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

特許第5584119号
(P5584119)

(45)発行日　平成26年9月3日(2014.9.3)　(24)登録日　平成26年7月25日(2014.7.25)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/736	(2006.01)	A61K	31/736
A23L 1/308	(2006.01)	A23L	1/308
A61K 31/734	(2006.01)	A61K	31/734
A61K 31/723	(2006.01)	A61K	31/723
A61K 9/16	(2006.01)	A61K	9/16

請求項の数 14　(全 77 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-518466 (P2010-518466)
(86)(22)出願日　平成20年7月29日 (2008.7.29)
(65)公表番号　特表2010-534687 (P2010-534687A)
(43)公表日　平成22年11月11日 (2010.11.11)
(86)国際出願番号　PCT/CA2008/001395
(87)国際公開番号　WO2009/015475
(87)国際公開日　平成21年2月5日 (2009.2.5)
審査請求日　平成23年7月28日 (2011.7.28)
(31)優先権主張番号　11/830,615
(32)優先日　平成19年7月30日 (2007.7.30)
(33)優先権主張国　米国(US)

前置審査

(73)特許権者　510028224
イノボバイオロジック,　インコーポレイテッド
カナダ国　ティー２エヌ　４エックス７　アルバータ,　カルガリー,　ケンジントン　ロード　エヌ－ダブリュー　１０４－１２４０,　スイート　４０９
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　ガーラー,　ローランド　ジェイ.
カナダ国　ブイ３エヌ　４エス９　ブリティッシュ　コロンビア,　バーナビー,　ボンビル　プレイス　３６５５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】グルコマンナン、キサンタンガム、アルギナートおよび脂質を含む食物繊維組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
４８％～９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、５％～２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および５％～３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維組成物、ならびに少なくとも１種の脂質またはその混合物を含む食物組成物であって、該繊維組成物および該脂質またはその混合物が、胃条件下で高粘度へ迅速に粘度を増大することを可能にしながら、水中での該繊維組成物の粘性作用を遅らせるのに有効な量で存在し、
該食物組成物は、５分後に１～３，５００センチポアズの水中粘度を有し、および、胃条件下で５分以内に少なくとも９０，０００センチポアズを有し、
該脂質またはその混合物が、該食物組成物の少なくとも２０％（ｗ／ｗ）を構成し、そして、
該食物組成物が、繊維組成物および該脂質またはその混合物を、３０：７０（ｗ／ｗ　繊維組成物対脂質またはその混合物）～８０：２０（ｗ／ｗ　繊維組成物対脂質またはその混合物）の比で含む、
食物組成物。
【請求項２】
請求項１に記載の食物組成物であって、前記繊維組成物が、５０％～８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、１０％～２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および５％～３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物組成物。
【請求項３】

請求項１に記載の食物組成物であって、前記繊維組成物が、６０％～８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、１０％～２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および５％～３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物組成物。

【請求項４】

請求項１に記載の食物組成物であって、前記繊維組成物が、６０％～８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、１０％～２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および９％～１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物組成物。

【請求項５】

請求項４に記載の食物組成物であって、前記繊維組成物が、７０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、１３％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物組成物。

【請求項６】

請求項４に記載の食物組成物であって、前記繊維組成物が、７０％のグルコマンナン、１７％（ｗ／ｗ）のキサンタン、および１３％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物組成物。

【請求項７】

請求項１に記載の食物組成物であって、前記脂質またはその混合物が、中鎖トリグリセリドを含む、食物組成物。

【請求項８】

請求項１に記載の食物組成物であって、前記脂質またはその混合物が食用油を含む、食物組成物。

【請求項９】

請求項８に記載の食物組成物であって、前記食用油が、ダイズ油、パーム核油、魚油、キャノーラ油、またはこれらの混合物からなる群から選択される、食物組成物。

【請求項１０】

請求項７に記載の食物組成物であって、前記繊維組成物および前記中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）を、５０：５０（ｗ／ｗ　繊維組成物対中鎖トリグリセリド）～６０：４０（ｗ／ｗ　繊維組成物対中鎖トリグリセリド）の比で含む、食物組成物。

【請求項１１】

請求項１に記載の食物組成物であって、外側のソフトゼラチンカプセルをさらに含む、食物組成物。

【請求項１２】

請求項１１に記載の食物組成物であって、前記外側のソフトゲルカプセルが、ゼラチン、グリセリン、および水の組み合わせを含む、食物組成物。

【請求項１３】

請求項１に記載の食物組成物の製造方法であって、該方法は：

（ａ）４８％～９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、５％～２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および５％～３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを混合して繊維組成物を形成する工程と、

（ｂ）ある量の脂質またはその混合物をある量の工程（ａ）の該繊維組成物に加え、該繊維組成物および該脂質またはその混合物が、該食物組成物中に、５０：５０（ｗ／ｗ　繊維組成物対脂質またはその混合物）～６０：４０（ｗ／ｗ　繊維組成物対脂質またはその混合物）の比で存在するようにする工程と、

（ｃ）混合して、該食物組成物を生成する工程と

を含む方法。

【請求項１４】

請求項１３に記載の方法であって、工程（ｂ）の前に工程（ａ）の前記混合物を顆粒化する工程をさらに含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
（発明の分野）
本発明は、食物繊維組成物、ならびに食欲を抑制し、体重減少を促進し、血中グルコースレベルおよび血中コレステロールレベルを低下させるためのそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
（背景）
肥満およびメタボリックシンドロームは、２型糖尿病の発生に繋がり得る状態であり、ますます一般的になってきた。そのような状態は、細胞のインシュリン抵抗性が増大することによることが見出された。従来、糖尿病状態は、血糖を調節するためにインシュリン注射および種々の薬剤を用いて管理されている。しかしながら、食餌および体重減少が、糖尿病と関連づけられる多くの代謝異常を矯正するのに主要な役割を果たしている（非特許文献１）。高い血糖上昇指数を有する食料の高摂取は、過食および肥満をもたらすことが知られている（非特許文献２）。したがって、糖尿病状態ならびに体重減少の管理に使用される薬剤はいずれも血糖上昇指数が低いことが好ましい。最も好ましいのは、そのような薬剤が食品の血糖上昇指数を低下させる場合である。
【０００３】
炭水化物摂取の低減もまた、糖尿病状態の管理の成功に必要とされる。食餌カウンセリングは有用であるが、糖尿病患者は、低血糖の状態をより頻繁に経験するにつれ、より大きな食欲を経験する（非特許文献３）。更に、糖尿病患者における血中グルコースレベルを低下させる療法は、体重増加という望ましくない副作用としばしば関連づけられる（非特許文献４）。可溶性繊維の多い食餌は、インシュリン感受性の上昇により糖尿病の危険性を低下させ得ることが報告された（非特許文献５）。これは、血糖調節における食物繊維の果たし得る役割に起因し得る。高粘度の食事は、低粘度の食事と比較して、より大きな満腹感を生じさせることも報告された（非特許文献６）。
【非特許文献１】Ｙｉｐら、２００１年、Ｏｂｅｓｉｔｙ　Ｒｅｓ．、９：３４１Ｓ－３４７Ｓ
【非特許文献２】Ｌｕｄｗｉｇら、１９９９年、Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ、１０３（３）：Ｅ２６
【非特許文献３】Ｓｔｒａｃｈａｎら、２００４年、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｂｅｈａｖ．、８０（５）：６７５－８２
【非特許文献４】Ｓｃｈｕｌｔｅｓら、２００３年、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂｏｌ．、８８（３）：１１３３－４１
【非特許文献５】Ｙｌｏｎｅｎら、２００３年、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ、２６：１９７９－８５
【非特許文献６】Ｍａｒｃｉａｎｉら、２００１年、Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ．Ｌｉｖｅｒ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．、２８０：Ｇ１２２７－３３
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
したがって、血糖レベルを低下させ、飽満感を促進することによって糖尿病状態の管理を助ける食物繊維組成物の必要性がある。本発明は、この必要性およびその他に取り組む。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明は、例えば、以下を提供する：
（項目１）
約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物、なら

びに少なくとも１種の脂質またはその混合物を含む食物繊維組成物であって、該脂質またはその混合物が、該食物繊維組成物全体の少なくとも２０％　ｗ／ｗを構成する、食物繊維組成物。
（項目２）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、胃条件下で１５分後に少なくとも２，０００センチポアズの粘度を有する、食物繊維組成物。
（項目３）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、胃条件下で１５分後に少なくとも１０，０００センチポアズの粘度を有する、食物繊維組成物。
（項目４）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物が、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物繊維組成物。
（項目５）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物が、約６０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物繊維組成物。
（項目６）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物が、約６０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約９％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物繊維組成物。
（項目７）
　項目６に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物が、約７０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１３％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物繊維組成物。
（項目８）
　項目６に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物が、約７０％のグルコマンナン、約１７％（ｗ／ｗ）のキサンタン、および約１３％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食物繊維組成物。
（項目９）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、上記脂質またはその混合物が、中鎖トリグリセリドを含む、食物繊維組成物。
（項目１０）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、上記脂質またはその混合物が食用油を含む、食物繊維組成物。
（項目１１）
　項目１０に記載の食物繊維組成物であって、上記食用油が、ダイズ油、パーム核油、魚油、キャノーラ油、またはこれらの混合物からなる群から選択される、食物繊維組成物。
（項目１２）
　項目９に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物（ＶＦＢ）および上記中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）を、約３０：７０（ｗ／ｗ　ＶＦＢ：ＭＣＴ）～約８０：２０（ｗ／ｗ　ＶＦＢ：ＭＣＴ）の比で含む、食物繊維組成物。
（項目１３）
　項目１に記載の食物繊維組成物であって、外側のソフトゼラチンカプセルをさらに含む、食物繊維組成物。
（項目１４）
　項目１３に記載の食物繊維組成物であって、上記外側のソフトゲルカプセルが、ゼラチン、グリセリン、および水の組み合わせを含む、食物繊維組成物。
（項目１５）
　（ａ）グルコマンナン、キサンタンガム、およびアルギナートを含む繊維混合物、なら

びに
（ｂ）少なくとも１種の脂質またはその混合物
を含む食物繊維組成物であって、該繊維混合物および少なくとも１種の脂質が、胃条件に暴露されて５分後に該食物繊維組成物が約１～約３，５００センチポアズの水中粘度、および１５分以内に少なくとも５倍の粘度の増大を示すことを可能にするのに十分な量でそれぞれ存在する、食物繊維組成物。
（項目１６）
項目１５に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物が、約５０％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナンを含む、食物繊維組成物。
（項目１７）
項目１５に記載の食物繊維組成物であって、上記繊維混合物および少なくとも１種の脂質が、胃条件で５分後に該組成物が約１～約３，５００センチポアズの水中粘度、および１５分後に少なくとも２０，０００センチポアズの粘度を示すことを可能にするのに十分な量でそれぞれ存在する、食物繊維組成物。
（項目１８）
項目１５に記載の食物繊維組成物であって、ゼラチン、グリセリン、および水の組み合わせを含む外側のソフトゲルカプセルをさらに含む、食物繊維組成物。
（項目１９）
食品の有効炭水化物５０ｇ当たり２．５ｇ～７．５ｇの、繊維混合物を含む組成物を含む食品であって、該繊維混合物が、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食品。
（項目２０）
項目１９に記載の食品であって、固形食である、食品。
（項目２１）
項目２０に記載の食品であって、穀物を含む、食品。
（項目２２）
項目２１に記載の食品であって、米、シリアル、グラノーラ、オートミール、焼いた食品、およびパスタからなる群から選択される、食品。
（項目２３）
項目２０に記載の食品であって、家禽肉、牛肉、豚肉、および魚肉からなる群から選択される肉を含む、食品。
（項目２４）
項目１９に記載の食品であって、乳、ヨーグルト、チーズ、バター、マーガリン、およびアイスクリームからなる群から選択される乳製品である、食品。
（項目２５）
項目１９に記載の食品であって、食事代替飲料、スムージー、栄養補助食品、スープ、およびジュースからなる群から選択される流動体または半流動体である、食品。
（項目２６）
項目１９に記載の食品であって、上記繊維混合物が、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約９％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食品。
（項目２７）
項目１９に記載の食品であって、上記繊維混合物が、約６０％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、食品。
（項目２８）
項目１９に記載の食品であって、上記組成物が、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む、食品。
（項目２９）

食品の血糖上昇指数を低下させるための方法であって、該方法は、該食品の血糖上昇指数を、少なくとも５血糖上昇指数単位だけ低下させるのに有効な量で食物繊維混合物を含む組成物を、消費前に該食品に加える工程を包含し、該繊維混合物が、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、方法。

（項目３０）

項目２９に記載の方法であって、上記組成物を焼いて上記食品にする、方法。

（項目３１）

項目２９に記載の方法であって、上記組成物を、消費前に上記食品と混合する、方法。

（項目３２）

項目２９に記載の方法であって、上記組成物を、消費前に、上記食品上に散在させる、方法。

（項目３３）

項目２９に記載の方法であって、上記食品が、米、シリアル、グラノーラ、焼いた食品、パスタ、および肉からなる群から選択される固形食品である、方法。

（項目３４）

項目２９に記載の方法であって、上記食品が、乳、ヨーグルト、チーズ、バター、マーガリン、およびアイスクリームからなる群から選択される乳製品である、方法。

（項目３５）

項目２９に記載の方法であって、上記食品に加えられる上記組成物の量が、該食品の有効炭水化物５０ｇ当たり組成物２．５ｇ～７．５ｇの範囲である、方法。

（項目３６）

項目２９に記載の方法であって、上記組成物が、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む、方法。

（項目３７）

血糖の不安定性を低減する必要のある被験体における、血糖の不安定性の低減方法であって、該方法は、その必要のある該被験体に、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む組成物を投与する工程を包含する、方法。

（項目３８）

項目３７に記載の方法であって、上記組成物が、１日当たり５．０ｇ～１５．０ｇの量で上記被験体に投与される、方法。

（項目３９）

項目３７に記載の方法であって、上記組成物が、上記被験体に少なくとも４週間投与される、方法。

（項目４０）

項目３７に記載の方法であって、上記血糖の不安定性を低減する必要のある被験体が、過体重の被験体、肥満であるが糖尿病ではない被験体、およびＩＩ型糖尿病の被験体からなる群から選択されるヒト被験体である、方法。

（項目４１）

項目３７に記載の方法であって、上記繊維混合物が、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約９％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、方法。

（項目４２）

項目３７に記載の方法であって、上記繊維混合物が、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約９％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む、方法。

（項目４３）

項目３７に記載の方法であって、上記組成物が、少なくとも１種の脂質またはその混合物をさらに含み、該脂質またはその混合物が、食物繊維組成物全体の少なくとも２０％

ｗ／ｗを構成する、方法。
（項目４４）
項目３７に記載の方法であって、上記組成物が、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む、方法。
（項目４５）
被験体における血糖の不安定性の低減方法であって、該方法は：
（ａ）該被験体のベースラインの血糖の不安定性を求めるために、連続的グルコースモニタリングシステムを用いて、指定された時間、該被験体を測定する工程と、
（ｂ）約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む有効投与量の組成物を、工程（ａ）において測定されたベースラインの血糖の不安定性と比較して、該被験体の血糖の不安定性を低減するのに有効な期間、該被験体に投与する工程と、
を含む方法。
（項目４６）
項目４５に記載の方法であって、上記被験体が、連続的グルコースモニタリングシステムを用いて少なくとも２４時間測定される、方法。
（項目４７）
項目４５に記載の方法であって、上記被験体が、１日当たり５．０ｇ～１５．０ｇの上記組成物の投与量で、少なくとも４週間処置される、方法。
（項目４８）
項目４５に記載の方法であって、上記被験体が、１２０ｍｍｏｌ／Ｌを超えるピークグルコースレベルを伴うベースラインの血糖の不安定性を有する、糖尿病ではない過体重または肥満の被験体であり、上記繊維混合物を用いた処置が、上記血糖の不安定性を１２０ｍｍｏｌ／Ｌ未満のピークグルコースレベルに低減する、方法。
（項目４９）
項目４５に記載の方法であって、上記被験体が、２２０ｍｍｏｌ／Ｌを超えるピークグルコースレベルを伴うベースラインの血糖の不安定性を有する、糖尿病かつ肥満である被験体であり、上記繊維混合物を用いた処置が、上記血糖の不安定性を２２０ｍｍｏｌ／Ｌ未満のピークグルコースレベルに低減する、方法。
（項目５０）
項目４５に記載の方法であって、上記組成物が、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む、方法。
（項目５１）
食物繊維組成物の製造方法であって、該方法は：
（ａ）約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを混合する工程と、
（ｂ）約２０％～約７０％の脂質またはその混合物を加え、混合して、該食物繊維組成物を生成する工程と
を含む方法。
（項目５２）
項目５１に記載の方法であって、工程（ｂ）の前に工程（ａ）の上記混合物を顆粒化する工程をさらに含む、方法。
（項目５３）
項目５１または項目５２に記載の方法によって製造される食物繊維組成物。
（要旨）
本発明の一局面は、食物繊維組成物を提供する。典型的に、この食物繊維組成物は、所望の粘度を生じさせるための有効量のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、胃条件下で１５分後に少なくとも２０００センチポアズの粘度を有する。一部の実施形態において、上記食物繊維組

成物は、腸条件下で１５分後に少なくとも１０，０００センチポアズの粘度を有する。上記食物繊維組成物の一部の実施形態は、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガムおよび約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【０００６】

一部の実施形態において、本発明は、哺乳動物被験体において、約１センチポアズ～約３０００センチポアズの初期粘度を生じさせ、摂食後１５分以内に少なくとも３倍の粘度上昇を生じさせるために有効な量のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む食物繊維組成物を提供する。

【０００７】

一部の実施形態において、本発明は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む有効量の食物繊維組成物を含む食品を提供する。典型的な食品としては、栄養補助食品および代替食品（ｍｅａｌ　ｒｅｐｌａｃｅｍｅｎｔ）が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、上記食品は、約２％～約１０％（ｗ／ｗ）の食物繊維組成物を含み、この食物繊維組成物は、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガムおよび約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【０００８】

本発明の別の局面は、食物繊維組成物を調製するための方法を提供する。一部の実施形態において、上記方法は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを合わせて有効量のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む食物繊維組成物を提供する工程を包含する。一部の実施形態において、上記方法は、食物繊維組成物を顆粒化する工程を更に包含する。本発明の方法に従って調製される食物繊維組成物は、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガムおよび約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含み得る。一部の実施形態において、食物繊維組成物を調製するための上記方法は、上記組成物を顆粒化する工程を包含する。

【０００９】

別の局面において、本発明は、グルコマンナンを含む食物繊維組成物の初期粘度を低下させる方法を提供し、この方法は、食物繊維組成物を顆粒化する工程を包含する。

【００１０】

別の局面において、本発明は、グルコマンナンおよびキサンタンガムを含む食物繊維組成物の初期粘度を低下させる方法を提供し、この方法は、有効量のアルギナートを上記組成物に加える工程を包含する。

【００１１】

本発明の更なる局面は、哺乳動物において、飽満を促進するか、体重減少を促進するか、血中グルコースレベルを低下させるか、または血中コレステロールレベルを低下させる方法を提供する。一部の実施形態において、上記方法は、哺乳動物において、飽満を促進するか、体重減少を促進するか、血中グルコースレベルを低下させるか、または血中コレステロールレベルを低下させるのに有効な量の食物繊維組成物を哺乳動物に投与する工程を包含し、この食物繊維組成物は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。これらの方法に従って投与される食物繊維組成物は、約４８％と約７０％（ｗ／ｗ）との間のグルコマンナン、約１１％と約１３％（ｗ／ｗ）との間のキサンタンガムおよび約９％と約１７％（ｗ／ｗ）との間のアルギナートを含み得る。

【００１２】

別の局面において、本発明は、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物、ならびに少なくとも１種の脂質またはその混合物を含む食物繊維組成物であって、この脂質またはその混合物が、食物繊維組成物全体の少なくとも２０％を構成する食物繊維組成物を提供する。一部の実施形態において、この組成物は、約５

０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む。一部の実施形態において、この組成物は、約６０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む。一部の実施形態において、この組成物は、約６０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約９％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む。一実施形態では、この組成物は、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む。

【００１３】

別の局面において、本発明は、（ａ）グルコマンナン、キサンタンガム、およびアルギナートを含む繊維混合物、および（ｂ）少なくとも１種の脂質またはその混合物を含む食物繊維組成物を提供し、この繊維混合物および少なくとも１つの脂質は、胃条件に暴露されて５分後にこの食物繊維組成物が約１～約３，５００センチポアズの水中粘度、および１５分以内に少なくとも５倍の粘度の増大を示すことを可能にするのに十分な量でそれぞれ存在する。一部の実施形態において、組成物は、約５０％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナンを含む繊維混合物を含む。一実施形態では、この組成物は、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む。

【００１４】

別の局面において、本発明は、この食品の有効炭水化物５０ｇ当たり２．５～７．５ｇの、繊維混合物を含む組成物を含む食品を提供し、この繊維混合物が約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。一部の実施形態において、この組成物は、約６０％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む。一部の実施形態において、この組成物は、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約９％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む。一実施形態では、この組成物は、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む。

【００１５】

さらに別の局面において、本発明は、食品の血糖上昇指数を低下させるための方法を提供し、この方法は、食品の血糖上昇指数を、少なくとも５血糖上昇指数単位だけ低下させるのに有効な量で食物繊維混合物を含む組成物を、消費前に食品に加える工程を包含し、この繊維混合物が、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。一実施形態では、この組成物は、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む。

【００１６】

別の局面において、本発明は、血糖の不安定性（ｇｌｙｃｅｍｉｃ　ｖｏｌａｔｉｌｉｔｙ）を低減する必要のある被験体における、血糖の不安定性の低減方法を提供し、この方法は、その必要のある被験体に、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む組成物を投与する工程を包含する。一部の実施形態において、この組成物は、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約９％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を含む。一実施形態では、この組成物は、約４０メッシュ～約６０メッシュのサイズ範囲の顆粒を含む。一部の実施形態において、本発明のこの局面は、（ａ）被験体のベースラインの血糖の不安定性を求めるために、連続的グルコースモニタリングシステムを用いて、指定された時間、被験体を測定する工程と、（ｂ）約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約

５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む有効投与量の繊維混合物を、工程（ａ）において測定されたベースラインの血糖の不安定性と比較して、被験体の血糖の不安定性を低減するのに有効な期間、被験体に投与する工程とを含む。

【００１７】

別の局面において、本発明は、食物繊維組成物の製造方法を提供し、この方法は、（ａ）約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを混合する工程と、（ｂ）約２０％～約７０％の脂質またはその混合物を加え、混合して、食物繊維組成物を生成する工程とを包含する。一部の実施形態において、この方法は、工程（ｂ）の前に、工程（ａ）の混合物を顆粒化する工程をさらに包含する。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】図１は、実施例２に記載するように、異なる可溶性繊維源および粘性繊維混合物（ＶＦＢ）の、５０ｇ経口グルコース負荷への血糖応答に対する効果を図示している。

【図２Ａ】図２Ａは、実施例２に記載するように、ＶＦＢクッキーを含む試験朝食が与えられた被験体における、０週目および３週目の、各食事および就寝前の軽食の前の主観的食欲評価の比較を提供する。データは、平均±ＳＤとして表される。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【図２Ｂ】図２Ｂは、実施例２に記載するように、コントロール朝食が与えられた被験体における、０週目および３週目の、各食事および就寝前の軽食の前の主観的食欲評価の比較を提供する。データは、平均±ＳＤとして表される。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【図３Ａ】図３Ａは、実施例２に記載するように、コントロール朝食が与えられた被験体および試験朝食が与えられた被験体における、この調査の開始時に測定した場合の急性食後グルコース応答をグラフにより図示している。

【図３Ｂ】図３Ｂは、実施例２に記載するように、コントロール朝食が与えられた被験体および試験朝食が与えられた被験体における、この調査の３週間目に測定した場合の急性食後グルコース応答をグラフにより図示している。

【図３Ｃ】図３Ｃは、実施例２に記載するように、コントロール朝食が与えられた被験体および試験朝食が与えられた被験体における、この調査の開始時に測定した場合の食後インシュリン応答をグラフにより図示している。

【図３Ｄ】図３Ｄは、実施例２に記載するように、コントロール朝食が与えられた被験体および試験朝食が与えられた被験体における、この調査の３週間目に測定した場合の食後インシュリン応答をグラフにより図示している。

【図４】図４は、実施例２に記載するように、０週目および３週目の食後グルコース応答についての曲線下面積を、コントロールおよびＶＦＢについて示している。データポイントは全て、平均±ＳＤである。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【図５】図５は、実施例２に記載するように、０週目および３週目の食後インシュリン応答についての曲線下面積を、コントロールおよびＶＦＢについて示している。データポイントは全て、平均±ＳＤである。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【図６】図６は、実施例２に記載するように、３週間にわたり試験朝食を消費した被験体における体脂肪率（％）の変化を、コントロール朝食を消費した被験体と比較して、グラフにより図示している。

【図７】図７は、実施例８に記載するように、蒸留水中の種々の繊維混合物の時間経過による粘度プロフィールをグラフにより図示している。

【図８】図８は、実施例８に記載するように、胃条件下の種々の繊維混合物の時間経過による粘度プロフィールをグラフにより図示している。

【図９】図９は、実施例８に記載するように、腸条件下の種々の繊維混合物の時間経過による粘度プロフィールをグラフにより図示している。

【図１０】図１０Ａは、実施例１１に記述される、固形食（白パン）、白パンおよびＶＦ

Ｂ１００、または白パンおよびＶＦＢ３００で複数の被験体を処置した後の、血中グルコースの漸進的変化をグラフで示す図である。図１０Ｂは、実施例１１に記述される、図１０Ａで示したパン治療薬で複数の被験体を処置した後の、食後血中グルコースの増分曲線下面積（ｉｎｃｒｅｍｅｎｔａｌ　ａｒｅａ　ｕｎｄｅｒ　ｔｈｅ　ｃｕｒｖｅ）（ＩＡＵＣ）をグラフで示す図である。

【図１１】図１１Ａは、実施例１１に記述される、グルコース飲料コントロール、グルコース飲料およびＶＦＢ１００、またはグルコース飲料およびＶＦＢ３００で複数の被験体を処置した後の、血中グルコースの漸進的変化をグラフで示す図である。図１１Ｂは、実施例１１に記述される、図１１Ａで示したグルコース飲料処置で複数の被験体を処置した後の、食後血中グルコースの増分曲線下面積（ＩＡＵＣ）をグラフで示す図である。

【図１２】実施例１２に記述される、グルコース飲料、または漸増用量（２．５、５．０、７．５ｇ）のＶＦＢを含有する白パンで消費した後の、血糖上昇指数（ＧＩ）の変化をグラフで示す図である。

【図１３】平均±ＳＥＭで表した、有効炭水化物約５０ｇ当たりＶＦＢを５．０ｇ含む、または含まない各試験食ごとの血糖上昇指数を、グラフで示す図である。図１３に示されるように、ＶＦＢをコーンフレーク、米、ターキーディナー（Ｔｕｒｋｅｙ　Ｄｉｎｎｅｒ）、またはヨーグルトに添加することにより、食事のＧＩがそれぞれ２６％、４５％、２４％、および９％低下した。実施例１３に記述される、ＶＦＢを添加したときのコーンフレークおよび米の食事のＧＩで観察されたパーセントの低下は、統計的に有意であった（ｐ＜０．０００００１）。

【図１４】平均±ＳＥＭで表した、ＶＦＢを含む、または含まない各試験食ごとの血糖上昇指数を、グラフで示す図である。図１４に示されるように、ＶＦＢを添加すると、全てのグラノーラの血糖上昇指数が低下し、実施例１４に記述されるように、使用したグラノーラの種類とは無関係に、統計的に有意な低下が観察された（ｐ＜０．０００１）。

【図１５】２４時間にわたり、肥満でも糖尿病でもない被験体の通常の血糖の不安定性を測定する、代表的な連続的グルコースモニタリングシステム（ＣＧＭＳ）グラフを示す。

【図１６Ａ】ＶＦＢで処置する前に２４時間にわたり測定された、肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＩＤ：１０）のＣＧＭＳグラフを示す（ベースライン）。

【図１６Ｂ】ＶＦＢを５週間消化した後の（１０～１５ｇ／日）、図１６Ａに示される被験体（ＩＤ：１０）のＣＧＭＳグラフを示す。

【図１７Ａ】ＶＦＢで処置する前に、２４時間にわたり測定された、糖尿病ではない被験体（ＩＤ：９０）のＣＧＭＳグラフを示す（ベースライン）。

【図１７Ｂ】ＶＦＢを５週間消化した後の（１０～１５ｇ／日）、図１７Ａに示されるものと同じ被験体（ＩＤ：９０）のＣＧＭＳグラフを示す。

【図１８Ａ】ＶＦＢで処置する前に、２４時間にわたり測定された、糖尿病ではない被験体（ＩＤ：２０）のＣＧＭＳグラフを示す（ベースライン）。

【図１８Ｂ】ＶＦＢを５週間消化した後の（１０～１５ｇ／日）、図１８Ａに示されるものと同じ被験体（ＩＤ：２０）のＣＧＭＳグラフを示す。

【図１９Ａ】低血糖上昇指数食で処置する前の、肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＩＤ：１０９８）の２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す（ベースライン）。

【図１９Ｂ】低血糖上昇指数食を６カ月間与えた後の、（図１９Ａに示されるものと同じ肥満であるが糖尿病ではない被験体の）２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す。

【図１９Ｃ】低血糖上昇指数食で処置する前の糖尿病ではない被験体（ＩＤ：１１４６）の、２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す（ベースライン）。

【図１９Ｄ】低血糖上昇指数食を６カ月間与えた後の、（図１９Ｃに示されるものと同じ肥満であるが糖尿病ではない被験体の）２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す。

【図２０Ａ】ＶＦＢで処置する前の、インシュリンを受けている肥満かつ糖尿病である被験体（ＩＤ：６０）の２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す。

【図２０Ｂ】４週間ＶＦＢで処置した後の（１０～１５ｇ／日）、図２０Ａに示されるものと同じ糖尿病の被験体の２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す。

【発明を実施するための形態】
【００１９】
本発明の前記局面および多くの附帯利益は、以下の詳細な説明を参照してより良く把握され、添付図面と関連させて理解される場合、より容易に認識される。
【００２０】
（詳細な説明）
一局面において、本発明は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む食物繊維組成物を提供する。本明細書中で使用される場合、「グルコマンナン」は、β－（１，４）結合Ｄ－マンノース残基とβ－（１，４）結合Ｄ－グルコース残基とを約３：１の比率で含み、更に種々のα結合ガラクトース末端基を含む、水溶性食物繊維をいう。グルコマンナンは、最も一般的には、コンニャクの根（Ａｍｏｒｐｈｏｐｈａｌｌｕｓ ｋｏｎｊａｃ）から単離されるが、他の植物源からも単離され得る。市販されているグルコマンナンは、代表的に最大約１０％（ｗ／ｗ）の水を含む。「キサンタンガム」は、グルコース、マンノース、グルクロン酸カリウムまたはグルクロン酸ナトリウム、アセテート、ピルベートを含む複合多糖類をいう。市販されているキサンタンガムは、代表的に最大約１３％（ｗ／ｗ）の水を含む。「アルギナート」は、マンヌロン酸およびグルロン酸の混合重合体をいう。市販されているアルギン酸ナトリウムは、代表的に最大約１５％（ｗ／ｗ）の水を含む。
【００２１】
本発明の食物繊維組成物は、有効量のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。本明細書中で使用される場合、「有効量」は、所望の粘度を生じさせる量をいう。有効量のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートは、合わせた場合に所望の粘度を生じさせるこれらの成分の各々の比例した量である。食物繊維組成物の有効量は、摂取された場合に所望の粘度を生じさせる組成物量である。食物組成物中のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートの割合は、一般的に、口当たりの良い初期粘度を有するが、１５分～６０分間にわたって粘度を実質的に上昇させ、胃条件下または腸条件下で粘度を維持するかまたは上昇させる繊維混合物を生じさせるように選択される。本明細書中で使用される場合、用語「口当たりの良い初期粘度」は、約１センチポアズ～約３０００センチポアズのある範囲の粘度をいう。約３０００センチポアズよりも大きな粘度を有する液体は、摂取するのが困難であり、したがって、口当たりが良くないと考えられる。本明細書中で使用される場合、「初期粘度」は、約４℃と約２５℃との間（例えば、約１６℃と２５℃との間）の温度または同等な条件での、１００倍（ｗ／ｗ）過剰な水中の食物組成物の粘度をいう。「胃条件下の粘度」は、約１６℃と約２５℃との間の温度または同等な条件での、７０倍（ｗ／ｗ）過剰な胃液体中の食物組成物の粘度をいう。「胃液体」は、７．０ｍＬのＨＣｌおよび全体を１００ｍＬとするのに十分な水に２．０ｇのＮａＣｌと３．２ｇのペプシンとを溶解することにより作製される約１．２のｐＨを有する溶液をいう（米国薬局方参照）。胃条件は、１０滴のリン酸を２００ｇの蒸留水に加えることにより模擬され得る。「腸条件下の粘度」は、約１６℃と約２５℃との間の温度または同等な条件での、７０倍（ｗ／ｗ）過剰な模擬腸液体中の食物組成物の粘度をいう。「模擬腸液体」は、以下の通りに作製される約７．５と約８．０との間のｐＨを有する溶液をいう：６．８ｇの一塩基リン酸カリウムを２５０ｍＬの水に溶解し、混合する。１９０ｍＬの０．２Ｎ ＮａＯＨと４００ｍＬの水とを加える。これに続いて、１０．０ｇのパンクレアチンを加え、混合し、０．２Ｎ ＮａＯＨを用いてこの溶液のｐＨを７．５±０．１に調整し、水で希釈して１０００ｍＬにする（米国薬局方参照）。
【００２２】
一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、約１センチポアズ（ｃｐｓ）と約３０００ｃｐｓとの間（例えば、約２００ｃｐｓ～約１０００ｃｐｓまたは約４００ｃｐｓ～約１０００ｃｐｓ）の初期粘度を有する。一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、胃条件下で約３０分後に、約６００ｃｐｓと約５０００ｃｐｓとの間（例えば、約１０００ｃｐｓ～約５０００ｃｐｓまたは約１０００ｃｐｓ～約３０００ｃｐｓ）の粘度

を有する。一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、腸条件下で約３０分後に、約１５００ｃｐｓと約８０００ｃｐｓとの間（例えば、約２０００ｃｐｓ～約６０００ｃｐｓまたは約２５００ｃｐｓ～約６０００ｃｐｓ）の粘度を有する。一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、約１センチポアズ～約３０００センチポアズの初期粘度を生じさせ、実施例１に記載するように、哺乳動物被験体による摂食後１５分以内に、少なくとも３倍の粘度上昇を生じさせるための有効量のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。

【００２３】

上記食物繊維組成物中のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートの割合は、グルコマンナンが約４８％～約９０％（例えば、約６０％～約８０％、または約６０％～約９０％、または６５％～約７５％、または約５０％～約８０％、または約５０％～約７０％、または約７０％）、キサンタンガムが約５％～約２０％（例えば、約１０％～約２０％、または約１１％～約１３％、または約１３％～約１７％、または約１３％、または約１７％）、そして、アルギナートが約５％～約３０％（例えば、約１０％～約２０％、または約１３％～約１７％、または約１３％、または約１７％）であり得る。一部の実施形態において、食物組成物中のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートの割合は、実施例１および８に記載するように、グルコマンナンが約７０％、キサンタンガムが約１３％～約１７％、そして、アルギナートが約１３％～約１７％である。

【００２４】

一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、顆粒化される。本明細書中で使用される場合、「顆粒化」は、小さな粒子を集めてより大きく恒久的な凝集体にする任意の造粒プロセスをいう。顆粒化は、混合装置での攪拌によるか、圧縮、押し出し成形または球状化により達成され得る。食物繊維組成物は、種々のメッシュサイズを用いて顆粒化され得る。用語「メッシュ」は、規定された大きさの穴を有する篩を通過する能力により決定される粒子サイズをいう。本明細書中で使用されるメッシュサイズは、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｓ’Ｈａｎｄｂｏｏｋ（第５版、Ｐｅｒｒｙ ＆ Ｃｈｉｌｔｏｎ編著）の表２１－１２に提示されるような、Ｔｙｌｅｒ相当量（Ｔｙｌｅｒ ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ）である。実施例１に示すように、食物繊維組成物の顆粒化が大きいほど（すなわち、メッシュサイズが小さいほど）、所望の粘度が達成されるのに長い時間を費やす。一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、顆粒化された物質をそれらの粒径により分け、次いで粒径で分けられた顆粒を所望の粘度プロフィールを与えるように再び組み合わせることにより、組み合わせたメッシュサイズを用いて顆粒化される。例えば、３０～６０の組み合わせメッシュサイズは、３０メッシュ（約６００ミクロン）の顆粒と、約４０メッシュ（約４００ミクロン）の顆粒と、約６０メッシュ（２５０ミクロン）の顆粒とを組み合わせることにより得られる。

【００２５】

本発明の食物繊維組成物は、経口組成物の製造に関する当該技術分野において公知の任意の方法に従って、経口使用に適した形態で調製される。例えば、上記食物繊維組成物は、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性懸濁剤もしくは油性懸濁剤、散布可能／調剤可能粉末もしくは顆粒剤（例えば、食品上に振り掛け得る粉末および顆粒剤）、乳剤、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤もしくは腸用処方物、または徐放性組成物として調製され得る。経口消費用には、上記食物組成物は、食物または飲料に加えられ得る。例えば、粉末形態の食物組成物は、経口摂取可能な液体と混合されて水性飲料を形成し得、または焼く前のクッキー生地と混合され得る。典型的な食物繊維組成物の処方物は、１カプセルに約５００ｍｇの食物繊維組成物を含む、硬ゼラチンカプセル剤である。

【００２６】

本発明の食物繊維組成物は、更なる成分を更に含み得る。例えば、上記食物繊維組成物は、ステアリン酸マグネシウム、米粉、キシリトール、レシチン、中鎖トリグリセリド、香料、ステビアおよび／またはシロイド（ｓｙｌｏｉｄ）シリカを更に含み得る。典型的

な食物組成物は、約４８％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１１％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、約９％（ｗ／ｗ）のアルギナート、約３１％（ｗ／ｗ）の米粉、および約１％（ｗ／ｗ）のステアリン酸マグネシウムを含む。典型的な食物繊維組成物は、実施例１、４および５に記載される。

【００２７】

一部の実施形態において、上記食物繊維組成物は、クワの抽出物を含み得る。クワの葉は、低血糖症に対する治療効果を有することが示された（例えば、Ｃｌｉｎ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ　３１４（１－２）：４７－５３参照）。したがって、クワの抽出物の添加は、血糖レベルの調節における食物繊維組成物の効果を高め得る。しかしながら、クワの抽出物の添加は、組成物中の食物繊維の濃度を薄め、組成物全体の粘度を低下させる。したがって、一部の実施形態において、本発明の食物繊維組成物は、クワの抽出物を含まないか、または３．５％未満のクワの抽出物を含む。

【００２８】

本発明の食物繊維組成物は、食前、食事中または食後に消費され得る。本発明の食物繊維組成物は、胃腸管中に高粘度を供給することにより空腹を制御し、満腹感を誘発する。この繊維混合物は、胃の酸性条件下でも腸のアルカリ性条件下でも高粘度を維持する。本発明の食物繊維組成物は、血中グルコースレベルを低下させることにより、糖尿病状態の管理を更に助ける。

【００２９】

本発明の別の局面は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む、有効量の食物繊維組成物を含む食品を提供する。本発明の食品は、栄養補助食品または代替食品であり得る。一部の実施形態において、上記食品は、シェークまたはスムージーとして提供される。典型的に、本発明の食品は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む、約２％～約３０％（例えば、約２％～約２０％、または約５％～約１５％、または約２％～約１０％）の食物繊維組成物を含む。典型的に、上記食品は、一食当たり、約２グラムと約１５グラムとの間（例えば、一食当たり、約３グラムと８グラムとの間、または約３グラムと約６グラムとの間）の食物繊維を含む。一部の実施形態において、本発明の食品は、実施例３および７に記載されるように、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む、約９％（ｗ／ｗ）の食物繊維組成物を含む。

【００３０】

本発明の食品は、更なる成分（例えば、タンパク質もしくはアミノ酸、炭水化物、脂質、ビタミン、ミネラルおよび補因子、天然もしくは人工の香料、色素もしくは他の着色添加剤、ならびに保存剤）を更に含み得る。用語「ビタミン」は、チアミン、リボフラビン、ニコチン酸、パントテン酸、ピリドキシン、ビオチン、葉酸、ビタミンＢ１２、リポ酸、アスコルビン酸、ビタミンＡ、ビタミンＤ、ビタミンＥおよびビタミンＫが挙げられるが、これらに限定されない。また、用語「ビタミン」には、補因子および補酵素（例えば、チアミンピロリン酸（ＴＰＰ）、フラビンモノヌクレオチド（ＦＭＭ）、フラビンアデニンジヌクレオチド（ＦＡＤ）、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ＮＡＤ）、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（ＮＡＤＰ）、コエンザイムＡ（ＣｏＡ）、ピリドキサルリン酸、ビオシチン、テトラヒドロ葉酸、コエンザイムＢ１２、リポイルリシン、１１－ｃｉｓ－レチナール、および１，２５－ジヒドロキシコレカルシフェロールを含む補酵素）も含まれる。用語「ビタミン」はまた、コリン、カルニチン、αカロチン、βカロチンおよびγカロチンを含む。用語「ミネラル」は、ヒトの食事に必要とされる無機物、金属等をいい、カルシウム、鉄、亜鉛、セレン、銅、ヨウ素、マグネシウム、リン、クロム、マンガン、カリウム等、およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。上記ミネラルは、塩、酸化物またはキレート塩の形態であり得る。

【００３１】

着色剤としては、二酸化チタンおよび食物に適した色素（例えば、ＦＤ＆Ｃ色素として公知の色素）、ならびに天然着色剤（例えば、ブドウの皮の抽出物、ビートレッド粉末（ｂｅｅｔ　ｒｅｄ　ｐｏｗｄｅｒ）、βカロチン、アナトー、カルミン、ターメリック（

ｔｕｍｅｒｉｃ）、クロロフィルおよびパプリカ）が挙げられるが、これらに限定されない。使用される着色剤の量は、色の彩度に応じ、乾燥重量で組成物全体のうち、約０．０％～約３．５％の範囲であり得る。

【００３２】

組成物中に含まれる香料は、合成香油、香料用芳香剤および／または天然油、植物、葉、花および果実からの抽出物、ならびにそれらの組み合わせより選択され得る。これらの香料としては、桂皮油、ウインターグリーン油、ペパーミント油、チョウジ油、月桂樹油、アニス油、ユーカリ油、タイム油、ニオイヒバ油、ニクズク油、セージ油、柑橘類果実（レモンおよびオレンジを含むが、これらに限定されない）の油、苦扁桃油およびカッシア油が挙げられるが、これらに限定されない。適切な香料としては、バニラ、チョコレート、モカ、コーヒー、アイスクリーム、柑橘類（レモン、オレンジ、ブドウ、ライムおよびグレープフルーツを含む）、リンゴ、西洋ナシ、モモ、マンゴー、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップルおよびアプリコットが挙げられるが、これらに限定されない。香料の量は、多数の要因（望ましい感覚器刺激効果を含む）に依存し得る。香料は、組成物の乾燥重量を基準として、約０％～約１０．０％の乾燥重量の範囲で存在し得る。典型的な本発明の食品は、実施例２、３および７に提供される。

【００３３】

一部の実施形態において、本発明の食品は、ビルベリーの抽出物、ルテインおよび／またはタウリンを含まない。本発明の一部の実施形態は、２８ｇ未満のホエイタンパク質または８．９ｇ未満のフルクトースを含む食品を提供する。本発明の一部の実施形態は、０．９ｇより多くの中鎖トリグリセリドを含む食品を提供する。

【００３４】

更なる局面において、本発明は、食物繊維組成物を調製するための方法および食物繊維組成物を含む食品を調製する方法を提供する。一部の実施形態において、上記食物繊維組成物を調製する方法は、約１センチポアズ～約３０００センチポアズの初期粘度を生じさせ、摂食後１５分以内に少なくとも３倍の粘度の増大を生じさせるための、有効量のグルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを合わせる工程を包含する。一部の実施形態において、上記食物繊維組成物を調製する方法は、食物繊維組成物を顆粒化する工程を更に包含する。

【００３５】

一部の実施形態において、上記食物繊維組成物を含む食品を調製する方法は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む有効量の食物繊維組成物を食品に加える工程を包含する。本発明の食品は、一日に一回または数回、消費され得る。

【００３６】

別の局面において、本発明は、グルコマンナンを含む食物繊維組成物の初期粘度を低減する方法を提供する。一部の実施形態において、上記方法は、グルコマンナンを含む食物繊維組成物を顆粒化して、低減させた粘度を有する組成物を生成する工程を包含する。一部の実施形態において、上記食物繊維は、キサンタンガムおよび／またはアルギナートを更に含む。一部の実施形態において、上記方法は、組成物の初期粘度を低減させながらも、時間の経過により（例えば、約１２０分間後に）組成物の粘度を増大させるのに有効な量のアルギナートを、グルコマンナンを含む組成物に加える工程を包含する。

【００３７】

本発明の更に別の局面は、哺乳動物において、飽満を促進する、体重減少を促進する、血中グルコースレベルを低下させる、または血中コレステロールレベルを低下させるための方法を提供する。一部の実施形態において、上記方法は、哺乳動物において飽満を促進するのに有効な量の食物繊維組成物を哺乳動物に投与する工程を包含し、この食物繊維組成物は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。一部の実施形態において、上記方法は、哺乳動物において体重減少を促進するのに有効な量の食物繊維組成物を哺乳動物に投与する工程を包含し、この食物繊維組成物は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。一部の実施形態において、上記方法は、哺乳動物に

おいて血中グルコースレベルを低下させるのに有効な量の食物繊維組成物を哺乳動物に投与する工程を包含し、この食物繊維組成物は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。一部の実施形態において、上記方法は、哺乳動物において血中コレステロールレベルを低下させるのに有効な量の食物繊維組成物を哺乳動物に投与する工程を包含し、この食物繊維組成物は、グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートを含む。

【００３８】

本発明の方法における使用のための典型的な食物繊維組成物は、上述の通りである。食物繊維組成物は、任意の形態で投与され得る。例えば、それらの食物繊維組成物は、カプセル剤として投与され得るか、または食品に含めて投与され得る。

【００３９】

典型的な本発明の方法は、実施例２および３に記載されている。実施例２および３に示されるように、本発明の方法は、インシュリン感受性の顕著な増大を生じさせ、体脂肪を減少させ、そして飽満および体重減少を促進する。

【００４０】

別の局面において、本発明は、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物、ならびに少なくとも１種の脂質またはその混合物を含む食物繊維組成物であって、この脂質またはその混合物が、食物繊維組成物の少なくとも２０％ｗ／ｗを構成する食物繊維組成物を提供する。

【００４１】

実施例９および１０、ならびに表２８～３１に記載されているように、本発明の種々の実施形態の食物繊維組成物への脂質またはその混合物の添加は、水中での繊維混合物の粘性作用を遅らせるのに有効であり、これは、被験体における経口投与の間の窒息を防止するのに有用でありながら、胃条件（消費後のインビボ条件）下で短時間内に高粘度にさせる。

【００４２】

約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物は上述されている。

【００４３】

本発明のこの実施形態によって使用される場合、脂質は、アルコールに溶解するが、水に溶解しない物質（例えば、脂肪、油、またはワックス）として定義される。本明細書中で使用される場合、用語「脂肪」および「油」は、互換的に使用され、脂肪酸を含む。

【００４４】

一部の実施形態において、組成物における使用のための脂質は、乳製品の脂肪（例えば、乳脂肪、バター脂肪）、動物性脂肪（例えば、ラード）、または植物性脂肪（例えば、ヤシ油、カカオバター、もしくはパーム油）からなる群から選択される脂肪を含む。

【００４５】

一部の実施形態において、組成物における使用のための脂質は、食用油または油の混合物を含む。そのような油として、植物油（例えば、キャノーラ油、ダイズ油、パーム核油、オリーブ油、サフラワー油、ヒマワリ種子油、亜麻仁（ｆｌａｘｓｅｅｄ）（亜麻仁（ｌｉｎｓｅｅｄ））油、トウモロコシ油、綿実油、ラッカセイ油、クルミ油、扁桃油、ブドウ種子油、月見草油、ヤシ油、ルリヂサ油およびクロフサスグリ油）；海産油（例えば、魚油および魚肝油）、またはこれらの混合物が挙げられる。

【００４６】

一部の実施形態において、組成物における使用のための脂質は、中鎖トリグリセリドを含む油（例えば、ヤシ油、パーム核油およびバター、または精製形態での中鎖トリグリセリド）を含む。

【００４７】

一部の実施形態において、食物繊維組成物は、組成物全体のうち、約０．０１％～約８０％（ｗ／ｗ／）の範囲の食物繊維混合物（ＶＦＢ）の量、および２０％～約９９．９９％（ｗ／ｗ）の範囲の脂質の量を含む。例えば、ある特定の実施形態では、ＶＦＢと脂質の比は、（重量対重量比で）５：９５；１０：９０；２０：８０；３０：７０；４０：６０；５０：５０；６０：４０；７０：３０；または８０：２０を含む。

【００４８】

一部の実施形態において、食物繊維組成物における使用のための食物繊維混合物は、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【００４９】

一部の実施形態において、食物繊維組成物における使用のための食物繊維混合物は、約６０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【００５０】

一部の実施形態において、食物繊維組成物における使用のための食物繊維混合物は、約７０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１３％～約１７％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約１３％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【００５１】

一特定の実施形態では、食物繊維組成物は、５３：４７（ｗ／ｗ）の比で、７０％のグルコマンナン、１３％のキサンタンおよび１７％のアルギナートを含む食物繊維混合物（ＶＦＢ）と、中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）とを含む。

【００５２】

一部の実施形態において、食物繊維組成物は、実施例９に記載されているように、ゼラチン、グリセリン、および水の組み合わせを含む外側のソフトゼラチンカプセルをさらに含む。

【００５３】

約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物、ならびに少なくとも１種の脂質またはその混合物を含む食物繊維組成物は、本明細書に記載される方法を使用して繊維混合物を最初に生成し、続いて油（またはその混合物）を加え、繊維混合物と油を混合することによって製造され得る。食物繊維組成物の典型的な生成方法は、実施例９に記載されている。

【００５４】

本明細書中で記載されているように、種々の実施形態の食物繊維混合物は、液体または固体で食品に含めることができ、低下した血糖上昇指数の食品をもたらす。実施例１１～１４、および図１２～１４に記載されているように、食物繊維組成物の利点は、種々の種類の食物（限定することなく、食物繊維組成物と混合された飲料、グラノーラ、パン、米、ヨーグルト、コーンフレーク、シチメンチョウ、マーガリン、乳を含む）において実現される。実施例１３に記載されているように、食物繊維混合物の添加は、試験されたすべて試験食事の血糖上昇指数を低下させた。例えば、コーンフレーク、米、シチメンチョウ、またはヨーグルトへの食物繊維混合物の添加は、試験された種々の食物の口当たりの良さを低下させることなく、それぞれ２６％、４５％、２４％、および９％の、食事の血糖上昇指数の低下をもたらした。

【００５５】

前述によれば、別の局面において、本発明は、食品の有効炭水化物５０ｇ当たり２．５ｇ～７．５ｇの食物繊維混合物を含み、この食物繊維混合物は、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む食品を提供する。

【００５６】

食物繊維混合物は、任意の種類の食品（固形、流動、または半固形食品を含む）と組み

合わせられ得る。典型的な固形食品として、それだけに限らないが、穀物（例えば、米、シリアル（ホットまたはコールド））、グラノーラ、オートミール、焼いた食品（パン、クッキー、マフィン、ケーキ等）、パスタ（米または他の穀物で作製された麺類を含む）；肉（例えば、家禽肉、牛肉、豚肉、魚肉）、乳製品（例えば、乳、ヨーグルト、チーズ、アイスクリーム、バター、およびマーガリン）が挙げられるが、これらに限定されない。典型的な流動または半流動食品として、食事代替飲料、果汁、スープ（乾燥スープミックスを含む）、栄養補助食品、およびスムージーが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５７】

食物繊維混合物は、任意の適切な方法を使用して、消費前に食品に加えられ得る。例えば、食物繊維混合物は、焼いて食品にするか、食品と混合するか、食品上に散在させることができる。

【００５８】

別の局面において、本発明は、血糖の不安定性を低減する必要のある被験体における、血糖の不安定性の低減方法であって、その必要のある被験体に、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む繊維混合物を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００５９】

血糖の不安定性は、被験体において経時的に測定された場合の、血糖偏倚の頻度の増大、血糖の増減の急速な性質、および血糖の不安定性の増大としての理想的な血糖レベルを超えて費やされる時間の量（低い血糖の不安定性を有する正常な被験体と比較して）を総合したものをいう。血糖の不安定性は、市販の連続的グルコースモニタリングシステム（例えば、ＣＧＭＳ　ＭｉｎｉＭｅｄ、Ｍｅｄｔｒｏｎｉｃ，Ｉｎｃ．）を使用して測定され得る。

【００６０】

図１５に示されるように、正常なヒト被験体（肥満でも糖尿病でもない）における血中グルコースレベルは、７０ｍｍｏｌ／Ｌと１２０ｍｍｏｌ／Ｌとの間であり、血糖の不安定性は低い（２４時間にわたる平均からほんのわずかな変動）。対照的に、実施例１６で実証されるように、過体重の被験体（２５～３０のＢＭＩに基づく）、および肥満の被験体（３０を超えるＢＭＩに基づく）は、血糖の不安定性の増大を示す（正常な被験体と比較して）。図１６Ａ、１７Ａ、および１８Ａに示されるように、３つの異なる肥満の被験体のベースラインの血糖の不安定性は、１２０ｍｍｏｌ／Ｌを超えるピーク血中グルコースレベルを有する。実施例１６に記載され、図１６Ｂ、１７Ｂおよび１８Ｂに例示されるように、本発明者らは、約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む食物繊維混合物（ＶＦＢ）を用いた、増大した血糖の不安定性を有する肥満の被験体の処置は、処置前のベースラインの血糖の不安定性と比較して、肥満の被験体の血糖の不安定性を低減するのに有効であることを発見した。例えば、図１６Ｂ、図１７Ｂおよび図１８Ｂに示されるように、少なくとも４週間（例えば、少なくとも５週間または少なくとも６週間）にわたる、１日当たり５ｇ～１５ｇのＶＦＢを用いた処置後に、血糖の不安定性は低減され、ピークグルコースレベルは、１２０ｍｍｏｌ／Ｌ未満に低下した。実施例１６にさらに記載されているように、ＶＦＢは、意外にも有効であり、低血糖上昇指数飲食物より優れていることが判明した。

【００６１】

血糖の不安定性（ＧＶ）は、以下の式によって記述され得る：

【００６２】

【数１】

$$Gv_1 = \sum_{1 \sim i} \left| \frac{B_i - B_{i-1}}{t_i - t_{i-1}} \right| \qquad (式\ 1)$$

$$Gv_2 = \sum_{1 \sim i} \frac{(B_i - BL) - |B_i - BL| + |B_i - BU| + (B_i - BU)}{2t} \qquad (式\ 2)$$

（式中、
Ｂ$_i$は、ＣＧＭＳによって、任意の所与の時点で測定された血中グルコースレベルであり、
ｔ$_i$は、Ｂｉが測定される時間であり、
ｔは、血中グルコースレベルがＣＧＭＳによって測定される間の合計時間であり、
ＢＬは、正常な被験体における最低正常血中グルコースレベルであり、これはほとんどの場合、７０ｍｍｏｌ／Ｌであり、
ＢＵは、正常な被験体における最高正常血中グルコースレベルであり、これはほとんどの場合、１２０ｍｍｏｌ／Ｌである）。

【００６３】

上記に示されたＧｖ$_1$の式（式１）は、ＣＧＭＳグラフの勾配を記述し、所与の時間わたる、被験体における血中グルコースの変動の速度および頻度の尺度を提供する。Ｇｖ$_1$値の増加は、被験体における血糖の不安定性の増大を示す。本方法の一部の実施形態において、Ｇｖ$_1$は、Ｇｖ$_1$基準値を得るために、１つまたは複数の正常な個体（糖尿病でなく、正常な体重）について計算することができ、このＧｖ$_1$基準値は、試験被験体からのＧｖ$_1$値と比較することができ、基準値からの参照Ｇｖ$_1$値と比較した場合に増加した、試験被験体からのＧｖ$_1$値は、試験被験体における血糖の不安定性の増大を示す。

【００６４】

上記に示されたＧｖ$_2$式（式２）は、所与の時間にわたるＣＧＭＳグラフにおける、正常範囲外の血中グルコース変動（例えば、１２０ｍｍｏｌ／Ｌ超、および７０ｍｍｏｌ／Ｌ未満）の規模の尺度である。Ｇｖ$_2$値の増加は、血糖の不安定性の増大を示す。本方法の一部の実施形態において、Ｇｖ$_2$は、Ｇｖ$_2$基準値を得るために、１つまたは複数の正常な個体（糖尿病でなく、正常な体重）について計算することができ、このＧｖ$_2$基準値は、試験被験体からのＧｖ$_2$値と比較することができ、参照Ｇｖ$_2$値と比較した場合に増加した、試験被験体からのＧｖ$_2$値は、試験被験体における血糖の不安定性の増大を示す。

【００６５】

一部の実施形態において、本発明のこの局面は、（ａ）被験体のベースラインのグリコールの不安定性を求めるために、連続的グルコースモニタリングシステムを用いて、指定された時間被験体を測定する工程と、（ｂ）約４８％～約９０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約５％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約５％～約３０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む有効投与量の繊維混合物を、工程（ａ）において測定されたベースラインのグリコールの不安定性と比較して、被験体のグリコールの不安定性を低減するのに有効な期間、被験体に投与する工程とを含む。ベースラインのグリコールの不安定性の測定値は、連続的グルコースモニタリングシステムを使用し、上述したようなＧＯ式（式１および／または式２）を使用して求められ得る。

【００６６】

連続的グルコースモニタリングシステムは、グリコールの不安定性を求めるのに十分な指定された時間（例えば、少なくとも１２時間、少なくとも１５時間、少なくとも２４時

間、またはそれ以上）使用され得る。繊維混合物を用いた処置後の被験体のグリコールの不安定性も、連続的グルコースモニタリングシステムを使用し、上述したようなＧＯ式（式１および／または式２）を使用して求められ得る。

【００６７】

一部の実施形態において、繊維混合物の投与量は、１日当たり少なくとも５．０ｇ～１５．０ｇのＶＦＢ、またはそれ以上（例えば、１日当たり１０．０～１５．０ｇのＶＦＢ（例えば、５．０ｇ／日、６．０ｇ／日、７．０ｇ／日、８．０ｇ／日、９．０ｇ／日、１０．０ｇ／日、１１．０ｇ／日、１２．０ｇ／日、１３．０ｇ／日、１４．０ｇ／日、または１５．０ｇ／日））である。繊維混合物は、本明細書に記載されているように、液体中に撹拌された粉末として、カプセル剤で、または食品中に散在させるか、焼くか、もしくは混合して投与することができる。

【００６８】

本発明のこの局面の方法によれば、ＶＦＢの投与は、一般に、少なくとも４週間（例えば、少なくとも５週間、少なくとも６週間、またはそれ以上）施される。

【００６９】

一部の実施形態において、食物繊維混合物は、約５０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【００７０】

一部の実施形態において、食物繊維混合物は、約６０％～約８０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約１０％～約２０％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【００７１】

一部の実施形態において、食物繊維混合物は、約７０％（ｗ／ｗ）のグルコマンナン、約１３％～約１７％（ｗ／ｗ）のキサンタンガム、および約１３％～約１７％（ｗ／ｗ）のアルギナートを含む。

【００７２】

一部の実施形態において、食物繊維混合物は、少なくとも１種の脂質またはその混合物をさらに含み、この脂質またはその混合物は、食物繊維組成物全体の少なくとも２０％を構成する。

【００７３】

一特定の実施形態では、食物繊維混合物は、５３：４７（ｗ／ｗ）の比で、７０％のグルコマンナン、１３％のキサンタンおよび１７％のアルギナートと、中鎖トリグリセリド（ＭＥＴ）とを含む。

【００７４】

本明細書中で使用される場合、用語「その必要のある被験体」は、同種の正常な（糖尿病でも、肥満でも、過体重でもない）被験体と比較して、グリコールの不安定性が増大した任意の哺乳動物被験体をいい、例えば、過体重の糖尿病ではない被験体（２５～３０のＢＭＩに基づく）、肥満であるが糖尿病ではない被験体（３０を越えるＢＭＩに基づく）、ＩＩ型糖尿病の被験体が挙げられる。

【００７５】

一部の実施形態において、本発明のこの局面の方法は、１２０ｍｏｌ／Ｌを越えるピークグルコースレベルを伴うベースラインのグリコールの不安定性を有する、肥満であるが糖尿病ではない被験体を処置するのに使用することができ、繊維混合物を用いた処置は、実施例１６に記載され、図１６Ａ～１８Ｂに示されるように、グリコールの不安定性を、１２０ｍｏｌ／Ｌ未満のピークグルコースレベルに低減する。

【００７６】

一部の実施形態において、本発明のこの局面の方法は、２２０ｍｏｌ／Ｌを越えるピークグルコースレベルを伴うベースラインのグリコールの不安定性を有する糖尿病かつ肥満である被験体を処置するのに使用することができ、繊維混合物を用いた処置は、実施例１

６に記載し、図２０Ａおよび２０Ｂに示すように、グリコールの不安定性を、２２０ｍｏｌ／Ｌ未満のピークグルコースレベルに低減する。

【００７７】

以下の実施例は、上記で熟慮された本発明を実施するための最良の形態を単に例示しているに過ぎず、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【００７８】

（実施例１）

この実施例は、胃腸条件下で所望の粘性プロフィールを提供する、粘性繊維混合物（ＶＦＢ）と呼ばれる典型的な食物繊維組成物中の繊維の選択について記述する。

【００７９】

ＶＦＢの配合において、主な目的は、３０～６０分間にわたって実質的に粘度を増大し得る繊維混合物を、生成することであった。口当たりの良さを高めるには、繊維混合物の初期粘度をより薄くし、かつ繊維混合物の最大濃度を被験体の胃および腸にもたらすことが望ましい。したがって、繊維の選択では、混合物は、胃（酸性）および腸の両方の条件下で粘度を維持し、またはより望ましくは増大させなければならなかった。消化器系のこのポイントで高粘度であると、満腹感をもたらす可能性があり、炭水化物吸収を変調させることによって血糖値の制御に役立てることもできる。

【００８０】

表１は、別々に試験をした種々の繊維：ガラクトマンナン（コロハからの純度８０％よりも高い、Ｆａｕｎｌｉｋｅ製）、グルコマンナン（コンニャク根からの純度８０％よりも高い）、グアーガム（Ｃｙａｎｏｓｉｓ　ｔｅｔｒａｇｏｎｏｌｏｂａの、商業的に供給されたガラクトマンナン抽出物）、キサンタンガム（商業的に供給された、Ｘａｎｔｈｏｍｏｎａｓ　ｂａｃｔｅｒｉａからの細胞外ヘテロ多糖）、アルギナート（商業的に供給された、Ａｓｃｏｐｈｙｌｌｕｍ　ｎｏｄｏｓｕｍからの中粘度アルギン酸ナトリウム）、および商用の繊維（Ｖｕｋｓａｎ博士から供給されかつ米国特許出願公開第２００５／００２０５３５号に記載されている、グルコマンナン６９％、キサンタン１７％、カラゲナン９％、およびグアー８％からなる）の粘度を示す。各繊維組成物２ｇを、水２００ｇと混合した。粘度測定値（単位：センチポアズ）を、数回の間隔を空けて記録した。

【００８１】

【表１】

表1. 別個に分析した繊維の粘度結果

	異なる時点(分)での粘度(センチポアズ)										
	5	10	15	20	25	30	45	60	75	90	120
ガラクトマンナン (FenuLife)	0	0	50	50	100	200	300	400	450	550	600
キサンタン	1400	1250	1200	1300	1250	1150	1150	1100	1100	1100	1000
グァーガム	2950	-	3600	3750	3800	3800	3850	3850	4000	3950	3950
グルコマンナン	4900	-	33000	35750	38000	38750	40500	43000	42500	43250	44000
市販の繊維	550	800	1000	1100	1150	-	1350	1550	1550	1750	1900
アルギナート	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

アルギナートおよびガラクトマンナンの粘度が最も小さかった。キサンタンガムおよびグァーガムは、ほぼ即時にそれらの最も濃い状態に達した。グルコマンナンは、時間の経過により相当な粘度の増大を見せた。しかしながら、本発明者らの目的に対しては濃すぎると思われたため、本発明者らは、他の粘性繊維と組み合わせたグルコマンナンがどのように反応するかを分析した。組み合わせた繊維混合物についての粘度結果を、表２に示す。

【００８２】

【表２】

表2. 組み合わせて分析した繊維の粘度結果

	異なる時点(分)での粘度(センチポアズ)										
	5	10	15	20	25	30	45	60	75	90	120
グルコマンナン/アルギナート(50:50)	200	400	700	1100	1500	2000	3050	3800	4200	4700	5400
グルコマンナン/キサンタン(50:50)	1150	1300	1100	1150	1150	1050	1050	1100	1100	1100	1100
グルコマンナン/ガラクトマンナン(50:50)	1050	-	2100	3900	4600	4750	5400	5600	5800	5850	5950
グァーガム/アルギナート(50:50)	450	700	950	1100	1250	1350	1550	1700	1750	1820	1900
グルコマンナン/アルギナート(75:25)	900	2200	3900	-	4700	5450	9500	14500	15600	15800	16300

アルギナート、キサンタンガムおよびガラクトマンナンは、グルコマンナンとの組み合わせにおいて強い低粘稠化作用を有した。即時に最大粘度に達したキサンタンの特性は、グルコマンナンと組み合わせた場合にも引き継がれた。この混合物に関する欠点は、初期粘度が濃すぎ、時間の経過により濃くなり続けなかったことである。アルギナートとグルコマンナンとの混合物は、時間の経過により濃くなり続けた点で、グルコマンナンの特性を維持した。しかしながら、初期粘度が少し薄すぎ、濃くなるのが急速すぎた。グァーガムとアルギナートとの混合物は、適当な粘度を生じなかった。

【００８３】

これらの結果から、グルコマンナンが、その高粘度特性により、繊維混合物にとって望ましい成分であると判断した。グルコマンナンは、口当たりの良さを高める非常に滑らかなテクスチャも有していた。アルギナートは、グルコマンナンの強い粘稠化特性を緩和するのを助け、また、摂取の初期段階の間、更に口当たりの良い粘度を達成した。キサンタンガムは、グルコマンナンを抑制し、粘度試験の終わりに近づくと（３０分～６０分）グルコマンナンを弱めたと思われる唯一の繊維であったため、キサンタンガムもまた、混合物の成分として選択された。グァーガムおよびガラクトマンナンは、ＶＦＢの質に寄与する新たな特性を何ら示さず、したがって、それらを繊維混合物の成分として選択しなかった。

【００８４】

作製されたＶＦＢの最終組成は、グルコマンナンが４８％～９０％、キサンタンガムが５％～２０％およびアルギナートが５％～３０％であった。グルコマンナン、キサンタンガムおよびアルギナートがこれらの比率で組み合わされてＶＦＢを生成する場合、この組成物を水と混合すると、図７に示され、実施例８に記載されるように、１２０分後に予想以上に高い粘度値を示す。ＶＦＢはまた、胃液と混合すると、図８に示され、実施例８に記載されるように、１０分後に予想以上に高い粘度値を生じる。

【００８５】

更に低いグルコマンナンの比率では、上記生成物は、所望の濃さに達しない。更に高いキサンタンの比率でも、上記生成物は、所望の濃さに達しなかった。更に低いキサンタンの比率では、上記繊維混合物は、濃くなるのが急速すぎた。アルギナートもまた、生成物の初期段階の間、粘度を低下させることにより、口当たりの良さを高める重要な役割を有した。

【００８６】

好ましい実施形態において、６０％～８０％のグルコマンナン、１０％～２０％のキサンタンガムおよび１０％～２０％のアルギナートを含み、前述した所望の特性を有するＶＦＢ組成物を生成した。例えば、７０％のグルコマンナン、１３％のキサンタンガムおよ

び１７％のアルギナートを含み、本明細書中に記載されるような所望の特性を有するＶＦＢ組成物を生成した。７０％のグルコマンナン、１７％のキサンタンガムおよび１３％のアルギナートを含み、同様な所望の特性を有する別のＶＦＢ組成物を生成した。

【００８７】

ＶＦＢ（グルコマンナン７０％、キサンタンガム１３％およびアルギナート１７％）の粘度プロフィールを、市販の競合する繊維と比較して、表３に示す。

【００８８】

【表３】

表3. 市販の繊維混合物の粘度プロフィールに対するVFBの粘度プロフィール

	異なる時点（分）での粘度（センチポアズ）									
	5	10	15	20	25	30	45	60	75	90
VFB	600	900	1000	1100	1250	1300	1500	1650	1750	1850
市販の繊維	550	800	1000	1100	1150		1350	1550	1550	1750

スムージー中のＶＦＢ（グルコマンナン７０％、キサンタンガム１３％およびアルギナート１７％）の粘度プロフィールを、スムージー中の市販の競合する繊維と比較して、表４に示す。５グラムの繊維をスムージー混合物（典型的なスムージーの組成については実施例６を参照）に加え、次いで、３５０ｇの蒸留水を加えた。

【００８９】

【表４】

表4. スムージー中の市販の繊維混合物の粘度プロフィールに対するVFBの粘度プロフィール

	異なる時点（分）での粘度（センチポアズ）								
	5	10	15	20	25	30	45	60	90
VFB	2575	3525	4100	4450	4815	5300	6000	6700	7350
市販の繊維	865	1050	1140	1290	1375	1400	1690	1725	2050

ＶＦＢと市販の繊維との差異の一つは、模擬消化液条件下でどのようにそれらが反応するかである。表５および表６に示されるように、ＶＦＢは、胃条件下で濃さを増大させる能力を有する。表５は、１０滴のリン酸を含む２００ｇの蒸留水に２ｇの繊維を加えた場合の、ＶＦＢ（グルコマンナン７０％、キサンタンガム１３％およびアルギナート１７％）の粘度プロフィールと市販の繊維の粘度プロフィールとを比較している。

【００９０】

【表５】

表5. 胃条件下におけるVFBと市販の繊維との粘度の比較

	異なる時点（分）での粘度（センチポアズ）						
	5	10	15	20	25	30	45
VFB	1000	2800	4100	5100	6150	6500	7150
市販の繊維	400	800		2400	3500	4450	6750

表６は、スムージー製品中のＶＦＢ（グルコマンナン７０％、キサンタンガム１３％およびアルギナート１７％）の粘度プロフィールと市販の繊維の粘度プロフィールとを、胃条件下で比較している。５ｇの市販の繊維または４ｇのＶＦＢをスムージー混合物（典型的なスムージーの組成については実施例６を参照）に加え、次いで、３５０ｇの胃液体を加えた。

【００９１】
【表６】

表6. 胃条件下におけるスムージー中のVFBと市販の繊維との粘度の比較

	異なる時点（分）での粘度（センチポアズ）							
	5	10	15	20	25	30	45	60
VFB	1500	1850	2150	2450	2550	2600	2950	3600
市販の繊維	1550	1900	1950	2200	2300	2350	2700	3325

表７は、ＶＦＢ（グルコマンナン７０％、キサンタンガム１３％およびアルギナート１７％）の粘度プロフィールと市販の繊維の粘度プロフィールとを、腸条件下で比較している。２ｇの繊維を２００ｇの腸液体に加えた。腸液体を、２５０ｍＬの水に６．８ｇの一塩基リン酸カリウムを溶解し、混合し、１９０ｍＬの０．２Ｎ　ＮａＯＨおよび４００ｍＬの水を加えることにより作製した。１０．０ｇのパンクレアチンを加え、続いて混合し、ｐＨを０．２Ｎ　ＮａＯＨでｐＨ７．５±０．１に調節した。この溶液を水で１０００ｍＬに希釈した（米国薬局方）。

【００９２】
【表７】

表7. 腸条件下におけるVFBと市販の繊維との粘度プロフィールの比較

	異なる時点（分）での粘度（センチポアズ）								
	3	5	10	15	20	25	30	45	60
VFB	2600	6600	15000	35000	39250	41000	66500	69500	72000
市販の繊維	1150	1350	1700	2250	2600	3000	3000	5850	7900

表８は、ＶＦＢ（グルコマンナン７０％、キサンタンガム１３％およびアルギナート１７％）の粘度プロフィールと市販の繊維の粘度プロフィールとを、腸条件下で比較している。５ｇの市販の繊維または４ｇのＶＦＢをスムージー混合物（典型的なスムージーの組成については実施例６を参照）に加え、次いで、３５０ｇの腸液体を加えた。

【００９３】
【表８】

表8. 腸条件下におけるスムージー中のVFBと市販の繊維との粘度プロフィールの比較

	異なる時点（分）での粘度（センチポアズ）								
	3	5	10	15	20	25	30	45	60
VFB	1250	2200	4200	5250		6800	9000	15700	16600
市販の繊維	1150	1300	1450	1750	1900	2100	2250	2350	3350

これらの試験結果は、模擬胃条件下および模擬腸条件下で、ＶＦＢ繊維混合物が市販の繊維混合物よりも濃くなったことを示しており、ＶＦＢが胃中で市販の繊維よりも高い粘度を有し、腸条件下で濃くなり続け得ることを示している。

【００９４】
より消費者に訴える製品を作るために、顆粒化したＶＦＢを使用して、摂取の初期段階

の間の粘度を更に遅らせた。顆粒化を、ＶＦＢ混合物への３０％～６０％（ｗ／ｗ）の水の添加により達成し、次いで、加えた水を乾燥させて除く。このプロセスを、典型的に、自動造粒機、流動床造粒機／乾燥機、自動凝集機を通じて実施するか、または単純な混合に続き、オーブンもしくは真空乾燥を通じて実施する。

【００９５】

非顆粒化ＶＦＢは非常に微細であり、水を加えると凝集する傾向がある。非顆粒化ＶＦＢは湿気を非常に急速に吸収するため、実際には水が粉末を包み込んでしまう。しかしながら、より大きな顆粒ほど、湿気を含んだ場合に互いに分離したままとなるので、顆粒化ＶＦＢはこの問題を避ける。ＶＦＢ顆粒は徐々に水に溶解するので、スラリーはゆっくりと濃くなる。

【００９６】

ＶＦＢの適切なメッシュサイズを決定することは、顆粒化プロセスにおいて重要である。３０メッシュの粒子は、直径約６００ミクロンであり、４０メッシュの粒子は、直径約４００ミクロンであり、５０メッシュの粒子は、直径約３００ミクロンであり、６０メッシュの粒子は、直径約２５０ミクロンであり、８０メッシュの粒子は、直径約１８０ミクロンである。顆粒化ＶＦＢは粘度の上昇を遅らせるが、それでもなお、満腹感を生じさせ、腸における炭水化物の吸収を遅らせることにより血糖レベルを調節する原因となる所望の濃さまで粘度を上昇させる。表９に示すように、顆粒化が大きいほど（すなわち、メッシュサイズが小さいほど）、粘度の上昇が遅れる。

【００９７】

【表９】

表9. 異なるメッシュサイズを用いて顆粒化されたVFBの粘度の比較

	異なる時点（分）での粘度（センチポアズ）						
	5	10	15	20	30	60	120
顆粒化 VFB メッシュサイズ 30（撹拌）	0	35	100	195	425	3760	45240
顆粒化 VFB メッシュサイズ 40（撹拌）	55	220	490	2095	6545	28780	>90000
顆粒化 VFB メッシュサイズ 60（撹拌）	590	4295	12090	28755	53035	82630	>90000
非顆粒化 VFB（混合）	612.5	1126	2356	3367.5	7880	19400	48860
非顆粒化 VFB（撹拌）	190	620	5073	7150	15380	56990	>90000
メッシュサイズ 30–60 を合わせた顆粒化VFB	95	315	1115	4330	11215	48800	>90000

３０、４０および６０メッシュサイズの顆粒の１：１：１の組み合わせからなる、３０～６０メッシュサイズの組み合わせの顆粒化ＶＦＢ生成物が望ましい。メッシュを小さくし、その割合が大きくなるほど、粘度の上昇を更に遅らせる。

【００９８】

（実施例２）

この実施例は、本発明の典型的な食物繊維組成物（ＶＦＢ）の消費が、インシュリン感受性の改善および体脂肪の減少をもたらすことを記載している。

【００９９】

５％～１０％の体脂肪の減少が、メタボリックシンドロームと関連づけられる危険因子を減少させ得る（ＫｒａｕｓｓらＣｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ　Ｉ（１８）：２２８４－９９（２０００））。一般的な体重減少戦略（例えば、薬理学的処置、低カロリーダイエット（ｈｙｐｏｃａｌｏｒｉｃ　ｄｉｅｔ）および流行のダイエット）は、食欲を対象とせず、維持することが困難で費用がかかり、肥満と関連づけられる多くの代謝異常および２型

糖尿病には取り組まず、上記戦略の継続が一度中断されると、体重の再増加および共存症の再確立をもたらす。

【０１００】

先を見越した研究は、高食物繊維が体重、飽満およびエネルギー摂取と強力にかつ逆比例的に関連することを示している（Ｓｔｅｖｅｎｓら（１９８７）Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．４６（５）：８１２－７；Ｂｌｕｎｄｅｌｌ　＆　Ｂｕｒｌｅｙ（１９８７）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｂｅｓ．１１　Ｓｕｐｐｌ．１：９－２５；Ｈｏｗａｒｔｈら（２００１）Ｎｕｔｒ．Ｒｅｖ．５９（５）：１２９－３９）。証拠はまた、高可溶性繊維の摂取がインシュリン感受性および血糖症の改善と関連づけられることも示唆している（Ｓａｌｍｅｒｏｎら（１９９７）Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ　２０（４）：５４５－５０；Ｓａｌｍｅｒｏｎら（１９９７）　ＪＡＭＡ　２７７（６）：４６２－７７；Ｊｅｎｋｉｎｓら（１９６７）Ｌａｎｃｅｔ　２（７９９９）：１２５１；Ｄｏｉら（１９７９）Ｌａｎｃｅｔ　１（８１２３）：９８７－８；Ｓｈｉｍａら（１９８２）Ｎｕｔｒ．Ｒｅｐ．Ｉｎｔ．２６：２９７－３０２）。精製された高粘性繊維（Ｂｒａｎｄら（１９９１）Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ　１４（２）：９５－１０１；Ｗｏｌｅｖｅｒら（１９９２）Ｄｉａｂｅｔ．Ｍｅｄ．９（５）：４５１－８）（例えば、グァーガム（Ｊｅｎｋｉｎｓら（１９７７）Ｌａｎｃｅｔ　２（８０４２）：７７９－８０；Ａｒｏら（１９８１）Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ　２１（１）：２９－３３））およびグルコマンナン（Ｖｕｋｓａｎら（２０００）Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ　２３（１）：９－１４）の消費が、インシュリン抵抗性、２型糖尿病およびメタボリックシンドロームに罹っている被験体におけるインシュリン感受性の改善をもたらした（Ｃｈｉａｓｓｏｎら（１９９６）Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ　１９（１１）：１１９０－３；Ｆｒｏｓｔら（１９９８）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　４７（１０）：１２４５－５１）。

【０１０１】

粘性繊維は、消化および吸収を遅くし、急性および長期的な血糖制御に影響を及ぼし、したがって、食欲の制御（Ｍｅｙｅｒ（１９５５）Ａｎｎ．ＮＹＡｃａｄ．Ｓｃｉ．６３：１５－３２；Ｐｅｎｉｃａｕｄら（２００２）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．Ｍｅｔａｂ．Ｃａｒｅ　５（５）：５３９－４３）およびインシュリン感受性の上昇に繋がると考えられている。インシュリンは、脂肪代謝を調節するのを助けることが知られており、また、糖尿病において重要な役割を果たす。インシュリンレベルを下げることはまた、人々の空腹感を軽減し、これもまた、体重減少との関連を説明し得る。

【０１０２】

本調査は、高粘性食物繊維の混合物が補われた代謝制御される低脂肪ダイエットが、体重および体脂肪率の減少の結果として、食後の血糖制御およびインシュリン分泌を改善するという仮説を検証した。この仮説によると、高粘性食物繊維は、機械的効果（例えば、胃拡張、胃内容排出、胃腸通過時間、栄養素吸収率および胃腸管との栄養素の接触に影響を及ぼすことによる）、ならびに代謝効果（例えば、ホルモン分泌、血糖応答およびインシュリン応答、短鎖脂肪酸および糞便中エネルギー排泄に影響を及ぼすことによる）を提供する。

【０１０３】

（方法）

１．被験体：この調査には１１人の参加者があった。この含める基準を、表１０に示す。参加者のベースラインプロフィールを、表１１に示す。

【０１０４】

【表１０】

表10.含める基準

危険因子	含める基準
高血圧症	血圧: 135/95 mm Hg = 145
高インシュリン血症	空腹時血漿インシュリン: > 53 pmol/L
グルコース寛容減損	負荷2時間後の(血中)グルコース: 7.8-11.0 mmol/L
過体重	ボディマス指数: < 30 kg/m^2
高脂質血症	高密度リポタンパク質: 男性 <0.9 mml/l, 女性 < 1.2 mm/l トリグリセリド: 2.3-4.5 mmol/l
その他	冠動脈疾患、内臓肥満がない、高血糖症、 高脂質血症または高血圧症のいずれの医薬をも摂取していない、 2アルコール飲料/日未満、非喫煙者

【０１０５】
【表１１】

表11. 参加者のプロフィール

パラメーター	ベースラインプロフィール
空腹時血漿インシュリン	98 ± 13 pmol/l
食事2時間後の血漿インシュリン	439 ± 68 pmol/l
血清コレステロール	5.2-6.7 mmol/l
運動	ほとんど体を動かさない
平均年齢	55 ± 4 歳 (範囲: 46-61)
ボディマス指数	28 ± 1.5 kg/m^2
胴周り－腰周り比	男性: 0.98 ± 0.2 (胴周り : 96 ± 12 cm) 女性: 0.91 ± 0.4 (胴周り : 87 ± 19 cm)

２．デザイン：無作為二重盲検プラシーボ－対照交換デザイン。６週間の導入期の間、参加者は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ Ｐｒｏｇｒａｍ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｌｉｆｅｓｔｙｌｅ Ｃｈａｎｇｅｓ（ＴＬＣ）食を消費した。この調査の実験段階は、２つの逐次的な３週間の処置期間とそれらの処置期間の間の２週間の洗い流し期間（ＴＬＣ食を用いる）からなった。最初の処置期間の間、被験体は、無作為に、粘性繊維混合物（ＶＦＢ）を含むＴＬＣ食か、または小麦フスマ（ＷＢ）のみのコントロールのいずれかを無作為に割り当てられた。次の処置期間の間、参加者を交換した。参加者は、０週目および３週目に診療所に来て、試験朝食またはコントロール朝食を消費し、食後のグルコースおよびインシュリンを体重および体脂肪％と共に評価した。各実験期間の開始時および終了時に、参加者を、試験朝食またはコントロール朝食の食後０分、３０分、４５分、６０分、９０分、１２０分および１８０分の時点で、グルコース濃度およびインシュリン濃度について試験した。インシュリン感受性を、以前に記載されたように計算した（Ｍａｔｓｕｄａ ＆ Ｄｅｆｒｏｎｚｏ（１９９９）Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２２：１４６２－７０）。体脂肪を、赤外線インタラクタンス（ｉｎｔｅｒａｃｔａｎｃｅ）（Ｆｕｔｒｅｘ－５０００）により、０週目および３週目にて測定した。

【０１０６】

３．試験朝食：交換デザインにおいて、インシュリン感受性が低下し、メタボリックシンドロームに罹っている参加者は、０．５ｇ／１００ｋｃａｌの高粘度食物繊維（ＶＦＢ

、試験朝食）か、または対応する小麦フスマコントロール（コントロール朝食）のいずれかで強化された代謝制御食を、２週間の洗い流し期間を間に挟む２回の３週間にわたり、消費するように割り当てられた。コントロール朝食は、４９ｇの小麦フスマクッキー、５２ｇのフスマフレーク、２５０ｍＬの２％ミルクおよび８ｇのバターからなった。試験朝食は、５８ｇのＶＦＢクッキー（ＶＦＢ繊維を約１０％、スクロースを２５％含み、栄養素プロフィールは、約６％のタンパク質、１４％の脂肪、６０％の有効炭水化物、１．５％の灰分および２．８％の水分である）、６９ｇのフスマフレーク、２５０ｍＬの２％ミルクおよび８ｇのバターからなった。これら２つの朝食は、カロリーは等しく（ｉｓｏｃａｌｏｒｉｃ）、外見および味は同様であった。これら２つの朝食の栄養素プロフィールは、表１２に示すように、繊維の種類のみが異なった。

【０１０７】

【表１２】

表12. コントロール朝食および試験朝食の栄養素プロフィール

	コントロール朝食	試験朝食
エネルギー	673 Kcal	678 Kcal
タンパク質	10.3%	11.2%
脂肪合計	29.0%	28.6%
有効炭水化物	61.1%	59.2%
繊維合計	12.0 g	11.4 g
可溶性繊維	1.2 g	5.4 g

（結果）

１．レオロジー：表１３は、５つの異なる粘性可溶性繊維源の粘性を、粘性繊維混合物（ＶＦＢ）と比較して示している。サンプルの測定値を、Ｂｒｏｏｋｆｉｅｌｄ粘度計（Ｍｉｄｄｌｅｂｏｒｏ、マサチューセッツ）により、１秒間に３０回転のせん断速度で「Ｆ」スピンドルを使用し、２４時間の時点で１％溶液を用いてとった。データは、３回以上の繰り返しの平均である（ｃｐｓ＝センチポアズ）。

【０１０８】

【表１３】

表13. 異なる可溶性繊維源の粘度の比較

可溶性繊維源	粘度（センチポアズ）
Kappa C.	2000
オオバコ	6000
キサンタン	12,000
グァー	17,000
コンニャク 98%	41,000
VFB	112,000

２．血糖応答：図１および表１４は、３ｇの種々の可溶性繊維源およびＶＦＢを投与することの、５０ｇの経口グルコース負荷への血糖応答に対する効果を示している。このコントロールは、５０ｇの経口グルコース負荷のみである。

【０１０９】

【表１４】

表14. グルコース応答曲線下面積に対する異なる可溶性繊維源の効果

可溶性繊維源	グルコース応答曲線下 (mmol/L)
コントロール	113
オオバコ	100
キサンタン	81
コンニャク 98%	80
VFB	39

３．食欲制御：図２Ａ～２Ｂおよび表１５は、ＶＦＢを含む試験朝食が提供される被験体（図２Ａ）およびコントロール朝食が提供される被験体（図２Ｂ）における、０週目および３週目の、各食事および就寝前の軽食の前の主観的な食欲評価の比較を示している。データは、平均±ＳＤとして表される。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【０１１０】

【表１５】

表15. 試験朝食が与えられた被験体における食欲得点とコントロール朝食が与えられた被験体における食欲得点との比較

	食欲得点							
	朝食前		昼食前		夕食前		軽食前	
	0 週目	3 週目	0 週目	3 週目	0 週目	3 週目	0 週目	3 週目
VFB 処理								
平均	-2.18	-1.55	-1.64	-1.45	-2.18	-1.36	0.09	0.00
SEM	0.23	0.16	0.20	0.21	0.12	0.20	0.25	0.27
コントロール								
平均	-2.36	-2.09	-1.55	-1.73	-2.09	-2.00	0.36	0.27
SEM	0.20	0.25	0.16	0.19	0.21	0.23	0.24	0.27

４．グルコース：図３Ａ～３Ｂおよび表１６は、コントロール朝食が提供される被験体とＶＦＢ試験朝食が提供される被験体における急性の食後のグルコース応答の比較を示している。被験体は、３週間の間、毎日、コントロール朝食か試験朝食かのいずれかが与えられた。被験体の血中グルコース応答を、調査の開始時（０週目）および調査の終了時（３週目）に測定した。データポイントは全て、平均±ＳＤである。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【０１１１】

図４は、０週目および３週目における食後のグルコース応答についての曲線下面積（ＡＵＣ）を、コントロールおよびＶＦＢについて示している。データポイントは全て、平均±ＳＤである。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【０１１２】

【表１６】

表16. コントロール朝食が与えられた被験体における血中グルコースレベルと試験朝食が与えられた被験体における血中グルコースレベルとの比較

	血中グルコース(mmol/L)							
	0 分	30 分	60 分	90 分	120 分	150 分	180 分	AUC
0週目:コントロール								
平均	6.28	10.63	11.66	11.26	10.18	9.09	7.67	663.75
SEM	0.56	0.65	0.61	0.77	0.90	1.01	0.97	45.01
0週目:VFB処理								
平均	6.62	10.17	11.30	11.66	10.28	8.50	7.62	594.48
SEM	0.75	0.49	0.32	1.07	1.20	1.27	1.26	39.22
3週目:コントロール								
平均	6.03	10.06	11.48	11.14	10.08	8.69	7.61	666.39
SEM	0.64	0.83	0.72	0.83	0.87	1.07	1.07	46.13
3週目:VFB処理								
平均	6.01	8.86	9.91	9.30	8.71	7.51	6.46	451.38
SEM	0.59	0.42	0.56	0.85	0.83	0.86	0.80	28.28

５．インシュリン：図３Ｃ～Ｄおよび表１７は、コントロール朝食が提供される被験体における食後のインシュリン応答と試験ＶＦＢ朝食が提供される被験体との食後のインシュリン応答の比較を示している。被験体は、３週間毎日、コントロール朝食または試験朝食のいずれかを与えられた。被験体の血中インシュリン応答を、調査の開始時（０週目）および調査の終了時（３週目）に測定した。全てのデータポイントは、平均±ＳＤとして表される。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【０１１３】

図５は、０週目および３週目にて食後のインシュリン応答についての曲線下面積（ＡＵＣ）を、コントロールおよびＶＦＢについて示している。データポイントは全て、平均±ＳＤである。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【０１１４】

【表１７】

表17. コントロール朝食が与えられた被験体におけるインシュリンレベルと試験朝食が与えられた被験体におけるインシュリンレベルとの比較

	血中インシュリン(pmol/L)				
	0 分	45 分	90 分	180 分	AUC
0週目:コントロール					
平均	78.58	1436.58	1015.08	567.50	139.68
SEM	5.32	149.03	142.08	61.65	16.05
0週目:VFB処理					
平均	80.67	1263.25	820.00	472.92	121.61
SEM	5.91	126.49	110.81	48.37	13.94
3週目:コントロール					
平均	78.33	1420.42	949.75	515.25	138.81
SEM	7.85	161.39	137.58	58.68	17.60
3週目:VFB処理					
平均	70.00	808.75	479.75	256.25	69.46
SEM	6.25	65.72	44.71	46.63	6.85

６．体脂肪率（％）：赤外線インタラクタンスＦｕｔｒｅｘ－５０００（登録商標）系（Ｆｕｔｒｅｘ　Ｉｎｃ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，メリーランド）を使用して、身体組成を評価した。図６および表１８は、参加者がコントロール朝食を消費したコントロー

ルの間の０週目～３週目の体脂肪率（％）の変化と、参加者が試験朝食を消費した期間の変化とを比較して例示している。データは、平均として表される。ｐ＜０．０５での有意差は、アステリスクで示される。

【０１１５】

【表１８】

表18.コントロール朝食が与えられた被験体および試験(VFB)朝食が与えられた被験体における体脂肪率(%)の変化

朝食	0週目～3週目の体脂肪率(%)の変化	
	平均	SEM
コントロール	-1.4	0.7
VFB処理	-2.8*	0.4

（結論）

血糖（－２３．１３．５％に対して０．４２．３％、Ｐ＝０．０００２２）についての曲線下面積およびインスリン血症（－４０．５４．５％に対して２．０２．９％、ｐ＝０．０００１２）についての曲線下面積は、コントロールと比較して、ＶＦＢを含む場合に顕著に減少した。これらの減少は、コントロールと比較して、ＶＦＢの消費後にインシュリン感受性の顕著な上昇を引き起こした（５５．９９．２％に対して９．７４．５％、Ｐ＝０．０００５６）。更に、ＶＦＢを用いた３週間に続き、１．４％の体脂肪の減少（ｐ＜０．０５）を経験したコントロール群と比較して、体脂肪をベースラインから２．８％減少させた。本発明者らは、長期的なＶＦＢの消費が、メタボリックシンドロームにおいてインシュリン感受性を低下させた個体の体脂肪を減少させると結論付けた。考え得る解釈としては、インシュリン感受性の改善が挙げられる。

【０１１６】

（実施例３）

この実施例は、本発明の食物繊維組成物を含む代替食品製品の典型的な実施形態を提供する。

【０１１７】

典型的な食物繊維混合物（ＶＦＢ）を、グルコマンナン（コンニャク根由来の８０％より高い純度のもの）と、キサンタンガム（市販されている、Ｘａｎｔｈｏｍｏｎａｓ細菌由来の細胞外複合多糖類）と、アルギナート（市販されている、Ａｓｃｏｐｈｙｌｌｕｍ　ｎｏｄｏｓｕｍ由来の中粘性アルギン酸ナトリウム）とを合わせて作製した。典型的な食物繊維混合物（ＶＦＢ）の組成物を、表１９に示す。

【０１１８】

【表１９】

表19. VFB繊維混合組成物

成分	量
グルコマンナン	3500 mg (70%)
キサンタンガム	850 mg (17%)
アルギナート	650 mg (13%)
合計	5000 mg

代替食品製品を、表２０に示すように、ＶＦＢ繊維混合物と共に処方した。

【０１１９】

【表２０】

表20. 代替食品の組成

成分	量
ホエイタンパク質	44%
フルクトース	14%
VFB 繊維混合物	9%
キシリトール	8%
香料	8%
レシチン	7%
ビタミンおよびミネラル	6%
中鎖トリグリセリド	4%

表２１は、代替食品製品の１食分当たりに提供されるビタミンおよびミネラルを示している（ＲＥ＝レチノール相当単位（ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ　ｕｎｉｔ）、ＮＥ＝ナイアシン相当単位、ｍｃｇ＝マイクログラム、ｍｇ＝ミリグラム）。

【０１２０】

【表２１】

表21. 1食分に与えられるビタミンおよびミネラル

ビタミン A	630	RE
ビタミン D	2.5	Mcg
ビタミン E	4.4118	Mg
ビタミン C	20	Mg
チアミン	750	Mcg
リボフラビン	800	Mcg
ナイアシン	12	NE
ビタミン B6	750	Mcg
ビタミン B12	0.75	Mcg
フォラシン	120	Mcg
パントテン酸	2.5	Mg
ビオチン	75	Mcg
カルシウム	400.5736	Mg
リン	250	Mg
鉄	2.77324	Mg
ヨウ素	40	Mcg
マグネシウム	120	Mg
銅	0.5	Mg
亜鉛	6	Mg
カリウム	399.6344	Mg
ナトリウム	354.3036	Mg
マンガン	1	Mg
セレン	20	Mcg
クロム	20	Mcg
モリブデン	25	Mcg

代替食品の香料としては、以下のいずれも含み得るが、これらに限定されない：チョコレート、イチゴ、バニラ、パイナップル、マンゴー、モモ、オレンジ、モカおよびチェリー。この代替食品は粉末形態である。１食分は、５７グラムであり、グラス一杯の水と混合される。通常の食事の代わりに１食分を朝食時および昼食時に摂取する。

【０１２１】

（実施例４）

この実施例は、本発明の食物繊維組成物（ＶＦＢ）を含む代替食品製品を消費すること

のボランティアに対する効果を例示している。

【０１２２】

ある中年の男性ボランティアは、９ヶ月間の試験の間、１日に２度、実施例３に記載される代替食品製品を摂取した。試験の開始時に、このボランティアは２４７．２ポンドの体重があり、ＢＭＩは３６であり、胴周りの測定値は４５．２５インチであり、腰周りの測定値は４７．２５インチであり、体脂肪の測定値は２７．７％であった。９ヶ月の試験の終了時に、このボランティアは、２２３．７５ポンドの体重があり、胴周りの測定値は４３インチであり、腰周りの測定値は４５．５インチであり、体脂肪の測定値は２５．７％であった。このボランティアは、腹痛、ゆるい便通、そして、代替食品を摂取しない場合の晩に空腹を訴えた。

【０１２３】

ある中年の女性のボランティアは、９ヶ月の試験の間、１日に２度、実施例３に記載される代替食品製品を摂取した。試験の開始時に、このボランティアは、１７０ポンドの体重があり、ＢＭＩは３０．３であり、胴周りの測定値は３６．５インチであり、腰周りの測定値は４３インチであり、体脂肪の測定値は４６．６％であった。９ヶ月の試験の終了時に、このボランティアは、１５６ポンドの体重があり、胴周りの測定値は３３．５インチであり、腰周りの測定値は４１インチであった。このボランティアは、試験の最初の２日間、下痢を訴え、喉が渇くために、普段より水を多く飲んだ。

【０１２４】

ある中年の女性のボランティアは、９ヶ月の試験の間、１日に２度、実施例３に記載される代替食品製品を摂取した。試験の開始時に、このボランティアは、１６２．５ポンドの体重があり、ＢＭＩが２７．９であり、胴周りの測定値は３７インチであり、腰周りの測定値は４３インチであり、体脂肪の測定値は４１．９％であった。９ヶ月の試験の終了時に、このボランティアは、１４１ポンドの体重があり、胴周りの測定値は３４インチであり、腰周りの測定値は４１インチであり、体脂肪の測定値は３５．３％であった。このボランティアは、この試験の最初の２週間、軽い頭痛を訴えた。

【０１２５】

ある中年女性のボランティアは、９ヶ月の試験の間、１日に２度、実施例３に記載される代替食品製品を摂取した。試験の開始時に、このボランティアは、１７２ポンドの体重があり、ＢＭＩは２７．７であり、胴周りの測定値は３５．７５インチであり、腰周りの測定値は４３インチであり、体脂肪の測定値は４１．６％であった。９ヶ月の試験の終了時に、このボランティアは、１４３ポンドの体重があり、胴周りの測定値は３１インチであり、腰周りの測定値は３８．２５インチであった。このボランティアは、これを無理のない柔軟なダイエット計画であると思った。

【０１２６】

（実施例５）

この実施例は、ゼラチンカプセル剤として処方される本発明の食物繊維組成物（ＶＦＢ）の典型的な実施形態を提供する。

【０１２７】

典型的な食物繊維組成物を、２部からなる硬ゼラチンカプセル剤として処方し、各カプセルは、５００ｍｇの表２２に示す組成物を含む。

【０１２８】

【表２２】

表22. VFBカプセルの組成

成分	量
グルコマンナン	350 mg (47.62%)
キサンタンガム	85 mg (11.56%)
アルギナート	65 mg (8.84%)
米粉	228 mg (31.02%)
ステアリン酸マグネシウム	7 mg (0.95%)
合計	735 mg

（実施例６）

この実施例は、食欲制御粉末として処方される本発明の食物繊維組成物の典型的な実施形態を提供する。

【０１２９】

典型的な食物繊維組成物を、食欲制御粉末として処方した。各瓶は、１８２ｇを含み、これは、２６食分に相当する。この食欲制御粉末の１食分の内容量を、表２３に示す。

【０１３０】

【表２３】

表23. SlimStyles食欲制御粉末の1食分の内容量

成分	量
グルコマンナン	3.5 mg (50%)
キサンタンガム	0.65002 mg (9.29%)
アルギナート	0.85001 mg (12.14%)
キシリトール	0.72898 mg (10.41%)
レシチン	0.04998 mg (0.71%)
中鎖トリグリセリド	0.04998 mg (0.71%)
天然オレンジジュース香料	0.72002 mg (10.29%)
オレンジ香料	0.36001 mg (5.14%)
ステビア粉末	0.07497 mg (1.07%)
Syloid シリカ	0.01603 mg (0.12%)
合計	7 mg

（実施例７）

この実施例は、代替食品スムージーとして処方される本発明の食物繊維組成物（ＶＦＢ）の典型的な実施形態を提供する。

【０１３１】

典型的な食物繊維組成物を、代替食品スムージーとして処方した。この代替食品スムージーの１食分の内容量を、表２４に示す。

【０１３２】

【表２４】

表24. SlimStyles代替食品スムージーの1食分の内容量

成分	量
ホエータンパク質	24.5 g (42.87%)
Ca（クエン酸Caから）	77 mg (0.67%)
合計　Ca	400.5736 mg
Mg（クエン酸Mgから）	120 mg (1.38%)
鉄　（フマル酸 Fe から）	2.5 mg (0.01%)
Zn（クエン酸 Zn から）	6 mg (0.03%)
Se（ライスキレート）	20 mcg (0.01%)
Cr（クエン酸 Cr から）	20 mcg (0.00%)
Cu（クエン酸Cuから）	0.5 mg (0.01%)
Mo（クエン酸Mo から）	25 mcg (0.01%)
Mn（クエン酸Mn から）	1 mg (0.01%)
クエン酸カリウム	20 mg (0.10%)
I (KI)	40 mcg (0.00%)
P（リン酸カルシウム脱水物）	250 mg (2.63%)
Na（塩化ナトリウム）	55 mg (0.24%)
βカロチン	6300 iu (0.04%)
ビタミン　D2	100 iu (0.00%)
ビタミン　E（アセテート）	6 iu (0.01%)
B1 チアミンHCl	0.75 mg (0.00%)
B2 リボフラビン	0.8 mg (0.00%)
B3 ナイアシンアミド	12 mg (0.02%)
パントテン酸　(Ca Panto)	2.5 mg (0.01%)
葉酸	0.12 mg (0.00%)
B6 ピリドキシンHCl	0.75 mg (0.00%)
B12 シアノコバラミン	0.5 mcg (0.00%)
ビオチン	75 mcg (0.01%)
ビタミン　C	20 mg (0.04%)
グルコマンナン	3.5 g (6.12%)
キサンタンガム	0.65 g (1.14%)
アルギン酸ナトリウム	0.85 g (1.5%)
ステビア	150 mg (0.26%)
フルクトース	7 g (12.25%)
キシリトール	0.72898 mg (10.41%)
チョコレート香料	1.3 g (2.27%)
ココア	1 g (1.75%)
コーヒー (Rich ブレンド)	2.3 g (4.02%)
クリーム香料	1.1 g (1.92%)
レシチン	4.4 g (7.70%)
中鎖トリグリセリド	2.4 g (4.20%)
合計	(100%)

（実施例８）

この実施例は、種々の条件下における、典型的な繊維混合物（ＶＦＢ）の粘度プロフィールと他の繊維混合物の粘度プロフィールとの比較を記載する。

【０１３３】

（方法）７０％のグルコマンナン（コンニャク）、１３％のキサンタンガムおよび１７％のアルギナートを含む粘性繊維混合物（ＶＦＢ）の処方物を、実施例１に記載されるように作製した。以下のとおり、蒸留水中、胃条件下および腸条件下で、このＶＦＢを、コンニャク／キサンタンガム（７０：３０）繊維混合物およびコンニャク／アルギナート（７０：３０）繊維混合物と比較した。

【０１３４】
（試験された組成物）
（１）ＶＦＢ：コンニャク（７０％）／キサンタンガム（１３％）／アルギナート（１７％）
（２）ＫＸ：コンニャク（７０％）／キサンタンガム（３０％）
（３）ＫＡ：コンニャク（７０％）／アルギナート（３０％）。
【０１３５】
（粘度プロフィール実験）５ｇの試験物質を３５０ｇの液体（蒸留水、胃液または腸液のいずれか）と混合した。このサンプルを、Ｐｒｏｃｔｏｒ／Ｓｉｌｅｘ混合機を用い、低速２で３０秒間混合した。粘度の読み取りを、５分、１０分、１５分、２０分、３０分、４５分、６０分および１２０分の時点で実施した。胃液体および腸液体を、Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ｓａｍｐｌｅ　Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ（ＵＳＰ）法に従って調製した。
【０１３６】
（結果）
表２５および図７は、通常の条件（蒸留水）下において、ＶＦＢの粘度プロフィールを、ＫＸおよびＫＡの粘度プロフィールと比較している。表２６および図８は、胃条件下において、ＶＦＢの粘度プロフィールを、ＫＸおよびＫＡの粘度プロフィールと比較している。表２７および図９は、腸条件下において、ＶＦＢの粘度プロフィールを、ＫＸおよびＫＡの粘度プロフィールと比較している。図７、８および９に示すように、ＫＡ（コンニャク／アルギナート　７０：３０）繊維混合物は、一貫して、試験された３つの繊維混合物のうちで最低の粘度を有する。中性条件下および胃条件下において、ＫＸ（コンニャク／キサンタンガム　７０：３０）は、敏速に（例えば、約１５分～２０分以内で）最大粘度に達した。ＶＦＢ混合物（コンニャク（７０％）／キサンタンガム（１３％）／アルギナート（１７％））は、中性条件下においてＫＡとほぼ同じ粘度で開始し、胃条件下でも腸条件下でも時間の経過により粘度を上昇させ、中性条件下および胃条件下で、最終的に、ＫＸよりも大きな粘度に達する。この組み合わせはまた、胃液と混合する場合、１０分後に予想外に高い粘度値を生じさせる。したがって、ＫＸの組み合わせへのアルギナートの添加は、中性条件にてＶＦＢの粘度の低下を予想外に提供し、時間の経過により、ＫＸのみよりも大きな粘度をもたらす。
【０１３７】
【表２５】

表25. 蒸留水中のVFBと種々の繊維混合物との粘度プロフィールの比較

繊維混合物	5分	10分	15分	20分	30分	60分	120分	平均温度	pH
KX:コンニャク/キサンタン (70:30)	53380	49080	47870	43950	49810	49251	47440	20.2	6.05
KA:コンニャク/アルギナート (70:30)	3960	11470	16730	18420	25940	43530	78850	20.2	6.35
VFB (コンニャク/キサンタン/アルギナート) (70:13:17)	4230	9230	16700	34970	43170	46010	90000	20.8	6.17

【０１３８】

【表２６】

表26. 胃条件下におけるVFBと種々の繊維混合物との粘度プロフィールの比較

繊維混合物	5分	10分	15分	20分	30分	60分	120分	平均温度	pH
KX:コンニャク/キサンタン (70:30)	35500	48020	70150	75400	78720	83290	87680	20.3	1.46
KA:コンニャク/アルギナート (70:30)	3210	11820	17664	18820	23580	29130	43460	20.2	3.85
VFB (コンニャク/キサンタン/アルギナート) (70:13:17)	44880	90000	116500	123600	135200	139600	249000	20.5	3.69

【０１３９】

【表２７】

表27. 腸条件下におけるVFBと種々の繊維混合物との粘度プロフィールの比較

繊維混合物	5分	10分	15分	20分	30分	60分	120分	平均温度	pH
KX:コンニャク/キサンタン (70:30)	90000	nd	nd	nd	167500	156800	166200	20.2	7.88
KA:コンニャク/アルギナート (70:30)	6990	14470	16350	26030	29110	36600	40900	20.1	7.89
VFB (コンニャク/キサンタン/アルギナート) (70:13:17)	51490	70180	78640	84100	79480	90000	91900	20.5	7.92

（実施例９）

この実施例は、中鎖トリグリセリドと混合した粘性繊維混合物を含有するソフトゼラチン（ソフトゲル）カプセルの調製について記述する。

【０１４０】

方法

粘性繊維混合物を含有するソフトゼラチンカプセルの調製：

内部充填物

ソフトゼラチンカプセルは、粘性繊維混合物（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））および油（例えば、中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）であって、０．０１：９９．９９から８０：２０（ｗ／ｗ　ＶＦＢ：ＭＣＴ）までの比にある）を含む内部充填物を用いて調製した。５２．７：４７．３ｗ／ｗであるＶＦＢ：ＭＣＴの比の一例を、以下の表２８に示す。ＭＣＴは、下記の油：大豆油、パーム核油、魚油、および菜種油のいずれかで置換することができる。

【０１４１】

【表２８】

表28:カプセル用の典型的な内部充填物成分

カプセル重量（内部充填物）	VFB(コンニャク/キサンタン/アルギナート(70:13:17))	中鎖トリグリセリド（MCT）
100mg	52.7 mg	47.3 mg
1500 mg	790 mg	710 mg
2,500 mg	1320 mg	1180 mg

外側のカプセルシェル

外側のカプセルシェルには、ゼラチン、グリセリン、および水の混合物が含まれる。

【０１４２】

典型的なソフトゲルカプセルは、下記の通り生成した。

【０１４３】

内部充填物：７９０ｍｇ　ＶＦＢ

７１０ｍｇ　ＭＣＴ

外側のカプセルシェル：ゼラチン、グリセリン、および水からなる混合物２，１３０ｍｇを使用した。

【０１４４】

外側のカプセルシェルと内部充填との割合は、表２８に示されるように、様々なカプセルサイズに適応するよう変えてもよい。

【０１４５】

中鎖トリグリセリドと混合したＶＦＢを含有するソフトゲルカプセルは、水中でのＶＦＢ粘性作用を遅延させるのに有効でありながらも、実施例１０で実証されるように、胃条件下でＶＦＢの粘度を最大限にすることを可能にする。

【０１４６】

（実施例１０）

この実施例は、油ベースのソフトゲルカプセルにカプセル化されたＶＦＢが、潜在的な窒息の危険性を低減させるために水中でその粘性作用を遅延させながらも胃条件下で最大限の粘度に迅速に到達するのに、有効であることを実証する。

【０１４７】

方法

油ベースのソフトゲルカプセルにカプセル化されたＶＦＢの粘度プロフィールを、蒸留水中と胃液中とで比較した。

【０１４８】

油と混合したＶＦＢを含有するソフトゼラチンカプセルを、実施例９で述べたように調製した。各カプセルは、７９０ｍｇのＶＦＢ（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））を含有していた。６個のカプセル（合計で４．７４ｇのＶＦＢ）を、全体積が３３１．８の蒸留H_2Oまたは胃液（ＵＳＰ指針に従い調製した）中に溶解し、５ｇ　ＶＦＢ：３５０ｇ　H_2Oにした。

【０１４９】

サンプルを、２５℃の水浴内に置いた容器の液体媒体に入れた。液体中で１５分経過後、スプーンを使用して軟化カプセルを潰した。次いで混合物を、手で５分間混合し、次いでブレンダ内にいれ、４，０００ｒｐｍで３０秒間機械的に混合し、その後、８，０００ｒｐｍでさらに３０秒間混合した。粘度の読取りは、３時間にわたる時間間隔で行った。

【０１５０】

結果：

蒸留水中のＶＦＢソフトゲルカプセルの粘度プロフィールを、以下の表２９に示す。

【０１５１】
【表２９】

表29:蒸留水中で測定したときの、ソフトゲル外部カプセル(ゼラチン、グリセリン、および水からなる混合物2,130mg)にカプセル化されたVFB(コンニャク/キサンタン/アルギナート(70:13:17))および油(710mg MCT)の粘度プロフィール

時間(a)(カプセルを水に添加した後に経過した分)	時間(b)(カプセルを水中で混合した後に経過した分)	スピンドル:R3 粘度(センチポアズ)	RPM
25	5	3500	10
48	28	9350	5
63	43	19630	2.5
80	60	39660	1
108	88	48350	1
139	119	60180	1
180	160	63590	1

胃液中のＶＦＢソフトゲルカプセルの粘度プロフィールを、以下の表３０に示す。
【０１５２】
【表３０】

表30:胃液中で測定したときに、ソフトゲル外部カプセル(ゼラチン、グリセリン、および水からなる混合物2130Mg)にカプセル化されたVFB(コンニャク/キサンタン/アルギナート(70:13:17))および油(710mg Mct)の粘度プロフィール

時間(a)(カプセルを胃液に添加した後に経過した分)	時間(b)(カプセルを胃液中で混合した後に経過した分)	スピンドル:R3 粘度(センチポアズ)	RPM
25	5	＞90000	1

【０１５３】

【表３１】

表31:水中および胃液中でのVFBソフトゲルカプセルの粘度の比較

時間(b)(カプセルを混合した後に経過した分)(分)	水中での粘度	胃液中での粘度
5	3,500	＞90000
28	9350	
43	19630	
60	39660	
88	48350	
119	60180	
160	65590	

表３０～３１に示されるように、胃条件下では、ソフトゲルカプセルで送達された油ベースのＶＦＢは、混合後に迅速に濃厚になり（５分以内）、９０，０００センチポアズよりも高い粘度に到達した。これとは対照的に、表２９および３１に示されるように、ソフトゲルカプセルで送達された油ベースのＶＦＢは、蒸留水中でゆっくりと濃厚になり、混合後５分で３，５００の粘度レベルになり、混合後１６０分で、最大限の６５，０００センチポアズにまで徐々に増大した。表２９に示されるように、ソフトゲルカプセルで送達されたＶＦＢは、蒸留水中で１９，６３０ｃｐの粘度に到達するのに６０分かかり、３時間以上経過した後でも９０，０００ｃｐには到達しなかった。この結果は、本明細書の実施例１、表９に示されるように、１２０分で９０，０００ｃｐに到達する、水中で撹拌したときにＶＦＢ（非顆粒化、油ベースのカプセルなし）で観察された挙動とは有意に異なる。事実、ソフトゲルカプセルで送達されたＶＦＢに関して、最大粘度に到達する際に観察された時間遅延は、１２０分でそれぞれ９０，０００ｓｐに到達した顆粒化ＶＦＢメッシュサイズ４０およびメッシュサイズ６０で観察された場合よりも、さらにより明白であることがわかる（本明細書の表９参照）。これらの結果は、ＶＦＢへの油の添加が、水と混合したときのその粘性作用を遅延させるのに有効であることを示す。したがって、ＶＦＢ単独では水中で非常に迅速に粘稠になり、大きな塊を形成し易くなることが観察されたので、個体へのＶＦＢの投与中に潜在的な窒息の危険性を回避するために、ＶＦＢと油との組み合わせを使用してもよい。

【０１５４】

さらに、水中で観察される遅延粘性とは対照的に、ソフトゲルカプセルで送達されたＶＦＢは、表３０および３１に示されるように、胃条件に接触した後５分以内に９０，０００ｃｐに到達した。この高い粘度は、経時的に維持された（データは示さず）。ＶＦＢと油との組み合わせが、胃条件下でそのような短時間で９０，０００ｃｐに到達し得ることは、驚くべきことであった。ソフトゲルカプセル中のＶＦＢに関するこの粘度プロフィールは、胃条件下でＶＦＢ単独で観察された場合、即ち６０分後であってもそのような高粘度に到達したことが観察されなかった場合と非常に異なったことに留意することは（本明細書の表６参照）、重要である。表６に示されるように、ＶＦＢ単独では、６０分後に３，６００ｃｐにしか到達しなかった。

【０１５５】

したがって、水中での粘性遅延および胃条件下で到達する素早い高粘度レベルを含めた、ソフトゲルカプセル中のＶＦＢで観察されたこの実施例で記述される結果は、胃の満腹感の所望の効果を得、また個体での空腹感を低減させながらも共に摂取中の窒息の危険性

を低減させるのに、ＶＦＢおよび油の組み合わせを使用してもよいことを実証する。
【０１５６】
理論に拘束されることを望まないが、ＶＦＢおよび油の組み合わせに関してこの実施例で記述される有益な結果は、繊維を覆う油のコーティングに起因すると考えられる。水中で観察された遅延粘度に関し、油は、水によって粒子が一塊にならないようにかつその分散が制限されないように、粒子をコーティングし分離する可能性がある。しかし胃条件下では、酸性度および胃の酵素によって、ＶＦＢ繊維が最大粘度に迅速に到達し得るように、油のコーティングの少なくとも一部が取り除かれる可能性がある。さらに、若干の凝集をもたらす水中でのＶＦＢ（油コーティングなし）の分散とは対照的に、ＶＦＢと油との組み合わせは水中での凝集を回避し、水中での初期全体粘度を低下させ、それによって時間の経過により最終的にはより高い粘度を可能にするが、それはＶＦＢと油との組み合わせがより均等に分散し、塊を形成する代わりにより多くの繊維粒子を水と反応させることができるからである。
【０１５７】
（実施例１１）
この実施例は、固形食または流動食で投与された様々な粒度の顆粒化粘性繊維混合物が、健常者の食後血糖上昇指数応答に及ぼす影響について記述する。
【０１５８】
理論的根拠
この研究の目的は、固形（白パン）でまたは液体形態（GLUCODEX）で投与された、２つの異なる顆粒サイズの粘性繊維混合物（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７）、ＶＦＢ１００（より小さいメッシュサイズに造粒）およびＶＦＢ３００（より大きいメッシュサイズに造粒））の、血糖上昇指数を決定することであった。ＶＦＢ１００は、４０メッシュよりも細かい粒子のみ含有する。ＶＦＢ３００は、２０メッシュよりも細かい粒子のみ含有する。非顆粒化ＶＦＢ（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））は、約２００メッシュのメッシュサイズを有する。
【０１５９】
方法
無作為交差法研究では、１０名の健常者（５名の男性および５名の女性、ｘ±ＳＥＭ年齢：２１±２ｙ）をこの研究に含めた。糖尿病や高血圧、肥満などの、任意の知られている健康状態を有する被験体は、この研究から除外した。各研究参加者は、無作為二重盲検交差法において、合計で８つの処置を受けた。種々の食品形態でのＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００の作用を試験するために、白パンおよびグルコース飲料（GLUCODEX）を以下の通り調製した。ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００は、実施例１で述べたように調製した。５つの白パン治療薬には、ＶＦＢ１００、ＶＦＢ３００を含め、または標準コントロールとしてＶＦＢを含まずに焼いたものが含まれた。３つの飲料処置には、ＶＦＢ１００、ＶＦＢ３００に混合したもの、またはＶＦＢを含まない（コントロール）ものが含まれた。様々なＶＦＢ顆粒サイズを有する全ての調製および白パンのベーキングは、試験サンプル間のばらつきを最小限に抑えるために、１名で行った。研究参加者には、パンまたは飲料中の繊維のコーディングおよび区別がつかない性質によって、プラシーボおよびＶＦＢ処置の特定がなされなかった。安定性を確実にするために、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００は共に、研究の過程で低温の乾燥箇所で保存した。
【０１６０】
各被験体に、下記の通り８つの治療薬を与えた：
３００ｍｌの水と共に消費された、ＶＦＢを含まない白パンコントロール５０ｇ（固形食コントロールを、各被験体ごとに３回繰り返した。）
３００ｍｌの水と共に消費された、ＶＦＢ１００を３ｇ含む白パン５０ｇ
３００ｍｌの水と共に消費された、ＶＦＢ３００を３ｇ含む白パン５０ｇ
３００ｍｌの水と共に消費された、GLUCODEX（液体コントロール）５０ｇ
ＶＦＢ１００を３ｇ含む、３００ｍｌ中に希釈されたＧｌｕｃｏｄｅｘ　５０ｇ

ＶＦＢ３００を３ｇ含む、３００ｍｌ中に希釈されたＧｌｕｃｏｄｅｘ　５０ｇ　。

【０１６１】

研究参加者には、１０～１２時間の一晩の絶食後、８日間の別々の朝に、合わせて８つの処置を与えた。この研究を、２カ月間にわたり行った。持越し効果を最小限に抑えるため、各処置の間に少なくとも３日の分離期間をおいた。各参加者には、各処置の前の晩に同じ食事および運動パターンを維持するように、また、各処置の前に３日間にわたり、毎日炭水化物を少なくとも１５０ｇ消費するように指示を与えた。これらの指示に確実に従わせるため、参加者は、来診のたびに、その食事および生活様式パターンに関する事前情報について詳述する質問表に記入した。研究参加者のいずれによっても、有害な影響は報告されなかった。

【０１６２】

各処置の始めに、Ｍａｎｏｅｊｅｃｔｏｒ　Ｌａｎｃｅｔ　Ｄｅｖｉｃｅ（Ｏｗｅｎ　Ｍｕｍｆｏｒｄ　Ｌｔｄ．、Ｗｏｏｄｓｔｏｃｋ、Ｏｘｏｎ、英国）で収集された、２５０μＬのファスティングフィンガープリックキャピラリーを使用して、血液サンプルを各参加者から得た。次いで８つの治療薬のうちの１つを、５分間かけて投与した。追加のフィンガープリック血液サンプルを、処置開始（ｔ＝０）から１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分後に得て、処置当たりの参加者当たり、合計で７つの収集管にした。

【０１６３】

血中グルコース分析

全ての血液サンプルを、フッ化物オキサラートが入っている試験管に収集し、その直後に、分析するまで－２０℃で凍結し、収集から３日以内に分析した。グルコース濃度は、ＹＳＩ　２３００　Ｓｔａｔグルコース／Ｌ－ラクタート分析器、モデル１１５（Ｙｅｌｌｏｗ　ｓｐｒｉｎｇｓ、Ｏｈｉｏ）を使用して、グルコース酸化法により決定した。２つのサンプルプールに関するこの方法の分析法間ＣＶは、３．３％（３．９９±０．０１３ｍｍｏｌ／Ｌ；ｎ＝９１）および１．８％（１４．３５±－／２６ｍｍｏｌ／Ｌ；ｎ＝８９）であった。

【０１６４】

統計的分析：

食後血清血中グルコース曲線を、経時的な血中グルコースの漸進的変化としてプロットし、正の曲線下漸増面積（ＡＵＣ）を、各参加者ごとに幾何学的に計算した。血中グルコース濃度を使用して、処置と処置との間の絶食の差を制御した。ナンバークランチャー統計システム（ＮＣＳＳ統計ソフトウェア、Ｋａｙｓｖｉｌｌｅ、Ｕｔａｈ）を、統計的分析の目的で使用した。ＡＵＣに対する治療薬の用量および食事の、独立および複合的（ｉｎｔｅｒａｃｔｉｖｅ）な作用は、二元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）の反復測定によって評価した。二元配置ＡＮＯＶＡの反復測定は、２つの因子のそれぞれの各対、即ち治療薬×投与時間、治療薬×サンプリング時間、および投与時間×サンプリング時間の、複合的および独立した効果を評価した。相互作用の項が有意な場合、さらなる二元配置ＡＮＯＶＡによって、食後サンプリング点のそれぞれ（１５、３０、４５、６０、９０、１２０分）での漸増血糖およびＡＵＣに対する処置および投与時間の複合的および独立した効果について評価した。Ｔｕｒｋｅｙ－Ｋｒａｍｅｒ試験による調節は、多重比較を制御するために、治療薬の用量および投与時間の両方における手段を対比するために行った。一元配置ＡＮＯＶＡの反復測定は、試験における各時点（１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分）での、ＡＵＣおよび漸増血糖での治療薬間のペアワイズ差異を測定するのに使用した。結果を、平均±ＳＤで表し、ｐ＜０．０５は、統計的に有意であると見なす。

【０１６５】

結果

二元配置ＡＮＯＶＡは、有意な相互作用（ｐ＜０．０００１）を有する漸増血糖に対して、治療薬（ｐ＜０．００１）および時間（ｐ＜０．００１）の有意な効果を示した。二元配置ＡＮＯＶＡに関する相互作用の項は有意であったので、治療薬の影響は、食後サンプリングのそれぞれの時点でおよびＡＵＣに関して評価した。

【０１６６】
固形食（白パン）
図１０Ａは、固形食（白パン）、白パンおよびＶＦＢ１００、または白パンおよびＶＦＢ３００を用いた各治療薬に関する血中グルコースの漸進的変化をグラフで示す。これらのデータに適用された二元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）の反復測定は、時間および治療薬の有意な効果、ならびに有意な相互作用（ｐ＝０．０００７）を実証した。図１０Ａ中の「＊」記号は、特定の時点での、治療薬とコントロールとの間の血中グルコースレベルの有意な差（ｐ＜０．０５）を表す。図１０Ａに示されるように、３０、４５、および６０分では、ＶＦＢ３００での血中グルコースレベルがコントロールの場合よりも有意に低かった（ｐ＜０．０５）。０、９０、および１２０分の時点では、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００および白パンコントロール（ｗ／ｏ　ＶＦＢ）の間には、有意な差はなかった。さらに、１５、３０、４５、および６０分の時点では、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００のパン治療薬の間では、有意な差がなかった。３０分の時点では、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００のパン治療薬の両方が、白パンコントロールの場合よりも有意に低かった（ｐ＜０．０５）。図１０Ｂは、固形食（白パン）、白パンおよびＶＦＢ１００、または白パンおよびＶＦＢ３００で処置した後の、複数の被験体における食後血中グルコースの曲線下漸増面積（ＩＡＵＣ）をグラフで示す。図１０Ｂ中の「＊」記号は、治療薬とコントロールとの間での、血中グルコースレベルの有意な差（ｐ＜０．０５）を表す。図１０Ｂに示されるように、ＶＦＢ３００治療薬でのＩＡＵＣは、平均的な白パンコントロールと比べた場合に有意に低いが（ｐ＜０．０５）、ＶＦＢ１００治療薬および白パンでのＩＡＵＣには、有意な差がなかった。さらに、ＶＦＢ１００とＶＦＢ３００治療薬をパンに含めたものの間には、有意な差が検出されなかった。

【０１６７】
液体（グルコース飲料）
グルコースコントロール飲料、グルコース飲料およびＶＦＢ１００、またはグルコース飲料およびＶＦＢ３００での各治療薬に関する血中グルコースの漸進的変化を、図１１Ａに示す。図１１Ａ中の「＊」記号は、特定の時点で、治療薬とコントロールとの間で血中グルコースレベルに有意な差を表す（ｐ＜０．０５）。図示されるように、二元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）の反復測定は、時間および治療薬の有意な効果、ならびに有意な相互作用があることを見出した（ｐ＝０．０００７）。０、９０および１２０分の時点では、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００およびグルコース飲料（GLUCODEX）コントロールの間に有意な差が観察されなかった。３０、４５、および６０分では、ＶＦＢ１００は、コントロールと比較したときに有意に低い血中グルコースレベルであることがわかった（ｐ＜０．０５）。１５、４５、および６０分の時点では、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００の飲料治療薬の間に有意な差は観察されなかった。１５および６０分の時点では、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００の両方の飲料治療薬は、コントロールと比較したときに有意に低い血中グルコースが観察された（ｐ＜０．０５）。また、３０分の時点では、ＶＦＢ１００飲料は、ＶＦＢ３００飲料治療薬よりも有意に低かった（ｐ＜０．００３）。４５分の時点では、ＶＦＢ１００飲料は、コントロールよりも有意に低く（ｐ＝０．０２５）；しかしこの時点では、ＶＦＢ３００とコントロールとの間に有意な差は観察されなかった。

【０１６８】
図１１Ｂは、グルコースコントロール飲料、グルコース飲料およびＶＦＢ１００、またはグルコース飲料およびＶＦＢ３００で処置した後の食後血中グルコースのＩＡＵＣを、グラフで示す。図１１Ｂ中の「＊」記号は、治療薬とコントロールとの間の血中グルコースレベルの、有意な差（ｐ＜０．０５）を表す。図１１Ｂに示されるように、ＶＦＢ１００治療薬およびＶＦＢ３００治療薬のＩＡＵＣは、コントロールと比較したときに有意に低かったが（ｐ＜０．０５）、ＶＦＢ１００飲料治療薬およびＶＦＢ３００飲料治療薬のＩＡＵＣに間には、有意な差が観察されなかった。

【０１６９】
概括および結論

パンでは、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００が共に、血漿血中グルコースを低下させることが観察された。ＶＦＢを含まないパンコントロールと比較した場合、より大きなＶＦＢ３００顆粒は、より細かいＶＦＢ１００顆粒よりも、食後血中グルコースに対して大きな効果を発揮する傾向があることが観察された。理論に拘束されることを望まないが、より大きな粒子（ＶＦＢ３００）は、パンのベーキングプロセスの前に水分子に接触しにくい可能性があり、したがって、パンを消費した後により多くの粒子を水分子との結合に利用することができ、それに対してより小さな粒子（ＶＦＢ１００）は、ベーキングプロセス中および消費前に、水分子の結合で飽和する可能性がある。したがって、より大きい粒度（例えば、３００）のＶＦＢは、白パンを消費したときにＧＩ管にグルコースを捕捉する際、より小さな粒度（例えば、１００）のＶＦＢよりも粘稠なゲル化を示しかつより良好に機能する。

【０１７０】

飲料に混合した場合、ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００は共に、コントロールと比較したときに、パンで観察されたよりも大きな食後血糖応答を発生させたが、これはおそらく、パンと比較した場合、飲料が消費されたときのグルコースの直接吸収に起因する。しかし、より小さな粒度（ＶＦＢ１００）は、より大きなサイズ（ＶＦＢ３００）と比較した場合、飲料中の血中グルコースにより大きな低減をもたらした。理論に拘束されることを望まないが、より小さな粒子はより容易に水分子に結合することができ、それによってより良好なゲル形成が生じるので、飲料中のグルコースのより速い吸収速度がこの結果に寄与する傾向にある。このメカニズムは、パンの場合とは異なるようであるが、それは飲料中のＶＦＢがいかなる処理も受けず、水分子と直接相互に作用することができ、グルコースを捕捉することができるからである。

【０１７１】

結論：

これらの結果は、飲料形態中のより小さい粒度のＶＦＢ（例えば、ＶＦＢ１００）の投与が、健常者の血糖応答を改善するのに最良であることを示す。固形食形態（例えば、パン）中のより大きな粒度のＶＦＢ（例えば、ＶＦＢ３００）の投与は、健常者の血糖応答を改善するのに最良である。

【０１７２】

（実施例１２）

この実施例は、消費前に流動食および固形食製剤に添加された様々な用量のＶＦＢの、血糖上昇指数低下能を決定するための、用量応答研究について記述する。

【０１７３】

方法：

ＶＦＢ１００およびＶＦＢ３００の血糖上昇指数低下能を、流動食（グルコース飲料）および固形食（白パンおよびマーガリン）製剤に添加したときに決定した。これらの異なる用量を投与し、血糖上昇指数を各用量ごとに計算した。健常者に、別々の日に、治療薬を与えたが、このとき各被験体には、週当たり２つまでの試験を行い、これらの試験と試験との間には少なくとも１日置いた。各試験日に、被験体は、１０～１４時間一晩絶食した翌朝に到着した。体重を量った後、およびフィンガープリックで空腹時サンプルを得た後に、被験体は１０分以内に試験食を消費し、試験食の開始後１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分後に、さらに血液サンプルを得た。被験体には、ミルクありまたはミルクなしの１～２杯の水、紅茶、またはコーヒーの選択も与えた。各被験体によって消費された飲料は、各試験日において同じに維持された。

【０１７４】

グルコース系

被験体

グルコース系について、以下の表３２に示すように、年齢３５．６±１３．２才、ボディマス指数２４．６±２．１ｋｇ／ｍ^{2}の、５名の男性および５名の女性を含む１０名の健常者で試験をした。

【０１７５】
【表３２】

表32:被験体詳細 グルコース系

ID	性別	人種	年齢(才)	身長(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m2)
247	女性	白人	56	167.0	70.0	25.1
249	男性	白人	61	182.0	79.1	23.9
174	男性	白人	29	185.2	92.0	26.8
124	女性	白人	29	162.5	54.0	20.4
161	女性	白人	40	157.0	56.7	23.0
208	男性	白人	34	175.0	79.0	25.8
126	女性	白人	20	157.4	62.5	25.2
253	男性	東アジア人	25	167.0	76.4	27.4
313	男性	白人	33	175.0	71.5	23.3
311	女性	白人	29	158.0	63.6	25.5
		平均±SD	35±10.3	168±10.3	70.5±11.6	24.6±2.1

試験食（グルコース系）
グルコース系の試験食は、小型ハンドミキサを使用して、ＶＦＢが添加された水２００ｍｌと混合したグルコース５０ｇからなるものであった。試験食の他に、グルコース系の各被験体には、３回にわけて、炭水化物含量に匹敵した標準的なグルコースコントロールも与えた。
【０１７６】
【表３３】

表33:グルコース系の栄養分

試験食	略称	量 (g)	タンパク質 (g)	脂肪 (g)	全CHO (g)	食物 繊維(g)	有効 CHO(g)
グルコース	Gluc	50	0	0	50	0	50
グルコース +2.5g VFB	VFB2.5	52.5	0	0	52.5	2.5	50
グルコース +5.0g VFB	VFB5.0	55	0	0	55	5.0	50
グルコース +7.5g VFB	VFB7.5	57.5	0	0	57.5	7.5	50

＊重量は、含水量に応じてバッチ間でわずかに変化する可能性があり、ＣＨＯ＝炭水化物である。
【０１７７】
白パン系
被験体

白パン系について、以下の表３４に示すように、年齢３３．５±１１．１才、ボディマス指数２６．３±５．２ｋｇ／ｍ^{2}の、３名の男性および７名の女性を含む１０名の健常者で試験をした。

【０１７８】

【表３４】

表34:被験体詳細　白パン系

ID	性別	人種	年齢(才)	身長(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m2)
141	女性	白人	26	144.0	50.0	24.11
12	男性	白人	42	174.0	80.0	26.40
308	女性	白人	21	158.0	50.0	20.03
303	女性	白人	19	167.0	89.8	32.20
316	女性	白人	36	163.0	69.7	26.20
290	女性	白人	20	159.0	50.8	20.09
207	男性	白人	50	168.0	76.1	26.96
199	男性	白人	41	179.0	116.0	36.20
210	女性	白人	41	153.0	67.3	28.75
93	女性	白人	39	162.0	58.0	22.10
		平均±SD	33.5±11.1	162.7±10.1	70.8±21.0	26.3±5.2

試験食（白パン系）

白パン系は、５０ｇの有効炭水化物（全炭水化物から食物繊維を差し引いたものと定義される）を含有する複数人前の白パンからなるものであった。白パンを、製パン機で、２５０ｇの有効炭水化物を含有するいくつかの塊で焼いた。各塊に用いられる成分（温水２５０ｍｌ、万能小麦粉３４０ｇ、砂糖７ｇ、塩４ｇ、およびドライイースト６．５ｇ）を、取扱説明書に従い製パン機に入れ、製パン機のスイッチを入れた。この塊を作製したあと、そのまま１時間冷まし、次いで計量し、パンの耳の端部を廃棄した後に、その残りを、５０ｇの有効炭水化物を含有する一人前サイズに分割した。これらの分割した部分を使用前に冷凍し、消費前にマイクロ波で再加熱した。

【０１７９】

ＶＦＢの損失を回避して口当たりの良さを増すために、ＶＦＢを散在させた白パンに、Ｂｅｃｅｌマーガリン１０ｇを添加した。マーガリンがグルコース耐性に及ぼした可能性があるあらゆる影響を制御するために、マーガリンのみ含有する特別な白パンも消費した。全ての試験食は、無作為な順序で与えた。マーガリンを含む白パンの特別な試験食も、ＶＦＢと共に与えられたマーガリンに匹敵するように、白パン系に与えられた。

【０１８０】

【表３５】

表35:白パン系の栄養分

試験食	略称	量 (g)	タンパク質 (g)	脂肪(g)	全CHO (g)	食物 繊維(g)	有効 CHO(g)
白パン	WB	104*	7.6	1.6	52.8	2.8	50
白パン+ マーガリン	WB+M	114	1.1	9.6	52.8	2.8	50
白パン+ マーガリン+ VFB 2.5g	VFB2.5	114	1.1	9.6	55.3	5.3	50
白パン+ マーガリン+ VFB 5.0g	VFB5.0	114	1.1	9.6	57.8	7.8	50
白パン+ マーガリン+ VFB 7.5g	VFB7.5	114	1.1	9.6	60.3	10.3	50

＊重量は、含水量に応じてバッチ間でわずかに変化する可能性があり、ＣＨＯ＝炭水化物である。

【０１８１】

アッセイ法：

絶食後と、試験食を食べてから１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分後に、血中グルコースを測定した。血中グルコース応答曲線下漸増面積（ＩＡＵＣ）を、台形規則（ｔｒａｐｅｚｏｉｄ　ｒｕｌｅ）を使用して、かつベースラインの下の面積を無視することによって、計算した。各試験食を消費した後の、各被験体のＩＡＵＣは、同じ被験体によって摂取された３つの白パンコントロールの平均ＩＡＵＣに対するパーセンテージとして表した。

【０１８２】

血糖上昇指数は、試験食に関する各被験体のグルコースＩＡＵＣを、参照の白パンを摂取した後の同じ被験体の平均応答に対するパーセンテージとして表すことによって計算した。得られた値の平均は、グルコーススケール（即ち、グルコースのＧＩ＝１００）に基づいた食物ＧＩであった。各時点での血中グルコース濃度およびＩＡＵＣ値を、反復測定分散分析（ＡＮＯＶＡ）にかけて、試験食の影響について試験をした。

【０１８３】

著しい不均質性が実証された後、個々の平均間の差の有意性を、多重比較に合わせるためにテューキー検定を使用して評価した。さらに、各試験食および白パンに関する血中グルコース濃度および増分の間の差の有意性を、対応のあるｔ検定により評価した。ＶＦＢ１ｇのＧＩ低下能を評価するために、個々の用量それぞれに関するＧＩ変化を平均し、ＶＦＢ　１ｇ当たりで計算した。

【０１８４】

被験体内分散：

白パンコントロールの３つの試験後の、血中グルコース応答曲線下漸増面積（ＩＡＵＣ）を、計算した（データは示さず）。被験体間のＩＡＵＣの差は非常に著しかったが、Ａ

ＮＯＶＡ統計的方法を使用した順序効果はなかった。グルコースおよび白パン系のＩＡＵＣに関する平均被験体内分散係数（ＣＶ）は、それぞれ、健常者の平均である２１．７±４．９％および２６．５±５．２％であった。３０％未満の値を、この研究で満足がいくものであると見なした。

【０１８５】

口当たりの良さを、一端が非常に「おいしくない」でありもう一方の端部が「非常においしい」とした、１００ｍｍ視覚アナログスケールでランク付けした。したがって、より大きな数は、よりおいしい製品に対する被験体の知覚に対応する。

【０１８６】

結果

グルコース試験食に関する血中グルコース応答

グルコース試験食研究の結果を、以下の表３６にまとめる。「＊」記号は、示された時点での、試験条件とグルコースコントロールとの統計的有意差を示す。

【０１８７】

【表３６】

表36:グルコース試験食に対する血中グルコース応答の概要

試験条件	0分（平均）	15分	30分	45分	60分	90分	120分	AUC
ｸﾞﾙｺｰｽｺﾝﾄﾛｰﾙ(50g)	4.36±0.13	6.5±0.22	7.86±0.49	7.83±0.64	6.87±0.64	4.9±0.45	3.76±0.30	216.4±28.4
グルコース+VFB2.5ｇ	4.44±0.15	5.72±0.28*	7.19±0.45	7.27±0.68	6.97±0.71	5.32±0.45	4.31±0.38	190.1±36.4
グルコース+VFB 5.0g	4.35±0.15	5.64±0.26*	6.75±0.34*	6.87±0.48*	6.28±0.57	5.26±0.42	4.57±0.26	170.1±29.6
グルコース+VFB 7.5g	4.48±0.15	5.67±0.33*	6.71±0.27*	6.66±0.38*	6.31±0.44	5.37±0.29	4.77±0.26*	156.7±23.5

上記の表３６に示したように、グルコースコントロールと比較したグルコース＋ＶＦＢ２．５ｇは、１５分の時点で、血中グルコースレベルで統計的に有意な低下を示した（ｐ＝０．０００１）。グルコースコントロールと比較したグルコース＋ＶＦＢ　５．０ｇは、試験食消費後１５分（ｐ＝０．０２６）、３０分（ｐ＝０．００９）、４５分（ｐ＝０．０２３）、および１２０分（ｐ＝０．０１４）の時点で、血中グルコースレベルに統計的に有意な低下を示した。グルコースコントロールと比較したグルコース＋ＶＦＢ　７．５ｇは、１５分（ｐ＝０．０１６）、３０分（ｐ＝０．０１０）、４５分（ｐ＝０．０１１）、および１２０分（ｐ＝０．００３）で、血中グルコースレベルに統計的に有意な低下を示した。

【０１８８】

白パン試験食に関する血中グルコース応答

白パン試験食の結果を、以下の表３７にまとめる。「＊」記号は、指示された時点での、試験条件とグルコースコントロールとの間の統計的有意差を示す。

【０１８９】

【表３７】

表37:白パン試験食に対する血中グルコース応答の概要

試験条件	0分（平均）	15分	30分	45分	60分	90分	120分	AUC
白ﾊﾟﾝｺﾝﾄﾛｰﾙ	4.21±0.07	4.79±0.12	6.30±0.16	6.67±0.14	6.28±0.22	5.54±0.16	4.86±0.13	174.2±13.5
白ﾊﾟﾝ+ﾏｰｶﾞﾘﾝｺﾝﾄﾛｰﾙ	4.17±0.08	4.81±0.13	6.22±0.17	6.45±0.22	6.09±0.35	5.37±0.26	4.89±0.20	164.7±16.9
白パン+VFB 2.5g	4.40±0.07	4.66±0.11	5.73±0.21*	5.75±0.27*	5.69±0.34*	5.54±0.30	5.18±0.23	121.1±21.0
白パン+VFB 5.0g	4.26±0.12	4.34±0.12*	5.28±0.17*	5.66±0.23*	5.33±0.24*	5.13±0.16	4.83±0.15	96.6±20.1
白パン+VFB 7.5g	4.15±0.12	4.4±0.14*	5.25±0.17*	5.35±0.16*	5.15±0.14*	4.71±0.13*	4.59±0.12	85.1±12.3

上記表３７に示されるように、白パンおよびマーガリンコントロールと比較した場合、白パンのみのコントロールを消費した後の血中グルコース濃度に、有意差は観察されなかった。しかし、白パンおよびマーガリンおよびＶＦＢ　２．５ｇは、白パンコントロールと比較した場合、試験食の消費後３０分（ｐ＝０．００８）、４５分（ｐ＝０．００２）、および６０分（ｐ＝０．０１８）で、統計的に有意な差を示した。白パンおよびマーガリンおよびＶＦＢ　５．０ｇは、白パンコントロールと比較した場合、１５分（ｐ＝０．００６）、３０分（ｐ＝０．０００１）、４５分（ｐ＝０．００１）、６０分（ｐ＝０．００１）、および９０分（ｐ＝０．０００１）で、統計的に有意な差を示した。白パンおよびマーガリンおよびＶＦＢ　７．５ｇは、白パンコントロールと比較したときに、１５分（ｐ＝０．０２９）、３０分（ｐ＝０．０００１）、４５分（ｐ＝０．０００１）、６０分（ｐ＝０．０００１）、および９０分（ｐ＝０．００１）で、統計的に有意な差を示した。

【０１９０】

口当たりの良さおよび血糖上昇指数

グルコースおよびパン系に関する口当たりの良さのスコアおよびＧＩ値を、上述のように計算し、以下の表３８に示す。口当たりの良さに関して、全ての試験食は容認されたが、３つの用量全てに関するＶＦＢを有するグルコースの口当たりの良さのスコアは、コントロールグルコースに比べて有意に低下し、これはおそらく、全てが消費される前にグルコースのゲル化（ＶＦＢの添加後）が生じたことによる。

【０１９１】

【表３８】

表38:グルコース飲料系:口当たりの良さおよび血糖上昇指数

試験食	略称	口当たりの良さ(mm)	血糖上昇指数
グルコース	Gluc	53.7±6.4[a]	100[a]
グルコース+2.5g VFB	VFB2.5	35.6±10.4[b]	83.7±9.0[ab]
グルコース+5.0g VFB	VFB5.0	34.0±9.6[b]	77.7±8.2[ab]
グルコース+7.5g VFB	VFB7.5	26.2±8.8[b]	71.5±5.9[b]

上付きの種々の文字を有する値は、有意に異なる（ｐ＜０．００１）。

【０１９２】

【表３９】

表39:白パン系:口当たりの良さおよび血糖上昇指数

試験食	略称	口当たりの良さ(mm)	血糖上昇指数
白パン	WB	65.7±7.8	71[a]
白パン+マーガリン	WB+M	72.7±8.2	66.8±3.6[a]
白パン+マーガリン+VFB2.5g	VFB2.5	75.6±3.2	47.5±5.9[b]
白パン+マーガリン+VFB5.0g	VFB5.0	73.8±5.7	37.3±5.9[b]
白パン+マーガリン+VFB7.5g	VFB7.5	64.9±6.3	33.9±3.6[b]

血糖上昇指数に関しては、グルコース系の場合、７．５ｇ　ＶＦＢのＧＩ値がコントロールグルコース試験食よりも有意に低く（表３８参照）、一方、パン系の場合、３つの用量全てのＶＦＢ（２．５、５．０、７．５ｇ）は、白パンと白パンおよびマーガリンコントロールとの両方よりも有意に低かった（表３９参照）。

【０１９３】

次いで、流動食（グルコース）および固形食（白パンおよびマーガリン）製剤に添加したときの、ＶＦＢの血糖上昇指数低下能を決定した。血糖上昇指数は、ＶＦＢの各用量ごとに（２．５、５．０、７．５ｇ）計算した。血中グルコース応答曲線下漸増面積（ＩＡＵＣ）は、上述のように計算した。各試験食消費後の、各被験体のＩＡＵＣを、同じ被験体により摂取された３つの白パンコントロールの平均ＩＡＵＣに対するパーセンテージとして表した。得られた値の平均は、グルコーススケール（即ち、グルコースのＧＩ＝１００）を基にした食物ＧＩであった。さらに、各製剤の血糖上昇指数低下能を評価した。血糖上昇指数、およびＶＦＢ　１ｇ当たりの血糖上昇指数の変化（ΔＧＩ／ｇ　ＶＦＢ）を、グルコース飲料試験食に関して以下の表４０に示し、白パン試験食に関して以下の表４１に示す。

【０１９４】

【表４０】

表40:VFBをグルコース飲料に添加したときの血糖上昇指数の平均変化

試験食	GI	ΔGI/gVFB
50gグルコースコントロール	100^{a}	
50gグルコース+2.5g VFB	$83.7\pm9.0^{a,b}$	−6.5
50gグルコース+5.0g VFB	$77.7\pm8.2^{a,b}$	−4.5
50gグルコース+7.5g VFB	72.5 ± 5.9^{b}	−3.7
	VFB 1g当たりのGIの平均変化	−4.9±0.9

上付きの種々の文字が付された数は、統計的に異なっている（ｐ＜０．０５）。

【０１９５】

【表４１】

表41:VFBを白パンに添加したときの血糖上昇指数の平均変化

試験食	GI	ΔGI/gVFB
白パンコントロール	71^{a}	
白パン+マーガリン	66.8 ± 3.6^{a}	
白パン+マーガリン+2.5g VFB	47.5 ± 5.9^{b}	−9.4
白パン+マーガリン+5.0g VFB	37.3 ± 5.9^{b}	−6.7
白パン+マーガリン+7.5g VFB	33.9 ± 3.6^{b}	−5.0
	VFB 1g当たりのGIの平均変化	−7.0±1.3

上付きの種々の文字を有する数は、統計的に異なっている（ｐ＜０．０５）。

【０１９６】

概要および結論

この実施例の結果は、ＶＦＢの添加によって、このＶＦＢが添加された食事の種類とは無関係に、食事の全ての血糖上昇指数が低下したことを実証している。図１２は、増加用量のＶＦＢを含有するグルコース飲料または白パンで消費後の、血糖上昇指数の変化をグラフで示す。図１２に示されるように、ＶＦＢの用量を増加させると、それに対応してＧＩ値が低下するが、その関係は線形ではない。

【０１９７】

ＶＦＢのＧＩ低下能の評価を得るために、各用量レベルでの、ＶＦＢ　１ｇ当たりで観察される低下の平均を計算し、その結果を上記表４０および表４１に示す。表４０に示されるように、流動食（グルコース飲料）に添加したときのＶＦＢの血糖上昇指数低下能は、グルコース系で－４．９±０．９である。表４１に示されるように、固形食（白パンおよびマーガリン）に添加したときのＶＦＢの血糖上昇指数低下能は、白パン系で－７．０±１．３である。マーガリンを添加したときには、ＧＩの有意な変化が観察されなかったので（表３７参照）、白パン系のＧＩ低下能は、コントロールの白パンＧＩ値を使用して計算した。したがって、２．５～７．５ｇの用量範囲で液体にＶＦＢを添加することにより、流動食品では約５ＧＩ単位だけ、また固形食品に添加したときは７ＧＩ単位だけ、食

品のＧＩが低下することになる。

【０１９８】

（実施例１３）

この実施例は、様々な食物にＶＦＢを添加することは、このＶＦＢが添加される食物の血糖上昇指数を低下させるのに有効であることを実証する。

【０１９９】

方法

被験体

年齢３７．３±３．６才、ボディマス指数２３．８±１．３ｋｇ／ｍ^{2}である１０名の健常者（４名の男性および６名の女性）について、研究した。個々の詳細を、以下の表４２に示す。

【０２００】

【表４２】

表42:被験体の詳細

ID	性別	人種	年齢(才)	身長(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m2)
93	女性	白人	39	163.0	56.9	21.4
190	女性	白人	24	167.0	58.0	20.8
201	男性	アジア人	28	171.0	71.0	24.3
209	男性	アジア人	41	167.0	66.5	23.8
233	女性	白人	47	158.0	53.1	21.3
254	女性	白人	46	170.0	77.4	26.8
258	女性	アジア人	40	153.0	49.5	21.1
281	男性	白人	23	186.5	84.7	24.4
312	女性	白人	58	178.0	86.3	27.2
318	男性	白人	23	186.5	84.7	24.4
		平均±SD	37.3±3.6	169.8±3.4	69.3±4.7	23.8±1.3

試験食

以下の食物の種類を、この研究に含めた：

研究１：コーンフレーク、米、ローストターキー、ヨーグルト、白パン

研究２：グラノーラ１Ｂ、１Ｃ、２Ｂ、３Ｂ、Ｓｌｉｍｆａｓｔ

全ての試験食は、５０ｇの有効炭水化物（全炭水化物から食物繊維を差し引いたものと定義される）を含有する各食物の、複数人前からなるものであった。ＶＦＢ３００（顆粒化（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））５ｇを、消費する直前に、一人前のコーンフレーク、米、ローストターキーディナー、またはヨーグルトに散在させた。コーンフレークは、ミルク１２５ｍｌと共に消費した。

【０２０１】

ミルクがグルコース耐性に及ぼした可能性があるいかなる影響も制御するために、ミルクを含む特別な白パンも消費した。白パンを製パン機で焼いて、２５０ｇの有効炭水化物を含有するいくつかの塊にした。各塊ごとの成分（温水２５０ｍｌ、万能小麦粉３４０ｇ、砂糖７ｇ、塩４ｇ、およびドライイースト６．５ｇ）を、取扱説明書に従い製パン機に

入れ、機械のスイッチを入れた。塊の作製後、そのまま１時間冷まし、次いで計量し、耳の端部を廃棄した後、その残りを、５０ｇの有効炭水化物を含有する一人前サイズに分割した。これら分割されたものを、使用前に冷凍し、消費前にマイクロ波で再加熱した。

【０２０２】

【表４３】

表43:試験食の栄養分

試験食	略称	量(g)	タンパク質(g)	脂肪(g)	全CHO(g)	食物繊維(g)	有効CHO(g)
白パン	WB	104*	7.6	1.6	52.8	2.8	50
白パン+125ml 2%ミルク	WB+M	104+125ml	8.1	4.1	58.8	2.8	56
コーンフレーク+125ml 2%ミルク	CF	60+125ml	8.3	2.5	56	0	56
コーンフレーク+125ml ミルク+VFB(g)	CF+VFB	60+125ml+5g	8.3	2.5	61	5	56
米	Rice	62.5	4.2	0	50.0	0	50
米+VFB(5g)	Rice+VFB	62.5+5	4.2	0	55	5	50
ターキーディナー	Rturk	422	21.6	11.3	55.4	5.6	50
ターキーディナー+VFB(5g)	RT+VFB	422+5	21.6	11.3	60.4	10.3	50
ヨーグルト	Yogurt	250	8	4	50	0	50
ヨーグルト+VFB(5g)	Yog+VFB	250+5	8	4	55	5	50

アッセイ法

各被験体は、別々の日に処置を受け、各被験体には、１週当たり２回までの試験を行い、それらの試験と試験との間は少なくとも１日空けた。各試験日に、被験体は、１０～１４時間一晩絶食した翌朝に到着した。次いで体重を量った後、およびフィンガープリックで空腹時サンプルを得た後に、被験体は１０分以内に試験食を消費し、試験食の開始後１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分後に、さらに血液サンプルを得た。被験体には、ミルクありまたはミルクなしの１～２杯の水、紅茶、またはコーヒーの選択も与えた。各被験体によって消費された飲料は、各試験日において同じに維持された。

【０２０３】

血液サンプルを、少量のフッ化ナトリウム／シュウ酸カリウムが入っている５ｍｌポリプロピレンチューブに収集し、このチューブを激しく回転させることによって混合し、冷蔵庫内に置いた。最後の血液サンプルの後、自動分析機（モデル２３００　ＳＴＡＴ、Ｙｅｌｌｏｗ　Ｓｐｒｉｎｇｓ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｍａｄｉｓｏｎ、Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ）を使用して、グルコースを分析する前に、チューブを－２０℃で保存した。全て

の血液サンプルを、収集から１週間以内に分析した。絶食後と、試験食を食べた後１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分で、血中グルコースを測定した。血漿グルコース曲線下漸増面積（ＩＡＵＣ）を、台形規則を使用してかつベースラインの下の面積を無視することによって、計算した。血糖上昇指数は、試験食に関する各被験体のグルコースＩＡＵＣを、参照の白パン後の、同じ被験体の平均応答に対するパーセンテージとして表すことによって計算した。得られた値の平均は、グルコーススケール（即ち、グルコースのＧＩ＝１００）を基にした食物血糖上昇指数（ＧＩ）であった。各時点での血中グルコース濃度およびＩＡＵＣ値を、反復測定分散分析（ＡＮＯＶＡ）にかけ、試験食の影響について検査した。著しい不均質性が実証された後、個々の平均同士の差の有意性を、テューキー検定を使用して評価し、多重比較の調節をした。さらに、各試験食および白パンに関する血中グルコース濃度および増分の差の有意性を、対応のあるｔ検定によって評価した。ＧＩの低下％は、ＶＦＢを有する各食事ごとに計算した。

【０２０４】

口当たりの良さを、その一端が非常に「おいしくない」ものでありもう一方の端部が「非常においしい」ものである、１００ｍｍ視覚アナログスケールでランク付けした。数値が大きくなるほど、認知される試験食の口当たりの良さは高くなる。

【０２０５】

結果

様々な試験食に関する血中グルコース試験の結果を、以下の表４４にまとめる。「＊」記号は、指示された時点での、試験条件と白パンコントロールとの間の統計的に有意な差を示す。

【０２０６】

【表４４】

表44:試験食に関する血中グルコース応答の概要

試験条件	0分（平均）	15分	30分	45分	60分	90分	120分	AUC
コーンフレーク	4.37±0.13	5.14±0.19	7.12±0.30	7.64±0.52	6.80±0.55	5.13±0.23	4.38±0.27	184.9±28.5
コーンフレーク+VFB	4.41±0.13	4.90±0.25	6.33±0.41	6.58±0.40*	6.15±0.39	5.01±0.23	4.72±0.11	132.7±23.5
米	4.41±0.12	5.43±0.23	7.23±0.27	7.08±0.44	6.38±0.50	5.71±0.26	4.63±0.13	185.6±31.7
米+VFB	4.44±0.13	4.86±0.13	5.84±0.23*	5.75±0.29*	5.44±0.31*	5.16±0.11	4.86±0.11	98.8±17.1
ローストターキー	4.39±0.08	5.44±0.21	7.34±0.35*	6.68±0.54*	5.64±0.49*	4.29±0.08*	4.04±0.13*	126.8±22.5
ローストターキー+VFB	4.43±0.11	5.29±0.25	6.51±0.29	5.98±0.36*	5.06±0.26*	4.50±0.10*	4.41±0.11	89.1±12.0
ヨーグルト	4.43±0.11	5.60±0.26	6.92±0.25	5.90±0.36*	4.72±0.26*	3.97±0.09*	3.85±0.07	92.4±11.8
ヨーグルト+VFB	4.41±0.14	5.54±0.31	6.52±0.34	5.71±0.42*	4.82±0.33*	4.20±0.13*	4.08±0.14*	84.9±14.5
白パン	4.37±0.12	5.12±0.32	6.54±0.40	6.73±0.40	6.36±0.37	5.26±0.25	4.77±0.12	158.9±20.7

上記表４４に示されるように、コーンフレーク消費後の血中グルコース濃度は白パンコントロールよりも高く、その統計的な差は、４５分で観察された（ｐ＝０．００１）。コーンフレークおよびＶＦＢを消費した後の血中グルコース濃度は、コーンフレークのみの場合に比べて低下し、これは白パンコントロールを消費した後に観察されたものと非常に類似していた。

【０２０７】

表４４に示されるように、米を消費した後の血中グルコース濃度は、白パンコントロールを消費した後に観察されたものと非常に類似していた。しかし、米およびＶＦＢを消費した後の血中グルコース濃度は、白パンコントロールに比べ、試験食消費後３０分（ｐ＝０．０４９）、４５分（ｐ＝０．００５）、および６０分（ｐ＝０．００２）で、統計的に有意に低いレベルに低下した。

【０２０８】

表４４に示されるように、ローストターキーを消費した後の血中グルコース濃度は、最初は、白パンコントロールで観察されたものよりも高く、３０分（ｐ＝０．０２５）では著しく高いレベルが観察され、次いで低下する傾向があり、統計的に有意に低いレベルが６０分（ｐ＝０．０３７）、９０分（ｐ＝０．００１）、および１２０分（０．０１１）で観察された。ローストターキーをＶＦＢと共に消費した後、初期血中グルコースレベルは白パンコントロールと類似しており、次いで白パンで観察されたものよりも低くなる傾

向があり、４５分（ｐ＝０．００６）、６０分（ｐ＝０．００１）、および９０分（ｐ＝０．０１２）では、白パンコントロールに比べて統計的に有意に低いレベルが観察された。

【０２０９】

最後に、表４４にさらに示されるように、ヨーグルトを消費した後の血中グルコース濃度は、最初は、白パンコントロールで観察されたものよりも高く、次いで低下する傾向があり、４５分（ｐ＝０．０２１）、６０分（ｐ＝０．００）、および９０分（ｐ＝０．００１）では白パンコントロールに比べて統計的に有意に低いレベルが観察された。ヨーグルトをＶＦＢと共に消費した後の血中グルコース濃度は、最初は白パンコントロールと同じであり、次いで低下する傾向があり、白パンコントロールに比べて統計的に有意に低いレベルが４５分（ｐ＝０．００７）、６０分（ｐ＝０．００）、９０分（ｐ＝０．００）、および１２０分（ｐ＝０．００）で観察された。

【０２１０】

口当たりの良さおよび血糖上昇指数

試験食に関する口当たりの良さのスコアおよび血糖値を、以下の表４５に示す。

【０２１１】

【表４５】

表45:口当たりの良さおよび血糖上昇指数

試験食	略称	口当たりの良さ (mm)	血糖上昇指数 (GI)	血糖上昇指数カテゴリー[1]
コーンフレーク+ 125ml 2%ミルク	CF	66.5±4.5	83.4±8.0	高
コーンフレーク+ 125ml 2%ミルク+ VFB	CF+VFB	58.8±5.2	58.0±6.9	中
米	Rice	42.0±4.4	82.0±7.5	高
米+VFB	Rice+VFB	41.4±6.5	44.7±4.4	低
ローストターキー	RT	78.1±5.5	55.2±4.7	低
ローストターキー+ VFB	RT+VFB	75.5±6.4	41.1±3.5	低
ヨーグルト	Yog	75.1±8.3	44.2±4.1	低
ヨーグルト+VFB	Yog +VFB	77.0±5.5	37.5±2.9	低
白パン	WB	71.3±5.0	71.0±0.0	高
白パン+ 125ml 2%ミルク	WB+M	67.2±4.6	83.7±9.0	高

[1] 血糖上昇指数カテゴリーは、下記の通り定義される：ＧＩ≦５５は、「低」と分類され；５６＜ＧＩ＜６９は「中」と分類され；ＧＩ≧７０は「高」と分類される（ｔｈｅ Ｃａｎａｄｉａｎ Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｗｅｂｓｉｔｅ、ｗｗｗ

．ｄｉａｂｅｔｅｓ．ｃａ／Ｓｅｃｔｉｏｎ　Ａｂｏｕｔ　ｇｌｙｃｅｍｉｃ．ａｓｐ、２００２年７月２６日アクセス、参照）。

【０２１２】

上記表４５に示されるように、ＶＦＢの添加によって、このＶＦＢが添加される食事の種類とは無関係に、試験食の全ての血糖上昇指数（ＧＩ）は低下した。特に、ＶＦＢをコーンフレークに添加すると、コーンフレークのＧＩは高ＧＩカテゴリーから中程度のカテゴリーに低下し、ＶＦＢを米に添加すると、米のＧＩは高ＧＩカテゴリーから低ＧＩカテゴリーに低下したことに留意されたい。

【０２１３】

図１３は、平均±ＳＥＭで表した、有効炭水化物約５０ｇ当たりＶＦＢを５．０ｇ含む、または含まない各試験食に関する血糖上昇指数をグラフで示す。図１３に示されるように、ＶＦＢをコーンフレーク、米、ターキーディナー、またはヨーグルトに添加した結果、食事のＧＩがそれぞれ２６％、４５％、２４％、および９％低下した。ＶＦＢを添加したときの、コーンフレークおよび米の食事のＧＩで観察された低下％は、統計的に有意であった（ｐ＜０．０００００１）。

【０２１４】

口当たりの良さに関しては、全ての試験食は十分に認められるものであった。ＶＦＢを様々な食物の種類に添加しても、特定の食品の口当たりの良さを有意に低下させなかったことに留意されたい。したがってこれらの結果は、ＶＦＢの添加によって、このＶＦＢが添加される食事の種類とは無関係に試験食の全てのＧＩが低下し、かつ試験食の口当たりの良さに著しい影響を及ぼさなかったことを実証する。

【０２１５】

（実施例１４）

この実施例は、ＶＦＢを様々な種類のグラノーラに添加することが、このＶＦＢが添加されるグラノーラの血糖上昇指数を低下させるのに有効であることを実証する。

【０２１６】

方法

被験体

年齢３７．３±３．６才、ボディマス指数２３．８±１．３ｋｇ／ｍ^{2}の健常者（男性４名および女性６名）について、研究した。この研究に参加した被験体の個々の詳細を、実施例１３の表４２に示す。

【０２１７】

試験食

全ての試験食は、５０ｇの有効炭水化物（全炭水化物から食物繊維を差し引いたものと定義される）を含有する各食物の、数人分からなるものであった。白パンコントロールは、実施例１３で記述したように用意した。ＶＦＢは、選択的な乾燥および液体グラノーラ成分とＶＦＢ（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））とを混合し、次いで混合物全体をベーキングまたはその他の乾燥方法により処理することによって、グラノーラに組み込んでもよい。以下の試験グラノーラ食は、ＶＦＢをグラノーラ中に焼き込むことによって調製した。

【０２１８】

グラノーラ１Ｃ＝一人前６０ｇ（有効ＣＨＯ　５０ｇ）当たりＶＦＢ２．５ｇを有するクランベリーグラノーラ

グラノーラ１Ｂ＝一人前６０ｇ（有効ＣＨＯ　５０ｇ）当たりＶＦＢ２．５ｇを有するブルーベリーグラノーラ

グラノーラ２Ｂ＝一人前６０ｇ（有効ＣＨＯ　５０ｇ）当たりＶＦＢ５．０ｇを有するブルーベリーグラノーラ

グラノーラ３Ｂ＝一人前６０ｇ（有効ＣＨＯ　５０ｇ）のブルーベリーグラノーラコントロール（ＶＦＢなし）

【０２１９】

【表４６】

表46:試験食の栄養分

試験食	略称	量(g)	タンパク質(g)	脂肪(g)	全CHO(g)	食物繊維(g)	有効CHO(g)
ブルーベリーグラノーラ(コントロール)	Gran3B	92	9.3	14.6	62.3	12.3	50
クランベリーグラノーラ+2.5g VFB	Gran1C	93	10.3	14.7	61.9	11.8	50
ブルーベリーグラノーラ+2.5g VFB	Gran1B	92	10.0	14.3	61.4	11.4	50
ブルーベリーグラノーラ+5g VFB	Gran2B	98	10.4	15.2	65.8	15.8	50
Slimfast	Slimfast	470ml					50
白パン	WB	104*	7.6	1.6	52.8	2.8	50

アッセイ法

各被験体は、別々の日に処置を受け、各被験体は、１週当たり２回までの試験を行い、これらの試験と試験との間を少なくとも１日空けた。各試験日に、被験体は、１０～１４時間、一晩絶食した翌朝に到着した。次いで体重を量った後、およびフィンガープリックにより空腹時血液サンプルを得た後に、被験体は１０分以内に試験食を消費し、試験食の開始後１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分後に、さらに血液サンプルを得た。被験体には、ミルクありまたはミルクなしの１～２杯の水、紅茶、またはコーヒーの選択を与えた。各被験体によって消費された飲料は、各試験日において同じに維持された。

【０２２０】

血中グルコースを、絶食後と、試験食を食べた後１５、３０、４５、６０、９０、および１２０分後に、実施例１３に示される方法を使用して測定した。口当たりの良さを実施例１３に記載された方法を使用して測定した。

【０２２１】

結果

様々なグラノーラ試験食およびコントロールに関する血中グルコース試験の結果を、以下の表４７にまとめる。「＊」記号は、指示された時点での、試験条件と白パンコントロールとの間の統計的に有意な差を示す。

【０２２２】

【表４７】

表47:試験食に関する血中グルコース応答の概要

試験条件	0分（平均）	15分	30分	45分	60分	90分	120分	AUC
Gran1B	4.49±0.14	4.96±0.24	6.16±0.29	5.61±0.25*	4.86±0.27*	4.77±0.15	4.68±0.09	73.1±16.2
Gran1C	4.38±0.13	4.79±0.21	5.85±0.33*	5.81±0.33*	5.36±0.30*	4.69±0.17*	4.51±0.14	86.6±15.3
Gran2B	4.49±0.14	4.82±0.15	5.47±0.20*	5.26±0.21*	4.86±0.22*	4.68±0.17*	4.56±0.11	50.3±10.1
Gran3B	4.44±0.12	5.36±0.22	6.93±0.33*	6.76±0.53	6.40±0.51	4.88±0.27	4.28±0.13	147.7±25.7
Slimfast	4.45±0.12	5.40±0.21	6.09±0.34	5.11±0.27	4.41±0.24	4.22±0.16	4.12±0.15	59.8±8.8
WB	4.37±0.12	5.12±0.32	6.54±0.40	6.73±0.40	6.36±0.37	5.26±0.25	4.77±0.12	158.9±20.7

上記表４７に示されるように、グラノーラ３Ｂ（コントロール）消費後の血中グルコース濃度は、白パン消費後のグルコース濃度に類似しており、統計的に有意な低下が、試験食消費後３０分（ｐ＝０．０３４）で観察された。グラノーラ１Ｂ（ＶＦＢ　２．５ｇを有する）の消費後の血中グルコース濃度は、白パンコントロールで観察されたものよりも有意に低く、統計的に有意な差が、試験食消費後４５分（ｐ＝０．００１）および６０分（ｐ＝０．０００１）で観察された。グラノーラ２Ｂ（ＶＦＢ　５．０ｇを有する）消費後の血中グルコース濃度は、白パンコントロールに比べてさらに低下し、統計的に有意な低下が、試験食消費後３０分（ｐ＝０．００２）、４５分（ｐ＝０．０００１）、６０分（ｐ＝０．０００１）、および９０分（ｐ＝０．０３６）で観察された。グラノーラ１Ｃ（ＶＦＢ　２．５ｇを有する）消費後の血中グルコース濃度も、白パンコントロールで観察されたものよりも有意に低く、統計的に有意な低下が、試験食消費後３０分（ｐ＝０．０３４）、４５分（０．００１）、６０分（０．００１）、および９０分（０．０２２）で観察された。

【０２２３】

口当たりの良さおよび血糖上昇指数

口当たりの良さおよび血糖上昇指数は、実施例１３で既に述べたように分析した。その結果を、以下の表４８に示す。口当たりの良さに関し、全ての試験食は十分に容認されるものであり；しかし、５ｇのＶＦＢを有するブルーベリーグラノーラ（Ｇｒａｎ２Ｂ）の口当たりの良さに関するスコアは、白パンコントロールと比べたときよりも有意に低かった。

【０２２４】

【表４８】

表48:口当たりの良さおよび血糖上昇指数

試験食	略称	口当たりの良さ	血糖上昇指数	GIカテゴリー1
白パン	WB	71.3±5.0	71.0±0.0	高
ブルーベリーグラノーラ(コントロール)	Gran3B	52.7±8.7	63.8±6.3	中
ブルーベリーグラノーラ+2.5g VFB	Gran1B	45.2±8.1	32.6±4.8	低
クランベリーグラノーラ+2.5g VFB	Gran1C	45.2±8.9	38.4±4.0	低
ブルーベリーグラノーラ+5g VFB	Gran2B	40.8±8.6	21.6±3.0	低
Slimfast	Slimfast	43.0±8.6	30.4±5.4	低

血糖上昇指数に関し、ＶＦＢを含有するグラノーラの全ては、白パンコントロールまたはグラノーラコントロールよりも有意に低かった。図１４は、平均±ＳＥＭとして表される、ＶＦＢを含む、または含まない各試験食に関する血糖上昇指数をグラフで示す。図１４に示されるように、ＶＦＢの添加によって、全てのグラノーラの血糖上昇指数が低下し、統計的に有意な低下が、使用されるグラノーラの種類とは無関係に観察された（ｐ＜０．０００１）。コントロールグラノーラ（ブルーベリー）と比較すると、クランベリーグラノーラ（２．５ｇ　ＶＦＢ）、ブルーベリーグラノーラ（２．５ｇ　ＶＦＢ）、およびブルーベリーグラノーラ（５．０ｇ　ＶＦＢ）は、それぞれのＧＩが３１％、４５％、および６４％低下した。

【０２２５】

この研究は、中および高血糖上昇指数を有する食物摂取後に血中グルコースレベルの急上昇を穏やかにする、効果的で口当たりの良さを増すことができる方法として、ＶＦＢをグラノーラおよびその他の食物に組み込むことができることを実証する。ＶＦＢの添加によって用量依存的にＧＩを低下させただけではなく、グラノーラの血糖上昇指数カテゴリーも中から低へと低下させた。その他の中または高血糖上昇指数カテゴリー食物にＶＦＢを添加することは、同様の効果を発揮すると予測することができる。

【０２２６】

（実施例１５）

この実施例は、粘性繊維混合物（ＶＦＢ）を毎日投与したときに、体重を低下させ、コレステロールレベルを低下させ、空腹時グルコースを低下させるのに有効であることを実証する、過体重および肥満の被験体の１４週間の研究について記述する。

【０２２７】

理論的根拠：

この観察上の遡及的臨床分析の目的は、体重減少、ボディマス指数、ウェスト回り、ウェスト－ヒップ比と、過体重および肥満の成人の、１４週に及ぶ、総およびＬＤＬコレステロール、トリグリセリド、空腹時インシュリン、空腹時グルコース、および２時間グルコース耐性試験を含む実験室測定値に対する、ＶＦＢミクロ顆粒（ＶＦＢ　１００）（顆粒化したコンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））の効力を試験することであった。

【０２２８】
被験体：
合計で２９名の、あまり運動しない成人（女性２３名；男性６名、概して良好な健康状態）であって、年齢２０～６５才、ボディマス指数（ＢＭＩ）が約２３ｋｇ／ｍ^2～３６ｋｇ／ｍ^{2}である成人を、地方紙に掲載された一連の広告を通して参加するように促した。被験体は、このプログラムに参加することの同意書を提出し、研究責任者の一人によって与えられる２週ごとに、かつ最大で１４週間、全身の健康状態、食事、および運動に関するグループレクチャーに参加するよう求められた。
【０２２９】
方法：
被験体のスクリーニングおよび評価は、医師または自然療法師によって、身長（インチ）、体重（ポンド）、ウェスト－ヒップ比の測定に関し、週２回ベースで行った。体脂肪％は、ベースラインでおよびその後２週ごとに、生体電気インピーダンス試験を使用して決定した。ＢＭＩおよび体脂肪％を決定するために、全ての被験体に関してコンピュータ化分析（ＲＪＲシステム）をさらに用いた。このプログラムに登録された全ての被験体は、最初にベースラインでＨＤＬ、ＬＤＬ、総コレステロール、トリグリセリド、空腹時グルコース、空腹時インシュリン、２時間絶食インシュリン、および７５ｇグルコース耐性試験に関して評価し、異常な危険因子を有する場合のみ、後者の実験室パラメータを１４週で使用して再試験した。この時間枠中、ボランティアは、ＶＦＢミクロ顆粒（ＶＦＢ１００）を１０ｇまで、１２～１６ｏｚの水と共に１日を通して複数回に分けた用量で摂取することが求められた。
【０２３０】
有意性は、ｔｈｅ Ｓｈｏｒｔ Ｔｅｒｍ Ｃｏｎｓｕｌｔｉｎｇ Ｓｅｒｖｉｃｅ、Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｃｏｌｕｍｂｉａの支援を受け、対応のあるＴ検定分析を使用して決定した。
【０２３１】
結果：
体重減少およびその他のパラメータ：ＶＦＢを使用した１４週間中、グループ体重（－１２．７８±７．８４ポンド）、ウェスト回り（－４．７５±２．１９インチ）、体脂肪％（－２．４３±２．３９％）、およびＢＭＩ（－２．２６±１．２４ｋｇ／ｍ^2）に、有意な低下があった。これら後者の結果と同様にかつ協働して、男女共に、以下の表に示されるように試験をした体重減少変数には有意な低下があることを、個々に実証した。
【０２３２】
【表４９】

表49:グループ1:男女の組み合わせ

試験	サンプルサイズ	0週 平均	SD	14週 平均	SD	変化	SD	変化%
*体重	29	198.38″	±31.82	185.6	±30.52	−12.78	±7.84	−6.44
*ウェスト	29	40.78″″	±5.03	36.03	±5.10	−4.75	±2.19	−11.65
*ヒップ	29	45.79″″	±3.02	42.06	±2.93	−3.73	±1.62	−8.14
*脂肪%	29	40.30	±8.28	37.87	±8.88	−2.43	±2.39	−6.02

＊０週に対してｐ＜０．０５
”単位ポンドで表した体重

”単位インチで表したウェストおよびヒップ

【０２３３】

【表５０】

表50:グループ1:男性(n=6)

試験	0週 平均	SD	14週 平均	SD	変化	SD	変化 %
*体重	246.50	±20.10	228.20	±28.78	−18.32	±6.15	−7.43
*ウェスト	47.69	±3.80	41.98	±4.05	−5.71	±1.81	−12.00
*ヒップ	47.47	±3.00	43.45	±2.91	−4.02	±1.43	−8.00
*脂肪%	26.58	±3.01	24.62	±2.97	−1.97	±1.15	−7.00

＊０週に対してｐ＜０．０５

【０２３４】

【表５１】

表51:グループ2:女性(n=23)

試験	0週 平均	SD	14週 平均	SD	変化	SD	変化 %
*体重	185.83	±17.31	174.49	±19.33	−11.34	±7.69	−6.00
*ウェスト	38.97	±3.54	34.47	±4.16	−4.50	±2.25	−12.00
*ヒップ	45.35	±2.65	41.70	±2.89	−3.65	±1.69	−8.00
*脂肪%	43.88	±4.52	41.33	±6.15	−2.55	±2.63	−6.00

＊０週に対してｐ＜０．０５

【０２３５】

【表５２】

表52:組み合わせたグループ全てのBMI

性別	サンプルサイズ	0週 平均	SD	14週 平均	SD	変化	SD	変化 %
*男性	6	35.03″	±4.09	32.47	±3.78	−2.56	±1.22	−7.31
*女性	23	33.45″	±7.57	31.27	±8.17	−2.18	±1.26	−6.52
*全て	29	33.78″	±6.96	31.52	±7.43	−2.26	±1.24	−6.70

＊０週に対してｐ＜０．０５

”ＢＭＩ（単位：ｋｇ／ｍ^2）　。

【０２３６】

脂質レベル

ベースライン値と比較すると、１４週の研究期間にわたりＶＦＢミクロ顆粒を用いる被験体には、総およびＬＤＬコレステロール値でそれぞれ１９．２６％（ｎ＝１７；ｐ＜０．０５）および２５．５１％（ｎ＝１６；ｐ＜０．０５）の有意な低下があった。トリグリセリドの低下およびＨＤＬコレステロール値の上昇に向かう傾向があるが、得られた変化は統計的に有意ではなかった。

【０２３７】

空腹時インシュリンおよびグルコース：

グループとして、また研究期間の終わりまでに、ＶＦＢを用いる参加者は、ベースラインに比べ、空腹時グルコースで６．９６％の低下（ｎ＝２０；ｐ＜０．０５）、２時間グルコース耐性で１２．０５％の低下（ｎ＝２１；ｐ＜０．０５）、および空腹時インシュリンレベルで２７．２６％の低下（ｎ＝１７；ｐ＜０．０５）を経験した（グラフ２参照）。２時間空腹時インシュリンレベルが低下する傾向があったが、その結果は、統計的に有意ではなかった。

【０２３８】

表５３は、ＶＦＢミクロ顆粒を用いた１４週試験中に得られた、全実験室データの概要である。

【０２３９】

【表５３】

表53:実験室データ分析グループ結果:

試験	サンプルサイズ	0週平均	SD	14週平均	SD	変化	SD	変化%
*総コレステロール(mmol/L)	17	5.69	±1.07	4.60	±0.82	-1.09	±0.63	-19.26
トリグリセリド(mmol/L)	17	1.92	±0.98	1.52	±0.56	-0.40	±0.89	-20.97
HDL(mmol/L)	17	1.48	±0.53	1.53	±0.77	0.05	±0.67	3.33
*LDL(mmol/L)	16	3.40	±0.96	2.53	±0.64	-0.87	±0.56	-25.51
*空腹時グルコース(mmol/L)	20	5.75	±0.78	5.34	±0.49	-0.40	±0.65	-6.96
*2時間グルコース(mmol/L)	21	6.09	±2.10	5.35	±1.81	-0.73	±1.43	-12.05
*インシュリン絶食(pmol/L)	17	89.41	±44.84	65.04	±33.21	-24.37	±36.29	-27.26
2時間インシュリン(pmol/L)	17	433.53	± 270.32	355.76	±332.44	-77.76	±196.51	-17.94

＊ベースラインに対してｐ＜０．０５。

【０２４０】

自己報告スケールを使用した効力の分析：

研究の終わりに参加者によって完了された自己報告スケールでは、ＶＦＢ使用者の９７．７％が、食物要求を抑制されている（ｃｕｒｂｉｎｇ　ｆｏｏｄ　ｃｒａｖｉｎｇ）時および空腹時の両方で製品に対して肯定的な応答をしたことを示した。

【０２４１】

試験調製物の副作用：

ＶＦＢは、報告された苦情全ての大部分を構成する胃腸（ＧＩ）症状を有する参加者によって、おおむね十分に容認された。ガス、鼓脹、腸痙攣、便秘、および下痢などの症状が、ボランティアによって認識された。６８％は、そのＧＩ症状が、ＶＦＢ開始から約３

週間以内に消散したことを示した。参加者の３２％全てには、この研究中に中程度のＧＩ副作用があることがわかったが、その重症度は、使用を中断するほど十分なものではなかった。

【０２４２】

考察：

この遡及的分析の結果は、１４週間にわたる、食事および身体的活動の全体的な変化と共にＶＦＢミクロ顆粒（ＶＦＢ　１００）を使用することは、過体重および／または肥満の人間の代謝および心臓血管の危険因子を修正するのに有益であることを、明らかに実証している。全体的に、グループ体重（－１２．７８±７．８４ポンド）、ウェスト回り（－４．７５±２．１９インチ）、および体脂肪％（－２．４３％±２．３９％）に、有意な低下があった。さらに、これら後者の変化は、１４週という比較的短い時間帯において。空腹時ＬＤＬ（－２５．５１％）、空腹時グルコース（－６．９６％）、および空腹時インシュリン（－２７．２６％）レベルの有意な低下と並行していた。ＶＦＢミクロ顆粒によって提供されたこの広範な臨床上の利益は、代謝制御を改善する際のその独自の生理学的利点を反映している。

【０２４３】

粘性可溶性繊維に富む食物５～１０ｇの消費は、血清ＬＤＬコレステロールを低下させ、後続のＣＤＶ事象では１０％～１５％低下させることが報告されている（Ｓｈａｍｌｉｙａｎら、Ｊ，Ｆａｍ．Ｐｒａｃｔ．　５５巻：７６１～９頁（２００６年））。この研究から得られた結果に基づき、ＶＦＢは、ＬＤＬコレステロールを２５．１％低下させるのに、より効果的になることが示された。比較において、研究は、最短でも３カ月にわたってコレステロール低下食材の「ポートフォリオ」を用いる者は、約１４％というＬＤＬコレステロールの安定した低下をもたらすことを示した（ｐ＜０．００１）（Ｊｅｎｋｉｎｓら、Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．　８３巻：５８２～９１頁（２００６年））。

【０２４４】

さらに、この調査に見られるＬＤＬコレステロール値の低下は、ＶＦＢを用いて得られた低下％がスタチン型薬物で報告された有効性（２０％～５５％）の範囲内に包含されるので、注目に値する（Ｒｉｔｉｓｈａｕｓｅｒ、Ｓｗｉｓｓ　Ｍｅｄ．　Ｗｋｌｙ　１３６巻：４１～９頁（２００６年））。

【０２４５】

この研究の結果は、１４週間にわたる短期体重減少を促進するのに、ＶＦＢが有効であることを実証する。得られた結果（－１２．７８ポンド；５．８１ｋｇ）は、抗肥満薬オルリスタットを摂取したものと同様である。対照研究では、１２週間にわたって１日３回、１２０ｍｇの用量で薬物オルリスタットを用いた過体重（ＢＭＩ＞２５ｋｇ／ｍ^2）２型糖尿病患者は、プラセボ群の０．４ｋｇに比べて２．５ｋｇ減少した（ｐ＜０．０５）（Ｋｕｏら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒａｃｔ．　６０巻（８号）：９０６～１０頁（２００６年））。シブトラミンおよびオルリスタットを含む処方薬である体重減少薬物の長期使用（１２カ月）は、プラセボに比べ、それぞれ４．５ｋｇおよび２．９ｋｇの平均体重減少をもたらした（Ｄｉｘｏｎ、Ａｕｓｔｒａｌｉａｎ　Ｆａｍ．Ｐｈｙｓ．　３５巻：５７６～７９頁（２００６年））。

【０２４６】

現行の１４週調査で、男性（－１８．３２±６．１５ポンド）は女性（－１１．３４±７．６９ポンド）よりも、平均して多くの体重を失うことが示されたことは、興味深い。この変化は、安静時エネルギー消費量に見られる基本的性差による可能性がある。ロバート・フェラーロ博士およびその関係者による研究は、あまり動かない場合の２４時間エネルギー消費量が、年齢、活動、および身体組成に関する統計的調節後、男性に比べて女性では約５％～１０％低いことを示した（Ｆｅｒｒａｒｏら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．　９０巻：７８０～７８４頁（１９９２年））。

【０２４７】

この研究では、携帯用間接熱量計（ＭｅｄＧｅｍデバイス、ＨｅａｌｔｈｅＴｅｃｈに

よる）の使用を通して、女性は、この研究の最初では男性（２３４６．６７キロカロリー）に比べてより低い平均安静時／基礎代謝率（１８４１．１８キロカロリー）を有していたことが決定された。

【０２４８】

またこの研究は、ＶＦＢを消費した被験体で、体重の減少と並行してＢＭＩスコアも、ベースラインから２．２６±１．２４％有意に低下したことを実証した（ｐ＜０．０５）。ＢＭＩは、過体重／肥満の程度およびこれが健康上で危険性に及ぼす全体的な影響の評価するために、一般的に用いられる尺度である（ｕｓｄａ．ｇｏｖ／ｃｎｐｐ／Ｉｎｓｉｇｈｔｓ／Ｉｎｓｉｇｈｔ１６ｂ．ｐｄｆ）。例えば、３０以上のＢＭＩを有する男女は共に、過体重（２５ｋｇ／ｍ^2～２９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩ）であると分類されたものよりも高い死亡危険率を有する（Ｖｉｌｌａｒｅａｌら、Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．　８２巻：９２３～３４頁（２００５年））。

【０２４９】

体重およびコレステロールレベルを修正する他に、この研究の結果は、ＶＦＢが、空腹時グルコース、２時間グルコース、および空腹時インシュリンレベルを有意に低下させたことを示し、これはＶＦＢが、血糖制御を改善するのに価値があることを実証している。特に、本発明の研究の結果は、総空腹時インシュリンレベルが、１４週の調査中に８９．４１±４４．８４ｐｍｏｌ／Ｌから６５．０４±３３．２１ｐｍｏｌ／Ｌに低下したことを示す。この後者の知見は、過体重または肥満の個体において、インシュリン分泌のベースラインおよび食後４時間での分泌率が、正常体重の場合よりも高いことを確認する。この結果は、健常者および肥満被験体でのインシュリン分泌の２４時間プロフィールを測定した別の研究（Ｐｏｌａｎｓｋｙら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｇ．　２８巻（ｓｕｐｐｌｅ　２）：３～６頁（１９９８年））と一致している。

【０２５０】

さらに、これらの結果は、ＶＦＢ顆粒による生活スタイルの修正が、インシュリン耐性の処置に役立つことも示唆している。肥満は、インシュリン耐性で重要な役割を演じ、インシュリン耐性の増加または減少は、それぞれ体重増加または減少に結び付いている（Ｌａｍｏｕｎｉｅｒ－Ｚｅｐｔｅｒら、Ｂｅｓｔ　Ｐｒａｃｔ．Ｒｅｓ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂｏｌ．　２０巻：３５５～３６７頁（２００６年））。

【０２５１】

これら後者の結果は、ＶＦＢの処置的使用が、過剰な体重、肥満、および／またはメタボリックシンドロームに罹っている者に実用的な利益をもたらすことを示唆している。

【０２５２】

（実施例１６）

この実施例は、血糖の不安定性を示す肥満であるが糖尿病ではない被験体および糖尿病の被験体に関する研究について記述しており、これら被験体への粘性繊維混合物（ＶＦＢ）の投与が、その血糖の不安定性を低下させるのに有効であることを実証する。

【０２５３】

理論的根拠：１２名の肥満であるが糖尿病ではない被験体、および数名の糖尿病の被験体について、連続的グルコースモニタリングシステム（ＭｉｎｉＭｅｄ（登録商標）ＣＧＭＳ、Ｍｅｄｔｒｏｎｉｃ　Ｉｎｃ．）を使用して研究し、正常体重のコントロール被験体と比較した。ＣＧＭＳは、医師によって腹部脂肪組織内に挿入されたマイクロ電子センサに接続されている、１週間まで装着される携帯用電子デバイスである。このデバイスは、インシュリン依存性糖尿病での血糖のモニタリングに関し、ＦＤＡにより承認されたものであり、典型的には、インシュリンのより精密な調節が可能になるように、糖尿病の血糖をより正確にかつ２４時間休みなく見るために、糖尿病専門センターで使用される。フィンガースティックグルコースモニタのように、血糖を１日当たり２～３回サンプリングするのではなく、ＣＧＭＳは、血糖を１日当たり数百回サンプリングする。数日後、患者を医師に戻し、血糖データを医師のコンピュータにダウンロードする。次いでデータをグラフ表示し、定量的に分析して、低血糖エピソードの頻度などのパラメータを評価し、な

らびに平均およびピーク血糖値を評価する。本発明者らの知る限りでは、ならびにデバイス製造業者が知る限りでは、本発明者らは、肥満であるが糖尿病ではない個体の評価でＣＧＭＳを使用した最初のグループである。本発明者らは、血糖偏倚の頻度の増大、血糖の上昇および下降の迅速な性質、増大した血糖の不安定性として理想的な血糖値よりも高く維持された時間について、まとめて言及する。

【０２５４】

方法：１２名の肥満であるが糖尿病ではない被験体および数名の糖尿病の被験体の血糖の不安定性を、連続的グルコースモニタリングシステム（ＣＧＭＳ　ＭｉｎｉＭｅｄ、Ｍｅｄｔｒｏｎｉｃ，Ｉｎｃ．）を使用してベースラインでまた５週間の研究後に評価した。５週間の研究中、各被験体は、１日当たりＶＦＢ（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））１０～１５ｇを消費した。被験体を、この研究機関中に主観的空腹および食物要求についても評価した。

【０２５５】

第２の研究では、数名の肥満であるが糖尿病ではない被験体を、低血糖上昇指数食（ＶＦＢを含まない）で６カ月間処置し、血糖の不安定性を、低血糖上昇指数食の前のベースラインで、さらに６カ月間の食事の後にも評価した。

【０２５６】

第３の研究では、インシュリン処置を受ける数名の糖尿病の被験体を、４週間にわたり、１日当たり１０～１５ｇのＶＦＢ（コンニャク／キサンタン／アルギナート（７０：１３：１７））で処置した。被験体を、連続的グルコースモニタリングシステムを使用して、ベースラインで、また４週間の研究後にも評価した。

【０２５７】

結果：

健常者：

図１５は、２４時間にわたる、肥満でも糖尿病でもない被験体での正常な血糖の不安定性を測定する、代表的な連続的グルコースモニタリングシステム（ＣＧＭＳ）グラフを示す。図１５に示されるように、健常者の血中グルコースレベルは、７０～１２０ｍｍｏｌ／ｄＬの理想的な値の間にあり、血糖の不安定性は、２４時間にわたる約１００ｍｍｏｌ／ｄｌの平均血糖グルコースレベルからの、非常に穏やかで低頻度の偏倚を示す。図１５に示されるデータは、試験をした数名の健常者を表している。

【０２５８】

肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＶＦＢ処置の前後）：

健常者で得られた結果とは対照的に、肥満の個体は、迅速に変動する血糖レベルを有し、かつ典型的には、以下により詳細に記述するように、年齢が一致したコントロールに比べ、高頻度の高血糖および低血糖性の血糖偏倚を示すことを発見した。

【０２５９】

図１６Ａは、ＶＦＢで処置する前に２４時間にわたり測定された（ベースライン）、肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＩＤ：１０）に関するＣＧＭＳグラフを示す。図１６Ａに示される結果は、ＶＦＢで処置する前のこの被験体で、５回連続して２４時間にわたり測定された結果を表す。図１６Ａに示されるように、被験体（ＩＤ：１０）は、健常者（図１５）に比べて増大した血糖の不安定性を有しており、ピーク血中グルコースレベルは１８０ｍｇ／ｄＬを超え、それと共に頻繁な血中グルコース偏倚があり、その結果、健康な固体に比べて（図１５）全体的に増大した血糖の不安定性が生じた。図１６Ｂは、ＶＦＢを５週間消費させた後（１０～１５ｇ／日）の、図１６Ａに示されたものと同じ被験体ＩＤ：１０のＣＧＭＳグラフを示す。図１６Ｂに示されるように、血糖の不安定性の劇的な低下は、ＶＦＢで処置した後の被験体ＩＤ：１０で観察され、このときの平均血中グルコースレベル約１００ｍｍｏｌ／ｄＬは、健常者で観察されたものと同様に（図１５）、２４時間にわたって維持された。

【０２６０】

図１７Ａは、ＶＦＢで処置する前に２４時間にわたり測定された（ベースライン）、第

２の肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＩＤ：９０）に関するＣＧＭＳグラフを示す。図１７Ａに示される結果は、ＶＦＢで処置する前に、この被験体で５回連続して２４時間にわたり測定された結果を表す。図１７Ａに示されるように、被験体（ＩＤ：９０）は、健常者（図１５）に比べて増大した血糖の不安定性を有し、それと共に頻繁な血中グルコース偏倚を有し、その結果、健康な個体（図１５参照）に比べて全体的に増大した血糖の不安定性をもたらす。図１７Ｂは、ＶＦＢを５週間消費させた後（１０～１５ｇ／日）の、図１７Ａに示されるものと同じ被験体ＩＤ：９０のＣＧＭＳグラフを示す。図１７Ｂに示されるように、血糖の不安定性の劇的な低下は、ＶＦＢで処置した後の被験体ＩＤ：９０で観察され、そのときの平均血中グルコースレベル約１００ｍｍｏｌ／ｄＬは、健常者で観察された場合と同様に（図１５）、２４時間にわたって維持された。図１７Ｂに示される結果は、ＶＦＢで処置した後のこの被験体で、５回続けて２４時間にわたり測定された結果を表す。

【０２６１】

図１８Ａは、ＶＦＢで処置する前に２４時間にわたり測定された、第３の肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＩＤ：２０）のＣＧＭＳグラフを示す（ベースライン）。図１８Ａに示される結果は、ＶＦＢで処置する前の被験体で、５回連続して２４時間にわたり測定された結果を表す。図１８Ａに示されるように、被験体（ＩＤ：２０）は、健常者（図１５）に比べて増大した血糖の不安定性を有し、それと共に頻繁な血中グルコース偏倚を有し、その結果、健康な個体（図１５参照）に比べて全体的に増大した血糖の不安定性が得られた。図１８Ｂは、ＶＦＢを５週間消費させた後（１０～１５ｇ／日）の、図１８Ａに示されるものと同じ被験体ＩＤ：２０のＣＧＭＳグラフを示す。図１８Ｂに示されるように、血糖の不安定性の劇的な低下は、ＶＦＢで処置した後の被験体ＩＤ：２０で観察され、その平均血中グルコースレベル約１００ｍｍｏｌ／ｄＬは、健常者（図１５）で観察された場合と同様に、２４時間にわたり維持された。図１８Ｂに示される結果は、ＶＦＢで処置した後のこの被験体で、５回続けて２４時間にわたり測定された結果を表す。

【０２６２】

上述の３名の被験体（ＩＤ：１０、２０、９０）の結果は、この研究に含めたその他の被験体（データは示さず）を表した。これらの結果は、ＶＦＢが、肥満被験体で観察された血糖の不安定性を有意に低下させるのに有効であったことを実証する。さらに、この研究における肥満であるが糖尿病ではない被験体は、５週間の研究の過程で、主観的空腹および食物要求の著しい低下を報告することが示された。

【０２６３】

肥満であるが糖尿病ではない被験体（低血糖上昇指数食の前後）：

ＣＧＭＳデータは、低血糖上昇指数食（ＶＦＢを含まない）で処置する前および後の、数名の肥満であるが糖尿病ではない被験体から得られた。重要なことは、ＶＦＢで観察された結果とは対照的に、低血糖上昇指数食が、これら被験体の血糖の不安定性を有意に低下させることはないことが観察されたことである。図１９Ａは、低血糖上昇指数食で処置する前の（ベースライン）、肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＩＤ：１０９８）の２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す。図１９Ｂは、６カ月間の低血糖上昇指数食の後の、２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す（図１９Ａに示されるものと同じ、肥満であるが糖尿病ではない被験体から）。図示されるように、食事前の被験体で示される血糖の不安定性（図１９Ａ）は、低血糖上昇指数食によって有意に低下することはないことを示した（図１９Ｂ）。別の例として、図１９Ｃは、低血糖上昇指数食で処置する前の（ベースライン）、第２の肥満であるが糖尿病ではない被験体（ＩＤ：１１４６）の、２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す。図１９Ｄは、６カ月間の低血糖上昇指数食の後の、２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す（図１９Ｃに示されるものと同じ肥満であるが糖尿病ではない被験体から）。図示されるように、食事の前の被験体で示された血糖の不安定性は（図１９Ｃ）、低血糖上昇指数食によって有意に低下することはなかった（図１９Ｄ）。したがってこれらの結果は、低血糖上昇指数食が、肥満被験体で観察された血糖の不安定性を低下させるのに有効ではなかったことを実証する。

【０２６４】
糖尿病被験体（ＶＦＢ処置の前後）
ＣＧＭＳデータを、ＶＦＢで処置する前および後の（４週間にわたり１０～１５ｇ／日）、インシュリン処置を受けている数名の糖尿病の被験体から得た。図２０Ａは、ＶＦＢで処置する前（ベースライン）の、インシュリンを受けている肥満の糖尿病被験体（ＩＤ：６０）の、２４時間にわたるＣＧＭＳグラフを示す。図２０Ａに示されるように、血糖は、この被験体で不十分に制御され、ピーク血中グルコースレベルが３００ｍｇ／ｄＬを超え、低血中グルコースレベルは７０ｍｇ／ｄＬよりも低く、それと共に頻繁な血中グルコース偏倚があり、その結果、健康な個体に比べて全体的に増大した血糖の不安定性が生じた。図２０Ａに示される結果は、ＶＦＢで処置する前に、この被験体で５回続けて２４時間にわたり測定された結果を表す。

【０２６５】
図２０Ｂは、４週間にわたりＶＦＢで処置した後の（１０～１５ｇ／日）、図２０Ａに示されるものと同じ糖尿病の被験体の、２４時間にわたるＣＧＭＳのグラフを示す。図２０Ｂに示されるように、血糖レベルは、ＶＦＢ処置によってさらにより良く制御され、重要なことは、インシュリン要求が、ＶＦＢ処置前に前もって必要とされる用量の１／２未満であることであった。図２０Ａに示される結果は、ＶＦＢで処置した後のこの被験体で、５回続けて２４時間にわたり測定された結果を表す。同様の効果が、その他の糖尿病の被験体で観察された。

【０２６６】
結論：
まとめると、これらの結果は、血糖の不安定性に対してＶＦＢ処置の有意かつ意外な影響が発揮され、肥満であるが糖尿病ではない被験体では、低血糖上昇指数食のみでの処置よりもＶＦＢ処置が優れていることを実証する。この研究で分析された肥満であるが糖尿病ではない被験体の全ては、この研究の開始前に２４時間にわたり測定したとき（ベースライン）に増大した血糖の不安定性を有し、それに比べて健康なコントロール被験体では、ＶＦＢで処置した後に有意に低下したことが観察された。さらに、ＶＦＢ処置は、肥満のインシュリン依存性糖尿病の被験体で血糖調節を著しく改善するのに有効であることが実証された。

【０２６７】
本発明の好ましい実施形態が例示され、記載されたが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、それらの実施形態において種々の変更をなし得ることが理解される。

【図１】

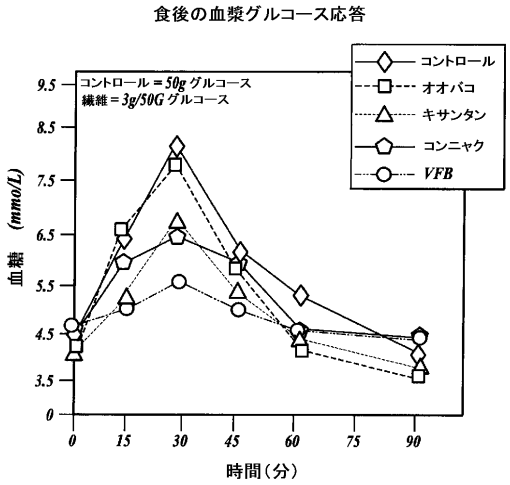


Fig.1.

【図２Ａ】

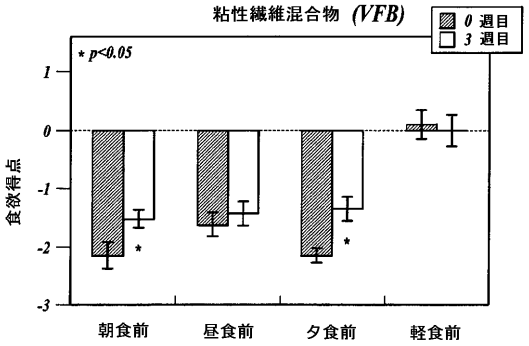


Fig.2A.

【図２Ｂ】

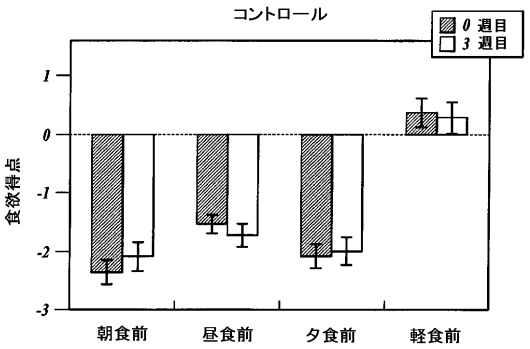


Fig.2B.

【図３Ａ】

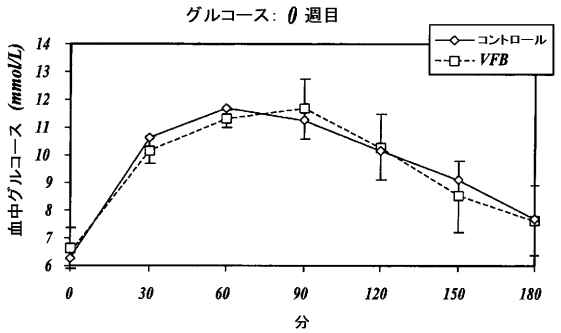


Fig.3A.

【図３Ｂ】

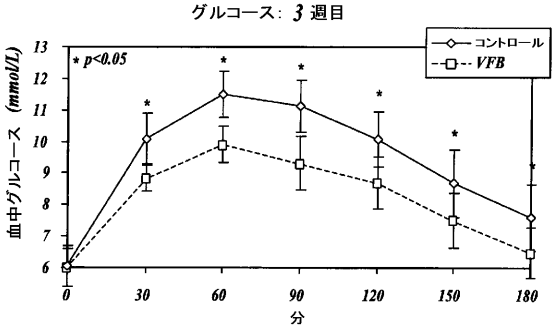


Fig.3B.

【図３Ｃ】

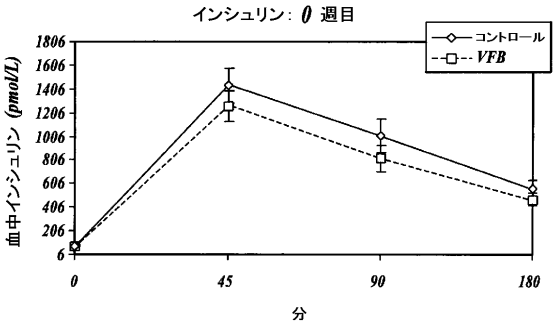


Fig.3C.

【図３Ｄ】

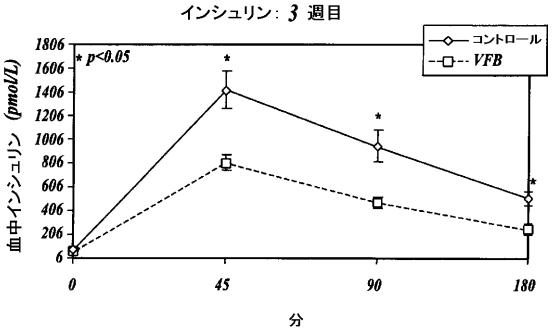


Fig.3D.

【図４】

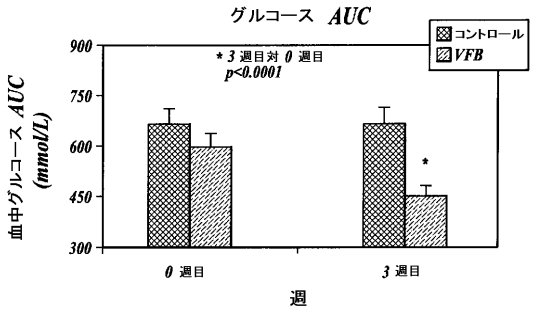


Fig.4.

【図５】

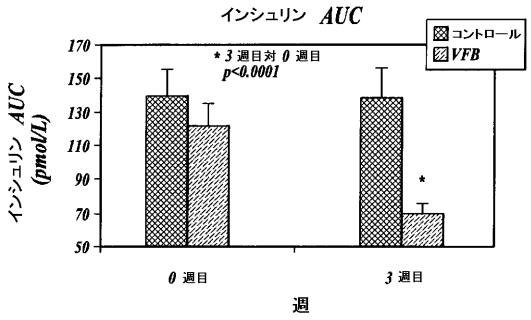


Fig.5.

【図６】

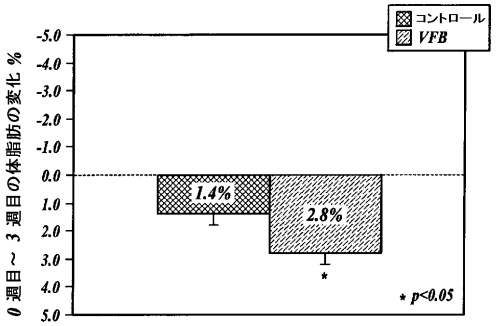


Fig.6.

【図７】

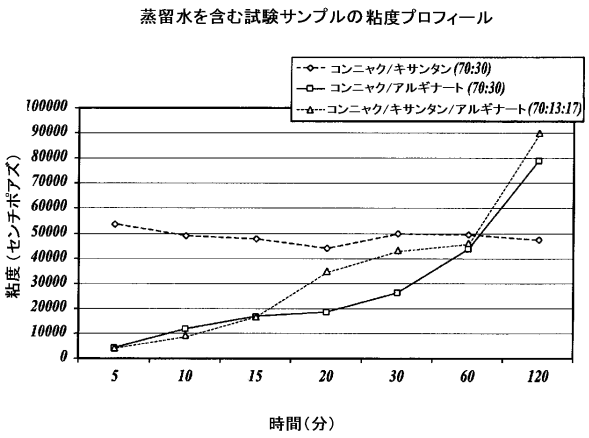


Fig.7.

【図８】

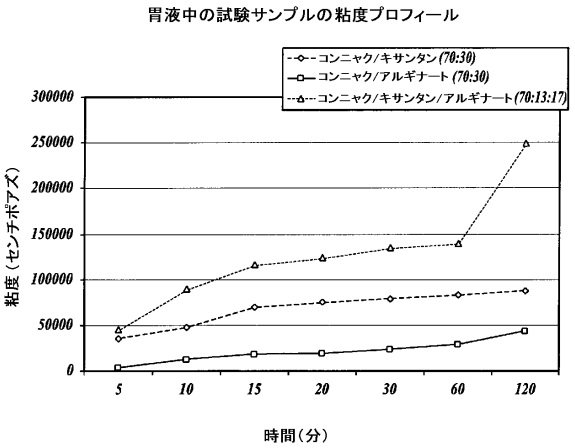


Fig.8.

【図９】

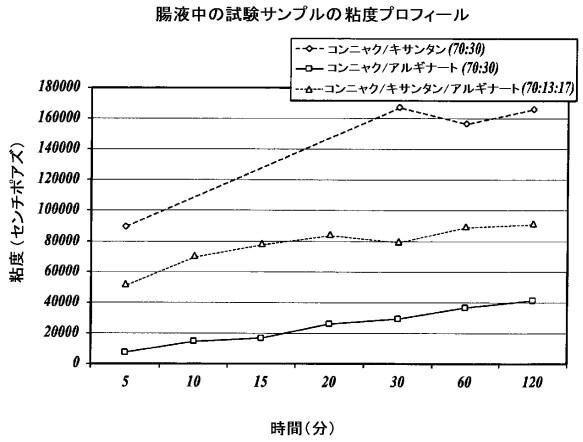


Fig.9.

【図１０】

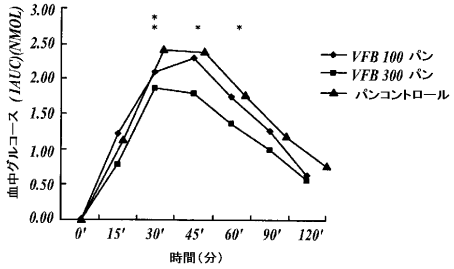


Fig.10A.

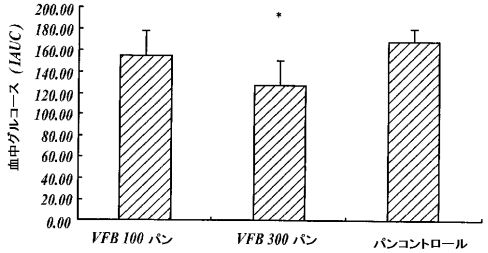


Fig.10B.

【図１１】

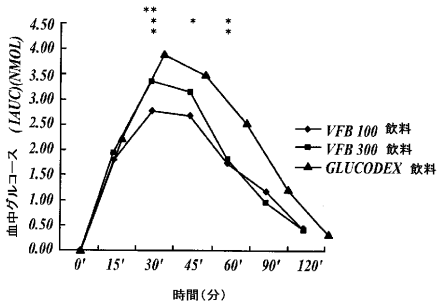


Fig.11A.

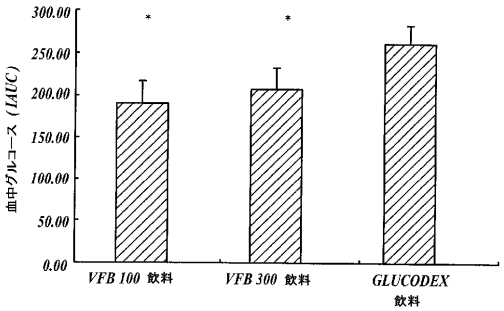


Fig.11B.

【図１２】

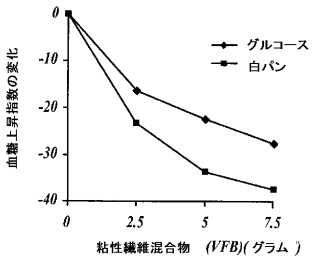


Fig.12.

【図１３】

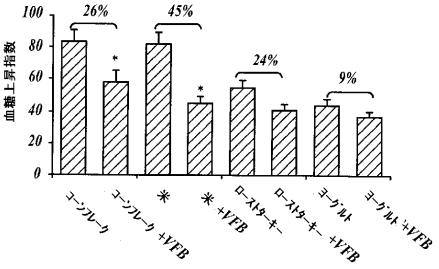


Fig.13.

【図１４】

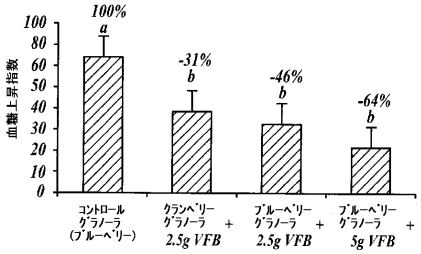


Fig.14.

【図１５】

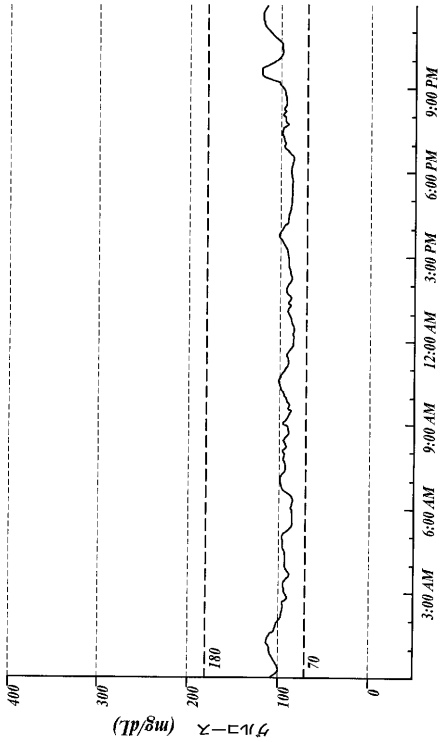


Fig.15.

【図１６Ａ】

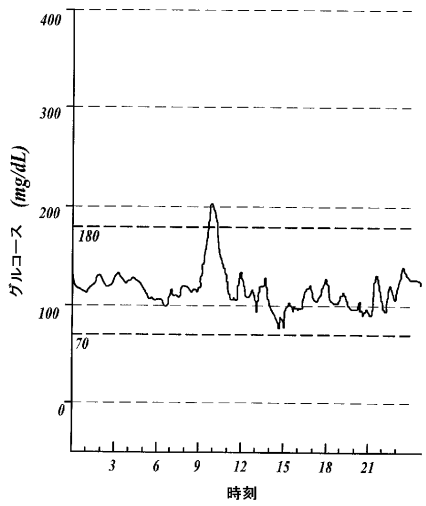


Fig.16A.

【図１６Ｂ】

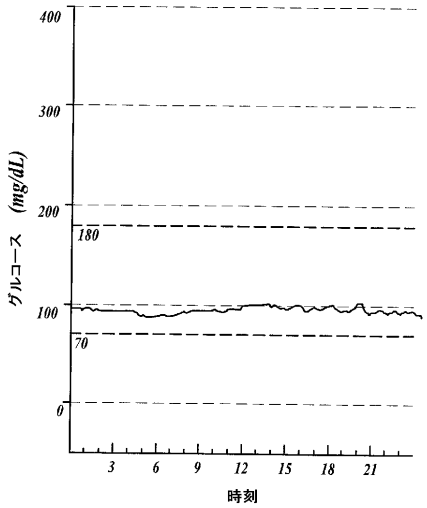


Fig.16B.

【図１７Ａ】

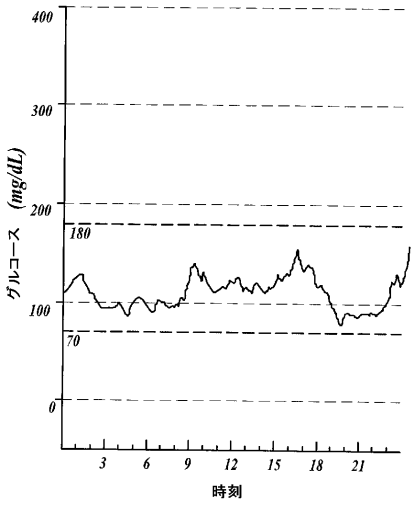


Fig.17A.

【図１７Ｂ】

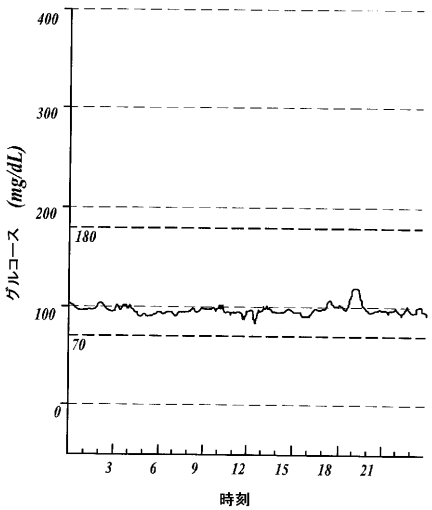


Fig.17B.

【図１８Ａ】

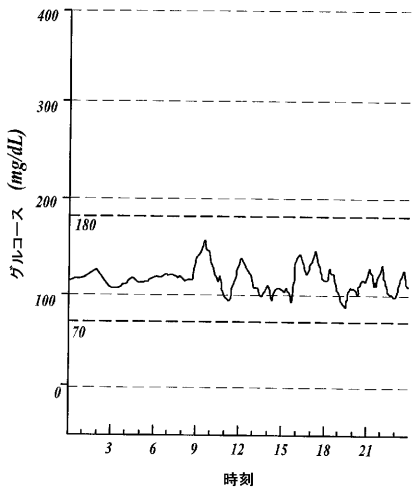


Fig.18A.

【図１８Ｂ】

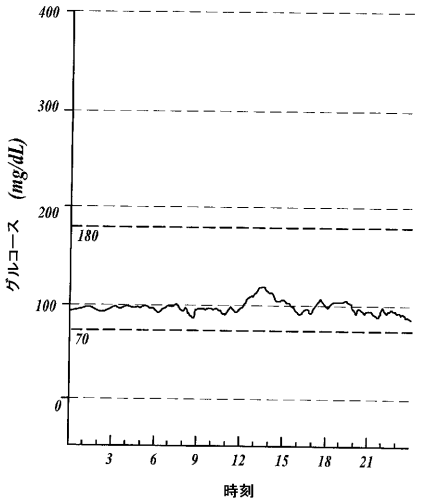


Fig.18B.

【図１９Ａ】

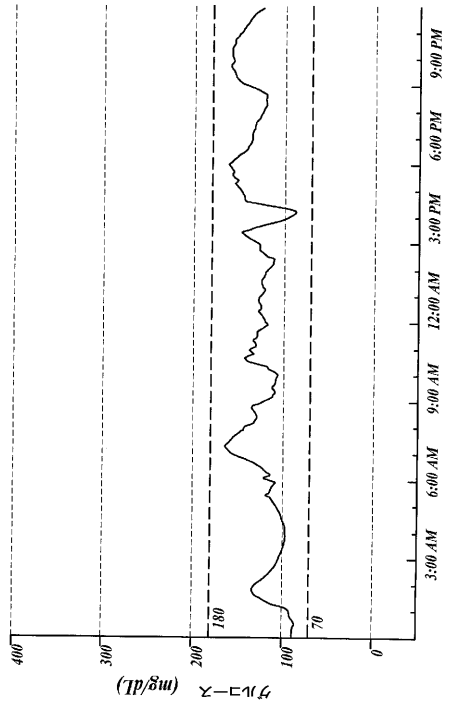


Fig.19A.

【図１９Ｂ】

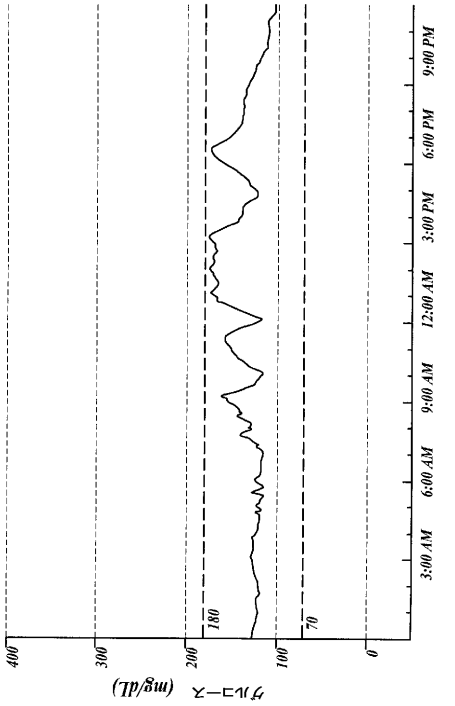


Fig.19B.

【図１９Ｃ】

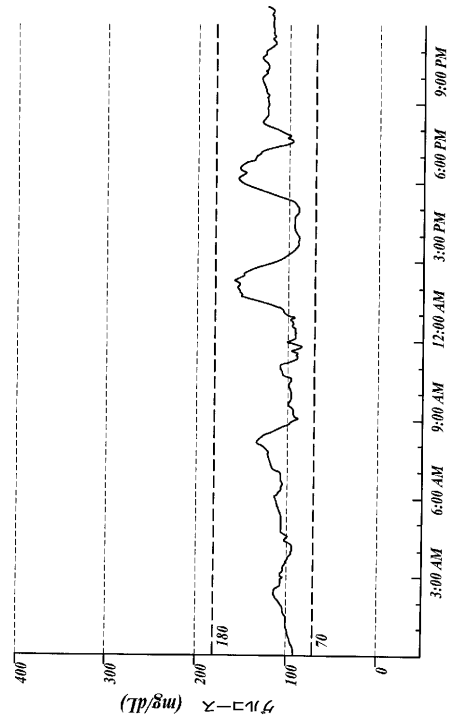


Fig.19C.

【図１９Ｄ】

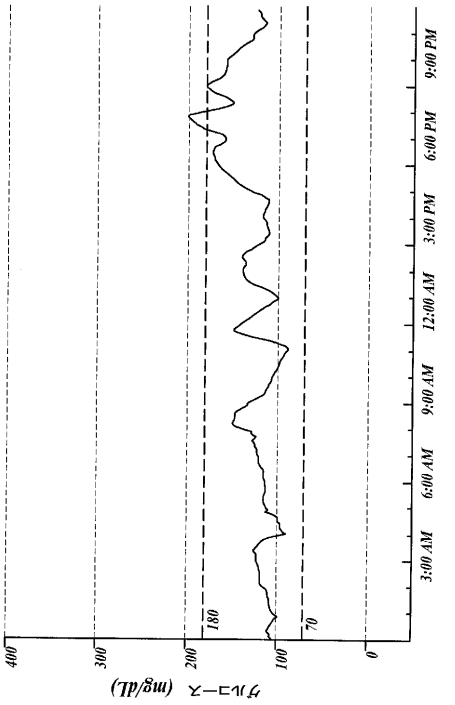


Fig.19D.

【図２０Ａ】

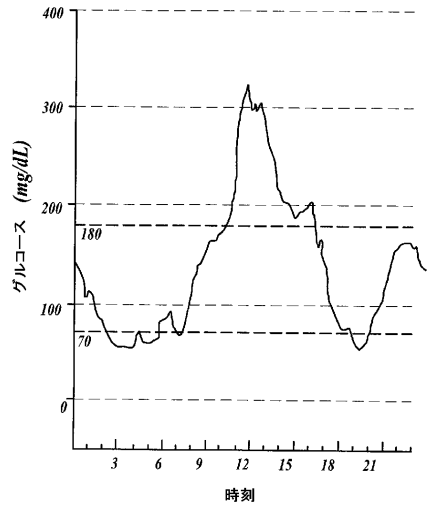


Fig.20A.

【図２０Ｂ】

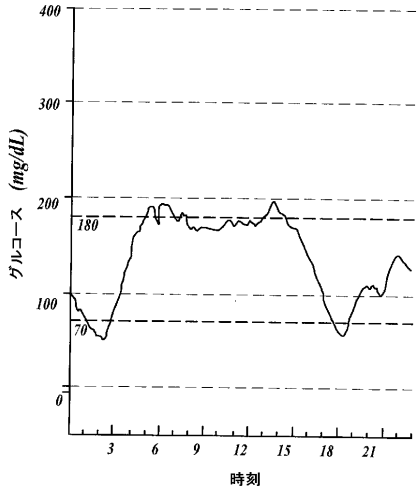


Fig.20B.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	***9/48***	***(2006.01)***	A61K	9/48
A61K	***47/44***	***(2006.01)***	A61K	47/44
A61P	***3/04***	***(2006.01)***	A61P	3/04
A61P	***3/10***	***(2006.01)***	A61P	3/10

(72)発明者 ライオン, マイケル
カナダ国 ブイ9ティー 2エス3 ブリティッシュ コロンビア, ナナイモ, ロス ロード 3351
(72)発明者 リー, ニコル
カナダ国 ブイ3ジェイ 2ブイ9 ブリティッシュ コロンビア, コキトラム, ミルフォード アベニュー 1699

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第2006／108283（WO, A1）
韓国公開特許第2002－0090193（KR, A）
特表2002－544176（JP, A）
特開2007－082415（JP, A）

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31／736
A23L 1／308
A61K 9／16
A61K 9／48
A61K 31／723
A61K 31／734
A61K 47／44
CAplus／MEDLINE／EMBASE／BIOSIS（STN）