

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年4月5日 (05.04.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/037413 A1

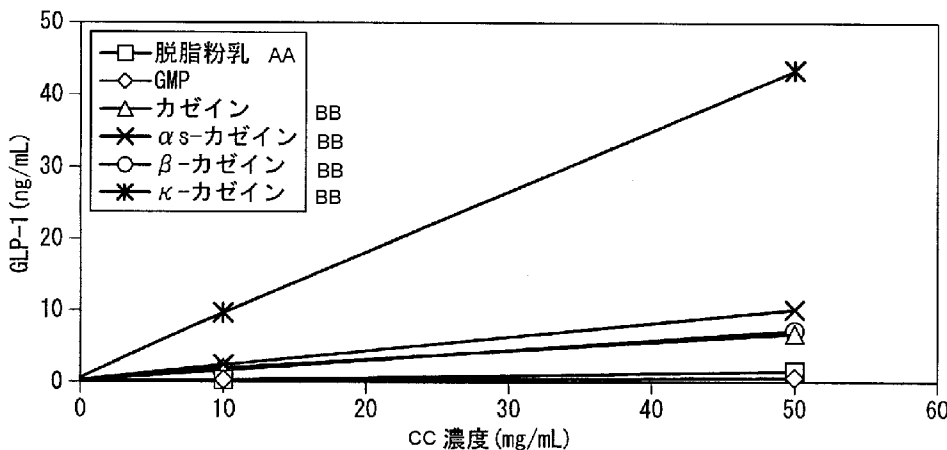
- (51) 国際特許分類:
A61K 38/17 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/319551
- (22) 国際出願日: 2006年9月29日 (29.09.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-288338 2005年9月30日 (30.09.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 森永乳業株式会社 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1088384 東京都港区芝五丁目3番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤 洋介 (ITOH,

- Yousuke) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 野間口 光治 (NOMAGUCHI, Kouji) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP). 山田 宗夫 (YAMADA, Munao) [JP/JP]; 〒2288583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 生物科学研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 志賀 正武, 外 (SHIGA, Masatake et al.); 〒1048453 東京都中央区八重洲2丁目3番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK,

[続葉有]

(54) Title: AGENT FOR PROMOTING GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 SECRETION, FOOD OR DRINK FOR PROMOTING GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 SECRETION, AGENT FOR INHIBITING POSTPRANDIAL INCREASE IN BLOOD SUGAR LEVEL AND FOOD OR DRINK FOR INHIBITING POSTPRANDIAL INCREASE IN BLOOD SUGAR LEVEL

(54) 発明の名称: グルカゴン様ペプチド-1分泌促進剤、グルカゴン様ペプチド-1分泌促進用飲食品、食後血糖値上昇抑制剤および食後血糖値上昇抑制用飲食品



AA SKIM MILK
BB CASEIN
CC CONCENTRATION

(57) Abstract: The invention relates to an agent for promoting GLP-1 secretion and an agent for inhibiting postprandial increase in blood sugar level, characterized in that they contain κ-casein as an active ingredient, and a food or drink for promoting GLP-1 secretion and a food or drink for inhibiting postprandial increase in blood sugar level, characterized in that they contain a milk-derived casein protein and 60% by mass or more of the milk-derived casein is κ-casein.

(57) 要約: 本発明は、κ-カゼインを有効成分として含有することを特徴とするGLP-1分泌促進剤及び食後血糖値上昇抑制剤、並びに乳由来のカゼイン蛋白質を含有し、該

[続葉有]

WO 2007/037413 A1



MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

グルカゴン様ペプチド-1分泌促進剤、グルカゴン様ペプチド-1分泌促進用飲食品、食後血糖値上昇抑制剤および食後血糖値上昇抑制用飲食品

技術分野

[0001] 本発明は、 κ -カゼインを有効成分として含有することを特徴とするグルカゴン様ペプチド-1分泌促進剤およびグルカゴン様ペプチド-1分泌促進用飲食品に関する。また、本発明は、 κ -カゼインを有効成分として含有することを特徴とする食後血糖値上昇抑制剤および食後血糖値上昇抑制用飲食品に関する。

本願は、2005年9月30日に出願された特願2005-288338号に基づいて優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、世界で現在2億人が罹患している最も一般的な代謝性疾患の一つである。糖尿病の患者は、2025年には3億人以上となることが予想され、特に全体人口の増える東南アジア地区、西太平洋地区で増加すると考えられている。日本においても、現在、境界域の患者を含めるとその人口は1500万人を超えると考えられ、今後の更なる増加が懸念されている。

[0003] 糖尿病には、主に2つのタイプが存在する。1型と称されるインスリン依存性糖尿病(IDDM)は、膵臓 β 細胞が免疫系によって進行的に破壊され、インスリン産生細胞の欠如をもたらす疾患であり、全糖尿病人口の5~10%を構成している。2型と称されるインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)は、正常または高レベルのインスリン存在下、組織がグルコース摂取において、インスリンに適切に応答できなくなった(インスリン抵抗性となった)結果発症し、 β 細胞の疲弊も引き起こす。現在、2型糖尿病患者は、全糖尿病患者の90~95%を構成している。

[0004] 現在、1型および末期2型糖尿病における β 細胞機能不全に対しては、インスリン補充療法等の治療が行われてはいる。しかし、症状によっては、食後血糖値レベルの正常化に至らない等の問題がある。また、当該治療は、高血糖、低血糖、代謝性アシドーシス、およびケトーシスを避けながら行わなければならない、慎重にプログラム

する必要がある。

[0005] また、2型糖尿病に対しては、 β 細胞からのインスリン産生および分泌促進、あるいはインスリン抵抗性を改善する薬剤を用いた治療が一般に行われている。しかし、これらの薬剤は、インスリン産生及び分泌を血糖値に関わらず促進するため、低血糖状態等に陥らないように、食事量で血糖値をコントロールする必要がある。また、腹部膨満、鼓腸、放屁増加、軟便、下痢、腹痛等の副作用があるという欠点も存在する。また、インスリン抵抗性改善剤に至っては、ヘモグロビンA1c(HA1c)の値等からその効果を検討した結果、満足にその症状を改善するものではなく(非特許文献1)、長期使用による心不全等の副作用を引き起こす可能性も報告されている。

[0006] 一方、消化管に散在するL細胞から分泌されるホルモンのグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、食物の刺激による、強力なインスリン分泌促進、満腹中枢の刺激、消化管の蠕動運動抑制(非特許文献2)などの作用を有することが確認されている。これらの作用はいずれも、摂食による急激な血糖値の上昇を抑制する効果に関連すると考えられている。

このGLP-1は、血糖値が60mg/dL以下となるとその効果が止まるため、従来のインスリン療法等と比較して血糖値をよりコントロールしやすいものといえる(非特許文献3)。さらに、GLP-1は、 β 細胞の分化および増殖を促進し膵臓を保護する能力、肝臓における糖新生を阻害する能力、細胞におけるインスリン抵抗性を改善する能力、あるいは末梢のグルコース処理を高める能力(非特許文献4、5)といった重要な働きを有している。

[0007] そのため、多くの製薬メーカーが、GLP-1の2型糖尿病に対する治療効果を期待して研究に力を入れている。しかしながら、GLP-1は体内での安定性が非常に低く、投与方法、投与経路の至適化、体内での安定性が高い機能的アナログの探索などが必要であり、現段階では、実用化には至っていない。

[0008] そこで、GLP-1を直接投与するのではなく、体内でGLP-1の放出を促進させる物質についても研究がなされており、GLP-1の放出促進作用を持つ天然由来の成分が知られている。

例えば特許文献1には、酸カゼイン等にGLP-1分泌促進作用があることが開示さ

れている。特許文献1のFigure1には、試験管レベルの試験方法でGLP-1分泌促進作用を試験した結果が示されているが、これによると、酸カゼインのGLP-1分泌促進作用はコントロールに対してほぼ2倍である。また、カゼインミセルの酸可溶性蛋白の当該作用は、コントロールに対してほぼ6倍である。

また、特許文献2には、カゼイングリコマクロペプチド(CGMP)にGLP-1分泌促進作用があることが開示されている。CGMPは、キモシンにより κ -カゼインの105番目のフェニルアラニンと106番目のメチオニンの結合を切断して得られるペプチドである。特許文献2のFigure1及びFigure2には、試験管レベルの試験方法でGLP-1分泌促進作用を試験した結果が示されているが、これによると、CGMPのカルシウム塩及びナトリウム塩のGLP-1分泌促進作用はコントロールに対してほぼ2~3倍である。

これらの成分は、天然由来であって安全性が高いため、これらを境界域を含めた糖尿病患者に投与することによって、低血糖を引き起こすことなく食後血糖値をコントロールすることが期待できる。

特許文献1: 欧州特許出願公開第1367065号明細書

特許文献2: 国際公開第01/37850号パンフレット

非特許文献1: Ghazzi et al., *ダイアベティス (Diabetes)*, 1997年、第46巻、第3号、p. 433-439

非特許文献2: Wettergren A, et al., *ダイジェスティブ・ディジージズ・アンド・サイエンス (Dig Dis Sci)*, 1993年、第38巻、p. 665-673

非特許文献3: Nauck et al., *ダイアベトロジー (Diabetologia)*, 1993年、第36巻、p. 741-744

非特許文献4: M.L. Vellanneva et al., *ダイアベトロジー (Diabetologia)*, 1994年、第37巻、p. 1163

非特許文献5: D.J. Drucker, *ダイアベティス (Diabetes)*, 1998年、第47巻、p. 159
発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] しかし、特許文献1、2に記載の成分は、GLP-1の分泌促進作用がコントロールの

2～3倍、高くても6倍程度しかなく、ある程度の効果を得ようとした場合、大量に摂取しなければならない。特許文献2によれば、CGMPは、100gの食品中に5～10g添加することが好ましいとされている。

また、特許文献1に記載されたカゼインミセルの酸可溶性蛋白は、牛乳からカルシウム沈殿でホエーを除去してカゼインミセルを得たのち、これを酸に溶解して得られる蛋白質である。この蛋白質は、牛乳から極微量しか得られず、GLP-1の分泌促進作用がコントロールの6倍程度で酸カゼイン等よりは若干高いものの、実用化に必要な量を製造することが困難である。

したがって、GLP-1の放出促進作用を持つ天然由来の成分は種々知られているものの、何れも実用性に乏しいものであった。

[0010] 本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであって、安全な天然由来の成分を用いて、GLP-1の分泌促進作用が高く、ひいては食後血糖値上昇抑制作用が高く、しかも有効成分を実用上十分な量取得することが可能なGLP-1分泌促進剤及び食後血糖値上昇抑制剤を提供することを課題とする。

また、GLP-1の分泌促進作用が高く、ひいては食後血糖値上昇抑制作用が高く、しかも食品として大量に製造することが可能なGLP-1分泌促進用飲食品及び食後血糖値上昇抑制用飲食品を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0011] 上記の課題を達成するために、本発明は以下の構成を採用した。

[1] κ -カゼインを有効成分として含有することを特徴とするグルカゴン様ペプチド-1分泌促進剤。

[2] 乳由来のカゼイン蛋白質を含有し、該乳由来のカゼイン蛋白質の60質量%以上が κ -カゼインであることを特徴とするグルカゴン様ペプチド-1分泌促進用飲食品

。

[3] さらに炭水化物を含有する[2]に記載のグルカゴン様ペプチド-1分泌促進用飲食品。

[4] κ -カゼインを有効成分として含有することを特徴とする食後血糖値上昇抑制剤

。

[5]乳由来のカゼイン蛋白質を含有し、該乳由来のカゼイン蛋白質の60質量%以上が κ -カゼインであることを特徴とする食後血糖値上昇抑制用飲食品。

[6]さらに炭水化物を含有する[5]に記載の食後血糖値上昇抑制用飲食品。

発明の効果

[0012] 本発明のGLP-1分泌促進剤は、牛乳中の成分である κ -カゼインを有効成分として含有するものであるため安全性が高い。また、GLP-1の分泌促進作用が極めて高く、しかも有効成分である κ -カゼインは大量に取得することが可能であるため実用性が高い。

本発明のGLP-1分泌促進用食品は、牛乳中の成分である κ -カゼインを通常の牛乳等よりも高い割合で含有するため、GLP-1の分泌促進作用が極めて高い。また、大量に製造することが可能であるため実用性が高い。しかも、 κ -カゼイン自体も栄養となるため、血糖値をコントロールしつつ栄養を摂取する必要のある糖尿病患者用の病態食として優れている。

[0013] 本発明の食後血糖値上昇抑制剤は、牛乳中の成分である κ -カゼインを有効成分として含有するものであるため安全性が高い。また、 κ -カゼインのGLP-1分泌促進作用により血糖値を抑制するので低血糖を引き起こすこともない。また、食後血糖値上昇抑制作用が極めて高く、しかも有効成分である κ -カゼインは大量に取得することが可能であるため実用性が高い。

本発明の食後血糖値上昇抑制用食品は、牛乳中の成分である κ -カゼインを通常の牛乳等よりも高い割合で含有するため、食後血糖値上昇抑制作用が極めて高い。また、 κ -カゼインのGLP-1分泌促進作用により血糖値を抑制するので低血糖を引き起こすこともない。また、大量に製造することが可能であるため実用性が高い。しかも、 κ -カゼイン自体も栄養となるため、血糖値をコントロールしつつ栄養を摂取する必要のある糖尿病患者用の病態食として優れている。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]試験例1の試験結果を示すグラフである。

[図2]試験例2の試験結果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0015] 本発明の好ましい実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施形態に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。

[0016] [GLP-1分泌促進剤]

本発明のGLP-1分泌促進剤は、 κ -カゼインを有効成分として含有するものである。本発明において、「 κ -カゼインを有効成分として含有する」とは、 κ -カゼインを、目的とする効果（GLP-1分泌促進剤においてはGLP-1分泌促進効果。後述する食後血糖値上昇抑制剤においては食後血糖値上昇抑制効果。）を得ることができる有効量で含有することを意味する。また、本発明において「GLP-1分泌促進」とはGLP-1分泌能を有する細胞によるGLP-1分泌を促進することを意味する。

[0017] κ -カゼインは牛乳に含まれる蛋白質である。すなわち、牛乳の蛋白質は、カゼインミセルおよび乳清中に存在しており、カゼインと乳清蛋白質に分類される。牛乳から脂肪を除いて得られる脱脂乳に、20°Cで酸を加えてpH4.6にした際に、沈殿する部分がカゼイン、上澄液中に含まれる蛋白質が乳清蛋白質である。

カゼインはさらに、 α_s -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、および少量の γ -カゼインに分画される。 κ -カゼインは、自由界面電気泳動法で最も早く移動するカゼイン成分（ α -カゼイン）中、0.4M CaCl_2 （4°C、pH7.0）で可溶性カゼインである。 κ -カゼインは α_s -カゼイン、 β -カゼインに比して、水に溶解しやすいため、食品成分として利用する際扱いやすい。 κ -カゼインは牛乳蛋白質の約10質量%を占める。

なお、 κ -カゼインは κ -カゼインの分解物であるCGMPとは異なるものである。

[0018] κ -カゼインは、生乳、脱脂乳、カゼイン、カゼインナトリウム、酸カゼイン等から、遠心分離、酸によるpHの調製、尿素、硫酸あるいはカルシウム添加等による公知のステップを経て、精製することができる。

例えば、生乳から遠心分離によりクリーム層を除き脱脂乳を得た後、pHを4.6にしてカゼインを沈殿させる。そして、遠心分離により乳清分画を除きカゼイン分画を得る。次いで分離したカゼイン分画をpH8.0で再溶解してから塩化カルシウムを加え、生成する沈殿を遠心分離で除去し、上清を回収する。この上清を透析後凍結乾燥す

ることにより κ -カゼインを主成分とする蛋白質が得られる。

経口摂取に使用するにあたっては、カルシウム沈殿法を用いることが好ましい。食品成分として用いる際は、添加量の調節等を容易にするため、高度に精製した κ -カゼインを用いることが好ましい。

[0019] 本発明者らは、 κ -カゼインが極めて高いGLP-1分泌促進効果を有することを見いだした。GLP-1は消化管に散在するL細胞から分泌されるホルモンであり、強力なインスリン分泌促進、満腹中枢の刺激、消化管の蠕動運動抑制などの作用がある。これらの作用はいずれも、摂食による急激な血糖値の上昇を抑制する効果に関連するものである。また、GLP-1は血糖値が60mg/dL以下となると、その効果が止まるため、GLP-1分泌促進治療は、従来のインスリン療法等と比較して血糖値をよりコントロールしやすくかつ安全なものである。

さらに、GLP-1は、 β 細胞の分化および増殖を促進し膵臓を保護する能力、肝臓における糖新生を阻害する能力、細胞におけるインスリン抵抗性を改善する能力、あるいは末梢のグルコース処理を高める能力といった重要な能力を持っている。これらの作用はいずれも、摂食による急激な血糖値の上昇を抑制する効果に関連するものである。そのため、糖尿病予防あるいは治療に有用なものである。

[0020] 本発明のGLP-1分泌促進剤は、たとえば医薬組成物であってもよく、飲食品に添加される成分であってもよい。

医薬組成物の場合の投与方法として、例えば、経口、経管および経腸によりヒトまたは動物に投与することができ、これらの投与方法および治療目的に応じて、一般的な医薬製剤の形態である各種の剤形が選択可能である。その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤等を例示することができる。

[0021] 製剤化にあたって使用できる添加剤としては、特に制限はなく、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、注射剤用溶剤等の一般的に医薬組成物に用いられている添加剤を使用できる。

[0022] 賦形剤としては、たとえば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニト、ソルビット等の糖誘導體;トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシ

メチルデンプン等のデンプン誘導体；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム等の珪酸塩誘導体；リン酸カルシウム等のリン酸塩誘導体；炭酸カルシウム等の炭酸塩誘導体；硫酸カルシウム等の硫酸塩誘導体等が挙げられる。

[0023] 結合剤としては、たとえば、上記賦形剤の他、ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等が挙げられる。

崩壊剤としては、たとえば、上記賦形剤の他、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン等の化学修飾されたデンプン又はセルロース誘導体等が挙げられる。

[0024] 滑沢剤としては、たとえば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウ等のワックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸等のカルボン酸類；安息香酸ナトリウム等のカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウム等の硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等のラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物等の珪酸類；デンプン誘導体等が挙げられる。

[0025] 安定剤としては、たとえば、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；無水酢酸；ソルビン酸等が挙げられる。

矯味矯臭剤としては、たとえば、甘味料、酸味料、香料等が挙げられる。

注射剤用溶剤としては、たとえば、水、エタノール、グリセリン等が挙げられる。

[0026] 本発明のGLP-1分泌促進剤は、飲食品に含有させて、GLP-1分泌促進用飲食品とすることもできる。飲食品に含有させるGLP-1分泌促進剤の形態は、特に限定されず、 κ -カゼインを主成分とする蛋白質のみからなってもよく、 κ -カゼインの他に、飲食品に含有させることが許容されるその他の成分を含有していてもよい。

[0027] 本発明のGLP-1分泌促進剤の有効投与量は、経口投与の場合（飲食品に添加

する場合も同じ。)、糖尿病症状の程度、患者の年齢等により異なるが、有効成分(κ -カゼイン)の量として、5~500mg/kg/1日が好ましく、25~150mg/kg/1日がより好ましい。

[0028] [GLP-1分泌促進用飲食品]

本発明のGLP-1分泌促進用飲食品は、乳由来のカゼイン蛋白質を含有し、該乳由来のカゼイン蛋白質の60質量%以上が κ -カゼインである。通常の牛乳又は乳由来のカゼイン蛋白質を含有する乳製品では、カゼイン蛋白質に占める κ -カゼインの割合が13質量%程度である。

これに対して、本発明のGLP-1分泌促進用飲食品は、 κ -カゼインを60質量%以上と多く含有するため、これを有効成分としてGLP-1分泌促進剤と同様の効果を奏する。

[0029] 本発明のGLP-1分泌促進用飲食品における κ -カゼインの含有量は、特に制限はない。好ましくは、上述した効果的なGLP-1分泌促進のための1日あたりの投与量を、無理なく摂取できる程度の量の κ -カゼインを含有することが好ましく、通常、0.05~2.5質量%であることが好ましい。

例えば、体重50kgの患者が100gの飲食品中に1.5gの κ -カゼインを含有するGLP-1分泌促進用飲食品を摂取すると、30mg/kgの投与量となる。これは、GLP-1分泌促進剤の1日当たりの好ましい有効投与量に匹敵し、飲食品として無理なく摂取できる量でGLP-1分泌促進剤と同様の効果を奏することができる。

[0030] また、 κ -カゼインは、それ自体が栄養となるので、血糖値をコントロールしつつ栄養を摂取する必要がある糖尿病患者用の病態食や経腸栄養食、機能性食品(特定保健用食品、病者用食品などの特別用途食品や、健康食品)等として適している。

本発明のGLP-1分泌促進用飲食品は、GLP-1分泌促進剤と、飲食品に含有させることが許容される他の成分とを原料として製造されたものであってもよく、また、本発明のGLP-1分泌促進剤を、他の成分を含む既存の飲食品に添加したものであってもよい。

[0031] GLP-1分泌促進用飲食品に含まれる他の成分としては、食品衛生法などの食品規定で飲食品への使用が認められているものであれば、GLP-1分泌促進効果を

損なわない限り特に制限なく用いることができる。たとえば、デキストリン、デンプン等の炭水化物；ゼラチン、大豆タンパク、トウモロコシタンパク等のタンパク質；アラニン、グルタミン、イソロイシン等のアミノ酸類；セルロース、アラビアゴム等の多糖類；大豆油、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の油脂類等を含有させることができる。特に炭水化物を含有する場合に、血糖値をコントロールしつつ栄養を摂取できる本発明の効果の意義が大きい。

[0032] GLP-1分泌促進用飲食品の形態は特に制限されず、たとえば、コーヒー、紅茶、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料等の飲料(これらの飲料の濃縮原液及び調整用粉末を含む)；アイスクリーム、アイスシャーベット、かき氷等の冷菓；そば、うどん、はるさめ、ぎょうざの皮、しゅうまいの皮、中華麺、即席麺等の麺類；飴、チューインガム、キャンディー、ガム、チョコレート、錠菓、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子等の菓子類；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳等の乳製品；サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂及び油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料；スープ、シチュー、サラダ、惣菜、漬物、パン；等が挙げられる。

[0033] 本発明のGLP-1分泌促進用飲食品は、GLP-1分泌促進用の用途が表示された飲食品であることが好ましい。具体的には、たとえば「 κ -カゼインを有効成分とするGLP-1分泌促進用飲食品」等として販売されることが好ましい。

ここで「表示」とは、需要者に対して上記用途を知らしめるための全ての行為を意味し、上記用途を想起・類推させうるような表示であれば、表示の目的、表示の内容、表示する対象物・媒体等の如何に拘わらず、すべて本発明の「表示」に該当する。たとえば、本発明のGLP-1分泌促進用飲食品に係る商品又は商品の包装に上記用途を記載する行為、商品又は商品の包装に上記用途を記載したものを譲渡し、引き渡し、譲渡若しくは引き渡しのために展示し、輸入し、又は電気通信回線を通じて提供する行為、商品に関する広告、価格表若しくは取引書類に上記用途を記載して展示し、若しくは頒布し、又はこれらを内容とする情報に上記用途を記載して電磁的方法(インターネット等)により提供する行為、等が例示できる。

表示としては、行政等によって認可された表示(たとえば、行政が定める各種制度に基づいて認可を受け、そのような認可に基づいた態様で行う表示)であることが好ましく、特に包装、容器、カタログ、パンフレット、POP等の販売現場における宣伝材、その他の書類等への表示が好ましい。

また、たとえば、健康食品、機能性食品、経腸栄養食品、特別用途食品、栄養機能食品、医薬用部外品等としての表示を例示することができ、その他厚生労働省によって認可される表示、たとえば、特定保健用食品、これに類似する制度にて認可される表示を例示できる。後者の例としては、特定保健用食品としての表示、条件付き特定保健用食品としての表示、身体の構造や機能に影響を与える旨の表示、疾病リスク低減表示等を例示することができ、詳細に言えば、健康増進法施行規則(平成15年4月30日、日本国厚生労働省令第86号)に定められた特定保健用食品としての表示(特に保健の用途の表示)、及びこれに類する表示が、典型的な例として列挙することが可能である。

なお、以上のような表示を行うために使用する文言は、「グルカゴン様ペプチド-1分泌促進用」や「GLP-1分泌促進用」という文言のみに限られるわけではなく、それ以外の文言であっても、GLP-1分泌促進効果を表現する文言であればよい。

[0034] [食後血糖値上昇抑制剤]

本発明の食後血糖値上昇抑制剤は、 κ -カゼインを有効成分として含有するものであり、上記本発明のGLP-1分泌促進剤と同様の構成を有する。上述のように、GLP-1は食後血糖値上昇抑制作用を有している。したがって、GLP-1分泌促進作用の高い κ -カゼインを有効成分とする本発明の食後血糖値上昇抑制剤は、高い食後血糖値上昇抑制効果を有する。

また、上述のように、GLP-1は血糖値をコントロールしやすくかつ安全なものである。また、摂食による急激な血糖値の上昇を抑制する効果に関連する様々な能力を有している。そのため、糖尿病予防あるいは治療に有用なものである。

したがって、GLP-1分泌促進作用に基づく本発明の食後血糖値上昇抑制剤は、糖尿病予防あるいは治療に有用である。

[0035] [食後血糖値上昇抑制用飲食品]

本発明の食後血糖値上昇抑制用飲食品は、乳由来のカゼイン蛋白質を含有し、該乳由来のカゼイン蛋白質の60質量%以上が κ -カゼインである。また、炭水化物を更に含有する場合には、血糖値をコントロールしつつ栄養を摂取できるため、本発明の効果の意義が大きい。本発明の食後血糖値上昇抑制用飲食品は、上記本発明のGLP-1分泌促進用飲食品と同様の構成を有する。

本発明の食後血糖値上昇抑制用飲食品は、 κ -カゼインを60質量%以上と多く含有するため、これを有効成分として食後血糖値上昇抑制剤と同様の効果を奏する。

[0036] 本発明の食後血糖値上昇抑制用飲食品は、上記GLP-1分泌促進用飲食品と同様、食後血糖値上昇抑制用との用途が表示された飲食品であることが好ましい。具体的には、たとえば「 κ -カゼインを有効成分とする食後血糖値上昇抑制用飲食品」等として販売されることが好ましい。

なお、以上のような表示を行うために使用する文言は、「食後血糖値上昇抑制用」という文言のみに限られるわけではなく、それ以外の文言であっても、食後血糖値上昇抑制効果を表現する文言であればよい。

実施例

[0037] [試験例1]

1. 試験サンプルの調製

脱脂粉乳(森永乳業)、グリコマクロペプチド(Arla Foods Ingredients amba社製、GMP)、カゼイン(Fonterra社製、Alacid 720)、 α s-カゼイン(Sigma-Aldrich Corp.社製、純度70質量%)、 β -カゼイン(Sigma-Aldrich Corp.社製、純度90質量%)および κ -カゼイン(Sigma-Aldrich Corp.社製、純度80質量%)を、各々Krebs-Ringer-HEPES緩衝液に溶解し、総タンパク質量として10mg/mLまたは50mg/mLの濃度となる試験サンプルを調製した。対照としては、Krebs-Ringer-HEPES緩衝液を用いた。

[0038] 2. 分化したヒト消化管由来細胞株の調製

American Type Culture Collection (ATCC)からヒト消化管由来細胞株NCI-H716(CCL-251)を購入した。購入した細胞株を、終濃度が各々10mMのHEPES緩衝液(S

igma-Aldrich Corp.社製、H0887)、1mMのピルビン酸ナトリウム(Sigma-Aldrich Corp.社製、S8636)、13.9mMのグルコース、10体積%のウシ胎児血清、100U/mLのペニシリン、および100 μ g/mLのストレプトマイシン(Invitrogen社製、15140-122)を添加したRPMI1640培地(Sigma-Aldrich Corp.社製、R8758)にて、37°C、5体積%CO₂の条件下で培養した。

培養した細胞株を遠心分離により回収し、終濃度10体積%のウシ胎児血清を含むDMEM培地(Sigma-Aldrich Corp.社製)に1.0 \times 10⁶ cells/mLとなるように再懸濁させた。その後、細胞懸濁液をベクトン・ディキンソン社製マトリゲルで表面処理したプレートに250 μ Lずつ分注し、37°C、5体積%CO₂の条件下でさらに2日間培養し、GLP-1分泌能を有する細胞株に分化させた。

[0039] 3. GLP-1分泌促進作用の測定

2で調製した分化したヒト消化管由来細胞株の培養液を、1で調製した試験サンプル250 μ Lと交換し、37°C、5体積%CO₂の条件下で2時間培養した。その後、遠心分離により培養上清を回収し、プロテアーゼインヒビターカクテル(ナカライ社製)を加え、-80°Cにて測定まで保存した。

-80°Cにて保存しておいたサンプルを融解した後、培養上清中に分泌したGLP-1の濃度を測定した。GLP-1の濃度測定には、Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) (7-36) EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc.社製)を用いた。

[0040] 4. 試験結果

試験結果(各々試験数3)を表1および図1に示す。表1において「対対照」は対照の測定結果の平均値0.055に対する比率である。なお、対照の標準偏差は0.012 ng/mLである。

表1に示すとおり、 κ -カゼインは、10mg/mLの濃度において対照に対して175倍、50mg/mLの濃度において789倍のGLP-1分泌促進作用を示した。図1に示すとおり、これらの値は、カゼインやカゼイン中の他の分画成分(α s-カゼイン、 β -カゼイン)と比較しても著しく高いものである。本試験により κ -カゼインが著しく高いGLP-1分泌促進作用を有することが判明した。

[0041] [表1]

	10mg/mL			50mg/mL		
	平均値 (ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)	対対照	平均値 (ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)	対対照
脱脂粉乳	0.304	0.045	5.53	1.51	0.210	27.5
GMP	0.265	0.043	4.82	0.573	0.130	10.1
カゼイン	1.94	0.300	35.3	6.75	0.890	123
α s-カゼイン	2.41	0.380	43.9	10.1	1.60	184
β -カゼイン	1.64	0.140	29.9	7.21	0.900	131
κ -カゼイン	9.63	1.00	175	43.4	4.90	789

[0042] [試験例2]

1. 実験方法

市販の体重31～33gのマウス[Slc: ddy 日本エスエルシー社製、7週齢雄]18匹を14日間飼育した後、20時間の絶食を行った。その後、体重および血糖値を測定して、各群の体重および血糖値の平均が同様になるよう κ -カゼイン投与群と対照群の2つに分けた。

そして、 κ -カゼイン投与群のマウスには、体重1kgあたり、 κ -カゼイン25mgおよび可溶性でん粉2000mgを滅菌蒸留水で液状にした試験液を、経口投与により強制摂取させた。一方、対照群のマウスには、体重1kgあたり、可溶性でん粉2000mgを滅菌蒸留水で液状にした試験液を、経口投与により強制摂取させた。

そして、試験液の摂取前および摂取後120分までの間30分毎に、マウスの尾静脈より採血を行い、各々の血中グルコース量[血糖値(mg/dL)]を、血糖値自己測定器「ワンタッチウルトラ」(ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社製)を用いて測定した。

[0043] 2. 試験結果

表2に対照群のNo. 1～9のマウスについて、試験液摂取前の体重、並びに試験液の摂取前(0分)および摂取後120分までの間30分毎の血糖値(mg/dL)の測定結果を示す。また、これら体重と各血糖値の平均値と標準偏差を示す。

また、表3に κ -カゼイン投与群のNo. 1～9のマウスについて、試験液摂取前の

体重、並びに試験液の摂取前(0分)および摂取後120分までの間30分毎の血糖値(mg/dL)の測定結果を示す。また、これら体重と各血糖値の平均値と標準偏差を示す。

[0044] [表2]

対照群	体重 (g)	0分 (mg/dL)	30分 (mg/dL)	60分 (mg/dL)	90分 (mg/dL)	120分 (mg/dL)
1	38.4	80	238	212	181	148
2	39.3	71	192	189	142	108
3	36.6	75	229	208	156	126
4	33.7	74	196	156	145	124
5	39.2	95	237	202	170	127
6	38.5	66	242	218	188	155
7	41.1	82	225	183	130	116
8	43.1	104	237	219	181	169
9	38.8	86	222	206	169	135
平均	38.7	81.4	224	199	162	134
標準偏差	2.63	12.0	18.4	20.2	20.2	19.6

[0045] [表3]

κ -カゼイン 投与群	体重 (g)	0分 (mg/dL)	30分 (mg/dL)	60分 (mg/dL)	90分 (mg/dL)	120分 (mg/dL)
1	41.7	85	201	202	168	132
2	38.9	74	175	159	121	91
3	38.6	93	208	182	151	116
4	35.9	65	178	182	143	72
5	40.0	69	179	170	129	102
6	33.9	70	152	123	98	67
7	37.6	89	207	176	148	124
8	41.7	102	226	200	154	114
9	37.9	88	182	167	124	99
平均	38.5	81.7	190	173	137	102
標準偏差	2.55	12.6	22.4	23.7	21.2	22.3

[0046] また、図2に、表2および表3に示した血糖値の平均値を試験液摂取後の時間に対してプロットしたものを示す。なお、各横バーは平均±標準偏差を示す。

また、 κ -カゼイン投与群と対照群との有意差を、t-検定により判定した。図2において、*は $p < 0.05$ で有意差があることを意味し、**は $p < 0.01$ で有意差があることを意味する。

図2に示すように、 κ -カゼイン投与群は対照群に比して30、60、90、120分後のすべてのポイントにおいて、有意に血糖値上昇を抑制していることが認められた。

以上の結果から、 κ -カゼインを摂取することで、食後血糖値の上昇を抑制できることが判明した。

なお、別途、各試料の各時間におけるGLP-1分泌促進作用も測定したところ、食後血糖値上昇抑制作用の値と相関することが認められた。

[0047] 次に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[実施例1]

市販のカゼイン14kg (Alacid 720: Fonterra社製) を蒸留水77kgに添加し、5.0質量/体積%水酸化ナトリウム水溶液にてpH8.0に調整して溶解した。次に、終濃度

300mMになるように40質量／体積％塩化カルシウム水溶液を加え、85℃で10分間加熱殺菌した。1時間静置したのち、5000gで遠心分離を行い、上清を回収し、限外濾過後、凍結乾燥を行い、 κ -カゼインの精製品約900gを得た。

得られた精製品を蒸留水に溶解し、SDS-PAGEおよびゾーンデンシトリー装置(ATTO'S Densitometry Software ATTO社製)を用いて純度を確認したところ、 κ -カゼインの純度は60質量％以上であった。

得られた κ -カゼインを日本薬局方1号ゼラチンカプセル(アリメント工業)に2.0gずつ充填し、カプセルのキャップとボディの接合部をゼラチンを用いてシールし、 κ -カゼインを有効成分として含有する血糖値上昇抑制剤を製造した。

[0048] [実施例2]

市販の κ -カゼイン(Sigma-Aldrich Corp.社製、純度80質量％)を用い、表4に示す組成の食品を製造した。

[0049] [表4]

(流動食)	配合 (g)
κ -カゼイン	0.7
デキストリン	13.8
植物油	2.9
グラニュー糖	0.5
大豆蛋白質	3.3
セルロース	0.4
pH調整剤	0.3
塩化マグネシウム	0.05
乳化剤	0.1
香料	0.1
増粘安定剤	0.01
計(蒸留水に溶解)	100mL

産業上の利用可能性

[0050] 本発明のGLP-1分泌促進剤は、牛乳中の成分である κ -カゼインを有効成分として含有するものであるため安全性が高い。また、GLP-1の分泌促進作用が極めて高く、しかも有効成分である κ -カゼインは大量に取得することが可能であるため実用性が高い。

本発明のGLP-1分泌促進用食品は、牛乳中の成分である κ -カゼインを通常の牛乳等よりも高い割合で含有するため、GLP-1の分泌促進作用が極めて高い。また、大量に製造することが可能であるため実用性が高い。しかも、 κ -カゼイン自体も栄養となるため、血糖値をコントロールしつつ栄養を摂取する必要がある糖尿病患者用の病態食として優れている。

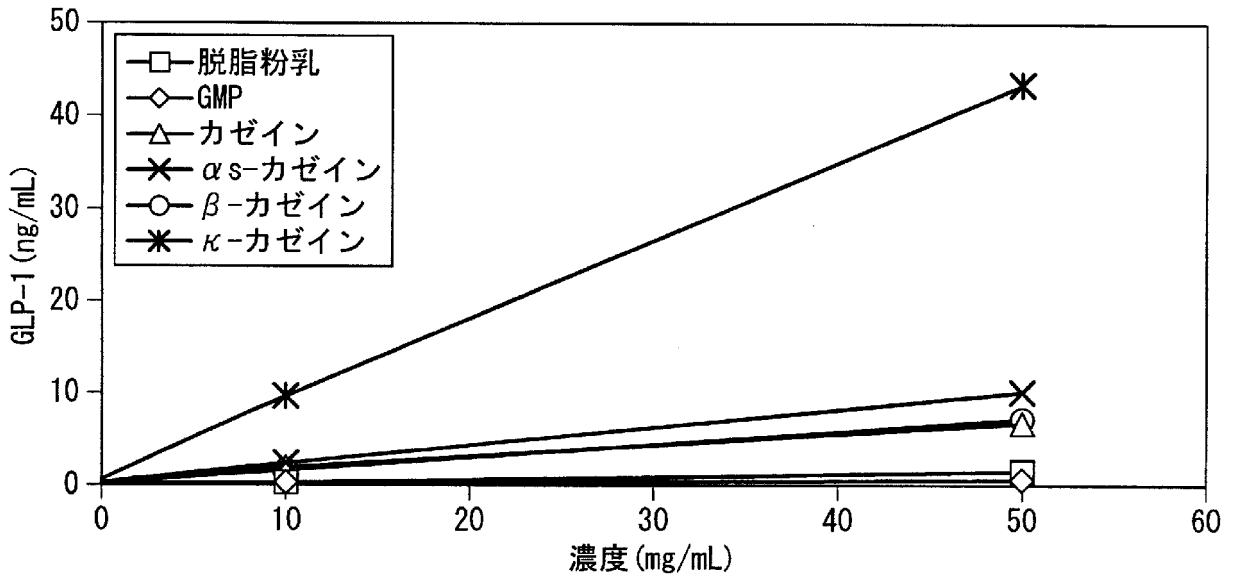
[0051] 本発明の食後血糖値上昇抑制剤は、牛乳中の成分である κ -カゼインを有効成分として含有するものであるため安全性が高い。また、 κ -カゼインのGLP-1分泌促進作用により血糖値を抑制するので低血糖を引き起こすこともない。また、食後血糖値上昇抑制作用が極めて高く、しかも有効成分である κ -カゼインは大量に取得することが可能であるため実用性が高い。

本発明の食後血糖値上昇抑制用食品は、牛乳中の成分である κ -カゼインを通常の牛乳等よりも高い割合で含有するため、食後血糖値上昇抑制作用が極めて高い。また、 κ -カゼインのGLP-1分泌促進作用により血糖値を抑制するので低血糖を引き起こすこともない。また、大量に製造することが可能であるため実用性が高い。しかも、 κ -カゼイン自体も栄養となるため、血糖値をコントロールしつつ栄養を摂取する必要がある糖尿病患者用の病態食として優れている。

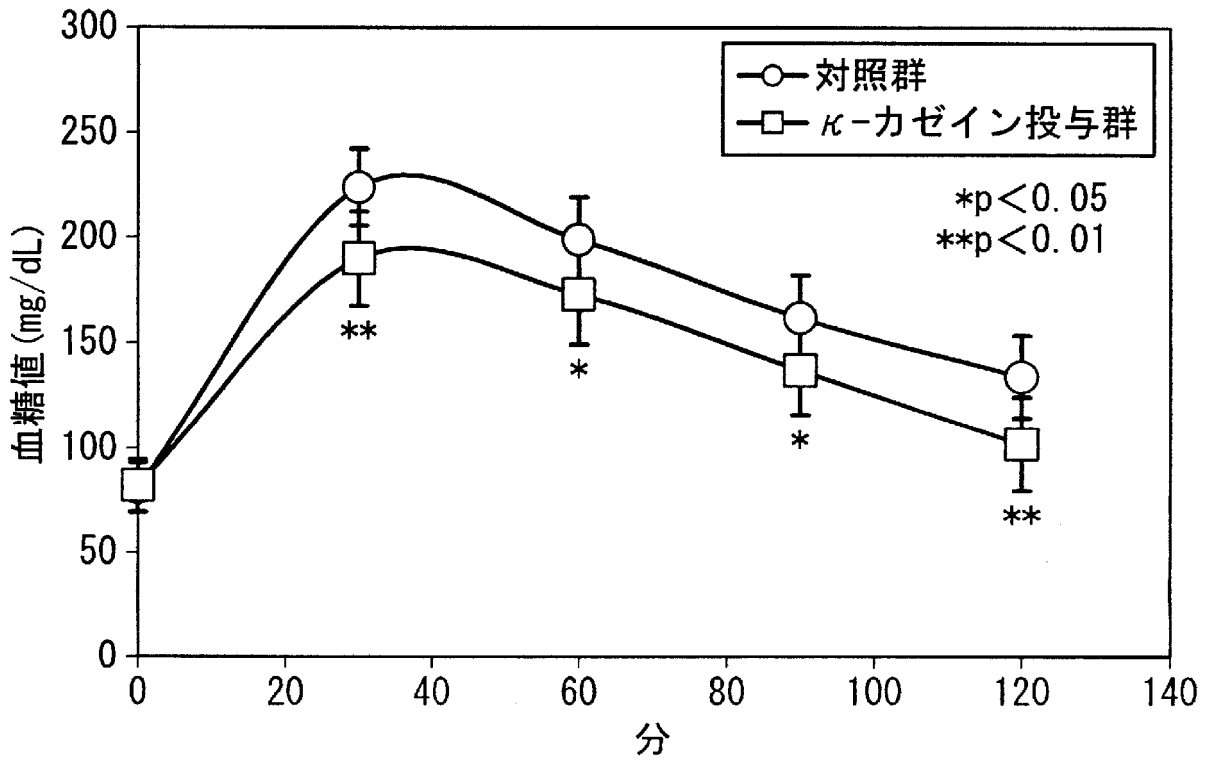
請求の範囲

- [1] κ -カゼインを有効成分として含有することを特徴とするグルカゴン様ペプチド-1分泌促進剤。
- [2] 乳由来のカゼイン蛋白質を含有し、該乳由来のカゼイン蛋白質の60質量%以上が κ -カゼインであることを特徴とするグルカゴン様ペプチド-1分泌促進用飲食品。
- [3] さらに炭水化物を含有する請求項2に記載のグルカゴン様ペプチド-1分泌促進用飲食品。
- [4] κ -カゼインを有効成分として含有することを特徴とする食後血糖値上昇抑制剤。
- [5] 乳由来のカゼイン蛋白質を含有し、該乳由来のカゼイン蛋白質の60質量%以上が κ -カゼインであることを特徴とする食後血糖値上昇抑制用飲食品。
- [6] さらに炭水化物を含有する請求項5に記載の食後血糖値上昇抑制用飲食品。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319551

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K38/17(2006.01) i, A23L1/305(2006.01) i, A61P3/10(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K38/17, A23L1/305, A61P3/10, A61P43/00</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:33%;">Jitsuyo Shinan Koho</td> <td style="width:16%;">1922-1996</td> <td style="width:33%;">Jitsuyo Shinan Toroku Koho</td> <td style="width:18%;">1996-2006</td> </tr> <tr> <td>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1971-2006</td> <td>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1994-2006</td> </tr> </table> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CA (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPlus (JDream2), JSTPlus (JDream2)</p>			Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006	Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006	
Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006								
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006								
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">X</td> <td> JP 2004-521650 A (HANNAH RESEARCH INSTITUTE), 22 July, 2004 (22.07.04), Claim 7; Par. No. [0134] & WO 2003/003847 A1 & EP 1406507 A1 & AU 2002317304 A1 & US 2004/0234666 A1 </td> <td align="center">1, 2, 4, 5</td> </tr> <tr> <td align="center">X</td> <td> JP 03-220130 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 27 September, 1991 (27.09.91), Claims 2, 5; examples 1, 2 (Family: none) </td> <td align="center">1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 2004-521650 A (HANNAH RESEARCH INSTITUTE), 22 July, 2004 (22.07.04), Claim 7; Par. No. [0134] & WO 2003/003847 A1 & EP 1406507 A1 & AU 2002317304 A1 & US 2004/0234666 A1	1, 2, 4, 5	X	JP 03-220130 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 27 September, 1991 (27.09.91), Claims 2, 5; examples 1, 2 (Family: none)	1-6
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	JP 2004-521650 A (HANNAH RESEARCH INSTITUTE), 22 July, 2004 (22.07.04), Claim 7; Par. No. [0134] & WO 2003/003847 A1 & EP 1406507 A1 & AU 2002317304 A1 & US 2004/0234666 A1	1, 2, 4, 5									
X	JP 03-220130 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 27 September, 1991 (27.09.91), Claims 2, 5; examples 1, 2 (Family: none)	1-6									
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width:50%;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
Date of the actual completion of the international search 27 October, 2006 (27.10.06)		Date of mailing of the international search report 07 November, 2006 (07.11.06)									
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer									
Facsimile No.		Telephone No.									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319551

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2001/37850 A2 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A.), 31 May, 2001 (31.05.01), (Cited in the description of the present application as "the patent literature 2"), Full text; particularly, page 3, lines 3 to 4; page 7, lines 1 to 3; page 14, line 24 to page 15, line 2; page 19, lines 8 to 22 & AU 200115163 A & EP 1235585 A2 & US 2003/0004095 A1 & US 2005/0186558 A1	1-6
Y	WO 2004/034813 A2 (PACIDIC HEALTH LABORATORIES, INC.), 29 April, 2004 (29.04.04), Page 3, lines 26 to 28 & US 2004/0077530 A1 & AU 2003301261 A1 & EP 1551442 A2 & BR 200315495 A & JP 2006-503099 A & MX 2005004108 A & CN 1723033 A	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K38/17(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K38/17, A23L1/305, A61P3/10, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), CA (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPlus (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2004-521650 A (HANNAH RESEARCH INSTITUTE) 2004.07.22, 【請求項7】、段落【0134】参照 & WO 2003/003847 A1 & EP 1406507 A1 & AU 2002317304 A1 & US 2004/0234666 A1	1, 2, 4, 5
X	JP 03-220130 A (雪印乳業株式会社) 1991.09.27, 特許請求の範囲2及び5、実施例1、実施例2参照 (ファミリーなし)	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
27. 10. 2006

国際調査報告の発送日
07. 11. 2006

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 井上 典之
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2001/37850 A2 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S. A.) 2001. 05 31, (本願明細書中で「特許文献2」として引用), 文献全体、特に、第3頁第3~4行、第7頁第1~3行、第14頁第24 行~第15頁第2行、第19頁第8~22行参照 & AU 200115163 A & EP 1235585 A2 & US 2003/0004095 A1 & US 2005/0186558 A1	1-6
Y	WO 2004/034813 A2 (PACIFIC HEALTH LABORATORIES, INC.) 2004. 04. 29, 第3頁第26~28行参照 & US 2004/0077530 A1 & AU 2003301261 A1 & EP 1551442 A2 & BR 200315495 A & JP 2006-503099 A & MX 2005004108 A & CN 1723033 A	1-6