(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年7月5日(05.07.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/124135 A1

(51) 国際特許分類:
C12P 17/06 (2006.01) *C12R 1/01* (2006.01)
A23L 33/105 (2016.01) *C12R 1/145* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2017/046787

(22) 国際出願日： 2017年12月26日(26.12.2017)

(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 2016-251761 2016年12月26日(26.12.2016) JP
特願 2017-077536 2017年4月10日(10.04.2017) JP

(71) 出願人: 株式会社ダイセル (DAICEL CORPORATION) [JP/JP]; 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町３番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 工藤 眞丈 (KUDOH, Masatake); 〒9448550 新潟県妙高市新工町１－１ 株式会社ダイセル内 Niigata (JP). 中島 賢則 (NAKAJIMA, Takanori); 〒9448550 新潟県妙高市新工町１－１ 株式会社ダイセル内 Niigata (JP). 山本 浩明 (YAMAMOTO, Hiroaki); 〒9448550 新潟県妙高市新工町１－１ 株式会社ダイセル内 Niigata (JP).

(74) 代理人: 丹羽 武司, 外 (NIWA, Takeshi et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋三丁目４番１０号 アクロポリス２１ビル８階 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）
— 規則13の2に基づいて明細書とは別に提出された、寄託された生物材料に関する表示（規則13の2.4(d)(i)及び48.2(a)(viii)）

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING UROLITHINS

(54) 発明の名称： ウロリチン類の製造方法

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing a method for eliminating the hydroxyl group at the 9-position of an urolithin in order to produce another urolithin. This problem is solved by a method for producing a second urolithin, the method including a step (a) for causing a microorganism, which is capable of producing a second urolithin from a first urolithin, to produce the second urolithin from the first urolithin, in a solution containing the first urolithin.

(57) 要約：本発明は、ウロリチン類の９位の水酸基を脱離して他のウロリチン類を製造する方法の提供を課題とし、該課題を、工程（ａ）：第１のウロリチン類を含有する溶液において、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成させる工程を含む、第２のウロリチン類の製造方法により解決する。

WO 2018/124135 A1

明　細　書

発明の名称 ： ウロリチン類の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、ウロリチン類の製造方法に関する。

背景技術

[0002] ウロリチンＡやウロリチンＣに代表されるウロリチン類は、ザクロ、ラズベリー、ブラックベリー、クラウドベリー、イチゴ、クルミなどに含まれるエラジタンニン等に由来するエラグ酸の代謝物として知られている。

[0003] エラジタンニンは加水分解性タンニンに分類され、摂取されると体内で加水分解され、エラグ酸に変換されることが知られている。また、果実等にはエラグ酸としても存在している。

これまでに、例えば、生体内におけるウロリチン類の生成については、ラットにおいて、ゲラニインなどのエラジタンニンからウロリチン類が生じることが、尿中のウロリチン類を分析することによって明らかにされている（非特許文献１）。

また、ヒトにおいて、プニカラジンを主としたエラジタンニンを含むザクロ抽出物を摂取後、尿中においてウロリチン類が検出され、特にウロリチンＡ及びウロリチンＣが主要なエラグ酸代謝物であることが報告されている（非特許文献２）。

[0004] これらのウロリチン類は、様々な生理活性を有することが知られており、医薬品、化粧品、飲食品の素材としての利用が期待されている。

例えば、ウロリチンＡには抗酸化作用（非特許文献３）、抗炎症作用（非特許文献４）、抗糖化作用（非特許文献５）、マイトファジーの促進作用（非特許文献６）などの機能を有することが報告されており、抗老化機能を有する素材としての開発が期待されている。

[0005] これらのウロリチン類を合成する方法としては、２－ブロモ－５－メトキシ安息香酸を出発原料として脱メチル化によって２－ブロモ－５－ヒドロキ

シ安息香酸とし、レゾルシノールと反応させることによってウロリチンＡを得る方法などが報告されている（非特許文献７）。しかし、ウロリチン類を機能性食品（飲料、サプリメントを含む。）の素材として利用するには、このような化学合成法は適さない。

[0006] 一方、エラジタンニンやエラグ酸は体内に摂取された後、腸内微生物叢によって代謝されてウロリチン類に変換されることが知られている。近年、ウロリチン類の一種であるウロリチンＣをエラグ酸から生成する腸内細菌としてゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）に属する微生物が分離、同定され、この腸内細菌を用いたエラグ酸の発酵によりウロリチンＣを産生する方法が報告された（特許文献１、非特許文献８）。しかし、発酵液中のウロリチンＣの蓄積濃度は２ｍｇ／Ｌ程度であり、また、ヒトの主要なエラグ酸代謝物であるウロリチンＡは生産することができない。

[0007] ゴルドニバクター属に属するゴルドニバクター・パメラエアエ(Gordonibacter pamelaeae)に属する微生物もエラグ酸からウロリチンＣを生産することが報告されているが、ウロリチンＡを生産することは報告されていない。また、同微生物を含め、ウロリチン類の９位の水酸基を脱離して他のウロリチン類を産生する微生物は報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開２０１４／１４７２８０号パンフレット

非特許文献

[0009] 非特許文献1：J. Agric. Food Chem. 56, 393-400 (2008)

非特許文献2：Mol. Nutr. Food Res. 58, 1199-1211 (2014)

非特許文献3：Biosci. Biotechnol. Biochem. 76, 395-399 (2012)

非特許文献4：J. Agric. Food Chem. 60, 8866-8876 (2012)

非特許文献5：Mol. Nutr. Food Res. 55, S35-S43 (2011)

非特許文献6：Nature Medicine, 22, 879-888 (2016)

非特許文献7：J. Agric. Food Chem.,56, 393-400 (2008)

非特許文献8：Food Func., 5, 8, 1779-1784 (2014)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、ウロリチン類の９位の水酸基を脱離して他のウロリチン類を製造する方法の提供を課題とする。

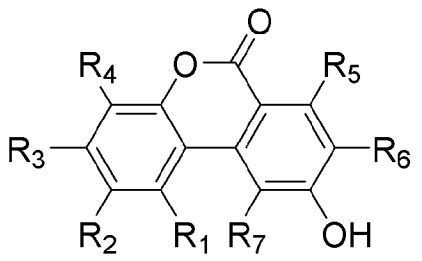
課題を解決するための手段

[0011] 上記課題を解決するために、本発明者らは鋭意検討した結果、ウロリチン類の９位の水酸基を脱離して他のウロリチン類を生成する能力を有する微生物を見出して、本発明を完成させた。本発明は以下の通りである。

[0012] 〔１〕下記工程（ａ）を含む、下記一般式（２）で表される第２のウロリチン類の製造方法。

工程（ａ）：下記一般式（１）で表される第１のウロリチン類を含有する溶液において、第１のウロリチン類から下記一般式（２）で表される第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成させる工程。

[0013] [化1]

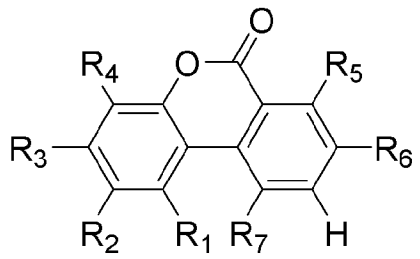


（１）

[0014] （式中、R_1乃至R_7は、それぞれ、水酸基、水素原子又はメトキシ基を表し、且つ、R_1乃至R_7のうち１つ以上は水酸基である。）

[0015]

[化2]



（２）

[0016] （式中、Ｒ$_1$乃至Ｒ$_7$は、それぞれ、前記一般式（１）で表される第１のウロリチン類のＲ$_1$乃至Ｒ$_7$と同一である。）

[0017] 〔２〕前記第１のウロリチン類と前記第２のウロリチン類の組み合わせが、それぞれ、ウロリチンＭ５とウロリチンＥの組み合わせ、ウロリチンＭ６とウロリチンＭ７の組み合わせ、ウロリチンＣとウロリチンＡの組み合わせ、又はイソウロリチンＡとウロリチンＢの組み合わせである、〔１〕に記載の製造方法。

〔３〕前記微生物がクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物である、〔１〕又は〔２〕に記載の製造方法。

〔４〕前記クロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物が、クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）に属する微生物、クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）に属する微生物、及びクロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）に属する微生物から成る群から選択される１以上である、〔３〕に記載の製造方法。

〔５〕前記クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）に属する微生物が、クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）ＪＣＭ１２２４３株、ＤＳＭ　１５６７０株、及びＤＳＭ　２９４８５株から成る群から選択される１以上である、〔４〕に記載の製造方法。

〔６〕前記クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）に属する微生物が、クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）ＤＳＭ　１５９８１株である、〔４〕又は〔５〕に記載の製造方法。

〔７〕前記クロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）に属する微生物が、クロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）ＤＳＭ　１９２６１株である、〔４〕～〔６〕のいずれかに記載の製造方法。

〔８〕前記第１のウロリチン類と前記第２のウロリチン類の組み合わせが、それぞれ、ウロリチンＣとウロリチンＡの組み合わせである、〔２〕～〔７〕のいずれかに記載の製造方法。

〔９〕前記ウロリチンＣが、ウロリチンＣの原料を含有する溶液において、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣの原料から生成させて得られるものである、〔８〕に記載の製造方法。

〔１０〕さらに下記工程（ｂ１）を含み、前記工程（ａ）及び該工程（ｂ１）が同一の系で行われる、〔８〕に記載の製造方法。

工程（ｂ１）：ウロリチンＣの原料を含有する溶液において、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成させる工程。

〔１１〕前記ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物が、ゴルドニバクター（Gordonibacter）属に属する微生物である、〔９〕又は〔１０〕に記載の製造方法。

〔１２〕前記ゴルドニバクター（Gordonibacter）属に属する微生物が、ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）に属する微生物及び／又はゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）に属する微生物である、〔１１〕に記載の製造方法。

〔１３〕前記ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）に属する微生物が、ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）ＤＳＭ　１９３７８株である、〔１２〕に記載の製造方法。

〔１４〕前記ゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）に属する微生物が、ゴルドニバクター・ウロリチファシエン

ス（Gordonibacter urolithinfaciens）ＤＳＭ　２７２１３株である、〔１２〕又は〔１３〕に記載の製造方法。

〔１５〕前記ウロリチンＣの原料が、エラグ酸及び／又はエラジタンニンである、〔９〕～〔１４〕のいずれかに記載の製造方法。

〔１６〕気相が水素を含む環境下で工程（ａ）が行われる、〔１〕～〔１５〕のいずれかに記載の製造方法。

〔１７〕前記気相における前記水素の割合が０．５％以上２０％以下である、〔１６〕に記載の製造方法。

〔１８〕前記工程（ａ）において、前記ウロリチンＣを含有する溶液が、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン及びγ－シクロデキストリンからなる包摂化合物の群から選択される１種以上をさらに含む、〔８〕～〔１７〕のいずれかに記載の製造方法。

〔１９〕前記包摂化合物が、前記ウロリチンＣに対してモル比の総量で０．１当量以上５．０当量以下である、〔１８〕に記載の製造方法。

〔２０〕前記工程（ｂ１）において、前記ウロリチンＣの原料を含有する溶液が、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン及びγ－シクロデキストリンからなる包摂化合物の群から選択される１種以上をさらに含む、〔１０〕～〔１９〕のいずれかに記載の製造方法。

〔２１〕前記包摂化合物が、前記エラグ酸及び／又はエラジタンニンの総量に対してモル比の総量で０．２当量以上１０．０当量以下である、〔２０〕に記載の製造方法。

〔２２〕下記工程（ａ１）及び（ｃ）を含むウロリチンＡを含む飲食品の製造方法。

工程（ａ１）：ウロリチンＣを含有する溶液において、ウロリチンＣからウロリチンＡを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣからウロリチンＡを生成させる工程；及び、

工程（ｃ）：上記工程（ａ１）で生成したウロリチンＡと飲食品原料とを配合して飲食品とする工程。

発明の効果

[0018] 本発明によれば、９位に水酸基を有するウロリチン類から該９位の水酸基を脱離して他のウロリチン類を製造する方法が提供できる。そして、本発明の製造方法により得られるウロリチン類を、化粧品、医薬部外品、医療用品、衛生用品、医薬品、飲食品（サプリメントを含む。）等に用いることにより、抗酸化、抗炎症、抗糖化、マイトファジーの促進作用などの効果を得ることが期待できる。

発明を実施するための形態

[0019] 本明細書において、ＤＳＭとの文言から始まる菌株の受託番号は、DSMZ（Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH）に保存されている微生物に付与された番号である。また、ＪＣＭとの文言から始まる菌株の受託番号は、理化学研究所バイオリソースセンターに保存されている微生物に付与された番号である。

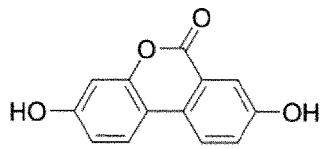
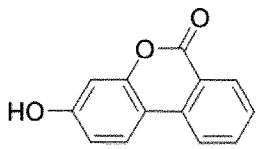
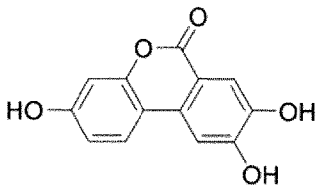
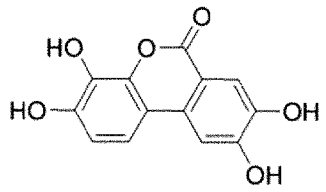
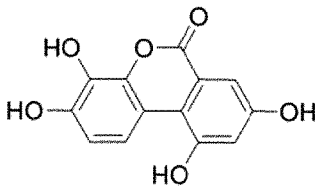
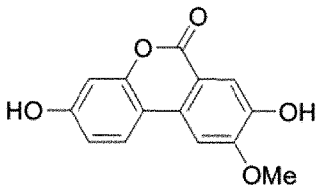
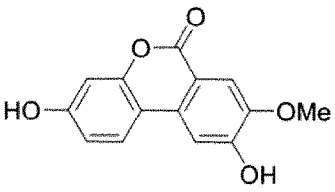
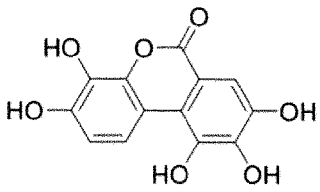
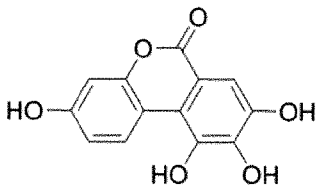
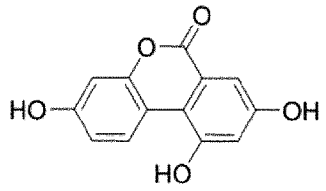
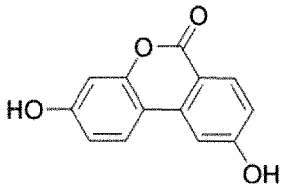
[0020] 本発明は、ウロリチン類の製造方法（第一の発明）とウロリチン類を含む飲食品の製造方法（第二の発明）とを含む。

表１に、ウロリチン類の具体例を掲げる。

[0021]

[表1]

表１．ウロリチン類の種類

 ウロリチンＡ	 ウロリチンＢ	 ウロリチンＣ
 ウロリチンＤ	 ウロリチンＥ	 ウロリチンＭ３
 ウロリチンＭ４	 ウロリチンＭ５	 ウロリチンＭ６
 ウロリチンＭ７	 イソウロリチンＡ	

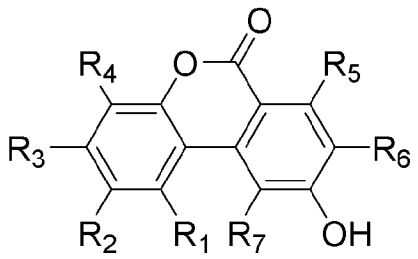
[0022] ＜１．ウロリチン類の製造方法＞

本発明の第一の発明であるウロリチン類の製造方法は、下記工程（ａ）を含むが、その他の工程を含んでもよい。

[0023] （１）工程（ａ）

工程（ａ）は、下記一般式（１）で表される第１のウロリチン類を含有する溶液において、第１のウロリチン類から下記一般式（２）で表される第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成させる工程である。

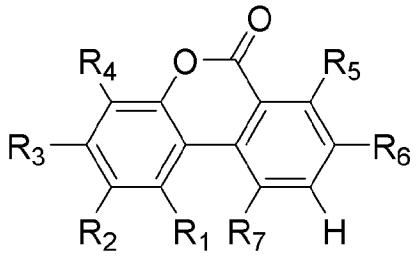
[0024] [化3]



（１）

[0025] （式中、Ｒ$_1$乃至Ｒ$_7$は、それぞれ、水酸基、水素原子又はメトキシ基を表し、且つ、Ｒ$_1$乃至Ｒ$_7$のうち１つ以上は水酸基である。）

[0026] [化4]



（２）

[0027] （式中、Ｒ$_1$乃至Ｒ$_7$は、それぞれ、前記一般式（１）で表される第１のウロリチン類のＲ$_1$乃至Ｒ$_7$と同一である。）

[0028] 第１のウロリチン類の具体例としては、ウロリチンＣ、ウロリチンＤ、ウロリチンＭ４、ウロリチンＭ５、ウロリチンＭ６、イソウロリチンＡ等が挙げられる。

第２のウロリチン類としては、上記第１のウロリチン類の９位の水酸基が脱離されていること以外は上記第１のウロリチン類と同一のものである。

本発明の第１のウロリチン類は、好ましくは、ウロリチンＭ５、ウロリチンＭ６、ウロリチンＣ、イソウロリチンＡであり、このとき、本発明の第２のウロリチン類は、それぞれ、ウロリチンＥ、ウロリチンＭ７、ウロリチンＡ、ウロリチンＢである。

[0029] （第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物）

本発明の第一の発明における、第１のウロリチン類から第２のウロリチン

類を生成する能力を有する微生物は、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物ならば特に制限されないが、嫌気性の微生物であることが好ましい。

その具体例としては、クロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物が挙げられる。より具体的には、クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）に属する微生物、クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）に属する微生物、クロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）に属する微生物が挙げられる。

クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）に属する微生物の中では、ＤＳＭ　２９４８５株、ＤＳＭ　１５６７０株、ＪＣＭ　１２２４３株が挙げられる。

クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）に属する微生物の中では、ＤＳＭ　１５９８１株が挙げられる。

クロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）に属する微生物の中では、ＤＳＭ　１９２６１株が挙げられる。

以上の微生物は、属、種、株に拘らず、１種でも２種以上を用いてもよい。

[0030] また、本発明の第一の発明における、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物は、上記寄託菌株と同一の菌株に制限されず、ＤＳＭ　２９４８５株、ＤＳＭ　１５６７０株、ＪＣＭ　１２２４３株、ＤＳＭ　１５９８１株、ＤＳＭ　１９２６１株のそれぞれと実質的に同等の菌株であってもよい。実質的に同等の菌株とは、その16S rRNA遺伝子の塩基配列が、上記各菌株の16S rRNA遺伝子の塩基配列と９７．５％以上、好ましくは９８％以上、より好ましくは９９％の相同性を有する微生物である。さらに、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物は、本発明の効果が損なわれない限り、いずれの各菌株又はそれと実質的に同等の菌株から、変異処理、遺伝子組換え、自然変異株の選択等によって育種された菌株であってもよい。このことは、本明細書に記載

されている微生物すべてに適用される。

[0031] （第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物の静止菌体）

本発明の第一の発明における、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物は、その静止菌体を含む。静止菌体とは、培養した微生物から遠心分離等の操作により培地成分を取り除き、水や生理食塩水等の塩溶液、あるいは緩衝液で洗浄し、洗浄液と同一の液に懸濁した菌体であって、増殖しない状態の菌体を指し、本発明の第一の発明においては、少なくとも、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成できる代謝系を有している菌体をいう。緩衝液としては、リン酸緩衝液、トリス－塩酸緩衝液、クエン酸－リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、MOPS緩衝液、酢酸緩衝液、グリシン緩衝液等が好ましい。緩衝液のｐＨや濃度は、常法に従い適宜調製したものを使用できる。

本明細書に記載されている微生物はいずれも静止菌体を含み、その定義は上記と同一である。

[0032] （第１のウロリチン類を含有する溶液）

本発明の第一の発明における第１のウロリチン類を含有する溶液とは、該溶液において、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成させることができるものであれば特に制限されない。好ましくは培地であり、より好ましくは後述する「培地、及び培養による第２のウロリチン類の生成」欄に記載した培地である。また、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物が静止菌体である場合には、前述した塩溶液や緩衝液が好ましい。

尚、本明細書に記載されている「培地」とは、いずれも、最少培地を含む、微生物が増殖できる溶液をいい、微生物が増殖できない溶液、例えば、前述した塩溶液や緩衝液などを含まないものとする。

[0033] 該溶液へ第１のウロリチン類を添加する場合には、第２のウロリチン類の

生成前に添加しても、その途中で添加してもよく、また、一括添加、逐次添加、連続添加でもよい。

溶液中の第１のウロリチン類の含有量は、通常０．０１ｇ／Ｌ以上、好ましくは０．１ｇ／Ｌ以上、より好ましくは１ｇ／Ｌ以上である。一方、通常１００ｇ／Ｌ以下、好ましくは２０ｇ／Ｌ以下、より好ましくは１０ｇ／Ｌ以下である。

[0034] （培地、及び培養による第２のウロリチン類の生成）

工程（ａ）では、前記溶液が培地であることが好ましい。該培地は特に限定されないが、例えば、Oxoid社製のANAEROBE BASAL BROTH（ABB培地）、Oxoid社製のWilkins-Chalgren Anaerobe Broth（CM0643）、日水製薬株式会社製のGAM培地、変法GAM培地等を使用することができる。

[0035] また、これらの培地に第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する酵素を誘導する誘導物質を添加することが好ましい。誘導物質としては、第１のウロリチン類及び第２のウロリチン類以外のウロリチン類、その前駆体；エラグ酸；エラグ酸の前駆体であるエラジタンニン等が挙げられる。１種でも２種以上であってもよい。

また、培地に水溶性の有機物を炭素源として加えることができる。水溶性の有機物として、以下の化合物を挙げることができる。すなわち、グルコース、アラビノース、ソルビトール、フラクトース、マンノース、スクロース、トレハロース、キシロースなどの糖類；グリセロールなどのアルコール類；吉草酸、酪酸、プロピオン酸、酢酸、ギ酸、フマル酸などの有機酸類などを挙げることが出来る。

[0036] 炭素源としての培地に加える有機物の濃度は、効率的に発育させるために適宜調節することができる。一般的には、０．１～１０ｗｔ／ｖｏｌ％の範囲から添加量を選択することができる。

[0037] 上記の炭素源に加えて、培地に窒素源が加えることができる。窒素源としては通常の発酵に用いうる各種の窒素化合物を用いることができる。

好ましい無機窒素源として、アンモニウム塩、硝酸塩などを、より好まし

くは、硫安、塩化アンモニウム、リン酸アンモニウム、リン酸水素アンモニウム、硝酸カリウム及び硝酸ソーダなどを挙げることが出来る。

また、有機窒素源としては、アミノ酸類、酵母エキス、ペプトン類（例えばポリペプトンＮなど）、肉エキス（例えばエールリッヒカツオエキス、ラブ‐レムコ末、ブイヨンなど）、肝臓エキス、消化血清末などを挙げることが出来る。

[0038] さらに、炭素源や窒素源に加えて、例えば、ビタミンなどの補因子や各種の塩類等の無機化合物を培地に加えることによって、増殖や活性を増強できる場合もある。たとえば無機化合物、ビタミン類など、動植物由来の微生物増殖補助因子として以下のものを挙げることができる。

[0039]

無機化合物	ビタミン類
リン酸二水素カリウム	ビオチン
硫酸マグネシウム	葉酸
硫酸マンガン	ピリドキシン
塩化ナトリウム	チアミン
塩化コバルト	リボフラビン
塩化カルシウム	ニコチン酸
硫酸亜鉛	パントテン酸
硫酸銅	ビタミンＢ１２
明ばん	チオオクト酸
モリブデン酸ソーダ	ｐ‐アミノ安息香酸
塩化カリウム	
ホウ酸等	
塩化ニッケル	
タングステン酸ナトリウム	
セレン酸ナトリウム	
硫酸第一鉄アンモニウム	
酢酸ナトリウム三水和物	

硫酸マグネシウム七水和物

硫酸マンガン四水和物

[0040] また、培地中に、システイン、シスチン、硫化ナトリウム、亜硫酸塩、アスコルビン酸、グルタチオン、チオグリコール酸、ルチンなどの還元剤やカタラーゼ、スーパーオキシドムターゼなどの活性酸素種を分解する酵素を添加することにより生育が良好になる可能性がある。

[0041] 培養中の気相、水相としては、空気もしくは酸素を含まないことが好ましく、例えば、窒素及び／又は水素を任意の比率で含むことや、窒素及び／又は二酸化炭素を任意の比率で含むことが挙げられ、水素を含む気相や水相であることが好ましい。気相における水素の割合は、第２のウロリチン類の生成が促進されることから、通常０．５％以上、好ましくは１．０％以上、より好ましくは２．０％以上であり、一方、通常１００％以下、好ましくは２０％以下、より好ましくは１０％以下である。

培養中の気相や水相をこのような環境にする方法は特に制限されないが、例えば、培養前に上記ガスで気相を置換する方法、これに加えて、培養中も培養器の底部から供給する及び／又は培養器の気相部に供給する方法、培養前に上記ガスで水相をバブリングするなどの方法をとることが出来る。前記水素は、水素ガスをそのまま用いてもよい。また、培地にギ酸及び／又はその塩などの水素の原料を添加し、微生物の作用により培養中に水素を生成してもよい。

[0042] 通気量としては、０．００５～２ｖｖｍが挙げられ、０．０５～０．５ｖｖｍが好ましい。また、混合ガスはナノバブルとして供給することもできる。

培養温度は、２０℃～４５℃、より好ましくは２５℃～４０℃、さらに好ましくは３０℃～３７℃が好ましい。

培養器の加圧条件は、生育できる条件であれば特に限定されるものではないが、０．００１～１ＭＰａの範囲、好ましくは０．０１～０．５ＭＰａを挙げることができる。

培養時間としては、通常８～３４０時間、好ましくは１２～１７０時間、より好ましくは１６～１２０時間を挙げることが出来る。

[0043] また、培養液に界面活性剤、吸着剤、包摂化合物などを添加することにより、第２のウロリチン類の生成を促進できる場合がある。

界面活性剤としては、例えば、Tween 80等が挙げられ、０．００１ｇ／Ｌ以上１０ｇ／Ｌ以下程度添加することが出来る。

吸着剤としては、例えば、セルロース及びその誘導体；デキストリン；三菱化学株式会社製の疎水吸着剤であるダイアイオンHPシリーズやセパビーズシリーズ；オルガノ株式会社製のアンバーライトXADシリーズなどを挙げることができる。

[0044] 包摂化合物としては、例えば、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、クラスターデキストリン（高度分岐環状デキストリン）などを挙げることができる。この中で、γ－シクロデキストリンが最も効果的である場合がある。また、２種以上の包摂化合物を共存させることにより、第２ウロリチン類の生成を更に促進できる場合がある。

添加量としては、第１のウロリチン類に対し、モル比の総量で、通常０．１当量以上、好ましくは０．５当量以上、より好ましくは１．０当量以上であり、一方、通常５．０当量以下、好ましくは２．５当量以下、より好ましくは２．０当量以下である。

[0045] （静止菌体による第２のウロリチン類の生成）

第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物が静止菌体である場合の溶液は、前記培地の代わりに、前述した「第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物の静止菌体」欄に記載した塩溶液や緩衝液が好ましい。その他の条件については、上記「培地、及び培養による第２のウロリチン類の生成」欄の記載が援用される。

[0046] （第１のウロリチン類）

本発明の第一の発明における第１のウロリチン類は、どのような方法によ

り調製されたものでもよい。例えば、化学合成法や発酵法により合成したものが挙げられる。本発明の第一の発明で製造される第２のウロリチン類を飲食品として利用する場合には、飲食品もしくは飲食品素材を原料にして、発酵法や酵素法により調製した第１のウロリチン類を利用することが望ましい。

[0047] 化学合成法としては、非特許文献７の方法を挙げることができる。

発酵法としては、第１のウロリチン類の原料を含有する溶液において、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類の原料から生成させて得られるものが挙げられる。

[0048] （工程（ａ）の前に含んでもよい工程）

発酵法により第１のウロリチン類を生成後、該第１のウロリチン類を分離及び／又は精製して、工程（ａ）の第１のウロリチン類として工程（ａ）に適用することも可能であるが、分離及び／又は精製せず、該第１のウロリチン類を含む溶液をそのまま、又は、希釈もしくは濃縮後に、工程（ａ）の第１のウロリチン類として工程（ａ）に適用することもできる。

[0049] すなわち、本発明の第一の発明は、上記工程（ａ）の前に、該工程（ａ）が行われる系とは別の系で行われる、下記工程（ｐｒｅ－ａ１）及び（ｐｒｅ－ａ２）をこの順に含んでもよく、又は、下記工程（ｐｒｅ－ａ１）及び（ｐｒｅ－ａ３）をこの順に含んでもよい。

工程（ｐｒｅ－ａ１）：第１のウロリチン類の原料を含有する溶液において、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類を生成させる工程。

工程（ｐｒｅ－ａ２）：工程（ｐｒｅ－ａ１）で生成した第１のウロリチン類を分離及び／又は精製し、該分離及び／又は精製された第１のウロリチン類を、工程（ａ）の第１のウロリチン類として、工程（ａ）に適用する工程。

工程（ｐｒｅ－ａ３）：工程（ｐｒｅ－ａ１）で生成した第１のウロリチン類を含む溶液をそのまま又は希釈もしくは濃縮後に、工程（ａ）の第１のウロリチン類として、工程（ａ）に適用する工程。

[0050] （２）工程（ｂ）

本発明の第一の発明であるウロリチン類の製造方法は、前記工程（ａ）に加えて、さらに下記工程（ｂ）を含み、前記工程（ａ）及び該工程（ｂ）が同一の系で行われることが好ましい。

工程（ｂ）：第１のウロリチン類の原料を含有する溶液において、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類を生成させる工程。

[0051] （同一の系）

工程（ａ）及び（ｂ）が同一の系で行われるとは、工程（ｂ）において、第１のウロリチン類の原料を含有する溶液において、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類を生成する能力を有する微生物により、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類が生成されてから、該生成された第１のウロリチン類が工程（ａ）の第１のウロリチン類としてそのまま用いられて、工程（ａ）において第２のウロリチン類が生成されるまでの一連の流れが、同一の系で連続して行われることをいう。すなわち、工程（ｂ）と工程（ａ）の間に、例えば、工程（ｂ）で生成した第１のウロリチン類を分離及び／又は精製する工程などを含まないことをいう。

[0052] 具体的には、第１のウロリチン類の原料から第１のウロリチン類を生成する能力を有する微生物と、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物とを同じ培養液に植菌し、培養することにより、第２のウロリチン類を生成することなどが挙げられる。両微生物は同一の微生物でもよいし、異なる微生物でもよい。

尚、第１のウロリチン類がウロリチンＣである場合、上記工程（ｂ）は工程（ｂ１）と読み替えるものとする。

[0053] （第１のウロリチン類の原料）

第１のウロリチン類の原料は、どのような方法により調製されたものでもよい。また、第１のウロリチン類の原料の原料、さらにはその原料、それ以降についても同様である。

例えば、化学合成法や発酵法により合成したものが挙げられる。本発明の第一の発明で製造される第２のウロリチン類を飲食品として利用する場合には、発酵法や酵素法により得られた第１のウロリチン類の原料を利用することが望ましい。

化学合成法としては、非特許文献７の方法を挙げることができる。

発酵法としては、第１のウロリチン類の原料の原料を含有する溶液において、第１のウロリチン類の原料の原料から第１のウロリチン類の原料を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類の原料の原料から生成させて得られる第１のウロリチン類の原料が挙げられる。

[0054] （その他の工程）

本発明の第一の発明は、以下の工程を含んでもよい。

本発明の第一の発明は、例えば、得られた第２のウロリチン類を定量する工程を含んでもよい。定量方法は常法に従うことができる。例えば、培養液に、必要に応じてギ酸などの酸を添加した酢酸エチルを加えて、激しく撹拌した後に遠心し、酢酸エチル層を取り出す。必要に応じて同様の操作を数回行い、それら酢酸エチル層を合わせてウロリチン類抽出液を得る。この抽出液をエバポレーターなどを用いて減圧下に濃縮、乾固し、メタノールに溶解させる。これをポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）膜などの膜を使用して濾過し、不溶物を除去したものを高速液体クロマトグラフィー定量する。高速液体クロマトグラフィーの条件としては、例えば以下が挙げられるが、これに限定されない。

[0055] ［高速液体クロマトグラフィー条件］

カラム：Ｉｎｅｒｔｓｉｌ　ＯＤＳ－３（２５０×４．６ｍｍ）（ＧＬ　Ｓｃｉｅｎｃｅ社製）

溶離液：水／アセトニトリル／酢酸＝７４／２５／１

流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：４０℃

検出：３０５ｎｍ

[0056] また、本発明の第一の発明は、上記工程で得られた第２のウロリチン類を精製する工程や、濃縮する工程を含んでもよい。精製工程における精製処理としては、熱等による微生物の殺菌；精密濾過（ＭＦ）、限外濾過（ＵＦ）などによる除菌；固形物、高分子物質の除去；有機溶媒やイオン性液体などによる抽出；疎水性吸着剤、イオン交換樹脂、活性炭カラム等を用いた吸着、脱色といった処理を行うことができる。また、濃縮工程における濃縮処理としては、エバポレーター、逆浸透膜等による濃縮が挙げられる。

さらに、第２のウロリチン類を含む溶液は、凍結乾燥、噴霧乾燥などにより粉末化することもできる。粉末化においては、ラクトース、デキストリン、コーンスターチ等の賦形剤を添加することもできる。

[0057] ＜１－１．好ましい一実施態様＞

以下では、本発明の好ましい一実施態様を記載する。

本実施態様は、第１のウロリチン類がウロリチンＣであり、第２のウロリチン類がウロリチンＡであり、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物がクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物である場合の態様である。

すなわち、下記工程（ａ１）を含む、ウロリチンＡの製造方法である。

工程（ａ１）：ウロリチンＣを含有する溶液において、ウロリチンＣからウロリチンＡを生成する能力を有するクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物に、ウロリチンＣからウロリチンＡを生成させる工程。

[0058] （培地、及び培養によるウロリチンＡの生成）

本実施態様における包摂化合物としては、例えば、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、クラスターデキストリン（高度分岐環状デキストリン）などを挙げることができる。特に、γ－シクロデキストリンが最も効果的であり、α－シクロデキストリン、β－

シクロデキストリンも効果を有している。また、２種以上の包摂化合物を共存させることにより、ウロリチンＡの生成を更に促進できる場合がある。

[0059]（ウロリチンＣの原料）

ウロリチンＣの原料としては、例えば、エラグ酸；該エラグ酸の前駆体である、プニカラジン、ゲラニインなどのエラジタンニン；ウロリチンＭ５、ウロリチンＣの前駆体である、ウロリチンＤやウロリチンＭ６などが挙げられる。好ましくは、エラグ酸及び／又はエラジタンニンである。

エラグ酸やエラジタンニンを生産する植物としては特に制限はないが、例えば、ザクロ、ラズベリー、ブラックベリー、クラウドベリー、ボイセンベリー、イチゴ、クルミ、ゲンノショウコ等が挙げられる。このうち、エラグ酸及び／又はエラジタンニンを高含有していることから、ザクロ、ボイセンベリー、ゲンノショウコが好ましく、ザクロがより好ましい。

ウロリチンＣの原料は、ウロリチンＣの原料を含有する溶液において、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成させられるならばいずれでもよく、また、１種でも２種以上でもよい。

[0060]（ウロリチンＣを生成する能力を有する微生物）

本実施態様における、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物は、特に制限されない。例えば、ゴルドニバクター（Gordonibacter）属に属する微生物や、エガセラ（Eggerthella）属に属する微生物が好ましい。

ゴルドニバクター（Gordonibacter）属に属する微生物の中では、ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）に属する微生物や、ゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）に属する微生物がより好ましい。

さらに、ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）に属する微生物であれば、ＤＳＭ　１９３７８株がさらに好ましく、ゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）に属

する微生物であれば、ＤＳＭ　２７２１３株がさらに好ましい。

エガセラ（Eggerthella）属に属する微生物の中では、エガセラ・エスピー（Eggerthella sp.）に属する微生物が好ましく、ＤＣ　３５６３（ＮＩＴＥ　ＢＰ－０２３７６）株がより好ましい。

以上の微生物は、属、種、株に拘らず、１種でも２種以上を用いてもよい。

尚、ＤＣ　３５６３（ＮＩＴＥ　ＢＰ－０２３７６）株は、2016年11月11日付で、独立行政法人製品評価技術基盤機構特許微生物寄託センター（NITE Patent Microorganisms Depositary, National Institute of Technology and Evaluation）［あて名：〒292-0818　千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室］にブダペスト条約に基づく国際寄託がなされたものである。

[0061]（ウロリチンＣを生成する能力を有する微生物の静止菌体）

ウロリチンＣを生成する能力を有する微生物は、その静止菌体を含む。静止菌体については、上記「第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物の静止菌体」の記載が援用される。

[0062]（ウロリチンＣの原料を含有する溶液）

ウロリチンＣの原料を含有する溶液とは、該溶液において、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成させることができるものであれば特に制限されない。好ましくは培地であり、より好ましくは前述した「培地、及び培養による第２のウロリチン類の生成」欄の培地である。静止菌体である場合には、前述した塩溶液や緩衝液が好ましい。

溶液中のウロリチンＣの原料の含有量としては、通常０．０１ｇ／Ｌ以上、好ましくは０．１ｇ／Ｌ以上、より好ましくは１．０ｇ／Ｌ以上である。一方、通常１００ｇ／Ｌ以下、好ましくは２０ｇ／Ｌ以下、より好ましくは１０ｇ／Ｌ以下である。

[0063]（培地、及び培養によるウロリチンＣの生成）

ウロリチンＣの原料を含有する溶液において、ウロリチンＣの原料からウ

ロリチンＣを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成させる場合、前記溶液は培地であることが好ましい。より好ましい培地や、培養条件等の詳細は、前述した「培地、及び培養による第２のウロリチン類の生成」欄の記載が援用される。

[0064] 上記同様、培養液に界面活性剤、吸着剤、包摂化合物などを添加することにより、ウロリチンＣの生成を促進できる場合がある。包摂化合物としては、例えば、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、クラスターデキストリン（高度分岐環状デキストリン）などを挙げることができる。特に、γ－シクロデキストリンが最も効果的であり、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリンも効果を有している。また、２種以上の包摂化合物を共存させることにより、ウロリチンＣの生成を更に促進できる場合がある。

添加量としては、ウロリチンＣの原料の総量に対し、モル比の総量で、通常０．２当量以上、好ましくは１．０当量以上、より好ましくは２．０当量以上であり、一方、通常１０．０当量以下、好ましくは５．０当量以下、より好ましくは４．０当量以下である。

[0065] （静止菌体によるウロリチンＣの生成）

ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物が静止菌体である場合の溶液は、培地の代わりに、前述した「第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物の静止菌体」欄に記載した塩溶液や緩衝液が好ましい。その他の条件については、上記「培地、及び培養による第２のウロリチン類の生成」欄の記載が援用される。

[0066] ＜１－２．好ましい一実施態様＞

次に、本発明の他の好ましい一実施態様を記載する。

本実施態様は、第１のウロリチン類がウロリチンＭ５であり、第２のウロリチン類がウロリチンＥであり、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物がクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物である場合の態様である。

すなわち、下記工程（ａ２）を含む、ウロリチンＥの製造方法である。

工程（ａ２）：ウロリチンＭ５を含有する溶液において、ウロリチンＭ５からウロリチンＥを生成する能力を有するクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物に、ウロリチンＭ５からウロリチンＥを生成させる工程。

尚、ウロリチンＭ５は、どのような方法により調製されたものでもよい。その例として、上記した、工程（ａ１）を含む、ウロリチンＡの製造方法におけるウロリチンＣの態様を援用する。

ただし、ウロリチンＭ５の原料としては、例えば、エラグ酸；該エラグ酸の前駆体である、プニカラジン、ゲラニインなどのエラジタンニンなどが挙げられる。好ましくは、エラグ酸及び／又はエラジタンニンである。

[0067] ＜１－３．好ましい一実施態様＞

次に、本発明の他の好ましい一実施態様を記載する。

本実施態様は、第１のウロリチン類がウロリチンＭ６であり、第２のウロリチン類がウロリチンＭ７であり、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物がクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物である場合の態様である。

すなわち、下記工程（ａ３）を含む、ウロリチンＭ７の製造方法である。

工程（ａ３）：ウロリチンＭ６を含有する溶液において、ウロリチンＭ６からウロリチンＭ７を生成する能力を有するクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物に、ウロリチンＭ６からウロリチンＭ７を生成させる工程。

尚、ウロリチンＭ６は、どのような方法により調製されたものでもよい。その例として、上記した、工程（ａ１）を含む、ウロリチンＡの製造方法におけるウロリチンＣの態様を援用する。

ただし、ウロリチンＭ６の原料としては、例えば、エラグ酸；該エラグ酸の前駆体である、プニカラジン、ゲラニインなどのエラジタンニン；ウロリチンＭ６の前駆体であるウロリチンＭ５などが挙げられる。

[0068] ＜１－４．好ましい一実施態様＞

次に、本発明の他の好ましい一実施態様を記載する。

本実施態様は、第１のウロリチン類がイソウロリチンＡであり、第２のウロリチン類がウロリチンＢであり、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物がクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物である場合の態様である。

すなわち、下記工程（ａ４）を含む、ウロリチンＢの製造方法である。

工程（ａ４）：イソウロリチンＡを含有する溶液において、イソウロリチンＡからウロリチンＢを生成する能力を有するクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物に、イソウロリチンＡからウロリチンＢを生成させる工程。

尚、イソウロリチンＡは、どのような方法により調製されたものでもよい。

イソウロリチンＡの原料としては、例えば、エラグ酸；該エラグ酸の前駆体である、プニカラジン、ゲラニインなどのエラジタンニン；ウロリチンＭ５、ウロリチンＭ６、イソウロリチンＡの前駆体であるウロリチンＣなどが挙げられる。

例えば、イソウロリチンＡの原料としてウロリチンＣを用いる場合には、ウロリチンＣを含有する溶液において、ウロリチンＣからイソウロリチンＡを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣからイソウロリチンＡを生成させる工程を含む、イソウロリチンＡの製造方法により得られたものを用いてもよい。

ウロリチンＣからイソウロリチンＡを生成する能力を有する微生物は、ウロリチンＣからイソウロリチンＡを生成する能力を有する微生物ならば特に制限されないが、嫌気性の微生物であることが好ましい。

その具体例としては、スラッキア（Slackia）属に属する微生物が挙げられる。より具体的には、スラッキア・ヘリオトリニレデュセンス（Slackia heliotrinireducens）に属する微生物が挙げられる。さらに具体的には、スラッキア・ヘリオトリニレデュセンス（Slackia heliotrinireducens）ＤＳＭ

２０４７６株等が挙げられる。

以上の微生物は、属、種、株に拘らず、１種でも２種以上を用いてもよい。

尚、イソウロリチンＡの原料としてウロリチンＭ５を用いる場合には、上記した、工程（ａ２）を含む、ウロリチンＥの製造方法におけるウロリチンＭ５の態様を援用する。

また、イソウロリチンＡの原料としてウロリチンＭ６を用いる場合には、上記した、工程（ａ３）を含む、ウロリチンＭ７の製造方法におけるウロリチンＭ６の態様を援用する。

その他については、上記した、工程（ａ１）を含む、ウロリチンＡの製造方法におけるウロリチンＣの態様を援用する。

[0069] ＜２．第２のウロリチン類を含む飲食品の製造方法＞

本発明の第二の発明である、第２のウロリチン類を含む飲食品の製造方法は、上記工程（ａ）及び下記工程（ｃ）を含むが、その他の工程を含んでもよい。尚、本発明の第二の発明で製造される飲食品は、サプリメントを含む。サプリメントとは、dietary supplementからなる飲食品区分の１つである。

[0070] （１）工程（ａ）

工程（ａ）については、前述した本発明の第一の発明における工程（ａ）の記載が援用される。

[0071] （２）工程（ｃ）

工程（ｃ）は、上記工程（ａ）で生成した第２のウロリチン類と飲食品原料とを配合して飲食品とする工程である。該飲食品は、常法に従い、通常用いられる飲食品原料と上記工程（ａ）で生成した第２のウロリチン類とを配合することにより製造され、その配合時期は特に制限されない。また、飲食品原料には食品添加物も含まれる。さらに、必要に応じて、瓶、袋、缶、箱、パック等の適宜の容器に封入することができる。

[0072] 本発明の第二の発明で製造される飲食品は、水、タンパク質、糖質、脂質

、ビタミン類、ミネラル類、有機酸、有機塩基、果汁、フレーバー類等を主成分とするものであってよい。

タンパク質としては、例えば、全脂粉乳、脱脂粉乳、部分脱脂粉乳、カゼイン、大豆タンパク質、鶏卵タンパク質、肉タンパク質等の動植物性タンパク質、及びこれらの加水分解物、バターなどが挙げられる。

糖質としては、糖類、加工澱粉（デキストリンのほか、可溶性澱粉、ブリティッシュスターチ、酸化澱粉、澱粉エステル、澱粉エーテル等）、食物繊維などが挙げられる。

脂質としては、例えば、ラード、サフラワー油、コーン油、ナタネ油、ヤシ油、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の植物性油脂などが挙げられる。

ビタミン類としては、例えば、ビタミンＡ、カロチン類、ビタミンＢ群、ビタミンＣ、ビタミンＤ群、ビタミンＥ、ビタミンＫ群、ビタミンＰ、ビタミンＱ、ナイアシン、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、イノシトール、コリン、葉酸などが挙げられる。

ミネラル類としては、例えば、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、銅、鉄、マンガン、亜鉛、セレン、乳清ミネラルなどが挙げられる。

有機酸としては、例えば、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、酒石酸などが挙げられる。

これらの成分は、２種以上を組み合わせて使用してもよく、合成品であってもよい。

[0073] 本発明の第二の発明で製造される飲食品の全量に対する上記工程（ａ）で生成した第２のウロリチン類の含有量は、特に制限されないが、該飲食品を摂取した場合に、抗酸化、抗炎症、抗糖化、マイトファジー促進作用などの第２のウロリチン類による効果を得ることできる含有量であることが好ましい。

飲食品全量に対する第２のウロリチン類の含有量は、通常０．０００１質

量％以上、好ましくは０．００１質量％以上、より好ましくは０．０１質量％以上であり、また、通常１０質量％以下、好ましくは１質量％以下、より好ましくは０．１質量％以下である。

[0074] 飲食品がサプリメントである場合、その形態は、固形物、ゲル状物、液状物の何れの形態であってもよく、例えば、各種加工飲食品、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、ゼリー、顆粒等の形態にすることができる。さらに、必要に応じて、瓶、袋、缶、箱、パック等の適宜の容器に封入することができる。

[0075] また、サプリメントには、デキストリン等の賦形剤、ビタミンＣ等の保存剤、バニリン等の嬌味剤、ベニバナ色素等の色素、単糖、オリゴ糖および多糖類（例、グルコース、フルクトース、スクロース、サッカロース、およびこれらを含有する糖質）、酸味料、香料、油脂、乳化剤、全脂粉乳、または寒天などの添加剤を配合していてもよい。これらの成分は、２種以上を組み合わせて使用してもよく、合成品であってもよい。

実施例

[0076] 以下、具体的な実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0077] ＡＢＢ培地（Ｏｘｏｉｄ社製）に、基質としてウロリチン骨格の９位に水酸基を有するウロリチン類（表２）を添加した後、加熱滅菌し、気相をN_2：CO_2：H_2（８０％／１０％／１０％）ガスで置換したものを基本培地とした。各基質を終濃度１．０ｇ／Ｌで含む基本培地に、クロストリジウム・ボルテアエＪＣＭ　１２２４３株を植菌し、３７℃で嫌気的に２週間培養した。培養終了後、培養液５ｍＬに対して等量の酢酸エチルでウロリチン類を抽出し、得られた酢酸エチル相を減圧濃縮し、乾固した。このようにして得た乾固物をメタノール０．５ｍＬに再溶解し、ＨＰＬＣによりウロリチン類の定量分析を行った。

ＨＰＬＣは以下に記載の条件で行った。ＤＡＬＴＯＮ　ＰＨＡＲＭＡ社製のウロリチン類を標品として用い、ＤＭＳＯに溶解して用いた。

結果を表２に示す。９位に水酸基を有するウロリチン類から９位の水酸基

が脱離したウロリチン類が生成した。

＜ＨＰＬＣ分析条件＞

カラム：Ｉｎｅｒｔｓｉｌ　ＯＤＳ－３（２５０×４．６ｍｍ）（ＧＬ　Ｓｃｉｅｎｃｅ社製）

溶離液：水／アセトニトリル／酢酸＝７４／２５／１

流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：４０℃

検出：３０５ｎｍ

[0078] [表2]

表２

微生物	基質		生成物	
		濃度（ｇ／Ｌ）		モル収率（％）
Clostridium bolteae JCM 12243 株	ウロリチンＭ５	１．０	ウロリチンＥ	６１．１
	ウロリチンＭ６	１．０	ウロリチンＭ７	９８．７
	ウロリチンＣ	１．０	ウロリチンＡ	１００
	イソウロリチンＡ	１．０	ウロリチンＢ	５．０

[0079] ［実施例２］

ＡＢＢ培地（Ｏｘｏｉｄ社製）に、ウロリチンＡの前駆体としてウロリチンＣを添加した後、加熱滅菌し、気相をN_2：CO_2：H_2（８０％／１０％／１０％）ガスで置換したものを基本培地とした。最終濃度１．０ｇ／Ｌのウロリチンを含む基本培地に、クロストリジウム・ボルテアエＤＳＭ　１５６７０株、又は、ＤＳＭ　２９４８５株を植菌し、３７℃で嫌気的に培養した。培養終了後、培養液５ｍＬに対して等量の酢酸エチルでウロリチン類を抽出し、得られた酢酸エチル相を減圧濃縮し、乾固した。このようにして得た乾固物をメタノール０．５ｍＬに再溶解し、ＨＰＬＣによりウロリチン類の定量分析を行った。

ＨＰＬＣは実施例１と同じ条件で行った。ＤＡＬＴＯＮ　ＰＨＡＲＭＡ社製のウロリチン類を標品として用い、ＤＭＳＯに溶解して用いた。その結果、

２週間の培養により、それぞれにおいて、添加したウロリチンＣの１００％、８９％がウロリチンＡに変換された。

[0080] ［実施例３］

クロストリジウム・アスパラギフォルメＤＳＭ　１５９８１株を用いて５日間の培養をしたこと以外は実施例２と同様にした結果、添加したウロリチンＣの９５％がウロリチンＡに変換された。

[0081] ［実施例４］

クロストリジウム・シトロニアエＤＳＭ　１９２６１株を用いて５日間の培養をしたこと以外は実施例２と同様にした結果、添加したウロリチンＣの８２％がウロリチンＡに変換された。

[0082] ［実施例５］

０．１％エラグ酸（ＳＩＧＭＡ社製）を含むＡＢＢ培地（Ｏｘｏｉｄ社製）に、クロストリジウム・ボルテアエＪＣＭ　１２２４３株及びゴルドニバクター・パメラエアエＤＳＭ　１９３７８株を植菌し、実施例２と同様に培養した結果、２週間の培養により、添加したエラグ酸の６７％がウロリチンＡに変換された。

[0083] ［実施例６］

クロストリジウム・ボルテアエＪＣＭ　１２２４３株及びゴルドニバクター・ウロリチファシエンスＤＳＭ　２７２１３株を用いたこと以外は実施例５と同様に培養した結果、２週間の培養により、添加したエラグ酸の６２％がウロリチンＡに変換された。

[0084] ［実施例７］

クロストリジウム・アスパラギフォルメＤＳＭ　１５９８１株及びゴルドニバクター・ウロリチファシエンスＤＳＭ　２７２１３株を用いたこと以外は実施例５と同様に培養した結果、５日間の培養により、添加したエラグ酸の６０％がウロリチンＡに変換された。

[0085] ［実施例８］

クロストリジウム・シトロニアエＤＳＭ　１９２６１株及びゴルドニバク

ター・ウロリチファシエンスＤＳＭ　２７２１３株を用いたこと以外は実施例５と同様に培養した結果、５日間の培養により、添加したエラグ酸の６０％がウロリチンＡに変換された。

[0086] ［実施例９］

ウロリチンＣの添加量を０．８１ｇ／Ｌとし、気相を窒素のみとする条件又は窒素：水素　（９０％／１０％）とする条件で実施例２と同様に培養して、ウロリチンＡの生成に及ぼす水素の影響を比較した。３日間の培養により、添加したウロリチンＣに対する生成したウロリチンＡは、気相に水素が存在しない場合の７３％に対して、存在する場合が８６％であり、気相に水素が存在することにより、ウロリチンＡの生成が促進された。

[0087] ［実施例１０］

ウロリチンＣの添加量を０．８１ｇ／Ｌとし、さらに、ウロリチンＣに対してモル比で１．２当量のα－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、もしくは、γ-シクロデキストリンを添加した場合又は添加しない場合で、実施例２と同様に培養して、ウロリチンＡの生成に及ぼす各種シクロデキストリンの影響を比較した。

５日間の培養により、各種シクロデキストリンを添加しなかった場合の収率４７％に対して、α－シクロデキストリンを添加した場合の収率が７８％、β－シクロデキストリンを添加した場合の収率が６６％、γ－シクロデキストリンを添加した場合の収率が９８％であり、シクロデキストリンを反応液に添加することにより、ウロリチンＡの生成が促進された。

産業上の利用可能性

[0088] 本発明によれば、９位に水酸基を有するウロリチン類から該９位の水酸基が脱離された他のウロリチン類を製造することができる。

製造されたウロリチン類は、化粧品、医薬部外品、医療用品、衛生用品、医薬品、飲食品（サプリメントを含む。）等は、抗酸化、抗炎症、抗糖化等のために用いられる。

[0089] 本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書

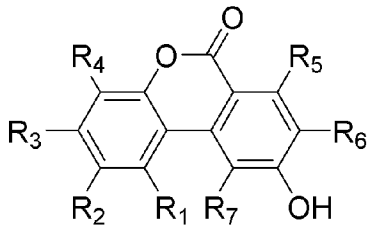
に組み入れられる。

請求の範囲

[請求項1] 下記工程（ａ）を含む、下記一般式（２）で表される第２のウロリチン類の製造方法。

工程（ａ）：下記一般式（１）で表される第１のウロリチン類を含有する溶液において、第１のウロリチン類から下記一般式（２）で表される第２のウロリチン類を生成する能力を有する微生物に、第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成させる工程。

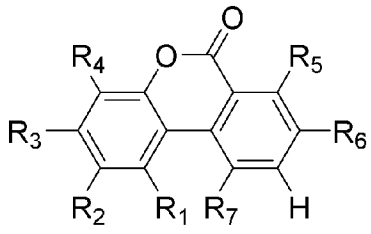
[化1]



（１）

（式中、R_1乃至R_7は、それぞれ、水酸基、水素原子又はメトキシ基を表し、且つ、R_1乃至R_7のうち１つ以上は水酸基である。）

[化2]



（２）

（式中、R_1乃至R_7は、それぞれ、前記一般式（１）で表される第１のウロリチン類のR_1乃至R_7と同一である。）

[請求項2] 前記第１のウロリチン類と前記第２のウロリチン類の組み合わせが、それぞれ、ウロリチンＭ５とウロリチンＥの組み合わせ、ウロリチンＭ６とウロリチンＭ７の組み合わせ、ウロリチンＣとウロリチンＡの組み合わせ、又はイソウロリチンＡとウロリチンＢの組み合わせである、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 前記微生物がクロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物

である、請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項4] 前記クロストリジウム（Clostridium）属に属する微生物が、クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）に属する微生物、クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）に属する微生物、及びクロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）に属する微生物から成る群から選択される１以上である、請求項３に記載の製造方法。

[請求項5] 前記クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）に属する微生物が、クロストリジウム・ボルテアエ（Clostridium bolteae）ＪＣＭ　１２２４３株、ＤＳＭ　１５６７０株、及びＤＳＭ　２９４８５株から成る群から選択される１以上である、請求項４に記載の製造方法。

[請求項6] 前記クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）に属する微生物が、クロストリジウム・アスパラギフォルメ（Clostridium asparagiforme）ＤＳＭ　１５９８１株である、請求項４又は５に記載の製造方法。

[請求項7] 前記クロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）に属する微生物が、クロストリジウム・シトロニアエ（Clostridium citroniae）ＤＳＭ　１９２６１株である、請求項４～６のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項8] 前記第１のウロリチン類と前記第２のウロリチン類の組み合わせが、それぞれ、ウロリチンＣとウロリチンＡの組み合わせである、請求項２～７のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項9] 前記ウロリチンＣが、ウロリチンＣの原料を含有する溶液において、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣの原料から生成させて得られるものである、請求項８に記載の製造方法。

[請求項10] さらに下記工程（ｂ１）を含み、前記工程（ａ）及び該工程（ｂ１

）が同一の系で行われる、請求項８に記載の製造方法。

工程（ｂ１）：ウロリチンＣの原料を含有する溶液において、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成させる工程。

[請求項11] 前記ウロリチンＣの原料からウロリチンＣを生成する能力を有する微生物が、ゴルドニバクター（Gordonibacter）属に属する微生物である、請求項９又は１０に記載の製造方法。

[請求項12] 前記ゴルドニバクター（Gordonibacter）属に属する微生物が、ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）に属する微生物及び／又はゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）に属する微生物である、請求項１１に記載の製造方法。

[請求項13] 前記ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）に属する微生物が、ゴルドニバクター・パメラエアエ（Gordonibacter pamelaeae）ＤＳＭ　１９３７８株である、請求項１２に記載の製造方法。

[請求項14] 前記ゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）に属する微生物が、ゴルドニバクター・ウロリチファシエンス（Gordonibacter urolithinfaciens）ＤＳＭ　２７２１３株である、請求項１２又は１３に記載の製造方法。

[請求項15] 前記ウロリチンＣの原料が、エラグ酸及び／又はエラジタンニンである、請求項９～１４のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項16] 気相が水素を含む環境下で工程（ａ）が行われる、請求項１～１５のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項17] 前記気相における前記水素の割合が０．５％以上２０％以下である、請求項１６に記載の製造方法。

[請求項18] 前記工程（ａ）において、前記ウロリチンＣを含有する溶液が、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン及びγ－シクロデキ

ストリンからなる包摂化合物の群から選択される１種以上をさらに含む、請求項８～１７のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項19] 前記包摂化合物が、前記ウロリチンＣに対してモル比の総量で０．１当量以上５．０当量以下である、請求項１８に記載の製造方法。

[請求項20] 前記工程（ｂ１）において、前記ウロリチンＣの原料を含有する溶液が、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン及びγ－シクロデキストリンからなる包摂化合物の群から選択される１種以上をさらに含む、請求項１０～１９のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項21] 前記包摂化合物が、前記エラグ酸及び／又はエラジタンニンの総量に対してモル比の総量で０．２当量以上１０．０当量以下である、請求項２０に記載の製造方法。

[請求項22] 下記工程（ａ１）及び（ｃ）を含むウロリチンＡを含む飲食品の製造方法。

工程（ａ１）：ウロリチンＣを含有する溶液において、ウロリチンＣからウロリチンＡを生成する能力を有する微生物に、ウロリチンＣからウロリチンＡを生成させる工程；及び、

工程（ｃ）：上記工程（ａ１）で生成したウロリチンＡと飲食品原料とを配合して飲食品とする工程。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/046787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. C12P17/06(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)i, C12R1/01(2006.01)n, C12R1/145(2006.01)n

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. C12P17/06, A23L33/105, C12R1/01, C12R1/145

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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	GARCIA-VILLALBA, R. et al., "Time course production of uroli thins from ellagic acid by human gut microbiota. ", J. AGRIC. FOOD CHEM., 18 September 2013, vol. 61, no. 37, pp. 8797-8806, doi: 10.1021/jf402498b, in particular, abstract, page 8804, right column, line 1 to page 8805, right column, line 24	1-3, 8-10, 22 - 1-22

☒ 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	Date of mailing of the international search report
23 March 2018 (23.03.2018)	03 April 2018 (03.04.2018)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/046787

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MOHAN, R. et al., "Clostridium asparagiforme sp. nov., isolated from a human faecal sample.", SYST. APPL. MICROBIOL., June 2006, vol. 29, no. 4, pp. 292-299, doi: 10/1016/j.syapm. 2005.11.001, in particular, abstract, fig. 2	1-22
Y	WARREN, Y. A. et al., "Clostridium aldenense sp. nov. and Clostridium citroniae sp. nov. isolated from human clinical infections"., J. CLIN. MICROBIOL., July 2006, vol. 44, no. 7, pp. 2416-2422, doi: 10.1128/JCM.00116-06, in particular, abstract, fig. 2	1-22
Y	WO 2014/147280 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS) 25 September 2014, claims 9-13, fig. 3 & ES 2510216 A	1-22
Y	SELMA, M. V. et al., "Description of urolithin production capacity from ellagic acid of two human intestinal Gordonibacter species"., [online], internet, 08 May 2014, author version, accepted manuscript (pp. 1-20), [search date 23 March 2018], doi: 10.1039/C4F000092G, in particular, abstract, fig. 3 & FOOD FUNCT. 2014, vol. 5, no. 8, pp. 1779-1784	1-22
A	US 2015/0183758 A1 (AMAZENTIS SA) 02 July 2015, paragraphs [0174]-[0231], fig. 1-2 & WO 2015/100213 A2 & EP 3087065 A2	1-22
A	BIALONSKA, D. et al., "The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota"., INT. J. FOOD MICROBIOL., 15 June 2010, vol. 140, no. 2-3, pp. 175-182, doi: 10.1016/j.ijfood micro. 2010.03.038	1-22
P, A	JP 2017-192331 A (DAICEL CORPORATION) 26 October 2017, claims 1-4 (Family: none)	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/046787

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.: 1-2, 8-22
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:
Claims 1-2 and 8-22 include all microorganisms having the desired characteristic of "having an ability to create second urolithins from first urolithins", but only some bacterium of genus clostridium are disclosed within the meaning of PCT Article 5, and thus the claims lack support within the meaning of PCT Article 6. Accordingly, the search was carried out only for bacterium of genus clostridium.

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:

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０４６７８７

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C12P17/06(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)i, C12R1/01(2006.01)n, C12R1/145(2006.01)n

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.　C12P17/06, A23L33/105, C12R1/01, C12R1/145

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　１９７１－２０１８年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１８年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１８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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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	関連する請求項の番号
X	GARCIA-VILLALBA, R. et al., "Time course production of urolithins from ellagic acid by human gut microbiota.", J. AGRIC. FOOD CHEM., 2013.09.18, Vol.61, No.37, pp.8797-8806, doi: 10.1021/jf402498b, 特にAbstract、8804頁右欄1行-8805頁右欄24行	1-3,8-10,22
Y		1-22

☑　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	国際調査報告の発送日
２３．０３．２０１８	０３．０４．２０１８

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｂ　４１５５
野村　英雄
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４８

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	関連する請求項の番号
Y	MOHAN, R. et al., "Clostridium asparagiforme sp. nov., isolated from a human faecal sample.", SYST. APPL. MICROBIOL., 2006.06, Vol.29, No.4, pp.292-299, doi: 10/1016/j.syapm.2005.11.001, 特にAbstract、図2	1-22
Y	WARREN, Y.A. et al., "Clostridium aldenense sp. nov. and Clostridium citroniae sp. nov. isolated from human clinical infections.", J. CLIN. MICROBIOL., 2006.07, Vol.44, No.7, pp.2416-2422, doi: 10.1128/JCM.00116-06, 特にAbstract、図2	1-22
Y	WO 2014/147280 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS) 2014.09.25, 請求項9-13、図3 & ES 2510216 A	1-22
Y	SELMA, M.V. et al., "Description of urolithin production capacity from ellagic acid of two human intestinal Gordonibacter species.", [online], INTERNET, 2014.05.08, Author version, Accepted manuscript(pp.1-20), [検索日：平成30年3月23日], doi: 10.1039/C4FO00092G, 特にAbstract、図3, & FOOD FUNCT. 2014, Vol.5, No.8, pp.1779-1784	1-22
A	US 2015/0183758 A1 (AMAZENTIS SA) 2015.07.02, 段落174-231、図1-2 & WO 2015/100213 A2 & EP 3087065 A2	1-22
A	BIALONSKA, D. et al., "The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota.", INT. J. FOOD MICROBIOL., 2010.06.15, Vol.140, No.2-3, pp.175-182, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.038	1-22
P，A	JP 2017-192331 A (株式会社ダイセル) 2017.10.26, 請求項1-4 (ファミリーなし)	1-22

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０４６７８７

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．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿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．☑ 請求項　1-2, 8-22　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、

請求項１－２、８－２２は、「第１のウロリチン類から第２のウロリチン類を生成する能力を有する」という所望の特性を有するあらゆる微生物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クロストリジウム属細菌の一部のみであり、PCT第6条の意味での裏付けを欠いている。よって、クロストリジウム属細菌に限定してサーチを行った。

３．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿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の国際調査機関は認めた。

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項について作成した。

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項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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項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ので、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項について作成した。

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はあったが、異議申立てはなかった。