



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102753190 B

(45)授权公告日 2016.11.23

(21)申请号 201180009502.5

伊藤裕之

(22)申请日 2011.02.14

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102753190 A

代理人 金世煜 苗堃

(43)申请公布日 2012.10.24

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

2010-030846 2010.02.16 JP

A61K 38/01(2006.01)

A61K 35/20(2006.01)

A61P 19/06(2006.01)

A61P 39/06(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.08.14

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2011/053004 2011.02.14

EP 1570744 A1, 2005.09.07, 实施例1, 权利要求2, 说明书第16段.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/102310 JA 2011.08.25

Masahiko KATO et al. Ko-Nyosankessho no Yakubutsu Chiryō-Yakubutsu Sentaku to sono Tsukaikata-.《Medical Practice》.2003, 第20卷(第11期), 表3.

(73)专利权人 株式会社明治

地址 日本东京都

审查员 张朝磊

(72)发明人 山口真 山田成臣 内田胜幸

权利要求书1页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

血中尿酸值降低剂

(57)摘要

本发明提供来自天然物质且可长期持续摄取的血中尿酸值降低剂。该血中尿酸值降低剂以奶酪酶分解物作为有效成分。

1. 奶酪酶分解物在制造血中尿酸值降低剂中的应用, 所述奶酪酶分解物为用脂肪酶及蛋白酶处理奶酪而得的分解物,

所述蛋白酶为内切蛋白酶和蛋白酶/肽酶复合酶的并用,

所述脂肪酶为来自牛的前胃酯酶,

所述脂肪酶和所述蛋白酶的添加量是每单位底物为0.1~10%。

2. 根据权利要求1所述的应用, 其中, 奶酪酶分解物为具有活性氧吸收能力的奶酪酶分解物。

3. 根据权利要求2所述的应用, 其中, 奶酪酶分解物的含量是作为1日给予量显示50 μ M水溶性维生素E等量以上的活性氧吸收能力的量。

4. 根据权利要求1所述的应用, 其中, 内切蛋白酶为来自斋藤曲霉的酸性蛋白酶, 蛋白酶/肽酶复合酶为来自米曲霉的蛋白酶/肽酶复合酶。

5. 根据权利要求1~3中任一项所述的应用, 其中, 奶酪酶分解物为用脂肪酶、蛋白酶及乳酸菌处理奶酪而得的分解物。

6. 根据权利要求5所述的应用, 其中, 乳酸菌为乳酸乳球菌乳酸亚种、乳酸乳球菌乳脂亚种、及乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株。

7. 根据权利要求1~3中任一项所述的应用, 其中, 仅含有奶酪酶分解物作为有效成分。

8. 根据权利要求1~3中任一项所述的应用, 其中, 仅含有奶酪酶分解物和制剂辅佐剂。

9. 奶酪酶分解物在制造血中尿酸值降低用组合物中的应用, 所述奶酪酶分解物为用脂肪酶及蛋白酶处理奶酪而得的分解物,

所述蛋白酶为内切蛋白酶和蛋白酶/肽酶复合酶的并用,

所述脂肪酶为来自牛的前胃酯酶,

所述脂肪酶和所述蛋白酶的添加量是每单位底物为0.1~10%。

10. 根据权利要求9所述的应用, 其中, 奶酪酶分解物为具有活性氧吸收能力的奶酪酶分解物。

11. 根据权利要求10所述的应用, 其中, 奶酪酶分解物的含量为作为1日给予量显示50 μ M水溶性维生素E等量以上的活性氧吸收能力的量。

12. 根据权利要求9所述的应用, 其中, 内切蛋白酶为来自斋藤曲霉的酸性蛋白酶, 蛋白酶/肽酶复合酶为来自米曲霉的蛋白酶/肽酶复合酶。

13. 根据权利要求9~11中任一项所述的应用, 其中, 奶酪酶分解物为用脂肪酶、蛋白酶及乳酸菌处理奶酪而得的分解物。

14. 根据权利要求13所述的应用, 其中, 乳酸菌为乳酸乳球菌乳酸亚种、乳酸乳球菌乳脂亚种、及乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株。

15. 根据权利要求9~11中任一项所述的应用, 其中, 仅含有奶酪酶分解物作为有效成分。

16. 根据权利要求9~11中任一项所述的应用, 其中, 仅含有奶酪酶分解物及制剂辅佐剂。

血中尿酸值降低剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防及治疗高尿酸血症的血中尿酸值降低剂。

背景技术

[0002] 所谓高尿酸血症是血中的尿酸浓度(血中尿酸值)高的状态。尿酸生成与排泄的均衡破坏的结果是血中尿酸浓度异常增加,若血中未溶解完的尿酸在体内局部结晶,则引起炎症。例如,尿酸的结晶若积存在关节,则成为伴随着强烈疼痛的痛风发作(痛风关节炎)的原因,若积存在皮下,则成为痛风结节的原因,若在尿中,则成为伴随着强烈疼痛的肾结石、尿路结石的原因,若在肾小管、肾间质中,则成为肾损害的原因。

[0003] 此外,近年来,高尿酸血症本身成为心血管损害的独立的危险因子的报告逐渐增多(参照非专利文献1),痛风患者中动脉硬化性疾病的患者多也是一直以来熟知的事实(例如,参照非专利文献2)。此外,还判断血中尿酸值与代谢综合症的危险因子之间存在非常良好的相关性(参照非专利文献3)。

[0004] 如上所述,高尿酸血症及由此引起的疾病的预防及治疗是极其重要的。

[0005] 现在,作为降低尿酸值的药物,有苯溴马隆等促进尿酸排泄的药物、以及别嘌呤醇等阻碍尿酸合成的药物,可根据患者的高尿酸血症类型开设处方。就现在开设处方的这些药物而言,作为尿酸值控制剂是极其优秀的,可通过服用药物而使血清尿酸值恢复至正常。然而,高尿酸血症本身是非常难以治愈的疾病,因此若中止服用药物,则会再次返回至高尿酸血症的状态。

[0006] 上述尿酸排泄促进药物通过抑制肾小管中的尿酸的生理性再吸收而提高尿酸从肾脏的排泄能力,使血清尿酸值降低。然而,其使用中需要经常注意发现尿路结石,作为副作用,有胃肠损害与头痛、眩晕(ふらつき)等。进而,在对特异体质的患者给予时有时发生严重的肝损害(非专利文献4)。

[0007] 作为尿酸生成抑制药物,别嘌呤醇被引入痛风治疗中而得到广泛使用。该别嘌呤醇阻碍在嘌呤代谢途径的最终阶段中起作用的黄嘌呤氧化酶,降低血清尿酸值,并且还使尿中的尿酸排泄量减少。然而,若对肾功能不全的患者过量给予,则有时别嘌呤醇在血中大量蓄积而引发致死性的中毒综合征(非专利文献4)。

[0008] 从这点可看出,作为高尿酸血症的治疗剂,希望有可长期放心而合理地服用的治疗剂,例如希望有来自一直以来被日常摄取的天然物质的治疗剂。

[0009] 但是,以往作为来自天然物质的高尿酸血症的治疗剂或血中尿酸值降低剂而公开的治疗剂极少。例如,作为具有调节成为高尿酸血症原因的嘌呤体的吸收的作用的物质,公开了壳聚糖(专利文献1)、水溶性食物纤维(专利文献2)、活性炭(专利文献3)、 ϵ -聚赖氨酸(专利文献4)。

[0010] 另一方面,对于奶酪酶分解物以及从奶酪酶分解物中发现的肽而言,公开了血管紧张素转换酶阻碍作用(专利文献5、6、7)、抗炎症作用(专利文献8)、消化道溃疡治疗效果(专利文献9)。然而,迄今为止没有奶酪酶分解物以及从奶酪酶分解物中发现的肽发挥使尿

酸值减少的效果这样的报告。

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:日本特开2001-163788号公报

[0014] 专利文献2:日本特开2005-047828号公报

[0015] 专利文献3:日本特开2005-187405号公报

[0016] 专利文献4:日本特开2006-001898号公报

[0017] 专利文献5:W02004/032642

[0018] 专利文献6:W02004/047543

[0019] 专利文献7:W02005/061529

[0020] 专利文献8:W02007/080962

[0021] 专利文献9:日本特开2009-120519号公报

[0022] 非专利文献

[0023] 非专利文献1:Progress in Medicine Vol.14No.12,1994p.50-53

[0024] 非专利文献2:东京都医师会杂志Vol.57No.5,2004p.35-42

[0025] 非专利文献3:医药杂志Vol.42No.6,2006p.125-132

[0026] 非专利文献4:“高尿酸血症・痛风的治疗指南摘要版”日本痛风・核酸代谢学会发行(2002年9月1日)

发明内容

[0027] 本发明的课题在于提供来自天然物质且可长期持续摄取的血中尿酸值降低剂。

[0028] 因此,本发明人为了从来自天然物质的成分、特别是可日常持续摄取的原材料中发现具有血中尿酸值降低作用的成分,进行了各种研究,结果发现,奶酪酶分解物具有优异的血中尿酸值降低作用和活性氧吸收能力,可用作血中尿酸值降低剂以及高尿酸血症预防治疗剂,从而完成了本发明。

[0029] 即,本发明如下所述。

[0030] (1)一种血中尿酸值降低剂,以奶酪酶分解物为有效成分;

[0031] (2)根据(1)所述的血中尿酸值降低剂,其中,奶酪酶分解物为具有活性氧吸收能力的奶酪酶分解物;

[0032] (3)根据(2)所述的血中尿酸值降低剂,其中,奶酪酶分解物的含量是作为1日给予量显示50 μ M水溶性维生素E(Trolox)等量以上的活性氧吸收能力的量;

[0033] (4)根据(1)~(3)中任一项所述的血中尿酸值降低剂,其中,奶酪酶分解物为用脂肪酶及蛋白酶处理奶酪而得的分解物;

[0034] (5)根据(4)所述的血中尿酸值降低剂,其中,蛋白酶为选自内切蛋白酶、外切蛋白酶、外切肽酶/内切蛋白酶复合酶、及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上;

[0035] (6)根据(4)所述的血中尿酸值降低剂,其中,蛋白酶为选自内切蛋白酶及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上;

[0036] (7)根据(6)所述的血中尿酸值降低剂,其中,内切蛋白酶为来自斋藤曲霉(*Aspergillus saitoi*)的酸性蛋白酶,蛋白酶/肽酶复合酶为来自米曲霉(*Aspergillus*

oryzae)的蛋白酶/肽酶复合酶;

[0037] (8)根据(4)所述的血中尿酸值降低剂,其中,脂肪酶为来自牛的前胃酯酶;

[0038] (9)根据(1)~(3)中任一项所述的血中尿酸值降低剂,其中,奶酪酶分解物为用脂肪酶、蛋白酶及乳酸菌处理奶酪而得的分解物;

[0039] (10)根据(9)所述的血中尿酸值降低剂,其中,乳酸菌为乳酸乳球菌乳酸亚种(*Lactococcus lactis* subsp.*lactis*)、乳酸乳球菌乳脂亚种(*Lactococcus lactis* subsp.*cremoris*)、及乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株(*Lactococcus lactis* subsp.*lactis* biovar *diacetylactis*);

[0040] (11)根据(1)~(10)中任一项所述的血中尿酸值降低剂,其中,仅含有奶酪酶分解物作为有效成分;

[0041] (12)根据(1)~(11)中任一项所述的血中尿酸值降低剂,其中,仅含有奶酪酶分解物和制剂辅佐剂;

[0042] (13)一种活性氧吸收剂,以奶酪酶分解物为有效成分;

[0043] (14)根据(13)所述的活性氧吸收剂,其中,仅含有奶酪酶分解物作为有效成分;

[0044] (15)一种组合物,含有用于使血中尿酸值降低的奶酪酶分解物;

[0045] (16)根据(15)所述的组合物,其中,奶酪酶分解物为具有活性氧吸收能力的奶酪酶分解物;

[0046] (17)根据(16)所述的组合物,其中,奶酪酶分解物的含量为作为1日给予量显示50 μ M水溶性维生素E等量以上的活性氧吸收能力的量;

[0047] (18)根据(15)~(17)中任一项所述的组合物,其中,奶酪酶分解物为用脂肪酶及蛋白酶处理奶酪而得的分解物;

[0048] (19)根据(18)所述的组合物,其中,蛋白酶为选自内切蛋白酶、外切蛋白酶、外切肽酶/内切蛋白酶复合酶、及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上;

[0049] (20)根据(18)所述的组合物,其中,蛋白酶为选自内切蛋白酶、及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上;

[0050] (21)根据(20)所述的组合物,其中,内切蛋白酶为来自斋藤曲霉的酸性蛋白酶,蛋白酶/肽酶复合酶为来自米曲霉的蛋白酶/肽酶复合酶;

[0051] (22)根据(18)所述的组合物,其中,脂肪酶为来自牛的前胃酯酶;

[0052] (23)根据(15)~(17)中任一项所述的组合物,其中,奶酪酶分解物为用脂肪酶、蛋白酶及乳酸菌处理奶酪而得的分解物;

[0053] (24)根据(23)所述的组合物,其中,乳酸菌为乳酸乳球菌乳酸亚种、乳酸乳球菌乳脂亚种、及乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株;

[0054] (25)根据(15)~(24)中任一项所述的组合物,其中,仅含有奶酪酶分解物作为有效成分;

[0055] (26)根据(15)~(25)中任一项所述的组合物,其中,仅含有奶酪酶分解物及制剂辅佐剂;

[0056] (27)一种组合物,含有用于吸收活性酶的奶酪酶分解物;

[0057] (28)根据(27)所述的组合物,其中,仅含有奶酪酶分解物作为有效成分;

[0058] (29)一种血中尿酸值的降低方法,其特征在于,给予奶酪酶分解物;

[0059] (30)根据(29)所述的方法,其中,奶酪酶分解物为具有活性氧吸收能力的奶酪酶分解物;

[0060] (31)根据(30)所述的方法,其中,奶酪酶分解物的给予量为作为1日给予量显示50 μ M水溶性维生素E等量以上的活性氧吸收能力的量;

[0061] (32)根据(29)所述的方法,其中,奶酪酶分解物为用脂肪酶及蛋白酶处理奶酪而得的分解物;

[0062] (33)根据(32)所述的方法,其中,蛋白酶为选自内切蛋白酶、外切蛋白酶、外切肽酶/内切蛋白酶复合酶、及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上;

[0063] (34)根据(32)所述的方法,其中,蛋白酶为选自内切蛋白酶、及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上;

[0064] (35)根据(34)所述的方法,其中,内切蛋白酶为来自斋藤曲霉的酸性蛋白酶,蛋白酶/肽酶复合酶为来自米曲霉的蛋白酶/肽酶复合酶;

[0065] (36)根据(32)所述的方法,其中,脂肪酶为来自牛的前胃酯酶;

[0066] (37)根据(29)所述的方法,其中,奶酪酶分解物为用脂肪酶、蛋白酶及乳酸菌处理奶酪而得的分解物;

[0067] (38)根据(37)所述的方法,其中,乳酸菌为乳酸乳球菌乳酸亚种、乳酸乳球菌乳脂亚种、及乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株;

[0068] (39)根据(29)所述的方法,其中,实质上仅给予奶酪酶分解物作为有效成分;

[0069] (40)根据(39)的方法,其中,仅给予奶酪酶分解物及制剂辅佐剂;

[0070] (41)一种活性氧吸收方法,其特征在于,给予奶酪酶分解物;

[0071] (42)根据(41)所述的方法,其中,实质上仅给予奶酪酶分解物作为有效成分。

[0072] 此外,本发明提供用于制造血中尿酸值降低剂或者活性酶吸收剂的奶酪酶分解物的使用。

[0073] 本发明的血中尿酸值降低剂具有优异的降低血中尿酸值的作用,且味道良好,安全性也高,因此与现有的医药相比,可长期持续经口摄取,可长期控制血中尿酸值,可用于高尿酸血症的预防治疗及痛风的预防治疗。

附图说明

[0074] 图1为示出奶酪酶分解物的血中尿酸值降低作用的图。

具体实施方式

[0075] 本发明的血中尿酸值降低剂及活性氧吸收剂的有效成分为奶酪酶分解物。奶酪酶分解物是通过使选自脂肪酶及蛋白酶中的酶对奶酪进行作用,使奶酪中的脂肪、蛋白质分解而得到的。更具体而言,是在生奶酪、熟化后或者熟化过程中的天然奶酪、加工奶酪中添加脂肪酶、酸性及中性蛋白酶等微生物来源、动物来源的各种酶而促进其熟化从而得到的。

[0076] 成为奶酪酶分解物原料的奶酪可使用以生奶酪为代表的各种奶酪,天然奶酪、加工奶酪均可。此外,奶酪原料也没有特别限定,牛奶当然可以,羊、山羊等各种哺乳动物的奶当然可以,也可将人奶作为原料。此外,其制造方法也没有限定,以生奶、奶粉为原料而得到的奶酪且未熟化的奶酪当然可以,也可使用通过乳酸菌、霉菌等各种微生物使之发酵或者

熟化而得的奶酪等各种奶酪。例如,可使用高达奶酪、切达奶酪、脱脂奶酪等,但不限于此例。

[0077] 作为处理奶酪的酶,可使用脂肪酶、蛋白酶等分解奶酪中的脂肪、蛋白质的酶,但其种类不限。作为脂肪酶,不仅可使用存在于胃液中的三酰基甘油脂肪酶,还可使用从人或者哺乳动物的体液或其组织、从昆虫、植物、细菌等中分离的各种脂肪酶。作为蛋白酶,可使用消化道内分泌的胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶等从人或者哺乳动物的体液或其组织、从昆虫、植物、细菌等中分离的各种蛋白酶。此外,与用脂肪酶单独处理相比,优选用蛋白酶单独处理,此外,进一步优选利用脂肪酶与蛋白酶两者进行处理。

[0078] 在蛋白酶中,根据氨基酸序列切断部位的不同,有内切型与外切型。内切型从蛋白质中间切断,外切型从C末端或者N末端逐个切断氨基酸。根据蛋白酶种类,最适pH及温度、蛋白质分解能力、氨基酸切断部位不同。由此可见,在用蛋白酶处理时,优选将内切型、外切型、蛋白质分解能力、最适pH、最适温度等不同的蛋白酶组合2种以上,更优选组合3种以上。

[0079] 其中,优选将选自内切蛋白酶、外切蛋白酶、外切肽酶/内切蛋白酶复合酶、及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上、特别是3种以上组合使用。进而,优选将选自内切蛋白酶、及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上、特别是3种以上组合使用。

[0080] 作为内切蛋白酶,例如,可举出胰蛋白酶(CAS No.9002-07-7,EC3.4.21.4,来自牛胰腺,产品号T8802,SIGMA)、胃蛋白酶(CASNo.9001-75-6,EC3.4.4.1,来自猪胃粘膜,SIGMA)、糜蛋白酶(Novo公司,Boehringer公司)、Proleather FG-F(来自枯草杆菌;天野酶公司)、Biopraser(来自枯草杆菌,Nagase产业)、Papain-40(天野酶公司)、凝乳酶(EC3.4.23.4,Maxiren,来自改性酵母乳酸克鲁维斯酵母,GIST-BROCADES N.V.公司)、AlcalaseR(来自地衣芽孢杆菌,Novo公司)、Molsin F(来自斋藤曲霉,Kikkoman公司)、Esperase(来自迟缓芽孢杆菌,Novo公司)、Newlase R(来自枯草杆菌,Novo公司)、Protamex(来自细菌,Novo公司)、PTN6.0S(猪胰腺胰蛋白酶,Novo公司)、蛋白酶S“Amano”G(来自嗜热脂肪芽孢杆菌,天野酶公司)等。

[0081] 作为外切蛋白酶,可举出胰腺羧基肽酶、小肠刷状缘的氨基肽酶等。

[0082] 作为内切/外切蛋白酶复合酶,可举出Newlase A(来自黑曲霉,天野酶公司),作为外切肽酶/内切蛋白酶复合酶,例如可举出风味蛋白酶(来自米曲霉,Novo公司)等。

[0083] 作为蛋白酶/肽酶复合酶,例如可使用蛋白酶A“Amano”SD(来自米曲霉,天野酶公司)、Umamizyme G(肽酶及蛋白酶,来自米曲霉,天野酶公司)。

[0084] 在本发明中,优选使用选自内切蛋白酶及蛋白酶/肽酶复合酶中的2种以上,进而优选将内切蛋白酶与蛋白酶/肽酶复合酶组合使用2种以上,特别优选使用3种以上。更具体而言,特别优选组合使用选自蛋白酶A“Amano”SD、Molsin、Newlase及Umamizyme G中的2种以上,特别是3种以上。

[0085] 作为脂肪酶,可举出Sumizyme NLS(来自黑曲霉,新日本化学工业),脂肪酶A“Amano”6(来自黑曲霉,天野酶公司),脂肪酶R“Amano”(来自罗克福尔青霉菌,天野酶公司)、脂肪酶“前胃酯酶”(来自牛,RencoNewZealand公司制),但特别优选来自牛的前胃酯酶。

[0086] 就酶处理的条件而言,也是只要酶不失活就不受到特别限制。从促进分解的观点考虑优选所用酶的最适条件,但可适当地根据处理奶酪、所用酶、作为目标的奶酪酶分解物

的作用效果而调整反应时的pH、反应温度、酶或底物(奶酪)的浓度、反应时间。此外,在使用2种以上的酶进行处理时,可一次用所有酶进行处理,也可用各酶依次处理。本发明中的酶处理的反应温度通常适合20~60℃,优选适合30~50℃。本发明中的酶处理的反应时间通常规定为1天~8天左右,优选规定为2~4天左右。此外,酶的添加量因所用酶的效价等不同而异,但通常适合每单位底物(奶酪)为0.01%以上,优选为0.1~10%。

[0087] 蛋白酶处理可伴随乳酸菌发酵。作为乳酸菌,可优选使用乳球菌属乳酸菌。作为属于乳球菌属乳酸菌的细菌种类的具体例,可举出格氏乳球菌(*Lactococcus garvieae*)、乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)、乳酸乳球菌乳酸亚种(*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*)、乳酸乳球菌乳脂亚种(*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*)、乳酸乳球菌霍氏亚种(*Lactococcus lactis* subsp. *hordniae*)、乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株(*Lactococcus lactis* subsp. *lactis* biovar *diacetylactis*)、鱼乳球菌(*Lactococcus piscium*)、植物乳球菌(*Lactococcus plantarum*)、棉子糖乳球菌(*Lactococcus raffinolactis*)等,但不限于这些示例。特别地,更加优选使用乳酸乳球菌乳酸亚种、乳酸乳球菌乳脂亚种、乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株这3种菌。利用乳酸发酵,可将酶处理工序中的pH维持在酸性侧。此外,可代替乳酸发酵而使用柠檬酸、葡萄糖酸、盐酸、醋酸、乳酸、磷酸等通常用于医药品、食品中的有机酸、无机酸来调整pH。在将pH维持在酸性侧时,使pH为3.5~6.0,优选为pH4.0~5.6。

[0088] 在本发明中使用的奶酪酶分解物特别优选为用脂肪酶、蛋白酶及乳酸菌处理而得的分解物。这些处理的反应温度通常适合20~60℃,优选适合30~50℃。这些处理的反应时间通常规定为1天~8天左右,优选规定为2~4天左右。此外,酶的添加量因所用酶的效价等不同而异,但是通常适合每单位底物(奶酪)为0.01%以上,优选适合0.1~10%。

[0089] 就所得奶酪酶分解物而言,如后述实施例所示,具有优异的血中尿酸值降低作用,可用作高尿酸血症的预防治疗剂,或者可用作痛风的预防治疗剂。此外,奶酪酶分解物具有优异的活性氧吸收能力,可用作活性氧吸收剂。可认为奶酪酶分解物的优异的血中尿酸值降低作用与该活性氧吸收能力、即抗氧化能力相关。

[0090] 就奶酪酶分解物而言,虽然也可单独使用奶酪酶分解物,但是在大多数情况下与实质上无毒的载体一起以各种组合物的形式进行提供。在此,所谓实质上无毒是指即使人或者动物摄取也不发挥不好的作用,很少可能减少奶酪酶分解物的作用,可使用制剂学上或者卫生上所容许的各种载体。作为这样的载体(以下,也称作制剂辅佐剂),例如可例示有玉米淀粉等各种淀粉、乳糖、结晶纤维素、葡萄糖、甘露醇、蔗糖、山梨醇、明胶、阿拉伯胶、磷酸氢钙、磷酸钙、磷酸二氢钙、磷酸钠、碳酸钠等赋形剂;硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂酸钙或硬脂酸镁等润滑剂;蔗糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮等粘结剂;苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、磷酸、盐酸等适当的有机酸、无机酸或其碱金属(例如钠或者钾)盐等pH调整剂;增香剂;矫味剂;着色剂;崩解剂;助溶剂;混悬剂;包衣剂等。于是,可以将奶酪酶分解物与这些载体一起,按照常规方法,以散剂、颗粒剂、细粒剂、干糖浆剂、片剂、胶囊剂、液体剂、饮料剂等经口给药的医药组合物的形式进行提供。进而,可添加适量的维生素、矿物质、糖类、氨基酸、肽类等其它成分。此外,本发明的组合物优选实质上仅含有奶酪酶分解物作为有效成分的组合物,更具体而言可为仅含有奶酪酶分解物及制剂辅佐剂的组合物。

[0091] 本发明的血中尿酸值降低剂可以与其它活性成分、例如具有与该奶酪酶分解物作

用机制不同的血中尿酸值降低作用的组合物同时给予,或者以合剂的方式给予。作为这种具有作用机制不同的血中尿酸值降低作用的组合物,例如可举出吸附作为食物而摄取的核酸阻碍从肠道吸收核酸的壳聚糖、水溶性食物纤维、活性炭、 ϵ -聚赖氨酸、增加尿量而促进尿酸排泄的异株荨麻、芹菜籽提取物、通过分解从食物摄取的嘌呤体使之在体内的吸收减少而使血清尿酸值减少的乳酸菌、增加嘌呤体再利用酶的量而抑制过度形成尿酸的安酸呤。此外,可举出具有黄嘌呤氧化酶阻碍活性的蜂胶、旋果蚊子草、肉桂、香茅、蔷薇红景天、红景天、良姜、肉豆蔻、圣约翰草、槲皮素。

[0092] 本发明的血中尿酸值降低剂不仅能够以医药品的形态利用,也能够以饮品食品的形态利用。例如,期待通过作为特定保健用食品等特别用途食品、营养功能食品摄取来预防或治疗高尿酸血症。此外,在制成饮品食品时,液状、糊状、固体状、粉末状等形态不限,进而可添加在各种食品(牛奶、加工奶、奶饮料、清凉饮料、发酵奶、酸奶、奶酪、面包、饼干、脆饼、比萨、冰淇淋、糖果、制备奶粉、流食、患者用食品、幼儿用奶粉等食品,哺乳期妇女所需奶粉等食品、营养食品、营养辅助食品、添加剂、冷冻食品、加工食品或其它市售食品等)中,进行摄取。

[0093] 就本发明的饮品食品而言,可在奶酪酶分解物中混合水、蛋白质、糖类、脂质、维生素类、矿物质类、有机酸、无机酸、有机碱、无机碱、果汁、调味剂类、增稠剂等来制造。作为蛋白质,例如可举出全脂奶粉、脱脂奶粉、部分脱脂奶粉、酪蛋白、乳清蛋白粉、乳清蛋白、浓缩乳清蛋白、乳清蛋白分离物、 α -酪蛋白、 β -酪蛋白、 κ -酪蛋白、 β -乳球蛋白、 α -乳清蛋白、乳铁蛋白、大豆蛋白质、鸡蛋蛋白质、肉蛋白质等动植物性蛋白质及其分解物。作为糖类,例如可举出蔗糖、麦芽糖等糖类、加工淀粉(除糊精以外,还有可溶性淀粉、英国淀粉、氧化淀粉、淀粉酯、淀粉醚等)、食物纤维等。作为脂质,例如可举出猪油、鱼油等、它们的分提油、氢化油、酯交换油等动物性油脂;棕榈油、红花油、玉米油、菜籽油、椰子油、它们的分提油、氢化油、酯交换油等植物性油脂等。作为维生素类,例如,可举出维生素A、胡萝卜素类、维生素B类、维生素C、维生素D类、维生素E、维生素K类、维生素P、维生素Q、尼克酸、烟酸、泛酸、生物素、肌醇、胆碱、叶酸等。作为矿物质类,例如可举出钙、钾、镁、钠、铜、铁、锰、锌、硒、乳清矿物质等。作为有机酸,例如可举出苹果酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸等,作为无机酸,例如可举出盐酸、磷酸。作为增稠剂,例如可举出琼脂、明胶、卡拉胶、瓜尔豆胶、黄原胶等。进而,也可包含黄油、乳清矿物质、奶油、乳清、非蛋白氮、唾液酸、磷脂、乳糖等各种乳来源成分等;酪蛋白磷酸肽等肽;精氨酸、赖氨酸等氨基酸。在本发明饮品食品的制造中,这些成分可为合成品,也可为天然物质来源品,或者也可使用大量包含这些的食品作为原材料。可将这些成分中的2种以上组合使用。

[0094] 向呈现高尿酸血症的人或者动物、或者预测到尿酸值上升的人或者动物给予本发明的血中尿酸值降低剂,包含有效量的奶酪酶分解物。其给予量规定大概每天作为奶酪酶分解物为0.01mg/kg~2000mg/kg,优选为1mg/kg~1000mg/kg,更优选为10mg/kg~500mg/kg。该给予量根据所给予的人或者动物的年龄、体重、症状、成为对象的部位、摄取食品的种类、量而适当改变。

[0095] 此外,如上所述,奶酪酶分解物具有活性氧吸收作用,因此也能够以活性氧吸收能力(ORAC:Oxygen Radical Absorbance Capacity)为基准而限定给予量。

[0096] 活性氧吸收能力为美国农务省国立老化研究所所开发的抗氧化效力的指标。在荧

光物质存在的体系中产生一定的活性氧种,测定由其分解的荧光物质的荧光强度,绘制经时减少的荧光强度的曲线时,若在该反应体系中抗氧化物质共存,则荧光物质的荧光强度的减少速度延缓。基于该原理,算出存在样品(或者标准物质)的情况下的荧光强度的曲线下面积(AUC:Area Under the Curve)与不存在样品(或者标准物质)的情况下(空白)的AUC之差(净AUC)。对于样品的净AUC,求出相对于浓度已知的标准物质(水溶性维生素E, Trolox™:6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-2-羧酸;Trolox为注册商标)的净AUC的相对值。基于该相对值,换算成水溶性维生素E的浓度,设为样品的抗氧化效力。(单位 $\mu\text{mol TE/g}$:微摩尔水溶性维生素E当量/克)

[0097] 本发明的血中尿酸值降低剂的给予量可设为作为1天给予量显示50 μM 水溶性维生素E当量以上、优选100 μM 水溶性维生素E等量以上、更优选1000 μM 水溶性维生素E等量以上的活性氧吸收能力的量。

[0098] 实施例

[0099] 以下基于下述实施例详细说明本发明。应予说明,本发明不限于下述实施例。

[0100] (实施例1)

[0101] (发酵剂(スターター)培养液的制备)

[0102] 将20g的脱脂牛奶粉末溶解于200ml的蒸馏水中,进行灭菌,制备10w/v%脱脂奶粉培养基。向其中接种约0.1g的3种发酵剂菌(乳酸乳球菌乳酸亚种、乳酸乳球菌乳脂亚种、乳酸乳球菌乳酸亚种双乙酰生物突变株),于37℃培养16小时。

[0103] (奶酪酶分解物的制备1)

[0104] 在国产高达奶酪中加入灭菌水,向其中添加发酵剂培养液、氯化钠,进行搅拌后,添加蛋白酶A“Amano”SD(来自米曲霉的蛋白酶,天野酶公司制)、脂肪酶(前胃酯酶, RencoNewZealand公司制),于34℃进行振荡,从而进行分解。48小时后,用柠檬酸将pH调整至4.1,分别添加Molsin F(来自斋藤曲霉的酸性蛋白酶,Kikkoman公司制)及Umamizyme G(来自米曲霉的蛋白酶,天野酶公司制),于34℃进行振荡,从而进行分解。4天后,用氢氧化钠将pH调整至5.0,于110℃加热15分钟,使酶失活,得到奶酪酶分解物。每100g国产高达奶酪中的配合量如下所述。

[0105] (配合表)

[0106] 国产高达奶酪100g

[0107] 灭菌水50.5g

[0108] 发酵剂培养液18g

[0109] 氯化钠2.2g

[0110] 蛋白酶A“Amano”SD 0.6g

[0111] 脂肪酶0.2g

[0112] 柠檬酸3.5g

[0113] Molsin F 0.2g

[0114] Umamizyme G 0.3g

[0115] 氢氧化钠1.5g

[0116] (实施例2)

[0117] (奶酪酶分解物的制备2)

[0118] 在国产切达奶酪中加入灭菌水,向其中添加实施例1中制备的发酵剂培养液、氯化钠,进行搅拌后,添加蛋白酶A“Amano”SD(来自米曲霉,天野酶公司)、脂肪酶(前胃酯酶,RencoNewZealand公司制),于34℃进行振荡,从而进行分解。48小时后,用柠檬酸将pH调整至4.1,分别添加Newlase R(来自枯草杆菌,Novo公司)及UmamizymeG(来自米曲霉的蛋白酶,天野酶公司制),于34℃进行振荡,从而进行分解。4天后,用氢氧化钠将pH调整至5.0,于110℃加热15分钟,使酶失活,得到奶酪酶分解物。每100g国产切达奶酪中的配合量如下所述。

[0119] (配合表)

[0120] 国产切达奶酪100g

[0121] 灭菌水50.5g

[0122] 发酵剂培养液20g

[0123] 氯化钠0.3g

[0124] 蛋白酶A“Amano”SD 0.6g

[0125] 脂肪酶0.2g

[0126] 柠檬酸3.3g

[0127] Newlase R 0.2g

[0128] Umamizyme G 0.3g

[0129] 氢氧化钠1.5g

[0130] (实施例3)

[0131] (奶酪酶分解物的制备3)

[0132] 在丹麦脱脂奶酪(熟化期6个月)中加入蒸馏水,向其中添加实施例1中制备的发酵剂培养液、氯化钠,进行搅拌后,添加蛋白酶S“Amano”G(来自嗜热脂肪芽孢杆菌,天野酶公司),于34℃进行振荡,从而进行分解。48小时后,用柠檬酸将pH调整至4.1,分别添加Newlase A(来自黑曲霉,天野酶公司)及Umamizyme G(来自米曲霉的蛋白酶,天野酶公司),于34℃进行振荡,从而进行分解。5天后,用氢氧化钠将pH调整至5.0,于110℃加热15分钟,使酶失活,得到奶酪酶分解物。每100g丹麦脱脂奶酪中的配合量如下所述。

[0133] (配合表)

[0134] 丹麦脱脂奶酪100g

[0135] 蒸馏水74g

[0136] 发酵剂培养液20g

[0137] 氯化钠0.2g

[0138] 蛋白酶S“Amano”G 0.6g

[0139] 柠檬酸3.2g

[0140] Newlase A 0.3g

[0141] Umamizyme G 0.3g

[0142] 氢氧化钠1.4g

[0143] (实施例4)奶酪酶分解物针对氧嗉酸所致高尿酸血症的效果

[0144] (动物实验)

[0145] 购入大鼠(Wistar,雄,7周龄,日本SLC),驯化期中,喂食AIN-93G粉末。驯化期结束

后,在早上采血,测定尿酸值(第0天)。基于该值,分组为阴性组、对照组、第1被验组、第2被验组、第3被验组,共计5组(1组6只)。奶酪酶分解物使用按照实施例1所述的奶酪酶分解物的制备法所制成的奶酪分解物。

[0146] 应予说明,AIN-93G为由美国国立营养研究所(American Institute of Nutrition)在1993年发表的用于小鼠、大鼠用营养研究的标准精制饲料组成。

[0147] • 阴性组:喂食AIN-93G,注射用水(10mL/kg)

[0148] • 对照组:喂食混合有2.5%氧嗪酸钾的AIN-93G,注射用水(10mL/kg)

[0149] • 第1被验组:喂食混合有2.5%氧嗪酸钾的AIN-93G,奶酪酶分解物(300mg/kg, 10mL/kg)

[0150] • 第2被验组:喂食混合有2.5%氧嗪酸钾的AIN-93G,奶酪酶分解物(1g/kg, 10mL/kg)

[0151] • 第3被验组:喂食混合有2.5%氧嗪酸钾的AIN-93G,奶酪酶分解物(3g/kg, 10mL/kg)

[0152] (正式饲养(试验))

[0153] 从分组后开始,对阴性组继续喂食AIN-93G,对其它组喂食混合有2.5%氧嗪酸钾的AIN-93G(试验食)。奶酪酶分解物给予为从第1天开始至第15天为止的每天上午进行1次。部分采血在全部例子中在第2天(给予2小时后)、第5天(给予2小时后)、第8天(给予2小时后)、第12天(给予2小时后)、第15天(给予2小时后)进行,用磷钨酸法测定血清尿酸值。将从第15天的奶酪酶分解物给予以后至第22天为止设为后观察期间。在第22天的上午采血,用磷钨酸法测定血清尿酸值。

[0154] (测定与检查等)

[0155] • 一般状态的观察与体重的测定

[0156] 体重测定在第0天、第1天、第5天、第8天、第12天、第15天及第22天进行。

[0157] • 摄食量与摄水量的测定

[0158] 摄食量的测定在第0天(设定值)、第5天(残留值,设定值)、第8天(残留值,设定值)、第12天(残留值,设定值),第15天(残留值,设定值),第19天(残留值,设定值),第22天(残留值)进行。饮水量的测定在第0天(设定值)、第2天(残留值,设定值)、第6天(残留值,设定值)、第8天(残留值,设定值)、第12天(残留值,设定值)、第15天(残留值,设定值)、第19天(残留值,设定值)、第22天(残留值)进行。

[0159] (统计处理)

[0160] 结果用平均值±标准偏差表示,比较对照组与给予奶酪酶分解物的各组。对数值化检查值的方差比进行F检验,在同方差时进行Student's t检验,Dunnett检验或者Tukey-Kramer检验,在异方差时进行Mann-Whitney U检验。

[0161] (结果)

[0162] 体重测定的结果如表1所示,摄食量及摄水量的结果如表2所示,血清尿酸值的推移如图1及表3所示。

[0163] 表1

[0164]

体重 (g)	摄取前 第0天	摄取开始后 第2天	摄取开始后 第5天	摄取开始后 第8天	摄取开始后 第12天	摄取开始后 第15天	摄取结束后第7天 第22天
阴性组	192.0 ± 16.2	201.7 ± 12.0	218.0 ± 13.8	226.7 ± 9.4	246.4 ± 9.7	257.6 ± 10.0	279.9 ± 12.4
对照组	200.0 ± 5.4	205.2 ± 7.4	222.0 ± 9.9	226.7 ± 18.0	245.2 ± 12.8	255.2 ± 13.8	277.2 ± 13.8
第1被验组(低用量)	199.1 ± 5.7	205.7 ± 7.3	220.0 ± 7.8	226.0 ± 12.6	245.8 ± 11.9	254.5 ± 13.2	278.1 ± 15.0
第2被验组(中等用量)	196.0 ± 5.1	202.0 ± 5.7	218.1 ± 7.1	228.7 ± 8.3	244.2 ± 9.5	253.2 ± 10.4	272.1 ± 11.5
第3被验组(高用量)	196.0 ± 7.6	201.9 ± 4.3	220.1 ± 4.6	227.7 ± 7.8	245.1 ± 3.3	253.7 ± 3.4	274.0 ± 4.9

平均值 ± 标准偏差

[0165] 表2

[0166]

摄食量(g/天)	第0~5天	第5~8天	第8~12天	第12~15天	第15~19天	第19~22天
阴性组	17.1 ± 1.7	14.7 ± 4.1	16.8 ± 0.8	15.8 ± 0.9	15.8 ± 0.8	15.4 ± 1.1
对照组	14.4 ± 0.9	12.3 ± 3.6	16.1 ± 1.0	15.9 ± 0.9	16.0 ± 0.7	15.6 ± 0.9
第1被验组(低用量)	14.5 ± 0.5	13.5 ± 2.0	15.9 ± 1.5	15.9 ± 1.6	15.9 ± 1.2	16.2 ± 1.1
第2被验组(中等用量)	14.7 ± 1.4	14.0 ± 0.8	15.1 ± 0.5	15.4 ± 0.8	15.8 ± 0.8	15.8 ± 0.9
第3被验组(高用量)	14.6 ± 0.6	13.3 ± 2.2	14.9 ± 1.1	14.8 ± 0.7	15.4 ± 0.6	16.1 ± 0.6

平均值 ± 标准偏差

饮水量(g/天)	第0~2天	第2~6天	第6~8天	第8~12天	第12~15天	第15~19天	第19~22天
阴性组	17.8 ± 2.4	16.8 ± 1.7	15.8 ± 2.1	17.1 ± 2.1	15.6 ± 2.2	16.2 ± 2.4	16.5 ± 2.7
对照组	18.3 ± 1.3	22.8 ± 4.2	20.5 ± 3.0	20.9 ± 1.8	19.8 ± 1.8	21.0 ± 1.4	21.0 ± 1.4
第1被验组(低用量)	18.8 ± 1.3	20.8 ± 1.4	19.2 ± 2.4	20.5 ± 1.8	19.6 ± 1.9	20.2 ± 1.0	19.5 ± 1.8
第2被验组(中等用量)	17.4 ± 0.9	20.0 ± 1.6	22.2 ± 3.5	19.9 ± 1.6	19.0 ± 2.3	20.2 ± 2.1	19.9 ± 2.1
第3被验组(高用量)	20.1 ± 2.1	20.2 ± 1.2	20.6 ± 2.4	21.7 ± 1.2	21.0 ± 0.9	21.7 ± 0.6	21.6 ± 0.7

平均值 ± 标准偏差

[0167] 表3

[0168]

尿酸值(mg/dL)		摄取前 第0天	摄取开始后 第2天	摄取开始后 第5天	摄取开始后 第8天	摄取开始后 第12天	摄取开始后 第15天	摄取结束后第7天 第22天
组	阴性组	2.1 ± 0.3	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.3	2.1 ± 0.2	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.4	2.3 ± 0.4
	对照组	2.1 ± 0.3	3.3 ± 0.4 ##	3.2 ± 0.3 ##	3.1 ± 0.4 ##	3.4 ± 0.3 ##	3.1 ± 0.3 ##	2.9 ± 0.3 ##
	第1被验组(低用量)	2.0 ± 0.2	3.0 ± 0.4	2.9 ± 0.4	2.9 ± 0.2	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.6	3.0 ± 0.1
	第2被验组(中等用量)	2.1 ± 0.3	2.8 ± 0.2 *	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.2	3.0 ± 0.2 *	2.8 ± 0.3	2.9 ± 0.4
	第3被验组(高用量)	2.2 ± 0.5	2.8 ± 0.5 *	2.6 ± 0.4 *	2.6 ± 0.3 *	2.8 ± 0.2 *	2.5 ± 0.2 *	2.9 ± 0.3

平均值 ± 标准偏差

p<0.001 vs 阴性组(Student's t 检验)
* p<0.05 vs 对照组(Dunnett 检验)

[0169] 在试验期间,各组体重均增加。未确认在各组间有显著差异(Tukey-Kramer检验)。

[0170] 利用氧噻酸钾混合饲料的饲养(对照组、第1被验组、第2被验组、第3被验组)与利用AIN-93G的饲养(阴性组)相比,摄食量减少,饮水量增加。对于给予试验物质的第1被验组、第2被验组、第3被验组而言,与对照组相比,未确认显著的摄食量变化、饮水量变化

(Dunnett检验)。

[0171] 通过利用氧嗉酸钾混合饲料的饲养,尿酸值显著上升而成为高尿酸血症的状态(阴性组vs对照组, $p < 0.001$, Student's *t*-检验)。奶酪酶分解物的给予用量依赖性地抑制尿酸值的上升。与对照组相比,在给予奶酪酶分解物1000mg/kg(第2被验组)时在第2天及第12天尿酸值显著降低(Dunnett检验, $p < 0.05$),在给予奶酪酶分解物3000mg/kg(第3被验组)时在第2、5、8、12、15天尿酸值显著降低(Dunnett检验, $p < 0.05$)。应予说明,从中止试验物质的给予开始7天后(第22天),在对照组、第1被验组、第2被验组、第3被验组之间未看到显著的尿酸值的差异。

[0172] (实施例5)奶酪酶分解物的活性氧吸收能力的测定

[0173] 活性氧吸收能力(ORAC:Oxygen Radical Absorbance Capacity)是在1992年由美国农务省(USDA)与国立老化研究所(National Institute on Aging)的研究者们所开发的抗氧化效力的新指标,作为分析食品中的抗氧化效力的方法是优异的,现在是在蔬菜、水果等食品原材料、加工食品中数据库最充实的分析法。

[0174] (测定)

[0175] 成为试样的奶酪酶分解物在添加8M尿素溶液而制备成30mg/mL后,用超声波处理使奶酪酶分解物均匀分散。用75mM磷酸钾缓冲液(pH7.4)进行2次10倍稀释。

[0176] 在标记物质(荧光素:3',6'-二羟基螺[异苯并呋喃-1[3H],9'[9H]-占吨]-3-酮)中添加75mM磷酸钾缓冲液(pH7.4),制备117nM荧光素。在标准物质(Trolox™:6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-2-羧酸)中添加75mM磷酸钾缓冲液(pH7.4),制备50μM水溶性维生素E。在自由基引发剂(AAPH:2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐,2,2'-azo-bis(2-amidinopropane)dihydrochloride)中添加75mM磷酸钾缓冲液(pH7.4),制备成40mM AAPH。在96孔荧光板中,添加试样(或者标准物质的50μM水溶性维生素E)20μl、117nM荧光素120μl,于37℃预温育15分钟。然后,添加自由基引发剂的40mM AAPH60μl,在激发波长485nm、荧光波长520nm处每1分钟测定荧光强度。

[0177] (解析方法)

[0178] 产生一定的活性氧种,测定由其分解的荧光物质的荧光强度,绘制经时减少的荧光强度的曲线时,若在此反应体系中抗氧化物质共存,则荧光物质的荧光强度的减少速度延缓。基于该原理,算出存在样品(或者标准物质)的情况下的荧光强度的曲线下面积(AUC: Area Under the Curve)与不存在样品(或者标准物质)的情况下(空白)的AUC之差(净AUC)。对于样品的净AUC,求出相对于浓度已知的标准物质(水溶性维生素E)的净AUC的相对值。基于该相对值,换算成水溶性维生素E浓度,设为样品的抗氧化效力。(单位μmol TE/g:微摩尔水溶性维生素E当量/克)

[0179] (结果)

[0180] 奶酪酶分解物的活性氧吸收能力为 189.5 ± 11.0 μM水溶性维生素E当量/克。

[0181] (实施例6)发酵乳的制造

[0182] (发酵乳的制造例1)

[0183] 利用奶酪酶分解物(明治奶酪Taste Concentrate G(高达型))、保加利亚乳杆菌(*L.bulgaricus*)JCM 1002^T、嗜热乳链球菌(*S.thermophilus*)ATCC 19258,制备纯酸奶。首先,使用10%脱脂奶粉的培养基,制备保加利亚乳杆菌JCM 1002^T、嗜热乳链球菌ATCC 19258

的块发酵剂。接着,将奶酪酶分解物与酸奶混合物(无脂乳固体成分(SNF):9.5%,脂肪成分(FAT):3.0%)进行混和,于95℃加热处理5分钟。在该加热处理后的混合物中,接种保加利亚乳杆菌JCM1002T与嗜热乳链球菌ATCC 19258的发酵剂各1%,于43℃发酵4小时,得到纯酸奶。将该纯酸奶在冰箱(5℃)中进行冷却,然后确认味道与物性。此时,味道与物性均良好。

[0184] (实施例7)发酵乳的制造

[0185] (发酵乳的制造例2)

[0186] 利用奶酪酶分解物(明治奶酪Taste Concentrate G(高达型))、具有减少血中尿酸值的作用的乳酸菌即格氏乳杆菌(*L.gasseri*)OLL 2959(NITE P-224)、保加利亚乳杆菌JCM 1002^T、嗜热乳链球菌ATCC19258,制备纯酸奶。首先,使用10%脱脂奶粉培养基,制备格氏乳杆菌OLL 2959、保加利亚乳杆菌JCM 1002T、嗜热乳链球菌ATCC 19258的块发酵剂。接着,将奶酪酶分解物与酸奶混合物(无脂乳固体成分(SNF):9.5%,脂肪成分(FAT):3.0%)混和,于95℃加热处理5分钟。在该加热处理后的混合物中,接种保加利亚乳杆菌JCM 1002^T与嗜热乳链球菌ATCC 19258的发酵剂各1%、格氏乳杆菌OLL 2959的发酵剂5%,于43℃发酵4小时,得到纯酸奶。将该纯酸奶在冰箱(5℃)中冷却,然后确认味道与物性。此时,味道与物性均良好。

[0187] (实施例8)加工奶酪的制造

[0188] (加工奶酪的制造例)

[0189] 将新西兰产切达奶酪作为原料奶酪,添加活性氧吸收能力约为150μM水溶性维生素E当量/g的奶酪酶分解物,利用以下制造方法调整加工奶酪。配合比例如下所述。

[0190] (配合表)

[0191] 新西兰产切达奶酪8.0kg

[0192] 奶酪酶分解物0.05kg

[0193] 熔融盐(三聚磷酸钠)0.2kg

[0194] 水(包含用于加温的蒸气)1.75kg

[0195] (制造方法)

[0196] 将奶酪预先用绞肉机进行粗粉碎。将原料全部投入至20升容量釜型捏合机中(但是,将水量设为除去用于加温的蒸气量的量),一边以120rpm的旋转速度进行搅拌,一边吹入蒸气,在约10分钟内加温至85℃。在容器中收集各200g熔化且具有流动性的奶酪,密封并在5℃的冰箱中冷却一晚。该制品也没有奶酪酶分解物的特异气味,味道、组成良好。

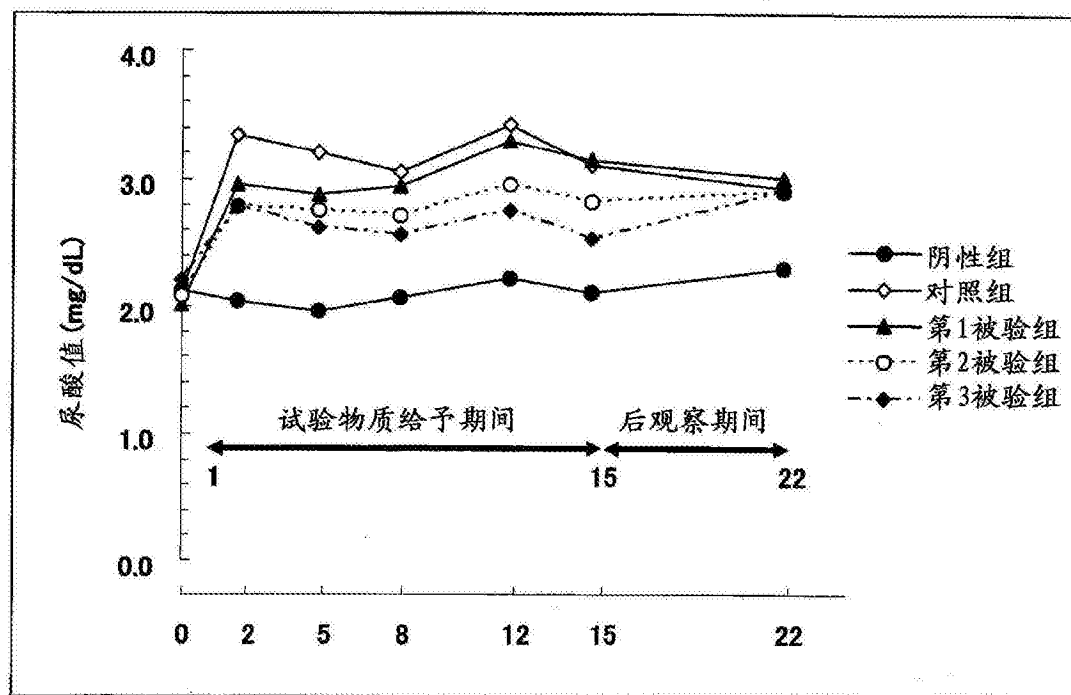


图1