(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119768073 A
(43)申请公布日 2025.04.04

(21)申请号 202380061926.9
(22)申请日 2023.08.29
(30)优先权数据
2022-136945 2022.08.30 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/031257 2023.08.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/048593 JA 2024.03.07
(71)申请人 明治控股股份有限公司
地址 日本
(72)发明人 尾崎悟 本目佳子 若林润 斋藤佳绘 东诚一郎 森藤雅史
(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 刘新宇 李茂家
(51)Int.Cl.
A23L 33/125(2006.01)
A61K 31/70(2006.01)
A61K 31/7004(2006.01)
A61K 31/7016(2006.01)
A61K 31/702(2006.01)
A61K 31/715(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 1/10(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书16页 附图3页

(54)发明名称

用于改善烟酰胺单核苷酸产生的组合物

(57)摘要

一种用于改善烟酰胺单核苷酸(NMN)产生的组合物,其特征在于,其含有选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物作为有效成分。

CN 119768073 A

1.一种用于改善烟酰胺单核苷酸(NMN)产生的组合物,其特征在于,其含有选自由单糖、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物作为有效成分,所述单糖不包括葡萄糖和木糖。

2.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,其含有单糖作为所述碳水化合物,所述单糖为塔格糖。

3.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,其含有二糖作为所述碳水化合物,所述二糖为选自由纤维二糖、乳果糖、海藻糖和唾液乳糖组成的组中的至少1种。

4.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,其含有三糖作为所述碳水化合物,所述三糖为选自由蔗果三糖、乳果寡糖、棉子糖和岩藻糖基乳糖组成的组中的至少1种。

5.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,其含有四糖作为所述碳水化合物,所述四糖为选自由水苏糖和蔗果四糖组成的组中的至少1种。

6.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,其含有五糖作为所述碳水化合物,所述五糖为蔗果五糖。

7.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,其含有糖醇作为所述碳水化合物,所述糖醇为选自由还原异麦芽酮糖、乳糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇和木糖醇组成的组中的至少1种。

8.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,其含有膳食纤维作为所述碳水化合物,所述膳食纤维为菊粉。

9.根据权利要求1～8中任一项所述的组合物,其特征在于,其为经口用组合物或经肠用组合物。

10.根据权利要求1～8中任一项所述的组合物,其特征在于,其为饮食组合物、药物组合物或准药物组合物。

11.根据权利要求1～8中任一项所述的组合物,其特征在于,其为用于预防或改善便秘的组合物。

12.根据权利要求11所述的组合物,其特征在于,对于人的给予量以每1kg体重且每1天所述碳水化合物的量计为10～1000mg。

13.根据权利要求1～8中任一项所述的组合物,其特征在于,其为用于预防或改善炎症性肠病的组合物。

14.根据权利要求13所述的组合物,其特征在于,对于人的给予量以每1kg体重且每1天所述碳水化合物的量计为10～1000mg。

15.根据权利要求1～8中任一项所述的组合物,其特征在于,其为用于预防或改善因老年化导致的疾病的组合物。

16.根据权利要求15所述的组合物,其特征在于,对于人的给予量以每1kg体重且每1天所述碳水化合物的量计为10～1000mg。

用于改善烟酰胺单核苷酸产生的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于改善烟酰胺单核苷酸产生的组合物,更详细而言,涉及用于改善利用肠道菌群实现的烟酰胺单核苷酸的产生的组合物。

背景技术

[0002] 烟酰胺单核苷酸(Nicotinamide MonoNucleotide、NMN)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的前体,是近年来特别受到关注的物质。

[0003] 例如,为了控制老化,重要的是维持被称为长寿基因的去乙酰化酶的活性,但随着年复一年(老年化),其活性所需的NAD的组织中浓度降低成为老化的一个原因,因此据说作为NAD的前体的NMN的给予或摄取带来抗老化效果。

[0004] 更具体而言,例如,Mills Kathryn F.et al.,Cell metabolism,24.6,2016,p.795-806(非专利文献1)中报道了:通过对老年化小鼠给予NMN,确认了因老年化导致的肥胖的抑制、能量代谢的改善、以及胰岛素抵抗性、脂质代谢、眼的功能、骨密度和免疫功能的改善;抑制了骨骼肌、脂肪和肝脏中因老年化导致的基因表达的变化。另外,II型糖尿病是以因老年化导致的葡萄糖耐量降低为一个原因的生活习惯病,但Jun Yoshino et al.,Cell Metab.,2011Oct5,14(4),p.528-536(非专利文献2)中报道了:通过NMN的给予,在给予高脂饮食而诱导了II型糖尿病的小鼠中,确认了葡萄糖耐受不良和肝脏的胰岛素敏感性的改善、以及与氧化应激、炎症反应和昼夜节律相关的基因表达的恢复。

[0005] 此外,例如在Luis Rajman et al.,Cell Metab.,2018Mar6,27(3),p.529-547(非专利文献3)、Xiaonan Wang et al.,Brain Research,Volume1643,15July 2016,p.1-9(非专利文献4)中,报告了通过NMN的给予,因老年化而降低的肝功能、肾功能、骨骼肌功能和心功能、以及阿尔茨海默型认知症得到改善。进而,例如,在Zhu et al.,Signal Transduction and Targeted Therapy,2017,e17017(非专利文献5)中报道了通过向老年化小鼠给予NMN来改善便秘。

[0006] 因此,近年来,市售有用于摄取NMN的补充剂等。然而,在工业上容易地制造充分量的NMN的方法尚未确立,原料的获得困难,因此具有日常摄取时昂贵的问题。

[0007] 作为NMN的制造方法,除了利用化学合成进行制造以外,还已知以烟酰胺核苷(NR)为原料进行制造的方法、利用大肠杆菌进行制造的方法、利用酵母进行制造的方法等。另外,报道了大肠杆菌由葡萄糖、木糖产生NMN(S.Shoji et al,Metabolic Engineering,65,2021,p.167-177(非专利文献6);Y.Liu et al.,Microbial biotechnology,2021,14(6),p.2581-2591(非专利文献7);U.Ngivprom,ChemBioChem,2022,23,e202200071(非专利文献8))、用含有葡萄糖的培养基制造含有NMN的酵母提取物(国际公开第2017/022768号(专利文献1))。进而,还报道了某种乳酸菌产生NMN(Sugiyama Kazane et al.,Scientific reports,11.1,2021,p.1-8(非专利文献9))。另外,例如,日本特表2022-505262号公报(专利文献2)中,作为使粪便试样中测定的氧化型NAD(NAD^+)的水平增加的组合物,记载了包含蛋白质、碳水化合物、不溶性纤维和可溶性纤维的宠物食品组合物。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:国际公开第2017/022768号

[0011] 专利文献2:日本特表2022-505262号公报

[0012] 非专利文献

[0013] 非专利文献1:Mills Kathryn F.et al.,Cell metabolism,24.6,2016,p.795-806

[0014] 非专利文献2:Jun Yoshino et al.,Cell Metab.,2011Oct 5,14(4),p.528-536

[0015] 非专利文献3:Luis Rajman et al.,Cell Metab.,2018Mar 6,27(3),p.529-547

[0016] 非专利文献4:Xiaonan Wang et al.,Brain Research,Volume 1643,15July2016,p.1-9

[0017] 非专利文献5:Zhu et al.,Signal Transduction and Targeted Therapy,2017,e17017

[0018] 非专利文献6:S.Shoji et al,Metabolic Engineering 65,2021,p.167-177

[0019] 非专利文献7:Y.Liu et al.,Microbial biotechnology,2021,14(6),p.2581-2591非专利文献8:U.Ngivprom,ChemBioChem,2022,23,e202200071

[0020] 非专利文献9:Sugiyama Kazane et al.,Scientific reports,11.1,2021,p.1-8

发明内容

[0021] 发明要解决的问题

[0022] 在包括人的动物的肠内(特别是大肠内)生存大量的细菌,其集合体被称为肠道菌群。认为肠道菌群承担消化辅助、免疫反应调节、抗炎等多种作用,另外,还已知宿主吸收肠道菌群产生的代谢物,从而给宿主带来各种健康效果。本发明人等鉴于上述现有技术所具有的课题,认为在肠道菌群产生NMN的情况下,通过宿主吸收其,能够带来与将NMN给予宿主或使宿主摄取NMN的情况同等的效果。本发明是鉴于这样的课题和见解而完成的,其目的在于提供一种具有改善利用肠道菌群实现的烟酰胺单核苷酸(NMN)产生的作用的组合物。

[0023] 用于解决问题的方案

[0024] 本发明人等为了实现上述目的反复进行了深入研究,首先发现,虽然由于宿主的个体差异而存在差异,但肠道菌群产生NMN。因此,本发明人等从以往已知的各种各样的益生元(即,在消化道上部不被分解/吸收,在大肠中成为肠道细菌的选择性的营养源,将肠道菌群的构成改善维持为健康的平衡,有助于宿主的健康的增进维持的食品成分(Gibson et al.,JNutr.,1995,125,p.1401-1412等))中,探索了能够改善利用肠道菌群实现的NMN产生量的益生元。其结果,新发现了特定的碳水化合物、即选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物在体外、体内均具有提高利用肠道菌群实现的NMN产生量的作用。由此可知,通过将以前述碳水化合物为有效成分的组合物给予宿主或使宿主摄取其,能够改善其肠道菌群实现的NMN产生量。另外,由此能够使宿主经由大肠更多地摄取NMN,因此除了该NMN以外,还能够提高以NMN为前体的NAD、其代谢物的生物体内浓度。进而,通过NMN的摄取能够改善因老年化导致的各种疾病(非专利文献1～4)、能够改善便秘(非专利文献5)、以及作为NMN的代谢物的NAD对改善炎

症性肠病有效(Navarro et al.,Br J Pharmacol.,2022,179,p.1839-1856),由此可知,通过给予或摄取以前述碳水化合物作为有效成分的组合物,也能够预防或改善因老年化导致的疾病、预防或改善便秘和炎症性肠病,从而完成了本发明。根据该见解得到的本发明的方式如下所述。

[0025] [1]

[0026] 一种用于改善烟酰胺单核苷酸(NMN)产生的组合物,其含有选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物作为有效成分。

[0027] [2]

[0028] 根据[1]所述的组合物,其含有单糖作为前述碳水化合物,前述单糖为塔格糖。

[0029] [3]

[0030] 根据[1]或[2]所述的组合物,其含有二糖作为前述碳水化合物,前述二糖为选自由纤维二糖、乳果糖、海藻糖和唾液乳糖组成的组中的至少1种。

[0031] [4]

[0032] 根据[1]~[3]中任一项所述的组合物,其含有三糖作为前述碳水化合物,前述三糖为选自由蔗果三糖、乳果寡糖、棉子糖和岩藻糖基乳糖组成的组中的至少1种。

[0033] [5]

[0034] 根据[1]~[4]中任一项所述的组合物,其含有四糖作为前述碳水化合物,前述四糖为选自由水苏糖和蔗果四糖组成的组中的至少1种。

[0035] [6]

[0036] 根据[1]~[5]中任一项所述的组合物,其含有五糖作为前述碳水化合物,前述五糖为蔗果五糖。

[0037] [7]

[0038] 根据[1]~[6]中任一项所述的组合物,其含有糖醇作为前述碳水化合物,前述糖醇为选自由还原异麦芽酮糖、乳糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇和木糖醇组成的组中的至少1种。

[0039] [8]

[0040] 根据[1]~[7]中任一项所述的组合物,其特征在于,其含有膳食纤维作为前述碳水化合物,前述膳食纤维为菊粉。

[0041] [9]

[0042] 根据[1]~[8]中任一项所述的组合物,其为经口用组合物或经肠用组合物。

[0043] [10]

[0044] 根据[1]~[9]中任一项所述的组合物,其为饮食组合物、药物组合物或准药物组合物。

[0045] [11]

[0046] 根据[1]~[10]中任一项所述的组合物,其为用于改善生物体内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)浓度的组合物。

[0047] [12]

[0048] 根据[1]~[10]中任一项所述的组合物,其为用于预防或改善便秘的组合物。

[0049] [13]

[0050] 根据[11]或[12]所述的组合物,其中,对于人的给予量以每1kg体重且每1天前述碳水化合物的量计为10～1000mg。

[0051] [14]

[0052] 根据[1]～[10]中任一项所述的组合物,其为用于预防或改善炎症性肠病的组合物。

[0053] [15]

[0054] 根据[14]所述的组合物,其中,对于人的给予量以每1kg体重且每1天前述碳水化合物的量计为10～1000mg。

[0055] [16]

[0056] 根据[1]～[10]中任一项所述的组合物,其为用于预防或改善因老年化导致的疾病的组合物。

[0057] [17]

[0058] 根据[16]所述的组合物,其中,对于人的给予量以每1kg体重且每1天前述碳水化合物的量计为10～1000mg。

[0059] [18]

[0060] 选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物在改善NMN产生中的用途。

[0061] [19]

[0062] 选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物在制造NMN产生改善用组合物中的用途。

[0063] [20]

[0064] 一种改善NMN产生的方法,其中,对对象给予有效量的选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物。

[0065] [21]

[0066] 根据[18]所述的碳水化合物的用途,进一步为在改善生物体内NAD浓度中的用途。

[0067] [22]

[0068] 根据[19]所述的碳水化合物的用途,其中,前述NMN产生改善用组合物为生物体内NAD浓度改善用组合物。

[0069] [23]

[0070] 根据[20]所述的改善NMN产生的方法,进一步为改善生物体内NAD浓度的方法。

[0071] [24]

[0072] 根据[18]所述的碳水化合物的用途,进一步为在预防或改善便秘中的用途。

[0073] [25]

[0074] 根据[19]所述的碳水化合物的用途,其中,前述NMN产生改善用组合物为便秘的预防或改善用组合物。

[0075] [26]

[0076] 根据[20]所述的改善NMN产生的方法,进一步为预防或改善便秘的方法。

[0077] [27]

[0078] 根据[18]所述的碳水化合物的用途,进一步为在预防或改善炎症性肠病中的用

途。

[0079] [28]

[0080] 根据[19]所述的碳水化合物的用途,其中,前述NMN产生改善用组合物为炎症性肠病的预防或改善用组合物。

[0081] [29]

[0082] 根据[20]所述的改善NMN产生的方法,进一步为预防或改善炎症性肠病的方法。

[0083] [30]

[0084] 根据[18]所述的碳水化合物的用途,进一步为在预防或改善因老年化导致的疾病中的用途。

[0085] [31]

[0086] 根据[19]所述的碳水化合物的用途,其中,前述NMN产生改善用组合物为因老年化导致的疾病的预防或改善用组合物。

[0087] [32]

[0088] 根据[20]所述的改善NMN产生的方法,进一步为预防或改善因老年化导致的疾病的方法。

[0089] 发明的效果

[0090] 根据本发明,能够提供具有改善利用肠道菌群实现的烟酰胺单核苷酸(NMN)产生的作用的组合物。另外,本发明的组合物也可以作为饮食组合物提供,因此容易摄取,容易习惯摄取。进而,本发明的组合物通过提高利用肠道菌群实现的NMN产生量,能够用于生物体内的NAD浓度的改善、因老年化导致的疾病的预防或改善、以及便秘、炎症性肠病的预防或改善。

附图说明

[0091] 图1是表示试验例1中得到的、用含有葡萄糖0.5%的GAM培养基培养人粪便(#1～3)得到的培养液中的NMN浓度的图。

[0092] 图2是表示试验例2中得到的、用含有各碳水化合物的评价培养基分别培养人粪便(#1～3)时的培养液中的NMN浓度的平均值的图。

[0093] 图3是表示试验例3中得到的、对照组和FOS组中的盲肠内容物中的NMN量(NMN浓度乘以盲肠内容物重量而得到的量(total、总量))的平均值的图。

[0094] 图4是表示试验例4中得到的、人源化菌群小鼠的各采粪日的粪便中的NMN浓度的平均值的图。

具体实施方式

[0095] 以下,结合优选的实施方式对本发明进行详细说明。

[0096] <NMN产生改善用组合物>

[0097] 本发明提供一种用于改善烟酰胺单核苷酸(NMN)产生的组合物(本说明书中,根据情况称为“NMN产生改善用组合物”或简称为“本发明的组合物”),其含有选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物作为有效成分。

[0098] 本发明中,烟酰胺单核苷酸表示β-烟酰胺单核苷酸,也简称为NMN。β-烟酰胺单核苷酸是烟酰胺和烟酰胺核苷在生物体内转换为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH、NAD^+,本说明书中,根据情况简称为"NAD")时的中间代谢物。已知烟酰胺腺嘌呤二核苷酸作为氧化还原辅酶在生物体内的脱氢反应中发挥中心作用。本发明人等发现,通过肠道菌群产生烟酰胺单核苷酸,以及本发明的碳水化合物提高该烟酰胺单核苷酸的产生量,具有优异的改善烟酰胺单核苷酸产生的作用。

[0099] 在本发明中,肠道菌群表示存在于动物的肠道(特别是大肠)内的细菌的集团,也称为肠内菌群、肠道微生物群。在本发明的肠道菌群所含的微生物中,除了构成其大部分的肠道细菌以外,还包括其他肠道微生物(噬菌体、病毒、古细菌、真菌、寄生虫)。例如,在人的大肠内,一般据说前述肠道细菌存在600~1000兆个、1000种以上。肠道菌群的构成在个体间大不相同,也根据宿主的老年化、健康状态而变化。因此,不能一概而论,但例如也可以将人、动物的粪便在含有葡萄糖0.5%的GAM培养基中在37℃、厌氧条件下培养12小时而得到的微生物群作为本发明的肠道菌群。

[0100] 本发明的NMN产生改善用组合物中含有的有效成分为选自由单糖(其中,葡萄糖和木糖除外)、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的至少1种碳水化合物。作为本发明的碳水化合物,优选为糖质类,更优选为糖类,进一步优选为选自由二糖、三糖、四糖和五糖组成的组中的至少1种,更进一步优选为选自由三糖和四糖组成的组中的至少1种,另外,依次优选为三糖、四糖。另外,作为本发明的碳水化合物,优选不含有岩藻糖作为构成糖,更优选以选自由葡萄糖、半乳糖和果糖组成的组中的1~3种作为构成糖。

[0101] (单糖)

[0102] 作为本发明的单糖,可以为直链状也可以为环状,可以为含有醛基的醛糖也可以为含有酮基的酮糖,另外,在D体及L体均存在的情况下,可以为其中的任一种。作为本发明的单糖的碳数,优选为4~7,更优选为6(即,单糖为六碳糖)。

[0103] 其中,从本发明的单糖中排除葡萄糖和木糖。葡萄糖和木糖在小肠中向体内的吸收完成100%,因此未到达大肠(山田和彦等,营养学杂志,2001年,Vol.59,No.4,p.169-176;庆应义塾大学病院,"D-木糖测试",[on line],2018年2月22日,[2023年8月3日检索],因特网<https://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/000347.html>),无助于大肠中存在的肠道细菌的NMN产生改善。

[0104] 作为本发明的单糖,更具体而言,可列举出例如塔格糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿洛酮糖、半乳糖、果糖、甘露糖,可以为它们中的1种,也可以为2种以上的组合。其中,作为本发明的单糖,优选为选自由塔格糖、阿拉伯糖、阿洛糖和阿洛酮糖组成的组中的至少1种,从在生物体内更容易到达产生NMN的肠道细菌、即作为益生元在消化道上部不被分解/吸收而更容易到达大肠的观点出发,优选为塔格糖。

[0105] (二糖)

[0106] 本发明的二糖表示2分子前述单糖通过脱水缩合而键合的糖。另外,在D体及L体均存在的情况下,可以为其中的任一种。另外,本发明的二糖中也包含将二糖修饰而成的修饰糖。作为前述二糖的修饰,可列举出例如唾液酸化,其修饰部位可以为1处,也可以为多处,为多处时,可以为1种修饰,也可以为2种以上修饰的组合。

[0107] 作为构成前述二糖的单糖,彼此可以相同也可以不同,可列举出例如塔格糖、葡萄

糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿洛酮糖，优选为塔格糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖。其中，作为本发明的二糖，优选为以选自由葡萄糖、半乳糖和果糖组成的组中的1种或2种作为构成糖而成的二糖。

[0108] 作为本发明的二糖，更具体而言，可列举出例如纤维二糖、乳果糖、海藻糖、乳糖、异麦芽酮糖，可以为它们中的1种，也可以为2种的组合。其中，作为本发明的二糖，从在生物体内更容易到达产生NMN的肠道细菌、即作为益生元在消化道上部不被分解/吸收而更容易到达大肠的观点出发，优选为选自由纤维二糖、乳果糖、海藻糖和唾液乳糖(3'-唾液乳糖等)组成的组中的至少1种，更优选为未进行前述修饰的二糖，进一步优选为选自由纤维二糖、乳果糖和海藻糖组成的组中的至少1种，特别优选为纤维二糖。

[0109] (三糖)

[0110] 本发明的三糖表示3分子前述单糖通过脱水缩合而键合的糖。另外，在D体及L体均存在的情况下，可以为其中的任一种。另外，本发明的三糖中也包含将三糖修饰而成的修饰糖。作为前述三糖的修饰，可列举出与前述二糖的修饰相同的修饰，其修饰部位可以为1处，也可以为多处，为多处时，可以为1种修饰，也可以为2种以上修饰的组合。

[0111] 作为构成前述三糖的单糖，可以全部相同，也可以一部分相同，还可以全部不同，可列举出例如塔格糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿洛酮糖、岩藻糖，优选为塔格糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖、岩藻糖。其中，作为本发明的三糖，优选为以选自由葡萄糖、半乳糖、果糖和岩藻糖组成的组中的1种～3种作为构成糖而成的三糖，更优选为以选自由葡萄糖、半乳糖和果糖组成的组中的1种～3种作为构成糖而成的三糖。

[0112] 作为本发明的三糖，更具体而言，可列举出例如蔗果三糖(1-蔗果三糖等)、乳果寡糖、棉子糖、岩藻糖基乳糖(2'-岩藻糖基乳糖等)、半乳糖基乳糖(4'-半乳糖基乳糖等)，可以为它们中的1种，也可以为2种以上的组合。其中，作为本发明的三糖，从在生物体内更容易到达产生NMN的肠道细菌、即作为益生元在消化道上部不被分解/吸收而更容易到达大肠的观点出发，优选为选自由蔗果三糖、乳果寡糖、棉子糖、岩藻糖基乳糖和半乳糖基乳糖组成的组中的至少1种，进一步优选为选自由蔗果三糖、乳果寡糖和棉子糖组成的组中的至少1种。

[0113] (四糖)

[0114] 本发明的四糖表示4分子前述单糖通过脱水缩合而键合的糖。另外，在D体及L体均存在的情况下，可以为其中的任一种。另外，本发明的四糖中也包含将四糖修饰而成的修饰糖。作为前述四糖的修饰，可列举出与前述二糖的修饰相同的修饰，其修饰部位可以为1处，也可以为多处，为多处时，可以为1种修饰，也可以为2种以上修饰的组合。

[0115] 作为构成前述四糖的单糖，可以全部相同，也可以一部分相同，还可以全部不同，可列举出例如塔格糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿洛酮糖，优选为塔格糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖。其中，作为本发明的四糖，优选为以选自由葡萄糖、半乳糖和果糖组成的组中的1种～3种作为构成糖而成的四糖。

[0116] 作为本发明的四糖，可以为1种，也可以为2种以上的组合。其中，作为本发明的四糖，从在生物体内更容易到达产生NMN的肠道细菌、即作为益生元在消化道上部不被分解/吸收而更容易到达大肠的观点出发，优选为选自由水苏糖和蔗果四糖组成的组中的至少1

种。

[0117] (五糖)

[0118] 本发明的五糖表示5分子前述单糖通过脱水缩合而键合的糖。另外,在D体及L体均存在的情况下,可以为其中的任一种。另外,本发明的五糖中也包含将五糖修饰而成的修饰糖。作为前述五糖的修饰,可列举出与前述二糖的修饰相同的修饰,其修饰部位可以为1处,也可以为多处,为多处时,可以为1种修饰,也可以为2种以上修饰的组合。

[0119] 作为构成前述五糖的单糖,可以全部相同,也可以一部分相同,还可以全部不同,可列举出例如塔格糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿洛酮糖。其中,作为本发明的五糖,优选为以选自由葡萄糖、半乳糖和果糖组成的组中的1种~3种作为构成糖而成的五糖。

[0120] 作为本发明的五糖,可以为1种,也可以为2种以上的组合。其中,作为本发明的五糖,从在生物体内更容易到达产生NMN的肠道细菌、即作为益生元在消化道上部不被分解/吸收而更容易到达大肠的观点出发,优选为蔗果五糖(1-呋喃果糖基-D-蔗果四糖等)。

[0121] (糖醇)

[0122] 本发明的糖醇是糖化合物的羰基被还原的化合物。作为前述糖化合物,可列举出前述单糖、二糖、三糖、四糖和五糖。

[0123] 作为本发明的糖醇,更具体而言,可列举出例如乳糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、还原异麦芽酮糖,可以为它们中的1种,也可以为2种以上的组合。其中,作为本发明的糖醇,优选为前述单糖或二糖被还原而成的糖醇,从在生物体内更容易到达产生NMN的肠道细菌、即作为益生元在消化道上部不被分解/吸收而更容易到达大肠的观点出发,更优选为选自由乳糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇和还原异麦芽酮糖组成的组中的至少1种,进一步优选为选自由乳糖醇和山梨糖醇组成的组中的至少1种。

[0124] (膳食纤维)

[0125] 本发明的膳食纤维是指不被人的消化酶(淀粉酶、蛋白酶、麦芽糖酶等)分解的碳水化合物,表示6分子以上前述单糖通过脱水缩合而键合的糖。作为前述膳食纤维,可以为直链状也可以为支链状。另外,作为本发明的膳食纤维的分子量,优选为500~50000,更优选为1000~30000。

[0126] 作为构成前述膳食纤维的单糖,可以全部相同,也可以一部分相同,还可以全部不同,可列举出例如塔格糖、葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿洛酮糖。其中,作为本发明的膳食纤维,优选为以选自葡萄糖、半乳糖和果糖组成的组中的1种~3种作为构成糖而成的膳食纤维。

[0127] 作为本发明的膳食纤维,更具体而言,可列举出例如菊粉、难消化性糊精、瓜尔胶分解物,可以为它们中的1种,也可以为2种以上的组合。其中,作为本发明的膳食纤维,优选为菊粉。

[0128] 作为本发明的碳水化合物,如上所述,可以为选自由单糖、二糖、三糖、四糖、五糖、糖醇和膳食纤维组成的组中的2种以上的组合。这种情况下,作为本发明的碳水化合物的组合,没有特别限制,更优选为选自由二糖、三糖、四糖和五糖、更优选由三糖、四糖和五糖组成的组中的2种以上的糖质类的组合(本说明书中,根据情况称为“混合糖”)。作为这样的组合,可列举出例如:由蔗果三糖(三糖)、蔗果四糖(四糖)和蔗果五糖(五糖)构成的低聚果

糖;包含半乳糖基乳糖(三糖)的低聚半乳糖;包含棉子糖(三糖)和水苏糖(四糖)的大豆低聚糖;包含乳果寡糖(三糖)的低聚乳果糖;包含木二糖(二糖)的低聚木糖;包含异麦芽糖(二糖)、异麦芽三糖(三糖)、潘糖(三糖)的低聚异麦芽糖;形成甘露糖以直链状进行β1,4甘露糖苷键合的形态的二糖至十糖的混合物即咖啡豆甘露低聚糖。

[0129] 其中,作为本发明的混合糖,从在生物体内更容易到达产生NMN的肠道细菌、即作为益生元在消化道上部不被分解/吸收而更容易到达大肠的观点出发,优选为选自由低聚果糖和低聚半乳糖组成的组中的至少1种,更优选为低聚果糖。

[0130] 在本发明的组合物中,作为前述碳水化合物的含量(在前述碳水化合物为2种以上的组合的情况下为它们的合计量,以下相同),根据组合物的形态、给予量或摄取量、给予或摄取的目的、方法等而适当调整,因此并无特别限定,相对于组合物的总质量,可以设为0.001~100质量%,可列举出例如0.001~99质量%的范围,可以设为0.005~95质量%、0.01~80质量%、0.1~70质量%、1~60质量%、5~50质量%、或10~50质量%。

[0131] 作为本发明的组合物的给予量或摄取量(以下,根据情况也称为"用量"),可以考虑组合物的形态;给予或摄取的目的、方法;对象的种类、年龄、体重、性别、症状的程度等,根据各个情况适当确定。因此,没有特别限定,例如,作为针对人(优选为成人)的用量,以前述碳水化合物的量(在前述碳水化合物为2种以上的组合的情况下为它们的合计量,以下相同)计,每1kg对象的体重且每1天优选为1~1000mg,更优选为10~1000mg,例如可以设为20~800mg、30~700mg、50~500mg。

[0132] 本发明的组合物只要不阻碍本发明的效果,则除了前述碳水化合物以外,还可以含有食品或药物上可接受的其他成分。作为前述其他成分,没有特别限定,可列举出例如水、脂质、矿物质类、维生素类、蛋白质、肽、氨基酸、有机酸、乳酸菌(乳杆菌属、双歧杆菌属等)、酵母、前述乳酸菌和/或酵母的处理物(破碎处理物、加热处理物等)、前述乳酸菌和/或酵母的发酵物、制剂化辅助剂。另外,作为前述其他成分,也可以是前述碳水化合物以外的其他糖类、其他有效成分。

[0133] 作为前述脂质,没有特别限定,更具体而言,可列举出例如大豆油、玉米油、棕榈油、紫苏籽油、芥花籽油、红花籽油、葵花籽油、芝麻籽油、米油、葡萄籽油、鱼油、红花油、油菜籽油和花生油等天然油脂;碳数6~12左右的中链脂肪酸甘油三酯(MCT)等合成油脂。

[0134] 作为前述矿物质类,没有特别限定,更具体而言,可列举出例如钙、镁、钠、钾、磷、铁、锰、铜、锌、碘、锌、硒、铬和钼。

[0135] 作为前述维生素类,没有特别限定,更具体而言,可列举出例如维生素A、B1、B2、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K。

[0136] 作为前述制剂化辅助剂,没有特别限定,更具体而言,可列举出例如溶剂、分散剂、乳化剂、增稠剂、增稠稳定剂、胶凝剂、表面活性剂、缓冲剂、稳定剂、赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、溶解助剂、悬浮剂、包衣剂、载体(固体载体、水等液体载体)、保存剂、香料、着色剂、pH调节剂。

[0137] 作为前述碳水化合物以外的其他糖类,没有特别限定,更具体而言,可列举出例如淀粉、麦芽糊精。

[0138] 作为前述碳水化合物以外的其他有效成分,没有特别限定,更具体而言,可列举出例如果实·蔬菜及其加工品、动物和植物提取物、源自天然的高分子(胶原、透明质酸、软骨

素等)等。

[0139] 作为上述其他成分,可以仅含有1种,也可以含有2种以上的组合。另外,含有这些其他成分时,该其他成分的含量没有特别限定,可以根据组合物的形态、用量、给予或摄取的目的、方法等适当调整。

[0140] 作为本发明的组合物的给予方式,没有特别限定,可列举出经口给予、经肠给予、腹腔内给予等,本发明的组合物可以制成与各给予方式相应的组合物。其中,作为本发明的组合物,优选通过经口或经肠来给予或摄取,与此相应地,优选制成经口用组合物或经肠用组合物。特别是从其容易性的观点出发,更优选通过经口来给予或摄取,更优选制成经口用组合物。另外,本发明的组合物根据给予或摄取组合物的目的、对象、方法、用量等,例如可以制成药物组合物、准药物组合物、饮食组合物或饲料组合物。

[0141] 作为本发明的药物组合物和准药物组合物,例如可以制成制剂,其形态没有特别限定,可列举出例如片剂、丸剂、颗粒剂、散剂、粉末剂、胶囊剂等固体剂;一般液剂、悬浮剂、乳剂、糖浆剂等液剂;胶冻剂;经肠给予剂;栓剂等外用剂等。前述制剂例如可以在前述碳水化合物中加入前述制剂化辅助剂中的1种或2种以上、进而根据需要加入前述其他成分中的1种或2种以上,通过公知的方法或基于该方法的方法来制造。

[0142] 作为本发明的饮食组合物的形态,没有特别限定,可列举出例如棒等固体状、饮料、流食等液态、糊状、半液体状、凝胶状(果冻状)、凝胶状油脂(半固体状油脂)、粉末状等形态。另外,作为前述饮食组合物,也可以以流食、粉末流食、营养糊剂、经口/经管营养剂、饮料、凝胶状食品等的形式使经口/经肠营养患者、高龄者、乳幼儿等摄取。

[0143] 作为本发明的饮食组合物的例子,没有特别限定,可列举出例如饮料(茶类、碳酸饮料、可可、咖啡、乳酸菌饮料、豆乳饮料、果汁/蔬菜汁饮料、清凉饮料、营养饮料、酒精饮料等)、加工食品(巧克力、口香糖、橡皮糖、果冻、烘焙点心(面包、蛋糕、曲奇、饼干等)、糖果等)、乳制品(配方奶粉(奶粉等)、配方奶、乳饮料、发酵乳、酸奶、冰淇淋、奶酪、奶油、黄油、人造黄油、炼乳等)、调味剂(沙司、汤、沙拉酱、蛋黄酱、蛋黄酱型调味剂、奶油等)、补充剂、食用油、功能性食用油脂。这样的饮食组合物例如可以通过在现有的饮食品或其原料或制造过程的中间产物中配合本发明的碳水化合物的方法等来制造。此时配合的碳水化合物可以为前述药物组合物或准药物组合物的形态。

[0144] 另外,作为本发明的饮食组合物,例如可以为普通食品、健康食品、功能性食品、保健功能食品(例如,特定保健用食品、营养功能食品、营养辅助食品、功能性标示食品等)、特别用途食品(例如,幼儿用食品、孕产妇用食品、患者用食品等)、医疗食品(由美国食品药品监督管理局(FDA)和罕见病药物法所定义的在医生的管理中开具的食品)、治疗食品(为实现治疗目的的食品,基于营养师等按照医生的饮食笺制作的菜单而烹调的食品)、饮食疗法食品。另外,在前述饮食组合物中,也可以显示在其制品中利用本发明的碳水化合物实现的作用/效能(例如,因老年化导致的疾病的预防或改善、便秘的预防或改善、炎症性肠病的预防或改善)。

[0145] 作为本发明的饲料组合物,可列举出根据给予或摄取饲料组合物的目的、对象、方法、用量等对上述饮食组合物进行适当改变而成的饲料组合物。

[0146] 作为本发明的组合物,优选在从制造后到给予或摄取为止的期间包装(优选封入)在包装容器内。作为前述包装容器,没有特别限定,可列举出例如包装纸、包装袋、软袋、管、

铝箔包装、纸容器、罐、瓶、胶囊。

[0147] 本发明的组合物通过含有上述碳水化合物作为有效成分,能够用于改善利用肠道菌群实现的NMN产生,更优选用于改善利用生物体内的肠道菌群实现的NMN产生。因此,本发明还提供前述碳水化合物在改善NMN产生中的用途、以及前述碳水化合物在制造NMN产生改善用组合物中的用途。

[0148] 另外,改善利用肠道菌群实现的NMN产生,宿主(对象)吸收所产生的NMN,由此,能够在其生物体内,改善NMN浓度,也改善以该NMN为前体的NAD、进而其代谢物(烟酰胺、烟酸、NAMN、NAAD等)的产生,改善生物体内浓度。因此,本发明的组合物能够用于改善生物体内的NAD浓度,本发明还提供前述碳水化合物在改善生物体内NAD浓度中的用途、以及前述碳水化合物在制造生物体内NAD浓度改善用组合物中的用途。

[0149] 进而,本发明的组合物还可以用于通过改善生物体内的NMN浓度和/或NAD浓度来预防或改善报告了通过给予或摄取NMN、作为其代谢产物的NAD而被预防或改善的各种疾病、症状、即因老年化导致的疾病(非专利文献1~4)、便秘(非专利文献5)、炎症性肠病(Navarro et al.,Br JPharmacol.,2022,179,p.1839-1856)等,优选用于预防或改善因老年化导致的疾病、预防或改善便秘、或者预防或改善炎症性肠病。本发明还提供前述碳水化合物在预防或改善这些疾病中的用途,以及前述碳水化合物在制造这些疾病的预防或改善用组合物中的用途。

[0150] 作为前述因老年化导致的疾病,可列举出报道了因老年化(对于人而言优选为40岁以上、更优选为50岁以上、进一步优选为60岁以上)而引起的各疾病,可列举出例如肥胖、胰岛素抵抗性降低、脂质代谢能力降低、眼功能降低、骨密度降低、免疫功能降低、葡萄糖耐量降低、氧化应激上升、炎症、昼夜节律紊乱、肝功能降低、肾功能降低、骨骼肌功能降低、心功能降低、阿尔茨海默型认知症、中枢神经功能降低。

[0151] 在本发明中,生物体内的利用肠道菌群实现的NMN产生改善,例如可以通过采集粪便,测定该粪便中的NMN浓度,以给予前的对象或未给予本发明的组合物或本发明的碳水化合物的组作为基准,前述NMN浓度变高等来确认。前述NMN浓度可以通过适当公知的方法或基于该方法的方法进行测定,例如可以通过使用了下述实施例中记载的液相色谱质谱仪(LC-MS/MS)的方法进行测定。

[0152] <改善NMN产生的方法>

[0153] 通过向对象给予上述碳水化合物,能够改善该对象的利用肠道菌群实现的NMN产生。另外,由此能够改善生物体内NAD浓度、预防或改善前述各种疾病、症状(优选因老年化导致的疾病、便秘、炎症性肠病)。因此,本发明还提供将前述碳水化合物的有效量给予对象的改善NMN产生的方法、改善生物体内NAD浓度的方法、预防或改善前述各种疾病(优选因老年化导致的疾病、便秘、炎症性肠病)的方法(以下根据情况统称为“本发明的方法”)。

[0154] 本发明的方法包括向对象给予有效量的本发明的碳水化合物的工序。作为本发明的方法的对象,可列举出人或非人哺乳动物,作为前述非人哺乳动物,可列举出小鼠、绵羊、牛、猪、马、猴、狗、猫、兔等。如上所述,肠道菌群存在个体差异,也有可能存在不产生NMN的情况,因此,作为前述对象,优选其肠道菌群产生NMN。需要说明的是,肠道菌群产生NMN存在个体差异,因此不能一概而论,例如,可以通过在将对象的粪便(优选1mg)在含有葡萄糖0.5%的GAM培养基(优选1mL)中在37℃、厌氧条件下培养了12小时的培养基中检测到NMN

(优选通过使用液相色谱质谱仪(LC-MS/MS)的方法(例如下述实施例中记载的方法)测定时,检测到定量极限值(例如1ng/mL)以上)来判断。另外,作为前述对象,可以是已经罹患了上述各种疾病(例如因老年化导致的疾病、便秘、炎症性肠病)的人,也可以是以预防其发病为目的的人。

[0155] 在本发明的方法中,前述碳水化合物可以直接、更优选作为本发明的组合物给予,优选以经口或经肠的方式给予前述对象,更优选以经口的方式给予。需要说明的是,本发明中,经口给予也包括前述饮食组合物、前述饲料组合物等的摄取。

[0156] 在本发明的方法中,作为前述碳水化合物的有效量,考虑给予的目的、方法;对象的种类、年龄、体重、性别、疾病、症状的程度等,根据各自的情况适当确定,因此没有特别限定,与上述的本发明的组合物的用量相同,例如,对于人(优选为成人),以前述碳水化合物的量计,每1kg对象的体重且每1天优选为1~1000mg,更优选为10~1000mg,例如可以设为20~800mg、30~700mg、50~500mg。在本发明的方法中,给予次数可以分为1天1次~适当的次数。

[0157] 实施例

[0158] 以下,基于试验例更具体地说明本发明,但本发明并不限定于以下的例子。需要说明的是,在下述的各试验例中,“%”的表示在没有特别记载的情况下表示重量/容量(w/v:g/mL)%。

[0159] <试验例1>人肠道菌群的NMN产生能力

[0160] 将分别从不同人采集的人粪便(#1~3)1mg以最终浓度成为0.5%的方式添加到1mL添加有葡萄糖的GAM培养基中,在37℃、厌氧手套操作箱内培养12小时后,测定培养液中的NMN浓度。前述GAM培养基使用将GAM糖分解用半流动培养基(日水制药制)以成为规定浓度的方式溶解于水中,用0.8μm过滤器过滤后在115℃下高压釜灭菌15分钟而得到的培养基。此外,前述NMN浓度通过以下方法测定。即,首先,将对培养液进行离心分离而得到的上清液用0.22μm过滤器过滤后,将滤液与甲醇(终浓度80v/v%)混合,在冰上静置30分钟。接着,将对其进行离心分离而得到的上清液用离心蒸发器干固。接着,将得到的干固物用醋酸铵溶液溶解,供于液相色谱质谱仪(LC-MS/MS),在下述条件下进行分析,测定NMN浓度。图1示出了各人粪便(#1~3)中的NMN浓度(ng/mL)。

[0161] (LC-MS/MS分析条件)

[0162] 检测器:QTRAP4500(SCIEX公司制)

[0163] HPLC系统:株式会社岛津制作所制

[0164] 色谱柱:Hypercarb 3μm、2.1mm×100mm色谱柱

[0165] 流动相

[0166] A液:含有0.05(v/v)%氢氧化铵的7.5mM乙酸铵水溶液

[0167] B液:含有0.05(v/v)%氢氧化铵的乙腈溶液

[0168] A液和B液的比例:流动相的通液开始→0分钟:A液95v/v%-B液5v/v%;0分钟→1.8分钟:A液95v/v%-B液5v/v%;1.8分钟→14分钟:A液95v/v%-B液5v/v%→A液46v/v%-B液54v/v%;14分钟→14.1分钟:A液46v/v%-B液54v/v%→A液10v/v%-B液90v/v%;14.1分钟→17.1分钟:A液10v/v%-B液90v/v%;17.1分钟→17.2分钟:A液95v/v%-B液5v/v%;17.2分钟→32.2分钟:A液95v/v%-B液5v/v%

[0169] 柱温:60℃

[0170] 流速:0.2mL/分钟

[0171] 注入量:2μL

[0172] 离子化:ESI正模式

[0173] NMN的m/z

[0174] 前体离子(Q1 Mass、(Da)):335.1

[0175] 产物离子(Q3 Mass、(Da)):123.0。

[0176] 如图1所示,在#1～3的人粪便中检测到NMN,确认了人肠道菌群产生NMN。另外,还确认了通过前述GAM培养基中的人粪便培养系统,能够评价利用源自该人粪便的肠道菌群实现的NMN产生能力。

[0177] <试验例2>利用碳水化合物实现的NMN产生改善评价

[0178] 首先,在前述GAM培养基(其中,不添加葡萄糖)中,以最终浓度成为0.5%的方式添加下述表1所示的各碳水化合物中的任一种,分别制备各评价培养基。另外,作为比较例,也制备了添加蒸馏水(DW)来代替碳水化合物的评价培养基。接着,将与试验例1相同的#1～3的人粪便1mg分别添加到前述评价培养基1mL中,在37℃、厌氧手套操作箱内培养12小时。培养后,通过试验例1中记载的方法利用液相色谱质谱仪(LC-MS/MS)测定培养液中的NMN浓度。将分别培养#1～3的人粪便时的NMN浓度的平均值示于图2。另外,对于前述平均值,进一步将各碳水化合物分类的平均值(其中,葡萄糖和蔗糖除外)的计算结果示于下述表2。

[0179] [表1]

[0180]

碳水化合物	物质名	制造者	备注
单糖	塔格糖	Toronto Research Chemicals Inc	D-塔格糖(六碳糖)
	葡萄糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-葡萄糖(六碳糖)
二糖	纤维二糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-纤维二糖
	乳果糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-乳果糖
	海藻糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-海藻糖
	蔗糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-蔗糖
	唾液乳糖	东京化成工业株式会社	3’-唾液乳糖
三糖	蔗果三糖	Meiji Food Materia Co.,Ltd.	1-蔗果三糖
	乳果寡糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	产品名：Lactosyl Fructoside
	棉子糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	
	岩藻糖基乳糖	Sigma Aldrich Co.LLC	2’-岩藻糖基乳糖
四糖	水苏糖	东京化成工业株式会社	
	蔗果四糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	
混合糖	低聚果糖	Meiji Food Materia Co.,Ltd.	产品名：Meioligo P
	低聚半乳糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	
糖醇	还原异麦芽酮糖	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	异麦芽酮糖还原物
	乳糖醇	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-乳糖醇
	山梨糖醇	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-山梨糖醇
	甘露糖醇	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-甘露糖醇
	木糖醇	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation	D-木糖醇
膳食纤维	菊粉	东京化成工业株式会社	

[0181] [表2]

[0182]

碳水化合物	物质名	NMN浓度(平均值) [ng/mL]
单糖	塔格糖	100
二糖	纤维二糖	114
	乳果糖	
	海藻糖	
	唾液乳糖	
三糖	蔗果三糖	186
	乳果寡糖	
	棉子糖	
	岩藻糖基乳糖	
四糖	水苏糖	141
	蔗果四糖	
混合糖	低聚果糖	149
	低聚半乳糖	
糖醇	还原异麦芽酮糖	39
	乳糖醇	
	山梨糖醇	
	甘露糖醇	
	木糖醇	
膳食纤维	菊粉	70

[0183] 如图2所示,在添加了各碳水化合物的评价培养基中,与未添加的评价培养基(DW)不同,检测到NMN。特别是蔗果三糖、纤维二糖、低聚果糖、乳果寡糖和棉子糖与作为培养中使用的一般糖的葡萄糖、蔗糖(其中,它们在生物体内在消化道上部被分解/吸收)相比,NMN浓度为高值。另外,如表2所示,各碳水化合物分类的NMN浓度的平均值在三糖中最高,接着,按照混合糖(三~五糖的混合糖)、四糖、二糖的顺序为高值。但是,如图2所示,即使是二糖,对于作为经唾液酸化的修饰糖的唾液乳糖而言,NMN浓度也为较低值。进而,即使是三糖,对于构成糖中含有岩藻糖的岩藻糖基乳糖而言,NMN浓度也为较低值。

[0184] <试验例3>小鼠肠道内的NMN产生改善评价

[0185] 在试验例2中确认到优异的NMN产生改善效果的碳水化合物中,使用低聚果糖(FOS、1-蔗果三糖、蔗果四糖和1-呋喃果糖基-D-蔗果四糖的混合物、Meiji Food Materia Co.,Ltd.制、产品名:Meioligo P),评价小鼠肠道内(大肠内)的NMN产生改善效果。首先,将7周龄的雄性ICR小鼠(Japan SLC,Inc.制)分成2组,每组8个个体,一组自由摄取5%FOS水

溶液作为FOS组,另一组自由摄取水作为对照组,分别饲养10天。经过饲养期间后,断食3小时后采集盲肠内容物,测定其重量。另外,在微型管中称量20mg所采集的盲肠内容物,以最终浓度成为80v/v%的方式混合甲醇并在冰上静置30分钟。接着,将对其进行离心分离而得到的上清液转移到另一微型管中,然后在粒料中添加80v/v%甲醇进行混合,再次进行离心分离,将得到的上清液与之前转移到另一微型管中的上清液混合。接着,将该混合的上清液用离心蒸发器干固,将得到的干固物用醋酸铵溶液溶解,用0.22μm过滤器过滤后,用试验例1中记载的方法通过液相色谱质谱仪(LC-MS/MS)测定滤液中的NMN浓度,算出该盲肠内容物中的NMN浓度。进而,算出所测定的NMN浓度乘以盲肠内容物重量而得到的量(总量、total(μg)),算出total的各组中的平均值。将结果示于图3。

[0186] 如图3所示,与摄取了水的对照组相比,摄取了低聚果糖的FOS组中盲肠内容物中的NMN量多,通过t-检验进行了对照组与FOS组之间的显著性差异检验,结果$p<0.01$,确认了两组之间存在显著性差异。因此,确认了低聚果糖在生物体内(体内)也提高利用肠道菌群实现的NMN产生量,另外,暗示了其中含有的选自由蔗果三糖、蔗果四糖和蔗果五糖组成的组中的至少1种也发挥同样的效果。

[0187] <试验例4>人源化菌群小鼠肠道内的NMN产生改善评价

[0188] 使用蔗果三糖(Meiji Food Materia Co.,Ltd.制),评价在无菌小鼠中移植了人肠道菌群而成的人源化菌群小鼠的肠道内(大肠内)的NMN产生改善效果。首先,对8周龄的雄性无菌小鼠(C57BL/6N、CLEA Japan,Inc.制、3个个体)经口给予人粪便,驯化3周后(Day 0、第0天)进行采粪。在此期间,自由摄取水。采粪后,将饮水从水更换为5%蔗果三糖水溶液使其自由摄取,饲养14天。在从蔗果三糖给予开始1、3、9、14天后(Day 1、3、9、14(第1、3、9、14天))进行采粪。另外,将在各采粪日(Day)采粪的粪便分别在微型管中称量20mg,以最终浓度成为80v/v%的方式混合甲醇并在冰上静置30分钟。接着,将对其进行离心分离而得到的上清液转移到另一微型管中,然后在粒料中添加80v/v%甲醇进行混合,再次进行离心分离,将得到的上清液与之前转移到另一微型管中的上清液混合。接着,将该混合的上清液用离心蒸发器干固,将得到的干固物用醋酸铵溶液溶解,用0.22μm过滤器过滤后,用试验例1中记载的方法通过液相色谱质谱仪(LC-MS/MS)测定滤液中的NMN浓度,算出该粪便中的NMN浓度(ng/mL)。将各采粪日的NMN浓度的3个个体的平均值示于图4。

[0189] 如图4所示,在蔗果三糖给予期间中的Day 1、3、9(第1、3、9天),粪便中的NMN浓度高于作为蔗果三糖给予期间前的Day 0(第0天),在Day 1、9(第1、9天),在Dunnett's检验中,$p<0.10$(图4中为#)或$p<0.05$(图4中为*)。因此,确认了蔗果三糖提高生物体内(体内)的利用人肠道菌群实现的NMN产生量。

[0190] 产业上的可利用性

[0191] 如上所述,根据本发明,能够提供具有改善利用肠道菌群实现的烟酰胺单核苷酸(NMN)产生的作用的组合物。另外,本发明的组合物也能够作为饮食组合物提供,因此容易摄取,容易习惯摄取。进而,本发明的组合物通过提高利用肠道菌群实现的NMN产生量,能够用于改善生物体内的NAD浓度、预防或改善因老年化导致的疾病、以及预防或改善便秘、炎症性肠病。

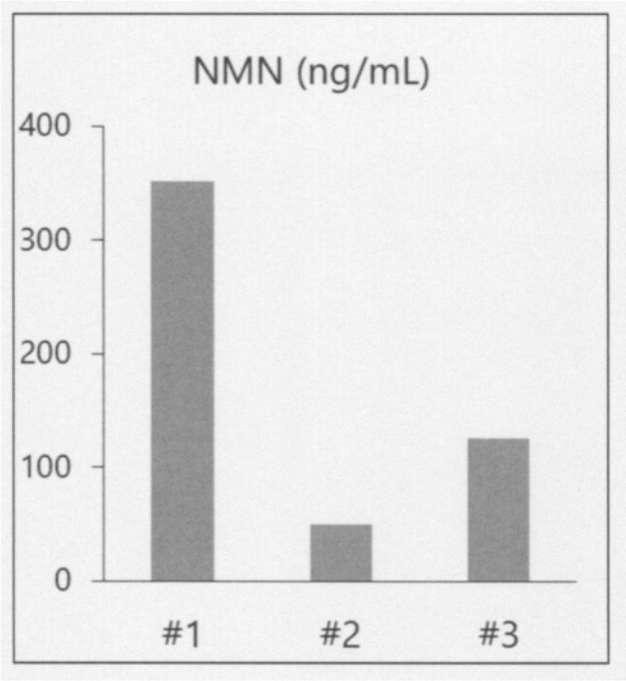


图1

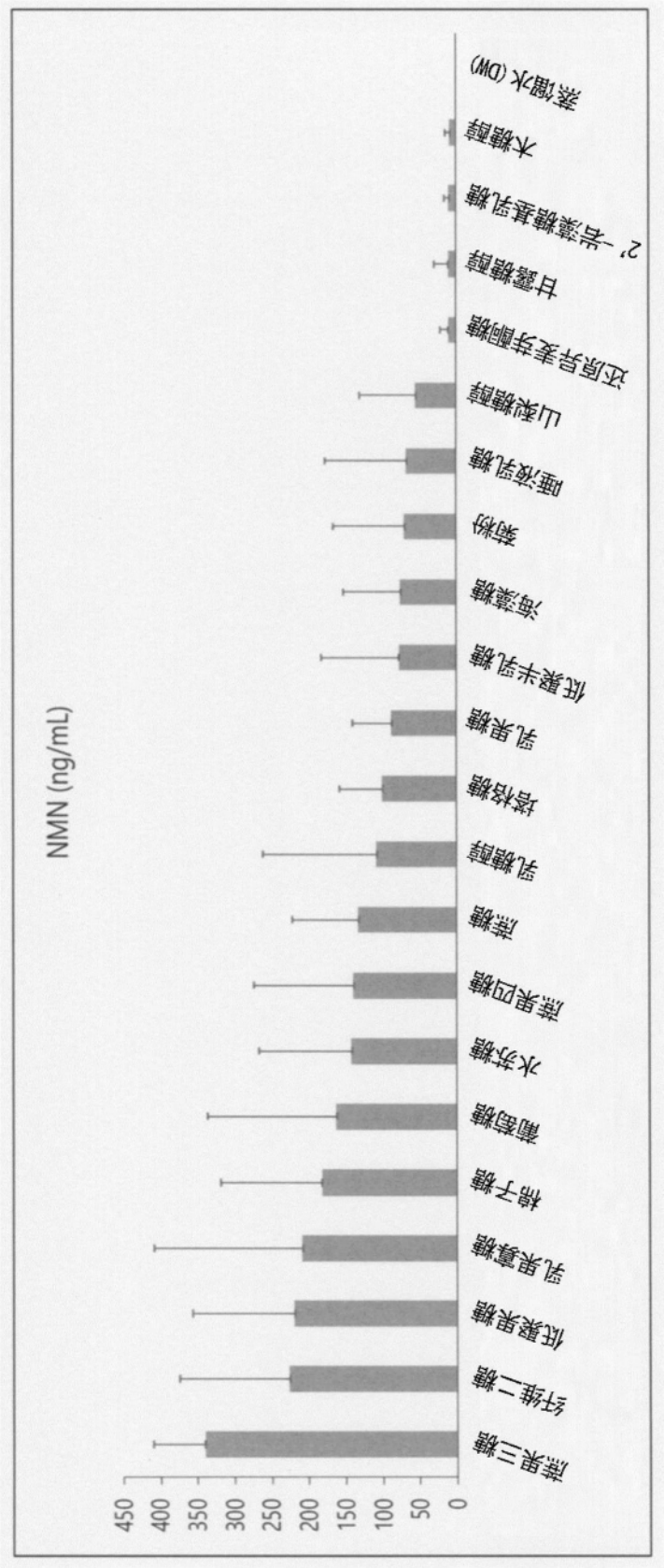

NMN (ng/mL)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
蔗果三糖
异麦芽糖
低聚果糖
乳果寡糖
棉子糖
葡萄糖
水苏糖
蔗果四糖
蔗糖
乳糖醇
塔格糖
乳果糖
低聚半乳糖
海藻糖
菊粉
唾液乳糖
山梨糖醇
还原异麦芽酮糖
甘露糖醇
2'-岩藻糖基乳糖
木糖醇
蒸馏水(DW)

图2

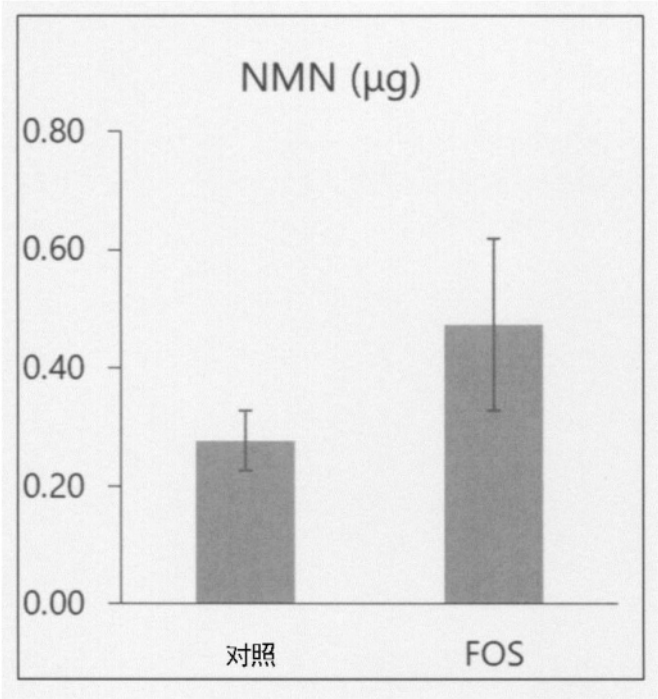

NMN (μg)
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
对照
FOS

图3

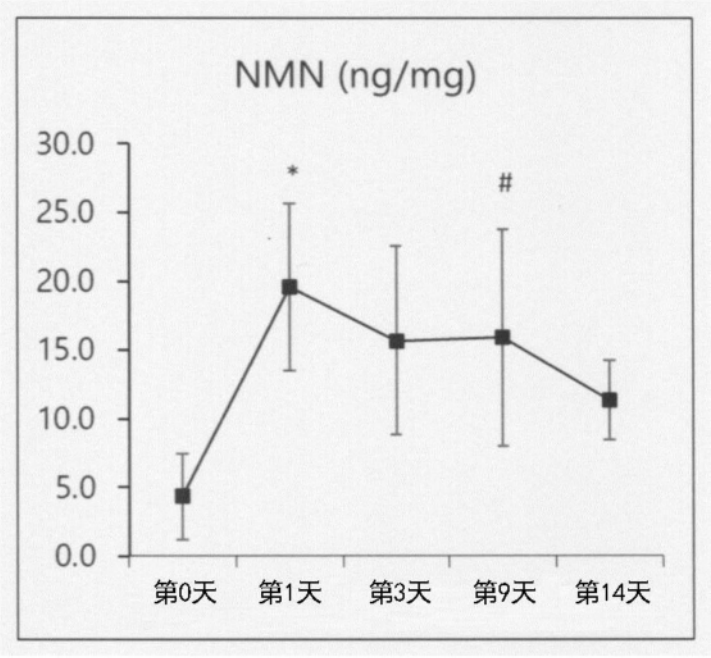

NMN (ng/mg)
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
*
#
第0天
第1天
第3天
第9天
第14天

图4