

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6139150号
(P6139150)

(45) 発行日 平成29年5月31日(2017.5.31)

(24) 登録日 平成29年5月12日(2017.5.12)

(51) Int.Cl. F 1
A 2 3 L 33/17 (2016.01) A 2 3 L 33/17

請求項の数 4 (全 9 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2013-17197 (P2013-17197) (22) 出願日 平成25年1月31日(2013.1.31) (65) 公開番号 特開2014-147315 (P2014-147315A) (43) 公開日 平成26年8月21日(2014.8.21) 審査請求日 平成28年1月18日(2016.1.18)</p> <p>(出願人による申告)平成23年度、農林水産省、委託プロジェクト研究「農林水産物・食品の機能性等を解析・評価するための基盤技術の開発」、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願。</p>	<p>(73) 特許権者 304027279 国立大学法人 新潟大学 新潟県新潟市西区五十嵐2の町8050番地 (73) 特許権者 509121064 公立大学法人新潟県立大学 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471番地 (73) 特許権者 390019987 亀田製菓株式会社 新潟県新潟市江南区亀田工業団地3丁目1番1号 (74) 代理人 100116872 弁理士 藤田 和子</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質栄養組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

米胚乳タンパク質の無機リン濃度が純タンパク質100gに対して300mg以下である米胚乳タンパク質を有効成分とする、腎機能低下者又は人工透析患者用タンパク質栄養組成物。

【請求項2】

米胚乳タンパク質の無機カリウム濃度が純タンパク質100gに対して4.0mg以下である米胚乳タンパク質を有効成分とする、腎機能低下者又は人工透析患者用タンパク質栄養組成物。

【請求項3】

摂取することによる血中無機リンの上昇を抑える請求項1に記載のタンパク質栄養組成物。

【請求項4】

摂取することによる血中無機カリウムの上昇を抑える請求項2にタンパク質栄養組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はタンパク質を補給するための組成物、詳しくは腎機能低下者、特に人工透析患者を対象としたタンパク質栄養補給組成物に関する。人工透析患者は慢性的な栄養不足状

態に陥る場合が多く、特にタンパク質栄養が不足しがちである。タンパク質を多量に含有する食品やタンパク質製剤の多くはリンやカリウムを多量に含むが、リンやカリウムは腎臓によって排泄されるため、腎機能が低下するとそれらは体内に蓄積する。したがってそのような患者では、タンパク質の摂取に伴って増大するリンの摂取が動脈硬化・骨病変を引き起こす原因として、カリウムの過剰摂取は不整脈、頻脈等の心疾患リスクの増大を引き起こす原因として、それぞれ問題となっている。

【背景技術】

【0002】

米胚乳に含まれるタンパク質の主要成分は易消化性のグルテリン、グロブリン、アルブミンと、難消化性のプロラミンである。米胚乳から抽出されるタンパク質組成物を製造する方法としては、精白米や米粉に耐熱性アミラーゼを作用させ、残存するタンパク質を沈殿として回収する方法（酵素処理米タンパク質）と、精白米や米粉にアルカリ溶液を加えて抽出されるタンパク質を酸沈殿させ、これを回収する方法（アルカリ抽出米タンパク質）が公知であり、栄養素としてのタンパク質利用効率は前者と比べて後者が有意に高く、タンパク質利用効率はカゼインに匹敵することが報告されている（非特許文献1）。

10

【0003】

腎疾患患者、特に人工透析患者は慢性的な栄養不足状態となっている。これは、人工透析に伴ってタンパク質の異化が亢進することに加えて、タンパク質摂取と同時に摂取されるリンやカリウムが血中に蓄積されることにより身体に悪影響を及ぼすことから、リンやカリウムの摂取を制限するためにタンパク質の摂取量が制限されてしまうためである。

20

【0004】

汎用されるタンパク質源としては乳タンパク質や大豆タンパク質があるが、これらはリンやカリウムの含有量が高く腎疾患患者のタンパク質栄養源としては好ましくない。乳タンパク質をイオン交換樹脂処理や水酸化アルミニウム処理等によりリンやカリウムを除去する技術が公知であるが（特許文献1および特許文献2）、イオン交換樹脂処理等の煩雑なプロセスを経ているために高価であり、腎疾患患者の負担が大となる。一方、リンやカリウムの含量が低いタンパク質としてゼラチンやコラーゲンおよびコラーゲンペプチドが開示されている（特許文献3）。しかし、これらは動物由来のタンパク質であり、アレルギーを有する患者が摂取することは好ましくない。

30

【0005】

このような背景より、リンやカリウムの含量が少なく、タンパク質利用効率に優れかつアレルギーのリスクの少ない安全なタンパク質栄養補給源が切望されていた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特許第3411035号公報

【特許文献2】特許第3131691号公報

【特許文献3】特開2008-247748号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Kumagaiら、J Nutr Sci Vitaminol 第55巻、170-177頁（2009）

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の課題は、リンやカリウムの摂取が制限されている腎疾患患者、特に人工透析患者のリンやカリウムの過剰摂取リスクを増大させることなく、安全に摂取することができるタンパク質利用効率に優れたタンパク質栄養組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

50

本発明者らは、米胚乳由来のタンパク質に関する研究を鋭意行い、米胚乳より抽出されるタンパク質製剤におけるリンやカリウムの含量が他のタンパク質製剤のそれと比較して有意に低く、また、米胚乳より抽出されるタンパク質製剤を動物に投与したところ、尿中又は血液中のリンやカリウムの量が抑制されることを見出し、本発明を完成するに至った。具体的に、本発明は以下のものを提供する。

【0010】

(1) 米胚乳タンパク質を有効成分とし、腎機能低下者ならびに人工透析患者を対象としたタンパク質栄養組成物。

【0011】

(2) 米胚乳タンパク質の無機リン濃度が純タンパク質100gに対して300mg以下である(1)記載のタンパク質栄養組成物。

10

【0012】

(3) 米胚乳タンパク質の無機カリウム濃度が純タンパク質100gに対して4.0mg以下である(2)記載のタンパク質栄養組成物。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、他の食品タンパク質と比べてリンやカリウムの含量が少なく、これを摂取することによりリンやカリウムの過剰摂取を伴わずにタンパク質栄養の補給が可能である。本発明はかかる米胚乳タンパク質を有効成分とするタンパク質栄養補給剤であり、人工透析患者や、腎機能が低下した慢性腎不全患者、高齢者のタンパク質栄養補給に適する。

20

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】非肥満型糖尿病モデルラットであるGKラットに各種タンパク質を含有し、かつスクロース20%を負荷した試験食を15週間摂取させた場合の尿中無機リン排泄量を比較したグラフである。尚、略号はC；カゼイン食群、RP；米胚乳タンパク質食群、RBP；米糠タンパク質食群、SP；大豆タンパク質食群を意味する。

【図2】肥満型糖尿病モデルラットに各種タンパク質を含有する試験食を8週間摂取させた場合の尿中無機リン排泄量を2週間毎に測定した結果を示すグラフである。尚、略称は図1と同一である。

30

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、アルカリ抽出された米タンパク質組成物を略して、「米胚乳タンパク質」または「米胚乳タンパク質組成物」と称する。米胚乳タンパク質は、精白米または米粉等の米胚乳部分を原料としてアルカリにより抽出することができる。米糠にはフィチン酸等のリンに富んだ成分が含まれているため、精米を充分に行って糠成分を除去するとともに、洗米により肌糠成分も充分に除去しておくことが望ましい。精白米を用いる場合にはアルカリ溶液に浸漬することでタンパク質の一部が抽出されるが、浸漬した米を湿式磨砕等により粉砕して米の組織中に含まれるタンパク質も抽出することにより回収率を高めることができる。米粉を用いる場合にはアルカリ溶液中に1時間～1昼夜浸漬することでタンパク質

40

【0016】

抽出に用いるアルカリの濃度は0.1%～2%であることが好ましく、より好ましくは0.15～0.25%である。抽出されるタンパク質溶液にはアルカリ可溶性の繊維質が多量に含まれていることから、これを目開きの細かい篩や濾布等を用いて除去することが好ましい。タンパク質溶液に塩酸等の酸を加えてpH5～6に調整することにより、凝集するタンパク質を沈殿として回収することができる。タンパク質溶液をあらかじめ50程度に加熱した後に中和する場合にはpH7でもタンパク質の凝集体が得られ、またこれを80以上に加熱すると凝集体がさらに大きく成長することから、遠心分離を行わずとも篩やフィルタープレス等の濾過によりタンパク質の凝集体を効率良く回収することがで

50

きる。回収されるタンパク質凝集体を適宜水洗し、これを気流乾燥、流動層乾燥、凍結乾燥等を用いて乾燥することで米胚乳タンパク質組成物を得ることができる。中和時に加熱を行うことにより膨潤したタンパク質凝集物が得られ、この凝集物を乾燥することにより、加熱しない場合に比べて保水性や舌触りに優れた米胚乳タンパク質組成物が得られることから、より広い用途に利用することができる。

【0017】

アルカリ抽出法により得られる米胚乳タンパク質は消化性に優れ、タンパク質栄養としての利用効率も高いことから、腎疾患患者のタンパク質補給源として優れている。また、米胚乳タンパク質組成物では米胚乳組織中のリンやカリウムが効率良く除去されており、これらの含量が少なく、リンは標品100g当たり100~250mg(純タンパク質100gに対して120~300mg)、カリウムは標品100gに対して1.0~5.0mg(純タンパク質100gに対して2.0~4.0mg)であり、透析患者等の腎疾患患者が摂取してもリンやカリウムの血中濃度上昇を危惧することなく安心してタンパク質摂取が可能である。尚、透析患者に推奨されるリンの摂取上限は標準体重50kgあたり約600mg/日、カリウムは1,500mg/日であり、タンパク質補給剤として追加摂取可能な範囲をそれぞれの10%と設定した場合には、後述の米胚乳タンパク質標品Aの場合に純タンパク質として23g、米胚乳タンパク質標品Bの場合50gまでの摂取が可能と計算される。これらの値は体重50kgの成人におけるタンパク質必要摂取量の42.5gに対して54%および118%に相当し、これらの米胚乳タンパク質標品は透析患者等の腎疾患患者や腎機能低下者に対する追加的タンパク質補給源として優れていることが解る。以上より、透析患者等の腎疾患患者や腎機能低下者のタンパク質補給源としては、純タンパク質100gに対するリンの含量が300mg以下、好ましくは150mg以下、純タンパク質100gに対するカリウムの含量が4.0mg以下、好ましくは3.0mg以下のタンパク質製剤が適しており、米胚乳タンパク質はこれらの条件を十分に満足するものである。なお、純タンパク質100gにおけるリン含量はICP発光分析法により、カリウムの含量は、原子吸光分析法により測定される。

【0018】

米胚乳タンパク質組成物を配合した加工食品としては、飲料、焼き菓子、ゼリー状食品、スープ類、お粥等への利用が可能であり、腎疾患患者の病態により好適な食品形態に加工することも可能である。尚、加工食品に使用する副原料として、リンやカリウムの含量が低いものを用いるべきであることは言うまでもない。

【実施例】

【0019】

<実施例1> 米胚乳タンパク質(動物用)の調製とミネラル含量

コシヒカリ米粉(新潟製粉株式会社より購入)25kgを100Lの0.2%水酸化ナトリウム溶液に懸濁して20で一夜放置した。コクサン社製遠心分離機「H-130I」に上記懸濁液を約5L/分の流速で給液した。回転数は1,400rpmとした。流出する遠心上清を集め、これを再度同一条件にて遠心分離を行うことにより澱粉粒が除去されたタンパク質抽出液を得た。このタンパク質抽出液のpHを5.5に調整して凝集するタンパク質を上記と同様に遠心分離を用いて回収した。タンパク質の沈殿を約50Lの水に懸濁した後に再度遠心分離を行い、回収された沈殿を凍結乾燥した。同様の操作を8回繰り返すことにより、約6kgの米胚乳タンパク質標品Aを得た。

【0020】

住化分析センター社製スミグラフNC-900を用いた酸素循環燃焼・TCDガスクロマトグラフ検出法により本標品の窒素含量を求め、これに米胚乳タンパク質の窒素係数である5.95を乗じることによりタンパク質純度を求めた。標品Aのタンパク質純度は90%と計算された。標品Aのミネラル含量は日本食品分析センターに委託することにより分析した。結果を表1に示した。また、カゼイン(日本新薬社製カゼインナトリウムCW)ならびに大豆タンパク質(不二精製フジプロ-F)のミネラル含量と比較した。この結果、標品Aはカゼインや大豆タンパク質と比較してリンやカリウムの含量が大幅に低い

ことが分かった。

【 0 0 2 1 】

< 実施例 2 > 臨床試験用米胚乳タンパク質の調製と試験食製造

実施例 1 と同様に 2 5 k g のコシヒカリ米粉を 1 0 0 L の 0 . 2 % 水酸化ナトリウム溶液で処理し、2 回遠心分離を行うことによりタンパク質抽出液を得た。この抽出液を 2 8 5 メッシュ (目開き 5 3 μ m) の篩を通過させることにより繊維質を除去した。この液を 5 0 に加熱し、6 N 塩酸を添加して p H を 7 . 0 に調整した。この液を 8 0 で 3 0 分保温することによりタンパク質の凝集体を大きく成長させ、これを冷却した後に 2 8 5 メッシュの篩を用いて篩上としてタンパク質を回収した。タンパク質を約 5 0 L の水に懸濁して同様の篩処理を行い、この操作を 3 回繰り返してタンパク質の水洗を行った。得られた湿タンパク質は絞り袋に入れて圧搾することにより水分を除去し、その後凍結乾燥した。同様の操作を 2 0 回反復し、約 1 5 k g の米胚乳タンパク質標品 B を得た。標品 B のタンパク質純度は 9 2 % であった。標品 B のミネラル分析結果を表 1 に示したが、標品 A と同様にリンやカリウムの含量は低かった。

10

【 0 0 2 2 】

標品 B を用いて臨床試験用試験食を製造した (表 3 参照) 。本試験食品 1 包には純タンパク質として 5 g の米胚乳タンパク質が含まれるよう、配合を決定した。

【 0 0 2 3 】

【 表 1 】

ミネラルの種類	米胚乳タンパク質標品 A	米胚乳タンパク質標品 B	米糠タンパク質	カゼインナトリウム	大豆タンパク質
リン (mg/純タンパク質 100g)	263	120	696	831	939
カリウム (mg/純タンパク質 100g)	1.7	3.7	73.8	14.2	258
ナトリウム (mg/純タンパク質 100g)	20.2	53.5	27.8	1,601	1,563
カルシウム (mg/純タンパク質 100g)	4.2	99.9	119.2	35.2	80.9
マグネシウム (mg/純タンパク質 100g)	1.3	24.2	41.9	2.1	81.9
タンパク質純度 (%)	87.5	92.0	74.4	88.7	83.8

20

30

【 0 0 2 4 】

< 実施例 3 >

非肥満性糖尿病モデル動物である G K ラット (雄) を日本エス・エル・シー社から 7 週齢で購入した。7 日間の馴化飼育後にコンベンショナル条件下で飼育した。飼料として、A I N - 9 3 G に準じた高スクロース食 (2 0 % スクロース) を用い、タンパク質として実施例 1 で調製した米胚乳タンパク質、米糠タンパク質、大豆タンパク質、またはカゼインを用い、タンパク質含量は 2 0 % となる様に調製した。各飼料の成分分析結果を表 2 に示した。

40

【 0 0 2 5 】

【表 2】

	カゼイン食	米胚乳タンパク質食	米糠タンパク質食	大豆タンパク質食
水分 (%)	8.8	7.7	9.3	6.4
粗タンパク質 (%)	20.1	19.9	20.3	19.8
粗脂肪 (%)	7.4	7.0	8.4	7.3
粗灰分 (%)	2.6	2.2	2.6	3.3
炭水化物	58.0	60.2	56.6	61.0
粗繊維 (%)	3.1	3.0	2.8	2.2
エネルギー (kcal / 100g)	436	443	448	438

10

【0026】

代謝ケージ下にトレイを設置し、3日間毎日尿を採取した。3日分の尿を合わせ、バナドモリブデン酸吸光度法により尿中のリン濃度を求め、1日当たりの尿中無機リン排泄量を算出した。尚、リン濃度の分析は財団法人日本食品分析センターに委託した。

【0027】

図1に示した通り、1日当たり尿無機リン排泄量はカゼイン食で高く、米胚乳タンパク質食で最少であった。

20

【0028】

<実施例4>

肥満型糖尿病モデルラットであるZDFラット(雄)を日本チャールス・リバー社より6週齢で購入した。10日間の予備飼育の後、AIN-93Gに準じた標準飼料(10%スクロース)で飼育した。飼育開始時より2週間間隔で実施例3と同様に尿を採取し、尿中無機リン排泄量を測定した。図2に示した通り、このモデル動物を用いた場合でも尿中無機リン排泄量はカゼイン食群で高く、米胚乳タンパク質食群で低かった。

【0029】

<実施例5>

新潟大学医学部倫理委員会の承認の下に、維持透析患者を対象とした臨床試験を実施した。維持透析通院患者10名をリクルートし、米胚乳タンパク質を含む試験食を2週間摂取させる試験を行った。試験食の組成を表3に示す。試験食は11gずつ(米胚乳タンパク質純品としては5g)アルミ包材に充填し、これを1日1回少量の水または湯に溶いて飲用させた。試験期間中は通常の食生活を継続するように指導し、試験食は通常摂取している食品に追加する形とした。

30

【0030】

【表3】

成分	配合割合 (%)
米胚乳タンパク質 (実施例2)	50.0
デキストリン (松谷化学工業社製マックス1000)	47.0
酵素処理ステビア (日本製紙ケミカル社製SKスイートZ-3-15)	3.0

40

【0031】

被験者として、全身状態が安定した低栄養傾向のある成人の維持血液透析患者をリクルートした。選択基準は、血清アルブミン値が3.8mg/dl以下を示して低栄養傾向が認められ、かつ本臨床試験の趣旨を理解し文書同意が得られた者(性別不問)とした。心臓、肝臓等に重篤な疾患のある者、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある者、食物ア

50

アレルギーを有する者、その他、担当医が研究参画に不適切と判断した者は除外した。リクルートした10名は、年齢75.4 ± 7.8歳、男性3名、女性7名であった。

【0032】

試験開始2週間前、1週間前、開始直前、米胚乳タンパク質食摂取1週間後および2週間後に採血を行い、血液検査、血液生化学検査および血中ミネラル分析を行った。米胚乳タンパク質食品摂取前後（開始直前および2週間後）の血中無機リンおよびカリウムの分析結果を表4に示した。尚、2番の被験者は試験期間中の感冒により米胚乳タンパク質食品を5日間摂取しなかったため、解析対象からは除外し、9名での解析を行った。

【0033】

【表4】

No.	年齢 (歳)	性別	透析歴 (年)	血中無機リン (mg/dL)		血中カリウム (mg/dL)	
				摂取前	摂取後	摂取前	摂取後
1	80	女	15	4.5	4.9	4.5	4.0
2	75	女	5	解析対象より除外			
3	58	女	4	4.3	4.8	4.6	4.9
4	76	女	4	5.6	5.2	4.3	5.2
5	78	男	5	5.9	7.1	4.9	4.6
6	80	女	1	7.9	6.4	5.0	4.9
7	85	男	2	5.2	5.3	3.6	3.8
8	81	男	4	3.7	3.5	4.6	5.1
9	74	女	4	7.1	5.7	4.7	4.4
10	67	女	15	4.7	4.0	5.1	4.5
平均	75.4		5.9	5.43	5.21	4.59	4.60
標準偏差	7.8		5.0	1.36	1.11	0.45	0.48

【0034】

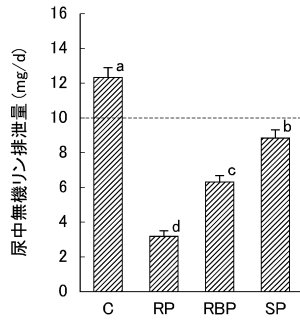
維持透析患者が2週間にわたり毎日5gの米胚乳タンパク質を摂取しても血中無機リンやカリウムの濃度は上昇しなかったことから、この用量での米胚乳タンパク質の摂取は維持透析患者にとって問題がないことが確認された。また、2番の被験者の感冒以外に有害事象は観察されず、維持透析患者が米胚乳タンパク質を5g/日の用量で摂取しても安全であると判断された。

10

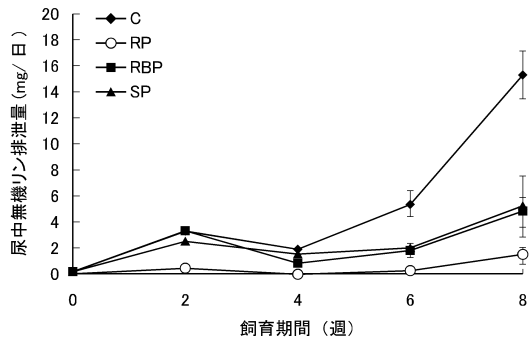
20

30

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

- (72)発明者 門脇 基二
新潟県新潟市西区五十嵐二の町8050番地 国立大学法人新潟大学内
- (72)発明者 斎藤 亮彦
新潟県新潟市中央区旭町通1-757 国立大学法人新潟大学内
- (72)発明者 細島 康宏
新潟県新潟市西区五十嵐二の町8050番地 国立大学法人新潟大学内
- (72)発明者 久保田真敏
新潟県新潟市西区五十嵐二の町8050番地 国立大学法人新潟大学内
- (72)発明者 渡邊 令子
新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471番地 公立大学法人新潟県立大学内
- (72)発明者 藤井 幹夫
新潟県新潟市江南区亀田工業団地3丁目1番1号 亀田製菓株式会社内

審査官 濱田 光浩

- (56)参考文献 特開2012-016326(JP,A)
特開2002-045128(JP,A)
特開平11-243879(JP,A)
特開平11-009203(JP,A)
特開2002-087979(JP,A)
特開2008-247748(JP,A)
特許第3411035(JP,B2)
特開平06-217719(JP,A)
特開2006-273840(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A23L 33/17
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CPlus/MEDLINE/BIOSIS(STN)
WPIDS/WPIX(STN)
FSTA(STN)