

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 高野健太郎 / TAKANO, KENTAROU
2. 莪山真與 / GAYAMA, SHINYO
3. 土田敏人 / TSUCHIDA, TOSHITO

國 籍：（中文/英文）

1. ~ 3. 日本 / Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2006/5/10 特願 2006-131764

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 高野健太郎/TAKANO, KENTAROU
2. 莪山真與/GAYAMA, SHINYO
3. 土田敏人/TSUCHIDA, TOSHITO

國 籍：（中文/英文）

1. ~ 3. 日本/Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2006/5/10 特願 2006-131764

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

控制可由酸、鹼溶液來施行。鹼以作為氮源使用之氨、尿素、或非氮系鹼，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等來 pH 控制較佳。酸可用無機酸，例如磷酸、硫酸、硝酸、或有機酸。無機鹽類也可用磷酸鹽、鉀鹽、鈉鹽、硝酸鹽等來 pH 控制。

以如此條件培養，目標量之 SAME 於酵母菌體中蓄積之階段由培養槽抽出培養液後，分離而作為酵母菌體濃縮物。分離方法只要能有效施行菌體之分離和洗淨則無特限，適例為向流型之酵母分離器或使用分離膜之超濾裝置。

於分離之酵母菌體濃縮物施行硫酸等礦酸添加處理，及加熱處理之至少任一方之處理。施行礦酸添加處理，則可增加 SAME 之安定性而增高收穫量。添加之礦酸只要能經口攝取則無特限，可為鹽酸、硫酸、磷酸等，尤其適例為硫酸。礦酸之添加量須成 pH1~5 之量，尤其以成 pH1~4 之量較佳。

施行加熱處理則可施行 SAME 分解酵素之失活或滅菌之加熱處理可採用所得 SAME 含量成儘量高之條件，加熱處理條件雖依處理時間而異，唯處理溫度須 40℃~85℃，以 40℃~80℃ 較佳，以 40℃~70℃ 更佳，以 50℃~70℃ 更較佳。

加熱時間依加熱溫度而變，不能一概決定，以 30~600 秒較佳，以 30~60 秒更較佳。加熱處理 30 秒以上，則可施行 SAME 分解酵素之失活或殺菌等。又可促進礦酸根之滲透，故可節減所添加之礦酸量。若令加熱時間為 600 秒

以下，則可回避因 SAmE 分解之含量降低。

加熱處理可於常壓、加壓之任何方法皆可實施。施行加熱處理或添加礦酸，則可得相對高之 SAmE 含量之乾燥酵母菌體。

又合併礦酸添加處理及加熱處理，則比只施行礦酸添加處理之場合可節減添加之礦酸量。又比只施行加熱處理之場合，可得更高 SAmE 含量之乾燥菌體故更較佳。也即礦酸添加量與加熱溫度之組合雖依加熱時間而異，唯以成 pH1～5 之礦酸添加量與 40℃～85℃ 之溫度條件之組合較佳，以成 pH1～4 之礦酸添加量與 40℃～80℃ 之溫度條件之組合更較佳，以成 pH1～4 之礦酸添加量與 40℃～70℃ 之溫度條件之組合更較佳，更以成 pH1～4 之礦酸添加量與 50℃～70℃ 之溫度條件之組合更較佳。

如此施行礦酸添加處理及加熱處理之至少任一方之處理後，令所得酵母菌體濃縮物，例如以噴霧乾燥機之噴霧乾燥法或使最終棚段溫度為 25℃ 之凍結乾燥等乾燥方法來蒸發水分作成乾燥酵母。

次令此乾燥酵母破碎成粉末狀、或於粉末狀之乾燥酵母依必要而添加其他生理活性成分或賦形劑等添加劑後，壓縮打錠作成錠劑狀之經口攝取用組成物，更也可被覆其表面。又也可令粉體造粒成顆粒狀，或令所造粒之顆粒裝入膠囊。

實施例

以下由實施例及比較例更詳細說明本發明，但本發明不

以下由實施例及比較例更詳細說明本發明，但本發明不受這些例之限定。

實施例 1

(a) 酵母菌體之培養

依前述公知之培養法 [Shiozaki S., et al., J. Biotechnology, 4, 345-354 (1986) (非專利文獻 8)]，用丸菱生技公司製之 30L 筒狀培養槽施行酵母菌體之培養。培養基成分於含有作為碳源之蔗糖 10 質量%、酵母汁 1 質量%，作為氮源之尿素 1.8 質量%、L-甲硫胺酸 1 質量%、L-甘胺醯甘胺酸 0.2 質量%、 KH_2PO_4 0.4 質量%、硫酸鎂 · 7 水合物 0.01 質量%、生物素 $2 \mu\text{g/mL}$ 、混合礦物質 0.2 質量% (混合礦物質組成如下：氯化鈣-2 水合物 2.0 質量%、硫酸錳-5 水合物 0.05 質量%、硫酸鐵-7 水合物 0.05 質量%、硫酸鋅-7 水合物 0.1 質量%、硫酸銅-5 水合物 0.001 質量%、氯化鈷-6 水合物 0.001 質量%、硼酸 0.001 質量%、鉬酸鈉 0.001 質量%、碘化鉀 0.001 質量%)之培養基接種屬於酵母屬之酵母釀酒酵母 IFO2346，以培養溫度 $27 \sim 29^\circ\text{C}$ ，150rpm 之攪拌速度嗜氣通氣下培養 6 日。又於培養途中逐次添加成為不足之乙醇，硫酸鎂-7 水合物來提高 SAME 含有量。結果得菌體濃度 3.5 質量%，SAME 含量 205mg/g 乾燥酵母之酵母菌體培養液 18L。

(b) 酵母菌體之集菌

上述之酵母菌體培養液 18L 以連續回轉型離心器 (日立 HIMAC CENTRIFUGE CR10B2) 處理，得乾物換算相當於 18

質量%之菌濃度之液狀酵母菌體濃縮物 3.49kg。

(c)於酵母菌體濃縮物之磺酸添加

於上述酵母菌體濃縮物 3.49kg 添加 95 質量%硫酸 224g，得 pH 1 之酵母菌體濃縮物 3.71kg。

(d)乾燥酵母之製造

上述之 pH1 之酵母菌體濃縮物 3.71kg 用具有作為微粒子化裝置之回轉噴霧(回轉圓盤)之噴霧乾燥機(NIPRO 公司製)，以乾燥室之入口溫度 195~205℃、出口溫度 80~90℃、通液速度 38g/分之條件噴霧乾燥，得粉末乾燥酵母 570g。所得粉末乾燥酵母中之 SAME 含量為 174mg/g-乾燥酵母。

粉末乾燥酵母中之 SAME 含量為由 SAME 含有乾燥酵母用過氯酸依公知之方法(例如 Shiozaki S., et al., Agric. Biol. Chem., 48, 2293-2300(1984))萃取 SAME，以液體層析來定量。液體層析用如下分析條件：

柱：半井(nacalai tesque) COSMOSIL 4.6Φ×100mm

溶離液：0.2M KH₂PO₄ 水溶液/甲醇-95/5(體積比)

流速：0.7mL/min, 檢出器：UV(260nm), SAME 保持時間：約 150 秒

實施例 2~4

除於酵母菌體濃縮物添加硫酸而使 pH2、3 或 4 以外，與實施例 1 同樣處理，調查硫酸添加後之 pH 與噴霧乾燥後之 SAME 含量之關係。結果如表 1。

比較例 1

除於酵母菌體濃縮物不添加硫酸以外，與實施例 1 同樣

母中之 SAmE 含量為 136mg/g-乾燥酵母。結果如表 1。

表 1.於只添加硫酸處理時之酵母菌體濃縮物添加硫酸後之 pH 與由噴霧乾燥所得粉末乾燥酵母之 SAmE 含量之關係(無加熱處理)

[表 1]

例	95%硫酸添加量 (g)	硫酸添加後之 pH	粉末乾燥酵母中之 SAmE 含量 (mg/g-乾燥酵母)
實施例 1	224	1	174
實施例 2	118	2	171
實施例 3	57.5	3	153
實施例 4	23.6	4	144
比較例 1	0	5.2	136

實施例 5

與實施例 1 同樣施行(a)~(c)之操作，添加硫酸得 pH1 之酵母菌體濃縮物 3.71kg。令此酵母菌體就未加熱而注入凍結乾燥器(日本真空技術公司製)之凍結乾燥用不鏽鋼盤，於 -50℃ 凍結後，以最終棚段溫度 25℃ 之條件凍結乾燥 36 小時。所得凍結乾燥酵母更予以粉碎而得粉末乾燥酵母 612g。所得粉末乾燥酵母中之 SAmE 含量為 170mg/g-乾燥酵母。結果如表 2。

實施例 6~8

除於酵母菌體濃縮物添加硫酸而使 pH2、3 或 4 以外，與實施例 5 同樣處理，調查硫酸添加後之 pH 與凍結乾燥後之 SAmE 含量之關係。結果如表 2。

比較例 2

除於酵母菌體濃縮物不添加硫酸以外，與實施例 5 同樣處理，得凍結乾燥之粉末乾燥酵母 609g。所得粉末乾燥酵母中之 SAmE 含量為 136mg/g-乾燥酵母。結果如表 2。

表 2. 於只添加礦酸處理時之酵母菌體濃縮物添加礦酸後之 pH 與由凍結乾燥所得粉末乾燥酵母之 SAmE 含量之關係(無加熱處理)

[表 2]

例	95%硫酸添加量 (g)	硫酸添加後之 pH	粉末乾燥酵母中之 SAmE 含量 (mg/g-乾燥酵母)
實施例 5	224	1	170
實施例 6	118	2	168
實施例 7	57.5	3	154
實施例 8	23.6	4	143
比較例 2	0	5.2	136

實施例 9 ~ 11

除於酵母菌體濃縮物添加之硫酸改為鹽酸、硝酸或磷酸(添加後之酵母菌體濃縮物之 pH:1)以外，與實施例 5 同樣處理，調查礦酸添加量與凍結乾燥後之 SAmE 含量之關係。結果如表 3。

表 3. 於只添加礦酸處理時之酵母菌體濃縮物添加礦酸後之 pH 與由凍結乾燥所得粉末乾燥酵母之 SAmE 含量之關係(無加熱處理)

[表 3]

例	添加之礦酸	礦酸添加量 (g)	礦酸添加後之 pH	粉末乾燥酵母中之 SAME 含量 (mg/g-乾燥酵母)
實施例 9	35%鹽酸	295	1	160
實施例 10	61%硝酸	307	1	155
實施例 11	85%磷酸	927	1	156
比較例 2	無	0	5.2	136

實施例 12～23 及比較例 3～5

與實施例 1 同樣施行(a)～(b)之操作，此酵母菌體濃縮物用玻璃製燒杯、電磁式攪拌機及加熱水浴槽，使加熱溫度為 40℃、50℃、60℃、70℃或 90℃，以加熱處理時間為 60 秒、300 秒或 600 秒之條件加熱處理後，於水槽冷卻至 25℃。令此注入凍結乾燥器(日本真空技術公司製)之凍結乾燥用不鏽鋼盤，於 -50℃凍結後，以最終棚段溫度 25℃之條件凍結乾燥 36 小時。所得粉末乾燥酵母中之 SAME 含量如表 4。

表 4.於只加熱處理之酵母菌體濃縮物之加熱溫度與凍結乾燥所得粉末乾燥酵母之 SAME 含量之關係(無添加硫酸)

[表 4]

例	未添加硫酸(加熱前之酵母菌體濃縮物之 pH5.2)		
	加熱溫度 (°C)	加熱時間 (秒)	粉末乾燥酵母中之 SAME 含量 (mg/g-乾燥酵母)
比較例 2	未加熱	-----	136
實施例 12	40	60	155
實施例 13	40	300	156
實施例 14	40	600	155
實施例 15	50	80	156
實施例 16	50	300	159
實施例 17	50	600	158
實施例 18	60	60	163
實施例 19	60	300	168
實施例 20	60	600	164
實施例 21	70	60	158
實施例 22	70	300	161
實施例 23	70	600	155
比較例 3	90	60	127
比較例 4	90	300	109
比較例 5	90	600	73

實施例 24～32

與實施例 1 同樣施行(a)～(c)之操作，添加硫酸來調整為 pH1、2 或 3 之酵母菌體濃縮物用玻璃製燒杯、電磁式攪拌機及加熱水浴槽、使加熱溫度為 60℃，以加熱處理時間為 60 秒、300 秒或 600 秒之條件加熱處理後，於水槽冷卻至 25℃。令此注入凍結乾燥器(日本真空技術公司製)之凍結乾燥用不鏽鋼盤，於 -50℃ 凍結後，以最終棚段溫度 25℃ 之條件凍結乾燥 36 小時。所得粉末乾燥酵母中之 SAME 含量如表 5。

表 5.於兼行礦酸添加及加熱處理之酵母菌體濃縮物之由加熱溫度和凍結乾燥所得粉末乾燥酵母與 SAME 含量之關係(加熱前之酵母菌體濃縮物之 pH1、2、3)

[表 5]

例	加熱前酵母菌體 濃縮物之 pH	加熱溫度 ($^{\circ}\text{C}$)	加熱時間 秒)	粉末乾燥酵母中之 SAME 含量 (mg/g-乾燥酵母)
實施例 5	1	未加熱	----	170
實施例 24	1	60	60	172
實施例 25	1	60	300	171
實施例 26	1	60	600	166
實施例 6	2	未加熱	----	168
實施例 27	2	60	60	175
實施例 28	2	60	300	177
實施例 29	2	60	600	170
實施例 7	3	未加熱	----	154
實施例 30	3	60	60	176
實施例 31	3	60	300	179
實施例 32	3	60	600	173

實施例 33～41 及比較例 6～8

與實施例 1 同樣施行(a)～(c)之操作，添加硫酸得 pH3 之酵母菌體濃縮物 3.71kg。令此酵母菌體用玻璃製燒杯、電磁式攪拌機及加熱水浴槽，使加熱溫度為 40°C 、 50°C 、 60°C 、 70°C 或 90°C ，以加熱處理時間為 60 秒、300 秒或 600 秒之條件加熱處理後，於水槽冷卻至 25°C 。令此注入凍結乾燥器(日本真空技術公司製)之凍結乾燥用不鏽鋼盤，於 -50°C 凍結後，以最終棚段溫度 25°C 之條件凍結乾燥 36 小時。所得粉末乾燥酵母中之 SAME 含量如表 6。

表 6. 於兼行礦酸添加及加熱處理之酵母菌體濃縮物之由加熱溫度和凍結乾燥所得粉末乾燥酵母與 SAME 含量之關係(加熱前之酵母菌體濃縮物之 pH3)

六、英文發明摘要：

[means]

A process for preparing dry yeast containing S-adenosyl-L-methionine and an oral composition molded by using yeast with S-adenosyl-L-methionine production capacity wherein subjecting the yeast cell concentrate separated from the cell fermentation broth of the yeast, the process consists at least anyone of the treatment of the following: (1) adjusting to pH1~5 by adding inorganic acid, and (2) heating to 40°C ~ 85°C, and then drying it.

[subject]

The present invention provides a low cost, high yield and convenient process for preparing dry yeast containing high density of S-adenosyl-L-methionine, which is useful as a water soluble biologically active substance, and an oral composition molding the dry yeast obtained by the process is also provided.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

發明專利說明書

PD1072380

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96/116427

(2007年11月6日修正)

※申請日期：96.5.9

※IPC分類：C12N 1/16 (2006.01)

C12P 19/40 (2006.01)

A23L 1/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法及經口攝取用組成物
 A PROCESS FOR PREPARING DRY YEAST CONTAINING S-ADENOSYL-L-METHIONINE
 AND AN ORAL COMPOSITION

● 二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 三菱瓦斯化學股份有限公司(三菱瓦斯化学株式会社)

MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY INC.,

2. 田邊三菱製藥股份有限公司(田辺三菱製薬株式会社)

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

代表人：(中文/英文)

1. 小高英紀/ODAKA, HIDEKI

2. 葉山夏樹/HAYAMA, NATSUKI

● 住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國東京都千代田區丸之內 2 丁目 5 番 2 號

5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

2. 日本國大阪市中心區道修町 3 丁目 2 番 10 號

2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Japan

國籍：(中文/英文)

1. 日本/Japan

2. 日本/Japan

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為有關使用具有 S-腺苷-L-甲硫胺酸(以下稱 SAMe)產能之酵母來製造含有 SAMe 之乾燥酵母之製造方法及經口攝取用組成物。更詳言之，提供高濃度含有 SAMe 之乾燥酵母以高產率而簡便製造之方法及令由該方法所得含有 SAMe 乾燥酵母予以成型之經口攝取用組成物。

【先前技術】

SAMe 作為於活體內由種種轉甲基酶之甲基化反應之甲基供體扮演重要角色之水溶性生理活性物質，作為憂鬱病、肝臟疾病及關節炎等治療藥或健康食品廣泛利用。至於酵母菌體，大量含有 5'-核苷酸、游離胺基酸、具有抗氧化作用而可作為肝疾病之治療藥利用之麩胱甘肽、具有免疫力之改善作用和整腸作用之 β -聚葡萄糖和食物纖維等有用成分，作為健康食品廣泛利用。

以往 SAMe 之製造方法，一般為由使用含有前驅物質 L-甲硫胺酸之培養基來發酵生產之方法(參照例如非專利文獻 1、2)而萃取菌體內蓄積之 SAMe 後，以層析精製作成與硫酸或對甲苯磺酸之鹽或丁二磺酸之鹽而得安定之 SAMe 鹽之方法(參照例如非專利文獻 3、4)。但如此以往之製造方法中，菌體內蓄積之 SAMe 之萃取精製須膨大工夫和費用，故極難廉價製造提供作為治療藥或健康食品重要之 SAMe。

無須由菌體萃取精製之代替發酵法之方法已知酵素合成

法。即用由酵母等微生物單離精製之 SAmE 合成酵素(甲硫胺酸腺苷轉移酶)，以腺苷 5'-三磷酸(ATP)和 L-甲硫胺酸為基質而以酵素合成 SAmE 之方法(參照例如專利文獻 1、非專利文獻 5、10)。此方法與發酵法相較，SAmE 之蓄積量多，無須由菌體之 SAmE 萃取操作等優點，但酵素之調製煩雜，所得酵素之活性微弱，必須去除 ATP 分解活性等妨害酵素活性，更有基質 ATP 極為高價等種種問題，未必為實用方法。又近年由於基因工程之發展，使用選殖化之 SAmE 合成酵素基因來調製該酵素更為簡便(參照例如非專利文獻 6-9)，酵素調製之問題雖漸漸解決，但尚須使用高價之 ATP 為基質等，其他實用上之問題依然未解決。

專利文獻 1：特開昭 51-125717 號公報

非專利文獻 1：Schlenk F., DePalma R.E., J. Biol. Chem., 229, 1037-1050(1957)

非專利文獻 2：鹽崎等, Agric. Biol. Chem., 53, 3269-3274 (1989)

非專利文獻 3：Schlenk F., DePalma R.E., J. Biol. Chem., 229, 1051-1057(1957)

非專利文獻 4：Kusakabe, H., Kuninaka, A., Yoshino, H. Agric. Biol. Chem., 38, 1669-1672(1974)

非專利文獻 5：Mudd S.H., Cantoni G.L., et al, J. Biol. Chem., 231, 481-492(1958)

非專利文獻 6：Markham G.D., et al, J. Biol. Chem., 255, 9082-9092(1980)

非專利文獻 7: Markham DJ., DeParisis J., J. Biol. Chem.,
259, 14505-14507 (1984)

非專利文獻 8: 鹽崎等, J. Biotechnology., 4, 345-354 (1986)

非專利文獻 9: Thomas D., Surdin-Kerjan Y., J. Biol. Chem.,
262, 16704-16709 (1987)

非專利文獻 10: Thomas D., Cherest H., et al, Mol. Cell.
Biol., 8, 5132-5139 (1988)

【發明內容】

如上所述，依以往之使用微生物之發酵法，爲了萃取・精製，依酵素合成法於合成必須膨大勞力和費用，故極難以低成本製造經口攝取可能之 SAME 含有物。本發明之目的爲欲以低成本製造該含有物，確立令高濃度含有 SAME 之乾燥酵母以高產率簡便製造之方法，並提供令該製造方法所得乾燥酵母成型而成之經口攝取用組成物。

本發明者等爲達成上述目的，致力檢討之結果，發現使用具有 SAME 產能且經口攝取可能之酵母而於菌體內高濃度合成蓄積 SAME 後，由培養液以離心等分離手段分離酵母菌體，更施行添加礦酸來調整爲特定 pH 之處理及特定溫度之加熱處理之至少任一方之處理後，乾燥則可以低成本、簡便而高產率地製造高濃度含有目的 SAME 之乾燥酵母，終於完成本發明。

即本發明爲提供以下之 1-9 所示高濃度含有 SAME 之乾燥酵母之製造方法，及令該乾燥酵母成型而成之經口攝取用組成物：

1.一種含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法，其係於使用具有 S-腺苷-L-甲硫胺酸產能之酵母來製造含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之方法，其特徵為令由酵母之菌體培養液分離之酵母菌體濃縮物施行(1)添加礦酸來調整 pH 為 1~5 之處理，及(2)加熱為 40℃~85℃之處理之至少任一方之處理後，予以乾燥。

2.作為具有 S-腺苷-L-甲硫胺酸產能之酵母，使用屬於酵母屬之酵母之上述項 1 之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法。

3.屬於酵母屬之酵母為釀酒酵母之上述項 2 之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法。

4.在(1)礦酸添加處理使用之礦酸為硫酸之上述項 1 之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法。

5.在施行(1)礦酸添加處理之場合中，將 pH 調整為 1~4 之上述項 1 之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法。

6.在施行(2)加熱處理之場合，加熱為 40℃~80℃之上述項 1 之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法。

7.在施行(1)礦酸添加處理及(2)加熱處理之兩方之上述項 1 之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法。

8.以凍結乾燥法或噴霧乾燥法來乾燥之上述項 1 之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法。

9.依上述項 1~8 之任一方法製造之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母成型而成之經口攝取用組成物。

【實施方式】

實施發明之最佳形態

本發明使用之酵母之種類只要具有 SAMe 產能，且可經口攝取則可，宜例如屬於酵母族之酵母。其中以釀酒酵母較佳。

培養上述酵母時，使用碳源、氮源、各種無機鹽類、各種添加劑等。使用之碳源只要為酵母可同化則無特限，例如葡萄糖、蔗糖、澱粉、廢糖蜜等碳水化合物、乙醇或乙酸等醇或有機酸。氮源也只要為酵母可同化則無特限，例如氨、硝酸、尿素等無機體氮化合物、或酵母汁、麥芽汁等有機體氮化合物。又無機鹽類可用磷酸鹽、鉀鹽、鈉鹽、及鎂、鐵、鈣、鋅、錳、鈷、銅、鉬等金屬鹽。更也可添加參予 SAMe 之骨骼構成之甲硫胺酸、腺嘌呤、腺苷核糖核苷來培養。

培養溫度及培養液之 pH 乃依使用酵母之種類而異，培養溫度為 20～35℃ 之範圍、培養液之 pH 為 pH4～7 之範圍。

為提高菌體內之 SAMe 含量，以嗜氣培養較佳。故培養槽以可通氣而必要時能攪拌者較佳，可利用例如機械攪拌培養槽、氣升式培養槽及氣泡塔型培養槽等。

培養槽之碳源、氮源、各種無機鹽類、各種添加劑等培養成分之供給可概括或個別連續或間歇施行。例如蔗糖、乙醇等基質可以與其他培養基成分之混合物供給培養槽，也可別於其他培養基成分獨立供給培養槽。培養液之 pH

[表 6]

例	添加硫酸(加熱前之酵母菌體濃縮物之 pH3)		
	加熱溫度 (°C)	加熱時間 (秒)	粉末乾燥酵母中之 SAME 含量 (mg/g-乾燥酵母)
實施例 7	未加熱	-----	154
實施例 33	40	60	154
實施例 34	40	300	157
實施例 35	40	600	155
實施例 36	50	60	154
實施例 37	50	300	164
實施例 38	50	600	162
實施例 30	60	60	176
實施例 31	60	300	179
實施例 32	60	600	173
實施例 39	70	60	172
實施例 40	70	300	163
實施例 41	70	600	155
比較例 6	90	60	140
比較例 7	90	300	118
比較例 8	90	600	81

產業上之利用可能性

依本發明可令高濃度含有 SAME 之乾燥酵母以低成本、高產率而簡便製造。令該含有 SAME 乾燥酵母予以成型而成之經口攝取用組成物可作為憂鬱病、肝臟疾病及關節炎等治療藥或健康食品廣泛利用。

五、中文發明摘要：

使用具有 S-腺苷-L-甲硫胺酸產能之酵母來製造含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之方法中，令由酵母之菌體培養液分離之酵母菌體濃縮物施行：(1)添加礦酸來調整 pH 為 1~5 之處理，及(2)加熱為 40℃~85℃ 之處理之至少任一方之處理後，予以乾燥之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法，及由該製造方法所得乾燥酵母予以成型而成之經口攝取用組成物。提供作為水溶性生理活性物質有用之 S-腺苷-L-甲硫胺酸以高濃度含有之乾燥酵母菌體並以低成本而高產率且簡便地製造之方法，及令由該製造方法所得乾燥酵母予以成型而成之經口攝取用組成物。

第 096116427 號「含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法及經口攝取用組成物」專利案

(2011 年 4 月 7 日修正)

十、申請專利範圍：

1. 一種含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法，其係於使用具有 S-腺苷-L-甲硫胺酸產能之酵母來製造含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之方法，其特徵為令由酵母之菌體培養液分離之酵母菌體濃縮物施行：(1)添加礦酸來調整 pH 為 1~4 之處理，及(2)在 40℃~70℃ 下~30~600 秒之加熱處理後，予以乾燥。
2. 如申請專利範圍第 1 項之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法，其中作為具有 S-腺苷-L-甲硫胺酸產能之酵母使用屬於酵母屬 (*Saccharomyces*) 之酵母。
3. 如申請專利範圍第 2 項之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法，其中屬於酵母屬之酵母為釀酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)。
4. 如申請專利範圍第 1 項之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法，其中在(1)礦酸添加處理使用之礦酸為硫酸。
5. 如申請專利範圍第 1 項之含有 S-腺苷-L-甲硫胺酸之乾燥酵母之製造方法，其中以凍結乾燥法或噴霧乾燥法來乾燥。