

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5983601号
(P5983601)

(45) 発行日 平成28年8月31日(2016.8.31)

(24) 登録日 平成28年8月12日(2016.8.12)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K	31/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/20
A 6 1 K	31/202	(2006.01)	A 6 1 K 31/202
A 2 3 L	33/17	(2016.01)	A 2 3 L 33/17

請求項の数 10 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-509995 (P2013-509995)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月13日(2012.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2012/060186
 (87) 国際公開番号 W02012/141316
 (87) 国際公開日 平成24年10月18日(2012.10.18)
 審査請求日 平成27年3月26日(2015.3.26)
 (31) 優先権主張番号 特願2011-89626 (P2011-89626)
 (32) 優先日 平成23年4月13日(2011.4.13)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000000066
 味の素株式会社
 東京都中央区京橋1丁目15番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100122688
 弁理士 山本 健二
 (74) 代理人 100117743
 弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 栄養組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる1種以上と、n-3系脂肪酸と、バリン、ロイシンおよびイソロイシンよりなる群から選ばれる1種以上の分岐鎖アミノ酸とを含有する栄養組成物であって、

遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる1種以上の含有量が組成物100kcalあたり総量で0.1g~10.0gであり、

n-3系脂肪酸の含有量が組成物100kcalあたり総量で0.17g~5.00gであり、

分岐鎖アミノ酸が遊離又は塩の形態である、内臓脂肪低下用又はエネルギー消費量増加用栄養組成物。

【請求項2】

バリン、ロイシンおよびイソロイシンよりなる群から選ばれる1種以上の分岐鎖アミノ酸の含有量が、組成物100kcalあたり総量で1.0g~2.0gである、請求項1記載の栄養組成物。

【請求項3】

バリン、ロイシンおよびイソロイシンよりなる群から選ばれる1種以上の、遊離の形態の分岐鎖アミノ酸の含有量が、組成物100kcalあたり総量で0.1g~1.5gである、請求項1又は2記載の栄養組成物。

【請求項4】

n - 3系脂肪酸が、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の栄養組成物。

【請求項5】

エイコサペンタエン酸を組成物100kcalあたり10mg～3000mg含有する、請求項4記載の栄養組成物。

【請求項6】

組成物100kcalあたり0.2mg～20.0mgのビタミンB1、
組成物100kcalあたり0.25mg～20.0mgのビタミンB2、
組成物100kcalあたり0.3mg～20.0mgのビタミンB6、及び、
組成物100kcalあたり0.3μg～20.0μgのビタミンB12よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の栄養組成物。

10

【請求項7】

組成物100kcalあたり50μgレチノール当量～2500μgレチノール当量のビタミンA、
組成物100kcalあたり10mg～700mgのビタミンC、及び、
組成物100kcalあたり - トコフェロール換算量で1mg～50mgのビタミンEよりなる群から選ばれる1種以上を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の栄養組成物。

【請求項8】

組成物100kcalあたり1mg～50mgの亜鉛及び/又は組成物100kcalあたり1.0μg～50.0μgのセレンを含有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の栄養組成物。

20

【請求項9】

中鎖脂肪酸油を含有し、中鎖脂肪酸油の含有量が、脂質の総量に対して10重量%～65重量%である、請求項1～8のいずれか1項に記載の栄養組成物。

【請求項10】

内臓脂肪低下剤、又はエネルギー消費量増加剤を製造するための、
遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる1種以上と、n - 3系脂肪酸と、バリン、ロイシンおよびイソロイシンよりなる群から選ばれる1

30

種以上の分岐鎖アミノ酸とを含有し、
遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる1種以上の含有量が栄養組成物100kcalあたり総量で0.1g～10.0gであり、

n - 3系脂肪酸の含有量が栄養組成物100kcalあたり総量で0.17g～5.00gであり、

分岐鎖アミノ酸が遊離又は塩の形態である栄養組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のアミノ酸とn - 3系脂肪酸とをそれぞれ特定量含有する、筋肉量の増加及び/又は筋肉量の低下抑制に有効な栄養組成物に関する。詳細には、遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる1種以上と、n - 3系脂肪酸とをそれぞれ特定量含むことを特徴とする、筋肉量の増加及び/又は筋肉量の低下抑制に有効な栄養組成物に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

高齢者において、サルコペニアと呼ばれる特有の骨格筋減少が起こる。骨格筋減少が高齢者の活動量を低下させ、この活動量低下が更なる筋力低下をもたらすという悪循環に陥る。活動量の低下は基礎エネルギー代謝をも低下させる。特に寝たきり状態において、この状態が顕著に現れる。

50

【0003】

一方で高齢者では、低栄養状態になる危険性も高く、日本の社会保険研究所の調査によると、入院患者の約4割、在宅患者の約3割が低栄養状態であった。ただし、栄養状態の改善のために摂取エネルギーを多くしても、筋肉量の回復につながらず、反って脂肪蓄積を誘引し、インスリン抵抗性、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症などの代謝関連疾患に繋がることが言われている（非特許文献1）。

【0004】

上記のような筋肉量低下に対して、タンパク質摂取が推奨されている。実際に、必須アミノ酸混合物18gを摂取することで、骨格筋のタンパク質合成が増加したことが報告されている（非特許文献2）。しかしながら、高齢者においては加齢に伴い腎機能が低下している中に一回18gもの大量のアミノ酸摂取は、摂取困難だけではなく、腎臓へ負荷をかける危険性もある。従って、高齢者の筋肉量の増加には、通常のタンパク質補給だけではない、より効率的な組成物の摂取が必要とされる。

10

【0005】

一方で、とうもろこしや小麦を主食とする地域住民あるいは動物においては、リジンの摂取が成長や筋肉量の増加に働くことが知られている（特許文献1）。しかし、この場合は主食のタンパク質組成が偏り、リジンが制限アミノ酸となるためであって、摂取するタンパク質がとうもろこしや小麦に大きく偏らない大部分の地域においては、リジン単独の摂取による体全体の成長、その一例として現れる筋肉量の増加への明確な効果は認められてない。

20

【0006】

特許文献2では、n-3系脂肪酸に対するn-6系脂肪酸の重量比が0.1~3.0である混合油と、分岐鎖アミノ酸を含むアミノ酸と、 α -カロテン、ビタミンC、ビタミンE及びセレン等の抗酸化剤を含有する、悪液質及びノ又は食欲不振の患者を対象とする組成物が開示されている。また、非特許文献3において、癌性悪液質のモデルマウスに、n-3系脂肪酸と高ロイシン含有タンパク質食を摂取させると、体重低下および筋肉量の増加を示すことが報告されている。この対象患者においては、癌末期の悪液質による特有のサイトカイン（TNF- α 、IL-6など）が関与し、このサイトカインが起点となって筋タンパク質の崩壊を起こす。n-3系脂肪酸はそのサイトカイン分泌を抑制し、ロイシンなどの分岐鎖アミノ酸は筋タンパク合成に補助的に働くことで、筋タンパク質の崩壊を防ぐと推測される。即ち、この組成の検討は癌性悪液質という、サイトカイン優位のタンパク質崩壊が極端に進んでいる状態における検討であって、寝たきりなどで活動量が低下した通常の高齢者の筋力量低下とは大きく異なり、効果は不明である。

30

【0007】

他方、n-3系脂肪酸は、高トリグリセリド血症改善剤として使用されているが、n-3系脂肪酸を単独で使用した場合には、筋肉の重量増加への効果はないとの報告がある（非特許文献4、5）。

【0008】

また、n-3系脂肪酸は脂肪酸化に関与する酵素のmRNA発現を上昇させるように働くことが報告されているが（非特許文献6）、これまで、エネルギー代謝が亢進し筋肉などのタンパク質合成促進が確認されたことはない。

40

【0009】

上記のように、現状においては適切なアミノ酸比率かつn-3系脂肪酸を含有し、高齢者の筋肉量を維持あるいは上昇させる機能を持つような栄養組成物はこれまで提供されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】特表2008-539793号公報

【特許文献2】特表平11-508282号公報

50

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】臨床栄養, 2008, 8: 38-43

【非特許文献2】Am J Clin Nutr, 2003, 78: 250-258

【非特許文献3】Br J Cancer, 2004, 91: 408-412

【非特許文献4】Drugs of the Future, 2010, 35: 41-52

【非特許文献5】J Nutr Biochem, 2006, 17: 1-13

【非特許文献6】J Nutr, 2005, 135: 2503-2508

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0012】

本発明が解決しようとする課題は、筋肉量の低下予防及び/又は改善効果、特に活動量の低下に伴い筋肉量の低下した高齢者に対して前記効果を有する新規栄養組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記課題を解決するべく種々検討した結果、本発明者らは、特定量の遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類からなる群より選ばれる1種以上と、特定量のn-3系脂肪酸を含む組成物が、筋肉量の低下を予防及び/又は改善しうること、さらに肥満抑制、内臓脂肪の蓄積抑制により、高血糖、高脂血症を改善しうること、特に高齢者に対してかかる改善効果が著しいことを見出し、本発明を完成するに至った。

20

【0014】

すなわち、本発明は次の[1]~[19]に関する。

[1]遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる1種以上と、n-3系脂肪酸を含有する栄養組成物であって、

遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる1種以上の含有量が組成物100kcalあたり総量で0.1g~10.0gであり、

n-3系脂肪酸の含有量が組成物100kcalあたり総量で0.17g~5.00gである、栄養組成物。

[2]さらにバリン、ロイシンおよびイソロシンよりなる群から選ばれる1種以上の分岐鎖アミノ酸を含有する、上記[1]記載の栄養組成物。

30

[3]バリン、ロイシンおよびイソロシンよりなる群から選ばれる1種以上の分岐鎖アミノ酸の含有量が、組成物100kcalあたり総量で1.0g~20gである、上記[2]に記載の栄養組成物。

[4]バリン、ロイシンおよびイソロシンよりなる群から選ばれる1種以上の、遊離の形態の分岐鎖アミノ酸の含有量が、組成物100kcalあたり総量で0.1g~15gである、上記[2]又は[3]に記載の栄養組成物。

[5]n-3系脂肪酸が、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、上記[1]~[4]のいずれか1つに記載の栄養組成物。

40

[6]エイコサペンタエン酸を組成物100kcalあたり10mg~3000mg含有する、上記[5]に記載の栄養組成物。

[7]組成物100kcalあたり0.2mg~20.0mgのビタミンB1、

組成物100kcalあたり0.25mg~20.0mgのビタミンB2、

組成物100kcalあたり0.3mg~20.0mgのビタミンB6、及び、

組成物100kcalあたり0.3μg~20.0μgのビタミンB12よりなる群から選ばれる1種以上を含有する、上記[1]~[6]のいずれか1つに記載の栄養組成物。

[8]組成物100kcalあたり50μgレチノール当量~2500μgレチノール当量のビタミンA、

50

組成物 100 kcal あたり 10 mg ~ 700 mg のビタミン C、及び、
組成物 100 kcal あたり - トコフェロール換算量で 1 mg ~ 50 mg のビタミン E よりなる群から選ばれる 1 種以上を含有する、上記 [1] ~ [7] のいずれか 1 つに記載の栄養組成物。

[9] 組成物 100 kcal あたり 1 mg ~ 50 mg の亜鉛及び / 又は組成物 100 kcal あたり 1.0 µg ~ 50.0 µg のセレンを含有する、上記 [1] ~ [8] のいずれか 1 つに記載の栄養組成物。

[10] 中鎖脂肪酸油を含有し、中鎖脂肪酸油の含有量が、脂質の総量に対して 10 重量 % ~ 65 重量 % である、上記 [1] ~ [9] のいずれか 1 つに記載の栄養組成物。

[11] 筋肉量の増加及び / 又は筋肉量の低下抑制用である、上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の栄養組成物。 10

[12] 内臓脂肪低下用、又はエネルギー消費量増加用である、上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の栄養組成物。

[13] 筋力低下症の予防及び / 又は改善、筋力回復のためのリハビリテーションの効果促進、内臓脂肪増加に伴う脂質代謝異常の予防及び / 又は改善、内臓脂肪増加に伴う高血糖の予防及び / 又は改善、内臓脂肪増加に伴う脂肪肝の予防及び / 又は改善、内臓脂肪増加に伴う肝臓機能低下の予防及び / 又は改善、基礎エネルギー消費量の低下の予防及び / 又は改善、基礎体温の低下の予防及び / 又は改善、炎症性サイトカインの上昇を伴わない筋肉量低下の予防及び / 又は改善、低栄養状態の改善、運動器低下の改善、ロコモティブシンドロームの予防及び / 又は改善、転倒の防止、並びにスポーツにおける筋肉量の増加からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の用途用である、上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の栄養組成物。 20

[14] 上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の組成物を有効量投与することを特徴とする筋肉量の増加及び / 又は筋肉量の低下抑制方法。

[15] 上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の組成物を有効量投与することを特徴とする内臓脂肪低下方法、又はエネルギー消費量増加方法。

[16] 上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の組成物を有効量投与することを特徴とする、筋力低下症の予防及び / 又は改善方法、筋力回復のためのリハビリテーションの効果促進方法、内臓脂肪増加に伴う脂質代謝異常の予防及び / 又は改善方法、内臓脂肪増加に伴う高血糖の予防及び / 又は改善方法、内臓脂肪増加に伴う脂肪肝の予防及び / 又は改善方法、内臓脂肪増加に伴う肝臓機能低下の予防及び / 又は改善方法、基礎エネルギー消費量の低下の予防及び / 又は改善方法、基礎体温の低下の予防及び / 又は改善方法、炎症性サイトカインの上昇を伴わない筋肉量低下の予防及び / 又は改善方法、低栄養状態の改善方法、運動器低下の改善方法、ロコモティブシンドロームの予防及び / 又は改善方法、転倒の防止方法、並びに、スポーツにおける筋肉量の増加方法からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の方法。 30

[17] 筋肉量の増加及び / 又は筋肉量の低下抑制剤を製造するための上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

[18] 内臓脂肪低下剤、又はエネルギー消費量増加剤を製造するための上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。 40

[19] 筋力低下症の予防及び / 又は改善剤、筋力回復のためのリハビリテーションの効果促進剤、内臓脂肪増加に伴う脂質代謝異常の予防及び / 又は改善剤、内臓脂肪増加に伴う高血糖の予防及び / 又は改善剤、内臓脂肪増加に伴う脂肪肝の予防及び / 又は改善剤、内臓脂肪増加に伴う肝臓機能低下の予防及び / 又は改善剤、基礎エネルギー消費量の低下の予防及び / 又は改善剤、基礎体温の低下の予防及び / 又は改善剤、炎症性サイトカインの上昇を伴わない筋肉量低下の予防及び / 又は改善剤、低栄養状態の改善剤、運動器低下の改善剤、ロコモティブシンドロームの予防及び / 又は改善剤、転倒の防止剤、並びに、スポーツにおける筋肉量の増加剤からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を製造するための上記 [1] ~ [10] のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

本発明に係る栄養組成物は、筋肉量の増加及び/又は筋肉量の低下抑制に効果を奏する。また、本発明に係る栄養組成物は、エネルギー消費量増加に効果を奏する。また、本発明に係る栄養組成物は、脂肪利用亢進などによるエネルギー消費量を増加させる効果に起因して、特に内臓脂肪低下に有用であり、また内臓脂肪増加に伴う脂質代謝異常、高血糖、脂肪肝、肝機能低下の予防及び/又は改善に有用である。また、本発明に係る栄養組成物は、脂肪エネルギー供給などによる筋肉量の増加又は筋肉量の低下抑制によって、サルコペニア、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予防及び/又は改善、筋力回復のためのリハビリテーションの効果促進、低栄養状態の改善、運動器低下の改善、ロコモティブシンドロームの予防及び/又は改善、転倒の防止、スポーツにおける筋肉量の増加などにも有用である。また、本発明の栄養組成物は、基礎エネルギー消費量の低下予防及び/又は改善、基礎体温の低下予防及び/又は改善にも有効である。さらに、本発明の栄養組成物は、安全性が高く、腎機能が減弱した高齢者においても、過剰なタンパク負荷をかけずに、長期にわたって使用することができる。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 6 】

【 図 1 】 試験例 1 の 1 A ~ 1 D 群の腸間膜脂肪重量及び被覆筋重量を示す。

【 図 2 】 試験例 2 の 2 A ~ 2 D 群の腸間膜脂肪重量及び被覆筋重量を示す。

【 図 3 】 試験例 3 の 3 A 群及び 3 B 群の呼吸商及びエネルギー消費量を示す。

【 図 4 】 試験例 3 の 3 A 群及び 3 B 群の核内コード遺伝子のDNA量(chDNA)に対するミトコンドリア遺伝子のDNA量(mtDNA)の割合を示す。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 7 】

本発明に係る栄養組成物は、遊離リジン、リジンを含むジペプチド及びリジン塩類よりなる群から選ばれる 1 種以上を組成物 1 0 0 k c a l あたり総量で 0 . 1 g ~ 1 0 . 0 g 含有し、n - 3 系脂肪酸を組成物 1 0 0 k c a l あたり総量で 0 . 1 7 g ~ 5 . 0 0 g 含有してなる。

【 0 0 1 8 】

本発明で使用するリジンは、必須アミノ酸の一つであり、とうもろこし、小麦などを主食とする場合に制限アミノ酸となり、特に動物飼育用の試料に添加されて効率的な動物の成長に寄与するアミノ酸として有効利用されている。また、本発明で使用するリジンは、遊離形態、ジペプチド形態または塩の形態等であれば、いかなる形態であってもよい(以下、本明細書において「リジン」とは、遊離リジン、リジンを含むジペプチド、リジン塩類等を包含する概念を意味する)。本発明に係る栄養組成物は、含有するリジンの形態が、遊離形態、ジペプチド形態または塩の形態等であることにより、腎機能が減弱した高齢者においても、過剰なタンパク負荷をかけずに、長期にわたって使用することができる。また、本発明で使用するリジンは、L 体、D 体および DL 体のいずれであっても良いが、L 体が最も好適に用いられる。種々の形態のリジンは、単独で用いることができ、2 種類以上を併用して用いることもできる。本発明のリジンの形態を制限するものではないが、例を挙げると、リジン塩類としては、酸付加塩や塩基との塩等を挙げることができ、リジンに付加して塩を形成する酸としては、例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、リン酸等の無機酸；酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、モノメチル硫酸等の有機酸；グルタミン酸塩、アスパラギン酸等の酸性アミノ酸等が挙げられ、また、リジンと塩を形成する塩基の例としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属の水酸化物または炭酸化物、あるいはアンモニア等の無機塩基；エチレンジアミン、プロピレンジアミン、エタノールアミン、モノアルキルエタノールアミン、ジアルキルエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が挙げられる。より具体的には、リジン塩類としては、例えば、リジン塩酸塩、リジン酢酸塩、リジングルタミン酸塩、リジンアスパラギン酸塩等が挙げられる。また、本発明において「ジペプチド」とは、アミノ酸 2 分子がペプチド結合してなるアミノ酸 2 量体をいい、「リジンを含むジ

30

40

50

ペプチド」とは、ジペプチドを構成するアミノ酸2分子のうち、少なくとも1分子（好ましくは2分子）がリジンであるジペプチドをいう。リジンを含むジペプチドとして、例えば、リジルリジン等が挙げられる。これらのリジンのうち、食品としての使用経験の観点から、塩の形態のリジンを使用することが好ましく、L-リジン塩酸塩、L-リジン酢酸塩およびL-リジングルタミン酸塩を使用することが特に好ましい。また、形態により、風味、溶解させた場合のpH等が異なるため、用途によってリジンの形態を適宜使い分けることができる。

【0019】

上記リジンの含有量は、組成物100kcalあたり0.1g~10.0gが好ましく、アミノ酸栄養バランスの観点から、より好ましくは0.2~5.0gであり、さらに好ましくは0.25~4.5gである。リジンの含有量が組成物100kcalあたり0.1g未満であると、体タンパクの構成やエネルギー源として利用されるため、所望の効果が期待できず、逆に、10.0gを超えると、単一のアミノ酸を多量に摂取することになりアミノ酸バランスの点からあまり好ましくない。なお、本明細書において、リジンの量は遊離形態換算量である。

10

また、リジンの1日あたりの摂取量は、年齢、性別、体重、食事の状況などにより個別に定められるが、アミノ酸栄養バランスの観点から、ヒトの体重1kgあたり20mg~400mgが好ましく、40mg~200mgがより好ましい。リジンの1日あたりの最大許容摂取量は明確になっていないが、ヒトの体重1kgあたり20gより多い場合、単一のアミノ酸を多量に摂取することになり、アミノ酸バランスの点からあまり好ましくない。

20

【0020】

本発明に係る栄養組成物において用いるn-3系脂肪酸は、炭化水素鎖の末端のメチル基から3番目に二重結合を有する不飽和脂肪酸であり、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、 α -リノレン酸及びドコサペンタエン酸等が例示される。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0021】

上記n-3系脂肪酸は、例えば、魚油、シソ油、アマニ油等の油脂類に豊富に含まれており、本発明においては、これら油脂類から抽出、精製して用いることができる。また、化学合成法、発酵法等により製造したものをを用いることもでき、食品用に上市されている市販品を用いることもできる。さらに、脂質源として、前記したn-3系脂肪酸を豊富に含む油脂類をそのまま用いることもできる。

30

【0022】

n-3系脂肪酸の含有量は、組成物100kcalあたり総量で0.17g~5.00gが好ましく、0.18g~4.00gがより好ましく、0.19g~3.00gがさらに好ましい。かかる含有量が組成物100kcalあたり総量で0.17gより少ない場合には明確な効果は期待できない。逆に、組成物100kcalあたり総量で5.00gを超える場合には、風味の観点からあまり好ましくない。なお、日本においては、脂質所要量について、過去の脂質摂取状況をもとに、n-3系脂肪酸は一日あたり2g以上を摂取することが推奨されている。本発明においては、n-3系脂肪酸の含有量が前記範囲内になりさえすれば、n-3系脂肪酸を含有する油脂類をそのまま用いてもよく、また、n-3系脂肪酸又はこれを豊富に含有する油脂類をその他の油と混合して用いてもよい。

40

【0023】

本発明に係る栄養組成物において用いるn-3系脂肪酸は、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸よりなる群から選ばれる1種以上を含有することが好ましく、特にエイコサペンタエン酸を含有することが好ましい。n-3系脂肪酸がエイコサペンタエン酸を含有する場合、該エイコサペンタエン酸の含有量は、組成物100kcalあたり10mg~3000mgが好ましい。より好ましくは20mg~2000mg、さらに好ましくは50mg~1000mgである。また、n-3系脂肪酸の総量に対するエイコサペンタエン酸の含有量は、通常1重量%~60重量%であり、好ましく

50

は5重量%~40重量%である。なお、日本においては、脂質所要量について、過去の脂質摂取状況をもとに、エイコサペンタエン酸はドコサヘキサエン酸とあわせて、一日あたり1g以上を摂取することが推奨され、上限については特に定められていない

【0024】

本発明に係る栄養組成物は、さらにバリン、ロイシンおよびイソロイシンよりなる群から選ばれる1種以上の分岐鎖アミノ酸を組成物100kcalあたり総量で1.0g~2.0g含有することが好ましい。

【0025】

本発明に係る栄養組成物において用いる分岐鎖アミノ酸は、バリン、ロイシン及びイソロイシンよりなる群から選ばれる1種以上を含む。これら分岐鎖アミノ酸の形態は特に制限されず、例えば、タンパク質の形態、ペプチドの形態、塩の形態、遊離の形態等のいずれの形態でも用いることもできるが、腎臓への負荷を考慮しタンパク質の全体量を増やさないためには、遊離の形態が最も好ましい。この場合、L体、D体、DL体のいずれをも用いることができるが、L体が最も好適に用いられる。また、前記分岐鎖アミノ酸としては、これらを含む動物等から抽出し精製したものや、化学合成法、発酵法、遺伝子組み換え法によって得られるもののいずれを使用してもよい。

【0026】

上記の分岐鎖アミノ酸は、組成物100kcalあたり総量で1.0g程度以上含有させた場合、より高い有効性が認められ、さらに強力な効果を期待する場合は分岐鎖アミノ酸を増量することができる。ただし、風味の悪化も勘案し、該組成物の100kcalあたりの含有量は、総量で1.0g~2.0gとするのが好ましく、1.2g~12gとするのがより好ましい。分岐鎖アミノ酸の含有量が組成物100kcalあたり総量で2.0gを超えると、特定のアミノ酸を多量に摂取することになりアミノ酸バランスの点からあまり好ましくない。

【0027】

上記の分岐鎖アミノ酸は、例えば、遊離の形態、ペプチドの形態、タンパク質の形態、塩の形態等のいずれの形態でもよい。本発明に係る栄養組成物において用いる分岐鎖アミノ酸は、全てが単一の形態であってもよいし、あるいは異なる2種以上の形態であってもよい。例えば、本発明に係る栄養組成物において用いる分岐鎖アミノ酸は、遊離の形態の分岐鎖アミノ酸のみからなるものであってもよいし、遊離の形態の分岐鎖アミノ酸とタンパク質の形態の分岐鎖アミノ酸とを含むもの等であってもよい。本発明に係る栄養組成物が遊離の形態の分岐鎖アミノ酸を含有する場合、その含有量は、組成物100kcalあたり総量で0.1g~1.5gが好ましく、0.25~1.2gがより好ましい。

なお、本明細書において、分岐鎖アミノ酸の量は遊離形態換算量である。

【0028】

本発明に係る栄養組成物において用いる分岐鎖アミノ酸は、バリン、ロイシン及びイソロイシンを含むことが好ましく、その場合、イソロイシン、ロイシン及びバリンの配合割合は、通常、重量比で、イソロイシン：ロイシン：バリン=1.0：1.5~3.0：0.5~1.5である。特に、ロイシンの比率をバリンに対し、1.5~3倍程度に高めることが好ましい。

【0029】

本発明に係る栄養組成物には、ビタミンB群を含有させることができる。

【0030】

ビタミンB群としては、例えば、チアミン等のビタミンB₁；リボフラビン等のビタミンB₂；ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン等のビタミンB₆；シアノコバラミン等のビタミンB₁₂が挙げられる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。ビタミンB群は糖質、タンパク質、脂質の代謝に重要な役割を果たす。ビタミンB群の含有量は、本発明に係る組成物100kcalあたり、ビタミンB₁は0.2mg~20.0mg、ビタミンB₂は0.25mg~20.0mg、ビタミンB₆は0.3mg~20.0mg、ビタミンB₁₂は0.20μg~10.0μgが好ましい。

10

20

30

40

50

【0031】

また、本発明に係る栄養組成物には、抗酸化ビタミンや抗酸化ミネラルを添加することもできる。抗酸化ビタミンとしては、例えば、レチノール、レチナール、レチノイン酸等のビタミンA；アスコルビン酸等のビタミンC； β -カロテン等のカロテノイド； α -トコフェロール等のビタミンE等が挙げられ、抗酸化ミネラルとしては、例えば、亜鉛、セレン等が挙げられる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。筋タンパク合成のエネルギー源として脂肪を利用した場合にはラジカルを産生させ、過剰になると酸化ストレスを生じてしまうため、その予防及び/又は改善をするには抗酸化剤の添加が好ましい。抗酸化ビタミンおよび抗酸化ミネラルの含有量は、十分な抗酸化作用を得るためには、本発明に係る組成物100kcalあたり、ビタミンAは50 μ gレチノール当量~2500 μ gレチノール当量、ビタミンCは10mg~700mg、ビタミンEは α -トコフェロール換算量で1mg~50mg、亜鉛は1mg~50mg、セレンは1.0 μ g~50.0 μ gが好ましい。

10

【0032】

本発明に係る栄養組成物には、上述のビタミンB群、抗酸化ビタミン以外のビタミン類（例、ビタミンD、ビタミンK、ナイアシン、葉酸、パントテン酸、ビオチン等）や、上述の抗酸化ミネラル以外のミネラル類（例、ナトリウム、カルシウム、鉄、リン、マグネシウム、カリウム、銅、ヨウ素、マンガン、クロム、モリブデン等）を含有させることもできる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

20

【0033】

本発明に係る栄養組成物には、脂質源として、中鎖脂肪酸油を含有させることができる。「中鎖脂肪酸」とは、カプリル酸、カプリン酸等の炭素数が好ましくは8~10の脂肪酸をいい、「中鎖脂肪酸油」とは、前記中鎖脂肪酸のトリグリセリド等を含む油脂類をいう。中鎖脂肪酸は、一般的に油脂類に存在する長鎖脂肪酸に比べて約4倍消化吸収が早く、吸収後はリンパ管を通らずに門脈を経て肝臓へ運ばれ、速やかに代謝されるという特性を有するため、エネルギー源として好適に利用され得る。本発明の目的には、中鎖脂肪酸油としては、例えば、ヤシ油、パーム油、パーム核油など、中鎖脂肪酸を多く含有する油脂類を用いることができる。ヤシ油やパーム油等としては、ヤシ等の天然植物より抽出し精製したものをを用いてもよいが、市販品を用いるのが便利である。本発明においては、脂質の総量に対して中鎖脂肪酸油を10重量%~65重量%含有させるのが適切である。

30

【0034】

本発明に係る栄養組成物には、脂質源として、中鎖脂肪酸油の他に、例えば、綿実油、ひまわり油、落花生油、なたね油、大豆油、サフラワー油、オリーブ油、こめ油、コーン油、ごま油、カカオバター等の食用植物油、牛脂、豚脂、魚油、バター、バターオイル等の食用動物油、ショートニングに代表される加工油脂等を含有させることができる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0035】

本発明に係る栄養組成物には、炭水化物源として、例えば、糖質、食物繊維等を含有させることができる。糖質としては、例えば、デキストリン、オリゴ糖、蔗糖、グルコース、果糖、でんぷん等が挙げられ、食物繊維としては、例えば、水溶性食物繊維（例、難消化性デキストリン、ペクチン、ガラクトマンナン等）、不溶性食物繊維（例、大豆や小麦に由来するフスマ、結晶セルロース等）等が挙げられる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

40

【0036】

本発明に係る栄養組成物には、タンパク源として、アミノ酸、ペプチド、タンパク質等を含有させることができるが、タンパク質としては、例えば、カゼイン、酸カゼイン、カゼインナトリウム、カゼインカルシウム、ホエータンパク質、乳清ホエータンパク質、魚肉タンパク質、卵タンパク質等やこれらの加水分解物を例とする動物性タンパク質、及び大豆タンパク質、小麦タンパク質、とうもろこしタンパク質等やこれらの加水分解物を例とする植物性タンパク質等を含有させることができる。これらのタンパク源の、本発明に

50

係る栄養組成物における含有量は、本発明に係る組成物100kcalあたり総量で2～20gが好ましい。なお、これらのタンパク源が分岐鎖アミノ酸を含む場合、その分岐鎖アミノ酸の量も、前掲の本発明の組成物における分岐鎖アミノ酸の総含有量の算出において、算入されることは言うまでもない。

なお、本発明に係る栄養組成物が、タンパク質の形態の分岐鎖アミノ酸を含有する場合、当該タンパク質の量も含んだ、本発明に係る栄養組成物におけるタンパク源の総含有量は、本発明に係る組成物100kcalあたり2～20gであることが好ましいが、特に、本発明に係る栄養組成物において用いる分岐鎖アミノ酸が、遊離の形態の分岐鎖アミノ酸のみからなる場合には、本発明に係る栄養組成物におけるタンパク源の含有量は、本発明に係る組成物100kcalあたり総量で1.0～15gであることが好ましい。

10

【0037】

本発明に係る栄養組成物は、経口摂取が不十分な患者に対しては、投与チューブを用いて直接腸や胃に給与し、経口摂取可能な場合には、飲食品として摂取することができる。本発明においては、リジンとn-3系脂肪酸、さらにバリン、ロイシン及びイソロイシンよりなる群から選ばれる1種以上の分岐鎖アミノ酸等を、そのまま混合して栄養組成物として摂取させることもできるが、薬学的に許容される医薬品担体とともに製剤化して医薬品として提供することもでき、又は飲食品用素材もしくは食品添加物を加えて特定保健用食品、栄養機能食品等の保健機能食品、栄養補助食品、その他の健康食品などの飲食品として提供することもできるし、通常の飲食品として提供することもできる。

【0038】

本発明に係る栄養組成物を製剤化して提供する場合には、例えば、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、乳剤、アンプル剤等の液状製剤；ゲル剤、ガム剤、ドロップス剤、散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、カプセル剤、分包剤、粉末剤等の固形製剤などとすることができる。

20

【0039】

本発明に係る栄養組成物を製剤化する際に用い得る薬学的に許容される医薬品担体としては、例えば、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース及びその誘導体；アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム等の天然高分子化合物などの賦形剤；グアーガム、ステアリン酸、高分子ポリビニルピロリドン等の結合剤；タルク、ポリエチレングリコール6000等の滑沢剤；アジピン酸等の崩壊剤、ショ糖脂肪酸エステル、大豆レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンモノステアリン酸エステル等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、ゼラチン等の増粘剤；アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、カラメル、カルナウバロウ、セラック、プルラン等のコーティング剤；クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等のpH調整剤；エリソルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル等の抗酸化剤；アスパルテム、カンゾウエキス、サッカリン等の矯味剤；安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチル等の防腐剤；ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、カルミン、食用青色1号、食用黄色4号、食用赤色2号等の着色剤などが挙げられる。

30

40

【0040】

本発明に係る栄養組成物を飲食品として提供する場合には、例えば、飲料等の液状製品、牛乳、乳飲料、ヨーグルト等の乳状製品、ゼリー様飲料、ゼリー等のゼリー状製品、ガム状製品、粉末状製品、顆粒状製品、シート状製品、カプセル状製品、タブレット状製品、スナックバー、クッキー等の固形状製品などとすることができる。

【0041】

本発明に係る栄養組成物を飲食品とする際に用い得る食品用素材又は食品添加物としては、例えば、甘味料、着色料、保存料、増粘安定剤、酸化防止剤、発色剤、漂白剤、防かび剤、ガムベース、苦味料、酵素、光沢剤、酸味料、調味料、乳化剤、強化剤、製造用剤、香料、香辛料等が挙げられる。

50

【0042】

なお、本発明に係る栄養組成物を飲食品とする場合、1食摂取量単位の包装形態とすることができる。「1食摂取量単位の包装形態」とは、1食あたりに摂取する飲食品の量があらかじめ定められた形態であり、例えば、飲料、ガム、ゼリー、ヨーグルト、クッキー等の場合にはパック、袋、瓶、箱等の容器により1回の摂取量を包装する形態が挙げられ、顆粒、粉末、スラリー状等の食品の場合には、パックや袋等により1回の摂取量を個別包装する形態が挙げられる。特に、飲食品が特定保健用食品、栄養機能食品等の保健機能食品、栄養補助食品、病者用食品等の特別用途食品、その他の健康食品などである場合には、本発明に係る組成物が1食あたりの摂取単位量の形態で包装された形態や、本発明に係る組成物が懸濁あるいは溶解した飲料が、1食あたりの飲み切りの形態で瓶等に充填された形態などが挙げられる。

10

【0043】

本発明に係る栄養組成物の1日あたりの摂取量は、年齢、性別、体重、食事の状況などにより、個別に定められるが、本発明の栄養組成物により、成人1日あたり50kcal~2000kcal程度を摂取するのが適切である。前記の量を、1日1回~3回程度に分けて摂取するのが好ましい。本発明に係る栄養組成物を1食摂取量単位の包装形態の飲食品とする場合、前記により定められる1回あたりの摂取量ごとに個別包装する。

【0044】

なお、本発明に係る栄養組成物は、一般的な製剤化技術及び食品製造技術により製造することができる。

20

【0045】

本発明に係る栄養組成物は、筋肉量の増加及び/又は筋肉量の低下抑制用の医薬品、飲食品等として有用である。また、本発明に係る栄養組成物は、エネルギー消費量増加用の医薬品、飲食品等として有用である。また、本発明に係る栄養組成物は、炎症性サイトカインの上昇を伴わない筋肉量低下の予防及び/又は改善用の医薬品、飲食品等として有用である。

【0046】

本発明に係る栄養組成物は、筋力低下症の予防及び/又は改善用の医薬品、飲食品等として有用である。筋力低下症は、サルコペニアとも呼ばれ、四肢筋力の低下に伴う活動量の低下さらには慢性閉塞性肺疾患(COPD)を引き起こし、本発明に係る栄養組成物はこれら筋力低下症を有効に予防及び/又は改善することができる。

30

【0047】

本発明に係る栄養組成物は、筋力回復のためのリハビリテーションの効果促進用の医薬品、飲食品等として有用である。リハビリテーションによる筋力の回復には時間を要し、拘縮が進行する前に、筋肉機能を回復させる必要がある。本発明に係る組成物は、筋肉量を増加することができ、リハビリテーションの効果促進に有用である。また、低栄養状態の改善、運動器低下の改善、ロコモティブシンドロームの予防及び/又は改善、転倒の防止など、またスポーツにおける筋肉量の増加などにも有用である。

【0048】

本発明に係る栄養組成物は、内臓脂肪の低下用の医薬品、飲食品等として有用である。内臓脂肪の増加はインスリン抵抗性を来し、インスリン抵抗性に関連する種々の疾患を発症又は進展させることになる。本発明に係る栄養組成物は内臓脂肪を有効に低下させることができる。

40

【0049】

本発明に係る栄養組成物は、内臓脂肪増加に伴う脂質代謝異常の予防及び/又は改善用の医薬品、飲食品等として有用である。内臓脂肪が増加した際においては、高LDLコレステロール血症、高トリグリセリド血症、高レムナント血症、高小型高密度LDL、低HDLコレステロール血症といった脂質代謝異常が見られる。かかる脂質代謝異常の結果、過酸化LDLコレステロール等の過酸化脂質の生成が増加し、アテローム性動脈硬化症が発症する危険性が高まる。本発明に係る栄養組成物は、内臓脂肪増加に伴う血中LDLコレ

50

ステロールの増加等の脂質代謝異常の発症を有効に抑制することができ、内臓脂肪増加に伴う脂質代謝異常の予防及び／又は改善に有用である。

【 0 0 5 0 】

本発明に係る栄養組成物は、内臓脂肪増加に伴う高血糖の予防及び／又は改善用の医薬品、飲食品等として有用である。内臓脂肪増加によるインスリン抵抗性は血液から細胞内へのグルコースの取り込み能を低下させ、高血糖を来たす。本発明に係る栄養組成物は、内臓脂肪増加に伴う高血糖の予防及び／又は改善に有用である。

【 0 0 5 1 】

本発明に係る栄養組成物は、内臓脂肪増加に伴う脂肪肝及び肝機能低下の予防及び／又は改善用の医薬品、飲食品等として有用である。増加した代表的な内臓脂肪の腸間膜脂肪は、遊離脂肪酸を門脈血液に放出し、最も近い臓器である肝臓に脂肪を蓄積させる。一方で、インスリン抵抗性による高インスリン血症は肝臓での糖から脂肪への合成も盛んにさせる。更には、肝臓への脂肪蓄積は肝機能を悪化させる。本発明に係る栄養組成物は、内臓脂肪増加に伴う脂肪肝及び肝機能低下の予防及び／又は改善に有用である。

10

【 0 0 5 2 】

本発明に係る栄養組成物は、基礎エネルギー消費量の低下予防及び／又は改善用の医薬品、飲食品等として有用である。高齢者における基礎エネルギー消費量の低下は、体内のエネルギー利用が低下した状態を示し、エネルギー利用するタンパク質の合成などの代謝に大きな影響を及ぼす。また、摂取したエネルギーがエネルギー利用能低下の際には余分になり、その余ったエネルギーは脂肪として蓄えられてしまう。本発明に係る栄養組成物は、基礎エネルギー消費量の低下予防及び／又は改善に有用である。

20

【 0 0 5 3 】

本発明に係る栄養組成物は、基礎体温の低下予防及び／又は改善用の医薬品、飲食品等として有用である。低体温では代謝活動が弱まり、エネルギー産生や体タンパク質の合成が低下してしまう。特に、高齢者においては、体温調節能も減弱しており、低下した体温を上昇させることは容易ではない。本発明に係る栄養組成物は、基礎体温の低下予防及び／又は改善に有用である。

【 0 0 5 4 】

本発明に係る栄養組成物は、リジンとn - 3系脂肪酸、さらにバリン、ロイシン及びイソロイシンよりなる群から選ばれる1種以上の分岐鎖アミノ酸を、粉体形などで汎用型の総合的な栄養組成物に添加することが可能である。

30

【 0 0 5 5 】

本発明に係る栄養組成物は、筋肉量が低下した人（例えば、高齢者、寝たきり者等）の筋肉量の増加及び／又は筋肉量の低下抑制に好ましく使用されるが、その筋タンパク合成のエネルギー源として、特に脂質代謝異常、高血糖、脂肪肝および肝機能低下に深く関与する内臓脂肪を利用した場合、特に有効である。これまで有効な栄養組成物がなかったこれらの人々には本発明の栄養組成物は大きな貢献をするものである。

【 実施例 】

【 0 0 5 6 】

次に実施例に基づいて本発明を説明する。

40

【 0 0 5 7 】

[実施例 1] 栄養組成物の調製

高齢者に対する最適栄養効果を熟考し、表1に示す栄養組成物を調製した。これを具現化するための液状物の原料配合量を表2に示す。各成分と乳化剤を水に添加して混合し、高圧乳化機にて、 $500 \sim 1,000 \text{ kg/cm}^2$ の加圧下にて複数回乳化工程を繰り返し、乳化組成物を得た。アミノ酸組成は、組成物100 kcalあたりL - ロイシン0.38 g、L - バリン0.19 g、L - イソロイシン0.23 g、L - リジン0.32 gを添加した。この場合、タンパク質由来のものも含んだ分岐鎖アミノ酸（ロイシン、バリン、イソロイシン）の総量として組成物100 kcalあたり1.46 gを含有することになる。この乳化組成物を、通常の充填機にてアルミ製の袋に充填し、レトルト殺菌機にて

50

通常の条件下に滅菌した。本実施例に係る栄養組成物は、1年後においても全成分は安定に存在し、25における粘度は9 mPa・sであった。また、この調整液に増粘剤を添加し、とろみ調整栄養組成物(1,000~7,000 mPa・s)あるいはゼリーを製造することができた。更に、添加するアミノ酸の量を2倍量にした場合も同様に製造することができた。この栄養組成物のカロリー密度は、1.0 kcal/mlであった。

【0058】

【表1】

実施例1 栄養組成物

成分	単位	含有量/100kcal
タンパク源	g	4.5
L-ロイシン	g	0.38
L-バリン	g	0.19
L-イソロイシン	g	0.23
L-リジン	g	0.32
脂質	g	2.80
中鎖脂肪酸	g	0.54
含有EPA	mg	67
含有n-3系脂肪酸	g	0.195
炭水化物	g	14.2
糖質	g	13
食物繊維	g	1.2
ナトリウム	mg	185
カルシウム	mg	65
鉄	mg	0.8
リン	mg	55
マグネシウム	mg	26
カリウム	mg	130
銅	mg	0.11
ヨウ素	μg	13
マンガン	mg	0.34
セレン	μg	2.5
亜鉛	mg	1.65
クロム	μg	2.5
モリブデン	μg	2.1
ビタミンA	μgRE *1	81
ビタミンD	μg	0.46
ビタミンE	mg α-TE *2	2.73
ビタミンK	μg	6.3
ビタミンB ₁	mg	0.6
ビタミンB ₂	mg	0.36
ナイアシン	mgNE *3	1.3
ビタミンB ₆	mg	0.6
葉酸	μg	20
ビタミンB ₁₂	μg	0.5
ビオチン	μg	4.2
パントテン酸	mg	0.5
ビタミンC	mg	40.0

*1: レチノール当量

*2: α-トコフェロール換算量

*3: ナイアシン当量

【0059】

【表 2 - 1】

実施例 1 原料配合

○実施例1組成

原材料名	配合比 (w/v%)	投入量	単位
カゼインナトリウム	3.8000	114	kg
リジン塩酸塩	0.4000	12.0	kg
ロイシン	0.3833	11.5	kg
イソロイシン	0.2300	6.90	kg
バリン	0.1900	5.70	kg
デキストリン	11.07	332	kg
砂糖	2.367	71.0	kg
食用植物油	1.387	41.6	kg
中鎖脂肪酸トリグリセライド	0.5367	16.1	kg
魚油	0.2633	7.90	kg
クエン酸	0.1593	4.78	kg
クエン酸三ナトリウム	0.5433	16.3	kg
炭酸カリウム	0.2280	6.84	kg
塩化マグネシウム	0.2207	6.62	kg
乳酸カルシウム	0.2960	8.88	kg
グリセロリン酸カルシウム	0.1303	3.91	kg
ミネラル酵母プレミックス※1	0.06293	1.888	kg
難消化性デキストリン	1.5070	45.2	kg
乳化剤	0.6606	19.8	kg
β-カロテン油	0.0015	45.0	g
ビタミンE	0.0052	156	g
ビタミンプレミックス※2	0.1035	3.105	kg
アスコルビン酸ナトリウム	0.0810	2.43	kg
調合水	83.08	2492	kg
計	107.7	3231	kg

10

20

30

【 0 0 6 0 】

【表 2 - 2】

※1ミネラル酵母プレミックス組成

原材料名	配合量	単位
モリブデン含有酵母	13.0	g
水溶性クロム含有酵母	21.0	g
セレン含有酵母	37.0	g
マンガン含有酵母	203	g
銅含有酵母	337	g
亜鉛含有酵母	707	g
ビオチン含有酵母	344	g
クエン酸第一鉄ナトリウム	226	g
計	1.888	kg

10

【 0 0 6 1】

【表 2 - 3】

※2ビタミンプレミックス組成

原材料名	配合量	単位
葉酸	0.60	g
ビタミンD粉末	8.50	g
ビタミンB12 0.1%粉末	15.0	g
リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム	19.1	g
パントテン酸カルシウム	22.3	g
ピリドキシン塩酸塩	28.6	g
ニコチン酸アミド	38.5	g
チアミン塩酸塩	40.7	g
ビタミンA粉末	45.7	g
ビタミンK2粉末	58.0	g
昆布エキスパウダー	278	g
エリソルビン酸ナトリウム	2550	g
計	3.105	kg

20

30

【 0 0 6 2】

[実施例 2] 総合栄養組成物の調製

実施例 1 と同様に、表 3 に示す栄養組成物を調製した。実施例 1 と同様に、各成分と乳化剤を水に添加して混合し、高圧乳化機にて $50 \sim 500 \text{ kg/cm}^2$ の加圧下、数回乳化工程を繰り返し、乳化組成物を得た。アミノ酸組成は、組成物 100 kcal あたり L - ロイシン 0.28 g 、L - バリン 0.14 g 、L - イソロイシン 0.14 g 、L - リジン 0.28 g を添加した。この場合、タンパク質由来のものも含んだ分岐鎖アミノ酸（ロイシン、バリン、イソロイシン）の総量として組成物 100 kcal あたり 1.30 g を含有することになる。この乳化組成物を、通常の充填機にてアルミ製の袋に充填し、レトルト殺菌機にて通常の条件下に滅菌した。本実施例に係る栄養組成物は、1年後においても全成分は安定に存在し、25 における粘度は $4,000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ であった。また、この調整液に適量の増粘剤を添加して更に粘度をつけ、とろみ調整栄養組成物（ $1,000 \sim 7,000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ）あるいはゼリーを製造することができた。この栄養組成物の

40

50

カロリー密度は、2.0 kcal/mlであった。

【0063】

【表3】

実施例2 栄養組成物

成分	単位	含有量/100kcal
タンパク源	g	4.5
L-ロイシン	g	0.28
L-バリン	g	0.14
L-イソロイシン	g	0.14
L-リジン	g	0.28
脂質	g	2.80
中鎖脂肪酸	g	0.60
含有EPA	mg	67
含有n-3系脂肪酸	g	0.19
炭水化物	g	14.2
糖質	g	13
食物繊維	g	1.2
ナトリウム	mg	185
カルシウム	mg	65
鉄	mg	0.8
リン	mg	55
マグネシウム	mg	26
カリウム	mg	130
銅	mg	0.11
ヨウ素	μg	13
マンガン	mg	0.34
セレン	μg	2.5
亜鉛	mg	1.65
クロム	μg	2.5
モリブデン	μg	2.1
ビタミンA	μgRE *1	81
ビタミンD	μg	0.46
ビタミンE	mg α-TE *2	2.73
ビタミンK	μg	6.3
ビタミンB ₁	mg	0.6
ビタミンB ₂	mg	0.36
ナイアシン	mgNE *3	1.3
ビタミンB ₆	mg	0.6
葉酸	μg	20
ビタミンB ₁₂	μg	0.5
ビオチン	μg	4.2
パントテン酸	mg	0.5
ビタミンC	mg	40.0

*1: レチノール当量

*2: α-トコフェロール換算量

*3: ナイアシン当量

【0064】

[実施例3] 粉末栄養組成物の調製

表4に示す粉末タイプの栄養組成物を調製した。これを具現化するための液状物の原料配合量を表5に示す。各成分と乳化剤を適量の水に添加して混合し、乳化機にて2~50 kg/cm²の加圧下、数回乳化工程を繰り返し、乳化組成物を得た。この乳化組成物を

噴霧乾燥し、粉末栄養組成物とした。アミノ酸組成は、組成物 100kcal あたり L - ロイシン 3.9g、L - パリン 2.4g、L - イソロイシン 2.0g、L - リジン 4.1g であった。この粉末栄養組成物を、通常の充填機にてアルミ製の袋に充填した。本実施例に係る粉末栄養組成物は、1年後においても全成分は安定に存在した。また、この粉末栄養組成物は、温水中に溶解し栄養剤に混合しても、使用することができた。

【0065】

【表4】

実施例3 栄養組成物

成分	単位	含有量/100kcal
タンパク源	g	12.4
L-ロイシン	g	3.9
L-パリン	g	2.4
L-イソロイシン	g	2.0
L-リジン	g	4.1
脂質	g	4.8
含有EPA	mg	812
含有n-3系脂肪酸	g	1.34
炭水化物	g	1.6
ビタミンA	μgRE *1	413
ビタミンE	mg α-TE *2	19.2
ビタミンB ₁	mg	5.3
ビタミンB ₂	mg	3.2
ビタミンB ₆	mg	5.1
ビタミンC	mg	392.9

*1: レチノール当量

*2: α-トコフェロール換算量

【0066】

【表5】

実施例3 原料配合

原料名	配合比 w/w%
L-ロイシン	18.65
L-イソロイシン	11.30
L-パリン	9.475
L-リジン塩酸塩	24.64
魚油	22.99
ビタミンA油 50万IU/g	0.01230
チアミン塩酸塩	0.02571
リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム	0.02037
ピリドキシン塩酸塩	0.03038
トコフェロール 40%	0.2146
Lアスコルビン酸Na	2.146
乳化剤	10.487
	100.0

【0067】

[試験例1] 内臓脂肪増加モデル動物におけるアミノ酸及びn-3系脂肪酸の強化効果の検討

本発明に係る栄養組成物において、アミノ酸とn-3系脂肪酸の内臓脂肪増加や筋肉量低下の改善効果を、以下の実験により検討した。すなわち、10週齢のC57BL/6J

10

20

30

40

50

雄性マウスに表6に示す1B群と同じ高脂肪食を摂取させ、内臓脂肪増加モデルを作製後、3群に分け(各群N = 5 - 9)、それぞれ表6に示す組成の実験食を2週間摂取させた。1B群には飽和脂肪酸の豊富な牛脂を多く含む高脂肪食を継続して、摂取させた。1C群には標準的な組成の実験食を摂取させた。1D群には強化した組成として、タンパク、脂肪の総量を変えずにリジン、BCAA(ロイシン、バリン、イソロイシンからなる3種の分岐鎖アミノ酸)、魚油をそれぞれ実験食100kcalあたり0.32g、0.8g、0.24g置換した実験食を摂取させた。この場合、1D群においてはタンパク質由来も含んだBCAAの総量として実験食100kcalあたり1.46g、n-3系脂肪酸の総量として0.24g、エイコサペンタエン酸(EPA)として67mgを含有することになる。1A群には正常対照群として、高脂肪食を摂取させずに、試験期間を通じて標準的な組成の実験食を摂取させた。実験食摂取2週後に16時間絶食させ、腸間膜脂肪重量及び被覆筋重量を測定した。結果を図1に示す。

10

【0068】

【表6】

実験食組成表 (実験食100kcalあたりの含有量)

群構成	タンパク源(g)					脂肪(g)				炭水化物(g)
	カゼイン(g)	L-リジン(g)	L-バリン(g)	L-ロイシン(g)	L-イソロイシン(g)	大豆油(g)	牛脂(g)	魚油(g) 含有EPA(mg)	含有n3系 脂肪酸量(g)	
1A群	4.5					2.80			0.17	15.4
1B群	4.5					0.56	5.17		0.05	7.2
1C群	4.5					2.80			0.17	15.4
1D群	3.38	0.32	0.2	0.4	0.2	2.56		0.24 67	0.24	15.4

20

【0069】

高脂肪食を摂取させた1B群の体重は通常食摂取の1A群の1.2倍となった。その後、実験食を摂取させた評価期間をとおして、1D群ではカロリー摂取量が同じであるにもかかわらず、体重は1C群に比べ低値となった(1D: 31.7 ± 3.3g、1C: 34.4 ± 1.7g)。また、図1に示すように、1B群の腸間膜脂肪重量は、1A群に比べ有意に上昇し、被覆筋重量においては逆に1A群に比べ有意に低下した。一方で、1D群の腸間膜脂肪重量は1C群に比べ有意に低下し、被覆筋重量においては有意に上昇した。この高脂肪食摂取のモデルにおいて、血漿中CRP(C反応性蛋白)は各群間で差は認められなかった(1A群: 7.7 ± 2.4ng/ml、1B群: 9.0 ± 3.3ng/ml、1C群: 7.0 ± 5.3ng/ml、1D群: 8.6 ± 3.9ng/ml)。

30

【0070】

上記の試験結果から、リジン、BCAA、エイコサペンタエン酸を強化した食事が、内臓脂肪重量である腸間膜脂肪重量を低下させ、被覆筋重量を増加させ得ることを見出した。

【0071】

[試験例2] 本発明で用いるアミノ酸(リジン、BCAA)とn-3系脂肪酸の単独効果と併用効果

試験例1の結果、腸間膜脂肪重量低下及び被覆筋重量増加作用を示すのに、本発明で用いるアミノ酸とn-3系脂肪酸の強化が必要であることが明らかとなったが、それぞれの成分が単独でこのような効果を示すかどうかは明確ではない。そこで、本発明で用いるアミノ酸及びn-3系脂肪酸をそれぞれ単独で強化および併用強化した、以下の検討を行った。すなわち、試験例1と同様に内臓脂肪増加モデルを作製後、4群に分け(各群N = 5 ~ 9)、それぞれ表7に示す組成の実験食を2週間摂取させた。2A群には標準的な組成の実験食を摂取させた。2D群には強化した組成として、タンパク質、脂肪の総量を変えずにリジン、BCAA、魚油をそれぞれ100kcalあたり0.32g、0.8g、0.24g置換した実験食を摂取させた。この場合、2D群においてはタンパク質由来も含んだBCAAの総量として実験食100kcalあたり1.46g、n-3系脂肪酸の総量として0.24g、エイコサペンタエン酸(EPA)として67mgを含有することに

40

50

なる。更に、本発明で用いるアミノ酸、n-3系脂肪酸のそれぞれを単独で強化した実験食を摂取させた群として、2B群、2C群を設けた。各実験食を摂取2週後に16時間絶食させ、腸間膜脂肪重量及び被覆筋重量を測定した。結果を図2に示す。

【0072】
【表7】

実験食組成表 (実験食100kcalあたりの含有量)

群構成	タンパク源(g)					脂肪(g)			炭水化物(g)
	カゼイン(g)	L-リジン(g)	L-メチオン(g)	L-ロイシン(g)	L-イソロイシン(g)	大豆油(g)	魚油(g) 含有EPA(mg)	含有n-3系 脂肪酸量(g)	
2A群	4.5					2.80		0.17	15.4
2B群	3.38	0.32	0.2	0.4	0.2	2.80		0.17	15.4
2C群	4.5					2.56	0.24 67	0.24	15.4
2D群	3.38	0.32	0.2	0.4	0.2	2.56	0.24 67	0.24	15.4

10

【0073】

実験食摂取期間の総カロリー摂取量は各群間で差は認められなかった。図2に示すように2D群では内臓脂肪である腸間膜脂肪重量を有意に低下させ、被覆筋重量を有意に上昇させた。それに対し、2B群、2C群における腸間膜脂肪重量の低下および被覆筋重量の上昇は、2D群の効果に比べ、明らかに弱いものであり、2B群と2C群のそれぞれの効果を足しても2D群の効果には及ばないものであった。

【0074】

上記の結果から、強化食による腸間膜脂肪低下作用および被覆筋上昇作用は本発明で用いるアミノ酸、n-3系脂肪酸の単独の効果ではなく、アミノ酸とn-3系脂肪酸が合わさることで相乗効果を示したものと考えられた。すなわち本試験において、リジンとn-3系脂肪酸、さらに分岐鎖アミノ酸を併用することの有用性が示された。

20

【0075】

[試験例3] 本発明で用いるアミノ酸及びn-3系脂肪酸のエネルギー代謝促進効果及びミトコンドリア増加効果

次いで、本発明に係るアミノ酸及びn-3系脂肪酸を強化した栄養組成物が、呼吸ガス代謝測定装置を用いたエネルギー代謝測定へ及ぼす影響を検討した。すなわち、試験例1と同様に作製した内臓脂肪増加モデルにおいて、表8に示すように標準的な組成の実験食(3A群)または強化した組成の実験食(3B群)を摂取させ、評価を実施した。摂餌量安定のため1週間の実験食馴化期間を設け、その後2週間内に各ケージに一匹ずつ入れ、酸素消費量(ml/min)および二酸化炭素産生量(ml/min)を測定した(小動物用代謝計測システムMK-5000 RQ、室町機械)。測定時の餌は実験食を給与し、摂餌量を測定した。呼吸商は二酸化炭素産生量÷酸素消費量で算出し、エネルギー消費量はWeirの式[エネルギー消費量(kcal/min) = 3.9(kcal) × 酸素消費量(ml/min) + 1.1(kcal) × 二酸化炭素産生量(ml/min)]を用いて算出した。結果を図3に示す。

30

【0076】

【表8】

実験食組成表 (実験食100kcalあたりの含有量)

群構成	タンパク源(g)					脂肪(g)			炭水化物(g)
	カゼイン(g)	L-リジン(g)	L-メチオン(g)	L-ロイシン(g)	L-イソロイシン(g)	大豆油(g)	魚油(g) 含有EPA(mg)	含有n-3系 脂肪酸量(g)	
3A群	4.5					2.80		0.17	15.4
3B群	3.38	0.32	0.2	0.4	0.2	2.56	0.24 67	0.24	15.4

40

【0077】

図3に示すように、3B群の呼吸商は食事摂取期間(9:00~16:00; 食事)、食後の暗期期間(16:00~19:00; 暗期)において、3A群よりも有意に低下し、食事による直接的な影響を受けない明期(19:00~9:00; 明期)においても3

50

A群より有意に低下した。また、3B群のエネルギー消費量は、いずれの期間でも3A群よりも有意な増加および増加傾向が認められた。

【0078】

また、本発明の栄養組成物のミトコンドリア増加効果について検討した。すなわち、試験例1と同様に作製した内臓脂肪増加モデルにおいて、表8に示すように標準的な組成の実験食(3A群)または強化した組成の実験食(3B群)を摂取させ、試験最終日に、肝臓、被覆筋肉を迅速に採取し、凍結保存した。凍結保存した肝臓(100mg)および被覆筋肉(200mg)のそれぞれから、ISOGEN(日本ジーン)を用いてDNAを抽出した。50ngのDNAに、表9に示したミトコンドリア上のd-loopのprimerと、SYBER GREEN Master Mix(ABI)を加え、ABI 7700 detectorで増幅及び定量解析を行った。DNA量の補正には、染色体上の遺伝子cyclophilin A(イントロンコード部分)を用いた。合成したプライマーについてはPCR反応後にアガロース電気泳動を行い、目的の産物ができていることを確認した。

【0079】

【表9】

ミトコンドリアと染色体のDNAプライマー

Gene	sense	antisense
ch cyclophilinA	ACACGCCATAATGGCACTGG (配列表 配列番号1)	CAGTCTTGGCAGTGCAGAT (配列表 配列番号2)
mt d-loop	CGCAAAACCCAATCACCTAA (配列表 配列番号3)	TTGGGGTTTGGCATTAAAGAG (配列表 配列番号4)

【0080】

ミトコンドリアは細胞の脂肪燃焼において重要な役割を担っていることから、細胞内のミトコンドリア数の解析を行った。細胞内には核内の染色体DNAは一つであるのに対し、ミトコンドリアの数は決まっていない。そのため、細胞内のミトコンドリア量を推定するのに、ミトコンドリアコード遺伝子のDNA量と核内コード遺伝子のDNA量の割合をとる方法を実施した。結果を図4に示す。

【0081】

図4に示すように、3B群のミトコンドリアDNA量は、肝臓、被覆筋肉の両方において、3A群に比べ有意に上昇した。

【0082】

本試験により、リジンとn-3系脂肪酸、さらに分岐鎖アミノ酸を含有した栄養組成物が、脂肪利用する部位におけるミトコンドリア数を増加させて脂肪利用を高め、体温の上昇などに繋がるエネルギー消費量を増大させ得ることが示唆された。

【産業上の利用可能性】

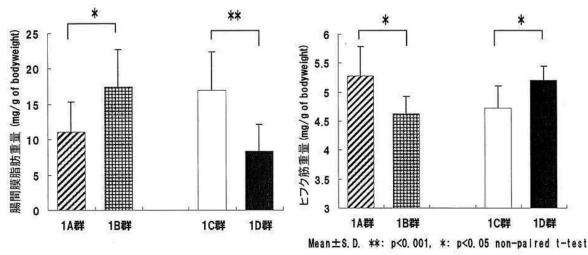
【0083】

本発明に係る栄養組成物は、筋肉量の増加及び/又は筋肉量の低下抑制に効果を奏する。また、本発明に係る栄養組成物は、エネルギー消費量増加に効果を奏する。また、本発明に係る栄養組成物は、脂肪利用亢進などによるエネルギー消費量増加によって、特に内臓脂肪低下に有用であり、また内臓脂肪増加に伴う脂質代謝異常、高血糖、脂肪肝、肝機能低下の予防及び/又は改善に有用である。また、本発明に係る栄養組成物は、脂肪エネルギー供給などによる筋肉量の増加又は筋肉量の低下抑制によって、サルコペニア、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予防及び/又は改善、筋力回復のためのリハビリテーションの効果促進、低栄養状態の改善、運動器低下の改善、ロコモティブシンドロームの予防及び/又は改善、転倒の防止、スポーツにおける筋肉量の増加などにも有用である。また、本発明の栄養組成物は、基礎エネルギー消費量の低下予防及び/又は改善、基礎体温の低下予防及び/又は改善にも有効である。さらに、本発明の栄養組成物は、安全性が高く、腎機能が減弱した高齢者においても、過剰なタンパク負荷をかけずに、長期にわたって使用することができる。

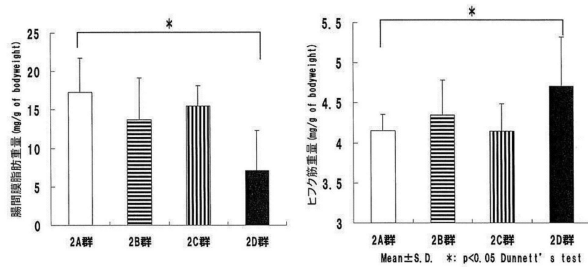
【0084】

本発明は、日本で出願された特願2011-089626を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

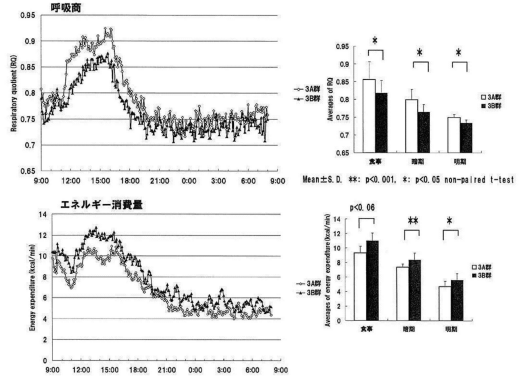
【図1】



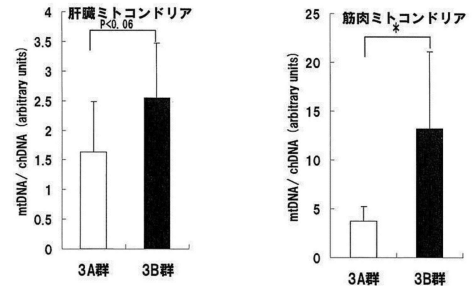
【図2】



【図3】



【図4】



【配列表】

0005983601000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/51	(2006.01)	A 6 1 K 31/51
A 6 1 K 31/525	(2006.01)	A 6 1 K 31/525
A 6 1 K 31/4415	(2006.01)	A 6 1 K 31/4415
A 6 1 K 31/714	(2006.01)	A 6 1 K 31/714
A 6 1 K 31/07	(2006.01)	A 6 1 K 31/07
A 6 1 K 31/355	(2006.01)	A 6 1 K 31/355
A 6 1 K 31/375	(2006.01)	A 6 1 K 31/375
A 6 1 K 33/30	(2006.01)	A 6 1 K 33/30
A 6 1 K 33/04	(2006.01)	A 6 1 K 33/04
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00

- (74)代理人 100163658
弁理士 小池 順造
- (74)代理人 100174296
弁理士 菅麻 博文
- (72)発明者 三根 智幸
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内
- (72)発明者 林 直樹
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内
- (72)発明者 金 達
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内
- (72)発明者 才間 一範
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

審査官 山村 祥子

- (56)参考文献 国際公開第2011/021926(WO,A1)
国際公開第2009/100241(WO,A1)
特表2010-518865(JP,A)
特表2009-511576(JP,A)
特開昭64-020060(JP,A)
国際公開第2010/064714(WO,A1)
特開2009-102235(JP,A)
特表2004-513912(JP,A)
医学と薬学, 2008年, 59巻5号, p.743-750
日本栄養・食糧学会誌, 1997年, Vol.50, No.6, p.411-416

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 1 9 8
A 6 1 K 3 1 / 0 7
A 6 1 K 3 1 / 2 0
A 6 1 K 3 1 / 2 0 2
A 2 3 L 3 3 / 1 7
A 6 1 K 3 1 / 3 5 5
A 6 1 K 3 1 / 3 7 5
A 6 1 K 3 1 / 4 4 1 5
A 6 1 K 3 1 / 5 1

A61K 31/525

A61K 31/714

A61K 33/04

A61K 33/30

A61P 3/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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