



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111132676 A

(43)申请公布日 2020.05.08

(21)申请号 201880060955.2

今泉健太郎

(22)申请日 2018.09.10

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(30)优先权数据

2017-179379 2017.09.19 JP

代理人 金世煜 李书慧

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.19

(51)Int.Cl.

A61K 31/197(2006.01)

A23K 20/105(2006.01)

A23K 50/80(2006.01)

A61K 31/22(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 1/18(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2018/033494 2018.09.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/059027 JA 2019.03.28

(71)申请人 日本纽翱医药股份有限公司

地址 日本东京

(72)发明人 鹭见安寸加 谷口慎 广野育生

近藤秀裕

伊万涅·佩德罗萨-赫拉斯米奥

权利要求书1页 说明书12页

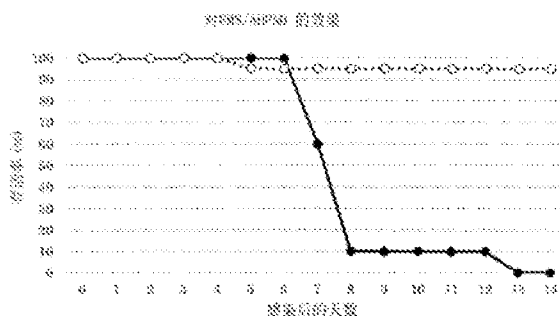
序列表3页 附图6页

(54)发明名称

含有5-氨基乙酰丙酸的十足目用组合物

(57)摘要

本发明提供含有5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)的十足目用口服给予组合物和包括使十足目摄取5-氨基乙酰丙酸的方法。本十足目用口服给药组合物能够用于十足目的饲养、养殖,能够有效地预防和治疗以副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)为致病菌的EMS/AHPND(早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病)。另外,通过以规定量给予该十足目用口服给予组合物,能够促进十足目的生长。



1. 一种十足目用口服给予组合物, 含有选自5-氨基乙酰丙酸即5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。
2. 一种十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病即EMS/AHPND的预防·治疗用口服给予组合物, 含有选自5-氨基乙酰丙酸即5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。
3. 根据权利要求1或2所述的组合物, 其中, 十足目为对虾科。
4. 根据权利要求1~3中任一项所述的组合物, 其中, 组合物为饲料或饲料用添加剂。
5. 一种方法, 包括使十足目生物摄取选自5-氨基乙酰丙酸即5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。
6. 一种预防·治疗十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病即EMS/AHPND的方法, 包括使十足目生物摄取选自5-氨基乙酰丙酸即5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。
7. 根据权利要求5或6所述的方法, 其中, 十足目为对虾科。
8. 一种促进十足目生物的生长方法, 包括使十足目生物以十足目生物的每1g体重且每1天为 $0.25\mu\text{g/g}\cdot\text{天}\sim 2.5\mu\text{g/g}\cdot\text{天}$ 的量摄取选自5-氨基乙酰丙酸即5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种, 所述量按照5-ALA磷酸盐换算。

含有5-氨基乙酰丙酸的十足目用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有选自5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)或其酯、或者它们的盐中的至少一种的十足目用口服给予组合物、饲料和饲料用添加剂,更详细而言,涉及含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)的预防·治疗用口服给予组合物。另外,本发明涉及包括使十足目生物摄取选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的方法,更详细而言,涉及包括使十足目生物摄取选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的预防·治疗十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)的方法。

背景技术

[0002] 全球虾的生产量从平成4(1992)年的301万吨激增到平成24(2012)年的768万吨。如果观察其中基于养殖的生产量的比例,则从平成4(1992)年的30%到平成24(2012)年超过生产量的过半数而达到56%等,近年来的虾的养殖的发展令人瞩目(非专利文献1)。虾的养殖与天然的环境不同,一般而言,由于以高密度进行饲养、施加过大的压力等原因,在虾的养殖场中已确认到各种疾病的发生。由于养殖水产动植物的存活率对养殖经营有很大影响,因此在养殖业中要求对疾病进行适当应对。

[0003] 近年来,由于在幼虾中发生、死亡率大致为100%的被称为EMS(Early Mortality Syndrome:早期死亡综合症)的虾的疾病,虾养殖业在部分国家正面临着危机的状况。该疾病2009年在中国首先被报道,接下来蔓延到越南、泰国、马来西亚等东南亚,在2013年报道了在墨西哥发生。EMS中,在虾的肝胰脏出现变色等症状,产生坏死,因此该早期死亡综合症也被称为EMS/AHPND(Acute Hepatopancreatic Necrosis Disease:急性肝胰腺坏死病)。而且,还已知该EMS/AHPND是由于特殊类型的副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的感染而引起的(非专利文献2)。

[0004] 开发出对虾的弧菌感染使用疫苗的方法(专利文献1)。但是,该专利文献1中虽然作为对象菌启示了副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*),但是并没有具体公开针对副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的疫苗的制造,况且完全不清楚该疫苗疗法对预防·治疗EMS/AHPND是有效的。进而,明确了如果是利用比特殊的疫苗廉价且能够简单地获得的物质预防·治疗EMS/AHPND的方法,则优选该方法。另外,如果有除EMS/AHPND的预防·治疗以外还在虾的养殖中带来有利的效果的物质,则进一步优选。

[0005] 已知5-ALA存在于细胞的线粒体,对动物而言,在线粒体中进行生物合成,与铁分结合而成为血红素、细胞色素的原料等,是代谢所需的成分,对植物而言,在叶绿体中进行生物合成,与镁结合而成为叶绿素,是光合成所需的成分。而且,专利文献2中公开了一种5-ALA磷酸盐的制造方法,进而,还记载了已知5-ALA盐酸盐的合成方法。另外,还已知利用微生物的5-ALA的制造方法(专利文献3)。

[0006] 专利文献4中记载了含有5-ALA作为有效成分鱼类病原性微生物的感染预防和治疗用组合物,进而,作为上述鱼类病原性微生物,记载了迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella*

tarda)、链球菌属细菌 (*Streptococcus* sp.)、葡萄球菌属细菌 (*Staphylococcus* sp.)、表皮葡萄球菌细菌 (*Staphylococcusepidermidis*)、假单胞菌属细菌 (*Pseudomonas* sp.) 或鳃弧菌细菌 (*Vibrio anguillarum*)。但是,专利文献4中,对于5-ALA对十足目生物的影响没有任何研究。进而,专利文献4中记载的鳃弧菌 (*Vibrio anguillarum*) 与十足目的EMS/AHPND的致病菌即副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 不同,因此在十足目生物中不会产生EMS/AHPND。因此,根据专利文献4的记载,完全无法预测十足目生物的基于5-ALA的EMS/AHPND的预防・治疗效果。另外,并不知道5-ALA促进十足目生物的生长。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:日本特开2015-137254号公报

[0010] 专利文献2:日本特开2006-182753号公报

[0011] 专利文献3:日本特开2005-333907号公报

[0012] 专利文献4:日本特开2001-316255号公报

[0013] 非专利文献

[0014] 非专利文献1:平成25年度水产白皮书、(6)世界的养殖业的生产状况

[0015] 非专利文献2:Mohammad Jalil Zorriehzahra, Reza Banaederakhshan; Early Mortality Syndrome (EMS) as new Emerging Threat in Shrimp Industry; Advances in Animal and Veterinary Sciences, March 2015, Volume 3, Special issue 2, Pages 64-72

发明内容

[0016] 因此,多年来一直强烈要求开发一种在以对虾科为代表的十足目生物的饲养、养殖中有益、特别是能够预防・治疗EMS/AHPND的十足目用口服给予组合物。另外,还要求开发一种不仅能够预防・治疗十足目生物的EMS/AHPND,而且还能够促进其生长的十足目用口服给予组合物。但是,并没有实现这样的十足目用口服给予组合物。

[0017] 本发明的发明人等对能够解决上述问题这样的十足目用口服给予组合物进行了深入研究,结果发现含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的组合物极其有用,基于该发现完成了本发明。

[0018] 即,本发明如下。

[0019] [1] 一种十足目用口服给予组合物,含有选自5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)或其酯、或者它们的盐中的至少一种。

[0020] [2] 一种十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)的预防・治疗用口服给予组合物,含有选自5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)或其酯、或者它们的盐中的至少一种。

[0021] [3] 根据上述[1]或[2]所述的组合物,其中,十足目为对虾科。

[0022] [4] 根据上述[1]~[3]中任一项所述的组合物,其中,组合物为饲料或饲料用添加剂。

[0023] [5] 一种方法,包括使十足目生物摄取选自5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)或其酯、或者它们的盐中的至少一种。

[0024] [6] 一种预防・治疗十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)的方

法,包括使十足目生物摄取选自5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)或其酯、或者它们的盐中的至少一种。

[0025] [7]根据上述[5]或[6]所述的方法,其中,十足目为对虾科。

[0026] [8]一种促进十足目生物的生长方法,包括使十足目生物以十足目生物的每1g体重且每1天为 $0.25\mu\text{g/g}\cdot\text{天}\sim 2.5\mu\text{g/g}\cdot\text{天}$ 的量摄取选自5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)或其酯、或者它们的盐中的至少一种,所述量按5-ALA磷酸盐换算。

[0027] 本发明的含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的十足目用口服给予组合物在十足目生物的饲养、养殖中可带来能够预防·治疗十足目EMS/AHPND这样的效果。其结果,能够预防·治疗以往死亡率大致为100%的EMS/AHPND,能够对十足目生物的饲养、养殖带来经济贡献。另外,本发明的十足目用口服给予组合物以规定的给予量对十足目生物进行给予时,带来促进生长这样的有利效果。该有利效果是以往未知的效果,且是十足目生物的饲养、养殖的技术领域的本领域技术人员无法预期的效果。

附图说明

[0028] 图1是将对给予了5-ALA磷酸盐的凡纳滨对虾进行利用EMS/AHPND的致病菌(副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*))的攻击试验的结果与未给予5-ALA磷酸盐的对照组相比并经时示出的图。

[0029] 图2是将3个月的饲养期间中的给予了5-ALA的凡纳滨对虾的脱皮的累积频率与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

[0030] 图3是将给予2周5-ALA的凡纳滨对虾的肝胰脏的ATP水平与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

[0031] 图4是将对给予3个月5-ALA的凡纳滨对虾进行利用高用量的EMS/AHPND的致病菌(副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*))的攻击试验的结果与未给予5-ALA的对照组相比并经时示出的图。

[0032] 图5是将对给予3个月5-ALA的凡纳滨对虾进行利用低用量的EMS/AHPND的致病菌(副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*))的攻击试验的结果与未给予5-ALA的对照组相比并经时示出的图。

[0033] 图6是将对给予3个月5-ALA的凡纳滨对虾进行利用EMS/AHPND的致病菌(副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*))的感染处理时的血淋巴中的全部血细胞数与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

[0034] 图7是将对给予3个月5-ALA的凡纳滨对虾进行利用EMS/AHPND的致病菌(副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*))的感染处理时的肝胰脏中的血红素加氧酶-1(HO-1)的基因表达与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

[0035] 图8是将对给予3个月5-ALA的凡纳滨对虾进行利用EMS/AHPND的致病菌(副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*))的感染处理时的肝胰脏中的酚氧化酶原(proPO)的基因表达与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

[0036] 图9是将给予3个月5-ALA的凡纳滨对虾的肝胰脏中的核受体E75的基因表达与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

[0037] 图10是将给予3个月5-ALA的凡纳滨对虾的肝胰脏中的一氧化氮合酶的基因表达

与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

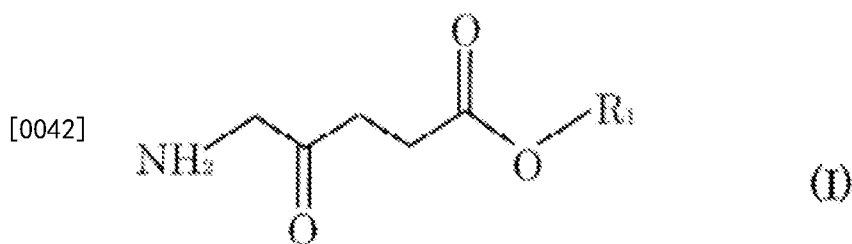
[0038] 图11是将给予2周5-ALA的凡纳滨对虾的肝胰脏中的一氧化氮合酶的基因表达与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

[0039] 图12是将给予2周5-ALA的凡纳滨对虾的肝胰脏中的C型凝集素的基因表达与未给予5-ALA的对照组相比而示出的图。

具体实施方式

[0040] 本发明的一个实施方式是含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的十足目口服给予组合物。

[0041] 本发明中,5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)是也被称为 δ -氨基乙酰丙酸的化合物。本发明中,“5-ALA或其酯”是“5-ALA或者5-ALA酯”,可由下述式(I)表示。本发明中,“5-ALA或其酯、或者它们的盐”的记载中的“它们的盐”是指5-ALA的盐、或者5-ALA酯的盐。作为该盐,例如可举出盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐、甲基磷酸、乙基磷酸、亚磷酸盐、次磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、乙酸盐、丙酸盐、甲苯磺酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、乙醇酸盐、甲磺酸盐、丁酸盐、戊酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐等酸加成盐以及钠盐、钾盐、钙盐等金属盐、铵盐、烷基铵盐等,但并不限于这些。



[0043] 上述式(I)中, R_1 为氢原子、直链或支链烷基、环烷基、芳基或芳烷基。 R_1 为氢时,上述式(I)表示5-ALA。 R_1 为直链或支链烷基、环烷基、芳基或芳烷基时,上述式(I)表示5-ALA酯。

[0044] R_1 中示出的直链或支链的烷基优选为碳原子数为1~18的烷基,例如可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、2-甲基丁基、正己基、异己基、3-甲基戊基、乙基丁基、正庚基、2-甲基己基、正辛基、异辛基、叔辛基、2-乙基己基、3-甲基庚基、正壬基、异壬基、1-甲基辛基、乙基庚基、正癸基、1-甲基壬基、正十一烷基、1,1-二甲基壬基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基等。作为环烷基,不仅可举出例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等,还可举出具有烷基取代基的环烷基、例如具有碳原子数1~6的烷基取代基的环烷基、例如3-甲基环己基、4-甲基环己基、4-乙基环己基、2-甲基环辛基等。作为直链或支链的烷基,更优选碳原子数1~16的烷基,特别优选甲基、乙基、正丁基、正十六烷基或2-乙基己基。

[0045] 作为 R_1 中示出的芳基,可举出苯基、萘基等。该芳基例如也可以被1~3个甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、环丙基、环丁基、环己基等碳原子数1~6的烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等碳原子数1~6的烷氧基、羟基、氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、碘等卤素原子、羧基等取代基取代。

[0046] 作为 R_1 中示出的芳烷基,优选由碳原子数1~6的烷基和碳原子数6~20的芳基构

成的芳烷基。作为碳原子数1~6的烷基,例如可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、环丙基、环丁基、环己基等,作为碳原子数6~20的芳基,可举出苯基、萘基等。芳烷基中,优选苄基或苯乙基,特别优选苄基。该芳烷基的芳基也可以被1~3个上述记载的碳原子数1~6的烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等碳原子数1~6的烷氧基、羟基、氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、碘等卤素原子、羧基等取代基取代。

[0047] 本发明中,只要使用选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种作为有效成分即可,该有效成分可以仅使用一种,或者该有效成分也可以为多种的组合的形态。例如,本发明中使用的有效成分可以为5-ALA、5-ALA酯、5-ALA盐或5-ALA酯的盐中的任一者。另外,例如,也可以为5-ALA与5-ALA酯的盐的组合等。本发明中使用的选自5-ALA或酯、或者它们的盐中的至少一种可以为精制后的状态,也可以为粗精制的状态或合成而得到的混合物的状态。本发明中优选使用5-ALA盐作为有效成分,更优选使用5-ALA盐酸盐和/或5-ALA磷酸盐作为有效成分。

[0048] 本发明中“十足目”是也被称为十脚目 (Decapoda) 的甲壳类的分类组之一,是包含虾·蟹·寄居蟹的生物群。作为本发明的对象,十足目生物优选为虾,更优选为也被称为枝鳃亚目 (Dendrobranchiata) 的对虾亚目的生物。更优选作为本发明的对象的十足目生物是属于对虾亚目的对虾科 (Penaeidae) 的生物。进一步更优选作为本发明的对象的十足目生物可举出对虾科的凡纳滨对虾 (Litopenaeus vannamei)、日本对虾 (Marsupenaeus japonicus)、草虾(黑虎虾) (Penaeus monodon)、中国对虾(明虾) (Fenneropenaeus chinensis)、宽沟对虾 (Melicertus latisulcatus)、刀额新对虾 (Metapenaeus ensis)、须赤虾 (Metapenaeopsis barbata)、短沟对虾 (Penaeus semisulcatus) 等,但不限于这些。另外,进一步更优选作为本发明的对象的十足目生物为凡纳滨对虾。另外,从十足目EMS/AHPND在幼虾中发生的观点出发,优选作为本发明的对象的十足目生物为幼虾,进一步更优选作为本发明的对象的十足目生物为对虾科的幼虾。

[0049] 本发明中,十足目用口服给予组合物只要是对十足目生物口服给予的组合物就没有特别限定。例如,可以是作为有效成分的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种溶解于水等介质并给予到饲养十足目生物的环境中这样的形态的组合物。此时,通过所给予的环境中的有效成分被十足目生物口服摄取,可获得其效果。

[0050] 从使十足目生物更有效地摄取选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的观点出发,本发明的口服给予组合物优选为十足目用饲料或十足目用饲料添加剂。十足目用饲料只要是通常在十足目生物的饲养、养殖中使用的成分就可以含有任意的成分,也可以为在任意的制造方法中制造的饲料。本发明的饲料中,可使用与以往的虾用饲料的原材料大致相同的原材料,例如,可以含有一般的虾用饲料中使用的乌贼粉、磷虾粉、白鱼粉、豆油渣、玉米蛋白粉等蛋白质源、谷蛋白、淀粉等粘合剂类、其它维生素混合物、矿物混合物、微量金属,但不限于这些。另外,本发明的十足目用饲料可以根据所饲养的十足目生物的种类和大小等为任意的形状、大小。另外,本发明的十足目用饲料可以制造成各种形态。例如,本发明的十足目用饲料可以为将干燥原料混合、粉碎而成的粉末状饲料,将粉体固体化而成的固体化饲料,例如干颗粒或含有水分的固体化饲料,例如糊状的饲料、或者湿颗粒等。例如,将一般的粉末的虾养殖用饲料和选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种

的有效成分任意地与混合用的介质、例如水等一起混合,将该混合物成型,例如,将该混合物从50mL的注射器挤出成型,使成型物干燥,例如,在60~65℃干燥2小时左右,由此能够形成本发明的含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的十足目用饲料。饲料的形态、干燥的程度等只要对给予没有不便就没有特别限定。从在十足目生物内充分地发挥该有效成分的效果这样的观点出发,饲料中所含的有效成分(即,饲料中可含有的5-ALA、5-ALA酯、5-ALA的盐和5-ALA酯的盐)的合计量以5-ALA磷酸盐换算计,优选为1~100ppm,更优选为2~50ppm,进一步优选为3~20ppm。特别是从促进十足目生物体的生长的观点出发,饲料中所含的有效成分的合计量以5-ALA磷酸盐换算计,优选为5~50ppm,更优选为10~40ppm,进一步更优选为15~30ppm。

[0051] 另外,十足目用口服给予组合物可以为十足目用饲料添加剂。这里的饲料添加剂只要是能够添加于通常的十足目用的饲料的添加剂即可,没有特别限定。例如,本发明中的饲料添加剂可以含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种以及能够使该有效成分附着于十足目用饲料的铺展剂等,也可以含有使该有效成分吸收到十足目用饲料中这样的介质,或者也可以含有容易将该有效成分混合于十足目用饲料的原料这样的介质。本发明的饲料添加剂优选以饲料中所含的有效成分的合计量成为上述范围的方式添加于饲料。

[0052] 本发明的另一实施方式是一种方法,包括使十足目生物摄取选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。这里的摄取是口服摄取。只要能够使十足目生物摄取作为有效成分的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种,其方法就没有特别限定。例如有在饲养十足目生物的环境下添加选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种并使十足目摄取该有效成分的方法。但是,从更有效地使十足目摄取作为有效成分的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种这样的观点出发,优选使十足目生物摄取含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的饲料。

[0053] 本发明的另一实施方式是一种促进十足目生物的生长方法,包括使十足目生物摄取规定量的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。该实施方式中,使十足目生物摄取的作为有效成分的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的合计量优选以5-ALA磷酸盐换算计、十足目生物的每1g体重且每1天为0.25μg/g·天~2.5μg/g·天,更优选为0.5μg/g·天~2.0μg/g·天,进一步更优选为0.75~1.5μg/g·天。虽然不受理论约束,但作为本发明的该实施方式的十足目生物的生长促进的机理之一,认为在十足目生物的生物体内,5-ALA提高从摄取的饵料中提取能量的效率。

[0054] 本发明的另一实施方式是一种十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)的预防·治疗用口服给予组合物,含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。另外,本发明的又一实施方式是一种预防·治疗十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)的方法,包括使十足目生物摄取选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种。本发明中的“十足目早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)”的“预防·治疗”是指在十足目生物的养殖中成为严重问题的以副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)为致病菌的被称为早期死亡综合症/急性肝胰腺坏死病(EMS/AHPND)的虾的疾病的预防和/或治疗。这里,预防是指通过给予选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种而抑制EMS/AHPND的发病,即完全抑制发病或降低发病率。另外,治疗是指使感染了副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)或发生了EMS/AHPND的十足目生物的该感染

和EMS/AHPND治愈。本发明的该实施方式中,作为有效成分的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种起到能够预防和/或治疗该十足目的EMS/AHPND这样的有利效果。该效果在实施例中以致病菌攻击后的死亡率降低这样的形式明确地示出。通过作为有效成分的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种带来的该有利效果是以往未知的效果,是十足目的饲养、养殖的技术领域的本领域技术人员无法预期的效果。十足目EMS/AHPND的预防·治疗中,使十足目生物摄取的作为有效成分的选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的合计量以5-ALA磷酸盐换算计、十足目生物的每1g体重且每1天优选为 $0.05\mu\text{g/g}\cdot\text{天}\sim 5\mu\text{g/g}\cdot\text{天}$,更优选为 $0.1\mu\text{g/g}\cdot\text{天}\sim 2.5\mu\text{g/g}\cdot\text{天}$,进一步更优选为 $0.15\sim 1\mu\text{g/g}\cdot\text{天}$ 。

[0055] 应用本发明的饲养、养殖十足目生物的环境没有特别限定,本发明既能够应用于在东南亚等大规模进行的池的养殖,另外,本发明也能够应用于水槽等的小规模的饲养。

[0056] 以下,通过实施例对本发明进行详述,但本发明并不限定于实施例的范围。

[0057] 实施例

[0058] 实施例1:含有5-ALA的饲料的制作

[0059] 以5-ALA磷酸盐($\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3\cdot\text{H}_3\text{PO}_4$)成为浓度15ppm的方式与粉末饲料(将泰国用于养殖凡纳滨对虾的一般的市售饵料进行粉末化而使用)充分混合,添加与粉末饲料等量的蒸馏水并充分混合。接着,将得到的混合物装入50mL的注射器,进行挤出,由此制作意大利面条状的成型饲料。将其在 $60\sim 65^\circ\text{C}$ 干燥2小时左右。干燥后,以容易给予的方式将意大利面条状的成型饲料较小地粉碎而制成颗粒状。该颗粒在冰箱中保存直至使用。

[0060] 实施例2:5-ALA对受到基于副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的攻击的凡纳滨对虾的存活率造成的影响

[0061] 使用体重约2g的凡纳滨对虾。将每组20只的凡纳滨对虾放入100L的水槽中,进行28天饲养。在5-ALA投药组中,给予实施例1中制作的饲料,在对照组中,除不含5-ALA以外,给予相同的饲料。投饵量设为虾的体重的5%,投饵为1天4次,使用自动投饵器进行。

[0062] 从试验开始第2周,将凡纳滨对虾转移到放入了以 $3\times 10^5\text{cfu/ml}$ 的量含有副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的海水的15L水槽,进行副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)对凡纳滨对虾的感染处理。从感染处理后进一步以2周确认凡纳滨对虾的存活率。将结果示于图1。图1中,“Control”表示对照组,“ALA”表示5-ALA投药组。

[0063] 如图1所示,在未给予5-ALA的对照组中,从感染后第7天显示存活率的显著降低,在感染后第13天,凡纳滨对虾全部死亡。另一方面,在预先给予5-ALA的投药组中,在观察期间中,仅死亡1只,相对于对照组显示显著的存活率($p\text{值}<0.0001$)。因此,明确了5-ALA是在十足目生物中对以副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)为致病菌的EMS/AHPND有效的预防·治疗药。应予说明,如果在实际的虾养殖场中产生EMS/AHPND,则大致100%的虾死亡,因此,认为实施例2的实验条件是模拟实际的虾养殖场中的EMS/AHPND发生的条件。因此,推测5-ALA对实际的虾养殖场中的EMS/AHPND的预防·治疗有效。

[0064] 实施例3:以下的试验中使用的凡纳滨对虾的饲养条件

[0065] 将平均体重 0.84 ± 0.33 克的凡纳滨对虾400只每100只分成以下的4组,各组在不同的水槽中饲养。在开始饲养时、从饲养开始起第2周和第3个月测定以下所示的各种项目。

[0066] (a) 给予含有15ppm的5-ALA的饲料的15ppm的5-ALA给予组。

[0067] (b) 给予含有30ppm的5-ALA的饲料的30ppm的5-ALA给予组。

[0068] (c) 给予含有60ppm的5-ALA的饲料的60ppm的5-ALA给予组。

[0069] (d) 给予不含5-ALA的饲料的对照组。

[0070] 对凡纳滨对虾的每一天的投饵量为凡纳滨对虾的平均体重的5%。将每一天的投饵量分成4次(8:00、13:00、18:00和23:00),对凡纳滨对虾提供饲料。通过每周测定各组的凡纳滨对虾整体的重量来监测凡纳滨对虾的体重,基于所测定的体重调节每一天的投饵量。吃剩的饲料和排泄物每天去除一次。饲养中也监测水质参数。

[0071] 含有15ppm的5-ALA的饲料如下制作。将150mg的1%5-ALA粉体(含有5-ALA磷酸盐($C_5H_9NO_3 \cdot H_3PO_4$))溶解于100ml的水中,将得到的溶液与100克的虾用粉末饲料(将泰国用于养殖凡纳滨对虾的一般的市售饵料粉末化而使用)充分混合,得到饲料混合物。接着,使用捣碎机将饲料混合物制成颗粒。将该颗粒在恒温箱内在60~65℃干燥2~3小时左右,得到含有15ppm的5-ALA的饲料。该饲料在冰箱内在4℃保存直至使用。含有30ppm的5-ALA的饲料和含有60ppm的5-ALA的饲料除所添加的1%5-ALA粉体的量分别为300mg和600mg以外,通过与含有15ppm的5-ALA的饲料的制造方法相同的方法制造。对照组中使用的不含5-ALA的饲料除不添加1%5-ALA粉体以外,通过与含有15ppm的5-ALA的饲料的制造方法相同的方法制造。

[0072] 实施例4:5-ALA对凡纳滨对虾的生长影响

[0073] 在实施例3中记载的条件下的凡纳滨对虾的饲养中,通过测定3个月的饲养期间的体重增加,由此研究了5-ALA对凡纳滨对虾的生长造成的影响。在饲养开始时和从饲养开始起第3个月测定各组的凡纳滨对虾的各个体重。结果示于以下的表1。表中,初始体重为饲养开始时(第0天)的体重,最终体重为第3个月的体重,体重增加为最终体重-初始体重,SGR为瞬间增长率(Specific Growth Rate)(%),由 $SGR = [(\ln \text{最终重量} - \ln \text{初始重量}) / \text{投饵天数}] \times 100$ 的式子算出,FCR为饲料转化率(Feed Conversion Rate), $FCR = \text{饲料消耗} / \text{体重增加}$ 。表中的初始体重、最终体重、体重增加和SGR的数值为平均±标准偏差(mean±SD)。表中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。

[0074] [表1]

[0075]

参数	对照组	15ppm	30ppm	60ppm
初始重量(g)	0.84±0.36	0.84±0.27	0.83±0.34	0.84±0.35
最终体重(g)	6.54±2.77	7.39±3.01	7.46±3.10	6.26±3.37
体重增加(g)	5.70±2.93	6.55±3.20	6.63±3.11	5.42±3.23
SGR(%)	2.44±0.31	2.59±0.32	2.61±0.23	2.39±0.41
FCR	2.04	2.02	1.93	2.24

[0076] 如表1所示,15ppm的5-ALA给予组和30ppm的5-ALA给予组与对照组相比,体重增加和瞬间增长率(SGR)大。由此明确了对凡纳滨对虾给予15ppm的5-ALA和给予30ppm的5-ALA促进凡纳滨对虾的生长。另外,15ppm的5-ALA给予组和30ppm的5-ALA给予组与对照组相比,饲料转化率(FCR)稍微降低。由此,虽然不受理论约束,但推测15ppm的5-ALA给予组和30ppm的5-ALA给予组的由5-ALA促进凡纳滨对虾生长的原因之一有可能是在凡纳滨对虾生物体内的由5-ALA带来的提高从饲料提取能量的效率。

[0077] 另外,测定3个月的饲养期间中的凡纳滨对虾的脱皮的频率,将该脱皮的累积频率示于图2。图2中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。图2中,将脱皮的累积频率最高的30ppm的5-ALA给予组的第12周的脱皮的累积频率设为100%来表示各组的脱皮的累积频率。如图2所示,脱皮的累积频率在30ppm的5-ALA给予组中最高,接着为15ppm的5-ALA给予组,脱皮的频率最低的是对照组。虾随着生长而脱皮,因此推测由给予30ppm和15ppm的5-ALA带来的脱皮的累积频率的提高也表示通过给予5-ALA促进了凡纳滨对虾的生长。

[0078] 实施例5:5-ALA对肝胰脏的ATP水平的影响

[0079] 从饲养开始起第2周测定凡纳滨对虾的肝胰脏中的ATP水平。该ATP水平的测定是对每组3只的凡纳滨对虾进行的。ATP浓度测定用样品如下制备。从各个凡纳滨对虾采取约10mg的肝胰脏。所采取的肝胰脏用磷酸缓冲生理盐水($1 \times \text{PBS}$)清洗。所清洗的肝胰脏在冰冷的2N的高氯酸(PCA) 100 μl 中进行匀浆化,均浆在冰上保持30分钟,接着以 $13000 \times g$ 、 4°C 离心分离2分钟,得到上清液。将该上清液用ATP反应缓冲液稀释成500 μl 。接着,在稀释的上清液中添加50~100 μl 的冰冷KOH(2M),使过量的PCA沉淀。根据需要在该上清液中添加0.1M的KOH或PCA而调节pH。得到的样品接着以 $13000 \times g$ 离心分离15分钟,回收上清液,用作ATP浓度测定用样品。ATP浓度测定使用ATP比色分析试剂盒(目录编号:ab83355:Abcam(注册商标),剑桥,马萨诸塞州,美国)。ATP浓度的测定依照该试剂盒的制造者的指示进行。结果示于图3。图3中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。

[0080] 如图3所示,凡纳滨对虾的肝胰脏中的ATP水平与对照组相比,在全部5-ALA给予组中均高。凡纳滨对虾的肝胰脏中的ATP水平以5-ALA剂量依赖性的方式增大。30ppm和60ppm的5-ALA给予组中,对于相对于对照组的ATP水平的上升,在统计学上确认到显著差异。显著差异检验使用t检验法,图3中的星号表示 $p < 0.05$ 。60ppm的5-ALA给予组中,ATP水平的上升与体重增加不相关。虽然不受理论约束,但认为这是因为由于过量的5-ALA,电子传递系统被过量地活化,通过对电子传递系统供给还原力的TCA回路消耗了大量的脂质、碳水化合物。但是,15ppm和30ppm的5-ALA给予组中的ATP水平的上升支持了推测为由5-ALA促进凡纳滨对虾生长的原因之一的在凡纳滨对虾生物体内的由5-ALA带来的提高从饲料提取能量的效率。

[0081] 实施例6:基于副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的EMS/AHPND感染试验

[0082] 对于5-ALA对受到基于副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的攻击的凡纳滨对虾的存活率造成的影响进行了研究。

[0083] 对各个组准备放入了以 $3 \times 10^6 \text{cfu/ml}$ 的量(高用量)含有副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的海水的10L水槽和放入了以 $3 \times 10^5 \text{cfu/ml}$ 的量(低用量)含有副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的海水的10L水槽。将从饲养开始起第3个月的凡纳滨对虾各组各10只转移到这些水槽中,进行副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)对凡纳滨对虾的感染处理。从感染处理起以2周对各组的凡纳滨对虾投饵与在感染处理前给予的相同的饲料(含有15ppm、30ppm或60ppm的5-ALA的饲料,或不含5-ALA的饲料)。从感染处理起2周内每天确认各组和各副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)用量下的凡纳滨对虾的存活率。将用以 $3 \times 10^6 \text{cfu/ml}$ 的量(高用量)含有副溶血弧菌(*Vibrio*

parahaemolyticus) 的海水处理凡纳滨对虾的结果示于图4, 将用以 3×10^5 cfu/ml 的量 (低用量) 含有副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 的海水处理凡纳滨对虾的结果示于图5。图4和图5中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。

[0084] 如图4所示, 用以 3×10^6 cfu/ml 的量 (高用量) 含有副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 的海水处理凡纳滨对虾时, 60ppm的5-ALA给予组与对照组相比, 显示非常高的存活率。15ppm和30ppm的5-ALA给予组与60ppm的5-ALA给予组相比, 存活率低, 但与对照组相比, 显示高的存活率。用以 3×10^5 cfu/ml 的量 (低用量) 含有副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 的海水处理凡纳滨对虾时, 如图5所示, 15ppm、30ppm和60ppm的5-ALA给予组与对照组相比, 均显示非常高的存活率。因此, 明确了5-ALA是在十足目生物中对以副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 为致病菌的EMS/AHPND有效的预防・治疗药。

[0085] 实施例7: 基于副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 的感染处理中的5-ALA对全部血细胞数的影响

[0086] 通过与实施例6中的方法相同的方法利用副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) (高用量) 对从饲养开始起第3个月的凡纳滨对虾进行感染处理。在感染处理前(0小时)、从感染处理起6小时后以及从感染处理起12小时后, 从各组各3只凡纳滨对虾的腹窦 (ventral sinus) 采取200μl的血淋巴 (hemolymph), 用800μl的抗凝液稀释。使用C-芯片 (C-chip) 血细胞计 (NanoEntek, 德国) 测定血淋巴中的全部血细胞数。图6中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。如图6所示, 在感染处理前和感染处理后的全部时刻, 5-ALA给予组与对照组相比, 全部血细胞数增加。从感染处理起6小时后的60ppm的5-ALA给予组与其它组相比, 显示统计学上显著高的全部血细胞数。显著差异检验使用t检验法。虽然不受理论约束, 但在虾中粒细胞等血细胞作为免疫活性细胞承担重要的作用, 因此认为通过给予5-ALA带来的对EMS/AHPND的预防・治疗效果的原因之一有可能是通过由5-ALA带来的全部血细胞数的增加而引起的自然免疫系统的活化。

[0087] 实施例8: 基于副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 的感染处理中的5-ALA对血红素加氧酶-1和酚氧化酶原的基因表达的影响

[0088] 通过与实施例6中的方法相同的方法利用副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) (高用量) 对从饲养开始起第3个月的凡纳滨对虾进行感染处理。在感染处理前(0小时)、从感染处理起6小时后以及从感染处理起12小时后, 从各组各5只凡纳滨对虾采取肝胰脏, 使用RNAiso Plus试剂 (Takara Bio, 日本) 依照该试剂的制造者的指示从各个凡纳滨对虾的肝胰脏提取总RNA。使用高容量逆转录试剂盒 (High-Capacity Reverse Transcription kit) (应用生物系统 (Applied Biosystems), 美国) 依照该试剂盒的制造者的指示由1μg的总RNA提取物合成cDNA。所合成的cDNA稀释为5倍, 作为用于qPCR的模板使用。通过对该cDNA施加使用SYBR绿色荧光色素的实时聚合酶链反应 (PCR) 来测定血红素加氧酶-1 (HO-1) 和酚氧化酶原 (proPO) 的基因表达。该测定使用Thunderbird (注册商标) SYBR qPCR Mix (东洋纺, 日本) 进行。扩增反应使用MicroAmp Optical 96-孔反应板 (应用生物系统, 美国) 进行。各孔收容10μl的qPCRMix、0.6μl的各引物、0.4μl的ROX参照色素和2μl

1的cDNA模板。循环条件如下。将在95℃1分钟、接着在90℃15秒和在60℃60秒的循环进行40次循环。各qPCR反应结束时,进行解离分析,确认了仅检测到1种生成物。使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法(Livak和Schmittgen,2001)确定基于qPCR的基因表达数据的相对变化。为了计算Ct值(循环阈值:Threshold Cycle),测定EF1 α 的基因表达作为内标。计算使用对照组的相对表达进行标准化的比率。数据在分析前进行对数(底=2)转换。为了测定血红素加氧酶-1的表达,使用具有序列1(5'-CTGAGGAGCTCGATGAGGAG-3')的正向引物和具有序列2(5'-CATGGCCACAACACTACCAG-3')的反向引物。为了测定酚氧化酶原的表达,使用具有序列3(5'-GGAATTGTTTTACTACATGCATCAGC-3')的正向引物和具有序列4(5'-GGAACAAGTCATCCACGAGCTT-3')的反向引物。为了测定EF1 α 的表达,使用具有序列5(5'-ATTGCCACACCGCTCACA-3')的正向引物和具有序列6(5'-TCGATCTTGGTCAGCAGTTCA-3')的反向引物。结果示于图7~8。各时刻的对照组的基因表达的平均值设为0,各组的基因表达是相对于该平均值的相对值。图7~8中的误差棒为标准偏差。图7~8中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。

[0089] 如图7所示,从感染处理起6小时后,5-ALA给予组与对照组相比,血红素加氧酶-1的基因表达以剂量依赖性的方式增加。如图8所示,从感染处理起6小时后,5-ALA给予组与对照组相比,酚氧化酶原的基因表达增加。已知作为血红素蛋白的1种的血红素加氧酶-1是与血红素代谢相关的酶,并且是使细胞免受因氧化应激所致的损害的细胞保护蛋白质。启示了酚氧化酶原有可能参与识别真菌、细菌的细胞壁成分并将其识别结果与tol1受体的配体生成关联在一起的机制。因此,虽然不受理论约束,但认为由给予5-ALA带来的对EMS/AHPND的预防·治疗效果的原因之一有可能是5-ALA所致的血红素加氧酶-1和酚氧化酶原的基因表达的增加。

[0090] 实施例9:5-ALA对核受体E75和一氧化氮合酶的基因表达的影响

[0091] 从饲养开始起第3个月,从各组3~4只的凡纳滨对虾采取肝胰脏,从各个凡纳滨对虾的肝胰脏提取总RNA,由总RNA合成cDNA。通过对该cDNA施加使用SYBR绿色荧光色素的实时聚合酶链反应(PCR)来测定核受体基因E75和一氧化氮合酶的基因表达。为了计算Ct值,测定EF1 α 的基因表达作为内标。为了测定核受体基因E75的表达,使用具有序列7(5'-GCCTACAACAAGCCCCATAA-3')的正向引物和具有序列8(5'-GCCAGAGAGGAAGTCTGGTG-3')的反向引物。为了测定一氧化氮合酶的表达,使用具有序列9(5'-GGAAGACCCACGTCTGGAAG-3')的正向引物和具有序列10(5'-TCGAGCGATCTCCTTGAAGC-3')的反向引物。测定中使用的装置、条件等与实施例8中的相同。结果示于图9~10。对照组的基因表达的平均值设为0,各组的基因表达是相对于该平均值的相对值。图9~10中的误差棒为标准偏差。图9和10中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。

[0092] 如图9所示,全部5-ALA给予组与对照组相比,核受体E75的基因表达在统计学上显著增加。显著差异检验使用t检验法。如图10所示,5-ALA给予组与对照组相比,一氧化氮合酶的基因表达增加。已知核受体E75是蜕皮激素合成所需的蛋白质,含有血红素作为辅基,作为细胞内的血红素浓度的传感器发挥作用,除此以外,还有可能感知一氧化氮作为细胞内信号传递分子。已知一氧化氮合酶是参与在细菌感染等方面具有强力的抗菌活性的过

氧亚硝酸盐的产生所需的一氧化氮的合成的酶,是血红素蛋白。E75为了稳定其结构而需要血红素,并进一步成为血红素浓度的传感器,一氧化氮合酶由于其自身是血红素蛋白,因此,通过调查它们的表达,有可能成为用于确认5-ALA的给予与虾的体内的血红素合成相关的指标。

[0093] 实施例10:5-ALA对一氧化氮合酶和C型凝集素的基因表达的影响

[0094] 从饲养开始起第2周,从各组3~4只的凡纳滨对虾采取肝胰脏,从各个凡纳滨对虾的肝胰脏提取总RNA,由总RNA合成cDNA。通过对该cDNA施加使用SYBR绿色荧光色素的实时聚合酶链反应(PCR)来测定核受体基因E75和一氧化氮合酶的基因表达。为了计算Ct值,测定EF1 α 的基因表达作为内标。为了测定一氧化氮合酶的表达,使用具有序列9(5'-GGAAGACCCACGTCTGGAAG-3')的正向引物和具有序列10(5'-TCGAGCGATCTCCTTGAAGC-3')的反向引物。为了测定C型凝集素的表达,使用具有序列11(5'-CAAGATGGCTCCCACCAACA-3')的正向引物和具有序列12(5'-GTCGAACTCGGCGTTATCGG-3')的反向引物。测定中使用的装置、条件等与实施例8中的相同。结果示于图11~12。对照组的基因表达的平均值设为0,各组的基因表达是相对于该平均值的相对值。图11~12中的误差棒为标准偏差。图11~12中的15ppm、30ppm和60ppm的记载分别表示15ppm的5-ALA给予组、30ppm的5-ALA给予组和60ppm的5-ALA给予组。

[0095] 如图11所示,5-ALA给予组与对照组相比,一氧化氮合酶的基因表达以剂量依赖性的方式增加。如图12所示,15ppm的5-ALA给予组与对照组相比,C型凝集素的基因表达增加。启示了C型凝集素有可能诱发在初期的免疫应答中最重要的结节反应。虽然不受理论约束,但认为C型凝集素由于在颗粒细胞摄入细菌、进一步阻止细菌的扩散的反应即结节形成反应中承担重要的作用,因此,启示了对EMS的有效性的一个原因有可能是通过给予5-ALA所致的C型凝集素的表达增加而带来的结节反应促进作用。一氧化氮合酶是参与一氧化氮的合成的酶,是血红素蛋白,通过给予5-ALA促进了其合成。

[0096] 产业上的可利用性

[0097] 本申请发明的含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的十足目用口服给予组合物能够用于十足目生物的饲养、养殖,能够有效地预防和治疗以副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)为致病菌的EMS/AHPND。另外,本申请发明的含有选自5-ALA或其酯、或者它们的盐中的至少一种的十足目用口服给予组合物能够以规定的给予量促进十足目生物的生长。

序列表

<110> 日本纽翱医药股份有限公司

国立大学法人东京海洋大学

<120> 含有5-氨基乙酰丙酸的十足目用组合物

<130> NP-24-1W0

<150> JP 2017-179379

<151> 2017-09-19

<150> JP 2018-168668

<151> 2018-09-10

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> 凡纳滨对虾

<400> 1

ctgaggagct cgatgaggag 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> 凡纳滨对虾

<400> 2

catggccaca acactaccag 20

<210> 3

<211> 26

<212> DNA

<213> 凡纳滨对虾

<400> 3

ggaattgttt tactacatgc atcage 26

<210> 4

<211> 22

<212> DNA

<213> 凡纳滨对虾

<400> 4

ggaacaagtc atccacgagc tt 22

<210> 5

<211> 18

<212> DNA

<213> 凡纳滨对虾
<400> 5
attgccacac cgctcaca 18
<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> 凡纳滨对虾
<400> 6
tcgatcttgg tcagcagttc a 21
<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> 凡纳滨对虾
<400> 7
gcctacaaca agccccataa 20
<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> 凡纳滨对虾
<400> 8
gccagagagg aagtctggtg 20
<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> 凡纳滨对虾
<400> 9
ggaagaccca cgtctggaag 20
<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> 凡纳滨对虾
<400> 10
tcgagcgatc tccttgaagc 20
<210> 11
<211> 20
<212> DNA
<213> 凡纳滨对虾
<400> 11
caagatggct cccaccaaca 20

<210> 12

<211> 20

<212> DNA

<213> 凡纳滨对虾

<400> 12

gtcgaactcg gcgttatcgg 20

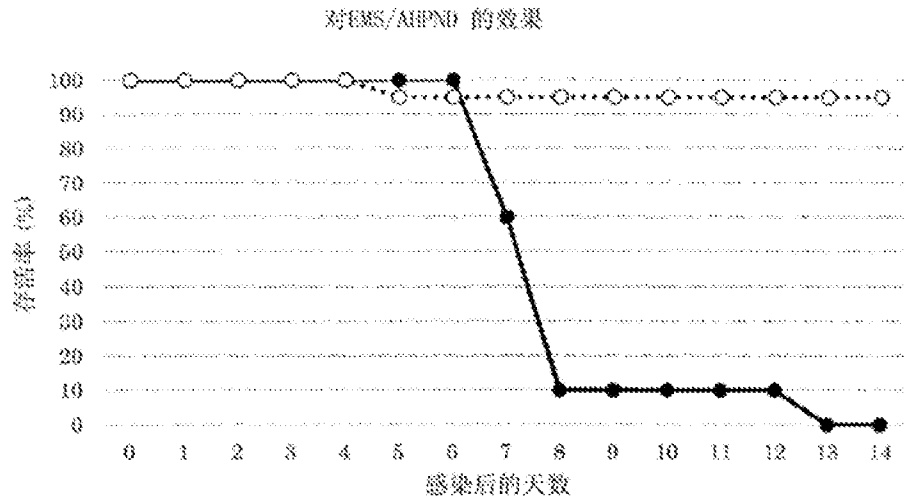


图1

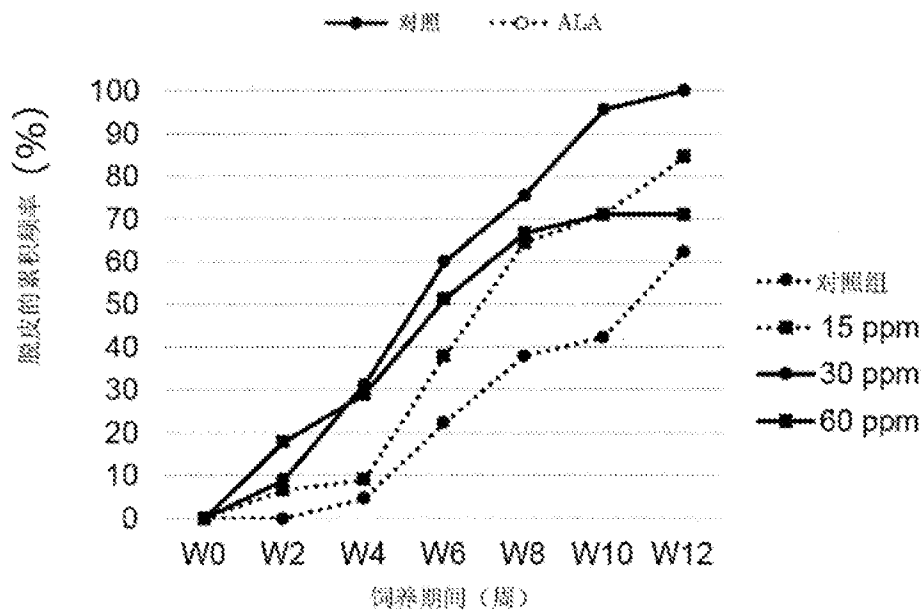


图2

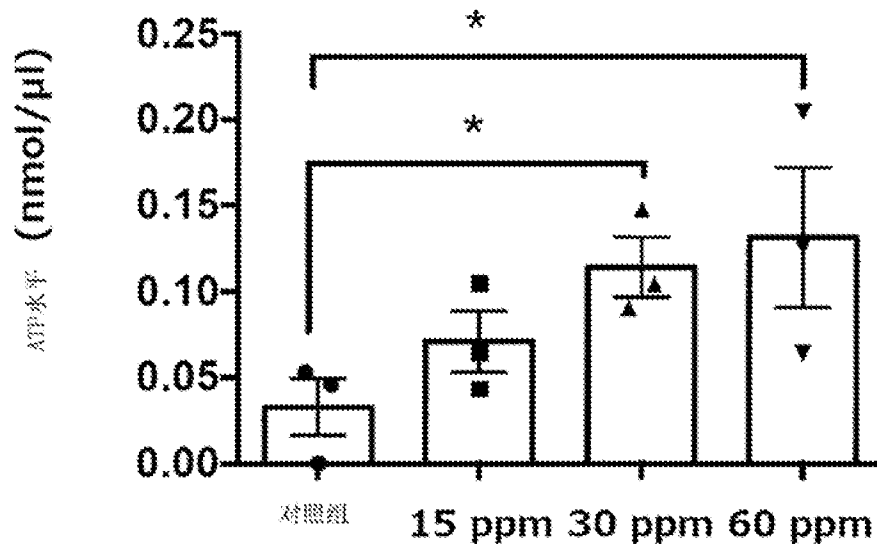


图3

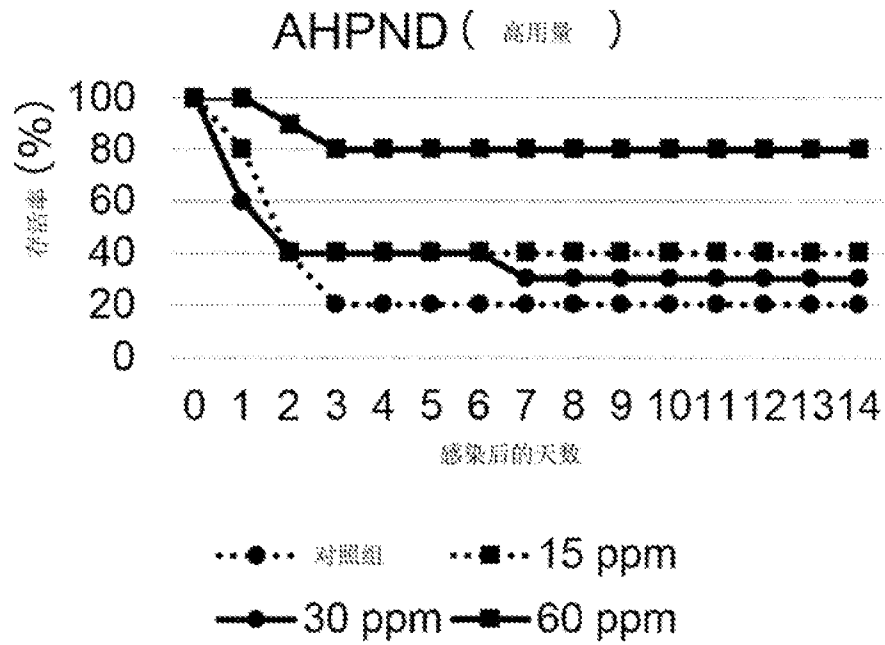


图4

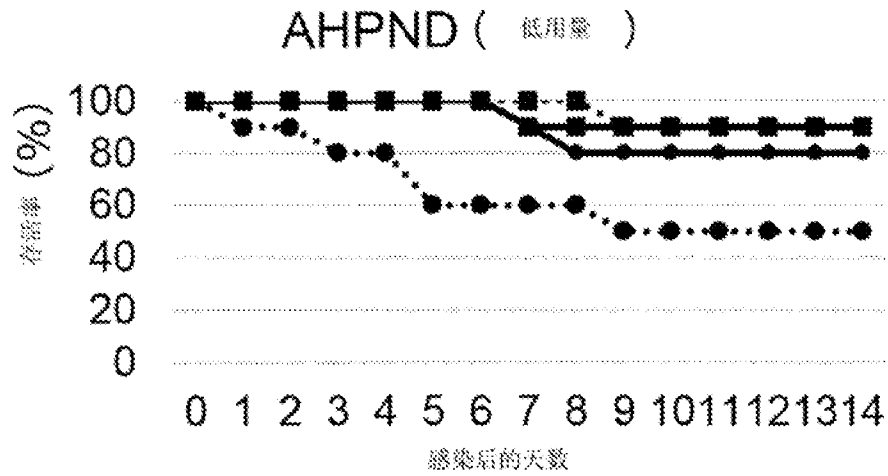


图5

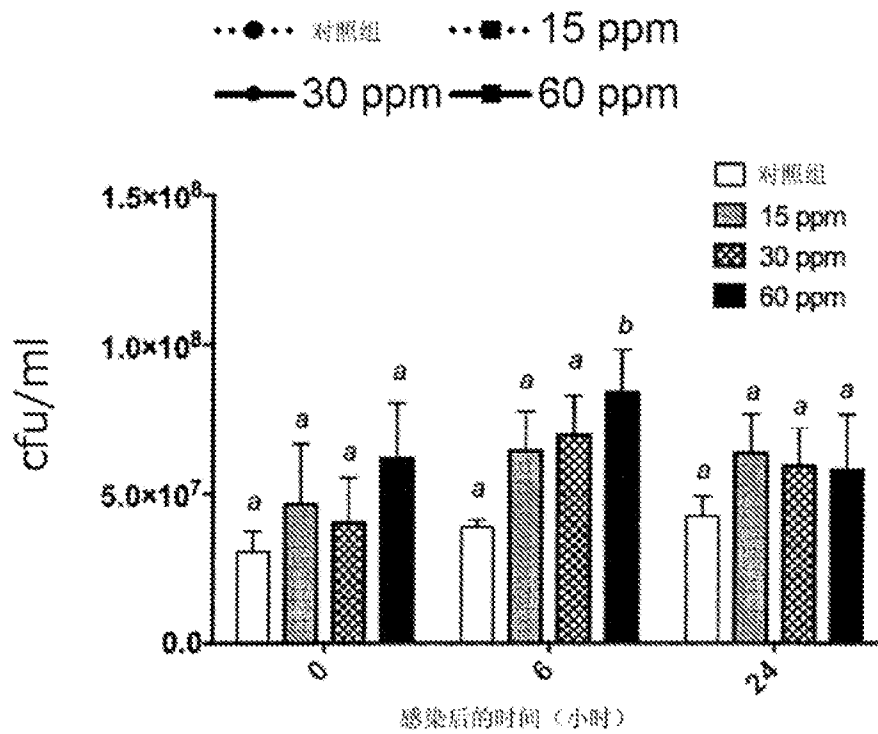


图6

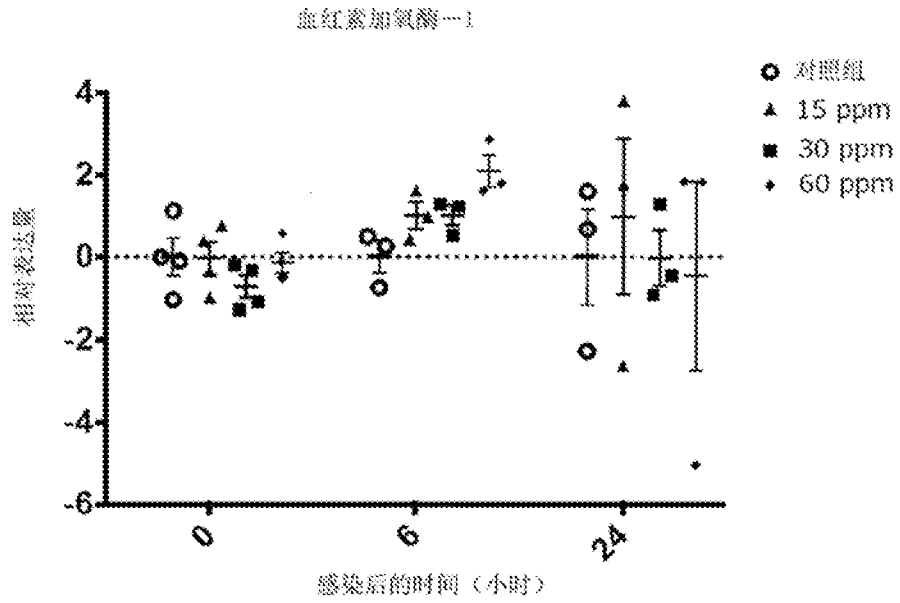


图7

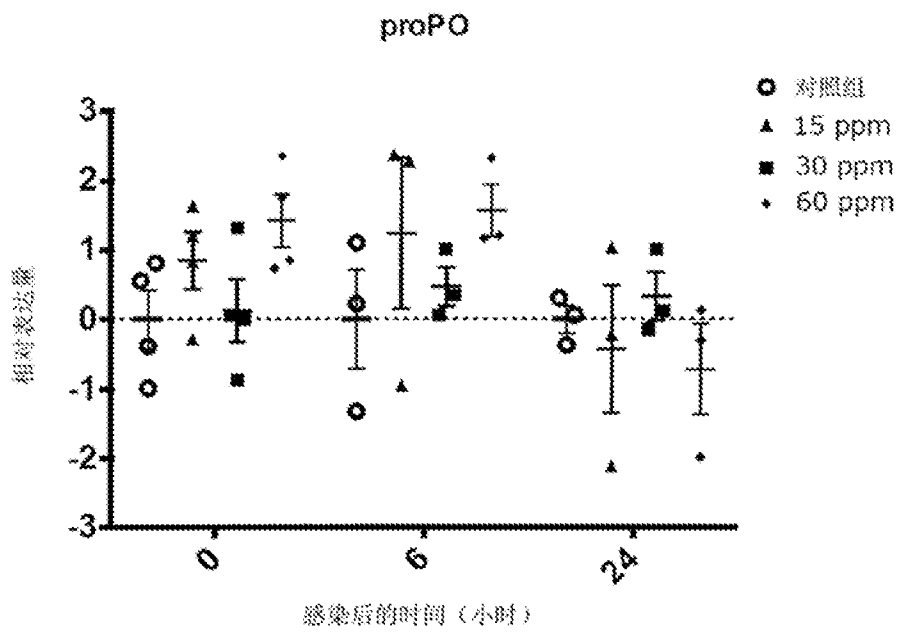


图8

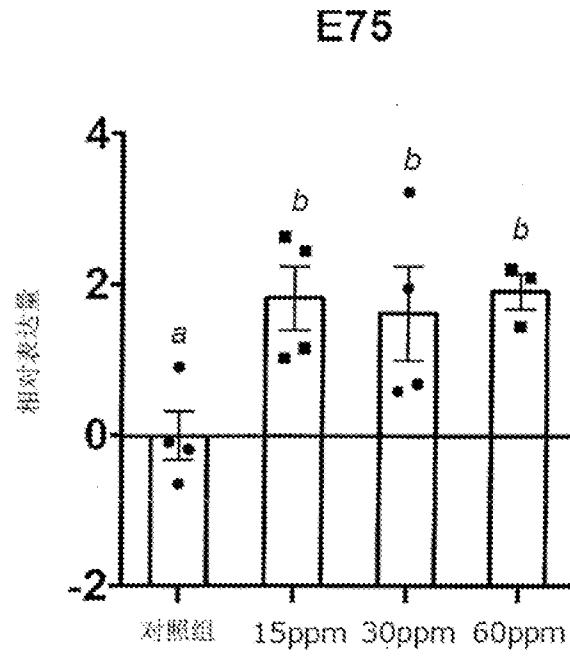


图9

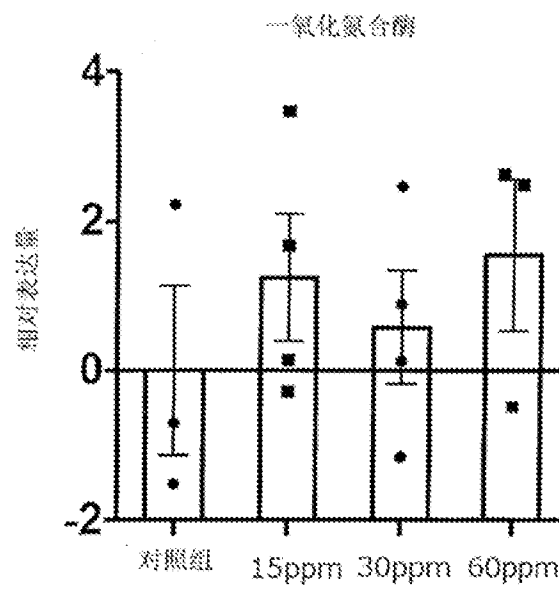


图10

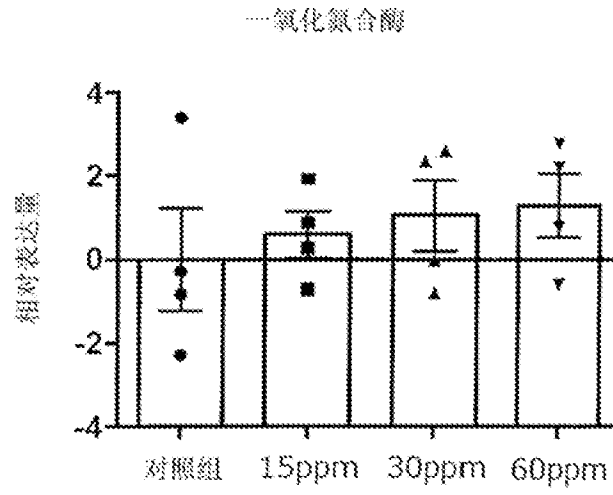


图11

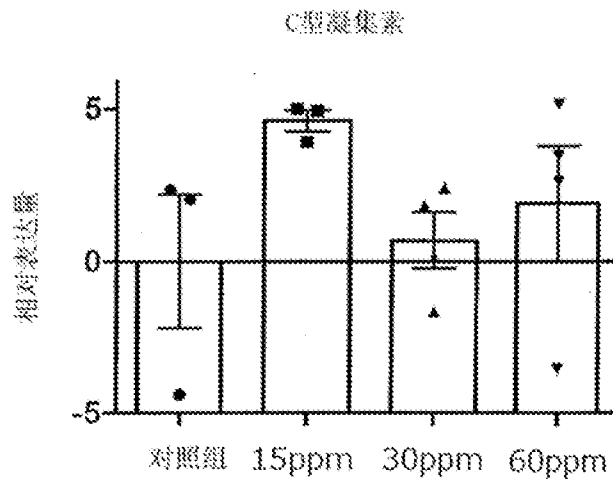


图12