

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7678024号
(P7678024)

(45)発行日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(24)登録日 令和7年5月7日(2025.5.7)

(51)国際特許分類	F I	
A 2 3 L 33/12 (2016.01)	A 2 3 L 33/12	
A 6 1 K 31/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/20	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 2 3 L 2/52 (2006.01)	A 2 3 L 2/00	F
	A 2 3 L 2/52	
請求項の数 17 (全64頁)		

(21)出願番号	特願2023-67618(P2023-67618)	(73)特許権者	517238846
(22)出願日	令和5年4月18日(2023.4.18)		ガバメント オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、アズ リプレゼンテッド バイ ザ セクレタリー オブ ザ ネイビー
(62)分割の表示	特願2018-321(P2018-321)の分割		GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE NAVY
原出願日	平成30年1月4日(2018.1.4)		アメリカ合衆国 バージニア州 22203-1995、アーリントン、ノースランドルフ ストリート 875、スイート 1425、ワン リバティ センター、オフィス オブ ネイバル リサーチ
(65)公開番号	特開2023-99029(P2023-99029A)		最終頁に続く
(43)公開日	令和5年7月11日(2023.7.11)		
審査請求日	令和5年4月18日(2023.4.18)		
(31)優先権主張番号	15/393,799		
(32)優先日	平成28年12月29日(2016.12.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 炎症の診断および処置のための組成物および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの奇数鎖飽和脂肪酸又はその薬学的に許容される塩を含む炎症治療用サプリメントであって、

該少なくとも1つの奇数鎖飽和脂肪酸は、C15:0、C17:0、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、サプリメント。

【請求項 2】

血清コレステロールエステルC15:0濃度が60µMより大きい値、又は血清ホスファチジルコリンC17:0濃度が30µMより大きい値を達成することによって炎症を治療するための請求項1に記載のサプリメント。

【請求項 3】

前記少なくとも1つの奇数鎖飽和脂肪酸がヘプタデカン酸である、請求項1又は2のいずれか1項に記載のサプリメント。

【請求項 4】

前記少なくとも1つの奇数鎖飽和脂肪酸がペンタデカン酸である、請求項1又は2のいずれか1項に記載のサプリメント。

【請求項 5】

前記サプリメントが偶数鎖飽和脂肪酸を含まない、請求項1~4のいずれか1項に記載のサプリメント。

【請求項 6】

前記サプリメントが、複数の異なる奇数鎖飽和脂肪酸をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

【請求項 7】

前記サプリメントが、少なくとも 1 つの非常に長い偶数鎖飽和脂肪酸をさらに含み、該少なくとも 1 つの非常に長い偶数鎖飽和脂肪酸が、C 20 : 0、C 22 : 0、C 24 : 0、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

【請求項 8】

前記サプリメントが、少なくとも 1 つの偶数鎖飽和脂肪酸をさらに含み、該少なくとも 1 つの偶数鎖飽和脂肪酸が、C 16 : 0、C 18 : 0、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

10

【請求項 9】

前記サプリメントが単位剤形である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

【請求項 10】

前記サプリメントが、少なくとも 1 つの奇数鎖飽和脂肪酸又はその薬学的に許容される塩を、体重 1 kg あたり、1.5 mg ~ 11 mg 投与するように構成されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

【請求項 11】

前記サプリメントが、体重 1 kg あたり 2.5 mg ~ 11 mg の少なくとも 1 つの奇数鎖飽和脂肪酸又はその薬学的に許容される塩を投与するように構成されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

20

【請求項 12】

前記サプリメントが、1 日 1 回の投与のために構成されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

【請求項 13】

前記サプリメントが、0.01 mg ~ 10000 mg の少なくとも 1 つの奇数鎖飽和脂肪酸又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、請求項 1 ~ 12 までのいずれか 1 項に記載のサプリメント。

【請求項 14】

前記サプリメントが、炎症のマーカー又は炎症の症状を調節するように構成されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のサプリメント。

30

【請求項 15】

少なくとも 1 つの奇数鎖飽和脂肪酸又はその薬学的に許容される塩を含む、炎症の治療又は予防用飲食品組成物であって、

該少なくとも 1 つの奇数鎖飽和脂肪酸は、C 15 : 0、C 17 : 0、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、飲食品組成物。

【請求項 16】

飲食品組成物用の添加物または成分であって、C 15 : 0 および / または C 17 : 0 を含む、炎症の治療または予防用添加物または成分。

40

【請求項 17】

炎症の治療又は予防のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のサプリメントの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[連邦政府支援による研究開発に関する記載]

合衆国政府は、連邦政府補助金 N 0 0 0 1 4 - 1 5 - 1 - 2 1 3 1 (全米海洋哺乳類財団) を受けた対象発明への権原移転に従って本発明において所有権上の権利を有する。使用許諾に関する問合せは参照番号 N C 1 0 5 2 4 5 とともに下記に対して行うことができる

50

: Office of Research and Technical Applications, Space and Naval Warfare Systems Center, Pacific, Code 72120, San Diego, CA, 92152; 電話 (619) 553-5118; eメール: ssc_pac_t2@navy.mil.

【0002】

炎症および炎症関連状態（心血管代謝疾患、ガン、および老化の様々な状態を含む）の処置または予防のための組成物で、脂肪酸ならびにその塩および誘導体を含む組成物と、炎症および炎症関連状態（心血管代謝疾患、ガン、および老化の様々な状態を含む）の処置または予防のための方法とが、炎症および様々な炎症関連状態（慢性疾患の貧血、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患、心臓血管疾患、ガン、老化、神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）および他の関連した状態を含む）を処置するための組成物および方法を含めて提供される。

10

【背景技術】

【0003】

炎症は、赤血球沈降速度、血液中のC反応性タンパク質、サイトカインおよび他のマーカーが高いこと、ならびに/あるいは、血液中のアルカリホスファターゼが低いことが持続した期間にわたって検出されることによって示される。慢性炎症が、急性炎症の処置されなかった原因から生じる場合があり、または、急性原因が分からずに数カ月にわたって発症する場合がある。慢性炎症は、肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、ガン、心臓血管疾患、および老化の様々な疾患を含めて非常によく見られる様々な疾患の共通する要素である。炎症が、これらの状態に対する原因因子または寄与因子として確認されており、そのようなものとして、炎症が、これらの状態を防止するための、管理するための、また、処置するための治療標的として提案されている。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

炎症および随伴状態の処置または予防のための様々な組成物および方法が提供される。これらの組成物は、1つまたは複数の脂肪酸、脂肪酸の誘導体、あるいはそれらの塩を含む（ただし、これらは、本明細書中に記載されるように、他の医薬品との組合せで、または様々な処置療法の一部として投与される場合がある）。提供された組成物は、慢性炎症に関連するマーカーを調節するために効果的である。様々な方法が、前記組成物を投与するために提供される。

30

したがって、一般に適用可能な第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）において、1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩（ただし、前記1つまたは複数の脂肪酸は、奇数鎖脂肪酸および超長偶数鎖脂肪酸からなる群から選択される）と、医薬的に許容され得るキャリアとを含む医薬組成物が提供される。

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の脂肪酸はヘプタデカン酸またはペンタデカン酸である。

40

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記組成物は偶数鎖脂肪酸を実質的に含まない。

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の脂肪酸はベヘン酸またはリグノセリン酸である。

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記組成物は、少な

50

くとも1つの奇数鎖脂肪酸と、少なくとも1つの超長偶数鎖脂肪酸とを含む。

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の脂肪酸はヘプタデカン酸およびベヘン酸を含む。

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記組成物は単位投薬形態物である。

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記医薬組成物は、1kgの体重あたり2.5mg~11mgの上記1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩を患者に投与するために構成される。

10

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記医薬組成物は、1日あたり1回の投与のために構成される。

第1の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記医薬組成物は、0.01mg~10000mgの上記1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩を含む。

一般に適用可能な第2の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）において、炎症および炎症関連状態の処置または予防のための医薬品の製造における、上記第1の局面またはそのどのような実施形態であってもその実施形態の医薬組成物の使用であって、前記炎症関連状態が、慢性疾患の貧血、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患、心臓血管疾患、ガン、老化、神経変性疾患、アルツハイマー病および認知症からなる群から選択される、使用が提供される。

20

第2の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記使用は、炎症の処置または予防のための医薬品の上記製造においてである。

第2の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記医薬組成物は、炎症のマーカーまたは炎症の症状を調節するために構成される。

30

第2の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、炎症の前記マーカーが、奇数鎖脂肪酸割合、奇数鎖脂肪酸の血清中濃度、奇数鎖脂肪酸の赤血球膜中濃度、血清中の総奇数鎖脂肪酸、赤血球膜中の総奇数鎖脂肪酸、血清フェリチン、赤血球沈降速度、血清アルカリホスファターゼ、血清CRP、IL-6、TNF、c-Jun N末端キナーゼ、ATMおよび単球走化性タンパク質-1からなる群から選択される。

第2の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記医薬組成物は、上記1つまたは複数の脂肪酸の血清中濃度または赤血球膜中濃度を処置前の値よりも少なくとも約 $0.001 \times 10^{-4} M$ だけ増大させるために構成される。

40

一般に適用可能な第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）において、炎症および炎症関連状態（慢性疾患の貧血、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患、心臓血管疾患、ガン、老化、神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）および他の関連した状態を含む）を処置する、または予防する方法であって、その必要性のある患者に、効果的な量の1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩を投与することを含み、前記1つまたは複数の脂肪酸が、1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸、1つまたは複数の超長偶数鎖脂肪酸、およびそれらの組合せからなる群から選択される、方法。

50

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩は、上記1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩と、医薬的に許容され得るキャリアとを含む単位投薬形態物での医薬組成物として提供される。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記単位投薬形態物は、0.01mg ~ 10000mgの上記1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩を含む。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸はヘプタデカン酸またはペンタデカン酸である。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記医薬組成物は偶数鎖脂肪酸を実質的に含まない。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の超長偶数鎖脂肪酸はベヘン酸またはリグノセリン酸である。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記医薬組成物は複数の異なる脂肪酸を含む。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、2.5mg ~ 11mgの上記1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩が、上記患者に、1kgの体重あたり、1日あたり投与される。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩が、1日あたり1回、上記患者に投与される。

第3の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）の1つの実施形態において、上記1つまたは複数の脂肪酸の血清中濃度または赤血球膜中濃度が処置前の値よりも少なくとも約 $0.001 \times 10^{-4} M$ だけ増大させられる。

一般に適用可能な第4の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）において、実質的には本明細書中に記載されるような組成物が提供される。

一般に適用可能な第5の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）において、実質的には本明細書中に記載されるような組成物が提供される。

一般に適用可能な第6の局面（すなわち、本明細書中において特定される様々な局面または実施形態のいずれとも自由に組合せ可能である局面）において、実質的には本明細書中に記載されるような使用が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1A - B】変更後の魚餌を摂っている間の個々のイルカの間における低下した赤血球沈降速度およびアルカリホスファターゼに関するデータを提供する。図1Aでの点線は、炎症（または大きい赤血球沈降速度）が、変更餌を摂っている間に低下した研究動物を表す。図1Bでの点線は、炎症（高いアルカリホスファターゼ）が、変更餌を摂っている間に低下した研究動物を表す。

【0006】

10

20

30

40

50

【図 2 A - B】単純な線形回帰モデルを、変更後の魚餌を摂るイルカにおいて使用して、赤血球沈降速度に関してコレステロールエステル C 15 : 0 およびホスファチジルコリン C 17 : 0 の血清中濃度との間での逆の関連についてのデータを提供する。

【 0 0 0 7 】

【図 3 A - B】単純な線形回帰モデルを、変更後の魚餌を摂るイルカにおいて使用して、赤血球沈降速度に関して超長偶数鎖飽和脂肪酸 (C 20 : 0 および C 22 : 0) のヘキソシルセラミド形態の血清中濃度との間での逆の関連についてのデータを提供する。

【 0 0 0 8 】

【図 4 A - D】単純な線形回帰モデルを、変更後の魚餌を摂るイルカにおいて使用して、超長偶数鎖飽和脂肪酸 (C 22 : 0 および C 24 : 0) のヘキソシルセラミド形態に関してコレステロールエステル C 15 : 0 およびホスファチジルコリン C 17 : 0 の血清中濃度との間での正の関連についてのデータを提供する。

10

【 0 0 0 9 】

【図 5】イルカに与えられる奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸の連日経口服用と、変更後の魚餌を摂るイルカにおける低下した赤血球沈降速度および緩和された炎症を予測するものであった達成される得られた血清脂肪酸濃度とをまとめるフローチャートを提供する。

【 0 0 1 0 】

【図 6 A - C】高脂肪餌誘発肥満マウスを処置することの 12 週間の後における連日経口での合成 C 15 : 0 の長期間抗炎症効果についてのデータを提供する；具体的には、サイトカインのインターロイキン 6 (I L - 6)、インターロイキン 18 (I L - 18) および単球走化性タンパク質 - 1 (M C P - 1) (これはケモカイン (C - C モチーフ) リガンド 2 (C C L 2) と呼ばれる) はすべてが、ビヒクル対照と比較して低下した。

20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 1 】

様々な炎症関連状態および随伴状態 (慢性疾患の貧血、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患、心臓血管疾患、ガン、老化、神経変性疾患 (アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む) および他の関連した状態を含む) を処置するための、1 つまたは複数の脂肪酸を含む組成物、および随伴する方法が提供される。

30

【 0 0 1 2 】

慢性炎症は、免疫系の高まった、長期に及ぶ活性化 (高まった炎症誘発性サイトカインレベルを含む) を伴う無症状状態である。様々なサイトカイン (腫瘍壊死因子アルファ (T N F -)、インターロイキン 6 (I L - 6)、インターロイキン 1 ベータ (I L - 1)、インターロイキン 18 (I L - 18) および単球走化性タンパク質 - 1 (M C P - 1) を含む) が慢性炎症の他の要素と同様に、心臓血管疾患 (アテローム性動脈硬化を含む) の根本的原因または一因として確認されている。全身性炎症により、内皮細胞機能不全、血管緊張における変化、および凝固のアップレギュレーションが生じており、これらにより、アテローム性動脈硬化症および広範な心臓血管疾患合併症が結果的には引き起こされている。

40

【 0 0 1 3 】

慢性炎症は、メタボリックシンドローム (エネルギーの利用および貯蔵の広範囲に及ぶ障害) の根本にある原動力として認識されている。様々なサイトカイン (I L - 6、I L - 1、I L - 18、M C P - 1 を含む) が慢性炎症の他の要素と同様に、メタボリックシンドロームの根本的原因または一因として確認されている。メタボリックシンドロームには、世界中では 4 人に 1 人が、合衆国では 3 人に 1 人が罹患していると推定される。メタボリックシンドロームには、心臓血管疾患、糖尿病 (とりわけ 2 型糖尿病) および他の状態 (例えば、多嚢胞性卵巣症候群、脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、コレステロール胆石、喘息、睡眠障害および一部の形態のガンなど) を発症する危険性が伴う。メタボリックシンドロームは、腹部 (中心性) 肥満、血圧上昇、インスリン上昇、上昇した

50

空腹時血漿グルコース、上昇した血清トリグリセリド、低下した高密度リポタンパク質（HDL）レベル、前炎症性状態（これは臨床的にはC反応性タンパク質（CRP）の上昇によって認識される）および前血栓症状態によって特徴づけられる。

【0014】

慢性疾患の貧血は、炎症の貧血および炎症性貧血とも呼ばれており、慢性的な基礎状態に伴う貧血である。この基礎状態（これは、例えば、感染症、炎症またはガンである場合がある）は、酸素運搬能を数多くの機構によって、一般には循環RBCの集団を低下させることに関連づけられる機構によって低下させる場合がある。一般には、ACDが、軽度の症状を伴って、または症状を何ら伴うことなく、ゆっくり発達し、現れる。

【0015】

炎症が、腫瘍増殖のための病巣として、また、腫瘍細胞の生存および遊走を手助けするものとして両方で働く、ガンに至らせる重要な根底的なものとして認識されている。そのようなものとして、様々な抗炎症剤が、ガン患者のための有望な治療選択肢として提案されている。

【0016】

炎症は、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性骨髄腫、多発性硬化症および乾癬を含めて様々な自己免疫疾患の主要な要素である。IL-6が、1型糖尿病および関節リウマチ（これらに限定されない）を含めて多くの自己免疫疾患の病理発生において知られており、または、重要な役割をそれらの病理発生において果たしている場合があり、そのようなものとして、様々な抗IL-6分子が自己免疫疾患のための候補治療剤となっている。

【0017】

老化は、時間とともに生じる生物における一連の形態学的変化および機能的変化を示す。この用語はまた、生物がその最大生殖能に達した後で生物学的機能が低下することを示す。炎症が、ミトコンドリアDNAに対する変異、および他のプロセスを介して老化に関連づけられ得ると考えられている。様々なサイトカイン（IL-6、IL-18およびMCP-1を含む）が炎症の他の要素と同様に、老化に伴う様々な合併症の根本的原因または一因として確認されている。炎症を軽減することにより、老化の変性プロセスが遅くなる場合がある。

【0018】

神経変性状態（例えば、アルツハイマー病など）に罹患する被験体は、認知症が臨床的に検出されるかなり前に炎症を呈する場合がある。アミロイドベータ（神経変性疾患の発達に関係していると考えられるペプチド）が、ニューロン損傷を結果的には引き起こすことがある炎症および付随したサイトカイン上昇に相関づけられる場合がある。様々なサイトカイン（IL-6、IL-18およびMCP-1を含む）が炎症の他の要素と同様に、認知症（アルツハイマー病を含む）の根本的原因または一因として確認されている。炎症を軽減することはまた、ニューロンをアミロイドベータの毒性から保護すること、認知症（アルツハイマー病を含む）を発症する危険性を低下させること、または、認知症（アルツハイマー病を含む）の進行を妨げることをもたらす場合がある。

【0019】

限定されないが、炎症および様々な随伴状態（例えば、心臓血管疾患、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、慢性疾患の貧血、非アルコール性脂肪性肝疾患、ガン、老化、神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）および他の関連した状態など）を含めて、本明細書中に示される様々な状態に対する保護因子および危険因子を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において検出するための方法を提供することが、様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症（これに限定されない）を含めて様々な状態を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において処置するための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症（これに限定されない）を含めて様々な状態を哺乳動物被験体

10

20

30

40

50

において、例えば、イルカおよびヒトについて検出するための方法を提供することである。1つまたは複数の脂肪酸または脂肪酸誘導体（奇数鎖脂肪酸（例えば、ヘプタデカン酸）および/またはある種の偶数鎖脂肪酸（例えば、ベヘン酸など）を含むが、これらに限定されない）の血清中レベル、血漿中レベルまたは赤血球膜中レベルを哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において増大させるための方法を提供することが、様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症（これに限定されない）を含めて所与の状態を処置するための、または防止するための脂肪酸サプリメントまたは脂肪酸処方治療剤を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、費用効果的な様式で達成することが容易である、炎症を含めて本明細書中に示される状態を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において検出し、かつ/または処置するための方法を提供することである。

10

【0020】

様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症のマーカーを哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において調節するための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において検出するための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において処置するための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において予防するための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症および随伴状態（慢性疾患の貧血、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患、老化の様々な疾患、心臓血管疾患、ガン、神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）および他の関連した状態を含む）を含めて本明細書中に示される状態を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において予防するための方法を提供することである。

20

【0021】

様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、奇数鎖脂肪酸を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）の血清、血漿または赤血球膜において増大させるための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、超長偶数鎖脂肪酸を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）の血清において増大させるための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において検出するための、または処置するための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、奇数鎖脂肪酸を、他の脂肪酸を実質的に含むことなく哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸を、偶数鎖脂肪酸を実質的に含むことなく哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において提供することである。

30

40

【0022】

慢性炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において検出し、処置するための方法を提供することが、様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）を、慢性炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において処置するために提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において予防するための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、炎症に伴う状態を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において検出するための、または処置するための方法を提供することである。様々な実施形態の

50

いくつかの実施形態の目的の1つが、ベヘン酸および/またはヘプタデカン酸のサプリメントを、炎症を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）において処置するために提供することである。

【0023】

様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、奇数鎖脂肪酸および超長偶数鎖脂肪酸の生体利用可能な形態物を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）に提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸を1つまたは複数のある種の偶数鎖脂肪酸とともに哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）に提供することである。いくつかの実施形態の目的の1つが、奇数鎖脂肪酸およびある種の偶数鎖脂肪酸の両方を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）の血清において増大させるための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）の血清、血漿または赤血球膜における脂肪酸伸長のための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）の血清、血漿または赤血球膜における脂肪酸の鎖短縮のための方法を提供することである。様々な実施形態のいくつかの実施形態の目的の1つが、様々な奇数鎖脂肪酸形態および超長偶数鎖脂肪酸形態（中性形態（例えば、遊離脂肪酸、コレステロールエステル、ジアシルグリセリドおよびトリアシルグリセリド）、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルコリンおよびリゾホスファチジルエタノールアミン）およびスフィンゴ脂質（例えば、セラミド、ヘキソシルセラミドおよびスフィンゴシン）を含む）の濃度を哺乳動物被験体（例えば、イルカおよびヒトなど）の血清、血漿または赤血球膜において変化させるための方法を提供することである。

10

20

【0024】

炎症を処置するための、ある種の偶数鎖脂肪酸の1つまたは複数を含む組成物および関連した方法が提供される。1つまたは複数の生体利用可能な偶数鎖脂肪酸を含む組成物が提供される。

【0025】

上記目的の1つまたは2つ以上が、本明細書中に記載されるような様々な組成物、方法および使用によって提供され、または達成される。

30

【0026】

[定義]

用語「アルコール」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、1つもしくは複数のヒドロキシ基を組み込む、あるいは、1つもしくは複数のヒドロキシ基によって置換される、または、1つもしくは複数のヒドロキシ基を含むために官能基化される本明細書中に記載されるようななどのような化合物をも示す。

【0027】

用語「誘導体」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、1つもしくは複数の誘導体基を組み込む、あるいは、1つもしくは複数の誘導体基によって置換される、または、1つもしくは複数の誘導体基を含むために官能基化される本明細書中に記載されるようななどのような化合物をも示す。誘導体には、エステル、アミド、無水物、酸ハロゲン化物、チオエステル、リン酸エステル、三リン酸エステルおよび -スルフェニル誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0028】

用語「炭化水素」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または

50

特別に定義された意味に限定されることはなく)、したがって、限定されないが、炭素原子および水素原子のみを含むどのような部分をも示す。官能基化された、または置換された炭化水素部分は、本明細書中のどこか他のところで記載されるような1つまたは複数の置換基を有する。

【0029】

用語「脂質」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常かつ慣例的な意味が与えられなければならない(しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく)、したがって、限定されないが、とりわけ、飽和および不飽和のオイルおよびワックス、誘導体、アミド、グリセリド、脂肪酸、脂肪アルコール、ステロールおよびステロール誘導体、リン脂質、セラミド、スフィンゴ脂質、トコフェロール類ならびにカロテノイドを示す。

10

【0030】

用語「医薬的に許容され得る」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常かつ慣例的な意味が与えられなければならない(しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく)、したがって、限定されないが、妥当な医学的判断の範囲の範囲内で、合理的な危険/利益比と釣り合う過度な毒性、刺激、アレルギー応答または他の問題合併症を伴うことなく、ヒトおよび動物の組織との接触のために、ならびに/あるいは、ヒトおよび動物による消費のために好適であるそのような化合物、物質、組成物および/または投薬形態物を示す。

【0031】

用語「医薬的に許容され得る塩」および用語「その医薬的に許容され得る塩」は、本明細書中で使用される場合、広い用語であり、当業者にとってのその通常かつ慣例的な意味が与えられなければならない(しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく)、したがって、限定されないが、医薬的に許容され得る非毒性の酸または塩基から調製される塩を示す。好適な医薬的に許容され得る塩には、金属塩、例えば、アルミニウムの塩、亜鉛の塩、アルカリ金属塩(例えば、リチウム塩、ナトリウム塩およびカリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩など)など;有機塩、例えば、リジン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、プロカインおよびトリスの塩;遊離酸および遊離塩基の塩;無機塩、例えば、硫酸塩、塩酸塩および臭化水素酸塩;ならびに、現在、医薬において広く使用されている他の塩、および、当業者に広く知られている様々な情報源(例えば、The Merck Indexなど)に列挙される他の塩が含まれる。非毒性であり、かつ、所望される活性を実質的に妨げないならば、好適な構成成分はどのようなものであれ、本明細書中で議論される治療剤の塩を作製するために選択することができる。塩に加えて、当該化合物の医薬的に許容され得る前駆体および誘導体を用いることができる。医薬的に許容され得るアミド、低級アルキル誘導体および保護された誘導体もまた、好ましい実施形態の組成物および方法における使用のために好適であり得る。好ましい実施形態の化合物を医薬的に許容され得る塩の形態で投与することが可能である場合があるが、一般には、当該化合物を中性形態で投与することが好ましい。

20

30

40

【0032】

用語「医薬組成物」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常かつ慣例的な意味が与えられなければならない(しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく)、したがって、限定されないが、本明細書中に開示される1つまたは複数の化合物と、他の化学的成分(例えば、希釈剤またはキャリアなど)との混合物を示す。医薬組成物は、化合物を生物に投与することを容易にする。医薬組成物はまた、化合物を無機または有機の酸または塩基と反応させることによって得ることができる。医薬組成物は一般には、具体的な意図された投与経路に合わせて作製されるであろう。

【0033】

50

本明細書中で使用されるように、「キャリア」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、細胞内または組織内への化合物の取り込みを容易にする化合物を示す。例えば、限定されないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）が、多くの有機化合物が被験体の細胞または組織に取り込まれることを容易にする一般に利用されているキャリアである。水、生理食塩水溶液、エタノールおよび鉱油もまた、ある種の医薬組成物において用いられるキャリアである。

【0034】

本明細書中で使用されるように、「希釈剤」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、医薬組成物における成分で、薬理的活性を欠いており、しかし、製薬的に必要である場合がある、または製薬的に望ましい場合がある成分を示す。例えば、希釈剤が、製造および/または投与のためにその質量が小さすぎる強力な薬物の嵩を増加させるために使用される場合がある。希釈剤はまた、注入、経口摂取または吸入によって投与されるための薬物を溶解するための液体である場合がある。この技術分野における一般的な形態の希釈剤が、ヒト血液の組成を模倣する緩衝化された水溶液（例えば、限定されないが、リン酸塩緩衝化生理的食塩水など）である。

【0035】

本明細書中で使用されるように、「賦形剤」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、嵩、粘稠度、安定性、結合能、潤滑、崩壊能など（これらに限定されない）を組成物に与えるために医薬組成物に加えられる物質を示す。「希釈剤」は一種の賦形剤である。

【0036】

本明細書中で使用されるように、「被験体」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、処置、観察または実験の対象である動物を示す。「動物」には、冷血脊椎動物および温血脊椎動物ならびに無脊椎動物が含まれ、例えば、魚類、甲殻類、爬虫類などが含まれ、具体的には哺乳動物が含まれる。「哺乳動物」には、限定されないが、イルカ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類（例えば、サル、チンパンジーおよび無尾猿など）が含まれ、具体的にはヒトが含まれる。いくつかの実施形態において、被験体はヒトである。

【0037】

本明細書中で使用される場合、用語「処置する」、用語「処置」、用語「治療的」または用語「治療」は、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、疾患または状態の完全な治癒または消滅を必ずしも意味しない。疾患または状態の何らかの望まれないマーカー、徴候または症状の何らかの緩和はどのような程度であっても、処置および/または治療であると見なすことができる。さらには、処置には、患者の全体的な幸福感または外観を悪化させるかもしれない行為が含まれる場合がある。

【0038】

用語「治療効果的な量」および用語「効果的な量」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常的かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、示される生物学的応答または医学的応答を誘発する、活性化

10

20

30

40

50

化合物または医薬剤の量を示すために使用される。例えば、化合物の治療効果的な量は、処置されている被験体の状態のマーカ―または症状を防止するために、軽減するために、または改善するために、あるいは、処置されている被験体の生存を延長させるために必要とされる量とすることができる。この応答が、組織、系、動物またはヒトにおいて生じることがあり、この応答には、処置されている疾患の徴候または症状の緩和が含まれる。治療効果的な量の決定は、本明細書中に提供される開示を考慮すると、十分に当業者の能力の範囲内である。用量として要求される本明細書中に開示される化合物の治療効果的な量は、投与経路、処置されている動物のタイプ（ヒトを含む）、および、検討中の具体的動物の身体的特徴に依存するであろう。用量は、所望される効果を達成するために調節することができ、しかし、医療分野の当業者が認識するであろう体重、食事、併用薬物療法および他の因子のような様々な要因に依存するであろう。

10

【0039】

用語「溶媒」は、本明細書中で使用される場合、広義の用語であり、当業者にとってのその通常かつ慣例的な意味が与えられなければならない（しかも、特別な意味または特別に定義された意味に限定されることはなく）、したがって、限定されないが、他の化合物または手段のための溶解力のいくつかの特性を有する化合物であって、極性または非極性で、直鎖型または分枝型で、環状または脂肪族、芳香族、ナフテン系であることが可能であり、かつ、とりわけ、アルコール、誘導体、ジエステル、ケトン、酢酸エステル、テルペン、スルホキッド、グリコール、パラフィン、炭化水素、無水物、複素環式化合物（これらに限定されない）が含まれる化合物を示す。

20

【0040】

本明細書中に示される百分率、比率または他の量はどれも、別途示される場合を除き、重量基準である。

【0041】

[奇数鎖脂肪酸および超長偶数鎖脂肪酸]

脂肪酸には、飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸が含まれる。本明細書中に提供される場合、様々な脂肪酸が、当業者によって用いられるような従来の命名法を使用して示され、記載される。飽和脂肪酸は炭素-炭素の二重結合を含まない。不飽和脂肪酸は、少なくとも1つの炭素-炭素の二重結合を含む。モノ不飽和脂肪酸は1つだけの炭素-炭素の二重結合を含む。多価不飽和脂肪酸は2つ以上の炭素-炭素の二重結合を含む。脂肪酸における二重結合は一般にはシス型である；しかしながら、トランス型の二重結合もまた可能である。二重結合の位置を n によって示すことができ、この場合、 n は、二重結合している炭素原子のそれぞれの対の小さい方の番号を有する炭素を示す。総炭素数：二重結合数、

30

二重結合位置の形式での簡便な表記法を用いることができる。例えば、 $20:4_{5,8,11,14}$ は、20個の炭素原子と、4つの二重結合とを有し、二重結合が、5位炭素原子と6位炭素原子との間、8位炭素原子と9位炭素原子との間、11位炭素原子と12位炭素原子との間、および、14位炭素原子と15位炭素原子との間に位置する脂肪酸（ただし、炭素原子1はカルボン酸基の炭素である）を示す。ステアリン酸（オクタデカン酸）は飽和脂肪酸である。オレイン酸（*cis*-9-オクタデセン酸）はモノ不飽和脂肪酸であり、リノレン酸（*all-cis*-9,12,15-オクタデカトリエン酸）は多価不飽和脂肪酸である。炭素の総数の前に「C」を置くことができ、かつ、二重結合の位置を明記しないこともでき、例えば、 $C20:4$ は、20個の炭素原子と、4つの二重結合とを有する脂肪酸を示す。

40

【0042】

脂肪酸が様々な名称によって示される場合がある：例えば、ヘプタデカン酸が、ヘプタデシル酸、マルガリン酸および n -ヘプタデシル酸、または $C17:0$ として示される場合がある。脂肪酸が、この技術分野では知られているように脂質番号によって示される場合がある。

【0043】

いくつかの実施形態において、脂肪酸は、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸である

50

ことが可能である。さらなる実施形態において、1つまたは複数の脂肪酸は、少なくとも1つの奇数鎖脂肪酸または少なくとも1つの超長偶数鎖脂肪酸を含むことができる。

【0044】

奇数鎖脂肪酸の例が、マルガリン酸（ヘプタデカン酸、C17:0）、ペラルゴン酸（ノナン酸、C9:0）、ウンデカン酸（C11:0）、ノナデカン酸（C19:0）、ペンタデカン酸（C15:0）、アラキドン酸（(5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-イコサ-5, 8, 11, 14-テトラエン酸）、アドレン酸（all-cis-7, 10, 13, 16-ドコサテトラエン酸）およびオスボン酸（osbond acid）（all-cis-4, 7, 10, 13, 16-ドコサペンタエン酸）である。一般に、上記1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸は、9個の炭素原子～31個の炭素原子（9個、11個、13個、15個、17個、19個、21個、23個、25個、27個、29個または31個の炭素原子）を有し、例えば、15個～21個の炭素原子を有し、例えば、17個の炭素原子を有する；しかしながら、ある特定の実施形態においては、より大きい奇数個またはより小さい奇数個の炭素原子が許容可能であり得る。一般に、上記1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸は飽和型である；しかしながら、ある特定の実施形態においては、モノ不飽和または多価不飽和の奇数鎖脂肪酸が許容可能であり得る。

10

【0045】

奇数鎖脂肪酸には、飽和炭化水素鎖または不飽和炭化水素鎖が含まれる場合がある。奇数鎖脂肪酸がカルボキシル誘導体として存在する場合がある。奇数鎖脂肪酸が、塩として、例えば、カルボキシル基における塩として存在する場合がある。いくつかの実施形態において、1つの奇数鎖脂肪酸が存在する場合があり、2つの奇数鎖脂肪酸が存在する場合があり、3つの奇数鎖脂肪酸が存在する場合があり、または、それ以上の奇数鎖脂肪酸が存在する場合がある。いくつかの実施形態において、複数の奇数鎖脂肪酸を含む混合物における奇数鎖脂肪酸は、不飽和の量、炭化水素鎖の長さ、誘導体化の様々な段階によって、または他の構造的特徴によって区別される場合がある。

20

【0046】

奇数鎖脂肪酸が、バターを含めていくつかの乳製品に微量で見出されており、また、ある魚の構成要素である（例えば、Mansson HL (2008)、Fatty acids in bovine milk fat、Food Nutr. Res.、52:4; Luzia LA、Sampaio GR、Castellucci CMN、Torres EAFS (2013)、The influence of season on the lipid profiles of five commercially important species of Brazilian fish、Food Chem.、83:93～97を参照のこと）。様々な研究では、奇数鎖脂肪酸を含む食物の1日あたりの食事摂取量を増大させることにより、血清中または血漿中のレベルが首尾よく増大することが明らかにされている（例えば、Benatar J.R.、Stewart R.A.H. (2014)、The effects of changing dairy intake on trans and saturated fatty acid levels - results from a randomized controlled study、Nutr. J.、13:32を参照のこと）。

30

40

【0047】

本明細書中で使用される場合、脂肪酸（例えば、偶数鎖脂肪酸など）に対して適用されるような用語「超長」は、少なくとも20個の炭素原子を有するそのような脂肪酸を示し、例えば、20個～26個の炭素原子を有する脂肪酸、例えば、ベヘン酸（C22:0）を示す。

【0048】

上記1つまたは複数の超長偶数鎖脂肪酸は、例えば、20個、22個、24個、26個、28個または30個の炭素原子を有することができる；しかしながら、ある特定の実施形態においては、より大きい偶数個またはより小さい偶数個の炭素原子が許容可能であり

50

得る。一般に、上記1つまたは複数の超長偶数鎖脂肪酸は飽和型である；しかしながら、ある特定の実施形態においては、モノ不飽和または多価不飽和の超長偶数鎖脂肪酸が許容可能であり得る。超長偶数鎖脂肪酸がカルボキシル誘導体として存在する場合がある。超長偶数鎖脂肪酸が、塩として、例えば、カルボキシル基における塩として存在する場合がある。いくつかの実施形態において、1つの超長偶数鎖脂肪酸が存在する場合があり、2つの超長偶数鎖脂肪酸が存在する場合があり、3つの超長偶数鎖脂肪酸が存在する場合があり、または、それ以上の超長偶数鎖脂肪酸が存在する場合がある。

【0049】

いくつかの実施形態において、複数の超長偶数鎖脂肪酸を含む混合物における超長偶数鎖脂肪酸は、不飽和の量、炭化水素鎖の長さ、誘導体化の様々な段階によって、または他の構造的特徴によって区別される場合がある。超長偶数鎖脂肪酸は生体利用可能な形態で提供される場合がある。

10

【0050】

超長偶数鎖脂肪酸が、プラカシー (pracaxi) 油 (これはペンタクレトラ・マクロロバ (Pentaclethra maculoba) の木の種子から得られる) およびベン油 (これはワサビノキ (Moringa oleifera) の種子から得られる) に微量で見出される。純粋な超長偶数鎖脂肪酸または精製された超長偶数鎖脂肪酸が、様々な物理的状態で存在する場合がある。例えば、ベヘン酸は、室温で安定である白色〜クリーム色の粉末または結晶として存在する。ベヘン酸を、少量での研究目的のために好適な形態で、いくつかの商用供給者 (例えば、Sigma-Aldrich corp .、St. Louis, MO) から購入することができる。他の超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体が、オイル、固体、結晶性固体として存在する場合がある。

20

【0051】

一般に、脂肪酸 (例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) は遊離脂肪酸またはその誘導体として提供することができる。そのような誘導体には、アシルグリセリドが含まれるが、これに限定されない。アシルグリセリドは、3つまでのアシル脂肪酸エステルにより置換される場合がある。したがって、アシルグリセリドは、モノアシルグリセリド (MAG)、ジアシルグリセリド (DAG) またはトリアシルグリセリド (TAG) であることが可能である。グリセリドは2種以上の脂肪酸エステルを含むことができる。例えば、グリセリドはヘプタデカン酸エステルおよびドコサン酸エステルを含むことができる。グリセリドはまた、構造化トリアシルグリセリド (STAG)、プラスマロゲンまたはリン脂質であることが可能である。脂肪酸エステルは、sn1位もしくはsn2位または両方の位置においてであることが可能である。sn1位およびsn2位が、同じ脂肪酸エステルまたは異なる脂肪酸エステルによって置換されることが可能である。限定されない一例として、構造化トリアシルグリセリドはsn-1, 3-C17-sn-2-オレオイルを挙げることができる。

30

【0052】

いくつかの実施形態において、脂肪酸を、遊離脂肪酸、コレステロールエステル、グリセロールエステル (これには、モノアシルグリセリド (MAG)、ジアシルグリセリド (DAG) またはトリアシルグリセリド (TAG) が含まれるが、これらに限定されない)、リン脂質 (これには、ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルエタノールアミンまたはホスファチジルセリンが含まれるが、これらに限定されない)、セラミド (これには、ヘキソシルセラミドが含まれるが、これに限定されない) またはスフィンゴ脂質として提供することができる。ホスファチジルコリンの限定されない一例が2, 3-ジ-C17:0-ホスファチジルコリンである。リゾホスファチジルコリンの限定されない一例が2-リゾ-3-ジ-C17:0-ホスファチジルコリンである。いくつかの実施形態において、脂肪酸の誘導体は -スルフェニル誘導体であることが可能である。 -スルフェニル誘導体 (例えば、酸またはエステルなど) は体内において -酸化に対して抵抗性を有し得ると考えられる。限定されない一例として、ヘプタデカン酸の -スルフェニル誘導体がテトラデシルチオ酢酸で

40

50

ある。様々な誘導体を、当業者には知られている様々な標準的な方法によって合成することができる。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、脂肪酸が、特定のタイプの脂質（例えば、セラミド、リン脂質、スフィンゴ脂質、膜脂質、糖脂質またはトリグリセリド）の構成成分として提供される場合がある。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、脂肪酸（例えば、超長偶数鎖脂肪酸など）が、生体利用可能な形態で提供される。用語「生体利用効率」は、投与された用量のうちの割合で、全身循環に達する変化していない薬物の割合を示し、薬物の主要な薬物動態学的特性の1つである。定義により、薬剤が静脈内投与されたとき、その生体利用効率は100%である。本明細書中で用いられる場合、用語「生体利用可能な」は、静脈内以外の投与方法（例えば、経口治療剤）を使用するとき身体によって首尾よく吸収される当該脂肪酸の形態を示す。いくつかの実施形態において、超長偶数鎖脂肪酸に基づく組成物は、吸収を最適化する適合化を含む場合がある。いくつかの実施形態において、超長偶数鎖脂肪酸は構造化トリアシルグリセリドとして提供することができる。さらなる実施形態において、脂肪酸は構造化トリアシルグリセリドのsn-2位に存在する。

【 0 0 5 5 】

純粋な脂肪酸または精製された脂肪酸が、様々な物理的状態で存在する場合がある。例えば、ヘプタデカン酸は、室温で安定である灰白色の粉末として存在する；この化合物を、少量での研究目的のために好適な形態で、いくつかの商用供給者（例えば、Sigma-Aldrich corp.、St. Louis、MO）から購入することができる。他の脂肪酸またはその塩もしくは誘導体は、オイル、固体、結晶性固体または気体として存在する場合がある。

【 0 0 5 6 】

奇数鎖脂肪酸もしくは超長偶数鎖脂肪酸またはそれらの医薬的に許容され得る塩もしくは誘導体が、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約99.9%、少なくとも約99.99%の純度、または実質的に純粋な純度（例えば、バルク形態物における当該脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩もしくは誘導体の百分率）で提供される場合があり、ただし、実質的に純粋なには、限定されないが、不純物の存在からの生理学的な影響が検出できないようなレベルで不純物を含む製造物が含まれる場合がある。脂肪酸の混合物、例えば、奇数鎖脂肪酸および/または超長偶数鎖脂肪酸あるいはそれらの医薬的に許容され得る塩または誘導体の混合物などは、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約99.9%、少なくとも約99.99%の純度、または実質的に純粋な純度で存在する場合がある。脂肪酸またはその混合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩または誘導体は、他の脂肪酸または脂肪酸誘導体を含まない場合があり、トリグリセリドを含まない場合があり、あるいはリン脂質を含まない場合がある。限定されないが、本明細書中に提供されるような奇数鎖脂肪酸は、偶数鎖脂肪酸を単独で、または群として実質的に含まない場合がある；偶数鎖脂肪酸には、例えば、ミリスチン酸（C14:0）、パルミチン酸（C16:0）またはステアリン酸（C18:0）が含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書中に提供されるような奇数鎖脂肪酸は、短鎖脂肪酸（SCFA）、中鎖脂肪酸（MCFA）、長鎖脂肪酸（LCFA）または超長鎖脂肪酸（VLCFA）を実質的に含まない場合がある。

【 0 0 5 7 】

脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその医薬的に許容

10

20

30

40

50

され得る塩もしくは誘導体は、どのような供給源からのものであってもよい。いくつかの実施形態において、脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩もしくは誘導体は天然の供給源に存在する場合があります、天然の供給源から単離される場合があります、半合成品である場合があります、合成品である場合があります、あるいは、これらの1つまたは複数の混合物である場合があります。脂肪酸またはその医薬的に許容され得る塩もしくは誘導体は実験室で製造される場合があります、自然界で産生される場合があります、酵素プロセスによって製造される場合があります、野生の微生物によって産生される場合があります、遺伝子改変された微生物によって産生される場合があります、動物組織から単離される場合があります、化学合成によって製造される場合があります、または、これらのプロセスの複数によって製造される場合があります。

【0058】

脂肪酸は天然の供給源（例えば、魚油）から得られる場合があります、または、この技術分野において知られているような様々な方法によって合成することができる。いくつかの実施形態において、脂肪酸には、純化されていない、または精製されていない天然産物に存在する望まれない成分が混入している場合がある。そのような状況では、所望されない成分を除くこと、または、所望される成分の濃度を、公知の分離技術または精製技術を使用して増大させることが望ましいと考えられ得る。

【0059】

どのような化合物であれ、記載される化合物においては、すべての互変異性形態もまた包含されることが意図される。限定されないが、カルボキシル基のすべての互変異性体が包含されることが意図される。

【0060】

どのような化合物であれ、EまたはZとして定義され得る幾何異性体を生じさせる1つまたは複数の二重結合を有する本明細書中に記載される化合物においては、それぞれの二重結合が独立して、EまたはZあるいはそれらの混合であり得る。

【0061】

本明細書中に開示される化合物が、満たされない原子価を有する場合、その原子価は水素またはその同位体（例えば、水素 - 1（プロチウム）および水素 - 2（重水素））により満たされるものとする。

【0062】

本明細書中に記載されるような脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）には、様々な結晶性形態（これらはまた、多形体として知られており、この場合、多形体には、化合物の同じ元素組成の種々の結晶充填配置が含まれる）、非晶質相、塩、溶媒和物および水和物が含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、医薬的に許容され得る溶媒（例えば、水またはエタノールなど）との溶媒和形態で存在する。他の実施形態において、本明細書中に記載される化合物は非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は化学量論的量または非化学量論量のどちらでも溶媒を含み、医薬的に許容され得る溶媒（例えば、水またはエタノールなど）を用いた結晶化のプロセスの期間中に形成される場合がある。水和物が、溶媒が水であるときに形成され、または、アルコールが、溶媒がアルコールであるときに形成される。加えて、本明細書中に提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、本明細書中に提供される化合物および方法の目的のためには非溶媒和形態と等価であると見なされる。

【0063】

本明細書中に記載される化合物は同位体標識することができる。いくつかの状況において、同位体（例えば、重水素など）による置換は、より大きい代謝安定性から生じるある特定の治療的利点（例えば、増加したインビボ半減期または低下した投薬量要求など）を与える場合がある。同位体置換は、例えば、化合物における原子の運命を追跡するための機会を提供することによって、化合物の投与に対する被験体の応答をモニターすることにおいて有益である場合がある。化合物構造において表されるようなそれぞれの化学元素には、前記元素のどのような同位体であっても含まれる場合がある。例えば、化合物構造に

10

20

30

40

50

において、水素原子は、化合物に存在することが明示的に開示または理解される場合がある。水素原子が存在し得る化合物のどのような位置においてであっても、当該水素原子は、水素 - 1 (プロチウム) および水素 - 2 (重水素) (これらに限定されない) を含めて、水素のどのような同位体であっても可能である。したがって、化合物に対する本明細書中の言及は、文脈が明確に別途示す場合を除き、すべての可能な同位体形態を包含する。

【0064】

様々な脂肪酸が食事に多く存在することが、被験体におけるメタボリックシンドロームの発生に相関づけられている (例えば、Forouhi N、Koulman A、Sharpe S、Imamura F、Kroger J、Schulze M他 (2014)、Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study、Lancet Diabetes Endocrinol.、2: 810~8を参照のこと)。実際、全脂乳消費がメタボリックシンドロームマーカーの低下した危険性と相関づけられている (例えば、Kratz M、Marcovina S、Nelson JE、Yeh MM、Kowdley KV、Callahan HS他 (2014)、Dairy fat intake is associated with glucose tolerance, hepatic and systemic insulin sensitivity, and liver fat but not beta-cell function in humans、Am. J. Clin. Nutr.、99: 1385~96を参照のこと)。

【0065】

脂肪酸 (1つまたは複数) が有益な効果を有する機構 (1つまたは複数) は十分に理解されていない。理論によって限定されることを望まないが、脂肪酸またはその誘導体が体内の様々な代謝プロセスによる伸長 (鎖長における増大) または鎖短縮を受けて、異なる脂肪酸またはその誘導体を形成し得ることが考えられる。ある特定の脂肪酸の過酸化では、シグナル伝達特性を体内において有する生成物が生じる場合がある。ある特定の鎖長の脂肪酸が、本明細書中で示される1つまたは複数の状態に対して実質的に寄与するシグナル伝達生成物をもたらすことが考えられる。いくつかの実施形態において、奇数鎖脂肪酸が伸長させられて、超長鎖脂肪酸 (例えば、超長偶数鎖脂肪酸など) を形成する。さらなる実施形態において、超長偶数鎖脂肪酸が奇数鎖脂肪酸に鎖短縮され得る。体内における超長偶数鎖脂肪酸のレベルが、1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸の投与後において増大する場合がある。体内における奇数鎖脂肪酸のレベルが、1つまたは複数の超長偶数鎖脂肪酸の投与後において増大する場合がある。

【0066】

[1つまたは複数の脂肪酸を含む医薬組成物]

脂肪酸 (例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) またはその塩もしくは誘導体と、少なくとも1つの賦形剤とを含む配合物が提供される。様々な実施形態の化合物を経口配合物で投与することが一般には好ましい; しかしながら、他の投与経路もまた意図される。

【0067】

本明細書中に記載される医薬組成物は単独で被験体に投与することができ、あるいは、併用療法の場合のように他の活性な薬剤と混合される組成物において、または、キャリア、希釈剤、賦形剤もしくはそれらの組合せと混合される組成物において投与することができる。配合は、選ばれる投与経路に依存している。本明細書中に記載される化合物の配合および投与のための様々な技術が当業者には知られている (例えば、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”、Lippincott Williams & Wilkins、第20版 (2003年6月1日)、ならびに、“Remington’s Pharmaceutical Sci

10

20

30

40

50

ences”、Mack Pub. Co.、第18版および第19版(1985年12月および1990年6月、それぞれ)を参照のこと)。

【0068】

本明細書中に開示される医薬組成物は、それ自体が知られているプロセスによって、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、封入、錠剤化または抽出の従来のプロセスによって製造される場合がある。本明細書中に開示される薬学的組合せにおいて使用される化合物の多くは、医薬的に許容され得る対イオンとの塩として提供される場合がある。

【0069】

化合物を投与する多数の技術がこの技術分野には存在しており、これらには、経口送達、直腸送達、局所的送達、エアロゾル送達、注入送達および非経口送達(筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄内注射、クモ膜下腔内注射、直接的な脳室内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射および眼内注射を含む)が含まれるが、これらに限定されない。本明細書中では、当業者には知られているであろうような前記方法または他の方法のどのような組合せも意図される(例えば、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”、Lippincott Williams & Wilkins、第20版(2003年6月1日)、ならびに、“Remington’s Pharmaceutical Sciences”、Mack Pub. Co.、第18版および第19版(1985年12月および1990年6月、それぞれ)を参照のこと)。

【0070】

実際には、脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など)またはその塩もしくは誘導体は、従来の医薬品配合技術に従って医薬用キャリアとの十分な混合で有効成分として組み合わされる場合がある。キャリアは、投与のために所望される調製形態に依存する広範囲の様々な形態を取ることができる。したがって、本明細書中に提供される医薬組成物は、経口投与のために好適である個別の単位物で、それぞれが所定量の有効成分を含有する個別の単位物(例えば、カプセル剤、カシェ剤または錠剤など)として提供することができる。さらに、組成物は、油剤として、粉末剤として、顆粒剤として、溶液剤として、水性液体における懸濁物として、非水性の液体剤として、水中油型エマルジョンとして、または油中水型の液体エマルジョンとして提供することができる。上記で示される一般的な投薬形態物に加えて、本明細書中に提供される化合物またはその医薬的に許容され得る塩もしくは誘導体はまた、制御放出手段および/または送達デバイスによって投与することができる。組成物は薬学の様々な方法のいずれかによって調製することができる。一般に、そのような方法は、有効成分を、1つまたは複数の必要な成分を構成するキャリアと連携させる工程を含む。一般に、組成物は、有効成分を液体キャリアまたは微細に分割された固体キャリアまたは両者と均一かつ十分に混合することによって調製される。製造物はその後、所望される体裁に都合よく成形することができる。

【0071】

配合物はまた、全身的様式ではなく、むしろ、局所的様式で投与することができ、例えば、化合物を感染領域内に直接、多くの場合にはデポ-配合物または持続放出配合物で注入することにより投与することができる。さらには、標的化された薬物送達システムが、例えば、組織特異的抗体で被覆されるリポソームにおいて使用されることがあるかもしれない。

【0072】

医薬組成物は、脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など)またはその塩もしくは誘導体を所望の治療効果のために効果的である量で含有する場合がある。いくつかの実施形態において、医薬組成物は単位投薬形態物であり、単位投薬形態物あたり約0.1mgまたはそれ以下から5000mgまたはそれ以上までを含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、単位投薬形態物あたり約1mg~約500mg、または、単位投薬形態物あたり約500mg~約5000mgを含む。そのような投薬形態物は

、固体、半固体、液体、エマルションである場合があり、あるいは、吸入投与のためのエアロゾルなどによる送達のために適合化される場合がある。

【0073】

用いられる医薬用キャリアは、例えば、固体、液体または気体であることが可能である。固体キャリアの例には、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシアゴム、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸が含まれる。液体キャリアの例が、糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、低級アルコールおよび水である。気体状キャリアの例には、二酸化炭素および窒素が含まれる。

【0074】

本明細書中に提供される医薬組成物は、水における活性化化合物（1つまたは複数）の溶液または懸濁物として調製することができる。好適な界面活性剤を含むことができる（例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなど）。分散物もまた、グリセロール、液状ポリエチレングリコール、および、オイルにおけるそれらの混合物において調製することができる。さらに、防腐剤を、例えば、微生物の有害な成長を防止するために含むことができる。

10

【0075】

注射可能な使用のために好適である本明細書中に提供される医薬組成物には、無菌の水性の溶液または分散物が含まれる。さらには、組成物は、そのような無菌の注射可能な溶液または分散物をその場で調製するための滅菌粉末の形態であることが可能である。医薬組成物は製造および貯蔵の条件のもとで安定でなければならず、したがって、好ましくは、微生物（例えば、細菌および真菌など）の汚染作用から保護されなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、植物油およびそれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒体であることが可能である。

20

【0076】

上述のキャリア成分に加えて、上記で記載される医薬配合物は、1つまたは複数のさらなるキャリア成分（例えば、希釈剤、緩衝剤、香味矯臭剤、バインダー、表面活性剤、増粘剤、滑剤および保存剤（酸化防止剤を含む）など）を適宜含むことができる。さらには、他の補助剤を、配合物を意図されたレシピエントの血液と等張性にするために含むことができる。本明細書中に提供される化合物またはその医薬的に許容され得る塩あるいは誘導体を含有する組成物はまた、希釈のための粉末形態または液体高濃度物形態で調製することができる。

30

【0077】

脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体はリポソームとして配合することができる。脂肪酸はリポソームの脂質部分の成分とすることができ、またはリポソームの水性部分に閉じ込めることができる。脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体はまた、シクロデキストリンと共配合することができる。そのようなシクロデキストリンとして、例えば、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンまたはスルホブチルエーテルシクロデキストリンを挙げるることができる。

40

【0078】

本明細書中では、脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体を少なくとも1つのさらなる活性な薬剤との組合せで含む組成物が意図される。脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体と、前記少なくとも1つのさらなる活性な薬剤とは、単一配合物において、または一緒に提供される多数の配合物において存在する場合があり、あるいは配合されない場合がある（例えば、賦形剤およびキャリアを含まない場合がある）。いくつかの実施形態において、脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体は、単一組成物において一緒に1つまたは複数のさらなる薬剤とともに投与することができる。例えば、脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪

50

酸など) またはその塩もしくは誘導体の化合物を1つの組成物において投与することができ、また、前記さらなる薬剤の少なくとも1つを第2の組成物において投与することができる。さらなる実施形態において、脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) またはその塩もしくは誘導体と、前記少なくとも1つのさらなる活性な薬剤とが、キットにおいて共包装される。例えば、薬物製造者、薬物再販売者、医師、調合薬局または薬剤師は、開示された化合物または製造物と、患者への送達のための別の成分を含むキットを提供することができる。

【0079】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、治療効果的な量の本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物(例えば、脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) またはその医薬的に許容され得る塩もしくは誘導体) と、医薬的に許容され得るキャリア、希釈剤、賦形剤またはそれらの組合せとを含むことができる医薬組成物に関連する。医薬組成物は、脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) またはその塩もしくは誘導体を、例えば、組成物の1%超で、2%以上で、3%以上で、4%以上で、5%以上で、6%以上で、7%以上で、8%以上で、9%以上で、10%以上で、20%以上で、30%以上で、40%以上で、50%以上で、60%以上で、70%以上で、80%以上で、90%以上で、95%以上で、または98%以上で含むことができる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、複数の脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸および/または超長偶数鎖脂肪酸の1つまたは複数など) またはそれらの塩もしくは誘導体を、例えば、組成物の1%超で、2%以上で、3%以上で、4%以上で、5%以上で、6%以上で、7%以上で、8%以上で、9%以上で、10%以上で、20%以上で、30%以上で、40%以上で、50%以上で、60%以上で、70%以上で、80%以上で、90%以上で、95%以上で、または98%以上で含むことができる。

【0080】

超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体と、奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体と、少なくとも1つの賦形剤とを含む配合物が提供される。一般には、様々な実施形態の化合物を経口配合物で投与することが好ましい; しかしながら、本明細書中で示されるように、他の投与経路もまた意図される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、超長偶数鎖脂肪酸および奇数鎖脂肪酸またはそれらの塩もしくは誘導体を、例えば、組成物の1%超で、2%以上で、3%以上で、4%以上で、5%以上で、6%以上で、7%以上で、8%以上で、9%以上で、10%以上で、20%以上で、30%以上で、40%以上で、50%以上で、60%以上で、70%以上で、80%以上で、90%以上で、95%以上で、または98%以上で含むことができ、例えば、組成物の1%~98%で、またはその間のどのような量であっても含むことができる。配合物に存在する奇数鎖脂肪酸または塩もしくは誘導体の、超長偶数鎖脂肪酸または塩もしくは誘導体に対する、重量基準での比率は、5:95、10:90、15:85、20:80、25:75、30:70、35:65、40:60、45:55、50:50、55:45、60:40、65:35、70:30、75:25、80:20、85:15、90:10、または95:5であることが可能である。いくつかの実施形態において、配合物に存在する脂肪酸は25%~75%の奇数鎖脂肪酸(1つまたは複数) またはその塩もしくは誘導体を含み、残りが超長偶数鎖脂肪酸(1つまたは複数) またはその塩もしくは誘導体を含む。

【0081】

[食品]

脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) またはその塩もしくは誘導体を含む食品および他の食料品が提供され、ただし、この場合、食品における脂肪酸の量が強化されている(例えば、富化または濃縮されている)。本明細書中に提供される脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) は、被験体によって消費されるための食品に加えられる場合がある。脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) は、食品の1つまたは複数の成分に組み入れられる場合がある。脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など) は成分として調理される場合があり、

または調理されない場合がある。上記化合物、または上記化合物を含む調理物が、調理前に、調理期間中に、または調理後に加えられる場合がある。調理は、限定されないが、加熱調理すること、混合すること、味付けすること、風味付けすること、ブレンドすること、煮ること、油を使って調理すること、焼くこと、または、この技術分野で知られている他のプロセスを含む場合がある。強化は好ましくは、本明細書中のどこか他のところで記載されるような脂肪酸の治療的な1日投薬量を提供するようなレベルにおいてである；しかしながら、有益な効果がまた、そのような投薬量よりも少ない量で得られる場合がある。

【0082】

本明細書中に提供されるような脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体は、自然界で知られている様々なプロセスの操作によって、例えば、植物、動物、細菌または真菌の代謝プロセスを変化させることによって、食品における構成成分として存在する場合がある。脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体の濃度を増大させるための、植物、動物、細菌または真菌の遺伝的改変が意図される。例として、脂肪酸を、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%またはそれ以上の濃度で、例えば、1%～2%または3%または4%または5%または6%または7%または8%または9%または10%または20%または30%または40%または50%の濃度で食品に存在させることが可能である。

【0083】

[適応症]

炎症および様々な炎症関連状態を処置するための組成物および方法が提供される。これらの状態には、下記のものが含まれるが、それらに限定されない：慢性疾患の貧血、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、高血圧、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患、心臓血管疾患、ガン、老化の様々な疾患、および神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）；メタボリックシンドロームおよび様々な随伴状態（I型糖尿病、肥満、糖尿病前症、グルコース不耐性、妊娠糖尿病（GDM）、空腹時高血糖（IFG）、損なわれたアディポネクチン産生、食後高血糖、脂質異常症、食後脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症、ポスト高トリグリセリド血症、インスリン抵抗性、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、低インスリン血症、脂肪肝疾患、上昇したグルコースレベル、上昇したインスリンレベル、上昇したLDL-コレステロールレベル、上昇したトリグリセリドレベル、低いHDL-コレステロールレベル、および代謝異常鉄過剰症候群（DIOS）を含む）；高フェリチン血症および様々な随伴状態（感染、新生物、慢性炎症または急性炎症、自己免疫疾患、DIOSおよび他の鉄過剰症ならびに鉄貯蔵障害、スティル病、特発性関節炎、血球貪食性リンパ組織球症、マクロファージ活性化症候群、様々な肝臓状態（NAFLD、NASHおよび肝細胞ガンを含む）、慢性炎症の貧血、および神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）を含む）；ならびに様々な貧血障害（これらには、溶血性貧血（これには、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症、ピルビン酸キナーゼ欠損症、免疫溶血性貧血、同種免疫溶血性貧血、薬剤性溶血性貧血、機械的溶血性貧血および発作性夜間ヘモグロビン尿症が含まれるが、これらに限定されない）、慢性疾患の貧血（この場合、基礎状態として、例えば、自己免疫障害（例えば、クローン病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、1型糖尿病、多発性硬化症および潰瘍性大腸炎を挙げることができる）、ガンを含む新生物性障害（例えば、リンパ腫、ホジキン病および肝細胞ガンなど）、長期感染症（例えば、細菌感染症、ウイルス感染症および真菌感染症など）、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、ホジキン病、メタボリックシンドローム、糖尿病（例えば、2型糖尿病）、および炎症の他の原因が含まれるが、これらに限定

10

20

30

40

50

されない)。

【0084】

老化は、時間とともに生じる生物における一連の形態学的変化および機能的変化を示す。この用語はまた、生物がその最大生殖能に達した後で生物学的機能が低下することを示す。炎症が、ミトコンドリアDNAに対する変異、および他のプロセスを介して老化に関連づけられ得ると考えられている。

【0085】

神経変性状態(例えば、アルツハイマー病など)に罹患する被験体は、認知症が臨床的に検出されるかなり前に炎症を呈する場合がある。アミロイドベータ(神経変性疾患の発達に関係していると考えられるペプチド)が、ニューロン損傷を結果的には引き起こすことがある炎症および付随したサイトカイン上昇に相関づけられる場合がある。炎症を軽減することはまた、ニューロンをアミロイドベータの毒性から保護することをもたらす場合がある。Schmidt他(2002)、Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia aging study、Ann Neurol、52:168~174、および、Blasko他(2004)、How inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes、Aging Cell、3:169~176を参照のこと。

【0086】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される組成物および方法は、神経変性疾患の処置、予防、防止または維持のために指示される。これらの実施形態の変型において、疾患はアルツハイマー病である。これらの実施形態のさらなる変型において、疾患はパーキンソン病である。これらの実施形態のさらにさらなる変型において、疾患はハンチントン病または筋萎縮性側索硬化症である。ある特定の実施形態において、本明細書中に提供される組成物または方法はアミロイド斑を減少させることができる。

【0087】

炎症が、溶血、および慢性疾患の貧血の一因となる場合がある。理論によって限定されることを望まないが、炎症からのサイトカインにさらされる赤血球(RBC)は、促進された食作用を受けると考えられている。いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される組成物および方法は、慢性疾患の貧血の処置、予防、防止または維持のために指示される。

【0088】

理論によって限定されることを望まないが、奇数鎖飽和脂肪酸リン脂質レベルを血清、血漿および細胞において増大させることにより、炎症が縮小し得ると考えられている。得られたより高い血清コレステロールエステルまたはリン脂質奇数鎖飽和脂肪酸により独立して、より低度の炎症が予測される。

【0089】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される組成物および方法は、高フェリチン血症または高フェリチン血症関連状態の処置、予防、防止または維持のために指示される。

【0090】

フェリチンは、重要な細胞内鉄貯蔵タンパク質である。フェリチンは、代謝要求のための利用可能な鉄源を提供すると考えられている。体内の鉄が、循環RBCにおけるヘモグロビン、発達中の赤芽球、鉄含有タンパク質、輸送中の結合鉄、フェリチン、およびヘモシデリンにおいて見出され得る。平均的な成人の全身鉄含有量は数グラムの程度である。

【0091】

高フェリチン血症は、高レベルの血清フェリチンを伴う血液状態である。高いフェリチンは鉄過剰症のマーカーとなり得る。しかしながら、高フェリチン血症にはまた、感染、

10

20

30

40

50

新生物、慢性炎症または急性炎症、ステイル病、特発性関節炎、血球貪食性リンパ組織球症、自己免疫疾患、メタボリックシンドローム、2型糖尿病、マクロファージ活性化症候群、様々な肝臓状態（NAFLD、NASHおよび肝細胞ガンを含む）、慢性炎症の貧血、および神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）を含めて様々な全身状態が伴う。上昇したフェリチンにはまた、様々な炎症状態が伴い、上昇したフェリチンは急性期反応物質であると見なすことができる。上昇したフェリチンが伴う炎症状態には、全身性エリテマトーデス、多発血管炎性肉芽腫症、関節リウマチ、心膜炎を伴う強皮症、炎症性腸疾患および移植片対宿主病が含まれる。上昇したフェリチンが伴う肝臓状態には、肝硬変（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎または原発性胆汁性肝硬変に起因する肝硬変）、自己免疫性肝炎、移植片対宿主病、一過性の低血圧に起因する肝不全、毒物摂取、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、ウイルス性肝炎および急性肝傷害が含まれる。一部の状況では、高フェリチン血症は、明白な原因を有しない場合がある。

10

【0092】

貧血状態が、正色素性であるとして分類されることがあり、これは一般には、RBCにおけるヘモグロビンの濃度が病理学的ではなく、不十分な数のRBCが存在する貧血状態であると理解される。貧血状態が、正球性であるとして分類されることがあり、これは一般には、RBCがサイズにおいて異常でない貧血状態であると理解される。正球性、正色素性の貧血には、慢性疾患の貧血（ACD）および溶血性貧血が含まれる。

【0093】

RBCが、老化に起因して循環から除かれることがある。理論によってとらわれることを望まないが、RBCは、代謝活性における低下、進行性の細胞形状変形、膜再構成、酸化損傷、微小胞形成、および表面除去マーカーの露出を含み得る様々な年齢依存的変化を受ける。これらの変容により、赤血球が破壊されるマクロファージによる食作用が誘発される場合がある。プロテアーゼのカルパインが、細胞質カルシウムの増大によって誘発され得るプロセスにおいて活性化され得ると考えられている。RBC破壊の上昇した速度により、貧血状態が引き起こされる場合がある。

20

【0094】

慢性疾患の貧血（ACD）は、炎症の貧血および炎症性貧血とも呼ばれており、慢性的な基礎状態に伴う貧血である。基礎状態は、骨髄における赤血球の生成を抑制する場合があり、赤血球の寿命を縮める場合があり、または、身体がどのように鉄を使用するかに関して様々な問題を生じさせる場合がある。一般には、ACDが、軽度の症状を伴って、または症状を何ら伴うことなく、ゆっくり発達し、現れる。

30

【0095】

炎症が、ACDの病理発生において役割を果たしている場合がある。理論によってとらわれることを望まないが、多くの慢性疾患において存在する炎症性サイトカインが、赤血球生成を低下させること、および、老化細胞の成熟前分解を惹起させることの両方を生じさせるので、貧血を引き起こしていると考えられている。したがって、細網内皮系のサイトカインおよび細胞が、鉄の恒常性、赤血球系始原体細胞の生成、エリスロポエチンの産生およびRBCの寿命（これらのそれぞれが貧血状態の一因であり得る）に影響を及ぼしている。さらに、ACDには、身体における鉄の恒常性異常が伴う場合がある。細網内皮系の細胞の内部における鉄の増大した取り込みおよび保持が認められる場合がある。ACDを有する被験体では、フェリチンのレベルが上昇している場合がある。

40

【0096】

本明細書中に提供されるいくつかの実施形態において、被験体はイルカである場合がある；しかしながら、これらの実施形態の方法、使用および組成物はヒトに適用されることが一般には意図される。ヒト被験体と同様に、バンドウイルカ（*Tursiops truncatus*）被験体もまた、貧血に、また、高いインスリン、グルコース、トリグリセリド、脂肪肝疾患および鉄過剰症を含めてメタボリックシンドロームになりやすいと考えられ得る。イルカにおける鉄過剰症は、主に肝臓のクッパー細胞における過度な鉄沈着

50

が関与するので、年齢とともに進行性であり得るし、これには、上昇したインスリン、脂質および肝臓酵素が伴い得る。この疾患には、HFE遺伝子における変異または研究された急性期タンパク質における増大のどちらもが伴わない。ヒトと同様に、イルカにおける鉄過剰症は、従来は静脈切開により処置されており、反復した処置が、血清フェリチンの再発する上昇のために生涯を通して必要とされる。イルカにおける鉄過剰症および高フェリチン血症の根本的原因は不明である。

【0097】

いくつかの実施形態において、処置される状態は炎症である。

【0098】

いくつかの実施形態において、処置される状態は、本明細書中に示されるマーカーによって示されるような炎症である。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法により、炎症要素のマーカーが、前記マーカーが臨床的徴候をもたらしているときには調節される。

【0100】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法は炎症の症状を緩和する。

【0101】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法は炎症の危険性を軽減させる。

【0102】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法は、血清中、血漿中または赤血球膜中の奇数鎖脂肪酸のレベルを増大させる。

20

【0103】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法は、血清中、血漿中または赤血球膜中の超長偶数鎖脂肪酸のレベルを増大させる。さらなる実施形態において、血清中、血漿中または赤血球膜中の超長偶数鎖脂肪酸のレベルが、1つまたは複数の奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の投与の後において増大する場合がある。

【0104】

いくつかの実施形態において、処置される状態は慢性疾患の貧血である。

【0105】

いくつかの実施形態において、処置される状態は自己免疫疾患である。

30

【0106】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法は血清中の超長偶数鎖脂肪酸のレベルを増大させる。

【0107】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される組成物および方法は炎症のマーカーを調節する。ある特定の実施形態において、マーカーは、血清中、血漿中または赤血球膜中の奇数鎖脂肪酸割合、奇数鎖脂肪酸の血清中濃度、血漿中濃度または赤血球膜中濃度、血清中、血漿中または赤血球膜中の総奇数鎖脂肪酸、赤血球沈降速度、アルカリホスファターゼ、血清フェリチン、CRP（C反応性タンパク質）、IL-6およびTNF（ならびにインスリン抵抗性に伴う他のサイトカイン）、c-Jun N末端キナーゼ（JNK）、ATM（血管拡張性失調症変異）または単球走化性タンパク質-1である。いくつかの実施形態において、奇数鎖脂肪酸が、糖脂質の構成成分として測定される。さらなる実施形態において、奇数鎖脂肪酸が、リン脂質の構成成分として測定される。さらにさらなる実施形態において、マーカーは、血清中または赤血球膜中の超長偶数鎖脂肪酸割合、超長偶数鎖脂肪酸の血清中濃度、血清中の総超長偶数鎖脂肪酸である。

40

【0108】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法は、炎症のマーカーの濃度を測定する工程を含む。当業者は、本明細書中に記載される様々な方法（これらに限定されない）を含めて、そのような測定のための様々な好適な方法を行うことができる

50

う。

【0109】

本明細書中には、脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）の所与の用量を所定の間隔で、または被験体の裁量に委ねられる間隔で投与する工程を含む処置方法が提供される。

【0110】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、血清中、血漿中または赤血球膜中の全脂肪酸に対する奇数鎖脂肪酸の血清中、血漿中または赤血球膜中の閾値割合をそれぞれもたらず場合がある。例えば、閾値の値が、約0.05%またはそれ以下から90%またはそれ以上までの値である場合があり、例えば、少なくとも約0.05%、少なくとも約0.1%、少なくとも約0.2%、少なくとも約0.3%、少なくとも約0.4%、少なくとも約0.5%、少なくとも約0.6%、少なくとも約0.7%、少なくとも約0.8%、少なくとも約0.9%、少なくとも約1.0%、少なくとも約1.1%、少なくとも約1.2%、少なくとも約1.3%、少なくとも約1.4%、少なくとも約1.5%、少なくとも約1.6%、少なくとも約1.7%、少なくとも約1.8%、少なくとも約1.9%、少なくとも約2.1%、少なくとも約2.2%、少なくとも約2.3%、少なくとも約2.4%、少なくとも約2.5%、少なくとも約2.6%、少なくとも約2.7%、少なくとも約2.8%、少なくとも約2.9%、少なくとも約3.0%、少なくとも約3.5%、少なくとも約4.0%、少なくとも約4.5%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超の値である場合がある。

【0111】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、奇数鎖脂肪酸の血清中もしくは血漿中の濃度または奇数鎖脂肪酸の赤血球膜中濃度におけるベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）を超える増大をもたらす場合がある。例えば、血清中もしくは血漿中の奇数鎖脂肪酸または奇数鎖脂肪酸の赤血球膜中濃度が、少なくとも約1 μg/mlだけ、少なくとも約2 μg/mlだけ、少なくとも約3 μg/mlだけ、少なくとも約4 μg/mlだけ、少なくとも約5 μg/mlだけ、少なくとも約6 μg/mlだけ、少なくとも約7 μg/mlだけ、少なくとも約8 μg/mlだけ、少なくとも約9 μg/mlだけ、少なくとも約10 μg/mlだけ、少なくとも約15 μg/mlだけ、少なくとも約20 μg/mlだけ、少なくとも約25 μg/mlだけ、少なくとも約30 μg/mlだけ、少なくとも約35 μg/mlだけ、少なくとも約40 μg/mlだけ、少なくとも約45 μg/mlだけ、少なくとも約50 μg/mlだけ、または50 μg/ml超だけ増大させられる場合がある。いくつかの実施形態において、奇数鎖脂肪酸の血清中濃度または奇数鎖脂肪酸の赤血球膜中濃度が、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約0.01 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.05 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.1 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.2 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.3 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.4 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.5 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.6 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.7 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.8 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約0.9 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約1 × 10⁻⁴ Mだけ、少なくとも約2 × 10⁻⁴ Mだけ、または少なくとも約3 × 10⁻⁴ Mだけ増大する場合がある。

【0112】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、血清中もしくは血漿中の総奇数鎖脂肪酸または赤血球膜中の総奇数鎖脂肪酸における増大をもたら

10

20

30

40

50

す場合がある。例えば、血清中の総奇数鎖脂肪酸または赤血球膜中の総奇数鎖脂肪酸が、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 350 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 450 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、または 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超だけ増大させられる場合がある。

10

【0113】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、血清中または赤血球膜中の全脂肪酸に対する血清中、血漿中または赤血球膜中の奇数鎖脂肪酸におけるベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）を超える増大をそれぞれもたらず場合がある。例えば、血清中、血漿中または赤血球膜中の奇数鎖脂肪酸が、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約 0.01% だけ、少なくとも約 0.05% だけ、少なくとも約 0.1% だけ、少なくとも約 0.2% だけ、少なくとも約 0.3% だけ、少なくとも約 0.4% だけ、少なくとも約 0.5% だけ、少なくとも約 0.6% だけ、少なくとも約 0.7% だけ、少なくとも約 0.8% だけ、少なくとも約 0.9% だけ、少なくとも約 1% だけ、少なくとも約 1.1% だけ、少なくとも約 1.2% だけ、少なくとも約 1.3% だけ、少なくとも約 1.4% だけ、少なくとも約 1.5% だけ、少なくとも約 1.6% だけ、少なくとも約 1.7% だけ、少なくとも約 1.8% だけ、少なくとも約 1.9% だけ、少なくとも約 2% だけ、少なくとも約 2.1% だけ、少なくとも約 2.2% だけ、少なくとも約 2.3% だけ、少なくとも約 2.4% だけ、少なくとも約 2.5% だけ、少なくとも約 2.6% だけ、少なくとも約 2.7% だけ、少なくとも約 2.8% だけ、少なくとも約 2.9% だけ、少なくとも約 3% だけ、少なくとも約 3.5% だけ、少なくとも約 4% だけ、少なくとも約 4.5% だけ、少なくとも約 5% だけ、または 5% 超だけ増大させられる場合がある。

20

30

【0114】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、上昇した赤血球沈降速度における低下をもたらず場合がある。

【0115】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、上昇したアルカリホスファターゼにおける低下をもたらず場合がある。

40

【0116】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、血清フェリチンにおける低下をもたらず場合がある。例えば、血清フェリチンが、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約 10 ng/ml だけ、少なくとも約 100 ng/ml だけ、少なくとも約 200 ng/ml だけ、少なくとも約 300 ng/ml だけ、少なくとも約 400 ng/ml だけ、少なくとも約 500 ng/ml だけ、少なくとも約 600 ng/ml だけ、少なくとも約 700 ng/ml だけ、少なくとも約 800 ng/ml だけ、少なくとも約 900 ng/ml だけ、少なくとも約 1000 ng/ml だけ、

50

少なくとも約1100 ng/mlだけ、少なくとも約1200 ng/mlだけ、少なくとも約1300 ng/mlだけ、少なくとも約1400 ng/mlだけ、少なくとも約1500 ng/mlだけ、少なくとも約2000 ng/mlだけ、少なくとも約2500 ng/mlだけ、少なくとも約3000 ng/mlだけ、少なくとも約3500 ng/mlだけ、少なくとも約4000 ng/mlだけ、少なくとも約4500 ng/mlだけ、少なくとも約5000 ng/mlだけ、少なくとも約6000 ng/mlだけ、少なくとも約7000 ng/mlだけ、少なくとも約8000 ng/mlだけ、少なくとも約9000 ng/mlだけ、少なくとも約10000 ng/mlだけ、または10000 ng/ml超だけ低下させられる場合がある。

【0117】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、指定のレベルを下回る血清フェリチンにおける低下をもたらす場合がある。例えば、血清フェリチンが、約20000 ng/ml未満に、約15000 ng/ml未満に、約12000 ng/ml未満に、約10000 ng/ml未満に、約8000 ng/ml未満に、約5000 ng/ml未満に、約2000 ng/ml未満に、約1000 ng/ml未満に、または約500 ng/ml未満に低下させられる場合がある。

【0118】

いくつかの実施形態において、奇数鎖脂肪酸が、当該奇数鎖脂肪酸またはすべての奇数鎖脂肪酸の血清中または血漿中の総パーセントを、所定の閾値の値を超えて維持するために投与される。これらの実施形態の様々な変形において、奇数鎖脂肪酸はヘプタデカン酸である。さらなる変形において、奇数鎖脂肪酸が、当該奇数鎖脂肪酸またはすべての奇数鎖脂肪酸の血清リン脂質パーセントを、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約1.2%、約1.4%、約1.6%、約1.8%、約2%、約2.2%、2.4%または2.6%を超えて維持するために投与される。

【0119】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、血清中または赤血球膜中の全脂肪酸に対する超長偶数鎖脂肪酸の血清中、血漿中または赤血球膜中の閾値割合をそれぞれもたらす場合がある。例えば、閾値の値が、約0.05%またはそれ以下から90%またはそれ以上までの値である場合があり、例えば、少なくとも約0.05%、少なくとも約0.1%、少なくとも約0.2%、少なくとも約0.3%、少なくとも約0.4%、少なくとも約0.5%、少なくとも約0.6%、少なくとも約0.7%、少なくとも約0.8%、少なくとも約0.9%、少なくとも約1.0%、少なくとも約1.1%、少なくとも約1.2%、少なくとも約1.3%、少なくとも約1.4%、少なくとも約1.5%、少なくとも約1.6%、少なくとも約1.7%、少なくとも約1.8%、少なくとも約1.9%、少なくとも約2.1%、少なくとも約2.2%、少なくとも約2.3%、少なくとも約2.4%、少なくとも約2.5%、少なくとも約2.6%、少なくとも約2.7%、少なくとも約2.8%、少なくとも約2.9%、少なくとも約3.0%、少なくとも約3.5%、少なくとも約4.0%、少なくとも約4.5%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%超の値である場合がある。

【0120】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、超長偶数鎖脂肪酸の血清中もしくは血漿中の濃度または超長偶数鎖脂肪酸の赤血球膜中濃度におけるベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）を超える増大をもたらす場合がある。例えば、血清中の超長偶数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸の赤血球膜中濃度が、少なくとも約0.

10

20

30

40

50

0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、または 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超だけ増大させられる場合がある。いくつかの実施形態において、超長偶数鎖脂肪酸の血清中濃度または超長偶数鎖脂肪酸の赤血球膜中濃度が、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約 $0.001 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.005 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.05 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.01 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.05 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.1 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.2 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.3 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.4 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.6 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.7 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.8 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $0.9 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、少なくとも約 $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ、または少なくとも約 $3 \times 10^{-4} \text{ M}$ だけ増大する場合がある。

10

20

【0121】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、血清中もしくは血漿中の総超長偶数鎖脂肪酸または赤血球膜中の総超長偶数鎖脂肪酸における増大をもたらす場合がある。例えば、血清中の総超長偶数鎖脂肪酸または赤血球膜中の総超長偶数鎖脂肪酸が、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 350 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 450 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、少なくとも約 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だけ、または 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 超だけ増大させられる場合がある。

30

【0122】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、血清中、血漿中または赤血球膜中の全脂肪酸に対する血清中、血漿中または赤血球膜中の超長偶数鎖脂肪酸におけるベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）を超える増大をそれぞれもたらす場合がある。例えば、血清中または赤血球膜中の超長偶数鎖脂肪酸が、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約 0.01% だけ、少なくとも約 0.05% だけ、少なくとも約 0.1% だけ、少なくとも約 0.2% だけ、少なくとも約 0.3% だけ、少なくとも約 0.4% だけ、少なくとも約 0.5% だけ、少なくとも約 0.6% だけ、少なくとも約 0.7% だけ、少なくとも約 0.8% だけ、少なくとも約 0.9% だけ、少なく

40

50

とも約 1 % だけ、少なくとも約 1 . 1 % だけ、少なくとも約 1 . 2 % だけ、少なくとも約 1 . 3 % だけ、少なくとも約 1 . 4 % だけ、少なくとも約 1 . 5 % だけ、少なくとも約 1 . 6 % だけ、少なくとも約 1 . 7 % だけ、少なくとも約 1 . 8 % だけ、少なくとも約 1 . 9 % だけ、少なくとも約 2 % だけ、少なくとも約 2 . 1 % だけ、少なくとも約 2 . 2 % だけ、少なくとも約 2 . 3 % だけ、少なくとも約 2 . 4 % だけ、少なくとも約 2 . 5 % だけ、少なくとも約 2 . 6 % だけ、少なくとも約 2 . 7 % だけ、少なくとも約 2 . 8 % だけ、少なくとも約 2 . 9 % だけ、少なくとも約 3 % だけ、少なくとも約 3 . 5 % だけ、少なくとも約 4 % だけ、少なくとも約 4 . 5 % だけ、少なくとも約 5 % だけ、または 5 % 超だけ増大させられる場合がある。

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態において、超長偶数鎖脂肪酸が、当該超長偶数鎖脂肪酸またはすべての超長偶数鎖脂肪酸の血清リン脂質パーセントまたは血漿リン脂質パーセントを、所定の閾値の値を超えて維持するために投与される。これらの実施形態の様々な変形において、超長偶数鎖脂肪酸はペヘン酸である。さらなる変形において、超長偶数鎖脂肪酸が、当該超長偶数鎖脂肪酸またはすべての超長偶数鎖脂肪酸の血清リン脂質パーセントを、約 0 . 1 %、約 0 . 2 %、約 0 . 3 %、約 0 . 4 %、約 0 . 5 %、約 0 . 6 %、約 0 . 7 %、約 0 . 8 %、約 0 . 9 %、約 1 %、約 1 . 2 %、約 1 . 4 %、約 1 . 6 %、約 1 . 8 %、約 2 %、約 2 . 2 %、2 . 4 % または 2 . 6 % を超えて維持するために投与される。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される組成物または方法は赤血球数における増大をもたらす場合がある。例えば、赤血球数のレベルが、ベースライン値（例えば、処置されている患者における処置前の値、または、特定の患者集団において認められる一般的な値）よりも少なくとも約 0 . 1 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 2 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 3 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 4 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 5 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 6 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 7 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 8 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 0 . 9 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 1 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 1 . 2 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 1 . 4 細胞 / μ L だけ、少なくとも約 1 . 6 細胞 / μ L だけ、または少なくとも約 2 細胞 / μ L だけ増大させられる場合がある。

【 0 1 2 5 】

[併用療法]

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物（例えば、奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体、あるいは、超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体など）、あるいは、本明細書中に記載される化合物またはその塩もしくは誘導体を含む医薬組成物は、1 つまたは複数のさらなる活性な薬剤との組合せで使用される場合がある。奇数鎖脂肪酸もしくは超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の化合物との組合せで、あるいは、奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体、超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の化合物を含む組成物との組合せで使用することができるさらなる活性な薬剤の例には、本明細書中に示される様々な状態を処置するために現在使用されている薬剤、および、そうでない場合には医療科学界に知られているような薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態において、奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体、超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の化合物、あるいは、奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体、超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の化合物を含む組成物は、本明細書中に記載される 1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上のさらなる活性な薬剤と一緒に使用することができる。そのような薬剤には、第 2 の脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）またはその塩もしくは誘導体が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも 1 つの奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体と、少なくとも 1 つの超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体と

10

20

30

40

50

を含むことができる。

【0127】

いくつかの実施形態において、奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体、超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の化合物、あるいは、奇数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体、超長偶数鎖脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の化合物を含む組成物は、メタボリックシンドローム、高フェリチン血症、炎症、酸化ストレスの状態または貧血状態を含めて本明細書中に示される状態の処置、防止、維持または予防のための、あるいは当該状態のマーカの調節のための別の薬剤（1つまたは複数）との組合せで使用することができる（例えば、投与することができる、または摂取することができる）。

いくつかの実施形態において、前記状態は、溶血性貧血（これには、サラセミア、遺伝性球形赤血球症、遺伝性楕円赤血球症、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症、ビルピン酸キナーゼ欠損症、免疫溶血性貧血、同種免疫溶血性貧血、薬剤性溶血性貧血、機械的溶血性貧血および発作性夜間ヘモグロビン尿症が含まれるが、これらに限定されない）、慢性疾患の貧血（この場合、基礎状態として、例えば、自己免疫障害（例えば、クローン病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、1型糖尿病および潰瘍性大腸炎など）、ガンを含む新生物性障害（例えば、リンパ腫およびホジキン病など）、長期感染症（例えば、細菌感染症、ウイルス感染症および真菌感染症など）、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、ホジキン病、メタボリックシンドローム、糖尿病（例えば、2型糖尿病）、および慢性炎症の他の原因を挙げることができる）、貧血、再生不良性貧血（これには、先天性形成不良性貧血、ダイヤモンド・ブラックファン貧血およびファンコーニ貧血が含まれるが、これらに限定されない）、鉄欠乏性貧血、異常なRBCサイズの貧血（これには、巨赤芽球性貧血および小球性貧血が含まれるが、これらに限定されない）、ビタミン欠乏性貧血（これには、悪性貧血が含まれるが、これに限定されない）、RBC変異の貧血（これには、サラセミア、鉄芽球性貧血および鎌状赤血球貧血が含まれるが、これらに限定されない）でありうる。例えば、本明細書中に開示される脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）の化合物は、鉄キレーター、アルビグルチド、アレグリタザル、バラグリタゾン、カナグリフロジン、CJ-30001 (CJ Cheiljedang Corporation)、CJ-30002 (CJ Cheiljedang Corporation)、Diamyd (登録商標) (グルタミン酸デカルボキシルーゼ (rhGAD65))、デュラグルチド、エキセンジン4、ゲミグリプチン (gemigliptin)、リキシセナチド、ロベグリタゾン (lobeglitazone)、シェンケ (shengke) I (Tibet Pharmaceuticals)、SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho)、テネリグリプチン、テプリズマブ、トホグリフロジン、アカルボース、アログリプチン安息香酸塩、クロルプロパミド、Diab II (Biotech Holdings)、エキセナチド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリセンチド (glisentide)、グリソラミド (glisolamide)、HL-002 (HanAI Biopharma)、インスリン (ヒト)、インスリン、インスリンアナログ (Eli Lilly (登録商標))、インスリンアスパルト、インスリンデテムル、インスリングルルギン、インスリンリスプロ、Janumet (登録商標)、リナグリプチン、リラグルチド、メトホルミン、ミグリトール、ミチグリニド、ナテグリニド、Novo Mix 30 (登録商標) (Novo Nordisk (登録商標))、ピオグリタゾン、プラムリンチド、レパグリニド、ロシグリタゾンマレイン酸塩、サクサグリプチン、シタグリプチン、Tresiba、トラザミド、トルブタミド、ビルダグリプチン、ボグリボース、ベザフィブラート、ジフルニサル、ケイ皮酸、カルブタミド、グリブリド (グリベンクラミド)、グリボルヌリド、グリヘキサミド (glyhexamide)、フェンブタミド (phenbutamide) およびトルシクラミドから選択される1つまたは複数の薬剤との組合せで使用することができ、あるいは、スルホニルウレア類、非スルホニルウレア系分泌促進物質、グルカゴン様ペプチド、エキセンジン-4ポリペプチド、ベータ3アドレナリン受容体アゴニスト、PPARアゴニスト、ジペプチジルペプ

10

20

30

40

50

チダーゼ I V 阻害剤、ピグアニド類、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、免疫調節剤、スタチン類およびスタチン含有組合せ剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アデノシン A 1 受容体アゴニスト、アデノシン A 2 受容体アゴニスト、アルドステロンアンタゴニスト、アルファ 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト、アルファ 2 アドレナリン受容体アンタゴニスト、アルファ 2 アドレナリン受容体アゴニスト、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト、抗酸化剤、ATPアーゼ阻害剤、心房性ペプチドアゴニスト、ベータアドレナリン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネルアゴニスト、カルシウムチャネルアンタゴニスト、ジグアニド類、利尿剤、ドパミン D 1 受容体アゴニスト、エンドペプチダーゼ阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、グアニル酸シクラーゼ刺激剤、ホスホジデリバチベアーゼ (phosphodiesterase) V 阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、Cdc 2 キナーゼ阻害剤、レニン阻害剤、トロンボキサンシターゼ阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、バソプレシン I アンタゴニスト、バソプレシン 2 アンタゴニスト、血管形成阻害剤、終末糖化産物阻害剤、胆汁酸結合剤、胆汁酸輸送阻害剤、骨形成刺激剤、アポリポタンパク質 A 1 アゴニスト、DNA トポイソメラーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロールアンタゴニスト、コルデリバチベイル (cholesteroyl) 誘導体輸送タンパク質アンタゴニスト、サイトカイン合成阻害剤、DNA ポリメラーゼ阻害剤、ドパミン D 2 受容体アゴニスト、エンドセリン受容体アンタゴニスト、成長ホルモンアンタゴニスト、インスリン感受性改善薬、リパーゼ阻害剤、脂質過酸化阻害剤、リポタンパク質 A アンタゴニスト、ミクロソーム輸送タンパク質阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、一酸化窒素シターゼ阻害剤、酸化剤、ホスホリパーゼ A 2 阻害剤、ラジカル形成アゴニスト、血小板凝集アンタゴニスト、プロスタグランジンシターゼ刺激剤、コレステロール逆輸送活性化因子、rho キナーゼ阻害剤、選択的エストロゲン受容体調節剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシターゼ阻害剤、トロンボキサン A 2 アンタゴニスト、アミリンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、コレシストキニン A アゴニスト、副腎皮質刺激ホルモン放出因子アゴニスト、ドパミン取り込み阻害剤、G タンパク質共役受容体調節剤、グルタミン酸アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニストリパーゼ阻害剤、メラニン凝集ホルモン受容体アンタゴニスト、神経成長因子アゴニスト、ニューロペプチド Y アゴニスト、ニューロペプチド Y アンタゴニスト、SNRI 類、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、セロトニン 2 C 受容体アゴニストを含む部類の薬剤から選択される 1 つまたは複数の薬剤とともに使用することができ、あるいは、他の薬剤とともに、例えば、神経伝達物質もしくは神経イオンチャンネルに影響を及ぼす中枢神経系剤（これには、抗うつ剤（ブプロピオン）、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（GW320659）、選択的セロトニン 2 c 受容体アゴニスト、選択的 5 HT 2 c 受容体アゴニスト、抗痙攣剤（トピラマート、ゾニサミド）、ドパミンアンタゴニスト、カンナビノイド - 1 受容体アンタゴニスト（CB - 1 受容体アンタゴニスト）（リモナバン）が含まれる）；レプチン / インスリン / 中枢神経系経路剤（これには、レプチンアナログ、レプチン輸送促進剤および / またはレプチン受容体促進剤、毛様体神経栄養因子（Axokine）、ニューロペプチド Y アンタゴニストおよび agouti 関連ペプチドアンタゴニスト、プロオピオメラノコルチン調節転写物促進剤およびコカイン・アンフェタミン調節転写物促進剤、メラニン細胞刺激ホルモンアナログ、メラノコリチン（melanocortin） - 4 受容体アゴニスト、ならびに、インスリン代謝 / 活性に影響を及ぼす薬剤 [これには、タンパク質チロシンホスファターゼ I B 阻害剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 - ガンマ受容体アンタゴニスト、短時間作用性プロモクリプチン（エルゴセット（ergoset））、ソマトスタチンアゴニスト（オクトレオチド）およびアディポネクチン / Acrp 30（Famoxin または脂肪酸代謝的酸化誘発剤）が含まれる] が含まれる）；胃腸神経経路剤（これには、コレシストキニン活性（CCK）、PYY 活性、NPY 活性および PP 活性を増大させる薬剤、グルカゴン様ペプチド - 1 活性を増大させる薬剤（エキセンジン - 4、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤）、ならびに、グレリン活性を低下させる薬剤、同様にまた、アミリンアナログ（プラムリンチド）が含まれる

10

20

30

40

50

) ; 安静時代謝速度を増大させ得る薬剤 (選択的 β -3 刺激剤 / アゴニスト、脱共役タンパク質ホモログおよび甲状腺受容体アゴニスト) ; 他のより多様な薬剤 (これには、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、フィトスタノール (phytostanol) アナログ、機能性オイル、P57、アミラーゼ阻害剤、成長ホルモンフラグメント、硫酸デヒドロエピアンドロステロンの合成アナログ、脂肪細胞の11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型活性のアンタゴニスト、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト、脂肪酸合成の阻害剤 (セルレニンおよびC75)、カルボキシペプチダーゼ阻害剤、インダノン / インダノール系化合物、アミノステロール類 (トロズスクエミン (trodusquemine) / トロズラミン (trodulamine))、および、他の胃腸リパーゼ阻害剤 (ATL962) が含まれる) ; アンフェタミン類 (例えば、デキストロアンフェタミンなど) ; 他の交感神経作用性のアドレナリン作用剤 (これには、フェンテルミン、ベンズフェタミン、フェンジメトラジン、マジンドールおよびジエチルプロピオンが含まれる) とともに使用することができ、あるいは、下記から選択される1つまたは複数の薬剤とともに使用することができる : エコピパム (ecopipam) ; オキシントモジュリン (OM) ; グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) の阻害剤 ; ガストリン放出ペプチド ; ニューロメジンB ; エンテロスタチン ; アンフェブタモン (amfebutamone)、SR-58611 ; CP-045598 ; AOD-0604 ; QC-BT16 ; rGLP-1 ; 1426 (HMR-1426) ; N-5984 ; ISIS-113715 ; ソラベグロン (solabegron) ; SR-147778 ; Org-34517 ; メラノタン (melanotan) - II ; セチリスタット ; c-2735 ; c-5093 ; c-2624 ; APD-356 ; ラダファキシン (radafaxine) ; フルアステロン (fluasterone) ; GP-389255 ; 856464 ; S-2367 ; AVE-1625 ; T-71 ; オレオイル - エストロン (oleoyl-estrone) ; ペプチドYY [3 - 36] (鼻腔内用) ; アンドロゲン受容体アゴニスト ; PYY3-36 ; DOV-102677 ; タガトース ; SLV-319 ; 1954 (Aventis Pharma AG) ; オキシントモジュリン、Thiakis ; プロモクリプチン、PLIVA ; 糖尿病 / 高脂血症療法、Yissum ; CKD-502 ; 甲状腺受容体ベータアゴニスト ; ベータ-3アドレナリン受容体アゴニスト ; CDK-Aアゴニスト ; ガラニンアンタゴニスト ; ドパミンD1 D2アゴニスト ; メラノコルチン調節剤 ; ペロンガミン (verongamine) ; ニューロペプチドYアンタゴニスト ; メラニン凝集ホルモン受容体アンタゴニスト ; 二重PPARアルファ / ガンマアゴニスト ; CGEN-P-4 ; キナーゼ阻害剤 ; ヒトMCH受容体アンタゴニスト ; GHS-Rアンタゴニスト ; グレリン受容体アゴニスト ; DG70阻害剤 ; コチニン ; CRF-BP阻害剤 ; ウロコルチンアゴニスト ; UCL-2000 ; インペンタミン (impentamine) ; β -3アドレナリン作動性受容体 ; ペンタペプチドMC4アゴニスト ; トロズスケミン (trodusquemine) ; GT-2016 ; C-75 ; CPOP ; MCH-1受容体アンタゴニスト ; RED-103004 ; アミノステロール類 ; オレキシン-1アンタゴニスト ; ニューロペプチドY5受容体アンタゴニスト ; DRF-4158 ; PT-15 ; PTPアーセ阻害剤 ; A37215 ; SA-0204 ; 糖脂質代謝産物 ; MC-4アゴニスト ; プロズレスタン (produlesttan) ; PTP-1B阻害剤 ; GT-2394 ; ニューロペプチドY5アンタゴニスト ; メラノコルチン受容体調節剤 ; MLN-4760 ; PPARガンマ / デルタ二重アゴニスト ; NPY5RA-972 ; 5-HT2C受容体アゴニスト ; ニューロペプチドY5受容体アンタゴニスト (フェニルウレアアナログ) ; AGRP / MC4アンタゴニスト ; ニューロペプチドY5受容体アンタゴニスト (ベンゾイミダゾール) ; グルココルチコイドアンタゴニスト ; MCHR1アンタゴニスト ; アセチルCoAカルボキシラーゼ阻害剤 ; R-1496 ; HOB1調節剤 ; NOX-B11 ; ペプチドYY3-36 (エリゲン (eligen)) ; 5-HT1調節剤 ; 膵臓リパーゼ阻害剤 ; GRC-1087 ; CB-1アンタゴニスト ; MCH-1アンタゴニスト ; LY-448100 ; ボンベシンBRS3アゴニスト ; グレリンアンタゴニスト ; MC4アンタゴニスト ; ステアロイルCoAデサ

10

20

30

40

50

チュラーゼ調節剤；PPAR汎アゴニスト；EP-01492；ホルモン感受性リパーゼ
 阻害剤；脂肪酸結合タンパク質4阻害剤；チオラクトン誘導体；タンパク質チロシンホス
 ファターゼIB阻害剤；MCH-1アンタゴニスト；P-64；PPARガンマリグンド
 ；メラニン凝集ホルモン受容体アンタゴニスト；チアゾール系胃運動促進剤（gastro
 prokinetic）；PA-452；T-226296；A-331440；免疫
 薬物ワクチン；糖尿病/肥満治療剤（Bioagency, Biofrontera D
 iscovery GmbH）；P-7（Genfit）；DT-011M；PTP1B
 阻害剤；抗糖尿病性ペプチドコンジュゲート；KATPアゴニスト；肥満治療剤（Lex
 icon）；5-HT2アゴニスト；MCH-1受容体アンタゴニスト；GMAD-1/
 GMAD-2；STG-a-MD；血管形成阻害剤；Gタンパク質共役受容体アゴニスト
 ；ニコチン様治療剤（ChemGenex）；抗肥満剤（Abbott）；メラニン凝集
 ホルモン；GW-594884A；MC-4Rアゴニスト；ヒスタミンH3アンタゴニスト
 ；オーファンGPCR調節剤；MITO-3108；NLC-002；HE-2300
 ；IGF/BBP-2-13；5-HT2CAゴニスト；ML-22952；ニューロペ
 プチドY受容体アンタゴニスト；AZ-40140；抗肥満療法（Nissin Fl
 our）；GNTI；メラノコルチン受容体調節剤；アルファ-アミラーゼ阻害剤；ベ
 ータ-3アドレナリン受容体アゴニスト；ob遺伝子産物（Eli Lilly & Co.）
 ；SWR-0342-SA；SWR-0335；SP-18904；経口インスリン模倣
 剤；肥満治療剤（7TM Pharma）；ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナ
 ーゼ（HSD）阻害剤；QRX-431；E-6776；RI-450；メラノコルチン
 -4アンタゴニスト；メラノコルチン4受容体アゴニスト；肥満治療剤（CuraGen
 ）；レプチン模倣体；A-74498；第二世代レプチン；NBI-103；CL-31
 4698；CP-114271；ベータ-3アドレナリン受容体アゴニスト；NMI-8
 739；UCL-1283；BMS-192548；CP-94253；PD-1601
 70；ニコチンアゴニスト；LG-100754；SB-226552；LY-3551
 24；CKD-711；L-751250；PPAR阻害剤；Gタンパク質治療剤；肥満
 療法（Amylin Pharmaceuticals Inc.）；BW-1229；
 モノクローナル抗体（Obesity/CAT）；L-742791；（S）-シブトラミ
 ン；MBU-23；YM-268；BTS-78050；tubby様タンパク質遺伝子
 ；ゲノミクス（摂食障害；Allelix/Lilly）；MS-706；GI-264
 879A；GW-409890；FR-79620アナログ；肥満療法（Hybrige
 nics SA）；ICI-198157；ESP-A；5-HT2CAゴニスト；PD
 -170292；AIT-202；LG-100641；GI-181771；抗肥満治
 療剤（Genzyme）；レプチン調節剤；GHRH模倣体；肥満療法（Yamanou
 chi Pharmaceutical Co. Ltd.）；SB-251023；CP
 -331684；BIBO-3304；コレステレン-3-オン類；LY-362884；
 BRL-48962；PY-1アンタゴニスト；A-71378；.RTM.-ジデスメ
 チルシブトラミン（didesmethy lsibutramine）；肥満治療剤（B
 ristol-Myers Squibb Co.）；肥満治療剤（Ligand Ph
 armaceuticals Inc.）；LY-226936；NPYアンタゴニスト
 ；CCK-Aアゴニスト；FPL-14294；PD-145942；ZA-7114；
 CL-316243；SR-58878；R-1065；BDBP-3226；HP-2
 28；タリベグロン（talibegron）；FR-165914；AZM-008；
 AZM-016；AZM-120；AZM-090；AZM-131；AZM-132；
 AZM-134；AZM-127；AZM-083；AZM-115；AZM-140；
 ボメロフェリン（vomeropherin）；BMS-187257；D-3800；
 遺伝子発見（Axyx/Glaxo）；BRL-26830A；SX-013；ERR調
 節剤；アジプシン；AC-253；A-71623；A-68552；BMS-2102
 85；TAK-677；MPV-1743；肥満治療剤（Modex）；GI-2485
 73；エクソピパム（exopipam）；SSR-125180；肥満治療剤（Mel

10

20

30

40

50

acure Therapeutics AB); BRL - 35135; SR - 146131; P - 57; CGP - 71583A; RF - 1051; BMS - 196085; マニファキシ (manifaxine); DMNJ (Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology); BVT - 5182; LY - 255582; SNX - 024; ガラニンアンタゴニスト; ニューロキニン - 3アンタゴニスト; デクスフェンフルラミン; マジンドール; ジエチルプロピオン; フェンジメトラジン; ベンズフェタミン; アンフェブタモン; セルトラリン; AOD - 9604; ATL - 062; BVT - 933; GT389 - 255; SLV319; HE - 2500; PEG - アクソキン (axokine); L - 796568; および ABT - 239; リモナバン、シブトラミン、オルリスタット、PYY またはそのアナログ、CB - 1アンタゴニスト、レプチン、フェンテルミンおよびエキセンジンアナログ; GPR119アンタゴニスト (例えば、アナンダミド; AR - 231, 453; MBX - 2982; オレオイルエタノールアミド; PSN - 365, 963; PSN - 632, 408; パルミトイルエタノールアミド); GPR120アゴニスト; GPR40アゴニスト; および SGLT2 阻害剤。

10

加えて、本明細書中に提供されるような脂肪酸または塩または誘導体は、下記から選択される1つまたは複数の薬剤との組合せで使用することができる: Altoprev (ロバスタチン)、Crestor (ロスバスタチン)、Lescol (フルバスタチン)、Lipitor (アトルバスタチン)、Livalo (ピタバスタチン)、Pravachol (プラバスタチン)、Zocor (シンバスタチン)、抗血小板薬、ベータ遮断剤、ACE 阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、利尿剤、抗凝固剤、アスピリン、胆汁酸捕捉剤、エゼチミブ、フィブラート系薬剤、糖タンパク質 I1b / IIIa 受容体阻害剤、ナイアシン (ニコチン酸)、ニトラート系薬剤、血小板阻害剤、血栓溶解剤、リシノプリル (経口用)、アテノロール (経口用)、Bystolic (経口用)、Diovan (経口用)、ヒドロクロロチアジド (経口用)、メトプロロールコハク酸塩 (経口用)、アムロジピン (経口用)、Norvasc (経口用)、Toprol XL (経口用)、Benicar (経口用)、メトプロロール酒石酸塩 (経口用)、ロサルタン (経口用)、リシノプリル - ヒドロクロロチアジド (経口用)、クロニジン HCl (経口用)、Diovan HCT (経口用)、Cozaar (経口用)、プロプラノロール (経口用)、スピロラクトン (経口用)、Azor (経口用)、カルベジロール (経口用)、Coreg (経口用)、Benicar HCT (経口用)、Exforge (経口用)、Avalide (経口用)、Lotrel (経口用)、ベラパミル (経口用)、フロセミド (経口用)、Lasix (経口用)、Hyzaar (経口用)、Tekturna (経口用)、エナラプリルマレイン酸塩 (経口用)、Micardis (経口用)、ロサルタン - ヒドロクロロチアジド (経口用)、ラミプリル (経口用)、Lopressor (経口用)、Altace (経口用)、Micardis HCT (経口用)、Avalide (経口用)、ジルチアゼム (経口用)、トリアムテレン - ヒドロクロロチアジド (経口用)、ラベタロール (経口用)、テラゾシン (経口用)、アムロジピン - ベナゼプリル (経口用)、ヒドララジン (経口用)、Atacand (経口用)、ベナゼプリル (経口用)、Tribenzor (経口用)、トリアムテレン (経口用)、ドキサゾシン (経口用)、ニフェジピン (経口用)、Ziac (経口用)、Aldactone (経口用)、Maxzide (経口用)、Cartia XT (経口用)、プラゾシン (経口用)、Cardizem CD (経口用)、Zestril (経口用)、Dyazide (経口用)、ピソプロロールフマル酸塩 (経口用)、Tenex (経口用)、Tenormin (経口用)、Coreg CR (経口用)、Prinivil (経口用)、バルサルタン (経口用)、アテノロール - クロルタリドン (経口用)、Edarbyclor (経口用)、ベナゼプリル - ヒドロクロロチアジド (経口用)、硫酸第一鉄 (経口用)、Ferlecit (静注用)、Feraheme (静注用)、Feosol (経口用)、Infed (注射用)、Integra (経口用)、Ferrex 150 Forte (経口用)、Tandem Dual Action (経口用)、Ferrex 150 (経口用)、グルコ

20

30

40

50

ン酸第一鉄（経口用）、Corvite 150（経口用）、Integra F（経口用）、NovaFerrum（経口用）、鉄（硫酸第一鉄）（経口用）、Vitron-C（経口用）、葉酸、コルチコステロイド類、リツキシマブ、IVIg、プレドニゾン、メチルプレドニゾン（経口用）、Kenalog（注射用）、Medrol（Pak）（経口用）、Medrol（経口用）、デキサメタゾン（経口用）、Depo-Medrol（注射用）、プレドニゾン（経口用）、DexPak 13 Day（経口用）、Solu-Medrol（静注用）、ヒドロコルチゾン（経口用）、Cortef（経口用）、Deltasone（経口用）、トリアムシノロンアセトニド（注射用）、コルチゾン（経口用）、コリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネペジル（Aricept）、リバスチグミン（Exelon）およびガランタミン（Razadyne）など）、メマンチン、Aricept、Namenda、Namenda XR、Razadyne ER、Alpha E、ビタミンE、Hydergine、Namzaric、ドパミンアゴニスト（例えば、プラミペキソール（Mirapex）、ロピニロール（Requip）、ロチゴチン（Neupro（パッチ用））およびアポモルフィン（Apokyn）など）、抗コリン剤（例えば、ベンズトロピン（Cogentin）およびトリヘキシフェニジルなど）、MAO-B阻害剤（例えば、（Eldepryl、Zelapar））およびラサギリン（Azilect）など）、COMT阻害剤（例えば、エンタカボン（Comtan）、カルビドパノレボドパ（Sinemet（登録商標））など）、アマンタジン、テトラベナジン（Xenazine）、ハロペリドール（Haldol）、クロルプロマジン、リスペリドン（Risperdal）、クエチアピン（Seroquel）、オランザピン（Zyprexa）、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、フルフェナム酸、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジンピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、シンノキシカム（cinnoxicam）、スドキシカム（sudoxicam）およびテノキシカム。

10

20

【0128】

加えて、本明細書中に開示される脂肪酸の化合物は、他の医薬品（例えば、アンドロゲンホルモン（例えば、エリスロポエチンなど）、葉酸、ビタミンB12、ビタミンC、コハク酸、ナイアシン、ピリドキシン、リボフラビン、ピオチン、チアミン、ギ酸カルシウム、Aminoxin、Anadrol-50、Chromagen Forte、Epoetin alfa、Epogen、FeC Tab Plus、FeRiva、FeRivaFA、Ferocon、Ferotrin、Ferralet 90、Ferrorex 28、Ferrogels Forte、FolliTab 500、Fumatonic、Hematogen Forte、Hemetab、Integra Plus、Irospan 42/6、Lenalidomide、Maxaron Forte、Myferon 150 Forte、MyKidz Iron、NovaFerrum、Oxymetholone、Procrit、Proferrin-Forte、Pyridoxine、Repliva 21/7、RevlimidおよびTriconなど）の投与が可能であるように、鉄デキストラン、鉄スマラート、多糖類鉄、フマル酸鉄、カルボニル鉄、アスパルトグリシン酸第一鉄、ヘム鉄ポリペプチド（これはときには指示され得ることがある）、ビスグリシン酸第一鉄から選択される1つまたは複数の薬剤との組合せで使用することができる。

30

40

【0129】

〔投薬〕

当業者には容易に明らかであろうように、投与されるべき有用なインビボ投薬量、および、具体的な投与様式は、年齢、体重、状態の重篤度、および、処置される哺乳動物種、用いられる様々な化合物の具体的な形態、ならびに、これらの化合物が用いられる具体的な使用法に依存して変化するであろう。効果的な投薬量レベルの決定、すなわち、所望され

50

る結果を達成するために必要な投薬量レベルの決定が、通常の方法を使用して、例えば、インビボ研究を使用して当業者によって達成され得る。例えば、“Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers” (米国食品医薬品局、2005年7月)が参照される場合がある。

【0130】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される方法は、治療効果的な量の本明細書中に提供される組成物を投与することを含む場合がある。いくつかの実施形態において、治療効果的な量が、炎症を含む本明細書中に示される状態のマーカの調節を参照することによって決定される場合がある。いくつかの実施形態において、治療効果的な量が、本明細書中に示される状態の症状の調節を参照することによって決定される場合がある。さらに他の実施形態においては、炎症を含む本明細書中に示される状態の処置のための様々な指針(これらに限定されない)を含めて、本明細書中に記載される状態のための様々な確立された指針が参照される場合がある。

10

【0131】

投薬量は、所望される効果および治療的徴候(例えば、マーカー値など)に依存して広範囲に変化する場合がある。代替において、投薬量が、当業者によって理解されるように、患者の表面積または体重に基づく場合があり、また、患者の表面積または体重に基づいて計算される場合がある。正確な投薬量は事例毎に決定されるであろうし、または、場合により、情報に基づく被験体の裁量に委ねられるであろう。成人患者のための毎日の投薬計画では、例えば、脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など)またはその塩もしくは誘導体の経口用量、あるいは、複数の脂肪酸またはその塩もしくは誘導体の混合物の経口用量が、約0.01mg~約10000mg、約1mg~約5000mg、約5mg~約2000mg、約10mg~約1000mg、または約50mg~約500mgである場合がある。単回用量は、脂肪酸またはその塩もしくは誘導体を、約0.01mg、約0.1mg、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約2000mg、約5000mgまたはそれ以上を含む場合がある。投薬量は被験体の体重に従って調節される場合があり、例えば、投薬量は、約0.001mg/kg、約0.01mg/kg、約0.1mg/kg、約0.5mg/kg、約1mg/kg、約2mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約6mg/kg、約7mg/kg、約8mg/kg、約9mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kgまたはそれ以上である場合がある。投薬は、個々の被験体について適切であるように、単回投薬、あるいは、1日または複数の日の過程において与えられる2回またはそれ以上の連続である場合がある。いくつかの実施形態において、化合物は、連続治療の期間にわたって、例えば、約1週間またはそれ以上(例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはそれ以上)にわたって、数週間にわたって、約1ヶ月またはそれ以上(例えば、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月またはそれ以上)にわたって、約1年またはそれ以上にわたって、あるいは複数年にわたって投与されるであろう。いくつかの実施形態において、脂肪酸(例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など)またはその塩もしくは誘導体は、1日あたり1回で、1日あたり2回で、1日あたり3回で、またはそれ以上で投与または摂取することができる。

20

30

40

【0132】

当業者によって理解されるであろうように、ある特定の状況では、本明細書中に開示される化合物を、被験体を効果的に処置するために、上述の好ましい投薬量範囲を超える量で投与することが必要である場合がある。

【0133】

50

所定のスケジュールでの投与のために設定される単位投薬形態物もまた提供される（例えば、所定量の組成物を含む個別包装物）。1日あたり1回～3回での投与のために設定される単位投薬形態物が好ましい；しかしながら、ある特定の実施形態においては、単位投薬形態物を、1日あたり3回を超える投与のために、または1日あたり1回よりも少ない投与のために設定することが望ましい場合がある。

【0134】

投薬量および投薬間隔が、所定のパラメーター、指標またはマーカー値、あるいは最小有効濃度（MEC）を維持するために十分である活性部分の血漿中レベルを提供するために個々の被験体に合わせて調節される場合がある。所望の結果を達成するために必要である投薬量は、個体の特徴および投与経路に依存するであろう。しかしながら、様々なアッセイが、例えば、HPLCアッセイまたはバイオアッセイが、血清中の濃度を求めるために使用される場合がある。

10

【0135】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供される化合物および方法は、例えば、米国特許第7,651,845号、米国特許第8,251,904号、米国特許第8,251,904号、米国特許第4,985,015号、米国特許第8,827,957号、米国特許第4,252,159号、米国特許第5,318,521号、米国特許第4,718,430号、米国特許出願公開第2011/0190702号、ドイツ国特許DE2615061において提供されるようなデバイス、およびそのようなデバイスを使用する方法と併せて、また、例えば、米国特許出願公開第2012/0072236号において提供されるような診断デバイスと併せて使用される場合がある。

20

【0136】

[診断およびモニタリング]

本明細書中には、炎症を含む本明細書中に示される様々な状態の診断およびモニタリングのための方法が提供される。

【0137】

いくつかの実施形態において、診断方法またはモニタリング方法は、体液における脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）の割合を測定する工程を含む場合がある。いくつかの実施形態において、診断方法またはモニタリング方法は、炎症を含めて本明細書中に示される状態のマーカーを被験体において測定する工程を含む場合がある。いくつかの実施形態において、診断方法またはモニタリング方法は、慢性疾患の貧血のマーカーを測定する工程を含む場合がある。いくつかの実施形態において、1つのマーカーと別のマーカーとの相関関係が有益であると判明する場合がある。いくつかの実施形態において、炎症または関連症状が、赤血球沈降速度の閾値レベルを参照することによって、例えば、あるいは血清中の奇数鎖脂肪酸または血清中の超長偶数鎖脂肪酸の閾値レベルを参照することによって診断される場合がある。いくつかの実施形態において、炎症を含めて本明細書中に示される状態が、当該状態のマーカーの閾値レベルを参照することによって、例えば、血清中の奇数鎖脂肪酸割合、奇数鎖脂肪酸の血清中濃度、血清中の総奇数鎖脂肪酸、血清中の超長偶数鎖脂肪酸、血清中の総超長偶数鎖脂肪酸、または、2つの血清脂肪酸の間における比率の閾値レベルを参照することによって診断される場合がある。例えば、閾値が、炎症を含めて本明細書中に示される状態の症状またはマーカーを参照することによって決定される場合がある。例えば、状態はメタボリックシンドロームであり得る。

30

40

【0138】

被験体における脂肪酸（例えば、奇数鎖脂肪酸または超長偶数鎖脂肪酸など）の割合、または、炎症を含めて本明細書中に示される状態のマーカーは、どのような手段によってもモニターされる場合がある。分析用のサンプルは、被験体のどのような体液または組織からであっても由来する場合があり、例えば、血清、血漿、赤血球膜、尿および便に由来する場合がある。

【実施例】

50

【0139】

実施例1

海軍海洋哺乳類プログラム(MMP)におけるイルカは、メタボリックシンドロームおよび鉄代謝異常疾患を含めて様々な慢性疾患および老化の様々な疾患に関する十分に研究されたイルカ集団であり、この集団は、とりわけ年齢とともに炎症を生じさせやすい(Venn-Watson S、Smith CR、Gomez F、Jensen ED(2011)、Physiology of aging among healthy, older bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*): comparisons with aging humans、J Comp Phys B、181:667~680を参照のこと)。MMPイルカは、サラソ
 10
 タ湾イルカに暮らす野生イルカと比較して、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性および鉄貯蔵疾患に対する感受性がより大きい(Venn-Watson他(2016)、Increased dietary intake of saturated fatty acid heptadecanoic acid (C17:0) associated with decreasing ferritin and alleviated metabolic syndrome in dolphins、PLOS ONE、10(7):e0132117を参照のこと)。MMPイルカはまた、サラソ
 20
 タ湾のイルカと比較して、総血清奇数鎖飽和脂肪酸レベルがより低く、かつ、超長偶数鎖飽和脂肪酸レベルがより低い(表1)。MMPイルカにおける炎症についての提案された危険因子には、高齢、慢性疾患および餌が含まれ得る。餌魚における違い(および特定の種類の魚に伴うある種の脂肪酸における違い)が炎症の危険性の原因であり得ると仮定することができる。

【0140】

この研究では、炎症に対する影響が、脂肪酸プロファイルを20頭のMMPイルカ(「A群イルカ」)において餌により変更することによって調べられた。これらのイルカはサン
 ディエゴ湾内の網囲いの中で暮らした。これら20頭のA群イルカの餌を、同じキロカロリーを維持しながら、75%のカラフトシシャモ(それに加えて、イカ、ニシンまたはサバの25%混合物)の基準餌から、25%のカラフトシシャモと、50%のボラと、イカ、ニシンまたはサバからの25%の混合物とからなる餌に変更した。血液採取日において、A群イルカには、それらの1日の餌の1/3がそれらの日常的な一晩の断食の後の午前
 30
 中、および、食後2時間において水中で与えられ、訓練された血液サンプルが採血された(典型的には午前10:00頃)。さらに10頭のMMPイルカ(「B群イルカ」)が、研究期間全体を通して基準となるカラフトシシャモ餌で維持された。これら2つの群を比較したとき、年齢、性別または体重における違いはなかった(表2)。

【0141】

カラフトシシャモ、すなわち、MMPイルカに与えられる主たる基準魚種は、C17:0が検出できなかった(0.007g/100g未満)。ボラ、すなわち、変更餌において与えられる主たる魚種は、67mg/100gのC17:0を有した。他の魚については、C17:0が下記のように測定された:ニシン=19mg/100g、および、サバ=22mg/100g。イカではC17:0が検出できなかった(Venn-Watson他(2016)、Increased dietary intake of saturated fatty acid heptadecanoic acid (C17:0) associated with decreasing ferritin and alleviated metabolic syndrome in dolphins、PLOS ONE、10(7):e0132117もまた参照のこと)。
 40

【0142】

イルカの基準餌および変更餌の1日あたりの脂肪酸摂取量の比較が、奇数鎖飽和脂肪酸C17:0の摂取量が300mgの1日平均から1,100mgに増大したこと(およそ4倍の増大)、および、奇数鎖飽和脂肪酸C15:0の摂取量が1,300mgの1日平均から4,500mgに増大したこと(およそ3倍の増大)が明らかにされたことを含め
 50

て示される(表3)。超長偶数鎖飽和脂肪酸C24:0が0mgの1日平均摂取から300mgに増大した。159kgの研究イルカのおおよその平均体重を仮定すると、変更餌により、28mg/kg体重でのC15:0のおおよその1日経口用量が与えられた。C17:0の変更後のおおよその1日経口用量が7mg/kg体重であった。C24:0の変更後のおおよその1日経口用量が1.9mg/kg体重であった。変更餌および基準餌を比較したとき、総脂肪摂取量、C18:0またはC22:0における変化はなかった。偶数鎖脂肪酸(C14:0、C16:0およびC20:0)の1日摂取量、同様にまた、総オメガ3脂肪、総多価不飽和脂肪および総飽和脂肪の1日摂取量が、変更餌では減少した。

【0143】

食後2時間でのサンプルをA群イルカおよびB群イルカからベースライン(0ヶ月目)において、また、変更餌に切り替えた後での3つの時点で、すなわち、1ヶ月目、3ヶ月目および6ヶ月目において採取した。イルカを血清脂肪酸濃度(全体および様々な形態)および炎症の指標(赤血球沈降速度およびアルカリホスファターゼを含む)について評価した。

【0144】

血清脂肪酸濃度(奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸を含む)、同様にまた、赤血球沈降速度およびアルカリホスファターゼにおける変化を、1ヶ月目、3ヶ月目および6ヶ月目の期間中の研究イルカにおいて比較し、また、反復測定によるANOVAを使用して0ヶ月目に対して比較した。A群イルカおよびB群イルカについて貧血のマーカーについての結果が表4に示される。赤血球沈降速度がA群イルカでは1ヶ月目までに、また、6ヶ月目まで通して低下した。アルカリホスファターゼがA群イルカでは3ヶ月目までに、また、6ヶ月目まで通して低下した。これらの変化がB群イルカには存在しなかった。赤血球沈降速度が高い個々のA群イルカは、変更餌を摂っている間に、炎症が消散しつつあったことが、図1A~図1Bにおいて明らかである。

【0145】

50%のボラを加える変更餌が20頭のA群イルカに6ヶ月間にわたって与えられたとき(これにより、C17:0の1日あたりの平均食餌摂取量を300mgから1100mgに増大させ、C15:0の1日あたりの平均摂取量を1,300mgから4,500mgに増大させたとき)、血清中の総奇数鎖飽和脂肪酸濃度が、0ヶ月目と比較して1ヶ月目までに増大し、増大した血清中濃度が6ヶ月の期間中を通して維持された(表5)。具体的には、1カ月目において、血清中の総C15:0濃度が $94 \pm 33 \mu\text{M}$ に増大し、血清中の総C17:0濃度が $82 \pm 21 \mu\text{M}$ に増大した。加えて、多数の奇数鎖飽和脂肪酸形態の増大した濃度が、0ヶ月目と比較して、変更餌の期間中を通してA群イルカの間で認められ、これには、上昇したC15:0中性脂肪酸およびC17:0中性脂肪酸(例えば、トリアシルグリセリド)ならびに上昇したC15:0リン脂質およびC17:0リン脂質(例えば、ホスファチジルコリンおよびリゾホスファチジルコリン)が含まれた(表6)。奇数鎖飽和脂肪酸の様々な形態におけるこれらの変化はB群対照イルカでは存在しなかった。したがって、28mg/kg体重でのC15:0または7mg/kg体重でのC17:0のおおよその連日経口服用が、これらのそれぞれの奇数鎖飽和脂肪酸における

【0146】

50%のボラを加える変更餌が20頭のA群イルカに6ヶ月間にわたって与えられたとき、C26:0(超長偶数鎖飽和脂肪酸)の総血清中濃度が、0ヶ月目と比較して1ヶ月目までに増大し、増大した血清中濃度が6ヶ月の期間中を通して維持された(表5)。加えて、多数のさらなる超長偶数鎖飽和脂肪酸形態の増大した濃度が、0ヶ月目と比較して、変更餌の期間中を通してA群イルカの間で認められ、これには、上昇した血清中の22:0セラミド濃度および22:0ヘキソシルセラミド濃度、ならびに、上昇したC24:0セラミド濃度、C24:0ジヒドロセラミド濃度およびC24:0ヘキソシルセラミド濃度が含まれた(表6)。超長偶数鎖飽和脂肪酸の様々な形態におけるこれらの変化がB

10

20

30

40

50

群対照イルカには存在しなかった。偶数鎖飽和脂肪酸（C 16 : 0 および C 18 : 0）は、変更餌を摂っている間は A 群イルカの間では変化も、低下もどちらも生じなかった。したがって、1.9 mg / kg 体重での C 24 : 0 のおおよその連日経口服用が、超長偶数鎖飽和脂肪酸における上昇した濃度を達成するために使用される場合がある。

【 0 1 4 7 】

変更餌での A 群イルカにおける奇数鎖飽和脂肪酸の増大した血清中濃度は、低下した赤血球沈降速度の独立した線形の予測因子であった（表 7）。具体的には、C 15 : 0 コレステロールエステルおよび C 17 : 0 ホスファチジルコリンの増大した血清中濃度により、より低い赤血球沈降速度が独立して予測された。図 2 A ~ 図 2 B は、より低い赤血球沈降速度に関してこれらの奇数鎖飽和脂肪酸形態の上昇したレベルとの間での直接の関連を明らかにしている。これらの図は閾値効果もまた明らかにする；すなわち、60 uM を超える血清中のコレステロールエステル C 15 : 0 濃度、または、30 uM を超える血清中のホスファチジルコリン C 17 : 0 濃度を達成することにより、15 mm / hr 未満の赤血球沈降速度がもたらされた。したがって、奇数鎖飽和脂肪酸の血清中濃度を、奇数鎖飽和脂肪酸の増大した連日経口摂取を介して増大させることにより、炎症を改善することができる。図 2 A ~ 図 2 B に示されるように、60 uM を超える血清中のコレステロールエステル C 15 : 0 濃度、または、30 uM を超える血清中のホスファチジルコリン C 17 : 0 濃度の提案された治療的閾値を使用することにより、より低い赤血球沈降速度もまた維持される場合がある。

10

【 0 1 4 8 】

変更餌での A 群イルカにおける超長偶数鎖飽和脂肪酸の増大した血清中濃度は、改善された赤血球指標（すなわち、貧血）の独立した線形の予測因子であった（表 7）。具体的には、C 20 : 0 および C 22 : 0 のヘキソシルセラミド形態の増大した濃度により、より低い赤血球沈降速度が独立して予測された。図 3 A ~ 図 3 B は、赤血球沈降速度が低下することとこれらの超長偶数鎖飽和脂肪酸形態のレベルの上昇との間の線形関連を明らかにしている。これらの図は閾値効果もまた明らかにする；すなわち、0.20 uM を超える血清中のヘキソシルセラミド C 20 : 0 濃度、または、0.11 uM を超える血清中のヘキソシルセラミド C 22 : 0 濃度を達成することにより、15 mm / hr 未満の赤血球沈降速度がもたらされた。したがって、超長偶数鎖飽和脂肪酸の血清中濃度を上昇させることにより、赤血球指標を改善することができ、かつ、貧血を緩和することができる。図 3 A ~ 図 3 B に示されるように、0.20 uM を超える血清中のヘキソシルセラミド C 20 : 0 濃度、または、0.11 uM を超える血清中のヘキソシルセラミド C 22 : 0 濃度の提案された治療的閾値を使用することにより、より低い赤血球沈降速度もまた維持される場合がある。

20

30

【 0 1 4 9 】

貧血を改善することの独立した予測因子である奇数鎖飽和脂肪酸の増大した血清中濃度は、貧血を改善することの独立した予測因子である超長偶数鎖飽和脂肪酸の増大した血清中濃度と相関した。図 4 A ~ 図 4 D において明らかにされるように、C 15 : 0 のコレステロールエステル形態の増大する血清中濃度は、C 22 : 0 および C 24 : 0 のヘキソシルセラミド形態の増大する血清中濃度との正の関連を有した。C 17 : 0 のホスファチジルコリン形態の増大する血清中濃度は、C 22 : 0 および C 24 : 0 のヘキソシルセラミド形態の増大する血清中濃度との正の関連を有した。したがって、奇数鎖飽和脂肪酸の連日経口摂取の結果としての様々な奇数鎖飽和脂肪酸形態の増大した血清中濃度にはまた、目標とする様々な超長偶数鎖飽和脂肪酸形態の血清中濃度における増大が伴う。

40

【 0 1 5 0 】

図 5 には、下記のことを含めて、上記イルカ研究からの結果がまとめられる：1) 奇数鎖飽和脂肪酸の増大した経口摂取は総奇数鎖飽和脂肪酸および様々な奇数鎖飽和脂肪酸形態の増大した血清中濃度をもたらし；2) 超長偶数鎖飽和脂肪酸の増大した経口摂取は様々な超長偶数鎖飽和脂肪酸形態の増大した血清中濃度をもたらし；3) 増大した奇数鎖飽和脂肪酸経口摂取に起因する奇数鎖飽和脂肪酸の増大した血清中濃度には、様々な超長偶

50

数鎖飽和脂肪酸形態の増大した血清中濃度が伴う；および4) 奇数鎖飽和脂肪酸または超長偶数鎖飽和脂肪酸の増大した血清中濃度により、赤血球沈降速度における直線的な低下および緩和された炎症が独立して予測される。

【0151】

[サンプルの採取および輸送]

血液を、(血清脂肪酸プロフィルのための) BD Vacutainer 血清分離器チューブに、または、EDTA (K₃) を含有する真空チューブに採取した。血清分離器チューブを採取の30分~60分のうちに3000rpmで10分間遠心分離し、輸送までの処理期間中、冷却した。血清を凍結用バイアルに移し、参照研究所への終夜宅配便によるドライアイスでの輸送まで-80 で貯蔵した。

10

【0152】

[サンプル分析]

総血清脂肪酸プロフィルが、Kennedy Krieger Institute における Genetics Laboratories によって行われた。脂肪酸を、以前に記載されたように AT-Silar-100 カラム (Grace, Columbia, Maryland 21044) を使用するペンタフルオロベンジルプロミド脂肪酸誘導体のキャピラリーガスクロマトグラフィー/質量分析法によって分析した。それぞれのランは、データが公表される前に臨床研究室品質管理に合格することが要求された。CV% が典型的には10%未満であった。血清中のパーセント脂肪酸を、研究イルカ間の血清における潜在的変動性を低下させることを助けるためのより堅固な指標として使用した。

20

【0153】

様々な脂肪酸クラスを含めて、血清脂肪酸濃度の決定が、複合リピドミクスを使用して、Metabolon, Inc. (Durham, North Carolina) によって行われた。脂質を、内部標準物の存在下、ジクロロメタンおよびメタノールを改変された Bligh-Dyer 抽出において使用してサンプルから抽出し、下側の有機相を分析のために使用した。抽出物を窒素下で濃縮し、10mMの酢酸アンモニウムを含有する0.25mLのジクロロメタン:メタノール(50:50)において再構成した。抽出物を注入-MS分析のためのバイアルに入れ、MS分析を、正モードおよび負モードの両方のエレクトロスプレーを使用する、SeleXIONを備えたSciex 5500 QTRAPで行った。それぞれのサンプルについて、2回の分析を、それぞれの分析においてモニターされる脂質クラスのために最適化されるIMS-MS条件を用いて行った。5500 QTRAPを、最大で14の脂質クラスからの1,100超の脂質についての推移をモニターするためにMRMモードで稼働させた。個々の脂質種を、既知濃度の指定された内部標準についてのシグナル強度に対する標的化合物についてのシグナル強度の比率に基づいて定量化した。脂質クラスの濃度をクラス内のすべての分子種の和から計算し、脂肪酸組成を、それぞれのクラスの中における個々の脂肪酸の割合を計算することによって求めた。

30

【0154】

魚の脂肪酸プロフィルが、Covance Laboratories (Madison, Wisconsin 53703) によって行われた。下記の魚種のそれぞれが水と混合され、均一性のためにホモジネートされた：カナダ産およびアイスランド産のカラフトシシャモ (*Mallotus villosus*)、ニシン (*Clupea harengus*)、サバ (*Scomber japonicus*)、イカ (*Loligo opalescens*) およびボラ (*striped mullet*) (*Mugil cephalus*)。脂質を抽出し、0.5Nのメタノール性水酸化ナトリウムにより鹸化し、14%のBF₃-メタノールによりメチル化した。脂肪酸の得られたメチルエステルをヘプタンにより抽出した。内部標準物を脂質抽出の前に加えた。脂肪酸のメチルエステルを、定量化のための外部標準物を使用してガスクロマトグラフィーによって分析した。これらのデータを使用して、それぞれの研究イルカについてのそれぞれの脂肪酸の総1日摂取量を、それらの1) 研究前の基準餌、および、2) 研究中的変更餌 (A群) または基準餌

40

50

(B 群) について魚種によって摂食された餌の記録に基づいて計算した。

【 0 1 5 5 】

1 m l の E D T A を含む全血液から 6 0 分間の赤血球沈降速度を決定するために、市販されている血液沈降システム (W e s t e r n g r e n 法に関連している) を用いた。企業の研究所にて、Olympus AU600 (Olympus America 社、C e n t e r V a l l e y 、ペンシルベニア州) を用いた。

【 0 1 5 6 】

統計学的分析を、World Programming Systemソフトウェア (World Programming Ltd .、Hampshire、英国) を使用して行った。有意性を、0 . 0 5 以下の P 値として定義した。個々の脂肪酸の 1 日あたりの平均食餌摂取量を、ウィルコクソンの順位和検定を使用して A 群および B 群のイルカについて研究前の餌と研究中の餌との間で比較した。1 ヶ月目、3 ヶ月目および 6 ヶ月目から得られる赤血球指標値 (ヘマトクリット、血中血球容積、ヘモグロビンおよび赤血球数) および血清脂肪酸濃度 (全体および個々の種類) を、反復測定による A N O V A (混合モデル) を使用して A 群および B 群のイルカについて 0 ヶ月目と比較した。増大した血清中濃度を対照においてではなく、変更餌で有した脂肪酸を段階的回帰モデルに含め (例えば、C 1 7 : 0 全体、トリアシルグリセリド形態、ホスファチジルコリン形態、リゾホスファチジルコリン形態、ホスファチジルエタノールアミン形態およびリゾホスファチジルエタノールアミン形態を 1 つのモデルに含め)、どの形態が、ヘマトクリット、血中血球容積、ヘモグロビンまたは赤血球数の独立した予測因子であるかを求めた。その後、赤血球指標の独立した予測因子である脂肪酸を、単純な線形回帰を使用して、赤血球指標との直線関係について検証した。赤血球指標の独立した予測因子であり、かつ、(0 . 0 5 以下の P 値および 0 . 1 以上の R ² として定義される) これらの指標との正の直線関連を有する脂肪酸を、改善された炎症を独立して予測する脂肪酸として特徴づけた。

10

20

【 0 1 5 7 】

表 1 には、海軍海洋哺乳類プログラム (M M P) のイルカと、サラソタ湾の野生イルカとの間における、赤血球指標、血清中の総奇数鎖脂肪酸 (総脂肪酸の %) および血清中の総超長偶数鎖脂肪酸 (総脂肪酸の %) の比較が示される。

【 表 1 】

血液変数	MMPイルカ (n = 3 0)	サラソタ湾イルカ (n = 1 9)	P 値
血清脂肪酸 (%)			
奇数鎖飽和脂肪酸			
C 1 5 : 0	0 . 3 ± 0 . 1	1 . 1 ± 0 . 4	< 0 . 0 0 0 1
C 1 7 : 0	0 . 3 ± 0 . 1	1 . 3 ± 0 . 4	< 0 . 0 0 0 1
超長偶数鎖飽和脂肪酸			
C 2 0 : 0	0 . 9 ± 0 . 2	1 . 5 ± 0 . 3	< 0 . 0 0 0 1
C 2 2 : 0	0 . 2 ± 0 . 0 4	0 . 7 ± 0 . 2	< 0 . 0 0 0 1
C 2 4 : 0	0 . 1 ± 0 . 0	0 . 5 ± 0 . 1	< 0 . 0 0 0 1

30

40

【 0 1 5 8 】

表 2 には、変更後の魚餌に置かれる A 群イルカと、ベースライン餌で維持される B 群イルカとの間における人口統計学的比較が示される。

50

【表 2】

人口統計学	変更餌での A 群イルカ (n = 20)	ベースライン餌のまま ある B 群対照イルカ (n = 10)	P 値
平均年齢 (歳)	22 ± 14	26 ± 10	0.41
性別 (数およびメスの%)	9/20 (45%)	4/10 (40%)	0.79
体重 (ポンド)	389 ± 49	402 ± 45	0.33

【0159】

表 3 には、各群について、基準餌と、試験用餌との間における 1 日あたりの総栄養摂取量の比較が示される。

【表 3】

1 日あたりの栄養摂取量	事例イルカ		対照イルカ	
	基準餌 (試験前)	変更餌	ベースライン餌 (試験前)	ベースライン餌 (試験期間中)
総カロリー	8,923 ± 2,411	9,139 ± 2,171	8,442 ± 1,527	7,702 ± 2,897
総ポンド	16 ± 4	16 ± 4	15 ± 3	15 ± 3
総脂肪 (g)	494 ± 133	460 ± 111*	468 ± 87	457 ± 89
総炭水化物 (g)	25 ± 11	21 ± 5	20 ± 6	20 ± 6
脂肪酸 (g)				
<u>奇数鎖飽和脂肪酸</u>				
C 15 : 0	1.3 ± 0.4	4.5 ± 1.1*	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.3
C 17 : 0	0.3 ± 0.1	1.1 ± 0.3*	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2
<u>偶数鎖飽和脂肪酸</u>				
C 16 : 0	58 ± 17	48 ± 14*	55 ± 9	53 ± 14
C 18 : 0	6.4 ± 1.9	7.6 ± 2.0	6.0 ± 0.9	6.1 ± 1.8
<u>超長偶数鎖飽和脂肪酸</u>				
C 20 : 0	0.8 ± 0.2	0.4 ± 0.1*	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2
C 22 : 0	0.1 ± 0.05	0.1 ± 0.04	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.1
C 24 : 0	0	0.3 ± 0.1*	0	0
総オメガ 3	81 ± 23	60 ± 17*	77 ± 12	75 ± 15
総多価不飽和脂肪	84 ± 24	64 ± 18*	79 ± 13	77 ± 16
総飽和脂肪	86 ± 25	73 ± 20*	81 ± 13	78 ± 19
総脂肪酸	338 ± 99	236 ± 66*	320 ± 53	305 ± 61

* P ≤ 0.05 (試験前の基準餌と比較して)

【0160】

表 4 には、変更餌での A 群事例イルカおよびベースライン餌での B 群対照イルカの間における炎症の指標の比較が示される。

10

20

30

40

50

【表 4】

赤血球指標	変更餌が与えられた事例イルカ (n = 20)				ベースライン餌で維持された 対照イルカ (n = 10)			
	0ヶ月目	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目	0ヶ月目	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
赤血球沈降速度	10±11	5±6*	4±6*	6±6*	3±2	3±2	4±2	4±2
アルカリホスフ ァターゼ	381 ±165	360 ±157	324 ±163*	285 ±135*	323 ±183	329 ±170	322 ±149	311 ±150

* P ≤ 0.05

【0161】

表5には、変更餌でのA群事例イルカおよびベースライン餌でのB群対照イルカの間における総血清脂肪酸濃度の比較が示される。

【表 5】

脂肪酸	総血清脂肪酸濃度							
	変更餌が与えられた事例イルカ (n = 20)				ベースライン餌で維持された対照イルカ (n = 10)			
	0ヶ月目	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目	0ヶ月目	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
<u>奇数鎖飽和脂肪酸</u>								
C15:0	35±9	94±33*	111±29*	101±29*	41±19	45±41	49±19	38±13
C17:0	51±9	82±21*	93±23*	85±15*	55±17	53±27	60±9	50±15
<u>偶数鎖飽和脂肪酸</u>								
C14:0	243±63	195±50	226±46	206±33	253±90	229±114	294±40	264±92
C16:0	1445± 194	1372± 199	1505± 221	1450± 155	1521± 368	1411± 426	1639± 165	1484± 371
C18:0	1190± 229	1130± 188	1161± 194	1202± 140	1245± 348	1106± 379	1292± 184	1188± 344
<u>超長偶数鎖飽和脂肪酸</u>								
C20:0	94±22	87±17	98±17	96±15	96±27	84±26	102±14	91±22
C22:0	23±4	21±3	23±3	24±5	24±5	21±5	27±5	23±5
C24:0	18±3	17±3	18±3	18±3	19±4	17±4	20±4	20±4
C26:0	1.0±0.1	0.8± 0.1*	0.9± 0.1*	0.9± 0.1*	1.1± 0.2	1.0± 0.2	1.1± 0.2	1.1± 0.2

* P ≤ 0.05

【0162】

表6には、変更餌でのA群事例イルカにおける0カ月目からの変化が有意(P = 0.05)である様々な血清脂肪酸形態濃度の比較が示される。これらの変化が、ベースライン餌でのB群対照イルカには存在しなかった(データは示していない)。

10

20

30

40

50

【表 6】

脂肪酸	変更餌が与えられる事例イルカにおける0カ月目からの変化が 有意である血清中濃度 (uM) (n = 20)			
	0ヶ月目	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
奇数鎖飽和脂肪酸				
C 1 5 : 0				
FFA	3.8±1.3	4.2±1.5	3.6±0.8	3.8±1.3
CE	22±5	61±19	66±17	64±22
TAG	5.5±1.9	11±5	16±10	12±7
PC	5.4±1.8	19±8	22±7	19±7
LPC	0.91±0.20	2.8±0.9	2.9±0.8	3.0±1.1
C 1 7 : 0				
CE	14±4	18±7	20±8	21±9
TAG	6.6±2.1	11±5	16±10	11±5
PC	15±3	32±9	34±8	31±7
LPC	1.8±0.4	3.9±0.8	3.8±0.8	3.9±1.1
PE	1.3±0.2	1.6±0.6	1.9±0.6	1.4±0.2
LPE	0.04±0.01	0.09±0.02	0.09±0.02	0.09±0.02
偶数鎖飽和脂肪酸				
C 1 4 : 0				
CE	126±32	86±21	93±20	92±25
C 1 6 : 0				
CE	273±50	226±41	244±33	245±48
CER	0.28±0.04	0.24±0.04	0.25±0.05	0.23±0.03
H CER	0.52±0.12	0.41±0.09	0.44±0.09	0.43±0.11
SPM	126±29	105±20	112±20	105±23
C 1 8 : 0				
CER	0.59±0.20	0.39±0.12	0.46±0.18	0.40±0.14
D CER	0.16±0.05	0.10±0.03	0.12±0.05	0.11±0.04
超長偶数鎖飽和脂肪酸				
C 2 0 : 0				
FFA	6.6±2.5	4.4±1.4	5.0±2.3	17±10
LPC	0.36±0.08	0.27±0.05	0.27±0.07	0.31±0.09
CER	0.50±0.10	0.39±0.08	0.42±0.08	0.41±0.07
H CER	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01
C 2 2 : 0				
CE	8.5±2.4	5.7±1.5	5.9±1.5	6.3±2.1
CER	0.19±0.04	0.23±0.05	0.26±0.07	0.25±0.06
H CER	0.10±0.02	0.12±0.03	0.13±0.03	0.13±0.03
C 2 4 : 0				
CER	0.38±0.11	0.65±0.17	0.75±0.28	0.68±0.19
D CER	0.07±0.02	0.11±0.03	0.13±0.05	0.12±0.03
H CER	0.16±0.03	0.21±0.05	0.22±0.05	0.22±0.05

FFA=遊離脂肪酸、CE=コレステロールエステル、TAG=トリアシルグリセリド、PC=ホスファチジルコリン、LPC=リゾホスファチジルコリン、PE=ホスファチジルエタノールアミン、LPE=リゾホスファチジルエタノールアミン、CER=セラミド、DCER=ジヒドロセラミド、HCER=ヘキソシルセラミド

【0163】

表7には、変更餌を摂っている間のA群イルカにおいて低下した赤血球沈降速度の独立した線形予測因子であった血清脂肪酸が示される。

10

20

30

40

50

【表 7】

脂肪酸	変更餌が与えられる A 群イルカについて赤血球沈降速度の独立した、かつ、線形の血清脂肪酸予測因子についての P 値	
<u>奇数鎖飽和脂肪酸</u>		
C 1 5 : 0		
コレステロール エステル	0.004(-)	
C 1 7 : 0		
ホスファチジルコ リン	<0.0001(-)	10
<u>超長偶数鎖飽和脂肪酸</u>		
C 2 0 : 0		
ヘキソシルセラ ミド	0.0003(-)	
C 2 2 : 0		
ヘキソシルセラ ミド	0.004(-)	

【 0 1 6 4 】

血清中奇数鎖飽和脂肪酸の濃度の上昇と超長偶数鎖飽和脂肪酸は独立して、赤血球沈降速度とアルカリホスファターゼ、の炎症の2因子の線形予測因子である。炎症をもつイルカが奇数鎖飽和脂肪酸と超長偶数鎖飽和脂肪酸の摂取を、魚餌種を変えることで増加させた場合、赤血球沈降速度とアルカリホスファターゼのレベルが下がる、即ち炎症を軽減する。このことから奇数鎖飽和脂肪酸と超長偶数鎖飽和脂肪酸の欠乏が、ヒトにおいて炎症とそれに起因する慢性疾患の背景にある、治療可能な原因であるかもしれない。これはバンドウイルカとヒトが大きな脳をもち、異常な代謝や加齢と関連する状態を含む類似の疾病が発生する長寿の種であるためかもしれない。このようにイルカはヒトの健康と関係する価値ある動物モデルを提供している。

20

【 0 1 6 5 】

いくつかの類似点がイルカとヒトとの間で特定されている。例えば、イルカおよびヒトは長寿命である。イルカの平均寿命が野生では20年であり、MMPにおいては32年であり、最大寿命がおおよそ60年である。イルカとヒトとの間における共通する長い寿命により、慢性貧血を含めて、ヒトにおける慢性疾患および加齢関連疾患の知識が改善されつつある。加えて、イルカおよびヒトは、大きい脳を有する。哺乳動物の中で、ヒトは最大の脳重量比(EQ = 7.4)を有する(脳重量比は、種の身体サイズが与えられるとき、予想された脳サイズに対する実際の脳サイズとして定義される)。ヒトに次ぐものがバンドウイルカ(EQ = 5.3)であり、バンドウイルカはチンパンジー(EQ = 2.4)よりも大きく、マウス(EQ = 0.5)よりもはるかに大きい。ヒトと同様に、生きているイルカの陽電子放射断層撮影でイルカの脳では高レベルのグルコース消費が見出された。このように、大きな脳のサイズに高度のグルコース要求性が伴って、ヒトとイルカで共通のグルコース代謝とそれに関係する体の状態を有する要因となったと思われる。

30

40

【 0 1 6 6 】

イルカおよびヒトは、グルコース代謝に付随する共通の遺伝的適合化と同様に、類似するグルコース輸送系を有する。成体イルカは、GLUT-1輸送因子イソ型を使用する赤血球グルコース輸送のための高い能力を有する；この発見の前は、この能力は霊長類に限定されると考えられていた。クジラ目動物および霊長類における共通の赤血球グルコース輸送系は、中枢神経系の大きいグルコース要求のためであると考えられている。また、イルカのゲノムが、米国海軍海洋哺乳動物プログラムでのイルカに基づいてBaylor大学によって部分的に配列決定されている。イルカは、寿命が長く、脳が大きい種(ヒトおよびゾウを含む)に固有である遺伝的な進化的適合化を有する。さらに、イルカおよびヒ

50

トは、グルコース代謝に関わる類似する遺伝子を有する（海軍研究事務所援助の研究、未発表）。従って、イルカはヒトの炎症、メタボリックシンドローム、高フェリチン血症、とそれに伴う状態についての適切なモデルである。

【0167】

[イルカおよびヒトは類似の疾患および疾患合併症を発症する]

ヒトと同様に、普通のバンドウイルカ (*Tursiops truncatus*) は、高グルコースに伴うハプトグロビンの上昇と同様に、赤血球沈降速度の上昇、アルカリホスファターゼの上昇、およびセルロプラスミンの上昇を含む、炎症を発症し得る。サンディエゴ湾（カリフォルニア州）に暮らす海軍海洋哺乳動物プログラムで管理されるイルカは、代謝に関する十分に研究された集団であり、この群は、サラソタ湾（フロリダ州）に生息する野生のバンドウイルカ群と比較して、より低いヘマトクリットおよびヘモグロビンを有する。重要なことではあるが、メタボリックシンドロームおよび炎症についてのイルカの事例集団および参照集団の存在は、ヒト集団の類似する比較物に相当する。

10

【0168】

ヒトと同様に、イルカは非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を発症し得る。NAFLD が野生の捕集イルカおよび管理された捕集イルカの両方で見出されており、このことは、イルカがメタボリックシンドロームに対する一般的な生理学的感受性を有することを裏づけている。NAFLD には、ヒトおよびイルカでは炎症が伴い、NAFLD は肝炎および肝硬変に進行する。両方の種における長期間の低レベルの炎症を伴うこれらの代謝障害の進行には、インスリン抵抗性および悪化したグルコース制御が伴う。

20

【0169】

ヒトと同様に、イルカは、高いフェリチン（高フェリチン血症）および鉄を伴う慢性状態を発症し得る。ヒトおよびイルカにおけるこの疾患は、主に肝臓のクッパー細胞における過度な鉄沈着、年齢に伴う進行、ならびに、炎症、上昇した脂質、インスリンおよび肝臓酵素との関連を伴う。イルカにおけるこの代謝状態には、HFE 遺伝子におけるどちらの変異も伴わない。

【0170】

イルカは、ヒトが加齢する際と類似する年齢関連の血液変化を発症する。具体的には、絶対的リンパ球、血清グロブリンおよび平均血小板容積が、年を取ること（= 30 歳から 50 歳までの加齢）により直線的に増大する。平均白血球、好中球、血清グロブリン、赤血球沈降速度、血清コレステロールおよび血清トリグリセリド、ならびに、好中球増加症、高グロブリン血症および高コレステロール血症の罹患率が、老齢イルカが年を取るにつれてより高くなりがちであった。本研究では、高齢のイルカが、炎症の出現を含む高齢のヒトにおいて見出される変化と類似する血液学的値および血清化学値における変化を有することが明らかにされた。そのようなものとして、バンドウイルカは、ヒトにおける加齢についての有用な比較モデルとして役立ち得る。

30

【0171】

上記理由により、イルカおよびヒトは、炎症を含む様々なヒト疾患のための重要かつ妥当な動物モデルとしてイルカを裏づける解剖学、生理学および疾患状態に関連づけられる重要な共通する基礎をともに有する。イルカについて本明細書中に引用される結果もまた、ヒトのために有益であり得る。

40

【0172】

実施例 2

ヒトにおいて、肥満、老化、心血管代謝疾患および認知症（アルツハイマー病を含む）には、アディポカイン（サイトカイン）、インターロイキン 6 (IL-6)、インターロイキン 18 (IL-18) および単球走化性タンパク質 - 1 (MCP-1) の上昇を含めて、炎症が伴う（添付された参考文献、Targher 他）。実施例 1 からの結果の後において、合成された奇数鎖飽和脂肪酸の経口投与は従来の実験室動物モデルにおいて炎症を低下させるであろうと仮定することができる。

【0173】

50

この研究では、合成ペンタデカン酸（C 1 5 : 0）の連日経口投与の炎症に対する影響を肥満マウスモデルにおいて調べた。20匹のC 5 7 B L / 6 Jマウスに高脂肪食（H F D）（D 1 2 4 9 2、k c a l数の60%が脂肪）を8週間にわたって与えた。その後、研究マウスを10匹からなる下記の2つの群に分けた：ビヒクル対照およびC 1 5 : 0処置（5 m g / k g体重）。5 m g / k gの予測された治療用量はイルカモデルにおける変更餌の研究に基づいていた。試験品は、室温で安定である合成粉末形態であり、S i g m a - A l d r i c hから購入した（製品W 4 3 3 4 0 0（99%以上のC 1 5 : 0））。試験品を、H F Dを自由に摂ることを続けながら、12週間（84日間）にわたって胃管栄養法により毎日与えた。体重および食物摂取量を毎週測定した。I L - 6、I L - 1 8およびM C P - 1の血清中レベルを84日目に測定した。処置群からのデータを、ウィルコクスン順位和分析を使用して対照群と比較した。有意性を、0 . 0 5以下のP値として定義した。

10

【0174】

C 1 5 : 0処置群におけるマウスは研究期間中を通して試験品に耐えた。早期死亡が処置群におけるマウスの中では生じなかった；対照群における1匹のマウスが7週目に予定外の死亡となった。変化が、研究群を比較したとき、体重、パーセント体重変化または食物摂取量において何ら見出されなかった（示されず）。

【0175】

C 1 5 : 0処置群をビヒクル対照群と比較したとき、C 1 5 : 0（5 m g / k g）により処置される被験体は、対照と比較して、より低度の炎症およびより低いアディポカイン（I L - 6、I L - 1 8およびM C P - 1）を有した（表8、図6A～図6C）。

20

【0176】

表8には、経口での合成C 1 5 : 0により84日間処置される肥満マウスと、ビヒクル対照との間における血清アディポカイン（サイトカイン）レベルの比較が示される。

【表8】

アディポカイン	ビヒクル対照 (n = 10)	C 1 5 : 0 5 m g / k gの用量 (n = 10)
I L - 6	60 ± 68	19 ± 11 *
I L - 1 8	206 ± 84	101 ± 86 *
M C P - 1	83 ± 31	52 ± 25 *

30

* P ≤ 0 . 0 5

【0177】

奇数鎖脂肪酸（ヘプタデカン酸またはC 1 7 : 0、および、ペンタデカン酸またはC 1 5 : 0）は、反芻動物の全脂乳製品に存在する飽和脂肪酸である。奇数鎖飽和脂肪酸が第一胃内の細菌によって組み立てられ、第一胃から乳汁に移行する。市販の乳製品が本研究で調べられたとき、奇数鎖飽和脂肪酸がバターおよび全脂ヨーグルトにおいて最も高く、無脂肪乳製品には存在していなかった。興味深いことに、高脂肪食品を避ける消費者動向にもかかわらず、ヒトにおける乳製品消費には、炎症のより低いマーカーと、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドロームおよび2型糖尿病のより低い危険性を含めて、多数の健康上の利益が伴っている。今日まで、ヒトの炎症および代謝に対する乳製品の様々な利益の機構は明らかにされていない。様々な実施形態の方法を使用する結果に基づいて、奇数鎖飽和脂肪酸が、ヒトにおける乳製品の抗炎症利益において重要な役割を果たすものであるかもしれないことが提案され得る。

40

【0178】

これらの利益を利用するために、奇数鎖飽和脂肪酸を、錠剤、カプセル化ピル、ジェルキャップピル、液体懸濁物、スプレー剤または粉末としての形態を含めて、どのような形態のものであれサプリメント、食品添加物、食品強化剤、飲料添加物、飲料強化剤または

50

医薬品において酸で使用することができる。加えて、ヒトおよび動物のサンプル（これには、血液（血清、血漿および赤血球膜）、尿および便が含まれる）における奇数鎖飽和脂肪酸のための様々な診断試験および診断アッセイを使用して、低い奇数鎖飽和脂肪酸を検出することができ、また、奇数鎖飽和脂肪酸レベルを患者において連続してモニターすることができる。奇数鎖飽和脂肪酸の使用により、1) 上昇した赤血球沈降速度、炎症の他のバイオマーカー、および様々な随伴合併症（これには、慢性疾患の貧血、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、高血圧、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝疾患、心臓血管疾患、ガン、老化の様々な疾患、神経変性疾患（アルツハイマー病および他の形態の認知症を含む）および他の関連した状態が含まれる）の防止、抑制および処置を達成することができる。これらの重大な健康上の影響がイルカにおいてだけ防止され得るのではなく、血液パネルにおける類似性のために、ヒト哺乳動物において同様に防止され得る。

10

【0179】

これらのデータは、炎症を給餌研究において緩和することに対する、奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸についての直接的な影響には、奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸がより豊富な魚が関与したことを示唆している。変更された餌における他の栄養物の血清フェリチンに対する潜在的影響（または累積的影響）は明らかにされていない。1) 奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸のより高い濃度が、より低い赤血球沈降速度の独立した予測因子として確認されること、2) 給餌研究の期間中における奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸の実証された増大した食餌摂取量および濃度が確認されること、ならびに、3) 対照の間では存在しなかった、赤血球沈降速度およびアルカリホスファターゼにおける低下と、奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸の血清中濃度における増大とが1ヶ月目までに同時であったことが確認されることにより、餌の奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸を増大させることが、低下した赤血球沈降速度およびアルカリホスファターゼの一因であったという証拠がもたらされ、このことは、奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸が、炎症を処置するため、同様にまた、他の随伴状態または関連状態を処置するため、に使用され得ることを示している。

20

【0180】

奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸の不足を、炎症の危険性または原因を検出するために使用することができる。奇数鎖飽和脂肪酸および超長偶数鎖飽和脂肪酸を含む栄養補助食品は、炎症および随伴状態を消散させるために役立ち得る。

30

【0181】

以下の材料は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。: Colegrove K.

(2015) Histomorphology of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) pancreas and association of increasing islet cell size with chronic hypercholesterolemia. *J Gen Comp Endocrinol* 14:17-23; Venn-Watson (2012) Hemochromatosis and fatty change: building evidence for insulin resistance in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *J Zoo Wildl Med* 43:S35-47; Venn-Watson S. (2007) Big brain and blood glucose: Common ground for diabetes mellitus in humans and healthy dolphins. *Comp Med* 57:390-5; Venn-Watson S. (2013) Blood-Based Indicators of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Bottlenose Dolphins (*Tursiops truncatus*). *Front Endocrinol (Lausanne)* 4:136; Venn-Watson

40

50

n S. (2011) Dolphins as animal models for type 2 diabetes; Sustained, postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Gen Comp Endocrin* 170:193-9; Venn-Watson S. (2014) Dolphins and Diabetes: Applying One Health for breakthrough discoveries. *Front Endocrinol* DOI 10.3389/fendo.2014.00227; Venn-Watson S. (2015) Increased dietary intake of saturated fatty acid heptadecanoic acid (C17:0) associated with decreasing ferritin and alleviated metabolic syndrome in dolphins. *PLOS ONE* 10:e0132117. Sonolesky PM, Harrel T, Parry C, Venn-Watson S, Janech MG (2016) Feeding a modified diet to bottlenose dolphins leads to an increase in serum adiponectin and sphingolipids consistent with improved insulin sensitivity, *Front Endocrinol* 7:33; Venn Watson S, Carlin K, Andrews GA, Chavey PS, Mazzaro L (2013) Associations of ceruloplasmin and hepatoglobin with inflammation and glucose in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) *J Comp Clin Path* DOI: 10.1007/s00580-013-1738-0. Venn-Watson S, Smith CR, Gomez F, Jensen ED (2011) Physiology of aging among healthy, older bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*): comparisons with aging humans. *J Comp Phys B* 181:667-680. 【0182】

10

20

30

炎症または関連する状態に関する、または適用可能な方法と組成物は、以下の参考文献に考察されており、これら文献は参照により全体が本明細書中に組み込まれる: *Blood* 88:3608-3614; Zandman-Goddard G, Shoенfeld Y (2008) Hyperferrinemia in autoimmunity. *IMAJ* 10: 83-84; Zandman-Goddard G, Shoенfeld Y (2008) Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmunity Rev* 6:457-463; Hodson, L, Skeaff CM, Fielding BA. (2008) A review of even-chain fatty acid metabolism and the role of arachidic acid (C20:0) and lignoceric acid (C24:0) in health and disease, *The Lipid Handbook*, 605-633; Yin G. (2015) Pfeuffer M, Jaudszus A, Pentadecanoic and Heptadecanoic Acids: Multifaceted Odd-Chain Fatty Acids, *Adv Nutr*. 2016 Jul 15;7(4):730-4; Fave, G. (2004), Physicochemical properties of lipids: new strategies to manage fatty acid bioavailability, *Cell Mol Biol*, 50:815~831; Ramirez, M. (2001) Absorption and distri

40

50

bution of dietary fatty acids from different sources, Early Hum Develop 65:S95-S101; Craik J (1998) GLUT-1 mediation of rapid glucose transport in dolphin (Tursiops truncatus) red blood cells. Am J Physiol 274:R112-R9; McGowen M. (2012) Dolphin genome provides evidence for adaptive evolution of nervous system genes and a molecular rate slowdown. Royal Society Proc B 279:3643-51; Jenkins B. (2015) A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid (C15:0) and heptadecanoic acid (C17:0) in health and disease. Molecules 20:2425-44; Mansson HL (2008) Fatty acids in bovine milk fat. Food Nutr Res 52:4; Magnusdottir OK. (2014) Plasma alkylresorcinols C17:0/C21:0 ratio, a biomarker of relative whole-grain rye intake, is associated to insulin sensitivity: a randomized study. Eur J Clin Nutr 68:453-458; Luzia LA. (2013) The influence of season on the lipid profiles of five commercially important species of Brazilian fish. Food Chem 83:93-97; Benatar JR. (2014) The effects of changing dairy intake on trans and saturated fatty acid levels - results from a randomized controlled study. Nutr J 13:32; Abdullah MM. (2015) Recommended dairy product intake modulates circulating fatty acid profile in healthy adults: a multi-centre cross-over study. Br J Nutr 113:435-44; Forouhi N. (2014) Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2:810-8; Patel P. (2010) Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort. Am J Clin Nutrition 92:1214-22; Krachler B. (2008) Fatty acid Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD 18;503-10; Maruyama C. (2008) Differences in serum phospholipid fatty acid compo

10

20

30

40

50

sitions and estimated desaturase activities between Japanese men with and without metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 15:306-313; Choi H. (2005) Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *JAMA Internal Med* 165:997-1003; Krats M. (2014) Dairy fat intake is not beta-cell function in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 99:1385-96; Mennen L. (2000) Possible prospective effect of bread and dairy products on the risk of the metabolic syndrome. *Nutrition Research* 20:335-47; Pereira M. (2002) Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA study. *JAMA* 287:2081-9; Sandrou D. (2000) Low-fat/calorie foods; current state and perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 40:427-47; Pfeuffer M. (2006) Milk and the metabolic syndrome. *Obesity Rev* 8:109-18; Ruidavets JB. (2007) High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with a low prevalence of metabolic syndrome. *J Epidemiol Community Health* 61:810-817. PMID: 17699537; Gibson RA (1983) Australian fish-an excellent source of both arachidonic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 18:743-752; Glauber H. (1988) Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids improve insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 4:141-147. PMID: 3038454; Wells RS. (2013) Evaluation of potential protective factors against metabolic syndrome in bottlenose dolphins: feeding and activity patterns of dolphins in Sarasota Bay, Florida. *Frontiers Endo* 4; 139; Ellervik C. (2001) Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus; a retrospective study. *Lancet* 358:1405-1409 PMID; 11705485; Wells RS. (2004) Bottlenose dolphins as marine ecosystem sentinels: developing a health monitoring system. *EcoHealth* 1: 246-254; Barros NB. (1998) Prey and feeding patterns of resident bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in Sarasota Bay, Florida. *J Mammal* 79:1045-1059;

10

20

30

40

50

Berens - McCabe E. (2010) Prey selection in a resident common bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) community in Sarasota Bay, Florida. *Marine Biol* 157:931-942;

Lagerstedt SA. (2001) Quantitative determination of plasma C8-C26 total fatty acids for biochemical diagnosis of nutritional and metabolic disorders. *Mol Gen Metabol* 73:38-45; Anderson AJC (1954) *Margarine*. London. Pergamon Press; Mansson HL (2008) Fatty acids in bovine milk fat. *Food Nutr Res* 52:4; Fernandes R. (2013) Relationship between acute phase proteins and serum fatty acid composition in morbidly obese patients. *Dis Markers* 35:104-102; Forouhi NG. (2014) Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:810-818. doi: 10.1016/S2213-8587(14)7014609 PMID: 25107467; Benatar JR. (2014) The effects of changing dairy intake on trans and saturated fatty acid levels - results from a randomized controlled study. *Nutr J* 13:32. doi: 10.1186/1475-2891-13-32 PMID: 24708591; Slifka KA. (2013) Comparative diet analysis of fish species commonly consumed by managed and free-ranging bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) *Int J Vet Med* 10:1; Ozogul Y. (2007) Fatty acid profiles and fat contents of commercially important seawater and freshwater fish species of Turkey: A comparative study. *Food Chem* 103:217-223; Suresh Y. (2001) Protective action of arachidonic acid against alloxan-induced cytotoxicity and diabetes mellitus. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 64:37-53; Venn-Watson S. (2015) Adrenal gland and lung lesions in Gulf of Mexico common bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) found dead following the Deepwater Horizon oil spill. *PLOS ONE* 10(5):e0126538. doi: 10/1371/journal.pone.0126538 PMID; 25992681; Venn-Watson S. (2015) Annual survival, mortality, and longevity of bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) at the U.S. Navy Marine Mammal Program, 2004-2013. *J Am*

10

20

30

40

50

Vet Med 246:893-898; Venn-Watson S. (2008) Clinical relevance of elevated transaminases in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) population. J Wildl Dis 44:318-330; Akbar, H., (2015). Alterations in Nutrition, Ketosis and Inflammation in peripartal Holstein Cows. PLoS One 10, e0139963. doi: 10.1371/journal.pone.0139963; Annual, seasonal and individual variation in hematology and clinical blood chemistry profiles in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) from Sarasota Bay, Florida. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 148, 266-277. doi: 10.1016/j.cbpa.2007.04.017; Hannun, Y, A., (2008). Principles of bioactive lipid signaling: lessons from sphingolipids. Nat Rev Mol Cell Biol 9, 139-150. doi: 10.1038/nrm2329; Hassanali, Z.. (2010). Dietary supplementation of n-3 PUFA reduces weight gain and improves postprandial lipaemia and the associated inflammatory response in the obese JCR:LA-cp rat. Diabetes Obes Metab 12, 139-147. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01130.x; Profenno LA, Porstenson AP, Faraone SV (2010) Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes and related disorders. Biol Psych 67:505-512; Di Paolo G, Kim TW (2011) Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. Nature Rev Neurosci 12; Stephenson D, Perry D, Carillo MC, Sperling R, Katz R, Berry D et al. (2015) Building a roadmap for developing combination therapies for Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother 15:327-333; Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease. Lancet Neurol 14: 388-405; Ahmad R, Al-Mass A, Al-Ghawas D, Shareif N, Zghoul N, Melhem M, Hasan A, Al-Ghimlas F, Dermine S, Behbehani K (2013) Interaction of osteopontin with IL-18 in obese individuals: implications for insulin resistance. PLOS ONE 8: e63944; Bettcher BM, Fitch R, Wynn MJ, Lalli MA, Elofson J, Jastrzab L, et al. (2016) MCP-1 and eotaxin-1 selectively and negatively associate with memory in MCI and Alzheimer

10

20

30

40

50

's disease dementia phenotypes. *Alz Dement: Diag Assess Dis Monit* 3: 91-97; Bossu P, Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, Varsi E, Iolio FD et al. (2008) Interleukin-18 produced by peripheral blood cells is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *Brain Behav, Immun* 22:487-492; Dursun E, Gezen-Al D, Hanagasi H, Bilgic B, Lohmann E, Ertan S, et al. (2015) The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's Disease. *J Neuroinflamm* 283: 50-57; Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, Culliford D, Perry VH (2009) Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 73:768-774; Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa KI, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyahara H, Maeda S, Egashira K, Kasuga M (2006) MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 116: 1494-1505; T. Kiyota, M. Yamamoto, H. Xiong, M.P. Lambert, W. L. Klein, H.E. Gendelman, et al. CCL2 accelerates microglia-mediated Abeta oligomer formation and progression of neurocognitive dysfunction *PLoS One*, 4 (2009), p. e6197; Martin-Jimenez CA, Gaitan-Vaca DM, Echeverria V, Gonzalez J (2016) Relationship between obesity, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an astrocentric view. *Mol Neurobiol*. DOI: 10.1007/s12035-016-0193-8; McGeer PL, Rogers J. McGeer EG (2016) Inflammation, anti-inflammatory agents, and Alzheimer's disease: the last 22 years. *J Alz Dis* 54:853-857; Ojala J, Alafuzoff I, Herukka SK, van Groen T, Tanila H, Piirttila T (2009) Expression of interleukin-18 is increased in the brains of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 30: 198-209; Panee J (2012) monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 60:1-12; Perry VH (2010) Contribution of systemic inflammation

10

20

30

40

50

to chronic neurodegeneration. Acta Neuropathol 120:2770286; J. Ross, S. Sharma, J. Winston, M. Nunez, G. Bottini, M. Franceschi, et al. CHF5074 reduces biomarkers of neuroinflammation in patients with mild cognitive impairment: a 12-week, double-blind, placebo-controlled study Curr Alzheimer Res, 10 (2013), pp. 742-753; Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, Hanson AJ (2016) Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease. Exp Biol Med doi:10.1177/1535370216660770; Sinduhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R (2015) Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in subcutaneous adipose tissue; significance for metabolic inflammation. PLOS ONE; Spyridaki EC, Avfoustinaki PD, Margioris AN (2016) Obesity, inflammation and cognition. Curr Opin Behav Sci 9;169-175; Tucwsek Z, Toth P, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Koller A, Szalai G, Sonntag WE, Ungvari Z, Csiszar A (2013) Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of gene involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. 69:1212-1226; Van Eldik LJ, Carrillo MC, Cole PE, Feuerbach D, Greenberg BD, Hendrix JA, et al. (2016) The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. Alz Dement; Transl Res Clin Interv 2: 99-109; Wu YY, Hsu JL, Wang HC, Wu SJ, Hong CJ, Cheng IH J (2015) Alterations of the neuroinflammatory markers IL-6 and TRAIL in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Disord Extra 5:424-434.

【0183】

上記説明では、本発明を実施するために意図される最良の態様、ならびに、本発明を創出し、使用する様式およびプロセスが、本発明が関連する技術分野のどのような当業者であっても本発明を創出し、使用することを可能にするような十分で、明快で、簡潔で、かつ正確な用語で示される。しかしながら、本発明は、上記で議論される最良の態様からの改変および代替組み立てで、十分に同等である様々な改変および代替組み立てを受け入れることができる。したがって、本発明は、開示される特定の実施形態に限定されない。それどころか、本発明は、発明の主題を具体的に指摘し、かつ、明確に主張する下記の請求項によって一般的に表されるような本発明の精神および範囲に含まれるすべての改変およ

10

20

30

40

50

び代替組み立てを包含する。開示は図面および前記説明において例示されており、また、詳しく記載されているが、そのような例示および記載は、限定的ではなく、例証的または例示的であるとみなされるものとする。

【0184】

本明細書中に引用されるすべての参考文献はそれらの全体が参照によって本明細書中に組み込まれる。参照によって組み込まれる刊行物および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示と矛盾するならば、本明細書は、そのような矛盾するどのようなものにも取って代わることおよび/または優先することが意図される。

【0185】

別途定義される場合を除き、すべての用語（技術的用語および科学的用語を含む）は、当業者にとってのその通常かつ慣例的な意味が与えられなければならない、しかも、本明細書中に明確にそのように定義される場合を除き、特別な意味または特別に定義された意味に限定されないものとする。特定の術語の使用は、開示のある特定の特徴または局面を記載するときには、当該術語が、その術語が関連する開示の様々な特徴または局面のどのような具体的特質をも包含するために限定されるように本明細書中で再定義されることになることを暗示しているように解釈してはならないことに留意しなければならない。本出願において使用される用語および語句、ならびにそれらの変形は、とりわけ添付された請求項においては、別途明確に述べられる場合を除き、限定であるとは対照的に、開放型であるとして解釈されなければならない。前記の様々な例として、用語 'including'（含む、包含する）は、'including, without limitation'（限定されないが、・・・を含む）、または 'including but not limited to'（・・・を含むが、これらに限定されない）などを意味するように読み取られなければならない；用語 'comprising'（含む）は、本明細書中で使用される場合、'including'（含む、包含する）、'containing'（含有する）、または 'characterized by'（によって特徴づけられる）と同義的であり、かつ、包括的または開放型であり、また、さらなる要素または方法工程で、列挙されていない要素または方法工程を除外しない；用語 'having'（有する）は、'having at least'（・・・を少なくとも有する）として解釈されなければならない；用語 'includes'（含む）は、'includes but is not limited to'（・・・を含むが、これらに限定されない）として解釈されなければならない；用語 'example'（例）は、議論されている項目の例示的な実例を提供するために使用され、その網羅的または限定的な列挙を提供するためには使用されない；形容詞、例えば、'known'（公知の、知られている）、'normal'（普通の）、'standard'（標準的な）、および、類似する意味の用語などは、記載される項目を所与の期間に、または、所与の時点で利用可能な項目に限定するとして解釈してはならず、代わりに、現在において、または将来のどの時点においても利用可能であるかもしれない、または知られているかもしれない公知の技術、普通の技術または標準的な技術を包含するように読み取られなければならない；'preferably'（好ましくは）、'preferred'（好ましい）、'desired'（所望される、所望の）、または 'desirable'（望ましい）のような用語、および、類似する意味の単語の使用は、ある特定の特徴が、本発明の構造または機能にとって決定的であること、本質的であること、または重要でさえあることを暗示するとして理解してはならず、代わりに、本発明の特定の実施形態において利用されることがある、または利用されないことがある代替的な特徴またはさらなる特徴を強調することが単に意図されるとして理解されなければならない。同じように、接続詞 'and'（および、かつ）によりつながれる一群の項目は、それらの項目のありとあらゆる項目が当該グループ分けにおいて存在することを要求するとして読み取ってはならず、むしろ、別途明確に述べられる場合を除き、'and/or'（および/または）として読み取られなければならない。同様に、接続詞 'or'（または、もしくは）によりつながれる一群の項目は、その群の中で相互に排他的であることを要求するとして読み取ってはならず

10

20

30

40

50

、むしろ、別途明確に述べられる場合を除き、‘and / or’（および／または）として読み取られなければならない。

【0186】

値の範囲が与えられる場合、当該範囲の上限および下限ならびに上限と下限との間における間のそれぞれの値が実施形態に包含されることが理解される。

【0187】

実質的にいかなるものであれ、本明細書中における複数形および／または単数形の用語の使用に関して、当業者は、文脈および／または適用に対して適切であるように複数形から単数形に、および／または単数形から複数形に言い換えることができる。様々な単数形／複数形の入れ替えが、明確さのために本明細書中に明確に示される場合がある。不定冠詞（‘a’または‘an’）は、複数であることを除外しない。単一のプロセッサまたは他のユニットが、請求項に示されるいくつかの項目の機能を満たす場合がある。ある特定の手段が、相互に異なる従属請求項において示されるといふ単なる事実は、これらの手段の組合せが都合よく使用され得ないことを示していない。請求項におけるどの参照符号も、範囲を限定するとして解釈してはならない。

【0188】

導入された請求項限定記載（claim recitation）の特定の数が意図されるならば、そのような意図は請求項では明示的に記載されるであろうし、また、そのような限定記載がない場合には、そのような意図は何ら存在しないことが、当業者によってさらに理解されるであろう。例えば、理解の一助として、下記の添付された請求項は、請求項限定記載を導入するために、‘at least one’（少なくとも1つ）および‘one or more’（1つまたは複数）の導入句の使用を含む場合がある。しかしながら、そのような語句の使用は、同じ請求項が‘one or more’（1つまたは複数）または‘at least one’（少なくとも1つ）の導入句および不定冠詞（例えば、‘a’または‘an’）を含むときでさえ、‘a’または‘an’の不定冠詞による請求項限定記載の導入は、そのような導入された請求項限定記載を含むどのような特定の請求項も、ただ1つだけのそのような限定記載を含む実施形態に限定することを暗示するように解釈してはならない（例えば、‘a’および／または‘an’は典型的には、‘at least one’（少なくとも1つ）または‘one or more’（1つまたは複数）を意味するように解釈されなければならない）；同じことが、請求項限定記載を導入するために使用される定冠詞の使用についても当てはまる。加えて、導入された請求項限定記載の特定の数が明示的に記載されるときも、当業者は、そのような限定記載は典型的には、記載された数を少なくとも意味するように解釈されなければならないことを認識するであろう（例えば、「2つの限定記載」のむきだしの限定記載、すなわち、他の修飾語を伴わない場合には、典型的には、少なくとも2つの限定記載、または、3つ以上の限定記載を意味する）。さらには、「A、BおよびCなどの少なくとも1つ」に類似する慣例が使用されるそれらの場合、一般にはそのような解釈は、当業者が当該慣例を理解するであろう意味で意図される（例えば、「A、BおよびCの少なくとも1つを有するシステム」は、Aを単独で有するシステム、Bを単独で有するシステム、Cを単独で有するシステム、Aと、Bとを一緒に有するシステム、Aと、Cとを一緒に有するシステム、Bと、Cとを一緒に有するシステム、および／または、Aと、Bと、Cとを一緒に有するシステムなどを含むであろうが、これらに限定されないであろう）。「A、BまたはCなどの少なくとも1つ」に類似する慣例が使用されるそれらの場合、一般にはそのような解釈は、当業者が当該慣例を理解するであろう意味で意図される（例えば、「A、BまたはCの少なくとも1つを有するシステム」は、Aを単独で有するシステム、Bを単独で有するシステム、Cを単独で有するシステム、Aと、Bとを一緒に有するシステム、Aと、Cとを一緒に有するシステム、Bと、Cとを一緒に有するシステム、および／または、Aと、Bと、Cとを一緒に有するシステムなどを含むであろうが、これらに限定されないであろう）。2つ以上の代替的な用語を与える離接的な語および／または句は事実上どれも、明細書、請求項または図面においてであろうとも、当該用語の1つ（当該

10

20

30

40

50

用語のどちらか)または両方の用語を含む様々な可能性を意図することが理解されなければならないことが、当業者によってさらに理解されるであろう。例えば、句「AまたはB」は、「A」または「B」または「AおよびB」の可能性を含むことが理解されるであろう。

【0189】

本明細書において使用される成分および反応条件などの量を表すすべての数字は、用語「約」によってすべての場合において修飾されるとして理解されるものとする。したがって、反することが示される場合を除き、本明細書中に示される数値パラメーターは、得ようとする所望の性質に依存して変化し得る近似値である。いずれにせよ、また、均等論を、優先権を本出願に対して主張するどのような出願においてであってもそのような出願におけるどのような請求項の範囲に対してであっても適用することを制限する試みとしてではなく、それぞれの数値パラメーターは、有効数字の数および通常の丸め法に照らして解釈されなければならない。

10

【0190】

さらに、上記は、明確化および理解の目的のための例示および例として少し詳しく記載されているにもかかわらず、ある特定の変更および改変が実施され得ることが当業者には明らかである。したがって、記載および実施例は、本発明の範囲を、本明細書中に記載される具体的な実施形態および実施例に限定するとして解釈してはならず、むしろ、本発明の真の範囲および精神を伴うすべての改変および代替もまた包含するように解釈されなければならない。

20

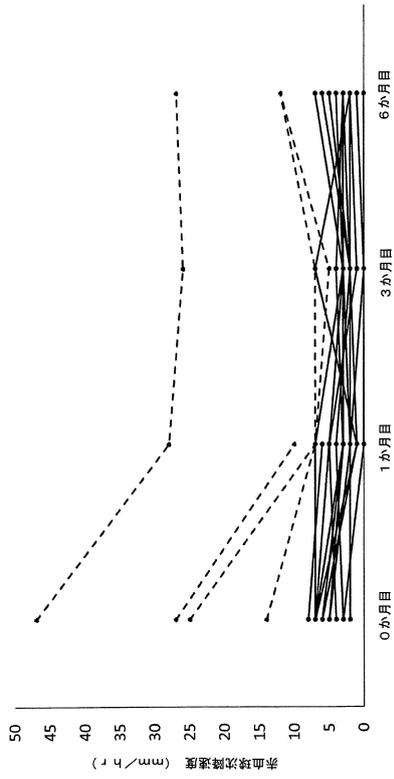
30

40

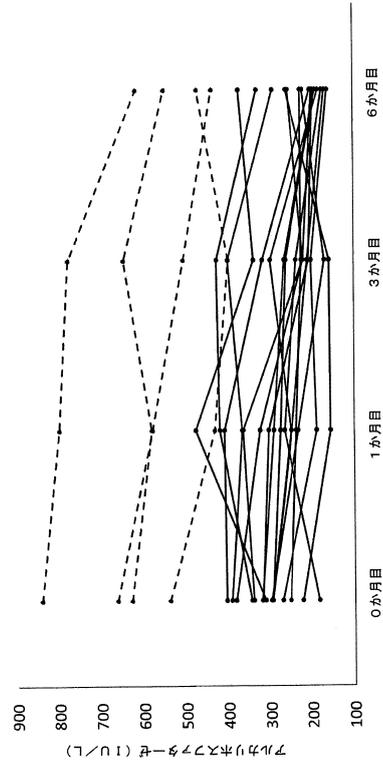
50

【図面】

【図 1 A】



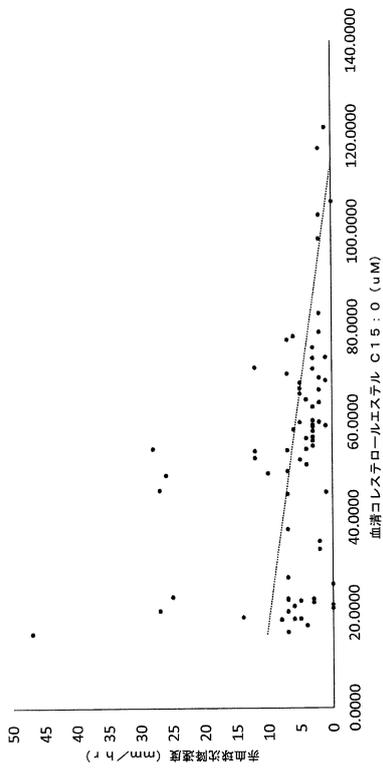
【図 1 B】



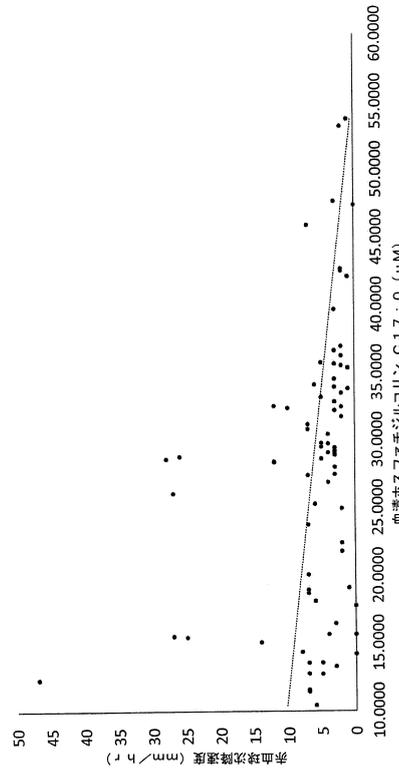
10

20

【図 2 A】



【図 2 B】

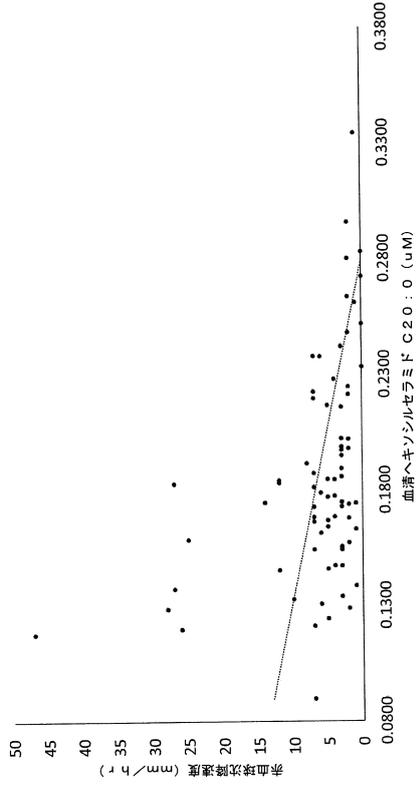


30

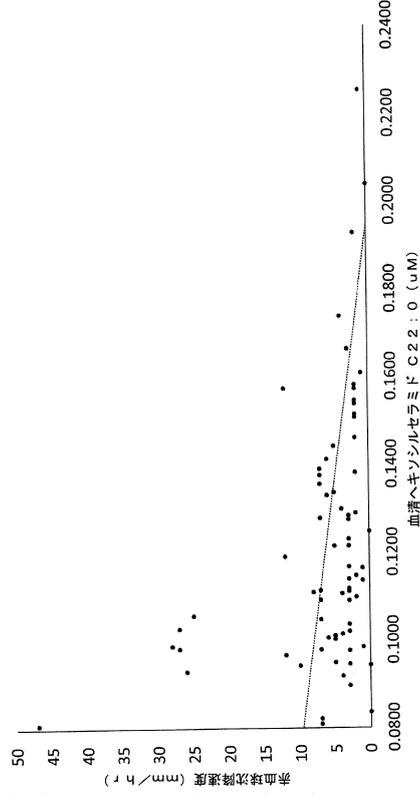
40

50

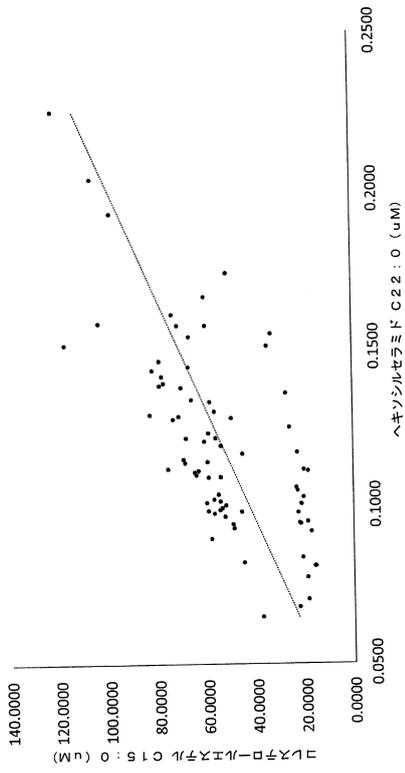
【図 3 A】



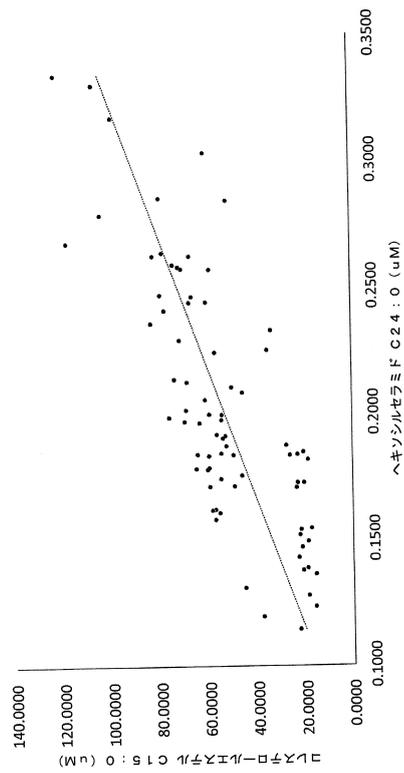
【図 3 B】



【図 4 A】



【図 4 B】



10

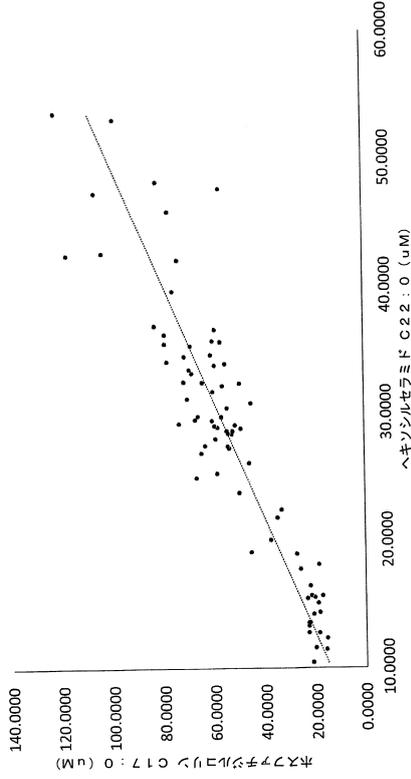
20

30

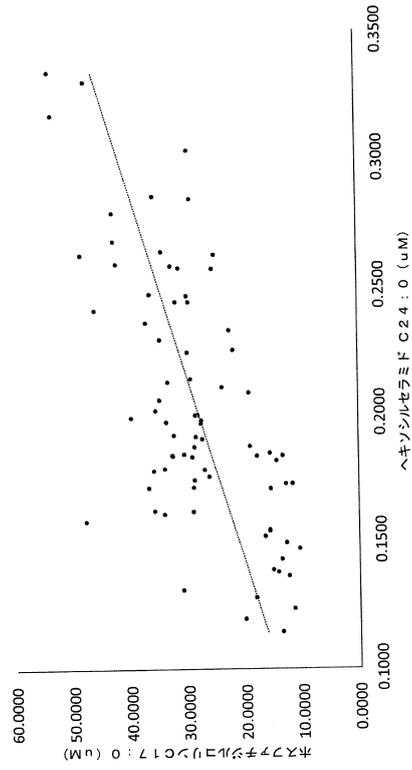
40

50

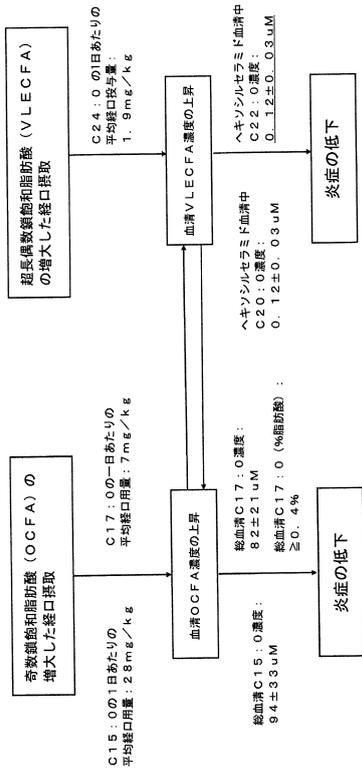
【図 4 C】



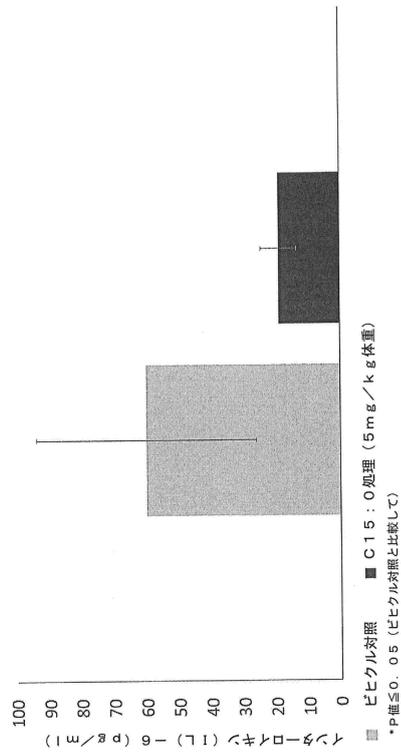
【図 4 D】



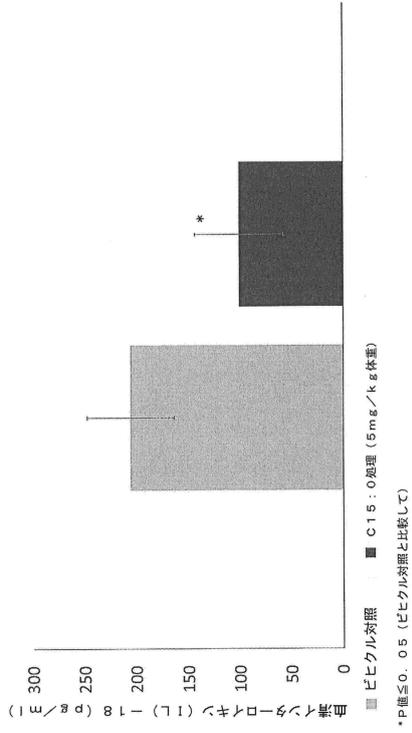
【図 5】



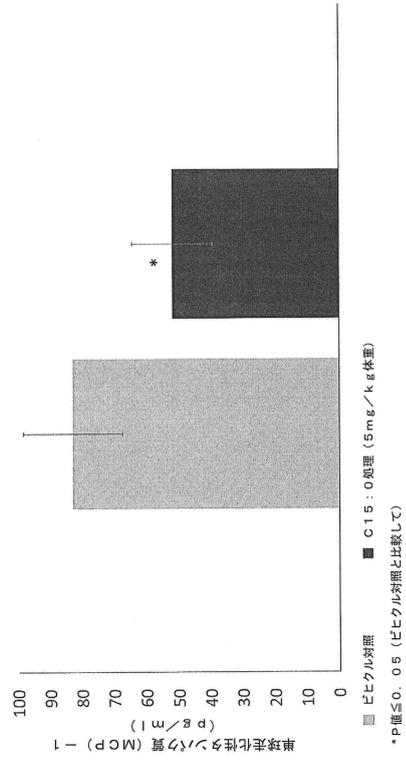
【図 6 A】



【 図 6 B 】



【 図 6 C 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(74)代理人 110000729

弁理士法人ユニアス国際特許事務所

(72)発明者 ステファニー ケイ ベン - ワトソン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92106、サン ディエゴ、ファラガット ロード 2867

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 国際公開第2016/111843(WO, A1)

国際公開第2015/110977(WO, A1)

特表2016-504403(JP, A)

Journal of Food, 2017年, Vol.15, No.1, pp.1-8, Published online:13 Jul 2016

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A23L 2/52 - 33/12

A61K 31/20

A61P 29/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)