

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2023-154520
(P2023-154520A)

(43)公開日 令和5年10月20日(2023.10.20)

(51)Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	4 B 0 1 8
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	4 B 0 4 2
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/18	4 C 0 8 4
A 6 1 K 35/60 (2006.01)	A 6 1 K 35/60	4 C 0 8 7

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-63874(P2022-63874)	(71)出願人 390023456 株式会社極洋 東京都港区赤坂3丁目3番5号
(22)出願日 令和4年4月7日(2022.4.7)	(71)出願人 501168814 国立研究開発法人水産研究・教育機構 神奈川県横浜市神奈川区新浦島町一丁目1番地25
	(74)代理人 100125450 弁理士 河野 広明
	(72)発明者 川端 康之亮 東京都港区赤坂三丁目3番5号 株式会社極洋内
	(72)発明者 前川 貴浩 東京都港区赤坂三丁目3番5号 株式会社極洋内

最終頁に続く

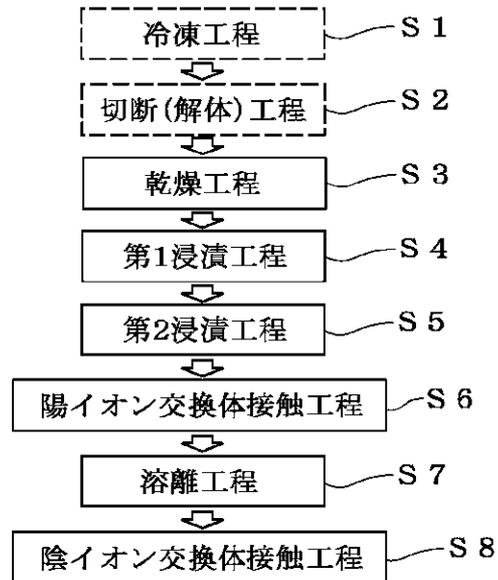
(54)【発明の名称】 バレニン含有する抽出物、製剤、及びバレニン含有する抽出物の製造方法

(57)【要約】

【課題】高純度のバレニン含有する抽出物を提供する。

【解決手段】本発明の抽出物は、アカマンボウ由来であり、バレニンを80質量%以上99.1質量%以下含有する。この抽出物によれば、80質量%以上という高純度のイミダゾールジペプチド、特に、高純度のバレニンの含有量を実現した抽出物であるため、該抽出物を摂取することにより、より高い確度で抗酸化作用及び/又は抗疲労作用を発揮し得る。また、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

アカマンボウ由来であり、
バレニンを 80 質量%以上 99.1 質量%以下含有する、
抽出物。

【請求項 2】

前記バレニンを 94.7 質量%以上 96.3 質量%以下含有するとともに、前記バレニンの収率が 40%以上である、
請求項 1 に記載の抽出物。

【請求項 3】

前記バレニンを 96.5 質量%以上含有するとともに、前記バレニンの収率が 45%以上である、
請求項 1 に記載の抽出物。

【請求項 4】

前記バレニンを 97 質量%以上含有するとともに、前記バレニンの収率が 40%以上である、
請求項 1 に記載の抽出物。

【請求項 5】

請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか 1 項に記載の抽出物を含む、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、ドリンク剤、トローチ剤、ドロップ、又は水飴である、
製剤。

【請求項 6】

アカマンボウの少なくとも一部を 80 以上の水に浸漬する第 1 浸漬工程と、
該第 1 浸漬工程の後の濃縮物を、陽イオン交換体と接触させる、陽イオン交換体接触工程と、
該陽イオン交換体が含有する少なくともバレニンを、水酸化ナトリウムを用いて溶離させることによって第 1 溶液を得る、溶離工程と、
前記第 1 溶液が含有する少なくともバレニンを乾燥処理することによって乾燥物を得る、乾燥工程と、
該乾燥物をエタノール水溶液に溶解させ、該エタノール水溶液にイソプロパノール（IPA）を加えて冷却することによって再結晶化させる再結晶化工程と、を含む、
バレニンを含有する抽出物の製造方法。

【請求項 7】

アカマンボウの少なくとも一部をアルコール溶液に浸漬する第 1 浸漬工程と、
前記第 1 浸漬工程の後の固形物を、80 以上の水に浸漬する第 2 浸漬工程と、
前記第 2 浸漬工程によって得られた水溶液を、陽イオン交換体に接触させる、陽イオン交換体接触工程と、
前記陽イオン交換体接触工程の後に、前記陽イオン交換体が含有する少なくともバレニンを、塩酸を用いて溶離させることによって第 1 溶液を得る、溶離工程と、
前記第 1 溶液を陰イオン交換体に接触させることより、少なくともバレニンを含有する第 2 溶液を得る、陰イオン交換体接触工程と、を含む、
バレニンを含有する抽出物の製造方法。

【請求項 8】

前記第 1 浸漬工程が、凍結乾燥処理された前記アカマンボウの少なくとも前記一部を前記アルコール溶液に浸漬する工程である、
請求項 7 に記載の抽出物の製造方法。

【請求項 9】

前記アカマンボウは、少なくとも内臓及び皮を除去したアカマンボウである、
請求項 6 乃至請求項 8 のいずれか 1 項に記載の抽出物の製造方法。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

さらに、水分量が0質量%超5質量%以下になるように前記抽出物を乾燥させる抽出物乾燥工程と、を含み、

前記バレニンを80質量%以上99.1%以下含有する、

請求項6乃至請求項8のいずれか1項に記載の抽出物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、バレニンを含有する抽出物、製剤、及びバレニンを含有する抽出物の製造方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

健康は市民生活を豊かにし、活力ある社会の構築に貢献する。健康の維持又は増進に役立ち得る食品を提供することは、今や先進国のみならず開発途上国においても重要な課題である。そのような食品の代表格の一つは、魚に代表される水産物である。人類は、長年にわたって魚を食しており、その良質な動物性たんぱく質、低カロリー、及び脳機能の改善といった特徴については、従来から注目されてきた。

【0003】

近年、人間の生理機能を高めると言われる水産物のうち、抗酸化作用及び/又は抗疲労作用等に注目した魚にも注目が集まっている（非特許文献1）。

20

【0004】

例えば、イミダゾールジペプチドに分類される物質が主として3種類存在し、一般的には、魚の中に存在するイミダゾールジペプチドの種類は偏っている。具体的には、イミダゾールジペプチドのうち、アンセリンとカルノシンが主として魚に含まれている。例えば、カツオ、マグロといった高速回遊魚は、アンセリンを比較的多く含むことが知られている。また、カルノシンとアンセリンは、魚介類以外にも、例えば豚肉又は鶏肉に豊富に含まれている。そのため、カルノシンとアンセリンについての研究は盛んに進められている。特にカルノシンについては、血清又は組織中に存在するカルノシンジペプチダーゼによってカルノシンが分解され、カルノシンの機能発揮の障害となっていることから、カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が開示されている（特許文献1）。

30

【0005】

一方、本願出願人は、これまでに、魚類であるアカマンボウがバレニンを含有していることを知得し、アカマンボウ由来の抽出物及び魚粉について複数の特許出願及び学会発表を行った。（特許文献2乃至5、非特許文献3乃至4）

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第WO2017/104777号公報

【特許文献2】特許第6587774号公報

【特許文献3】特許第6578465号公報

40

【特許文献4】特開2021-031444号公報

【特許文献5】特開2021-031445号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】西谷，他3名，「総説 新規抗疲労成分：イミダゾールジペプチド」，日本補完代替医療学会誌 第6巻第3号，2009年10月，p123-129

【非特許文献2】高橋，他4名，「アンセリン含有サケエキスの高脂肪食飼育ラットに対する脂肪蓄積抑制効果」，日本水産学会誌 第76巻第6号，2008年，p1075-1081

【非特許文献3】大村，他8名，「アカマンボウ *Lampris guttatus* 筋

50

肉中のバレニン含量」，平成30年度日本水産学会春季大会 講演要旨集，2018年3月26日，p92

【非特許文献4】大村，他7名，「アカマンボウに含まれるバレニンのアミノ酸自動分析計による定量」，日本水産学会誌，2018年10月23日，科学技術情報発信・流通総合システム早期公開

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、本願出願人がこれまでに開示したバレニンを含有する抽出物の純度は、例えば、極めて高い純度が求められる各種の検査又は分析のための試料用として、あるいは医療用（製剤）として利用することには十分に適さない可能性があった。

10

【0009】

一方、本願出願人が開示する前述の各先行技術を除いては、他のイミダゾールジペプチド（カルノシン、アンセリン）と比較して、抗酸化作用及び/又は抗疲労作用の観点で優位の、又は少なくとも同等以上のバレニンを、これまでは哺乳類である鯨からしか得ることができたかったという事情があった。そのため、非常に高い純度のバレニンを得る機会が皆無であったといえる。しかしながら、遠洋漁業で漁獲されるとはいえ、バレニンが魚類からも得ることができるようになった。従って、バレニンの有用性が確認された現在においては、人類の生活を更に豊かにするための医薬を含む様々な用途に用いられ得る高純度のバレニンは、食品業界に限らず、医療又は分析の各業界においても求められている。

20

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、イミダゾールジペプチド、特にバレニンを従来と比較して格段に高い純度で含み得る抽出物及びその製造方法の実現に大きく貢献するものである。

【0011】

本発明者らは、バレニンを含む可能性のある魚であるアカマンボウ（「マンガイ」とも呼ばれる）が、非常に豊富な量のイミダゾールジペプチド、特にバレニンを含有していることから、そのバレニンについてさらに純度を高める技術開発のため、鋭意研究と分析を重ねた。

【0012】

その結果、本発明者らは、多くの抽出媒体と抽出手段について試行錯誤を重ねた結果、特定の媒体を利用したある抽出手段を採用することにより、バレニンの純度を格段に高めた抽出物についての複数の製造方法を創出することに成功した。本発明は、上述の技術的知見に基づいて創出された。

30

【0013】

本発明の1つの抽出物は、アカマンボウ由来であり、バレニンを80質量%以上99.1質量%以下含有する。

【0014】

この抽出物によれば、80質量%以上という高純度のイミダゾールジペプチド、特に、高純度のバレニンの含有量を実現した抽出物であるため、該抽出物を摂取することにより、より高い確度で抗酸化作用及び/又は抗疲労作用を発揮し得る。また、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

40

【0015】

なお、上述の高純度のバレニンを含有する抽出物の中でも、該バレニンを94.7質量%以上96.3質量%以下含有するとともに該バレニンの収率が40%以上という高い収率を実現し得る抽出物は、非常に高い付加価値を備えた抽出物である。

【0016】

また、上述の高純度のバレニンを含有する抽出物の中でも、該バレニンを96.5質量%以上含有するとともに、該バレニンの収率が45%以上という高い収率を実現し得る抽

50

出物は、さらに高い付加価値を備えた抽出物である。

【0017】

加えて、上述の高純度のバレニンを含有する抽出物の中でも、該バレニンを97質量%以上含有するとともに、該バレニンの収率が40%以上という高い収率を実現し得る抽出物は、極めて高い付加価値を備えた抽出物である。

【0018】

また、本発明の1つのバレニンを含有する抽出物の製造方法は、アカマンボウの少なくとも一部を80以上の水に浸漬する第1浸漬工程と、該第1浸漬工程の後の濃縮物を、陽イオン交換体と接触させる、陽イオン交換体接触工程と、該陽イオン交換体が含有する少なくともバレニンを、水酸化ナトリウムを用いて溶離させることによって第1溶液を得る、溶離工程と、該第1溶液が含有する少なくともバレニンを乾燥処理することによって乾燥物を得る、乾燥工程と、該乾燥物をエタノール水溶液に溶解させ、該エタノール水溶液にイソプロパノール（IPA）を加えて冷却することによって再結晶化させる再結晶化工程と、を含む。

10

【0019】

この抽出物の製造方法によれば、高純度（80質量%以上、より狭義には94.7質量%以上）のバレニンを含有する抽出物を製造することができるため、該抽出物は、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

【0020】

また、本発明のもう1つのバレニンを含有する抽出物の製造方法は、アカマンボウの少なくとも一部をアルコール溶液に浸漬する第1浸漬工程と、該第1浸漬工程の後の固形物を、80以上の水に浸漬する第2浸漬工程と、該第2浸漬工程によって得られた水溶液を、陽イオン交換体に接触させる、陽イオン交換体接触工程と、該陽イオン交換体接触工程の後に、該陽イオン交換体が含有する少なくともバレニンを、塩酸を用いて溶離させることによって第1溶液を得る、溶離工程と、該第1溶液を陰イオン交換体に接触させることより、少なくともバレニンを含有する第2溶液を得る、陰イオン交換体接触工程と、を含む。

20

【0021】

この抽出物の製造方法によれば、高純度（80質量%以上、より狭義には96.5質量%以上）のバレニンを含有する抽出物を製造することができるため、該抽出物は、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

30

【発明の効果】

【0022】

本発明の1つの抽出物によれば、80質量%以上という高純度のイミダゾールジペプチド、特に、高純度のバレニンの含有量を実現した抽出物であるため、該抽出物を摂取することにより、より高い確度で抗酸化作用及び/又は抗疲労作用を発揮し得る。また、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

40

【0023】

また、本発明の1つのバレニンを含有する抽出物の製造方法によれば、高純度（80質量%以上）のバレニンを含有する抽出物を製造することができるため、該抽出物は、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】第1の実施形態のアカマンボウ由来の抽出物の第1の製造工程を示すフローである。

【図2】第1の実施形態の変形例のアカマンボウ由来の抽出物の第2の製造工程を示すフ

50

ローである。

【図3】第1の実施形態のアカマンボウ由来の抽出物の第3の製造工程を示すフローである。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明の実施形態として、アカマンボウ由来の、生理学的に許容可能な液状媒体に可溶性抽出物、又は生理学的に許容可能な液状媒体を抽出媒体として抽出される抽出物及びその製造方法を、添付する図面に基づいて詳細に述べる。

【0026】

<第1の実施形態>

図1は、本実施形態のアカマンボウ由来の抽出物の第1の製造工程を示すフローである。より具体的には、図1は、生理学的に許容可能な液状媒体に可溶性抽出物、又は生理学的に許容可能な液状媒体を抽出媒体として抽出される該抽出物（以下、本実施形態においては、総称して「抽出物」という。）の製造工程を示すフローである。

【0027】

本実施形態の抽出物及びその製造方法においては、図1に示す各処理工程が、抽出物の製造方法における全工程又はその一部となり得る。従って、本実施形態の抽出物の製造方法は、必ずしも図1に示す各処理工程の全てを含むことを要しない。

【0028】

図1に示すように、本実施形態の高純度のバレニンを含む抽出物の製造方法の例は、以下の(1)乃至(6)の各工程を含む。

- (1) 乾燥工程
- (2) 第1浸漬工程
- (3) 第2浸漬工程
- (4) 陽イオン交換体接触工程
- (5) 溶離工程
- (6) 陰イオン交換体接触工程

【0029】

具体的には、次のとおりである。

【0030】

本実施形態においては、漁獲されたアカマンボウが冷凍される（ステップS1）。その後、該アカマンボウの普通筋を取得するために、冷凍状態の該アカマンボウを公知の手段（例えば、バンドソー装置）により切断することによって、代表的にはアカマンボウの内臓及び皮を除去する切断（解体）工程が行われる（ステップS2）。なお、市販されている該普通筋を購入等によって取得することができれば、前述のステップS1及びステップS2は不要となる。なお、本実施形態においてはアカマンボウの普通筋が採用されているが、該普通筋の代わりに、又は該普通筋とともに、アカマンボウの内臓及び皮を含んだ場合であっても、本実施形態の少なくとも一部の効果が奏され得る。

【0031】

その後、該普通筋を、公知の手段（例えば、ダイスカッター切断機）を用いて細片化することにより、細片化された該普通筋を得ることができる。

【0032】

[乾燥工程]

その後、本実施形態においては、該アカマンボウの普通筋の乾燥物を得るために、例えば、細片化された該普通筋を、水分量が0質量%超5質量%以下になるように凍結乾燥させる乾燥工程が行われる（ステップS3）。なお、該乾燥工程における乾燥処理によって得られる乾燥物には、バレニンに加えて、該バレニンよりも含有量の低いアンセリン及び/又はカルノシンも含まれている。また、本実施形態においては、凍結乾燥工程（凍結乾燥処理）が採用されているが、乾燥物を得るための乾燥手段は、凍結乾燥処理に限定されない。例えば、加熱式乾燥処理を採用した場合であっても、本実施形態の少なくとも一部

10

20

30

40

50

の効果が奏され得る。また、凍結乾燥工程を採用することは、加熱処理を経ることなく乾燥物を得ることができる。すなわち、加熱処理を伴う乾燥工程と比べて、凍結乾燥工程を採用すれば、メイラード反応等熱によって促進されるバレニンの反応を抑制し得るといえる。その結果、最終的に得られるバレニンを含む抽出物の純度及び/又は収率を高める観点から好適な一態様である。

【0033】

[第1浸漬工程]

次に、該乾燥物を、生理学的に許容可能な抽出媒体としての液状媒体に浸漬する第1浸漬工程が行われる(ステップS4)。

【0034】

具体的には、第1浸漬工程においては、該乾燥物を、室温(約20 ~ 約25)の生理学的に許容可能な抽出媒体としての液状媒体(本実施形態においては、99体積%以上、好適には99.5体積%以上の濃度のアルコール溶液(代表的には、アルコール水溶液、好適には、エタノール溶液(代表的には、エタノール水溶液))中に投入し、攪拌処理を施す。その結果、該乾燥物中のバレニンを含むイミダゾールジペプチド以外の物質の一部が、該アルコール溶液中に溶出する。

【0035】

ところで、本実施形態においては、イミダゾールジペプチド、特にバレニンの抽出工程のための前処理としての役割を担う第1浸漬工程が行われている。そのため、第1浸漬工程が行われない状態で後述する水による抽出工程が行われる場合と比較すると、後述する陽イオン交換体接触工程によっては除去しきれない夾雑物のために、最終的に得られるバレニンの純度を低下させてしまうことをより確度高く防止し得ると本発明者らは考えている。

【0036】

[第2浸漬工程]

第1浸漬工程の後、該固形物を、80以上(例えば、80 ~ 90)の水に浸漬する第2浸漬工程が行われる(ステップS5)。

【0037】

具体的には、上述の80以上の水(加熱された水)の中に、第1浸漬工程によって得られた固形物を投入し、攪拌処理を施す。その結果、該固形物から、イミダゾールジペプチド、特にバレニンを含む抽出物が抽出される。なお、本実施形態における第2浸漬工程に用いる水の純度は、99.999質量%以上であることが好ましい。

【0038】

[陽イオン交換体接触工程]

その後、第2浸漬工程によって得られた該抽出物の水溶液を、陽イオン交換体(代表的には、陽イオン交換樹脂)に接触させる、陽イオン交換体接触工程が行われる(ステップS6)。

【0039】

具体的には、陽イオン交換体(例えば、オルガノ株式会社製の陽イオン交換ビーズ・アンバーライト(Amberlite))を充填した市販のクロマトグラフィーカラム内に、第2浸漬工程によって得られた該抽出物の水溶液を接触させ(代表的には、通液させ)、該水溶液の一部を該陽イオン交換体に吸着させることにより、吸着された画分を得る。なお、本願明細書においては、該陽イオン交換体が該画分を吸着させることを、該陽イオン交換体が該画分を含有する、又は備えるともいう。また、陰イオン交換体についても同様である。

【0040】

[溶離工程]

陽イオン交換体接触工程の後に、該陽イオン交換体に吸着しているイミダゾールジペプチドのうち、少なくともバレニンを、塩酸を用いて溶離させることによって第1溶液を得る溶離工程が行われる(ステップS7)。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

具体的には、公知のろ過器を用いて該陽イオン交換体から分離した樹脂をガラスフィルター付きクロマトカラム内に充填させた後、塩酸（例えば、規定度が 1 N）を用いて該バレニンを溶離させる。その結果、バレニンの抽出物を含有する、塩酸を溶媒とする第 1 溶液が得られる。

【 0 0 4 2 】

[陰イオン交換体接触工程]

その後、上述の第 1 溶液を陰イオン交換体（代表的には、陰イオン交換樹脂）に接触させることより、少なくともバレニンを含有する第 2 溶液を得る、陰イオン交換体接触工程が行われる（ステップ S 8）。

【 0 0 4 3 】

具体的には、陰イオン交換体（例えば、オルガノ株式会社製の陰イオン交換樹脂アンバーライト）に、上述の第 1 溶液を接触させる（代表的には、該陰イオン交換体に第 1 溶液を通液させる）。その結果、水を溶媒とする第 2 溶液が得られる。

【 0 0 4 4 】

上述の各工程を経ることにより、バレニンを含有する抽出物を製造することができる。なお、本実施形態においては、第 2 溶液が該抽出物の役割を担うが、該抽出物の態様は、液体に限定されない。例えば、次の（ a - 1 ）及び（ b - 1 ）に示す態様も、本実施形態のバレニンを含有する抽出物の一例である。

（ a - 1 ）該第 2 溶液を乾燥処理又は凍結乾燥処理を施すことによって得られる粉体（散剤、顆粒剤を含む）又は凍結物

（ b - 1 ）上記（ a - 1 ）の粉体を用いて公知の打錠機により錠剤又は丸剤となるように成形された製剤

【 0 0 4 5 】

さらに、本実施形態においては、該抽出物と生理学的に許容可能な公知の材料とを混合する、又は該材料を用いることによって得られる次の（ c - 1 ）乃至（ e - 1 ）に示す態様は、該抽出物を含む応用品の一例である。

（ c - 1 ）該抽出物を含むカプセル剤

（ d - 1 ）上述の（ a - 1 ）に示す該粉体と公知の生理学的に許容可能な公知の結合剤とを用いて、公知の打錠機により錠剤又は丸剤となるように成形された製剤

（ e - 1 ）生理学的に許容可能な公知の材料を用いて製造された、該抽出物を含む、シロップ剤、液剤、ドリンク剤、トローチ剤、ドロップ、又は水飴

【 0 0 4 6 】

[バレニン純度の分析]

本発明者らは、その後、上述の第 2 溶液を乾燥させて固化させることによって作製した試料中のバレニンの純度を調査した。なお、バレニンの純度の分析に際しては、本発明者は、株式会社日立ハイテク社製、高速アミノ酸分析計（型式：L - 8 9 0 0）を用いて測定を行った。その結果、8 0 質量%以上（より狭義には 9 0 質量%以上、さらに狭義には 9 5 質量%以上、非常に狭義には 9 6 . 5 質量%以上、極めて狭義には 9 7 質量%以上）9 9 . 1 質量%以下の純度を有する高純度のバレニンを含有する抽出物が得られることが分かった。

【 0 0 4 7 】

本発明者らが、第 1 の実施形態の抽出物を複数回製造して得られた結果の代表例を、次の表 1 に示す。

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

【表 1】

	純度 (wt%)	収率 (%)
実施例 1	97.0	41.0
実施例 2	96.5	48.5
実施例 3	99.1	28.1
実施例 4	86.4	52.4

【0049】

20

表 1 に示すように、いずれも 80 質量%以上（より狭義には 90 質量%以上、さらに狭義には 95 質量%以上、非常に狭義には 96.5 質量%以上、極めて狭義には 97 質量%以上）99.1%以下という極めて高い純度のバレニンを含む抽出物を得ることができた。また、バレニンの収率については、バレニンの純度が高くなるほどその収率が低下する傾向が確認された。しかしながら、バレニンの純度が、80 質量%（より狭義には 85 質量%）以上であっても 50%以上の収率が得られること、該純度が 96.5 質量%以上であっても 45%以上の収率が得られること、該純度が 97 質量%以上であっても 40%以上の収率が得られること、さらに、該純度が 99 質量%以上であっても 25%以上（より狭義には、28%以上）の収率が得られることは、高純度とともに高い収率を実現し得る観点からそれぞれ特筆に値する。

30

【0050】

上述のとおり、本実施形態においては、80 質量%以上（より狭義には 90 質量%以上、さらに狭義には 95 質量%以上、非常に狭義には 96.5 質量%以上、極めて狭義には 97 質量%以上）99.1%以下という極めて高い純度のバレニンを含む抽出物を得ることができる。そのため、該抽出物を摂取することにより、より高い確度で抗酸化作用及び/又は抗疲労作用を発揮し得る。また、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

【0051】

なお、陰イオン交換体接触工程が行われた後、水分量が 0 質量%超 5 質量%以下になるように、上述のバレニンを含む抽出物を乾燥させる抽出物乾燥工程が行われることは、取扱いの容易さ、及び/又は運搬性に優れた粉体を得る観点から好適な一態様である。

40

【0052】

< 第 1 の実施形態の変形例 >

本変形例においては、第 1 の実施形態の製造工程のうち、乾燥工程（第 1 の実施形態におけるステップ S3）が行われず、且つ、第 1 浸漬工程のアルコールの濃度が異なる点を除いて、第 1 の実施形態の製造工程の各工程を同じ処理が施される。従って、第 1 の実施形態と重複する説明は省略され得る。

【0053】

図 2 は、本変形例のアカマンボウ由来の抽出物の第 2 の製造工程を示すフローである。

【0054】

50

図2に示すように、本変形例においては、第1の実施形態における切断（解体）工程が行われる（ステップS2）。その後、乾燥工程（第1の実施形態におけるステップS3）が行われることなく、第1の実施形態における第1浸漬工程が行われる（ステップS4）。

【0055】

また、本変形例の第1浸漬工程に採用される生理学的に許容可能な抽出媒体としての液状媒体は、90体積%以上、好適には93体積%以上の濃度のアルコール水溶液（好適には、エタノール水溶液）である。従って、本実施形態においても、第1の実施形態と同様に第1浸漬工程が行われることにより、最終的に得られるバレニンの純度を低下させることにはならないと本発明者らは考えている。

10

【0056】

その後、第1の実施形態と同様に、第2浸漬工程、陽イオン交換体接触工程、溶離工程、及び陰イオン交換体接触工程、あるいは前述の各工程に加えて抽出物乾燥工程が行われる。

【0057】

本変形例においても、第1の実施形態と同様に、高純度（例えば、80質量%以上、より狭義には96.5質量%以上）のバレニンを含む抽出物を製造することができる。しかしながら、該乾燥工程（第1の実施形態におけるステップS3）が行われないために、バレニンの収率については第1の実施形態の抽出物に比べて低くなる傾向にある。これは、原料由来の水やエタノール水溶液中の水にバレニンが溶出してしまふ可能性があるため、第1浸漬工程の際に、抽出すべきバレニンを当該水の中に失ってしまうことが影響するためであると考えられる。

20

【0058】

<第2の実施形態>

図3は、本実施形態のアカマンボウ由来の抽出物の第3の製造工程を示すフローである。より具体的には、図3は、生理学的に許容可能な液状媒体に可溶性抽出物、又は生理学的に許容可能な液状媒体を抽出媒体として抽出される該抽出物（以下、本実施形態においては、総称して「抽出物」という。）の製造工程を示すフローである。

【0059】

図3に示すように、本実施形態の高純度のバレニンを含む抽出物の製造方法の例は、以下の(a1)乃至(a5)の各工程を含む。

30

- (a1) 第1浸漬工程
- (a2) 陽イオン交換体接触工程
- (a3) 溶離工程
- (a4) 乾燥工程
- (a5) 再結晶化工程

【0060】

具体的には、次のとおりである。

【0061】

本実施形態においては、第1の実施形態と同様に、漁獲されたアカマンボウが冷凍される（ステップSa1）。その後、該アカマンボウの普通筋を取得するために、冷凍状態の該アカマンボウを公知の手段（例えば、バンドソー装置）により切断することによって、代表的にはアカマンボウの内臓及び皮を除去する切断（解体）工程が行われる（ステップSa2）。なお、市販されている該普通筋を購入等によって取得することができれば、前述のステップ1及びステップ2は不要となる。なお、本実施形態においてはアカマンボウの普通筋が採用されているが、該普通筋の代わりに、又は該普通筋とともに、アカマンボウの内臓及び皮を含んだ場合であっても、本実施形態の少なくとも一部の効果が奏され得る。

40

【0062】

その後、冷凍状態の該普通筋を、完全に又は不完全に解凍した後、公知の手段（例えば

50

、サイレントカッター)を用いて細片化することにより、細片化された該普通筋を得ることができる。

【0063】

[第1浸漬工程]

次に、アカマンボウの少なくとも一部(本実施形態においては、細片化された該普通筋)を加熱された蒸留水に浸漬する第1浸漬工程が行われる(ステップS a 3)。

【0064】

具体的には、第1浸漬工程においては、該普通筋を、80以上に加熱された、生理学的に許容可能な抽出媒体としての液状媒体(代表的には、水。また、本実施形態においては、蒸留水)中に投入した後、市販の遠心分離機を用いて固液の分離処理を施すことにより該液状媒体を回収した。その後、本実施形態においては、該分離処理の残留物(固形物)を、再度、加熱された該液状媒体中に投入した後、濃縮物として該液状媒体も回収した。

10

【0065】

その結果、該普通筋中のバレニンを含むイミダゾールジペプチドを含有する、該液状媒体が得られる。なお、該液状媒体中には、バレニンに加えて、該バレニンよりも含有量の低いアンセリン及びノ又はカルノシンも含まれている。また、本実施形態においては、該バレニンを含有する該液状媒体を濃縮後、保管性を高めるために乾燥処理が施され得る。ここで、本実施形態においては、イミダゾールジペプチド、特にバレニンを抽出する役割を担う第1浸漬工程が行われているため、第1の実施形態と比較して抽出を行う回数が少なく済む点、あるいは有機溶媒を用いなくて済む点で優れていると本発明者らは考えている。

20

【0066】

[陽イオン交換体接触工程]

その後、第1浸漬工程によって得られた該液状媒体を、陽イオン交換体(代表的には、陽イオン交換樹脂)に接触させる、陽イオン交換体接触工程が行われる(ステップS a 5)。

【0067】

具体的には、陽イオン交換体(例えば、オルガノ株式会社製の陽イオン交換ビーズ・アンバーライト(Amberlite)を充填した市販のクロマトグラフィーカラム内に、第1浸漬工程によって得られた該液状媒体を通過させ、該液状媒体の一部を該陽イオン交換体に吸着させることにより、吸着された画分を得る。

30

【0068】

[溶離工程]

その後、該陽イオン交換体が含有する少なくともバレニンを、水酸化ナトリウムを用いて溶離させることによって第1溶液を得る、溶離工程が行われる。(ステップS a 4)

【0069】

[乾燥工程]

その後、本実施形態においては、第1溶液を水分量が0質量%超5質量%以下になるように凍結乾燥させる乾燥工程が行われる(ステップS a 6)。本実施形態においては、この乾燥工程は、後で行われる再結晶化工程への適用性を高めるための粉末化をするために行われる。その結果、淡い白色の粉体得られる。また、本実施形態においては、凍結乾燥工程(凍結乾燥処理)が採用されているが、乾燥物を得るための乾燥手段は、凍結乾燥処理に限定されない。例えば、加熱式乾燥処理を採用した場合であっても、本実施形態の少なくとも一部の効果が奏され得る。また、凍結乾燥工程を採用することは、加熱処理を経ることなく乾燥物を得ることができる。すなわち、加熱処理を伴う乾燥工程と比べて、凍結乾燥工程を採用すれば、メイラード反応等熱によって促進されるバレニンの反応を抑制し得るといえる。その結果、最終的に得られるバレニンを含有する抽出物の純度及びノ又は収率を高める観点から好適な一態様である。

40

【0070】

50

[再結晶化工程]

その後、本実施形態においては、該乾燥工程によって得られた粉体を再結晶化させるための再結晶化工程が行われる（ステップ S a 7）。

【0071】

具体的には、該乾燥工程によって得られた粉体を、約70の生理学的に許容可能な抽出媒体としての液状媒体（本実施形態においては、80体積%以上、好適には83.3体積%以上の濃度のアルコール水溶液（好適には、エタノール水溶液）中に溶解させるように、攪拌処理を施す。該アルコール水溶液に不溶な画分を除去した後、該アルコール水溶液を約-20でまで冷却させた状態で、該アルコール水溶液95体積%以上の濃度のアルコール水溶液（本実施形態においては、99.7体積%のイソプロパノール（IPA））を加えてさらに約-20で冷却する。

10

【0072】

その後、該アルコール水溶液中の沈殿物を回収し、該沈殿物に減圧乾燥処理を施すことにより、精製された高純度のバレニンを含む抽出物が得られた。

【0073】

[バレニン純度の分析]

本発明者らは、日本分光株式会社製の高速液体クロマトグラフィー（High Performance Liquid Chromatography：型式PU-2080 Plus）を用いて、本実施形態において得られた抽出物中のバレニンの純度、及び該バレニンの収率を分析した。

20

【0074】

その結果、該抽出物中には、バレニンが94.7質量%以上96.3質量%以下含有されていること、及び前記バレニンの収率が40%以上であることが確認された。

【0075】

本発明者らが、第2の実施形態の抽出物を複数回製造した得られた結果の代表例を、次の表2に示す。

【0076】

【表2】

	純度 (wt%)	収率 (%)
実施例 5	96.3	45.3

【0077】

上述の各工程を経ることにより、バレニンを含む抽出物を製造することができる。なお、本実施形態においては、該抽出物の態様は、液体に限定されない。例えば、次の（a-2）及び（b-2）に示す態様も、本実施形態のバレニンを含む抽出物の一例である。

40

（a-2）該抽出物を乾燥処理又は凍結乾燥処理を施すことによって得られる粉体（散剤、顆粒剤を含む）又は凍結体

（b-2）上記（a-2）の粉体を用いて公知の打錠機により錠剤又は丸剤となるように成形された製剤

【0078】

さらに、本実施形態においては、該抽出物と生理学的に許容可能な公知の材料とを混合する、又は該材料を用いることによって得られる次の（c-2）乃至（e-2）に示す態様は、該抽出物を含む応用品の一例である。

50

(c - 2) 該抽出物を含むカプセル剤

(d - 2) 上述の(a - 2)に示す該粉体と公知の生理学的に許容可能な公知の結合剤とを用いて、公知の打錠機により錠剤又は丸剤となるように成形された製剤

(e - 2) 生理学的に許容可能な公知の材料を用いて製造された、該抽出物を含む、シロップ剤、液剤、ドリンク剤、トローチ剤、ドロップ、又は水飴

【0079】

なお、再結晶化工程が行われた後、水分量が0質量%超5質量%以下になるように、上述のパレニン含有する抽出物を乾燥させる抽出物乾燥工程が行われることは、取扱いの容易さ、保管性、及び/又は運搬性に優れた粉体を得る観点から好適な一態様である。

【0080】

上述のとおり、本実施形態においては、80質量%以上(より狭義には90質量%以上、さらに狭義には94質量%以上)96.3質量%以下という極めて高い純度のパレニン含有する抽出物を得ることができる。そのため、該抽出物を摂取することにより、より高い確度で抗酸化作用及び/又は抗疲労作用を発揮し得る。また、食品業界に限らず、特に高い純度が求められる医療業界又は分析を扱う業界を含む広範囲な業界において利活用され得る。

【0081】

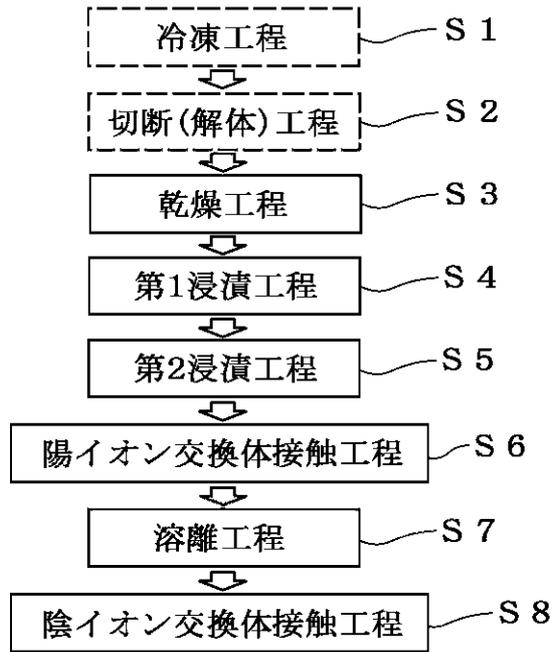
なお、上述の各実施形態及び変形例においては、少なくとも内臓及び皮を除去したアカマンボウを採用すること、換言すれば、パレニンの含有量が比較的多い部位を出発材として採用することは、不純物を除去する工程が確度高く行われ得る等の理由により、最終的に得られるパレニン含有する抽出物の純度及び/又は収率を高める観点から好ましい。

【産業上の利用可能性】

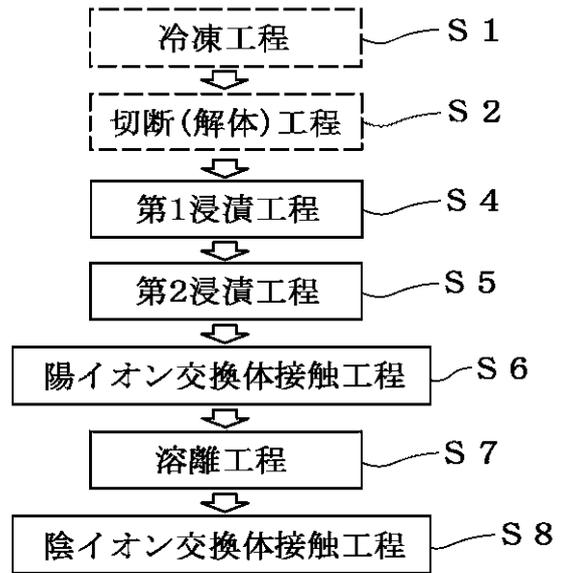
【0082】

本発明の1つ抽出物及びその製造方法、並びに製剤は、非常に高い純度のパレニンを含み得る魚由来の該抽出物及びその製造方法であるため、食品業及び水産業に限らず、医薬、健康、医療、分析、美容を含む各業界又は産業においても極めて有用である。

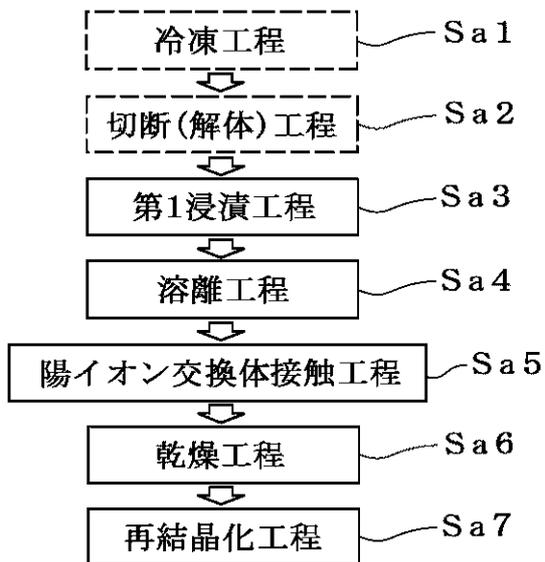
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48		
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14		
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16		
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08		
A 2 3 L	33/18	(2016.01)	A 2 3 L	33/18		
A 2 3 L	17/20	(2016.01)	A 2 3 L	17/20		

特許法第30条第2項適用申請有り 1. (掲載年月日) 2021年6月16日、(掲載アドレス) ログイン画面URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814621013492?via%3DiHub> ログイン後のURL(有料会員のみ閲覧可能): <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814621013492> 2. (掲載年月日) 2021年9月6日、(掲載アドレス) ログイン画面URL: <https://www.medicalonline.jp/> ログイン後のURL(有料会員のみ閲覧可能): <https://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=fb5funct/2021/000017/002&name=0004-0007j&UserID=1100007216-06> 3. (掲載年月日) 2021年9月6日、(掲載アドレス) ログイン画面URL: <https://www.medicalonline.jp/> ログイン後のURL(有料会員のみ閲覧可能): <https://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=fb5funct/2021/000017/010&name=0050-0055j&UserID=1100007216-06> 4. (発行者) 食品化学新聞社、(刊行物名)「FoodStyle21」、(巻数) vol. 26, (号数) No. 1, (掲載ページ) p34 - 37、(発行日) 令和4年1月1日 5. (発行者) 日本機能性食品医学会、(刊行物名)「機能性食品と薬理栄養」、(巻数) vol. 14, (号数) No. 5, (掲載ページ) p252 - 256、(発行日) 令和3年4月9日

(72)発明者 澤田 亮

東京都港区赤坂三丁目3番5号 株式会社極洋内

(72)発明者 那花 友莉恵

東京都港区赤坂三丁目3番5号 株式会社極洋内

(72)発明者 石原 賢司

神奈川県横浜市神奈川区新浦島町一丁目1番地25 国立研究開発法人 水産研究・教育機構内

Fターム(参考) 4B018 LB01 LB08 LE01 LE02 LE03 LE05 MD20 MD74 ME02 ME06 ME14 MF01
 4B042 AC04 AD39 AE01 AE02 AE08 AG12 AH01 AP02 AP07 AP15 AP17 AP21 AP25
 4C076 AA12 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01 CC03 CC21
 4C084 AA01 AA02 BA01 BA14 CA45 MA17 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 NA05 NA20 ZC21
 ZC37
 4C087 AA01 AA02 AA03 BB29 MA16 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 NA05 NA20 ZC21
 ZC37