

(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
2025年1月30日(30.01.2025)



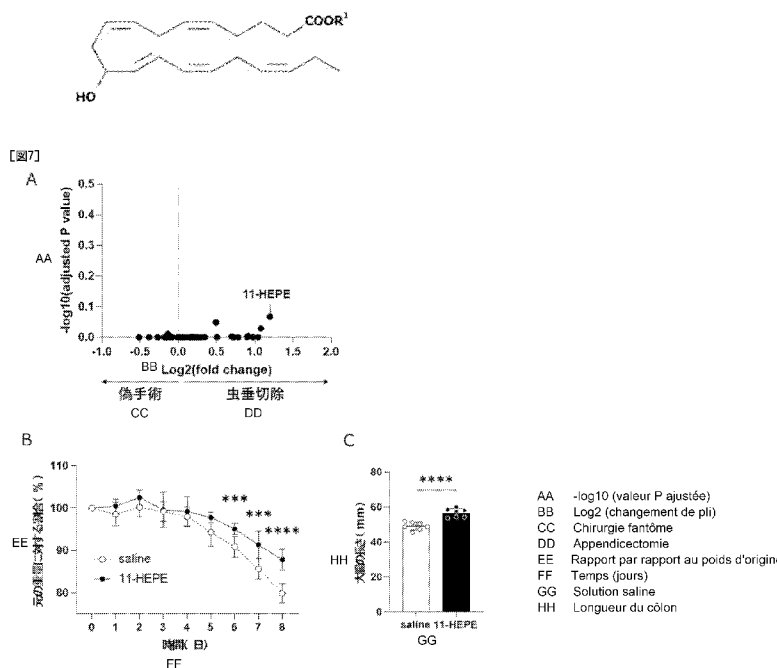
(10) 国際公開番号

WO 2025/023183 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/202 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/025989
- (22) 国際出願日: 2024年7月19日(19.07.2024)
- (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:
特願 2023-119284 2023年7月21日(21.07.2023) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 大谷 茂呂 和世 (OTANI MORO, Kazuyo); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 畑井 俊哉 (HATAI, Shunya); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 本村 泰隆 (MOTOMURA, Yasutaka); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 山尾 憲人, 外 (YAMAOKA, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース 青山特許事務所 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,

(54) Title: FATTY ACID METABOLITE THAT SUPPRESSES INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

(54) 発明の名称: 炎症性腸疾患を抑制する脂肪酸代謝産物



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a treatment for treating and/or preventing inflammatory bowel disease, such as ulcerative colitis or Crohn's disease. The present invention relates to a pharmaceutical or food composition for treating and/or preventing inflammatory bowel disease, the pharmaceutical or food composition containing a compound represented by formula (I) [in the formula, R1 is hydrogen, a substituted or unsubstituted alkyl, a substituted or unsubstituted alkenyl, a substituted or unsubstituted alkynyl, a substituted or unsubstituted aryl, a substituted



WO 2025/023183 A1

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

or unsubstituted heteroaryl, a substituted or unsubstituted cycloalkyl, or a substituted or unsubstituted cycloalkenyl or a substituted or unsubstituted heterocyclyl] or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、炎症性腸疾患、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病を処置および/または予防するための治療を目的とする。本発明は、式 (I): [式中、R1は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである] で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および/または予防するための医薬または食品組成物に関する。

明 細 書

発明の名称：炎症性腸疾患を抑制する脂肪酸代謝産物

技術分野

[0001] 本特許出願は、日本国特許出願2023-119284号（2023年7月21日出願）に基づくパリ条約上の優先権および利益ならびに日本国特許法41条による優先権を主張するものであり、ここに引用することによって、上記出願に記載された内容の全体が本明細書中に組み込まれるものとする。

[0002] 本発明は、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物、詳細には、本発明は、11-ヒドロキシエイコサペンタエン酸を包含する化合物群を含有する、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物に関する。

背景技術

[0003] 炎症性腸疾患とは、下痢・血便・腹痛を主症状とする、指定難病に認定されている免疫疾患であり、潰瘍性大腸炎とクローン病の2つに大きく区別される。現在、潰瘍性大腸炎の国内患者数は約20万人、クローン病は約4万5千人と推定されており、患者数は年々増加している。潰瘍性大腸炎は大腸から直腸まで連続的に慢性炎症が生じ、クローン病は口から肛門までの全消化管に慢性炎症が生じる疾患である。どちらも、通常は免疫反応を起こすことがない腸内細菌に対して腸管の免疫細胞が反応し、炎症性サイトカインを産出することで炎症性腸疾患が起こる。炎症性サイトカインを中和する薬剤が開発されたことによって、病状はある程度コントロールできるようになった。

[0004] 潰瘍性大腸炎の内科的治療薬としては、5-アミノサリチル酸（例えば、5-ASA：サラゾスルファピリジン、メサラジン）、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン、ブデソニド）、血球成分除去療法、免疫調節薬または抑制薬（例えば、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、シクロスポリン、タクロリムス）、抗TNF α 拮抗薬（例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴ

リムマブ)、抗接着分子抗体(例えば、ベドリズマブ)、抗インターロイキン12/23拮抗薬(例えば、ウステキヌマブ)、ヤヌスキナーゼ阻害薬(例えば、トファシチニブ)が挙げられる(<https://www.nanbyou.or.jp/entry/62>)。

[0005] 2001年のコホート研究により、20歳までに虫垂切除を行った患者は生涯における潰瘍性大腸炎の発症リスクが低下することが報告されている(非特許文献1)。虫垂は腸内細菌のセーフティーハウスであることや、リンパ組織が集積し免疫グロブリンAの産生のものであることなどが報告されている(非特許文献2)。しかし、虫垂切除による大腸炎抑制メカニズムは不明である。そこで、本発明者らは、虫垂切除マウスを作製し、生体内で起こる変化を解析するとともに、このマウスに大腸炎症を誘導し、虫垂切除が大腸炎の発症に与える影響を解析することで、虫垂切除による大腸炎発症抑制メカニズムを調べた。結果、寄生虫感染時に多量のIL-25を産生し、2型サイトカイン産生細胞の活性化を誘導する上皮細胞として知られているタフト細胞(刷子細胞)が、虫垂切除により過形成を起こし、それにより、タフト細胞が産生する主なサイトカインであるIL-25が産生亢進し、それが大腸炎の緩和に重要な役割を果たしていることを明らかにした(非特許文献3)。他方、虫垂切除により、マウスおよびヒトともに大腸内細菌叢が変化することが報告されている(非特許文献4)。そこで、本発明者らは、虫垂切除による大腸炎緩和効果が細菌叢の変化依存的であるかを検証するため、偽手術群と虫垂切除群を同ケージで飼育し細菌叢の共有を行った。細菌叢の共有により、虫垂切除群におけるタフト細胞過形成効果が消失した。上記より虫垂切除による細菌叢の変化がタフト細胞の形成を誘導することが示唆された(非特許文献3)。これらの成果は、インターフェロン・サイトカイン学会(2021年5月21日、22日)および日本免疫学会(2021年12月8日~10日)において発表済みである。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: Roland E. Andresson, et al. NewEngland Journal of Medicine 2001

非特許文献2: Kazunori Masahata, et al. Naturecommunications 2014

非特許文献3: 2021年度実績報告書 虫垂切除術による大腸炎抑制機序の解明
(<https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-21J12194/21J121942021jisseki/>)

非特許文献4: Kazunori Masahata, et al. Nature communications 2014, Shuntian Cai, et al. Frontier in Microbiology 2021.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 上記の通り、潰瘍性大腸炎の内科的治療薬として、5-アミノサリチル酸、副腎皮質ステロイド、血球成分除去療法、免疫調節薬または抑制薬等が知られているが、これら治療薬を用いて病状が落ち着くのは、患者の約50%に過ぎず、未だに多くの患者が症状に苦しんでいるのが現状である。また、潰瘍性大腸炎には、病気が長期に及ぶと大腸がんが発生しやすくなる、あるいは最重症化患者は大腸摘出を余儀なくされる、といったリスクもある。このような現状を踏まえ、潰瘍性大腸炎の発症メカニズムの解明に基づいた、新規治療法の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

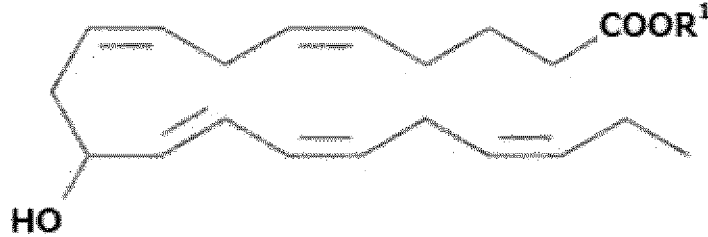
[0008] 本発明者らは、上記の虫垂切除による大腸内細菌叢の変化に着目し、細菌叢の変化によるタフト細胞過形成を誘導する因子の解明について鋭意研究を重ね、その結果、11-ヒドロキシエイコサペンタエン酸 (11-HEPE) と呼ばれる長鎖脂肪酸 (long chain fatty acids: LCFA) が、虫垂切除を行ったマウス糞便中で優位に増加しており、11-HEPEを直腸内に投与するとデキストラン硫酸塩誘発性大腸炎が抑制され、かつ、タフト細胞の過形成が誘導されることを見出し、本発明を完成した。

[0009] したがって、本発明は、以下の態様を含む。

<組成物>

[1]

式 (I) :



[式中、R1は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである]

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための組成物。

[2]

R1が、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアリールである、[1]記載の組成物。

[3]

R1が、水素、または炭素数1～4の非置換アルキルである、[2]記載の組成物。

[4]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎またはクローン病である、[1]記載の組成物。

[5]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、[4]記載の医薬組成物。

[6]

組成物が、医薬組成物である、[1]から[5]までのいずれか記載の組成物。

[6 - 2]

リノール酸-11-リポキシゲナーゼ含む、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物。

[6 - 3]

Acaryochloris marina および／または *Myxococcus xanthus*を含む、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物。

[0010] <食品組成物>

[7]

組成物が、食品組成物である、 [1] 記載の組成物。

[8]

下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、 [7] 記載の食品組成物。

[9]

リノール酸-11-リポキシゲナーゼ含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物。

[1 0]

下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、 [9] 記載の食品組成物。

[1 1]

Acaryochloris marina および／または *Myxococcus xanthus*を含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物。

[1 2]

下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、 [1 1] 記載の食品組成物。

[1 3]

エイコサペンタエン酸をさらに含む、 [9] から [1 2] までのいずれか記載の食品組成物。

[1 4]

通常の食事とともに投与される、[9]から[12]までのいずれか記載の食品組成物。

[15]

サプリメント、機能性表示食品、健康食品、特別用途食品、保険機能食品、特定保健用食品、または栄養機能食品として調製されていることを特徴とする、[7]から[14]までのいずれか記載の食品組成物。

[16]

錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、トローチ、液剤、経鼻経管栄養剤、または経腸栄養剤の形態で調製されていることを特徴とする、[15]記載の食品組成物。

発明の効果

[0011] 大腸炎を予防するための治療を可能とする。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は全体として、虫垂切除がムチン層を堅牢にしていることを示す。図1Aは、偽手術(sham)および虫垂切除(APX)マウスから抽出した大腸由来のmuc2についてq-PCRの結果を示すグラフである。*は、 $p < 0.05$ を示す。図1Bは、偽手術(sham)および虫垂切除(APX)マウスから抽出した大腸におけるPAS(過ヨウ素酸シッフ)染色の結果を示す。図1Cは、偽手術(sham)および虫垂切除(APX)マウスから抽出した大腸におけるFISH(蛍光 in situ ハイブリダイゼーション)染色の結果を示す。白い点線内が粘液層である。図1Dは、図1Cの粘液層の面積を示す。

[図2]図2は、偽手術(sham)と虫垂切除(APX)のマウス由来糞便の細菌を鋼レベルで示す。図2Aは、既報の結果、図2Bは今回の実験結果である。図2B中、1-6は、マウスの個体番号である。

[図3]図3は、偽手術マウス群と虫垂切除マウス群をそれぞれ単一ケージ飼育、および共同ケージ飼育する様子を示す模式図である。左の「単独飼育」や「共飼育」は飼育方法を示し、マウス上の「偽手術」や「虫垂切除」は受けた手術内容を示す。

[図4]図4Aは、単一ケージもしくは共同ケージで飼育した偽手術 (sham) と虫垂切除 (APX) の大腸炎誘導時の体重変化を示す。図4Bは大腸の長さを示す。図4Cは大腸組織懸濁液中の炎症性サイトカインIL-1 β とIL-6量を示す。図4Dは、大腸のH&E染色の結果を示す。なお、図中、「共飼育 偽手術」および「共飼育 虫垂切除」について、偽手術および虫垂切除を受けたマウスを同じケージ内で飼育した際、「共飼育 偽手術」はそのケージ内の偽手術を受けたマウス、および「共飼育 虫垂切除」はそのケージ内の虫垂切除を受けたマウスを意味する。

[0013] [図5]図5は、アンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾールおよびネオマイシンの4種類の抗生物質を投与したマウスを、偽手術マウス群または虫垂切除マウス群と共同ケージ飼育し、その後デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を投与した際の体重変化 (A) および大腸の長さ (B) を示すグラフである。

[図6]図6は、偽手術マウス群と虫垂切除マウス群をそれぞれ単一ケージ飼育、および偽手術マウス群と虫垂切除マウス群をそれぞれ共同ケージ飼育したマウスにおけるタフト細胞 (A) およびIL-25量 (B) を示すグラフである。

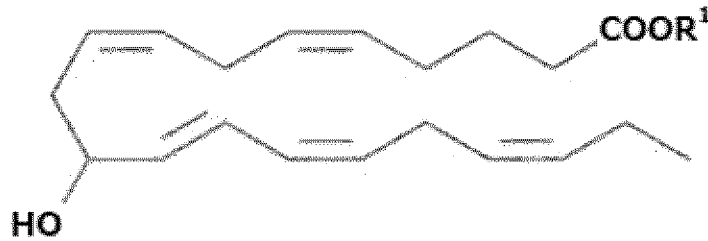
[図7]図7Aは、偽手術 (sham) または虫垂切除 (APX) マウスにおける各代謝産物のピークをLCMSにより測定した結果である。図7Bは、DSSによる大腸炎誘導において11-HEPEが体重減少の抑制に有意であることを示すグラフである。図7Cは、DSSによる大腸炎誘導において11-HEPEが大腸短腸化の抑制に有意であることを示すグラフである。

[図8]図8は、偽手術 (sham) または虫垂切除 (APX) マウス由来糞便のショットガン・メタゲノム解析 (shotgun metagenome sequence) を行い、同定された細菌種 (A) または真菌種 (B) の量の差を示すグラフである。

[図9]図9は、偽手術マウス群と虫垂切除マウス群をそれぞれ単一ケージ飼育、および偽手術マウス群と虫垂切除マウス群をそれぞれ共同ケージ飼育したマウスにおける糞便サンプル中の *Acaryochloris marina* および *Myxococcus xanthus* の OTU カウントを示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明はひとつの形態として、式 (I) :



[式中、R1は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルであり、好ましくは水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアリールであり、さらに好ましくは水素、または炭素数1～4の非置換アルキルである]

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための組成物を提供する。

[0015] 上記の通り、マウス実験により虫垂切除による細菌叢の変化がタフト細胞の形成を誘導することが示唆された。本発明は、11-HEPEが、大腸オルガノイドにおいて上皮細胞に直接働き、IL-25の発現亢進を行うという発見を基礎としている。11-HEPEによるタフト細胞の活性化に伴うIL-25産生亢進は、2型自然リンパ球(group 2 innate lymphoid cell : ILC2)を活性化させ、IL-13の産生を促す。IL-13は上皮幹細胞に働き、ムチンを産生する杯細胞やタフト細胞の形成を亢進する。特定の理論にとらわれるものでないが、ムチン層の肥厚は腸内細菌を上皮細胞から隔離させ、不用意な接着を抑制することで大腸炎になりにくい状況を作り出していると考えられる。

[0016] 以下、11-HEPEに関する背景技術を整理する。

1. Metabolites 2021, 11, 106. <https://doi.org/10.3390/metabo11020106>
 には、炎症性腸疾患 (IBD) のバイオマーカーとして11-HEPE含む66個のエイ

コサノイドが開示されているが、11-HEPEは単なる例示に過ぎない。

2. W02018/150257 (特表2020-508286) には、潰瘍性大腸炎の患者において、炎症を低減するため、または微生物叢を改変するため、高純度の遊離脂肪酸としてのエイコサペンタエン酸を使用することが開示されているが、11-HEPEは記載されていない。

3. W02007/076531 (特表2009-525949) には、ドコサヘキサエン酸を含む組成物 (DHA)、および任意にエイコサペンタエン酸 (EPA)、アラキドン酸 (ARA)、リノール酸 (LA)、および α -リノール酸 (ALA) からなる群より選択される1またはそれ以上の脂肪酸を投与することを特徴とする、ネコの炎症性腸疾患 (IBD) を予防または治療の治療方法が開示されているが、11-HEPEについての記載はない。

4. W02021/019037 (特表2022-542513) には、特定の抽出物および ω -3脂肪酸を含む調製物により、特異的炎症収束性脂質メディエーター (SPM) の生合成を著しくかつ予想外に増進させ、炎症症状を収束させる方法が開示されている。ここでは、11-HEPEは、SPMの一例として例示されているに過ぎない。

[0017] 5. 特開2015-163607には、オキアミおよび/またはエビからの抽出操作によるヒドロキシエイコサペンタエン酸の取得 (8-HEPE、9-HEPE、12-HEPEの取得) 方法が開示されている。また、11-HEPEが、PPAR α 、PPAR γ 、PPAR δ の優れた活性化作用を有すること、優れたPPAR活性化作用を有するHEPEは、ヒドロキシ基の結合位置が炭素鎖の中央寄り (8位~12位) のHEPEであることが記載されている。PPARの活性化により、脂肪酸代謝の活性化、体脂肪燃焼の促進、肥満の抑制、脂肪肝の抑制、糖尿病の予防や改善、インスリン抵抗性の予防や改善、持久力の向上といった効果が期待できるが、潰瘍性大腸炎に関する記載は無い。

6. 特開2010-248213には、15-ヒドロキシエイコサペンタエン酸、18-ヒドロキシエイコサペンタエン酸、5, 12, 18-ヒドロキシエイコサペンタエン酸、または5, 6, 15-ヒドロキシエイコサペンタエン酸を投与することを特徴とする、炎症の治療または予防方法が開示されている。しかし、11-HEPEに関する記載

は存在しない。

7. W02007/076531 (特表2008-526867) には、5, 6, 15-ヒドロキシエイコサペンタエン酸等を投与することを特徴とする、胃腸状態 (潰瘍性大腸炎、クローン病等) を治療または予防する方法が開示されている。しかし、11-HEPEに関する記載は存在しない。

8. W02003/076531 (特表2003-525880) には、15-ヒドロキシエイコサペンタエン酸、18-ヒドロキシエイコサペンタエン酸、5, 12, 18-ヒドロキシエイコサペンタエン酸、または5, 6, 15-ヒドロキシエイコサペンタエン酸を投与することを特徴とする、炎症の治療または予防方法が開示されている。しかし、11-HEPEに関する記載は存在しない。

[0018] 式 (I) で示される化合物

上記の通り、本発明はひとつの形態において、11-HEPEを含む式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための組成物を提供する。

式 (I) における置換基の定義は次の通りである。

本発明において、「アルキル」とは、炭素数 1 ~ 10 の直鎖または分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 3 のアルキル等を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等が挙げられる。特に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が好ましい。

[0019] 本発明において、「アルケニル」とは、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する炭素数 2 ~ 10 の直鎖または分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数 2 ~ 8 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル等を包含する。例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、

ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等が挙げられる。特に、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等が好ましい。

[0020] 本発明において、「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10の直鎖状または分枝状の炭化水素基を意味する。炭素数2～6のアルキニル、炭素数2～4のアルキニル等を包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等が挙げられる。アルキニルは任意の位置の1以上の三重結合の他、さらに二重結合を有していてもよい。特に、エチニル、プロピニル、ブチニル等が好ましい。

[0021] 本発明において、「アリール」とは、単環または多環の芳香族炭素環式基、およびこれらの単環または多環の芳香族炭素環式基にさらに3～8員の環が1または2個縮合している基を意味する。単環または多環の芳香族炭素環式基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルが挙げられる。特にフェニルが好ましい。

[0022] 本発明において、「ヘテロアリール」とは、環内に窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を少なくとも1個有する5～6員の芳香環式基であるものを包含する。例えば、ピラゾール、テトラゾール、フラニル、チエニル、ピリジル、イミダゾール、トリアゾール、トリアジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール等の、単環の芳香族複素環式基；インドリル、イソインドリル、インダゾール、インドリジニル、キノリル、イソキノリンシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリン、プテリジニル、ベンズイミダゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリア

ゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ベンズイミダゾリニル等の、縮合した芳香族複素環式基が挙げられる。特に、ピラゾーリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル等が好ましい。

[0023] 本発明において、「シクロアルキル」とは、炭素数が3～10の単環式または多環式飽和炭素環式基を包含する。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノナニル、シクロデカニル等が挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、ノルボルナニル、テトラヒドロナフタレニル、アダマンタニル等が挙げられる。特に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が好ましい。

[0024] 本発明において、「シクロアルケニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む炭素数3～10の非芳香族単環式基または多環式環式基を包含する。単環式シクロアルケニルとしては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。多環式シクロアルケニルとしてはノルボルネニル、インデニル等が挙げられる。特に、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が好ましい。

[0025] 本発明において、「ヘテロサイクリル」とは、環内に窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を少なくとも1個有する5～7員の非芳香族環式基、それらが独立して2個以上縮合した非芳香族環式基、環内に窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を少なくとも1個有する5～7員の芳香族環が、1以上の上記「シクロアルキル」または上記「シクロアルケニル」の環部分と縮合した環式基、環内に窒素原子、酸素原子、および／または硫黄原子を少なくとも1個有する5～7員の非芳香族複素環式基が、1以上の上記「アリール」または「ヘテロアリール」の環部分と縮合した環式基を包含する。例えば、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニ

ル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピラジニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、チアニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアゾリニル、テトラヒドロイソチアゾリニル等の、単環の非芳香族複素環式基、例えば、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロベンゾチオフェニル等の、縮合した非芳香族ヘテロ芳香環式基が挙げられる。特に、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル等が好ましい。

[0026] 本発明において、「置換アルキル」、「置換アルケニル」、および「置換アルキニル」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、ニトロソ、シアノ等が挙げられる。特にハロゲンが好ましい。

[0027] 本発明において、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、および「置換ヘテロサイクリル」の置換基としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ等が好ましい。特に、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ等が好ましい。

[0028] 式 (I) で示される化合物は、S体およびR体が存在し、本発明において、式 (I) で示される化合物は、S体およびR体のそれぞれの光学活性体およびラセミ体、ならびにS体およびR体が任意の量で存在する混合物を包含する。

[0029] 製薬上許容される塩

本発明はひとつの実施態様として、式 (I) で示される化合物の製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための組成物を提供する。

式 (I) で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式 (I

)で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0030] プロドラッグ

式 (I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合がある。かかる実施態様において、本発明は、式 (I) で示される化合物のプロドラッグを含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための組成物を提供する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する式 (I) で示される化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な化合物に変換される化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式 (I) で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式 (I) で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば、“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985” に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0031] プロドラッグとしては、式 (I) で示される化合物はヒドロキシ基を有することから、式 (I) で示される化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライドおよびミックストアンハイドライドとを反応させることにより、あるいは縮合剤を用いて反応させることにより製造される、アシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、ヒドロキシ基が、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $t\text{-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$ 等で示される基に変換されたプロドラッグが挙げられる。

[0032] 本発明において、式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、前記のプロドラッグであってよく、または、グリセリンの3個の水酸基のうち1個、2個または3個と式 (I) で示される化合物および／または他の脂肪酸とエステル化したトリグリセリド、ジグリセリドまたはモノグリセリドを形成してもよい。トリグリセリドを形成する場合は、グリセリンの3個の水酸基が、全て式 (I) で示される化合物とエステル化したトリグリセリド、式 (I) で示される化合物2つおよび他の脂肪酸とエステル化したトリグリセリド、式 (I) で示される化合物1つおよび他の2つの脂肪酸とエステル化したトリグリセリドが形成され得る。ジグリセリドを形成する場合は、グリセリンの2個の水酸基が、全て式 (I) で示される化合物とエステル化したジグリセリド、式 (I) で示される化合物1つと他の脂肪酸とエステル化したジグリセリドが形成され得る。

[0033] 組成物

本発明の組成物は、医薬組成物および食品組成物であることができる。

本発明の医薬組成物は、炎症性腸疾患を治療および／または予防するため

の組成物である。他方、本発明の食品組成物は、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための組成物であってもよく、あるいは、下痢、血便および／または腹痛、特に炎症性腸疾患に起因すると考えられる下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための組成物であることができる。

[0034] 医薬組成物

本発明は、ひとつの実施態様として、式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物に関する。

[0035] 本発明は、別の実施態様として、リノール酸-11-リポキシゲナーゼ (linoleate 11-lipoxygenase : 11-LOX) を含む、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物に関する。

エイコサペンタエン酸が、リノール酸-11-リポキシゲナーゼ (11-LOX) による酵素変換を受けて、11-ヒドロキシエイコサペンタエン酸 (11-HEPE) が産生されることが報告されている。本発明において、11-HEPE等の式 (I) で示される化合物等が、炎症性腸疾患を治療および／または予防できることが見出されたことから、11-HEPE等を誘導できる11-LOXもまた、炎症性腸疾患を治療または処置、および／または予防できると考えられる。

[0036] 本発明は、さらなる別の実施態様として、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* を含む、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物に関する。

上記の通り、11-LOXもまた、炎症性腸疾患を治療または治療、および／または予防できると考えられることから、本発明者らは、11-LOXの由来先を探索し、それが*Acaryochloris marina* または *Myxococcus xanthus* に由来することを見出した。本発明において、11-LOXが、炎症性腸疾患を治療および／または予防できることから、その由来先で*Acaryochloris marina* または *Myxococcus xanthus* もまた、炎症性腸疾患を治療および／または予防できると考えられる。

[0037] この実施態様において、本発明は、別の実施態様として、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための、プロバイオティクスとしての *Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* に関する。プロバイオティクスとは、十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物を意味する。

[0038] かかる態様において、本発明はさらなる別の実施態様として、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* を含む、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための微生物医薬組成物に関する。

[0039] 本発明はさらなる別の実施態様として、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* を含む細菌叢を利用する、糞便移植療法 (Fecal Microbiota Transplantation : FMT) に関する。糞便移植とは一般に、健康な人の便に含まれている腸内細菌を病気の患者に投与する治療法であり、別名、腸内細菌叢移植とも呼ばれる。例えば、糞便中に *Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* が含まれることを確認することでドナーを選定し、ドナーから得られた細菌叢を患者に投与することにより、炎症性腸疾患を治療および／または予防することができる。

[0040] さらに、本発明は別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための *Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* を含む細菌叢に関する。

本発明はさらなる別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための医薬を製造するための、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* を含む細菌叢の使用に関する。

[0041] 本発明において、「治療」とは、(1) 炎症性腸疾患の発症を遅延させる；(2) 炎症性腸疾患の症状の進行、増悪または悪化を減速または停止させる；(3) 炎症性腸疾患の症状の寛解をもたらす；あるいは(4) 炎症性腸疾患を治癒させることを目的とする方法またはプロセスを意味する。処置は、予防的措置として疾患または状態の発症前に施してもよいし、あるいは、処置は、疾患の発症後に施してもよい。

- [0042] 本発明において、炎症性腸疾患とは、下痢・血便・腹痛を主症状とする、指定難病に認定された免疫疾患を意味し、潰瘍性大腸炎およびクローン病が含まれる。潰瘍性大腸炎は大腸から直腸まで連続的に慢性炎症が生じ、クローン病は口から肛門までの全消化管に慢性炎症が生じる疾患である。
- [0043] 本発明において、「予防」とは、炎症性腸疾患の発症を事前に防ぐことを意味する。
- [0044] 本発明の医薬組成物は、経口、局所、非経口、例えば静脈内または皮下を含む種々の従来の投与経路により投与することができる。さらに、本発明の組成物は、経鼻により、または直腸の坐剤として投与することができる。
- [0045] 本発明の医薬組成物は、有効成分を単独で、または薬学的に許容される担体、ビヒクルまたは希釈剤と組み合わせて、単回用量または複数回用量において投与することができる。適切な医薬担体、ビヒクルおよび希釈剤には、不活性の固形希釈剤または充填剤、滅菌水溶液および種々の有機溶媒が挙げられる。組成物と薬学的に許容される担体、ビヒクルまたは希釈剤とを組み合わせることによって形成される医薬組成物は、錠剤、粉末、トローチ、シロップ、注射液等の種々の剤形においての投与が容易である。これらの医薬組成物は、所望の場合、風味料、結合剤、賦形剤等の追加の成分を含有することができる。
- [0046] 非経口投与において、組成物の溶液は例えば、ゴマ油またはピーナッツ油、水性プロピレングリコール中にて調製することができ、または滅菌水溶液中で使用することができる。必要な場合、このような水溶液を好適に緩衝液で処理し、十分な生理食塩水またはグルコースを用いて最初に希釈液を等張の状態とする。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内の投与に特に適している。
- [0047] 投与量は、炎症性腸疾患の重篤度、患者の年齢、健康状態および体重を考慮し、決定される。本発明の組成物は、ヒトおよび動物への投与用として、適切な量の有効成分を含有する、単位剤形、例えば錠剤、カプセル、丸剤、粉末、顆粒、坐剤、滅菌非経口溶液または懸濁液、懸濁液の滅菌非腸管外溶

液、および経口溶液または懸濁液等で与えることができる。

[0048] 経口投与のための固形剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒等）において、本発明の組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体および／または以下のいずれかと混合する：（1）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸；（2）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアラビアゴム等；（3）保湿剤、例えばグリセロール；（4）崩壊剤、例えば粉寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、またはタピオカデンプン、アルギン酸、或る特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム；（5）難溶媒、例えばパラフィン；（6）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；（7）湿潤剤、例えばアセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール等；（8）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレイ；（9）滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール固体、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物；並びに（10）着色剤。

[0049] 経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳濁液、微乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤がある。対象の組成物に加えて、液体剤形は、当該技術分野において通常用いられる不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、コーン油、ピーナッツ油、ヒマワリ油、大豆油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物等を含有することができる。

[0050] 対象の組成物に加えて、懸濁液は、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエス

テル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド (aluminum metahydroxide)、ベントナイト、粉寒天、およびトラガカント、ならびにそれらの混合物等を含有することができる。

[0051] 本発明の医薬組成物は、経直腸投与用組成物として、例えば坐剤として投与することができる。坐剤は、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリチル酸を含む1つ以上の適切な非刺激性担体と混合することにより調製することができ、この坐剤は、室温では固体であるが体温では液体となるため、適切な体腔内で融解し、封入された化合物（複数の場合もある）および組成物（複数の場合もある）を放出する。

[0052] 本発明はひとつの実施態様として、直腸投与用の組成物が好ましい。直腸投与用の組成物としては、薬学的に許容される乳濁液、微乳濁液、溶液、および懸濁液などの液体剤形がある。この液体剤形は、当該技術分野において通常用いられる不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、コーン油、ピーナッツ油、ヒマワリ油、大豆油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物等を含有することができる。あるいは、プロドラッグの技術を用いて、経口投与された式 (I) で示される化合物が、直腸にて有効な化合物に変換されるプロドラッグ誘導体とすることも可能である。

[0053] 本発明は別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための方法であって、本発明の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を、そのような処置等を必要としている対象に投与することを含む方法に関する。

さらに、本発明は別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための本発明の本発明の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容さ

れる塩に関する。

本発明はさらなる別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための医薬を製造するための、本発明の式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容される塩の使用に関する。

[0054] 本発明はさらなる実施態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための方法であって、11-HEPEを、そのような処置等を必要としている対象に投与することを含む方法に関する。

さらに、本発明は別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための11-HEPEに関する。

本発明はさらなる別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための医薬を製造するための、11-HEPEの使用に関する。

[0055] 本発明は別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための方法であって、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* 塩を、そのような処置等を必要としている対象に投与することを含む方法に関する。

さらに、本発明は別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための *Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* に関する。

本発明はさらなる別の態様として、炎症性腸疾患を処置もしくは予防するための医薬を製造するための、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus* の使用に関する。

[0056] 食品組成物

本発明は、別の実施態様として、式 (I) で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物、または下痢、血便および／または腹痛、特に炎症性腸疾患に起因すると考えられる下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための食品組成物に関する。

本発明において、「処置」とは、(1) 下痢、血便および／または腹痛の

発症を遅延させる；（２）下痢、血便および／または腹痛の症状の進行、増悪または悪化を減速または停止させる；あるいは（３）下痢、血便および／または腹痛の症状の寛解をもたらすことを目的とする方法またはプロセスを意味する。処置は、予防的措置として疾患または状態の発症前に施してもよいし、あるいは、処置は、疾患の発症後に施してもよい。

本発明において、「予防」とは、下痢、血便および／または腹痛の発症を事前に防ぐことを意味する。

[0057] 本発明の食品組成物は、式（I）で示される化合物またはその製薬上許容される塩のみからなるもの、式（I）で示される化合物のプロドラッグのみからなるもの、式（I）で示される化合物のモノグリセリド、ジグリセリドもしくはトリグリセリドのみからなるもの、あるいはそれらを食品（食品添加物、食品、飲料等）等に配合したもののいずれでもよい。本発明の食品組成物としては、式（I）で示される化合物等を含有し、かつ、対象が経口的に摂取し得るものであればよく、食品組成物の種類、形状等に特に制限はない。

[0058] 本発明は、さらなる別の実施態様として、リノール酸-11-リポキシゲナーゼ（linoleate 11-lipoxygenase : 11-LOX）を含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物、あるいは、下痢、血便および／または腹痛、特に炎症性腸疾患に起因すると考えられる下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための食品組成物に関する。かかる態様の食品組成物は、エイコサペンタエン酸をさらに含むことができ、あるいは食事とともに投与することができる。

[0059] 食品に含まれるエイコサペンタエン酸が、リノール酸-11-リポキシゲナーゼ（11-LOX）による酵素変換を受けて、11-ヒドロキシーエイコサペンタエン酸（11-HEPE）が産生されることが報告されている。本発明において、11-HEPE等の式（I）で示される化合物等が、炎症性腸疾患を治療および／または予防できることが見出されたことから、11-HEPE等を誘導できる11-LOXもまた、炎症性腸疾患を処置および／または予防できると考えられる。

[0060] 本発明の食品組成物は、11-HEPEのみからなるもの、あるいはそれらを食品

(食品添加物、食品、飲料等)等に配合したもののいずれでもよい。本発明の食品組成物としては、11-HEPEを含有し、かつ、対象が経口的に摂取し得るものであればよく、食品組成物の種類、形状等に特に制限はない。

[0061] 本発明は、さらなる別の実施態様として、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus*を含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物、あるいは、下痢、血便および／または腹痛、特に炎症性腸疾患に起因すると考えられる下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための食品組成物に関する。かかる態様の食品組成物は、エイコサペンタエン酸をさらに含むことができ、あるいは食事とともに投与することができる。

[0062] 上記の通り、11-LOXもまた、炎症性腸疾患を治療および／または予防できると考えられることから、本発明者らは、11-LOXの由来先を探索し、それが *Acaryochloris marina* または *Myxococcus xanthus*に由来することを見出した。本発明において、11-LOXが、炎症性腸疾患を治療および／または予防できるとことから、その由来先で *Acaryochloris marina* または *Myxococcus xanthus*もまた、炎症性腸疾患を処置および／または予防できると考えられる。

[0063] 本発明の食品組成物は、*Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus*のみからなるもの、あるいはそれらを食品（食品添加物、食品、飲料等）等に配合したもののいずれでもよい。本発明の食品組成物としては、*Acaryochloris marina* または *Myxococcus xanthus*を含有し、かつ、対象が経口的に摂取し得るものであればよく、食品組成物の種類、形状等に特に制限はない。

[0064] この実施態様において、本発明は、別の実施態様として、下痢、血便および／または腹痛、特に炎症性腸疾患に起因すると考えられる下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、プロバイオティクスとしての *Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus*に関する。プロバイオティクスとは、十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物を意味する。

[0065] 本発明は上記の通り、ひとつの形態として、食品組成物に関する。

本発明の食品組成物としては、例えば、トローチ、ドロップ、キャンディー、ラムネ、グミ、チューインガム等の菓子類；クッキー、クラッカー、ビスケット、ポテトチップス、パン、ケーキ、チョコレート、ドーナツ、プリン、ゼリー等の洋菓子；煎餅、羊羹、大福、おはぎ、饅頭、カステラ等の和菓子；アイスクリーム、アイスキャンディー、シャーベット、ジェラート等の冷菓；食パン、フランスパン、クロワッサン等のパン類；うどん、そば、中華麺、きしめん等の麺類；かまぼこ、ちくわ、魚肉ソーセージ等の魚肉練り製品；ハム、ソーセージ、ハンバーグ、コーンビーフ等の畜肉製品；塩、胡椒、みそ、しょう油、ソース、ドレッシング、マヨネーズ、ケチャップ、甘味料（例えば、砂糖、ハチミツ、粉末あめ、水あめ、ジャム、マーマレード等）、辛味料（例えば、からし、コショウ等）等の調味料；明石焼き、たこ焼き、もんじゃ焼き、お好み焼き、焼きそば、焼きうどん等の鉄板焼き食品；チーズ、バター、マーガリン、ヨーグルト等の乳製品；納豆、厚揚げ、豆腐、こんにゃく、団子、漬物、佃煮、餃子、シューマイ、コロッケ、サンドイッチ、ピザ、ハンバーガー、サラダ等の各種総菜；ビーフ、ポーク、チキン等の畜産物；海老、帆立、蛸、昆布等の水産物；野菜・果実類、植物、酵母、藻類等を粉末にした各種粉末；油脂類・香料類（バニラ、柑橘類、かつお等）を粉末固形化したもの；植物油（オリーブ油、大豆油等）；飲料等が挙げられる。

[0066] 飲料としては、スープ、味噌汁等の飲食品；インスタントコーヒー、インスタント紅茶、インスタントミルク、インスタントスープ、インスタント味噌汁等の粉末飲食品；ウイスキー、バーボン、スピリッツ、リキュール、ワイン、果実酒、日本酒、中国酒、焼酎、ビール、アルコール度数1%以下のノンアルコールビール、発泡酒、酎ハイ等のアルコール飲料；果汁（例えば、リンゴ、ミカン、ブドウ、バナナ、ナシ、ウメの果汁等）入り飲料、野菜汁（例えば、トマト、ニンジン、セロリ、キュウリ、スイカの野菜汁等）入り飲料、果汁および野菜汁入り飲料、清涼飲料水、牛乳、豆乳、乳飲料、ド

リンクタイプのヨーグルト、コーヒー、ココア、茶飲料（紅茶、緑茶、麦茶、玄米茶、煎茶、玉露茶、ほうじ茶、ウーロン茶、ウコン茶、プーアル茶、ルイボス茶、ローズ茶、キク茶、ハーブ茶（例えば、ミント茶、ジャスミン茶）等）、栄養ドリンク、スポーツ飲料、ミネラルウォーター等の非アルコール飲料等が挙げられる。

[0067] かかる食品組成物としての好適な例としては、例えば、納豆、ヨーグルト、植物油、ゼリー、茶飲料、アルコール飲料、ドロップ、キャンディー、ラムネ、クッキー、クラッカー、ビスケット、チョコレート、チーズ、バター、マーガリン、チューインガム等の食品または飲料に、式 (I) で示される化合物等を添加したものが挙げられる。

[0068] また、本発明の食品組成物は、機能性表示食品、健康食品、特定保健用食品、特別用途食品（例えば、病院食、病人食、介護食等の病者用食品）、サプリメント等として調製されてもよく、特定保健用食品、特別用途食品、またはサプリメントとして調製されるのが好ましい。

[0069] 本発明の食品組成物の形状としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、細粒剤、トローチ、液剤（シロップ剤、乳剤、懸濁剤を含む）、経鼻経管栄養剤、経腸栄養剤等が挙げられ、錠剤またはカプセル剤が好ましい。また、本発明の食品組成物の別の好ましい態様は、式 (I) で示される化合物等を添加した食品または飲料である。

[0070] 本発明の食品組成物としては、特に錠剤、またはカプセル剤の形状の特定保健用食品、特別用途食品、またはサプリメントであるのが好ましい。

[0071] 本明細書において、サプリメントとは、栄養素等を補うための栄養補助食品、栄養機能食品等を意味するだけでなく、健康の保持、回復、増進等のために役立つ機能等を有する健康補助食品、健康機能食品等をも意味する。

[0072] 本発明の食品組成物は、例えば、公知の方法によって式 (I) で示される化合物等を添加することによって製造することができる。具体的には、例えば、錠剤の食品組成物は、例えば、式 (I) で示される化合物等、及び、賦形剤

(例えば、乳糖、白糖、マンニトール、トウモロコシデンプン等)、甘味剤、着香剤等の材料を添加、混合し、打錠機等で圧力をかけて錠剤の形状に成形することにより製造することができる。必要に応じて、その他の材料(例えば、ビタミンC等のビタミン類、鉄等ミネラル類、食物繊維、結晶セルロース、菜種(硬化ナタネ油)等の他の添加物)を添加することもできる。カプセル剤の食品組成物は、例えば、式(I)で示される化合物等を含有する液状、懸濁状、のり状、粉末状、または顆粒状の食品組成物をカプセルに充填するか、またはカプセル基剤で被包成形して製造することができる。

[0073] 本発明の食品組成物には、本発明の効果を阻害しない限り、通常用いられる食品素材、食品添加物、各種の栄養素、ビタミン類、風味物質(例えば、チーズやチョコレート等)等に加え、生理学的に許容される担体等を配合することができる。生理学的に許容される担体等としては、慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、防腐剤、抗酸化剤、増粘剤、乳化剤等が挙げられる。また食品添加物としては、着色剤、甘味剤、防腐剤、抗酸化剤、着香剤等が挙げられる。さらに、その他の材料、例えば、鉄、カルシウム等のミネラル類、ペクチン、カラギーナン、マンナン等の食物繊維等を含有していてもよい。

[0074] 賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、増粘剤、着色剤、甘味剤、防腐剤、抗酸化剤としては、それぞれ前記した本発明の医薬組成物に用いられるものと同様のものが挙げられる。

[0075] ビタミン類としては、水溶性であっても脂溶性であってもよく、例えば、パルミチン酸レチノール、 α -トコフェロール(ビタミンE)、ビスベンチアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、シアノコバラミン、アスコルビン酸ナトリウム(ビタミンC)、コレカルシフェロール、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、葉酸、ビオチン、重酒石酸コリン、ナイアシン、ニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)等が挙げられる。

[0076] 錠剤、顆粒剤、細粒剤の形状の食品組成物に関しては、味のマスクング、光安定性の向上、外観の向上あるいは腸溶性等の目的のため、コーティング

基材を用いて自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング基材としては、前記した本発明の医薬組成物に用いられるものと同様のものが挙げられ、同様にして実施することができる。

[0077] 本発明の食品組成物中の式 (I) で示される化合物等の含有量は、特に制限されるものではなく、例えば、食品組成物全体に対して0.1重量%以上50重量%以下である。下限値としては、食品組成物全体に対して、好ましくは0.5重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上である。一方、上限値としては、食品組成物全体に対して、好ましくは20重量%以下、より好ましくは10重量%以下である。

[0078] このようにして得られる食品組成物は、安全であるので、対象、特に好ましくはヒトに対して継続的に与えることができる。

実施例

[0079] 以下、本発明を実施例により、詳細に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものでなく、単なる例示であることに留意すべきである。

[0080] 実施例 1

虫垂切除はムチン層を堅牢にする

実施例 1 - 1 : 定量的PCR

偽手術(sham)または虫垂切除(APX)マウスから大腸を摘出した。それぞれの大腸を縦方向に切り開き、内容物をPBSで洗った。大腸を2 mm角に切り、事前に温めたEDTA緩衝液(5mM EDTA/PBS)15 mlを三角フラスコに入れ、37°Cで30分間攪拌した。上清を100 μ mフィルターに通しながら回収し、1500rpm 5分の遠心でペレットを回収した。得られたペレットにRNAisoを加え、よく溶解させた。RNAisoの0.2倍量のクロロホルムを加え、強く振って混合し、室温で5分間静置した。12000xG、4°Cで15分遠心した。上清を新しいチューブに移し、同量のイソプロパノールを加えて混合し、室温で10分間静置した。12000xG、4°Cで10分間遠心した。75%エタノールで洗浄した。7500xG、4°Cで5分間遠心した。沈殿物を残して上清を捨て、乾燥させた。水に溶解し、RNAを回収した。RNAを逆転写し、cDNAを作製した。cDNAを用いて、q-PCRを行った。ハウス

キーピング遺伝子（ノーマライザー）として β -アクチンを同時に測定し、小腸の分泌粘液成分であるムチン-2（muc2）遺伝子発現の $\Delta\Delta$ CT値を求めた。

得られた結果を図1Aに示す。虫垂切除（APX）を行うことで大腸のmuc2遺伝子発現の有意な上昇が確認され、ムチン層の堅牢化が支持された。

[0081] 実施例1-2：PAS（過ヨウ素酸シッフ）染色

偽手術（sham）または虫垂切除（APX）マウスから大腸を摘出し、一晩10%ホルマリン溶液で固定した。3相のメタノールによる脱水、2相のキシレン、パラフィンに浸透・包埋し、パラフィンブロックを作製した。4mmの厚さで切片を作製した。スライドを0.5%過ヨウ素酸に5分間浸した。シッフ試液に15分浸した。流水でよくすすいだ。ヘマトキシリンに1分浸した。流水でよくすすいだ。3相のエタノールで脱水、3相のキシレンで透析し、封入をし、顕微鏡で観察した。

得られた結果を図1Bに示す。虫垂切除（APX）を行うことで、黒色で濃く染まった粘液の範囲の拡大が確認された。

[0082] 実施例1-3：FISH（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション）染色

偽手術（sham）または虫垂切除（APX）マウスから大腸を摘出した。カルノア液に浸し2時間、室温で固定した。PAS染色と同様の方法で、パラフィンブロックを作製し、4mmの厚さで切片を作製した。核染色のためのDAPI抗体、MUC2抗体、腸内細菌染色のためのEUB338抗体を用いて蛍光染色し、蛍光顕微鏡で観察した。

得られた結果を図1Cに示す。白い点線内が粘液層である。虫垂切除により、粘液層が広がっていることが分かる。図1Dは、図1Cの粘液層の面積を表すものである。これらより、虫垂切除（APX）を行うことで、粘液層の面積が増し、上皮細胞と細菌の距離が離れることが確認された。

[0083] 実施例2

虫垂切除による腸内細菌叢の変化

DNeasy PowerSoil Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて、製造元のプロトコールに従ってマウス糞便サンプルから細菌DNAを抽出した（n = 6）。I

llumina MiSeqプラットフォーム (Illumina, San Diego, CA, USA) で16S rRNA遺伝子のV1-V2可変領域を251 bpのペアエンドシーケンスで決定した。得られたペアエンド配列は、DADA2 を用いてマージ、フィルタリング、ノイズ除去を行った。分類学的な割り当ては、Greengenes 13_8データベースを用いて、QIIME2 feature-classifierプラグインを使用して実施した。

得られた結果を図2に示す。以前の報告と同様に、虫垂切除 (APX) を行うことで糞便中のBacteroidia (バクテロイデス) の減少、Clostridia (クロストリジウム) の増加が確認された。

[0084] 実施例3

虫垂切除 (APX) によって変化した細菌叢依存的に大腸炎を抑制する

実施例3-1：共同ケージ飼育実験

図3に示す通り、偽手術マウス群と虫垂切除マウス群を、手術したその日から2週間、同じケージ内で飼育する共同ケージ飼育することで細菌叢の共有をおこなう。単独飼育群は各手術群のみの飼育をおこなう。

実施例3-2：体重変化率

図3の模式図のように、偽手術群のみのケージ、虫垂切除のみのケージ、偽手術と虫垂切除を共飼育するケージを用意した。術後から2週間上記の条件で飼育したのち、DSSで大腸炎を誘導した際の体重変化率を示す。

得られた結果を図4Aに示す。共飼育することで、虫垂切除による体重減少の抑制が観察されなくなった。

[0085] 実施例3-3：大腸の短腸化

上記条件下における、大腸の長さを調べた。

得られた結果を図4Bに示す。共飼育することで、虫垂切除による大腸の短腸化が観察されなくなった。

[0086] 実施例3-4：炎症性サイトカイン

偽手術 (sham) または虫垂切除 (APX) マウスから大腸を摘出した。大腸を縦方向に切り開き、内容物をPBSで洗った。大腸を2 mm角に切り、事前に温めたEDTA緩衝液 (5mM EDTA/PBS) 15 ml を三角フラスコに入れ、37°C で30分間攪拌した

。上清を100 μ mフィルターに通しながら回収し、1500rpm、5分の遠心でペレットを回収した。回収したペレットを細胞溶解緩衝液で溶解し、1500rpm、5分遠心し上清を回収した（上皮画分）。上皮を除いた大腸は細胞溶解緩衝液でホモジネートし、1500rpm、5分の遠心で上清を回収した（粘膜固有層画分）。粘膜固有層画分のIL-1 β 、IL-6およびTNF- α 量をELISA法で測定した。Bradford法で総蛋白量を測定し、正規化した。

得られた結果を図4Cに示す。虫垂切除によって減少した、炎症性サイトカインであるIL-1 β 、IL-6が、共飼育により減少を観察されなくなった。偽手術と同程度の炎症が起きている。

[0087] 実施例3-5：H&E染色

実施例1-2の手法に従い、スライドを作製した。

得られたスライドをヘマトキシリン溶液に30秒浸した。流水でよく洗い、次にエオシン溶液に1分浸した。脱水、透析、封入を行い、顕微鏡で観察した。

得られた結果を図4Dに示す。大腸炎の重症度の指標である陰窩の消失や筋層肥大、炎症細胞浸潤が虫垂切除で抑制されていたが、共飼育することでこれらの抑制が観察されなくなった。

[0088] 実施例4

抗生物質実験

マウスにアンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、およびネオマイシンの4種類の抗生物質を含む水を、2週間、自由飲水させた。このマウスを、偽手術または虫垂切除を行ったマウスと一緒にケージ内で2週間飼育した（この際は通常水を飲水）。2週間の飼育を終えた後、以前抗生物質を飲ませていたマウスにデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を投与し、大腸炎を誘導した。DSS飲水開始から8日間の体重と8日後の大腸の長さを測定した。

得られた結果を図5AおよびBに示す。偽手術を行ったマウスとの共飼育群と比較し、虫垂切除を行ったマウスとの共飼育群のほうが、体重減少と大腸の短腸化が有意に抑制された。

[0089] 実施例 5

タフト細胞過形成は細菌叢の変化に依存する

実施例 5 - 1 : タフト細胞数

偽手術(sham)または虫垂切除(APX)マウスから大腸を摘出した。大腸を縦方向に切り開き、内容物をPBSで洗った。大腸を2 mm角に切り、事前に温めたEDTA緩衝液(5mM EDTA/PBS)15 mlを三角フラスコに入れ、37°Cで30分間攪拌した。上清を100 μ mフィルターに通しながら回収し、1500rpm、5分の遠心でペレットを回収した。回収したペレットを抗-CD45.2、抗-CD326、抗-CD24、および抗-Siglec-Fで染色した。フローサイトメーターにより、CD45.2陰性、CD326陽性、CD24陽性、Siglec-F陽性細胞をタフト細胞として同定し、細胞数を計数した。

得られた結果を図6Aに示す。虫垂切除で増加する大腸タフト細胞が、偽手術マウスと共飼育することで、その増加が観察されなくなる。

[0090] 実施例 5 - 2 : IL-25タンパク量

偽手術(sham)または虫垂切除(APX)マウスから大腸を摘出した。大腸を縦方向に切り開き、内容物をPBSで洗った。大腸を2 mm角に切り、事前に温めたEDTA緩衝液(5mM EDTA/PBS)15 mlを三角フラスコに入れ、37°Cで30分間攪拌した。上清を100 μ mフィルターに通しながら回収し、1500rpm、5分の遠心でペレットを回収した。回収したペレットを細胞溶解緩衝液で溶解し、1500rpm、5分遠心し上清を回収した(上皮画分)。上皮を除いた大腸は細胞溶解緩衝液でホモジネートし、1500rpm、5分の遠心で上清を回収した(粘膜固有層画分)。上皮画分のIL-25量をELISA法で測定した。Bradford法で総タンパク質量を測定し、正規化した。

得られた結果を図6Bに示す。虫垂切除で増加する大腸IL-25が、偽手術マウスと共飼育することでその増加が観察されなくなる。

[0091] 実施例 6

APXにより大腸内で増加した11-HEPEが大腸炎を抑制する

実施例 6 - 1 : 代謝産物の同定

LCMSにより各代謝産物のピークを同定し、優位に増加している代謝産物を選定した。

詳細には、糞便にメタノールを加え、ジルコニアビーズにより破碎抽出を行った（6500rpm、15秒x2）。抽出は、-30℃で一晩行う。

得られた試料を遠心（1600gx10分、4℃）し、上清200μlを新しいチューブへ移し、200μlの超純水を加え、ボルテックス後、遠心（10000gx1分、4℃）した。

- [0092] スピнкаラムに200μlの試料をのせ、遠心（3500rpmx2分、25℃）した。
スピнкаラムに300μlの超純水をのせ、遠心（3500rpmx2分、25℃）した。
スピнкаラムに300μlの50%メタノールをのせ、遠心（3500rpmx2分、25℃）した。

チューブを回収用の新しいものに変え、スピнкаラムに200μlの90%メタノール+2%酢酸溶液をのせ、遠心（3500rpmx2分、25℃）した。

得られた試料を15μlバイアル瓶へ移し、島津メソッドパッケージにて測定を行った。

得られた結果を図7Aに示す。虫垂切除マウスにおいて優位に増加している代謝産物として、11-ヒドロキシエイコサペンタエン酸（11-HEPE）と呼ばれる長鎖脂肪酸が、虫垂切除を行ったマウス糞便中で優位に増加していることが見出された。

- [0093] 実施例6-2：11-HEPEの効果

DSS飲水開始日の7、5、3、および1日前にマウスを麻酔下で眠らせ、11-HEPEを経腸投与した。DSS飲水開始から8日目までの体重を測定し、体重の変化率を測定した。また8日目における大腸の長さを測定した。11-HEPEを投与することにより、体重減少の有意な抑制（図7B）と大腸短腸化の有意な抑制（図7C）が観察された。

- [0094] 実施例7

タフト細胞過形成を介して大腸炎を改善する長鎖脂肪酸の同定

食品に含まれるエイコサペンタエン酸が、リノール酸-11-リポキシゲナー

ゼ (linoleate 11-lipoxygenase : 11-LOX) による酵素変換を受けて、11-ヒドロキシーエイコサペンタエン酸 (11-HEPE) が産生されることが報告されている (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6210903/pdf/jlrM088823.pdf>, Stabilization and improved activity of arachidonate 11S-lipoxygenase from proteobacterium *Myxococcus xanthus*)。

11-LOXが、どこから由来するか、すなわち宿主に存在するのか、あるいは腸内細菌に存在するのかを調べた。

詳細には、酵素データベースであるBRENDA (<https://www.brenda-enzymes.org/>) を使用した。11-LOXは別名リノール酸-11-リポキシゲナーゼとしてEC番号1.13.11.45に登録されている。この酵素のソースは、細菌と真菌に登録されているが、動物、とくに哺乳類は登録されていない。論文検索エンジンであるPubMedで11-LOXや11-リノール酸リポキシゲナーゼ (11-linoleate lipoxygenase) を調べると、細菌と真菌が報告されているが、哺乳類における11-LOXの報告はない。そのため、11-LOXは細菌や真菌といった微生物に由来するものであると結論付けた。

[0095] 次に、虫垂切除により11-LOXを発現する微生物が増加するかを調べるため、ショットガン・メタゲノム解析 (shotgun metagenome sequence) を行った。得られた結果を図8に示す。図8は、虫垂切除を行うことで、細菌叢に大きな変化があり、様々な菌種が増加する (図8 A) 一方で、真菌叢は変化が乏しく、虫垂切除により増加する真菌種は同定されていない (図8 B) ことを示す。そのため、11-LOXの産生源は真菌ではなく細菌が大きな要因であると結論付けた。

[0096] 結果、11-LOXは、宿主ではなく、腸内細菌から誘導されていることが見出された。

[0097] 実施例8

虫垂切除による糞便中の *Acaryochloris marina* および *Myxococcus xanthus* の変化

実施例3に記載の手法に従い、共同ケージ飼育実験を行った。偽手術群の

みのケージ、虫垂切除のみのケージ、偽手術と虫垂切除を共飼育するケージを用意し、各ケージにおけるマウス糞便サンプルにおける *Acaryochloris marina* および *Myxococcus xanthus* の OTU カウントを計測した。

詳細には、単独飼育 偽手術マウス、単独飼育 虫垂切除マウス、共飼育 偽手術マウス、共飼育 虫垂切除マウスの4群から糞便を回収し、ショットガン・メタゲノム解析を行い、菌種の同定を行った。同定に当たり、実施例3にて示す通り、「単独飼育 虫垂切除」群で大腸炎抑制効果が見え、また、実施例3にて示す通り、マウスに虫垂切除を行ったにもかかわらず、「共飼育 虫垂切除」群は、大腸炎抑制効果が消失することから、「単独飼育 虫垂切除」で多く、かつ、「共飼育 虫垂切除」で減少する菌が大腸炎の緩和に関わると考えた。そこで、11-LOX陽性細菌として報告されている細菌のうち、単独飼育 偽手術と比較し、単独飼育 虫垂切除で増加し、かつ、共飼育 虫垂切除で減少する細菌を特定した。

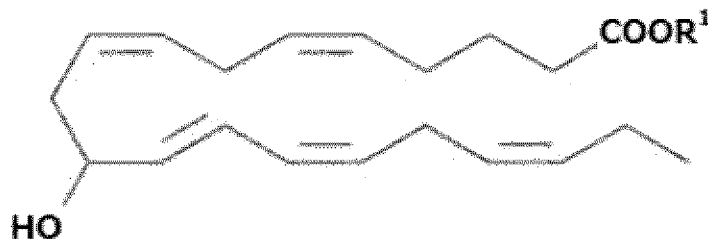
[0098] 結果、*Acaryochloris marina* および *Myxococcus xanthus* が虫垂切除マウス糞便で顕著に増加していることが見いだされた（図9）。また、図9は、虫垂切除マウスを偽手術マウスと共飼育することで、この細菌の増加が抑制されることを示しており、このことから、同定された菌は大腸炎の緩和効果と相関、すなわち大腸炎に強く関与していることが明らかとなった。

[0099] さらに、本発明は、以下の態様を含む。

<組成物>

[1]

式 (I) :



[式中、R1は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換

のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである]

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための組成物。

[2]

R1が、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアリールである、[1]記載の組成物。

[3]

R1が、水素、または炭素数1～4の非置換アルキルである、[1]または[2]記載の組成物。

[4]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎またはクローン病である、[1]から[3]までのいずれか記載の組成物。

[5]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、[4]記載の医薬組成物。

[6]

組成物が、医薬組成物である、[1]から[5]までのいずれか記載の組成物。

[6-2]

リノール酸-11-リポキシゲナーゼ含む、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物。

[6-3]

Acaryochloris marina および／または *Myxococcus xanthus*を含む、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための医薬組成物。

[0100] <食品組成物>

[7]

組成物が、食品組成物である、[1]記載の組成物。

[8]

下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、[7]記載の食品組成物。

[9]

リノール酸-11-リポキシゲナーゼ含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物。

[10]

下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、[9]記載の食品組成物。

[11]

Acaryochloris marina および／または *Myxococcus xanthus*を含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物。

[12]

下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、[11]記載の食品組成物。

[13]

エイコサペンタエン酸をさらに含む、[9]から[12]までのいずれか記載の食品組成物。

[14]

通常の食事とともに投与される、[9]から[12]までのいずれか記載の食品組成物。

[15]

サプリメント、機能性表示食品、健康食品、特別用途食品、保険機能食品、特定保健用食品、または栄養機能食品として調製されていることを特徴とする、[7]から[14]までのいずれか記載の食品組成物。

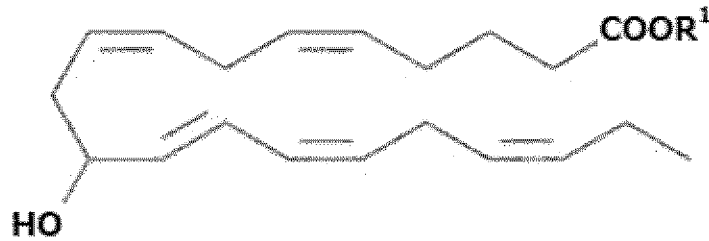
[16]

錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、トローチ、液剤、経鼻

経管栄養剤、または経腸栄養剤の形態で調製されていることを特徴とする、
[1 5] 記載の食品組成物。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :



[式中、R1は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである]
で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および／または予防するための組成物。

[請求項2] R1が、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアリールである、請求項1記載の組成物。

[請求項3] R1が、水素、または炭素数1～4の非置換アルキルである、請求項2記載の組成物。

[請求項4] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎またはクローン病である、請求項1記載の組成物。

[請求項5] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項4記載の組成物。

[請求項6] 組成物が、医薬組成物である、請求項1から5までのいずれか記載の組成物。

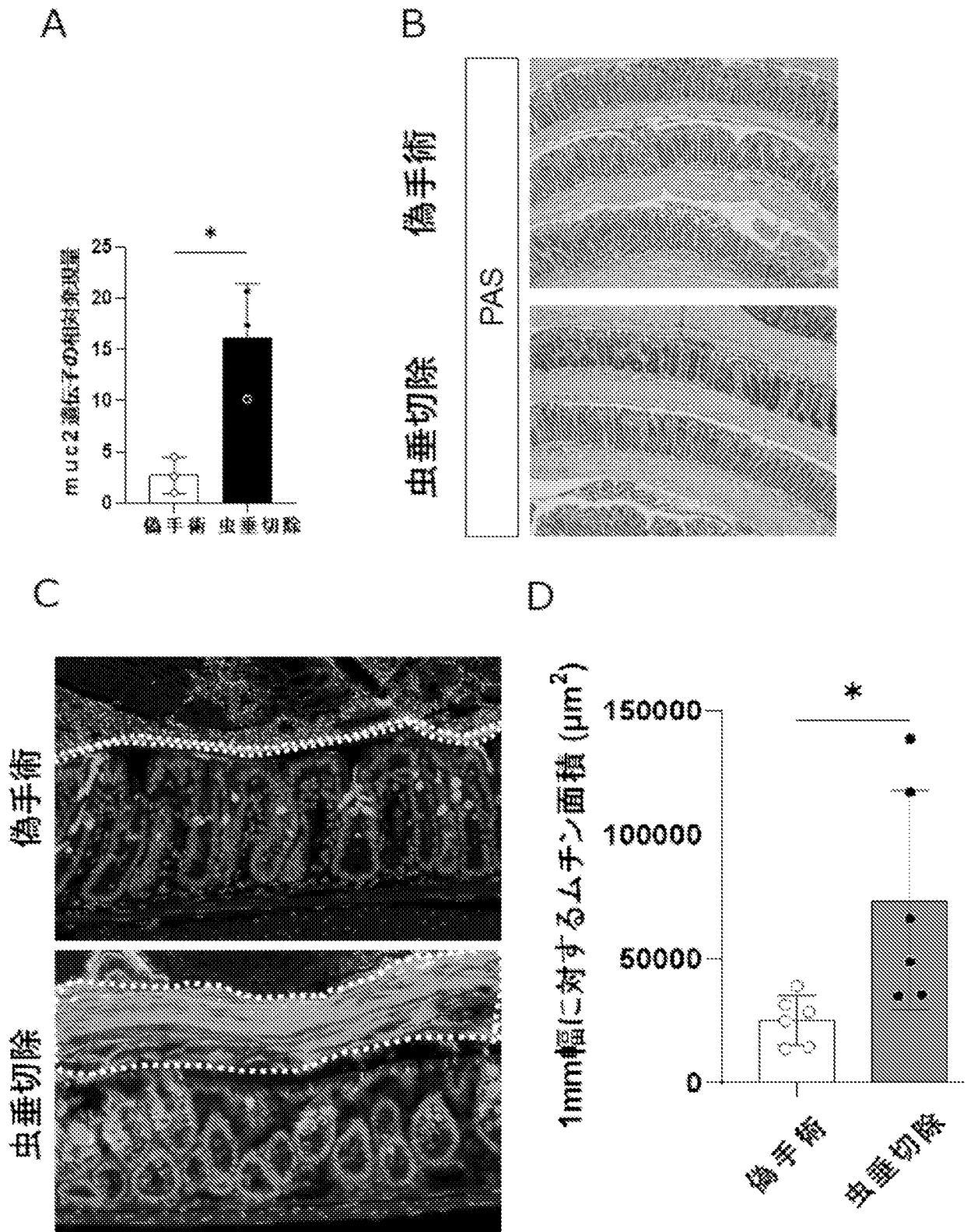
[請求項7] 組成物が、食品組成物である、請求項1記載の組成物。

[請求項8] 下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、請求項7記載の食品組成物。

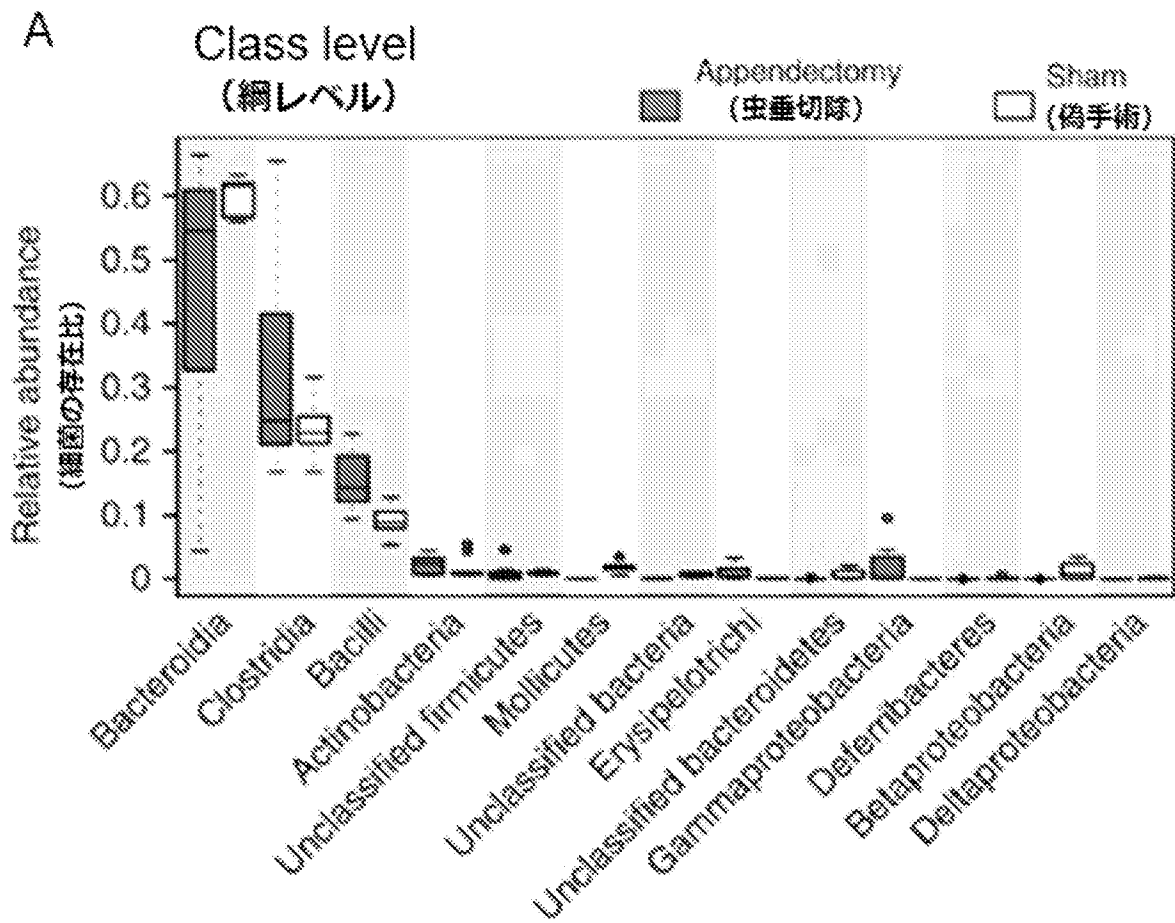
[請求項9] リノール酸-11-リポキシゲナーゼ含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物。

- [請求項10] 下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、請求項9記載の食品組成物。
- [請求項11] *Acaryochloris marina* および／または *Myxococcus xanthus*を含む、炎症性腸疾患を処置および／または予防するための食品組成物。
- [請求項12] 下痢、血便および／または腹痛を処置および／または予防するための、請求項11記載の食品組成物。
- [請求項13] エイコサペンタエン酸をさらに含む、請求項9から12までのいずれか記載の食品組成物。
- [請求項14] 通常の食事とともに投与される、請求項9から12までのいずれか記載の食品組成物。

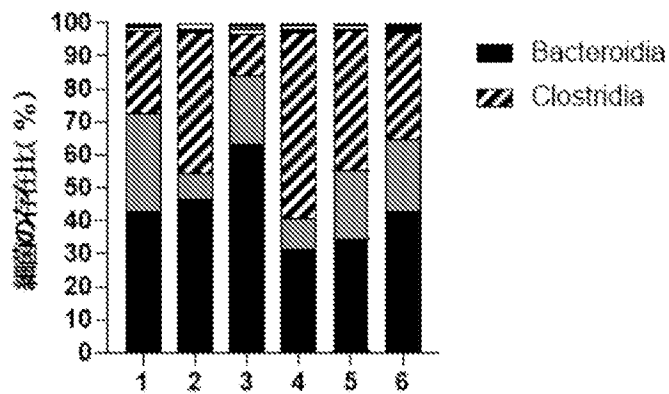
[図1]



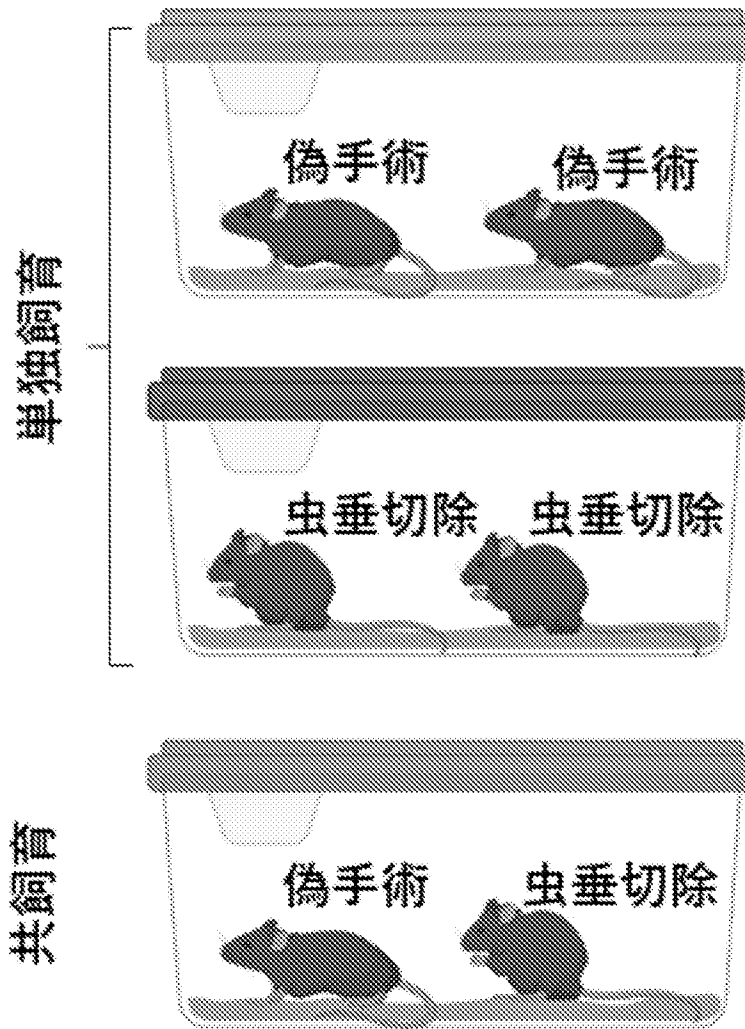
[図2]



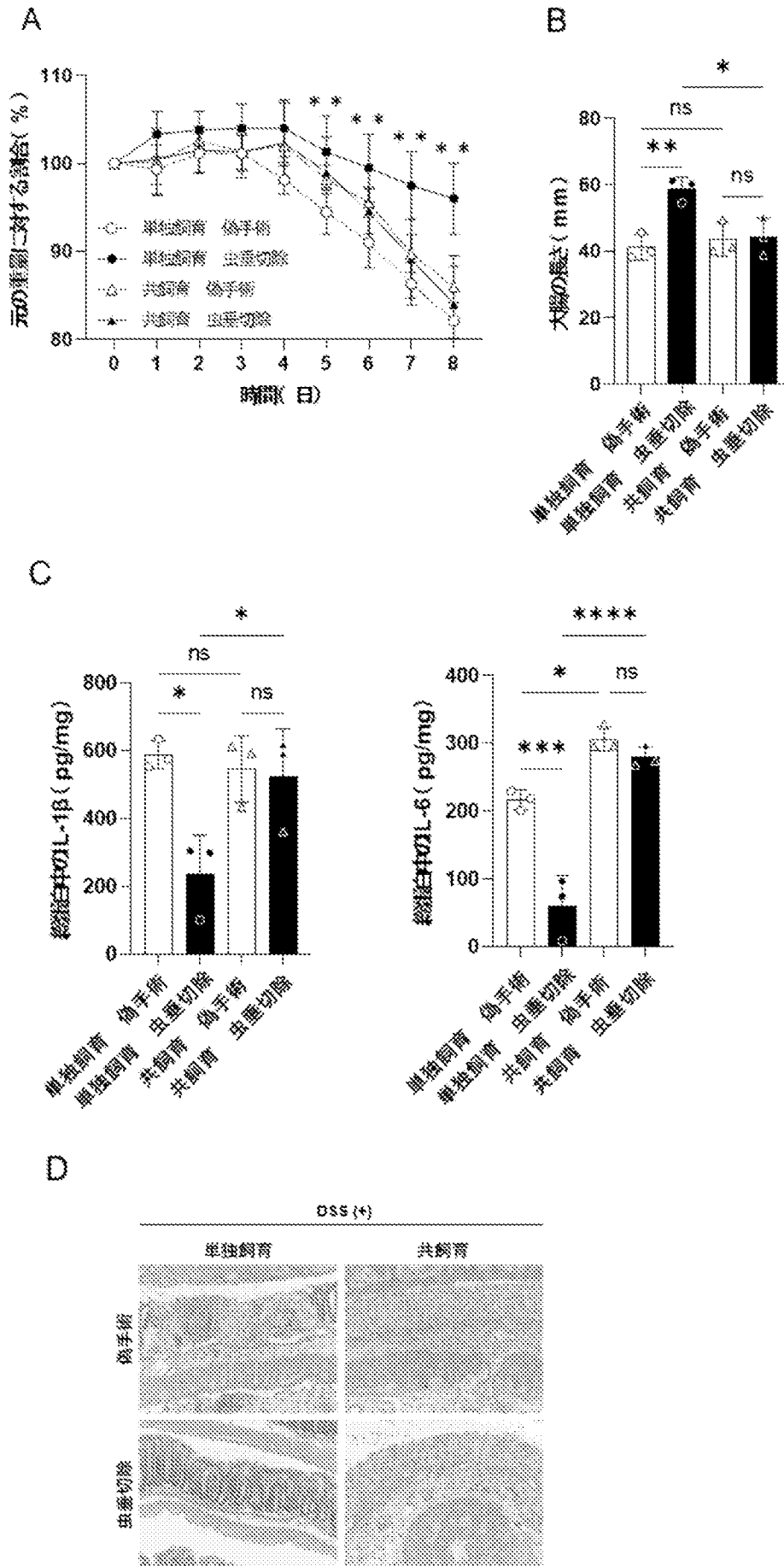
Kazunori Masahata, et al. Nature comm 2014

B

[図3]

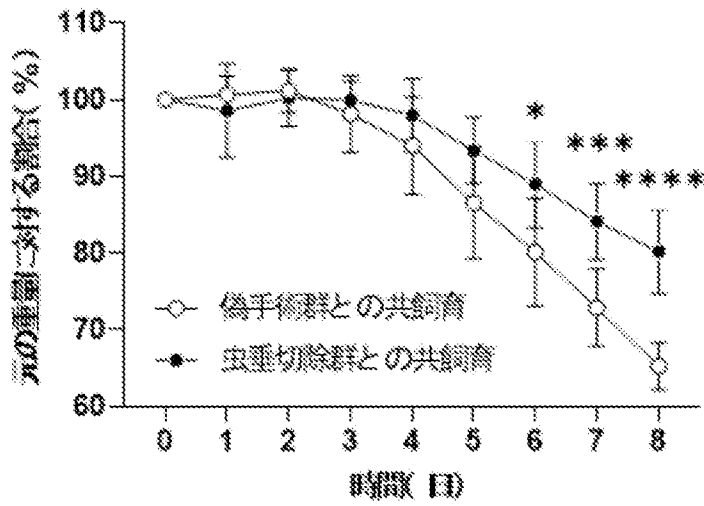


[図4]

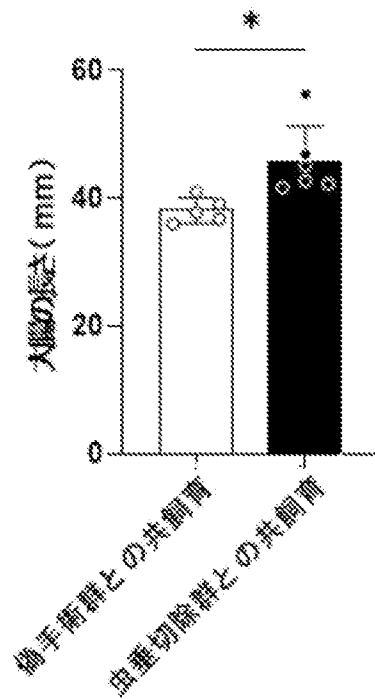


[図5]

A

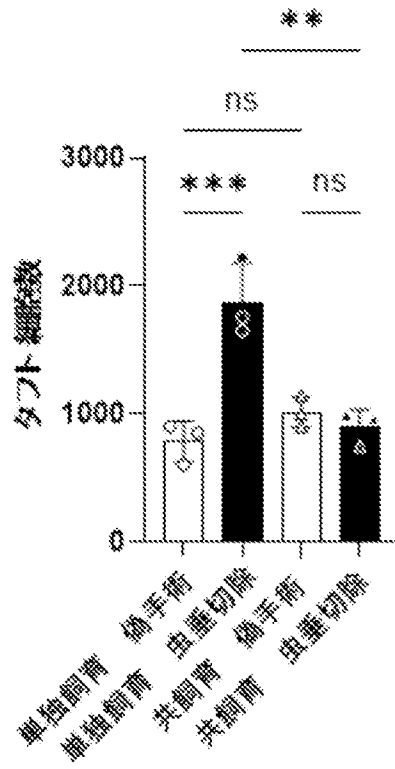


B

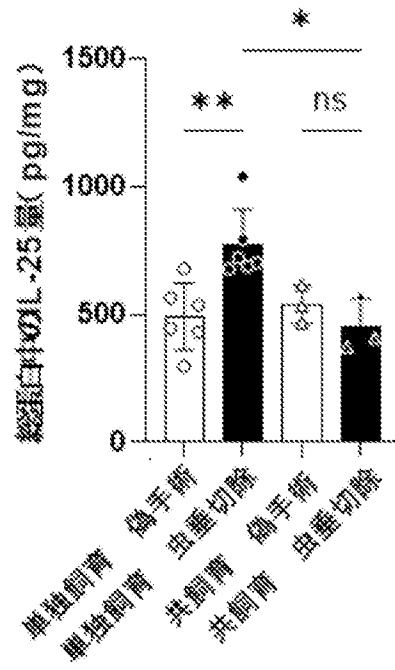


[図6]

A

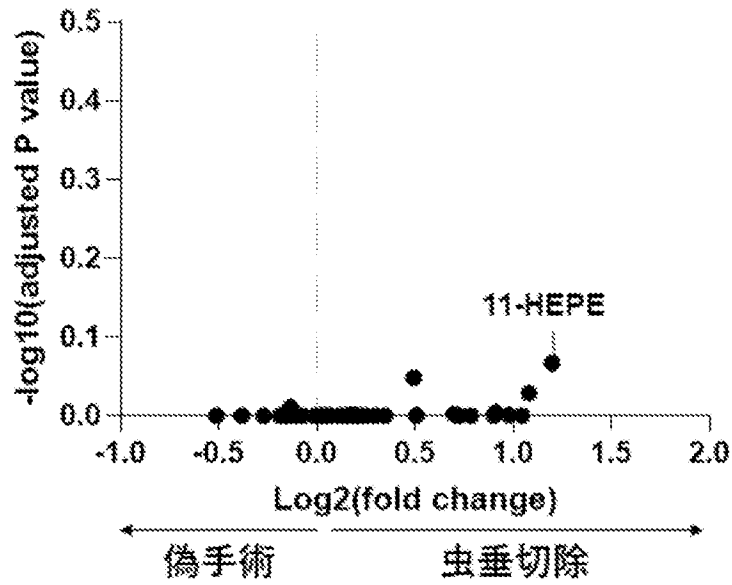


B

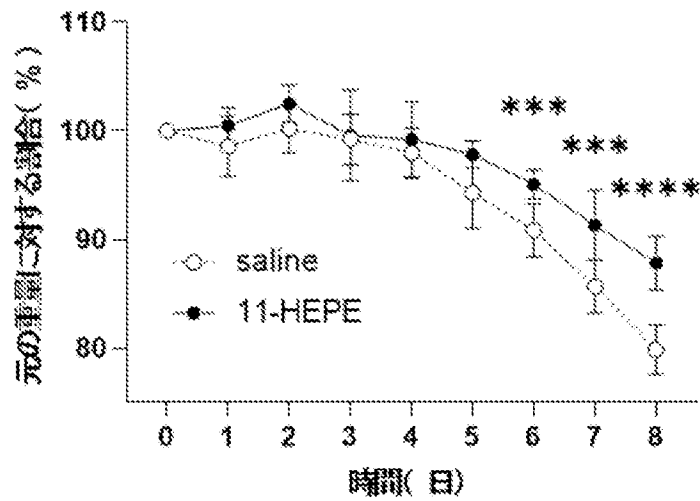


[図7]

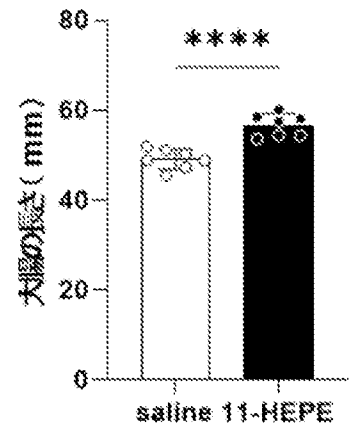
A



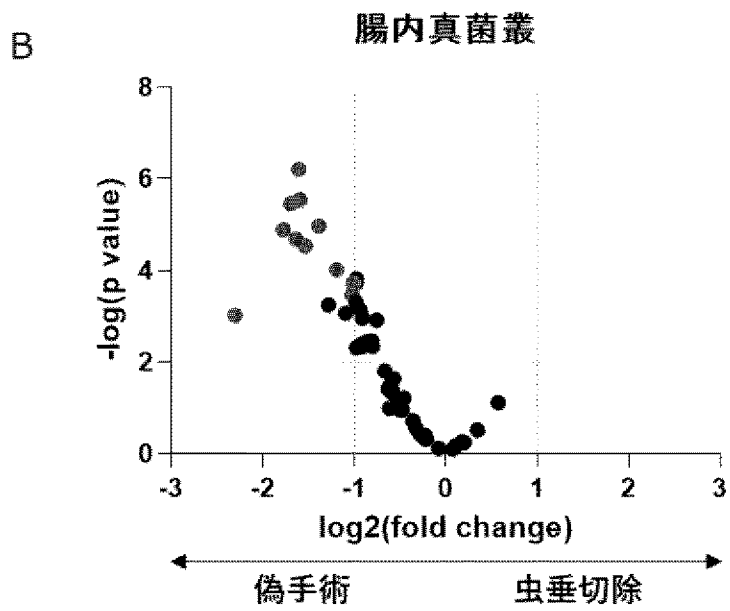
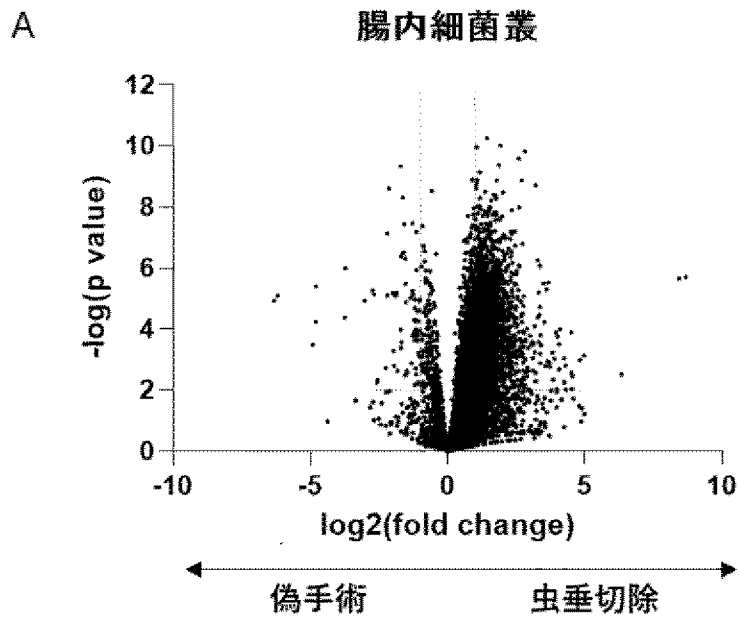
B



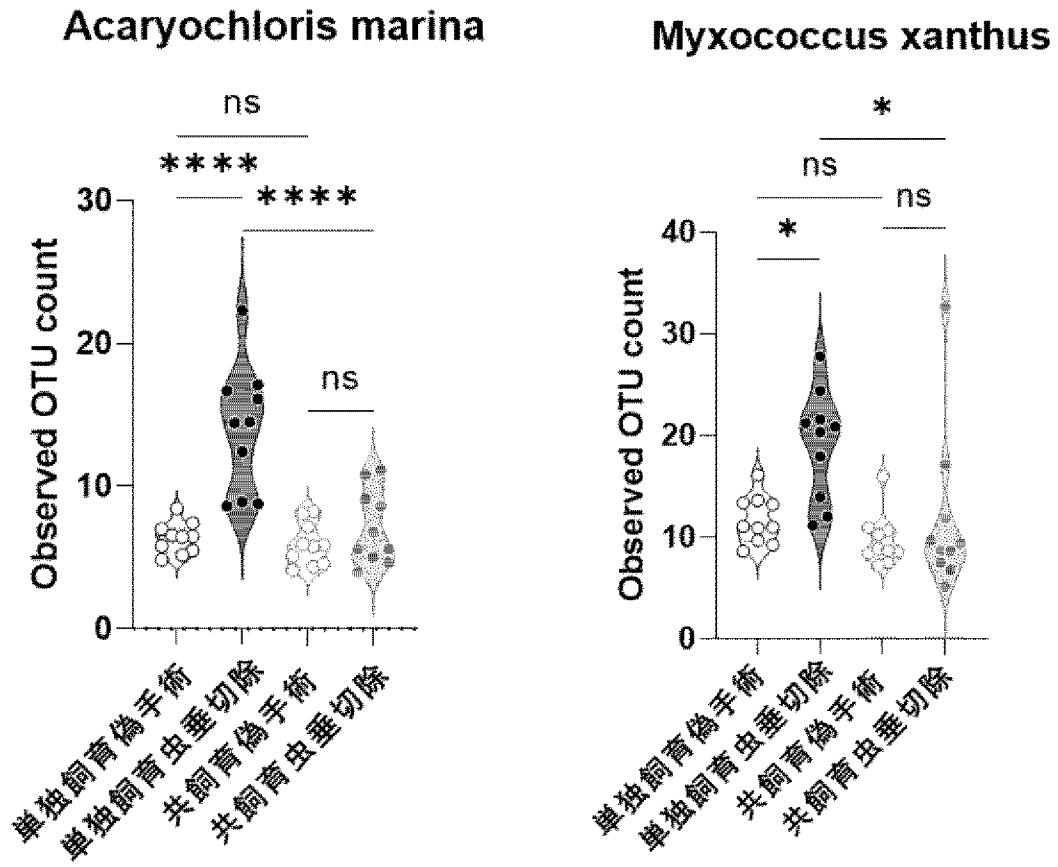
C



[図8]



[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/025989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 31/202(2006.01)i; A61K 31/232(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i FI: A61K31/202; A61K31/232; A61P1/04; A61P29/00</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/202; A61K31/232; A61P1/04; A61P29/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2021-054818 A (UNIV OKAYAMA) 08 April 2021 (2021-04-08) paragraphs [0003], [0005], [0056], fig. 4	1-8
X	JP 2015-522535 A (SOLUTEX NA LLC) 06 August 2015 (2015-08-06) claims, example 4, fig. 2, 7	1-8
Y	JP 2015-163607 A (IWATE PREFECTURE) 10 September 2015 (2015-09-10) paragraph [0026], fig. 5	1-8
Y	CAIONI, Giulia et al. Inflammatory Bowel Disease: New Insights into the Interplay between Environmental Factors and PPAR γ . Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 985, pp. 1-19, https://doi.org/10.3390/ijms22030985 p. 5, line 1 to p. 6, line 21, fig. 1	1-8
Y	HAYASHI, Yuki et al. The Molecular Mechanisms of Intestinal Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease. Frontiers in Physiology. 2022, vol. 13, Article 845078, pp. 1-10, doi: 10.3389/fphys.2022.845078 p. 2, right column, line 16 to p. 3, right column, line 33, fig. 1	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 10 September 2024		Date of mailing of the international search report 24 September 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DECARA, Juan et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Experimental Targeting for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2020, vol. 11, article 730, pp. 1-18, doi: 10.3389/fphar.2020.00730 table 1	1-8
X	JP 2019-512473 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 16 May 2019 (2019-05-16) claims, examples 1, 5	11-14
A	AN, Jung-Ung and OH, Deok-Kun. Stabilization and improved activity of arachidonate 11S-lipoxygenase from proteobacterium <i>Myxococcus xanthus</i> . <i>Journal of Lipid Research</i> . 2018, DOI https://doi.org/10.1194/jlr.M088823 abstract, table 1	1-14
A	AN, Jung-Ung et al. Biotransformation of polyunsaturated fatty acids to bioactive hepoxilins and trioxilins by microbial enzymes. <i>NATURE COMMUNICATIONS</i> . 2018, 9:128, pp. 1-9, DOI: 10.1038/s41467-017-02543-8 abstract, fig. 1	1-14
A	JP 2003-525880 A (THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.) 02 September 2003 (2003-09-02) claims	1-14
A	JP 2022-542513 A (EVONIK OPERATIONS GMBH) 04 October 2022 (2022-10-04) claims, examples	1-14
A	WO 2006/106438 A2 (EVOLVA SA) 12 October 2006 (2006-10-12) claims	1-14
A	CHHONKER, Yashpal S. et al. Simultaneous Quantitation of Lipid Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease Using LC-MS/MS. <i>Metabolites</i> . 2021, 11,106, pp. 1-20, https://doi.org/10.3390/metabo11020106 tables 1-2, fig. 3	1-14

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(Invention Group 1) Invention in claims 1-8, comprising “a composition for treating and/or preventing an inflammatory bowel disease, containing a compound represented by formula (I): ..., or a pharmaceutically acceptable salt thereof.”

(Invention Group 2) Invention in claims 9-10 and 13-14 of “a food composition for curing and/or preventing an inflammatory bowel disease, comprising linoleic acid-11-lipoxygenase.”

(Invention Group 3) Invention in claims 11-14 of “a food composition for curing and/or preventing an inflammatory bowel disease, comprising *Acaryochloris marina*.”

(Invention Group 4) Invention in claims 11-14 of “a food composition for curing and/or preventing an inflammatory bowel disease, comprising *Myxococcus xanthus*.”

Claims 1-14 have a common technical feature of a “composition for treating, curing, and/or preventing inflammatory bowel disease.”

However, as shown in documents 4-6 below, a “composition for treating, curing and/or preventing inflammatory bowel disease” are known, and therefore, the technical feature is not a special technical feature that makes contribution over the prior art.

Accordingly, among the inventions of “a composition for treating, curing, and/or preventing inflammatory bowel disease”, the invention in any of claims 1-8, which have the common technical feature of “comprising a compound represented by formula (I): ..., or a pharmaceutically acceptable salt thereof”, are the first listed inventions (Invention Group 1).

In addition, the invention in claims 9-14, which does not have the technical features of invention group 1, is classified as invention groups 2-4.

Document 4: CAIONI, Giulia et al. Inflammatory Bowel Disease: New Insights into the Interplay between Environmental Factors and PPAR γ . *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 985, pp. 1-19, <https://doi.org/10.3390/ijms22030985>, p. 5, line 1 to p. 6, line 21, fig. 1

Document 5: HAYASHI, Yuki et al. The Molecular Mechanisms of Intestinal Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease. *Frontiers in Physiology*. 2022, vol. 13, Article 845078, pp. 1-10, doi: 10.3389/fphys.2022.845078, pp. 1-10, doi: 10.3389/fphys.2022.845078, p. 2, right column, line 16 to p. 3, right column, line 33, fig. 1

Document 6: DECARA, Juan et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Experimental Targeting for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2020, vol. 11, article 730, pp. 1-18, doi: 10.3389/fphar.2020.00730, Table 1

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/025989

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2021-054818	A	08 April 2021	(Family: none)	
JP	2015-522535	A	06 August 2015	US 2015/0126602	A1
				claims, example 4, fig. 2, 7	
				WO 2013/170006	A2
				CN 104684389	A
JP	2015-163607	A	10 September 2015	(Family: none)	
JP	2019-512473	A	16 May 2019	US 2018/0264053	A1
				claims, examples 1, 5	
				WO 2017/152137	A2
				CN 109069558	A
JP	2003-525880	A	02 September 2003	US 2002/0055538	A1
				claims	
				WO 2001/060778	A2
				EP 1762557	A2
				CN 1469858	A
JP	2022-542513	A	04 October 2022	US 2022/0265749	A1
				claims, examples	
				WO 2021/019037	A1
				CN 114144192	A
				KR 10-2022-0041871	A
WO	2006/106438	A2	12 October 2006	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/202(2006.01)i; A61K 31/232(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i FI: A61K31/202; A61K31/232; A61P1/04; A61P29/00		
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（IPC）） A61K31/202; A61K31/232; A61P1/04; A61P29/00 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 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2024年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2024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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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	JP 2021-054818 A (国立大学法人 岡山大学) 08.04.2021 (2021 - 04 - 08) [0003], [0005], [0056], 図4	1-8
X	JP 2015-522535 A (ソルテックス エヌエー エルエルシー) 06.08.2015 (2015 - 08 - 06) 特許請求の範囲, 実施例4, 図2, 図7	1-8
Y	JP 2015-163607 A (岩手県) 10.09.2015 (2015 - 09 - 10) [0026], 図5	1-8
Y	CAIONI Giulia et al., Inflammatory Bowel Disease: New Insights into the Interplay between Environmental Factors and PPAR γ , Int. J. Mol. Sci., 2021, 22, 985, pp.1-19, https://doi.org/10.3390/ijms22030985 第5頁1行目-第6頁21行目, Figure 1.	1-8
Y	HAYASHI Yuki et al., The Molecular Mechanisms of Intestinal Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease, Frontiers in Physiology, 2022, vol.13, Article 845078, pp.1-10, doi: 10.3389/fphys.2022.845078 第2頁右欄16行目-第3頁右欄33行目, FIGURE 1	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “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抵触するものではなく、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	20.09.2024	国際調査報告の発送日
名称及びあて先	日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 愛清 哲 4C 1967 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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
Y	DECARA Juan et al., Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Experimental Targeting for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, <i>Frontiers in Pharmacology</i> , 2020, vol.11, Article 730, pp.1-18, doi: 10.3389/fphar.2020.00730 Table 1	1-8
X	JP 2019-512473 A (ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア) 16.05.2019 (2019 - 05 - 16) 特許請求の範囲, 実施例1,5	11-14
A	AN Jung-Ung and OH Deok-Kun, Stabilization and improved activity of arachidonate 11S-lipoxygenase from proteobacterium <i>Myxococcus xanthus</i> , <i>Journal of Lipid Research</i> , 2018, DOI https://doi.org/10.1194/jlr.M088823 Abstract, TABLE 1	1-14
A	AN Jung-Ung et al., Biotransformation of polyunsaturated fatty acids to bioactive hepoxilins and trioxilins by microbial enzymes, <i>NATURE COMMUNICATIONS</i> , 2018, 9:128, pp.1-9, DOI: 10.1038/s41467-017-02543-8 Abstract, Fig.1	1-14
A	JP 2003-525880 A (ザ・プリガム・アンド・ウーマンズ・ホスピタル・インコーポレーテッド) 02.09.2003 (2003 - 09 - 02) 特許請求の範囲	1-14
A	JP 2022-542513 A (エボニック オペレーションズ ゲーエムベーハー) 04.10.2022 (2022 - 10 - 04) 特許請求の範囲, 実施例	1-14
A	WO 2006/106438 A2 (EVOLVA SA) 12.10.2006 (2006 - 10 - 12) 特許請求の範囲	1-14
A	CHHONKER Yashpal S et al., Simultaneous Quantitation of Lipid Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease Using LC-MS/MS, <i>Metabolites</i> , 2021, 11,106, pp.1-20, https://doi.org/10.3390/metabol11020106 Table 1-2, Figure 3	1-14

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(発明群1)請求項1-8において、「式(1):・・・で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、炎症性腸疾患を治療および/または予防するための組成物。」を含む発明。

(発明群2)請求項9-10, 13-14において、「リノール酸-11-リボキシゲナーゼ含む、炎症性腸疾患を処置および/または予防するための食品組成物。」を含む発明。

(発明群3)請求項11-14において、「*Acaryochloris marina*を含む、炎症性腸疾患を処置および/または予防するための食品組成物。」を含む発明。

(発明群4)請求項11-14において、「*Myxococcus xanthus*を含む、炎症性腸疾患を処置および/または予防するための食品組成物。」を含む発明。

請求項1-14は、「炎症性腸疾患を治療、処置および/または予防するための組成物」の発明という点で、共通の技術的特徴を有する。

しかしながら、下記文献4-6に示されるように、「炎症性腸疾患を治療、処置および/または予防するための組成物」は公知であるから、当該技術的特徴は、先行技術に対して貢献をもたらす特別な技術的特徴であるとはいえない。

したがって、「炎症性腸疾患を治療、処置および/または予防するための組成物」の発明のうち、「式(1):・・・で示される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する」という、共通の技術的特徴を有する発明である、請求項1-8に係る発明を、最初に記載された発明（発明群1）とする。

そして、発明群1の技術的特徴を有しない、請求項9-14に係る発明を、それぞれ上述の発明群2-4とする。

文献4: CAIONI Giulia et al., Inflammatory Bowel Disease: New Insights into the Interplay between Environmental Factors and PPAR γ , *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22, 985, pp.1-19, <https://doi.org/10.3390/ijms22030985>, 第5頁1行目-第6頁21行目, Figure 1

文献5: HAYASHI Yuki et al., The Molecular Mechanisms of Intestinal Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease, *Frontiers in Physiology*, 2022, vol.13, Article 845078, pp.1-10, doi: 10.3389/fphys.2022.845078, 第2頁右欄16行目-第3頁右欄33行目, FIGURE 1

文献6: DECARA Juan et al., Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Experimental Targeting for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, *Frontiers in Pharmacology*, 2020, vol.11, Article 730, pp.1-18, doi: 10.3389/fphar.2020.00730, Table 1

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/025989

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2021-054818 A	08.04.2021	(ファミリーなし)	
JP 2015-522535 A	06.08.2015	US 2015/0126602 A1 特許請求の範囲, 実施例4, 図2, 図7 WO 2013/170006 A2 CN 104684389 A	
JP 2015-163607 A	10.09.2015	(ファミリーなし)	
JP 2019-512473 A	16.05.2019	US 2018/0264053 A1 特許請求の範囲, 実施例1, 5 WO 2017/152137 A2 CN 109069558 A	
JP 2003-525880 A	02.09.2003	US 2002/0055538 A1 特許請求の範囲 WO 2001/060778 A2 EP 1762557 A2 CN 1469858 A	
JP 2022-542513 A	04.10.2022	US 2022/0265749 A1 特許請求の範囲, 実施例 WO 2021/019037 A1 CN 114144192 A KR 10-2022-0041871 A	
WO 2006/106438 A2	12.10.2006	(ファミリーなし)	