

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 2 月 2 日(02.02.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/018542 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/336 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A23L 33/105 (2016.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/072473
- (22) 国際出願日: 2016 年 8 月 1 日(01.08.2016)
- (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 2015-150319 2015 年 7 月 30 日(30.07.2015) JP
- (71) 出願人: 北海道公立大学法人札幌医科大学(SAP-
PORO MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒0608556
北海道札幌市中央区南 1 条西 1 7 丁目 2 9 1 番
地 8 5 Hokkaido (JP).
- (72) 発明者: 三上 奈々(MIKAMI Nana); 〒0608556 北
海道札幌市中央区南 1 条西 1 7 丁目 北海道公
立大学法人札幌医科大学内 Hokkaido (JP). 小海
康夫(KOKAI Yasuo); 〒0608556 北海道札幌市中央
区南 1 条西 1 7 丁目 北海道公立大学法人札幌
医科大学内 Hokkaido (JP).
- (74) 代理人: 一入 章夫, 外(HITOSHIO Akio et al.); 〒
0600002 北海道札幌市中央区北 2 条西 3 丁目 1

番地 太陽生命札幌ビル 7 階 I P アシスト特
許事務所 Hokkaido (JP).

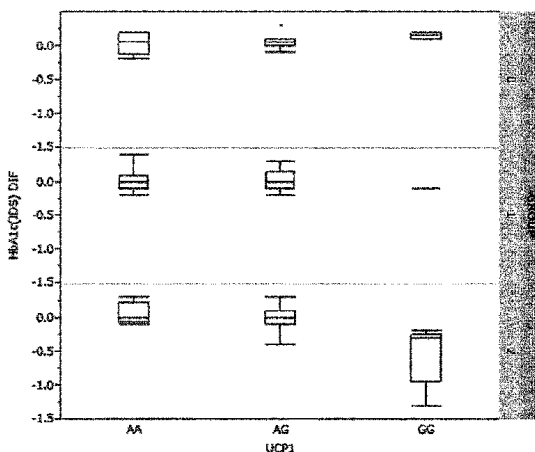
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (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, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: ANTIGLYCATION COMPOSITION COMPRISING FUCOXANTIN

(54) 発明の名称: フコキサンチン含有する抗糖化組成物



(57) Abstract: [Problem] To provide a means efficacious for treating dis-
eases, symptoms or conditions caused by a glycation product, whereby
the production of a glycation product by a non-enzymatic glycation reac-
tion can be inhibited or the amount of the glycation product can be re-
duced. [Solution] An antiglycation composition comprising fucoxanthin,
fucoxanthinol and/or a derivative thereof, characterized by being to be
used so as to administer fucoxanthin, fucoxanthinol and/or a derivative
thereof, in an amount corresponding to 2 mg/day or more of fucoxanthin,
to a subject with the allele pair G/G in a single nucleotide polymorphism
of the rs number rs1800592 registered in Database of Single Nucleotide
Polymorphisms of National Center for Biotechnology Information
(NCBI); and a method for determining the responsiveness to the aforesaid
composition. The antiglycation composition according to the present in-
vention, which can inhibit the production of a glycation product or re-
duce the amount of the glycation product in a subject having a specific
single nucleotide polymorphism, is useful for treating diseases, symptoms
or conditions caused by a glycation product, for example, diabetes and
complications thereof.

(57) 要約: 【課題】 本発明は、非酵素的糖化反応による糖
化物の生成を抑制することのできる、又は糖化物の量を低減させることのできる、糖化物に起因する疾
患、症状又は状態の処置に有効な手段を提供することを目的とするものである。 【解決手段】 本発明
は、1日あたり2mg以上のフコキサンチンに相当する量のフコキサンチン、フコキサンチノール及び／
又はその誘導体が、米国バイオテクノロジー情報センター(NCBI)の遺伝子多型データベースに登録
されているrs番号で示される遺伝子多型rs1800592におけるアレル対がG/Gである者に投与
されるように用いられることを特徴とする、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体
を含有する抗糖化組成物、及び当該組成物に対する応答性を判定する方法に関する。本発明は、特定の遺
伝子多型を有する者において糖化物の生成を抑制する又は糖化物の量を低減させることができ、糖化物に
起因する疾患、症状又は状態、例えば糖尿病及び糖尿病合併症の処置に有用である。

明 細 書

発明の名称： フコキサンチンを含む抗糖化組成物

技術分野

[0001] 本発明は、UCP1 遺伝子上の特定の一塩基多型を有する対象者に有効な抗糖化組成物、及び当該組成物に対する応答性を判定する方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、日本を含む先進国の多くで糖尿病患者及び糖尿病予備群と称される健康状態にある者の数が急激に増加している。国内の統計によると、「糖尿病が強く疑われる者」は推定で約950万人、「糖尿病の可能性を否定できない者」は約1,100万人という危機的な状況にある（非特許文献1）。

[0003] ヘモグロビンA1c（HbA1c）は、血液中のヘモグロビンが非酵素的に糖化されて生じる糖化物であり、その血液中の含有量は血糖値に比例すること、赤血球寿命（平均120日間）中に分解されることなく安定に存在することなどが知られている。このような性質から、血中HbA1c濃度は、食事後に一時的に上昇する血糖値のような短期的指標とは異なり、過去1か月～2か月における血中糖レベルを推定する指標として利用されており、例えば非特許文献1では、血中HbA1c濃度が6.0%以上6.5%未満であることが「糖尿病の可能性を否定できない者」の判定基準とされている。

[0004] 非酵素的糖化反応は、糖がタンパク質や脂質などの生体成分に酵素を介さずに非特異的に結合して糖化物を形成する反応であり、メイラード反応又はアミノカルボニル反応の一種と理解されている。生体内、特に糖尿病患者の体内では、グルコースによる非酵素的糖化反応が進行して、HbA1cのほか、糖化反応がさらに進行して生じる終末糖化産物AGE（Advanced Glycation End Products）が形成、蓄積され、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症といった糖尿病性血管障害に起因する合併症が引き起こされると言われている。またAGEは、皮膚の老化とも密接な関連があることが知られている。

[0005] 非酵素的糖化反応の抑制又は阻害は、糖尿病合併症や老化に対して予防的又は抑制的に働くことが期待されることから、様々な抗糖化剤の開発が進められているが（例えば特許文献1及び特許文献2）、未だ十分なものは存在しない。

[0006] 一方、フコキサンチンは、主に食用として利用される藻類に多く含まれるカロテノイドの一種であり、ヒトの健康維持又は疾患治療などにおける様々な有効性が報告されている。フコキサンチンの有効性についての詳細な解説は、例えば非特許文献2に記載されている。また、糖尿病に関連したフコキサンチンの有効性としては、血糖値上昇抑制作用（特許文献3）又はAGE産生抑制作用（特許文献4）などが報告されている。

[0007] しかしながら、特許文献3の血糖値上昇抑制作用はモデルマウスを利用した実験レベルでの効果であり、また特許文献4のAGE産生抑制作用は試験管内における非酵素的糖化反応に対する抑制効果として確認されたものであり、ヒト特に複数人を対象にした統計学的な試験において確認された効果ではない。より多くのヒトを対象とした試験例としては、肥満傾向にあるロシア人女性を対象者としたヒト介入試験（非特許文献3）があり、ここでは内臓脂肪量の減少と安静時基礎代謝量の上昇が報告されているが、血糖値又は糖化物含有量に関する評価は行われていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：WO2011/061932号パンフレット

特許文献2：特開2012-082147号公報

特許文献3：特開2007-297370号公報

特許文献4：特開2012-224602号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1：平成24年度国民健康・栄養調査結果、厚生労働省

非特許文献2：Miyashitaら、J Sci Food Agric、2011年、第91巻、第7号、第1166-74ページ

非特許文献3：Abidovら、Diabetes Obes Meta, .
2010年、第1号、第72-81ページ

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、非酵素的糖化反応による糖化物の生成を抑制することのできる、又は糖化物の量を低減させることのできる、糖化物に起因する疾患、症状又は状態の処置に有効な手段を提供することを目的とするものである。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、ヒト介入試験によりフコキサンチンの有効性を検討する過程において、フコキサンチンを所定量摂取した場合に、特定の遺伝子多型を有する対象者において血中HbA1c濃度及びグリコアルブミン濃度を低下させる機能を有していることを見だし、下記の各発明を完成させた。

[0012] (1) 1日あたり2mg以上のフコキサンチンに相当する量のフコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体が、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の遺伝子多型データベースに登録されているrs番号で示される遺伝子多型rs1800592におけるアレル対がG/Gである者に投与されるように用いられることを特徴とする、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体を含有する抗糖化組成物。

(2) 血中のHbA1c及び／又はグリコアルブミンの濃度の上昇を抑制する及び／又は前記濃度を低減させるための、(1)に記載の組成物。

(3) 糖尿病及び／又は糖尿病合併症を処置するための、(1)又は(2)に記載の組成物。

(4) 老化を処置するための、(1)に記載の組成物。

(5) 食品組成物である、(1)から(4)のいずれかに記載の組成物。

(6) フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体を含有する抗糖化組成物への応答性を判定する方法であって、該組成物の投与を予定している者について、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の遺伝子多型データベースに登録されているrs番号で示される遺伝子多型r

s 1 8 0 0 5 9 2 におけるアレル対を特定する工程、及び前記アレル対が G / G であるときにその者が前記抗糖化組成物に応答性であると判定する工程を含む、前記方法。

発明の効果

[0013] 本発明の抗糖化組成物は、特定の遺伝子多型を有する者において H b A 1 c や A G E などの糖化物の生成若しくは蓄積を抑制する又は糖化物の量を低減させることができ、糖化物に起因する疾患、症状又は状態、例えば糖尿病及び糖尿病合併症の処置に有用である。また、本発明の方法によると、かかる抗糖化組成物の投与が有効であるかを予測することができ、糖化物に起因する疾患、症状又は状態を有する者の処置に有益な情報を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1] 1 日当たり 0 m g、1 m g 又は 2 m g のフコキサンチンを 8 週間経口的に投与した後の血中フコキサンチノール濃度を示すグラフである。

[図2] 1 日当たり 0 m g、1 m g 又は 2 m g のフコキサンチンを 8 週間経口的に投与した後の血中 H b A 1 c 濃度 (%) の変化を示すグラフである。

[図3] 1 日当たり 0 m g、1 m g 又は 2 m g のフコキサンチンを 8 週間経口的に投与した後の血中 H b A 1 c 濃度 (%) の変化を、r s 1 8 0 0 5 9 2 のアレル別に示す図である。

[図4] 1 日当たり 0 m g、1 m g 又は 2 m g のフコキサンチンを 8 週間経口的に投与する前後の血中 H b A 1 c 濃度 (%) を、r s 1 8 0 0 5 9 2 のアレル別に示す図である。

[図5] 1 日当たり 2 m g のフコキサンチンを 8 週間経口的に投与する前後の、r s 1 8 0 0 5 9 2 のアレル対が G / G である者における血中グリコアルブミン (G A) 濃度 (%) を示す図である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の第一の態様は、1 日あたり 2 m g 以上のフコキサンチンに相当する量のフコキサンチン、フコキサンチノール及び / 又はその誘導体が、米国

バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の遺伝子多型データベースに登録されているrs番号で示される遺伝子多型rs1800592におけるアレル対がG/Gである者に投与されるように用いられることを特徴とする、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体を含有する抗糖化組成物に関する。

[0016] 本発明の抗糖化組成物は、UCP1遺伝子におけるrs1800592のアレル対がG/Gである者における、非酵素的糖化反応による糖化物の生成若しくは蓄積を妨げる又は糖化物含有量を低減させるために使用される。

[0017] UCP（Uncoupling Protein）は、ミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化反応を脱共役させ、エネルギーを熱として散逸する機能を有するタンパク質であり、その代表例は褐色脂肪組織のUCP1である。このUCP1をコードする遺伝子（UCP1遺伝子）は、ヒトでは第4番染色体上に存在する。

[0018] UCP1は、主に肥満又は脂質代謝との関係において着目されている「肥満遺伝子」の一種として知られている。UCP1に関しては、例えば、ある種の肥満モデル動物ではUCP1の機能が低下している、多食しても肥満しないモデル動物はUCP1の発現量が増加している、人為的にUCP1の発現を低下させたモデル動物は肥満になり、逆にUCP1発現を高めたモデル動物は痩せるなどが、実験的に確認されている。

[0019] UCP1遺伝子には遺伝子多型として複数の一塩基多型（SNP）が存在することが知られているが、rs1800592は、NCBI参照配列NG_012139.1として登録されているUCP1遺伝子の塩基配列の999番目に位置する塩基アデニン（A）がグアニン（G）に置換されるSNPである。rs1800592における両方のアレルがともにAであるホモ型（A/Aと表す）に対して、アレルの一方のみがGであるヘテロ型（A/Gと表す）及び両方のアレルがGであるホモ型（G/Gと表す）が存在する。日本人では、A/Aは25%、A/Gは50%、G/Gは25%程度であることが知られている。なお、rs1800592におけるAからGへの置換

は、3826A/G、A3826Gとも呼ばれる。

[0020] 後の実施例において示すように、日本人60人が参加したヒト介入試験において、フコキサンチンを2mg/日投与したときに、rs1800592のアレル対がG/Gである者の血中HbA1c濃度及びグリコアルブミン濃度が有意に低下することが確認された。このようなフコキサンチンの投与量、投与を受けた者のUCP1遺伝子におけるSNPの種類並びに血中HbA1c及びグリコアルブミンなどの糖化物の濃度の変動の間の関係は、これまでのところ報告はない。

[0021] 本発明の抗糖化組成物は、フコキサンチンを有効成分として、その投与量が2mg/日以上となるように含む。フコキサンチンは、当業者に広く知られた方法、例えば前記特許文献4又は特開2010-270021号公報に記載された藻類などの天然物原料から各種の抽出方法その他の公知の方法によって、藻類特に褐藻類から調製されるものを使用することができるが、由来又は抽出方法などによって制限されるものではない。

[0022] 本発明の抗糖化組成物は、フコキサンチンの投与量が2mg/日以上となるように、好ましくは2mg/日～1000mg/日、より好ましくは2mg/日～100mg/日、さらに好ましくは2mg/日～10mg/日、さらにより好ましくは2mg/日～5mg/日となるように、剤の形態及び投与単位中のフコキサンチン含有量が調節されてなる。

[0023] フコキサンチンを含有する剤の形態、投与単位当たりのフコキサンチン含有量、1日当たりの投与単位数などは、当業者が適宜定めることができる。例えば、本発明の抗糖化組成物は、1日1カプセル投与型の、フコキサンチン2mgを適当な油性基剤に溶解した液剤が封入されたソフトカプセルであり得る。また本発明の抗糖化組成物は、1日2錠投与型の、フコキサンチンを吸収させた適当な固形の賦形剤が押し固められた一錠当たりフコキサンチンを1mg含む錠剤であり得る。

[0024] フコキサンチンは、経口的に投与された場合に消化管内でアセチル基が脱離したフコキサンチノールに変換されて小腸から吸収され、血液に取り込ま

れることが知られている。したがって、フコキサンチン代謝物であるフコキサンチノールもまた、フコキサンチンの代わりにあるいはフコキサンチンと合わせて、本発明の抗糖化組成物として用いることができる。さらに、フコキサンチン又はフコキサンチノールの誘導体、例えばこれらの生理学的に許容される塩、エステル又はプロドラッグ等も同様に、本発明の抗糖化組成物として用いることができる。

[0025] フコキサンチノール、フコキサンチン若しくはフコキサンチノールの誘導体又はこれらとフコキサンチンとの混合物の投与量、これらを含む剤の形態、投与単位当たりのこれらの含有量、1日当たりの投与単位数などは、フコキサンチンのそれに準じて、当業者が適宜定めることができる。例えば、投与量は、使用が意図されるフコキサンチノール、フコキサンチン若しくはフコキサンチノールの誘導体又はこれらのフコキサンチンとの混合物の生体吸収率をフコキサンチンの生体吸収率と比較し、2 mg/日以上 of フコキサンチン投与量に相当するそれらの量を算出することで、設定することができる。

[0026] 本発明の抗糖化組成物は、好ましくは経口的に投与されるが、その機能が発揮される限り、非経口的に例えば皮膚への塗布や鼻粘膜への噴霧などで投与されてもよい。生体への吸収の際に代謝を要さないフコキサンチノール又はそれらの誘導体を本発明の抗糖化組成物において用いる場合は、さらに静脈内注射などで投与することもできる。

[0027] 本発明の抗糖化組成物は、食品組成物又は医薬組成物であり、食品、サプリメント又は医薬品などの形態で利用することができる。これらは、当業者が通常使用する適当な賦形剤、添加物のほか、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体以外の有用成分などを任意成分として含んでもよく、通常の方法に従って製造することができる。そのような任意成分は、例えば前出の前記特許文献4又は特開2010-270021号公報などに例示されており、本発明においてもこれら例示された任意成分から適宜選択し、利用することができる。

[0028] 本発明の抗糖化組成物は、非酵素的糖化反応による糖化物の生成若しくは蓄積を妨げる又は糖化物含有量を低減させるための組成物である。その効果は、生体に本発明の抗糖化組成物を投与し、投与前後の糖化物含有量、例えば血中HbA1c濃度を測定することで確認することができる。

[0029] 非酵素的反応による糖化物は、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症及び糖尿病性神経障害などの糖尿病合併症、動脈硬化、悪性腫瘍、骨粗鬆症、アルツハイマー病及びパーキンソン病などの変性性の神経疾患、統合失調症などの非変性性の神経疾患、皮膚硬化、加齢黄斑変性症、白内障、非アルコール性脂肪性肝炎、不安様行動、変形性骨関節症、慢性関節リュウマチ、肝硬変、さらには老化といった、様々な疾患、症状又は状態に関与することが知られている。

[0030] したがって、本発明の抗糖化組成物は、例えば血中HbA1c及びグリコアルブミンだけでなく、これら以外のタンパク質や脂質など様々な生体成分の非酵素的糖化反応生成物、すなわち糖化物の生成若しくは蓄積の抑制又は低減に有用であり、それ故にかかる糖化物に起因する上述の疾患、症状又は状態の処置に、特に糖尿病合併症の処置に有用である。ここで「処置」は、疾患、症状又は状態の治癒、寛解、予防、改善などを目的とする全てのタイプの予防的及び／又は治療的介入を包含する。

[0031] 本発明の抗糖化組成物によると、糖尿病患者のみならず、糖尿病ではないものの特定保健指導の対象となるレベルの血中HbA1c値を有する者、血中グリコアルブミン値が基準上限値を上回る者、さらには上記に該当しない場合であっても病歴、食習慣等の他の理由により抗糖化を必要とする者を、好適に処置することができる。

[0032] 本発明の抗糖化組成物には、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体が抗糖化機能、すなわち糖化物の生成若しくは蓄積を抑制する機能又は糖化物含有量を低減させる機能、特に血中HbA1c及び／又はアルブミンの濃度の上昇を抑制する機能及び／又は前記濃度を低減させる機能を有する旨の表示を付すことができる。同様に、本発明の抗糖化組成物に

は、抗糖化、すなわち糖化物の生成若しくは蓄積の抑制又は糖化物含有量の低減、特に血中HbA1c及び／又はグリコアルブミンの濃度の上昇抑制及び／又は低減に用いられるためのものである旨の、あるいはこれらの用途に関心がある者を対象とする旨の表示を付すこともできる。

[0033] 本発明の第二の態様は、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体を含む抗糖化組成物への応答性を判定する方法であって、該組成物の投与を予定している者について、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の遺伝子多型データベースに登録されているrs番号で示される遺伝子多型rs1800592におけるアレル対を特定する工程、及び前記アレル対がG/Gであるときにその者が前記抗糖化組成物に応答性であると判定する工程を含む、前記方法を提供する。かかる第二の態様において、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体並びにその投与量、非酵素的糖化反応及びその抑制、UCP1遺伝子、並びにrs1800592で特定されるSNP及びその型などについては、本発明の第一の態様において説明したとおりである。

[0034] 本発明の第二の態様は、抗糖化組成物の投与を予定している者について、遺伝子多型rs1800592におけるアレル対を特定する工程を含む。この工程は、抗糖化組成物の投与を予定している者から調製されたゲノムDNAを用いて行うことができる。ゲノムDNAは、投与を予定している者から採取される任意の生物学的試料、例えば血液、唾液、リンパ液、気道粘液、骨髓液、尿、精液、腹腔液等の体液、又はバイオプシー等によって得られる組織細胞等から、常法にしたがって抽出、精製、調製することができる。

[0035] アレルの特定は、当業者に知られた従来の方法に従って行われる。そのような方法としては、例えばNASBA法、LCR法、SDA法、LAMP法、TaqMan（登録商標）PCR等のPCRによってSNPを含む増幅断片を利用する方法、DNAシーケンサーなどを用いたSNPを含む塩基配列を直接決定する方法、DNAチップ、Geneチップ、マイクロチップ、ビーズアレイなどを含むマイクロアレイによる検出方法、ミスマッチ部位の化

学的切断を利用した方法（CCM: chemical cleavage of mismatches）、プライマー伸長法（PEX）又はインベーター法などを挙げることができるが、これらには限定されない。

[0036] 本発明の第二の態様は、前記工程によって特定された rs1800592 のアレル対が G/G であるときに、その者が前記抗糖化組成物に応答性であると判定する工程を含む。後の実施例において示すヒト介入試験において、フコキサンチンを 2 mg/日投与したときに、rs1800592 が G/G アレルである者の血中 HbA1c 濃度が有意に低下することが確認された。したがって、rs1800592 が G/G アレルである場合には、抗糖化組成物に応答性であると判定することができ、すなわち抗糖化組成物の投与は有効であろうと予測することができる。

[0037] これにより、例えば、rs1800592 が G/G アレルであるときは抗糖化組成物の投与を糖尿病合併症処置のための選択肢とし、また rs1800592 が G/G 以外であるときは抗糖化組成物の投与以外の手段を選択肢とするなど、糖化物に起因する疾患、症状又は状態を有する者の処置に有益な情報を提供することができる。

[0038] 本発明の第三の態様は、1 日あたり 2 mg 以上のフコキサンチンに相当する量のフコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体を、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の遺伝子多型データベースに登録されている rs 番号で示される遺伝子多型 rs1800592 におけるアレル対が G/G である者に投与する工程を含む、非酵素的糖化物に起因する疾患、症状又は状態を処置する方法である。本発明の第一の態様である抗糖化組成物と同様に、かかる処置方法もまた、本発明の第二の態様である判定方法と組み合わせて用いることができる。

[0039] 本発明の第四の態様は、第一の態様の抗糖化組成物の製造のための、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体の使用である。

[0040] なお、本発明では、rs1800592 の SNP を利用しているが、かかる SNP と連鎖不平衡にある別の SNP を利用することもできる。ここで、

連鎖不平衡とは2つの密に連鎖した遺伝子座における特定の対立遺伝子の組み合わせ出現頻度が、それぞれの遺伝子頻度から推定される期待値と異なる場合をいい、本発明において連鎖不平衡にあるSNPとは、rs1800592のSNPとの間の連鎖不平衡係数(r^2)が0.8以上であるSNPをいう。

[0041] rs1800592と連鎖不平衡にあるSNPは、公知の解析手法により選択し、利用することができる。例えばBroad InstituteのSNP Annotation and Proxy (<http://www.broadinstitute.org/mpg/snap/ldsearch.php>)を用いて検索を行ったところ、2015年6月16日時点で以下の表1に示す10個のSNPがrs1800592と連鎖不平衡にあるSNPとして見出された。かかるSNPにおける多型を特定することによっても、抗糖化組成物の薬効の判定が可能である。

[表1]

SNPのrs番号	染色体番号及び位置	rs1800592からの距離 (base)	r ²	D'	Population panel*
rs2043125	chr4:141713554	143	1	1	CEU
			1	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs1472269	chr4:141712454	957	1	1	CEU
			0.906	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs6829571	chr4:141714377	966	1	1	CEU
			1	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs1472268	chr4:141712393	1018	1	1	CEU
			0.951	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs1430579	chr4:141712135	1276	1	1	CEU
			0.906	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs12645959	chr4:141715819	2408	1	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs7696769	chr4:141717279	3868	1	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs10031094	chr4:141718616	5205	1	1	YRI
			1	1	CHBJPT
rs4956451	chr4:141720788	7377	1	1	CHBJPT
rs7665454	chr4:141721911	8500	0.918	0.958	CEU

* Population panel:

CEU (米国ユタ州白人)、YRI (ナイジェリア・イバダンのイルバ族)、
CHB (北京の漢民族中国人)、JPT (東京の日本人)

[0042] 以下の非限定的な実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。

実施例

[0043] <実施例 1>

1) 試験方法

北海道留萌地域在住のBMIが22以上である成人男女のうち、「フコキサンチンの機能性の探索」に関するヒト介入試験の実施について同意が得られた方60名を対象にし、無作為に、1日あたりのフコキサンチン投与量が0、1、2mg/日の3つのグループ（グループ0、1、2）に盲検化して割り付け、藻類であるアカモクから抽出したフコキサンチン（株式会社カネカ製フコキサンチンカプセル）を8週間にわたって経口投与した。これら3

つのグループに関する年齢、性別その他のバックグラウンドは表2に示すとおりである。年齢、性別、BMIの他、評価項目においても有意な差はみられず、無作為化により3群に偏りなく割り付けられたことが確認できた。

[0044] [表2]

	グループ0 (0mg/日)	グループ1 (1mg/日)	グループ2 (2mg/日)	P値
年齢	53.0±2.3	57.5±3.0	55.2±3.2	0.5161
男性(人数)	4	6	9	0.2384
女性(人数)	16	13	11	
BMI(kg/m ²)	25.2±0.6	26.6±0.9	27.2±0.7	0.0581
HbA1c(%)	5.4±0.3	5.2±0.1	5.2±0.1	0.6075

[0045] 全ての試験参加者に対して、8週間のフコキサンチン投与前後で肝機能（AST、ALT、 γ -GTP）、糖代謝関連（空腹時血糖値、HbA1c、インスリン、一部の試験参加者についてはさらにグリコアルブミン）及び脂質関連（総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール）に関する血液検査を、臨床検査で一般的に使用されている方法を用いて実施した。その他、CT検査による内臓脂肪面積及び安静時基礎代謝の測定を実施した。なお、実施例において、HbA1cはJDS値で表記した。

[0046] また、試験参加者の同意を得て、それぞれのUCP1遺伝子上のrs1800592の多型を確認した。具体的には、試験参加者より採取した血液を試料とし、DNA isolationキット（Qiagen）を用いてDNAを抽出し、蛍光又は比色定量に基づくアレル特異的DNAプライマープローブアッセイシステム（東洋紡ジーンアナリシス）によって解析した。その結果、表3に示されるように、各グループで変異ごとに層別化した場合にグループ間での有意な差がないことが確認された。

[表3]

	グループ0	グループ1	グループ2
A/A	6	7	4
A/G	12	10	11
G/G	2	2	5

[0047] 2) フコキサンチンの取込確認

試験参加者における生体内へのフコキサンチンの取り込みを確認するため、フコキサンチノールを含む血清エポキシキサントフィル画分を Asai の方法 (Br J Nutr, 2008; 100 (2): 273-7) に基づいて抽出し、血清フコキサンチノール濃度を測定した。具体的には、試験参加者から採取された血清 1 ml に 0.2 ml 生理食塩水及び 5 ng の内部標準フコキサンチンを含む 2 ml メタノールを添加、その後 4 ml のジクロロメタンを添加し、混和後遠心し下層を回収、この操作を 2 回繰り返した。下層を乾燥後、n-ヘキサン/ジエチルエーテル (9/1, v/v) に溶解し、n-ヘキサンで洗浄した Bond Elute ALN (Agilent Technologies) に注入した。1 ml n-ヘキサン/ジエチルエーテル (9/1, v/v) にて中性脂質やカロテン画分を除去した後、1 ml ジエチルエーテル/エタノール (4/1, v/v) でエポキシキサントフィル画分を溶出、回収した。遠心乾燥後、メタノール/アセトニトリル (70/30, v/v) に溶解し液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS/MS) に用いた。

[0048] LC-MS/MS は、Agilent 社の液体クロマトグラフィーシステム Agilent 1100 と AB Sciex 社の 4000 QTRAP LC/MS/MS システムを用いた。分離カラムは、GLサイエンス社製 ODS カラム (4.6 mm i.d. × 150 mm, 3 μm) を用いた。移動相は、メタノール/アセトニトリル (70/30, v/v)、流速は 1 ml/分とした。質量分析のイオン化は、APCI (atmospheric pressure chemical ionization) 法を用い、定量には、MRM (multiple reaction monitoring) モードを用いて、あらかじめ検討した precursor ion 及び product ion を各チャンネルで検出し、血清からのフコキサンチノールの抽出時に添加したフコキサンチンを内部標準として定量化した。

[0049] 結果を図 1 に示す。血清中のフコキサンチノール濃度は、グループ 1 及び

グループ2において有意に上昇することが示された。グループ1と2との間に有意な差はみられなかったが、平均値は濃度依存的な上昇傾向にあった。

[0050] 3) 肝機能検査

肝機能指標として選択したAST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、 γ -GTPのいずれも、3つのグループともフコキシサンチン8週間の投与の前後で有意な差はみられなかった。

[0051] 4) 脂質代謝検査

モデルマウスを用いた試験でフコキシサンチンが血中コレステロール濃度を上昇させることが報告されているが、今回のヒト介入試験では、3つのグループとも、フコキシサンチン8週間の投与の前後で総コレステロール、HDL-コレステロール及びLDL-コレステロールのいずれにおいても有意な差はみられなかった。

[0052] 5) 糖代謝関連検査

空腹時血糖値及びインスリンについては、3つのグループとも、フコキシサンチン8週間の投与の前後で有意な差はみられなかったが、血中HbA1c濃度（％）については、グループ2（フコキシサンチン投与量2mg／日）においてフコキシサンチン8週間の投与の前後で有意に低減したことが確認された（図2）。

[0053] 6) SNPとの関連

血中HbA1c濃度の変化とrs1800592におけるアレルとの関連性を検討した。グループ0及び1ではアレルによる血中HbA1c濃度の変化量に差は認められなかった（図3のGROUP0、GROUP1及び図4のGROUP=0、GROUP=1）が、グループ2（2mg／日投与群）ではA／Aアレル及びA／Gアレルに対し、G／Gアレルである試験参加者全員において血中HbA1c濃度が有意に低減していることが確認された（図3のGROUP2及び図4のGROUP=2）。なお、血中フコキシサンチノール濃度については、グループ1及びグループ2いずれにおいてもアレル

の違いによる差は認められなかった。

[0054] さらに、グループ2（フコキサンチン投与量2mg／日）の試験参加者のうち、rs1800592のアレル対がG／Gであった5名中4名について、8週間の投与前後の血中グリコアルブミン濃度（％）を測定した。これらの試験参加者の全てにおいて、血中HbA1c濃度と同様に、血中グリコアルブミン濃度の有意な減少が認められた（図5）。

[0055] 以上の結果から、フコキサンチンを2mg／日投与することで、rs1800592がG／Gアレルである者において、血中HbA1c濃度及びグリコアルブミン濃度を低減させることができることが確認された。

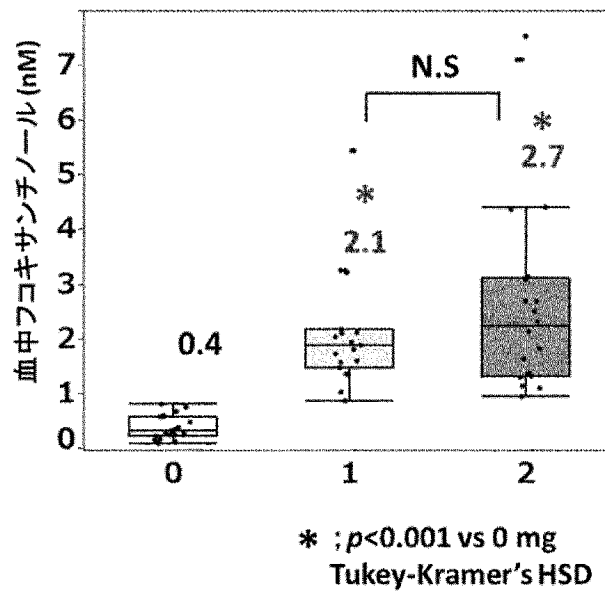
産業上の利用可能性

[0056] 本発明における抗糖化組成物は、rs1800592におけるアレル対がG／Gである者において、糖化物に起因する疾患、症状又は状態を処置するための食品、サプリメント又は医薬としての利用可能性を有する。

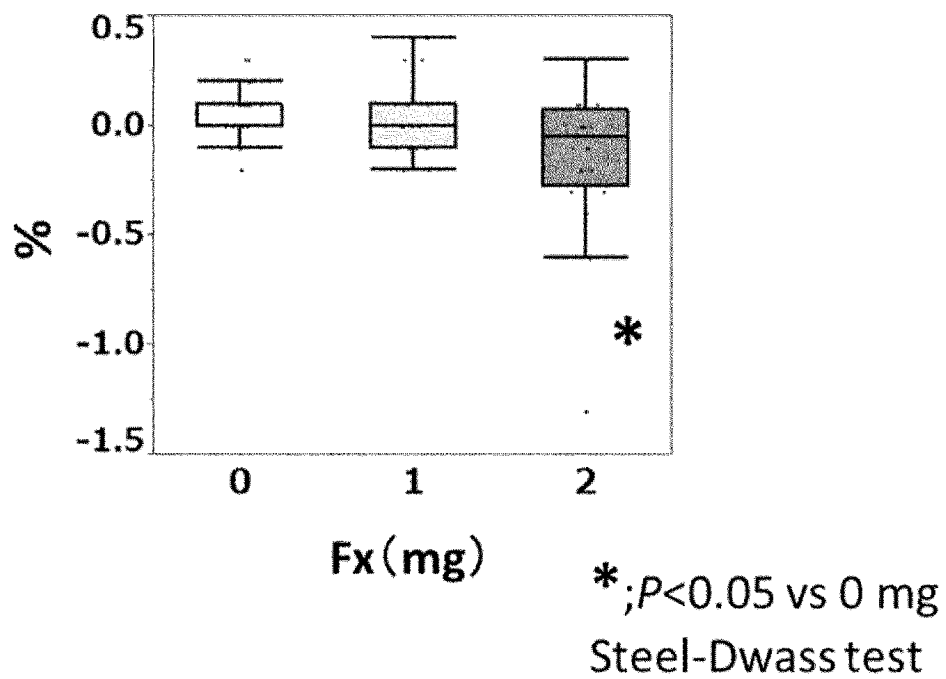
請求の範囲

- [請求項1] 1日あたり2mg以上のフコキサンチンに相当する量のフコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体が、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の遺伝子多型データベースに登録されているrs番号で示される遺伝子多型rs1800592におけるアレル対がG／Gである者に投与されるように用いられることを特徴とする、フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体を含有する抗糖化組成物。
- [請求項2] 血中のHbA1c及び／又はグリコアルブミンの濃度の上昇を抑制する及び／又は前記濃度を低減させるための、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 糖尿病及び／又は糖尿病合併症を処置するための、請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] 老化を処置するための、請求項1に記載の組成物。
- [請求項5] 食品組成物である、請求項1から4のいずれかに記載の組成物。
- [請求項6] フコキサンチン、フコキサンチノール及び／又はその誘導体を含有する抗糖化組成物への応答性を判定する方法であって、該組成物の投与を予定している者について、米国バイオテクノロジー情報センター（NCBI）の遺伝子多型データベースに登録されているrs番号で示される遺伝子多型rs1800592におけるアレル対を特定する工程、及び前記アレル対がG／Gであるときにその者が前記抗糖化組成物に応答性であると判定する工程を含む、前記方法。

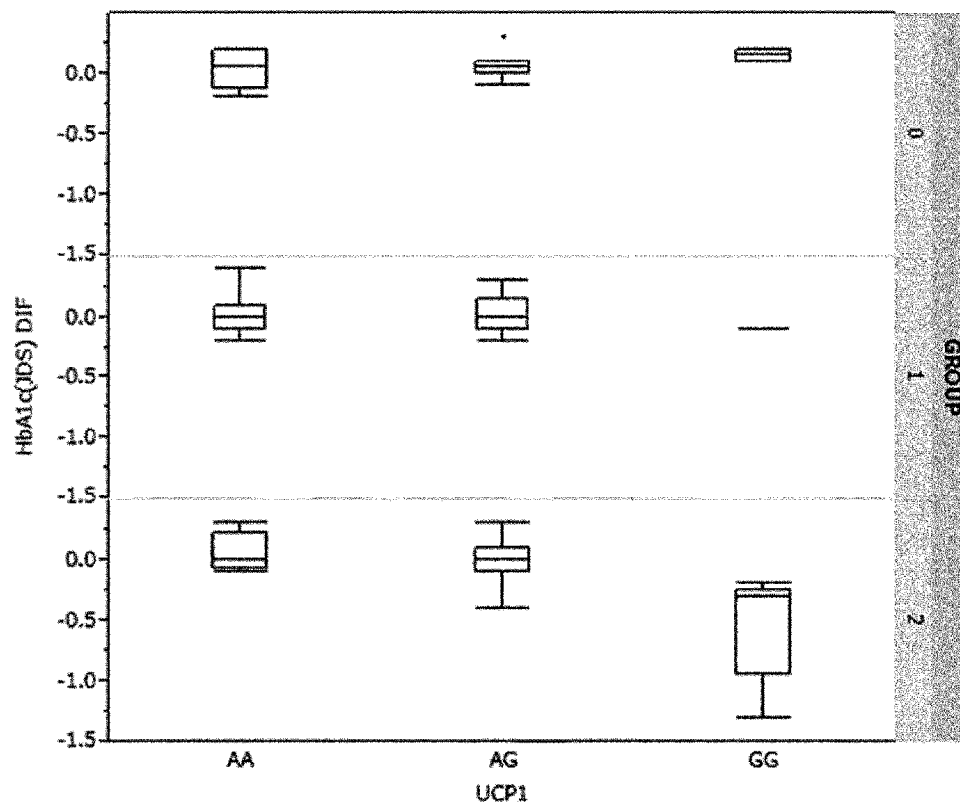
[図1]



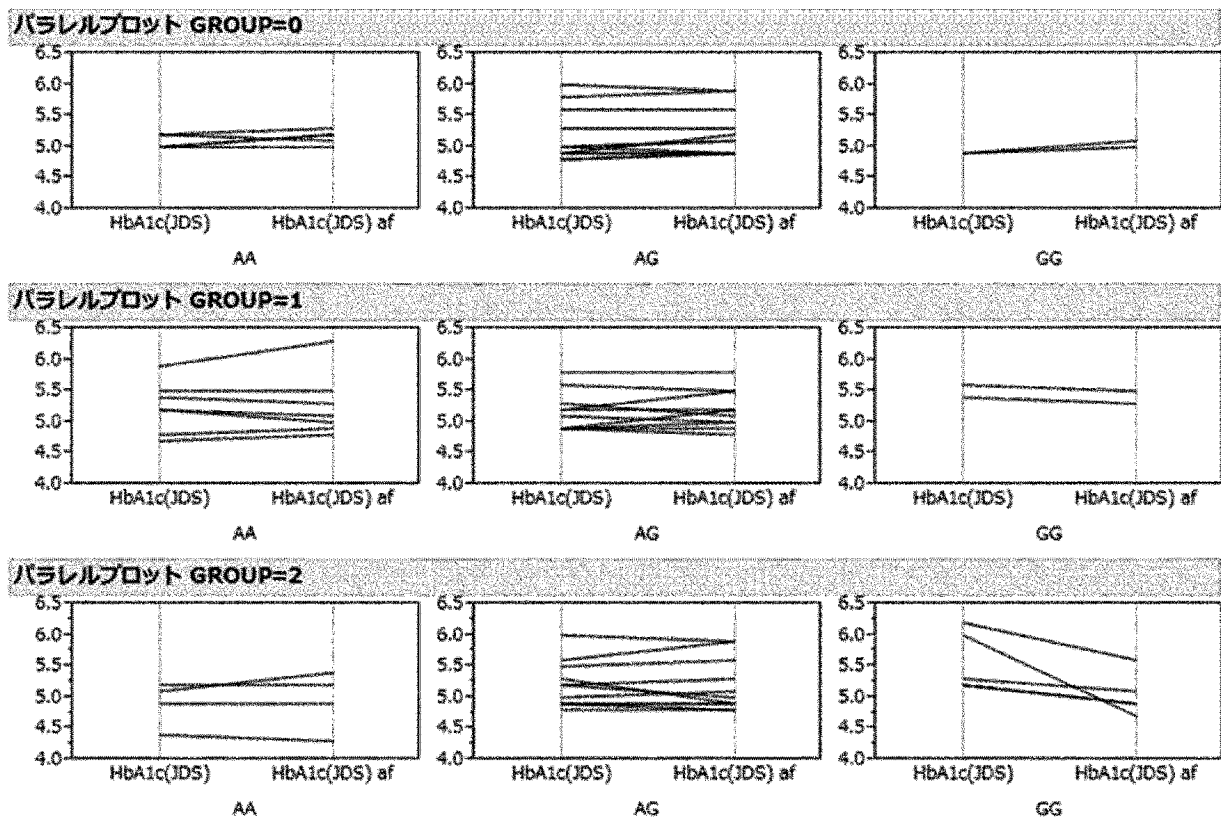
[図2]



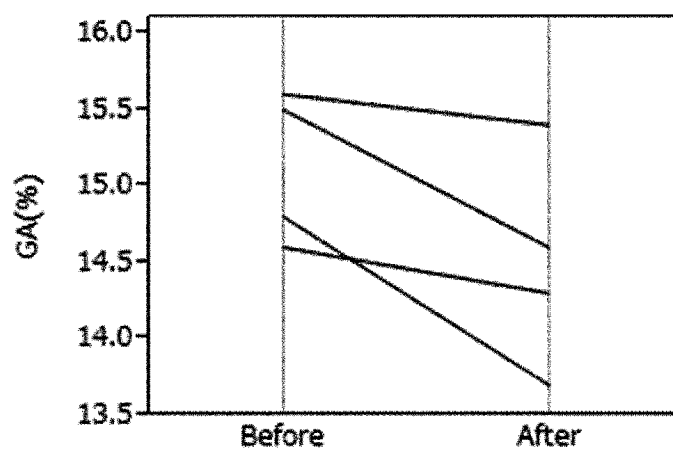
[図3]



[図4]



[図5]



Paired *t* test:
Before vs After, $p < 0.033$

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/072473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/336(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)i, A61P3/10(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/336, A23L33/105, A61P3/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-270021 A (Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd.), 02 December 2010 (02.12.2010), (Family: none)	1-6
A	WO 2007/116980 A1 (National University Corporation Hokkaido University), 18 October 2007 (18.10.2007), & JP 2007-297370 A	1-6
A	WO 2007/138933 A1 (FCC Horiuchi Co., Ltd.), 06 December 2007 (06.12.2007), & JP 2007-314451 A	1-6
A	JP 2013-129627 A (Hydrox Inc.), 04 July 2013 (04.07.2013), (Family: none)	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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
06 September 2016 (06.09.16)

Date of mailing of the international search report
20 September 2016 (20.09.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/072473

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WOO M-N et al, Fucoxanthin supplementation improves plasma and hepatic lipid metabolism and blood glucose concentration in high-fat fed C57BL/6N mice., Chemico-Biological Interactions, 2010, 186(3), p.316-322	1-6
P,A	Nana MIKAMI et al., "Nipponjin o Taisho to shita Fucoxithantin no Hemoglobin Alc Teika Koka", The Japanese Society of Nutrition and Food science Taikai Koen Yoshishu, 2016.04, vol.70th, page 211	1-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/336(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)i, A61P3/10(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. A61K31/336, A23L33/105, A61P3/10

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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）

WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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 請求項の番号
A	JP 2010-270021 A（オリザ油化株式会社）2010.12.02, （ファミリーなし）	1-6
A	WO 2007/116980 A1（国立大学法人 北海道大学）2007.10.18, & JP 2007-297370 A	1-6
A	WO 2007/138933 A1（株式会社エフ・シーシー堀内）2007.12.06, & JP 2007-314451 A	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

06.09.2016

国際調査報告の発送日

20.09.2016

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）

六笠 紀子

4U

9735

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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 請求項の番号
A	JP 2013-129627 A (ハイドロックス株式会社) 2013. 07. 04, (ファミリーなし)	1-6
A	WOO M-N et al, Fucoxanthin supplementation improves plasma and hepatic lipid metabolism and blood glucose concentration in high-fat fed C57BL/6N mice., Chemico-Biological Interactions, 2010, 186(3), p. 316-322	1-6
P, A	三上奈々他, 日本人を対象としたフコキサンチンのヘモグロビン A1c 低下効果, 日本栄養・食糧学会大会講演要旨集, 2016. 04, Vol. 70th, p. 211	1-6