

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 6 月 22 日 (22.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/064761 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 36/73 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 36/60 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/022769
- (22) 国際出願日: 2005 年 12 月 12 日 (12.12.2005)
- (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 2004-365799
2004 年 12 月 17 日 (17.12.2004) JP
特願 2004-365800
2004 年 12 月 17 日 (17.12.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アサヒビール株式会社 (ASAHI BREWERIES, LTD.) [JP/JP];
〒1048323 東京都中央区京橋 3-7-1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 赤染 陽子 (AKA-ZOME, Yoko) [JP/JP]; 〒3020106 茨城県守谷市緑 1-1-2 1 アサヒビール株式会社 未来技術研究所内 Ibaraki (JP). 神田 智正 (KANDA, Tomomasa) [JP/JP]; 〒3020106 茨城県守谷市緑 1-1-2 1 アサヒビール株式会社 未来技術研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 岸田 正行, 外 (KISHIDA, Masayuki et al.);
〒1000005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 2 号 丸の内八重洲ビル 4 2 4 号 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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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, 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, LV, 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。

(54) Title: ADIPONECTIN REGULATOR AND FOODS, DRINKS, FOOD ADITIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: アディポネクチン調節剤、それを含有する飲食品、食品添加物及び医薬

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide an adiponectin preparation having an effect of regulating adiponectin which is capable of regulating adiponectin, originates in a natural substance and, therefore, has a high safety. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] An adiponectin regulator characterized by containing a hop bract extract or an apple extract.

(57) 要約: 【課題】 アディポネクチンを調節する作用があり、天然物由来で安全性が高く、アディポネクチン調節作用を有するアディポネクチン調製剤を提供する。 【解決手段】 ホップ苞抽出物またはリンゴ抽出物を有効成分として含有してなることを特徴とするアディポネクチン調節剤。

明 細 書

アディポネクチン調節剤、それを含有する飲食品、食品添加物及び医薬技術分野

- [0001] 発明は、ホップ苞抽出物またはリンゴ抽出物より得られるアディポネクチン調節剤、それを含有する飲食品、食品添加物及び医薬に関する。

背景技術

- [0002] 日本人の糖尿病・肥満患者は、糖尿病患者だけで推定700万人でその数はなお増加の一途をたどっている。糖尿病の大部分を占める一般のII型糖尿病及び肥満は、複数の原因遺伝子が組合わさり、更に生活習慣などの環境因子が重なって発症する多因子病である。糖尿病・肥満増加の最大の原因は食生活の欧米化、特に高脂肪食と身体活動の減少など生活習慣に起因したインスリン抵抗性の増大と考えられる。
- [0003] また、現在、動脈硬化性疾患は日本人の死因統計で癌と並んで大きな位置を占め、またその多くは働き盛りに突然発症して、社会的にも家庭的にも極めて大きな損失を与えることから、その効果的な予防及び治療対策の確立は必須の課題である(非特許文献1)。
- [0004] アディポネクチン(adiponectin)は脂肪細胞に特異的に高発現する分泌蛋白質として発見されたが、その後の研究で単球の血管内皮細胞への接着や、平滑筋細胞の増殖を抑制するなど、抗動脈硬化的な作用を持つことが明らかとなった。
- [0005] 糖尿病との関係については、動物モデルにおいて、II型糖尿病サルにおいて、インスリン抵抗性の進行に伴いアディポネクチンが低値になること、グルコースクランプにおける糖取り込み指標(M値)に相関して、血中アディポネクチンが上昇することが示されている(非特許文献2)。さらに、II型糖尿病マウス(db/dbマウス、KKA^yマウス)への生理的濃度のアディポネクチン投与により、インスリン抵抗性が改善すること、脂肪欠損マウスでのインスリン抵抗性をアディポネクチン投与が改善することも示され、アディポネクチンの発現低下又は欠乏は、肥満インスリン抵抗性の原因であり、ひいては肥満及び2型糖尿病の原因であることが判明している。(非特許文献3)。
- [0006] また、冠動脈疾患患者や肥満患者では健常人に比べてアディポネクチンの血中濃

度が低値を示すことが報告されている。

[0007] このように、脂肪組織特異的なタンパク質であるアディポネクチンは、血管平滑筋の増殖、遊走抑制作用、抗動脈硬化作用、単球やマクロファージの活性化抑制作用、抗炎症作用などが知られていたが、さらに、最近の研究により、肝線維化抑制、正常肝細胞増殖促進効果のあることも確かめられている。

[0008] したがって、このような生活習慣病の根本的予防法や治療法を確立することが急務となっている。

非特許文献1:動脈硬化性疾患診療ガイドライン、日本動脈硬化学会編、2002

非特許文献2:DIABETES Vol.50:1126・1133(2001)

非特許文献3:Nature Medecine Vol. 7: 941-946 (2001)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 薬物治療の普及は安易に薬剤に依存し、ライフスタイルの改善が十分おこなわれない恐れもある。しかしながら、現状では、天然物由来であって、生活習慣病に対する幅広い機能性を有し、かつ、副作用の可能性が極めて小さいという点において、十分満足できるものは見出されておらず、これらの性質を満足するアディポネクチン調節剤が切望されている。

[0010] 本発明が解決しようとする課題は、アディポネクチンを調節する効果があり、天然物質由来で安全性が高く、アディポネクチン調節作用を有するアディポネクチン調節剤、飲食品、食品添加物または医薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、本発明者らはホップ苞抽出物またはリンゴ抽出物が、アディポネクチン調節作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち、本発明は以下の内容を要旨とするものである。

(1)ホップ苞抽出物またはリンゴ抽出物を有効成分として含有してなることを特徴とするアディポネクチン調節剤。

(2)前記ホップ苞抽出物がホップ苞由来ポリフェノールであることを特徴とする(1)に

記載のアディポネクチン調節剤。

(3) 前記リンゴ抽出物がリンゴ由来ポリフェノールであることを特徴とする(1)に記載のアディポネクチン調節剤。

(4) ホップ苞抽出物であり、かつ分画分子量1,000以上の限外ろ過膜により処理した際に膜を透過しない物質を有効成分として含有することを特徴とするアディポネクチン調節剤。

(5) ホップ苞に含有されるポリフェノール様物質であり、かつ分画分子量が1,000以上の限外ろ過膜により処理した際に膜を透過しない物質であるアディポネクチン調節剤。

(6) (1)ないし(5)のいずれかに記載のアディポネクチン調節剤を含有する飲食品。

(7) (1)ないし(5)のいずれかに記載のアディポネクチン調節剤を含有する食品添加物。

(8) (1)ないし(5)のいずれかに記載のアディポネクチン調節剤を含有する医薬。

発明の効果

[0013] 本発明のホップ苞抽出物またはリンゴ抽出物を有効成分とするアディポネクチン調節剤は、副作用が極めて少なくアディポネクチンを調節することができる。

[0014] また、上記のアディポネクチン調節剤を有効成分として含有する飲食品、食品添加物及び医薬は、副作用が極めて少なくアディポネクチンを調節することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0015] アディポネクチンの発現低下又は欠乏は、肥満インスリン抵抗性の原因であり、ひいては肥満及びII型糖尿病の原因であることが判明している。さらに、冠動脈疾患患者や肥満患者では健常人に比べてアディポネクチンの血中濃度が低値を示すことが報告されている。よって、本発明におけるアディポネクチン調節剤とは、アディポネクチンの血中濃度を正常に調節するものを指す。

[0016] 本発明におけるホップ苞由来ポリフェノールは、ホップ苞抽出物中に由来ポリフェノールを有効成分として含まれているものである。本発明におけるアディポネクチン調節剤は、ホップ苞抽出物あるいはホップ苞由来ポリフェノールのいずれでもよいが、好ましくはホップ苞由来ポリフェノールである。精製度の高いホップ苞由来ポリフェノール

ールは、飲食品等に添加する場合、おりや濁りを発生しにくく、また、飲食品等自身に与える風味の影響も抑えることができるといった加工上の応用性が高い。

- [0017] 本発明で使用するホップ苞由来ポリフェノールを含有するホップ苞抽出物は、ホップ毬果よりルプリン部分を除いて得られるものであり、一般に、ホップ毬果を粉碎後、篩い分けによってルプリン部分を除くことによってホップ苞を得る。しかし、最近のビール醸造において、ホップ苞を篩い分けして除去する手間を省くために、ビール醸造に有用でないホップ苞を取り除かずにホップ毬果をそのままペレット状に成形し、ホップペレットとして、ビール醸造に利用する傾向にある。したがって、本発明の原料としては、ホップ苞を含むものであれば特に限定せず、ホップ苞を含むホップ毬果やホップペレットを原料としてもなんら問題ない。
- [0018] ホップ苞抽出物の抽出方法としては、特に限定されるものではないが、例えば原料であるホップ苞またはホップ苞を含むホップ毬果やホップペレットなどを、4～95℃、好ましくは30～60℃で0～50%、好ましくは10～40%のエタノールと混和し、抽出する。原料と抽出溶媒の割合は、1:20～100(重量比)、好ましくは1:30～90(重量比)であり、攪拌下、20～60分、好ましくは30～50分で行う。5～75℃、好ましくは15～25℃で珪藻土(商品名「シリカ300S」、中央シリカ社製)濾過によりさらに清澄化を行う。ホップ苞抽出物は中性脂肪代謝制御作用を有するため、中性脂肪低減代謝制御剤として有用である。
- [0019] ホップ苞抽出物又はホップ苞由来ポリフェノールはアディポネクチン調節作用を有するため、アディポネクチン調節剤として有用である。
- [0020] ホップ苞抽出物からホップ苞由来ポリフェノールを得るには、例えば、ホップ苞抽出物をポリフェノール様物質を吸着する吸着樹脂で吸着処理して、ホップ苞抽出液からホップ苞由来ポリフェノール様物質を分離精製すればよい。吸着処理方法は特に限定されないが、例えばホップ苞抽出液を0～40℃、好ましくは15～25℃で吸着樹脂に吸着させればよい。
- [0021] 吸着樹脂は、ポリフェノール様物質を吸着するものであれば特に限定されないが、例えば親水性ビニルポリマー樹脂(東ソー社製「トヨパールHW40」)、スチレンージビニルベンゼン樹脂(三菱化学社製「セパビーズSP-825」)、ゲル型合成樹脂(三菱

化学社製「ダイヤイオンHP-20」)を挙げることができる。これらの吸着樹脂を充填した吸着カラムにホップ苞抽出物を通液し、ポリフェノール様物質を吸着させる。続いて純水を通液し、カラム中の非吸着物質(糖類、有機酸類等)を除去した後、10～90%、好ましくは30～80%のエタノールでポリフェノール様物質を溶出させればよい。

[0022] ホップ苞抽出物またはホップ苞由来ポリフェノール様物質のうち、分画分子量1,000以上の限外ろ過膜で処理した際に膜を透過しない物質がアディポネクチンを調節する点で好ましい。

[0023] 次に、限外ろ過膜を用いる方法について述べる。上記の抽出工程または吸着工程で得られたホップ苞抽出物またはホップ苞由来ポリフェノール様物質を含む処理液を、分画分子量が1,000以上、好ましくは10,000～50,000の限外ろ過膜で処理する。その際必要があれば、ホップ苞由来ポリフェノール様物質を含む処理液を減圧濃縮し、エタノール濃度を下げてもよい。また処理は、抽出溶媒の有機溶媒濃度や抽出溶媒とホップまたはホップ苞の割合にもよるが、およそ上残り液の量が処理開始時の1/10～1/100、好ましくは1/20～1/100になるまで行う。その際の圧力は9.8kPa～981kPa、好ましくは98kPa～686kPaである。このまま液体状態で利用することも可能であるが、下記記述のとおり、乾燥させることもできる。得られた画分からエタノールを25～100℃、好ましくは35～90℃で減圧濃縮し、濃縮液をそのまま或いはデキストリン等の粉末助剤を添加し、噴霧乾燥又は凍結乾燥を行い、抽出粉末品を得る。

[0024] なお、ホップ苞由来ポリフェノール様物質であって、分画分子量1,000以上の限外ろ過膜により処理した際に膜を通過しない物質を得る方法は、上記方法に限定されるものではなく、ホップ苞由来抽出物を分画分子量1,000以上の限外ろ過膜で処理した後、限外ろ過膜を透過しない処理液を、ゲル状高分子で吸着処理をしてもよい。

[0025] 本発明におけるリンゴ由来ポリフェノールは、リンゴ抽出物中に由来ポリフェノールを有効成分として含まれているものである。本発明におけるアディポネクチン調節剤は、リンゴ抽出物あるいはリンゴ由来ポリフェノールのいずれでもよいが、好ましくはリンゴ由来ポリフェノールである。精製度の高いリンゴ由来ポリフェノールは、飲食品等

に添加する場合、おりや濁りを発生しにくく、また、飲食品等自身に与える風味の影響も抑えることができるといった加工上の応用性が高い。

- [0026] 本発明で使用するリンゴ由来ポリフェノールを含有するリンゴ抽出物は、バラ科リンゴ属植物の果実、例えば、フジ、陸奥、津軽、スターキング・デリシャス等の栽培品種及び原種リンゴ等より公知抽出手段により抽出して得られる。
- [0027] 果実としては成熟果実、未熟果実ともに用いることができるが、より多くのポリフェノール化合物を含有すること、及び広範な生理作用を有する各種活性成分を多量に含むことから、未熟果実が特に好ましい。
- [0028] 本発明のリンゴ抽出物中に含有されるリンゴ由来ポリフェノールは、リンゴ果実、若しくは未熟果実の搾汁果汁、抽出液より精製されたポリフェノール画分からなるものであるが、当該ポリフェノール画分の精製は、搾汁果汁、抽出液を吸着剤で処理することにより行なわれ、吸着剤に吸着する画分(以下、吸着画分という)にポリフェノールは含有されている。吸着剤としては、ポリフェノールを吸着するものであれば特に限定されないが、例えば親水性ビニルポリマー樹脂(東ソー社製「トヨパールHW40」)、スチレンージビニルベンゼン樹脂(三菱化学社製「セパビーズSP-850」)、ゲル型合成樹脂(三菱化学社製「ダイヤイオンHP-20」)を挙げることができる。
- [0029] 前記吸着剤に吸着した吸着画分を、例えば含水エタノール等のアルコール溶媒で溶出させることにより、ポリフェノール画分が精製される。当該ポリフェノール画分は、次いで濃縮処理することにより液体製剤を得ることができ、さらに、当該液体製剤を噴霧乾燥もしくは凍結乾燥処理することにより粉末製剤を得ることもできる。
- [0030] リンゴ由来ポリフェノールの原料となるリンゴ抽出物の抽出方法としては、例えば洗浄した原料をpH3.2～4.6、好ましくはpH3.5～4.3で破碎し、得られた果汁にペクチナーゼを5～75℃、好ましくは30～60℃で10～100ppm、好ましくは20～30ppmで清澄化を行い、遠心分離後、5～75℃、好ましくは15～25℃で珪藻土(商品名「シリカ300S」、中央シリカ社製)濾過によりさらに清澄化を行い、清澄果汁を得る。或いはヘキサン、クロロホルム等の有機溶媒による分配及び濾過を行い、清澄抽出液としてリンゴ抽出物が得られる。
- [0031] リンゴ抽出物よりリンゴ由来ポリフェノールを得るには、次いで清澄抽出液を0～40

℃、好ましくは15～25℃、pH1.5～4.2、好ましくはpH3.0～4.0で前記吸着剤を充填した吸着カラム(商品名「セパビーズSP-850」、三菱化学社製)に通液し、ポリフェノール類を吸着させる。続いて純水を通液し、カラム中の非吸着物質(糖類、有機酸類等)を除去した後、10～90%、好ましくは30～80%のエタノールで吸着画分を溶出する。得られた吸着画分からエタノールを25～100℃、好ましくは35～90℃で減圧留去濃縮し、濃縮液をそのまま液体のリンゴ由来ポリフェノールとしてもよい。或いはデキストリン等の粉末助剤を添加し、噴霧乾燥又は凍結乾燥を行い、リンゴ由来ポリフェノールの抽出粉末品としてもよい。

[0032] 本発明のアディポネクチン調節剤により、アディポネクチンを調節する効果を得るための成人1日あたりの投与量は、ホップ苞抽出物あるいはホップ苞ポリフェノールとして、100～2500 mgであるが、好ましくは150～1500 mg、更に好ましくは150～1000 mg、特に150～750 mgであるのが好ましい。

[0033] 本発明のアディポネクチン調節剤を利用する場合、ポリフェノール類の吸収の点から、1日あたりのホップ苞抽出物量またはホップ苞由来ポリフェノール量を少ない回数で摂取する方がポリフェノール類の血中濃度が高くなり、ポリフェノール類の作用を発現しやすい。

[0034] 本発明のアディポネクチン調節剤により、アディポネクチンを調節する効果を得るための成人1日あたりの投与量は、リンゴ抽出物あるいはリンゴポリフェノールとして、100～2500 mgであるが、好ましくは150～1500 mg、更に好ましくは150～1000 mg、特に150～750 mgであるのが好ましい。

[0035] 本発明のアディポネクチン調節剤を利用する場合、ポリフェノール類の吸収の点から、1日あたりのリンゴ抽出物量またはリンゴ由来ポリフェノール量を少ない回数で摂取する方がポリフェノール類の血中濃度が高くなり、ポリフェノール類の作用を発現しやすい。

[0036] 本発明のアディポネクチン調節剤は、飲料を含む、広く食品一般に食品添加物として添加して用いることができ、例えばスープ類、飲料(ジュース、ミネラルウォーター、コーヒー、茶、ノンアルコールビール等)、菓子類(ガム、キャンディー、チョコレート、

スナック、ゼリー等)、麺類(そば、うどん、ラーメン等)、アルコール飲料(ビール、発泡酒、カクテル、チューハイ、焼酎、日本酒、ウィスキー、ブランデー、ワイン等)に好適に用いられる。

[0037] 本発明のアディポネクチン調節剤を含む医薬品の剤形は特に限定されないが、例えば錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤等の固形製剤、水剤、懸濁剤、シロップ剤、乳剤等の液剤等の経口投与剤が挙げられる。この経口投与剤は、形態に応じて当分野において通常用いられる賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、アルコール類、水、水溶性高分子、甘味料、矯味剤、酸味料、薬剤用担体等を添加して通常使用されている方法によって製造することができる。

[0038] 実施例

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

[0039] (製造例1)ゲル型合成樹脂によるホップ毬花からの調製

ホップ毬花20gを乳鉢で粉碎し、2Lの水で攪拌下、90℃、40分間抽出した。ろ過後、放冷し、抽出液を親水性ビニルポリマー樹脂(東ソー社製トヨパールHW40)80mLを充填したカラムに2時間かけて通液し(SV=12.5)、ついで400mLの5%エタノール水溶液で洗浄した。さらに同カラムに80%エタノール水溶液400mLを通液し、同溶出液を回収し、凍結乾燥して無臭のかすかに苦味を呈した淡黄色の粉末0.8gを得た。ホップ毬花からの収率は4%であった。

[0040] (製造例2)ゲル型合成樹脂によるホップ苞からの調製

ホップ苞20gを600mLの50%エタノール水溶液で攪拌下、80℃、40分間抽出した。ろ過後、容積が300mLになるまで減圧濃縮し、その濃縮液をスチレン-ジビニルベンゼン樹脂(三菱化学社製セパビーズSP-825)80mLを充填したカラムに1時間かけて通液し(SV=3.75)、ついで400mLの水で洗浄した。さらに同カラムに80%エタノール水溶液400mLを通液し、同溶出液を回収し、凍結乾燥して無臭のかすかに苦味を呈した淡黄色の粉末1.6gを得た。ホップ苞からの収率は8%であった。抽出粉末品を高速液体クロマトグラフィーで検定したところ、プロアントシアニジンが約40%含まれることが確認された。

[0041] (製造例3) 限外ろ過膜によるホップ毬花からの調製

ホップ毬花20gを乳鉢で粉碎し、2Lの水で攪拌下、95℃、40分間抽出した。ろ過後、放冷し、抽出液を分画分子量が50,000の限外ろ過膜(アミコン社製XM50)により、98kPa、室温下、20mLになるまで処理した。得られた上残り液を減圧乾固し、無臭のかすかに苦味を呈した淡黄色の粉末0.2gを得た。ホップ毬花からの収率は1%であった。

[0042] (製造例4) 限外ろ過膜によるホップ苞からの調製

ホップ苞20gを600mLの50%エタノール水溶液で攪拌下、80℃、40分間抽出した。ろ過後、抽出液を分画分子量が10,000の限外ろ過膜(アミコン社製YM10)により、294kPa、室温下、60mLになるまで処理した。得られた上残り液を凍結乾燥して無臭のかすかに苦味を呈した淡黄色の粉末0.8gを得た。ホップ苞からの収率は4%であった。

[0043] (製造例5) ゲル型合成樹脂によるホップ苞からの調製品のさらなる精製)

製造例2(ゲル型合成樹脂によるホップ苞からの調製)で得たゲル型合成樹脂によるホップ苞からの調製品0.8gを、500mLの10%エタノール水溶液に溶解し、分画分子量が10,000の限外ろ過膜(アミコン社製YM10)により、98kPa、室温下、20mLになるまで処理した。得られた上残り液を凍結乾燥して無臭のかすかに苦味を呈した淡黄色の粉末0.4gを得た。

[0044] (比較例1) 錠剤

ラクトース140gとコーンスターチ17gとを混合し、この混合物をあらかじめコーンスターチ70gから調整したペーストとともに顆粒化した。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム1gを加えてよく混合し、この混合物を打錠機にて打錠して錠剤1000個を製造した。

[0045] (実施例1) 錠剤

製造例1で得られたホップ苞ポリフェノール150gとラクトース90gとコーンスターチ17gを混合し、この混合物をあらかじめコーンスターチ70gから調整したペーストとともに顆粒化した。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム1gを加えてよく混合し、この混合物を打錠機にて打錠して錠剤1000個を製造した。

[0046] (試験例1) ホップ苞ポリフェノールの脂肪蓄積抑制作用 (ヒト)

次に、臨床試験により、ホップ苞ポリフェノールの脂肪蓄積抑制作用を検討した。

[方法]

1) 対象

有償ボランティアで、本試験への参加を自発的に志願した20歳以上の男女の中から、試験開始4週間前に実施した予備試験において、肥満指数が $22 < \text{BMI} \leq 30$ を示す50名を選択した。ただし、脂質代謝に影響を及ぼす可能性のある医薬品や健康食品を服用している者、食品アレルギーの既往歴のある者、本試験開始1ヶ月以内に200

ml、または、3ヶ月以内に400 mlを越えるような採血(献血など)をした者、試験責任医師が試験参加に不適であると判断した者は対象から除外した。この50名を、試験に直接参加しない医師が、予備試験の検査結果(血液、理学的検査)および摂取前に行ったCT検査結果をもとに、年齢、体重、身長、肥満指数、血圧、中性脂肪、全脂肪面積(TFA)、内臓脂肪面積(VFA)、および皮下脂肪面積(SFA)ウェスト/ヒップ等の背景がそうように2群に分けた。なお、本試験は、ヘルシンキ宣言の主旨に従い、被験者に対しては研究内容、方法などについて十分な説明を行ない、文書による同意を得て実施した。

[0047] 2) 試験食

本試験食は、実施例1で製造されたホップ苞ポリフェノールを含有した錠剤(150mg/1錠)および比較例1で製造されたポリフェノールが配合されていない対照食(プラセボ錠剤)とした。また、試験実施前に、試験責任医師が、風味、香りなどの官能面やパッケージなどにより、被験飲料とプラセボ錠剤間で区別がつかないことを確認した。

[0048] 3) 摂取方法とスケジュール

試験は、無作為割付による2重盲検法を採用した並行2群間比較試験とした。試験期間は、前観察期間4週間、摂取期間12週間、摂取終了後の観察期間4週間の計20週間を設定した。被験者は、2つのグループに分け、次の方法で試験錠剤を摂取させた。

[0049] A群: ホップ苞ポリフェノール含有被験錠剤(150 mg/1錠)を夕食前に各4錠摂取(計

4錠/日)、以下 ホップ苞ポリフェノール被験錠剤摂取群

B群:プラセボ錠剤(150 mg/1錠)を夕食前に各4錠摂取 (計4錠/日)、以下 プラセボ錠剤摂取群 なお、被験者には、試験錠剤を毎日摂取することを除いて、それまでの食生活、喫煙および運動などの日常生活を変えないように指導した。

[0050] 4) 血液検査

全ての被験者に、摂取開始日、摂取12週間後(摂取終了)において、アディポネクチン、Na、Ca、Cl、K、GPT (ALT)、LDH、総ビリルビン、UIBC、Fe、 γ -GTP、総蛋白質、尿素窒素、血球成分(白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数)の測定項目を実施した。すべての検査に際しては、食事や運動などの外因的影響を避けるため、12時間以上の絶食を行い、来院後10分以上の安静状態を維持した後、座位にて採血を実施した。

[結果]

結果を表1に示した。アディポネクチンについては、プラセボカプセル摂取群において、摂取12週間後に有意な低下が認められた ($p < 0.001$)。群間比較において、プラセボカプセル摂取群とホップ苞ポリフェノール被験カプセル摂取群間 ($p < 0.05$)で有意な差が認められた。また、各種血液検査から異常は認められなかった。摂取期間中、問題となるような訴えは全く見られなかった。

[0051] [表1]

項目	試験食群	摂取開始日		摂取 12 週間後		
アディポネクチン ($\mu\text{g/ml}$)	ホップ苞ポリフェノール	6.67	$\pm$ 2.95	6.49	$\pm$ 2.93	
	プラセボ	7.10	$\pm$ 2.97	6.48	$\pm$ 2.46	***
Δ アディポネクチン ($\mu\text{g/ml}$)	ホップ苞ポリフェノール	0.00	$\pm$ 0.00	-0.17	$\pm$ 0.81	#
	プラセボ	0.00	$\pm$ 0.00	-0.84	$\pm$ 0.75	***

群間比較: # $p < 0.05$ (Bonferroniによる多重比較検定)

摂取開始日との比較: *** $p < 0.001$ (対応のあるt検定)

[0052] (製造例6)

青森県産リンゴ幼果300kgを破碎、圧搾し果汁210kgを得た。得られた果汁にペクチナーゼ30ppmで清澄化を行い、遠心分離後、珪藻土(シリカ300S、中央シリカ社製)濾過により清澄化を行い清澄果汁を得た。清澄果汁を吸着カラム(セパヒーズSP-850、三菱化学社製)に通液し、ポリフェノール類を吸着させた。続いて純水を

通液し、カラム中の非吸着物室(糖類、有機酸類など)を除去したのち、80%アルコールで溶出した。得られた画分からアルコールを減圧濃縮し、抽出粉末品約2kgを調製した。抽出粉末品を逆相計高速液体クロマトグラフィーを用いて検定したところ、クロロゲン酸類(約20%)、フロレチレン配糖体類(約5%)、フラボノール類(約15%)、プロアントシアニジン(約50%)及びその他褐変物質(約10%)からなることが確認できた。更に、このプロシアジニン類は、マトリックス支援レーザーイオン化—飛行時間型質量分析計(MALDI-TOF/MS、アプライドバイオシステム社製)による解析の結果、フラボノール類であるカテキンやエピカテキンから構成される2量体から15量体までのオリゴマーやポリマーであることが確認された。(M.Ohnishi-kameyama et al.Mass Spectrometry, 11, 31, -36, 1997)

[0053] (比較例2)錠剤

ラクトース140gとコーンスターチ17gとを混合し、この混合物をあらかじめコーンスターチ70gから調整したペーストとともに顆粒化した。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム1gを加えてよく混合し、この混合物を打錠機にて打錠して錠剤1000個を製造した。

[0054] (実施例2)錠剤

製造例6で得られたリンゴポリフェノール150gとラクトース90gとコーンスターチ17gを混合し、この混合物をあらかじめコーンスターチ70gから調整したペーストとともに顆粒化した。得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム1gを加えてよく混合し、この混合物を打錠機にて打錠して錠剤1000個を製造した。

[0055] (試験例2)リンゴポリフェノールの脂肪蓄積抑制作用(ヒト)

次に、臨床試験により、リンゴポリフェノールの脂肪蓄積抑制作用を検討した。

[方法]

1) 対象

有償ボランティアで、本試験への参加を自発的に志願した20歳以上の男女の中から、試験開始4週間前に実施した予備試験において、肥満指数が $22 < \text{BMI} \leq 30$ を示す50名を選択した。ただし、脂質代謝に影響を及ぼす可能性のある医薬品や健康食品を服用している者、食品アレルギーの既往歴のある者、本試験開始1ヶ月以内に2

00

ml、または、3ヶ月以内に400 mlを越えるような採血(献血など)をした者、試験責任医師が試験参加に不適であると判断した者は対象から除外した。この50名を、試験に直接参加しない医師が、予備試験の検査結果(血液、理学的検査)および摂取前に行ったCT検査結果をもとに、年齢、体重、身長、肥満指数、血圧、中性脂肪、全脂肪面積(TFA)、内臓脂肪面積(VFA)、および皮下脂肪面積(SFA)ウェスト/ヒップ等の背景がそうように2群に分けた。なお、本試験は、ヘルシンキ宣言の主旨に従い、被験者に対しては研究内容、方法などについて十分な説明を行ない、文書による同意を得て実施した。

[0056] 2) 試験食

本試験食は、実施例2で製造されたリンゴポリフェノールを含有した錠剤(150mg/1錠)および比較例2で製造されたポリフェノールが配合されていない対照食(プラセボ錠剤)とした。また、試験実施前に、試験責任医師が、風味、香りなどの官能面やパッケージなどにより、被験飲料とプラセボ錠剤間で区別がつかないことを確認した。

[0057] 3) 摂取方法とスケジュール

試験は、無作為割付による2重盲検法を採用した並行2群間比較試験とした。試験期間は、前観察期間4週間、摂取期間12週間、摂取終了後の観察期間4週間の計20週間を設定した。被験者は、2つのグループに分け、次の方法で試験錠剤を摂取させた。

[0058] A群:リンゴポリフェノール含有被験錠剤(150 mg/1錠)を夕食前に各4錠摂取(計4錠/日)、以下 リンゴポリフェノール被験錠剤摂取群

B群:プラセボ錠剤(150 mg/1錠)を夕食前に各4錠摂取(計4錠/日)、以下 プラセボ錠剤摂取群 なお、被験者には、試験錠剤を毎日摂取することを除いて、それまでの食生活、喫煙および運動などの日常生活を変えないように指導した。

[0059] 4) 血液検査

全ての被験者に、摂取開始日、摂取12週間後(摂取終了)において、アディポネクチン、Na、Ca、Cl、K、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、UIBC、Fe、 γ -GTP、総蛋白質、尿素窒素、血球成分(白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、

MCH、MCHC、血小板数)の測定項目を実施した。すべての検査に際しては、食事や運動などの外因的影響を避けるため、12時間以上の絶食を行い、来院後10分以上の安静状態を維持した後、座位にて採血を実施した。

[0060] (結果)

結果を表2に示した。アディポネクチンについては、プラセボカプセル摂取群において、摂取12週間後に有意な低下が認められた ($p < 0.001$)。群間比較において、プラセボカプセル摂取群とリンゴポリフェノール被験カプセル摂取群間 ($p < 0.01$)で有意な差が認められた。また、各種血液検査から異常は認められなかった。摂取期間中、問題となるような訴えは全く見られなかった。

[0061] [表2]

項目	試験食群	摂取開始日		摂取 12 週間後		
アディポネクチン ($\mu\text{g/ml}$)	リンゴポリフェノール	6.01	$\pm$ 2.35	6.05	$\pm$ 2.70	
	プラセボ	7.10	$\pm$ 2.97	6.48	$\pm$ 2.46	***
Δ アディポネクチン ($\mu\text{g/ml}$)	リンゴポリフェノール	0.00	$\pm$ 0.00	0.04	$\pm$ 0.87	##
	プラセボ	0.00	$\pm$ 0.00	-0.84	$\pm$ 0.75	***

群間比較：## $p < 0.01$ (Bonferroniによる多重比較検定)

摂取開始日との比較：*** $p < 0.001$ (対応のあるt検定)

産業上の利用可能性

[0062] ホップ苞抽出物またはりんご抽出物を有効成分とするアディポネクチン調節剤、副作用が極めて少なくアディポネクチンを調節することができるので、本発明は有用である。

[0063] また、上記のアディポネクチン調節剤を有効成分として含有する飲食品、食品添加物及び医薬は、副作用が極めて少なくアディポネクチンを調節することができるので、本発明は有用である。

請求の範囲

- [1] ホップ苞抽出物またはリンゴ抽出物を有効成分として含有してなることを特徴とするアディポネクチン調節剤。
- [2] 前記ホップ苞抽出物がホップ苞由来ポリフェノールであることを特徴とする請求項1に記載のアディポネクチン調節剤。
- [3] 前記リンゴ抽出物がリンゴ由来ポリフェノールであることを特徴とする請求項1に記載のアディポネクチン調節剤。
- [4] ホップ苞抽出物であり、分画分子量1,000以上の限外ろ過膜により処理した際に膜を透過しない物質であるアディポネクチン調節剤。
- [5] ホップ苞に含有されるポリフェノール様物質であり、かつ分画分子量が1,000以上の限外ろ過膜により処理した際に膜を透過しない物質であるアディポネクチン調節剤。
- [6] 請求項1ないし5のいずれか1項に記載のアディポネクチン調節剤を含有する飲食品。
- [7] 請求項1ないし5のいずれか1項に記載のアディポネクチン調節剤を含有する食品添加物。
- [8] 請求項1ないし5のいずれか1項に記載のアディポネクチン調節剤を含有する医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/73 (2006.01), **A61K36/60** (2006.01), **A61K31/353** (2006.01), **A23L1/30** (2006.01), **A61P3/04** (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61P9/10** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

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)

A23L1/30, A61K31/353, A61K36/73, A61K36/60, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CAlplus (STN), JMEDPlus (JOIS), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Makoto FUNAYAMA et al., "Koshiboshoku o Sesshu shita Rat ni Taisuru Shushu no Polyphenol Sozai Toyo ni yoru Himan Yokusei Oyobi Shishitsu Taisha Chosetsu Sayo", The Japanese Society of Nutrition and Food Science Sokai Koen Yoshishu, 01 April, 2004 (01.04.04), Vol.58th, page 192	1-3, 6-8
X	Emiko IKESHIMA et al., "Beer Nigami Seibun no Insulin Hiizonsei Tonyobyō Kaizen'yaku", Nippon Nogei Kagakukai Taikai Koen Yoshishu, 2003, Vol.2003, page 59, 2A16p18, lines 5 to 9	1, 6-8

☒ 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
20 February, 2006 (20.02.06)

Date of mailing of the international search report
28 February, 2006 (28.02.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022769

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Yoichi FUKAI et al., "Nosanbutsu no Seikatsu Shukanbyo Yobo Sayo ni Kansuru Kenkyu (Dai 1 Po) Momo, Ringo, Plum, Budo(Kyoho), Anzu Chushutsubutsu ni yoru To-Shibo Taisha no Kasseika to Insulin Kanjusei no Josho", Journal of the apanese Society for Food Science and Technology, 2000, Vol.47, No.2, pages 92 to 96, abstract, Table 2	1,6-8
X	Kyoichi NAGATA, "Ringo Mijuku Kajitsu Yurai Procyanidin-rui no Shishitsu Taisha Chosetsu Kino to Kosanka Kino", New Food Industry, 2003, Vol.45, No.3, pages 1 to 6	1,3,6-8
X	JP 2001-321166 A (Asahi Breweries, Ltd.), 20 November, 2001 (20.11.01), (Family: none)	1,2,4-8
X	JP 2003-34636 A (Kao Corp.), 07 February, 2003 (07.02.03), Par. No. [0011] (Family: none)	1,3,6-8
X	JP 10-330278 A (The Nikka Whisky Distilling Co., Ltd.), 15 December, 1998 (15.12.98), (Family: none)	1,3,6-8
A	JP 9-291039 A (Suntory Ltd.), 11 November, 1997 (11.11.97), & US 6294190 B1 & EP 815857 A1 & WO 97/23210 A1 & DE 69633502 D & ES 2230573 T & PT 815857 T	1-8
A	JP 2004-315379 A (Suntory Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04), & WO 2005/115425 A1	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022769

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The two invention groups, namely, the inventions as claimed in claims 1, 2 and 4 to 8 which relate to an adiponectin regulator containing a hop bract extract or hop-origin polyphenol and the inventions as claimed in claims 1, 3 and 6 to 8 which relate to an adiponectin regulator containing an apple extract or polyphenol thereof are characterized respectively by using components originating in two different plants, i.e., hop and apple. Such being the case, these invention groups cannot be considered as a group of inventions being so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. ~~A61K36/73~~ (2006.01), ~~A61K36/60~~ (2006.01), A61K31/353 (2006.01), A23L1/30 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)

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. A23L 1/30, A61K 31/353, A61K 36/73, A61K36/60, A61P 3/04, A61P 3/10, A61P 9/10, A61P 43/00

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	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006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)

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), Cplus (STN), JMEDPlus (JOIS), JSTPlus (JOIS)

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 請求の範囲の番号
X	船山誠 他, 高脂肪食を摂取したラットに対する種々のポリフェノール素材投与による肥満抑制および脂質代謝調節作用, 日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, 2004. 04. 01, Vol. 58th, p. 192	1-3, 6-8
X	池島恵美子他, ビール苦み成分のインスリン非依存性糖尿病改善薬, 日本農芸化学大会講演要旨集, 2003, Vol. 2003, p. 59, 2A16p18, 第5～9行	1, 6-8

☒ 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

20.02.2006

国際調査報告の発送日

28.02.2006

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)

鶴見 秀紀

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8415

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
X	深井洋一 他, 農産物の生活習慣病予防作用に関する研究 (第1報) モモ, リンゴ, プラム, ブドウ (巨峰), アンズ抽出物による糖・脂質代謝の活性化とインスリン感受性の上昇, 日本食品科学工学会誌, 2000, Vol. 47, No. 2, pp. 92-96, abstract, 表 2	1, 6-8
X	長田恭一, りんご未熟果実由来プロシアニジン類の脂質代謝調節機能と抗酸化機能, New Food Industry, 2003, Vol. 45, No. 3, pp. 1-6	1, 3, 6-8
X	JP 2001-321166 A(アサヒビール株式会社)2001. 11. 20(ファミリーなし)	1, 2, 4-8
X	JP 2003-34636 A(花王株式会社)2003. 02. 07, 【0011】 (ファミリーなし)	1, 3, 6-8
X	JP 10-330278 A(ニッカウキスキー株式会社)1998. 12. 15(ファミリーなし)	1, 3, 6-8
A	JP 9-291039 A(サントリー株式会社)1997. 11. 11&US 6294190 B1&EP 815857 A1&WO 97/23210 A1&DE 69633502 D&ES 2230573 T&PT 815857 T	1-8
A	JP 2004-315379 A(サントリー株式会社)2004. 11. 11&WO 2005/115425 A1	1-8

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲_____は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲_____は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲_____は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1、2、4～8に記載されたホップ苞抽出物やホップ由来ポリフェノールを含有するアディポネクチン調節剤に係る発明と、請求項1、3、6～8にリンゴ抽出物やそのポリフェノールを含有するアディポネクチン調節剤に係る二つの発明群は、それぞれホップとリンゴという異なる植物由来の成分を用いる点にその特徴を有するので、これらの発明群は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。