

(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
2012 年 12 月 6 日(06.12.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/165345 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 38/00 (2006.01) A61K 31/7016 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) A61K 35/20 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/063522
- (22) 国際出願日: 2012 年 5 月 25 日(25.05.2012)
- (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 2011-119095 2011 年 5 月 27 日(27.05.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社明治(Meiji Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1368908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中村 健太郎(NAKAMURA Kentaro) [JP/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP). 佐々木 一(SASAKI Hajime) [JP/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治研究本部内 Kanagawa (JP). 高橋 毅

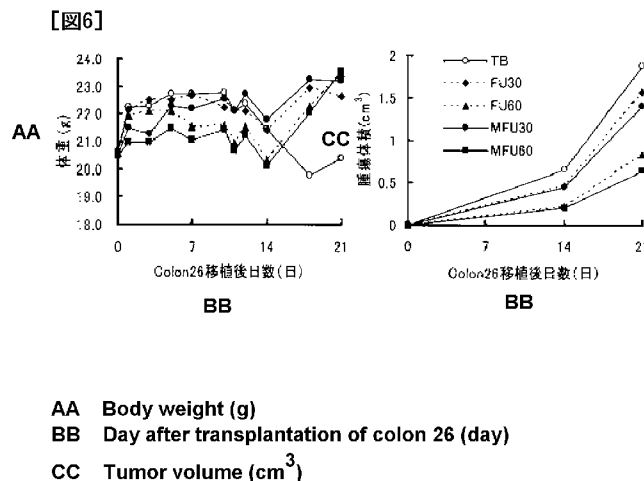
(TAKAHASHI Takeshi) [JP/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP). 紀 再思(JI Zaisi) [CN/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP). 山地 健人(YAMAJI Taketo) [JP/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP). 坪井 洋(TSUBOI Hiroshi) [JP/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP). 笹山 秋菜(SASAYAMA Akina) [JP/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 白洲 一新(SHIRASU Isshin); 〒2210052 神奈川県横浜市神奈川区栄町 1 6 - 1 アミティ横浜 7 1 3 号 Kanagawa (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT,

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING AND/OR AMELIORATING CANCER-RELATED IRREVERSIBLE METABOLISM DISORDERS

(54) 発明の名称: がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物



(57) Abstract: [Problem] To provide a composition for preventing and/or ameliorating cancer-related irreversible metabolism disorders. [Solution] The present inventors have made intensive studies. As a result, it is found that a composition comprising, as essential components, a whey protein hydrolysate, lecithin and an oil or fat containing oleic acid both of which have a lipid metabolism improving activity and palatinose which has an insulin saving effect has an effect of preventing and/or ameliorating cancer-related irreversible metabolism disorders. This finding leads to the accomplishment of the present invention. Specifically, in an *in vivo* test using a model transplanted with tumor cells, it is found that this composition has an effect of preventing and/or ameliorating the decrease in muscle mass and the like, which are symptoms of cancer-related irreversible metabolism disorders, without inhibiting the activities of an anti-cancer agent.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/165345 A1



QA, RO, RS, RU, RW, 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.

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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (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, 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,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

【課題】 本発明の課題は、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物を提供することである。【解決手段】 本発明者らは鋭意検討した結果、ホエイタンパク質加水分解物、脂質代謝改善作用を有するレシチンおよびオレイン酸を含有する油脂、ならびにインスリン節約効果を有するパラチノースを必須成分として含む組成物に、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善効果を見出し、本発明を完成させた。具体的には、腫瘍細胞移植モデルを用いた *in vivo* 試験において、本発明の組成物が抗がん剤の作用を阻害することなく、がんに伴う不可逆性の代謝障害の症状である筋肉量の減少等を予防及び／又は改善する効果を見出した。

明 細 書

発明の名称：

がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物

技術分野

[0001] 本発明は、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物に関する。

背景技術

[0002] がんは、日本人の死亡原因の第1位であり2006年度には約33万人が、がん で亡くなっている。現在、一生の内にがん と診断されるリスク（罹患リスク）は、2～3人に1人と言われており、2002年には約59万人が新たにがん と診断されている。

がん患者の多くは、栄養不良を引き起こしやすく、がん患者の60～80%に 栄養不良による体重減少が認められている。その原因として、がん病変による経口摂取不良、精神・神経的变化、外科的手術・化学療法・放射線治療、不適切な栄養管理、不可逆性の代謝障害等が知られている（非特許文献1）。がんによる不可逆性の代謝障害に陥ると、がんの進展に伴って、著しい代謝亢進が惹起される。そのため、十分な熱量を摂取しても、たんぱく崩壊等が進み、骨格筋・内臓たんぱくの減少や浮腫等が発生する。結果として、体重減少、制御不能の全身浮腫・腹水・胸水等がおこる（非特許文献2）。これらの原因として近年有力視されているのは、腫瘍が産生する蛋白質分解誘導因子(PIF)、腫瘍組織をとりまくマクロファージや末梢血の単球等が分泌する各種サイトカインである。がん に起因する体重減少等には、代謝の改善が必須であり、従来の栄養管理では体重等の改善および維持は困難と言われている。そこで近年、がん に起因する代謝障害、栄養不良状態の患者に対する栄養管理が重要視されている。

[0003] また、がん患者に抗がん剤を投与して化学療法や放射線療法を施すと、がん細胞と共に正常細胞もダメージを受ける。特に、細胞周期の回転が速い細

胞（消化器粘膜等）に与える影響が甚大である。消化器粘膜の損傷や、抗がん剤による消化管運動の異常・化学受容体への刺激が脳に伝達される等の要因により、悪心・嘔吐・食欲不振等の副作用が発生する（非特許文献3）。がん起因する代謝障害、栄養不良状態に陥ると、これらの副作用に耐えられず、治療を予定通りに完遂できないこともある。そのため、治療を奏功させるために栄養管理を行い、栄養状態を維持することが重要視されている。

[0004] がんによる不可逆性の代謝障害の改善法として、従来、ステロイド系抗炎症薬やプロゲステロン等のホルモン製剤が知られているが、有意な体重増加や筋肉量低下を防止には至らない。また、単にエネルギー消費量に即した熱量を強制的に摂取したとしても、がんによる不可逆性の代謝障害は改善されないことがわかっている。

[0005] がん患者の栄養管理に対する有用性が知られている流動食や栄養補助食品としては、分岐鎖アミノ酸、コエンザイムQ10、L-カルニチン、クエン酸、及び亜鉛を含有する組成物（特許文献1）、カゼイン蛋白、ホエー蛋白、TGFB β 及び遊離グルタミンを含有する組成物（特許文献2）、エイコサペンタエン酸およびフィトケミカルを含有する組成物（特許文献3）、ロイシンを全アミノ酸の重量に対して少なくとも約10から約35重量%含む組成物（特許文献4）、乳たん白質、大豆たん白質、及び脂質を含有し、乳たん白質／大豆たん白質の比率が1／2～4／1である組成物（特許文献5）等が知られている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特開2010-83850号公報
特許文献2：特表2007-508343号公報
特許文献3：特表2010-534697号公報
特許文献4：特表2006-503105号公報
特許文献5：特開2001-288107号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：浅桐公男ら、「がんの代謝異常と栄養障害」、Nutrition Care、2(4)、pp350-353(2009)

非特許文献2：東口高志ら、「終末期がん患者の栄養管理」、Nutrition Care、2(4)、pp394-401(2009)

非特許文献3：稲野利美ら、「がん治療の副作用と栄養管理」、Nutrition Care、2(4)、pp355-359(2009)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物を提供する事である。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは鋭意検討した結果、ホエイタンパク質加水分解物、脂質代謝改善作用を有するレシチンおよびオレイン酸を含有する油脂、ならびにインスリン節約効果を有するパラチノースを必須成分として含む組成物に、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善効果を見出し、本発明を完成させた。

[0010] 具体的には、腫瘍細胞移植モデルマウスを用いたin vivo試験において、本発明の組成物が、抗がん剤の作用を阻害することなく、がんに伴う不可逆性の代謝障害の症状である体重低下や筋肉量の低下等を予防及び／又は改善することを見出した。この結果から、本発明の組成物は、がん患者の栄養管理および代謝管理に有用であることを見出した。

[0011] すなわち、本発明は、

[1] タンパク質として乳タンパク質の加水分解物および発酵乳タンパク質、脂質としてオレイン酸を含有する油脂ならびに乳リン脂質及び／又は大豆レシチン、および糖質としてパラチノースを含む、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[2] 前記乳タンパク質が、カゼイン、乳タンパク質濃縮物(MPC)、ホエイタンパク質濃縮物(WPC)、ホエイタンパク質分離物(WPI)、 α -ラクトアル

ブミン、 β -ラクトグロブリンおよびラクトフェリンからなる群より選択される、前記[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[3] 前記乳タンパク質が、組成物100mLあたり0.9～3.0g含まれる、前記[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[4] 前記発酵乳タンパク質が、発酵乳よりホエイを減少させた組成物に由来する、前記[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[5] 発酵乳タンパク質がフレッシュチーズに由来する、前記[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[6] フレッシュチーズがクワルクである、請求項5記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[7] 前記発酵乳タンパク質が、組成物100mLあたり2～6g含まれる、前記[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[8] 前記乳タンパク質の加水分解物が、ホエイタンパク質分離物(WPI)をバシラス・リシェニフォルムス(*Bacillus licheniformis*)由来のアルカラゼで加水分解およびブタ膵臓由来のトリプシンで加水分解して得られうる、前記[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[9] 前記乳タンパク質の加水分解物が、分画分子量10,000の限外濾過膜でさらに処理して得られる透過画分(パーミエイト)である、前記[8]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[10] 前記パラチノースが、組成物100mLあたり4～15g含まれる、前記[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、

[11] 前記脂質中、オレイン酸が全脂肪酸組成の30%以上含まれる、前記

[1]記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物、からなる。

発明の効果

[0012] 本発明の組成物は、がんに伴う不可逆性の代謝障害を予防及び／又は改善することができる。例えば、がん患者の筋肉量低下を予防及び／又は改善して、がん患者のQOLを高めることができる。また、本発明の組成物は安全に摂取できるので、長期療養における栄養管理に適している。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]試験例 1 における、試験期間中の体重、および腫瘍容積の推移および解剖時(Colon26細胞移植後21日目)の腫瘍重量、脂肪量、筋肉量、空体量を示す。

[図2]試験例 1 における、血漿中のPGE2、IL-6濃度を示す。

[図3]試験例 1 における、全血中の白血球数、白血球分画を示す。

[図4]解剖時(Colon26細胞移植後21日目)の体重、腫瘍重量、除腫瘍重量、脂肪量、筋肉量(長指伸筋)、空体量を示す。

[図5]実施例 1 における、血漿中のPGE2、IL-6濃度を示す。

[図6]実施例 1 における、試験期間中の体重、および腫瘍容積の推移を示す。

[図7]実施例 1 における、全血中の白血球数、白血球分画を示す。図中、WBCは白血球、NEUTは好中球、LYMPHはリンパ球、MONOは単球を意味する。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明を詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施態様に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更できるものである。

[0015] 1. タンパク質

1-1 乳タンパク質加水分解物

原料タンパク質として、カゼイン、ホエイタンパク質(ホエイタンパク質濃縮物(WPC)、ホエイタンパク質分離物(WPI)、 α -ラクトアルブミン(α -La)、 β -ラクトグロブリン(β -Lg))、乳タンパク質濃縮物(MPC、総乳タンパク質=TMPともいう)等を用いることができる。

- [0016] ホエイタンパク質の加水分解を例にとると、通常、該タンパク質の加水分解に用いる酵素は、ペプシン、トリプシンおよびキモトリプシンであるが、植物起源のパパイン、バクテリアや菌類由来のプロテアーゼを用いた研究報告(Food Technol., 48: 68-71, 1994; Trends Food Sci. Technol., 7: 120-125, 1996; Food Proteins and Their Applications, pp. 443-472, 1997)もある。ホエイタンパク質を加水分解する酵素活性は大きく変動する。ペプシンは α -Laおよび変性した α -Laを分解するが、未変性の(native) β -Lgを分解しない(Neth. Milk dairy J., 47: 15-22, 1993)。トリプシンは α -Laをゆっくり加水分解するが β -Lgはほとんど未分解のままである(Neth. Milk dairy J., 45: 225-240, 1991)。キモトリプシンは α -Laを速く分解するが、 β -Lgはゆっくり分解される。パパインはウシ血清アルブミン(BSA)および β -Lgを加水分解したが、 α -Laは抵抗性があった(Int. Dairy Journal 6: 13-31, 1996a)。しかしながら、Caを結合していない α -Laは酸性のpHでパパインにより完全に分解された(J. Dairy Sci., 76: 311-320, 1993)。
- [0017] 乳タンパク質の酵素分解をコントロールして該タンパク質を修飾することにより、広範囲のpHおよびプロセッシング条件にわたって、該タンパク質の機能的特性を変更することができる(Enzyme and Chemical Modification of proteins in Food proteins and their Applications, pp. 393-423, 1997, Marcel Dekker, Inc., New York, 1997; Food Technol., 48: 68-71, 1994)。
- [0018] ペプチド結合の加水分解は、荷電基の数および疎水性の増加、低分子量化、および分子の立体配置の修飾をもたらす(J. Dairy Sci., 76: 311-320, 1993)。機能的特性の変化は大きく加水分解度に依存する。ホエイタンパク質の機能性に共通してみられる最も大きな変化は溶解性の増加と粘度の低下である。加水分解度が高い場合、しばしば、加水分解物は加熱しても沈澱せず、pH 3.5~4.0で溶解性が高い。加水分解物は、また、無処置の(intact)タンパク質よりもはるかに粘度が低い。この差異はとくにタンパク質濃度が高い場合に顕著である。その他の影響は、ゲル特性の変化、熱安定性を高める、乳

化および起泡性の増強、乳化および泡の安定性の低下である(Int. Dairy journal, 6: 13-31, 1996a ; Dairy Chemistry 4, pp. 347-376, 1989 ; J. Dairy Sci., 79: 782-790, 1996)。

[0019] 乳タンパク質から派生するさまざまな生理活性オリゴペプチドが知られている(吉川正明「ミルクの先端機能」吉川正明ら編, p 188-195, 弘学出版, 1998 ; 大谷元「ミルクの先端機能」吉川正明ら編, p 97-99, 弘学出版, 1998 ; 大谷元、Milk Science 47: 183, 1998 ; Trends in Food Science and Technology, 9: 307-319, 1998)。

例えば、乳タンパク質加水分解物は、in vivoにおけるLPS誘導性TNF- α およびIL-6産生を抑制する作用を有することが見出されている(WO2004/047566公報)。乳タンパク質から派生するペプチドのサイトカイン産生に対する影響に関しては、ウシカゼイン由来のペプチドが、ネズミ骨髄マクロファージからのLPS誘導性TNF- α およびIL-6産生を増加させるという報告(J. Sci. Food Agric., 81: 300-304, 2000)やプロバイオティック(probiotic)乳酸菌による発酵乳の上清中に、LPS刺激によるIL-6産生を誘導するペプチドが存在するという報告(Milchwissenschaft, 57(2): 66-70, 2002)がある。

[0020] 一方、乳タンパク質加水分解物については、上記に例示した文献に加えて数多くの特許(公開特許および特許)が存在する。例えば、カゼインとホエイタンパク質を別々に加水分解し、疎水性部分を吸着・除去した後、両者を所定割合で混合する特許(日本特許第2,986,764号)、ホエイタンパク質をバチルス属由来のプロテアーゼと放線菌由来のプロテアーゼによって加水分解した後、酵素と不溶性の加水分解物を除去する特許(日本特許第3,222,638号)、 β -ラクトグロブリンを酵素で分解して得られる分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸のモル比が10重量%以上、芳香族アミノ酸が2.0重量%未満、平均分子量が数百~数千のペプチド混合物の特許(日本特許第3,183,945号)、ホエイタンパク質中の β -ラクトグロブリンを選択的に酵素分解する特許(日本特許第2,794,305号)、あるいはホエイタンパク質をバシラス・リシェニフォルムス(*B. licheniformis*)由来のプロテアーゼ及び/又は枯草菌(*B. subtilis*)

）由来のプロテアーゼにより、非-pH-スタット法により、15～30%の加水分解度（DE）まで加水分解し、カットオフ値10,000を超える限外濾過膜の透過液を得る特許（日本特許第3,167,723号）等をあげることができ、本発明の乳タンパク質加水分解物はこれらの特許以外の特許や公開特許を包含する。

[0021] ホエイタンパク質加水分解物の調製方法の例としては、下記（１）～（５）の工程からなる調製方法を挙げることができる。

（１）乾燥物として約90%のタンパク質含量のホエイタンパク質分離物（WPI、ダビスコ社）を、8%（w/v）のタンパク質含有量で蒸留水に溶解した。（２）溶液は85℃2分間の加熱処理しタンパク質を変性させた。この加熱後の溶液のpHは約7.5であった。（３）加水分解は、アルカラーゼ2.4L（酵素、ノボザイムス社）を基質に対して2.0%の濃度で添加し3時間55℃で反応させた。（４）次に、豚由来のトリプシンである PTN 6.0S（ノボザイムズジャパン）を基質に対して3.0%の濃度で添加し3時間55℃で反応させた。全加水分解時間は6時間であった。反応終了時のpHは約7.0であった。（５）ホエイタンパク質加水分解物は、遠心処理（20,000×g、10分）後、分画分子量10,000のUF膜処理（ミリポア社ウルトラフリー-MC）を行った。

[0022] 最適化のための5つのパラメーターとして、例えば、予備加熱、酵素と基質の比（E/S）、pH、加水分解温度、および加水分解時間をとる。

予備加熱：65～90℃

E/S：0.01～0.2

pH：2～10

加水分解温度：30～65℃

加水分解時間：3～20時間未満

[0023] 使用酵素としては、例えば、ノボノルディスク社の以下のものがあげられる。

１）エンド型プロテアーゼ

バシラス・リシェニフォルムス由来：アルカラーゼ（Alcalase）

B. レントウス（B. lentus）由来：エスペラーゼ

枯草菌由来：ニュートラーゼ (Neutrase)

バクテリア由来：プロタメックス

豚膵臓由来：PTN (トリプシン)

2) エキソ型プロテアーゼ

アスペルギルス・オリゼ (*Aspergillus oryzae*) 由来：フレーバーザイム

豚あるいはウシ内臓由来：カルボキシペプチダーゼ

[0024] 上記酵素の他に、動物由来のパンクレアチン、ペプシン、植物由来のパパイン、ブロメライン、微生物由来（例えば、乳酸菌、酵母、カビ、放線菌等）のエンドプロテアーゼおよびエキソプロテアーゼ、これらの粗精製物、菌体破碎物等を例示することができる。また、酵素の組み合わせとしては、バシラス・リシェニフォルムス由来のアルカラーゼと豚膵臓由来のPTN (トリプシン) の組み合わせがよく用いられる。

[0025] 本発明のタンパク質加水分解物は、タンパク質の酵素加水分解物そのもの、さらに限外濾過膜処理した後の保持液、あるいは透過液（パーミエイト）、さらに同様の活性を有する市販の乳タンパク質の加水分解物を包含する。例えば、分画分子量10,000の限外濾過膜の保持液を発明のタンパク質加水分解物として用いることができる。

[0026] 乳タンパク質加水分解物の配合量は、他の成分（発酵乳タンパク質、オレイン酸を含有する油脂、乳リン脂質、大豆レシチン、パラチノース等）の含量、がん患者の病態、症状、年齢、体重、用途等によって適宜調整することができる。あえて挙げるなら、乳タンパク質加水分解物の配合量として、組成物100mL当たり0.9～3.0g、好ましくは1.0～2.5g、より好ましくは1.2～2.0gを例示することができるが、この例に限定されない。

[0027] 1-2 発酵乳タンパク質

本発明において、発酵乳タンパク質の原料に、ヨーグルト、チーズ（ナチュラルチーズ、フレッシュチーズ）、チーズ様食品、乳の乳酸菌及び／又はビフィズス菌発酵物等の発酵乳を用いることができる。

ヨーグルトは、アミノ酸スコアが100で、発酵によりタンパク質の消化吸収

性が高められており栄養価が高い。本発明で使用する発酵乳タンパク質の例として、ヨーグルトから水分（ホエイ）を減少させたもの（例えば、日本特許第3,179,555号）をあげることができる。

一方、フレッシュチーズはカッテージ、クワルク、ストリング、ヌーシャテル、クリームチーズ、モツァレラ、リコッタ、マスカルポーネなど多くの種類があるが、原料としてクワルクを好適に使用することができる。クワルクの製造方法は公知（例えば、特開平6-228013）である。

[0028] 発酵乳タンパク質の配合量は、他の成分（乳タンパク質加水分解物、オレイン酸を含有する油脂含有油脂、乳リン脂質、大豆レシチン、パラチノース等）の含量、がん患者の病態、症状、年齢、体重、用途等によって適宜調整することができる。あえて挙げるなら、発酵乳タンパク質の配合量として、タンパク質に換算して組成物100mL当たり2～6g好ましくは2.5～4.5gを例示することができるが、この例に限定されない。

[0029] 2. 脂質

2-1 リン脂質

リン脂質として乳リン脂質と大豆由来レシチンあるいは卵黄レシチンの組み合わせを用いる。乳リン脂質単独でもよい。レシチンという用語は、生化学、医学、薬学などの分野ではホスファチジルコリンだけに使用しているが、商業的あるいは工業的には、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸および他のリン脂質の混合物の総称として使われている。食品添加物公定書第7版（1999）では、レシチンは、「油糧種子又は動物原料から得られたもので、その主成分は、リン脂質である」、と定義されている。

[0030] 乳リン脂質

乳リン脂質は、スフィンゴミエリン(SM)、ホスファチジルコリン(PC)、ホスファチジルエタノールアミン(PE)、ホスファチジルイノシトール(PI)、ホスファチジルセリン(PS)、リゾホスファチジルコリン(LPC)からなり、乳脂肪球皮膜(MFGM)のみに局在している。

[0031] 乳リン脂質の特徴は、表1に示すように、大豆レシチンには含まれないSMを多量に含むことである。乳リン脂質はラットに投与した場合、大豆レシチンに比較して脳および肝臓内のDHA含量を高めること、また、大豆レシチンあるいは卵黄レシチンに比較して高脂血症や脂肪肝の改善に有効であること、が知られている。また、SMがコレステロールの生合成に関与しているHMG-CoAリダクターゼ活性を調節すること、コレステロールの腸管での吸収の調節に関与していることなど、SMがコレステロール代謝に関与していることが知られている。これらのことから、SMがPCやPEの脂質代謝改善効果をさらに高めていると考えられる（佐々木一、Milk Science 51(2): 93-94, 2002）

[0032] [表1]

リン脂質成分	重量 %
スフィンゴミエリン	22
ホスファチジルコリン	36
ホスファチジルエタノールアミン	27
ホスファチジルイノシトール	11
ホスファチジルセリン	4
リゾホスファチジルコリン	2

[0033] 大豆レシチン

大豆レシチンは天然の食品添加物として、食品分野で広く使われる一方、ポリエノホスファチジルコリンは医薬品（適応：慢性肝疾患における肝機能の改善、脂肪肝、高脂質血症）としても使われている。大豆レシチンの生理作用として、（１）生体膜の形態と機能の調整、（２）肺機能改善、（３）動脈硬化症の改善、（４）脂質代謝の改善、（５）肝臓脂質代謝の改善および（６）神経機能の改善・向上、があげられている（食品と開発, Vol. 29(3): 18-21, 1994）。

[0034] いわゆる「天然系」の一連のリン脂質製品に関しては、通常、製品中のPC含量によって序列されている。リン脂質の用途に応じてグレートアップした各種のリン脂質が製造されている。大豆レシチンの精製、分画による主なPC含量の違いにより、大豆レシチン製品は便宜的に表2のように分類されてい

る（藤川琢馬、油化学第40巻(10), pp.951-p58, 1991）。

[0035] [表2]

種類	PC 含量(%)
ベーストレシチン	15 ~ 20
精製レシチン	20 ~ 25
抽出レシチン	30 ~ 40
PC 濃縮レシチン	45 ~ 60
PC 高純度レシチン	75 ~ 95
リン脂質種(PC、PE、PS、PG など)	各 98 %以上

[0036] 乳リン脂質と大豆レシチンはそれぞれ単独でもよく、また組み合わせてもよい。乳リン脂質及び／又は大豆レシチンの配合量は、他の成分（乳タンパク質加水分解物、発酵乳タンパク質、オレイン酸を含有する油脂、パラチノース等）の含量、がん患者の病態、症状、年齢、体重、用途等によって適宜調整することができる。あえて挙げるなら、乳リン脂質及び／又は大豆レシチンの配合量として、組成物100mL当たり合計0.01~0.5g、0.05~0.5 g、0.1~0.5 g、0.2~0.3 gを例示することができるが、この例に限定されない。

[0037] 2-2 その他の脂質

本発明において、脂質としてオレイン酸を含有する油脂を使用することができる。厚生省（厚生労働省）は、飽和脂肪酸（SFA：パルミチン酸、ステアリン酸等）：一価不飽和脂肪酸（MUFA：オレイン酸等）：多価不飽和脂肪酸（PUFA：リノール酸、リノレン酸等）の望ましい摂取比率を従来の1：1.5：1から3：4：3となるよう、また、n-6系脂肪酸：n-3系脂肪酸の比率が4：1となるよう勧告している。わが国において、MUFAの摂取比を1.5倍まで高めた食生活の実施は難しいということが理由の一つである。そこで、脂質の脂肪酸組成中一価不飽和脂肪酸（MUFA）の含量を高めることが考えられる。そのために一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸を本発明の組成物に含有せしめることができる。オレイン酸を多く含む脂質源としては、例えば、高オレイン酸のハイオレイックヒマワリ油、ナタネ油、オリーブ油、高オレイン酸ベニバナ油、大豆油、コーン油、パーム油などが挙げられる。またオレイン酸を含む脂質源として栄養調製油脂（日本油脂(株)）が挙げられる。ヒマワリ油、ナ

タネ油、オリーブ油、およびオリーブ油との混合物も用いることができる。

[0038] オレイン酸の配合量は、他の成分（乳タンパク質加水分解物、発酵乳タンパク質、乳リン脂質、大豆レシチン、パラチノース等）の含量、がん患者の病態、症状、年齢、体重、用途等によって適宜調整することができる。あえて挙げるなら、オレイン酸の配合量として、本発明の組成物の脂肪酸組成中25%以上、好ましくは30%以上、より好ましくは30~60%を例示することができるが、この例に限定されない。さらに、DHA、EPA、アラキドン酸等の多価不飽和脂肪酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等の中鎖脂肪酸を加えて、飽和脂肪酸：一価不飽和脂肪酸：多価不飽和脂肪酸の比率を3：4：3に近くなるように調整することができる。

[0039] 3. 糖質および食物繊維

糖質としては、主にパラチノースを使用することができる。その他の糖質としては、糖アルコール（ソルビトール、キシリトール、マルチトールなど）、ハチミツ、グラニュー糖、ブドウ糖、果糖、転化糖などがあげられる。

[0040] パラチノースは、ブドウ糖と果糖が1分子ずつ $\alpha-1, 6$ 結合した二糖類で、ショ糖の構造異性体であり、 $6-O-(\alpha-D-Glucopyranosyl)-D-fructose$ あるいはイソマルツロース、イソマルチュロース、ともいう。分子量342.297、Cas. No.13718-94-0で、甘味料などに用いられている。蜂蜜やサトウキビなどに非常に少量含まれている。また、スクロースにプロタミノバクター・ルブラム (*Protaminobacter rubrum*) 起源の α -グルコシルトランスフェラーゼなどを作用させて、 $\alpha-1, 2$ 結合を $\alpha-1, 6$ 結合に転移させて製造することもできる。パラチノースの甘味はスクロースに似ているが、甘味度はスクロースの約半分である。経口的に摂取されたパラチノースは、消化管内でイソマルターゼによって分解を受け、ショ糖と同様にグルコースとフルクトースに消化されて吸収される（合田敏尚ら、日本栄養・食糧学会誌, Vol. 36(3): 169-173, 1983) 他にイソマルターゼで消化を受けるイソマルトース、パノース、イソマルトリオース等はパラチノースの消化と競合するため、パラチノースの摂取によって消化吸

収が抑制されると言われている（日本栄養・食糧学会誌、36(3)、pp. 169-173 (1983)）。カロリーは4kcal/gである。パラチノースの分解速度はショ糖の約1/5であり、そのために血糖値および血中インスリン濃度の急激な上昇が抑えられる。本発明において、パラチノースは、パラチノースシロップ、還元パラチノースあるいはパラチノース水飴などを含む。パラチノース水飴は、パラチノースの脱水縮合によって生じる四糖、六糖、八糖等のオリゴ糖を主成分とする水飴状の液状物である。

[0041] パラチノースの配合量は、他の成分（乳タンパク質加水分解物、発酵乳タンパク質、オレイン酸を含有する油脂、乳リン脂質、大豆レシチン等）の含量、がん患者の病態、症状、年齢、体重、用途等によって適宜調整することができる。あえて挙げるなら、パラチノースの配合量として、組成物100mL当たり4~15g好ましくは5~10g、さらに好ましくは5~8g、さらに好ましくは5~7g、さらに好ましくは5~6gを例示することができるが、この例に限定されない。

[0042] 本発明の組成物は、適当にタンパク質、脂質、糖質を加えることにより、その熱量を調節することができる。本発明の組成物の熱量は、組成物100mLあたり50~150 kcal、好ましくは、80~120 kcalである。

また、本発明の組成物における、タンパク質、脂質および糖質の組成物全体に対するエネルギー比率は、第六次改定日本人の栄養所要量にほぼ準ずるが、タンパク質15~25%、脂質20~30%、糖質45~65 %を例示することができるが、この範囲に限定されない。

[0043] 本発明の組成物は、食物繊維を含むこともできる。食物繊維は水溶性食物繊維および不溶性食物繊維に分けられる。水溶性食物繊維として、難消化性オリゴ糖のラクツロース、ラクチトール、あるいはラフィノースを用いることができる。難消化性オリゴ糖の生理機能としては、未消化物のまま大腸に到達し、腸内ビフィズス菌の活性化および増殖に寄与し、腸内環境の改善すなわち整腸効果を有することが知られている。その他の水溶性食物繊維の候補として、脂質代謝改善作用（コレステロールや中性脂肪の低下）を有する

ペクチン（プロトペクチン、ペクチニン酸、ペクチン酸）、グアーガム・酵素分解物、タマリンドシードガムなどがあげられる。グアーガム分解物には血糖値上昇抑制作用およびインスリン節約効果もみられる（大和谷一彦ら、日本栄養・食糧学会誌，46：199，1993）。さらに、水溶性食物繊維の候補として、高分子水溶性食物繊維では、こんにゃくグルコマンナン、アルギン酸、低分子アルギン酸、サイリウム、アラビアガム、海藻多糖類（セルロース、リグニン様物質、寒天、カラギーナン、アルギン酸、フコダイン、ラミナリン）、微生物ガム（ウエランガム、カードラン、キサンタンガム、ジェランガム、デキストラン、プルラン、ラムザンガム）、その他のガム（種子由来のローカストビーンガム、タマリンドガム、タラガム、樹液由来のカラヤガム、トラガントガム）など、低分子水溶性食物繊維のポリデキストロース、難消化性デキストリン、マルチトールなどがあげられる。

[0044] 不溶性食物繊維は、大腸での不消化物のカサを増やし、通過時間を短縮する。その結果排便回数が増し、便量の増加をもたらす。不溶性食物繊維の候補として、セルロース、ヘミセルロース、リグニン、キチン、キトサン、大豆食物繊維、小麦ふすま、パインファイバー、コーンファイバー、ビートファイバーなどがあげられる。

[0045] 本発明の組成物は、前記のタンパク質、脂質、糖質、食物繊維の他に、水、タンパク質、糖質、脂質、ビタミン類、ミネラル類、有機酸、有機塩基、果汁、フレーバー類、乳化剤、増粘剤、安定化剤等を使用することができる。タンパク質としては、例えば全脂粉乳、脱脂粉乳、部分脱脂粉乳、カゼイン、ホエイ粉、ホエイタンパク質、ホエイタンパク質濃縮物、ホエイタンパク質分離物、ホエイタンパク質加水分解物、 α -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、 β -ラクトグロブリン、 α -ラクトアルブミン、ラクトフェリン、大豆タンパク質、鶏卵タンパク質、肉タンパク質等の動植物性タンパク質、これらの分解物；バター、乳清ミネラル、クリーム、ホエイ、非タンパク態窒素、シアル酸、リン脂質、乳糖等の各種乳由来成分などが挙げられる。カゼインホスホペプチド、リジン等のペプチドやアミノ酸を含んでいて

もよい。糖質としては、例えば、糖類、加工澱粉（テキストリンのほか、可溶性澱粉、ブリティッシュスターチ、酸化澱粉、澱粉エステル、澱粉エーテル等）、食物繊維などが挙げられる。脂質としては、例えば、ラード、魚油等、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の動物性油脂；パーム油、サフラワー油、コーン油、ナタネ油、ヤシ油、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の植物性油脂などが挙げられる。ビタミン類としては、例えば、ビタミンA、カロチン類、ビタミンB群、ビタミンC、ビタミンD群、ビタミンE、ビタミンK群、ビタミンP、ビタミンQ、ナイアシン、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、イノシトール、コリン、葉酸などが挙げられ、ミネラル類としては、例えば、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、銅、鉄、マンガン、亜鉛、セレンなどが挙げられる。有機酸としては、例えば、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、エリソルビン酸などが挙げられる。また、便臭低減効果のある素材（例えば、シャンピニオンエキスを5mg～500mg(0.005%～0.5%)）、カロチノイド製剤（例えば、 α -カロチン、 β -カロチン、リコピン、ルテインなどを含む製剤を10 μ g～200 μ g (0.0001%～0.0002%)）、抗酸化剤（カテキン、ポリフェノールなど）を含ませることもできる。これらの成分は、2種以上を組み合わせ使用することができ、合成品及び／又はこれらを多く含む食品を用いてもよい。食品の形態としては、固体でも液体でもかまわない。またゲル状などであってもよい。

[0046] 本発明の組成物の製造は、当業界公知の方法で実施できる。前記原材料を一部または全てを調合した後に、必要に応じて均質化を行う。均質化とは、調合した各成分を十分混合することにより均質にし、また、脂肪球や他成分の粗大粒子を機械的に微細化して脂肪等の浮上・凝集を防止するとともに、組成物を均一な乳化状態にすることをいう。

[0047] 本発明の組成物の製造においては加熱処理又は加熱殺菌を行う。加熱殺菌条件は、一般的な食品の殺菌条件を用いることができ、慣用の装置を用いて加熱殺菌を行うことができる。例えば、62～65℃×30分、72℃以上×15秒以上、72℃以上×15分以上若しくは120～150℃×1～5秒の殺菌、または121～12

4℃×5～20分、105～140℃の滅菌、レトルト（加圧加熱）殺菌、高圧蒸気滅菌等を使用することができるが、これらの例に限定されない。加熱殺菌は、好ましくは加圧下で行うことができる。

また、液状の組成物を予め加熱滅菌した後、無菌的に容器に充填する方法（例えば、UHT滅菌法とアセプティック包装法を併用した方法）、液状の組成物を容器に充填した後、容器とともに加熱滅菌する方法（例えば、オートクレーブ法）、缶容器や流動食や経口・経管栄養に用いる各種容器（いわゆるソフトバッグ、栄養バック等）に充填しレトルト殺菌を行う方法、缶容器や流動食や経口・経管栄養に用いる各種容器（いわゆるソフトバッグ、栄養バック等）に充填しレトルト殺菌した後に約140～145℃で約5～8秒間加熱殺菌後、冷却し、無菌充填を行う方法を例示することができる。

[0048] 本発明の組成物は、食品タイプとして、がん患者の栄養管理に用いることができる。とくに、がんに伴う不可逆性の代謝障害の栄養管理に有用である。本発明の組成物は、例えば流動食や経口・経管栄養、飲料、ゲル状食品等として、がん患者の栄養管理に用いることができる。

[0049] 本発明の組成物の浸透圧は約300～1000mOsm/L、例えば約300～750mOsm/Lの浸透圧を例示することができる。室温で測定する場合、組成物の粘度は、約5～40 cp（1cp = 0.001Pa・s）、好ましくは20 cp未満を例示することができる。

[0050] がんによる不可逆性の代謝障害に陥ると、がんの進展に伴って、著しい代謝亢進が惹起される。例えば、腫瘍での糖の取り込み、肝臓・末梢組織でのインスリン抵抗性、肝臓での糖新生・TCAサイクル、糖の生成分解、脂肪組織での脂肪分解、脂肪酸・グリセリンの生成分解、筋肉組織でのたんぱく分解、体たんぱくの生成分解、エネルギー消費等が亢進する一方で、脂肪組織での脂肪酸取り込み等が減少する。そのため、十分な熱量を摂取しても、たんぱく崩壊等が進み、骨格筋・内臓たんぱくの減少や浮腫等が発生する。結果として、体重減少、制御不能の全身浮腫・腹水・胸水等がおこる（非特許文献2）。これらの原因として近年有力視されているのは、腫瘍が産生する蛋

白質分解誘導因子(PIF)、腫瘍組織をとりまくマクロファージや末梢血の単球等が分泌する各種サイトカイン(TNF、IFN- γ 、IL-1、IL-6、白血病阻害因子(LIF))である。がん起因する体重減少等には、代謝の改善が必須であり、従来の栄養管理では体重等の改善および維持は困難と言われている。そこで近年、がん起因する代謝障害、栄養不良状態の患者に対する栄養管理が重要視されている。

[0051] また、がん患者に抗がん剤を投与して化学療法や放射線療法を施すと、がん細胞と共に正常細胞もダメージを受ける。特に、細胞周期の回転が速い細胞(白血球、血小板、消化器粘膜、毛根等)に与える影響が甚大である。消化器粘膜の損傷や、抗がん剤による消化管運動の異常・化学受容体への刺激が脳に伝達される等の要因により、悪心・嘔吐・食欲不振等の副作用が発生する(非特許文献3)。がん起因する代謝障害、栄養不良状態に陥ると、これらの副作用に耐えられず、治療を予定通りに完遂できないこともある。そのため、治療を奏功させるために栄養管理を行い、栄養状態を維持することが重要視されている。

[0052] がんによる不可逆性の代謝障害の改善法として、従来、ステロイド系抗炎症薬やプロゲステロン等のホルモン製剤が知られているが、有意な体重増加や筋肉量低下を防止には至らない。また、単にエネルギー消費量に即した熱量を強制的に摂取したとしても、がんによる不可逆性の代謝障害は改善されないことがわかっている。

[0053] 本発明のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善効果のための組成物は、腫瘍細胞移植モデルマウスを用いたin vivo試験において、抗がん剤の作用を阻害することなく、がんに伴う不可逆性の代謝障害の症状である体重低下や筋肉量の低下等を予防及び／又は改善することが確認された。

従って、本発明の組成物は、がん患者の栄養管理および代謝管理に有用である。

[0054] 本発明の組成物の医薬品または飲食品における一日当たりの摂取量はがん

患者の病態、年齢、症状、体重、用途、および組成物が栄養の唯一のものであるかなどによって異なるため、特に限定されない。あえて挙げるなら、600～1600mL、好ましくは800～1200mLを例示することができる。また、摂取量は、患者の担当医により決定することもできる。

また、従来知られるがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善効果を有する医薬品や食品と併用して用いてもよい。具体的には、 ω -3 脂肪酸等を挙げるができるが、これらの例に限定されない。

[0055] 本発明の組成物は医薬品又は飲食品いずれの形態でも利用することができる。例えば、医薬品として直接投与することにより、又は特定保健用食品等の特別用途食品、栄養機能食品、栄養補助食品、流動食やサプリメントとして直接摂取することにより、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善することが期待される。また、液状、ペースト状、固形、粉末等の形態を問わず、各種食品（牛乳、清涼飲料、発酵乳、ヨーグルト、チーズ、パン、ビスケット、クラッカー、ピッツァクラスト、調製粉乳、流動食、病者用食品、栄養食品、冷凍食品、加工食品その他の市販食品等）に添加し、これを摂取してもよい。また、組成物の使用形態が粉末の場合、均質化物は例えば噴霧乾燥、凍結乾燥等の手段を用いることにより製造することができる。

[0056] 本発明の組成物を医薬品又はサプリメントとして使用する場合には、種々の形態で投与することができる。その形態として、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主剤に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる、既知の製剤化のための補助剤を用いて製剤化することができる。また、適当量のカルシウムを含んでいてもよい。さらに適当量のビタミン、ミネラル、有機酸、糖類、アミノ酸、ペプチド類などを添加してもよい。

[0057] 以下、本発明に関して実施例を挙げて説明するが、本発明は、これにより

限定されるものではない。

[0058] [試験例 1]

[0059] [癌細胞移植モデル動物を用いた予備検討]

(動物実験)

6週齢雄性CDF1マウスを、1週間馴化の後に、体重を指標に対照群、および癌細胞移植群に群分けした(N=8)。癌細胞移植群は、Colon26細胞株(マウスの結腸癌細胞株、財団法人癌研究会)を 1×10^6 cell、各個体の脇の皮下に移植した。Colon26細胞移植後から21日間飼育後、解剖および採血を行い、体重、腫瘍重量、除腫瘍重量、脂肪量(精巣周囲脂肪)、筋肉量(長指伸筋)、空体量、血漿中の各種マーカー(プロスタグランジンE2(PGE2)、インターロイキン-6(IL-6))、白血球数、白血球分画を測定した。

Colon26細胞移植後から剖検までは、動物用精製飼料AIN-93M自由摂取させた。また、Colon26細胞移植後から剖検の期間中の体重を測定した。

なお、AIN-93Mは、米国国立栄養研究所(American Institute of Nutrition)から1993年に発表されたマウス・ラット用の栄養研究のための標準精製飼料組成である。

[0060] (測定)

- ・腫瘍重量：マウスを屠殺後、腫瘍を摘出し、腫瘍の重量を測定した。
- ・除腫瘍重量：マウスを屠殺後、腫瘍を摘出した後の体重を測定した。
- ・脂肪量(精巣周囲脂肪)：精巣周囲脂肪を摘出し、重量を測定した。
- ・筋肉量(長指伸筋)：長指伸筋を摘出し、重量を測定した。
- ・空体量：マウスを屠殺後、各種臓器(肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、小腸、大腸、盲腸、内臓脂肪、精巣、肺)を摘出した後の体重を測定した。
- ・腫瘍体積：腫瘍の長径(a)と短径(b)を測定し、 $a \times b^2 / 2$ を体積(cm^3)として算出した。

[0061] (結果)

図1に、試験期間中の体重、および腫瘍容積の推移および解剖時(Colon26細胞移植後21日目)の腫瘍重量、脂肪量、筋肉量、空体量を示す。表3に、解

剖時(Colon26細胞移植後21日目)の腫瘍重量、除腫瘍重量を示す。図2に、血漿中のIL-6、PGE2濃度を示す。図3に、全血中の白血球数、白血球分画を示す。

[0062] [表3]

	対照群	癌細胞移植群
体重(day 21)	28.1 ± 2.5	20.9 ± 1.3†
摂餌量(g/day)	4.6 ± 0.3	3.7 ± 0.2†
腫瘍重量(g)	0.0 ± 0.0	1.9 ± 0.4
除腫瘍体重(g)	28.1 ± 2.5	19.1 ± 1.2†

†: $p < 0.01$ vs 対照群, Dunnett or Steel test

[0063] 癌細胞移植群では、試験途中より体重の減少が観察され、解剖時には対照群よりも有意に体重が減少した。また、癌細胞移植群では、体重の減少と同様、除腫瘍重量も有意に減少した。

脂肪量については、癌細胞移植群で対照群に対し有意に減少した。また、癌細胞移植群では、筋肉量の有意な減少が見られた。空体についても、癌細胞移植群で顕著な減少が観察された。

血漿中のIL-6濃度およびPGE2濃度については、癌細胞移植群では、有意なIL-6値およびPGE2値の上昇が認められた。

好中球数は癌細胞移植群で有意に増加し、リンパ球数は逆に減少した。また、白血球の割合に関しても同様に、癌細胞移植群で、白血球中の好中球の割合が有意に増加し、リンパ球、単球の割合が有意に減少した。

以上より、Colon26細胞株を移植することで、がんに伴う不可逆性の代謝障害を誘導し、体重減少や筋肉、脂肪の減少、血中の炎症マーカー(IL-6、PGE2)の上昇をもたらすことが示唆された。また、血中の白血球、および白血球分画の数や割合にも異常をきたした。

実施例 1

[0064] [癌細胞移植モデル動物を用いた有効性試験]

前記試験例1で作成した癌細胞移植モデル動物を用いて、本発明の組成物の有効性試験を行った。

(動物実験)

6週齢雄性BALB/cマウスを、1週間馴化の後に、体重を指標に表4記載の群構成で群分けした(N=8)。

[0065] [表4]

群名		癌細胞株移植	抗がん剤	餌
対照群		Colon26移植	なし	一般流動食
抗がん剤投与群	FU30	Colon26移植	5-FU (30mg/kg)	一般流動食
	FU60	Colon26移植	5-FU (60mg/kg)	一般流動食
	MFU30	Colon26移植	5-FU (30mg/kg)	本発明の組成物
	MFU60	Colon26移植	5-FU (60mg/kg)	本発明の組成物

[0066] Colon26細胞株(マウスの結腸癌細胞株、財団法人癌研究会)を 1×10^6 cell、各個体の脇の皮下に移植した。Colon26細胞移植後から21日間飼育後、解剖および採血を行い、体重、腫瘍重量、除腫瘍重量、脂肪量(精巣周囲脂肪)、筋肉量(長指伸筋)、空体量、血漿中の各種マーカー(PGE2、IL-6)、全血中の白血球数、白血球分画を測定した。

Colon26細胞移植後から剖検までは、凍結乾燥した表5および表6に記載の組成物(一般流動食、または本発明の組成物(栄養組成物と表記))を自由摂取させた。抗がん剤投与群には、5-フルオロウラシル(5-FU)を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、5mL/kgの容量、60mg/kg、または30mg/kgの用量にて、Colon26細胞移植後1日目から13日目まで週に3回経口投与した(Colon26細胞移植後1、4、6、8、11、13日目)。対照群には、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液5mL/kgを抗がん剤投与と同じスケジュールで投与した。さらに、Colon26細胞移植後から解剖までの期間中の体重、および腫瘍体積を測定した。

[0067] (測定)

- ・腫瘍重量：マウスを屠殺後、腫瘍を摘出し、腫瘍の重量を測定した。
- ・除腫瘍重量：マウスを屠殺後、腫瘍を摘出した後の体重を測定した(除腫瘍体重ともいう)。
- ・脂肪量(精巣周囲脂肪)：精巣周囲脂肪を摘出し、重量を測定した。

- ・筋肉量（長指伸筋）：長指伸筋を摘出し、重量を測定した。
- ・空体量：マウスを屠殺後、各種臓器（肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、小腸、大腸、盲腸、内臓脂肪、精巢、肺）を摘出した後の体重を測定した。
- ・腫瘍体積：腫瘍の長径（a）と短径（b）を測定し、 $a \times b^2 / 2$ を体積（ cm^3 ）として算出した。

[0068] [表5]

			一般流動食	栄養組成物
一般組成	たんぱく質	g	4.0	5.0
	脂質	g	2.8	2.8
	炭水化物	g	15.5	14.5
	糖質	g	14.5	13.3
	食物繊維	g	1.0	1.2
	灰分	g	0.7	0.6
	カロリー	kcal	100.0	100.0
ビタミン	ビタミンA	μgRE	60	60
	β カロチン	μg	—	180
	ビタミンD	μg	0.50	0.75
	ビタミンE	$\text{mg}\alpha\text{-TE}$	3.0	5.0
	ビタミンK	μg	5	3.4
	ビタミンB1	mg	0.15	0.25
	ビタミンB2	mg	0.20	0.30
	ナイアシン	mgNE	2.4	4.0
	ビタミンB6	mg	0.30	0.30
	葉酸	μg	50	50
	ビタミンB12	μg	0.60	0.60
	ビオチン	μg	15.0	7.5
	パントテン酸	mg	0.60	1.2
	ビタミンC	mg	16	50
ミネラル	コリン	mg	1.7	9.2
	ナトリウム	mg	110	70
	カルシウム	mg	60	80
	鉄	mg	1.0	1.0
	リン	mg	60	70
	マグネシウム	mg	20	20
	カリウム	mg	100	80
	銅	mg	0.080	0.050
	ヨウ素	μg	15	9.7
	マンガン	mg	0.23	0.175
	セレン	μg	3.5	5.0
	亜鉛	mg	0.80	1.0
	クロム	μg	3.0	2.96
	モリブデン	μg	2.5	2.5
エネルギー バランス	塩素	mg	140	80
	たんぱく質	%	16	20
	脂質	%	25	25
	炭水化物	%	59	55

[0069]

[表6]

栄養組成	一般流動食		栄養組成物	
	由来する原料	g/100mL	由来する原料	g/100mL
たんぱく質	カゼインNa	4.0	ホエイタンパク質加水分解物	2.0
	乳タンパク質		発酵乳タンパク質(クワルク)	3.0
脂質	食用混合油脂	2.8	食用混合油脂	1.91
			乳リン脂質	0.09
			中鎖脂肪産油	0.60
			精製魚油	0.20
糖質	デキストリン	14.5	デキストリン	7.2
	シヨ糖		バラチノース	6.2
	食物繊維(難消化性デキストリン)	1	食物繊維(難消化性デキストリン)	1.5

なお、表中の栄養組成物に含まれるオレイン酸の含有量は、脂肪酸組成中39%であった。

[0070] (結果)

図4に、解剖時(Colon26細胞移植後21日目)の体重、腫瘍重量、除腫瘍重量、脂肪量(精巣周囲脂肪)、筋肉量(長指伸筋)、空体量を示す。図5に、血漿中のPGE2、IL-6濃度を示す。図6に、試験期間中の体重、および腫瘍容積の推移を示す。図7に、全血中の白血球数、白血球分画を示す。

腫瘍重量は、TB群、FU30群、MFU30群の間に差を認めなかった。また、5-FU投与量の高いFU60群、MFU60群の間にも差を認めなかった。MFU群(MFU30およびMFU60)で腫瘍重量が増加していないことから、5-FUの抗がん剤治療時に本発明の組成物による栄養管理によって、5-FUのがん治療効果が阻害されることはないことが確認された。

筋肉量は、MFU群(MFU30およびMFU60)で対照と比較して有意に高い値を示した。MFU群はFU群(FU30およびFU60)と比較しても有意に高い筋肉量であった。5-FUの抗がん剤治療時に本発明の組成物を用いた栄養管理によって、がんの進展に伴う筋肉の減少が抑制されたことから、体重、除腫瘍体重の減少を防止できる可能性が示唆された。

PGE2、IL-6濃度は、MFU群はFU群と比較して有意に低い値を示した。5-FUの抗がん剤治療時に本発明の組成物による栄養管理によって、がんの進展に伴

う血中の炎症マーカー（PGE2やIL-6）の亢進が抑制され、それによって、筋肉の減少、さらには体重、除腫瘍体重の減少も防止されることが示唆された。

5-FUの抗がん剤治療時に本発明の組成物による栄養管理を行うことで、がんの進展に伴う単球の減少が抑制された。同時に好中球の増加も抑制する傾向にあった。

産業上の利用可能性

[0071] 本発明の組成物は、がんに伴う不可逆性の代謝障害を予防及び／又は改善することができる。例えば、がん患者の筋肉量低下を予防及び／又は改善して、がん患者のQOLを高めることができる。また、本発明の組成物は安全に摂取できるので、長期療養における栄養管理に適している。

請求の範囲

- [請求項1] タンパク質として乳タンパク質の加水分解物および発酵乳タンパク質、脂質としてオレイン酸を含有する油脂ならびに乳リン脂質及び／又は大豆レシチン、および糖質としてパラチノースを含む、がんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。
- [請求項2] 前記乳タンパク質が、カゼイン、乳タンパク質濃縮物（MPC）、ホエイタンパク質濃縮物（WPC）、ホエイタンパク質分離物（WPI）、 α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリンおよびラクトフェリンからなる群より選択される、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。
- [請求項3] 前記乳タンパク質が、組成物100mLあたり0.9～3.0g含まれる、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。
- [請求項4] 前記発酵乳タンパク質が、発酵乳よりホエイを減少させた組成物に由来する、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。
- [請求項5] 発酵乳タンパク質がフレッシュチーズに由来する、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。
- [請求項6] フレッシュチーズがクワルクである、請求項5記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。
- [請求項7] 前記発酵乳タンパク質が、組成物100mLあたり2～6g含まれる、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。
- [請求項8] 前記乳タンパク質の加水分解物が、ホエイタンパク質分離物(WPI)をバシラス・リシェニフォルムス(*Bacillus licheniformis*)由来のアルカラゼで加水分解およびブタ膵臓由来のトリプシンで加水分解して得られうる、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防

及び／又は改善のための組成物。

[請求項9] 前記乳タンパク質の加水分解物が、分画分子量10,000の限外濾過膜でさらに処理して得られる透過画分（パーミエイト）である、請求項8記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。

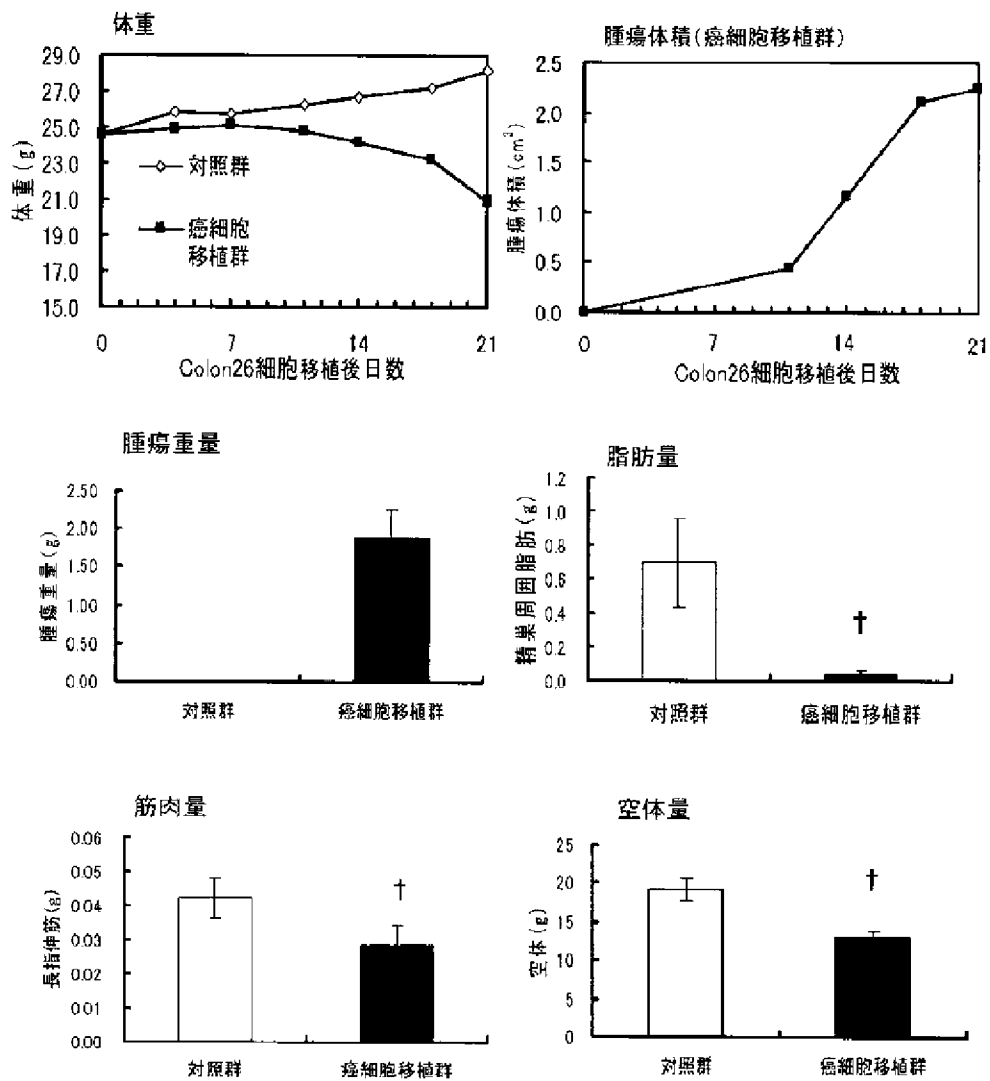
[請求項10] 前記パラチノースが、組成物100mLあたり4～15g含まれる、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。

[請求項11] 前記脂質中、オレイン酸が全脂肪酸組成の30%以上含まれる、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。

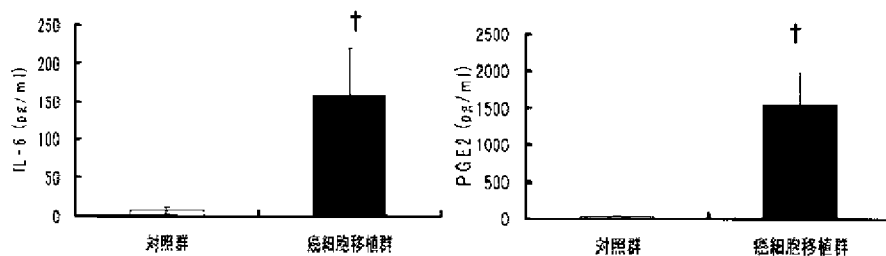
[請求項12] 抗がん剤の作用を損なわないことを特徴とする、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。

[請求項13] 抗がん剤の代謝障害作用を促進することを特徴とする、請求項1記載のがんに伴う不可逆性の代謝障害の予防及び／又は改善のための組成物。

[図1]

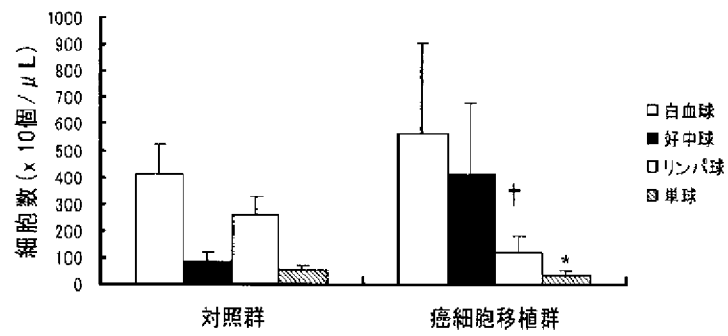
(†: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, vs. 対照群, Dunnett or Steel test)

[図2]

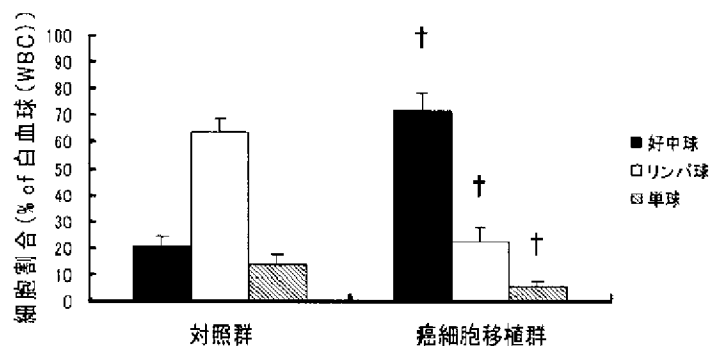
(†: $p < 0.01$ vs. 対照群, Dunnett or Steel test)

[図3]

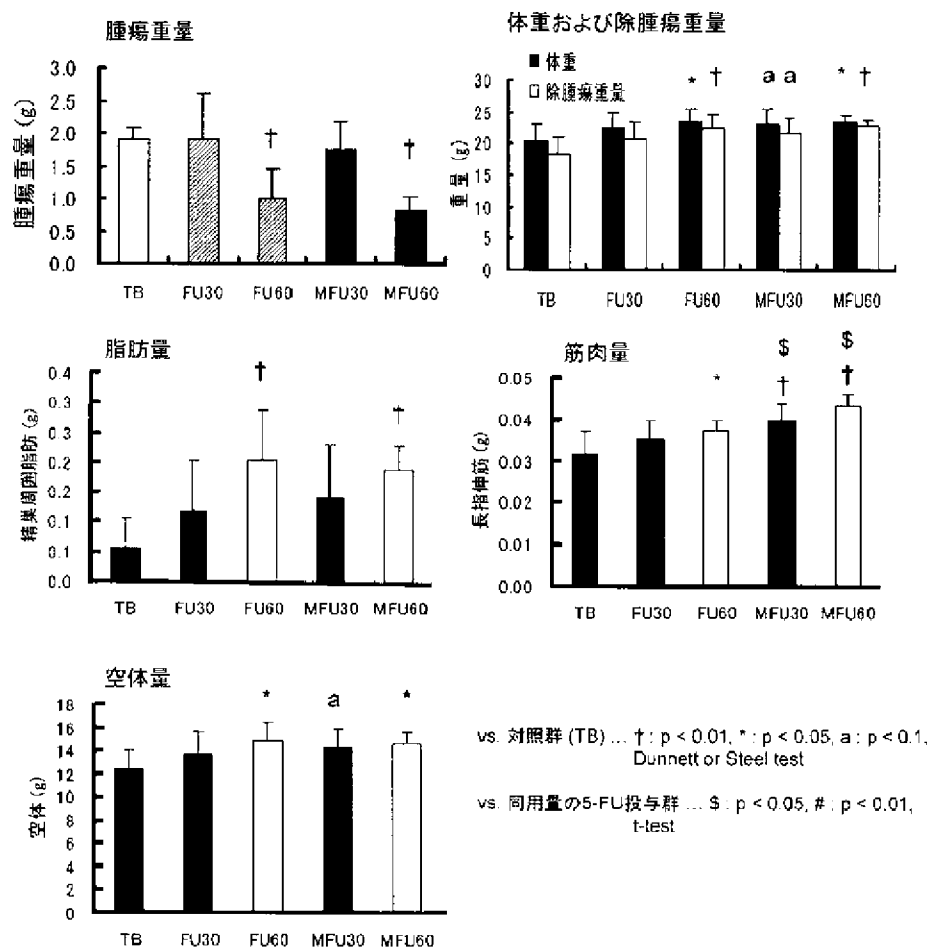
解剖時(day21)の血中白血球、および白血球分画の数



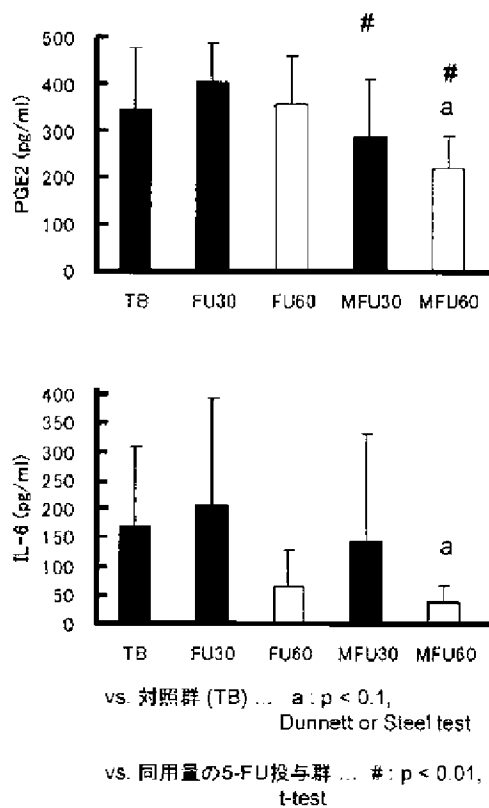
解剖時(day21)の血中白血球分画の割合

(†: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, vs. 対照群, Dunnett or Steel test)

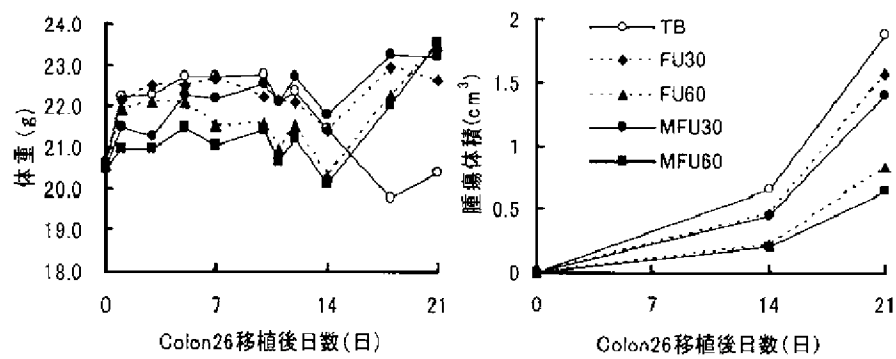
[図4]



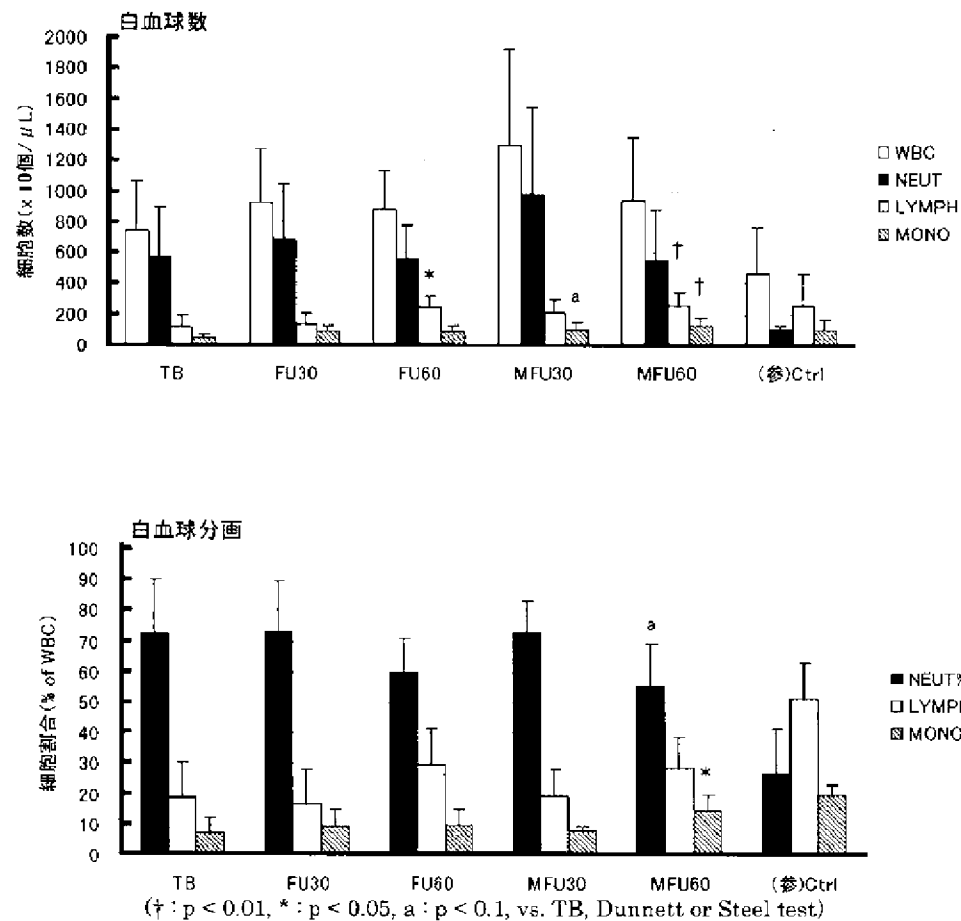
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K38/00(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K31/201(2006.01)i, A61K31/685(2006.01)i, A61K31/7016(2006.01)i, A61K35/20(2006.01)i, A61K38/16(2006.01)i, A61P3/00(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)

A61K38/00, A23L1/30, A61K31/201, A61K31/685, A61K31/7016, A61K35/20, A61K38/16, A61P3/00

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-99563 A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 02 April 2004 (02.04.2004), entire text; particularly, claims; paragraph [0001]; example 1 (Family: none)	1-13
Y	Deboer MD and Marks DL., Cachexia: lessons from melanocortin antagonism., Trends Endocrinol Metab., 2006.07, Vol.17 No.5, pp.199-204	1-13
Y	Kimio ASAGIRI, Yoshiaki TANAKA, "Gan no Taisha Ijo to Eiyo Shogai", Nutrition Care, 2009, vol. 2, no.4, pages 350 to 354	1-13



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
12 June, 2012 (12.06.12)

Date of mailing of the international search report
19 June, 2012 (19.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/063522

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Strassmann G et al., Suramin interferes with interleukin-6 receptor binding in vitro and inhibits colon-26-mediated experimental cancer cachexia in vivo., J Clin Invest., 1993.11, Vol.92 No.5, pp.2152-2159	1-13
Y	Strassmann G et al., Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia., J Clin Invest., 1992.05, Vol.89 No.5, pp.1681-1684	1-13
Y	Nai YJ et al., Prevention of cancer cachexia by pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) in colon 26 tumor-bearing mice., JPEN J Parenter Enteral Nutr., 2007.02, Vol.31 No.1, pp.18-25	1-13
Y	Zhang Y et al., Sophocarpine and matrine inhibit the production of TNF-alpha and IL-6 in murine macrophages and prevent cachexia-related symptoms induced by colon26 adenocarcinoma in mice., Int Immunopharmacol., 2008.12.20, Vol.8 No.13-14, pp.1767-1772	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K38/00(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K31/201(2006.01)i, A61K31/685(2006.01)i,
A61K31/7016(2006.01)i, A61K35/20(2006.01)i, A61K38/16(2006.01)i, A61P3/00(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. A61K38/00, A23L1/30, A61K31/201, A61K31/685, A61K31/7016, A61K35/20, A61K38/16, A61P3/00

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	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 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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/EMBASE/BIOSIS (STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

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	JP 2004-99563 A (明治乳業株式会社) 2004.04.02, 全文、特に特許請求の範囲、段落【0001】、実施例1 (ファミリーなし)	1-13
Y	Deboer MD and Marks DL., Cachexia: lessons from melanocortin antagonism., Trends Endocrinol Metab., 2006.07, Vol.17 No.5, pp.199-204	1-13

☒ 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 2 . 0 6 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 6 . 2 0 1 2

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 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

川 寄 洋 祐

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

4 7 6 5

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
Y	浅桐公男 と 田中芳明, がんの代謝異常と栄養障害, Nutrition Care, 2009, Vol.2 no.4, pp.350-354	1-13
Y	Strassmann G et al., Suramin interferes with interleukin-6 receptor binding in vitro and inhibits colon-26-mediated experimental cancer cachexia in vivo., J Clin Invest., 1993.11, Vol.92 No.5, pp.2152-2159	1-13
Y	Strassmann G et al., Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia., J Clin Invest., 1992.05, Vol.89 No.5, pp.1681-1684	1-13
Y	Nai YJ et al., Prevention of cancer cachexia by pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) in colon 26 tumor-bearing mice., JPEN J Parenter Enteral Nutr., 2007.02, Vol.31 No.1, pp.18-25	1-13
Y	Zhang Y et al., Sophocarpine and matrine inhibit the production of TNF-alpha and IL-6 in murine macrophages and prevent cachexia-related symptoms induced by colon26 adenocarcinoma in mice., Int Immunopharmacol., 2008.12.20, Vol.8 No.13-14, pp.1767-1772	1-13