がある硫酸化多糖である。図 2 B は、未処置、DSS FT レシピエント、及び DSS + FMD レシピエントにおける結腸の長さの測定値を提供する (1 元配置分散分析、*** $p < 0.001$)。図 2 C 及び図 2 D は、DSS の 3 回目のサイクルの後であって糞便移植投与期間全体にわたる全体的な疾患活動性指数 (DAI) の測定値及び便の硬さを提供する。

【0052】

図 3 A ~ 図 3 C は、4 回の DSS サイクルと、2 回の FMD サイクル又は 2 回の水のみの絶食サイクルのいずれかにより処置したマウスにおける疾患活動性の実験的比較を提供する。FMD サイクルで処置されたマウスは、48 時間の水のみの絶食サイクルにより処置されたマウスと比較して、疾患活動性が改善し、大便がより硬くなり (便の硬さについてのスコアがより低くなり)、大便中の血液の存在がより少なくなる (潜血についてのスコアがより低くなる)。図 3 A 及び図 3 B は、未処置 ($n = 15$)、DSS 対照食、及び DSS 対照食 + 2 サイクルの FMD (DSS + FMD)、又は DSS 対照食 + 3 回目の DSS サイクル後に開始する 2 サイクルの水のみの絶食 (DSS + WF) 群における疾患活動性指数 (DAI) スコアのプロットを提供する。図 3 C 及び図 3 D は、未処置、DSS 対照食、DSS 対照食 + 2 サイクルの FMD、及び DSS 対照食 + 3 回目の DSS サイクル後に開始する 2 サイクルの水のみの絶食群における疾患活動性指数 (DAI) スコアにおける便の硬さ変数のプロットを提供する。図 3 E 及び図 3 F は、未処置、DSS 対照食、DSS 対照食 + 2 サイクルの FMD、及び DSS 対照食 + 3 回目の DSS サイクル後に開始する 2 サイクルの水のみの絶食群における疾患活動性指数 (DAI) スコアにおける潜血試験変数を提供する。(2 元配置分散分析、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$)。

【0053】

図 4 A ~ 図 4 B は、4 サイクルの DSS の後における結腸の再生が、DSS + WF 群と比較して DSS + FMD 群において増強されることを示す。図 4 A は、未処置群、3 サイクル後の DSS 対照食 (DSS 3 サイクル) 群、4 サイクル後の DSS 対照食 (DSS 4

サイクル)群、4サイクルのDSS後のDSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)群、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)群におけるマウスの結腸の長さの視覚的表示を提供する。図4Bは、未処置、3サイクル後のDSS対照食、DSS対照食、DSS対照食+2サイクルのFMD、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食の結腸の長さの測定値を提供する。(1元配置分散分析、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$)。

【0054】

図5A及び図5Bは、4サイクルのDSS後における小腸の再生が、DSS+WF群において変化がなく、DSS+FMD群において増強されることを示す実験結果を提供する。図5Aは、未処置群、3サイクル後のDSS対照食(DSS3サイクル)群、4サイクル後のDSS対照食(DSS4サイクル)群、4サイクルのDSS後のDSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)群、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)群から採取したマウスの小腸の視覚的表示を提供する。図5Bは、未処置、DSS対照食(DSS)、DSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)における小腸の長さの測定値を提供する(1元配置分散分析、* $p < 0.05$)。

【0055】

図6Aは、結腸における再生についてのマーカー(BrdU及びLgr5)がDSS+FMD群及びDSS+WF群で増加し、結腸陰窩におけるLgr5の増加はDSS+FMD群の方が大きいことを示す実験結果を提供する。図6Aは、未処置群、DSS対照食(DSS)群、DSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)群、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)におけるマウスの結腸ICC切片の近位結腸陰窩におけるBrdU⁺細胞及びLgr5⁺細胞についての免疫組織化学を示す。図6Bは、未処置群、DSS対照食(DSS)群、DSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)群、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)群における1つの近位結腸陰窩当たりのBrdU⁺細胞の測定値を提供する。図6Cは、未処置($n=8$)群、DSS対照食(DSS)群、DSS対照食+2サイクルのFMD(DSS+FMD)群、及びDSS対照食+2サイクルの水のみの絶食(DSS+WF)群における1つの近位結腸陰窩当たりのLgr5⁺細胞の測定値を提供する。(1元配置分散分析、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、及び**** $p < 0.0001$)。

【0056】

図7Aは、4回目のDSSサイクルの9日後/2回目のFMDサイクルの2日後のDSS+FMD群、及び4回目のDSSサイクルの9日後/2回目の水の水のみの絶食の4日後のDSS+WF群における微生物叢の変化を示すプロットを提供する。図7Bは、これらの時点における群の糞便試料において最も豊富に存在する上位8つの科の比較をまとめた表を提供する。DSS+WF群における乳酸桿菌科はDSS+FMD群と比べて低下し(25.8+3.97%対45.2+4.2%)、エリユシペロトリクス科も同様であるが(0.286+0.184%対10.5+5.71%)、ビフィドバクテリウム科は存在が検出できない。パラプレボテラ科は、DSS+WF群で存在するが、DSS+FMD群では存在しない(6.13+0.148%)。

【0057】

図8A~図8Dは、全身性炎症のヒト及びマウスにおける白血球(WBC)数及びリンパ球数がFMDサイクルによる処置後に向上することを示すプロットを提供する。図8Aは、食餌介入前(a)、通常食物摂取を再開する前の最初の5日間のFMDサイクルの終了時(b)、及び3回のFMDサイクル及び再摂食の完了の約5日後(c)における、低CRP(<1mg/L; $n=36$)又は高CRP(>1mg/L)である患者の白血球数(10^3 個/ μ L)のプロットを提供する。図8Aは、食餌介入前(a)、通常食物摂取を再開する前の最初の5日間のFMDサイクルの終了時(b)、及び3回のFMDサイクル及び再摂食の完了の約5日後(c)における、低CRP(<1mg/L; $n=36$)

）又は高CRP（ $>1\text{mg/L}$ ）である患者の循環リンパ球数（ $10^3\text{個}/\mu\text{L}$ ）のプロットを提供する。図8Cは、処置されていない未処置マウス、又は4サイクルのDSSの投与を受けたマウス（a）、3回目のDSSサイクルと最後のDSSサイクルとの間の4日間にわたるFMD1サイクルの最終日におけるマウス（b）、及び4回のDSSサイクル及び2回のFMDサイクルの2日後のマウス（c）における白血球数（ $10^3\text{個}/\mu\text{L}$ ）のプロットを提供する。図8Dは、処置されていない未処置マウス、又は4サイクルのDSSの投与を受けたマウス（a）、3回目のDSSサイクルと最後のDSSサイクルとの間の4日間にわたるFMD1サイクルの最終日におけるマウス（b）、及び4回のDSSサイクル及び2回のFMDサイクルの2日後のマウス（c）における循環リンパ球数（ $10^3\text{個}/\mu\text{L}$ ）のプロットを提供する。データは、平均±標準誤差（SEM）として示される。（1元配置分散分析、 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、及び $***p<0.001$ ）。

10

【0058】

例示的なPROLON（商標）断食模倣食の詳細。

【0059】

本発明のある実施形態においては、断食模倣食を投与するための食餌パッケージが提供される。前記断食模倣食パッケージは、一日用配分食を所定日数分提供する。典型的には、前記所定日数は、1～10日（すなわち、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、又は10日）である。特に有用な変形例においては、前記所定日数は、5日又は6日である。いくつかの変化例においては、本明細書に記載の断食模倣食は、好ましさが増す順で、対象の通常のカロリー摂取量又は対象のための一日当たりの推奨カロリー摂取量の75%以下、50%以下、40%以下、30%以下、又は10%以下を対象に提供する。ある調整例においては、断食模倣食は、好ましさが増す順で、対象の通常のカロリー摂取量又は対象のための一日当たりの推奨カロリー摂取量の5%以上、10%以上、又は20%以上を提供する。しかし、断食模倣食組成物が維持される場合、我々の現行の知見及びこれまでの知見に基づけば、通常のカロリー摂取量の100%が対象に提供される場合であっても、部分的な疾患予防効果及び疾患治療効果が予期される。対象の通常のカロリー摂取量は、対象が自身の体重を維持するために消費するkcalの数である。対象の通常のカロリー摂取量は、対象を問診することによって、又は対象の体重を考慮することによって推定してもよい。大ざっぱな指針として、対象の通常のカロリー摂取量は、平均して、男性については2600kcal/日であり、女性については1850kcal/日である。ある例においては、断食模倣食は、対象に700～1200kcal/日を提供する。特に有用な調整例においては、断食模倣食は、平均体重の雄性対象に約1100kcal/日を提供し、平均体重の雌性対象に900kcal/日を提供する。いくつかの変形例においては、食餌パッケージからの食餌は、連続する複数日投与される。別のある変形例においては、一日用配分食は、1ヵ月間以上の間、1週間につき1日間だけ提供される。

20

30

【0060】

一実施形態においては、断食模倣食パッケージは、上記のとおり、一日用配分食を所定日数分提供する。断食模倣食パッケージは、ケールクラッカー組成物、第1野菜ブロス組成物、マッシュルームスープ組成物、トマトスープ組成物、キノア含有ミネストローネスープ組成物、豆含有ミネストローネスープ組成物、及びカボチャスープ組成物を含む。特徴的には、一日用配分食は、各食分毎に包装されるか、又は一日分全体がまとめて包装されてそれをそれぞれの食事毎に分配するようになっている。ある調整例においては、断食模倣食パッケージは、さらに、ナッツ含有栄養バー、ココア含有栄養バー、第1オリーブ含有組成物、第1野菜ブロス組成物、スペアミントを含む茶組成物、エナジードリンク組成物、微量栄養組成物、及び藻類オイル組成物を含む。さらなる調整例においては、断食模倣食パッケージは、さらに、第2オリーブ含有組成物、第2野菜ブロス組成物、スペアミント及びレモンを含む茶組成物、並びにハイビスカスを含む茶組成物を含む。

40

【0061】

50

上記実施形態のある変形例においては、断食模倣食パッケージは、Day 1に40グラム未満の糖を、Day 2～Day 5及び（存在するなら）残りの日に30グラム未満の糖を、Day 1に28グラム未満のタンパク質を、Day 2～Day 5及び（存在するなら）残りの日に18グラム未満のタンパク質を、Day 1に所望のカロリー摂取量（すなわち、所定のカロリー摂取量）に達するために20～30グラムの一価不飽和脂肪又はそれより多い一価不飽和脂肪を、Day 1に所望のカロリー摂取量に達するために6～10グラムの多価不飽和脂肪又はそれより多い多価不飽和脂肪を、Day 1に所望のカロリー摂取量に達するために2～12グラムの飽和脂肪又はそれより多い飽和脂肪を、Day 2～Day 5及び（存在するなら）残りの日に所望のカロリー摂取量に達するために10～15グラムの一価不飽和脂肪又はそれより多い一価不飽和脂肪を、Day 2～Day 5及び（存在するなら）残りの日に所望のカロリー摂取量に達するために3～5グラムの多価不飽和脂肪又はそれより多い多価不飽和脂肪を、Day 2～Day 5又は（存在するなら）残りの日に所望のカロリー摂取量に達するために1～6グラムの飽和脂肪又はそれより多い飽和脂肪を、各日及び（存在するなら）残りの日に微量栄養素組成物を提供する一日用配分食を含む。

10

【0062】

上記の実施形態の別のある変形例においては、断食模倣食パッケージは、各食餌日について体重1キログラム当たり8～10kcalの一日用配分食を含む。この変形例においては、断食模倣食は、各食餌日に30グラム未満の糖を、各食餌日に18グラム未満のタンパク質を、各食餌日に所望のカロリー摂取量に達するために9～15グラムの一価不飽和脂肪又はそれより多い一価不飽和脂肪を、各食餌日に所望のカロリー摂取量に達するために2.5～4.5グラムの多価不飽和脂肪又はそれより多い多価不飽和脂肪を、各食餌日に所望のカロリー摂取量に達するために1～5.5グラムの飽和脂肪又はそれより多い飽和脂肪を提供する。上記で言及したより高いレベルの脂肪は、対象に通常のカロリー摂取量の最高100%を提供するより高いFMD調合物のために提供されてもよい。

20

【0063】

上記の実施形態のさらに別のある変形例においては、断食模倣食パッケージは、各食餌日に体重1キログラム当たり5～8kcalを提供する一日用配分食を含む。この変形例においては、断食模倣食は、各食餌日に20グラム未満の糖を、各食餌日に12グラム未満のタンパク質を、各食餌日に所望のカロリー摂取量に達するために6.5～10グラムの一価不飽和脂肪又はそれより多い一価不飽和脂肪を、各食餌日に所望のカロリー摂取量に達するために2.5～4.5グラムの多価不飽和脂肪又はそれより多い多価不飽和脂肪を、各食餌日に所望のカロリー摂取量に達するために1.5～4グラムの飽和脂肪又はそれより多い飽和脂肪を提供する。

30

【0064】

上記の実施形態のさらに別のある変形例においては、断食模倣食パッケージは、各食餌日に体重1キログラム当たり0～3kcalを提供する各日分用の食事を含む。この変形例においては、断食模倣食は、各食餌日に5グラム未満の糖を、各食餌日に3グラム未満のタンパク質を、各食餌日に2.5グラム未満の一価不飽和脂肪を、各食餌日に1グラム未満の多価不飽和脂肪を、各食餌日に1グラム未満の飽和脂肪を提供する。

40

【0065】

ある実施形態においては、断食模倣食のための上記の栄養要件は、ある特定の食事成分を有する食餌パッケージによって実現することができる。一変形例においては、断食模倣食パッケージは、一日用配分食を上記の所定日数分（例えば、1日分、2日分、3日分、4日分、5日分、6日分、7日分、8日分、9日分、又は10日分）提供する。断食模倣食パッケージは、ケールクラッカー組成物、第1野菜ブロス組成物、マッシュルームスープ組成物、トマトスープ組成物、キノア含有ミネストローネスープ組成物、豆含有ミネストローネスープ組成物、及びカボチャスープ組成物を含む。特徴的には、一日用配分食は、各食分毎に包装されるか、又は一日分全体がまとめて包装されてそれをそれぞれの食事毎に分割するようになっている。ある調整例においては、断食模倣食パッケージは、さら

50

に、ナッツ含有栄養バー、ココア含有栄養バー、第1オリーブ含有組成物、第1野菜ブロス組成物、スペアミントを含む茶組成物、エナジードリンク組成物、微量栄養組成物、及び藻類オイル組成物を含む。さらなる調整例においては、断食模倣食パッケージは、さらに、第2オリーブ含有組成物、第2野菜ブロス組成物、スペアミント及びレモンを含む茶組成物、並びにハイビスカスを含む茶組成物を含む。本明細書に記載のスープ、ブロス、茶、及びエネルギー組成物のそれぞれは、消費される際に水が加えられるように設計されていることが理解されるべきである。

【0066】

断食模倣食パッケージの別のある変形例においては、食餌パッケージは、ナッツ含有栄養バー、ココア含有栄養バー、第1オリーブ含有組成物、ケールクラッカー組成物、野菜スープ組成物、第1野菜ブロス組成物、スペアミントを含む茶組成物、エナジードリンク組成物、微量栄養組成物、及び藻類オイル組成物を含む。特徴的には、一日用配分食は、各食分毎に包装されるか、又は一日分全体がまとめて包装されてそれをそれぞれの食事毎に分割するようになっている。この食餌パッケージは、上記で示される通り、所定日数分の一日用配分食を含む。一日用配分食は、各食分毎に包装されるか、又は一日分全体がまとめて包装されてそれをそれぞれの食事毎に分割するようになっている。ある調整例においては、断食模倣食パッケージは、さらに、マッシュルームスープ組成物、トマトスープ組成物、キノア含有ミネストローネスープ組成物、及びカボチャスープ組成物を含む。さらなる調整例においては、断食模倣食パッケージは、さらに、第2オリーブ含有組成物、第2野菜ブロス組成物、豆含有ミネストローネスープ組成物、スペアミント及びレモンを含む茶組成物、並びにハイビスカスを含む茶組成物を含む。

【0067】

上記のとおり、断食模倣食パッケージは、特定の食事成分を含む。典型的には、組成物は以下の通りである。ナッツ含有栄養バーは、アーモンドミール及びマカデミアナッツを含む。ココア含有栄養バーは、アーモンドバター、アーモンド、及び玄米クリスプ（例えば、パフ玄米）を含む。マッシュルームスープ組成物は、玄米パウダー、ニンジン、イヌリン、及びマッシュルームを含む。豆含有ミネストローネスープ組成物は、ホワイトビーン、キャベツ、及びジャガイモを含む。第1野菜ブロス組成物は、ニンジン、マルトデキストリン、セロリ、ハウレンソウ、及びトマトを含む。第2野菜ブロス組成物は、ニンジン、マルトデキストリン、セロリ、ハウレンソウ、ダイズレシチン、及びトマトを含む。エナジードリンク組成物は、グリセリン及び水を含む。藻類オイル組成物は、シゾカトリウム（*schizocatrium*）藻類オイルを含む。微量栄養素組成物は、ビート根パウダー、炭酸カルシウム、ニンジン、コラード葉、ケール葉、及びトマトを含む。ある調整例においては、微量栄養素組成物は、ビタミンA、ビタミンC、Ca、Fe、ビタミンD3、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB5、ビタミンB6、ビタミンB7、ビタミンB9、ビタミンB12、Cr、Cu、I、Mg、Mn、Mo、Se、及びZnを含む。

【0068】

ある調整例においては、ナッツ含有栄養バー（L-Barのナッツベースタイプ）は、アーモンドミール及びマカデミアナッツを含む。ある調整例においては、ナッツ含有栄養バー（L-Barのナッツベースタイプ）は、アーモンドミールを好ましくは20～35重量%の量、ココナッツを好ましくは2～10重量%の量、ココナッツオイルを好ましくは1～8重量%の量、フラックスシードミールを好ましくは1～8重量%の量、蜂蜜を好ましくは10～30重量%の量、マカデミアナッツを好ましくは10～30重量%の量、ペカンを好ましくは10～25重量%の量、塩を好ましくは0.1～0.8重量%の量、及び所望によりバニラを好ましくは0.3～1.5重量%の量、含む。

【0069】

ある調整例においては、ココア含有栄養バー（L-Barのチョコクリスプタイプ）は、アーモンドバター、アーモンド、及び玄米クリスプ（PGP10235）を含む。ある調整例においては、ココア含有栄養バー（L-Barのチョコクリスプタイプ）は、アー

モンドバターを好ましくは10～25重量%の量、アーモンドを好ましくは3～12重量%の量、玄米クリスプ（PGP10235）を好ましくは10～25重量%の量、玄米シロップを好ましくは2～8重量%の量、チョコレートリカーを好ましくは1～4重量%の量、カカオバターを好ましくは0.4～1.6重量%の量、ココアパウダーを好ましくは4～12重量%の量、ファイバーシロップSF75を好ましくは18～38重量%の量、フラックスシードオイルを好ましくは1～3重量%の量、塩を好ましくは0.1～0.4重量%の量、及び糖を好ましくは1～6重量%の量、含む。

【0070】

ある調整例においては、第1オリーブ含有組成物（海塩バージョン）は、オリーブ、オリーブオイル、及び海塩を含む。ある調整例においては、第1オリーブ含有組成物（海塩）は、乳酸を好ましくは0.3～1重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは2～6重量%の量、オリーブ（生、種抜きグリーンオリーブ）を好ましくは50～97重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を好ましくは0.8～3重量%の量、及びタイムを好ましくは0.1～0.5重量%の量、含む。

10

【0071】

ある調整例においては、第2オリーブ含有組成物（ニンニクバージョン）は、オリーブ、オリーブオイル、及びニンニクを含む。ある調整例においては、第2オリーブ含有組成物（ニンニク）は、ニンニクを好ましくは0.1～0.6重量%の量、乳酸を好ましくは0.3～1重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは2～6重量%の量；オリーブ（生、種抜きグリーンオリーブ）を好ましくは50～97重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を好ましくは0.8～3重量%の量、及びタイムを好ましくは0.1～0.5重量%の量、含む。

20

【0072】

ある調整例においては、ケールクラッカー組成物は、ケール、アーモンド、タピオカ粉、及び所望によりセサミシードを含む。別の調整例においては、ケールクラッカー組成物は、アーモンドを好ましくは15～40重量%の量、黒コショウを好ましくは0.1～0.4重量%の量、チアシードを好ましくは3～10重量%の量、チリペッパーを好ましくは0.4～1.2重量%の量、クミンシードを好ましくは0.3～0.9重量%の量、フラックスシードを好ましくは3～10重量%の量、ニンニクを好ましくは0.02～0.04重量%の量、ケールを好ましくは2～6重量%の量、オイル（ヒマワリ）を好ましくは2～7重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を典型的には0.3～0.9重量%の量、オレガノを好ましくは0.01～0.06重量%の量、塩を好ましくは1～4重量%の量、セサミシードを好ましくは15～35重量%の量、糖（ココナッツ）を好ましくは1～5重量%の量、タピオカ粉を好ましくは10～30重量%の量、酢（ココナッツ）を好ましくは1～4重量%の量、水（精製）を好ましくは2～12重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは0.3～1重量%の量、含む。

30

【0073】

別の調整例においては、ケールクラッカー組成物は、ケール、ゴールデンフラックスシード、セサミシード、及びヒマワリ種子を含む。別の調整例においては、リング酢を好ましくは1～3重量%の量、黒コショウを好ましくは0.4～1.3重量%の量、カシューを好ましくは4～13重量%の量、ディルを好ましくは0.4～1.3重量%の量、ゴールデンフラックスシードを好ましくは13～40重量%の量、ヘンプシードを好ましくは0.7～2重量%の量、ケールを好ましくは14～42重量%の量、乾燥ホワイトオニオン（パウダー、みじん切り）を好ましくは0.5～1.6重量%の量、パンプキンシードを好ましくは0.7～2重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を好ましくは0.7～2重量%の量、セサミシードを好ましくは2～8重量%の量、ヒマワリ種子を好ましくは10～30重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは1～5重量%の量、含む。

40

【0074】

ある調整例においては、野菜スープ組成物は、タマネギ、トマト、ハウレンソウ、グリ

50

ーンツリー抽出物 (green tree extract)、所望により米粉、所望により玄米パウダー、所望によりニンジン、及び所望によりイヌリン、リーキを含む。ある調整例においては、野菜スープ組成物は、バジル（全葉、乾燥）を好ましくは0.3～0.9重量%の量、玄米パウダー（全粒）を好ましくは3～12重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは4～14重量%の量、緑茶抽出物を好ましくは0.02～0.06重量%の量、イヌリンを好ましくは5～15重量%の量、リーキ（顆粒-10+40）を好ましくは1～5重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは1～6重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは4～15重量%の量、パセリを好ましくは0.3～0.8重量%の量、赤ピーマンを好ましくは1～5重量%の量、米粉を好ましくは18～50重量%の量、塩を好ましくは2～7重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは0.4～1.5重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥、顆粒）を好ましくは4～14重量%の量、酵母抽出物を好ましくは0.5～1.8重量%の量、含む。野菜スープ組成物、及び米粉を有する本明細書に記載の組成物のいずれにおいても、米粉は、もち米粉でもうるち米粉でもよく、挽かれていても挽かれていなくてもよい。

【0075】

別のある調整例においては、野菜スープ組成物は、ニンジン、イヌリン、リーキ、タマネギ、及び米粉を含む。ある調整例においては、野菜スープ組成物は、乾燥全葉バジルを好ましくは0.3～1重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは4～12重量%の量、イヌリンを好ましくは6～18重量%の量、リーキを1～5重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは1～3重量%の量、乾燥ホワイトオニオン（パウダー、みじん切り）を好ましくは10～30重量%の量、パセリを好ましくは0.3～1重量%の量、ジャガイモを好ましくは1～5重量%の量、赤唐辛子を好ましくは1～6重量%の量、米粉を13～40重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を4～12重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは0.2～1重量%の量、及びトマト（果実パウダー、天日乾燥顆粒）を好ましくは3～13重量%の量、含む。

【0076】

ある調整例においては、マッシュルームスープ組成物は、マッシュルーム、緑茶抽出物、所望により玄米パウダー、所望によりニンジン、及び所望によりイヌリンを含む。ある調整例においては、マッシュルームスープ組成物は、玄米パウダー（全粒）を好ましくは10～30重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは3～12重量%の量、緑茶抽出物を好ましくは0.02～0.06重量%の量、イヌリンを好ましくは3～12重量%の量、マッシュルーム（ヨーロピアンミックス、パウダー、部分片）を好ましくは6～18重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは1～6重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは3～12重量%の量、パセリを好ましくは0.1～0.5重量%の量、米粉を好ましくは18～50重量%の量、塩を好ましくは2～8重量%の量、酵母抽出物を好ましくは0.5～1.5重量%の量、含む。

【0077】

別のある調整例においては、マッシュルームスープ組成物は、ニンジン、イヌリン、マッシュルーム、タマネギ、及び米粉を含む。別のある調整例においては、マッシュルームスープ組成物は、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは7～22重量%の量、イヌリンを好ましくは7～22重量%の量、脱水されたマッシュルーム（ヨーロピアンミックス）（パウダー及び部分片）を好ましくは7～22重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは0.6～2重量%の量、乾燥ホワイトオニオン（パウダー、みじん切り）を好ましくは7～22重量%の量、パセリを好ましくは0.3～0.9重量%の量、ジャガイモを好ましくは0.6～2重量%の量、米粉を好ましくは15～45重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を好ましくは6～18重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは0.7～2.2重量%の量、含む。

【0078】

ある調整例においては、トマトスープ組成物は、トマト、緑茶抽出物、所望によりイヌリン、及び所望によりタマネギを含む。ある調整例においては、トマトスープ組成物（新）は、バジル（全葉、乾燥）を好ましくは0.2～0.7重量%の量、玄米パウダー（全粒）を好ましくは1～5重量%の量、緑茶抽出物を好ましくは0.02～0.06重量%の量、イヌリンを好ましくは7～20重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは3～9重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは4～12重量%の量、パセリを好ましくは0.1～0.6重量%の量、米粉を好ましくは18～50重量%の量、塩を好ましくは2～9重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥、顆粒）を好ましくは12～36重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは0.5～3重量%の量、含む。

【0079】

別のある調整例においては、トマトスープ組成物は、トマト、イヌリン、オリーブ、タマネギ、ジャガイモ、及び米粉を含む。さらに別のある調整例においては、トマトスープ組成物は、乾燥全葉バジルを好ましくは0.3～1重量%の量、イヌリンを好ましくは6～18重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは4～14重量%の量、乾燥ホワイトオニオン（パウダー、みじん切り）を好ましくは8～24重量%の量、パセリを好ましくは0.3～0.9重量%の量、ジャガイモを好ましくは6～18重量%の量、米粉を好ましくは9～27重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を好ましくは4～14重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥顆粒）を好ましくは8～24重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは0.7～2.2重量%の量、含む。

【0080】

ある調整例においては、キノア含有ミネストローネスープ組成物は、キノア、緑色茶抽出物、所望によりオリーブオイル、所望によりキャベツ、所望によりジャガイモ、所望により米粉、及び所望によりトマトを含み、所望によりターメリックを含まない。ある調整例においては、キノア含有ミネストローネスープ組成物は、バジル（全葉、乾燥）を好ましくは0.7～2重量%の量、ブロッコリーパウダーを好ましくは0.6～2重量%の量、ホワイトキャベツ（フレーク）を好ましくは3～10重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは3～10重量%の量、セロリを好ましくは1～4重量%の量、セロリシード（パウダー）を好ましくは0.07～0.2重量%の量、ニンニクを好ましくは0.7～2重量%の量、緑茶抽出物を好ましくは0.02～0.06重量%の量、イヌリンを好ましくは1～5重量%の量、リーキ（顆粒-10+40）を好ましくは0.7～2重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは0.6～2重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは2～8重量%の量、エンドウ豆を好ましくは3～10重量%の量、ジャガイモを好ましくは7～20重量%の量、キノアを好ましくは7～20重量%の量、米粉を好ましくは7～20重量%の量、塩を好ましくは1～6重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは0.5～2重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥、顆粒）を好ましくは2～6重量%の量、酵母抽出物を好ましくは0.6～2重量%の量、ズッキーニ（パウダー、さいの目切り）を好ましくは2～8重量%の量、含む。

【0081】

別のある調整例においては、キノア含有ミネストローネスープは、キノア、キャベツ、ジャガイモ、及び米粉を含む。さらに別のある調整例においては、キノア含有ミネストローネスープは、乾燥全葉バジルを好ましくは0.7～2.2重量%の量、ブロッコリーパウダーを好ましくは0.7～2.2重量%の量、ホワイトキャベツ（フレーク）を好ましくは0.6～2.2重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは3～10重量%の量、セルリアックを好ましくは2～6重量%の量、セロリシードパウダーを好ましくは0.6～1.8重量%の量、ニンニクを好ましくは1～3重量%の量、乾燥ホワイトオニオン（パウダー、みじん切り）を好ましくは3～9重量%の量、エンドウ豆を好ましくは3～10重量%の量、ジャガイモを好ましくは6～20重量%の量、キノアを好ましくは8～23重量%の量、米粉を好ましくは7～22重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を好ましくは2～7重量%の量、サボイキャベツ

10

20

30

40

50

を好ましくは3～10重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは0.7～2.2重量%の量、ターメリックを好ましくは0.6～1.8重量%の量、酵母抽出物を好ましくは3～10重量%の量、及びズッキーニ（パウダー、さいの目切り）を好ましくは1～5重量%の量、含む。

【0082】

ある調整例においては、豆含有ミネストローネスープ組成物は、ホワイートビーン（例えば、グレートノーザンビーン）、緑茶抽出物、所望によりキャベツ、及び所望によりジャガイモを含む。ある調整例においては、豆含有ミネストローネスープ組成物は、豆（グレートノーザン）を好ましくは3～10重量%の量、ホワイートキャベツ（フレーク）を好ましくは2～8重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは2～8重量%の量；セロリを好ましくは1～4重量%の量、緑茶抽出物を好ましくは0.02～0.06重量%の量、イヌリンを好ましくは2～10重量%の量、リーキ（顆粒-10+40）を好ましくは2～7重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは2～7重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは2～7重量%の量、パセリを好ましくは0.2～1重量%の量、エンドウ豆を好ましくは3～9重量%の量、ジャガイモを好ましくは15～45重量%の量、米粉を好ましくは6～18重量%の量、塩を好ましくは2～8重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは0.5～1.5重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥、顆粒）を好ましくは2～7重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは0.5～1.5重量%の量、含む。

【0083】

ある調整例においては、豆含有ミネストローネスープ組成物は、ブラウンビーン、ニンジン、エンドウ豆、ジャガイモ、及び米粉を含む。別のある調整例においては、豆含有ミネストローネスープ組成物は、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは4～14重量%の量、セルリアックを好ましくは1～5重量%の量、セロリを好ましくは0.5～1.6重量%の量、リーキを好ましくは2～8重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは2～8重量%の量、乾燥ホワイートオニオン（パウダー、みじん切り）を好ましくは3～10重量%の量、パセリを好ましくは0.5～1.5重量%の量、エンドウ豆を好ましくは5～18重量%の量、ジャガイモを好ましくは8～24重量%の量、米粉を好ましくは5～18重量%の量、塩（レギュラーソルト、コーシャソルト、海塩）を好ましくは4～14重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは0.5～1.5重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥顆粒）を好ましくは0.9～2.8重量%の量、ターメリックを好ましくは0.3～1.2重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは0.5～1.5重量%の量、含む。

【0084】

ある調整例においては、カボチャスープ組成物は、カボチャ、グリーンツリー抽出物（green tree extract）、所望により米粉、所望によりニンジン、及び所望により玄米パウダーを含む。ある調整例においては、カボチャスープ組成物（新）は、玄米パウダー（全粒）を好ましくは3～9重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは2～8重量%の量、緑茶抽出物を好ましくは0.02～0.06重量%の量、イヌリンを好ましくは2～10重量%の量、オイル（オリーブ）を好ましくは1～7重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは1.0～3重量%の量、カボチャパウダーを好ましくは20～60重量%の量、米粉を好ましくは15～45重量%の量、塩を好ましくは2～10重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは0.3～1重量%の量、含む。

【0085】

ある調整例においては、第1野菜ブロス、ニンジン、マルトデキストリン、セロリ、ハウレンソウ、及びトマトを含む。ある調整例においては、第1野菜ブロス、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは6～18重量%の量、セロリを好ましくは3～10重量%の量、ニンニクを好ましくは3～10重量%の量、マルトデキストリンを好ましくは8～25重量%の量、オイル（キャノーラ）を好ましくは0.5～2重量%

の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは6～18重量%の量、パセリを好ましくは3～10重量%の量、ジャガイモを好ましくは1～3重量%の量、塩を好ましくは7～21重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは3～10重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥、顆粒）を好ましくは6～18重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは1～6重量%の量、含む。

【0086】

ある調整例においては、第2野菜ブロス（チキン風味）は、ニンジン、チキン香味料、マルトデキストリン、セロリ、ハウレンソウ、ダイズレシチン、及びトマトを含む。ある調整例においては、第2野菜ブロス組成物は、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは3～10重量%の量、セロリを好ましくは3～12重量%の量、ニンニクを好ましくは3～9重量%の量、マルトデキストリンを好ましくは8～25重量%の量、オイル（キャノーラ）を好ましくは0.5～2重量%の量、タマネギ（パウダー、みじん切り）を好ましくは3～12重量%の量、パセリを好ましくは3～10重量%の量、ジャガイモを好ましくは1～6重量%の量、塩を好ましくは8～25重量%の量、ダイズレシチンを好ましくは0.5～3重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは3～12重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥、顆粒）を好ましくは6～18重量%の量、キサンタンガムを好ましくは0.5～4重量%の量、及び酵母抽出物を好ましくは4～12重量%の量、含む。

【0087】

ある調整例においては、エナジードリンク組成物は、グリセリンを好ましくは20～60重量%の量、水（精製）を好ましくは40～80重量%の量、含む。

【0088】

ある調整例においては、スペアミントを含む茶組成物は、有機スペアミント葉を好ましくは70～100重量%の量、含む。

【0089】

ある調整例においては、レモン及びスペアミントを含む茶組成物は、有機レモンマートルを好ましくは3～12重量%の量、有機レモンピールを好ましくは10～25重量%の量、有機スペアミント葉を好ましくは50～95重量%の量、含む。

【0090】

ある調整例においては、ハイビスカスを含む茶組成物は、有機ハイビスカス茶葉を好ましくは80～100重量%の量、含む。

【0091】

ある調整例においては、藻類オイル組成物は、シズカトリウム藻類オイル（DHAオメガ-3）を好ましくは80～100重量%の量、含む。

【0092】

ある調整例においては、栄養素補充組成物（NR-1）は、ビート根パウダー、炭酸カルシウム、ニンジン、コラード葉、ケール葉、及びトマトを含む。ある調整例においては、栄養素補充組成物（NR-1）は、アスコルビン酸を好ましくは1～3重量%の量、ビート根パウダーを好ましくは6～20重量%の量、βカロチンを好ましくは0.05～0.15重量%の量、炭酸カルシウムを好ましくは6～20重量%の量、ニンジン（脱水、パフ、パウダー、部分片）を好ましくは6～20重量%の量、コレカルシフェロールを好ましくは0.00重量%の量、ピコリン酸クロムを好ましくは0.00重量%の量、コラード葉パウダーを好ましくは6～20重量%の量、硫酸第二銅を好ましくは0.01～0.06重量%の量、シアノコバラミンを0.00、酢酸DL-αトコフェロールを好ましくは0.3～1重量%の量、フマル酸第一鉄を好ましくは0.2～1重量%の量、葉酸を好ましくは0.00重量%の量、ケール葉を好ましくは6～20重量%の量、ステアリン酸マグネシウムを好ましくは1～6重量%の量、硫酸マンガンを好ましくは0.04～0.08重量%の量、ナイアシンアミドを好ましくは0.3～1重量%の量、パントテン酸を好ましくは0.1～0.6重量%の量、フィトナジオンを好ましくは0.00重量%の量、ヨウ素カリウムを好ましくは0重量%の量、ピリドキシンHClを好ましくは0.0

10

20

30

40

50

3～0.1重量%の量、リボフラビンを好ましくは0.02～0.1重量%の量、モリブデン酸ナトリウムを好ましくは0.00重量%の量、セレン酸ナトリウムを好ましくは0.00重量%の量、ハウレンソウ（葉、パウダー）を好ましくは6～20重量%の量、チアミン-硝酸塩を好ましくは0.02～0.1重量%の量、トマト（果実パウダー、天日乾燥、顆粒）を好ましくは6～20重量%の量、第三リン酸カルシウムを好ましくは0.5～2重量%の量、及び酸化亜鉛を好ましくは0.2～0.8重量%の量、含む。

【0093】

ある変形例においては、断食模倣食パッケージの構成部分の各々は（したがって、断食模倣食自体も）実質的にグルテンフリー（例えば、各構成部分におけるグルテン含有量が20ppm未満）であるか、又は非常に低グルテン含有（例えば、各構成部分におけるグルテン含有量が20～100ppm）である。他のある変形例においては、前記構成部分の各々は、20～60gの提供分量で提供される。別のある変形例においては、ナッツ含有栄養バーは30～60gの提供分量で提供され、ココア含有栄養バーは15～40gの提供分量で提供され、オリーブ含有組成物（海塩バージョン）は10～20gの提供分量で提供され、オリーブ含有組成物（ニンニクバージョン）は10～20gの提供分量で提供され、ケールクラッカー組成物は30～60gの提供分量で提供される。別のある変形例においては、ケールクラッカー組成物は20～50gの提供分量で提供され、野菜スープ組成物は20～50gの提供分量で提供され、マッシュルームスープ組成物は20～50gの提供分量で提供され、トマトスープ組成物は20～50gの提供分量で提供され、豆含有ミネストローネスープ組成物は20～50gの提供分量で提供され、キノア含有ミネストローネスープ組成物は20～50gの提供分量で提供され、カボチャスープ組成物は20～50gの提供分量で提供され、第1野菜ブロス組成物は5～15gの提供分量で提供され、第2野菜ブロス組成物は3～15gの提供分量で提供され、エナジードリンク組成物は1～5オンスの提供分量で提供される。

【0094】

以下に示される表は、対象に投与される2つのFMD食事計画のための投与のスケジュールを提供する。Prolon Meal計画は、体重減少のために、高血圧、代謝疾患、糖尿病、等々を治療又は予防するために有用である。Chemolieve食事計画は、化学療法の副作用を緩和するために有用である。ゆえに、本明細書に記載の食餌パッケージは、種々の状態を処置するためにFMDを投与するための、以下の方法に記載されるスケジュール及び指示を提供する説明書を含むことができる。

【0095】

食事スケジュールの表

10

20

30

40

50

【表 2】

構成部分（1回分）	食事計画ーPRO					食事計画 CHEM				
	LON（米国）					OLIEVE（米国）				
	D A Y 1	D A Y 2	D A Y 3	D A Y 4	D A Y 5	D A Y 1	D A Y 2	D A Y 3	D A Y 4	D A Y 5
ナッツ含有栄養バー（L-Bar ナッツベース）	2	1	1	1	1	1	-	-	-	1
ココア含有栄養バー（L-Bar チョココリスプ）8.3オンス	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
第1オリーブ含有組成物（海塩）0.73オンス	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
第2オリーブ含有組成物（ニンニク）0.73オンス	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-
ケールクラッカー組成物（3.5g）	1	-	1	-	1	1	1	-	-	-
野菜スープ組成物	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-
マッシュルームスープ組成物	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-
トマトスープ組成物	1	-	1	-	1	1	-	-	-	1
キノア含有ミネストローネスープ組成物	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-
豆含有ミネストローネスープ組成物	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
カボチャスープ組成物	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
第1野菜ブロス組成物	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
第2野菜ブロス組成物（チキン）	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-
エナジードリンク	-	1	1	1	1	1	1	-	-	-
茶-スペアミント	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
茶-レモンスペアミント	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
茶-ハイビスカス	-	2	2	2	2	-	-	-	-	-
藻類オイル	1	-	-	-	2	2	-	-	-	1
NR-1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1

【0096】

例示的な実施形態が上記で記載されているが、これらの実施形態が本発明の全ての可能な形態を記載することが意図されるものではない。逆に、本明細書で用いられる語は限定ではなく説明のための語であり、種々の変更が本発明の精神及び範囲から逸脱することなく為されてもよいことが理解される。さらに、様々な実施のための形態の特徴は、本発明のさらなる実施形態を形成するために組み合わせられてもよい。

【0097】

参考文献

1. Cosmi, L., Liotta, F., Maggi, E., Romagnani, S. & Annunziato, F. Th17 and n

on-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *International archives of allergy and immunology* 164, 171-177, doi: 10.1159/000363502 (2014).

2. Dornmair, K., Goebels, N., Weltzien, H. U., Wekerle, H. & Hohlfield, R. T-cell-mediated autoimmunity: novel techniques to characterize autoreactive T-cell receptors. *The American journal of pathology* 163, 1215-1226, doi: 10.1016/S0002-9440(10)63481-5 (2003).

3. Fasano, A. & Shea-Donohue, T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology* 2, 416-422, doi: 10.1038/ncpgasthep0259 (2005).

4. Eksioglu-Demiralp, E. et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. *The Journal of rheumatology* 26, 826-832 (1999).

5. Holmen, N., Isaksson, S., Simren, M., Sjøvall, H. & Ohman, L. CD4+CD25+ regulatory T cells in irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 19, 119-125, doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00878.x (2007).

6. Xavier, R. J. & Podolsky, D. K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448, 427-434, doi: 10.1038/nature06005 (2007).

7. Rovedatti, L. et al. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut* 58, 1629-1636, doi: 10.1136/gut.2009.182170 (2009).

8. Ueno, A. et al. Increased prevalence of circulating novel IL-17 secreting Foxp3 expressing CD4+ T cells and defective suppressive function of circulating Foxp3+ regulatory cells support plasticity between Th17 and regulatory T cells in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases* 19, 2522-2534, doi: 10.1097/MIB.0b013e3182a85709 (2013).

9. Jin, D. et al. Manipulation of Microbiome, a Promising Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Clinical & Cellular Immunology* 05(04). doi: 10.4172/2155-9899.1000234 (2014).

10. McIlroy, J., Ianiro, G., Mukhopadhyay, I., Hansen, R., & Hold, G. L. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 47(1), 26-42. doi: 10.1111 / apt.14384 (2017).

11. Yang, J.-Y., Lee, Y.-S., Kim, Y., Lee, S.-H., Ryu, S. et al. (2017). Gut commensal *Bacteroides acidifaciens* prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice. *Mucosal immunology*, 10, 104-116.

12. O'Neill, F., Schofield, Z., & Hall, L. (2017). Exploring the role of the microbiota member *Bifidobacterium* in modulating immune-linked diseases. *Emerging topics in life sciences*, 1(4), 333-349.

13. Dupaul-Chicoine, J., Yeretssian, G., Doiron, K., Bergstrom, K.S., McIntire, C.R., LeBlanc, P.M., Meunier, C., Turbide, C., Gros, P., Beauchemin, N., et al. (2010). Control of intestinal homeostasis, colitis, and colitis-associated colorectal cancer by the inflammatory caspases. *Immunity* 32, 367-378.

14. Koblansky, A. A., Truax, A.D., Liu, R., Montgomery, S.A., Ding, S., Wilson, J.E., Brickey, W.J., Muhlbauer, M., McFadden, R.M., Hu, P., et al. (2016). The innate immune receptor NLRX1 functions as a tumor suppressor by reducing colon tumorigenesis and key tumor-promoting signals. *Cell Rep.* 14, 2562-2575.

[0098]

10

20

30

40

50

刊行物

1. TITLE Manuscript Number: THELANCETNEUROLOGY-D- 16-00304
 2. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, Suarez J, Michalsen A, Cross AH, Morgan TE, Wei M, Paul F, Bock M, Longo VD. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell reports*. 2016;15(10):2136-46. doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.009. PubMed PMID: 27239035; PMCID: PMC4899145.
 3. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, Dubeau L, Yap LP, Park R, Vinciguerra M, Di Biase S, Mirzaei H, Mirisola MG, Childress P, Ji L, Groshen S, Penna F, Odetti P, Perin L, Conti PS, Ikeno Y, Kennedy BK, Cohen P, Morgan TE, Dorff TB, Longo VD. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab*. 2015;22(1):86-99. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.012. PubMed PMID: 26094889; PMCID: PMC4509734.
 4. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, Fontana L, Mirisola MG, Guevara-Aguirre J, Wan J, Passarino G, Kennedy B K, Wei M, Cohen P, Crimmins EM, Longo VD. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab*. 2014;19(3):407-17. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.006. PubMed PMID: 24606898; PMCID: PMC3988204.
 5. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014; 19(2): 181-92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008. PubMed PMID: 24440038; PMCID: 3946160.
- 【0099】
6. Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, Groshen S, Mack WJ, Guen E, Di Biase S, Cohen P, Morgan TE, Dorff T, Hong K, Michalsen A, Laviano A, Longo VD. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017;9(377). PubMed PMID: 28202779.

本開示に係る態様は以下の態様も含む。

< 1 >

胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患のためのプロバイオティックス組成物であって、

胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の予防及び治療のために投与されるバクテロイデス・アシディファシエンス (*Bacteroides acidifaciens*)、ビフィドバクテリウム・チョエリナム (*Bifidobacterium choerinum*) 及びそれらの組み合わせからなる群から選択される細菌成分、並びに

前記細菌成分を安定化する保護成分、

を含む、プロバイオティックス組成物。

< 2 >

前記細菌成分が、ラクトバシラス、アロバキュラム、ビフィドバクテリウム及びそれらの組み合わせからなる群から選択される属から分離された腸微生物叢株をさらに含む、< 1 >に記載のプロバイオティックス組成物。

< 3 >

各細菌成分が約 10^3 ~ 約 10^{14} CFU / g の量で存在する、< 2 >に記載のプロバイオティックス組成物。

< 4 >

前記保護成分が、保護キャリア、保護コーティング、及び保護カプセル化剤からなる群から選択される、< 1 >に記載のプロバイオティックス組成物。

< 5 >

前記保護成分が室温液体である、＜１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜６＞

前記室温液体がヒドロキシル化炭化水素キャリアである、＜５＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜７＞

前記室温液体がポリオールである、＜５＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜８＞

前記保護成分が、前記細菌成分と相互作用するか、又は前記細菌成分をカプセル状に収容する（encapsulate）安定化剤を含む、＜１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜９＞

前記安定化剤が、アドニトール、ベタイン、炭水化物（例えば、糖）、タンパク質、アミノ酸、糖及びタンパク質の混合物、ゴム、並びにスキムミルク、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、＜８＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１０＞

前記安定化剤が、室温液体中に溶解されるか、又は分散する、＜９＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１１＞

前記保護成分が前記細菌成分をカプセル状に収容する（encapsulate）、＜１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１２＞

前記細菌成分が、噴霧乾燥、流動床乾燥、及び減圧乾燥によってカプセル状に収容される（encapsulated）、＜１１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１３＞

前記保護成分が、マルトデキストリン、スキムミルク、還元スキムミルク、カゼイン、大豆タンパク質、トレハロース、マルトデキストリン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるカプセル化剤を含む、＜１１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１４＞

前記細菌成分が、バクテロイデス・アシディファシエンス及びビフィドバクテリウム・チョエリナムの組み合わせを、前記ビフィドバクテリウム・チョエリナムがバクテロイデス・アシディファシエンスのプロバイオティックス活性を増強するように含む、＜１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１５＞

任意の適切なアジュバント、賦形剤（excipients）、添加剤（additives）、追加的治療剤、生物学的利用能向上剤、副作用抑制成分、希釈剤、緩衝剤、着香剤、結合剤、保存剤又は他の成分、及びそれらの組み合わせからなる群からも選択される添加剤をさらに含む、＜１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１６＞

カプセル剤に組み込まれる、＜１＞に記載のプロバイオティックス組成物。

＜１７＞

胃腸の自己免疫性及び／又は炎症性の疾患を予防又は治療するための方法であって、自己免疫性及び／又は炎症性の疾患の症候を示す対象を特定すること、並びに断食模倣食を第１所定時間投与すること、を含む、方法。

＜１８＞

前記断食模倣食が、対象の通常のカロリー摂取量の５０％以下であるが対象の通常のカロリー摂取量の５％以上を提供する、＜１７＞に記載の方法。

＜１９＞

前記断食模倣食が、１５００ｋｃａｌ／日以下であるが８００ｋｃａｌ／日以上を提供する、＜１７＞に記載の方法。

＜２０＞

10

20

30

40

50

前記断食模倣食がPROLON（登録商標）食である、＜１７＞に記載の方法。

＜２１＞

前記断食模倣食が２回以上のサイクルにわたり投与される、＜１７＞に記載の方法。

＜２２＞

プロバイオティックス組成物を前記対象に前記第１所定時間投与する、＜１７＞に記載の方法であって、前記プロバイオティックス組成物が、

バクテロイデス・アシディファシエンス、ビフィドバクテリウム・チョエリナム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される細菌成分、並びに

前記細菌成分を安定化する保護成分、

を含む、方法。

10

＜２３＞

前記細菌成分が、ラクトバシラス、アロバキュラム、ビフィドバクテリウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される属から分離された腸微生物叢株をさらに含む、

＜２２＞に記載の方法。

＜２４＞

各細菌成分が約 10^3 ～約 10^{14} CFU/gの量で存在する、＜２３＞に記載の方法。

＜２５＞

前記保護成分が、保護キャリア、保護コーティング、及び保護カプセル化剤からなる群から選択される、＜２２＞に記載の方法。

＜２６＞

ビート、ニンジン、コラード、ハウレンソウ、ケール、マッシュルーム、トマト、及び所望によりイラクサ葉からなるパウダー状野菜混合物を含み、

前記パウダー状野菜混合物は脱水されて乾燥野菜パウダーを形成している、食餌サプリメント。

20

＜２７＞

凍結乾燥によって脱水されたものである、＜２６＞に記載の食餌サプリメント。

＜２８＞

乾燥野菜パウダーが、ビートから形成されたパウダーを５～２０重量パーセント、ニンジンから形成されたパウダーを５～２０重量パーセント、コラードを５～２０重量パーセント、ハウレンソウから形成されたパウダーを５～２０重量パーセント、ケールから形成されたパウダーを５～２０重量パーセント、マッシュルームを５～２０重量パーセント、トマトから形成されたパウダーを５～２０重量パーセント、及びイラクサ葉から形成されたパウダーを０～２０重量パーセント含む、＜２６＞に記載の食餌サプリメント。

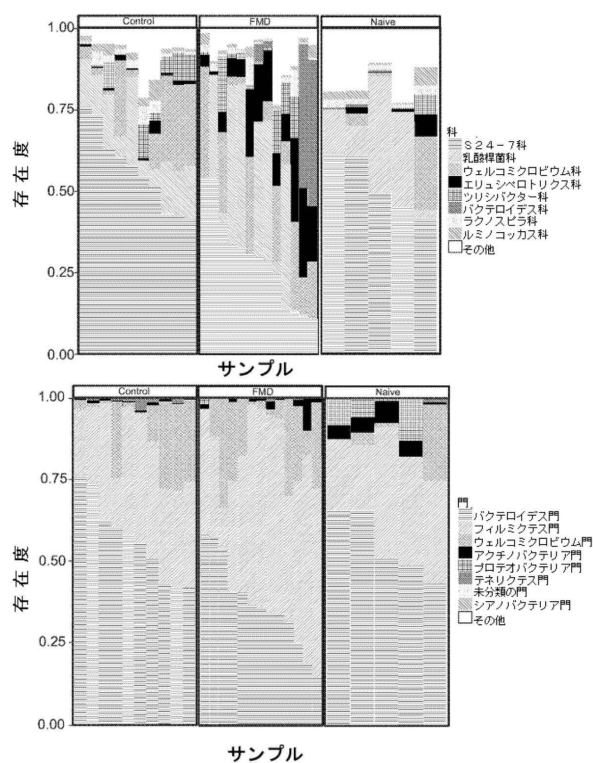
30

40

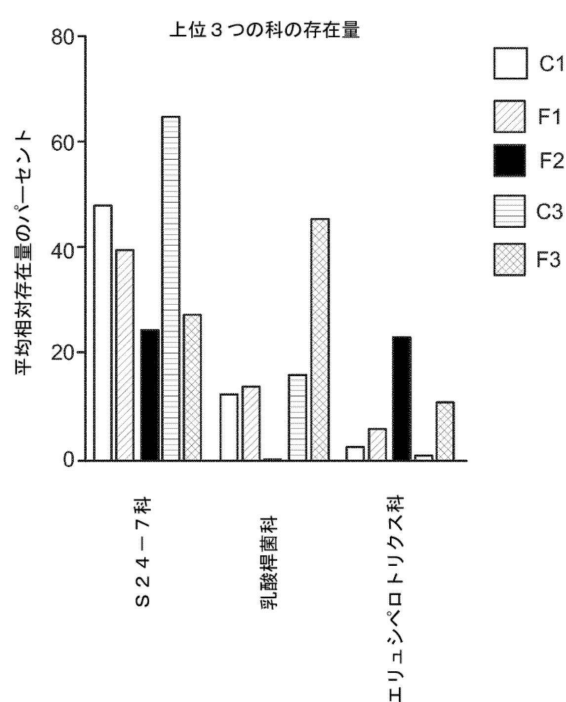
50

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



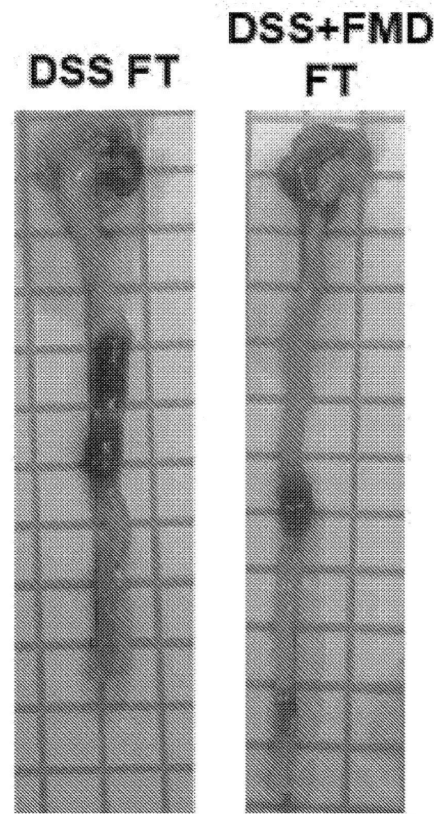
【図 1 C】

細菌の科名	C3 vs. F3	F3 vs. C3	F3に対するC3のおおよその変化係数
S24-7科	↓	↓	+2.5
乳酸桿菌科	↓	↑	-3
エリシュペトロトリクス科	↓	↑	-20
ツリシバウター科	↑	↓	+1.5
ウェルコミクロビウム科	↓	↑	-2.5
ラクノスピラ科	↑	↓	+2.5
ルミノコッカス科	↑	↓	+4
ビフィドバクテリウム科	↑	↓	-77

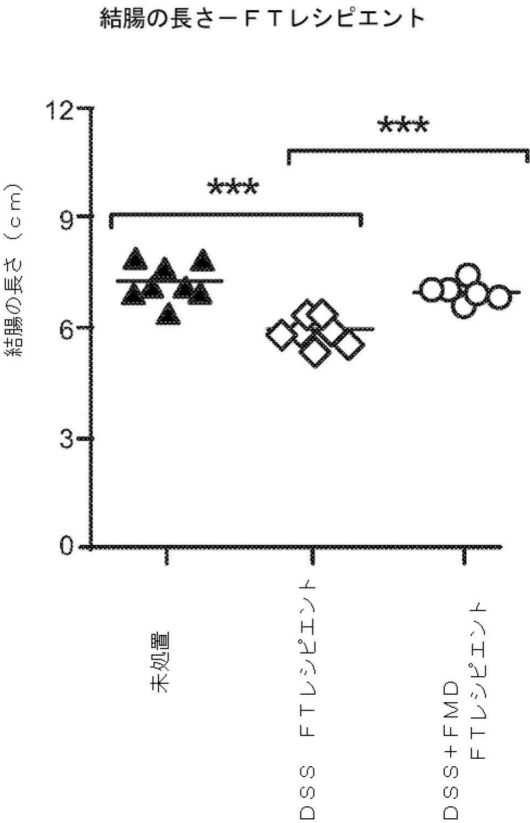
【図 1 D】

F 3において富化されている属／種／株			
科	属	種	株
乳酸桿菌科	ラクタシラス属		--
エリュシペロトリクス科	アロバキュラム属		--
バクテロイデス科	バクテロイデス属	アシディファシ エンズ	バクテロイデス・アシ ディファシエンズ
ビフィドバクテリウム科	ビフィドバクテリ ウム属	チョエリナム	ビフィドバクテリウ ム・チョエリナム

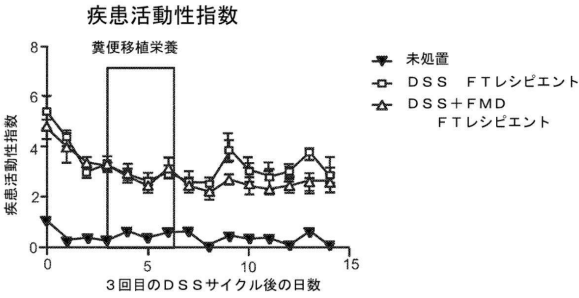
【図 2 A】



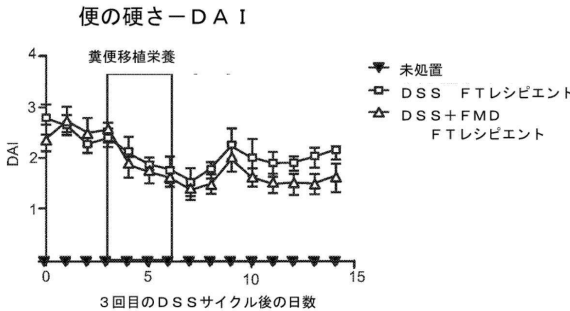
【図 2 B】



【図 2 C】



【図 2 D】



10

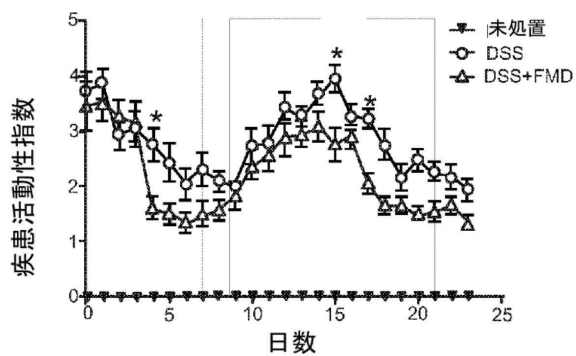
20

30

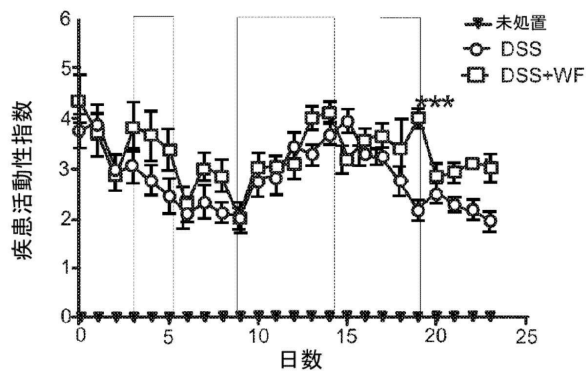
40

50

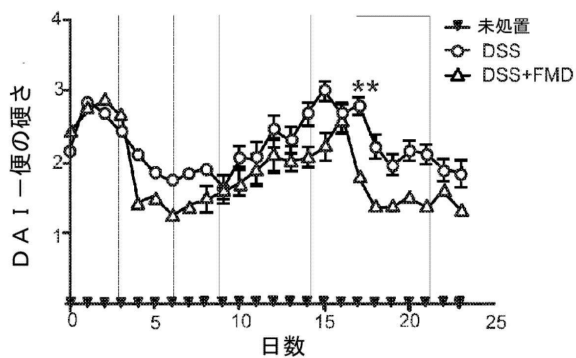
【図 3 A】



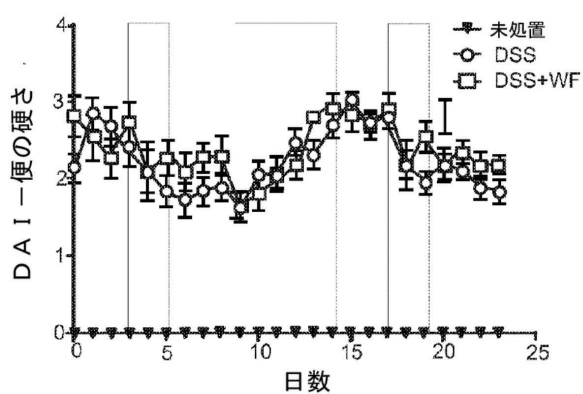
【図 3 B】



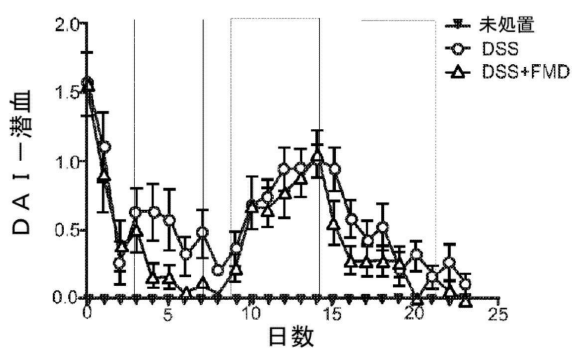
【図 3 C】



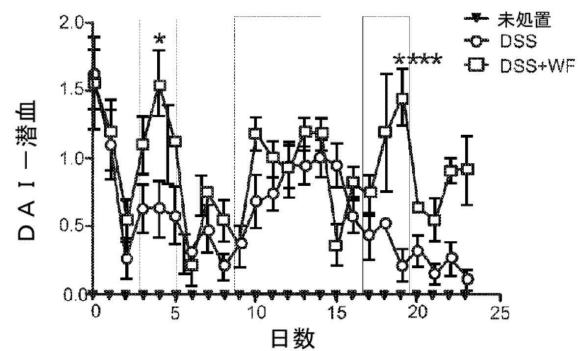
【図 3 D】



【図 3 E】



【図 3 F】



10

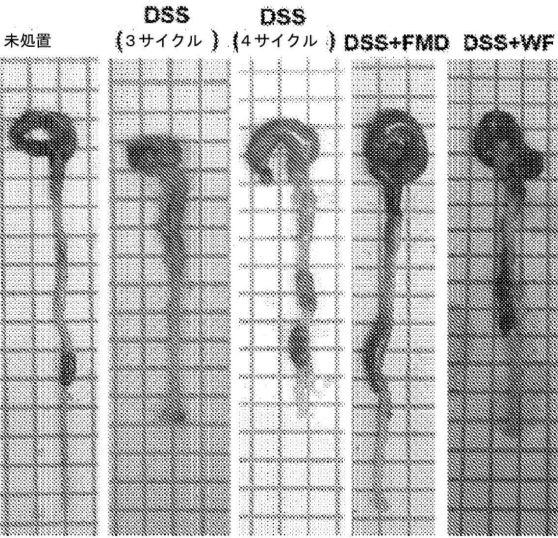
20

30

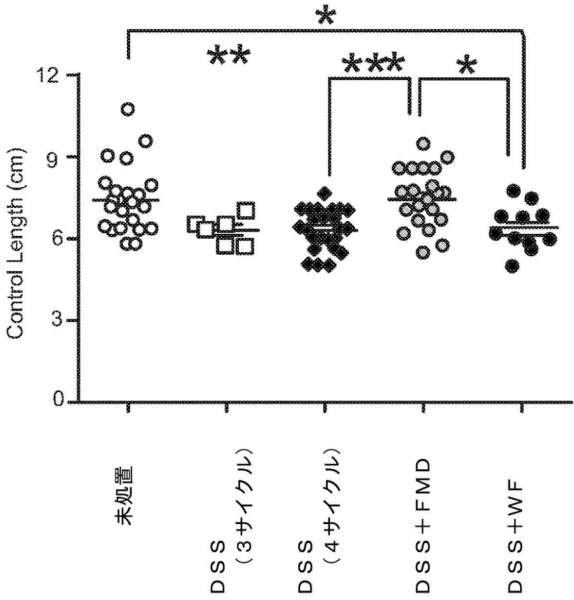
40

50

【図 4 A】

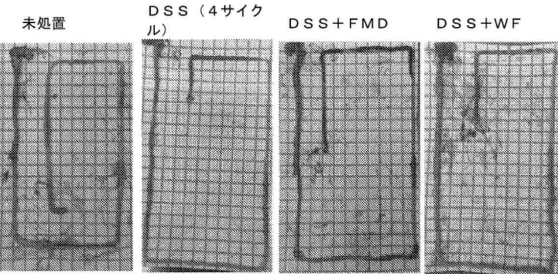


【図 4 B】

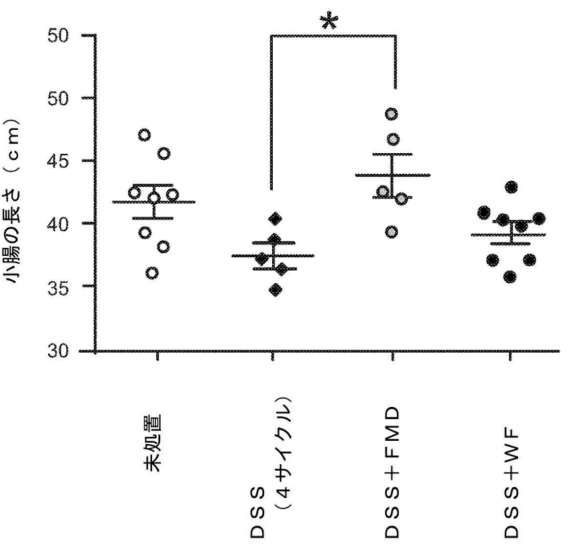


10

【図 5 A】



【図 5 B】



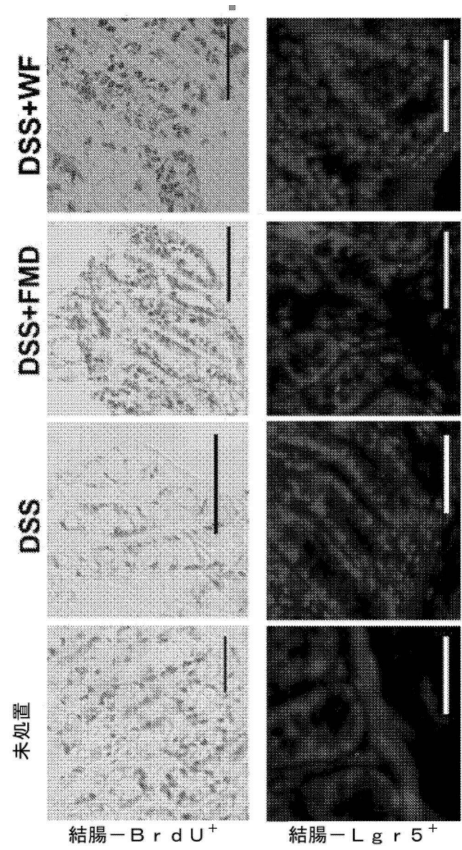
20

30

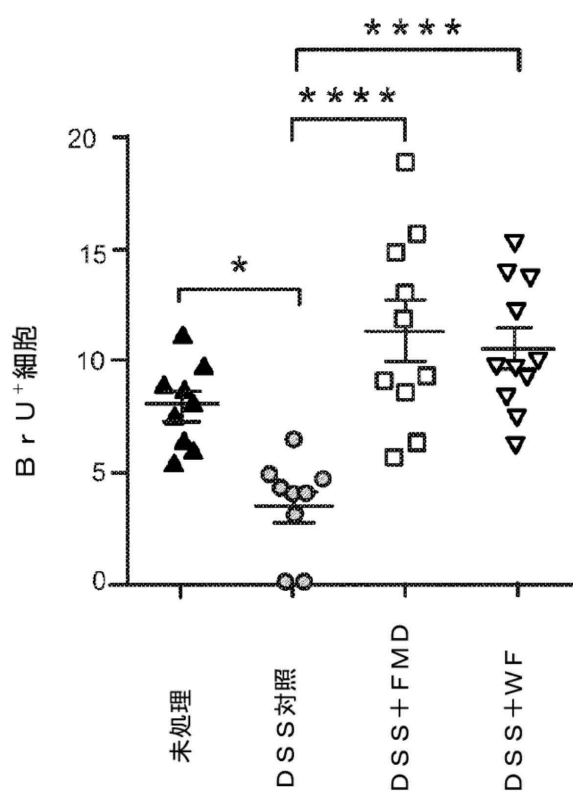
40

50

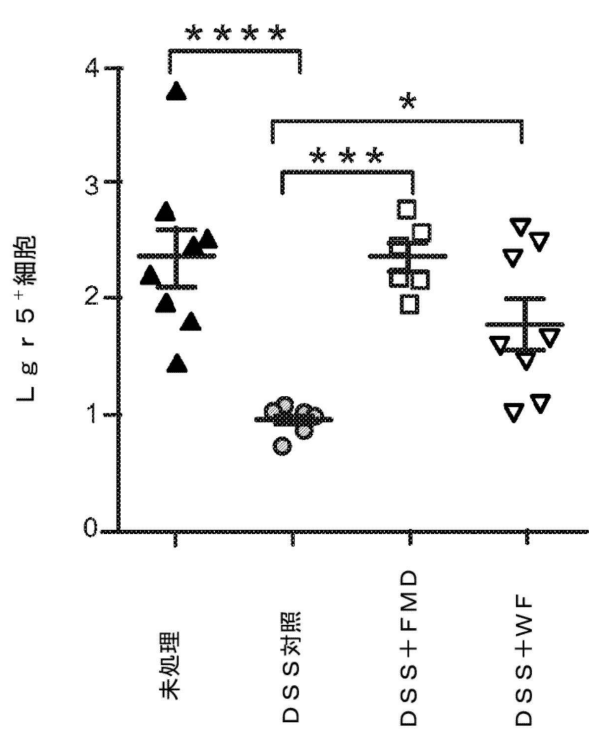
【図 6 A】



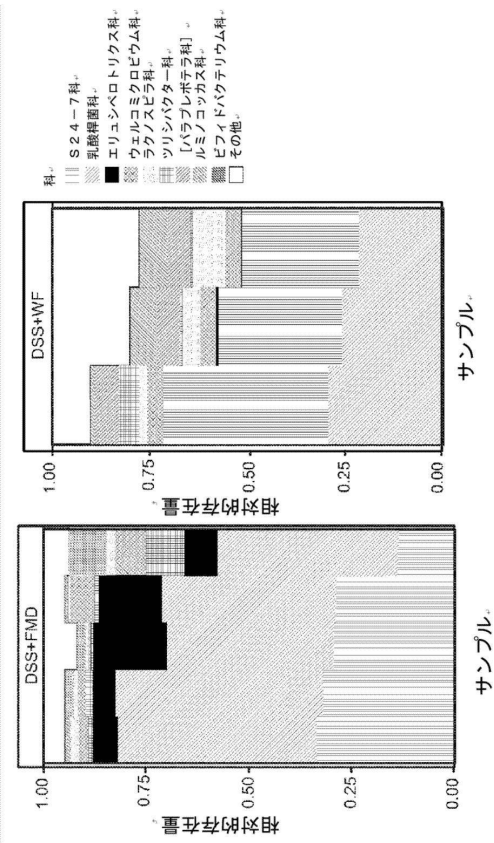
【図 6 B】



【図 6 C】



【図 7 A】



10

20

30

40

50

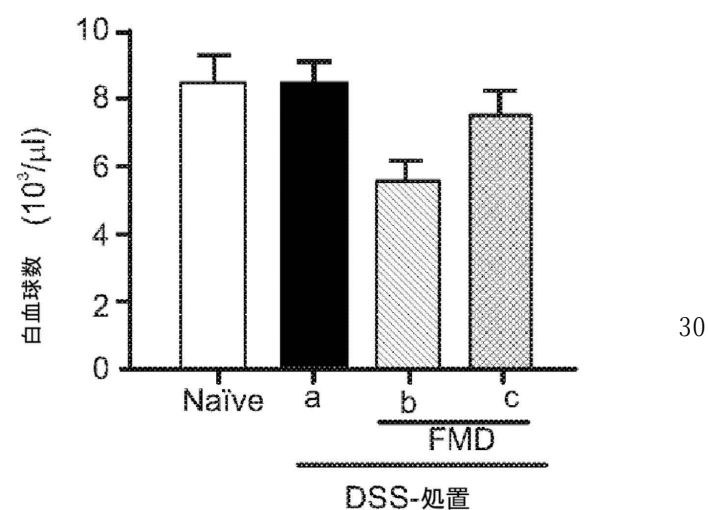
【図 8 A】

Bar chart showing the number of leukocytes (10³/μl) for different groups. The y-axis ranges from 0 to 10. The x-axis shows four groups: Low CRP (<1 mg/L), a, b, and c. Groups a, b, and c are grouped under 'FMD' and 'High CRP (> mg/L)'. Significance markers (*) indicate differences between Low CRP and a, between a and b, and between a and c.

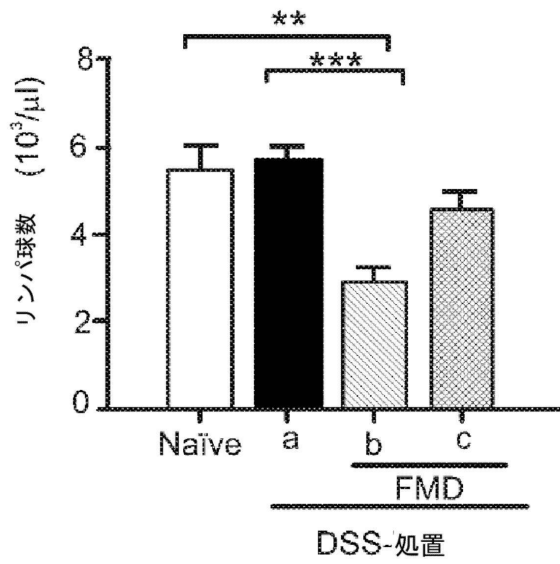
Group	Leukocyte Count (10 ³ /μl)	CRP Level	FMD
Low CRP	~5.0	<1 mg/L	No
a	~6.0	> mg/L	Yes
b	~5.6	> mg/L	Yes
c	~5.3	> mg/L	Yes

^b DSS+FMD群では最も豊富な8つの科に入っていない

【図 8 C】



【図 8 D】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	35/747 (2015.01)	A 6 1 K	35/747
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/735,147

(32)優先日 平成30年9月23日(2018.9.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ゼウス 1 3 1 3

(72)発明者 ランガン、プリヤ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 0 0 1 5 ロサンゼルス、スイート 2 3 0 0 サウス オリ
ーブ ストリート 1 1 5 0

審査官 柴原 直司

(56)参考文献 国際公開第2017/212433 (WO, A1)

特表2009-522280 (JP, A)

特表2007-507209 (JP, A)

Food Res. Int., (2017), 102, p.372-379

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 5 / 0 0 - 3 5 / 7 6 8

A 6 1 K 3 6 / 0 6 - 3 6 / 0 6 8

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

R E G I S T R Y / C A S R E A C T / M A R P A T / K O S M E T / G S T A / R D I

S C L O S U R E / R e a x y s F i l e / C H E M C A T S / A G R I C O L A / B I

O T E H N O / C A B A / S C I S E A R C H / T O X C E N T E R (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)