

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-514248
(P2014-514248A)

(43) 公表日 平成26年6月19日(2014.6.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/202 (2006.01)	A 61 K 31/202	4 C 076
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 084
A61P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00	4 C 206
A61P 25/02 (2006.01)	A 61 P 25/02	
A61K 31/198 (2006.01)	A 61 K 31/198	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-554477 (P2013-554477)	(71) 出願人	599132904 ネステク ソシエテ アノニム スイス国, ブベイ, アブニュー ネスレ 55
(86) (22) 出願日	平成24年2月7日 (2012.2.7)	(74) 代理人	100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(85) 翻訳文提出日	平成25年10月11日 (2013.10.11)	(74) 代理人	100114270 弁理士 黒川 朋也
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/024137	(74) 代理人	100128381 弁理士 清水 義憲
(87) 國際公開番号	W02012/112340	(74) 代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(87) 國際公開日	平成24年8月23日 (2012.8.23)	(74) 代理人	100140453 弁理士 戸津 洋介
(31) 優先権主張番号	61/463,594		
(32) 優先日	平成23年2月18日 (2011.2.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法及び組成物

(57) 【要約】

動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法及び組成物を開示する。この方法は、動物に、UFA及びNORCを含む組成物を、該神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与することを含む。UFA及びNORC、並びに、場合により、酸化防止剤(複数可)及び/又はビタミンBを含む組成物を用いて、動物の生涯の壮年期を延長し、クオリティーオブライフを改善し、動物の健康及びウェルネスを促進する方法も開示する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法であって、神経系の少なくとも 1 つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定するステップと、前記動物に、1 種又は複数の不飽和脂肪酸 (UFA) 及び 1 種又は複数の一酸化窒素放出化合物 (NORC) を、前記動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップとを含む方法。

【請求項 2】

前記神経系への損傷が、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は前記神経系の別の構成要素への損傷を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記損傷が、ニューロンの少なくとも一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、若しくは効果器、又は運動終板への損傷である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記損傷が、グリア細胞、すなわち、ミクログリア、星状細胞、乏突起膠細胞、上衣細胞、放射状グリア、シュワン細胞、衛星細胞、腸グリア細胞、又は他のグリア細胞への損傷である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記グリア細胞が、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は末梢神経系の他のグリア細胞である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記損傷が、前記動物の脳の構成要素への損傷である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記損傷が、前記動物の脊髄の構成要素への損傷である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記損傷が、前記動物の末梢神経系の構成要素への損傷である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記損傷が、脳又は脊髄への外傷が原因で生じる損傷である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記損傷が、身体的な傷害、疾患、前記動物の全身状態、前記動物の代謝状態、又はそれらの組合せが原因で生じるものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記損傷が、末梢神経障害である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記損傷が、正常な加齢に伴う損傷である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記損傷が、外傷に伴う損傷である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記損傷が、処方箋薬又は非処方箋薬の使用に伴う損傷である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記損傷が、糖尿病又はメタボリックシンドロームに伴う損傷である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記損傷が、1 種又は複数の栄養素の欠乏に伴う損傷である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記欠乏が、急性又は慢性の欠乏である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

前記損傷が、感染性又は炎症性疾患に伴う損傷である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記動物が、ヒト又はコンパニオンアニマルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記コンパニオンアニマルが、イヌ科又はネコ科の動物である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記動物が、加齢動物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 U F A が、任意の供給源に由来する、A L A、E P A、D P A、D H A、又は別の 10
n - 3 脂肪酸である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 U F A が、魚油源に由来するものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 N O R C が、アルギニン、一酸化窒素放出性のアルギニン類似体若しくは誘導体、シトルリン、又はオルニチンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 U F A 及び前記 N O R C が、前記動物に約 0 . 0 0 1 g / k g ~ 約 5 0 g / k g の量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 U F A 及び前記 N O R C が、前記動物に毎日投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記動物に、1種又は複数のビタミン B を、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記ビタミン B が、ビタミン B の 1 日の推奨所要量の約 0 . 1 ~ 約 4 0 倍の量で投与される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記動物に、1種又は複数の酸化防止剤を、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記酸化防止剤が、前記酸化防止剤の 1 日の推奨許容量の約 0 . 1 ~ 約 1 0 倍の量で投与される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記酸化防止剤が、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン E 活性を有するトコフェロール若しくはトコトリエノール化合物、ゼアキサンチン、アスタキサンチン、ルテイン、又はセレンのうち 1 種又は複数を包含する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記動物に、1種又は複数のビタミン B 及び 1 種又は複数の酸化防止剤を、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記ビタミン B が、ビタミン B の 1 日の推奨所要量の約 0 . 1 ~ 約 4 0 倍の量で投与され、前記酸化防止剤が、前記酸化防止剤の 1 日の推奨許容量の約 0 . 1 ~ 約 1 0 倍の量で投与される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 U F A 及び N O R C が、ヒト用の食品組成物、ペット用の食品組成物、又は栄養補助食品として調合される組成物の一部として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記食品組成物が、約 1 5 ~ 約 5 0 % のタンパク質、約 5 ~ 約 4 0 % の脂肪、約 5 ~ 約

10

20

30

40

50

10 % の灰分をさらに含み、含水量が約 5 ~ 約 20 % である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 U F A 及び N O R C が、定期的に長期にわたり投与される、請求項 1 に記載の方法

。

【請求項 3 7】

前記 U F A 及び N O R C が、毎日投与される、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記 U F A 及び N O R C が、動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有用な 1 種又は複数の治療剤と併用して、動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 9】

前記治療剤が、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロ R N A 、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム若しくはバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、及びリドカインのうち 1 種又は複数である、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記コルチコステロイドが、メチルプレドニゾロンである、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記免疫抑制薬が、プレドニゾン、シクロスボリン、又はアザチオプリンのうち 1 種又は複数である、請求項 3 9 に記載の方法。

20

【請求項 4 2】

前記治療用細胞が、幹細胞である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記ニューロトロフィンが、N T F - 3 である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記抗うつ薬が、アミトリプチリン又は他の三環系抗うつ薬である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記抗てんかん薬が、ガバペンチン、フェニトイン、又はカルバマゼピンである、請求項 3 9 に記載の方法。

30

【請求項 4 6】

前記抗痙攣薬が、プレガバリンである、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 U F A 及び N O R C が、前記動物に、前記動物の神経系の 1 つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有用な 1 つ又は複数の理学的治療と併用して投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記理学的治療が、運動療法、血漿交換法、整形外科的な支持具若しくは装具、及び / 又は T E N S (経皮的電気神経刺激法) のうち 1 つ又は複数である、請求項 4 7 に記載の方法。

40

【請求項 4 9】

前記動物の神経系の 1 つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有用な 1 種又は複数の治療剤を、前記動物の神経系の 1 つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップをさらに含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記治療剤が、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロ R N A 、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム若しくはバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、及びリドカインのうち 1 種

50

又は複数である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記 U F A 及び N O R C が、1種又は複数の酸化防止剤及び1種又は複数のビタミン B をさらに含む医薬又は栄養補強組成物の形態で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記組成物が、約 0.0001 ~ 約 25% の酸化防止剤、及び1日の推奨所要量の約 0.1 ~ 約 40 倍のビタミン B を含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記組成物が、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1種又は複数の治療剤を含んでもよい医薬又は栄養補強組成物である、請求項 5 1 に記載の方法。

10

【請求項 5 4】

前記治療剤が、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロ R N A 、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム若しくはバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、又はリドカインのうち1種又は複数である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記損傷が、前記末梢神経系の構成要素への損傷を含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記神経系の損傷が、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は前記神経系の別の構成要素のうち1つ又は複数の損傷を含む、請求項 5 1 に記載の方法。

20

【請求項 5 7】

前記損傷が、ニューロンの少なくとも一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、若しくは効果器、又は運動終板への損傷である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記グリア細胞が、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は末梢神経系の他のグリア細胞である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に適したキットであって、単一のパッケージの中の別々の容器中に、又はバーチャルパッケージの中の別々の容器中に、1種又は複数の U F A 及び1種又は複数の N O R C を含むキット。

30

【請求項 6 0】

(1) 動物による消費に適した1種若しくは複数の他の原材料、(2) 1種若しくは複数のビタミン B 、(3) 1種若しくは複数の酸化防止剤、(4) 動物の神経系への損傷の治療、軽減、若しくは予防に有用な1種若しくは複数の治療剤、(5) 1種若しくは複数のプレバイオティクス、(6) 1種若しくは複数のプロバイオティクス、(7) 動物が、神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するための方法及び組成物から利益を得ることができるかどうかの決定に適した1つ若しくは複数の診断用器具、(8) キットの形態で提供される U F A 、 N O R C 、及び任意の他の原材料を動物への投与のために合わせる若しくは調製する方法についての取扱説明書、(9) 合わされたキット構成要素、調製されたキット構成要素、又は他のキット構成要素を動物の利益のために使用する方法についての取扱説明書、並びに(10) 前記合わされた又は調製されたキット構成要素を動物に投与するための器具、のうち1つ又は複数をさらに備える、請求項 5 9 に記載のキット。

40

【請求項 6 1】

前記 U F A 及び N O R C が、組成物中に存在する、請求項 6 0 に記載のキット。

【請求項 6 2】

前記組成物が、食品組成物である、請求項 6 1 に記載のキット。

【請求項 6 3】

50

前記神経系の損傷が、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は前記神経系の別の構成要素のうち1つ又は複数の損傷を含む、請求項59に記載のキット。

【請求項64】

前記損傷が、前記動物の末梢神経系の構成要素への損傷である、請求項60に記載のキット。

【請求項65】

前記損傷が、一過性神経伝導障害若しくは軸索断裂、又はI～III度のいずれかに分類される、請求項64に記載のキット。

【請求項66】

前記損傷が、一過性神経伝導障害(I度)又は軸索断裂(II度)に分類される、請求項65に記載のキット。

10

【請求項67】

(1) 動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するための方法若しくは組成物を使用するステップ、(2) UFA、NORC、ビタミンB、酸化防止剤、若しくは他の構成要素を混合して、前記動物における神経系の構成要素への損傷の治療、軽減、若しくは予防に適した組成物を作製するステップ、(3) 前記動物における神経系の構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するためのキットを使用するステップ、又は(4) 動物における神経系の構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するための組成物を投与するステップ、のうち1つ又は複数についての情報又は指導内容を伝達するための手段であって、前記情報又は指導内容を含有する、物理的若しくは電子的な文書、デジタル記憶媒体、光学記憶媒体、音声による提示物、視覚的ディスプレイ、又は視覚的ディスプレイのうち1つ若しくは複数を備える手段。

20

【請求項68】

ウェブサイト表示、視覚的ディスプレイキオスク、小冊子、製品ラベル、添付文書、広告、無料配布物、公共放送、録音テープ、ビデオテープ、DVD、CD-ROM、コンピューターで読み取り可能なチップ、コンピューターで読み取り可能なカード、コンピューターで読み取り可能なディスク、USBデバイス、FireWireデバイス、コンピューターメモリー、及びそれらの任意の組合せから成る群から選択される、請求項67に記載の手段。

30

【請求項69】

UFA、NORC、及び動物による消費に適した1種又は複数の原材料を含む食品組成物を製造するための方法であって、動物による消費に適した1種又は複数の原材料をUFA及びNORCと混合するステップ、又はUFA及びNORCを、別々に若しくは組み合わせて前記食品組成物上に施すステップを含み、前記UFA及びNORCが、前記食品が前記動物に少なくとも推奨量で投与された場合に動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で存在する、方法。

【請求項70】

動物による消費に適した前記原材料が、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せである、請求項69に記載の方法。

40

【請求項71】

神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有用な量のUFA、NORC、ビタミンB、及び酸化防止剤のうち1種又は複数を含み、パッケージの内容物が動物の神経系の構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に適した1種又は複数の化合物を含有する旨を示す、1つ若しくは複数の単語、絵や写真、デザイン、シンボル、頭字語、宣伝文句、語句、又は他のデバイス、或いはそれらの組合せを含有するラベルが添付されているパッケージ。

【請求項72】

動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、又は予防するための医薬を調製するための、UFA及びNORCの使用。

【請求項73】

50

前記動物がヒトである、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 4】

前記医薬が、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せをさらに含む、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 5】

前記N O R Cが、アルギニン、一酸化窒素放出性のアルギニン誘導体若しくは類似体、シトルリン、又はオルニチンである、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 6】

前記神経系の損傷が、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は前記神経系の別の構成要素のうち1つ又は複数の損傷を含む、請求項 7 2 に記載の使用。

10

【請求項 7 7】

前記損傷が、身体的な傷害、疾患、前記動物の全身状態、前記動物の代謝状態、又はそれらの組合せが原因で生じるものである、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 8】

前記損傷が、末梢神経障害である、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 9】

動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法であって、前記神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、又は予防することが望ましい動物を特定するステップと、前記動物に、1種又は複数の不飽和脂肪酸(U F A)、及び前記動物により代謝されて一酸化窒素放出化合物(N O R C)を產生することができる1種又は複数の栄養補助物質を、前記動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップとを含む方法。

20

【請求項 8 0】

前記栄養補助物質が、シトルリン又はオルニチンである、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記動物がヒトである、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記動物がイヌ科又はネコ科の動物である、請求項 7 9 に記載の方法。

30

【請求項 8 3】

前記動物が、加齢動物である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記U F Aが、任意の供給源に由来する、A L A、E P A、D P A、D H A、又は別のn-3脂肪酸のうち1種又は複数を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記U F Aが、魚油源に由来するものである、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記U F Aが組成物の形態で投与され、前記組成物が約0.1～約50%のU F Aを含む、請求項 7 9 に記載の方法。

40

【請求項 8 7】

前記U F Aが栄養補助物質の形態で投与され、前記U F Aが前記栄養補助物質の約0.1～約20%を占める、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記動物に、1種又は複数のビタミンBを、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップをさらに含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記ビタミンBが、ビタミンBの1日の推奨所要量の約0.1～約40倍の量で投与される、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記動物に、1種又は複数のビタミンBを、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有効な

50

量で併用投与するステップをさらに含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記酸化防止剤が、前記酸化防止剤の 1 日の推奨許容量の約 0 . 1 ~ 約 1 0 倍の量で投与される、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記動物に、1種又は複数のビタミン B を、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与するステップをさらに含む、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記ビタミン B が、ビタミン B の 1 日の推奨所要量の約 0 . 1 ~ 約 4 0 倍の量で投与され、前記酸化防止剤が、前記酸化防止剤の 1 日の推奨許容量の約 0 . 1 ~ 約 1 0 倍の量で投与される、請求項 9 2 に記載の方法。 10

【請求項 9 4】

前記神経系の損傷が、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は前記神経系の別の構成要素のうち 1 つ又は複数の損傷を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記損傷が、身体的な傷害、疾患、前記動物の全身状態、前記動物の代謝状態、又はそれらの組合せが原因で生じるものである、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記損傷が、末梢神経障害である、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記 U F A 及び N O R C が、ヒト用の食品組成物、ペット用の食品組成物、又は栄養補助食品として調合される組成物の一部として投与される、請求項 7 9 に記載の方法。 20

【請求項 9 8】

前記組成物が、約 1 5 ~ 約 5 0 % のタンパク質、約 5 ~ 約 4 0 % の脂肪、約 5 ~ 約 1 0 % の灰分をさらに含み、含水量が約 5 ~ 約 2 0 % である食品組成物である、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記 U F A 及び N O R C が、定期的に長期にわたり投与される、請求項 7 9 に記載の方法。 30

【請求項 1 0 0】

前記 U F A 及び N O R C が、前記動物に毎日投与される、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

前記 U F A 及び N O R C が、前記動物に、動物の神経系の 1 つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有用な 1 種又は複数の治療剤と併用して、動物の神経系の 1 つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与される、請求項 7 9 に記載の方法。 40

【請求項 1 0 2】

前記治療剤が、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロ R N A 、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム若しくはバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、又はリドカインのうち 1 種又は複数である、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記コルチコステロイドが、メチルプレドニゾロンである、請求項 1 0 2 に記載の方法。 45

【請求項 1 0 4】

前記免疫抑制薬が、プレドニゾン、シクロスボリン、又はアザチオプリンのうち 1 種又は複数である、請求項 1 0 2 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記治療用細胞が、幹細胞である、請求項 1 0 2 に記載の方法。 50

【請求項 106】

前記ニューロトロフィンが、NTF-3である、請求項102に記載の方法。

【請求項 107】

前記抗うつ薬が、アミトリプチリン又は他の三環系抗うつ薬である、請求項102に記載の方法。

【請求項 108】

前記抗てんかん薬が、ガバペンチン、フェニトイン、又はカルバマゼピンである、請求項102に記載の方法。

【請求項 109】

前記抗痙攣薬が、プレガバリンである、請求項102に記載の方法。

10

【請求項 110】

前記組成物が、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1種又は複数の治療剤を含んでもよい医薬又は栄養補強組成物である、請求項79に記載の方法。

【請求項 111】

前記UFA及びNORCが、前記動物に、前記損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1つ又は複数の理学的治療と併用して投与される、請求項110に記載の方法。

20

【請求項 112】

前記治療剤が、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロRNA、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム若しくはバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、又はリドカインのうち1種又は複数である、請求項110に記載の方法。

【請求項 113】

前記神経系の前記損傷が、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は前記神経系の別の構成要素のうち1つ又は複数の損傷を含む、請求項110に記載の方法。

【請求項 114】

前記損傷が、前記動物の末梢神経系の構成要素への損傷である、請求項113に記載の方法。

【請求項 115】

前記損傷が、一過性神経伝導障害若しくは軸索断裂、又はI~III度のいずれかに分類される、請求項110に記載の方法。

30

【請求項 116】

前記損傷が、一過性神経伝導障害(I度)又は軸索断裂(II度)に分類される、請求項115に記載の方法。

【請求項 117】

前記損傷が、身体的な傷害、疾患、前記動物の全身状態、前記動物の代謝状態、又はそれらの組合せが原因で生じるものである、請求項110に記載の方法。

【請求項 118】

前記損傷が、末梢神経障害である、請求項110に記載の方法。

【請求項 119】

前記動物が、加齢動物である、請求項79に記載の方法。

40

【請求項 120】

前記動物が、前記神経系の損傷に伴う表現型を有する、請求項79に記載の方法。

【請求項 121】

前記表現型が、感覚機能の変質若しくは運動機能の変質、又は感覚若しくは運動情報の処理の変質のうち、1つ又は複数を包含する、請求項120に記載の方法。

【請求項 122】

前記感覚機能の変質が、前記表現型を有さない対照動物と比較した場合の、機械受容器、化学受容器、温度受容器、電気受容器、触覚受容器又は痛覚受容器の変質のうち1つ又は複数を含む、請求項121に記載の方法。

50

【請求項 1 2 3】

前記運動機能の変質が、前記表現型を有さない対照動物と比較した場合の、反射時間の増加、繊細な運動制御の低下、安定性の低下、可動域の低下、可動度の低下、実際の若しくは感覚としての筋力低下、麻痺、又は筋委縮のうち1つ又は複数を含む、請求項121に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記表現型が、前記表現型を有さない対照動物と比較した場合の、神経学的なシグナルの生成、蓄積、放出、伝達、受容、伝播、中継、又はタイミングの変質である、請求項120に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記動物が、健康な加齢動物である、請求項79に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記動物がコンパニオンアニマルである、請求項125に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

動物の健康及びウェルネスを促進するための方法であって、神経系の少なくとも1つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定するステップと、前記動物に、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを、前記動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与し、それにより、前記動物の健康及びウェルネスを促進するステップとを含む方法。

【請求項 1 2 8】

前記損傷が、身体的な傷害、疾患、前記動物の全身状態、前記動物の代謝状態、又はそれらの組合せが原因で生じるものである、請求項127に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記損傷が、末梢神経障害である、請求項127に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記動物が、ヒト又はコンパニオンアニマルである、請求項127に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記動物が、加齢動物である、請求項127に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記動物に、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与するステップをさらに含む、請求項127に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記UFAが、1種又は複数のn-3脂肪酸であり、前記NORCが、アルギニン、一酸化窒素放出性のアルギニン誘導体若しくは類似体、シトルリン、又はオルニチンのうち1種又は複数である、請求項127に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

動物にとっての壮年期を延長するための方法であって、神経系の少なくとも1つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定するステップと、動物に、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与し、それにより、前記動物のクオリティーオブライフを改善するステップとを含む方法。

【請求項 1 3 5】

前記損傷が、身体的な傷害、疾患、前記動物の全身状態、前記動物の代謝状態、又はそれらの組合せが原因で生じるものである、請求項134に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記損傷が、末梢神経障害である、請求項134に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記動物が、ヒト又はコンパニオンアニマルである、請求項134に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

10

20

30

40

50

前記動物が、加齢動物である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記動物に、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与するステップをさらに含む、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記UFAが、1種又は複数のn-3脂肪酸であり、前記NORCが、アルギニン、一酸化窒素放出性のアルギニン誘導体若しくは類似体、シトルリン、又はオルニチンのうち1種又は複数である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

動物のクオリティーオブライフを改善するための方法であって、神経系の少なくとも1つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定するステップと、動物に、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与し、それにより、前記動物のクオリティーオブライフを改善するステップとを含む方法。

【請求項 1 4 2】

前記損傷が、身体的傷害、疾患、前記動物の全身状態、前記動物の代謝状態、又はそれらの組合せが原因で生じるものである、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記損傷が、末梢神経障害である、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記動物が、ヒト又はコンパニオンアニマルである、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記動物が、加齢動物である、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記動物に、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与するステップをさらに含む、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記UFAが、1種又は複数のn-3脂肪酸であり、前記NORCが、アルギニン、一酸化窒素放出性のアルギニン誘導体若しくは類似体、シトルリン、又はオルニチンのうち1種又は複数である、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

UFA、NORC、ビタミンB、及び酸化防止剤のうち1種又は複数を含有させることに適した少なくとも1つの材料を備え、前記材料に、パッケージが動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な化合物を含有する旨を示す、1つ又は複数の単語、絵や写真、デザイン、頭字語、宣伝文句、語句、又は他のデバイス、或いはそれらの組合せを含有するラベルが添付されているパッケージ。

【請求項 1 4 9】

UFA、NORC、ビタミンB、及び酸化防止剤のうち1種又は複数をさらに含む、請求項 1 4 8 に記載のパッケージ。

【請求項 1 5 0】

少なくとも1つの窓をさらに備える、請求項 1 4 8 に記載のパッケージ。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[関連出願の相互参照]

[0001]本出願は、2011年2月18日に出願された米国特許仮出願第61/463594号の優先権を主張するものであり、同文献の開示内容は、本参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0002】

[発明の背景]

[発明の分野]

[0002]本発明は、一般的には、動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法及び組成物、詳細には、動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するために不飽和脂肪酸及び一酸化窒素放出化合物を使用する方法及び組成物に関する。

【0003】

[関連技術の説明]

[0003]神経系は、内的及び外的な刺激に対する体の反応を調節する、細胞、組織、及び器官の複雑なネットワークである。脊椎動物において、神経系は、脳、脊髄、神経、神経節、並びに受容器部分及び効果器部分から成る。哺乳動物において、神経系は、中枢神経系及び末梢神経系から成る。中枢神経系は、脳及び脊髄から成り、脳と脊髄は両方とも、保護の役割を果たす結合組織により取り巻かれている。末梢神経系は、中枢神経系との間でインパルスを送受信する神経から成り、体から中枢神経系に向かうシグナルを受け取る感覚(求心)経路と、中枢神経系から体に向かうシグナルを中継する運動(遠心)経路との両方を含んでいる。感覚(求心)経路及び運動(遠心)経路は、体性神経系及び自律神経系により制御される。体性神経系は、筋肉系及び外的感覚受容器(external sensory receptor)を制御するすべての神経を含む。自律神経系は、内部器官を制御する運動ニューロンから成り、ホメオスタシスの維持に関与しており、2つの部分、すなわち交感神経系と副交感神経系とに分けられる。交感神経系は、「闘争・逃走」反応などストレス因子に対する反応に主に関与しており、副交感神経系は、「弛緩」反応を制御し、例えば、ストレス反応後にホメオスタシスを取り戻すように働く。

【0004】

[0004]神経系が正しく機能することにより、動物は、生き、呼吸し、自らを取り巻く環境と相互作用し、生殖することなどが可能になる。しかし、神経系は、身体的傷害、疾患、及び他の損傷を含め、さまざまな発生源に由来する損傷を受けやすい。中枢神経系又は末梢神経系のいずれか又は両方が傷害又は損傷される可能性があり、そのような損傷の程度はさまざまである。

【0005】

[0005]身体的傷害は、外傷が原因で生じる神経系の傷害、例えば、毎日の若しくは日常的な活動による傷害、スポーツ若しくは競技による傷害、熱傷、電気ショック、寒冷曝露、又は、使いすぎ、繰返しの使用、若しくは不使用に起因する損傷により生じる可能性がある。傷害の別の高頻度の発生源は、事故による外傷、例えば、神経系の傷害を招くことの多い自動車事故又は労働災害、裂傷、銃撃などである。ヒトにおける身体的傷害の例として、格闘技(例えばボクシング)の対戦相手、フットボール選手、ホッケー選手が受けた頭部への強打、特に、そのような強打が、激しいもので、長時間繰り返され、又は未治療のまま放置された場合、神経系の傷害、特に脳又は脊髄への傷害を招くことがある。運動選手を保護するための、安全用具、診断法、及び治療法の改善、並びにルールの変更は、名目上は、リスク外傷(risk injury)を緩和するよう立案される。圧迫性傷害は周知であり、例としては、繰り返し使用することによって生じる型(例えば、手根管症候群)、及び激しい事故(crushing accident)が挙げられる。

【0006】

[0006]疾患は、神経系への傷害の別の高頻度の発生源である。さまざまな疾患が原因で、中枢神経系又は末梢神経系に、一次的又は二次的な結果のいずれかであるような傷害又は侵襲が生じる可能性がある。多くの感染性及び/又は炎症性の病態が、神経系への損傷、例えば多様な型のニューロパチーを招く可能性がある。そのような感染性又は炎症性疾患の例としては、ライム病、ジフテリア、HIV/AIDS、ハンセン病、帯状疱疹(すなわち、ヘルペス水痘帯状疱疹)及び他のヘルペス感染症、B型肝炎、C型肝炎が挙げられ、ある特定の腫瘍性疾患は、ニューロパチー又は神経系への他の損傷の原因となることが完全に解明されている。多様な他の疾患、例えば、ある特定の自己免疫性の病態、及び

10

20

30

40

50

/又は、原因物質が不明な感染症と考えられる疾患も、神経障害性の問題に繋がる可能性がある。そのような疾患の例としては、類肉腫症、ギランバレー症候群、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（A I D P）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（C I D P）、セリアック病、及び多巣性運動ニューロパチーが挙げられる。関係のある血管性の病態、例えば、結節性多発動脈炎（P A N）、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ループス）、及びシェーグレン症候群は、神経障害性の傷害と関連付けられてきた。神経障害性の傷害を引き起こす可能性があるまた他の疾患としては、タンパク質異常に伴う末梢性ニューロパチー、例えば、単クローン性 グロブリン血症、アミロイドーシス、クリオグロブリン血症、及びP O E M S が挙げられる。

【0007】

10

[0007]神経系への傷害の第3のカテゴリーは、おそらくより一般的であり、全身性の状態と代謝性の状態の両方を含んでいる。全身性の状態としては、例えば、中毒症（すなわち、毒素への曝露）、化学的な曝露（例えば、偶発的な曝露、薬物の使用及び/又は乱用など）、アルコール使用などが挙げられる。関連のある代謝性の状態としては、糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、末端肥大症、ポルフィリン症、脂質/糖脂質代謝障害、メタボリックシンドローム、ホルモンのバランス異常（甲状腺ホルモン、成長ホルモン）、栄養/ビタミン欠乏症（ビタミンB-1、B-6、B-12、ナイアシン、チアミン、E）、及びミトコンドリア障害が挙げられる。これらの状態はすべて、代謝経路の調節異常に起因するミエリン及び軸索の構造又は機能を変質させることにより、末梢神経に関与する可能性がある。加えて、多様な神経系機能、特に特定の感覚機能、例えば、聴覚（難聴、耳鳴り）、味覚、嗅覚、視覚、触覚（例えば、繊細な感触の喪失、震え、無痛、痛覚過敏、無感覚）、平衡、運動制御などにおいて、年齢に関係した衰退が一定量認められる。加えて、神経原線維変化（tangles）、plaques、萎縮、色素（リポフスチン）沈着など、加齢に応じて多様な生理学的变化の存在がみられることがあるが、場合によっては、これらの变化は、ある特定の型の認知症などの神経系の損傷を伴う。いくつかの神経障害性の病態は、既知の原因も、明らかな基礎病因もなく、したがって、「突発性」ニューロパチーとみなされる。そのような病態は、罹患している動物だけでなく、医師、医療提供者などにとっても特にどちらもので得るが、その理由は、治療計画を立てるのが難しい場合があるからである。

20

【0008】

30

[0008]以上のように、神経系及び/又は神経への傷害又は損傷には、多くの型及び発生源のものがある。例えば、米国国立神経疾患・脳卒中研究所（U. S. National Institute of Neurological Disorders and Stroke）の統計からは、100種類を超える末梢性ニューロパチーが明らかになっている。そのような損傷は、急性の場合も慢性の場合もある。

【0009】

40

[0009]起こり得るすべての型の神経傷害を定義する単一の分類システムは存在しないが、そのようなシステムは、一般に、傷害の程度を、症状、病理、及び予後の見込みと関連させる。2つの周知のシステムは、末梢神経傷害についてのS e d d o nの分類及びS u n d e r l a n dの分類である。それぞれにおいて、末梢神経傷害は、神経の連続性の有無、及び回復の見込みによる、3つの主要な型の神経線維傷害に基づいて分類される。S e d d o nの著名なシステムでは、3つの型の神経傷害があり、重症度が増加する順に、一過性神経伝導障害、軸索断裂、及び神経断裂である。S u n d e r l a n dは、I ~ Vの尺度を用いて傷害を段階分けしており、I度及びI I度は、S e d d o nの最初の2つの等級と同一である。S u n d e r l a n dのI I I度、I V度、及びV度は、S e d d o nの分類の神経断裂にすべて包含される。

【0010】

50

[0010]一過性神経伝導障害は、神経傷害のうち最も重症度の低い形態であるが、その理由は、神経の物理的構造が無傷のままだからである。最も一般的には、一過性神経伝導障

害は、神経の圧迫又は血液供給の途絶（例えば、虚血）を伴い、その結果、神経線維を下降するインパルスの伝導が遮断される。一般に、機能の一時的な喪失があるのみで、この喪失は可逆性である。神経損傷は広範に及ばないので、ミエリン鞘層の変性（すなわち、「ウォーラー変性」）は、一般に生じない。ミエリン鞘層の変性は、必要なときに神経が再生又は再建される前兆である。したがって、一過性神経伝導障害からの回復は、損傷された神経の再生を必要としない。一過性神経伝導障害は、感覚機能よりむしろ運動機能が大きく影響を受けることが特徴である場合が多く、自律神経機能も保持される。この型の傷害からは完全な回復が期待され、外科的介入は適応されない。

【0011】

[0011]軸索断裂は、より重症度の高い神経傷害であり、ニューロンの軸索の途絶を伴うがミエリン鞘は維持される。この型の神経損傷は、運動神経系、感覚神経系、及び自律神経系の麻痺の原因となることがある。この型の傷害は、典型的に、力、例えば、衝突、強打、又はこれらに似た出来事に由来する力が原因で生じる。神経損傷をもたらす力が除かれると、軸索は、再生し、完全に回復することがある。軸索断裂は、軸索、及び、軸索を覆うミエリンの、相対的な連続性の喪失を伴う。軸索の連続性が失われるので、ウォーラー変性が生じる。脊髄の運動神経と感覚神経（motor and sensory spines）の両方の喪失は、軸索断裂の場合の方が一過性神経伝導障害の場合より完全性が高い。回復は、軸索の再生を介して生じる。軸索断裂は、通常は、一過性神経伝導障害より激しい挫滅又は打撲の結果生じるものであるが、神経が伸張されたときにも生じる可能性がある。通常は、軸索が近位逆行性に変性しているエレメントがある。再生が生じるためには、この喪失がまず克服されなければならない。再生、ひいては回復には、通常は数週間から数年かかり、回復が進行し続けない場合には、外科的介入が適切である場合がある。

10

20

30

40

【0012】

[0012]神経断裂は、実質的な回復の可能性がある中では最も重症度の高い傷害である。一般に、神経断裂は、激しい打撲、伸張、又は裂傷が原因である。軸索及び被包する結合組織は、その連続性を失う。典型的に、運動機能、感覚機能、及び自律神経機能の完全な喪失が認められる。ウォーラー変性が生じ、再生及び回復には長い時間を要する。回復は、一般にむらがあり、完全ではない。

【0013】

[0013]外傷性傷害は、中枢神経系、すなわち、（脳及び脊髄）について最も高頻度にみられる傷害である。外傷性脳傷害（TBI）は、外的な力が原因で生じる傷害である。TBIは、重症度（軽度、中等度、及び重度）、傷害の解剖学的な特徴（限局性又はびまん性、軸外又は軸内（intra l - axial）、及び傷害の機序（穿通性の頭部傷害又は非穿通性の頭部傷害）に基づいて分類される。米国脊髄損傷協会は、外傷性脊髄傷害を5つのカテゴリー（A、B、C、D、及びE）に分類している。外傷性傷害が原因で生じる損傷及び細胞死は、一次的及び二次的な傷害の結果もたらされるものである。一次的傷害及び細胞死は、組織及び血管を伸張、圧迫し、引き裂く、外傷の衝撃が原因で生じる。しかし、はるかに大規模な損傷及び細胞死は、二次的傷害が原因で生じる。二次的傷害の機序には、虚血、低酸素状態、浮腫、フリーラジカルによる損傷、及び炎症などが含まれる。

【0014】

[0014]神経系への損傷からの治癒又は回復には、変性、神経再生、又は再ミエリン化が必要となる可能性がある。グリア若しくはミエリン、及び/又は、ニューロン若しくは軸索、樹状突起、シナプス、又は神経系の他の部分の発生を伴うことがある。切断の場合は、外科的介入により治癒が容易になる可能性がある。中枢神経系への損傷の治癒についての予後は、一般に、末梢神経系の傷害の回復と比較して悲観的である。

【0015】

[0015]神経系の傷害を予防又は治療するための方法は、当技術分野で公知である。国際公開第2010024432号には、CNS傷害の治療にTGF-1阻害薬（抗TGF

50

- 1 抗体など)を使用することが開示されている。米国特許出願公開第20090325920号には、外傷性の中樞神経系の傷害の治療にプロゲステロンを使用することが開示されている。米国特許出願公開第20080160006号には、傷害された神経系における神経細胞生存率の改善に、無機塩、少なくとも10種の必須アミノ酸、酸化防止剤、ホルモン、必須脂肪酸、及びビタミンの、*in vitro*での及び局所的な使用が開示されている。米国特許出願公開第20070203239号には、CNSへの急性傷害の予防及び治療にカリウム-アデノシン三リン酸チャネル遮断薬を使用することが開示されている。

【0016】

[0016]一方では、ニューロパチーの治療に必須脂肪酸を使用する可能性についての文献報告もあれば、同様の目的でビタミンBを使用する可能性についての報告もある。他方では、多くの型のニューロパチーにおいて、一酸化窒素、及び/又は一酸化窒素合成酵素(又はそのトリガー)を原因物質(複数可)及び/又は増悪因子(複数可)として関係付けている文献報告が多数ある。

【0017】

[0017]神経系での使用を意図した公知の方法はあるが、動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための新規の方法が必要であり、そのような方法は、当技術分野における進歩を示すこととなろう。

【0018】

[発明の概要]

[0018]したがって、本発明の目的は、動物の神経系、特に脳、脊髄、及び末梢神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法を提供することである。

【0019】

[0019]本発明の別の目的は、傷害、疾患、又は加齢が原因で生じる動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法を提供することである。

【0020】

[0020]本発明のさらなる目的は、傷害、疾患、又は加齢が原因で生じる動物の脳への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法を提供することである。

【0021】

[0021]本発明の別の目的は、傷害、疾患、又は加齢が原因で生じる動物の脊髄への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法を提供することである。

【0022】

[0022]本発明の別の目的は、傷害、疾患、又は加齢が原因で生じる動物の末梢神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法を提供することである。

【0023】

[0023]本発明の別の目的は、壮年期の年齢(prime year)の間、及び、動物の生涯を通じて、神経系を保存又は維持するための方法を提供することである。

【0024】

[0024]本発明の別の目的は、動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防することにより、動物の健康又はウェルネスを促進するための方法を提供することである。

【0025】

[0025]このような目的のうち1つ又は複数は、神経系への損傷を受けやすい又は神経系が損傷している動物を特定することと、該動物に、1種又は複数の不飽和脂肪酸(UFA)及び1種又は複数の一酸化窒素放出化合物(NORC)を、該動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与することにより達成される。ある特定の実施形態においては、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せが、神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量のUFA及びNORCと併用投与される。

【0026】

[0026]本発明の他の及びさらなる目的、特徴、並びに利点は、当業者には容易に明らか

10

20

30

40

50

となる。

【0027】

[発明の詳細な説明]

定義

[0027] 本明細書においては、次の略語を使用することがある： A A、アラキドン酸； a k a、別称； A L A、 α -リノレン酸； A N O V A、分散分析； C T、コンピューター断層撮影法； D H A、ドコサヘキサエン酸； D P A、ドコサペンタエン酸； E 2、エストラジオール； E M G、筋電図検査； E P A、エイコサペンタエン酸； F O S、フルクトオリゴ糖（複数可）； G O S、ガラクトオリゴ糖（複数可）； L A、リノール酸； L - A r g、L - アルギニン； M R I、磁気共鳴画像化法； N C V、神経伝導速度； N O、一酸化窒素； N O R C、一酸化窒素放出化合物（複数可）； O V X、卵巣切除した； T E N S、経皮的電気神経刺激法； T T C、塩化テトラゾリウム； T U N E L、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ d U T P ニック端標識； U F A、不飽和脂肪酸（複数可）、及び X O S、キシロオリゴ糖（複数可）。

【0028】

[0028] 用語「動物」は、動物の神経系への損傷の改善又は減少により利益を得ることができる任意の動物を意味し、このような動物としては、少なくとも、ヒト、鳥、ウシ科、イヌ科、ウマ科、ネコ科、ヤギ（h i c r i n e）、オオカミ、ネズミ科、ヒツジ、又はブタである動物、好ましくは飼い馴らされた動物、より好ましくはコンパニオンアニマルが挙げられる。

【0029】

[0029] 用語「コンパニオンアニマル」は、飼い馴らされた動物、例えば、連れ合いとして、娯楽、心理的支援、教育、身体介助、対外的誇示（e x t r o v e r t d i s p l a y）、及びヒトが他の種の動物と共有したいと願う又はその必要がある他の機能すべてのためにヒトが飼っている、イヌ、ネコ、鳥、ウサギ、モルモット、フェレット、ハムスター、ネズミ、スナネズミ、プレジャーホース、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ロバ、ブタ、及びより珍しい種の動物を意味する。

【0030】

[0030] 用語「個体」は、動物についていう場合、任意の種又は種類の個々の動物を意味する。

【0031】

[0031] 用語「不飽和脂肪酸」又は「U F A」は、1種又は複数の多価不飽和脂肪酸及び/又は一不飽和脂肪酸を意味し、例としては、少なくとも1つの二重結合を有するモノカルボン酸が挙げられる。U F Aとしては、(n - 6)脂肪酸、例えばリノール酸（L A）及びアラキドン酸（A A）、並びに、(n - 3)脂肪酸、例えばエイコサペンタエン酸（E P A）、 α -リノレン酸（A L A）、ドコサペンタエン酸（D P A）、及びドコサヘキサエン酸（D H A）が挙げられる。U F Aとしては、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、c i s - バクセン酸、及びエルカ酸も挙げられる。

【0032】

[0032] 用語「魚油」は、U F Aに比較的富む脂肪性又は油性の抽出物を意味し、未精製であるか精製されているかを問わず、海洋動物、好ましくは冷水魚、例えば、限定するものではないが、サケ、マグロ、サバ、メンヘーデン、ニシン、シーバス、シマズズキ、スケトウダラ、ヒラメ、オヒョウ、ナマズ、レイクトラウト、アンチョビー、及びイワシ、並びに、サメ、メカジキ、アマダイ、エビ、及びハマグリ、又はそれらの任意の組合せから得られる。「魚油」は、原材料供給者が使用する専門用語でもあり、さまざまのU F A含有量及び純度の一連の製品を包含する。

【0033】

[0033] 用語「一酸化窒素放出化合物」又は「N O R C」は、動物の体内で、一酸化窒素の放出の原因となる、又は結果として一酸化窒素を放出できる、任意の化合物（複数可）を意味する。そのような化合物の例としては、L - アルギニン、L - アルギニンを含有す

10

20

30

40

50

るペプチド及びタンパク質、並びに、一酸化窒素を放出することが公知である又は確定している L - アルギニン類似体又は誘導体、例えば、アルギニン - ケトグルタル酸、GEA 3175、ニトロブルシドナトリウム、三硝酸グリセリル、S - ニトロソ - N - アセチルペニシラミン、ニトログリセリン、S - NO - グルタチオン、NO がコンジュゲートされた非ステロイド性抗炎症薬（例えば、NO - ナプロキセン、NO - アスピリン、NO - イブプロフェン、NO - ジクロフェナク、NO - フルルビプロフェン、及びNO - ケトプロフェン）、NO 放出化合物 - 7、NO 放出化合物 - 5、NO 放出化合物 - 12、NO 放出化合物 - 18、ジアゼニウムジオレート（diolate）及びその誘導体、ジエチルアミンNONOエート、並びに、動物において一酸化窒素、特に「遊離」NO の放出の原因となる、それらの任意の有機若しくは無機化合物、生体分子、又は類似体、同族体、コンジュゲート、又は誘導体が挙げられる。NORC は、体内で代謝されると一酸化窒素放出化合物に変換できる栄養補助物質、例えばシトルリン及びオルニチンを包含するとも定義される。

10

【0034】

[0034]用語「神経系」は、中枢神経系又は末梢神経系のいずれかの一部である任意の又はすべての構成要素（複数可）を包含し、例としては、本来の神経（特に、脳神経及び脊髄神経）、ミエリン鞘、及び、神経系の他の部分又は一部が挙げられる。好ましくは、本明細書における多様な実施形態に関しては、神経系は、末梢神経系を意味する。末梢神経系の顕著な特徴の1つは、ミエリンコーティングの構成源が特異的なことである。当業者には理解されるであろうが、ミエリンは一般にグリア細胞でできているが、末梢神経のミエリンの構成源はシュワン細胞であり、中枢神経系のミエリンの構成源は乏突起膠細胞である。さらに、中枢神経系（例えば、脳及び脊髄）は、3つの別個の髄膜層（硬膜、くも膜、及び軟膜（pia mater））を備えるが、末梢神経系は、髄膜層に取り巻かれていません。

20

【0035】

[0035]したがって、本明細書において使用する場合、「神経系」は、いかなる特定の構造型又は細胞型にも限定されず、ニューロン〔例えば、感覚ニューロン、運動ニューロン、及び中枢ニューロン（又は介在ニューロン）〕、神経節、神経（すなわち、ニューロンの束）、並びにそれらの任意の部分、例えば、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器（例えば、神経受容器）、効果器、運動終板（motor plate）などを包含することは理解されよう。さらに、神経系には、グリア細胞などの非神経細胞も包含され、その例としては、中枢神経系におけるミクログリア、星状細胞、乏突起膠細胞、上衣細胞、及び放射状グリア、並びに、末梢神経系におけるシュワン細胞、衛星細胞、及び腸グリア細胞（enteric glial cell）が挙げられる。グリア細胞は、ニューロンの特徴である軸索及び樹状突起がなく活動電位を発生させることはできないが、それにもかかわらず、神経伝達の調整を助ける。さらに、グリアは、ニューロンを取り囲みこれを定位置に保持する、ニューロンに栄養分及び酸素を供給する、1つのニューロンを隣接するニューロンから隔離する、病原体を破壊する、並びに死滅したニューロンを除去する（例えば、ウォーラー変性中に）などの重要な機能も果たす。

30

【0036】

[0036]用語「動物の神経系への損傷」は、動物の神経系の構成要素のあらゆる傷害、喪失（一過性、一時的、短期的、又は長期的なもの）、損傷、遮断などを意味し、神経系全体の任意の一部の、任意の1つ又は複数の解剖学的、生理学的、神経学的、生化学的、又は他の側面（aspect）、好ましくは、末梢神経系の側面（すなわち、中枢神経系として特徴付けられない神経系の任意の構成要素、例えば、中枢神経系には存在する髄膜がない、末梢神経系の当該部分）への損傷を包含する。中枢神経系及び脊髄への認識可能な損傷に加え、そのような損傷としては、原因によらず、脳神経又は脊髄神経、他の神経、神経節、個々のニューロン又はニューロン群、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、運動終板などへの損傷が挙げられる。グリア細胞、又はその何らかの機能性への損傷も、神経系への損傷として企図される。

40

50

【0037】

[0037] 損傷を受けた証拠であり得る動物の神経系の側面は、感覚機能若しくは運動機能のいずれかの、又は、感覚情報若しくは運動情報の処理の任意の側面における表現型の変化を包含する。感覚機能又は処理の変化は、少なくとも、機械受容器（例えば、聴覚、平衡、伸展を担う）、光受容器（例えば、光検出、視覚を担う）、化学受容器（例えば、嗅覚、味覚、並びに、消化器系及び／若しくは循環系におけるある特定のセンサー）、温度受容器（温度）、電気受容器（動物の環境における電流に感応する）、並びに／又は痛覚受容器（変化としては、刺激に対する無感覚（*desensitivity*）又は過敏、灼熱痛の感覚、感覚異常（*pareesthesia*）、及び／又は肢端知覚過敏（*acroesthesia*）を挙げることができる）の変化を包含する。運動受容器における変化は、反射時間の増加（すなわち、反射の緩徐化）、又は、纖細な運動制御、安定性、可動域又は可動度の低下、及び、実際の若しくは感覚としての筋力低下、並びに、麻痺及び／又は筋委縮を招く可能性がある。動物によっては、ヒトにおいては公知でない受容器を有することがあり、本発明においては、そのような受容器も神経系の一部として企図され、損傷の対象となり得る。ニューロン又はその部分、例えば、軸索、樹状突起、シナプスなどへの物理的な損傷（例えば、先に論じたとおり）、又は、疾患、代謝障害、栄養欠乏などにより生じる神経系の1つ又は複数の構成要素への生化学的な変化も、本明細書において使用する「動物の神経系への損傷」内に包含される。神経学的なシグナルの生成、蓄積、放出、伝達、受容、伝播、中継、又はタイミングにおける何らかの搅乱若しくは遮断、又はその遅延も、「損傷」の構成要素となる。当業者には、そのような損傷の判定に有用な一般的な診断法としては、神経学的検査、コンピューター断層撮影（CT）スキャン、磁気共鳴画像化法（MRI）、筋電図検査（EMG）、神経伝導試験、例えば神経伝導速度（NCV）測定、及び、直接検査のための神経又は皮膚組織の生検があることは十分理解されよう。動物の神経系の構成要素における損傷は、ある特定の型の損傷（例えば、進行性の機能喪失）又は慢性損傷の場合は、対照、コホートとの比較で、又は、同じ個体についての以前の時点との比較で、測定できる。再生及び／又は回復は、このような目的に有用な前述の診断法又は他の手法のうち任意のものを用いてモニタリングすることもできる。回復の測定により、損傷とは逆の関係の継続的な測定値が示されることがある。動物の神経系への損傷は、先に論じたとおり、「物理的に誘発された」、「疾患に関係した」、及び／又は「全身性／代謝性の」ものであってもよい。神経への損傷は、重症度に基づき、一過性神経伝導障害、軸索断裂、及び神経断裂に、又は、I～V度のいずれかに、分類し得る。

【0038】

[0038] 本明細書において使用する場合、用語「治療、軽減、又は（若しくは）予防すること」は、本明細書において開示する組成物及び／又は方法から得られる有益な又は治療的な効果の程度又は型をいう。特に、損傷を「治療すること」は、一般に、動物の神経系においていくらかの量の損傷、喪失、又は衰退がすでに生じており、ある方法又は組成物が、関連する損傷、喪失、又は衰退の1つ又は複数の症状又は結果を、すなわち、損傷、喪失、又は衰退という事実が生じた後に、ある程度良くするために有用であることを指す。「治療すること」は、さらに、所与の組成物又は方法が、何らかの潜在的な損傷、喪失、又は衰退を最低限に抑える又は避けるという点では有効でない場合があることを指す。損傷を「軽減すること」又は「減少させること」は、一般に、ある組成物の存在又は当該方法の使用により、そのような損傷が生じる前に損傷、喪失、又は衰退をある程度減らすことが可能になる、すなわち、当該組成物の存在又は方法の使用には、少なくとも部分的な予防効果があることを指す。軽減効果は、損傷又は傷害の型及び／又は程度（例えば、等級又は段階）について観察し得る。損傷を「予防すること」は、話題としている組成物又は方法が、動物の神経系における損傷、喪失、又は衰退の1つ又は複数の結果を予防することが可能である、すなわち、当該組成物又は方法は、少なくとも部分的に予防に役立ち、完全に予防に役立つ場合もあることを指す。「予防すること」は、損傷の型若しくは程度と関係がある場合があり、又は、損傷、喪失、若しくは衰退の開始の遅延と関連があ

10

20

30

40

50

る場合もある〔予防は、利益を得る動物にとって「永久的な」ものである必要はなく、その理由は、壮年期の年齢を延長することができ、及び／又はクオリティーオブライフを向上することができる（例えば、年齢に関係した衰退の場合）からである〕。したがって、最低でも、「有効な」組成物又は方法は、実際に損傷を受けた後、何らかのプラスの効果が得られるように損傷を治療することが可能である。好ましくは、本組成物又は方法は、軽減効果を有しており、及び／又は、少なくとも何らかの予防効果をもたらすことが可能である。より好ましくは、組成物又は方法は、少なくとも部分的には、本組成物が存在しない又は本方法を使用しない場合に、他の形で動物の神経系に生じる可能性が高いと思われる損傷、喪失、又は衰退の1つ又は複数の側面を完全に予防することが可能である。

【0039】

10

[0039]本明細書において使用する場合、用語「食品、フード」又は「食品組成物」は、動物（ヒトを含む）により摂取されその動物に栄養を供給することを意図した組成物を意味する。本明細書において使用する場合、「ヒトの消費用に調合される食用製品」は、ヒトによる摂取を具体的に意図した任意の組成物である。「ペット用食品」は、ペット、特にコンパニオンアニマルによる消費を意図した組成物である。「完全で栄養バランスのとれたペット用食品」は、例えば、コンパニオンアニマルの栄養の分野における広く認められた権威の勧告に基づいた、当該食品を与えられる又は消費することが意図される動物にとっての公知の必要栄養素をすべて、適切な量及び比率で含有するペット用食品である。したがって、そのような食品は、補助的な栄養源を添加することなく、生命を維持する又は繁殖を促進するための単一の食餌摂取源として役立つことが可能である。

【0040】

20

[0040]栄養バランスのとれたペット用の食品組成物は、「ウェットフード」、「ドライフード」、又は中間的な含水量の食品であってもよい。「ウェットフード」とは、典型的には缶又はホイル袋の中に包装されており、含水量が一般に約70～約90%の範囲であるペット用食品のことである。「ドライフード」とは、栄養組成はウェットフードと似ている場合があるが、含水量が限られているペット用食品のことである。ドライフードは、典型的に約5～約20%の範囲であり、したがって、例えば小型のビスケット様のキブルとして提供してもよい。現時点で好ましい一実施形態において、本組成物の含水量は約5～約20%である。ドライフード製品には、含水量が、表示された範囲内又はその前後である食品が含まれており、そのため、ドライフード製品は、普通の保管条件下では、微生物又は真菌による損傷又は汚染に実質的に抵抗性がある。

30

【0041】

[0041]本明細書において使用する場合、「栄養補助食品」は、動物の普通の食餌に加えて摂取されることを意図した食品である。栄養補助食品は、任意の形態、例えば、固体、液体、ゲル、錠剤、カプセル、粉末などであり得る。好ましくは、栄養補助食品は、便利な剤形で提供される。いくつかの実施形態において、栄養補助食品は、大容量消費者用パッケージ、例えば、大容量の粉末又は液体などで提供される。他の実施形態において、栄養補助物質は、他の食料品、例えば、スナック、トリート、栄養補助用のバー、飲料などの中に含ませるように、大容量で提供される。

【0042】

40

[0042]用語「有効量」は、化合物、材料、組成物、栄養補助食品、医薬、又は他の材料の量を意味し、特定の生物学的な結果、例えば動物の視覚への損傷を軽減、予防、又は治療することを達成するために有効な量である。

【0043】

[0043]「若年の」は、一般に、公知のパラメーターに従い、種ごと、又は、種内の品種、血統、若しくは民族ごとに定義されるであろうが、若年成体期(young adulthood)にある個体、すなわち、性成熟期(adolescence)又は青年期(adulthood)を過ぎて成熟した個体をいう。「高齢の」又は「老年の」は、本明細書において使用する場合、公知のパラメーターに従い、種ごと、又は、種内の品種、血統、若しくは民族ごとに決定されるであろうが、身体的又は年代的に、平均余命の最後の約3

50

0 % 以内にある個体をいう。当業者には、一般には「加齢」を使用した場合には、すべての生体が経験している過程であり、単純に、生きている動物はすべて、過去の状態より老化している、という事実をいうことは十分理解されよう。文脈から明らかであろうが、用語「加齢」は、本明細書において使用する場合、一般に、先に定義した「高齢の」と実質的に同義であり、したがって、当該種類にとっての平均余命の最後の約 30 % 以内にある動物を指す。

【 0 0 4 4 】

[0044] 本明細書において使用する場合、動物の生涯の「壮年期の年齢」は、若年成体期（前述のとおり「若年の」）から、より老年の又は「高齢の」集団に及び得る。実際に、動物の生涯の壮年期の年齢は、当該動物が、健康で、当該動物の老年期を通じて活動的であると仮定すれば、本質的には当該動物の死亡にまで及び得る。

10

【 0 0 4 5 】

[0045] 用語「壮年期を延長すること」は、動物が健康な生活を送る年数を延長することを意味し、動物が生きる年数を単に延長することを意味するのではなく、例えば、壮年期を延長する治療を受けている動物は、当該治療を受けていない別の動物と比較して、より長い時間にわたり、生涯の壮年期において健康であると考えられる。

【 0 0 4 6 】

[0046] 用語「動物の健康及び／又はウェルネス」は、動物が完全に身体的、精神的、及び社会的に幸福であることを意味し、単に疾患又は病気が存在しないことを意味しない。

20

【 0 0 4 7 】

[0047] 用語「規則的な投与」は、本明細書において開示する組成物に関して本明細書において使用する場合、規則的な用量の組成物を動物に提供することを意味する。当業者には、投与頻度は、投与されることになる物質によって決まるものであり、組成物によっては、所望の生化学的效果、生理学的效果、又は遺伝子発現効果など（神経学的效果及び神経解剖学的效果を包含する）を維持するために、程度の差はあっても頻回な投与が必要又は可能である場合があることは十分理解されよう。規則的な投与の1つの目標は、規則的な及び／若しくは一貫した用量の組成物、又は、そのような摂取の結果得られる直接若しくは間接的な代謝産物を動物に提供することである。規則的な及び／又は一貫した投与により、好ましくは、本組成物の構成要素、又はそれらの直接若しくは間接的な代謝産物の血中濃度が、本組成物の投与を受けていない動物の血中濃度に比して上昇する、或いは、さらにより好ましくは、本組成物の構成要素及び／又は代謝産物の一定の血中濃度がもたらされるであろう。したがって、「定期的」は、少なくとも毎月投与することをいう。「規則的な投与」は、月1回、週1回、又は1日1回であってもよい。投与は、1日1回を超えて頻回に、例えば1日当たり複数回行ってもよい。他の基準での投与、例えば、隔日、隔週、又は隔月、3日ごと、3週間ごと、又は3カ月ごと、4日ごと、4週間ごと、又は4カ月ごとなども企図される。どのような投与頻度も、本明細書において明示的に示されているか否かに関わらず、特定の用途に有用とみなしえる。用語「定期的に長期にわたり」は、本明細書において使用する場合、物質を定期的に長期投与することをいう。

30

【 0 0 4 8 】

[0048] 「長期」投与は、本明細書において使用する場合、一般に、1カ月を超える期間をいう。2カ月、3カ月、又は4カ月より長い期間が企図される。5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、又は10カ月より長い期間を含め、より長期の期間も含まれる。11カ月又は1年を超える期間も含まれる。1年、2年、若しくは3年に及ぶ、又はそれを超える、より長期的な使用も、本発明においては企図される。ある特定の動物の場合、動物は、本発明の方法により特定された物質を、定期的に、又は定期的に長期にわたり投与されることになると想定される。

40

【 0 0 4 9 】

[0049] 用語「～と併用して」は、薬物、栄養補助物質、食品、又は他の物質が、動物に、（1）一緒に、例えば、組成物、特に食品組成物の形態で、又は（2）別々に、例えば、同じ若しくは異なる時点で、及び／又は、同じ若しくは異なる頻度で、同じ若しくは異

50

なる投与経路を用いて、投与されることを意味する。投与が「別々」であるとき、薬物、栄養補助物質、食品、又は他の物質は、ほぼ同時又は周期的に与えることもできる。「ほぼ同時」は、一般に、物質（例えば、食品又は薬物）が、互いに同時又は約72時間以内に投与されることを意味する。「周期的に」は、物質が、特定の物質について許容される投与スケジュールで投与されることを意味する。「併用して」は、具体的には、薬物などの物質は所定の期間にわたって投与し、本発明の組成物は無期限に投与する、投与スキームを包含する。このようなスキームに沿った組成物の投与は、直接又は間接的な投与、例えば、当該動物のための食餌計画と関連付けた投与であってもよい。通常の栄養所要量を得るための栄養補助物質として利用する場合は、組成物は、動物に直接投与してもよい。或いは、本組成物は、毎日の食餌若しくは食品（飲用水などの流体を包含する）、又は静脈内との連結部（静脈栄養の治療を受けている動物の場合）と、接触又は混合させることができる。

10

【0050】

[0050]本明細書において使用する場合、用語「経口投与」又は「経口投与すること」は、本明細書に記載する物質のうち1種又は複数を、動物が摂取すること、又は、ヒトが当該物質を動物に給餌するように指示されること、又は実際に給餌することを意味する。用語「摂取」は、本明細書において、用語「経口投与」と互換的に使用される。ヒトが当該物質を経口投与又は給餌するように指示される場合、そのような指示は、ヒトに対して、当該物質を使用すれば、言及されている利益を得ることができる及び／又は得ることになるということを指導する及び／又は知らせる指示であってもよい。そのような指示は、口頭による指示〔例えば、医師、獣医、若しくは他の医療専門家などからの口頭による指導、又は、ラジオ若しくはテレビ媒体（すなわち、広告）によるもの〕、或いは、書面による指示〔例えば、医師、獣医、若しくは他の医療専門家などから（例：処方箋）、販売の専門家若しくは組織から（例：マーケティング用の小冊子、パンフレット、若しくは他の指導用品などによる）の書面による指示、書面による媒体（例：インターネット、電子メール、若しくは他のコンピューターに関係した媒体）、及び／又は当該物質に付随している包装物によるもの〕であってもよい。

20

【0051】

[0051]用語「局所投与」は、本明細書において使用する場合、組成物を、皮膚、粘膜、眼、又は任意の他の上皮表面に投与又は適用することを意味する。

30

【0052】

[0052]用語「試料」は、任意の動物組織又は体液であり、例えば、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、代謝産物などを含有するものを意味し、DNA及びRNAを含有する、細胞及び他の組織を包含する。例としては、脂肪、血液、軟骨、結合組織、上皮、リンパ、筋肉、神経、痰などの細胞及び組織が挙げられる。試料は、固体でも液体でもよく、DNA、RNA、cDNA、組織（複数可）、体液（例えば、血液若しくは尿）、細胞、細胞調製物若しくはその画分、染色体、細胞小器官などであってもよく、又はそれらを含有してもよい。

【0053】

[0053]用語「单一のパッケージ」は、キット構成要素が、中に入っている又は一緒になっている形で1つ若しくは複数の容器と物理的に結び付いており、製造、流通、販売、又は使用のための単位とみなされることを意味する。容器としては、限定するものではないが、袋、箱、瓶、シュリンクラップパッケージ、ステープル留めされ又は他の形で添付された構成要素、又はそれらの組合せが挙げられる。单一のパッケージは、物理的に結び付いており、そのため、製造、流通、販売、又は使用のための単位とみなされる、個々の食品組成物の容器であってもよい。

40

【0054】

[0054]用語「バーチャルパッケージ（virtual package）」は、キット構成要素に、他の構成要素の入手方法をユーザーに指導する1つ又は複数の物理的又はバーチャルなキット構成要素についての指示が付随していること、例えば、袋の中に、ウェ

50

ブサイトを訪問して録音メッセージを聞く、視覚的なメッセージを見る、又は、介護者若しくは指導者に連絡してキットの使用方法についての指導を受けるようユーザーに指導する指示が書かれた1つの構成要素が入っていることを意味する。

【0055】

[0055]本明細書において表現するすべての比率(%)は、特に明記しない限り、乾物(又は「乾燥重量」)ベースでの組成物の重量比である。当業者には、用語「乾物ベース」又は「乾燥重量ベース」は、組成物中に存在する原材料の量が、組成物中の遊離水分を除去した後の組成物との比較で表現されることを意味することは理解されよう。

【0056】

[0056]本明細書において表現する投与量は、他の形で表現していない限り、一般に、体重1キログラム当たりのミリグラム又はグラム(mg/kg又はg/kg)として示す。

10

【0057】

[0057]本明細書において使用する場合、範囲は、当該範囲内のありとあらゆる値を列挙及び記載する必要を回避するために、本明細書においては省略表現で使用する。当該範囲内の任意の適切な値を選択でき、適切な場合には、当該範囲の上限値、下限値、又は限界値として選択できる。

【0058】

[0058]本明細書において使用する場合、文脈によりそうでないことが明確に述べられない限り、ある単語の単数形には複数形が含まれ、その逆も同様である。したがって、「a」、「an」、及び「the」といった場合は、一般に、それぞれの用語の複数形が含まれる。例えば、「化合物(a compound)」又は「方法(a method)」といった場合は、複数の当該「化合物(compounds)」又は「方法(methods)」が含まれる。同様に、単語「～を含む(comprise)」、「～を含む(comprises)」、及び「～を含むこと(comprising)」は、排他的ではなく包括的なものと解釈されたい。同様に、用語「～を包含する(include)」、「～を包含すること」、「～を含んでいること」、「～など」、「～が挙げられる(including)」、及び「若しくは、又は、或いは(or)」は、すべて、包括的な構造であってはならないことが文脈から明らかでない限り、包括的なものであると解釈されるべきである。

20

【0059】

[0059]用語「～を含むこと(comprising)」又は「～を包含すること」、「～を含んでいること」、「～など」、「～が挙げられる(including)」は、用語「～から本質的に成ること(consisting essentially of)」及び「～から成ること(consisting of)」により包含される実施形態を含むことを意図している。同様に、用語「～から本質的に成ること」は、用語「～から成ること」により包含される実施形態を含んでいることを意図している。

30

【0060】

[0060]本明細書で開示する方法及び組成物及び他の進歩は、本明細書に記載する特定の方法論、プロトコール、及び試薬に限定されるものではなく、その理由は、当業者には十分理解されるであろうが、方法論、プロトコール、及び試薬は変化することがあるからである。さらに、本発明において使用する専門用語は、特定の実施形態のみを記載することを目的としたものであり、開示又は特許請求する本発明の範囲を限定することを意図したものではなく、実際に限定しない。

40

【0061】

[0061]別に定義しない限り、本明細書において使用するすべての技術用語及び科学用語、専門用語、並びに頭字語は、本発明の分野(複数可)、又は当該用語が使用される分野(複数可)の当業者により一般的に理解される意味を有する。本明細書に記載するものと類似又は同等の任意の組成物、方法、製造物、又は他の手段若しくは材料を本発明の実行において使用できるが、好ましい組成物、方法、製造物、又は他の手段若しくは材料は、本明細書に記載されている。

50

【0062】

[0062]本明細書において引用又は言及する特許、特許出願、文献、技術論文及び／又は学術論文、並びに他の参考文献はすべて、法により認められる程度まで、その全体が参照によって本明細書中に組み込まれる。そのような参考文献についての論考は、当該文献においてなされている主張を要約することを意図したに過ぎない。そのような特許、特許出願、刊行物、若しくは参考文献の一切、及び、それらの一切の部分も、関連する、必須の、又は先行する技術であると認めるものではない。そのような特許、特許出願、刊行物、及び他の参考文献の、関連する、必須の、又は先行する技術としての一切の主張の正確性及び妥当性に異議を申し立てる権利は、明確に留保される。

【0063】

本発明

[0063]一態様において、本発明は、動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法を提供する。本方法は、神経系の少なくとも1つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定することと、該動物に、1種又は複数の不飽和脂肪酸（UFA）及び1種又は複数の一酸化窒素放出化合物（NORC）を、該動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与することとを含む。

【0064】

[0064]本発明は、UFA及びNORCは、動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有用であり、特にビタミンB及び／又は酸化防止剤と組み合わされると有用であるという驚くべき発見に部分的に基づいている。神経系の損傷は、傷害、疾患、全身の状態、代謝の状態、加齢、又は他の機序が原因で生じる可能性がある。特に、また、以下及び実施例においてより詳細に記載するように、方法は、UFA及びNORCをビタミンB及び／又は酸化防止剤と組み合わせた化合物を動物に投与し、それによって、該動物の神経系の1つ又は複数の側面への損傷を治療、軽減、防止する、又はさらには元に戻すことに基づいて開発してきた。結果は、ある特定のニューロパチーにおける神経損傷の誘発、促進、持続、又は媒介におけるNOの役割の報告を含め、神経系へのある特定の形態の損傷におけるNO及びiNO合成酵素の役割に関する報告を考慮すれば、驚くべきものである。

【0065】

[0065]多様な実施形態において、本方法は、神経系の少なくとも1つの構成要素、例えば、脳、脊髄、及び末梢神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有用である。ある特定の実施形態において、本方法は、動物に、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを、該動物の神経系の構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に十分な量で含む組成物を投与することを含む。

【0066】

[0066]ある特定の実施形態において、本方法は、神経系への損傷が、動物の神経系の任意の部分又は構成要素、例えば、脳、脊髄、末梢神経、グリア細胞、神経節、ミエリン、又はニューロンへの損傷が原因で生じた場合に有用である。

【0067】

[0067]一実施形態において、損傷は、ニューロン、又は、ニューロンの少なくとも一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、若しくは効果器への損傷である。別の実施形態において、損傷は、運動終板への損傷である。他の実施形態において、損傷は、グリア細胞への損傷、例えば、ミクログリア、星状細胞、乏突起膠細胞、上衣細胞、放射状グリア、シュワン細胞、衛星細胞、腸グリア細胞、又は他のグリア細胞への損傷である。グリア細胞への損傷は、グリア細胞の機能又は構造への何らかの損傷、例えば、ミエリン産生の何らかの変質、又は、グリア細胞の神経に対する何らかの支持機能の変質を含む。

【0068】

[0068]ある特定の好ましい実施形態において、本方法は、損傷が、動物の脳の構成要素への損傷、特に外傷性の損傷である場合に適用できる。外傷性の脳損傷は、きわめて高頻

度にみられ、ヒト及び他の動物における死亡又は身体障害の主な原因である。

【0069】

[0069]他の実施形態において、本方法は、損傷が、動物の脊髄の構成要素への損傷、特に外傷性の損傷である場合に適用できる。外傷性の脊髄損傷は、きわめて高頻度にみられ、ヒト及び動物における死亡又は身体障害の主な原因である。

【0070】

[0070]さらなる実施形態において、本方法は、損傷が、動物の末梢神経系の構成要素への損傷である場合に適用できる。末梢神経系の損傷は、きわめて高頻度にみられ、中枢神経系への損傷より修復、再生、又は回復しやすい傾向がある。そのような一実施形態において、損傷は、末梢神経系の任意の構成要素又は部分、例えば、ニューロン若しくはその一部分への損傷、又はグリア細胞への損傷であってもよい。末梢神経系における損傷されたグリア細胞は、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は、末梢神経系の他のグリア細胞であってもよい。

10

【0071】

[0071]本方法は、動物の神経系へのあらゆる型又は程度の損傷に適用でき、有用である。したがって、損傷は、公知の分類システム、例えばSeddonの分類、又はSunderlandの段階分けシステムによる任意の等級又は型のものであってもよい。Seddonのシステムで分類した場合、損傷は、本発明の目的に合った一過性神経伝導障害、軸索断裂、又は神経断裂とみなすことができる。Sunderlandのシステムを用いると、I度～V度のいずれかとみなされる損傷が有用である。損傷の量には関係なく、本化合物又は組成物を投与された動物は、本化合物又は組成物の投与を受けることから1つ又は複数の様式で利益を得る。例えば、本化合物又は組成物の投与を受けている動物は、神経系への損傷に関する任意の1つ又は複数の観察可能なパラメーターにおいて、全体的な損傷の低下、生存期間の改善、健康全般及び/又はクオリティーオブライフの改善、回復速度の迅速化、回復度の向上などを示し得る。重度の損傷を有する動物の場合であっても、本明細書において開示する方法、化合物、及び組成物は、観察可能、確認可能、又は測定可能な利益を当該動物にもたらすであろう。

20

【0072】

[0072]一実施形態において、神経系の損傷は、身体的な傷害、疾患、当該動物の全身状態、当該動物の代謝状態、又はそれらの組合せ、例えば、先に示した定義に記載したもののはいずれかが原因で生じる。損傷は、現時点で好ましい一実施形態において、末梢神経障害である。多様な好ましい実施形態において、損傷は、正常な加齢、外傷、処方箋薬、非処方箋薬の使用、糖尿病若しくはメタボリックシンドローム、又は、1つ若しくは複数の栄養素の急性若しくは慢性の欠乏に伴うものである。他の実施形態において、損傷は、感染性及び/又しくは炎症性の疾患に、又は、先天性の異常、又は、代謝若しくは他の異常、又は、動物の遺伝物質の突然変異に伴うものである。

30

【0073】

[0073]神経系への損傷の原因に関わらず、神経系の損傷の1つ又は複数の影響は、観察、確認、測定、又は定量化することができる。神経系の損傷状態を診断する、及び/又は、そのような神経学的な傷害若しくは他の神経系の傷害の公知の徴候を調べるための確立された方法は、当業者には理解されよう。加えて、本文献は、動物の神経系の構成要素への損傷などの測定に関する情報が豊富である。

40

【0074】

[0074]したがって、ある特定の実施形態における損傷は、正常な加齢が原因で生じ、そのため、損傷の実質的な発生源として特定できる傷害又は疾患がないように見える。他の実施形態において、損傷は、疾患が原因で生じる。本発明における関心対象の疾患としては、神経系に直接若しくは間接的に影響して損傷の原因となる、多様な感染性、炎症性、遺伝性、及び/又は腫瘍性の疾患が挙げられる。そのような疾患は、あらゆる年齢の動物に生じる可能性があるが、老年の動物においては若年の動物より高い見込み及び/又は頻度で発生することがあり、その理由は、例えば、老年の動物の免疫系は、襲ってくる感染

50

症を防ぐほどには熟達していないことがあるからである。老年の動物ほど、炎症、並びに、糖尿病、メタボリックシンドローム、腫瘍性疾患などの形態を生じやすくなる傾向もある場合がある。そのような疾患の例は、前掲の定義の項に見出される。

【0075】

[0075]神経系を損傷する可能性があるいくつかの疾患は、ある特定の動物、例としては、ある特定の種又は型の動物、例えばコンパニオンアニマル（例：イヌ及び／又はネコ）に特異的なものであってもよい。疾患によっては総称として列挙され、すなわち、多くの型のヘルペスウイルス疾患、多くの型の遺伝性疾患、及び多くの型の末梢神経障害があり得る。そのため、疾患によっては、1つの特定の病原体が原因で生じるものではなく、疾患の型又は結果は、より説明的となる。神経系の1つ又は複数の構成要素への損傷の原因になる可能性がある疾患の多くは、動物の年齢と関係なく、動物の神経系に対して、一次的（直接的）な影響及び二次的な影響の両方だけでなく、さらに遠隔的な影響までも及ぼす可能性がある。

10

【0076】

[0076]多様な実施形態における方法は、ヒト又はコンパニオンアニマル、例えばイヌ及びネコを対象としている。動物は、どのような年齢であってもよいが、本方法は、高齢の（すなわち、加齢）動物への使用にも好適であり、その理由は、加齢動物は、年齢に関係した、神経系の少なくとも1つの構成要素の損傷又は衰退、例えば、末梢神経系の構成要素への損傷を患う傾向があるからである。いくつかの実施形態において、年齢に関係した神経系の損傷は、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は神経系の別の構成要素のうち1つ又は複数の損傷を含む。他の実施形態において、年齢に関係した損傷は、ニューロンの少なくとも一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、又は効果器への、又は運動終板への損傷である。グリア細胞は、ある特定の実施形態においては、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は末梢神経系の他のグリア細胞である。

20

【0077】

[0077]本発明において有用なUFAは、任意の型、又は、任意の供給源に由来するものである。特定の実施形態において、UFAは、任意の供給源（例えば、天然源又は合成源）に由来する、ALA、EPA、DPA、DHA、又は別のn-3脂肪酸のうち1種又は複数である。魚油は、UFA、特に、食品及び栄養補助物質において使用するための長鎖多価不飽和脂肪酸（LCPUFA）の、周知且つポピュラーな供給源である。

30

【0078】

[0078]UFAは、約0.001～約50g/kgの量で動物に投与されるが、それより多い又は少ない量も投与できる。多様な実施形態において、UFAは、約0.001～約25g/kg、約0.001～約10g/kg、又は約0.001～約5g/kgの量で投与される。好ましくは、UFAは、約0.001～約1g/kg、より好ましくは約0.001～約0.5g/kgの量で投与される。組成物の形態で投与される場合、本組成物は、約0.1～約50%のUFAを含む。より好ましくは、UFAの含有量は、約0.5～約20%、約1～約10%、又は約2～約5%である。いくつかの実施形態において、知覚の観点からの本組成物の許容性は、UFAの含有量が増すに従って低下することがあり、そのため、本組成物の調合に際しては、高濃度の場合には、風味又は後味などの官能特性を考慮してもよい。

40

【0079】

[0079]本発明において有用なNORCは、任意の供給源に由来する任意の型である。特定の実施形態において、NORCは、アルギニン、又は、一酸化窒素放出性のアルギニン類似体若しくは誘導体である。他の実施形態においては、シトルリン又はオルニチンをNORC源として使用する。

【0080】

[0080]NORCは、約0.001～約50g/kgの量で動物に投与されるが、それより多い又は少ない量も投与できる。多様な実施形態において、NORCは、約0.001

50

～約25g/kg、約0.001～約10g/kg、又は約0.001～約5g/kgの量で投与される。好ましくは、NORCは、約0.001～約1g/kg、より好ましくは約0.001～約0.5g/kgの量で投与される。組成物の形態で投与される場合、本組成物は、好ましくは、約0.1～約20%のNORCを含む。他の組成物は、例えば、約0.5～約15%、約1～約10%、又は約2～約5%のNORCを含んでもよい。

【0081】

[0081]多様な実施形態において、動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するためにUFA及びNORCを使用するための方法は、該動物に、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又は、ビタミンBと酸化防止剤との組合せを、該損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与することをさらに含む。好ましい実施形態において、本方法は、該動物に、1種又は複数のビタミンB及び1種又は複数の酸化防止剤を、該損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与することをさらに含む。一般に、ビタミンBは、ビタミンBの1日の推奨所要量の約0.1～約40倍、好ましくは、ビタミンBの1日の推奨所要量の約0.5～約20倍の量で投与され、酸化防止剤は、酸化防止剤の1日の推奨許容量の約0.1～約10倍、好ましくは、1日の推奨許容量の約0.5～約5倍の量で投与される。組成物の形態で投与される場合、本組成物は、好ましくは、1日の推奨所要量の約0.1～約40倍のビタミンB及び1日の推奨許容量の約0.1～約10倍の酸化防止剤を含む。

10

【0082】

[0082]多様な実施形態において、本方法は、動物の神経系の損傷の治療に、例えば、損傷が生じた後の、損傷の1つ又は複数の側面の緩和の促進に、有用である。好ましい実施形態において、本方法は、当該方法を用いない場合に他の形で生じたであろう損傷の軽減に有用である。より好ましくは、本方法は、動物の神経系への、いくらかの、実質的にすべての、又はすべての損傷の予防に有用である。他の好ましい実施形態は、損傷の1つ又は複数の側面の発現を遅延する方法を特徴とするが、この方法においては、発症までの遅延が長いほど、この実施形態はより好ましい。さらに他の実施形態は、神経系の損傷の1つ又は複数の側面を部分的又は完全に元に戻すことができる方法を特徴とする。当業者には、損傷が未治療のままにされていた時間が長いほど、神経系へのさまざまな損傷の治療、減少、又は予防はより困難になることは十分理解されよう。好ましくは、本方法は、リスクを有する動物、例えば、神経系への損傷の原因となり得る疾患を有する動物、加齢動物に対して、神経系が損傷されないうちに、又は、損傷若しくは衰退が始まっていない、若しくは最小である、若しくは始まったばかりの時点で、適用される。

20

30

【0083】

[0083]本発明において使用するための組成物は、当業者には十分理解されるであろうが、神経系の構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するという観察された効果に寄与する、又は、全身の健康状態及びウェルネスを促進若しくは持続する、1種又は複数の栄養補助物質を場合により含む。したがって、本組成物は、ミネラル、他のビタミン、塩、機能的な添加剤、例えば、嗜好性向上剤(palatant)、着色料、乳化剤、抗微生物薬、又は他の保存剤などの物質をさらに含んでもよい。当該組成物中で有用である場合があるミネラルとしては、例えば、カルシウム、リン(phosphorous)、カリウム、ナトリウム、鉄、塩化物(chloride)、ホウ素、銅、亜鉛、マグネシウム、マンガン、ヨウ素、セレンなどが挙げられる。本発明において有用な追加的なビタミンの例としては、A、E、及びKなどの脂溶性ビタミンが挙げられる。イヌリン、アミノ酸、酵素、コエンザイムなどは、多様な実施形態において、含ませることが有用な場合がある。

40

【0084】

[0084]ある特定の実施形態において、組成物は、UFA及びNORCを含む。他の実施形態において、組成物は、UFA及びNORCから本質的に成る。また他の実施形態において、組成物は、UFA及びNORCから成る。多様な実施形態において、本組成物は、UFA及びNORC、並びに、ビタミンB、酸化防止剤のいずれか、又はそれらの組合せ

50

を含む / から本質的に成る / から成る。

【0085】

[0085] 本発明において使用するために、動物への投与に適した任意の酸化防止剤が企図される。酸化防止剤は、食品技術及び食品調合物の技術分野において周知である。天然の酸化防止用化合物としては、酸化防止用ビタミン（例えば、A、C、及びE、並びにそれらの誘導体、コンジュゲート、又は類似体）が挙げられる。 - リポ酸、クロロフィル及びその誘導体、グルタチオン、ユビキノール（例えば、コエンザイムQ10）、カロテノイド（例えば、リコ펜）、フラボノイド、フェノール類、及びポリフェノール、及びピクノジェノールなどの化合物は、優れた酸化防止剤であることが公知であり、大半は、1つ又は複数の植物源から誘導することができる。花、果物、野菜、ハーブ、種子、樹皮、茎、苗条、根、及び / 又は植物の他の部位からの抽出物などの多くの植物抽出物は、有用な酸化防止剤を含有することが公知である。酸化防止剤の植物源の具体例としては、果物、例えば、ベリー類（例：ニワトコの実、サクランボ、ブラックベリー、イチゴ、ラズベリー、クランベリー、ガンコウランの実、ブルーベリー、ビルベリー / ウィルドブルーベリー、クロスグリ）、ザクロ、ブドウ、オレンジ、プラム、パインアップル、キウイフルーツ、柑橘類（例えば、レモン及びグレープフルーツなど）、ドライフルーツ（アンズ、プルーン、及びデーツなど）；並びに野菜、例えば、アブラナ科の野菜（例えば、ケール、キャベツ、芽キャベツ、ブロッコリー、及びチンゲンサイ）、パセリ、アーティチョーク、ホウレンソウ、ショウガ、ニンニク、ビート、ペッパー類（チリペッパー及び他の「辛い」ペッパーなど）が挙げられる。植物性の酸化防止剤の同じく良好な供給源は、ナッツ類及び種子類、例えば、ペカン、クルミ、ヘーゼルナッツ、落花生、及びヒマワリ種子、ブドウ種子；豆類、例えば、ダイズ、ソラマメ、及びインゲンマメなど；穀類、例えば、オオムギ、キビ、カラスムギ、及びトウモロコシが挙げられる。天然の酸化防止剤は、多種多様なスパイス、例えば、クローブ、シナモン、ローズマリー、及びオレガノからも誘導される。あまり広く知られていない酸化防止剤の供給源としては、イチヨウ、並びに、熱帯植物、例えば、ウヤク及びカリカ・パパイヤ（carica papaya）が挙げられる。ある特定の他の酸化防止剤が近年大きな関心を寄せられるようになっており、本発明における使用に適当と考えられるが、そのような酸化防止剤としては、多様な発酵茶及び非発酵茶並びに緑茶、発酵製品（赤ワインなど）、並びにいわゆる「スーパーフルーツ」、例えば、ノニ、マンゴスチン、アサイー、マンゴー、ゴジ、スナジグミ他に由来するものが挙げられる。セレンは、優れた酸素スカベンジャーであり、特に、ビタミンE化合物及び / 又は関係のあるトコフェロール及び / 又はトコトリエノール化合物と一緒にになると有効に働く。合成の食餌性の酸化防止剤としては、食用製品中で高頻度に使用されるブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）及びブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）が挙げられる。前述の酸化防止剤はいずれも、単独でも組み合わせても本発明における使用に適しており、天然の酸化防止剤と合成の酸化防止剤との組合せも同様である。一実施形態において、酸化防止剤は、アスタキサンチンを、単独で、又は他の酸化防止剤と組み合わせて含む。

【0086】

[0086] 好ましい酸化防止剤としては、酸化防止用ビタミン（例えば、A、C、及びE）のうち1種若しくは複数、又は、類似の若しくはより良好な酸化防止剤特性を有し、好ましくはビタミンE活性も有する、トコフェロール又はトコトリエノール化合物が挙げられる。他の好ましい酸化防止剤としては、ゼアキサンチン、アスタキサンチン、ルテイン、又はセレンが挙げられる。セレンは、ビタミンE化合物（トコフェロール及びトコトリエノールなど）が調合物中に存在する場合は、特に有用である。

【0087】

[0087] 多様な実施形態において、UFA、NORC、ビタミンB、及び / 又は酸化防止剤は、動物に、長期的に、好ましくは定期的に長期にわたり、投与される。好ましくは、UFA、NORC、ビタミンB、及び / 又は酸化防止剤は、動物に、定期的に、好ましくは毎日、投与される。

10

20

30

40

50

【0088】

[0088] 提供する本方法は、一般に、ヒト用の食品組成物、ペット用の食品組成物、又は栄養補助食品として容易に調合し得る組成物を使用することに基づく。当該組成物としては、ヒト若しくはコンパニオンアニマルに必要な栄養所要量を供給することを意図した食品、又は動物用のトリート(例えば、ビスケット)として、又は栄養補助食品が挙げられる。当該組成物の調合は、本食品組成物は、タンパク質、脂肪、水分、例えば、約15～約50%のタンパク質、約5～約40%の脂肪、及び含有量約5～約20%の水分をさらに含んでもよいことを十分理解するであろう当業者には、容易に理解される。当該組成物は、約5～約10%の灰分を有し得る。さらに、より詳細に後述するように、本組成物は、追加的な原材料、例えば、ビタミン、ミネラル、プレバイオティクス、プロバイオティクス、又はそれらの組合せを含有できる。

10

【0089】

[0089] 本発明のある特定の態様は、好ましくは、完全でバランスのとれた食品と組み合わせて使用される。ある特定の実施形態によれば、UFA及びNORC、並びに必要であればビタミンB及び酸化防止剤を含む組成物は、好ましくは、完全でバランスのとれた市販の食品と共に使用され、又は、完全でバランスのとれた市販の食品に調合される。本組成物及び栄養補助食品は、当該食品を与えられる又は消費することが意図される者のために、例えば、成体動物のため、又は、より老年若しくは若年の動物のために、特別に調合することもできる。例えば、加齢動物のために構成された組成物を調製でき、同様に、活動的な、妊娠している、又は授乳中の動物の栄養必要量に合わせて構成された、又はさらには、例えば子イヌ若しくは子ネコのために構成された組成物も調製できる。一般には、特化型の組成物は、異なる発達段階若しくは年齢、又は、異なる健康若しくは栄養状態の動物に適切な所要量のエネルギー及び栄養を含むであろう。

20

【0090】

[0090] 一実施形態において、本組成物は、冷蔵又は冷凍された組成物として調合される。他の実施形態において、本組成物は、乾燥した組成物(例えば、キブル)、セミモイストタイプの組成物、ウェットタイプの組成物、又はそれらの任意の混合物であってもよい。別の実施形態において、本組成物は、肉汁、飲み物、飲料、ヨーグルト、粉末、顆粒、ペースト、懸濁液、チュウ(chew)、モーセル(morsel)、トリート、スナック、ペレット、丸剤、カプセル、錠剤、又は任意の他の適当な送達形態として調合される栄養補助食品である。本栄養補助食品は、高濃度のUFA及びNORCを含むことができ、そのため、本栄養補助物質は、動物に小量で投与することができ、或いは、動物への投与に先立ち希釈することができる。本栄養補助食品は、動物への投与に先立ち、混合を必要としてもよく、又は、好ましくは、水若しくは他の希釈液と混合してもよい。

30

【0091】

[0091] 多様な実施形態において、UFA及びNORC、並びに必要であればビタミンB及び酸化防止剤を含有するペット用食品又はペット用のトリート組成物は、約15～約50%の未精製のタンパク質を含む。未精製のタンパク質材料は、植物性タンパク質、例えば、ダイズ粉、ダイズタンパク質濃縮物、トウモロコシグルテン粉、コムギグルテン、綿実、及びピーナッツ粉、又は、動物タンパク質、例えば、カゼイン、アルブミン、及び肉タンパク質を含んでもよい。本発明において有用な肉タンパク質の例としては、豚肉、仔羊肉、馬肉、鳥肉、魚肉、及びそれらの混合物が挙げられる。本組成物は、約5～約40%の脂肪をさらに含んでもよい。本組成物は、炭水化物源をさらに含んでもよい。本組成物は、約15～約60%の炭水化物を含んでもよい。そのような炭水化物の例としては、穀物又は穀類、例えば、米、トウモロコシ、ミロ(milo)、モロコシ、アルファルファ、オオムギ、ダイズ、キャノーラ、カラスムギ、コムギ、及びそれらの混合物が挙げられる。本組成物は、場合により、他の材料、例えば、乾燥乳清及び他の乳製品の副産物をさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、本組成物の灰分の範囲は、1%未満～約15%、好ましくは約5～約10%である。含水量は、組成物の所望の性質に応じて変化させることができる。好ましい一実施形態において、本組成物は、完全で栄養バ

40

50

ラヌスのとれたペット用食品である。この実施形態において、ペット用食品は、「ウェットフード」、「ドライフード」、又は、中間的な含水量の食品であってもよい。現時点でおましいものは、ドライフード組成物、すなわち、押出成形タイプの食用製品、例えば、ペット用食品、又は、ヒト若しくはコンパニオンアニマルのいずれかのためのスナック食品である。本組成物は、1種又は複数の纖維源をさらに含むことができる。用語「纖維」は、可消化性又は不消化性、可溶性又は不溶性、発酵性又は非発酵性のどちらであるかによらず、食品中の「食物纖維」の構成源すべてを包含する。好ましい纖維は、海草などの植物源に由来するものであるが、微生物性の纖維源を使用することもできる。当業者には公知であろうが、さまざまに可溶性又は不溶性纖維を利用してもよい。纖維源は、ビートパルプ(糖ビートに由来するもの)、アラビアガム、タルハガム(gum talha)、サイリウム、米ぬか、イナゴマメガム、柑橘類パルプ、フルクトオリゴ糖、ペクチン、短鎖オリゴフルクトース、マンナンオリゴフルクトース、ダイズ纖維、アラビノガラクタン、ガラクトオリゴ糖、アラビノキシラン、又はそれらの混合物であってもよい。或いは、纖維源は、発酵性纖維であってもよい。発酵性纖維は、以前、コンパニオンアニマルの免疫系に利益をもたらすと記載されていたことがある。発酵性纖維及び他の組成物は、プレバイオティクス(以下に論考するように)として作用して、胃腸管中のプロバイオティクス生物の成長を促進することができる。

10

【0092】

[0092]多様な実施形態において、本方法は、UFA及びNORC(並びに、任意選択のビタミンB、酸化防止剤、又はそれらの組合せ)と併用して、(1)1種又は複数のプロバイオティクス、(2)1種又は複数の不活性化されたプロバイオティクス、(3)不活性化されたプロバイオティクスの1つ又は複数の構成要素であり、該プロバイオティクスと類似の又は同じ健康利益を促進する構成要素、(4)1種又は複数のプレバイオティクス、及び(5)それらの組合せ、のうち少なくとも1つを投与することをさらに含む。組成物と共に投与する場合、プロバイオティクス又はその構成要素は、組成物に統合する(例えば、組成物中に均一若しくは不均一に分布させる)、又は、組成物に施す(例えば、担体を用い若しくは用いずに局所的に施す)ことができる。そのような方法は、当業者に公知である(例えば、米国特許第5968569号及び関係する特許)。

20

【0093】

[0093]典型的なプロバイオティクスとしては、限定するものではないが、乳酸菌、ビフィズス菌、又は腸球菌、例えば、ラクトバチルス・ロイテイ(Lactobacillus reuteri)、ラクトバチルス・アシドフィルス(Lactobacillus acidophilus)、ラクトバチルス・アニマリス(Lactobacillus animalis)、ラクトバチルス・ルミニス(Lactobacillus ruminis)、ラクトバチルス・ジョンソニイ(Lactobacillus johnsonii)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、ラクトバチルス・パラカゼイ(Lactobacillus paracasei)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、ラクトバチルス・ファーメンタム(Lactobacillus fermentum)、及びビフィドバクテリウム種、エンテロコッカス・フェシウム(Enterococcus faecium)、及びエンテロコッカス種から選択されるプロバイオティクス株が挙げられる。いくつかの実施形態において、プロバイオティクス株は、ラクトバチルス・ロイテリ(Lactobacillus reuteri, NCC 2581; CNCM I-2448)、ラクトバチルス・ロイテリ(NCC 2592; CNCM I-2450)、ラクトバチルス・ラムノサス(NCC 2583; CNCM I-2449)、ラクトバチルス・ロイテリ(NCC 2603; CNCM I-2451)、ラクトバチルス・ロイテリ(NCC 2613; CNCM I-2452)、ラクトバチルス・アシドフィルス(NCC 2628; CNCM I-2453)、ビフィドバクテリウム・アドレセンティス(Bifidobacterium adolescentis、例えばNCC 2627)、ビフィドバクテリウム種NCC 2657、又はエンテロコッカス・フェシウムS

30

40

50

F 6 8 (N C I M B 1 0 4 1 5) から成る群から選択される。プロバイオティクスは、約 1 0 ⁴ ~ 約 1 0 ¹ ₂ c f u / 動物 / 日、好ましくは 1 0 ⁵ ~ 約 1 0 ¹ ₁ c f u / 動物 / 日、最も好ましくは 1 0 ⁷ ~ 1 0 ¹ ₀ c f u / 動物 / 日を供給するのに十分な量で投与される。プロバイオティクスが、殺菌処理又は不活性化されている場合は、殺菌処理又は不活性化されているプロバイオティクス又はその構成要素の量は、生きた微生物と類似の有益な効果をもたらすものであるべきである。多くの当該プロバイオティクス及びその利益は、当業者に公知である（例えば、欧州特許第 1 2 1 3 9 7 0 号、欧州特許第 1 1 4 3 8 0 6 号、米国特許第 7 1 8 9 3 9 0 号、欧州特許第 1 4 8 2 8 1 1 号、欧州特許第 1 2 9 6 5 6 5 号、及び米国特許第 6 9 2 9 7 9 3 号）。好ましい一実施形態において、プロバイオティクスは、エンテロコッカス・フェシウム S F 6 8 (N C I M B 1 0 4 1 5) である。一実施形態において、プロバイオティクスは、当業者に公知の方法及び材料を用いて担体中に封入される。10

【 0 0 9 4 】

[0094] 前述のように、本方法は、1種又は複数のプレバイオティクス、例えば、フルクトオリゴ糖、グルコオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、ダイズオリゴ糖、ラクトスクロース、ラクトロース、及びイソマルトロースを使用してもよい。フルクトオリゴ糖は、多くの食品、例えば、コムギ、タマネギ、バナナ、蜂蜜、ニンニク、及びニラの中に天然に見出される。一実施形態において、プレバイオティクスは、チコリー根、チコリー根抽出物、イヌリン、又はそれらの組合せである。一般に、プレバイオティクスは、腸内の健康な微生物叢をプラスに刺激し、これらの「善玉」菌を繁殖させるのに十分な量で投与される。典型的な量は、1サービング当たり約 1 ~ 約 1 0 グラム、又は、動物にとっての1日の推奨食物纖維の約 5 ~ 約 4 0 % である。プレバイオティクスの量は、(1) プレバイオティクスの型及び性質、並びに、所望の組成物の型及び性質、並びに(2) 当該プレバイオティクスを消費することになる動物の型及び性質、例えば、該動物の年齢、体重、全身の健康状態、性別、腸微生物叢の状態（有害な細菌の存在など）、並びに食餌に基づいて、当業者が決定できる。20

【 0 0 9 5 】

[0095] プロバイオティクス及びプレバイオティクスは、任意の適当な手段により、組成物の一部とすることができます。一般に、この作用物質は、本組成物と混合する、又は、例えば、振りかける若しくはスプレーすることによって、本組成物の表面に施す。この作用物質がキットの一部である場合、この作用物質は、他の材料と、又は、作用物質自体が入っているパッケージ中で、混合することができる。典型的に、本食品組成物は、乾物ベースで約 0 . 1 ~ 約 1 0 % 、好ましくは約 0 . 3 ~ 約 7 % 、最も好ましくは約 0 . 5 ~ 5 % のプレバイオティクスを含有する。プレバイオティクスは、当業者に公知の方法を用いて、本組成物に統合することができる（例えば米国特許第 5 9 5 2 0 3 3 号）。30

【 0 0 9 6 】

[0096] プロバイオティクスは、任意の有効量で任意の継続期間（短期間でもよいが、好ましくはより長期間）にわたり任意の有用な頻度で、投与してもよい。一実施形態において、本方法は、定期的に長期にわたり、好ましくは毎日投与される組成物を用いる。本発明の方法によれば、本組成物の投与（食餌計画の一部としての投与を含む）は、動物の出産から成体期に及ぶ範囲の期間にわたって行うことができる。40

【 0 0 9 7 】

[0097] ある特定の実施形態において、動物は、若年又は成長中の動物である。他の実施形態において、動物は、成体又は成熟した動物である。他の実施形態において、動物は、加齢動物である。推定寿命の約 3 0 % に達している動物が、一般に適当である。ある特定の実施形態において、投与は、例えば、動物が推定寿命又は予測寿命の約 3 0 % 超、4 0 % 超、又は 5 0 % 超に到達したときに、定期的に、又は定期的に長期にわたり、開始する。いくつかの実施形態において、動物は、予測寿命の 4 0 % 、 4 5 % 、又は 5 0 % に達している。また他の実施形態において、動物は、より老年であり、見込まれる寿命の 6 0 % 、 6 6 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、又は 8 0 % に達している。寿命の決定は、保険数理表、計算50

、概算などに基づいてもよく、寿命にプラス又はマイナスに作用することが公知の、過去、現在、及び将来の影響又は因子を考慮してもよい。種、性別、サイズ、遺伝因子、環境因子及び環境ストレス因子、現在及び過去の健康状態、過去及び現在の栄養状態、ストレス因子などの考慮要件も、寿命を決定する際に影響する又は考慮に入れることがある。

【0098】

[0098]本明細書に記載の方法は、より詳細に後述するように、任意の選択された経路による投与のために調合される医薬又は栄養補強(nutraceutical)組成物を用いることもできる。

【0099】

[0099]いくつかの実施形態において、本発明の化合物又は組成物は、動物に、動物の神経系の1つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1種又は複数の治療剤と、該損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で、併用投与される。動物の神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するために有用な治療剤としては、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロRNA、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム、又はバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、及びリドカインのうち1種又は複数が挙げられる。

10

【0100】

[00100]当業者には、前述の代表的な(represent)系列の治療剤のうちいくつか及びその系列の任意の構成物は、本発明と共に使用するのに適している場合があることは理解されよう。現時点でおまじない実施形態において、コルチコステロイドはメチルプレドニゾロンであり、免疫抑制薬は、例えば、プレドニゾン、シクロスボリン、若しくはアザチオプリンのうち1種若しくは複数であり、ニューロトロフィンはNTF-3であり、抗うつ薬はアミトリチリン若しくは他の三環系抗うつ薬であり、抗てんかん薬は、ガバペンチン、フェニトイン、若しくはカルバマゼピンであり、及び/又は、抗痙攣薬はブレガバリンである。治療用細胞が用いられる場合、治療用細胞は、好ましくは、幹細胞、又は、損傷された神経系の構成要素に有用である細胞産物を產生することが可能な細胞である。

20

【0101】

[00101]本方法において投与される組成物は、ある特定の実施形態においては医薬又は栄養補強組成物であり、神経系の構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有用な前述の薬剤のうち1種又は複数を含んでもよい。

30

【0102】

[00102]別の実施形態において、本発明は、少なくともUFA及びNORC、並びに、1種又は複数の薬学的に許容される担体、賦形剤、又は添加剤を含む、前述のとおりの本発明の組成物を含む医薬組成物を提供する。一般に、医薬組成物は、化合物又は組成物を、添加剤、緩衝剤、結合剤、可塑剤、着色料、賦形剤、圧縮剤、滑沢剤、香味剤(flavourant)、湿潤剤(moistening agent)など(医薬品の作製、及び、医薬品として動物への投与に適している組成物の調合に有用であることが当業者に公知の他の原材料を包含する)と混合することにより調製される。

40

【0103】

[00103]本医薬組成物は、任意の投与様式に合わせて製剤化できる。一実施形態において、本医薬組成物は、経口投与用に製剤化される。別の実施形態において、本組成物は、局所投与用に製剤化される。適当な局所用製剤としては、溶液剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、リポソーム剤、生分解性の微小粒子剤、及び、薬剤師には十分に理解されると思われるような他の送達ビヒクルを挙げ得る。

【0104】

[00104]他の実施形態において、本化合物又は組成物は、動物に、神経系の構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1つ又は複数の理学的治療と併用して投与される。また、好ましくは、そのような方法において、神経系の損傷は、本明細書において前述

50

したように、末梢神経系の構成要素、例えば、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロンのうち1つ若しくは複数への損傷、又は神経系の別の構成要素への損傷を含む。

【0105】

[00105]本方法が、本組成物を、動物に、1つ又は複数の理学的治療と併用して投与することを含んでいる場合、多様な実施形態において、当該治療は、運動療法、血漿交換法、整形外科的な支持具若しくは装具、及び／又はTENS(経皮的電気神経刺激法)のうち1つ又は複数を含む。

【0106】

[00106]ニューロンの一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、又は効果器への損傷は、本発明においては、提供する本方法を用いやすいものとして企図される。運動終板への損傷を有する動物も、本方法及び組成物から利益を得ることができる。

10

【0107】

[00107]ニューロンの損傷に加え、グリア細胞の損傷、例えば、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は末梢神経系の他のグリア細胞への損傷も、提供する本方法及び組成物を用いて、治療、軽減、又は予防し得る。

【0108】

[00108]そのような理学的治療は、損傷の治療、軽減、又は予防に同じく有用な1種又は複数の治療剤とさらに併用して施すことができる。そのような治療剤はそれぞれ、本発明の方法により、単独で、又は組み合わせて、任意の適当な用量で、使用し得る。

20

【0109】

[00109]別の態様において、本発明は、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に適したキットを提供する。本キットは、単一のパッケージの中の別々の容器中に、又は、バーチャルパッケージの中の別々の容器中に、キット構成要素に適切な形で、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを含む。多様な実施形態において、本キットは、(1)動物による消費に適した1種若しくは複数の他の原材料、(2)1種若しくは複数のビタミンB、(3)1種若しくは複数の酸化防止剤、(4)動物の神経系への損傷の治療、軽減、若しくは予防に有用な1種若しくは複数の治療剤、(5)1種若しくは複数のプレバイオティクス、(6)1種若しくは複数のプロバイオティクス、(7)動物が、神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するための方法及び組成物により利益を得ることができるかどうかの決定に適した1つ若しくは複数の診断用器具、(8)キットの形態で提供されるUFA、NORC、及び任意の他の原材料を動物への投与のために合わせる若しくは調製する方法についての取扱説明書、(9)合わされた、調製された、又は他の形でのキット構成要素のうち1つ又は複数を動物の利益のために使用する方法についての取扱説明書、並びに(10)該合わされた又は調製されたキット構成要素を動物に投与するための器具、のうち1つ又は複数をさらに備える。

30

【0110】

[00110]一実施形態において、本キットは、組成物中にUFA及びNORCを含有し、他のキット構成要素のうち1つ又は複数を含有する。他の実施形態において、本キットは、組成物中にUFA及びNORC、並びに、ビタミンB及び酸化防止剤のうち1種又は複数を含有し、他のキット構成要素のうち1つ又は複数を含有する。好ましい一実施形態において、本キットは、組成物中にUFA、NORC、ビタミンB、及び酸化防止剤を含有し、他のキット構成要素のうち1つ又は複数を含有する。好ましい実施形態において、本組成物は、動物による消費に適した食品組成物である。

40

【0111】

[00111]本キットは、神経系の損傷が末梢神経系の1つ又は複数の構成要素の損傷を含む場合に、特に有用である。そのような損傷としては、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、神経、又は神経系の別の構成要素のうち1つ若しくは複数への損傷が挙げられる。そのような損傷は、本発明の第1の態様に関して、また、本明細書における定義の

50

項において、より詳しく前述してある。一実施形態において、損傷は、ニューロンの少なくとも一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、又は効果器への損傷である。また他の実施形態においては、損傷は、運動終板への損傷である。末梢神経系のグリア細胞は、例えば、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、及び他のグリア細胞を含む。

【0112】

[00112]別の態様において、本発明は、(1)神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するための本開示の方法若しくは組成物を使用すること、(2)UFA、NORC、ビタミンB、酸化防止剤、若しくは本明細書において開示する他の構成要素を混合して、動物における神経系の構成要素への損傷の治療、軽減、若しくは予防に適した組成物を作製すること、(3)該動物における神経系の構成要素への損傷を治療、軽減、若しくは予防するための本開示のキットを使用すること、又は(4)該組成物を動物に投与すること、のうち1つ又は複数についての情報又は指導内容を伝達するための手段であって、該情報又は指導内容を含有する、物理的若しくは電子的な文書、デジタル記憶媒体、光学記憶媒体、音声による提示物、視聴覚的ディスプレイ、又は視覚的ディスプレイのうち1つ又は複数を備える手段を提供する。

10

【0113】

[00113]該手段は、好ましくは、ウェブサイト表示、視覚的ディスプレイキオスク、小冊子、製品ラベル、添付文書、広告、無料配布物、公共放送、録音テープ、ビデオテープ、DVD、CD-ROM、コンピューターで読み取り可能なチップ、コンピューターで読み取り可能なカード、コンピューターで読み取り可能なディスク、USBデバイス、FireWireデバイス、コンピューターメモリー、又はそれらの任意の組合せである。

20

【0114】

[00114]別の態様において、本発明は、UFA、NORC、及び動物による消費に適した1種又は複数の原材料を含む食品組成物を製造する方法を提供する。本方法は、動物による消費に適した1種又は複数の原材料をUFA及びNORCと混合することを含む。或いは、UFA及びNORCは、別々に、又は組み合わせて、例えば、コーティング若しくはトッピングとして本食品組成物上に施すことができる。UFA及びNORCは、本食品組成物の製造及び/又は加工中の任意の時点で加えることができる。この方法は、例えば、本食品組成物の「本体」の中心的な調合物の一部としてUFA及びNORCを混合すること、又は、UFA及びNORCを、コーティングとして、すなわち、本食品組成物の製造後にその表面に主として施すことを含む。本組成物は、当技術分野において適している任意の方法により作ることができる。

30

【0115】

[00115]動物による消費に適した原材料は、好ましくは、1種若しくは複数のビタミンB、及び/又は1種若しくは複数の酸化防止剤である。ビタミンB及び酸化防止剤を含ませることについては、本発明の他の態様に関してさらに詳しく検討してあり、製造方法には同一の考慮要件が適用される。本方法においては他の原材料を含ませてもよく、そのような原材料としては、タンパク質、炭水化物、脂肪、水分、繊維、プレバイオティクス及びプロバイオティクスなどが挙げられる。好ましい原材料としては、動物の健康を促進若しくは持続する任意の原材料、又は、神経系を支持する、若しくは神経系の損傷の修復に役立つことができる原材料、特に機能性食品原材料が挙げられる。本食品組成物は、任意の型又は種類のものであり得、任意の動物による消費を意図したものであり得る。

40

【0116】

[00116]好ましくは、UFA、NORC、ビタミンB、又は酸化防止剤は、本食品組成物中に、該食品が動物に少なくとも推奨量で投与された場合に該動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で存在する。

【0117】

[00117]別の態様において、本発明は、パッケージを提供する。本パッケージは、神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有用な量のUFA、N

50

O R C、ビタミンB、及び酸化防止剤のうち1種又は複数を含み、パッケージの内容物が動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に適した1種又は複数の化合物を含有する旨を示す、1つ若しくは複数の単語、絵や写真、デザイン、シンボル、頭字語、宣伝文句、語句、又は他のデバイス、或いはそれらの組合せを含有するラベルが添付されている。多様な実施形態において、本化合物は、組成物、例えば、食品組成物、又は医薬若しくは栄養補強組成物の中に含有される。

【0118】

[00118]別の態様において、本発明は、U F A、N O R C、ビタミンB、及び酸化防止剤のうち1種又は複数を含み、パッケージの内容物が動物の神経系の構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に適した化合物又は組成物を含有する旨を示す、1つ又は複数の単語、絵や写真、デザイン、シンボル、頭字語、宣伝文句、語句、又は他のデバイス、或いはそれらの組合せを含有するラベルが添付されているパッケージを提供する。

10

【0119】

[00119]別の態様において、本発明は、医薬、及び、医薬のための使用を提供する。本医薬は、U F A及びN O R Cを含む。したがって、本発明は、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、又は予防するための医薬を調製するためのU F A及びN O R Cの使用を提供する。好ましくは、動物は、ヒト又はコンパニオンアニマルである。

【0120】

[00120]ある特定の実施形態において、本医薬は、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せをさらに含む。本発明の他の態様と同様、本医薬は、好ましくは、N O R C、すなわち、アルギニン、一酸化窒素放出性のアルギニン誘導体若しくは類似体、シトルリン、又はオルニチンを含む。本医薬の使用は、損傷が、動物の脳の構成要素への損傷、特に外傷性の損傷である実施形態において好ましい。ニューロンの任意の一部分、例えば、細胞体、軸索、樹状突起、シナップス、受容器、又は効果器への損傷を受けた動物は、好ましくは、本明細書において提供される方法、組成物、キット、医薬などの使用から利益を得ることができる。本医薬中で使用されるU F A、N O R C、ビタミンB、及び酸化防止剤の量は、本発明の方法について本明細書において示している当該化合物の量と同じである。本医薬の使用は、損傷が、動物の脊髄の構成要素への損傷、特に外傷性の損傷である実施形態においても好ましい。ニューロンの任意の一部分、例えば、細胞体、軸索、樹状突起、シナップス、受容器、又は効果器への損傷を受けた動物は、本明細書において提供される方法、組成物、キット、医薬などの使用から好ましくは利益を得ることができる。本医薬の使用は、神経系の損傷が、末梢神経系の構成要素、例えば、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロン、又は何らかの他の構成要素への損傷である実施形態においても好ましい。ニューロンの任意の一部分、例えば、細胞体、軸索、樹状突起、シナップス、終端、受容器、若しくは効果器への損傷、又は運動終板への損傷を受けた動物は、本明細書において提供される方法、組成物、キット、医薬などの使用から好ましくは利益を得ることができる。一実施形態において、末梢神経系のグリア細胞は、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は他のグリア細胞である。

20

30

【0121】

[00121]本発明の化合物及び組成物（医薬組成物及び医薬を包含する）は、さまざまな投与経路を用いて動物に投与される。そのような経路としては、経口、鼻腔内、静脈内、筋肉内、胃内、経幽門（*trans* *pyloric*）、皮下、経直腸の経路などが挙げられる。好ましくは、本化合物及び組成物は、経口投与される。

40

【0122】

[00122]別の態様において、本発明は、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、又は予防するための方法を提供する。本方法は、神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷を治療、軽減、又は予防することができる動物を特定することと、該動物に、1種又は複数のU F A、及び、該動物により代謝されてN O R Cを産生することができる1種又は複数の栄養補助物質を、該動物の神経系の少なくとも1つの構成

50

要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与することとを含む。

【0123】

[00123] そのような方法の場合、該栄養補助物質は、一般に、シトルリン又はオルニチンであり、その理由は、アルギニン及びそのN O R C誘導体の大半は、代謝を要することなくN O R C化合物を產生するからである。一実施形態において、動物は、ヒトである。別の実施形態において、動物は、イヌ科又はネコ科のコンパニオンアニマルである。多様な実施形態において、動物は、高齢の動物である。

【0124】

[00124] U F Aは、一般に、任意の供給源に由来する、A L A、E P A、D P A、D H A、又は別のn-3脂肪酸のうち1種又は複数を含むが、ある特定の実施形態においては、好ましいU F Aは、魚油源に由来するものである。

10

【0125】

[00125] いくつかの実施形態において、U F A及び栄養補助物質は、組成物の形態で、一緒に又は別々に投与される。一般に、本組成物は、約0.1～約50%のU F Aを含み、いくつかの実施形態において、U F Aの含有量は、約0.5～約20%、約1～約15%、又は約1乃至2～約5乃至10%である。同様に、本組成物は、約0.1～約20%の栄養補助物質を含む。

【0126】

[00126] 多様な実施形態において、本組成物は、1種又は複数のビタミンBを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で、例えば、1日の推奨所要量の約0.1～約40倍のビタミンBを、さらに含む。

20

【0127】

[00127] いくつかの実施形態において、本組成物は、1種又は複数の酸化防止剤を、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で、例えば、約0.0001～約25%の酸化防止剤を、さらに含む。

【0128】

[00128] いくつかの実施形態において、本組成物は、酸化防止剤と1種又は複数のビタミンBの両方を、動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で含む。例えば、ある特定の実施形態において、本組成物は、1日の推奨所要量の約0.1～約40倍のビタミンB及び約0.0001～約25%の酸化防止剤を含む。

30

【0129】

[00129] 本態様による方法は、先にも本開示を通じても記載しているような組成物を使用するものであり、好ましくは、神経系の損傷が、末梢神経系の1つ又は複数の構成要素（例えば、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロンなど）、又は神経系の別の構成要素の損傷を含む場合に有用である。一実施形態において、ニューロンの少なくとも一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナップス、終端、受容器、若しくは効果器への損傷、又は運動終板への損傷は、治療、軽減、又は予防することができる。別の実施形態において、グリア細胞は、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は、末梢神経系の他のグリア細胞である。

【0130】

[00130] 任意のそのような方法において、本組成物は、いくつかの実施形態については、ヒト用の食品組成物、ペット用の食品組成物、又は栄養補助食品として調合してもよい。U F A及びN O R Cに加え、本食品組成物は、約15～約50%のタンパク質、約5～約40%の脂肪、及び約5～約20%の水分、及び約5～約10%の灰分をさらに含むことができる。

40

【0131】

[00131] U F A及びN O R Cは、いくつかの実施形態については定期的に長期にわたり、また、一実施形態については毎日、投与される。本明細書に記載の方法による毎日の投与は、定期的に長期にわたり継続してもよい。

【0132】

50

[00132]一実施形態において、本化合物又は組成物は、動物に、動物の神経系の1つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1種又は複数の治療剤と併用して、動物の神経系の1つ又は複数の構成要素の損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与される。本組成物は、神経系への損傷を治療、軽減、又は予防するための1つ又は複数の理学的治療と併用して投与することもできる。

【0133】

[00133]多様な実施形態において、動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有用な治療剤としては、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロRNA、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム若しくはバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、及びリドカインのうち1種又は複数が挙げられる。

10

【0134】

[00134]当業者には、前述の代表的な系列の治療剤のうちいくつか及びその系列の任意の構成物は、本発明と共に使用するのに適している場合があることは理解されよう。現時点で好ましい実施形態において、コルチコステロイドはメチルプレドニゾロンであり、免疫抑制薬は、例えば、プレドニゾン、シクロスボリン、若しくはアザチオプリンのうち1種若しくは複数であり、ニューロトロフィンはNTF-3であり、抗うつ薬はアミトリプチリン若しくは他の三環系抗うつ薬であり、抗てんかん薬は、ガバペンチン、フェニトイントン、若しくはカルバマゼピンであり、及び／又は、抗痙攣薬はプレガバリンである。治療用細胞が用いられる場合、治療用細胞は、好ましくは、幹細胞、又は、損傷された神経系の構成要素に有用である細胞産物を產生することが可能な細胞である。

20

【0135】

[00135]本方法が、本組成物を、動物に、1つ又は複数の理学的治療と併用して投与することを含んでいる場合、多様な実施形態において、当該治療は、運動療法、血漿交換法、整形外科的な支持具若しくは装具、及び／又はTENS（経皮的電気神経刺激法）のうち1つ又は複数を含む。

【0136】

[00136]一実施形態において、投与される本組成物は、損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1種又は複数の治療剤を含んでもよい医薬又は栄養補強組成物である。

30

【0137】

[00137]別の実施形態において、UFA及びNORCは、前述のように、動物に、末梢神経系の構成要素のうち1つ又は複数の損傷の治療、軽減、又は予防に有用な1つ又は複数の理学的治療と併用して投与される。

【0138】

[00138]理学的治療は、好ましくは、運動療法、血漿交換法、整形外科的な支持具若しくは装具、及び／又は経皮的電気神経刺激法（TENS）のうち1つ又は複数である。

【0139】

[00139]一実施形態において、理学的治療は、損傷の治療、軽減、又は予防に同じく有用な1種又は複数の治療剤とさらに併用して施してもよく、その理由は、そのような組合せでの治療は、単独療法より有効である場合があるからである。治療剤は、好ましくは、コルチコステロイド、エリスロポエチン、免疫抑制薬、メキシレチン、免疫グロブリン、治療用抗体、治療用細胞、レチノイン酸又はその誘導体、マイクロRNA、ニューロトロフィン、抗うつ薬、抗てんかん薬、バルプロ酸ナトリウム若しくはバルプロ酸の薬学的に許容される塩、カンナビノイド、抗痙攣薬、及びリドカインのうち1種又は複数である。

40

【0140】

[00140]そのような方法が最も有用であるためには、損傷は、傷害、疾患、又は、全身若しくは代謝の状態が原因で生じたものである。一実施形態において、動物は、高齢の動物、好ましくは健康な加齢動物であり、コンパニオンアニマルである場合もある。動物は、一実施形態において、年齢に関係した神経系の損傷に伴う表現型を有する。本態様を含

50

め本発明のさまざまな態様の多様な実施形態において、年齢に関係した神経系の損傷に伴う表現型としては、感覚機能の変質若しくは運動機能の変質、又は、感覚若しくは運動情報の処理など神経系機能の他の変質のうち、1つ又は複数が挙げられる。

【0141】

[00141]感覚機能の変質としては、機械受容器、化学受容器、温度受容器、電気受容器、触覚受容器、又は痛覚受容器の変質のうち1つ又は複数が挙げられ、好ましくは年齢に関係した神経系の損傷に伴う表現型を有さない対照動物と比較した場合の変質である。運動機能の変質としては、反射時間の増加、繊細な運動制御の低下、安定性の低下、可動域の低下、可動度の低下、実際の若しくは感覚としての筋力低下、麻痺、又は筋委縮が挙げられ、好ましくは年齢に関係した神経系の損傷に伴う表現型を有さない対照動物と比較した場合の変質である。さらに、表現型は、年齢に関係した神経系の損傷に伴う表現型を有さない対照動物と比較した場合の、神経学的なシグナルの生成、蓄積、放出、伝達、受容、伝播、中継、又はタイミングの何らかの変質である可能性もあり、前述の変質はそれぞれ、好ましくは該表現型を有さない対照動物と比較した場合のものである。

10

【0142】

[00142]さらなる一態様において、本発明は、動物の健康及びウェルネスを促進するための方法を提供する。本方法は、神経系の少なくとも1つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定することと、該動物に、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを、該動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与し、それにより、該動物の健康及びウェルネスを促進することとを含む。好ましいUFA及びNORCも本明細書に記載してあり、例えば、ALA、EPA、DPA、DHA、及びアルギニンである。

20

【0143】

[00143]ある特定の実施形態において、損傷は、身体的傷害若しくは外傷、疾患、又は、全身若しくは代謝の状態が原因で生じる。多様な実施形態において、動物は、ヒト又はコンパニオンアニマル、好ましくは成体動物、より好ましくは加齢動物である。

【0144】

[00144]多様な実施形態において、本方法は、動物に、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与することをさらに含む。好ましい量は、本明細書に記載してある。

30

【0145】

[00145]別の態様において、本発明は、動物にとっての生涯の壮年の年齢を延長するための方法を提供する。本方法は、神経系の少なくとも1つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定することと、動物に、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを、該動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与し、それにより、該動物にとっての壮年期を延長することを含む。好ましいUFA及びNORCも本明細書に記載してあり、例えば、ALA、EPA、DPA、DHA、及びアルギニンである。

40

【0146】

[00146]ある特定の実施形態において、損傷は、身体的傷害若しくは外傷、疾患、又は、全身若しくは代謝の状態が原因で生じる。多様な実施形態において、動物は、ヒト又はコンパニオンアニマル、好ましくは成体動物、より好ましくは加齢動物である。

【0147】

[00147]多様な実施形態において、本方法は、動物に、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与することをさらに含む。好ましい量は、本明細書に記載してある。

【0148】

[00148]さらなる一態様において、本発明は、動物のクオリティーオブライフを改善す

50

るための方法を提供する。本方法は、神経系の少なくとも1つの構成要素が損傷を受けやすい又は損傷している動物を特定することと、動物に、1種又は複数のUFA及び1種又は複数のNORCを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で併用投与し、それにより、該動物のクオリティーオブライフを改善することを含む。好ましいUFA及びNORCは、本明細書に記載してあり、例えば、ALA、EPA、DPA、DHA、及びアルギニンである。

【0149】

[00149]ある特定の実施形態において、損傷は、身体的傷害若しくは外傷、疾患、又は、全身若しくは代謝の状態が原因で生じる。多様な実施形態において、動物は、ヒト又はコンパニオンアニマル、好ましくは成体動物、より好ましくは加齢動物である。

10

【0150】

[00150]多様な実施形態において、本方法は、動物に、1種若しくは複数のビタミンB、1種若しくは複数の酸化防止剤、又はそれらの組合せを、動物の神経系の少なくとも1つの構成要素への損傷の治療、軽減、又は予防に有効な量で投与することをさらに含む。好ましい量は、本明細書に記載してある。

【0151】

[00151]別の態様において、本発明は、1種又は複数のUFA、NORC、ビタミンB、酸化防止剤、又は本発明の他の構成要素と、当該パッケージは動物の神経系への損傷の治療、軽減、又は予防に有効である化合物を含有する旨の表示とを含有させるために有用なパッケージを提供する。本パッケージは、該構成要素を含有させることに適した少なくとも1つの材料を備え、該材料に、当該パッケージは該構成要素を含有しておりその使用法を指示している旨を表示する、1つ又は複数の単語、絵や写真、デザイン、頭字語、宣伝文句、語句、又は他のデバイス、或いはそれらの組合せを含有するラベルが添付されている。典型的に、そのようなデバイスは、「神経系への損傷を予防する」又は「神経系への損傷を治療、軽減、若しくは予防する原材料を含有する」という言葉、又は、パッケージの材料に印刷された同等の表現を備える。本発明の構成要素を含有させることに適したあらゆるパッケージ形態及び包装材料、例えば、紙、プラスチック、ホイル、金属などから製造された、袋、箱、瓶、缶、ポーチなどが、本発明において有用である。好ましい実施形態において、本パッケージは、UFA、NORC、ビタミンB、酸化防止剤、又は本発明の他の構成要素をさらに含む。多様な実施形態において、本パッケージは、パッケージを開けなくてもパッケージの内容物が見えるようにできる少なくとも1つの窓をさらに備える。いくつかの実施形態において、この窓は、包装材料の透明部分である。他の実施形態において、この窓は、包装材料の欠失部分である。

20

【0152】

[00152]本方法において有用な化合物及び組成物（医薬組成物及び医薬を包含する）は、本発明の1つ又は複数の目的、例えば、末梢神経系の1つ又は複数の構成要素（例えば、グリア細胞、神経節、ミエリン、ニューロンなど）、又は神経系の別の構成要素の治療、軽減、又は予防の達成に要する時間にわたり動物に投与される。一実施形態において、ニューロンの少なくとも一部分、すなわち、細胞体、軸索、樹状突起、シナプス、終端、受容器、若しくは効果器への損傷、又は運動終板への損傷は、治療、軽減、又は予防することができる。別の実施形態において、グリア細胞は、シュワン細胞、衛星細胞、腸細胞、又は末梢神経系の他のグリア細胞である。

30

【0153】

[00153]本態様を含め本発明のあらゆる態様に関し、本方法及び組成物は、神経系の構成要素が損傷を受けている動物が呈する少なくとも1つの表現型の変質に要する時間にわたり使用することもできる。本組成物は、長期的な投与、又は、本組成物及び目的に適合する任意のスケジュールでの投与に適している。

40

【実施例】

【0154】

[00154]本発明は、下記の実施例によりさらに例証することができるが、本実施例は、

50

単に例証の目的で含めてあるものであり、別に具体的に示されていない限り、本発明の範囲を限定することを意図したものではないことは理解されよう。

【0155】

実施例 1

[00155]被験組成物及び動物群：雄の若年成体（2～3月齢）のCharles Riverラットに、4種類の組成物のうち1種類を与え、次のように4通りの治療のうち1つを行った。A群：対照組成物。給餌1ヶ月+擬似手術+対照給餌1ヶ月（擬似対照）、B群：対照組成物。給餌1ヶ月+MCAO+対照給餌1ヶ月（脳卒中対照）、C群：被験組成物。給餌1ヶ月+MCAO+被験食給餌1ヶ月（給餌前+給餌後）、及びD群：対照組成物。給餌1ヶ月+MCAO+被験食給餌1ヶ月（給餌後のみ）。対照は標準的なラット用の食餌であり、カゼイン140g/kg、ショ糖100g/kg、纖維50g/kg、デキストリン155g/kg、コーンスターク466g/kg、標準的な塩ミックス35g/kg、ダイズ油40g/kg、標準的なビタミンミックス10g/kg、L-시스チン1.8g/kg、及び塩化コリン2.5g/kgを含有していた。被験組成物は、対照食に、2%のアルギニン、及び2%のメンヘーデン魚油、ラットにとってのRDA所要量の4倍のビタミンB、及び酸化防止剤（ビタミンE：500mg/食餌1kg、ビタミンC：150mg/食餌1kg、アスタキサンチン：100mg/kg、セレン：0.40mg/kg）を添加したものであった。

【0156】

[00156]ラットは、当社の動物施設において、温度を制御した飼育室（22～25）の中で12時間の明暗サイクルにて維持した。すべてのラットは、馴化（accclimation）期間中は実験動物用飼料（laboratory chow）及び水道水を、試験期間中は対照食又は被験食を、自由に摂取できた。

【0157】

[00157]4週間の給餌の終了時に、動物を一過性の（1時間）中大脳動脈閉塞、次いで、24時間再灌流に供して、虚血及び低酸素状態による脳損傷を誘導した。中大脳動脈（MCA）閉塞及び再灌流については、管腔内フィラメントモデルを使用した。簡潔にいえば、動物にケタミン（60mg/kg）及びキシラジン（10mg/kg）で麻酔をかけ、次いで、内頸動脈（ICA）を露出させ、3-0モノフィラメントナイロン縫合糸を穿刺によりICA管腔中に導入し、かかるべき抵抗が感じられるまで、遠位の内頸動脈（ICA）に静かに進めた。1時間後、ICAから縫合糸を抜き取り、遠位のICAを直ちに焼灼した。

【0158】

[00158]ラットは、1ヶ月かけて脳損傷から回復させた。MCAO又は擬似手術の1ヶ月後、すべての動物を認知機能（Morris水迷路）と歩行運動機能（Rotarod）の両方について判定した。

【0159】

[00159]Morris水迷路試験：装置は、50cmの深さまで白色の水道水を満たしたアルミニウム製タンク（直径130cm×深さ75cm）から成り、24で維持された。ラットは、表面の1cm下方に位置するプラットフォーム（10×10cm）の場所を捜し出すことが求められた。カメラ（Burle、Lancaster、PA）及びコンピューター化された追跡システム（San Diego instruments）を使用して、ラットの位置を記録した。事前訓練期の間、黒色のカーテンをタンクにかぶせ、迷路を解く特別な手掛けりが得られない状態でラットを泳がせ、プラットフォームの上に登らせた。各試行時に、ラットをまっすぐな通路（100×15×60cm、タンクの中央に配置）の一方の端から泳がせ、通路の他方の端にある隠れたプラットフォームに登らせた。ラットは、プラットフォーム上に10秒間放置し、次いで、5分間の試行間隔（ITI）の間、収容ケージ中に置いた。事前訓練期には、5回の試行から成る4セッションが含まれ、それぞれ2日間かけて実施した。午前と午後のセッションは、少なくとも2時間離した。各試行について、ラットがプラットフォームに到達する時間（秒）を記録

10

20

30

40

50

した。

【0160】

[00160]習得期の間、カーテン及び通路は除去され、ラットは、90秒の間に、空間的な手掛けかりを用いてプラットフォームの場所を捜し出すことが求められた。10秒間プラットフォーム上で休憩させた後、10分のITTの間、ラットを収容ケージ中に戻した。習得期には各セッション5試行から成る4セッションが設けられ、2日間かけて実施した。プラットフォームを元の場所に置いたまま、24時間遅れてセッション5を実施し、12時間遅れてセッション6を開始した。目的は、遅延期間を経ても、ラットがプラットフォームの場所をどれだけきちんと記憶していることができるかを判定することであった。成績は、プラットフォーム到達潜時により測定した。

10

【0161】

[00161]ロータロッド (Rotarod) 試験：ロータラッド (Rotarad) 試験を用いて、脳損傷から回復した後のラットの平衡及び協調能力を評価した。ロータロッド装置は、電動のトレッドミル (Accuscan Instruments) で、パッドの入った表面の上方、高さ 35.5 cm の位置にナイロン製の円筒 (長さ 45 cm、直径 3.2 cm) が水平方向に載ったものである。円筒には 11 cm 幅の区画が 4 つあり、黒色のアクリル製の間仕切りによって分離されていた。所与の試行時に、ラットを円筒の上に置き、マイクロプロセッサーによって制御されたモーターが加速度 0.5 rpm / 秒で円筒を回転させた。試行は、ラットが円筒から落下したとき、又は、75 rpm のスピードに達したときに終了した。各セッション内で 10 分の間隔をあけた 4 回の試行それぞれについて、落下潜時を記録する。ラットは 1 日に 2 セッションを受け、安定性の基準に達するまで (すなわち、落下潜時の平均値が、最後の 3 回のセッションを通して 15 % を超えて増加しなくなるまで) 続けた。最後の訓練セッション時の落下潜時の平均値が、成績の測定値であった。

20

【0162】

[00162]結果を表 1 及び表 2 に示す。表 1、2 を参照すると、データは、本組成物は神経系の傷害の予防及び治療に有効であることを示している。

【0163】

【表 1】

表1

30

脳損傷からの回復後に実施したMorris水迷路の成績に栄養ブレンド物が及ぼす効果：

プラットフォーム到達潜時(秒)

セッション	A群	B群	C群	D群
1	30.98	50.64	46.08	46.37
2	16.41	23.85	19.56	16.72
3	13.13	24.48	18.73	16.44
4	10.08	15.78	11.89	10.97
5	8.832	17.56	9.33	9.60
6	9.852	11.85	8.61	9.64

40

【0164】

【表2】

表2

脳損傷からの回復後の運動機能(平衡及び協調)に栄養ブレンド物が及ぼす効果:

落下潜時(秒)

セッション	A群	B群	C群	D群
1	17.34	12.7	16.42	15.81
2	29.2	21.17	26.16	23.41
3	33.29	23.08	27.41	29.56
4	40.24	26.72	32.77	28.35
5	40.39	26.55	33.57	28.53
6	37.86	27.3	34.24	28.54
7	36.11	26.15	30.46	27.63
8	35.71	26.18	30.9	27.13

【0165】

実施例2

[00163] ラットを用いた実験：実験デザインは、実施例1の実験デザインと類似している。5群のラットを使用するものとし、実施例1の場合と同様に、異なる食餌を与える。使用予定のラットは、末梢神経損傷を有するが中枢神経系は損傷されていないようにする。そのような損傷は、多様な実験モデルにおいて、例えば、脊髄神経をきつく結紮すること、又は、多様な型の中毒、例えば、クロウメモドキの果実(カーヴィンスキア・フンボルチアナ(*Karwinskyia humboldtiana*))又は他の神経毒により、誘導することができる。ラットには、UFA、NORC、並びに、場合によりビタミンB及び/又は酸化防止剤を含有するそれぞれの毎日の食餌を長期間にわたり(「定期的に長期にわたり」)与える。

【0166】

[00164] UFA/NORC食摂取群のラットについて、運動機能又は神経機能(例えば、神経コンダクタンス(*conductance*)速度)反応の多様な測定値を測定し、UFA/NORC食を摂取していない対照群と比較する。結果は、防護用の食餌を摂取しているラットにおいては、対照群と比較して、実質的に良好な成績を示すことが予想される。

【0167】

[00165] 本明細書においては、本発明の典型的な好ましい実施形態が開示されている。特定の用語を用いてはいるが、そのような用語は、限定の目的ではなく、一般的且つ説明的な意味合いのみにおいて使用している。本発明の範囲は、特許請求の範囲に記載する。当然のことであるが、前述の教示に照らせば、本発明の多くの改変及び変形が可能である。したがって、添付の特許請求の範囲内で、本発明は、具体的に記載されている以外の形で実行し得ることを理解されたい。

【国際調査報告】

61400150024

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2012/024137 21.05.2012



PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10784WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/24137	International filing date (day/month/year) 07 February 2012 (07.02.2012)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18 February 2011 (18.02.2011)
Applicant NESTEC S.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed.
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- the text is approved as submitted by the applicant.
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- the text is approved as submitted by the applicant.
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

- as suggested by the applicant.
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US2012/024137 21.05.2012 International application No. PCT/US 12/24137																					
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 37/00; A61K 31/20 (2012.01) USPC - 514/558</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																							
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/558</p>																							
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/400, 752; 426/2, 601; 514/17.5,89 102, 108, 119, 171, 215, 263.31, 283, 315, 324, 560 (see search terms below)</p>																							
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest, Google Patent, (fish, food, protein, vitamin, metabolic, spinal, spine, glial, inflammation, drug, damage, nitric, oxide, unsaturated fatty acids, nervous, system, brain, animal, aging, treatment, physical, exercise, electrical, nerve, pregablin, neuropraxia, deficiency, nutrient, chemoreceptors, altered, sensory, function)</p>																							
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6,858,646 B2 (PAQUIN et al.) 22 February 2005 (22.02.2005) entire document, especially col 1, ln 9-11, ln 59-67; col 2, ln 1-4, ln 8-30, ln 38; col 6, ln 11-31; col 7, ln 15-25; col 9, ln 1-5</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1, 9-10, 13-14, 18, 24, 29, 31, 38-39, 72, 75, 77</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2010/0254951 A1 (SHIDO et al.) 07 October 2010 (07.10.2010) entire document, especially para [0003], [0006], [0041], [0078], [0086]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">2-8, 11-12, 15-17, 19-23, 25-28, 30, 32-37, 40-71, 73-74, 76, 78-150</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,469,049 B1 (MEYERHOFF et al.) 22 October 2002 (22.10.2002) entire document, especially col 1, ln 20-25; col 4, ln 11-16, ln 59-65; col 13, ln 1-11</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">8, 11, 15, 22, 25-26, 55, 64-66, 78, 96, 114, 118, 129, 136, 143</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2010/0233304 A1 (PAN) 16 September 2010 (16.09.2010) entire document, especially para [0009], [0016], [0056]-[0060], [0080], [0082], [0084]-[0086], [0090], [0097], [0105], [0112]-[0013], [0115]-[0118]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">12, 21-23, 27-28, 30, 32-37, 51-71, 74, 79-150</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2005/0131212 A1 (SIEG et al.) 16 June 2005 (16.06.2005) entire document, especially para [0165]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">16-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2009/0305323 A1 (KADDURAH-DAOUK et al.) 10 December 2009 (10.12.2009) entire document, especially para [0216]-[0217]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">47-50</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,858,646 B2 (PAQUIN et al.) 22 February 2005 (22.02.2005) entire document, especially col 1, ln 9-11, ln 59-67; col 2, ln 1-4, ln 8-30, ln 38; col 6, ln 11-31; col 7, ln 15-25; col 9, ln 1-5	1, 9-10, 13-14, 18, 24, 29, 31, 38-39, 72, 75, 77	Y	US 2010/0254951 A1 (SHIDO et al.) 07 October 2010 (07.10.2010) entire document, especially para [0003], [0006], [0041], [0078], [0086]	2-8, 11-12, 15-17, 19-23, 25-28, 30, 32-37, 40-71, 73-74, 76, 78-150	Y	US 6,469,049 B1 (MEYERHOFF et al.) 22 October 2002 (22.10.2002) entire document, especially col 1, ln 20-25; col 4, ln 11-16, ln 59-65; col 13, ln 1-11	8, 11, 15, 22, 25-26, 55, 64-66, 78, 96, 114, 118, 129, 136, 143	Y	US 2010/0233304 A1 (PAN) 16 September 2010 (16.09.2010) entire document, especially para [0009], [0016], [0056]-[0060], [0080], [0082], [0084]-[0086], [0090], [0097], [0105], [0112]-[0013], [0115]-[0118]	12, 21-23, 27-28, 30, 32-37, 51-71, 74, 79-150	Y	US 2005/0131212 A1 (SIEG et al.) 16 June 2005 (16.06.2005) entire document, especially para [0165]	16-17	Y	US 2009/0305323 A1 (KADDURAH-DAOUK et al.) 10 December 2009 (10.12.2009) entire document, especially para [0216]-[0217]	47-50
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X	US 6,858,646 B2 (PAQUIN et al.) 22 February 2005 (22.02.2005) entire document, especially col 1, ln 9-11, ln 59-67; col 2, ln 1-4, ln 8-30, ln 38; col 6, ln 11-31; col 7, ln 15-25; col 9, ln 1-5	1, 9-10, 13-14, 18, 24, 29, 31, 38-39, 72, 75, 77																					
Y	US 2010/0254951 A1 (SHIDO et al.) 07 October 2010 (07.10.2010) entire document, especially para [0003], [0006], [0041], [0078], [0086]	2-8, 11-12, 15-17, 19-23, 25-28, 30, 32-37, 40-71, 73-74, 76, 78-150																					
Y	US 6,469,049 B1 (MEYERHOFF et al.) 22 October 2002 (22.10.2002) entire document, especially col 1, ln 20-25; col 4, ln 11-16, ln 59-65; col 13, ln 1-11	8, 11, 15, 22, 25-26, 55, 64-66, 78, 96, 114, 118, 129, 136, 143																					
Y	US 2010/0233304 A1 (PAN) 16 September 2010 (16.09.2010) entire document, especially para [0009], [0016], [0056]-[0060], [0080], [0082], [0084]-[0086], [0090], [0097], [0105], [0112]-[0013], [0115]-[0118]	12, 21-23, 27-28, 30, 32-37, 51-71, 74, 79-150																					
Y	US 2005/0131212 A1 (SIEG et al.) 16 June 2005 (16.06.2005) entire document, especially para [0165]	16-17																					
Y	US 2009/0305323 A1 (KADDURAH-DAOUK et al.) 10 December 2009 (10.12.2009) entire document, especially para [0216]-[0217]	47-50																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/></p>																							
<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>"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 11 May 2012 (11.05.2012)		Date of mailing of the international search report 21 MAY 2012																					
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2012/024137 21.05.2012

International application No.

PCT/US 12/24137

3

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0181879 A1 (CUNNINGHAM et al.) 16 July 2009 (16.07.2009) entire document, especially para [0005]	40-41, 103-104
Y	US 2009/0214484 A1 (MIRONOV) 27 August 2009 (27.08.2009) entire document, especially para [0007]	5, 42, 58, 105
Y	US 2008/0103092 A1 (POMYTKIN et al.) 01 May 2008 (01.05.2008) entire document, especially para [0112].	43, 106
Y	US 2001/0036943 A1 (COE et al.) 01 November 2001 (01.11.2001) entire document, especially para [0270]	44-46, 107-109, 111
Y	US 2004/0186488 A1 (DROESE) 23 September 2004 (23.09.2004) entire document, especially para [0007]-[0008]	65-66, 115-116
Y	US 5,965,552 A (BERLINER et al.) 12 October 1999 (12.10.1999) entire document, especially col 3, ln 9-15	122

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, H U, 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, 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

(72)発明者 パン, ユアンロン

アメリカ合衆国, ミズーリ州, チェスターフィールド, クウェイル バレー ドライブ 27
43

F ターム(参考) 4C076 AA29 BB01 DD59S

4C084 AA19 MA02 MA52 NA05 ZA021 ZA201 ZC242 ZC611 ZC751
4C206 AA01 AA02 DA05 GA37 HA28 HA32 MA72 NA05 ZA02 ZA20
ZC61 ZC75