(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2006-508916
(P2006-508916A)
(43)公表日　平成18年3月16日(2006.3.16)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| A61K 31/716 | (2006.01) | A61K | 31/716 | | 4B018 |
| A23L 1/30 | (2006.01) | A23L | 1/30 | Z | 4C084 |
| A23L 1/305 | (2006.01) | A23L | 1/305 | | 4C086 |
| A23L 1/307 | (2006.01) | A23L | 1/307 | | 4C090 |
| A61P 3/04 | (2006.01) | A61P | 3/04 | | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 16 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2004-533882 (P2004-533882)
(86)(22)出願日　平成15年9月9日 (2003.9.9)
(85)翻訳文提出日　平成17年4月27日 (2005.4.27)
(86)国際出願番号　PCT/NL2003/000625
(87)国際公開番号　WO2004/022076
(87)国際公開日　平成16年3月18日 (2004.3.18)
(31)優先権主張番号　02078684.4
(32)優先日　平成14年9月9日 (2002.9.9)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　592055473
ネーデルランドセ・オルガニザテイエ・フール・テゲパスト－ナトウールベテンシヤツペリーク・オンデルツエク・テイエヌオー
オランダ２６２８ブイケイ　デルフト・シエマケルストラート９７
(74)代理人　100060782
弁理士　小田島　平吉
(72)発明者　エクハルト，ペーター・フランク
オランダ・エヌエル－１０７８ブイジエイ　アムステルダム・ニールスストラート６１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】体重管理のための分枝アルファ－グルカン

(57)【要約】
少なくとも$10^5$ Daの平均モル重量を有する高度に分枝したα－グルカンを、好ましくは食物タンパク質と一緒に液体栄養的もしくは製薬学的組成物中にα－グルカンを導入することにより、ヒト又は動物における満腹及び／又は飽満の誘導もしくは強化のために用いることができる。α－グルカンはｐＨが低下すると粘度上昇を誘導する。α－グルカンの分枝度は少なくとも８％である。そのようなα－グルカンは、例えばスクロース基質へのグルコシルトランスフェラーゼ活性を有する乳酸菌株の発酵により得ることができる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
満腹及び／又は飽満を誘導するかもしくは強めるのに適した液体栄養的又は製薬学的組成物の調製のための、少なくとも１０$^{5}$ Ｄａの平均モル重量（ａｖｅｒａｇｅ ｍｏｌａｒ ｗｅｉｇｈｔ）を有し且つ少なくとも８％の分枝度を有する分枝α－グルカンの使用。
【請求項２】
α－グルカンが少なくとも１０％、好ましくは少なくとも１２％の分枝度を有する請求項１に従う使用。
【請求項３】
α－グルカンが５・１０$^{5}$ ～１０$^{8}$ Ｄａの平均モル重量を有する請求項１又は２に従う使用。
【請求項４】
α－グルカンがα（１，４）及びα（１，６）結合を含有する請求項１～３のいずれか１つに従う使用。
【請求項５】
α－グルカンが非－イオン性である請求項１～４いずれか１つに従う使用。
【請求項６】
α－グルカンがスクロースからの酵素的グルコシル転移により製造される請求項１～５いずれか１つに従う使用。
【請求項７】
α－グルカンが１～１０（重量）％の濃度で用いられる請求項１～６いずれか１つに従う使用。
【請求項８】
α－グルカンをタンパク質、特に加工牛乳又は大豆タンパクと組み合わせる請求項１～７いずれか１つに従う使用。
【請求項９】
７．５重量％α－グルカンの水溶液がｐＨ２において、１０ｒａｄ／秒で測定される、ｐＨ６．８における粘度と比較して少なくとも１．５倍の粘度における増加を示す請求項１～８いずれか１つに従う使用。
【請求項１０】
少なくとも１０$^{5}$ Ｄａの平均モル重量を有し且つ少なくとも８％の分枝度を有するα－グルカンの１～１０重量％ならびに少なくとも１重量％の食物タンパク質を含有する液体食物組成物。
【請求項１１】
少なくとも１０$^{5}$ Ｄａの平均モル重量を有する分枝α－グルカンの有効量を必要のあるヒトに繰り返して投与することを含んでなる、必要のあるヒトにおける満腹及び飽満の誘導方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は体重管理の分野にある。特に本発明は、人間の消費に適した液体製品中への満腹－誘導化合物の導入により、満腹感を誘導するための方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
肥満－関連疾患の罹患率は開発国住民（ｄｅｖｅｌｏｐｅｄ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎｓ）の中で継続的に上昇しており、世界中で約２億５千万人の人々を冒し、年間に２桁増加している（ｗｉｔｈ ａ ｄｏｕｂｌｅ ｄｉｇｉｔ ｇｒｏｗｔｈ）。過剰体重に関す

る率も増加しており、世界中で８億人の人々に広まっている。

【０００３】

西洋の住民の中での肥満の全世界的な健康の問題に関する有効な解答を求める研究において、製薬産業及び食物産業の両方が、消費者のために満腹感を誘導するか又は延長する（ｅｘｔｅｎｄｉｎｇ）ためのいくつかの概念を開発した。

【０００４】

製薬産業は、消化酵素の標的化された特異的阻害剤、脂肪置換物質又は燃焼物質の開発を目的としてきた。シブトラミン（ｓｉｂｕｔｒａｍｉｎｅ）（Ｒｏｃｈｅ）のように満腹感に、及びオルリスタット（Ｏｒｌｉｓｔａｔ）（Ｋｎｏｌｌ／ＢＡＳＦ）又はアカルボース（Ａｃａｒｂｏｓｅ）（Ｂａｙｅｒ，特許文献１）のように消化酵素に影響する製薬学的活性化合物の例。これらの活性化合物のための通常の投薬形態は粉剤及び錠剤である。

【０００５】

食物産業は、満腹－誘導成分、エネルギーが減少した成分及び又燃焼物質を含有する食事置換物及びサプリメント（ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔｓ）の開発に焦点を当ててきた。食物産業により市販されている食事置換物の例はスリムファスト（Ｓｌｉｍｆａｓｔ）（Ｕｎｉｌｅｖｅｒ）、プロフィエル（Ｐｒｏｆｉｅｌ）（Ｎｕｍｉｃｏ）、エンシュア（Ｅｎｓｕｒｅ）（Ａｂｂｏｔｔ）及びモジファスト（Ｍｏｄｉｆａｓｔ）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）である。これらの製品は固体形態、例えば食物棒、粉末ブレンド、パン屋製品において、あるいは栄養飲料のような液体形態において提供される。

【０００６】

食品中で、しかしサプリメント中でも用いられる燃焼物質は、例えばエネルギー代謝を増加させるエフェドリンと組み合わされたカフェインである。食品中で用いられるエネルギーが減少した成分の例は、オレストラ（Ｏｌｅｓｔｒａ）のようなスクロースエステル、食物繊維及び脂肪が減少した製品である。食物繊維は胃を空にするのを遅らせること及び遅い栄養の吸収を誘導することもできる。

【０００７】

提供される市販の製品の組み合わせ明細表（ｃｏｍｂｉｎｅｄ　ｐｏｒｔｆｏｌｉｏ）は、食物及び薬品市場におけるいくつかの例外を以って、人間のボランティアの研究において体重の管理にほとんど有効でないようであった。特に食事置換物の場合、ほとんど原理の証明は示されなかった（非特許文献１）。

【０００８】

当該技術分野において既知の満腹誘導のための解答は、例えば、ＣＣＫ生産に関するフィードーバック機構を誘導すると主張されるプロテイナーゼ阻害剤を記載している特許文献２に言及されている。ＣＣＫは飽満に関連することが知られている。Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（特許文献３）によりそのサティエトロール製品ライン（Ｓａｔｉｅｔｒｏｌ　ｐｒｏｄｕｃｔ　ｌｉｎｅ）において行なわれるように、満腹感への最大の効果を得るために、満腹及び飽満に影響することが既知の通常の食物成分を組み合わせることもできる。製品は、コレシストキニン（ＣＣＫ）の生産に影響すると主張されるタンパク質、長鎖脂肪酸、カルシウムならびに可溶性及び不溶性繊維を含有する。特許文献４は、やはり体によるＣＣＫ生産を刺激すると主張される高いフェニルアラニン含有率を有する配合物を記載している。

【０００９】

直接満腹感に影響すると主張される他の活性化合物は、特許文献５（ＧＬＰ－２　ペプチド）、特許文献６（ＧＬＰ－１　ペプチド）、特許文献７（レプチン）、特許文献８（α－リポ酸）、特許文献９（コチニン）、特許文献１０（シュードーエフェドリン）及び特許文献１１（植物化学物質）に記載されている。

【００１０】

例えば両方とも活性物質のための担体として場合により架橋されていることができるウロン酸含有多糖類を用いる特許文献１２及び特許文献１３、飢餓感を抑制するために栄養

の吸収を遅らせる配合物を用いる特許文献１４ならびに回腸において活性物質を送達するためにｐＨ感受性コーティングを用いる特許文献１５のように、特定の活性成分を消化管に標的化して送達するためのいくつかの担体システムが記載されている。

【００１１】

消化酵素の阻害を目的とする戦略は特許文献１６（α－アミラーゼ）及びリパーゼ阻害剤（Ｏｒｌｉｓｔａｔ）に記載されている。

【００１２】

人間の消化管によるグルコース吸収を妨げるための別の経路は特許文献１７に記載されており、それは消化可能な糖類を捕獲し、且つこれらを消化不可能な多糖類に変換するためにＬ．レウテリ（Ｌ．ｒｅｕｔｅｒｉ）のような共生微生物を用いることを主張している。共生微生物は、好ましくは小腸において微生物を放出するように設計される腸溶コーティングされたカプセルにおいて投薬される。

【００１３】

最後に、胃を空にすること又は遅れた栄養の吸収に影響する戦略は特許文献１８（キサンタン－イナゴマメゴムブレンド）、特許文献７（アミノ酸の遅れた吸収のためのゲル化タンパク質粒子）及び特許文献１９（胃充填剤の放出のための二重ゼラチン層）に記載されている。

【００１４】

当該技術分野において記載されている解答は、主に、満腹感に直接影響する化合物、阻害剤、遅延放出化合物又は燃焼物質のいずれかである活性化合物のための固体投薬形態物を用いて開発された。他方、液体調製物は限られており、特定の活性物質の送達に焦点を当てているか、あるいはそれらはスリムファスト又はエンシュアのようにデザイナー飲料（ｄｅｓｉｇｎｅｒ　ｄｒｉｎｋｓ）のような食事置換物質の一部である。液体配合物のためには、飲料の好ましい感覚的特質に影響せずに液体製品中で配合され得る活性化合物を得ることが非常に望ましい。この活性化合物は、好ましくは液体製品中で過剰の増粘又はゲル化の性質を示してはならない。しかしながら、この化合物が胃中に入った後に飽満を生ずることもできたら、液体の体重管理配合物の開発に関する新規な概念を得られるようになる。

【００１５】

満腹－誘導効果を有すると主張される化合物の周知の例は固体配合物中に導入されるヒドロコロイドであり、胃中で有意な増粘又はゲル化効果を生ずる。これは満腹感に導き、回腸への栄養又は他の活性化合物の送達を管理する可能性を与える。液体製品中で用いられるヒドロコロイドは０．０１～１重量％の範囲の用量の低いレベルを有し、ヒドロコロイドを含有しない製品に対し、胃に入った後の粘度における上昇を示さないであろう。この通則への理論的例外は、特に低いメチル化ペクチンにより形成され、それは酸性度が向上する場合に粘度が上昇することができる。実際にはこの概念は、粘度への酸の効果を破壊するカルシウムカチオンに関するこの型のペクチンの高い感度のために用いることができない（非特許文献２）。

【００１６】

コムギ繊維又はリンゴ繊維のような不溶性食物繊維も、液体製品中で用いられると飽満感を生ずるのに有効であることが知られている。これらの不溶性繊維の欠点は、液体製品における不安定化効果又は液体製品の望ましくない外観の故の、液体製品中における用量の限られたレベルである。これらの望ましくない外観には繊維の沈殿及び曇りが含まれる。

【００１７】

さらに、固体製品と対照的に液体製品を介して与えられる（ｄｏｓｅｄ）場合、食物繊維の水結合効果は限られている。さらに他の活性化合物が不溶性食物繊維に不可逆的に結合し、それらの栄養的有効性を低下させ得る。

【００１８】

記載した当該技術分野における限界は、望ましくない外観、テキスチュア（ｔｅｘｔｕ

ｒｅ）における望ましくない変化、消費者にとって非許容の問題、カロリー含有の問題なしで、且つ胃における滞留時間を延長する能力を以って、液体製品を安定化させるのに用いることができる多糖の必要性を生じた。本発明は、発明の記述において説明される通り、この必要性に対する解答を与える。

【特許文献１】米国特許第４，０６２，９５０号明細書
【特許文献２】国際公開第０１／３０２３１号パンフレット
【特許文献３】米国特許第６，２０７，６３８号明細書
【特許文献４】米国特許第４，８３３，１２８号明細書
【特許文献５】国際公開第９７／３１９４３号パンフレット
【特許文献６】国際公開第９８／２０８９５号パンフレット
【特許文献７】国際公開第００／２２９３７号パンフレット
【特許文献８】国際公開第９９／５５３３１号パンフレット
【特許文献９】国際公開第９５／２９６７６号パンフレット
【特許文献１０】英国特許第２１６５４５２号明細書
【特許文献１１】国際公開第０１／２０９９１号パンフレット
【特許文献１２】国際公開第０１／１７３７７号パンフレット
【特許文献１３】独国特許第１９９４２４１７号明細書
【特許文献１４】国際公開第９３／２４１１３号パンフレット
【特許文献１５】米国特許第５，７５３，２５３号明細書
【特許文献１６】米国特許第５，７２６，２９１号明細書
【特許文献１７】米国特許出願公開第２００２／００３７５７７号明細書
【特許文献１８】米国特許第４，６８９，２１９号明細書
【特許文献１９】欧州特許第０４７１２１７号明細書
【非特許文献１】Ｃｒｉｔｉｃａｌ ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｆｏｏｄ ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ，４１（１），２００１年，４５－７０
【非特許文献２】Ｇｉｌｓｅｎａｎ，Ｐ．Ｍ．，ｔｈｅｒｍａｌｌｙ ｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ ａｃｉｄ ｉｎｄｕｃｅｄ ｇｅｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｌｏｗ－ｍｅｔｈｏｘｙ ｐｅｃｔｉｎ，４１，１９９９年，３３９－３４９

【発明の開示】

【００１９】

発明の記述

ヒトの消費のための液体製品中に高度に分枝したα－グルカンを導入することにより、満腹感を誘導できることが見出された。ヒトにより消費されると、液体製品の粘度は、胃の低いｐＨ状態により引き金を引かれて非常に上昇する。方法は、例えば合計液体タンパク質－含有製品に基づいて１～１０重量％の範囲の種々のレベルのグルカンを、特にタンパク質の存在下で用いると有効である。かくして、本発明は、ヒトにおける飽満（ｓａｔｉａｔｉｏｎ）又は満腹の強化に適した栄養的もしくは製薬学的組成物の調製のための分枝α－グルカンの使用に関する。

【００２０】

特定の分子量と組み合わされたある高い分枝度を有するα－グルカンが、特にタンパク質の存在下で、製品において酸性度が向上した場合に驚くべきことに増粘効果を誘導することが観察された。この効果は、好ましい感覚的特質及び外観に影響することなく、飲料における安定化及びテキスチュアリング（ｔｅｘｔｕｒｉｓｉｎｇ）機能が増した液体製品の配合に好ましい。ｐＨの低下の後、有意な増粘効果が起こり、活性化合物として多糖類を用いる現存する液体製品配合物と対照的に、延長され且つ強化された飽満及び満腹感に導く。

【００２１】

本発明に従って用いられるべきα－グルカンは、少なくとも８％の分枝度を有していなければならない。分枝度は、分子のＡＧＵの合計数に対する分枝無水グルコース単位（ＡＧＵ）、すなわち３個の他の単位に結合しているＡＧＵの合計数として定義される。分枝

度は、イソアミラーゼを用いる選択的加水分解、続くヨウ素を用いる電量滴定あるいは多糖のメチル化、続く加水分解及びガスクロマトグラフィー分析のような当該技術分野において既知の方法により決定することができる。好ましい最小分枝度は１０％、より好ましくは少なくとも１２％であり、最高で例えば２４％である。

【００２２】

一般に、分枝多糖は３つの型の単位、（ａ）１個の別の単位のみに結合している末端単位、（ｂ）２個の別の単位に結合している鎖単位及び（ｃ）３個の別の単位に結合している分枝単位から成る。分枝単位の合計数は、末端単位の合計数マイナス２に等しい。かくしてある長さ（例えば約１，０００単位を超える、すなわち１６０，０００を超えるモル重量を有する）の多糖類において、分枝単位のパーセンテージは末端単位のパーセンテージに大体等しくなる。

【００２３】

分枝及び末端単位の正確な割合を決定する方法は、片方の方法と他方の方法でわずかに異なる値を生ずるので、分枝単位のパーセンテージプラス末端端のパーセンテージ割る２として分枝度を定義することもできる。

【００２４】

本発明に従って用いられるべきグルカンは、それらの分枝性の結果として、１個のＡＧＵを別のＡＧＵに結合する少なくとも２つの型を含有する。型は１，２－結合、１，３－結合、１，４－結合又は１，６－結合であり得る。本発明のグルカンは少なくとも１，６－結合を含有する。好ましくは、分枝α－グルカンは１，４－結合及び１，６－結合の両方を含有し、分枝単位は１，４，６－結合しており、少なくともＡＧＵの８％の量である。グルカンは、国際公開第０３／００８６１８号パンフレットに記載されているようなムタン－型（ｍｕｔａｎ－ｔｙｐｅ）グルカンのように１，３及び１，６結合を含有することもできる。グルカンは少なくとも$10^5$Ｄａ、好ましくは少なくとも$5\cdot10^5$Ｄａ、より好ましくは少なくとも$2.5\cdot10^6$Ｄａ、最高で例えば$10^9$、特に最高で$10^8$Ｄａの平均分子量を有することができる。グルカンは好ましくは非－イオン性であり、より好ましくは誘導体化されていないが、約５％までの例えばアシル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキル基による置換度は許容され得るであろう。

【００２５】

好ましくは、用いられるべきグルカンをスクロースから、例えばＬ．レウテリ（国際公開第０１／９０３７２号パンフレット）のような食品認可微生物により発現されるグルコシルトランスフェラーゼ活性により（新規合成（ｄｅ　ｎｏｖｏ　ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ））得ることができる。あるいはまた、不十分な分枝度を有する－デンプン、アミロペクチン又はグリコーゲンのような－通常入手可能なグルカンの、所望の分枝度を生ずることができる適した微生物又はそれらの分枝酵素（ＥＣ　２．４．１．１８）を用いる改変により、高度に分枝したα－グルカンを誘導することができる。適した分枝酵素の例はα－（１，４）－Ｄ－グルカン：α（１，４）グルカン６－グリコシルトランスフェラーゼ及びα－（１，４）－Ｄ－グルカン：オルトホスフェートα－グリコシル－トランスフェラーゼ（ＥＣ　２．４．１．１）である。異なる高度に分枝したα－グルカンのブレンドを用いることもできる。

【００２６】

グルコース又は（リン酸化）グルコース誘導体から、グルカン合成酵素及び分枝酵素の組み合わせを用いて新規合成により、あるいはアミロスクラーゼ及び分枝酵素の組み合わせを用いるスクロースからの合成により、高度に分枝したグルカンを製造することもできる。例えばアミロスクラーゼ及び場合により改変された作物において発現されることができるα－（１，４）－Ｄ－グルカン：α（１，４）グルカン６－グリコシルトランスフェラーゼの組み合わされた作用により、スクロースから高度に分枝したα（１，４）（１，６）グルカンを得ることができる。欧州特許出願公開第１１１７８０２号明細書（国際公開第００／２２１４０号パンフレット，ＰｌａｎＴｅｃ）に記載されている通り、最高で３５％の分枝度を得ることができる。

【００２７】
グリコーゲンは、高級生物及び特定のバクテリアにおける豊富な内在性エネルギー貯蔵分子であり、約８～１２％の分枝度を有する（Ｖｏｅｔ ａｎｄ Ｖｏｅｔ著，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９０年）。グリコーゲンは、基質として活性化グルコースを用いてグルコシルトランスフェラーゼにより合成され、工業的目的には経済的に魅力のない方法である。高度に分枝したα（１，４）（１，６）グルカンを得る他の手段はいくつかの酵素的経路を介して与えられる（欧州特許出願公開第１１１７８０２号明細書に例示されている通り、微生物又はその酵素を用いて植物内（ｉｎ ｐｌａｎｔａ）で又はその場で）。

【００２８】
国際公開第０１／９０３７２号パンフレットに記載されているようなスクロースへのグルコシルトランスフェラーゼの作用により得られる高度に分枝したα－グルカンは、ＳＥＣ－ＭＡＬＬＳ－ＲＩ（Ｖａｎ Ｇｅｅｌ，Ｉ．ｅｔ ａｌ．著，Ａｐｐｌ．Ｅｎｖｉｒｏｎ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．６５，１９９９年，３００８－３０１４）により決定される少なくとも$10^7$の分子量を有し、非常に密な配置を有する。それらは「レウテラン（ｒｅｕｔｅｒａｎ）」と呼ばれる。このコンパクトネス（ｃｏｍｐａｃｔｎｅｓｓ）はギレーション（ｇｉｒａｔｉｏｎ）の半径により示され、わずか３５ｎｍのレベルを示す。これらの特定のグルカンの場合、分枝度は１５％を超えることができる。塩酸を用いるｐＨ低下の関数としてレウテランに関して示される増粘効果を、Ｃｏｌｌｉｎｓ（Ｃｏｌｌｉｎｓ，Ｋ．Ｄ．Ｗａｓｈａｂａｕｇｈ，Ｍ．Ｗ．著，Ｑｕａｒｔ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．，１８，１９８５年，３２３）により概説されているＨｏｆｍｅｉｓｔｅｒ効果により説明することができる。水構造を分裂させるクロリドイオン濃度における増加は、多糖レウテランによるより良い水結合を生ずる。助長された水結合は、観察される粘度上昇を生ずると思われ、それは胃の状態に当てはまる。対照的に、クエン酸塩のような水構造を助長する電解質が用いられると、下記の実施例において示される通り、レウテランはその水結合能力を奪われるであろう。

【００２９】
本発明に従って用いられるべきグルカンは、例えばデンプンと比較して低下した消化性、すなわち腸酵素による分解への向上した抵抗性を有していなければならない。好ましくは、消化性（例えば小腸に関するＴＮＯ胃－腸モデル：Ｍｉｎｅｋｕｓ ｅｔ ａｌ．著，Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅｓ ｔｏ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ（ＡＴＬＡ）２３：１９７－２０９における空腸及び回腸におけるパーセンテージグルコース放出として表される）は、本来のデンプンに比較して３０％未満でなければならない。かくしてグルカンは、栄養的繊維特性（ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ ｆｉｂｒｅ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ）を有する。

【００３０】
高度に分枝したグルカンを医学的、栄養学的及び食物用途のために用いられる製品、特に好ましくはタンパク質性化合物も含有する液体製品における成分として用いることができる。グルカンを製品全体に基づいて０．５から１０重量％まで、好ましくは１～８重量％（ｗ／ｗ）の範囲のレベルで、好ましくは０から１５％（ｗ／ｗ）までの範囲のレベルで存在する食品もしくは薬品銘柄のタンパク質と組み合わせて添加する（ｄｏｓｅｄ）ことができる。

【００３１】
本発明の好ましい態様において、高度に分枝したα（１，４）（１，６）グルカンは、好ましくはタンパク質も含有する液体製品、例えば飲料又は飲物中で用いられる。より好ましくは、この飲料は風味付けられた、又は発酵した乳飲料、例えばヨーグルト－様飲料である。有利には、飲料にスクロース基質と組み合わされた乳酸菌、例えば該グルコシルトランスフェラーゼ活性を発現するラクトバシルス・レウテリ（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ ｒｅｕｔｅｒｉ）を接種することができる。飲料は可溶性α（１，４）（１，６）－グルカンにより安定化され且つ質感構成され、同時に胃の酸性条件に入った後に有意な

増粘効果が得られる。本発明の液体組成物の他の適した形態には果実飲料、他の乳製品、スープ、ソース又は特別に設計される溶液もしくは分散液が含まれる。本明細書で液体組成物又は液体製品と言及される場合、これは当然、同じ重量比のその成分を有するが異なる（すなわちより低い）溶媒含有率を有する非－液体もしくは半－液体製品に拡張される。かくして液体製品は、適した希釈又は水もしくは他の水性溶媒及びおそらくさらに別の成分の添加の後に、使用の準備ができた液体組成物を与える濃厚物又は乾燥形態も包含する。

【００３２】

本発明の液体組成物は、好ましくはタンパク質も含有し、それはｐＨ３～６において優れた安定性及び溶解性を示すいずれの食品もしくは薬品銘柄タンパク質であることもできる；そのようなタンパク質は本明細書で「食物タンパク質」と呼ばれる。適した食物タンパク質には乳タンパク質、例えばカゼインならびに乳漿タンパク質、ダイズ、えんどう豆、菌・カビ、卵タンパク質及びゼラチンあるいはそれらの加水分解産物が含まれる。タンパク質は例えば１００ｇ当たり０．５～１５ｇ、好ましくは２～１０重量％のレベルで液体組成物中に導入することができる。α－グルカンとタンパク質の間の好ましい重量比は０．０２～１０、好ましくは０．２～５である。

【００３３】

有利には、組成物はさらに別の栄養繊維、例えば可溶性の発酵可能な、もしくは発酵不可能な繊維、例えばペクチン、アラビアゴム、イヌリン、アラビナン、ガラクトマンナン又はオリゴ糖類ならびに／あるいは不溶性繊維、例えばセルロース、他のβ－グルカン及びヘミセルロースも、例えば１００ｇ当たり０．５～５ｇのレベルで含有することができる。本発明に従って用いられるべき消化性の劣った分枝α－１，６結合－含有グルカンと他の栄養繊維の間の重量比は、好ましくは１９～０．２、より好ましくは９～０．５である。組成物はさらに脂肪、脂肪置換物質、他の体重管理成分、乳化剤、増粘剤、安定剤、風味剤、着色剤、塩、ビタミン及び他の食物成分、例えば果実、ナッツ、穀類などを含有することができる。

【００３４】

本発明は、上記の分枝α－グルカンを好ましくはタンパク質の存在下で、典型的には例えば１～１０重量％のレベルでα－グルカンを含有する飲料の形態で投与することにより、特に体重管理目的又は肥満の予防もしくは治療のために、必要のある人間に満腹を誘導する方法にも関する。必要な満腹及びさらに別のそれぞれの必要性及び患者の状態に、用量を適応させることができる。例えば１回の服用又は好ましくは１日に２～４回に及んで分けられた服用における、１日当たり１ｇから１日当たり例えば２５０ｇまでの量を投与することができる。好ましい量は１日当たり５～５０ｇのα－グルカンである。有利には、グルカンは例えば少なくとも７日かもしくはそれより長期間の規則的な繰り返しに基づいて投与される。

【００３５】

本発明の利点は、その消費者にとっての向上した満腹感、より良い製品の外観、より低いカロリー含有量、より低い配合コストにより、また成分を用いる標的食品に関する小さい立法的障害及びクリーンなラベル表示（ｃｌｅａｎ　ｌａｂｅｌｌｉｎｇ）の故に生ずる。

【００３６】

標的とされる用途のためにこれらの化合物を用いることにおける追加の利点は、顆粒状アミロペクチンデンプンの場合のように、成分を機能性とするために熱処理を施す必要がないこと、ならびに結局劣化現象は観察されず、安定性の向上に導くことに見出される。また、増粘効果へのヒトの内在性アミラーゼ活性の悪影響はレウテランの場合に観察されず、それは低い血糖指数にも導く。

【００３７】

試験管内実験は、このｐＨが引き金を引く増粘効果が粘度の即時の上昇を生ずることを示した。この粘度効果は、製品の開発者が胃から回腸への持続的な放出を必要とする他の

活性成分を飲料中に導入する機会を作る。

【００３８】

高度に分枝したα－グルカンにより与えられる他の利点は、小腸を通過する間の限られた分解であり、製品の血糖指数を低下させる。これはそれを、糖尿病患者により使用される配合物のための非常に適した成分ともする。

【００３９】

本発明の他の態様は、やはり胃において粘性化効果を生ずる固体もしくは半－個体製品の配合物中における高度に分枝したα－グルカンの使用である。飼料又はペットフードにおける適用も本発明の一部である。

【実施例１】

【００４０】

レウテランの製造

国際公開第０１／９０３７２号パンフレットに記載されている通りに株Ｌｂ　３５－５を生産し、続いて濃縮し、０．１Ｍ酢酸緩衝液を用いる遠心により洗浄した。細胞を終夜攪拌下に、１５０ｇ／ｌ　スクロース０．１Ｍ酢酸緩衝液ｐＨ５．５中に嫌気的に懸濁させた。翌日、遠心により細胞を除去し、１５０ｋＤａ限外濾過装置におけるダイアフィルトレーションを用い、未反応スクロースがもう検出され得なくなるまでレウテランを洗浄した。レウテランを凍結－乾燥し、得られるレウテランをさらなる実験に用いた。

【実施例２】

【００４１】

水及び乳飲料中における物理的性質

実施例１に従って記載される通りに得られるレウテランを５重量％のレベルで、４のｐＨを有する市販の乳飲料（Ｆｒｉｅｓｌａｎｄ　Ｃｏｂｅｒｃｏ　Ｄａｉｒｙ　Ｆｏｏｄｓ：糖非添加Ｆｒｉｓｔｙ，多果実風味）に加えた。最初の乳飲料及びレウテランを含有する乳飲料を、時間及びＨＣｌの濃度の関数としてのそれらの粘度に関して評価した。この目的のために、Ｃｏｕｅｔｔｅ　ＤＩＮ幾何学を有するＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＲＦＳＩＩ動的レオメーターを用い、３７°の温度において飲料の粘度を測定した。参照として、０．２６２１ｇ／ｌの$CaCl_2 . 2H_2O$のカルシウムレベルを有する水中の７．５重量％レウテラン溶液も６．８のｐＨで調製した。各試料を、酸性化される試料に加えられる４Ｍ　ＨＣｌの体積に関して補償した。最初に１０ｒａｄ／秒における時間掃引（酸性化試料の場合）又は０．１～１００ｒａｄ／秒の周波数掃引（ｆｒｅｑｕｅｎｃｙ　ｓｗｅｅｐ）（最初の溶液の場合）に関する直線領域における変形を選択するために、乳飲料に関して１０ｒａｄ／秒において０．１～１００％で歪掃引（ｓｔｒａｉｎ　ｓｗｅｅｐ）を行なった。測定は試料の調製の直後に行なわれた。

【００４２】

表１は、最初の乳飲料ならびに５重量％のレウテランを含有する乳飲料に関する、ＨＣｌ濃度における変化及び時間の関数としての増粘効果を示す。ｐＨの低下により引き金を引かれる増粘効果はレウテランにより非常に増幅される。レウテランを含有する乳飲料は、生理学的に適切なレベルでのＨＣｌ濃度の増加の故の非常に有用な増粘効果を示す。水中の純粋なレウテラン溶液も、図１（２つの異なるｐＨ値における水（１０°ＤＨ）中の７．５重量％レウテラン溶液に関する周波数掃引）において集められている周波数掃引から誘導され得る通り、明白なＨＣｌ濃度の増加の故の増粘効果を示す。１０ｒａｄ／秒における得られる粘度はｐＨ６．８において０．２４であり、ｐＨ低下（ｐＨ２）後に０．８６である。

【００４３】

【表１】

表１：１０ｒａｄ／秒における乳飲料の粘度（Ｐａ．ｓ）

| | pH 4 | pH 2, 0 h | pH 2, 1 h | pH 2, 2 h | pH 2, 3 h |
|---|---|---|---|---|---|
| 乳飲料 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.025 | 0.03 |
| ５％レウテランを含む乳飲料 | 0.25 | 0.37 | 0.75 | 0.84 | 0.88 |

【実施例３】

【００４４】

分枝度の関数としての増粘効果

分枝度の重要性を示すために、以下の実験を設計した。１６％のα（１，４，６）結合ＡＧＵのレベルを有するレウテラン（Ｍｗ　３．５・$10^6$）（ｖａｎ　Ｇｅｅｌ　Ｉ．ｅｔ　ａｌ．著，Ａｐｐｌ．Ｅｎｖｉｒｏｎ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．６５，１９９９年，３００８－３０１４）及び８％のα（１，４，６）結合ＡＧＵのレベルを有するＭｅｒｃｋから得られるグリコーゲン（オーダー番号４２０２）（Ｍｗ　０．２７～３．５・$10^6$）である２種の分枝α－グルカンを選択した。標準として３１％のα（１，６）結合ＡＧＵを含有するプルラン（Ｍｗ　３．５・$10^6$）（非－分枝）も調べた。

【００４５】

３種の多糖類を実施例２において用いられた通り、５重量％のレベルで乳飲料中に添加した。３種の乳飲料及び参照に関し、実施例２で記載した通りに周波数掃引を行なった。非－酸性化飲料に関する１０ｒａｄ／秒における粘度は、前記の通り別の周波数掃引から誘導された。

【００４６】

これらの測定に関する結果を表２に集め、それは、酸性化飲料及び非－酸性化飲料に関してそれぞれに行なわれた周波数掃引から誘導される通り、１０ｒａｄ／秒における粘度を示している。α（１，４，６）結合ＡＧＵを含有するα－グルカンは明白なｐＨに引き金を引かれる増粘効果を示す。対照的に、α（１，４，６）結合ＡＧＵを有していないプルランは、ｐＨが低下しても乳飲料における増粘効果を示さない。

【００４７】

【表２】

表２：種々のグルカンを含む乳飲料の粘度（Ｐａ．ｓ）

| | 粘度 (Pa·s) | | 粘度上昇 |
|---|---|---|---|
| | pH 4 | pH 2 | |
| 乳飲料５重量%のリウテラン | 0.2553 | 0.3695 | 45 % |
| 乳飲料５重量%のグリコーゲン | 0.0064 | 0.0411 | 540 % |
| 乳飲料５重量%のプルラン | 0.8051 | 0.3661 | -55 % |

【実施例４】

【００４８】

異なる量のレウテラン（０，１，２及び５％ｗ／ｗ）をスリム－ファスト（商業的に入手可能）に加え、水浴中で３７℃において定温に保った。４Ｍ　ＨＣｌの添加により試料のｐＨをｐＨ２に調節した。標準のために（ｐＨ低下なし）、同量の水（１０ＤＨ）を加えた。Ｃｏｕｅｔｔｅ　ＤＩＮ幾何学を有するＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＲＦＳＩＩを用い、３７℃において試料の流動学を測定した。定温に保った後、３７℃で歪掃引を行なっ

た。ｐＨ－依存性増粘効果を表３にまとめ、それは臨界Ｇ＊値（ｃｒｉｔｉｃａｌ　Ｇ＊ｖａｌｕｅｓ）を示す。

【００４９】

【表３】

表３：異なる量のレウテランを含むスリムーファストのＧ値（Ｐａ）

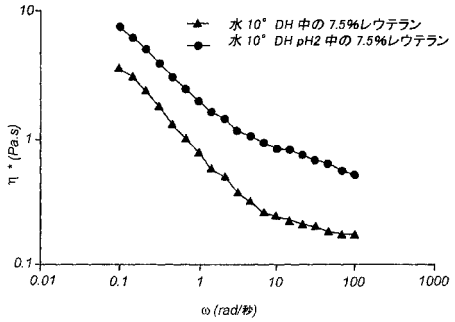
| G* 臨界 (Pa) | G* (Pa) |
|---|---|
| ｽﾘﾑ - ﾌｧｽﾄ中５％のﾚｳﾃﾗﾝ | 8.0 |
| ｽﾘﾑ - ﾌｧｽﾄ pH2 標準 | 15.5 |
| ｽﾘﾑ - ﾌｧｽﾄｐＨ２中の１％のﾚｳﾃﾗﾝ | 20.0 |
| ｽﾘﾑ - ﾌｧｽﾄｐＨ２中の２％のﾚｳﾃﾗﾝ | 29.5 |
| ｽﾘﾑ - ﾌｧｽﾄｐＨ２中の５％のﾚｳﾃﾗﾝ | 47.0 |

【図面の簡単な説明】

【００５０】

【図１】２つの異なるｐＨ値における水中の７．５重量％レウテラン溶液に関する周波数掃引。

【図１】



【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati pplication No
PCT/NL 03/00625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/715 A61P3/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | EP 0 719 783 A (EZAKI GLICO CO) 3 July 1996 (1996-07-03) claims 5,10,16 page 28, line 30 - line 31 page 11, line 45 --- | 1-11 |
| Y | WO 82 03329 A (SILK DAVID B A ;BEIGLER MYRON A (US)) 14 October 1982 (1982-10-14) claim 15 page 18, 2nd paragraph --- | 1-11 |
| Y | EP 0 550 060 A (KANEGAFUCHI CHEMICAL IND) 7 July 1993 (1993-07-07) claim 4 page 4, line 5 page 3, line 36 - line 38 --- -/-- | 1-11 |

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 6 January 2004 | 13/01/2004 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>Beranová, P |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL 03/00625

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 2002/035089 A1 (HADVARY PAUL ET AL) 21 March 2002 (2002-03-21) claims 4,5,28 paragraph '0059! | 1-11 |
| A | EP 0 506 166 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 30 September 1992 (1992-09-30) page 2, line 10 - line 15 | |
| A | FR 2 486 400 A (UNIVABLOT) 15 January 1982 (1982-01-15) claims 7-9,11,14,15 | |
| A | DE 198 60 375 A (AVENTIS RES & TECH GMBH & CO) 6 July 2000 (2000-07-06) claim 1 | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NL 03/00625

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internati[illegible]pplication No
PCT/NL03/00625

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---|---|---|---|
| EP 0719783 | A | 03-07-1996 | JP | 3240102 B2 | 17-12-2001 |
| | | | JP | 8104696 A | 23-04-1996 |
| | | | AT | 220406 T | 15-07-2002 |
| | | | DE | 69527343 D1 | 14-08-2002 |
| | | | DE | 69527343 T2 | 27-03-2003 |
| | | | DK | 719783 T3 | 04-11-2002 |
| | | | EP | 0719783 A2 | 03-07-1996 |
| | | | JP | 2002020398 A | 23-01-2002 |
| | | | JP | 2002037796 A | 06-02-2002 |
| | | | US | 5861048 A | 19-01-1999 |
| | | | US | 6268182 B1 | 31-07-2001 |
| WO 8203329 | A | 14-10-1982 | AU | 8337482 A | 19-10-1982 |
| | | | BE | 892701 A1 | 16-07-1982 |
| | | | EP | 0075594 A1 | 06-04-1983 |
| | | | WO | 8203329 A1 | 14-10-1982 |
| EP 0550060 | A | 07-07-1993 | US | 5268367 A | 07-12-1993 |
| | | | EP | 0550060 A1 | 07-07-1993 |
| | | | JP | 6065082 A | 08-03-1994 |
| US 2002035089 | A1 | 21-03-2002 | AU | 8969901 A | 13-02-2002 |
| | | | BR | 0112799 A | 01-07-2003 |
| | | | CA | 2416901 A1 | 07-02-2002 |
| | | | CN | 1444495 T | 24-09-2003 |
| | | | WO | 0209815 A2 | 07-02-2002 |
| | | | EP | 1307264 A2 | 07-05-2003 |
| | | | HU | 0301281 A2 | 28-08-2003 |
| | | | NO | 20030418 A | 27-01-2003 |
| EP 0506166 | A | 30-09-1992 | CA | 2063784 A1 | 26-09-1992 |
| | | | EP | 0506166 A2 | 30-09-1992 |
| | | | JP | 5236908 A | 17-09-1993 |
| FR 2486400 | A | 15-01-1982 | FR | 2486400 A1 | 15-01-1982 |
| DE 19860375 | A | 06-07-2000 | DE | 19860375 A1 | 06-07-2000 |
| | | | AU | 1387800 A | 31-07-2000 |
| | | | WO | 0038537 A1 | 06-07-2000 |
| | | | EP | 1139789 A1 | 10-10-2001 |
| | | | JP | 2002533107 T | 08-10-2002 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| ***Ａ６１Ｐ 43/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ 43/00 | １２１ | |
| ***Ａ６１Ｋ 38/00*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ 37/02 | | |
| *Ｃ０８Ｂ 37/00* | *(2006.01)* | Ｃ０８Ｂ 37/00 | Ｇ | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バン・ゲールーシユツテン，ゲリトデイナ・ヘンドリカ
オランダ・エヌエルー３９７１エツクスジー ドリーベルゲン・ボスストラート７８
(72)発明者 バン・ビンスベルゲン，マリー・マデロン
オランダ・エヌエルー６７０８エイイー ワゲニンゲン・バンウベンベーク４３
(72)発明者 テイマーマン，イーフ・ヤン
オランダ・エヌエルー３９３１エイチエイ ウーデンベルク・ボールストラート１３

Ｆターム(参考) 4B018 LB07 LB08 MD20 MD27 MD33 MD58 MD71 ME01 ME14
4C084 AA03 BA44 CA15 CA38 DC50 MA02 MA52 NA14 ZA701 ZC752
4C086 AA01 EA20 MA01 MA02 MA04 MA52 NA14 ZA70 ZC75
4C090 AA09 BA06 BA08 BA18 BB03 BB52 BD08 BD31 CA42 DA03
DA09 DA23