

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年12月29日 (29.12.2005)

PCT

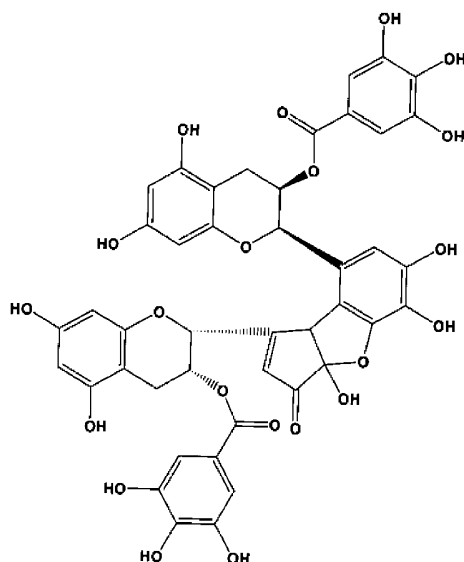
(10) 国際公開番号
WO 2005/123725 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 407/14, A23F 3/00, A23L 1/30, 2/00, A61K 31/353, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/011258
- (22) 国際出願日: 2005年6月20日 (20.06.2005)
- (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2004-182471 2004年6月21日 (21.06.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): サントリー株式会社 (SUNTORY LIMITED) [JP/JP]; 〒5308203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 正晃 (NAKAI, Masaaki) [JP/JP]; 〒5620041 大阪府箕輪市
- (54) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL COMPOUND HAVING LIPASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: リパーゼ阻害活性を有する新規化合物



(57) Abstract: A novel polyphenol compound having lipase inhibitory activity and originating in a tea; a process for producing the compound; and a food or beverage and a medicine each containing the compound. The compound is a novel dimer compound, oolongtheanin 3'-O-gallate, which is represented by the formula (1) and obtained by oxidatively polymerizing epigallocatechin 3-O-gallate, which is the main catechin component of oolong tea, with a tea enzyme (polyphenol oxidase). The food or beverage and the medicinal composition each contains the novel compound, inhibits meal-derived fats from being absorbed, and thereby inhibits the neutral-fat level in the blood from increasing.

[続葉有]

WO 2005/123725 A1



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, IS, IT, LT, LU, 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).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

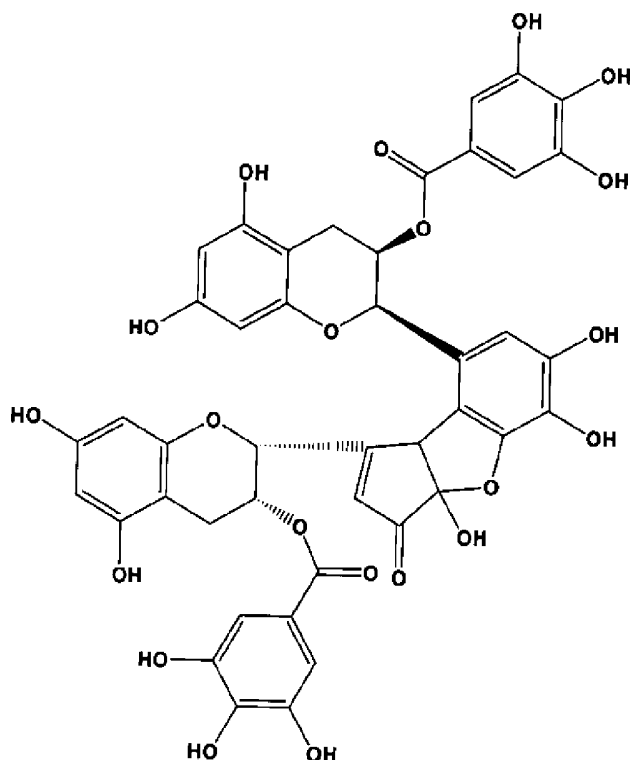
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、茶に起源を有するリパーゼ阻害活性を有する新規ポリフェノール化合物、その製造方法および該化合物を含有する飲食料、医薬品を提供する。

より詳細には、本発明はウーロン茶の主カテキン成分であるepigallocatechin-3-O-gallateを茶葉酵素(ポリフェノールオキシダーゼ)で酸化重合させて得られる、次式:

【化1】



で表される、新規二量体化合物oolongtheanin-3'-O-gallate、および上記新規化合物を含み、食事由来の脂肪の吸収を抑制し、血中中性脂肪の上昇を抑える飲食料および医薬組成物である。

明 細 書

リパーゼ阻害活性を有する新規化合物

技術分野

[0001] 本発明は、リパーゼ阻害活性を有するウーロン茶由来の新規ポリフェノール、その製造方法、および該化合物を含有する、飲食物、医薬品を提供する。

背景技術

[0002] 近年、日本人の生活様式の欧米化に伴い、高脂肪食の摂取が増加の一途をたどっている。平成11年国民栄養調査によると、エネルギー摂取量は年々減少しているにもかかわらず、その脂質エネルギー比は適正比率である25%を超え、中性脂肪値やコレステロール値が高い人の割合は60歳以上で5～6割に認められたとの報告がある(厚生労働省 平成11年国民栄養調査結果の概要 臨床栄養 2001; 98(5): 577-588)。

[0003] 肥満は現代社会における最も重大な疾患の1つであるが、その主たる要因は脂肪の過剰摂取である。また、脂肪の過剰摂取は、肥満のみならず、肥満に起因する糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化等を発症させることが知られている。この肥満に対する治療薬として、国内では、食欲抑制剤のマジンドール(登録商標)が唯一承認されているが、口渇、便秘、胃部不快感、悪心・嘔吐等の副作用が報告されている(臨床評価 1985; 13(2): 419-459、臨床評価 1985; 13(2): 461-515)。また、海外においては、リパーゼ阻害活性により腸管からの脂肪吸収の抑制作用を持つゼニカル(登録商標)が肥満改善薬として市販されているが、やはり脂肪便、排便数の増加、軟便、下痢、腹痛等の副作用が報告され、必ずしも安全とはいいがたい(The Lancet 1998; 352:67-172)。

[0004] 肥満を予防するためには、食事制限により摂取カロリーを減らすことが有効な手段ではあるものの、しっかりとした栄養指導を受けなければならず、日常生活においての実行は困難である場合が多い。そこで、食事由来の脂肪が体内に吸収されることを安全かつ健康的に抑制することは、肥満及びそれに関連する疾患の治療あるいは健康増進の目的で、現実的で有用な方策であると考えられる。

- [0005] このような背景のもと、安全でかつヒトに対する有効性が証明されている特定保健用食品の開発が注目されている。今までに食後の血清中性脂肪値の上昇を抑える食品素材としては、膵リパーゼ阻害により脂肪吸収を抑制するグロビン蛋白分解物(J. Nutr. 1988; 128: 56-60, 1988、日本臨床・食糧学会誌 1999; 52(2): 71-77、健康・栄養食品研究 2002; 5(3): 131-144)、トリアシルグリセロールとは異なる消化吸收特性を持つジアシルグリセロール(J. Am. Coll. Nutr. 2000; 19(6): 789-796、Clin. Chim. Acta. 2001; 11(2): 109-117)、魚油より精製されたエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などが特定保健用食品として発売されている。
- [0006] 一方、植物由来のリパーゼ阻害活性物質も最近注目されつつあり、特に、リパーゼ阻害活性を有するポリフェノール類に関しては、植物樹皮由来のタンニン(特公昭60-11912)、マメ科植物カワラケツメイに含まれるタンニン類やフラボノイド類およびその配糖体(特開平8-259557)、緑茶中の主要な成分エピガロカテキンガレートおよびエピカテキンガレートを配合した脂質吸収抑制食品(特開平3-228664)、ピーマン、シメジ、かぼちゃ、まいたけ、ひじき、緑茶、ウーロン茶、などの水抽出物からなるリパーゼ阻害剤(特開平3-219872)、フラボンおよびフラボノール類(特開平7-61927)ヒドロキシ安息香酸類(没食子酸)(特開平1-102022)、トリテルペン類化合物およびその誘導体(特開平9-40689)、タマリンドのプロシアニジンを含む有効成分とする抗肥満剤(特開平9-291039)などが報告されており、またブドウ種子抽出物のリパーゼ阻害作用(Nutrition vol.19,(10), 876-879,2003)、サラシア由来ポリフェノールによるリパーゼ阻害作用とラットの抗肥満作用(J. Nutr., 132, 1819-1824,2002)、ウーロン茶抽出物によるマウスの抗肥満作用(Int. J. Obes., 23 98-105, 1999)などが知られている。
- [0007] しかしながら、上に示した既報の植物由来のリパーゼ阻害剤は、効果が十分なものとはいえない。例えば、ある植物の抽出物で効果があったとしても、その中に含まれる活性成分量を明確にしない限り、天然物が起源であるので、安定的にリパーゼ阻害活性を維持させることは困難である。また、嗜好性の低い植物由来の阻害剤の場合、飲食物として利用するには、香味に影響を及ぼすという問題がある。例えば、ウーロン茶の脂質改善効果を示した報告には、市販ウーロン茶を1日1330mlずつ6週間飲用させ、血中中性脂肪値の有意な低下が認められたとの報告(日本栄養・食糧

学会誌 1991; 44(4): 251-259)や、単純性肥満症の男女102名を対象に、ウーロン茶(2g×4/日)を6週間連続経口摂取させた結果、67%の被験者に1kg以上の体重減少が認められ、さらに、血中中性脂肪値が高値を示した被験者においてウーロン茶摂取後に有意な改善効果が認められたとの報告(日本臨床栄養学会雑誌 1998; 20(1): 83-90)がある。このようにウーロン茶の大量飲用では効果が認められているものの、日常生活のなかで続けていくことは難しい。また、単純に濃縮したウーロン茶を提供したとしても、苦味・渋味が強く、カフェイン量も増えることより、現実的な方策として適当ではない。

特許文献1:特公昭60-11912

特許文献2:特開平8-259557

特許文献3:特開平3-228664

特許文献4:特開平3-219872

特許文献5:特開平7-61927

特許文献6:特開平1-102022

特許文献7:特開平9-40689

特許文献8:特開平9-291039

非特許文献1:厚生労働省 平成11年国民栄養調査結果の概要

非特許文献2:臨床栄養 2001; 98(5): 577-588

非特許文献3:臨床評価 1985; 13(2): 419-459、臨床評価 1985; 13(2): 461-515

非特許文献4:The Lancet 1998; 352:67-172

非特許文献5:J. Nutr. 1988; 128: 56-60, 1988

非特許文献6:日本臨床・食糧学会誌 1999; 52(2): 71-77

非特許文献7:健康・栄養食品研究 2002; 5(3): 131-144

非特許文献8:J. Am. Coll. Nutr. 2000; 19(6): 789-796

非特許文献9:Clin. Chim. Acta. 2001; 11(2): 109-117

非特許文献10:Nutrition vol.19,(10), 876-879,2003

非特許文献11:J. Nutr. 132, 1819-1824,2002

非特許文献12:Int. J. Obes. 23 98-105, 1999

非特許文献13: 日本栄養・食糧学会誌 1991; 44(4): 251-259

非特許文献14: 日本臨床栄養学会雑誌 1998; 20(1): 83-90

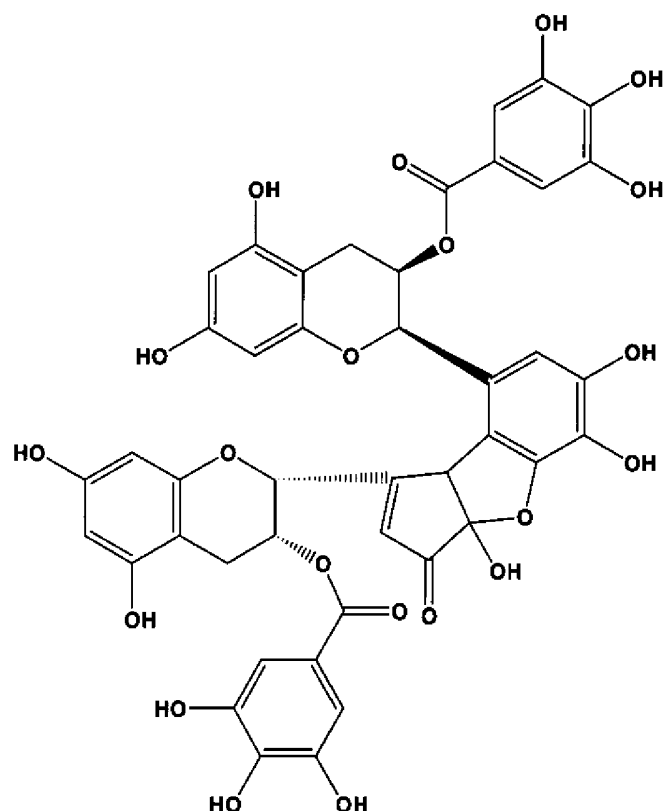
発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明は、嗜好性が高い茶に含まれる成分に着目し、茶に起源を發するリパーゼ阻害活性を有する新規ポリフェノール化合物およびその製造方法を提供する。
- [0009] 本発明はさらに、リパーゼ阻害活性を有する本発明の新規ポリフェノール化合物を含み、食事由来の脂肪の吸収を抑制し、血中中性脂肪の上昇を抑える飲食料を提供する。
- [0010] 本発明はさらに、リパーゼ阻害活性を有する本発明の新規ポリフェノール化合物を含み、食事由来の脂肪の吸収を抑制し、血中中性脂肪の上昇を抑える医薬組成物を提供する。

課題を解決するための手段

- [0011] 本発明者らは、ウーロン茶の主カテキン成分であるepigallocatechin-3-O-gallateを茶葉酵素(ポリフェノールオキシダーゼ)で酸化重合させると、次式:
- [0012] [化1]



[0013] で表される二量体の新規化合物oolongtheanin-3'-O-gallateが得られ、この化合物は脂肪吸収に必須な膵リパーゼの働きを強く阻害する作用を有することを見出した。

製造方法

本発明の化合物は、epigallocatechin-3-O-gallateをポリフェノールオキシダーゼで酸化重合させて得ることができる。出発物質epigallocatechin-3-O-gallateは公知であり、市販されているが、緑茶、紅茶、ウーロン茶等の天然材料から抽出して得ることもできる。酸化重合に用いるポリフェノールオキシダーゼは、例えば茶葉から実施例1に記載した方法で抽出して調製できるが、epigallocatechin-3-O-gallateからoolongtheanin-3'-O-gallate (OTNG)への酸化重合を触媒できるものであれば、茶葉由来のものに限定されず、例えばホースラディッシュ由来の酵素が使用できる。

[0014] 酸化重合反応は、出発物質(epigallocatechin-3-O-gallate)、酸化剤(例えば H_2O_2 等)、およびポリフェノールオキシダーゼを、pH 4~7好ましくはpH 5~6の水性緩衝

液中に存在させ、20～40℃好ましくは25～35℃にて、1～4時間好ましくは3時間行う。酸化剤およびポリフェノールオキシダーゼの使用量は、例えば、出発物質100mgに対してそれぞれ酸化剤2mgおよび生茶葉100gから得られた酵素である。

[0015] 酸化重合反応で得られた生成物は、クロマトグラフィー等の常法で精製することができる。精製されたoolongtheanin-3'-O-gallateの性状は、「白色粉末で、水、エタノール、DMSOに可溶、中性」であり、安全性も大きいため、食事由来の脂肪の吸収を抑制して、血中中性脂肪の上昇を抑制または上昇した血中中性脂肪を低減させる目的で、飲食料、医薬品等のリパーゼ阻害活性成分として使用するために好適である。

[0016] oolongtheanin-3'-O-gallateは、上記酸化重合反応により新規化合物として提供されたが、茶葉などの天然材料に含まれている可能性もあり、それらの天然材料から抽出・精製して得ることもできる。

リパーゼ阻害活性測定方法

本発明の化合物は、リパーゼ、特に膵リパーゼに対する強い阻害作用を有する。その阻害活性は、実施例2に具体的に記載する方法で測定できる。

リパーゼ阻害剤

本発明の化合物は、単味でまたは溶媒や固体担体とともにリパーゼ阻害剤として使用することが可能である。溶媒または担体は、下記飲食料および／または医薬品としての使用を考えて、食品としてまたは医薬品として安全に使用できるものであることが好ましい。本発明のリパーゼ阻害剤は種々の用途を有し、例えば試験研究用、中性脂肪の蓄積を予防するための食品、医薬品の有効成分としての使用が例示される。

oolongtheanin-3'-O-gallate含有飲食料

本発明の化合物または該化合物を含むリパーゼ阻害剤を、リパーゼ阻害活性成分として飲食料に添加して、食事からの脂肪分の摂取に伴う血中中性脂肪の望ましくない上昇を防止し、および／または上昇した血中中性脂肪を低減させることができる。飲食料の好ましい例は、日常的に摂取する飲食料、例えば、緑茶、麦茶、ウーロン茶、紅茶、コーヒー、スポーツドリンク、飲料水、調味料、ドレッシングである。しかし飲食料は、通常食するものであればよく、清涼飲料、カクテル、ビール、ウイスキー、焼酎

、ワイン、清酒、調味料、ドレッシング、味付け米、加工食品、インスタント食品、レトルト食品、チョコレート、生クリーム、洋菓子、乳製品、健康食品、サプリメント等であってもよい。

- [0017] 飲食料に対する本発明の化合物の添加量は、1食あたりの摂取量が0.1mg~1000mgとなるよう添加する。ただし、本発明の化合物は、食品に由来するため、安全性が非常に高く、飲食料に対する添加量に実質的上限はない。

oolongtheanin-3'-O-gallate含有医薬品

本発明の化合物またはリパーゼ阻害剤は、食事由来の脂肪の吸収を抑制し、血中中性脂肪の望ましくない上昇を防止および／または低下させるための薬剤の有効成分としても使用できる。好ましい薬剤は、経口投与される薬剤であり、その例として、ドリンク剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、キャンデー、ドロップ剤等があげられる。薬剤に含まれる本発明の化合物の量は、1回服用量当たり、0.1mg~1000mgである。

- [0018] 本発明の医薬品は、リパーゼ阻害活性成分であるoolongtheanin-3'-O-gallateの安全性が高いため、長期間にわたって服用しても安全である。したがって、生活習慣病としての肥満の防止または解消のために、日常的に服用することも可能である。

発明の効果

- [0019] 本発明は、ウーロン茶に由来するポリフェノールを添加し、香味を損なうことなく、嗜好性の高く、かつ中性脂肪低減、健康増進を目的とした飲食料が提供できる。食事性脂肪の吸収を抑えるためには、食事とともに摂取することが望ましく、茶から得られた有効成分を強化した飲料は意義が大きい。

- [0020] 本発明の化合物は、ウーロン茶に多量に含まれるepigallocatechin-3-O-gallateを出発材料として、容易な方法で製造し、精製も容易である。

図面の簡単な説明

- [0021] [図1]oolongtheanin-3'-O-gallate (OTNG)のマスペクトルを示す。
[図2]OTNGの¹H NMRを示す。
[図3]OTNGの¹³C NMRを示す。
[図4]OTNGの化学構造式を示す。

実施例

[0022] 実施例1 oolongtheanin-3'-O-gallate (OTNG)の酵素合成

酵素の調製

茶葉品種・京研129号(京都府立茶業研究所(Kyoto Prefectural Tea Industry Research Institute)より供与)600gを液体窒素中で粉碎し、抽出用緩衝液(0.01M KH_2PO_4 と0.02M K_2HPO_4 によりpH7.0に調整)1800mlとポリアミド300mlを加え攪拌後、ガーゼで濾過した。ろ液を8000rpmで20分間遠心分離した。上清1500mlにあらかじめ-20℃に冷却したアセトン1500mlを加え攪拌後、4℃で1時間静置した。この溶液を8000rpmで4℃、20分間遠心分離し、白色の沈殿を得た。この沈殿を反応用緩衝液(0.01M クエン酸と0.02M H_2PO_4 でpH5.6に調整)600mlに溶解し酵素溶液とした。

酵素反応

酵素溶液600mlにepigallocatechin-3-O-gallate(和光純薬工業株式会社)を600mgと8.8mMの H_2O_2 を加え、攪拌後、32℃で反応を行った。3時間後に、600mlの1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含む90%アセトニトリルを加え反応を停止した。この溶液を水で5倍希釈し、吸着樹脂HP-20(1000ml、三菱化学株式会社)に負荷し、水洗い後、2000mlの0.1%TFAを含む90%アセトニトリルで反応生成物を溶出し、減圧濃縮後、凍結乾燥した。反応物は以下の分取HPLCにより精製した。

精製

カラム: Develosil ODS-UG-5(50mm ϕ × 500mm, 野村化学)

移動相: A: 0.05%TFA/ H_2O 、B: 90% CH_3CN , 0.05%TFA

検出: A280nm

流速: 32ml/min

グラジエント: B20%からB50%のリニアグラジエント溶出を100分間行った。

[0023] このクロマトグラフィーにより溶出時間52分にoolongtheanin-gallateが得られた。さらに純度を上げるためにもう一度分取HPLCを行った。

カラム: Develosil C30-UG-5(20mm ϕ × 250mm, 野村化学)

移動相: A: 0.1%TFA/ H_2O 、B: 90% CH_3CN , 0.1%TFA

検出: A280nm

流速: 6ml/min

グラジエント:B10%からB40%のリニアグラジエント溶出を40分間行った。このクロマトグラフィーにより溶出時間34分にoolongtheanin-3'-O-gallateが25mg得られた。

[0024] Oolongtheanin (Gallateの無いもの)はChem.Pharm.Bull 36(5), 1676-1684, 1988で茶葉からの単離が報告されているが、今回得られたoolongtheanin-3'-O-gallateは新規化合物である。

[0025] MSの測定はQ-TOF (Micromass, Manchester, UK)でESIプローブを用い、ポジティブモードで測定した。M/z 885に[M+H]⁺、m/z 907に[M+Na]⁺のイオンピークが認められた。図1にスペクトルを示した。

¹H NMR, ¹³C NMR, ¹H[¹³C]-HSQC, ¹H[¹³C]-HMBC, TOCSY, および DQF-COSYは、DMX-750 (BRUKER BIOSPIN)でCD₃ODに溶解して測定した。図2に¹H NMR、図3に¹³C NMRを示した。構造式は図4に示した。

実施例2 リパーゼ阻害活性の測定

リパーゼ活性の測定は、基質に蛍光性の4-メチルウンベリフェロンのオレイン酸エステル(4-UMO)を使用し、反応によって生成した4-メチルウンベリフェロンの蛍光を測定することにより実施した。

[0026] 測定にあたり、緩衝液は、150 mM NaCl, 1.36mM CaCl₂を含む 13 mM Tris-HCl (pH 8.0)を用いた。基質である4-UMO (Sigma社製)は0.1MのDMSO溶液として調製したものを上記緩衝液で1000倍希釈したものを、また、リパーゼはブタ腭リパーゼ (Sigma社製)を同様に上記緩衝液を用い400U/ml溶液として調製したものを酵素測定に供した。

[0027] 酵素反応は、25°C条件下において、96 穴マイクロプレートに50 μlの4-UMO緩衝液溶液、25 μlの蒸留水(あるいは試料水溶液)を添加し混合した後に、25 μlのリパーゼ緩衝液溶液を添加することにより開始させた。30分間反応を行った後に、100 μlの0.1M クエン酸緩衝液(pH 4.2)を添加して反応を停止させ、反応によって生成した4-メチルウンベリフェロンの蛍光(励起波長355nm、蛍光波長460nm)を蛍光プレートリーダー(Labsystems社製 Fluoroskan Asent CF)を用い測定した。

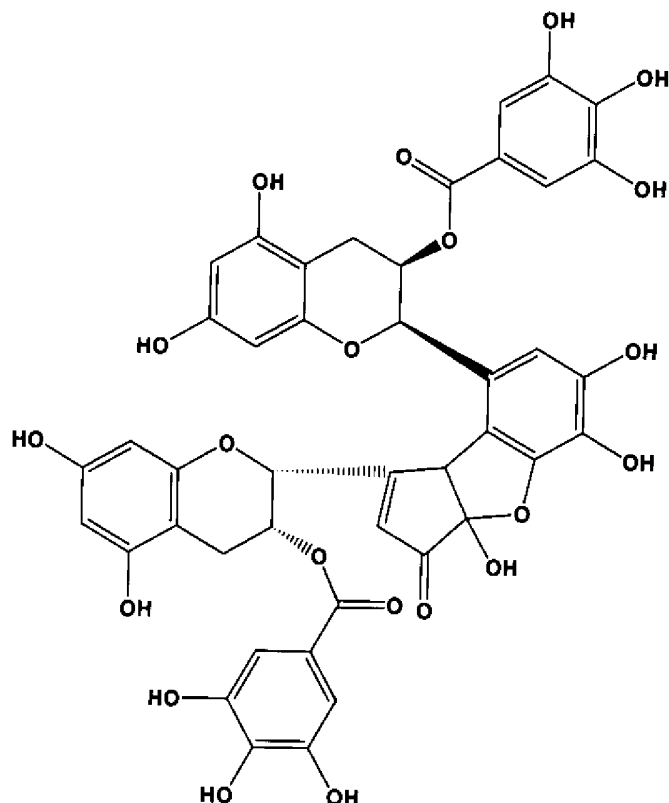
[0028] 被験試料の阻害活性は、対照(蒸留水)の活性に対して50%阻害を与える試料量 I C₅₀として求めた。OTNGのリパーゼ阻害活性を測定した結果、IC₅₀は0.06 μg/ml (0.

068 μ M)であり、単量体のEGCGのIC₅₀は0.16 μ g/ml (0.349 μ M)と比較して非常に強い活性を示した。

請求の範囲

[1] 次式:

[化1]

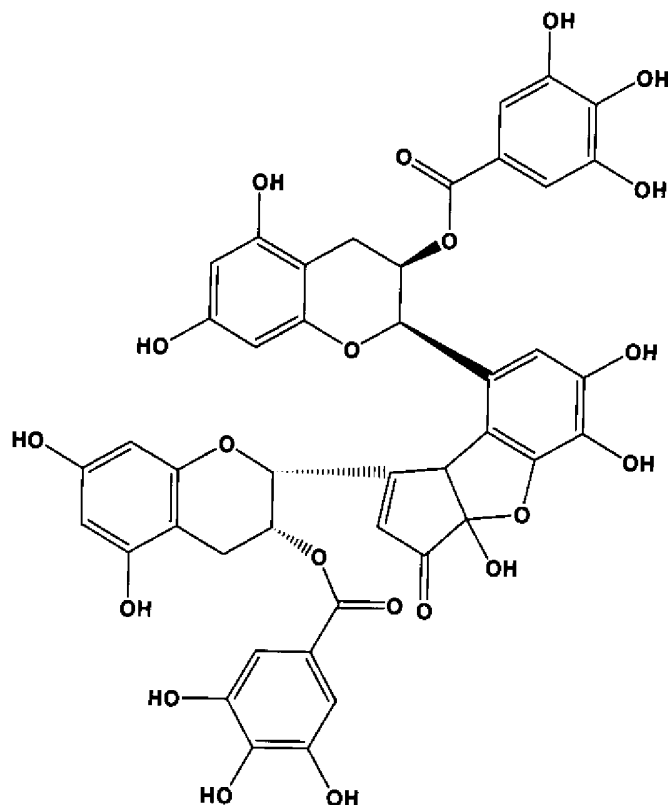


で表される、ウーロンテアニン-3'-O-ガラート。

- [2] 請求項1のウーロンテアニン-3'-O-ガラートを含有するリパーゼ阻害剤。
- [3] 請求項1のウーロンテアニン-3'-O-ガラートまたは請求項2のリパーゼ阻害剤を添加した飲食料。
- [4] 飲食料が、茶飲料、清涼飲料および健康食品からなる群から選択される、請求項3の飲食料。
- [5] 請求項1のウーロンテアニン-3'-O-ガラートまたは請求項2のリパーゼ阻害剤を含有する医薬組成物。
- [6] 食事由来の脂肪の吸収を抑制するための、請求項5の医薬組成物。

- [7] エピガロカテキン-3-O-ガレート、酸化剤の存在下においてポリフェノールオキシダーゼで酸化重合させて、次式:

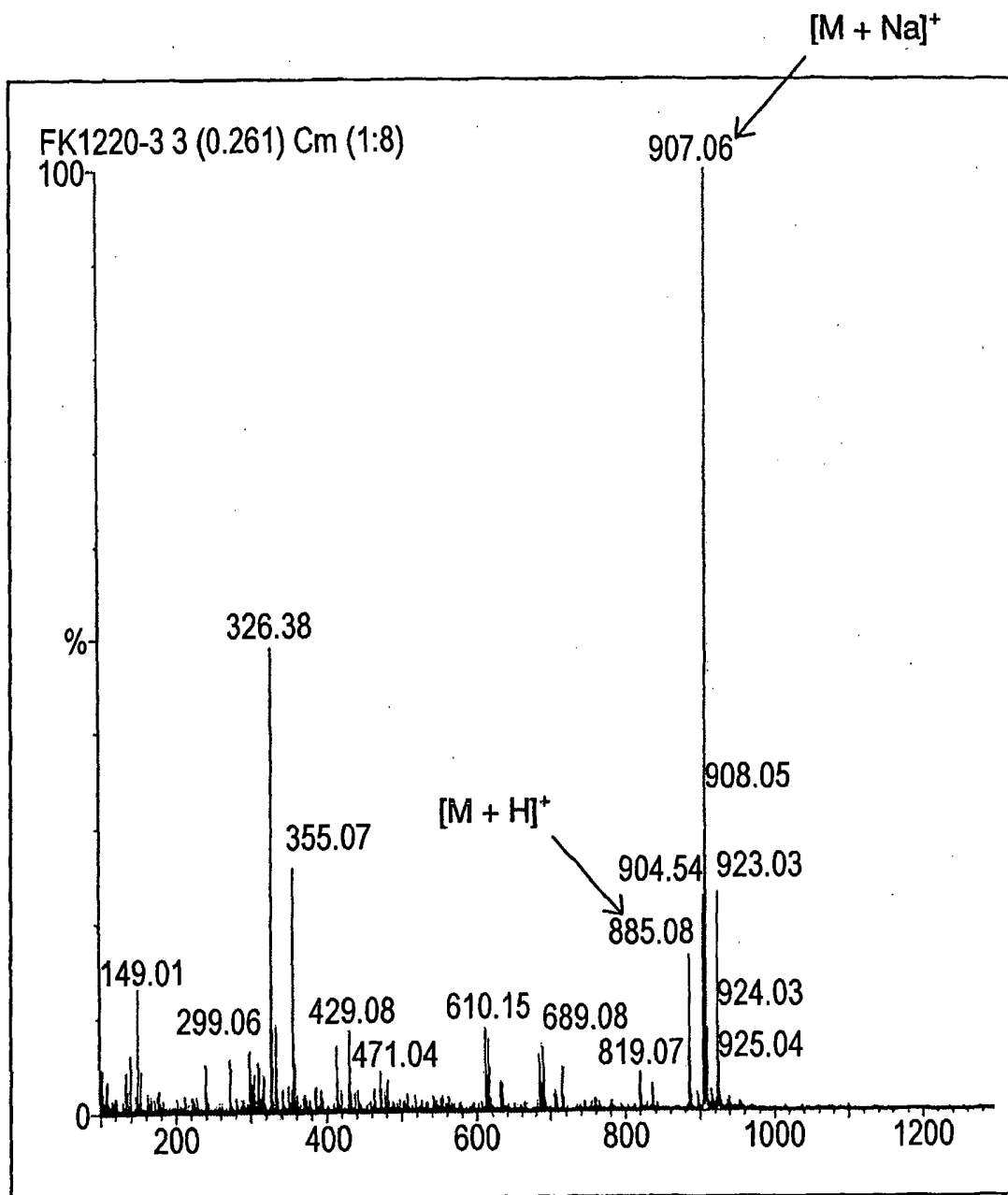
[化2]



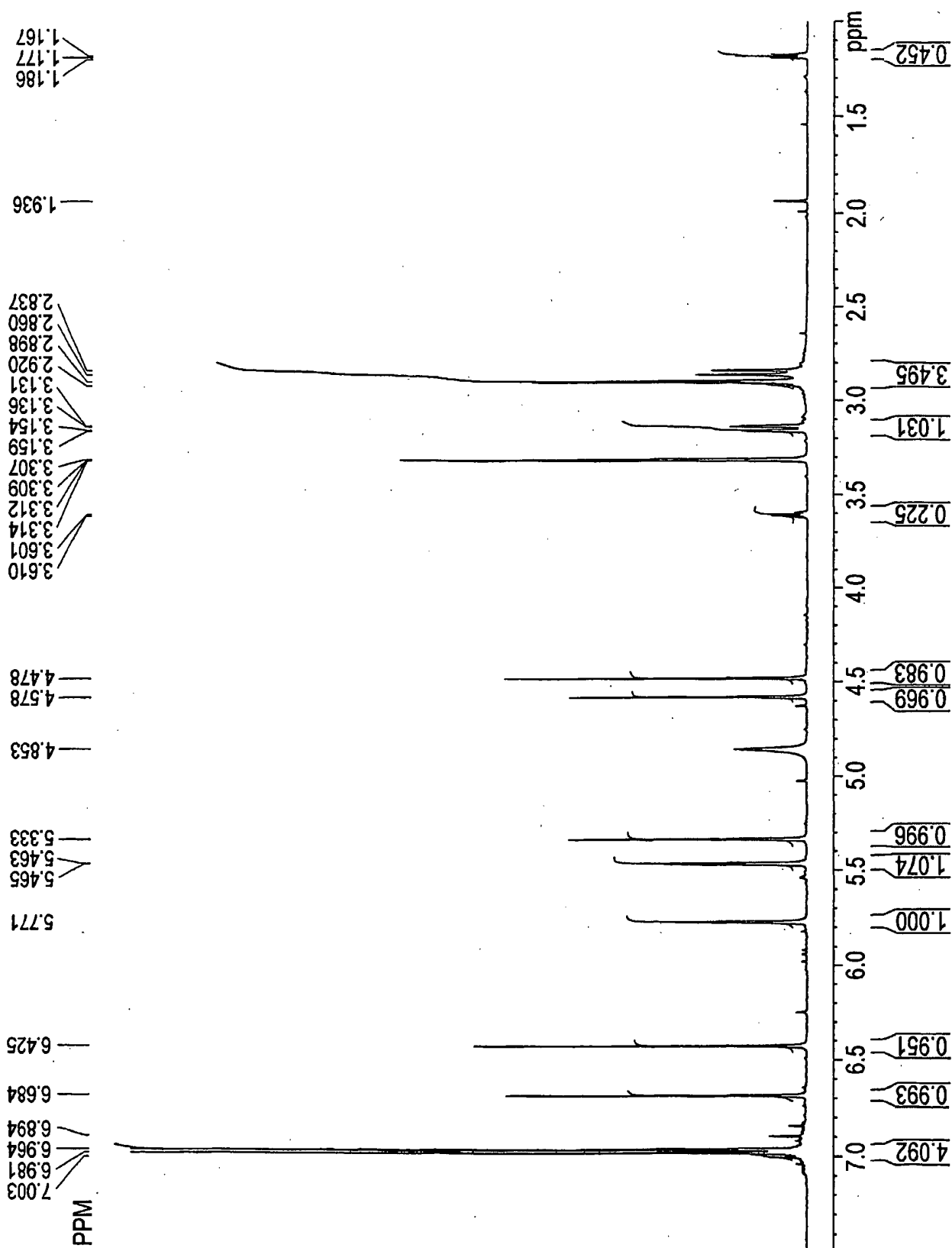
で表されるウーロンテアニン-3'-O-ガレートを製造する方法。

- [8] ポリフェノールオキシダーゼが、茶葉由来のものである、請求項7の製造方法。
- [9] 酸化重合反応を、pH 4~7, 20~40°Cの温度で、過酸化水素を酸化剤として行う、請求項7または8記載の方法。
- [10] 請求項1のウーロンテアニン-3'-O-ガレートを、1食当たりの摂取量が0.1mg~1000mgとなるよう添加した請求項3または4の飲食料。

図 1

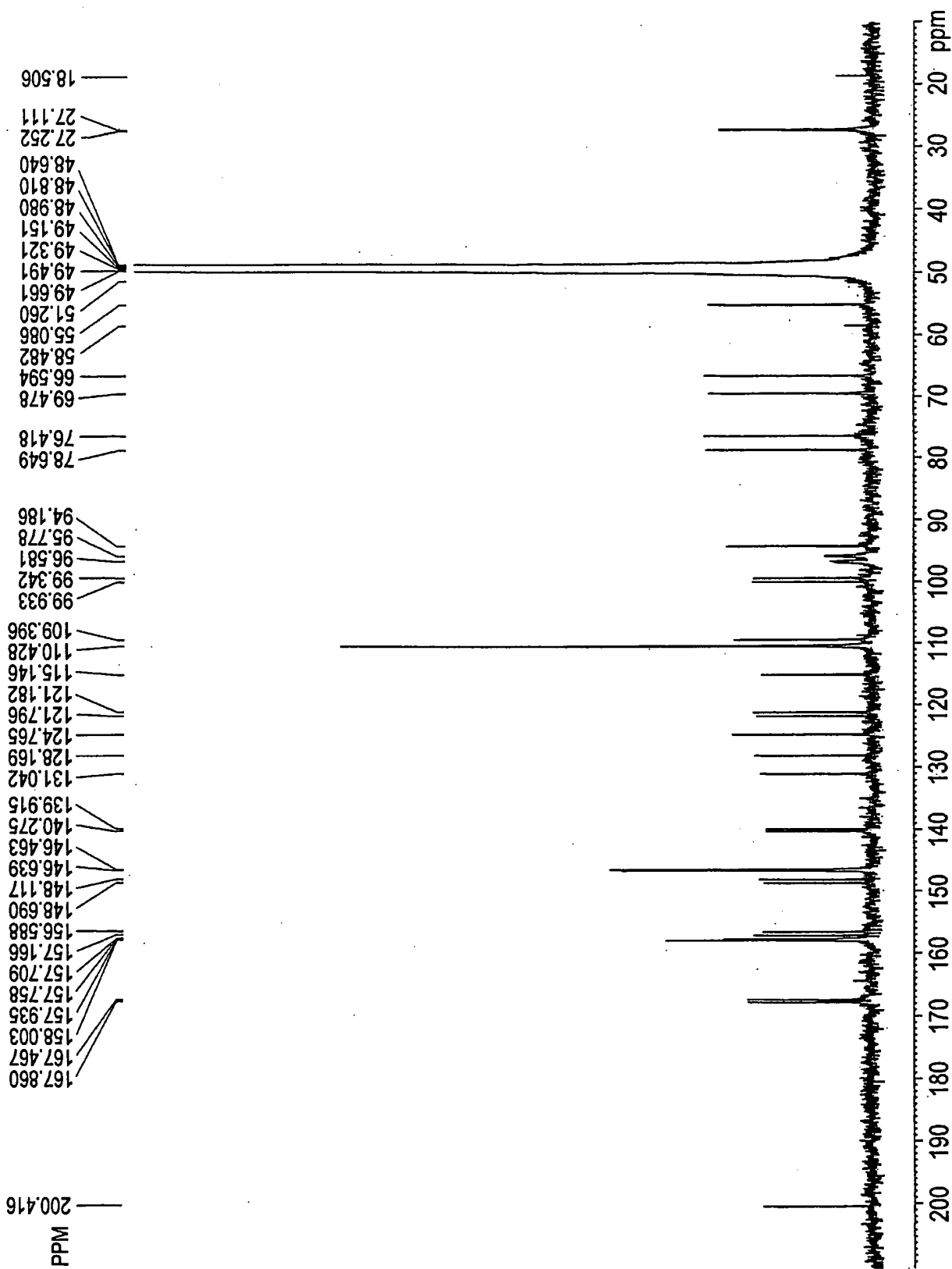


2



☒ 3

3 / 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D407/14, A23F3/00, A23L1/30, 2/00, A61K31/353, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00		
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) Int.Cl. ⁷ C07D407/14, A23F3/00, A23L1/30, 2/00, A61K31/353, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2000-226329 A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 15 August, 2000 (15.08.00), Claim 2; Par. No. [0025] (Family: none)	1,5 3,4,7-10 2,6
X Y A	Fumio H., Gen-ichiro N., and Itsuo N., "Tannins and related compounds. LXIX. Isolation and structure elucidation of B.B'-linked bisflavanoids, theasinensins D-G and oolongtheanin from oolong tea.(2), Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1988, Vol.36, No.5, pages 1676 to 1684; chemical compound 7 on page 7943; "Oxidation-condensation of the compound 9" on page 1684	1,5 3,4,7-10 2,6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:	"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	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"&" document member of the same patent family	
"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		
Date of the actual completion of the international search 31 August, 2005 (31.08.05)	Date of mailing of the international search report 20 September, 2005 (20.09.05)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011258

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	Takashi T., Sayaka W., Yosuke M. et al., Production of theasinensins A and D, epigallocatechin gallate dimers of black tea, by oxidation-reduction dismutation of dehydrotheasinensin A, Tetrahedron, 2003, Vol.59, No.40, pages 7939 to 7947; chemical compound 8c on page 1677; "Introduction",	1,5 3,4,7-10 2,6
Y	Fumio H., Gen-ichiro N. and Itsuo N., Tannins and related compounds. CXIV. Structures of novel fermentation products, theogallinin, theaflavinon and desgalloyl theaflavinon from black tea, and changes of tea leaf polyphenols during fermentation, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1992, Vol.40, No.6, pages 1383 to 1389; "Changes of polyphenols during fermentation" on pages 1385 to 1388	7-9
Y	Shengmim S., Shiyong T., Xiaofeng M. et al., Theadibenzotropolone A, a new type pigment from enzymatic oxidation of (-)-epicatechin and (-)-epigallocatechin gallate and characterized from black tea using LC/MS/MS, Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, No.40, pages 7129 to 7133; page 7129, right column to page 7130 to left column	7-9
Y	Shengmin S., Shiyong T., Ruth E.S. et al., New dibenzotropolone derivatives characterized from black tea using LC/MS/MS, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 01 June, 2004 (01.06.04), Vol.12, No.11, pages 3009 to 3017; page 3016, 3.2.1	7-9

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl.⁷ C07D407/14, A23F3/00, A23L1/30, 2/00, A61K31/353, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00</p>		
<p>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.⁷ C07D407/14, A23F3/00, A23L1/30, 2/00, A61K31/353, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 43/00</p>		
<p>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</p>		
<p>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) CPlus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
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 2000-226329 A (明治乳業株式会社) 2000.08.15	1, 5
Y	特許請求の範囲 2、[0025]など	3, 4, 7-10
A	(ファミリーなし)	2, 6
X	Fumio H, Gen-ichiro N, and Itsuo N.	1, 5
Y	Tannins and related compounds. LXIX. Isolation and structure elucidation	3, 4, 7-10
A	of B.B'-linked bisflavanoids, theasinensins D-G and oolongtheanin from oolong tea. (2), Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1988, Vol.36, number 5,	2, 6
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 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</p>		
国際調査を完了した日 31. 08. 2005	国際調査報告の発送日 20. 9. 2005	
国際調査機関の名称及びびあて先 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) 高岡 裕美 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4C 3337

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
	page 1676-1684 第7943頁化合物7、第1684頁「化合物9の酸化縮合」など	
X	Takashi T, Sayaka W, Yosuke M, et.al.	1, 5
Y	Production of theasinensins A and D, epigallocatechin gallate dimers of	3, 4, 7-10
A	black tea, by oxidation-reduction dismutation of dehydrotheasinensin A, Tetrahedron, 2003, Vol. 59, number 40, page 7939-7947. 第1677頁化合物8c、イントロダクションなど	2, 6
Y	Fumio H, Gen-ichiro N and Itsuo N. Tannins and related compounds. CXIV. Structures of novel fermentation products, theogallinin, theaflavin and desgalloyl theaflavin from black tea, and changes of tea leaf polyphenols during fermentation, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1992, Vol.40, number 6, page 1383-1389. 第1385頁～第1388頁「発酵時のポリフェノールの変化」など	7-9
Y	Shengmin S, Shiyong T, Xiaofeng M, et.al. Theadibenzotropolone A, a new type pigment from enzymatic oxidation of (-)-epicatechin and (-)-epigallocatechin gallate and characterized from black tea using LC/MS/MS, Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, number 40, page 7129-7133. 第7129頁右欄～第7130頁左欄など	7-9
Y	Shengmin S, Shiyong T, Ruth E S, et.al. New dibenzotropolone derivatives characterized from black tea using LC/MS/MS, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004.06.01, Vol.12, number 11, page 3009-3017. 第3016頁3. 2. 1など	7-9