

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 10 月 1 日(01.10.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/146853 A1

- (51) 国際特許分類:
A23L 1/30 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A23K 1/16 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/717 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/058579
- (22) 国際出願日: 2015 年 3 月 20 日(20.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
PCT/JP2014/058069 2014 年 3 月 24 日(24.03.2014) JP
- (71) 出願人: 株式会社ダイセル(DAICEL CORPORATION) [JP/JP]; 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町 3 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 島本周(SHIMAMOTO, Shu). 中村敏和(NAKAMURA, Toshikazu). 浮田静(UKITA, Shizuka). 中村強(NAKAMURA, Tsuyoshi). 山内良子(YAMAUCHI, Ryoko). 小林弘司(KOBAYASHI, Hiroshi). 森田達也(MORITA, Tatsuya). 源田知美(GENDA, Tomomi).
- (74) 代理人: 後藤幸久(GOTO, Yukihiisa); 〒5300038 大阪府大阪市北区紅梅町 2 番 1 8 号南森町共同ビル 2 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NUTRITIONAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 栄養組成物

AA 組成分布半値幅の理論値

$$= 2.35482\sqrt{3 * DPw * (DS/3) * (1 - DS/3)} / DPw$$

AA Theoretical half compositional distribution width

(57) Abstract: A nutritional composition, a lipid metabolism improving agent, and prophylactic and/or therapeutic agents for inflammatory bowel disease, immunopathy, cancer, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, diabetes, hypercholesterolemia, etc., each according to the present invention, are characterized by containing a cellulose acetate that has a total degree of acetyl substitution of 0.4-1.1. The cellulose acetate may be a cellulose acetate that has a compositional distribution index (CDI) defined by the following formula of 2.0 or lower. $CDI = (\text{measured half compositional distribution width}) / (\text{theoretical half compositional distribution width})$ [wherein (measured half compositional distribution width) represents a value corresponding to a half compositional distribution width which is determined by an HPLC analysis of cellulose acetate propionate produced by propionylating all of remaining hydroxyl groups in cellulose acetate (a sample)]. In numerical formula (1); DS represents a total acetyl substitution degree; and DPw represents a weight-average polymerization degree that is determined by the GPC-light scattering method using cellulose acetate propionate produced by propionylating all of remaining hydroxyl groups in cellulose acetate (a sample).

(57) 要約: 本発明の栄養組成物、脂質代謝改善剤、炎症性腸疾患、免疫異常、がん、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満、糖尿病、高コレステロール血症等の予防及び／又は治療剤は、アセチル総置換度が 0.4 ~ 1.1 である酢酸セルロースを含有することを特徴とする。前記酢酸セルロースは、下記で定義される組成分布指数 (CDI) が 2.0 以下である酢酸セルロースであってもよい。 $CDI = (\text{組成分布半値幅の実測値}) / (\text{組成分布半値幅の理論値})$ 組成分布半値幅の実測値: 酢酸セルロース (試料) の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートを HPLC 分析して求めた組成分布半値幅 なお、下記式において、DS はアセチル総置換度、DPw は、重量平均重合度 (酢酸セルロース (試料) の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートを用いて GPC-光散乱法により求めた値) である。

WO 2015/146853 A1

明 細 書

発明の名称： 栄養組成物

技術分野

[0001] 本発明は、脂質代謝改善作用を有する栄養組成物に関する。前記栄養組成物は、中性脂肪低減に優れた効果を発揮する。また、肥満、糖尿病、高脂血症などの予防、治療効果が期待できる。本発明は、また、脂質代謝改善剤、並びに、炎症性腸疾患及び／又は免疫異常（アレルギー疾患等）の予防及び／又は治療剤に関する。さらに、本願は、がんの予防及び／又は治療剤に関する。さらに、本願は、非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤に関する。さらに、本願は、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤に関する。本願は、2014年3月24日に日本に出願した国際出願PCT／JP2014／058069の優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 近年、食生活の向上、洋風化に伴い、高カロリー、高脂肪食を摂取する機会が増えている。脂肪の過剰摂取は、肥満や血清脂質の上昇を引き起こし、それに伴う合併症を発症する危険性が高まる。

[0003] 従来、体内で分解できないため、血糖値の上昇を抑えることから糖尿病を予防でき、また脂肪の吸収を抑えることからダイエットに効果があるとされている物質として、難消化性デキストリンが知られている（非特許文献1参照）。特許文献1には、長期間摂取しても安全な食物繊維を含有する脂質代謝改善剤として、特定構造の分岐 α -グルカンを含む脂質代謝改善剤が提案されている。

[0004] しかしながら、難消化性デキストリンは、ミネラルの吸収を邪魔しないことや、副作用がないという利点があるものの、中性脂肪の低減についてはさらに改善の余地がある。また、難消化性デキストリンは大量に摂取すると下痢を生じさせる場合がある。

[0005] 一方、カルボキシメチルセルロース（CMC）、難消化性デキストリン、ペクチン、ポリデキストロース等の可溶性食物繊維が食品添加物として使用されている。これらの可溶性食物繊維は、（i）腸管内容物の粘度を高め、糖の吸収を遅らせることから、食後の急激な血糖値の上昇を抑制する、（ii）胆汁酸やコレステロールを吸着し、体外に排泄することから、血清コレステロールの上昇を抑制する、（iii）腸管内にて発酵・分解され、短鎖脂肪酸が増えることから、腸管上皮細胞の発達を促すという働きをされると言われている。しかしながら、短鎖脂肪酸産生菌を含む腸内菌群の増加については乳酸飲料などを除くと検討されていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2010-100583号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：日本食物繊維研究会誌、第4巻、第2号、2000年、第59頁～第65頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、中性脂肪の低減効果に優れ、しかも腸に優しく安全性の高い栄養組成物及び家畜飼料を提供することにある。

本発明の他の目的は、腸に優しく安全性の高い脂質代謝改善剤を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、腸に優しく安全性の高い炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤を提供することにある。

本発明の別の目的は、新規ながんの予防及び／又は治療剤を提供することにある。

本発明のさらに別の目的は、非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤を提供することにある。

本発明のさらに別の目的は、肥満、糖尿病等の予防及び／又は治療剤を提供することにある。

本発明のさらに別の目的は、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、低置換度の酢酸セルロースが血中中性脂肪値の低減効果に優れることを見出すとともに、低置換度の酢酸セルロースが、腸内菌叢に関し、有益である *Clostridium subcluster XIVa* を含む OTU 群 (OTU940) が増加するという働きを有することを見出した。前記 *Clostridium subcluster XIVa* は、難治性疾患である炎症性腸疾患（厚生労働省が指定するクローン病や潰瘍性大腸炎など）並びにアレルギーなどの免疫異常に対して、治療並びに予防効果を持つことが期待されていることから、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与により、腸内菌叢が改善され、炎症性腸疾患やアレルギーなどの免疫異常に対して治療並びに予防効果を持つことが高く期待できる。

本発明者らはまた、低置換度の酢酸セルロースが、腸内菌叢に関し、*Clostridium cluster XI* を含む OTU919 および OTU338 を減少するという働きを有することを見出した。*Clostridium cluster XI* は肝臓の発がんに関与すると疑われる二次胆汁酸を産生するので、この細菌群の減少は、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与により、腸内菌叢が改善され、肝癌の予防効果または治療効果を持つことが高く期待できる。

[0010] さらに、本発明者らは、低置換度の酢酸セルロースが、腸内菌叢に関し、*Bacteroides xylanisolvens* 及び *Bacteroides ovatus* を顕著に増加させるという働きを有することを見出した。

トムゼン・フリーデンライヒ抗原 α (Thomsen-Friedenr

Leishman-1 Antigen α : TF α) は、がん細胞の表面に特異的に発現する糖鎖抗原であり、がん治療の有望な標的であるが、健康なヒトの血清中にも TF α に対する免疫 (TF α 抗体) が見出されることがしばしばあり、がん免疫監視において重要な役割を果たしていると考えられている (Springer, *Journal of Molecular Medicine*, 75, p. 594–602, 1997; Kurtenkovら, *Acta Oncologica*, 46, p. 316–323, 2007 など)。TF α が発現しているがん細胞を持っていない健康なヒトが、予め TF α 抗体を持てている理由として、腸内細菌の一種である *Bacteroides ovatus* が TF α 構造を発現しており、抗がんワクチンとして可能性が提案されている (Hendersonら, *Glycobiology*, 21 (10), p. 1277, 2011)。また、*Bacteroides xylanisolvens* が、より抗原性が高い TF α を発現しており、がん治療薬として有用であることが報告されている (US 2014/0302093 A1)。

従って、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与により、腸内の *Bacteroides xylanisolvens* 及び *Bacteroides ovatus* が顕著に増加することは、TF α に対する免疫の獲得を通じて、TF α を発現するがんに対して治療並びに予防効果を持つことが期待される。

[0011] さらに、本発明者らは、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与が、腸内菌叢に関し、*Akkermansia muciniphila* も増加させることも併せて見出した。

Akkermansia muciniphila は、動物実験で肥満抑制作用、2型糖尿病抑制作用を示すことが報告されており (Everardら, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 (22), p. 9066, 2013; Lukovacら, *mBio*, 5 (4): e01438–14. doi

: 10, 1128 / mBio, 01438-14, 2014; Everardら, Diabetes, 60, p. 2775, 2011)、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与により、肥満症、2型糖尿病等に治療並びに予防効果を持つことが期待される。

[0012] さらに、本発明者らは、低置換度の酢酸セルロースを投与したラットの腸内において、短鎖脂肪酸 (Short-chain fatty acid : SCFA)、特に酢酸、プロピオン酸が著しく増加することを見出した。酢酸は、腸管から吸収された後、血管で輸送され、脂肪細胞や筋肉に作用して脂肪の蓄積を抑制、燃焼を促進し、肥満を抑制することが報告されている (Kimuraら、NATURE COMMUNICATIONS, 4 : 1829, 2013年)。また、酢酸は血液脳関門を通過し視床下部に作用して、食欲が抑制されることが報告されている (Frostら、NATURE COMMUNICATIONS, 5 : 3611, 2014年)。また、短鎖脂肪酸は、GPR43受容体を介して腸内分泌細胞を刺激し、食欲抑制ホルモンであるペプチドYYを放出させることが報告されている (Karakira, Cell and Tissue Research, 324, p. 353, 2006)。さらに、短鎖脂肪酸、特にプロピオン酸が、脂肪酸やコレステロールの肝臓内での生合成を阻害し、コレステロールや中性脂肪の血中濃度を低下させることが報告されている (Nishinaら, The Journal of Nutrition, 120, 668, 1990; Haraら, The Journal of Nutrition, 129, 942, 1999)。

従って、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与により、肥満、高コレステロール血症に治療並びに予防効果を持つことが期待される。

[0013] さらに、本発明者らは、低置換度の酢酸セルロースを非アルコール性脂肪性肝炎モデル動物であるSTAMマウスに投与したところ、優れた治療、予防効果を示すことを見出した。

上記知見に基づき、本発明者らは、本発明の完成に至った。

[0014] すなわち、本発明は、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする栄養組成物を提供する。

[0015] 前記酢酸セルロースは、下記で定義される組成分布指数（CDI）が2.0以下であるものであってもよい。

$$CDI = (\text{組成分布半値幅の実測値}) / (\text{組成分布半値幅の理論値})$$

組成分布半値幅の実測値：酢酸セルロース（試料）の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートをHPLC分析して求めた組成分布半値幅

[数1]

組成分布半値幅の理論値

$$= 2.35482\sqrt{3} * DP_w * (DS/3) * (1 - DS/3) / DP_w$$

DS：アセチル総置換度

DP_w：重量平均重合度（酢酸セルロース（試料）の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートを用いてGPC-光散乱法により求めた値）

[0016] 本発明は、また、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする家畜飼料を提供する。

[0017] 本発明は、さらに、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする脂質代謝改善剤を提供する。この脂質代謝改善剤は家畜用であってよい。

[0018] 本発明は、また、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤を提供する。この炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤は家畜用であってよい。

[0019] 本発明は、さらに、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、がんの予防及び／又は治療剤を提供する。このがんの予防及び／又は治療剤は家畜用であってよい。

前記がんは、好ましくは、肝癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌

、胃癌及び膵癌から選ばれる。

[0020] 本発明は、さらに、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤を提供する。この非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤は家畜用であってもよい。

[0021] 本発明は、さらに、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤を提供する。この肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤は家畜用であってもよい。

[0022] 本発明は、さらに、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤を提供する。この高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤は家畜用であってもよい。

発明の効果

[0023] 本発明の栄養組成物及び家畜飼料は、水溶性或いは水親和性に優れたアセチル置換度の低い酢酸セルロースを含有するので、高カロリー成分や脂肪が腸壁から吸収されにくくなるためか、脂質代謝が大きく改善され、中性脂肪の低減効果に優れる。また、CMC等の他の水溶性セルロース誘導体と比べて、腸に優しく下痢を起こしにくく、各種血清化学検査値にも影響は小さい等、安全性の点で優れている。

また、本発明の脂質代謝改善剤及び家畜用の脂質代謝改善剤は、脂質代謝改善作用に優れるとともに、安全性にも優れる。

さらに、本発明の炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤は、炎症性腸疾患や免疫異常に対して優れた予防及び／又は治療効果が期待できるとともに、安全性にも優れる。

さらにまた、本発明のがんの予防及び／又は治療剤は、がんの予防効果、治療効果に優れるとともに、安全性にも優れる。

さらにまた、本発明の非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤

は、非アルコール性脂肪性肝炎の予防効果、治療効果に優れるとともに、安全性にも優れる。

さらにまた、本発明の肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤は、肥満及び／又は糖尿病の予防効果、治療効果に優れるとともに、安全性にも優れる。

さらにまた、本発明の高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤は、高コレステロール血症の予防効果、治療効果に優れるとともに、安全性にも優れる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]実施例の評価試験2において、各飼料で飼育したラットにおけるOTUの種類とその存在量を示すグラフである。

[図2]実施例の評価試験2において、各群（CE、WS、CM、DE）におけるOTU940の存在比（％）を示すグラフである。

[図3]実施例の評価試験2において、各群（CE、WS、CM、DE）における、炎症性腸疾患並びに免疫異常に対して治療並びに予防効果を持つことが期待される細菌群に特異的なOTUの存在比（％）を示すグラフである。

[図4]実施例の評価試験2において、各群（CE、WS、CM、DE）における、発がん性二次胆汁酸を与える細菌群に特異的なOTUの存在比（％）を示すグラフである。

[図5]実施例の評価試験3において、ラット盲腸内容物におけるCont群の測定値を1としたときの各群（1%WSCA群、2%WSCA群、4%WSCA群、4%FOS群）の酢酸の濃度の相対値を表したグラフである。

[図6]実施例の評価試験3において、ラット盲腸内容物におけるCont群の測定値を1としたときの各群（1%WSCA群、2%WSCA群、4%WSCA群、4%FOS群）のプロピオン酸の濃度の相対値を表したグラフである。

[図7]実施例の評価試験3において、ラット盲腸内容物におけるCont群の測定値を1としたときの各群（1%WSCA群、2%WSCA群、4%WS

C A 群、4 % F O S 群) の酪酸の濃度の相対値を表したグラフである。

[図8]実施例の評価試験3において、各群 (C o n t 群、1 % W S C A 群、2 % W S C A 群、4 % W S C A 群、4 % F O S 群) の各個体の盲腸内容物のプロピオン酸濃度 ($\mu\text{mol/g}$) を横軸に、血漿コレステロール濃度 (mg/dl) を縦軸にプロットしたグラフである。

[図9]実施例の評価試験4において、各群 (C E 群、W S 1 % 群、W S 2 % 群、W S 3 % 群) における、ラットの体重増加量の推移を示すグラフである。

[図10]実施例の評価試験4において、各群 (C E 群、W S 1 % 群、W S 2 % 群、W S 3 % 群) における、ラットの飼料摂取量 (g/日) を示すグラフである。

[図11]実施例の評価試験4において、各群 (C E 群、W S 1 % 群、W S 2 % 群、W S 3 % 群) における、肝機能として血清生化学検査値 (A S T、A L T) を示すグラフである。

[図12]実施例の評価試験4において、各群 (C E 群、W S 1 % 群、W S 2 % 群、W S 3 % 群) における、腎機能として血清生化学検査値 (B U N、C R E) を示すグラフである。

[図13]実施例の評価試験4において、各群 (C E 群、W S 1 % 群、W S 2 % 群、W S 3 % 群) における、脂質代謝として血清生化学検査値 (T C H O、H D L C、T G) を示すグラフである。

[図14]実施例の評価試験4において、各群 (C E 群、W S 1 % 群、W S 2 % 群、W S 3 % 群) における、栄養状態として血清生化学検査値 (A L B、T P) を示すグラフである。異なるアルファベットは有意差 ($p < 0.05$) を示す。

[図15]実施例の評価試験4において、各群 (C E 群、W S 1 % 群、W S 2 % 群、W S 3 % 群) における、血糖値として血清生化学検査値 (G L U) を示すグラフである。

[図16]実施例の評価試験5において、各群 (N A 群、N H F 群、S H F 群、S H F W 群) における、ラットの体重増加量の推移を示すグラフである。異

なるアルファベットは有意差 ($p < 0.05$) を示す。

[図17]実施例の評価試験5において、各群 (NA群、NH F群、SH F群、SH F W群) における、ラットの屠体重、各臓器重量の解剖時体重に対する比率 (%) を示すグラフである。異なるアルファベットは有意差 ($p < 0.05$) を示す。

[図18]実施例の評価試験5において、各群 (NA群、NH F群、SH F群、SH F W群) における、血漿生化学検査値 (AST、ALT、GLU、TC HO、ALB、TP) を示すグラフである。異なるアルファベットは有意差 ($p < 0.05$) を示す。

発明を実施するための形態

[0025] 本発明の栄養組成物若しくは家畜飼料、脂質代謝改善剤、炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤、並びに、がんの予防及び／又は治療剤、非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤、肥満、糖尿病等の予防及び／又は治療剤、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤は、アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする。

[0026] [酢酸セルロース]

(アセチル総置換度)

本発明における酢酸セルロースは、アセチル総置換度 (平均置換度) が0.4～1.1である。アセチル総置換度がこの範囲であると水に対する溶解性に優れ、この範囲を外れると水に対する溶解性が低下する傾向となる。前記アセチル総置換度の好ましい範囲は0.5～1.0であり、さらに好ましい範囲は0.6～0.95である。アセチル総置換度は、酢酸セルロースを水に溶解し、酢酸セルロースの置換度を求める公知の滴定法により測定できる。また、該アセチル総置換度は、酢酸セルロースの水酸基をプロピオニル化した上で (後述の方法参照)、重クロロホルムに溶解し、NMRにより測定することもできる。

[0027] アセチル総置換度は、ASTM : D-817-91 (セルロースアセター

トなどの試験方法)における酢化度の測定法に準じて求めた酢化度を次式で換算することにより求められる。これは、最も一般的なセルロースアセテートの置換度の求め方である。

$$DS = 162.14 \times AV \times 0.01 / (60.052 - 42.037 \times AV \times 0.01)$$

DS : アセチル総置換度

AV : 酢化度 (%)

まず、乾燥した酢酸セルロース(試料) 500 mg を精秤し、超純水とアセトンとの混合溶媒(容量比4 : 1) 50 ml に溶解した後、0.2 N-水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を添加し、25℃で2時間ケン化する。次に、0.2 N-塩酸 50 ml を添加し、フェノールフタレインを指示薬として、0.2 N-水酸化ナトリウム水溶液(0.2 N-水酸化ナトリウム規定液)で、脱離した酢酸量を滴定する。また、同様の方法によりブランク試験(試料を用いない試験)を行う。そして、下記式にしたがってAV(酢化度)(%)を算出する。

$$AV (\%) = (A - B) \times F \times 1.201 / \text{試料重量 (g)}$$

A : 0.2 N-水酸化ナトリウム規定液の滴定量 (ml)

B : ブランクテストにおける0.2 N-水酸化ナトリウム規定液の滴定量 (ml)

F : 0.2 N-水酸化ナトリウム規定液のファクター

[0028] (組成分布指数(CDI))

本発明において、前記酢酸セルロースの組成分布(分子間置換度分布)は特に限定されず、組成分布指数(CDI)は、例えば1.0~3.0である。組成分布指数(CDI)は、好ましくは1.0~2.0、より好ましくは1.0~1.8、さらに好ましくは1.0~1.6、特に好ましくは1.0~1.5である。

[0029] 組成分布指数(CDI)の下限值は0であるが、これは例えば100%の選択性でグルコース残基の6位のみをアセチル化し、他の位置はアセチル化

しない等の特別な合成技術をもって実現されるものであり、そのような合成技術は知られていない。グルコース残基の水酸基の全てが同じ確率でアセチル化および脱アセチル化される状況において、CDIは1.0となるが、実際のセルロースの反応においてはこのような理想状態に近付けるためには相当の工夫を要する。前記組成分布指数（CDI）が小さいほど、組成分布（分子間置換度分布）が均一となる。組成分布が均一であると、アセチル総置換度が通常よりも広い範囲で水溶性を確保でき、均一な溶解がなされ、構造粘性が発現しないので摂取させやすいなどの利点がある。

[0030] ここで、組成分布指数（Compositional Distribution Index, CDI）とは、組成分布半値幅の理論値に対する実測値の比率〔（組成分布半値幅の実測値）／（組成分布半値幅の理論値）〕で定義される。組成分布半値幅は「分子間置換度分布半値幅」又は単に「置換度分布半値幅」ともいう。

[0031] 酢酸セルロースのアセチル総置換度の均一性を評価するのに、酢酸セルロースの分子間置換度分布曲線の最大ピークの半値幅（「半価幅」ともいう）の大きさを指標とすることができる。なお、半値幅は、アセチル置換度を横軸（x軸）に、この置換度における存在量を縦軸（y軸）としたとき、チャートのピークの高さの半分の高さにおけるチャートの幅であり、分布のバラツキの目安を表す指標である。置換度分布半値幅は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析により求めることができる。なお、HPLCにおけるセルロースエステルの溶出曲線の横軸（溶出時間）を置換度（0～3）に換算する方法については、特開2003-201301号公報（段落0037～0040）に説明されている。

[0032] （組成分布半値幅の理論値）

組成分布半値幅（置換度分布半値幅）は確率論的に理論値を算出できる。すなわち、組成分布半値幅の理論値は以下の式（1）で求められる。

[数2]

$$\begin{aligned} & \text{組成分布半値幅の理論値} \\ & = 2.35482 \sqrt{m p q} / D P w \quad \cdots (1) \end{aligned}$$

m : 酢酸セルロース 1 分子中の水酸基とアセチル基の全数

p : 酢酸セルロース 1 分子中の水酸基がアセチル置換されている確率

$$q = 1 - p$$

D P w : 重量平均重合度 (G P C - 光散乱法による)

なお、重量平均重合度 (D P w) の測定法は後述する。

[0033] 式 (1) は、セルロースの全ての水酸基が同じ確率でアセチル化および脱アセチル化された際に必然的に生じる組成分布半値幅であり、所謂二項定理に従って導かれるものである。さらに、組成分布半値幅の理論値を置換度と重合度で表すと、以下のように表される。本発明では下記式 (2) を組成分布半値幅の理論値を求める定義式とする。

[数3]

組成分布半値幅の理論値

$$= 2.35482 \sqrt{3 * D P w * (D S / 3) * (1 - D S / 3)} / D P w$$

... (2)

D S : アセチル総置換度

D P w : 重量平均重合度 (G P C - 光散乱法による)

なお、重量平均重合度 (D P w) の測定法は後述する。

[0034] ところで、式 (1) および式 (2) においては、より厳密には重合度分布を考慮に入れるべきであり、この場合には式 (1) および式 (2) の「D P w」は、重合度分布関数に置き換え、式全体を重合度 0 から無限大までで積分すべきである。しかしながら、D P w を使う限り、式 (1) および式 (2) は近似的に十分な精度の理論値を与える。D P n (数平均重合度) を使うと、重合度分布の影響が無視できなくなるので、D P w を使うべきである。

[0035] (組成分布半値幅の実測値)

本発明において、組成分布半値幅の実測値とは、酢酸セルロース (試料) の残存水酸基 (未置換水酸基) をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートを H P L C 分析して求めた組成分布半値幅である。

[0036] 一般的に、アセチル総置換度 2～3 の酢酸セルロースに対しては、前処理なしに高速液体クロマトグラフィ（HPLC）分析を行うことができ、それによって組成分布半値幅を求めることができる。例えば、特開 2011-158664 号公報には、置換度 2.27～2.56 の酢酸セルロースに対する組成分布分析法が記載されている。

[0037] 一方、本発明においては、組成分布半値幅（置換度分布半値幅）の実測値は、HPLC 分析前に前処理として酢酸セルロースの分子内残存水酸基の誘導体化を行い、しかる後に HPLC 分析を行って求める。この前処理の目的は、低置換度酢酸セルロースを有機溶剤に溶解しやすい誘導体に変換して HPLC 分析可能とすることである。すなわち、分子内の残存水酸基を完全にプロピオニル化し、その完全誘導体化セルロースアセテートプロピオネート（CAP）を HPLC 分析して組成分布半値幅（実測値）を求める。ここで、誘導体化は完全に行われ、分子内に残存水酸基はなく、アセチル基とプロピオニル基のみ存在していなければならない。すなわち、アセチル置換度（DS_{ac}）とプロピオニル置換度（DS_{pr}）の和は 3 である。これは、CAP の HPLC 溶出曲線の横軸（溶出時間）をアセチル置換度（0～3）に変換するための校正曲線を作成するために関係式： $DS_{ac} + DS_{pr} = 3$ を使用するためである。

[0038] 酢酸セルロースの完全誘導体化は、ピリジン／N，N-ジメチルアセトアミド混合溶媒中で N，N-ジメチルアミノピリジンを触媒とし、無水プロピオン酸を作用させることにより行うことができる。より具体的には、溶媒として混合溶媒 [ピリジン／N，N-ジメチルアセトアミド = 1／1（v/v）] を酢酸セルロース（試料）に対して 20 重量部、プロピオニル化剤として無水プロピオン酸を該酢酸セルロースの水酸基に対して 6.0～7.5 当量、触媒として N，N-ジメチルアミノピリジンを該酢酸セルロースの水酸基に対して 6.5～8.0 mol % 使用し、温度 100℃、反応時間 1.5～3.0 時間の条件でプロピオニル化を行う。そして、反応後、沈殿溶媒としてメタノールを用い、沈殿させることにより、完全誘導体化セルロースアセ

テートプロピオネートを得る。より詳細には、例えば、室温で、反応混合物 1 重量部をメタノール 10 重量部に投入して沈澱させ、得られた沈澱物をメタノールで 5 回洗浄し、60℃で真空乾燥を 3 時間行うことにより、完全誘導体化セルロースアセテートプロピオネート（CAP）を得ることができる。なお、後述の多分散性（ M_w/M_n ）及び重量平均重合度（ DP_w ）も、酢酸セルロース（試料）をこの方法により完全誘導体化セルロースアセテートプロピオネート（CAP）とし、測定したものである。

[0039] 上記 HPLC 分析では、異なるアセチル置換度を有する複数のセルロースアセテートプロピオネートを標準試料として用いて所定の測定装置および測定条件で HPLC 分析を行い、これらの標準試料の分析値を用いて作成した較正曲線〔セルロースアセテートプロピオネートの溶出時間とアセチル置換度（0～3）との関係を示す曲線、通常、三次曲線〕から、酢酸セルロース（試料）の組成分布半値幅（実測値）を求めることができる。HPLC 分析で求められるのは溶出時間とセルロースアセテートプロピオネートのアセチル置換度分布の関係である。これは、試料分子内の残存ヒドロキシ基のすべてがプロピオニルオキシ基に変換された物質の溶出時間とアセチル置換度分布の関係であるから、本発明の酢酸セルロースのアセチル置換度分布を求めていることと本質的には変わらない。

[0040] 上記 HPLC 分析の条件は以下の通りである。

装置: Agilent 1100 Series

カラム: Waters Nova-Pak phenyl 60 Å 4 μm
(150 mm × 3.9 mm Φ) + ガードカラム

カラム温度: 30℃

検出: Varian 380-LC

注入量: 5.0 μL (試料濃度: 0.1% (wt/vol))

溶離液: A 液: MeOH/H₂O = 8/1 (v/v), B 液: CHCl₃/MeOH = 8/1 (v/v)

グラジェント: A/B = 80/20 → 0/100 (28 min); 流量:

0.7 mL/min

[0041] 較正曲線から求めた置換度分布曲線〔セルロースアセテートプロピオネートの存在量を縦軸とし、アセチル置換度を横軸とするセルロースアセテートプロピオネートの置換度分布曲線〕（「分子間置換度分布曲線」ともいう）において、平均置換度に対応する最大ピーク（E）に関し、以下のようにして置換度分布半値幅を求める。ピーク（E）の低置換度側の基部（A）と、高置換度側の基部（B）に接するベースライン（A-B）を引き、このベースラインに対して、最大ピーク（E）から横軸に垂線をおろす。垂線とベースライン（A-B）との交点（C）を決定し、最大ピーク（E）と交点（C）との中間点（D）を求める。中間点（D）を通して、ベースライン（A-B）と平行な直線を引き、分子間置換度分布曲線との二つの交点（A'、B'）を求める。二つの交点（A'、B'）から横軸まで垂線をおろして、横軸上の二つの交点間の幅を、最大ピークの半値幅（すなわち、置換度分布半値幅）とする。

[0042] このような置換度分布半値幅は、試料中のセルロースアセテートプロピオネートの分子鎖について、その構成する高分子鎖一本一本のグルコース環の水酸基がどの程度アセチル化されているかにより、保持時間（リテンションタイム）が異なることを反映している。したがって、理想的には、保持時間の幅が、（置換度単位の）組成分布の幅を示すことになる。しかしながら、HPLCには分配に寄与しない管部（カラムを保護するためのガイドカラムなど）が存在する。それゆえ、測定装置の構成により、組成分布の幅に起因しない保持時間の幅が誤差として内包されることが多い。この誤差は、上記の通り、カラムの長さ、内径、カラムから検出器までの長さや取り回しなどに影響され、装置構成により異なる。このため、セルロースアセテートプロピオネートの置換度分布半値幅は、通常、下式で表される補正式に基づいて、補正值Zとして求めることができる。このような補正式を用いると、測定装置（および測定条件）が異なっても、同じ（ほぼ同じ）値として、より正確な置換度分布半値幅（実測値）を求めることができる。

$$Z = (X^2 - Y^2)^{1/2}$$

[式中、Xは所定の測定装置および測定条件で求めた置換度分布半値幅（未補正值）である。Y = (a - b) x / 3 + b (0 ≤ x ≤ 3) である。ここで、aは前記Xと同じ測定装置および測定条件で求めた総置換度3のセルロースアセテートの見掛けの置換度分布半値幅（実際は総置換度3なので、置換度分布は存在しない）、bは前記Xと同じ測定装置および測定条件で求めた総置換度3のセルロースプロピオネートの見掛けの置換度分布半値幅である。xは測定試料のアセチル総置換度 (0 ≤ x ≤ 3) である]

[0043] なお、上記総置換度3のセルロースアセテート（もしくはセルロースプロピオネート）とは、セルロースのヒドロキシル基の全てがエステル化されたセルロースエステルを示し、実際には（理想的には）置換度分布半値幅を有しない（すなわち、置換度分布半値幅0の）セルロースエステルである。

[0044] 本発明において、前記酢酸セルロースの組成分布半値幅（置換度分布半値幅）の実測値としては、好ましくは0.12～0.34であり、より好ましくは0.13～0.25である。

[0045] 先に説明した置換度分布理論式は、すべてのアセチル化と脱アセチル化が独立かつ均等に進行することを仮定した確率論的計算値である。すなわち、二項分布に従った計算値である。このような理想的な状況は現実的にはあり得ない。酢酸セルロースの加水分解反応が理想的なランダム反応に近づくような、および/または、反応後の後処理について組成について分画が生じるような特別な工夫をしない限り、セルロースエステルの置換度分布は確率論的に二項分布で定まるものよりも大幅に広がる。

[0046] 反応の特別な工夫の一つとしては、例えば、脱アセチル化とアセチル化が平衡する条件で系を維持することが考えられる。しかし、この場合には酸触媒によりセルロースの分解が進行するので好ましくない。他の反応の特別な工夫としては、脱アセチル化速度が低置換度物について遅くなる反応条件を採用することである。しかし、従来、そのような具体的な方法は知られていない。つまり、セルロースエステルの置換度分布を反応確率論通り二項分布

にしたがうよう制御するような反応の特別な工夫は知られていない。さらに、酢化過程(セルロースのアセチル化工程)の不均一性や、熟成過程(酢酸セルロースの加水分解工程)で段階的に添加する水による部分的、一時的な沈殿の発生などの様々な事情は、置換度分布を二項分布よりも広くする方向に働き、これらを全て回避し、理想条件を実現することは、現実的には不可能である。これは、理想気体があくまで理想の産物であり、実在する気体の挙動はそれとは多かれ少なかれ異なることと似ている。

[0047] 従来の低置換度酢酸セルロースの合成と後処理においては、このような置換度分布の問題について殆ど関心が払われておらず、置換度分布の測定や検証、考察が行われていなかった。例えば、文献(繊維学会誌、42、p25 (1986))によれば、低置換度酢酸セルロースの溶解性は、グルコース残基2、3、6位へのアセチル基の分配で決まると論じられており、組成分布は全く考慮されていない。

[0048] 本発明者らの検討によれば、後述するように、酢酸セルロースの置換度分布は、驚くべきことに酢酸セルロースの加水分解工程の後の後処理条件の工夫で制御することができる。文献(CiBment, L., and Rivibre, C., Bull. S OC. chim., (5) 1, 1075 (1934)、Sookne, A. M., Rutherford, H. A., Mark, H., and Harris, M. J. Research Natl. Bur. Standards, 29, 123 (1942)、A. J. Rosenthal, B. B. White Ind. Eng. Chem., 1952, 44 (11), pp 2693-2696.)によれば、置換度2、3の酢酸セルロースの沈澱分別では、分子量に依存した分画と置換度(化学組成)に伴う微々たる分画が起こるとされており、本発明者らが見出したような置換度(化学組成)で顕著な分画ができるとの報告はない。さらに、低置換度酢酸セルロースについて、溶解分別や沈澱分別で置換度分布(化学組成)を制御できることは検証されていなかった。

[0049] 本発明者らが見出した置換度分布を狭くするもう1つの工夫は、酢酸セルロースの90℃以上の(又は90℃を超える)高温での加水分解反応(熟成反応)である。従来、高温反応で得られた生成物の重合度について詳細な分

析や考察がなされて来なかったにもかかわらず、90℃以上の高温反応ではセルロースの分解が優先するとされてきた。この考えは、粘度に関する考察のみに基づいた思い込み（ステレオタイプ）と言える。本発明者らは、酢酸セルロースを加水分解して低置換度酢酸セルロースを得るに際し、90℃以上の（又は90℃を超える）高温下、好ましくは硫酸等の強酸の存在下、多量の酢酸中で反応させると、重合度の低下は見られない一方で、CDIの減少に伴い粘度が低下することを見出した。すなわち、高温反応に伴う粘度低下は、重合度の低下に起因するものではなく、置換度分布が狭くなることによる構造粘性の減少に基づくものであることを解明した。上記の条件で酢酸セルロースの加水分解を行うと、正反応だけでなく逆反応も起こるため、生成物（低置換度酢酸セルロース）のCDIが極めて小さい値となり、水に対する溶解性も著しく向上する。これに対し、逆反応が起こりにくい条件で酢酸セルロースの加水分解を行うと、置換度分布は様々な要因で広くなり、水に溶けにくいアセチル総置換度0.4未満の酢酸セルロース及びアセチル置換度1.1を超える酢酸セルロースの含有量が増大し、全体として水に対する溶解性が低下する。

[0050] (2, 3, 6位の置換度の標準偏差)

本発明において、前記酢酸セルロースのグルコース環の2, 3, 6位の各アセチル置換度は、手塚（Tezuka, Carbohydr. Res. 273, 83（1995））の方法に従いNMR法で測定できる。すなわち、酢酸セルロース試料の遊離水酸基をピリジン中で無水プロピオン酸によりプロピオニル化する。得られた試料を重クロロホルムに溶解し、¹³C-NMRスペクトルを測定する。アセチル基の炭素シグナルは169 ppmから171 ppmの領域に高磁場から2位、3位、6位の順序で、そして、プロピオニル基のカルボニル炭素のシグナルは、172 ppmから174 ppmの領域に同じ順序で現れる。それぞれ対応する位置でのアセチル基とプロピオニル基の存在比から、元のセルロースジアセテートにおけるグルコース環の2, 3, 6位の各アセチル置換度を求めることができる。なお、このように求め

た 2, 3, 6 位の各アセチル置換度の和はアセチル総置換度であり、この方法でアセチル総置換度を求めることもできる。なお、アセチル総置換度は、¹³C-NMR のほか、¹H-NMR で分析することもできる。

[0051] 2, 3, 6 位の置換度の標準偏差 σ は、次の式で定義される。

[数4]

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

σ : 標準偏差

$n = 3$

x_i : x_1 は 2 位の置換度、 x_2 は 3 位の置換度、 x_3 は 6 位の置換度

$\bar{x}$: アセチル総置換度 / 3

[0052] 本発明においては、酢酸セルロースのグルコース環の 2, 3 及び 6 位のアセチル置換度の標準偏差が 0.08 以下 (0 ~ 0.08) であることが好ましい。該標準偏差が 0.08 以下である酢酸セルロースは、グルコース環の 2, 3, 6 位が均等に置換されており、水に対する溶解性に優れる。

[0053] (多分散性 (分散度、 M_w/M_n))

本発明において、分子量分布 (重合度分布) の多分散性 (M_w/M_n) は、酢酸セルロース (試料) の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートを用いて GPC-光散乱法により求めた値である。

[0054] 本発明における前記酢酸セルロースの多分散性 (分散度、 M_w/M_n) は、1.2 ~ 2.5 の範囲であることが好ましい。多分散性 M_w/M_n が上記の範囲にある酢酸セルロースは、分子の大きさが揃っており、水に対する溶解性に優れる。

[0055] 酢酸セルロースの数平均分子量 (M_n)、重量平均分子量 (M_w) 及び多分散性 (M_w/M_n) は、HPLC を用いた公知の方法で求めることができる。本発明において、酢酸セルロースの多分散性 (M_w/M_n) は、測定試料を有機溶剤に可溶とするため、前記組成分布半値幅の実測値を求める場合と同様の方法で、酢酸セルロース (試料) を完全誘導体化セルロースアセテ

ートプロピオネート（CAP）とした後、以下の条件でサイズ排除クロマトグラフィー分析を行うことにより決定される（GPC－光散乱法）。

装置：Shodex製 GPC 「SYSTEM-21H」

溶媒：アセトン

カラム：GMHxI（東ソー）2本、ガードカラム（東ソー製TSK gel guardcolumn HXL-H）

流速：0.8 ml/min

温度：29℃

試料濃度：0.25%（wt/vol）

注入量：100 μ l

検出：MALLS（多角度光散乱検出器）（Wyatt製、「DAWN-EOS」）

MALLS補正用標準物質：PMMA（分子量27600）

[0056] （重量平均重合度（DP_w））

本発明において、重量平均重合度（DP_w）は、酢酸セルロース（試料）の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートを用いてGPC－光散乱法により求めた値である。

[0057] 本発明における前記酢酸セルロースの重量平均重合度（DP_w）は、50～800の範囲であることが好ましい。重量平均重合度（DP_w）が高すぎると、濾過性が悪くなりやすい。前記重量平均重合度（DP_w）は、好ましくは55～700、さらに好ましくは60～600である。

[0058] 上記重量平均重合度（DP_w）は、前記多分散性（M_w/M_n）と同じく、前記組成分布半値幅の実測値を求める場合と同様の方法で、酢酸セルロース（試料）を完全誘導体化セルロースアセテートプロピオネート（CAP）とした後、サイズ排除クロマトグラフィー分析を行うことにより求められる（GPC－光散乱法）。

[0059] 上述のように、水溶性の酢酸セルロースの分子量（重合度）、多分散性（M_w/M_n）はGPC－光散乱法（GPC－MALLS、GPC－LALLS）

S など) により測定される。なお、光散乱の検出は、一般に水系溶媒では困難である。これは水系溶媒は一般的に異物が多く、一旦精製しても二次汚染されやすいことによる。また、水系溶媒では、微量に存在するイオン性解離基の影響のため分子鎖の広がり安定しない場合があり、それを抑えるために水溶性無機塩（例えば塩化ナトリウム）を添加したりすると、溶解状態が不安定になり、水溶液中で会合体を形成したりすることがある。この問題を回避するための有効な方法の一つは、水溶性酢酸セルロースを誘導体化し、異物が少なく、二次汚染されにくい有機溶媒に溶解するようにし、有機溶媒でGPC-光散乱測定を行うことである。この目的の水溶性酢酸セルロースの誘導体化としてはプロピオニル化が有効であり、具体的な反応条件及び後処理は前記組成分布半値幅の実測値の説明箇所に記載した通りである。

[0060] (6%粘度)

本発明における前記酢酸セルロースの6%粘度は、例えば5～500 mPa・s、好ましくは6～300 mPa・sである。6%粘度が高すぎると濾過性が悪くなる場合がある。

[0061] 酢酸セルロースの6%粘度は、下記の方法で測定できる。

50 ml のメスフラスコに乾燥試料 3.00 g を入れ、蒸留水を加え溶解させる。得られた 6 wt / vol % の溶液を所定のオストワルド粘度計の標線まで移し、25 ± 1 °C で約 15 分間整温する。計時標線間の流下時間を測定し、次式により 6% 粘度を算出する。

$$6\% \text{ 粘度 (mPa} \cdot \text{s)} = C \times P \times t$$

C : 試料溶液恒数

P : 試料溶液密度 (0.997 g / cm³)

t : 試料溶液の流下秒数

試料溶液恒数は、粘度計校正用標準液〔昭和石油社製、商品名「JS-200」(JIS Z 8809 に準拠)〕を用いて上記と同様の操作で流下時間を測定し、次式より求める。

$$\text{試料溶液恒数} = \{ \text{標準液絶対粘度 (mPa} \cdot \text{s)} \} / \{ \text{標準液の密度 (g} \cdot \text{cm}^{-3} \text{)} \}$$

／ cm^3) × 標準液の流下秒数}

[0062] (低置換度酢酸セルロースの製造)

本発明における前記酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）は、例えば、（Ａ）中乃至高置換度酢酸セルロースの加水分解工程（熟成工程）、（Ｂ）沈殿工程、及び、必要に応じて行う（Ｃ）洗浄、中和工程により製造できる。

[0063] [(Ａ) 加水分解工程（熟成工程）]

この工程では、中乃至高置換度酢酸セルロース（以下、「原料酢酸セルロース」と称する場合がある）を加水分解する。原料として用いる中乃至高置換度酢酸セルロースのアセチル総置換度は、例えば、１．５～３、好ましくは２～３である。原料酢酸セルロースとしては、市販のセルロースジアセテート（アセチル総置換度２．２７～２．５６）やセルローストリアセテート（アセチル総置換度２．５６超～３）を用いることができる。

[0064] 加水分解反応は、有機溶媒中、触媒（熟成触媒）の存在下、原料酢酸セルロースと水を反応させることにより行うことができる。有機溶媒としては、例えば、酢酸、アセトン、アルコール（メタノール等）、これらの混合溶媒などが挙げられる。これらの中でも、酢酸を少なくとも含む溶媒が好ましい。触媒としては、一般に脱アセチル化触媒として用いられる触媒を使用できる。触媒としては、特に硫酸が好ましい。

[0065] 有機溶媒（例えば、酢酸）の使用量は、原料酢酸セルロース１重量部に対して、例えば、０．５～５０重量部、好ましくは１～２０重量部、さらに好ましくは３～１０重量部である。

[0066] 触媒（例えば、硫酸）の使用量は、原料酢酸セルロース１重量部に対して、例えば、０．００５～１重量部、好ましくは０．０１～０．５重量部、さらに好ましくは０．０２～０．３重量部である。触媒の量が少なすぎると、加水分解の時間が長くなりすぎ、酢酸セルロースの分子量の低下を引き起こすことがある。一方、触媒の量が多すぎると、加水分解温度に対する解重合速度の変化の度合いが大きくなり、加水分解温度がある程度低くても解重合

速度が大きくなり、分子量がある程度大きい酢酸セルロースが得られにくくなる。

[0067] 加水分解工程における水の量は、原料酢酸セルロース 1 重量部に対して、例えば、0.5～20 重量部、好ましくは 1～10 重量部、さらに好ましくは 2～7 重量部である。また、該水の量は、有機溶媒（例えば、酢酸）1 重量部に対して、例えば、0.1～5 重量部、好ましくは 0.3～2 重量部、さらに好ましくは 0.5～1.5 重量部である。水は、反応開始時において全ての量を系内に存在させてもよいが、酢酸セルロースの沈殿を防止するため、使用する水の一部を反応開始時に系内に存在させ、残りの水を 1～数回に分けて系内に添加してもよい。

[0068] 加水分解工程における反応温度は、例えば、40～130℃、好ましくは 50～120℃、さらに好ましくは 60～110℃である。特に、反応温度を 90℃以上（或いは 90℃を超える温度）とする場合には、正反応（加水分解反応）に対する逆反応（アセチル化反応）の速度が増加する方向に反応の平衡が傾く傾向があり、その結果、置換度分布が狭くなり、後処理条件を特に工夫しなくとも、組成分布指数 C D I の極めて小さい低置換度酢酸セルロースを得ることができる。この場合、触媒として硫酸等の強酸を用いるのが好ましく、また、反応溶媒として酢酸を過剰に用いるのが好ましい。また、反応温度を 90℃以下とする場合であっても、後述するように、沈殿工程において、沈殿溶媒として 2 種以上の溶媒を含む混合溶媒を用いて沈殿させたり、沈殿分別及び／又は溶解分別を行うことにより、組成分布指数 C D I が非常に小さい低置換度酢酸セルロースを得ることができる。

[0069] [(B) 沈殿工程]

この工程では、加水分解反応終了後、反応系の温度を室温まで冷却し、沈殿溶媒を加えて低置換度酢酸セルロースを沈殿させる。沈殿溶媒としては、水と混和する有機溶剤若しくは水に対する溶解度の大きい有機溶剤を使用できる。例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール；酢酸エチル等のエステ

ル；アセトニトリル等の含窒素化合物；テトラヒドロフラン等のエーテル；これらの混合溶媒などが挙げられる。

[0070] 沈殿溶媒として2種以上の溶媒を含む混合溶媒を用いると、後述する沈殿分別と同様の効果が得られ、組成分布（分子間置換度分布）が狭く、組成分布指数（C D I）が小さい低置換度酢酸セルロースを得ることができる。好ましい混合溶媒として、例えば、アセトンとメタノールの混合溶媒、イソプロピルアルコールとメタノールの混合溶媒などが挙げられる。

[0071] また、沈殿して得られた低置換度酢酸セルロースに対して、さらに沈殿分別（分別沈殿）及び／又は溶解分別（分別溶解）を行うことにより、組成分布（分子間置換度分布）が狭く、組成分布指数C D Iが非常に小さい低置換度酢酸セルロースを得ることができる。

[0072] 沈殿分別は、例えば、沈殿して得られた低置換度酢酸セルロース（固形物）を水に溶解し、適当な濃度（例えば、2～10重量%、好ましくは3～8重量%）の水溶液とし、この水溶液に貧溶媒を加え（又は、貧溶媒に前記水溶液を加え）、適宜な温度（例えば、30℃以下、好ましくは20℃以下）に保持して、低置換度酢酸セルロースを沈殿させ、沈殿物を回収することにより行うことができる。貧溶媒としては、例えば、メタノール等のアルコール、アセトン等のケトンなどが挙げられる。貧溶媒の使用量は、前記水溶液1重量部に対して、例えば1～10重量部、好ましくは2～7重量部である。

[0073] 溶解分別は、例えば、前記沈殿して得られた低置換度酢酸セルロース（固形物）或いは前記沈殿分別で得られた低置換度酢酸セルロース（固形物）に、水と有機溶媒（例えば、アセトン等のケトン、エタノール等のアルコールなど）の混合溶媒を加え、適宜な温度（例えば、20～80℃、好ましくは25～60℃）で攪拌後、遠心分離により濃厚相と希薄相とに分離し、希薄相に沈殿溶剤（例えば、アセトン等のケトン、メタノール等のアルコールなど）を加え、沈殿物（固形物）を回収することにより行うことができる。前記水と有機溶媒の混合溶媒における有機溶媒の濃度は、例えば、5～50重

量％、好ましくは１０～４０重量％である。

[0074] 〔（Ｃ）洗浄、中和工程〕

沈殿工程（Ｂ）で得られた沈殿物（固形物）は、メタノール等のアルコール、アセトン等のケトンなどの有機溶媒（貧溶媒）で洗浄するのが好ましい。また、塩基性物質を含む有機溶媒（例えば、メタノール等のアルコール、アセトン等のケトンなど）で洗浄、中和することも好ましい。なお、中和工程は加水分解工程の直後に設けても良く、その場合には塩基性物質またはその水溶液を加水分解反応浴に添加するのが好ましい。

[0075] 前記塩基性物質としては、例えば、アルカリ金属化合物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属カルボン酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシドなど）、アルカリ土類金属化合物（例えば、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩；酢酸マグネシウム、酢酸カルシウム等のアルカリ土類金属カルボン酸塩；マグネシウムエトキシド等のアルカリ土類金属アルコキシドなど）などを使用できる。これらの中でも、特に、酢酸カリウム等のアルカリ金属化合物が好ましい。

[0076] 洗浄、中和により、加水分解工程で用いた触媒（硫酸等）などの不純物を効率よく除去することができる。

[0077] このようにして得られた低置換度酢酸セルロースは、必要に応じて、粉碎、篩別又は造粒して、特定粒度の範囲に調整することができる。

[0078] 〔脂質代謝改善作用を有する栄養組成物及び家畜飼料〕

本発明の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物、家畜飼料は、前記低置換度酢酸セルロースを含有している。

このような脂質代謝改善作用を有する栄養組成物、家畜飼料を摂取すると、前記低置換度酢酸セルロースの細菌による分解が速やかであり、かかる生

分解における分解生成物が酢酸その他の酸性成分を生じ、また、宿主の健康維持に貢献する腸内細菌に適した腸内環境において、宿主の健康に害を及ぼす腸内細菌が劣勢となるため、腸に優しく、摂取量が多くても下痢を起こしにくく、血清生化学検査の結果も含めて安全性に優れるという利点がある。一方では、腸内菌叢に関しては、有益である *Clostridium subcluster XIVa* を含む OTU940 群が増加するという働きを有する。

[0079] 本発明の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物は前記低置換度酢酸セルロースと必要に応じて一般的な食品とその他添加物等の食品として許容される各種の担体、賦形剤、希釈剤を含む形態で構成されていてもよい。その他の添加物としては、例えばコーンスターチ、 α スターチ、カゼイン、スクロース、大豆油、セルロース、ミネラルミックス、ビタミンミックス、L-シスチン、重酒石酸コリン、*t*-ブチルヒドロキノンなどが挙げられる。また、卵殻カルシウム、パントテン酸カルシウム、ローヤルゼリー、プロポリス、蜂蜜、食物繊維、アガリクス、キチン、キトサン、フラボノイド類、カロテノイド類、ルテイン、漢方生薬、コンドロイチン、各種アミノ酸等の健康食品等の成分として使用されているものを添加してもよい。

[0080] 脂質代謝改善作用を有する栄養組成物の形態は、特に限定されず用途に応じて適宜選択でき、例えば、粉末状、顆粒状、カプセル状、タブレット状、グミ状、ガム状、キャンディー状、丸剤状、錠剤状、散剤状、棒状、板状、液状、乳濁状、懸濁状、シロップ状、ゼリー状、クリーム状、軟膏状、シート状、トローチ状等のいずれの形態をとることもでき、それぞれ当該技術分野の公知の方法及び手段を用いて製造することができる。

[0081] 本発明の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物において、該脂質代謝改善作用を有する栄養組成物中の前記アセチル総置換度 0.4 ~ 1.1 の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1 重量%以上、好ましくは 0.5 重量%以上、さらに好ましくは 1 重量%以上である。上記低置換度酢酸セルロースの含有量が 0.1 重量%未満では、脂質代謝改善

効果が発揮されない場合がある。

[0082] 本発明の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物は、ヒトに限らず、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジなど）、家禽（ニワトリ、アヒルなど）、ペット（イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、モルモットなど）などの飼育動物のための飼料、餌料などとして脂質代謝改善の目的で使用する事ができる。すなわち、前記低置換度酢酸セルロースを含有する家畜飼料は、家畜体内において、脂質代謝が大きく改善され、過剰な中性脂肪が顕著に低減する。

[0083] [食品、医薬品]

本発明の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物は、一般食品に加えて、健康食品、特定保健食品、栄養補助食品、栄養機能食品、栄養保健食品等、健康の維持の目的で摂取する食品および／または飲料として使用できる。また、上記の食品および／または飲料に限定されることはなく、脂質代謝改善作用を有する医薬品栄養剤および／または濃厚流動食にも使用できる。

[0084] 本発明の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物を加工食品として使用する時の種類は特に限定されるものではないが、例えば、ちくわ、はんぺん、ソーセージ等の魚介加工品；ハム等の農産加工品；ゼリー、キャンディー、グミ、チューインガム、クッキー、ビスケット、チョコレート等の菓子類；チーズ、バター、ヨーグルト等の乳製品；パン、ケーキ等の小麦粉加工品；そば、うどん等の麺類；さとう、人工甘味料等の調味食品などの食品；お茶、清涼飲料水、ジュース、酒類、栄養ドリンク等の飲料などが挙げられる。

[0085] 本発明の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物は、医薬品としても使用できる。該医薬品としては、脂質代謝異常症等の患者の予防や治療目的で使用する医薬品栄養剤や濃厚流動食も挙げられる。さらに、前記低置換度酢酸セルロースを有効成分とする錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤などの形態の医薬品も挙げられる。

なお、本明細書において「治療」とは、対象疾患の症状及び／又はその付随する症候を緩和し又は治癒することを意味するが、対象疾患の「治癒」まで至らずに症状を緩和する場合（対症療法など）も「治療」に含まれるもの

とする。

また、「予防」とは、対象疾患（疾患が治癒した場合は当該疾患の再発を含む）の症状又はその付随する症候の発症を遅延し、又は防止する方法、対象が、症状若しくは疾病を獲得しないようにする方法、又は、対象が症状若しくは疾病を獲得するリスクを低減することを意味するものとする。

[0086] 本発明の医薬品は、前記アセチル総置換度 0.4 ~ 1.1 の酢酸セルロースをそのまま製剤として使用してもよいが、必要に応じて、製剤学的に許容される各種の担体、賦形剤、希釈剤、例えば、食品素材や、食品添加物、医薬品、医薬品添加物、医薬部外品添加物などの添加剤と組み合わせた製剤としてもよい。製剤は経口製剤であっても、非経口製剤であってもよい。製剤の形態は、特に限定されず用途に応じて適宜選択でき、例えば、粉末状、顆粒状等、前記栄養組成物の形態と同様の形態とすることができ、製薬分野で公知の方法により製造することができる。

[0087] 前記添加剤としては、例えば、コーンスターチ、 α スターチ、乳糖、白糖、マルトース、トレハロース、環状四糖、デキストリン、デンプン、結晶セルロース、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等の賦形剤（担体）；カルボキシメチルセルロース、寒天、ゼラチン末等の崩壊剤；ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；シリカ、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のコーティング剤；界面活性剤；乳化剤；可塑剤；防腐剤（抗菌剤）；保湿剤；増粘剤；増粘安定剤；抗酸化剤；キレート剤；色素；香料；酸味料；調味料；pH調整剤；ビタミン剤；各種アミノ酸；ミネラル；油脂；栄養補助剤；水溶性高分子；電解質；希釈剤；水；生理食塩水；アルコール類；有機溶媒；動物や植物のエキスなどが挙げられる。

[0088] 本発明の栄養組成物を医薬品として使用する場合の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量は、対象疾患の種類、病態、年齢、投与形態によって異なるが、通常、成人 1 人あたり 1 日の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量として、1 g ~ 100 g、好ましくは 10 g ~ 60 g 程度を 1

回又は数回に分けて摂取又は投与することができる。家畜、家禽、ペットなどの飼育動物に摂取させる場合は、1日当たりの摂取量が前記の範囲になるように、飼料に前記低置換度酢酸セルロースを配合すればよく、一般的には、飼料固形分として0.1～10重量%、好ましくは1～6重量%配合すればよい。

[0089] 前記食品、医薬品において、該組成物中の前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1重量%以上、好ましくは0.5重量%以上、さらに好ましくは1重量%以上である。上記低置換度酢酸セルロースの含有量が0.1重量%未満では、脂質代謝改善効果等の予防又は治療効果等が発揮されにくい。

[0090] [脂質代謝改善剤]

本発明の脂質代謝改善剤は前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）を含有している。前記のように、アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロースは、ヒトや家畜に摂取させた場合、脂質代謝改善作用を発揮する。また、腸に優しく、摂取量が多くても下痢を起こしにくく安全性に優れる。

[0091] 本発明の脂質代謝改善剤は、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロースをそのまま製剤として使用してもよいが、必要に応じて、製剤学的に許容される各種の担体、賦形剤、希釈剤、例えば、食品素材や、食品添加物、医薬品、医薬品添加物、医薬部外品添加物などの添加剤と組み合わせた製剤としてもよい。製剤は経口製剤であっても、非経口製剤であってもよい。製剤の形態は、特に限定されず用途に応じて適宜選択でき、例えば、粉末状、顆粒状等、前記栄養組成物の形態と同様の形態とすることができ、製薬分野で公知の方法により製造することができる。

[0092] 前記添加剤としては、例えば、コーンスターチ、 α スターチ、乳糖、白糖、マルトース、トレハロース、環状四糖、デキストリン、デンプン、結晶セルロース、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等の賦形剤（担体）；カルボキシメチルセルロース、寒天、ゼラチン末等の崩壊剤；ポリビニルアルコー

ル、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；シリカ、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のコーティング剤；界面活性剤；乳化剤；可塑剤；防腐剤（抗菌剤）；保湿剤；増粘剤；増粘安定剤；抗酸化剤；キレート剤；色素；香料；酸味料；調味料；pH調整剤；ビタミン剤；各種アミノ酸；ミネラル；油脂；栄養補助剤；水溶性高分子；電解質；希釈剤；水；生理食塩水；アルコール類；有機溶媒；動物や植物のエキスなどが挙げられる。

[0093] 本発明の脂質代謝改善剤において、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1重量%以上、好ましくは0.5重量%以上、さらに好ましくは1重量%以上である。上記低置換度酢酸セルロースの含有量が0.1重量%未満では、脂質代謝改善効果が発揮されにくい。

[0094] 本発明の脂質代謝改善剤は、ヒトに限らず、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジなど）、家禽（ニワトリ、アヒルなど）、ペット（イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、モルモットなど）などの飼育動物にも適用できる。

本発明の脂質代謝改善剤の摂取又は投与量は、病態、年齢、投与形態によって異なるが、通常、成人1人あたり1日の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量として、1g～100g、好ましくは10g～60g程度を1回又は数回に分けて摂取又は投与することができる。家畜、家禽、ペットなどの飼育動物に摂取させる場合は、1日当たりの摂取量が前記の範囲になるように、飼料に前記低置換度酢酸セルロースを配合すればよく、一般的には、飼料固形分として0.1～10重量%、好ましくは1～6重量%配合すればよい。

[0095] [炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤]

本発明の炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤は、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）を含有している。

前記炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤において、

該組成物中の前記アセチル総置換度 0.4～1.1 の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1 重量%以上、好ましくは 0.5 重量%以上、さらに好ましくは 1 重量%以上である。

本発明の炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤は、ヒトに限らず、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジなど）、家禽（ニワトリ、アヒルなど）、ペット（イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、モルモットなど）などの飼育動物にも適用できる。

本発明の炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤は、病態、年齢、投与形態によって異なるが、通常、成人 1 人あたり 1 日の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量として、1 g～100 g、好ましくは 10 g～60 g 程度を 1 回又は数回に分けて摂取又は投与することができる。家畜、家禽、ペットなどの飼育動物に摂取させる場合は、1 日当たりの摂取量が前記の範囲になるように、飼料に前記低置換度酢酸セルロースを配合すればよく、一般的には、飼料固形分として 0.1～10 重量%、好ましくは 1～6 重量%配合すればよい。

[0096] 前述したように、アセチル総置換度 0.4～1.1 の酢酸セルロースは、腸内菌叢に関しては、有益である *Clostridium subcluster XIVa* を含む OTU940 群が増加するという働きを有する。

[0097] 最近、上記 *Clostridium subcluster XIVa* を含む細菌群（*Clostridium subcluster IV*、同 *XIVa*、同 *XVIII*）は、難治性疾患である炎症性腸疾患（厚生労働省が指定するクローン病や潰瘍性大腸炎等）並びにアレルギーなどの免疫異常に対して、治療並びに予防効果を持つことが期待されたとの研究成果が発表されている（*Nature*, 500, 232–236 (2013)、2013 年 8 月 8 日）。より具体的には、上記論文の著者らは、*Clostridium subcluster IV*、同 *XIVa*、同 *XVIII* に属する 17 のクロストリジウム属菌が、制御性 T 細胞（*Treg*）の増殖を促進する効果があることを実験的に証明した。そして、上記論文の著者らは、他の実験事実

に基づき、クロストリジウム属菌による制御性T細胞増殖促進のメカニズムを次の通り説明している。(i) 同菌は、腸内での発酵において酪酸を産生する。(ii) 酪酸は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害する。その結果、ヒストンのアセチル化が促される。なお、ヒストンとは細胞の核内でDNAに巻き付くタンパク質であり、遺伝子の発現に関与する。これがアセチル化されるとDNAとの結合が弱まり、遺伝子がオンとなりやすい。(iii) 前項のメカニズムにより、未熟なT細胞のDNAのうち、Tregへの分化に重要なFoxp3遺伝子領域のヒストンのアセチル化が促進され、遺伝子がオンとなり、Tregへ分化する。Tregは腸の恒常性に関与するので、上記論文の著者らは、難治性疾患である炎症性腸疾患（厚生労働省が指定するクローン病や潰瘍性大腸炎）並びにアレルギーなどの免疫異常に対して、治療や予防の観点から今回の知見が役立つとしている。また、上記論文の著者らは、酪酸化したデンプンを用いた実験で、Tregが2倍に増えたとの実験事実を公表している。

[0098] この論文「Nature, 500, 232-236 (2013)、2013年8月8日」に発表された知見からすると、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）は、腸内菌叢に関しては、有益であるClostridium subcluster XIVaを含むOTU940群が増加するという働きを有し、上記Tregの増殖促進効果を通じて、炎症性腸疾患ならびにアレルギー等免疫性疾患の治療及び予防に効果があると強く期待される。

[0099] [がんの予防及び／又は治療剤]

本発明のがんの予防及び／又は治療剤は、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）を含有している。

予防及び／又は治療対象となるがんとしては、特に限定される物ではないが、例えば、白血病、精上皮腫、黒色腫、奇形腫、リンパ腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、直腸癌、子宮体癌、腎癌、副腎癌、甲状腺癌、血液がん、皮膚癌、脳癌、子宮頸癌、腸癌、肝癌、結腸癌、胃癌、腸癌、頭頸部癌、消化器

癌、リンパ節癌、食道癌、結腸直腸癌、膵癌、耳鼻咽喉癌、乳癌、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌および肺癌ならびにその転移癌が挙げられ、肝癌、結腸癌およびその肝転移、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、消化器癌（例えば、胃癌および膵癌）などが好適な治療対象である。

前記がんの予防及び／又は治療剤において、該組成物中の前記アセチル総置換度 0.4～1.1 の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1 重量%以上、好ましくは 0.5 重量%以上、さらに好ましくは 1 重量%以上である。

本発明のがんの予防及び／又は治療剤は、ヒトに限らず、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジなど）、家禽（ニワトリ、アヒルなど）、ペット（イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、モルモットなど）などの飼育動物にも適用できる。

本発明のがんの予防及び／又は治療剤の摂取又は投与量は、がんの種類、病態、年齢、投与形態によって異なるが、通常、成人 1 人あたり 1 日の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量として、1 g～100 g、好ましくは 10 g～60 g 程度を 1 回又は数回に分けて摂取又は投与することができる。家畜、家禽、ペットなどの飼育動物に摂取させる場合は、1 日当たりの摂取量が前記の範囲になるように、飼料に前記低置換度酢酸セルロースを配合すればよく、一般的には、飼料固形分として 0.1～10 重量%、好ましくは 1～6 重量%配合すればよい。

[0100] 最近、前記 OTU940 は、ヒトの消化活動において、メタンを低減し、水素を増やすことを示唆する論文が発表されている（H i r o s a k i M e d. J. 62:7-17, 2011）。前記のように、アセチル総置換度 0.4～1.1 の酢酸セルロース（を含む組成物）をヒトや家畜に投与すると、腸内菌叢において、OTU940 を持つ細菌が著しく増加する。従って、前記低置換度酢酸セルロースを含む組成物をヒトや家畜に投与することにより、メタンガスが低減され温室効果ガス低減に資することが期待されるとともに、水素ガスが増え、肝臓の酸化ストレスを低減する効果が奏されると考

えられる。水素ガスにより肝臓の酸化ストレスが低減することは、*British Journal of Nutrition*, 2012, 107, 485-492に報告されている。

[0101] さらに、最近、*Clostridium cluster XI*は、発がん性二次胆汁酸を与える細菌であることが報告されている [*Nature*, 499, 97-101 (2013)、2013年7月4日参照]。前記アセチル総置換度0.4~1.1の酢酸セルロース（を含む組成物）をヒトや家畜に投与すると、腸内菌叢において、*Clostridium cluster XI*が著しく減少する。従って、前記低置換度酢酸セルロースを含む組成物をヒトや家畜に投与することにより、肝癌の発症抑制効果が得られると強く期待できる。

[0102] 一方、トムゼン・フリーデンライヒ抗原 α (*Thomsen-Friedenreich Antigen α : TF α*) は、がん細胞の表面に特異的に発現する糖鎖抗原であり、がん治療の有望な標的であるが、健康なヒトの血清中にもTF α に対する免疫 (TF α 抗体) が見出されることがしばしばあり、がん免疫監視において重要な役割を果たしていると考えられている (*Springer, Journal of Molecular Medicine*, 75, p594-602, 1997; *Kurtenkov, Acta Oncologica*, 46, p316-323, 2007など)。すなわち、TF α (「コア-1」とも呼ばれる) は、広汎ながん細胞、例えば、結腸癌の60%超および結腸癌からの肝転移の90%超、ならびに、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、および他の消化器癌を含めた他の主要な大多数の癌、例えば、胃癌および膵癌などにおいて発現されることが知られており、がん免疫療法の第一の標的として期待されている。

TF α が発現しているがん細胞を持っていない健康なヒトが、予めTF α 抗体を持てている理由として、腸内細菌の一種である*Bacteroides ovatus*がTF α 構造を発現しており、抗がんワクチンとして可能性が提案されている (*Henderson, Glycobiology*, v

ol. 21, no. 10, p. 1277, 2011)。また、*Bacteroides xylanisolvens*が、より抗原性が高い $TF\alpha$ を発現しており、がん治療薬として有用であることが報告されている（US 2014/0302093A1）。

前記のように、アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（を含む組成物）をヒトや家畜に投与すると、腸内菌叢において、*Bacteroides xylanisolvens*及び*Bacteroides ovatus*が顕著に増加する。

従って、前記低置換度酢酸セルロースを含む組成物をヒトや家畜に投与することにより、上記がんに対する予防及び／又は治療効果が得られると強く期待できる。

[0103] [非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤]

非アルコール性脂肪肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）は、常習飲酒歴がないにもかかわらず、アルコール性肝障害に類似した病理像を呈する疾患であり、肝臓に脂肪が沈着するのみの単純性脂肪肝と脂肪沈着とともに炎症や線維化が起こる脂肪性肝炎に大別され、成人の約8%程度が発症する。中でも、非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）は、肝臓の脂肪化に伴い炎症を起こし線維化が進行する病態であり、やがて、肝硬変に至り、肝細胞癌を引き起こす可能性があり、成人の約1%程度が発症する。NASHに対する確立された予防法および治療法は現時点で存在せず、脂肪肝およびその背景の肥満改善のために運動療法、食事療法のみを行われているのが現状であり、有効な治療法の開発が望まれている。

NASHの発症機序としては、肝細胞への中性脂肪の沈着（1st hit）がおこり、さらに肝細胞障害要因（2nd hit）が加わり、NASHを発症するとする説（two-hit theory）が従来提案されていたが、最近、腸管や脂肪組織に由来するサイトカインや細菌関連分枝など

の炎症刺激物質を主要因とし、種々の因子が段階的にではなく並行して肝臓に作用し、NASHの病態形成に関与するとする説（multiple parallel hits hypothesis）が提唱されている。しかしながら、原因が解明されたとはいえず、有効な治療法も未だ確立されていない。

本発明者らは、低置換度の酢酸セルロースの投与が腸内細菌叢を変化させ、肝臓のストレスを低減する効果を発揮することに着目して、NASHの動物モデルであるSTAMマウスに前記低置換度酢酸セルロースを投与したところ、NASHの特有の症状が改善されるという知見が得られ、NASHに対する予防及び／又は治療剤として有用であることを見出した。

[0104] 即ち、本発明の非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤は、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）を含有している。

前記非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤において、該組成物中の前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1重量%以上、好ましくは0.5重量%以上、さらに好ましくは1重量%以上である。

本発明の非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤は、ヒトに限らず、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジなど）、家禽（ニワトリ、アヒルなど）、ペット（イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、モルモットなど）などの飼育動物にも適用できる。

本発明の非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤の摂取又は投与量は、病態、年齢、投与形態によって異なるが、通常、成人1人あたり1日の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量として、1g～100g、好ましくは10g～60g程度を1回又は数回に分けて摂取又は投与することができる。家畜、家禽、ペットなどの飼育動物に摂取させる場合は、1日当たりの摂取量が前記の範囲になるように、飼料に前記低置換度酢酸セルロースを配合すればよく、一般的には、飼料固形分として0.1～10重量

％、好ましくは1～6重量％配合すればよい。

[0105] [肥満、糖尿病の予防及び／又は治療剤]

本発明者らは、前記低置換度酢酸セルロースを投与したラットの腸内において、短鎖脂肪酸 (Short-chain fatty acid: SCFA)、特に酢酸、プロピオン酸が著しく増加することを見出した。酢酸は、腸管から吸収された後、血管で輸送され、脂肪細胞や筋肉に作用して脂肪の蓄積を抑制、燃焼を促進し、肥満を抑制することが報告されている (Kimuraら、NATURE COMMUNICATIONS, 4:1829、2013年)。また、酢酸は血液脳関門を通過し視床下部に作用して、食欲が抑制されることが報告されている (Frostら、NATURE COMMUNICATIONS, 5:3611、2014年)。さらに、短鎖脂肪酸は、GPR43受容体を介して腸内分泌細胞を刺激し、食欲抑制ホルモンであるペプチドYYを放出させることが報告されている (Karakiriら、Cell and Tissue Research, 324, p. 353, 2006)。

従って、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与により、肥満に治療並びに予防効果を持つことが期待される。

さらに、本発明者らは、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与が、腸内菌叢に関し、*Akkermansia muciniphila*も増加させることも併せて見出した。

*Akkermansia muciniphila*は、動物実験で肥満抑制作用、2型糖尿病抑制作用を示すことが報告されており (Everard, Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 110, no. 22, p. 9066, 2013; Lukovac, mBio, 5(4):e01438-14, doi:10.1128/mBio.01438-14, 2014; Everardら、Diabetes, 60, p. 2775, 2011)、低置換度の酢酸セルロースの摂取乃至投与により、肥満症、2型糖尿病等に治療並

びに予防効果を持つことが期待される。

[0106] 即ち、本発明の肥満及び／又は糖尿病（特に、2型糖尿病）の予防及び／又は治療剤は、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）を含有している。

前記肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤において、該組成物中の前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1重量%以上、好ましくは0.5重量%以上、さらに好ましくは1重量%以上である。

本発明の肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤は、ヒトに限らず、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジなど）、家禽（ニワトリ、アヒルなど）、ペット（イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、モルモットなど）などの飼育動物にも適用できる。

本発明の肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤の摂取又は投与量は、病態、年齢、投与形態によって異なるが、通常、成人1人あたり1日の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量として、1g～100g、好ましくは10g～60g程度を1回又は数回に分けて摂取又は投与することができる。家畜、家禽、ペットなどの飼育動物に摂取させる場合は、1日当たりの摂取量が前記の範囲になるように、飼料に前記低置換度酢酸セルロースを配合すればよく、一般的には、飼料固形分として0.1～10重量%、好ましくは1～6重量%配合すればよい。

[0107] [高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤]

短鎖脂肪酸、特にプロピオン酸が、脂肪酸やコレステロールの肝臓内での生合成を阻害し、コレステロールや中性脂肪の血中濃度を低下させることが報告されている（Nishinara, The Journal of Nutrition, 120, 668, 1990; Hara, The Journal of Nutrition, 129, 942, 1999）。上述のように、本発明の低置換度酢酸セルロースを投与すると腸管内の短鎖脂肪酸、特にプロピオン酸が顕著に増加する。従って、前記低置換度酢酸セルロ

ースを摂取又は投与すると、腸管内のプロピオン酸の濃度が増加して肝臓内に運ばれ、脂肪酸やコレステロールの生合成が阻害される結果、コレステロールや中性脂肪の血中濃度を低下することが期待される。

[0108] 即ち、本発明の高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤は、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）を含有している。

前記高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤において、該組成物中の前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の含有量は、通常、0.1重量%以上、好ましくは0.5重量%以上、さらに好ましくは1重量%以上である。

本発明の高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤は、ヒトに限らず、家畜（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジなど）、家禽（ニワトリ、アヒルなど）、ペット（イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット、モルモットなど）などの飼育動物にも適用できる。

本発明の高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤の摂取又は投与量は、病態、年齢、投与形態によって異なるが、通常、成人1人あたり1日の前記低置換度酢酸セルロースの摂取又は投与量として、1g～100g、好ましくは10g～60g程度を1回又は数回に分けて摂取又は投与することができる。家畜、家禽、ペットなどの飼育動物に摂取させる場合は、1日当たりの摂取量が前記の範囲になるように、飼料に前記低置換度酢酸セルロースを配合すればよく、一般的には、飼料固形分として0.1～10重量%、好ましくは1～6重量%配合すればよい。

実施例

[0109] 以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

[0110] 製造例1

酢酸セルロース（ダイセル社製、商品名「L-50」、アセチル基総置換度2.43、6%粘度：110mPa・s）1重量部に対して、5.1重量

部の酢酸および2.0重量部の水を加え、40℃で5時間攪拌して外観均一な溶液を得た。この溶液に0.13重量部の硫酸を加え、得られた溶液を70℃に保持し、加水分解（部分脱アセチル化反応；熟成）を行った。なお、この熟成過程においては、途中で2回、水を系に添加した。すなわち、反応を開始して1時間後に0.67重量部の水を加え、さらに2時間後、1.67重量部の水を加え、さらに6時間反応させた。合計の加水分解時間は9時間である。なお、反応開始時から1回目の水の添加までを第1熟成、1回目の水の添加から2回目の水の添加までを第2熟成、2回目の水の添加から反応終了（熟成完了）までを第3熟成という。

加水分解を実施した後、系の温度を室温（約25℃）まで冷却し、反応混合物に15重量部のアセトン／メタノール＝1／2（重量比）混合溶媒（沈殿化剤）を加えて沈殿を生成させた。

固形分15重量%のウェットケーキとして沈殿を回収し、8重量部のメタノールを加え、固形分15重量%まで脱液することにより洗浄した。これを3回繰り返した。洗浄した沈殿物を、酢酸カリウムを0.004重量%含有するメタノール8重量部でさらに2回洗浄して中和し、乾燥して、水溶性酢酸セルロースを得た。

[0111]（置換度（DS）の測定）

手塚の方法（Carbohydr. Res. 273, 83(1995)）に準じて水溶性酢酸セルロース試料の未置換水酸基をプロピオニル化した。プロピオニル化低置換度酢酸セルロースのアセチル基総置換度は、手塚の方法（同）に準じて¹³C-NMRにおける169～171 ppmのアセチルカルボニルのシグナルおよび172～174 ppmのプロピオニルカルボニルのシグナルから決定した。このように求めた水溶性酢酸セルロースのアセチル基総置換度は0.87であった。

[0112]（組成分布指数（CDI）の測定）

酢酸セルロースのCDIは、プロピオニル化酢酸セルロースに導いた後に次の条件でHPLC分析を行うことで決定した。

装置: Agilent 1100 Series

カラム: Waters Nova-Pak phenyl 60 Å 4 μm
(150 mm × 3.9 mm Φ) + ガードカラム

カラム温度: 30 °C

検出: Varian 380-LC

注入量: 5.0 μL (試料濃度: 0.1% (wt/vol))

溶離液: A液: MeOH/H₂O = 8/1 (v/v), B液: CHCl₃/MeOH = 8/1 (v/v)

グラジエント: A/B = 80/20 → 0/100 (28 min); 流量: 0.7 mL/min

まず、アセチルDS (アセチル基総置換度) が0~3の範囲でDS既知の標品をHPLC分析することで、溶出時間対DSの校正曲線を作成した。校正曲線に基づき、未知試料の溶出曲線 (時間対検出強度曲線) をDS対検出強度曲線 (組成分布曲線) に変換し、この組成分布曲線の未補正半値幅Xを決定し、次式により組成分布の補正半値幅Zを決定した。

$$Z = (X^2 - Y^2)^{1/2}$$

なお、Yは次式で定義される装置定数である。

$$Y = (a - b) x / 3 + b$$

a: アセチルDS = 3の標品のX値

b: アセチルDS = 0の標品のX値

x: 未知試料のアセチルDS

補正半値幅Zから、次式により組成分布指数(CDI)を決定した。

$$CDI = Z / Z_0$$

ここに、Z₀は全ての部分置換酢酸セルロースの調製におけるアセチル化および部分脱アセチル化が全ての分子の全ての水酸基 (又はアセチル基) に対して等しい確率で生じた場合に生成する組成分布であり、次式で定義される。

[数5]

$$Z_0 = 2.35482 \sqrt{3 \cdot DP_w \cdot p \cdot q} / DP_w$$

DP_w : 重量平均重合度

p : (未知試料のアセチルDS) / 3

q : $1 - p$

このように求めた水溶性酢酸セルロースのCDIは1.4であった。

[0113] (重量平均重合度 (DP_w)、分散度 (DP_w / DP_n) の測定)

酢酸セルロースの重量平均重合度および分散度は、プロピオニル化酢酸セルロースに導いた後に次の条件でGPC-光散乱測定を行うことで決定した。

。

装置 : Shodex製 GPC 「SYSTEM-21H」

溶媒 : アセトン

カラム : GMHx1 (東ソー) 2本、ガードカラム (東ソー製 TSK gel guard column HXL-H)

流速 : 0.8 ml/min

温度 : 29℃

試料濃度 : 0.25% (wt/vol)

注入量 : 100 μ l

検出 : MALLS (多角度光散乱検出器) (Wyatt製、「DAWN-EOS」)

MALLS補正用標準物質 : PMMA (分子量27600)

このように求めた水溶性酢酸セルロースの DP_w は180、 DP_w / DP_n は1.9であった。

[0114] 実施例1

製造例1で得られた水溶性酢酸セルロースを用い、表1に記載の組成となるように各成分を混合して、粉末状の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物を調製した。

[0115] 比較例 1

株式会社林原生物化学研究所「A I N - 9 3 G」（ジャーナル・オブ・ニュートリション（Journal of Nutrition）、第 1 2 3 巻、第 1 9 3 9 - 1 9 5 1 頁（1 9 9 3 年））の精製飼料（組成は表 1 参照）を比較例 1 とした。

[0116] 参考例 1

松谷化学工業株式会社製の難消化性デキストリン「パインファイバー」を用い、表 1 に記載の組成となるように各成分を混合して、粉末状の栄養組成物を調製した。

[0117] 参考例 2

ダイセルファインケム株式会社製のカルボキシメチルセルロース（CMC）「CMC 1 2 2 0」を用い、表 1 に記載の組成となるように各成分を混合して、粉末状の栄養組成物を調製した。

[0118] 評価試験 1（ラットによる脂質代謝改善効果の検証）

7 週齢のウィスター系雄性ラット（日本チャールスリバー株式会社販売）を、無作為に 4 群各 1 2 匹に分けて、1 週間、精製飼料で予備飼育した。その後、1 群は引き続き精製飼料で、残り 3 群は、難消化性デキストリン、水溶性酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）から所定の構成で調製した飼料により、さらに 4 週間飼育した。その後、各々エーテル麻酔下で下大動脈より採血後屠殺し、解剖して、臓器重量、血清脂質などを調べた。なお、ラットの飼育は、試験期間中を通じて、2 又は 3 日おきに体重と摂餌量を測定しながら、餌及び水は自由摂取とした。また、解剖前は一晩絶食とした。

中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロールの測定は、それぞれ市販の中性脂肪トリグリセライド測定用キット（和光純薬株式会社「トリグリセライド E-テスト ワコー」）、総コレステロール測定用キット（和光純薬株式会社「コレステロール E-テスト ワコー」）、HDL-コレステロール測定用キット（和光純薬株式会社「HDL-コレステロール

Eーテスト「ワコー」)を使用した。

結果を表2に示す。表2より、実施例1の脂質代謝改善作用を有する栄養組成物によれば、血中中性脂肪値を有意に低減できることが分かる。

[0119] [表1]

表1

配合成分	配合量(重量%)			
	比較例1 精製飼料	参考例1 難消化性デキストリン	実施例1 水溶性酢酸セルロース	参考例2 CMC
コーンスターチ	39.7486	39.7486	39.7486	39.7486
αスターチ	13.2	13.2	13.2	13.2
カゼイン	20	20	20	20
スクロース	10	10	10	10
大豆油	7	7	7	7
セルロース	5	2	2	2
ミネラルミックス	3.5	3.5	3.5	3.5
ビタミンミックス	1	1	1	1
レーシスチン	0.3	0.3	0.3	0.3
重酒石酸コリン	0.25	0.25	0.25	0.25
t-ブチルヒドロキノン	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014
難消化性デキストリン	0	3	0	0
水溶性酢酸セルロース	0	0	3	0
CMC	0	0	0	3

[0120]

[表2]

表2	測定項目		比較例1		参考例1		実施例1		参考例2	
			精製飼料		難消化性デキストリン		水溶性酢酸セルロース		OMC	
			平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
飼料摂取量	体重	(g)	492.9	34.4	485.7	34.3	481.0	48.4	495.9	37.4
			346.9	22.5	352.9	16.4	344.9	15.3	340.3	15.0
			9.35	1.03	10.03	0.69	9.89	1.45	9.85	0.60
			1.26	0.26	1.29	0.10	1.45	0.18	1.24	0.26
			0.85	0.20	0.72	0.10	0.79	0.12	0.62	0.03
臓器重量	肝臓	(g)	60.7	27.2	43.6	14.0	40.8*	14.0	53.1	23.3
			65.0	9.1	58.9	12.3	58.3	9.9	60.2	10.6
			52.2	6.0	46.6	12.9	47.2	11.3	45.3	9.7
血清脂質	中性脂肪	(mg/dL)								
	総コレステロール	(mg/dL)								
HDL-コレステロール	HDL-コレステロール	(mg/dL)								

*: 比較例11に対してP < 0.05で有意

**: 比較例11に対してP < 0.01で有意

[0121] 実施例 2

株式会社林原生物化学研究所「A I N - 9 3 G」（ジャーナル・オブ・ニュートリション（Journal of Nutrition）、第 1 2 3 巻、第 1 9 3 9 - 1 9 5 1 頁（1 9 9 3 年））の精製飼料（組成は表 1 参照）1 0 0 重量部に、製造例 1 で得られた水溶性酢酸セルロースを 2 重量部、セルロース（オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」）を 3 重量部加えて混合し、飼料を調製した。

[0122] 参考例 3

株式会社林原生物化学研究所「A I N - 9 3 G」（ジャーナル・オブ・ニュートリション（Journal of Nutrition）、第 1 2 3 巻、第 1 9 3 9 - 1 9 5 1 頁（1 9 9 3 年））の精製飼料（組成は表 1 参照）1 0 0 重量部に、セルロース（オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」）を 5 重量部加えて混合し、飼料を調製した。

[0123] 参考例 4

株式会社林原生物化学研究所「A I N - 9 3 G」（ジャーナル・オブ・ニュートリション（Journal of Nutrition）、第 1 2 3 巻、第 1 9 3 9 - 1 9 5 1 頁（1 9 9 3 年））の精製飼料（組成は表 1 参照）1 0 0 重量部に、ダイセルファインケム株式会社製のカルボキシメチルセルロース（CMC）「CMC 1 2 2 0」を 2 重量部、セルロース（オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」）を 3 重量部を加えて混合し、飼料を調製した。

[0124] 参考例 5

株式会社林原生物化学研究所「A I N - 9 3 G」（ジャーナル・オブ・ニュートリション（Journal of Nutrition）、第 1 2 3 巻、第 1 9 3 9 - 1 9 5 1 頁（1 9 9 3 年））の精製飼料（組成は表 1 参照）1 0 0 重量部に、松谷化学工業株式会社製の難消化性デキストリン「パインファイバー」を 2 重量部、セルロース（オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」）を 3 重量部を加えて混合し、飼料を調製した。

[0125] 評価試験 2（安全性試験および腸内細菌叢解析）

4 週齢のウィスター系雄性ラット（日本チャールスリバー株式会社販売）を 1 週間馴化させ、セルロース（CE）群（「CE 群」と称する場合がある）、カルボキシメチルセルロース（CMC）群（「CM 群」と称する場合がある）、難消化性デキストリン（DE）群（「DE 群」と称する場合がある）、水溶性酢酸セルロース（WSCA）群（「WS 群」と称する場合がある）の計 4 群各 6 匹に分け、4 週間飼育した。飼料は、CE 群については参考例 3 の飼料、CM 群については参考例 4 の飼料、DE 群については参考例 5 の飼料、WS 群については実施例 2 の飼料を用いた。飼育は、飼育温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ 、明暗サイクル 12 時間で行い、飼料および水は自由摂取とした。

[0126] <安全性試験法>

飼育期間中は、体重、飼料摂取量を記録した。飼育終了後、一晚絶食したのち、各種臓器重量および屠体重を測定した。摂取した血清は血清生化学検査値解析に用いた。盲腸は解剖直後に盲腸内容物の重量を測定し、10 倍量の PBS にて希釈し、下記の腸内細菌叢解析に用いた。

[0127] 体重変化、摂取量、臓器重量（盲腸、腎臓、肝臓）については、4 群間に有意な差はなかった。また、血清生化学検査値より、肝機能（AST、ALT）、腎機能（BUN、CRE）、膵機能（GLU）、栄養状態（TP、ALB）のすべてについては、4 群間に有意な差はなかった。体重変化、摂取量、臓器重量、血清生化学検査の結果から、前記アセチル総置換度 0.4～1.1 の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の投与は、安全性の点で優れていることが認められた。さらに、飼育期間中にラットの便性状を確認したところ、特に CMC 等の水溶性セルロース誘導体を投与した CMC 群では下痢もしくは軟便が発生していたのに対し、WSCA 群では正常便であった。このことから、CMC 等の他の水溶性セルロース誘導体と比べて、腸に優しく下痢を起こしにくい点でも優れることが認められた。

[0128] <腸内細菌叢解析法>

腸内細菌叢解析は、Nagashimaらの方法 (Appl. Environ. Microbiol., 2003, 69 (2), 1251-1262) に一部変更を加え、T-RFLP解析により実施した。すなわち、PBSにて希釈した盲腸内容物1mlから、DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN社製) を用いてDNAの抽出を行った。得られたDNA抽出物は純度を確認し、PCRを行った。PCRは、プライマーの蛍光標識をFAM標識にて実施した。次いで、電気泳動にて目的鎖長のPCR産物バンドを切り出し、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN社製) を用いてPCR産物の精製を行った。精製したサンプルはBslI制限酵素処理の後、T-RFLP解析に付した。

[0129] T-RFLP解析とは、16S rRNA遺伝子を制限酵素処理することにより各細菌種間における特異的なDNAの断片 (=OTU) をピークとして検出し、各ピークの存在比から菌叢を解析する方法である。OTUのピークの位置が菌種を、面積値がその菌の存在量を示す。解析結果を表3～6、図1～4に示す。

[0130] 表3には、CE群、WS群、CM群、DE群の各ラットについて、細菌種間における特異的なDNA断片であるOTUの種類とその存在比(%)、及び該OTUから推定される菌種を解析した結果を示す。表3の第2行の数字(5, 7, 10...)は個体番号、第3行の符号(CE-1, CE-2, CE-3...)は、その個体が属する群名とその何番目であるか(ラット個体名)を示す。表中の数字は、各OTUの存在比(%)を示す。図1は、表3を棒グラフ化したもので、横軸はラット個体名、縦軸は存在比(%)である。

[0131] 表4には、CE群、WS群、CM群、DE群の各ラットにおける、OTU 940存在比(%)を示す。図2は、表4を棒グラフ化したもので、横軸は群名、縦軸は各群におけるOTU 940の存在比(%)の平均値である。OTU 940は、Clostridium subcluster XIVaが

有する特異的なDNA断片である。前述したように、*Clostridium subcluster XIVa*は、難治性疾患である炎症性腸疾患並びにアレルギーなどの免疫異常に対して、治療並びに予防効果を持つという研究成果が発表されている。表4及び図2から、WSCA（水溶性酢酸セルロース）を投与したWS群においては、OTU940存在比（%）が、CE群、CM群、DE群と比較して著しく高いことから、腸内で*Clostridium subcluster XIVa*が著しく増殖していることが推察される。このことから、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の投与には、難治性疾患である炎症性腸疾患並びにアレルギーなどの免疫異常に対する治療並びに予防効果が強く期待できる。

[0132] 一方、前述したように、OTU940は、ヒトの消化活動において、メタンを低減し、水素を増やすことを示唆する論文が発表されている。前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）を含む組成物をヒトや家畜に投与すると、腸内菌叢において、OTU940が著しく増加することから、前記アセチル総置換度0.4～1.1の酢酸セルロース（低置換度酢酸セルロース）の投与には、メタンガスが低減され温室効果ガス低減に資することが期待されるとともに、水素ガスが増え、内臓の酸化ストレスを低減する効果が強く期待できる。

[0133] 表5には、CE群、CM群、DE群、WS群の各ラットについて、前述した炎症性腸疾患並びに免疫異常に対して治療並びに予防効果を持つことが期待される細菌群[Nature, 500, 232-236 (2013)、2013年8月8日参照]が有する特異的なDNA断片であるOTU（すなわち、OTU940、OTU106、OTU754、OTU955、OTU990、OTU494、OTU505、OTU517、OTU369、OTU749、OTU650）の存在比（%）を解析した結果を示す。表5の第2行の数字（5, 7, 10・・・）は個体番号、第3行の符号（CE-1, CE-2, CE-3・・・）は、その個体が属する群名とその何番目で

あるか（ラット個体名）を示す。表中の数字は、各OTUの存在比（％）を示す。図3は、表5を棒グラフ化したもので、横軸は群名、縦軸は各群における前記特定のOTUの全存在比（％）の平均値である。表5及び図3から、WSCA（水溶性酢酸セルロース）を投与したWS群においては、上記特定のOTUの存在比（％）が、CM群、DE群と比較して高いことから、腸内で上記特定の細菌が著しく増殖していることが推察される。このことから、WSCA（水溶性酢酸セルロース）の投与には、難治性疾患である炎症性腸疾患並びにアレルギーなどの免疫異常に対する治療並びに予防効果が強く期待できる。

[0134] 表6には、CE群、CM群、DE群、WS群の各ラットについて、発がん性二次胆汁酸を与える細菌（*Clostridium cluster XI*）[Nature, 499, 97-101 (2013)、2013年7月4日参照]が有する特異的なDNA断片であるOTU（OTU919及びOTU338）の存在比（％）を解析した結果を示す。表6の第2行の数字（5, 7, 10・・・）は個体番号、第3行の符号（CE-1, CE-2, CE-3・・・）は、その個体が属する群名とその何番目であるか（ラット個体名）を示す。表中の数字は、各OTUの存在比（％）を示す。図4は、表6を棒グラフ化したもので、横軸は群名、縦軸は各群における前記特定のOTUの全存在比（％）の平均値である。表6及び図4から、WSCA（水溶性酢酸セルロース）を投与したWS群においては、上記特定のOTUの存在比（％）が、CE群、CM群、DE群と比較して著しく低いことから、腸内で上記特定の細菌が著しく減少していることが推察される。このことから、WSCA（水溶性酢酸セルロース）の投与には、肝癌の発症の抑制効果が期待できる。

[0135]

[0136] [表4]

表4

個体番号 群名	参考例 3						実施例 2						参考例 4						参考例 5					
	5	7	10	13	15	19	6	8	11	14	16	24	1	3	12	17	18	23	2	4	9	20	21	22
CE-1	CE-1	CE-2	CE-3	CE-4	CE-5	CE-6	WS-1	WS-2	WS-3	WS-4	WS-5	WS-6	CM-1	CM-2	CM-3	CM-4	CM-5	CM-6	DE-1	DE-2	DE-3	DE-4	DE-5	DE-6
OTU940	15.4	7.5	9.2	5.4	3.8	6.1	11.7	41.1	26.4	22.7	37.1	36.1	0.0	5.6	4.0	7.3	0.0	3.0	4.8	5.4	9.3	4.1	0.0	3.9
平均	7.9						29.2						3.3						4.6					
SD	4.11						11						2.96						2.99					

[0137] [表5]

表5

	OTU	参考例3							参考例4							参考例5							実施例2								
		5	7	10	13	15	19	CE-1	CE-2	CE-3	CE-4	CE-5	CE-6	CM-1	CM-2	CM-3	CM-4	CM-5	CM-6	DE-1	DE-2	DE-3	DE-4	DE-5	DE-6	WS-1	WS-2	WS-3	WS-4	WS-5	WS-6
推定される菌の分類群	Clostridium subcluster XIVa Enterobacteriales	940	15.4	7.5	9.2	5.4	3.8	6.1	0.0	5.6	4.0	7.3	0.0	3.0	4.8	9.3	4.1	0.0	3.9	11.7	41.1	26.4	22.7	37.1	36.1						
	Clostridium subcluster XIVa	106	7.3	52.6	10.4	24.3	6.6	8.7	0.0	23.6	0.0	0.0	58.7	0.0	0.5	24.0	26.4	0.7	0.0	5.0	0.5	0.4	0.9	0.0	0.7	2.1					
	Clostridium subcluster XIVa	754	0.8	4.6	1.3	1.7	0.4	0.0	3.7	0.8	4.0	5.6	0.0	1.7	0.0	1.0	0.0	0.7	0.0	1.8	0.9	0.9	1.5	3.1	4.3	0.7					
	Clostridium subcluster XIVa	955	10.0	13.3	5.3	8.4	1.8	1.8	0.0	4.5	2.5	1.4	0.0	1.8	5.0	3.8	10.2	4.3	0.0	2.6	0.7	0.5	1.0	0.4	0.3	1.3					
	Clostridium subcluster XIVa	990	0.6	1.8	0.0	1.0	0.0	6.4	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.5	0.0	3.5	4.9	4.4	4.0	10.7	11.8						
	Clostridium subcluster XIVa	494	1.5	3.6	8.8	6.4	3.8	4.2	4.0	2.7	5.1	2.4	0.0	2.0	10.2	2.5	24.9	2.3	3.6	5.3	3.8	3.7	7.7	6.5	16.8	8.0					
	Clostridium subcluster XIVa	505	0.2	0.0	0.0	2.8	1.1	2.7	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	2.0	6.2	0.7	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	1.6					
	Clostridium subcluster XIVa	517	0.6	1.9	1.7	1.0	0.8	0.9	2.9	1.4	7.5	1.9	0.0	1.5	1.0	1.2	3.0	1.1	2.8	0.8	0.4	0.5	0.0	0.7	0.0	0.9					
	Clostridium cluster IV	369	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	1.8	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	9.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0					
Clostridium cluster IV	749	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0						
Clostridium cluster XVIII	650	1.5	0.0	5.0	1.3	2.1	2.4	3.0	2.5	2.5	3.1	0.0	3.0	3.3	1.9	1.5	2.0	0.0	3.2	2.9	3.9	2.0	4.2	0.7	1.0						
合計	379	85.3	41.7	52.4	21.6	35.0	13.6	42.5	25.6	26.2	58.7	13.2	34.0	40.2	75.4	24.0	12.6	23.8	24.7	57.6	43.9	42.0	70.6	63.6							

[0139] 実施例 3

製造例 1 で得られた水溶性酢酸セルロースを用い、表 7 に記載の組成となるように各成分を混合して、飼料を調製した。

[0140] 実施例 4

製造例 1 で得られた水溶性酢酸セルロースを用い、表 7 に記載の組成となるように各成分を混合して、飼料を調製した。

[0141] 実施例 5

製造例 1 で得られた水溶性酢酸セルロースを用い、表 7 に記載の組成となるように各成分を混合して、飼料を調製した。

[0142] 比較例 2

表 7 に記載の組成となるように各成分を混合して、飼料を調製した。

[0143] 参考例 6

フラクトオリゴ糖（メイオリゴ P，明治社製）を用い、表 7 に記載の組成となるように各成分を混合して、飼料を調製した。

[0144] [表7]

配合成分	比較例 2	参考例 6	実施例 3	実施例 4	実施例 5
	配合量（重量％）				
コーンスターチ	60.25	56.25	59.25	58.25	56.25
ミルクカゼイン	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
コーンオイル	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ミネラルミックス ¹⁾	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ビタミンミックス ¹⁾	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
重酒石酸コリン	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
セルロース	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
水溶性酢酸セルロース	0.0	0.0	1.0	2.0	4.0
フラクトオリゴ糖	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

1) AIN-76組成（オリエンタル酵母社製）

[0145] 評価試験 3（盲腸内容物の短鎖脂肪酸量および細菌叢解析）

動物実験には、7 週齢（体重 150～170 g）のウィスター系雄性ラット（日本エスエルシー株式会社、春野支所）30 匹を用い、室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 5\%$ で 12 時間の明暗周期（7:00～19:00 点灯）の条件下、ステンレス製ゲージ内で個別に飼育した。ラットは搬入後、比較例 2 の飼料を水道水とともに 3 日間与え順化させた後、体重を基準に 5 群に

分け、比較例 2（「Cont 群」と称する場合がある）、参考例 6（「4 % FOS 群」と称する場合がある）、実施例 3（「1 % WSCA 群」と称する場合がある）、実施例 4（「2 % WSCA 群」と称する場合がある）、実施例 5（「4 % WSCA 群」と称する場合がある）で調製した各実験飼料を水道水とともに 21 日間自由摂取させた。1 群当たりのラット数は全て 6 匹で構成されている。最終日には糞便 1 日分の全回収を行い、測定に供した。

飼育期間中を通じて、体重と飼料摂取量を測定した。

飼育終了後、各群 6 匹ずつ非絶食下で 10 : 30 に解剖した。解剖はペントバルビタール麻酔下で行い、腹部大動脈から採血した後、盲腸の摘出および結腸内容物の回収を行った。摘出した盲腸は重量測定後、切り開き、内容物の回収を行った。回収した内容物は pH（堀場コンパクト pH メーター）、および短鎖脂肪酸の測定に供した。

表 8 に、各群の飼料摂取量及び体重増加量（g / 21 日）、盲腸の組織重量及び内容物量（g）、盲腸、結腸、及び糞便の pH を示す。

[0146] [表8]

	Cont.	1%WSCA	2%WSCA	4%WSCA	FOS
飼料摂取量, g/21d	349	341	328 [*]	331 [*]	323
体重増加量, g/21d	92	88	89	82	87
盲腸					
組織重量, g	0.5 ^c	0.6 ^c	0.7 ^b	0.8 ^a	0.8
内容物量, g	2.7 ^c	2.8 ^c	4.0 ^b	5.5 ^a	5.2
pH					
盲腸	7.9	7.7 [*]	7.0 ^{**}	6.4 ^{**†}	6.4
結腸	8.1 ^b (3/6)	7.2 ^a (4/6)	6.6 ^a (5/6)	6.6 ^a (5/6)	6.7
糞便	8.3 ^b	8.3 ^b	7.4 ^a	7.0 ^a	7.6

異なるアルファベットは有意差を示す。(p < 0.05) ^{*}p < 0.05(vs Cont.) [†]p < 0.05(vs 1%WSCA) [‡]p < 0.05(vs 2%WSCA)

[0147] 2 % WSCA 群、4 % WSCA 群において飼料摂取量の減少、体重増加量の抑制傾向が見られた。これは、後述するように腸管内で増加した短鎖脂肪酸量により食欲が抑制されたことに起因するものと推察される。また、1 % WSCA 群、2 % WSCA 群、4 % WSCA 群及び 4 % FOS 群において、

盲腸の組織重量及び内容物量の増加、盲腸、結腸、及び糞便のpHの低下が観察されたが、これは、後述するように腸管内の短鎖脂肪酸量の増加に起因するものと推察される。

[0148] <盲腸内容物の短鎖脂肪酸量の測定>

盲腸内容物（約150mg）に対して総重量が0.5gになるように蒸留水を加え、vortexで攪拌した。内部標準としてクロトン酸の5mM NaOH溶液（0.15mg/mL）0.5mLを加えた後、氷中で冷やしながら、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネート（Level 30, 30秒）した後に、遠心分離（15,000×g, 4℃, 15分間）した。上清0.5mLを新しいエッペンチューブに移し、等量のクロロホルムを加え、vortexで1分間攪拌し、さらに遠心分離（15,000×g, 4℃, 15分間）した。水層1mLをシリンジで回収し、シリンジフィルター（Dismic-13HP）及び注射針（23-25G）を取り付け、バイアルの底部に空気が入らないように気を付けながら、オートサンプラー用バイアルに移した。バイアルをHPLCのオートサンプラーにセットし、酢酸、プロピオン酸、酪酸の各短鎖脂肪酸の量を測定した。Cont群の測定値を1としたときの各短鎖脂肪酸の濃度の相対値を棒グラフで表した結果を図5～7に示す。

[0149] 図5～7より、水溶性酢酸セルロース及びフラクトオリゴ糖の投与により、盲腸内の短鎖脂肪酸、特に酢酸、プロピオン酸が顕著かつ用量依存的に増加することが分かった。

酢酸は、腸管から吸収された後、血管で輸送され、脂肪細胞や筋肉に作用して脂肪の蓄積を抑制、燃焼を促進し、肥満を抑制することが報告されている（Kimuraら、NATURE COMMUNICATIONS, 4: 1829、2013年）。また、酢酸は血液脳関門を通過し視床下部に作用、食欲が抑制されることが報告されている（Frostら、NATURE COMMUNICATIONS, 5: 3611、2014年）。

従って、低置換度の水溶性酢酸セルロースの摂取乃至投与により、肥満症

に対して治療並びに予防効果を持つことが期待される。

[0150] <血漿コレステロールの測定>

短鎖脂肪酸、特にプロピオン酸が、脂肪酸やコレステロールの肝臓内での生合成を阻害し、コレステロールや中性脂肪の血中濃度を低下させることが報告されている (Nishinaら, The Journal of Nutrition, 120, 668, 1990; Haraら, The Journal of Nutrition, 129, 942, 1999)。低置換度酢酸セルロースの投与により盲腸内で増加したプロピオン酸のコレステロールの肝臓内での生合成に対する影響を検証するため、血漿コレステロール値を測定した。具体的は、前記で採血したラット血液から常法に従い血漿を分離して、コレステロールC-テストワコー (WAKO純薬社) により、各群の血漿コレステロールを測定した。結果を下記表9に、各群の各個体の盲腸内容物のプロピオン酸濃度 ($\mu\text{mol/g}$) を横軸に、血漿コレステロール濃度 (mg/dl) を縦軸にプロットしたグラフを図8示す。

[0151] [表9]

血漿コレステロール

	Cont.	1%WSCA	2%WSCA	4%WSCA	FOS
濃度(mg/dl)	122.6 $\pm$ 5.0 ^a	114.6 $\pm$ 4.8 ^{ab}	110.6 $\pm$ 1.9 ^{ab}	96.3 $\pm$ 8.2 ^b	106.2 $\pm$ 7.2

異なるアルファベットは有意差 ($p < 0.05$) を示す。

[0152] 血漿コレステロール濃度は、低置換度酢酸セルロースの投与により用量依存的に低下し、4%WSCA群では、フラクトオリゴ糖投与群より強いコレステロール低下作用を示した。また、盲腸内容物のプロピオン酸の濃度に応じて血漿コレステロール濃度が低下する傾向が観られ (相関係数: $R^2 = 0.4617$)、血漿コレステロール濃度の低下は、プロピオン酸による生合成の阻害によるものであることが示唆された。

[0153] <盲腸内容物の細菌叢解析>

Cont群、4%WSCA群及び4%FOS群の盲腸内容物を10倍量のPBSにて希釈し、Takahashiらの方法 (POLSONE, 2014, 9(8), e105992に記載の方法) に従い、但し、細菌の検索

をRDPデータベースの代わりにアポロンデータベースで行って細菌叢を解析した。検出された細菌種の割合（％）を示した結果を表10に示す。

[0154] [表10]

ラット飼育3週間後の盲腸内容物における細菌種（％）（Tukey-Kramer検定）
注釈のアルファベットに同じものが含まれなければ $p < 0.05$ で有意

Species	Cont	4%WSCA	4%FOS
[Ruminococcus] gnavus	0.8 ^a	0.6 ^a	0.2 ^a
Akkermansia muciniphila	3.7 ^a	9.8 ^a	5.9 ^a
Anaerostipes caccae	0.0 ^a	0.0 ^a	6.1 ^a
Bacteroides acidifaciens	1.9 ^a	0.0 ^b	0.0 ^b
Bacteroides ovatus	0.0 ^a	12.0 ^b	0.0 ^a
Bacteroides sartorii	22.8 ^a	3.1 ^b	2.3 ^b
Bacteroides xylanisolvens	0.0 ^a	18.3 ^b	0.0 ^a
Bifidobacterium animalis subsp. animalis	0.0 ^a	1.8 ^a	27.3 ^b
Blautia faecis	2.8 ^a	0.0 ^a	0.0 ^a
Blautia glucerasea	2.6 ^{ab}	1.3 ^a	8.2 ^b
Blautia schinkii	0.9 ^a	3.7 ^a	0.2 ^a
Blautia stercoris	3.2 ^a	2.7 ^a	1.3 ^a
Clostridium bolteae	0.4 ^a	2.2 ^{ab}	4.9 ^b
Clostridium hylemonae	2.2 ^a	1.2 ^a	0.3 ^a
Clostridium scindens	0.4 ^a	0.9 ^a	0.7 ^a
Lactobacillus gasseri	0.5 ^a	2.1 ^a	0.7 ^a
Parabacteroides goldsteinii	1.2 ^a	1.5 ^a	0.2 ^b
Rothia nasimurium	1.2 ^a	0.9 ^a	0.3 ^b
Ruminococcus bromii	3.7 ^a	0.9 ^a	0.2 ^a
Streptococcus sanguinis	0.7 ^a	0.5 ^{ab}	0.2 ^b
Unclassified, others	50.8	36.6	41.0

[0155] 表10より、低置換度の水溶性酢酸セルロースの投与により、*Bacteroides xylanisolvens* 及び *Bacteroides ovatus* 及び *Akkermansia muciniphila* が増加することが分かった。特に、*Bacteroides xylanisolvens* 及び *Bacteroides ovatus* は、下記表11に示すように、Cont群の1500倍、1200倍と、腸内細菌叢を改善するとされるフラクトオリゴ糖投与群と比較しても顕著に増加した。

[0156] [表11]

ラット飼育3週間後の盲腸内容物における
Bacteroides xylanisolvens 及び *Bacteroides ovatus* の構成比（％）

細菌種	Cont群	4%WSCA群	4%FOS群
<i>B. xylanisolvens</i>	1.3×10^{-2}	1.8×10^1 (Cont群の1,500倍)	4.3×10^{-2} (Cont群の3.4倍)
<i>B. ovatus</i>	9.7×10^{-3}	1.2×10^1 (Cont群の1,200倍)	2.9×10^{-2} (Cont群の3.0倍)

[0157] *Bacteroides xylanisolvens* 及び *Bacter*

*oides ovatus*は、がん治療の有望な標的とされるトムゼン・フリーデンライヒ抗原 α (TF α)を細胞表面に発現しており、がん治療薬として有用であるという報告がある (US 2014/0302093 A1、Henderson, *Glycobiology*, vol. 21, no. 10, p. 1277, 2011など)。

従って、低置換度の水溶性酢酸セルロースの摂取乃至投与により、腸内の *Bacteroides xylanisolvens* 及び *Bacteroides ovatus* が顕著に増加することは、TF α に対する免疫の獲得を通じて、TF α を発現するがん、特に結腸癌、肝転移癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌、膵癌などの消化器系癌に対して治療並びに予防効果を発揮することが期待される。

[0158] また、*Akkermansia muciniphila* は、動物実験で肥満抑制作用、2型糖尿病抑制作用を示すことが報告されており (Everard, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 22, p. 9066, 2013; Lukovacら, *mBio*, 5 (4) : e01438-14. doi:10.1128/mBio.01438-14, 2014; Everardら, *Diabetes*, 60, p. 2775, 2011)、肥満やその関連代謝疾患に対する治療、予防の有望な標的になり得ることが示唆されている。従って、低置換度の水溶性酢酸セルロースの摂取乃至投与することは、腸内の *Akkermansia muciniphila* の構成比が増加することにより肥満症、2型糖尿病に治療並びに予防効果を持つことが期待される。

[0159] 実施例 6

オリエンタル酵母株式会社製「AIN-93G」の精製飼料 (組成は表1参照) 100重量部に、製造例1で得られた水溶性酢酸セルロースを1重量部、セルロース (オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」) を4重量部加えて混合し、飼料を調製した。

[0160] 実施例 7

オリエンタル酵母株式会社製「A I N - 9 3 G」の精製飼料（組成は表 1 参照）100 重量部に、製造例 1 で得られた水溶性酢酸セルロースを 2 重量部、セルロース（オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」）を 3 重量部加えて混合し、飼料を調製した。

[0161] 実施例 8

オリエンタル酵母株式会社製「A I N - 9 3 G」の精製飼料（組成は表 1 参照）100 重量部に、製造例 1 で得られた水溶性酢酸セルロースを 3 重量部、セルロース（オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」）を 2 重量部加えて混合し、飼料を調製した。

[0162] 参考例 7

オリエンタル酵母株式会社製「A I N - 9 3 G」の精製飼料（組成は表 1 参照）100 重量部に、セルロース（オリエンタル酵母工業株式会社製、商品名「セルロースパウダー」）を 5 重量部加えて混合し、飼料を調製した。

[0163] 評価試験 4（水溶性酢酸セルロース投与による体重及び血清生化学検査値に及ぼす影響）

4 週齢のウィスター系雄性ラット（日本チャールスリバー株式会社販売）を、1 週間、オリエンタル酵母株式会社製「A I N - 9 3 G」の精製飼料（組成は表 1 参照）で予備飼育した後に無作為に 4 群各 6 匹に分けて、それぞれ、参考例 7（「C E 群」と称する場合がある）、実施例 6（「W S 1 % 群」と称する場合がある）、実施例 7（「W S 2 % 群」と称する場合がある）、及び実施例 8（「W S 3 % 群」と称する場合がある）で調製した飼料により、さらに 4 週間本飼育した。飼育は、飼育温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ 、明暗サイクル 12 時間で行い、飼料および水は自由摂取とした。

[0164] <体重及び血清生化学検査値>

飼育期間中は、体重、飼料摂取量を記録した。飼育終了後、一晚絶食したのち屠殺・解剖し、解剖時体重および屠体重を測定した。摂取した血清は、富士ドライケム（富士フィルム社製）を用いて、肝機能としてアスパラギン

酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、腎機能として尿素窒素（BUN）、クレアチニン（CRE）、脂質代謝として総コレステロール（TCHO）、HDLコレステロール（HDL C）、トリグリセリド（TG）、栄養状態としてアルブミン（ALB）、総タンパク質（TP）、並びに血糖値（GLU）の各血清生化学検査値を解析した。

図9に体重（g）の推移を示すグラフ、図10に飼料摂取量（g／日）を示すグラフ、図11に肝機能としてAST（U／l）、ALT（U／l）、図12に腎機能としてBUN（mg／dl）、CRE（mg／dl）、図13に脂質代謝としてTCHO（mg／dl）、HDL C（mg／dl）、TG（mg／dl）、図14に栄養状態としてALB（g／dl）、TP（g／dl）、図15にGLU（mg／dl）をそれぞれ示す。

[0165] WS3%群では、体重増加量及び飼料摂取量の減少傾向が観られた。これは、上述するように水溶性酢酸セルロースの摂取により腸管内の短鎖脂肪酸、特に酢酸量が増加して、体重増加及び食欲が低下したためと考えられる。また、WS1%群、WS2%群程度の水溶性酢酸セルロースの摂取量であれば、肝機能、腎機能に大きな影響はないものと考えられた。

脂質代謝関連や血糖値では、水溶性酢酸セルロースの投与量の増加で低値を示す傾向にあった。従って、低置換度の水溶性酢酸セルロースは、脂質代謝改善剤、糖尿病の予防及び／又は治療薬としての有用性が示唆された。

[0166] 実施例9

製造例1で得られた水溶性酢酸セルロースを用い、表12に記載の組成となるように各成分を混合して、粉末状の高脂肪飼料を調製した。

[0167] 参考例8

日本クレア株式会社「High Fat Diet 32」（組成は表12参照）を参考例8の高脂肪飼料とした。

[0168]

[表12]

配合成分	実施例9	参考例8
	配合量（重量％）	配合量（重量％）
ミルクカゼイン	24.5	24.5
卵白粉末	5.0	5.0
l-シスチン	0.43	0.43
粉末牛脂（牛脂80％含有）	15.88	15.88
紅花油（高オレイン酸タイプ）	20.0	20.0
結晶セルロース	5.5	5.5
水溶性酢酸セルロース	2.0	0
マルトデキストリン	8.25	8.25
乳糖	6.928	6.928
ショ糖	6.75	6.75
AIN93ビタミンミックス	1.4	1.4
AIN93ミネラルミックス	5.0	5.0
重酒石酸コリン	0.36	0.36
第3ブチルヒドロキノン	0.002	0.002
合計	102.0	100.0

[0169] 評価試験5（非アルコール性脂肪性肝炎の治療効果）

ヒト非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis、以下、NASHと称する場合がある）と極めて類似した発症機序、病態、病態進展を示すSTAMマウスを用い、水溶性酢酸セルロースのNASHの発症抑制・治療効果を検討した。

STAMマウスの作成は、株式会社ステリック再生医科学研究所の方法に従って作成した。具体的には、雌性妊娠C57BL/6Jマウス（経産）（日本チャールスリバー株式会社販売）をマウス飼育用ケージあたり1匹ずつ、AIN-93G標準飼料（組成は表1参照）を与え飼育した。出産後3週目まで親子同居飼育を行い、離乳期の4週齢から1ケージ2匹ずつの飼育を行った。後述のSHF群、SHFW群に相当する仔マウスには、出生2日後にストレプトゾトシン（STZ）で処置した。

仔マウス（雄性）は、離乳期に入る4週齢より、下記表13に示される群構成でAIN-93G標準飼料又は参考例8の高脂肪飼料を与えて1週間飼育し、5週齢目に表13に示される4群各7匹に群分けを行い、各群に表13に示される各飼料を与え、さらに飼育を行った。

[0170]

[表13]

処置	飼料		群名 (略称)	n (匹数)
	4週	5週～		
Nornal (STZ処置無)	AIN-93G	AIN-93G	NA群	7
	参考例8の 高脂肪飼料 (High Fat Diet 32)	参考例8の 高脂肪飼料	NHF群	7
STAM (STZ処置有)		実施例9の 高脂肪飼料	SHFW群	7

[0171] 飼育環境は、温度及び湿度は通常飼育環境（飼育温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ ）とし、午前7時から午後7時までを明期とする明暗サイクルとし、各飼料および水（水道水）は自由摂取とした。

飼育期間中は、体重を記録し、8週齢目まで表13に示される飼料で飼育を行った。飼育終了後、一晚絶食し、ネンブタノール麻酔下を開腹した後、後大動脈より、予めEDTA $10\mu\text{L}$ を入れたシリンジを用いて採血を行った。血漿分取後に濃度調整を行うために、採血量を記録した。その後、脱血し、速やかに肝臓を摘出し重量を測定した。その他、脾臓、脂肪組織、盲腸を取り出し、重量を測定した。盲腸は、予め重量を測定しておいた2mL容のチューブに盲腸内容物のみを採取し、盲腸内容物重量を求めた。

血漿生化学検査値として、富士ドライケム（富士フィルム社）を用いて、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、総コレステロール（TCO）、血糖値（GLU）、総タンパク質（TP）、並びにアルブミン（ALB）を測定した。

[0172] 図16に体重増加量の推移を示すグラフ、図17に解剖時体重に対する屠体重及び各臓器の比率（%）を示すグラフ、表14に各血漿生化学検査値、図18に血漿生化学検査値をグラフ化したものを示す。

[0173]

[表14]

	Normal		STAM	
	NA	NHF	SHF	SHF+W
AST(U/L)	44.1 ± 4.8 ^a	75.9 ± 10.7 ^{a,b}	157.2 ± 49.9 ^b	91.4 ± 21.2 ^{a,b}
ALT(U/L)	25.1 ± 1.6 ^a	35.1 ± 4.1 ^a	103.0 ± 15.2 ^b	55.8 ± 9.5 ^a
TCHO(mg/dL)	77.1 ± 2.4 ^a	78.7 ± 10.8 ^a	228.7 ± 21.6 ^b	152.2 ± 17.7 ^c
TG(mg/dL)	164.1 ± 14.5	86.9 ± 11.6	121.3 ± 26.3	131.2 ± 38.8
GLU(mg/dL)	93.7 ± 7.1 ^a	162.7 ± 13.9 ^a	523.2 ± 33.0 ^b	363.0 ± 77.5 ^c
ALB(g/dL)	2.3 ± 0.1 ^a	2.0 ± 0.0 ^a	1.6 ± 0.2 ^b	1.5 ± 0.1 ^b
TP(g/dL)	4.3 ± 0.1 ^a	3.9 ± 0.1 ^{a,b}	3.9 ± 0.2 ^{a,b}	3.6 ± 0.1 ^b

平均±SEM, (p<0.05), 異なるアルファベットは有意差を示す。

[0174] 図16より、STAMマウスであるSHF群、SHFW群は、出生2日後にSTZ処置を施しているため、耐糖能異常を起こしており、離乳時の体重はNA群、NHF群と比較してそれぞれ有意に低下した。最終日の体重は、すべての群間で有意差がみられた。

図17より、SHF群及びSHFW群間では、屠体重、脂肪組織、脾臓の重量比に差は認められなかったが、SHFW群はSHF群と比較して肝臓重量比が有意に減少し、盲腸重量比も有意に増加しており、これは水溶性酢酸セルロース投与による影響が示唆された。

また、NHF群と比較して、SHF群では肝臓割合が有意に増加したことから、STAMマウスは肝臓が肥大することが認められた。一方、SHFW群ではSHF群に比べて、肝臓割合が有意に減少していることから、水溶性酢酸セルロースの投与により、肝臓肥大が抑制され、またこのことからSTAMマウスの脂肪肝又はNASHが改善、或いは脂肪肝又はNASHの発症が抑制される可能性が示唆された。

表14及び図18より、SHFW群は、SHF群と比較してAST、ALTが低値を示し、またNA群、NHF群とは有意差がなかった。従って、水溶性酢酸セルロースの投与は肝機能の改善効果を有することが示唆された。

加えて、SHF群のTCHO、GLUはNormal群（NA群及びNHF群）に比べ、有意な高値を示したが、SHFW群はSHF群と比較して有

意な低値を示し、Normal群（NA群及びNHF群）により近似した。この結果より、水溶性酢酸セルロースの投与はSTAMマウスのコレステロール代謝異常および耐糖能異常を改善する可能性が示唆された。

各群の栄養状態に関して、ALB、TPは、Normal群（NA群及びNHF群）とSTAM群（SHF群及びSHFW群）の間に有意差がみられた。また、体重変化とも考え併せると、STAMマウスは低栄養状態にあると判断される。ただし、STAM群（SHF群及びSHFW群）間の比較では有意な差がないため、水溶性酢酸セルロースが栄養状態に及ぼす影響は少ないと考えられた。

産業上の利用可能性

[0175] 本発明の栄養組成物及び家畜飼料は、中性脂肪の低減効果に優れる。また、CMC等の他の水溶性セルロース誘導体と比べて、腸に優しく下痢を起こしにくい等、安全性の点で優れている。また、本発明の脂質代謝改善剤及び家畜用の脂質代謝改善剤は、脂質代謝改善作用に優れる。さらに、本発明の炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤は、炎症性腸疾患や免疫異常に対して優れた予防及び／又は治療効果が期待できる。また、本発明のがんの予防及び／又は治療剤は、がんの予防効果、治療効果に優れる。さらに、本発明の肥満、糖尿病の予防及び／又は治療剤は、肥満、糖尿病の予防効果、治療効果に優れる。さらにまた、本発明の非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤は、非アルコール性脂肪性肝炎の予防効果、治療効果に優れる。さらにまた、本発明の高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤は、高コレステロール血症の予防効果、治療効果に優れる。

請求の範囲

[請求項1] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする栄養組成物。

[請求項2] 前記酢酸セルロースが、下記で定義される組成分布指数（CDI）が2.0以下である酢酸セルロースである請求項1記載の栄養組成物。

$$CDI = (\text{組成分布半値幅の実測値}) / (\text{組成分布半値幅の理論値})$$

組成分布半値幅の実測値：酢酸セルロース（試料）の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートをHPLC分析して求めた組成分布半値幅

[数1]

組成分布半値幅の理論値

$$= 2.35482 \sqrt{3} * DP_w * (DS/3) * (1 - DS/3) / DP_w$$

DS：アセチル総置換度

DP_w：重量平均重合度（酢酸セルロース（試料）の残存水酸基をすべてプロピオニル化して得られるセルロースアセテートプロピオネートを用いてGPC-光散乱法により求めた値）

[請求項3] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする家畜飼料。

[請求項4] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする脂質代謝改善剤。

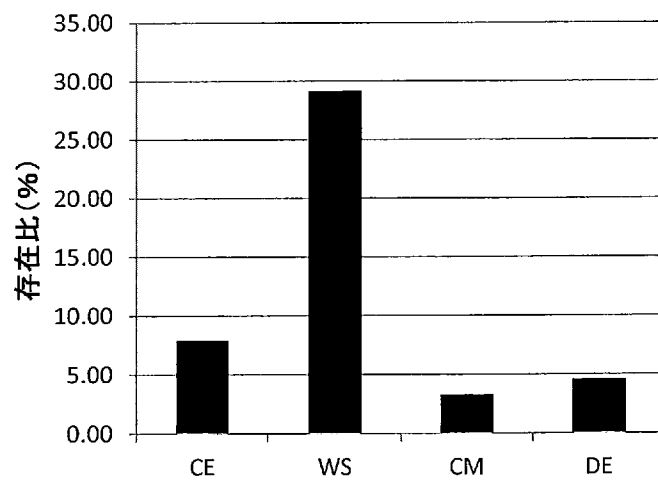
[請求項5] 家畜用である請求項4記載の脂質代謝改善剤。

[請求項6] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤。

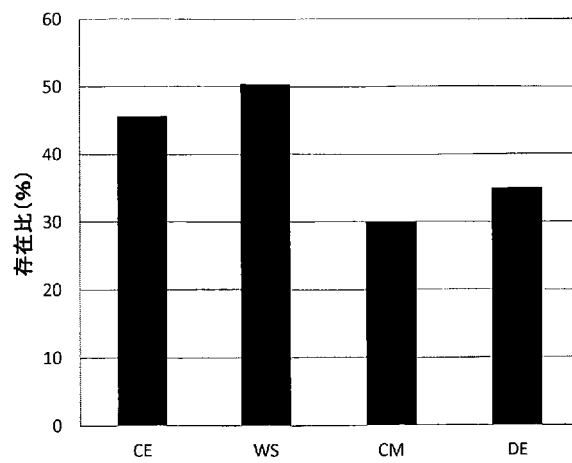
[請求項7] 家畜用である請求項6記載の炎症性腸疾患及び／又は免疫異常の予防及び／又は治療剤。

- [請求項8] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、がんの予防及び／又は治療剤。
- [請求項9] 家畜用である請求項8記載のがんの予防及び／又は治療剤。
- [請求項10] がんが肝癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌、及び膀胱癌から選ばれる、請求項8又は9記載のがんの予防及び／又は治療剤。
- [請求項11] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤。
- [請求項12] 家畜用である請求項11記載の非アルコール性脂肪性肝炎の予防及び／又は治療剤。
- [請求項13] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤。
- [請求項14] 家畜用である請求項13記載の肥満及び／又は糖尿病の予防及び／又は治療剤。
- [請求項15] アセチル総置換度が0.4～1.1である酢酸セルロースを含有することを特徴とする、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤。
- [請求項16] 家畜用である請求項15記載の高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤。

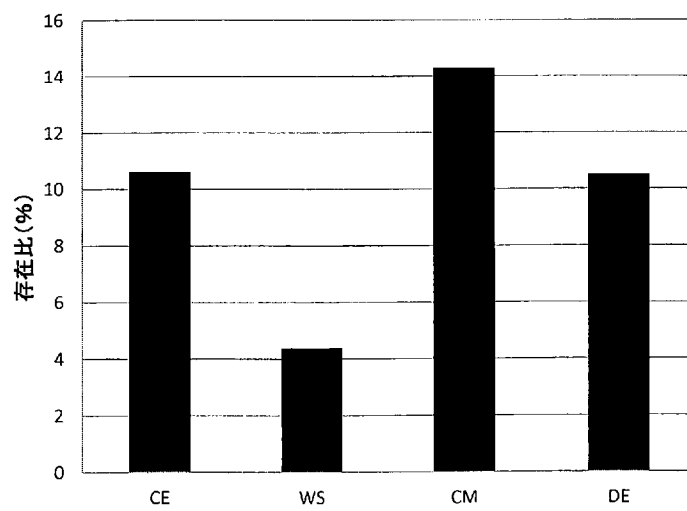
[図2]



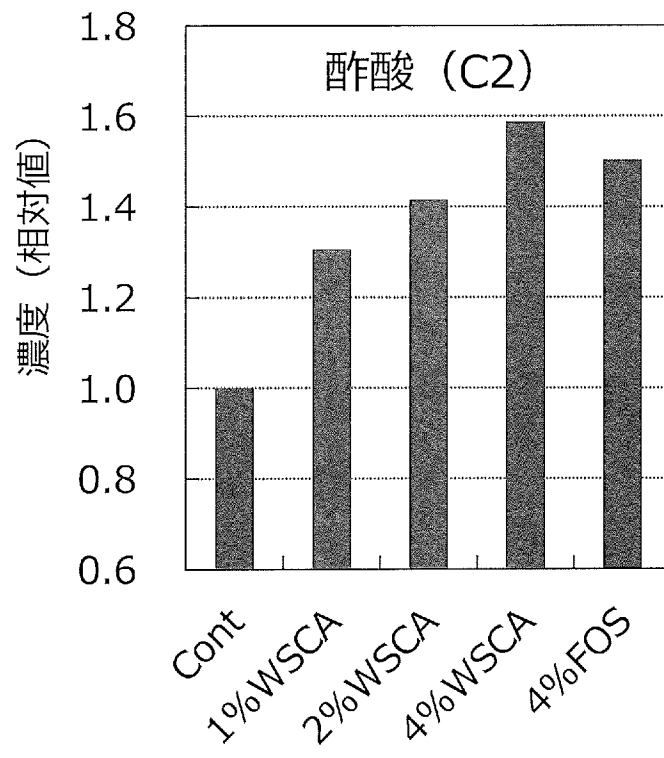
[図3]



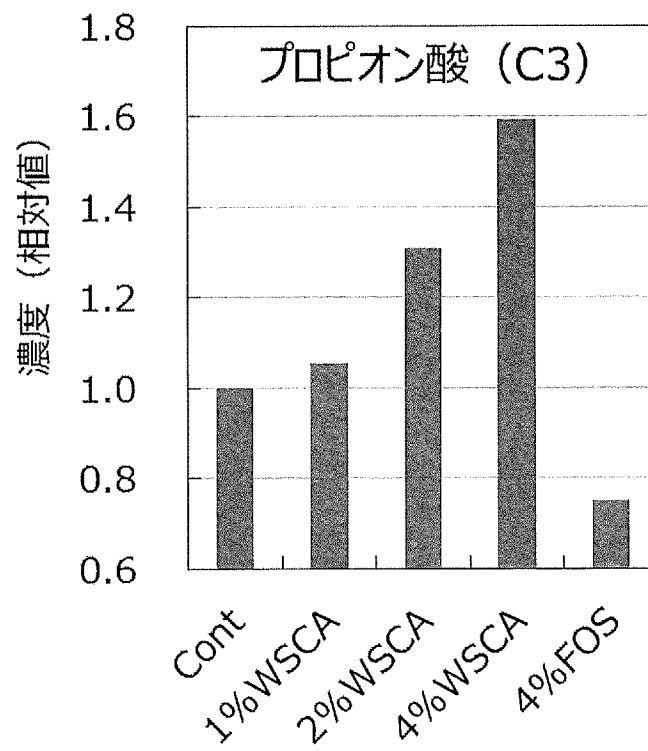
[図4]



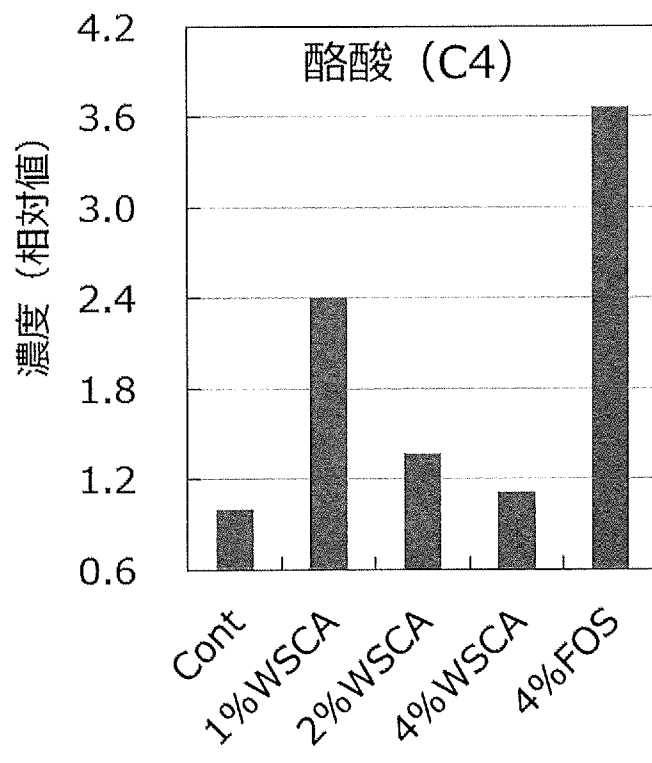
[図5]



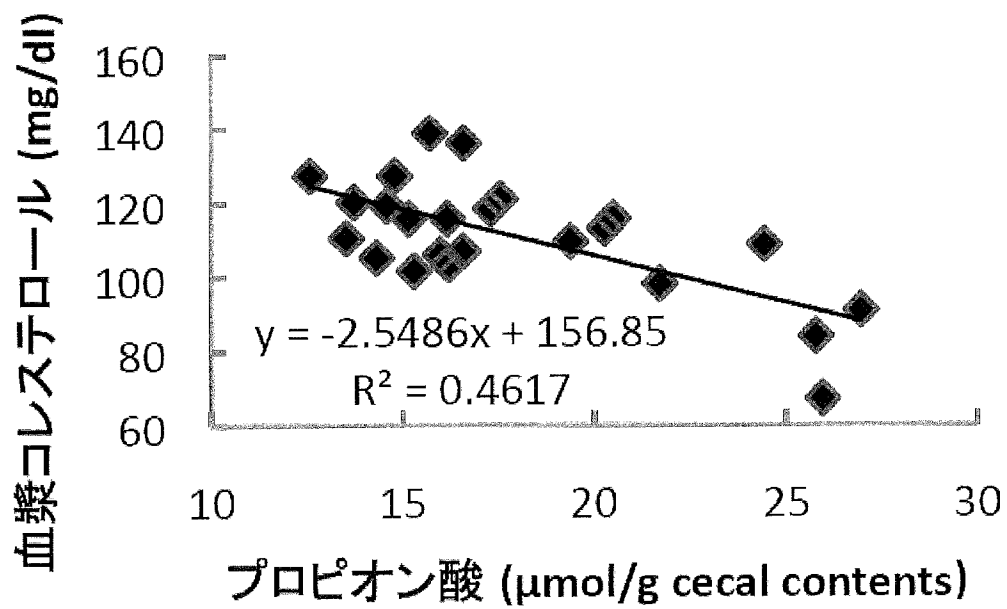
[図6]



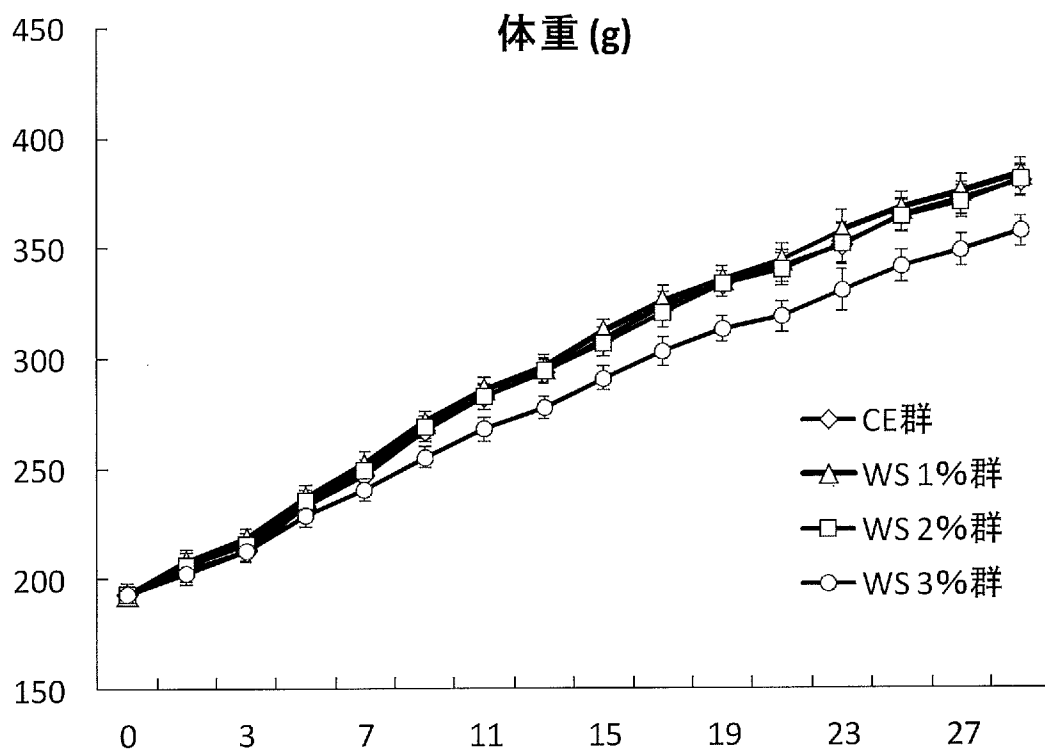
[図7]



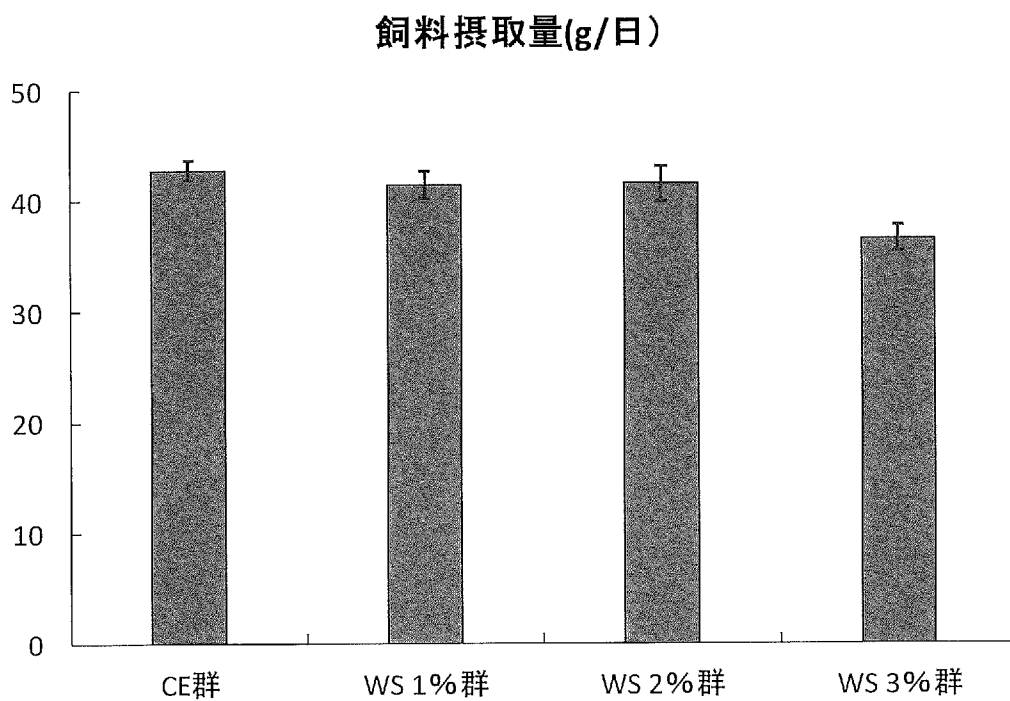
[図8]



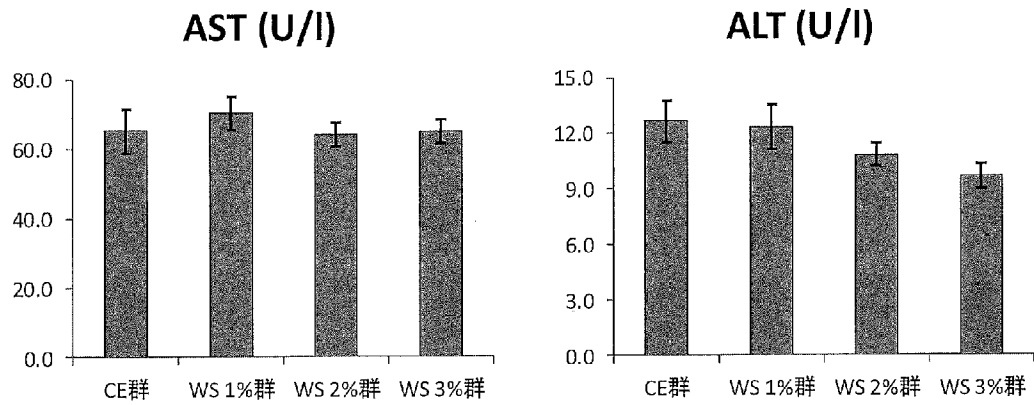
[図9]



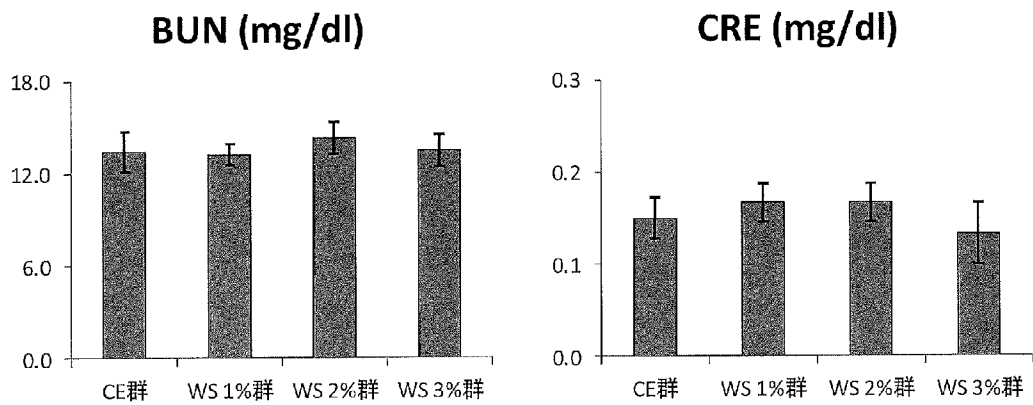
[図10]



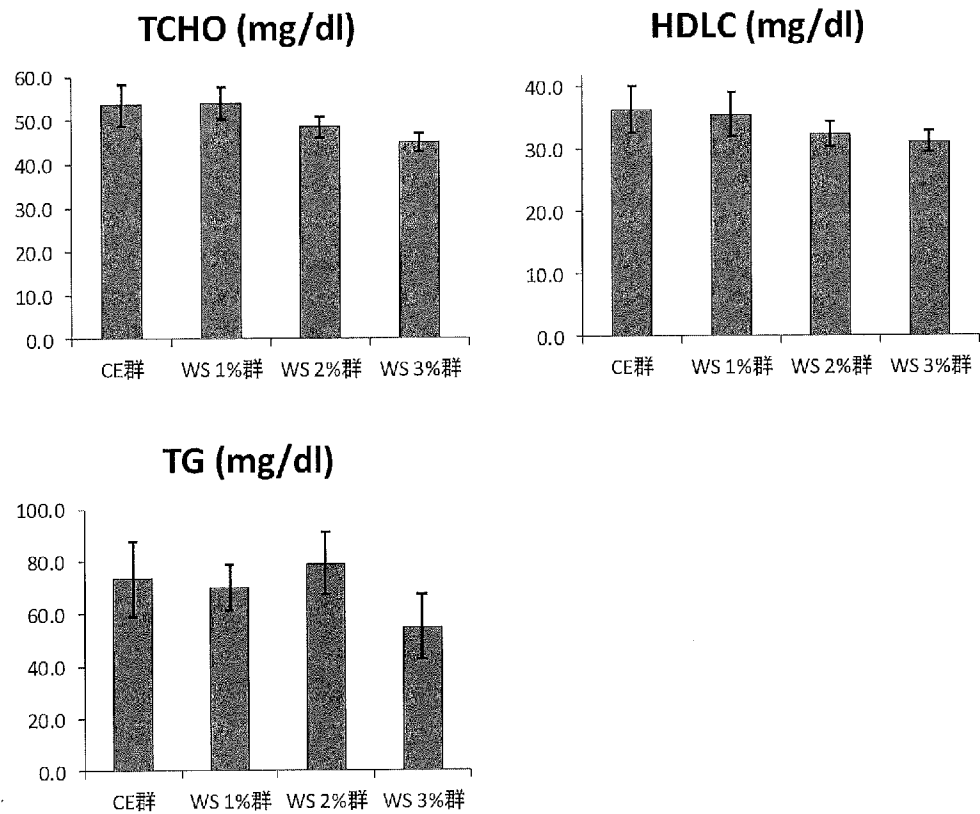
[図11]



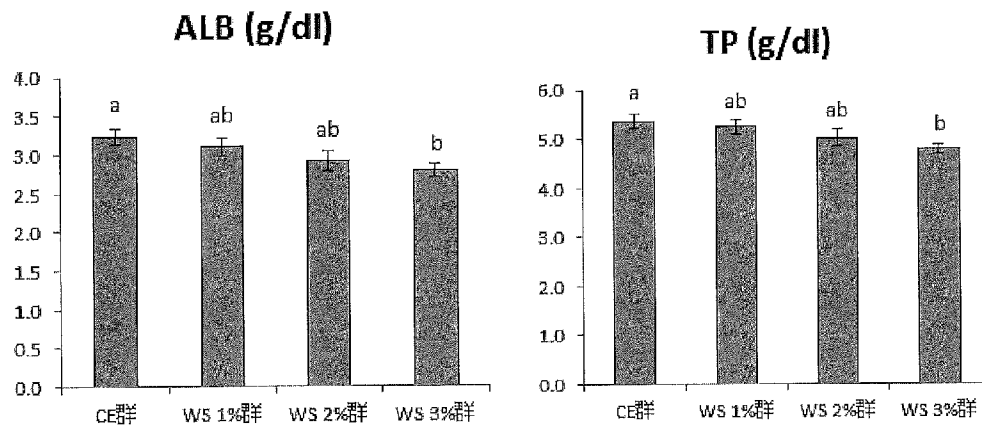
[図12]



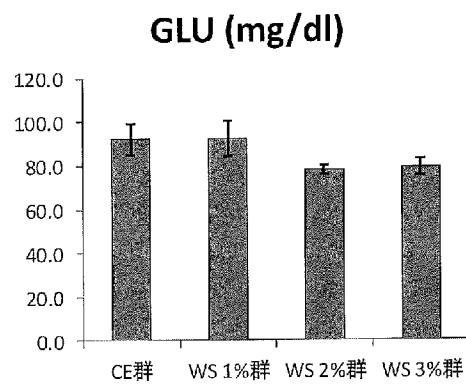
[図13]



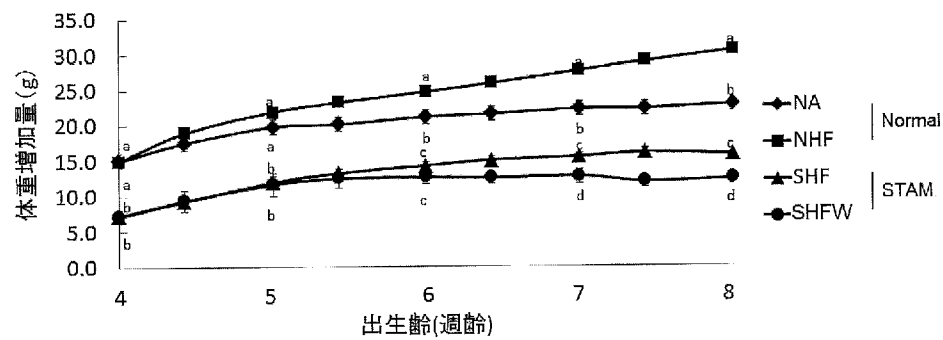
[図14]



[図15]

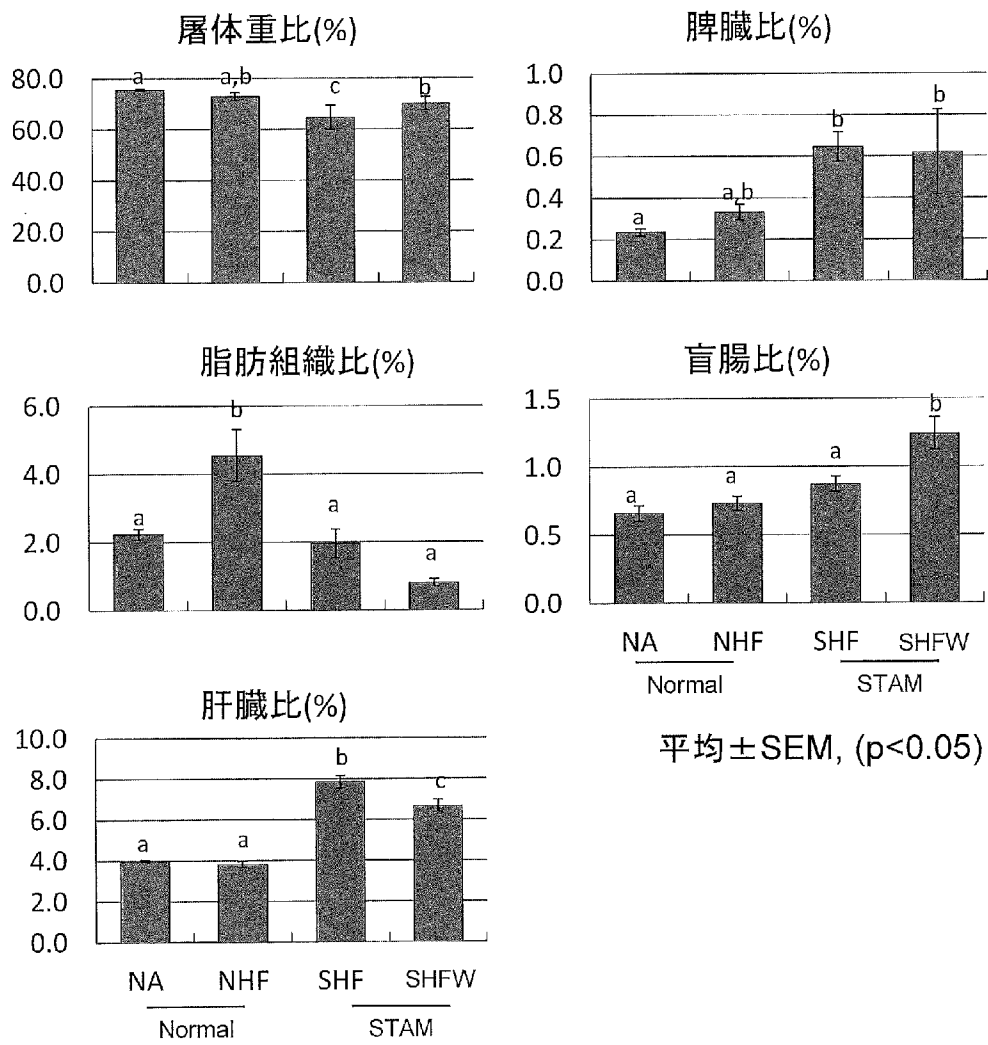


[図16]

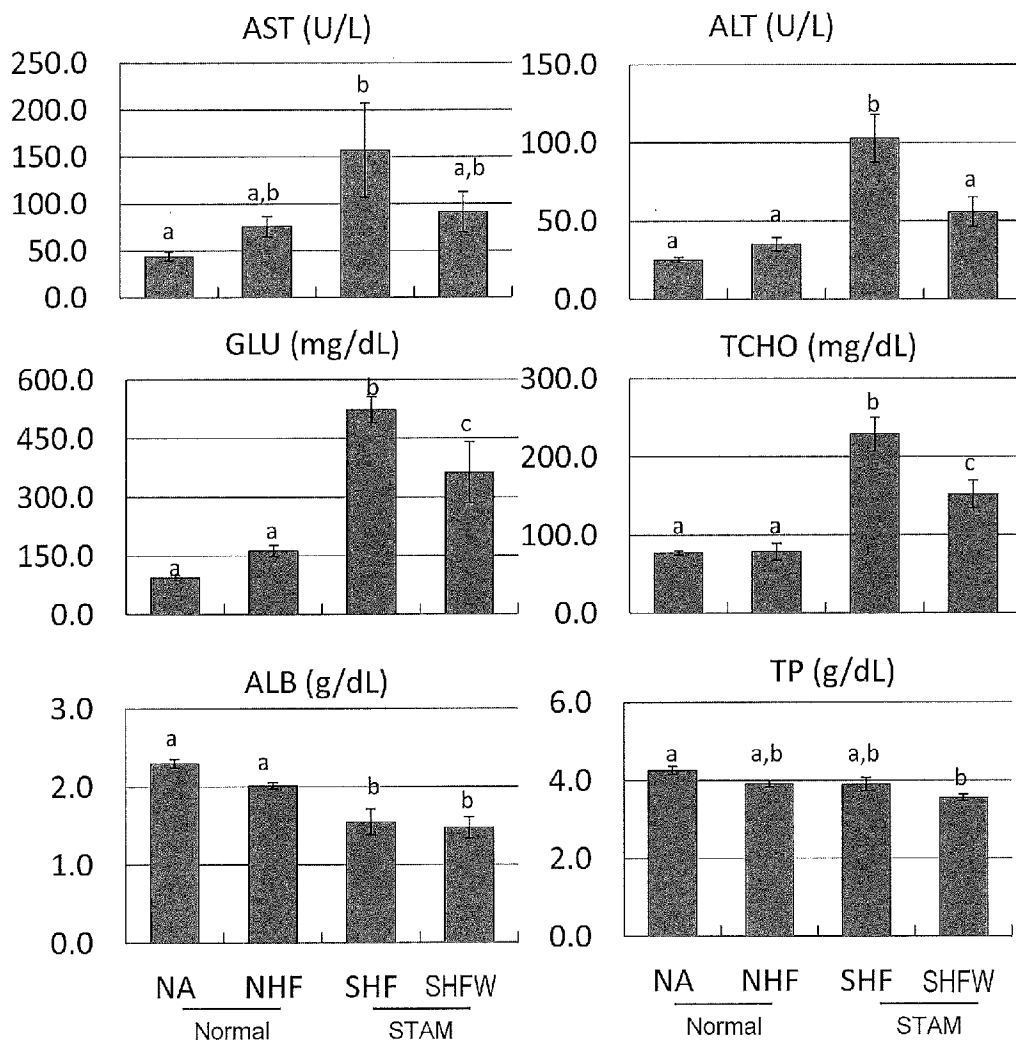


平均±SEM (g), NA, NHF: n=7, SHF: n=6, SHF+W: n=5, (p<0.05)

[図17]



[図18]



平均± SEM, (p<0.05)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/058579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A23L1/30(2006.01)i, A23K1/16(2006.01)i, A61K31/717(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A23L1/30, A23K1/16, A61K31/717, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P35/00, A61P37/02

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAPLUS/MEDLINE/WPIDS/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2010-508267 A (Hanall Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 March 2010 (18.03.2010), particularly, claims 1, 13, 16, 29; summary; paragraphs [0054], [0104], [0108], [0113] & US 2010/0074951 A1 & WO 2008/054123 A1 & KR 10-2008-0039303 A & CN 101528204 A	1, 3-5, 13-16 2, 6-12
A	JP 58-034801 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 01 March 1983 (01.03.1983), particularly, table 1, sample no.2 to 5; page 2, lower left column, lines 9 to 13 (Family: none)	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 April 2015 (16.04.15)

Date of mailing of the international search report
28 April 2015 (28.04.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/058579

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 62-007701 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 14 January 1987 (14.01.1987), particularly, examples 1, 4 (Family: none)	1-16
A	JP 09-077801 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 25 March 1997 (25.03.1997), particularly, paragraphs [0004] to [0006], [0011] to [0015], [0028] (Family: none)	1-16
A	THOMAS, W.C. et al., Subchronic oral toxicity of cellulose acetate in rats, Food and Chemical Toxicology, 1991, Vol.29, No.7, p.453-458, particularly, page 453, abstract	1-16
P,A	WO 2014/142166 A1 (Daicel Corp.), 18 September 2014 (18.09.2014), entire text (Family: none)	1-16

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A23L1/30(2006.01)i, A23K1/16(2006.01)i, A61K31/717(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A23L1/30, A23K1/16, A61K31/717, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P35/00,
A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/MEDLINE/WPIDS/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2010-508267 A（ハナル ファーマシューティカル カンパニー リ ミテッド）2010.03.18, 特に、請求項1、13、16、29、要旨、 [0054]、[0104]、[0108]、[0113] & US 2010/0074951 A1 & WO 2008/054123 A1 & KR 10-2008-0039303 A & CN 101528204 A	1, 3-5, 13-16 2, 6-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 8 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

吉田 知美

4 B

3 3 3 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 58-034801 A (旭化成工業株式会社) 1983.03.01, 特に、第1表、試料No. 2-5、第2頁左下欄第9-13行目 (ファミリーなし)	1-16
A	JP 62-007701 A (ダイセル化学工業株式会社) 1987.01.14, 特に、実施例1、4 (ファミリーなし)	1-16
A	JP 09-077801 A (ダイセル化学工業株式会社) 1997.03.25, 特に、[0004]-[0006]、[0011]-[0015]、[0028] (ファミリーなし)	1-16
A	THOMAS, W.C. et al., Subchronic oral toxicity of cellulose acetate in rats, Food and Chemical Toxicology, 1991, Vol.29, No.7, p.453-458, 特に、453 頁要約	1-16
P A	WO 2014/142166 A1 (株式会社ダイセル) 2014.09.18, 全文 (ファミリーなし)	1-16