

(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
2022年9月29日(29.09.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/202961 A1

- (51) 国際特許分類:
C12P 17/02 (2006.01) C12N 9/10 (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/013830
- (22) 国際出願日: 2022年3月24日(24.03.2022)
- (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 2021-050831 2021年3月24日(24.03.2021) 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: 大谷 彬 (OTANI, Akira); 〒1088230 東京都港区港南2-18-1 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 山本 浩明 (YAMAMOTO, Hiroaki); 〒1088230 東京都港区港南2-18-1 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 三橋 和也 (MITSUHASHI, Kazuya); 〒1088230 東京都港区港南2-18-1 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 三田地 隆史 (MITACHI, Takafumi); 〒1088230 東京都港区港南2-1
- 8-1 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 吹谷 智 (FUKIYA, Satoru); 〒0608589 北海道札幌市北区北9条西9丁目 国立大学法人北海道大学 大学院農学研究院内 Hokkaido (JP). 横田 篤 (YOKOTA, Atsushi); 〒0608589 北海道札幌市北区北9条西9丁目 国立大学法人北海道大学 大学院農学研究院内 Hokkaido (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人秀和特許事務所 (IP FIRM SHUWA); 〒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, IT, JM, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING DEMETHYLATED COMPOUND

(54) 発明の名称: 脱メチル化化合物の製造方法

(57) Abstract: The present disclosure addresses the problem of providing a technique whereby, in the process for detaching a methyl group in a methoxy group from a compound having the methoxy group in a side chain thereof to produce a demethylated compound in a microorganism having a demethylation capability of detaching a methyl group in a methoxy group from a compound having at least the methoxy group in a side chain thereof, it becomes possible to promote the detachment of the methyl group in the methoxy group. The problem can be solved by a method for producing a demethylated compound, the method comprising a step for co-culturing a microorganism having a demethylation capability of detaching a methyl group in a methoxy group from a compound having the methoxy group in a side chain thereof and a microorganism having an activity of promoting the demethylation in a solution containing a compound having a methoxy group in a side chain thereof to detach the methyl group in the methoxy group from the compound having the methoxy group, thereby producing a demethylated compound.

(57) 要約: 本開示の課題は、少なくとも、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程において、前記メトキシ基のメチル基の脱離を促進する技術の提供である。前記課題を、側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液において、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物とを共培養し、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程を含む、脱メチル化化合物の製造方法で解決する。



WO 2022/202961 A1

(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))

明 細 書

発明の名称： 脱メチル化化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本開示は、脱メチル化化合物の製造方法に関する。詳細には、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物には、生体において有用な作用を発揮する化合物やその原料となり得る化合物が多数存在する。

[0003] 例えば、植物中には、側鎖にメトキシ基を有するポリフェノールが含まれる。具体的には、側鎖にメトキシ基を有するポリフェノールとして、イソキサントフォームや、グリシテイン、ヘスペレチン、スコパロン、パエオノール等が挙げられる。

これらのメトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化ポリフェノールとしては、それぞれ、8-プレニルナリンゲニン、6-ヒドロキシダイゼイン、エリオジクチオール、エスクレチン、4-アセチルレスルシノールが挙げられる。

[0004] 例えば、イソキサントフォーム（フラバノンの一種である。）が脱メチル化した8-プレニルナリンゲニンは、エストロゲン様活性や廃用性筋萎縮抑制活性を有することが知られている（特許文献1）。

ユーバクテリウム・リモスム（*Eubacterium limosum*）ATCC 8486株や、ブラウティア・プロダクタ（*Blautia producta*）ATCC 27340株（旧ペプトストレプトコッカス・プロダクタス（*Peptostreptococcus productus*）ATCC 27340株）が、イソキサントフォームを脱メチル化して8-プレニルナリンゲニンを生成することが報告されている（特許文献2、特許文献3）。

[0005] また、グリシテイン（イソフラボンの一種である。）が脱メチル化した6

ーヒドロキシダイゼインは、エストロゲン様活性を有するエクオールの原料になり得る（特許文献4）。エクオールは女性ホルモン様の生理作用が強いいため、更年期症状や骨粗鬆症の予防や改善（特許文献5）、皮膚の老化及びシワの予防や治療（特許文献6）、アレルギー症状の緩和（特許文献7）等への利用が提案されている。

ブラウティア・コッコイデス (*Blautia coccooides*) JCM 1395株や、ブラウティア・シンキ (*Blautia schinkii*) DSM 10518株、ユーバクテリウム・リモスム (*Eubacterium limosum*) に属する微生物が、グリシテインを脱メチル化して6ーヒドロキシダイゼインを生成することが報告されている（特許文献4、特許文献8）。

[0006] ヘスペレチン（フラバノンの一種である。）が脱メチル化したエリオジクチオールは、67LR依存的な細胞致死誘導経路を担うAktの活性化を促進することでEGCGの抗がん作用を増強すること、緑茶の体脂肪蓄積抑制作用や脂質代謝異常予防作用において相乗的な効果を示すことが報告されている（非特許文献1）。

ブラウティア・エスピー (*Blautia sp.*) MRG-PMF1株が、ヘスペレチンを脱メチル化してエリオジクチオールを生成することが報告されている（非特許文献2）。

[0007] 側鎖に2個のメトキシ基を有するスコパロン（クマリンの一種である。）の該2個のメトキシ基のメチル基が脱離したエスクレチンは、化粧品や抗炎症用皮膚外用剤、抗肥満剤などに配合されている（特許文献9～11）。

[0008] パエオノール（単純フェノール類の一種である。）が脱メチル化した4ーアセチルレソルシノールは、アレルギー性疾患治療薬の原料である2，4ージヒドロキシー3ープロピルアセトフェノンの合成中間体として、また、感光材料や日焼け止め化粧品の原料として有用な化合物である（特許文献12）。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：特開2013-35811号公報
特許文献2：特表2008-532558号公報
特許文献3：特開2020-115858号公報
特許文献4：特開2020-058319号公報
特許文献5：特表2001-523258号公報
特許文献6：特表2002-511860号公報
特許文献7：特許4479505号明細書
特許文献8：特開2010-104241号公報
特許文献9：特開2007-161727号公報
特許文献10：特開2006-28094号公報
特許文献11：特開2009-292811号公報
特許文献12：特開平08-225484号公報

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：日本栄養・食糧学会誌 第72巻 第5号 205-210 (2019)
非特許文献2：S. Burapan, et al., Journal of Agric. Food Chem., 65, 16
20-1629 (2017)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] 本開示の課題は、少なくとも、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程において、前記メトキシ基のメチル基の脱離を促進する技術の提供である。

課題を解決するための手段

- [0012] <1>側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液において、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物と

を共培養し、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程を含む、脱メチル化化合物の製造方法。

<2>前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物が、乳酸菌に属する微生物、アッカーマンシア (*Akkermansia*) 属に属する微生物、アネロファステイス (*Anaerofustis*) 属に属する微生物、アネロトランカス (*Anaerotruncus*) 属に属する微生物、アルコバクター (*Arcobacter*) 属に属する微生物、バクテロイデス (*Bacteroides*) 属に属する微生物、クロストリジウム (*Clostridium*) 属に属する微生物、コプロバチルス (*Coprobacillus*) 属に属する微生物、ディエルマ (*Dielma*) 属に属する微生物、エシェリシア (*Escherichia*) 属に属する微生物、ユーバクテリウム (*Eubacterium*) 属に属する微生物、フェカリコッカス (*Faecalicoccus*) 属に属する微生物、ファインゴルディア (*Finegoldia*) 属に属する微生物、ハンガテラ (*Hungatella*) 属に属する微生物、インテスティニモナス (*Intestinimonas*) 属に属する微生物、パラスカルドビア (*Parascardovia*) 属に属する微生物、プレボテラ (*Prevotella*) 属に属する微生物、ソロバクテリウム (*Solobacterium*) 属に属する微生物、ステレラ (*Sutterella*) 属に属する微生物、ビフィドバクテリウム (*Bifidobacterium*) 属に属する微生物、アナエロスティペス (*Anaerostipes*) 属に属する微生物、キチノファーガ (*Chitinophaga*) 属に属する微生物、シトロバクター (*Citrobacter*) 属に属する微生物、クロストリジオイデス (*Clostridioides*) 属に属する微生物、クリプトバクテリウム (*Cryptobacterium*) 属に属する微生物、エドワジエラ (*Edwardsiella*) 属に属する微生物、クレブシエラ (*Klebsiella*) 属に属する微生物、ラクリミスポラ (*Lacrimispora*) 属に属する微生物、メガスファエラ (*Megasphaera*) 属に属する微生物、パラバクテロイデス (*Parabacteroides*) 属に属する微生物、プロビデンシア (*Providencia*) 属に属する微生物、ルミノコッカス (*Ruminococcus*) 属に属する微生物、及びエルシニア (*Yersinia*) 属に属する微生物からなる群より選択される一又は複数の微生物である、<1>に記載の製造方法。

<3>前記乳酸菌に属する微生物が、カルノバクテリウム (Carnobacterium) 属に属する微生物、エンテロコッカス (Enterococcus) 属に属する微生物、フルクトバチルス (Fructobacillus) 属に属する微生物、ラクトバチルス (Lactobacillus) 属に属する微生物、ラクトコッカス (Lactococcus) 属に属する微生物、ロイコノストック (Leuconostoc) 属に属する微生物、オエノコッカス (Oenococcus) 属に属する微生物、ペディオコッカス (Pediococcus) 属に属する微生物、スポロラクトバチルス (Sporolactobacillus) 属に属する微生物、ストレプトコッカス (Streptococcus) 属に属する微生物、テトラゲノコッカス (Tetragenococcus) 属に属する微生物、及びワイセラ (Weissella) 属に属する微生物からなる群より選択される一又は複数の微生物である、<2>に記載の製造方法。

<4>前記側鎖にメトキシ基を有する化合物が、側鎖にメトキシ基を有するポリフェノールであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化合物が、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化ポリフェノールである、<1>~<3>のいずれかに記載の製造方法。

<5>前記側鎖にメトキシ基を有するポリフェノールと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化ポリフェノールの組合せが、それぞれ、

側鎖にメトキシ基を有するフラバノンと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化フラバノンの組合せ、

側鎖にメトキシ基を有するイソフラボンと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化イソフラボンの組合せ、

側鎖にメトキシ基を有するクマリンと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化クマリンの組合せ、並びに、

側鎖にメトキシ基を有する単純フェノール類と前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化単純フェノール類の組合せ

からなる群より選択される一又は複数の組合せである、<4>に記載の製造方法。

<6>前記側鎖にメトキシ基を有するフラバノンと前記メトキシ基のメチル

基が脱離した脱メチル化フラバノンの組合せが、それぞれ、イソキサントフォームと8-プレニルナリンゲニンの組合せ、並びに、ヘスペレチンとエリオジクチオールとの組合せからなる群より選択される一又は複数の組合せである、〈5〉に記載の製造方法。

〈7〉前記側鎖にメトキシ基を有するイソフラボンがグリシテインであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化イソフラボンが6-ヒドロキシダイゼインである、〈5〉又は〈6〉に記載の製造方法。

〈8〉前記側鎖にメトキシ基を有するクマリンがスコパロンであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化クマリンがエスクレチン、スコポレチン、及びイソスコポレチンからなる群より選択される一又は複数の化合物である、〈5〉〜〈7〉のいずれかに記載の製造方法。

〈9〉前記側鎖にメトキシ基を有する単純フェノール類がパエオノールであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化単純フェノール類が4-アセチルレソルシノールである、〈5〉〜〈8〉のいずれかに記載の製造方法。

〈10〉前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物が、5-メチルテトラヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸の再生を促進する活性を有する微生物である、〈1〉〜〈9〉のいずれかに記載の製造方法。

〈11〉前記5-メチルテトラヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸の再生を促進する活性を有する微生物が、ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (E.C.1.5.1.3) 及び/又はグリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (E.C.2.1.2.1) を産生する微生物である、〈10〉に記載の製造方法。

〈12〉側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物とを含む、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物の生成を促進するための組成物。

発明の効果

[0013] 本開示は、少なくとも、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程において、前記メトキシ基のメチル基の脱離を促進する技術を提供するという効果を奏し得、そのための有用な微生物を提供するという効果を奏し得る。その結果、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程を含む、脱メチル化化合物の製造方法において、前記メトキシ基のメチル基の脱離が促進され、前記脱メチル化化合物を効率的に製造できるという効果を奏し得る。

発明を実施するための形態

[0014] 各実施形態における各構成及びそれらの組み合わせ等は、一例であって、本開示の主旨から逸脱しない範囲内で、適宜、構成の付加、省略、置換、及びその他の変更が可能である。本開示は、実施形態によって限定されることなく、クレームの範囲によってのみ限定される。

[0015] エスクレチンは、6，7-ジヒドロキシクマリンなどと称されることがある。

4-アセチルレソルシノールは、2，4-ジヒドロキシアセトフェノン、2'，4'-ジヒドロキシアセトフェノン、レスアセトフェノン、2，4-DHAPなどと称されることがある。

エリオジクチオールは、(S)-3'，4'，5，7-テトラヒドロキシフラバノンなどと称されることがある。

[0016] 本開示において、JCM番号が付与された微生物は、Japan Collection of Microorganisms（国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター微生物材料開発室、郵便番号：305-0074、住所：茨城県つくば市高野台3-1-1）に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。

- [0017] DSM番号が付与された微生物は、DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH、住所：Inhoffenstraße 7B, 38124 Braunschweig, Germany) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。
- [0018] ATCC番号が付与された微生物は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (住所：12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, United States of America) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。
- [0019] NBRC番号が付与された微生物は、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8) のNBRC (NITE Biological Resource Center) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。
- [0020] NRIC番号が付与された微生物は、東京農業大学微生物リソースセンター (郵便番号：156-8502、住所：東京都世田谷区桜丘1-1-1) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。
- [0021] IF0番号が付与された微生物は、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8) のNBRC (NITE Biological Resource Center) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。
- [0022] AHU番号が付与された微生物は、北海道大学大学院農学研究院応用菌学研究室 (郵便番号：060-8589、住所：北海道札幌市北区北9条西9丁目) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。
- [0023] IAM番号が付与された微生物は、Japan Collection of Microorganisms (国立研究開発法人理化学研究所バイオリソースセンター微生物材料開発室、郵便番号：305-0074、住所：茨城県つくば市高野台3-1-1) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。
- [0024] NCIMB番号が付与された微生物は、NCIMB研究所 (The National Collections of Industrial, Food and Marine Bacteria, Ltd.、住所：Ferguson Build

ing, Craibstone Estate, Bucksburn, Aberdeen, AB21 9YA, Scotland, UK) に保存されている微生物であり、同機関から入手することができる微生物である。

[0025] <脱メチル化化合物の製造方法>

本開示の一態様は、側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液において、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物とを共培養し、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程を含む、脱メチル化化合物の製造方法である。

[0026] (側鎖にメトキシ基を有する化合物)

側鎖にメトキシ基を有する化合物は、一のメトキシ基を有するものであってもよいし、複数のメトキシ基を有するものであってもよい。いずれも、その原料は特に制限されない。

[0027] 前記側鎖にメトキシ基を有する化合物としては、例えば、側鎖にメトキシ基を有するポリフェノール、側鎖にメトキシ基を有するテルペノイド、側鎖にメトキシ基を有するアルカロイド等が挙げられる。

[0028] 前記側鎖にメトキシ基を有するポリフェールとしては、例えば、側鎖にメトキシ基を有するフェノール酸、側鎖にメトキシ基を有するリグナン、側鎖にメトキシ基を有するクロマン、側鎖にメトキシ基を有するクマリン、側鎖にメトキシ基を有するフラボノイド、側鎖にメトキシ基を有するキサントン、側鎖にメトキシ基を有する単純フェノール類等が挙げられる。

[0029] 前記側鎖にメトキシ基を有するフェノール酸としては、例えば、フェルラ酸（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）、アニス酸（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）、バニリン酸（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）、シリング酸（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）等が挙げられる。

[0030] 前記側鎖にメトキシ基を有するリグナンとしては、例えば、ピノレシノール（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）、セコイソラリシレシノール（側

鎖に2個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

- [0031] 前記側鎖にメトキシ基を有するクロマンとしては、例えば、6-メトキシクロマン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、2-メトキシクロマン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、5-メトキシクロマン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。
- [0032] 前記側鎖にメトキシ基を有するクマリンとしては、例えば、スコパロン(側鎖に2個のメトキシ基を有する。)、スコポレチン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、イソスコポレチン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。
- [0033] 前記側鎖にメトキシ基を有するフラボノイドとしては、例えば、側鎖にメトキシ基を有するアントシアニン、側鎖にメトキシ基を有するフラバン、側鎖にメトキシ基を有するフラバノール(「側鎖にメトキシ基を有するカテキン」と称されることもある。)、側鎖にメトキシ基を有するフラボン、側鎖にメトキシ基を有するフラボノール、側鎖にメトキシ基を有するフラバノン、側鎖にメトキシ基を有するイソフラボン、側鎖にメトキシ基を有するカルコン等が挙げられる。
- [0034] 前記側鎖にメトキシ基を有するアントシアニンとしては、例えば、マルビジン(側鎖に2個のメトキシ基を有する。)、ペオニン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。
- [0035] 前記側鎖にメトキシ基を有するフラバンとしては、例えば、4'-メトキシフラバン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、3'-メトキシフラバン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、7-メトキシフラバン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。
- [0036] 前記側鎖にメトキシ基を有するフラバノールとしては、例えば、3'-O-メチルカテキン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、4'-O-メチルエピカテキン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、4'-O-メチルエピガロカテキン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。
- [0037] 前記側鎖にメトキシ基を有するフラボンとしては、例えば、ノビレチン(

側鎖に6個のメトキシ基を有する。)、シネンセチン(側鎖に5個のメトキシ基を有する。)、タンゲレチン(側鎖に5個のメトキシ基を有する。)、オウゴン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

[0038] 前記側鎖にメトキシ基を有するフラボノールとしては、例えば、パツレチン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、タマリキセチン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、シリングチン(側鎖に2個のメトキシ基を有する。)、イザルピニン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

[0039] 前記側鎖にメトキシ基を有するフラバノンとしては、例えば、イソキサントフォーム(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、ヘスペレチン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

[0040] 前記側鎖にメトキシ基を有するイソフラボンとしては、例えば、グリシテイン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、ビオカニン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、ホルモノネチン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、テクトリゲニン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

[0041] 前記側鎖にメトキシ基を有するカルコンとしては、例えば、キサントフォーム(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

[0042] 前記側鎖にメトキシ基を有するキサントンとしては、例えば、 α -マンゴスチン(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、 β -マンゴスチン(側鎖に2個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

[0043] 側鎖にメトキシ基を有する単純フェノール類としては、例えば、パエオノール(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)、アニソール(側鎖に1個のメトキシ基を有する。)等が挙げられる。

[0044] (脱メチル化化合物)

本開示では、前記工程により、「側鎖にメトキシ基を有する化合物」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した化合物を「脱メチル化化合物」と称することがある。

[0045] 尚、本開示において、脱メチル化化合物は、側鎖に一のメトキシ基を有する化合物から生成する場合には、該一のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したものであり、また、側鎖に複数のメトキシ基を有する化合物から生成する場合には、該複数のメトキシ基のうち一のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したものでよいし、該複数のメトキシ基のうち複数のメトキシ基（一のメトキシ基でなく、全部のメトキシ基でもない。）のメチル基が脱離して生成したものでよいし、該複数のメトキシ基のうち全部のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したものでよい。

また、複数のメトキシ基を有する化合物から複数のメトキシ基（一のメトキシ基でなく、全部のメトキシ基でもない。）のメチル基が脱離した場合、生成した脱メチル化化合物にはメトキシ基が残存しているため、該生成した脱メチル化化合物は、前記「側鎖にメトキシ基を有する化合物」として使用することができる。例えば、3個のメトキシ基を有する化合物から1個のメトキシ基のメチル基が脱離した場合、生成した脱メチル化化合物には2個のメトキシ基が残存しているため、該生成した脱メチル化化合物は、前記「側鎖にメトキシ基を有する化合物」として使用することができる。

[0046] また、上述した、「側鎖にメトキシ基を有する化合物」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した化合物を「脱メチル化化合物」と称することがあることは、「側鎖にメトキシ基を有する化合物」の具体例についても同様に称することがある。

例えば、「側鎖にメトキシ基を有するポリフェール」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化ポリフェール」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するフェノール酸」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化フェノール酸」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するリグナン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化リグナン」と称することがあ

る。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するクロマン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化クロマン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するクマリン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化クマリン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するフラボノイド」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化フラボノイド」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するアントシアニン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化アントシアニン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するフラバン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化フラバン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するフラバノール」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化フラバノール」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するフラボン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化フラボン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するフラボノール」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化フラボノール」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するフラバノン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化フラバノン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するイソフラボン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化イソフラボン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するカルコン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化カルコン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するキサントン」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化キサントン」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有する単純フェノール類」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化単純フェノール類」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するテルペノイド」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化テルペノイド」と称することがある。

同様に、「側鎖にメトキシ基を有するアルカロイド」から該メトキシ基のメチル基が脱離して生成した生成物を「脱メチル化アルカロイド」と称することがある。

[0047] 前記脱メチル化フェノール酸としては、例えば、

フェルラ酸（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したカフェ酸、

アニス酸（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したサリチル酸、

バニリン酸（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したプロトカテク酸、

シリング酸（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した3-O-メチルガリク酸、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したガリク酸等が挙げられる。

[0048] 前記脱メチル化リグナンとしては、例えば、

ピノレシノール（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した1, 2-ベンゼネディオール、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した3, 3'-ビスデメチルピノレシノール、

セコイソラリシレシノール（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したオーデメチルセコイソラリシレシノール、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したジヒドロキシエンテロジオール等が挙げられる。

[0049] 前記脱メチル化クロマンとしては、例えば、

6-メトキシクロマン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した6-ヒドロキシクロマン、

2-メトキシクロマン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した2-ヒドロキシクロマン、

5-メトキシクロマン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した5-ヒドロキシクロマン等が挙げられる。

[0050] 前記脱メチル化クマリンとしては、例えば、

スコパロン（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）のうち1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したスコポレチン、イソスコポレチン、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したエスクレチン、

スコポレチン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したエスクレチン、

イソスコポレチン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したエスクレチン等が挙げられる。

[0051] 前記脱メチル化アントシアニンとしては、例えば、

マルビジン（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）のうち1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したペツニジン、2個のメトキシ基のメチル基

が脱離して生成したデルフィニジン、

ペオニジン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したデルフィニジン等が挙げられる。

[0052] 前記脱メチル化フラバンとしては、例えば、

4'-メトキシフラバン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した4'-ヒドロキシフラバン、

3'-メトキシフラバン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した3'-ヒドロキシフラバン、

7-メトキシフラバン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した7-ヒドロキシフラバン等が挙げられる。

[0053] 前記脱メチル化フラバノールとしては、例えば、

3'-O-メチルカテキン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したカテキン、

4'-O-メチルエピカテキン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したエピカテキン、

4'-O-メチルエピガロカテキン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したエピガロカテキン等が挙げられる。

[0054] 前記脱メチル化フラボンとしては、例えば、

ノビレチン（側鎖に6個のメトキシ基を有する。）のうち、1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した4'-デメチルノビレチン、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した3', 4'-ジメチルノビレチン、3個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したシデリトフラボン、4個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したロイカントゲニン、5個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-5, 6, 8-トリヒドロキシ-7-メトキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、6個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したビタルゲニン、

シネンセチン（側鎖に5個のメトキシ基を有する。）のうち、1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した4'-デスメチルシネンセチン、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した3', 4'-ジヒドロキシ-5, 6, 7-トリメトキシフラボン、3個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した3', 4', 7'-トリヒドロキシ-5, 6-ジメチルキシフラボン、4個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したカラジュフラボン、5個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した6-ヒドロキシルテオリン、

タンゲレチン（側鎖に5個のメトキシ基を有する。）のうち、1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した4'-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラメトキシフラボン、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したキサントミクロール、3個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したイソチルムシン、4個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した5, 7, 8-トリヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、5個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したノルタンゲレチン、

オウゴニン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したノルオウゴニン等が挙げられる。

[0055] 前記脱メチル化フラボノールとしては、例えば、

パツレチン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したケルセタゲチン、

タマリキセチン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したケルセチン、

シリングチン（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）のうち1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したラリシトリン、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したミリセチン、

イザルピニン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したガランギン等が挙げられる。

[0056] 前記脱メチル化フラバノンとしては、例えば、

イソキサントフモール（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した8-プレニルナリングニン、

ヘスペレチン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したエリオジクチオール等が挙げられる。

[0057] 前記脱メチル化イソフラボンとしては、例えば、

グリシテイン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した6-ヒドロキシダイゼイン、

ビオカニン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したゲニステイン、

ホルモノネチン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したダイゼイン、

テクトリゲニン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した6-ヒドロキシゲニステイン等が挙げられる。

[0058] 前記脱メチル化カルコンとしては、例えば、

キサントフモール（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成したデメチルキサントフモール等が挙げられる。

[0059] 前記脱メチル化キサントンとしては、例えば、

α -マンゴスチン（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した γ -マンゴスチン、

β -マンゴスチン（側鎖に2個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した α -マンゴスチン、2個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した γ -マンゴスチン等が挙げられる。

[0060] 前記脱メチル化単純フェノール類としては、例えば、

パエオノール（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基のメチル基が脱離して生成した4-アセチルレソルシノール、

アニソール（側鎖に1個のメトキシ基を有する。）の1個のメトキシ基の

メチル基が脱離して生成したフェノール等が挙げられる。

[0061] (側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物)

本態様で用いられる、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物は、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する限り特に制限されない。

該微生物は、通常のスクリーニング方法によって取得することができる。例えば、側鎖にメトキシ基を有する化合物を原料として、該微生物を通常の培養方法に従って培養したときに、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成できる微生物を、該微生物として取得することができる。

[0062] 該微生物は、好ましくは、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する細菌である。前記細菌は、好ましくは、腸内細菌等である。

[0063] 前記腸内細菌としては、例えば、ブラウティア (*Blautia*) 属に属する微生物、ユーバクテリウム (*Eubacterium*) 属に属する微生物、アセトバクテリウム (*Acetobacterium*) 属に属する微生物等が挙げられる。

[0064] ブラウティア (*Blautia*) 属に属する微生物としては、例えば、ブラウティア・プロダクタ (*Blautia producta*) に属する微生物 (例えば、ATCC 27340 株等)、ブラウティア・コッコイデス (*Blautia coccooides*) に属する微生物 (例えば、JCM 1395株等)、ブラウティア・シンキ (*Blautia schinkii*) に属する微生物 (例えば、DSM 10518株等)、ブラウティア・ホミニス (*Blautia hominis*) に属する微生物 (例えば、JCM 32276株等)、ブラウティア・エスピー (*Blautia sp.*) DC 3652 (NITE BP-02924) 株、ブラウティア・エスピー (*Blautia sp.*) DC 3653 (NITE BP-02629) 株、ブラウティア・エスピー (*Blautia sp.*) DC 3654 (NITE BP-02925) 株、ブラウティア・エスピー (*Blautia sp.*) MRG-PMF1株等が挙げられる。

[0065] ユーバクテリウム (*Eubacterium*) 属に属する微生物としては、例えば、ユーバクテリウム・リモスム (*Eubacterium limosum*) に属する微生物 (例えば、JCM 6421株、ATCC 8486株、JCM 6501株、JCM 9978株等) 等が挙げられる。

[0066] アセトバクテリウム (*Acetobacterium*) 属に属する微生物としては、例えば、アセトバクテリウム・バキ (*Acetobacterium bakii*) に属する微生物 (例えば、DSM 8239株等)、アセトバクテリウム・デハロゲナンス (*Acetobacterium dehalogenans*) に属する微生物 (例えば、DSM 11527株等)、アセトバクテリウム・ウィエリング (*Acetobacterium wieringae*) に属する微生物 (例えば、DSM 1911株等)、アセトバクテリウム・ウーディ (*Acetobacterium woodii*) に属する微生物 (例えば、DSM 1030株等) 等が挙げられる。

[0067] ブラウティア・エスピー (*Blautia* sp.) DC 3652 (NITE BP-02924) 株は、ブダペスト条約に基づいて、2019年3月20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 (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室) に国際寄託され、NITE BP-02924の受託番号が付与されたものである。

ブラウティア・エスピー (*Blautia* sp.) DC 3653 (NITE BP-02629) 株は、2018年2月7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 (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室) に国内寄託され、NITE P-02629の受託番号が付与され、2018年12月27日にブダペスト条約に基づく国際寄託に移管請求され、NITE BP-02629の受託番号が付与されたものである。

ブラウティア・エスピー (*Blautia* sp.) DC 3654 (NITE BP-02925) 株は、ブダペスト条約に基づいて、2019年3月20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 (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室) に国際寄託され、NITE BP-02925の受託番号が付与されたものである。

[0068] ブラウティア・プロダクタ (*Blautia producta*) ATCC 27340株を例にして説明すると、本態様では、ブラウティア・プロダクタ (*Blautia producta*) A

TCC 27340株は、同寄託菌株に制限されず、同寄託菌株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、同寄託菌株と同属又は同種に属する菌株であって、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する菌株をいう。また、実質的に同等の菌株とは、その16S rRNA遺伝子の塩基配列が、前記寄託菌株の16S rRNA遺伝子の塩基配列と98.5%以上、好ましくは98.7%以上、より好ましくは99%以上、さらに好ましくは100%の相同性を有する菌株である。さらに、前記寄託菌株は、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する限り、前記寄託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、既出の他の寄託菌株についても同様に適用される。

[0069] 本態様では、前記微生物は一種でも二種以上を用いてもよく、一株でも二株以上を用いてもよい。

[0070] (側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の静止体)

本態様における、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物は、その静止体を含む。

静止体とは、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、塩溶液や緩衝液で洗浄し、該洗浄液と同一の液に懸濁した微生物体であって、増殖しない状態の微生物体を指し、本態様においては、少なくとも、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離できる代謝系を有している微生物体をいう。該微生物が、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する細菌である場合には、前記静止体は静止菌体である。

塩溶液の例としては、生理食塩水等が挙げられる。緩衝液の例としては、リン酸緩衝液、トリスー塩酸緩衝液、クエン酸ーリン酸緩衝液、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挙げられる。いずれも

、pHや濃度は、常法に従い適宜調製できる。

[0071] (脱メチル化を促進する活性を有する微生物)

本態様における、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の脱メチル化を促進する活性を有する微生物である。

該微生物は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の脱メチル化を促進する活性を有する限り特に制限されない。また、該微生物は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と同一の微生物であってよく、異なる微生物であってもよい。

[0072] 該微生物は、好ましくは、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の脱メチル化を促進する活性を有する細菌である。前記細菌は、好ましくは、腸内細菌等である。

[0073] 前記腸内細菌としては、例えば、乳酸菌に属する微生物、アッカーマンシア (*Akkermansia*) 属に属する微生物、アネロファスティス (*Anaerofustis*) 属に属する微生物、アネロトランカス (*Anaerotruncus*) 属に属する微生物、アルコバクター (*Arcobacter*) 属に属する微生物、バクテロイデス (*Bacteroides*) 属に属する微生物、クロストリジウム (*Clostridium*) 属に属する微生物、コプロバチルス (*Coprobacillus*) 属に属する微生物、ディエルマ (*Dielma*) 属に属する微生物、エシェリシア (*Escherichia*) 属に属する微生物、ユーバクテリウム (*Eubacterium*) 属に属する微生物、フェカリコッカス (*Faecalicoccus*) 属に属する微生物、ファインゴルディア (*Finegoldia*) 属に属する微生物、ハンガテラ (*Hungatella*) 属に属する微生物、インテスティニモナス (*Intestinimonas*) 属に属する微生物、パラスカルドビア (*Parascardovia*) 属に属する微生物、プレボテラ (*Prevotella*) 属に属する微生物、ソロ

バクテリウム (*Solobacterium*) 属に属する微生物、ステレラ (*Sutterella*) 属に属する微生物、ビフィドバクテリウム (*Bifidobacterium*) 属に属する微生物、アナエロスティペス (*Anaerostipes*) 属に属する微生物、キチノファガー (*Chitinophaga*) 属に属する微生物、シトロバクター (*Citrobacter*) 属に属する微生物、クロストリジオイデス (*Clostridioides*) 属に属する微生物、クリプトバクテリウム (*Cryptobacterium*) 属に属する微生物、エドワジエラ (*Edwardsiella*) 属に属する微生物、クレブシエラ (*Klebsiella*) 属に属する微生物、ラクリミスポラ (*Lacrimispora*) 属に属する微生物、メガスファエラ (*Megasphaera*) 属に属する微生物、パラバクテロイデス (*Parabacteroides*) 属に属する微生物、プロビデンシア (*Providencia*) 属に属する微生物、ルミノコッカス (*Ruminococcus*) 属に属する微生物、及びエルシニア (*Yersinia*) 属に属する微生物等が挙げられる。

[0074] 前記乳酸菌に属する微生物としては、例えば、カルノバクテリウム (*Carnobacterium*) 属に属する微生物、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 属に属する微生物、フルクトバチルス (*Fructobacillus*) 属に属する微生物、ラクトバチルス (*Lactobacillus*) 属に属する微生物、ラクトコッカス (*Lactococcus*) 属に属する微生物、ロイコノストック (*Leuconostoc*) 属に属する微生物、オエノコッカス (*Oenococcus*) 属に属する微生物、ペディオコッカス (*Pediococcus*) 属に属する微生物、スポロラクトバチルス (*Sporolactobacillus*) 属に属する微生物、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属に属する微生物、テトラゲノコッカス (*Tetragenococcus*) 属に属する微生物、及びワイセラ (*Weissella*) 属に属する微生物等が挙げられる。

[0075] カルノバクテリウム (*Carnobacterium*) 属に属する微生物としては、例えば、カルノバクテリウム・ディバージェンス (*Carnobacterium divergens*) に属する微生物 (例えば、NBRC 15683株等) 等が挙げられる。

[0076] エンテロコッカス (*Enterococcus*) 属に属する微生物としては、例えば、エンテロコッカス・アビウム (*Enterococcus avium*) に属する微生物 (例えば、NITE BP-03387株、NITE BP-03386株等)、エンテロコッカス・カッカエ

(*Enterococcus caccae*) に属する微生物（例えば、DSM 19114株等）、エンテロコッカス・フェカリス・サブスピーシーズ・リクファシエンス (*Enterococcus faecalis* subsp. *liquefaciens*) に属する微生物（例えば、NRIC 1746株等）、エンテロコッカス・ヒラエ (*Enterococcus hirae*) に属する微生物（例えば、JCM 8717株、JCM 8719株、NRIC 102株、NRIC 108株等）等が挙げられる。

[0077] フルクトバチルス (*Fructobacillus*) 属に属する微生物としては、例えば、フルクトバチルス・フルクトーサス (*Fructobacillus fructosus*) に属する微生物（例えば、NBRC 3516株等）等が挙げられる。

[0078] ラクトバチルス (*Lactobacillus*) 属に属する微生物としては、例えば、ラクトバチルス・アセトトレランス (*Lactobacillus acetotolerans*) に属する微生物（例えば、JCM 3825株等）、ラクトバチルス・アシディファリネ (*Lactobacillus acidifarinae*) に属する微生物（例えば、NBRC 107156株等）、ラクトバチルス・アシドフィルス (*Lactobacillus acidophilus*) に属する微生物（例えば、IFO 13951株等）、ラクトバチルス・アギリス (*Lactobacillus agilis*) に属する微生物（例えば、JCM 1187株等）、ラクトバチルス・アルギダス (*Lactobacillus algidus*) に属する微生物（例えば、JCM 10491株等）、ラクトバチルス・アリメンタリウス (*Lactobacillus alimentarius*) に属する微生物（例えば、NBRC 106464株等）、ラクトバチルス・アミロリテイカス (*Lactobacillus amylolyticus*) に属する微生物（例えば、JCM 12529株等）、ラクトバチルス・アミロフィラス (*Lactobacillus amylophilus*) に属する微生物（例えば、IFO 15881株等）、ラクトバチルス・アミロトロフィカス (*Lactobacillus amylotrophicus*) に属する微生物（例えば、JCM 1124株等）、ラクトバチルス・アントリ (*Lactobacillus antri*) に属する微生物（例えば、JCM 15950株等）、ラクトバチルス・アポデミ (*Lactobacillus apodemi*) に属する微生物（例えば、JCM 16172株等）、ラクトバチルス・エクアティカス (*Lactobacillus aquaticus*) に属する微生物（例えば、JCM 16869株等）、ラクトバチルス・アビアリアス・サブスピーシーズ・アビアリアス

(*Lactobacillus aviarius* subsp. *Aviarius*) に属する微生物（例えば、NBR C 102162株等）、ラクトバチルス・ピフェルメンタンス (*Lactobacillus bif fermentans*) に属する微生物（例えば、JCM 1094株等）、ラクトバチルス・ブランタエ (*Lactobacillus brantae*) に属する微生物（例えば、DSM 23927株等）、ラクトバチルス・ブレビス (*Lactobacillus brevis*) に属する微生物（例えば、NRIC 1037株等）、ラクトバチルス・ブフネリ (*Lactobacillus buchneri*) に属する微生物（例えば、NRIC 1040株、NRIC 1079株、NRIC 1082株等）、ラクトバチルス・カメリアエ (*Lactobacillus camelliae*) に属する微生物（例えば、JCM 13995株等）、ラクトバチルス・カピラタス (*Lactobacillus capillatus*) に属する微生物（例えば、JCM 15044株等）、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) に属する微生物（例えば、AHU 1055株等）、ラクトバチルス・セティ (*Lactobacillus ceti*) に属する微生物（例えば、JCM 15609株等）、ラクトバチルス・コレオホミニス (*Lactobacillus coelestis*) に属する微生物（例えば、JCM 11550株等）、ラクトバチルス・コリノイデス (*Lactobacillus collinoides*) に属する微生物（例えば、NRIC 1049株等）ラクトバチルス・コンポスティ (*Lactobacillus composti*) に属する微生物（例えば、JCM 14202株等）、ラクトバチルス・カルバタス (*Lactobacillus curvatus*) に属する微生物（例えば、NBRC 15884株等）、ラクトバチルス・デルブルエッキ (*Lactobacillus delbrueckii*) に属する微生物（例えば、AHU 1056株、NBRC 102622株等）、ラクトバチルス・デルブルエッキ・サブスピーシーズ・デルブルエッキ (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii*) に属する微生物（例えば、IAM 1149株、IAM 1928株、IFO 3534株等）、ラクトバチルス・デルブルエッキ・サブスピーシーズ・インディカス (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *indicus*) に属する微生物（例えば、JCM 15610株等）、ラクトバチルス・デルブルエッキ・サブスピーシーズ・ラクティス (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis*) に属する微生物（例えば、IFO 3073株、JCM 1557株、NRIC 1061株等）、ラクトバチルス・ジオリボランス (*Lactobacillus diolivorans*) に属する微生物（例えば、NBRC 1

07869株等)、ラクトバチルス・エクイ (*Lactobacillus equi*) に属する微生物 (例えば、JCM 10991株等)、ラクトバチルス・エクイカーソリス (*Lactobacillus equicursoris*) に属する微生物 (例えば、JCM 14600株等)、ラクトバチルス・エクイゲネロシ (*Lactobacillus equigenerosi*) に属する微生物 (例えば、JCM 14505株等)、ラクトバチルス・ファビフェルメンタンス (*Lactobacillus fabifermentans*) に属する微生物 (例えば、DSM 21115株等)、ラクトバチルス・ファラギニス (*Lactobacillus farraginis*) に属する微生物 (例えば、JCM 14108株等)、ラクトバチルス・フロリコーラ (*Lactobacillus floricola*) に属する微生物 (例えば、JCM 16512株等) 等が挙げられる。

[0079] ほかに、ラクトバチルス・フローラム (*Lactobacillus florum*) に属する微生物 (例えば、JCM 16035株等)、ラクトバチルス・フルクティボランス (*Lactobacillus fructivorans*) に属する微生物 (例えば、NBRC 13954、NRI C 224株等)、ラクトバチルス・フルメンティ (*Lactobacillus frumenti*) に属する微生物 (例えば、JCM 11122株等)、ラクトバチルス・フキュエンシス (*Lactobacillus fuchuensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 11249株等)、ラクトバチルス・ガセリ (*Lactobacillus gasseri*) に属する微生物 (例えば、JCM 1131株等)、ラクトバチルス・ガストリカス (*Lactobacillus gastricus*) に属する微生物 (例えば、JCM 15952株等)、ラクトバチルス・ガーネンシス (*Lactobacillus ghanensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 15611株等)、ラクトバチルス・グラミニス (*Lactobacillus graminis*) に属する微生物 (例えば、JCM 9503株等)、ラクトバチルス・ハメシイ (*Lactobacillus hammesii*) に属する微生物 (例えば、JCM 16170株等)、ラクトバチルス・ハムステリ (*Lactobacillus hamsteri*) に属する微生物 (例えば、JCM 6256株等)、ラクトバチルス・ハービネンシス (*Lactobacillus harbinensis*) に属する微生物 (例えば、NBRC 100982株等)、ラクトバチルス・ハヤキテンシス (*Lactobacillus hayakitensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 14209株等)、ラクトバチルス・ヒルガルディ (*Lactobacillus hilgardii*) に属する微生物

物（例えば、DSM 20051株、NBRC 15886株、NRIC 1060株等）、ラクトバチルス・ホッカイドーネンシス (*Lactobacillus hokkaidonensis*) に属する微生物（例えば、JCM 18461株等）、ラクトバチルス・ホミニス (*Lactobacillus hominis*) に属する微生物（例えば、DSM 23910株等）、ラクトバチルス・ホルデイ (*Lactobacillus hordei*) に属する微生物（例えば、JCM 16179株等）、ラクトバチルス・イナーズ (*Lactobacillus iners*) に属する微生物（例えば、JCM 12513株等）、ラクトバチルス・イングルビエイ (*Lactobacillus ingluviei*) に属する微生物（例えば、JCM 12531株等）、ラクトバチルス・インテスティナリス (*Lactobacillus intestinalis*) に属する微生物（例えば、JCM 7548株等）、ラクトバチルス・イワテンシス (*Lactobacillus iwatensis*) に属する微生物（例えば、JCM 18838株等）、ラクトバチルス・ジェンセニ (*Lactobacillus jensenii*) に属する微生物（例えば、JCM 15953株等）、ラクトバチルス・ジョンソニ (*Lactobacillus johnsonii*) に属する微生物（例えば、JCM 2012株等）、ラクトバチルス・カリクセンシス (*Lactobacillus kalixensis*) に属する微生物（例えば、JCM 15954株等）、ラクトバチルス・ケフィラノファシエンス・サブスピーシーズ・ケフィルグラナム (*Lactobacillus kefiranofaciens* subsp. *kefirgranum*) に属する微生物（例えば、JCM 8572株等）、ラクトバチルス・ケフィリ (*Lactobacillus kefiri*) に属する微生物（例えば、NRIC 1693株等）、ラクトバチルス・キムチエンシス (*Lactobacillus kimchiensis*) に属する微生物（例えば、JCM 17702株等）、ラクトバチルス・キソネンシス (*Lactobacillus kisonensis*) に属する微生物（例えば、JCM 15041株等）、ラクトバチルス・キタサトニス (*Lactobacillus kitasatonis*) に属する微生物（例えば、JCM 1039株等）、ラクトバチルス・コレエンシス (*Lactobacillus koreensis*) に属する微生物（例えば、JCM 16448株等）、ラクトバチルス・ラクティス (*Lactobacillus lactis*) に属する微生物（例えば、AHU 1059株等）、ラクトバチルス・ライヒマニ (*Lactobacillus leichmannii*) に属する微生物（例えば、AHU 1681株等）、ラクトバチルス・マレフェルメンタンス (*Lactobacillus malefermentans*) に属す

る微生物（例えば、DSM 5705株、NRIC 1081株等）、ラクトバチルス・マリ（*Lactobacillus mali*）に属する微生物（例えば、NRIC 1076株等）、ラクトバチルス・マニホチボランス（*Lactobacillus manihotivorans*）に属する微生物（例えば、JCM 12514株等）、ラクトバチルス・ミンデンシス（*Lactobacillus mindensis*）に属する微生物（例えば、NBRC 107162株等）、ラクトバチルス・ミックスティパブリ（*Lactobacillus mixtipabuli*）に属する微生物（例えば、JCM 19805株等）、ラクトバチルス・ムリヌス（*Lactobacillus murinus*）に属する微生物（例えば、IFO 14221株等）、ラクトバチルス・ナジェリイ（*Lactobacillus nagelii*）に属する微生物（例えば、JCM 12492株等）等が挙げられる。

[0080] ほかに、ラクトバチルス・ナムレンシス（*Lactobacillus namurensis*）に属する微生物（例えば、NBRC 107158株等）、ラクトバチルス・ナンテンシス（*Lactobacillus nantensis*）に属する微生物（例えば、NBRC 107153株等）、ラクトバチルス・ナスエンシス（*Lactobacillus nasuensis*）に属する微生物（例えば、JCM 17158株等）、ラクトバチルス・ネンジアンジェンシス（*Lactobacillus nenjiangensis*）に属する微生物（例えば、JCM 30919株等）、ラクトバチルス・オエニ（*Lactobacillus oeni*）に属する微生物（例えば、JCM 18036株等）、ラクトバチルス・オリゴフェルメンタンス（*Lactobacillus oligofermentans*）に属する微生物（例えば、JCM 16175株等）、ラクトバチルス・オリス（*Lactobacillus oris*）に属する微生物（例えば、JCM 11028株等）、ラクトバチルス・オリザエ（*Lactobacillus oryzae*）に属する微生物（例えば、JCM 18671株等）、ラクトバチルス・オタキエンシス（*Lactobacillus otakiensis*）に属する微生物（例えば、JCM 15040株等）、ラクトバチルス・オゼンシス（*Lactobacillus ozensis*）に属する微生物（例えば、JCM 17196株等）、ラクトバチルス・パニス（*Lactobacillus panis*）に属する微生物（例えば、JCM 11053株等）、ラクトバチルス・パンテリス（*Lactobacillus pantheris*）に属する微生物（例えば、NBRC 106106株等）、ラクトバチルス・パラブレピス（*Lactobacillus parabrevis*）に属する微生物（例え

ば、NBRC 107154株等)、ラクトバチルス・パラブクネリ (*Lactobacillus parabuchneri*) に属する微生物 (例えば、NBRC 107865株等)、ラクトバチルス・パラコリノイデス (*Lactobacillus paracollinoides*) に属する微生物 (例えば、JCM 11969株等)、ラクトバチルス・パラファラギニス (*Lactobacillus parafarraginis*) に属する微生物 (例えば、JCM 14109株等)、ラクトバチルス・パラケフィリ (*Lactobacillus parakefiri*) に属する微生物 (例えば、NBRC 15890株等)、ラクトバチルス・パラリメンタリウス (*Lactobacillus paralimentarius*) に属する微生物 (例えば、NBRC 106466株、NBRC 107149株、NBRC 107152株等)、ラクトバチルス・パラプランタルム (*Lactobacillus paraplantarum*) に属する微生物 (例えば、NBRC 107151株等)、ラクトバチルス・パウシボランス (*Lactobacillus paucivorans*) に属する微生物 (例えば、JCM 18045株等)、ラクトバチルス・ペントシフィラス (*Lactobacillus pentosiphilus*) に属する微生物 (例えば、JCM 31145株等)、ラクトバチルス・ペントサス (*Lactobacillus pentosus*) に属する微生物 (例えば、IFO 12011株、NBRC 106467株等)、ラクトバチルス・ペロレンス (*Lactobacillus perolens*) に属する微生物 (例えば、JCM 12534株等)、ラクトバチルス・プランタラム (*Lactobacillus plantarum*) に属する微生物 (例えば、DSM 13273株、IFO 3070株、NCIMB 8826株、NRIC 1068株等)、ラクトバチルス・プランタラム・サブスピーシーズ・アルジェントラテンシス (*Lactobacillus plantarum* subsp. *argentoratensis*) に属する微生物 (例えば、NBRC 106468株等)、ラクトバチルス・プランタラム・サブスピーシーズ・プランタラム (*Lactobacillus plantarum* subsp. *plantarum*) に属する微生物 (例えば、NBRC 15891株等)、ラクトバチルス・ポブジヒイ (*Lactobacillus pobuzihii*) に属する微生物 (例えば、NBRC 103219株、JCM 18084株等)、ラクトバチルス・ポンティス (*Lactobacillus pontis*) に属する微生物 (例えば、JCM 11051株等)、ラクトバチルス・ポルチ (*Lactobacillus porci*) に属する微生物 (例えば、DSM 105804株等)、ラクトバチルス・ポルチナエ (*Lactobacillus porcinae*) に属する微生物 (例えば、JCM 19617株等)、ラクトバチルス

・ラピ (*Lactobacillus rapi*) に属する微生物 (例えば、NBRC 109618株等)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) に属する微生物 (例えば、DSM 20021株、IFO 3425株等)、ラクトバチルス・ロシアエ (*Lactobacillus rossiae*) に属する微生物 (例えば、JCM 16176株等)、ラクトバチルス・ルミニス (*Lactobacillus ruminis*) に属する微生物 (例えば、NBRC 102161株等)、ラクトバチルス・サエリムネリ (*Lactobacillus saerimneri*) に属する微生物 (例えば、NBRC 107826株等)、ラクトバチルス・サケイ・サブスピーシーズ・カルノサス (*Lactobacillus sakei* subsp. *carnosus*) に属する微生物 (例えば、NBRC 107868株等) 等が挙げられる。

[0081] ほかに、ラクトバチルス・サリバリウス・サブスピーシーズ・サリチニウス (*Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius*) に属する微生物 (例えば、NRIC 1072株等)、ラクトバチルス・サンフランシセンシス (*Lactobacillus sanfranciscensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 5668株等)、ラクトバチルス・サニビリ (*Lactobacillus saniviri*) に属する微生物 (例えば、JCM 17471株等)、ラクトバチルス・サツメンシス (*Lactobacillus satsumensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 12392株等)、ラクトバチルス・セカリフィルス (*Lactobacillus secaliphilus*) に属する微生物 (例えば、JCM 15613株等)、ラクトバチルス・センマイズケイ (*Lactobacillus senmaizukei*) に属する微生物 (例えば、NBRC 103853株等)、ラクトバチルス・シャルペエ (*Lactobacillus sharpeae*) に属する微生物 (例えば、JCM 1186株等)、ラクトバチルス・シリギニス (*Lactobacillus siliginis*) に属する微生物 (例えば、NBRC 101315株等)、ラクトバチルス・ソンホワチアンエンシス (*Lactobacillus songhuajiangensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 30918株等)、ラクトバチルス・エスピー (*Lactobacillus* sp.) NRIC 1029株、ラクトバチルス・スピケリ (*Lactobacillus spicheri*) に属する微生物 (例えば、NBRC 107155株等)、ラクトバチルス・スチコーラ (*Lactobacillus sucicola*) に属する微生物 (例えば、JCM 15457株等)、ラクトバチルス・スエビクス (*Lactobacillus suebicus*) に属する微生物 (例えば、JCM 9504株等)、ラ

クトバチルス・スンキイ (*Lactobacillus sunkii*) に属する微生物 (例えば、JCM 15039株等)、ラクトバチルス・タイランドエンシス (*Lactobacillus thailandensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 13996株等)、ラクトバチルス・トゥッセティ (*Lactobacillus tucseti*) に属する微生物 (例えば、JCM 18037株等)、ラクトバチルス・ウルツネンシス (*Lactobacillus ultunensis*) に属する微生物 (例えば、JCM 16177株等)、ラクトバチルス・ウバラム (*Lactobacillus uvarum*) に属する微生物 (例えば、JCM 16870株等)、ラクトバチルス・バクシノステルクス (*Lactobacillus vaccinostercus*) に属する微生物 (例えば、NRIC 1075株等)、ラクトバチルス・ベルスモルデンシス (*Lactobacillus versmoldensis*) に属する微生物 (例えば、NBRC 106069株等)、ラクトバチルス・ヴィニー (*Lactobacillus vini*) に属する微生物 (例えば、JCM 14280株等)、ラクトバチルス・ワサッチエンシス (*Lactobacillus wasatchensis*) に属する微生物 (例えば、DSM 29958株等)、ラクトバチルス・シャンファンゲンシス (*Lactobacillus xiangfangensis*) に属する微生物 (例えば、NBRC 108914株等)、ラクトバチルス・ゼアエ (*Lactobacillus zaeae*) に属する微生物 (例えば、DSM 20178株等)、ラクトバチルス・ザイマエ (*Lactobacillus zymae*) に属する微生物 (例えば、NBRC 107157株等) 等が挙げられる。

[0082] ほかに、ラクトバチルス・チアイエンシス (*Lactobacillus chiayiensis*) に属する微生物 (例えば、NBRC 112906株等)、ラクトバチルス・アピノラム (*Lactobacillus apinorum*) に属する微生物 (例えば、DSM 26257株等)、ラクトバチルス・イクソラエ (*Lactobacillus ixorae*) に属する微生物 (例えば、NBRC 111239株等)、ラクトバチルス・クラベルジェンシス (*Lactobacillus kullabergensis*) に属する微生物 (例えば、DSM 26262株等)、ラクトバチルス・メリファー (*Lactobacillus mellifer*) に属する微生物 (例えば、DSM 26254株等)、ラクトバチルス・モデスティサリトレランス (*Lactobacillus modestisalitolerans*) に属する微生物 (例えば、NBRC 107235株等)、ラクトバチルス・プラジヨミ (*Lactobacillus plajomi*) に属する微生物 (

例えば、NBRC 107333株等）、ラクトバチルス・スアントサイハビタンス (*Lactobacillus suantsaii*) に属する微生物（例えば、NBRC 113532株等）等が挙げられる。

[0083] ラクトコッカス (*Lactococcus*) 属に属する微生物としては、例えば、ラクトコッカス・フジエンシス (*Lactococcus fujiensis*) に属する微生物（例えば、JCM 16395株等）、ラクトコッカス・ガルビエ (*Lactococcus garvieae*) に属する微生物（例えば、NBRC 100934株等）、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・ラクティス (*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*) に属する微生物（例えば、NRIC 1074株、NRIC 1149株等）、ラクトコッカス・ラクティス・サブスピーシーズ・トゥルクテ (*Lactococcus lactis* subsp. *turckiae*) に属する微生物（例えば、DSM 21502株等）、ラクトコッカス・台湾エンシス (*Lactococcus taiwanensis*) に属する微生物（例えば、NBRC 109049株等）等が挙げられる。

[0084] ロイコノストック (*Leuconostoc*) 属に属する微生物としては、例えば、ロイコノストック・シトレウム (*Leuconostoc citreum*) に属する微生物（例えば、JCM 9698株等）、ロイコノストック・デキストラニカム (*Leuconostoc dextranicum*) に属する微生物（例えば、AHU 1078株、IFO 3347株等）、ロイコノストック・ラクティス (*Leuconostoc lactis*) に属する微生物（例えば、IFO 12455株等）、ロイコノストック・メセンテロイデス・サブスピーシーズ・クレモリス (*Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris*) に属する微生物（例えば、IAM 1087株、NRIC 1538株等）等が挙げられる。

[0085] オエノコッカス (*Oenococcus*) 属に属する微生物としては、例えば、オエノコッカス・オエニ (*Oenococcus oeni*) に属する微生物（例えば、ATCC 27311株、DSM 20252株等）等が挙げられる。

[0086] ペディオコッカス (*Pediococcus*) 属に属する微生物としては、例えば、ペディオコッカス・アシディラクティシ (*Pediococcus acidilactici*) に属する微生物（例えば、NRIC 1102株等）、ペディオコッカス・アルジェンチニクス (*Pediococcus argentinicus*) に属する微生物（例えば、JCM 30771株等）

、ペディオコッカス・セリコーラ (*Pediococcus cellicola*) に属する微生物 (例えば、JCM 14152株等)、ペディオコッカス・クラウッセニー (*Pediococcus claussenii*) に属する微生物 (例えば、JCM 18046株等)、ペディオコッカス・ダムノサス (*Pediococcus damnosus*) に属する微生物 (例えば、JCM 5886株等)、ペディオコッカス・イノピナタス (*Pediococcus inopinatus*) に属する微生物 (例えば、JCM 12518株等)、ペディオコッカス・パルヴァラス (*Pediococcus parvulus*) に属する微生物 (例えば、JCM 5889株等)、ペディオコッカス・ペントサセウス (*Pediococcus pentosaceus*) に属する微生物 (例えば、IFO 3891株、NRIC 1106株等) 等が挙げられる。

[0087] スポロラクトバチルス (*Sporolactobacillus*) 属に属する微生物としては、例えば、スポロラクトバチルス・イヌリナス (*Sporolactobacillus inulinus*) に属する微生物 (例えば、NRIC 1133株等) 等が挙げられる。

[0088] ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属に属する微生物としては、例えば、ストレプトコッカス・アラクトリティカス (*Streptococcus alactolyticus*) に属する微生物 (例えば、DSM 100950株等)、ストレプトコッカス・エクイナス (*Streptococcus equinus*) に属する微生物 (例えば、NRIC 1139株等)、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*) に属する微生物 (例えば、NRIC 1153株等) 等が挙げられる。

[0089] テトラゲノコッカス (*Tetragenococcus*) 属に属する微生物としては、例えば、テトラゲノコッカス・ハロフィラス・サブスピーシーズ・ハロフィラス (*Tetragenococcus halophilus* subsp. *halophilus*) に属する微生物 (例えば、NBRC 100498株等) 等が挙げられる。

[0090] ワイセラ (*Weissella*) 属に属する微生物としては、例えば、ワイセラ・コンフューサ (*Weissella confusa*) に属する微生物 (例えば、DSM 20196株、NBRC 106469株等)、ワイセラ・ハロトレランス (*Weissella halotolerans*) に属する微生物 (例えば、NRIC 1627株等) 等が挙げられる。

[0091] アッカーマンシア (*Akkermansia*) 属に属する微生物としては、例えば、アッカーマンシア・ムシニフィラ (*Akkermansia muciniphila*) に属する微生物

(例えば、DSM 22959株、DSM 26127株等) 等が挙げられる。

- [0092] アネロファスティス (*Anaerofustis*) 属に属する微生物としては、例えば、アネロファスティス・ステルコリホミニス (*Anaerofustis stercorihominis*) に属する微生物 (例えば、DSM 17244株等) 等が挙げられる。
- [0093] アネロトランカス (*Anaerotruncus*) 属に属する微生物としては、例えば、アネロトランカス・コリホミニス (*Anaerotruncus colihominis*) に属する微生物 (例えば、DSM 17241株等) 等が挙げられる。
- [0094] アルコバクター (*Arcobacter*) 属に属する微生物としては、例えば、アルコバクター・ブツレリ (*Arcobacter butzleri*) に属する微生物 (例えば、DSM 107942株等) 等が挙げられる。
- [0095] バクテロイデス (*Bacteroides*) 属に属する微生物としては、例えば、バクテロイデス・フェシチンチレ (*Bacteroides faecichinchillae*) に属する微生物 (例えば、DSM 26883株等)、バクテロイデス・スターコリス (*Bacteroides stercoris*) に属する微生物 (例えば、DSM 19555株等) 等が挙げられる。
- [0096] クロストリジウム (*Clostridium*) 属に属する微生物としては、例えば、クロストリジウム・ボルテアエ (*Clostridium bolteae*) に属する微生物 (例えば、NITE BP-03384株、NITE BP-03383株等)、クロストリジウム・セレクレセンス (*Clostridium celerecresens*) に属する微生物 (例えば、JCM 15734株等)、クロストリジウム・クロストリディイフォルメ (*Clostridium clostridioforme*) に属する微生物 (例えば、JCM 1291株等)、クロストリジウム・ハセワイ (*Clostridium hathewayi*) に属する微生物 (例えば、DSM 13479株、DSM 13480株等)、クロストリジウム・パラプトリフィカム (*Clostridium paraputrificum*) に属する微生物 (例えば、JCM 1293株等)、クロストリジウム・ラモーサム (*Clostridium ramosum*) に属する微生物 (例えば、JCM 1298株等)、クロストリジウム・スポロゲネス (*Clostridium sporogenes*) に属する微生物 (例えば、JCM 1416株等) 等が挙げられる。
- [0097] コプロバチルス (*Coprobacillus*) 属に属する微生物としては、例えば、コ

プロバチルス・カテニフォルミス (*Coprobacillus cateniformis*) に属する微生物 (例えば、DSM 15921株等) 等が挙げられる。

[0098] ディエルマ (*Dielma*) 属に属する微生物としては、例えば、ディエルマ・ファスチジオサ (*Dielma fastidiosa*) に属する微生物 (例えば、DSM 26099株等) 等が挙げられる。

[0099] エシェリシア (*Escherichia*) 属に属する微生物としては、例えば、エシェリシア・コーリー (*Escherichia coli*) に属する微生物 (例えば、ATCC 27325株等)、エシェリシア・フェルグソニー (*Escherichia fergusonii*) に属する微生物 (例えば、NITE BP-03390株、NITE BP-03389株、NITE BP-03388株等) 等が挙げられる。

[0100] ユーバクテリウム (*Eubacterium*) 属に属する微生物としては、例えば、ユーバクテリウム・リモスム (*Eubacterium limosum*) に属する微生物 (例えば、JCM 6501株等)、ユーバクテリウム・ラムラス (*Eubacterium ramulus*) に属する微生物 (例えば、DSM 16296株等) 等が挙げられる。

[0101] フェカリコッカス (*Faecalicoccus*) 属に属する微生物としては、例えば、フェカリコッカス・プレオモルファス (*Faecalicoccus pleomorphus*) に属する微生物 (例えば、NITE BP-03392株、NITE BP-03393株、NITE BP-03391株等)、フェカリコッカス・エスピー (*Faecalicoccus sp.*) NITE BP-03394株等が挙げられる。

[0102] ファインゴルディア (*Finegoldia*) 属に属する微生物としては、例えば、ファインゴルディア・マグナ (*Finegoldia magna*) に属する微生物 (例えば、JCM 1766株等) 等が挙げられる。

[0103] ハンガテラ (*Hungatella*) 属に属する微生物としては、例えば、ハンガテラ・エフルビイ (*Hungatella effluvii*) に属する微生物 (例えば、DSM 24995株等)、ハンガテラ・ハセワイ (*Hungatella hathewayi*) に属する微生物 (例えば、NITE BP-03396株、NITE BP-03395株等)、ハンガテラ・エスピー (*Hungatella sp.*) NITE BP-03398株、ハンガテラ・エスピー (*Hungatella sp.*) NITE BP-03385株等が挙げられる。

- [0104] インテスティニモナス (*Intestinimonas*) 属に属する微生物としては、例えば、インテスティニモナス・ブチリシプロツセンス (*Intestinimonas butyriciproducens*) に属する微生物 (例えば、NITE BP-03399株、NITE BP-03397株等) 等が挙げられる。
- [0105] パラスカルドビア (*Parascardovia*) 属に属する微生物としては、例えば、パラスカルドビア・デンティコレンス (*Parascardovia denticolens*) に属する微生物 (例えば、JCM 12538株等) 等が挙げられる。
- [0106] プレボテラ (*Prevotella*) 属に属する微生物としては、例えば、プレボテラ・ララ (*Prevotella rara*) に属する微生物 (例えば、DSM 105141株等)、プレボテラ・メラニノジェニカ (*Prevotella melaninogenica*) に属する微生物 (例えば、JCM 6325株等) 等が挙げられる。
- [0107] ソロバクテリウム (*Solobacterium*) 属に属する微生物としては、例えば、ソロバクテリウム・ムーレイ (*Solobacterium moorei*) に属する微生物 (例えば、DSM 22971株等) 等が挙げられる。
- [0108] ステレラ (*Sutterella*) 属に属する微生物としては、例えば、ステレラ・メガロスファエロイデス (*Sutterella megalosphaeroides*) に属する微生物 (例えば、DSM 106861株等) 等が挙げられる。
- [0109] ビフィドバクテリウム (*Bifidobacterium*) 属に属する微生物としては、例えば、ビフィドバクテリウム・アクチノコロニフォルメ (*Bifidobacterium actinocoloniiforme*) に属する微生物 (例えば、JCM 18048株等)、ビフィドバクテリウム・アドレスセンティス (*Bifidobacterium adolescentis*) に属する微生物 (例えば、JCM 1275株等)、ビフィドバクテリウム・アニマリス・サブスピーシーズ・アニマリス (*Bifidobacterium animalis* subsp. *animalis*) に属する微生物 (例えば、JCM 1190株等)、ビフィドバクテリウム・ビフィダム (*Bifidobacterium bifidum*) に属する微生物 (例えば、JCM 1255株等)、ビフィドバクテリウム・カリトリコス (*Bifidobacterium callitrichos*) に属する微生物 (例えば、JCM 17296株等)、ビフィドバクテリウム・コリネフォルメ (*Bifidobacterium coryneforme*) に属する微生物 (例えば、JC

M 5819株等)、*Bifidobacterium gallinarum* に属する微生物(例えば、JCM 6291株等)、*Bifidobacterium indicum* に属する微生物(例えば、JCM 1302株等)、*Bifidobacterium longum subsp. longum* に属する微生物(例えば、JCM 1217株等)、*Bifidobacterium longum subsp. suis* に属する微生物(例えば、JCM 1269株等)、*Bifidobacterium magnum* に属する微生物(例えば、JCM 1218株等)、*Bifidobacterium psychraerophilum* に属する微生物(例えば、JCM 15958株等)、*Bifidobacterium pullorum* に属する微生物(例えば、JCM 1214株等)、*Bifidobacterium reuteri* に属する微生物(例えば、JCM 17295株等)、*Bifidobacterium ruminantium* に属する微生物(例えば、JCM 8222株等)、*Bifidobacterium saeculare* に属する微生物(例えば、JCM 8223株等)、*Bifidobacterium scardovii* に属する微生物(例えば、JCM 12489株等)、*Bifidobacterium stellenboschense* に属する微生物(例えば、JCM 17298株等)、*Bifidobacterium thermacidophilum subsp. thermacidophilum* に属する微生物(例えば、JCM 11165株等)、*Bifidobacterium catenulatum subsp. catenulatum* に属する微生物(例えば、DSM 16992株等)、*Bifidobacterium catulorum* に属する微生物(例えば、DSM 103154株等)、*Bifidobacterium jacchi* に属する微生物(例えば、DSM 103362株等)、*Bifidobacterium primati*

um) に属する微生物 (例えば、DSM 100687株等)、*Bifidobacterium simiarum* に属する微生物 (例えば、DSM 103153株等) 等が挙げられる。

[0110] アナエロスティペス (*Anaerostipes*) 属に属する微生物としては、例えば、*Anaerostipes caccae* に属する微生物 (例えば、JCM 13470株等) 等が挙げられる。

[0111] キチノファーガ (*Chitinophaga*) 属に属する微生物としては、例えば、*Chitinophaga skermanii* に属する微生物 (例えば、NBRC 109753株等) 等が挙げられる。

[0112] シトロバクター (*Citrobacter*) 属に属する微生物としては、例えば、*Citrobacter sedlakii* に属する微生物 (例えば、NBRC 105722株等) 等が挙げられる。

[0113] クロストリジオイデス (*Clostridioides*) 属に属する微生物としては、例えば、*Clostridioides difficile* に属する微生物 (例えば、JCM 1296株等) 等が挙げられる。

[0114] クリプトバクテリウム (*Cryptobacterium*) 属に属する微生物としては、例えば、*Cryptobacterium* sp.) NITE BP-03476株等が挙げられる。

[0115] エドワジエラ (*Edwardsiella*) 属に属する微生物としては、例えば、*Edwardsiella tarda* に属する微生物 (例えば、NBRC 105688株等) 等が挙げられる。

[0116] クレブシエラ (*Klebsiella*) 属に属する微生物としては、例えば、*Klebsiella aerogenes* に属する微生物 (例えば、DSM 30053株等) 等が挙げられる。

[0117] ラクリミスポラ (*Lacrimispora*) 属に属する微生物としては、例えば、*Lacrimispora sphenoides* に属する微生物 (例えば、JCM 1415株等) 等が挙げられる。

[0118] メガスファエラ (*Megasphaera*) 属に属する微生物としては、例えば、メガ

スファエラ・エルステニイ (*Megasphaera elsdenii*) に属する微生物 (例えば、JCM 1772株等) 等が挙げられる。

[0119] パラバクテロイデス (*Parabacteroides*) 属に属する微生物としては、例えば、パラバクテロイデス・ディスタソニス (*Parabacteroides distasonis*) に属する微生物 (例えば、JCM 5825株等) 等が挙げられる。

[0120] プロビデンシア (*Providencia*) 属に属する微生物としては、例えば、プロビデンシア・アルカリファシエンス (*Providencia alcalifaciens*) に属する微生物 (例えば、NBRC 105687株等) 等が挙げられる。

[0121] ルミノコッカス (*Ruminococcus*) 属に属する微生物としては、例えば、ルミノコッカス・グナバス (*Ruminococcus gnavus*) に属する微生物 (例えば、JCM 6515株等) 等が挙げられる。

[0122] エルシニア (*Yersinia*) 属に属する微生物としては、例えば、エルシニア・ベルコビエリ (*Yersinia bercovieri*) に属する微生物 (例えば、NBRC 105717株等)、エルシニア・ローディ (*Yersinia rohdei*) に属する微生物 (例えば、NBRC 105715株等) 等が挙げられる。

[0123] クロストリジウム・ボルテアエ (*Clostridium bolteae*) NITE BP-03383株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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 (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室) に国際寄託され、NITE BP-03383の受託番号が付与されたものである。

クロストリジウム・ボルテアエ (*Clostridium bolteae*) NITE BP-03384株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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 (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室) に国際寄託され、NITE BP-03384の受託番号が付与されたものである。

ハンガテラ・エスピー (*Hungatella* sp.) NITE BP-03385株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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 (郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ

鎌足2-5-8 122号室) に国際寄託され、NITE BP-03385の受託番号が付与されたものである。

エンテロコッカス・アビウム (*Enterococcus avium*) NITE BP-03386株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03386の受託番号が付与されたものである。

エンテロコッカス・アビウム (*Enterococcus avium*) NITE BP-03387株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03387の受託番号が付与されたものである。

エシェリシア・フェルグソニー (*Escherichia fergusonii*) NITE BP-03388株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03388の受託番号が付与されたものである。

エシェリシア・フェルグソニー (*Escherichia fergusonii*) NITE BP-03389株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03389の受託番号が付与されたものである。

エシェリシア・フェルグソニー (*Escherichia fergusonii*) NITE BP-03390株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03390の受託番号が付与されたものである。

フェカリコッカス・プレオモルファス (*Faecalicoccus pleomorphus*) NITE

BP-03391株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03391の受託番号が付与されたものである。

フェカリコッカス・プレオモルファス (*Faecalicoccus pleomorphus*) NITE BP-03392株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03392の受託番号が付与されたものである。

フェカリコッカス・プレオモルファス (*Faecalicoccus pleomorphus*) NITE BP-03393株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03393の受託番号が付与されたものである。

フェカリコッカス・プレオモルファス (*Faecalicoccus pleomorphus*) NITE BP-03394株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03394の受託番号が付与されたものである。

ハンガテラ・ハセワイ (*Hungatella hathewayi*) NITE BP-03395株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03395の受託番号が付与されたものである。

ハンガテラ・ハセワイ (*Hungatella hathewayi*) NITE BP-03396株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03396の受託番号が付

与されたものである。

インテスティニモナス・ブチリシプロツセンス (*Intestinimonas butyrici* *producens*) NITE BP-03397株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03397の受託番号が付与されたものである。

ハンガテラ・エスピー (*Hungatella* *sp.*) NITE BP-03398株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03398の受託番号が付与されたものである。

インテスティニモナス・ブチリシプロツセンス (*Intestinimonas butyrici* *producens*) NITE BP-03399株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年2月16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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03399の受託番号が付与されたものである。

クリプトバクテリウム・エスピー (*Cryptobacterium* *sp.*) NITE BP-03476株は、ブダペスト条約に基づいて、2021年5月7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（郵便番号：292-0818、住所：千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室）に国際寄託され、NITE BP-03476の受託番号が付与されたものである。

[0124] カルノバクテリウム・ディバージェンス (*Carnobacterium divergens*) NBR C 15683株を例にして説明すると、本態様では、カルノバクテリウム・ディバージェンス (*Carnobacterium divergens*) NBRC 15683株は、同寄託菌株に制限されず、同寄託菌株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、同寄託菌株と同属又は同種に属する菌株であって、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の脱メチル化を促進する能力を有する菌株をいう。また

、実質的に同等の菌株とは、その16S rRNA遺伝子の塩基配列が、前記寄託菌株の16S rRNA遺伝子の塩基配列と97%以上、好ましくは98.5%以上、より好ましくは98.7%以上、さらに好ましくは99%以上、よりさらに好ましくは100%の相同性を有する菌株である。さらに、前記寄託菌株は、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の脱メチル化を促進する能力を有する限り、前記寄託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、既出の他の寄託菌株についても同様に適用される。

[0125] 本態様では、前記微生物は一種でも二種以上を用いてもよく、一株でも二株以上を用いてもよい。

[0126] (脱メチル化を促進する活性を有する微生物の静止体)

本態様における、脱メチル化を促進する活性を有する微生物は、その静止体を含む。

静止体とは、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、塩溶液や緩衝液で洗浄し、該洗浄液と同一の液に懸濁した微生物体であって、増殖しない状態の微生物体を指し、本態様においては、少なくとも、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の脱メチル化を促進することができる代謝系を有している微生物体をいう。該微生物が、脱メチル化を促進する活性を有する細菌である場合には、前記静止体は静止菌体である。

塩溶液の例としては、生理食塩水等が挙げられる。緩衝液の例としては、リン酸緩衝液、トリスー塩酸緩衝液、クエン酸ーリン酸緩衝液、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挙げられる。いずれも、pHや濃度は、常法に従い適宜調製できる。

[0127] 本態様における、脱メチル化を促進する活性を有する微生物は、5-メチルテトラヒドロ葉酸(5-CH₃-THF)からテトラヒドロ葉酸(THF)の再生を促進する活性を有する微生物であることが好ましい。該好ましい態様の詳細は下

記のとおりである。

前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物が、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離して前記脱メチル化化合物を生成する際、前記脱メチル化能力を有する微生物において、共役系を介して、テトラヒドロ葉酸 (THF) から5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-CH₃-THF) が生成される。5-CH₃-THFは、前記脱メチル化能力を有する微生物において、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) によって5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH₂-THF) となる。

一方で、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物 (該好ましい態様における、5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-CH₃-THF) からテトラヒドロ葉酸 (THF) の再生を促進する活性を有する微生物) は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (DHFR-TS (thyA)) を産生する微生物であることが好ましい。産生したDHFR-TS (thyA)は、前記脱メチル化能力を有する微生物に取り込まれる。その結果、前記脱メチル化能力を有する微生物において、5,10-CH₂-THFは、DHFR-TS (thyA)によってジヒドロ葉酸 (DHF) に変換される。そして、前記脱メチル化能力を有する微生物において、DHFは、前記脱メチル化能力を有する微生物が有するジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) によってTHFに変換される (すなわち、THFが再生する。)。この機構により、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離して前記脱メチル化化合物が生成することが促進される。このとき、前記ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (DHFR-TS (thyA)) は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (DHFR-TS (thyA)) (E.C. 1.5.1.3) であることが好ましい。

また、これと併せて、又は別途に、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物 (該好ましい態様における、5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-CH₃-THF) からテトラヒドロ葉酸 (THF) の再生を促進する活性を有する微生物) は、グリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (SHMT (glyA)) を産生する

微生物であることが好ましい。産生した (SHMT (glyA)) は、前記脱メチル化能力を有する微生物に取り込まれる。その結果、前記脱メチル化能力を有する微生物において、5,10-CH₂-THFは、SHMT (glyA)によってTHFに変換される (すなわち、THFが再生する。)。この機構により、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離して前記脱メチル化化合物が生成することが促進される。このとき、前記グリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (SHMT (glyA)) は、グリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (SHMT (glyA)) (E.C.2.1.2.1) であることが好ましい。

[0128] したがって、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物 (該好ましい態様における、5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-CH₃-THF) からテトラヒドロ葉酸 (THF) の再生を促進する活性を有する微生物) は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (DHFR-TS (thyA)) 及び/又はグリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (SHMT (glyA)) を産生する微生物であることが好ましい。

前記ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (DHFR-TS (thyA)) は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (DHFR-TS (thyA)) (E.C.1.5.1.3) であることがより好ましい。また、前記グリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (SHMT (glyA)) は、グリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (SHMT (glyA)) (E.C.2.1.2.1) であることがより好ましい。

このような酵素を産生する微生物としては、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物として例示した微生物が挙げられる。

[0129] (側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液)

本態様における、側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液とは、該溶液において、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物の該メトキシ基のメチル基を脱離して脱メチル化化合物を生成させることができ、かつ、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物

に、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基の脱離を促進させることができる限り、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、及び培養による脱メチル化化合物の生成」欄に記載した培地である。また、前記微生物が静止体である場合には、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。

[0130] 前記側鎖にメトキシ基を有する化合物を該溶液へ添加する場合には、脱メチル化化合物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。

前記側鎖にメトキシ基を有する化合物の溶液中の含有量は、好ましくは0.001 g/L以上、より好ましくは0.01 g/L以上、さらに好ましくは0.1 g/L以上、よりさらに好ましくは1 g/L以上である。一方、通常100 g/L以下、好ましくは20 g/L以下、より好ましくは10 g/L以下である。

[0131] (培地、及び培養による脱メチル化化合物の生成)

前記工程では、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、ブレインハートインヒュージョン培地等を使用することができる。

[0132] 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できる。

[0133] 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。

[0134] 前記の炭素源に加えて、培地に窒素源を加えることができる。窒素源としては通常の発酵に用い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、硫酸、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事が出来る。

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、大豆ペプトンなど）、肉エキス（例えばエールリッヒカツオエキス、ラブーレムコ末、ブイヨンなど）、魚介類エキス、肝臓エキス、消化血清末、魚油などを挙げる事が出来る。

[0135] 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、脂肪酸など、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事が出来る。

[0136]	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	ビタミンK

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

- [0137] 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ことがあるため、その場合には好ましい。
- [0138] 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、脱メチル化化合物の生成が促進される、及び／又は、前記脱メチル化の促進が更に促進されることから、通常0.5 vol%以上、好ましくは1.0 vol%以上、より好ましくは2.0 vol%以上であり、一方、通常100 vol%以下、好ましくは20 vol%以下、より好ましくは10 vol%以下である。
- [0139] 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、培養前に前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、培養前に前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。

[0140] 通気量としては、好ましくは0.005~2 v v mであり、0.05~0.5 v v mがより好ましい。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、好ましくは20℃~45℃、より好ましくは25℃~40℃、さらに好ましくは30℃~37℃である。

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、好ましくは0.001~1 MP aの範囲、より好ましくは0.01~0.5 MP aである。

培養時間としては、好ましくは8~340時間、より好ましくは12~170時間、さらに好ましくは16~120時間である。

[0141] 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、脱メチル化合物の生成を促進、及び/又は、前記脱メチル化の促進を更に促進できることがあるため、その場合には好ましい。

界面活性剤としては、例えば、Tween 80等が挙げられ、0.001 g/L以上10 g/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事ができる。

[0142] 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）のほか、これらの類縁体でもよく、例えば、メチル- β -シクロデキストリン、トリメチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンなどを挙げる事ができる。この中で、 γ -シクロデキストリンが最も効果的であることがあるため、その場合には好ましい。また、2種以上の包摂化合物を共存させることにより、脱メチル化合物の生成を更に促進できる、及び/又は、前記脱メチル化の促進を更に促進できることがあるため、その場合には好ましい。

添加量としては、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物の総量を1としたときのモル比の総量で、通常0.1以上、好ましくは0.5以上、より好ましくは1.0以上であり、一方、通常5.0以下、好ましくは2.5以下、より好ましくは2.0以下である。

[0143] 本態様における、側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液における、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の含量は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物の該メトキシ基のメチル基を脱離して脱メチル化化合物を生成させることができ、かつ、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物によって、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基の脱離が促進される限り特段限定されない。

[0144] また、本態様における、側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液における、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物の含量は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物の該メトキシ基のメチル基を脱離して脱メチル化化合物を生成させることができ、かつ、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物によって、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基の脱離が促進される限り特段限定されない。

[0145] (静止体による脱メチル化化合物の生成)

前記微生物が静止体である場合の溶液は、前記培地の代わりに、前記「側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の静止体」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、前記「培地、及び培養による脱メチル化化合物の生成」欄の記載を援用する。

[0146] (その他の工程)

本態様は、例えば、得られた脱メチル化化合物を定量する工程を含んでもよい。その方法は常法に従うことができる。たとえば、培養液の一部を採取して適宜希釈し、よく攪拌した後、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で定量することなどが挙げられる。

[0147] また、本態様は、得られた脱メチル化化合物を回収する工程を含んでもよい。当該回収工程は、精製工程や濃縮工程等を含む。精製工程における精製処理としては、熱など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、得られた脱メチル化化合物を含む溶液は、凍結乾燥、噴霧乾燥などにより粉末化することができる。粉末化において、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。

[0148] <脱メチル化化合物の生成を促進するための組成物>

本開示の他の一態様は、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物とを含む、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物の生成を促進するための組成物である。

[0149] 本態様における、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の詳細は、既出の説明を援用する。

本態様にける、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物の詳細は、既出の説明を援用する。

[0150] 本態様に係る組成物は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メ

トキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物の該メトキシ基のメチル基を脱離して脱メチル化化合物を生成させることができ、かつ、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物によって、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基の脱離が促進される限り、前記両微生物以外の成分を含んでいてもよい。

[0151] 本態様に係る組成物全量に対する、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物の含量は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物の該メトキシ基のメチル基を脱離して脱メチル化化合物を生成させることができ、かつ、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物によって、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基の脱離が促進される限り特段限定されない。

[0152] また、本態様に係る組成物全量に対する、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物の含量は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物の該メトキシ基のメチル基を脱離して脱メチル化化合物を生成させることができ、かつ、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物によって、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基の脱離が促進される限り特段限定されない。

[0153] 本態様に係る組成物は、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物に、側鎖にメトキシ基を有する化合物の該メトキシ基のメチル基を脱離して脱メチル化化合物を生成させることができ、かつ、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物によって、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基の脱離が促進される限り特段限定されないが、例えば、前記態様における、側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液であって、側

鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物とを含む、溶液等が挙げられる。

側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液の詳細は、前記態様における「側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液」の説明を援用する。

実施例

[0154] 以下に実施例を記載するが、いずれの実施例も、限定的な意味として解釈される実施例ではない。

尚、実施例では、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物を「第一の微生物」と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物を「第二の微生物」と称することがある。

[0155] <イソキサントフォームから8-プレニルナリンゲニンの製造方法(1)>
〔比較例1〕

変法GAM培地（日水製薬製）にイソキサントフォーム（終濃度50 mg/L）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発酵培地として用いた。当該発酵培地に、第一の微生物としてブラウティア・エスピー（*Blautia* sp.）DC 3652（NITE BP-02924）株を植菌し、37°Cで72時間、嫌気培養した。培養後、培養液5 mLを3倍量のエタノールで希釈し、0.45 μ mのフィルターでろ過した後、ろ液を用いて下記条件のHPLCにより8-プレニルナリンゲニンの定量分析を行った。第二の微生物は用いなかった。

[0156] <HPLC条件>

カラム：Inertsil ODS-3（4.6 mm x 25 cm, 5 μ m）

溶離液A： H_2O /Formic acid（99/1）

溶離液B：Acetonitrile/Formic acid（99/1）

勾配条件：B液 0-5 min（20%）→10 min（70%）→30 min（70%）

カラム温度： 40℃

流速： 1.0 mL/min

検出： UV at 290 nm

[0157] 〔実施例 1〕

前記発酵培地に、前記第一の微生物のほかに、第二の微生物として表 1-1～表 1-8 に記載した微生物を植菌したこと以外、比較例 1 と同様に実施した。

[0158] イソキサントフォームから 8-プレニルナリンゲニンへの変換率を表 1-1～表 1-8 に示した。表中の No. 1 は比較例 1 に相当する。

尚、表中の「* 1」は第一の微生物を、「* 2」は第二の微生物を、「* 3」はイソキサントフォームから 8-プレニルナリンゲニンへの変換率を略して示したものである。

[0159]

[表1-1]

表1-1

No.	* 1	* 2	* 3
1	Blautia sp. DC 3652	-	10.5 %
2	Blautia sp. DC 3652	Weissella confusa DSM 20196	92.3 %
3	Blautia sp. DC 3652	Streptococcus uberis NRIC 1153	78.2 %
4	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus graminis JCM 9503	77.8 %
5	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus plantarum NCIMB 8826	77.5 %
6	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus rhamnosus DSM 20021	77.3 %
7	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus paralimentarius NBRC 107149	75.6 %
8	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus saerimneri NBRC 107826	75.4 %
9	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii subsp. delbrueckii IAM 1928	74.9 %
10	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus brevis NRIC 1037	74.8 %
11	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus casei AHU 1055	74.6 %
12	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus leichmannii AHU 1681	73.7 %
13	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hilgardii DSM 20051	73.2 %
14	Blautia sp. DC 3652	Carnobacterium divergens NBRC 15683	72.9 %
15	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus pentosus NBRC 106467	72.3 %
16	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc lactis IFO 12455	71.0 %
17	Blautia sp. DC 3652	Streptococcus equinus NRIC 1139	70.8 %
18	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus fabifermentans DSM 21115	70.6 %
19	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus pobuzihii JCM 18084	70.4 %
20	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus antri JCM 15950	69.5 %
21	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus xiangfangensis NBRC 108914	69.4 %
22	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus songhuajiangensis JCM 30918	68.9 %
23	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus harbinensis NBRC 100982	68.4 %
24	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc dextranicum IFO 3347	68.2 %
25	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc mesenteroides subsp. cremoris IAM 1087	68.1 %
26	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus siliginis NBRC 101315	68.1 %
27	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus lactis AHU 1059	68.0 %
28	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus parapantarum NBRC 107151	68.0 %
29	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus oryzae JCM 18671	67.4 %
30	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus plantarum subsp. argentoratensis NBRC 106468	66.8 %
31	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus mixtipabuli JCM 19805	66.6 %
32	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus buchneri NRIC 1040	66.3 %
33	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus rossiae JCM 16176	66.2 %
34	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus zymae NBRC 107157	66.0 %
35	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus fructivorans NBRC 13954	65.7 %
36	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus acidifarinae NBRC 107156	65.6 %
37	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus oeni JCM 18036	65.4 %
38	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus composti JCM 14202	65.2 %
39	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus parabrevis NBRC 107154	65.2 %
40	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus oris JCM 11028	64.3 %

[0160]

[表1-2]

表1-2

No.	* 1	* 2	* 3
41	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii AHU 1056	64.3 %
42	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus capillatus JCM 15044	64.0 %
43	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc citreum JCM 9698	63.4 %
44	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus pantheris NBRC 106106	63.3 %
45	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus vaccिनosterculus NRIC 1075	62.9 %
46	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus perolens JCM 12534	62.7 %
47	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus zeae DSM 20178	62.4 %
48	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus tucseti JCM 18037	62.3 %
49	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus sunkii JCM 15039	62.3 %
50	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus argentinicus JCM 30771	61.7 %
51	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus kefirii NRIC 1693	61.7 %
52	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc mesenteroides subsp. cremoris NRIC 1538	61.7 %
53	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus parabuchneri NBRC 107865	61.5 %
54	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus porcinae JCM 19617	61.4 %
55	Blautia sp. DC 3652	Oenococcus oeni DSM 20252	61.3 %
56	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus sp. NRIC 1029	60.8 %
57	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus saniviri JCM 17471	60.8 %
58	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus alimentarius NBRC 106464	60.4 %
59	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus paralimentarius NBRC 107152	60.1 %
60	Blautia sp. DC 3652	Sporolactobacillus inulinus NRIC 1133	60.0 %
61	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus salivarius subsp. salicinius NRIC 1072	59.7 %
62	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus ozensis JCM 17196	59.1 %
63	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus sakei subsp. carnosus NBRC 107868	59.1 %
64	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus bif fermentans JCM 1094	59.0 %
65	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hammesii JCM 16170	58.8 %
66	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus suebicus JCM 9504	58.8 %
67	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus brantae DSM 23927	58.5 %
68	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus diolivorans NBRC 107869	58.4 %
69	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus satsumensis JCM 12392	58.2 %
70	Blautia sp. DC 3652	Weissella halotolerans NRIC 1627	57.3 %
71	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus sharpeae JCM 1186	57.2 %
72	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus otakiensis JCM 15040	57.0 %
73	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus nasuensis JCM 17158	56.7 %
74	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus parafarraginis JCM 14109	56.6 %
75	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus pobuzihii NBRC 103219	56.5 %
76	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus ruminis NBRC 102161	56.4 %
77	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus coleohominis JCM 11550	56.1 %
78	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii NBRC 102622	56.1 %
79	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus hirae NRIC 102	55.6 %
80	Blautia sp. DC 3652	Oenococcus oeni ATCC 27311	55.6 %

[0161]

[表1-3]

表1-3

No.	* 1	* 2	* 3
81	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus iwatensis JCM 18838	55.5 %
82	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus farraginis JCM 14108	55.5 %
83	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus malefermentans NRIC 1081	55.5 %
84	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus claussenii JCM 18046	54.7 %
85	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus nagelii JCM 12492	54.4 %
86	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus equigenerosi JCM 14505	53.5 %
87	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus fructivorans NRIC 224	53.4 %
88	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus agilis JCM 1187	53.2 %
89	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus acetotolerans JCM 3825	53.2 %
90	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus kisonensis JCM 15041	52.6 %
91	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus malefermentans DSM 5705	52.1 %
92	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus florum JCM 16035	51.6 %
93	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus avium NITE BP-03386	51.6 %
94	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus apodemi JCM 16172	51.5 %
95	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus plantarum IFO 3070	51.2 %
96	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus paracollinoides JCM 11969	50.8 %
97	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus gastricus JCM 15952	50.7 %
98	Blautia sp. DC 3652	Lactococcus fujiensis JCM 16395	50.1 %
99	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus ghanensis JCM 15611	50.1 %
100	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus pentosiphilus JCM 31145	50.0 %
101	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus faecalis subsp. liquefaciens NRIC 1746	49.9 %
102	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus buchneri NRIC 1082	49.9 %
103	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hilgardii NBRC 15886	49.7 %
104	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus paralimentarius NBRC 106466	49.7 %
105	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus gasseri JCM 1131	49.6 %
106	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus plantarum NRIC 1068	49.5 %
107	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus acidophilus IFO 13951	49.5 %
108	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus pentosus IFO 12011	49.2 %
109	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus amylolyticus JCM 12529	49.1 %
110	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus senmaizukei NBRC 103853	48.3 %
111	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus equi JCM 10991	48.3 %
112	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus inopinatus JCM 12518	48.3 %
113	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hamsteri JCM 6256	48.2 %
114	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus sucicola JCM 15457	48.0 %
115	Blautia sp. DC 3652	Fructobacillus fructosus NBRC 3516	47.9 %
116	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus camelliae JCM 13995	47.9 %
117	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus curvatus NBRC 15884	47.7 %
118	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hordei JCM 16179	47.5 %
119	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hayakitensis JCM 14209	47.2 %
120	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus iners JCM 12513	47.0 %

[0162]

[表1-4]

表1-4

No.	* 1	* 2	* 3
121	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus aviarius subsp. aviarius NBRC 102162	47.0 %
122	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus plantarum subsp. plantarum NBRC 15891	46.9 %
123	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus floricola JCM 16512	46.8 %
124	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus equicursoris JCM 14600	46.5 %
125	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus collinoides NRIC 1049	46.3 %
126	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus vini JCM 14280	46.2 %
127	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus versmoldensis NBRC 106069	46.0 %
128	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus panis JCM 11053	45.8 %
129	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus koreensis JCM 16448	45.7 %
130	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus frumenti JCM 11122	45.3 %
131	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii subsp. delbrueckii IFO 3534	45.3 %
132	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus parakefiri NBRC 15890	44.9 %
133	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus fuchuensis JCM 11249	44.4 %
134	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis NRIC 1061	44.4 %
135	Blautia sp. DC 3652	Tetragenococcus halophilus subsp. halophilus NBRC 100498	44.3 %
136	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus caccae DSM 19114	44.3 %
137	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus nenjiangensis JCM 30919	44.3 %
138	Blautia sp. DC 3652	Streptococcus alactolyticus DSM 100950	44.2 %
139	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus cellicola JCM 14152	44.1 %
140	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc dextranicum AHU 1078	43.3 %
141	Blautia sp. DC 3652	Lactococcus garvieae NBRC 100934	43.1 %
142	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus uvarum JCM 16870	42.9 %
143	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus thailandensis JCM 13996	42.5 %
144	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus kefiranofaciens subsp. kefirgranum JCM 8572	42.5 %
145	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus spicheri NBRC 107155	42.3 %
146	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus algidus JCM 10491	42.2 %
147	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus kimchiensis JCM 17702	42.2 %
148	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus aquaticus JCM 16869	42.2 %
149	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus johnsonii JCM 2012	41.7 %
150	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus kitasatonis JCM 1039	40.8 %
151	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus rapi NBRC 109618	39.5 %
152	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus manihotivorans JCM 12514	39.3 %
153	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus ceti JCM 15609	39.2 %
154	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii subsp. indicus JCM 15610	39.1 %
155	Blautia sp. DC 3652	Lactococcus taiwanensis NBRC 109049	38.7 %
156	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus mali NRIC 1076	38.6 %
157	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus ultunensis JCM 16177	38.1 %
158	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hilgardii NRIC 1060	37.6 %
159	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus rhamnosus IFO 3425	37.2 %

[表1-5]

表1-5

No.	* 1	* 2	* 3
160	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus amylophilus JCM 1124	37.1 %
161	Blautia sp. DC 3652	Weissella confusa NBRC 106469	36.9 %
162	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus plantarum DSM 13273	33.8 %
163	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus parvulus JCM 5889	33.4 %
164	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus ingluviei JCM 12531	33.3 %
165	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis JCM 1557	33.2 %
166	Blautia sp. DC 3652	Lactococcus lactis subsp. lactis NRIC 1149	32.9 %
167	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus nantensis NBRC 107153	32.9 %
168	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus paucivorans JCM 18045	32.4 %
169	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus sanfranciscensis JCM 5668	31.9 %
170	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus pontis JCM 11051	31.8 %
171	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus namurensis NBRC 107158	30.7 %
172	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus intestinalis JCM 7548	30.5 %
173	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus hirae JCM 8717	30.2 %
174	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus hirae JCM 8719	30.2 %
175	Blautia sp. DC 3652	Lactococcus lactis subsp. tructae DSM 21502	30.0 %
176	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus jensenii JCM 15953	29.7 %
177	Blautia sp. DC 3652	Lactococcus lactis subsp. lactis NRIC 1074	29.6 %
178	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus porci DSM 105804	29.2 %
179	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus hirae NRIC 108	29.1 %
180	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus mindensis NBRC 107162	29.0 %
181	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hokkaidonensis JCM 18461	28.8 %
182	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus hominis DSM 23910	28.4 %
183	Blautia sp. DC 3652	Enterococcus avium NITE BP-03387	28.4 %
184	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus damnosus JCM 5886	28.3 %
185	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus kalixensis JCM 15954	28.2 %
186	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus buchneri NRIC 1079	28.0 %
187	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus pentosaceus IFO 3891	27.8 %
188	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus oligofermentans JCM 16175	27.7 %
189	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus acidilactici NRIC 1102	27.5 %
190	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus murinus IFO 14221	27.4 %
191	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus amylophilus IFO 15881	26.6 %
192	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus wasatchensis DSM 29958	26.4 %
193	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii subsp. delbrueckii IAM 1149	26.2 %
194	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus secaliphilus JCM 15613	25.8 %
195	Blautia sp. DC 3652	Pediococcus pentosaceus NRIC 1106	25.0 %
196	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis IFO 3073	24.6 %
197	Blautia sp. DC 3652	Clostridium bolteae NITE BP-03384	63.0 %
198	Blautia sp. DC 3652	Escherichia fergusonii NITE BP-03388	60.2 %
199	Blautia sp. DC 3652	Escherichia fergusonii NITE BP-03389	58.2 %
200	Blautia sp. DC 3652	Anaerofustis stercorihominis DSM 17244	57.2 %

[0164]

[表1-6]

表1-6

No.	* 1	* 2	* 3
201	Blautia sp. DC 3652	Hungatella sp. NITE BP-03385	53.9 %
202	Blautia sp. DC 3652	Clostridium clostridioforme JCM 1291	52.8 %
203	Blautia sp. DC 3652	Escherichia fergusonii NITE BP-03390	52.1 %
204	Blautia sp. DC 3652	Anaerotruncus colihominis DSM 17241	50.0 %
205	Blautia sp. DC 3652	Solobacterium moorei DSM 22971	48.2 %
206	Blautia sp. DC 3652	Eubacterium ramulus DSM 16296	45.9 %
207	Blautia sp. DC 3652	Escherichia coli ATCC 27325	45.8 %
208	Blautia sp. DC 3652	Faecalicoccus pleomorphus NITE BP-03393	45.8 %
209	Blautia sp. DC 3652	Hungatella hathewayi NITE BP-03395	43.9 %
210	Blautia sp. DC 3652	Hungatella effluvii DSM 24995	43.2 %
211	Blautia sp. DC 3652	Eubacterium limosum JCM 6501	41.6 %
212	Blautia sp. DC 3652	Bacteroides faecichinchillae DSM 26883	41.3 %
213	Blautia sp. DC 3652	Intestinimonas butyriciproducens NITE BP-03397	40.2 %
214	Blautia sp. DC 3652	Clostridium hathewayi DSM 13479	40.1 %
215	Blautia sp. DC 3652	Finegoldia magna JCM 1766	39.4 %
216	Blautia sp. DC 3652	Dielma fastidiosa DSM 26099	38.8 %
217	Blautia sp. DC 3652	Hungatella hathewayi NITE BP-03396	38.6 %
218	Blautia sp. DC 3652	Intestinimonas butyriciproducens NITE BP-03399	38.5 %
219	Blautia sp. DC 3652	Faecalicoccus pleomorphus NITE BP-03392	38.3 %
220	Blautia sp. DC 3652	Clostridium bolteae NITE BP-03383	37.9 %
221	Blautia sp. DC 3652	Akkermansia muciniphila DSM 26127	35.6 %
222	Blautia sp. DC 3652	Arcobacter butzleri DSM 107942	35.3 %
223	Blautia sp. DC 3652	Prevotella rara DSM 105141	34.0 %
224	Blautia sp. DC 3652	Sutterella megalosphaeroides DSM 106861	32.3 %
225	Blautia sp. DC 3652	Hungatella sp. NITE BP-03398	31.6 %
226	Blautia sp. DC 3652	Faecalicoccus pleomorphus NITE BP-03391	30.5 %
227	Blautia sp. DC 3652	Akkermansia muciniphila DSM 22959	29.8 %
228	Blautia sp. DC 3652	Coprobacillus cateniformis DSM 15921	29.5 %
229	Blautia sp. DC 3652	Bacteroides stercoris DSM 19555	29.5 %
230	Blautia sp. DC 3652	Faecalicoccus sp. NITE BP-03394	28.0 %
231	Blautia sp. DC 3652	Parascardovia denticolens JCM 12538	26.8 %
232	Blautia sp. DC 3652	Clostridium hathewayi DSM 13480	26.2 %
233	Blautia sp. DC 3652	Clostridium celerecrescens JCM 15734	25.4 %
234	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	69.1 %
235	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium psychraerophilum JCM 15958	62.7 %
236	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium pullorum JCM 1214	51.0 %
237	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium bifidum JCM 1255	48.0 %
238	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium indicum JCM 1302	45.5 %
239	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium adolescentis JCM 1275	36.3 %
240	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium actinocoloniiforme JCM 18048	36.1 %

[0165]

[表1-7]

表1-7

No.	* 1	* 2	* 3
241	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium thermacidophilum subsp. thermacidophilum JCM 11165	34.8 %
242	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium ruminantium JCM 8222	34.8 %
243	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium callitrichos JCM 17296	33.6 %
244	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium longum subsp. longum JCM 1217	32.6 %
245	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium scardovii JCM 12489	32.1 %
246	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium longum subsp. suis JCM 1269	30.9 %
247	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium gallinarum JCM 6291	27.8 %
248	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium reuteri JCM 17295	27.7 %
249	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium saeculare JCM 8223	26.2 %
250	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium magnum JCM 1218	25.7 %
251	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium animalis subsp. animalis JCM 1190	24.8 %
252	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium stellenboschense JCM 17298	24.7 %

[0166]

[表1-8]

表1-8

No.	* 1	* 2	* 3
253	Blautia sp. DC 3652	Klebsiella aerogenes DSM 30053	94.0 %
254	Blautia sp. DC 3652	Clostridium sporogenes JCM 1416	91.4 %
255	Blautia sp. DC 3652	Edwardsiella tarda NBRC 105688	89.6 %
256	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus plajomi NBRC 107333	89.2 %
257	Blautia sp. DC 3652	Megasphaera elsdenii JCM 1772	80.5 %
258	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus chiayiensis NBRC 112906	78.4 %
259	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus ixorae NBRC 111239	76.6 %
260	Blautia sp. DC 3652	Yersinia bercovieri NBRC 105717	73.5 %
261	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus modestisalitolerans NBRC 107235	72.2 %
262	Blautia sp. DC 3652	Clostridioides difficile JCM 1296	66.5 %
263	Blautia sp. DC 3652	Yersinia rohdei NBRC 105715	60.5 %
264	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus kullabergensis DSM 26262	58.0 %
265	Blautia sp. DC 3652	Ruminococcus gnavus JCM 6515	56.8 %
266	Blautia sp. DC 3652	Providencia alcalifaciens NBRC 105687	53.9 %
267	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium catenulatum subsp. catenulatum DSM 16992	49.4 %
268	Blautia sp. DC 3652	Clostridium ramosum JCM 1298	48.3 %
269	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus mellifer DSM 26254	41.1 %
270	Blautia sp. DC 3652	Anaerostipes caccae JCM 13470	39.4 %
271	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium primatium DSM 100687	38.8 %
272	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium simiarum DSM 103153	37.7 %
273	Blautia sp. DC 3652	Chitinophaga skermanii NBRC 109753	37.5 %
274	Blautia sp. DC 3652	Parabacteroides distasonis JCM 5825	34.9 %
275	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium catulorum DSM 103154	32.2 %
276	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus apinorum DSM 26257	30.4 %
277	Blautia sp. DC 3652	Prevotella melaninogenica JCM 6325	28.2 %
278	Blautia sp. DC 3652	Clostridium paraputrificum JCM 1293	27.9 %
279	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium jacchi DSM 103362	26.6 %
280	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus suantsaiihabitans NBRC 113532	26.4 %
281	Blautia sp. DC 3652	Cryptobacterium sp. NITE BP-03476	26.3 %
282	Blautia sp. DC 3652	Lacrimispora sphenoides JCM 1415	26.2 %
283	Blautia sp. DC 3652	Citrobacter sedlakii NBRC 105722	25.4 %

[0167] <イソキサントフォームから8-プレニルナリンゲニンの製造方法(2)>

[比較例2]

Wilkins-Chalgren Anaerobe Broth (Thermo Fisher Scientific製) にイソキサントフォーム (終濃度50 mg/L) 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発酵培地として用いた。当該発酵培地に、第一の微生物としてユーバクテリウム・リモスム (Eubacterium limosum) JCM 6421株を植菌し、37°Cで72時間、嫌気培養した。培養後、培養液5 mLを3倍量のエタノールで希釈し、0.45 μm のフィル

ターでろ過した後、ろ液を用いて下記条件のHPLCにより8-プレニルナリンゲニンの定量分析を行った。第二の微生物は用いなかった。

[0168] <HPLC条件>

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6 mm x 25 cm, 5 μm)

溶離液A: H₂O/Formic acid (99/1)

溶離液B: Acetonitrile/Formic acid (99/1)

勾配条件: B液 0-5 min (20%) → 10 min (70%) → 30 min (70%)

カラム温度: 40°C

流速: 1.0 mL/min

検出: UV at 290 nm

[0169] [実施例2]

前記発酵培地に、前記第一の微生物のほかに、第二の微生物として表2に記載した微生物を植菌したこと以外、比較例2と同様に実施した。

[0170] イソキサントフォームから8-プレニルナリンゲニンへの変換率を表2に示した。表中のNo.1は比較例2に相当する。

尚、表中の「*1」は第一の微生物を、「*2」は第二の微生物を、「*3」はイソキサントフォームから8-プレニルナリンゲニンへの変換率を略して示したものである。

[0171] [表2]

表2

No.	* 1	* 2	* 3
1	Eubacterium limosum JCM 6421	-	0.1 %
2	Eubacterium limosum JCM 6421	Esherichia coli ATCC 27325	41.7 %
3	Eubacterium limosum JCM 6421	Bifidobacterium bifidum JCM1255	10.7 %
4	Eubacterium limosum JCM 6421	Anaerofustis stercorihominis DSM 17244	10.1 %
5	Eubacterium limosum JCM 6421	Bifidobacterium pullorum JCM1214	7.0 %
6	Eubacterium limosum JCM 6421	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	1.3 %

[0172] <グリシテインから6-ヒドロキシダイゼインの製造方法>

〔比較例3〕

Wilkins-Chalgren Anaerobe broth (Thermo Fisher Scientific製) にグリシテイン (終濃度50 mg/L) 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発酵培地として用いた。当該発酵培地に、第一の微生物としてブラウティア・エスピー (Blautia sp.) DC 3652 (NITE BP-02924) 株又はユーバクテリウム・リモスム (Eubacterium limosum) JCM 6421株を植菌し、37°Cで72時間、嫌気培養した。培養後、培養液5 mLを3倍量のエタノールで希釈し、0.45 μm のフィルターでろ過した後、ろ液を用いて下記条件のHPLCにより6-ヒドロキシダイゼインの定量分析を行った。第二の微生物は用いなかった。

[0173] <HPLC条件>

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6 mm x 25 cm, 5 μm)

溶離液A: H_2O /Formic acid (99/1)

溶離液B: Acetonitrile/Formic acid (99/1)

勾配条件: B液 0-5 min (20%) → 10 min (50%) → 25 min (50%)

カラム温度: 40°C

流速: 1.0 mL/min

検出: UV at 280 nm

[0174] 〔実施例3〕

前記発酵培地に、前記第一の微生物のほかに、第二の微生物として表3に記載した微生物を植菌したこと以外、比較例3と同様に実施した。

[0175] グリシテインから6-ヒドロキシダイゼインへの変換率を表3に示した。表中のNo.1、No.7は比較例3に相当する。

尚、表中の「*1」は第一の微生物を、「*2」は第二の微生物を、「*3」はグリシテインから6-ヒドロキシダイゼインへの変換率を略して示したものである。

[0176]

[表3]

表3

No.	* 1	* 2	* 3
1	Blautia sp. DC 3652	-	16.4 %
2	Blautia sp. DC 3652	Weissella confusa DSM 20196	86.8 %
3	Blautia sp. DC 3652	Streptococcus uberis NRIC 1153	85.8 %
4	Blautia sp. DC 3652	Esherichia coli ATCC 27325	40.7 %
5	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium psychraerophilum JCM 15958	28.0 %
6	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	23.0 %
7	Eubacterium limosum JCM 6421	-	3.3 %
8	Eubacterium limosum JCM 6421	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	10.1 %
9	Eubacterium limosum JCM 6421	Esherichia coli ATCC 27325	5.3 %
10	Eubacterium limosum JCM 6421	Weissella confusa DSM 20196	4.8 %

[0177] <ヘスペレチンからエリオジクチオールの製造方法>

〔比較例4〕

Wilkins-Chalgren Anaerobe broth (Thermo Fisher Scientific製) にヘスペレチン (終濃度250 mg/L又は100 mg/L) 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発酵培地として用いた。当該発酵培地に、第一の微生物としてブラウティア・エスピー (Blautia sp.) DC 3652 (NITE BP-02924) 株又はユーバクテリウム・リモスム (Eubacterium limosum) JCM 6421株を植菌し、37°Cで72時間、嫌気培養した。培養後、培養液5 mLを3倍量のエタノールで希釈し、0.45 μ mのフィルターでろ過した後、ろ液を用いて下記条件のHPLCによりエリオジクチオールの定量分析を行った。

[0178] <HPLC条件>

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6 mm x 25 cm, 5 μ m)

溶離液A: H_2O /Formic acid (99/1)

溶離液B: Acetonitrile/Formic acid (99/1)

勾配条件: B液 0-5 min (20%) → 10 min (50%) → 30 min (50%)

カラム温度: 40°C

流速：1.0 mL/min

検出：UV at 280 nm

[0179] [実施例4]

前記発酵培地に、前記第一の微生物のほかに、第二の微生物として表4に記載した微生物を植菌したこと以外、比較例4と同様に実施した。

[0180] ヘスペレチンからエリオジクチオールへの変換率を表4に示した。表中のNo. 1、No. 8は比較例4に相当する。

尚、表中の「*1」は第一の微生物を、「*2」は第二の微生物を、「*3」はヘスペレチンの終濃度 (mg/L) を、「*4」はヘスペレチンからエリオジクチオールへの変換率を略して示したものである。

[0181] [表4]

表4

No.	* 1	* 2	* 3	* 4
1	Blautia sp. DC 3652	-	250	39.9 %
2	Blautia sp. DC 3652	Anaerofustis stercorihominis DSM 17244	250	52.7 %
3	Blautia sp. DC 3652	Weissella confusa DSM 20196	250	49.9 %
4	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus brevis NRIC 1037	250	48.3 %
5	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc dextranicum IFO3347	250	44.8 %
6	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	250	43.9 %
7	Blautia sp. DC 3652	Streptococcus uberis NRIC 1153	250	43.1 %
8	Eubacterium limosum JCM 6421	-	100	10.1 %
9	Eubacterium limosum JCM 6421	Weissella confusa DSM 20196	100	46.3 %
10	Eubacterium limosum JCM 6421	Anaerofustis stercorihominis DSM 17244	100	26.9 %
11	Eubacterium limosum JCM 6421	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	100	23.9 %
12	Eubacterium limosum JCM 6421	Bifidobacterium psychraerophilum JCM 15958	100	19.6 %
13	Eubacterium limosum JCM 6421	Esherichia coli ATCC 27325	100	18.3 %
14	Eubacterium limosum JCM 6421	Streptococcus uberis NRIC 1153	100	15.3 %

[0182] <スコパロンからエスクレチンの製造方法>

[比較例5]

Wilkins-Chalgren Anaerobe broth (Thermo Fisher Scientific製) にスコ

パロン（終濃度50 mg/L又は100 mg/L）を添加した後、加熱滅菌し、気相をN₂ : CO₂ : H₂（80% : 10% : 10%）ガスで置換したものを発酵培地として用いた。当該発酵培地に、第一の微生物としてブラウティア・エスピー（*Blautia* sp.）DC 3652（NITE BP-02924）株又はユーバクテリウム・リモスム（*Eubacterium limosum*）JCM 6421株を植菌し、37℃で72時間、嫌気培養した。培養後、培養液5 mLを3倍量のエタノールで希釈し、0.45 μmのフィルターでろ過した後、ろ液を用いて下記条件のHPLCによりエスクレチンの定量分析を行った。

[0183] <HPLC条件>

カラム：Inertsil ODS-3（4.6 mm x 25 cm, 5 μm）

溶離液A：H₂O/Formic acid（99/1）

溶離液B：Acetonitrile/Formic acid（99/1）

勾配条件：B液 0-5 min（20%）→10 min（70%）→30 min（70%）

カラム温度：40℃

流速：1.0 mL/min

検出：UV at 340 nm

[0184] [実施例5]

前記発酵培地に、前記第一の微生物のほかに、第二の微生物として表5に記載した微生物を植菌したこと以外、比較例5と同様に実施した。

[0185] スコパロンからエスクレチンへの変換率を表5に示した。表中のNo. 1、No. 10は比較例5に相当する。

尚、表中の「*1」は第一の微生物を、「*2」は第二の微生物を、「*3」はスコパロンの終濃度（mg/L）を、「*4」はスコパロンからエスクレチンへの変換率を略して示したものである。

[0186]

[表5]

表5

No.	* 1	* 2	* 3	* 4
1	Blautia sp. DC 3652	-	50	6.1 %
2	Blautia sp. DC 3652	Esherichia coli ATCC 27325	50	89.8 %
3	Blautia sp. DC 3652	Lactobacillus brevis NRIC 1037	50	61.7 %
4	Blautia sp. DC 3652	Leuconostoc dextranicum IFO3347	50	24.1 %
5	Blautia sp. DC 3652	Weissella confusa DSM 20196	50	17.9 %
6	Blautia sp. DC 3652	Streptococcus uberis NRIC 1153	50	13.4 %
7	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	50	7.9 %
8	Blautia sp. DC 3652	Bifidobacterium psychraerophilum JCM 15958	50	7.5 %
9	Blautia sp. DC 3652	Anaerofustis stercorihominis DSM 17244	50	7.2 %
10	Eubacterium limosum JCM 6421	-	100	14.4 %
11	Eubacterium limosum JCM 6421	Lactobacillus brevis NRIC 1037	100	92.5 %
12	Eubacterium limosum JCM 6421	Clostridium bolteae NITE BP-03384	100	91.8 %
13	Eubacterium limosum JCM 6421	Weissella confusa DSM 20196	100	57.3 %
14	Eubacterium limosum JCM 6421	Esherichia coli ATCC 27325	100	38.8 %
15	Eubacterium limosum JCM 6421	Anaerofustis stercorihominis DSM 17244	100	38.7 %
16	Eubacterium limosum JCM 6421	Bifidobacterium coryneforme JCM 5819	100	35.9 %

[0187] <パエオノールから4-アセチルレソルシノールの製造方法>

〔比較例6〕

変法GAM培地（日水製薬製）にパエオノール（終濃度50 mg/L）を添加した後、加熱滅菌し、気相をN₂ : CO₂ : H₂（80% : 10% : 10%）ガスで置換したものを発酵培地として用いた。当該発酵培地に、第一の微生物としてブラウティア・エスピー（Blautia sp.）DC 3652（NITE BP-02924）株を植菌し、37℃で72時間、嫌気培養した。培養後、培養液5 mLを3倍量のエタノールで希釈し、0.45 μmのフィルターでろ過した後、ろ液を用いて下記条件のHPLCにより4-アセチルレソルシノールの定量分析を行った。

[0188] <HPLC条件>

カラム：Inertsil ODS-3（4.6 mm x 25 cm, 5 μm）

溶離液A : H₂O/Formic acid (99/1)

溶離液B : Acetonitrile/Formic acid (99/1)

勾配条件 : B液 0-5 min (20%) → 10 min (70%) → 30 min (70%)

カラム温度 : 40°C

流速 : 1.0 mL/min

検出 : UV at 280 nm

[0189] [実施例6]

前記発酵培地に、前記第一の微生物のほかに、第二の微生物として表6に記載した微生物を植菌したこと以外、比較例6と同様に実施した。

[0190] パエオノールから4-アセチルレソルシノールへの変換率を表6に示した。表中のNo.1は比較例6に相当する。

尚、表中の「*1」は第一の微生物を、「*2」は第二の微生物を、「*3」はパエオノールから4-アセチルレソルシノールへの変換率を略して示したものである。

[0191] [表6]

表6

No.	*1	*2	*3
1	Blautia sp. DC 3652	-	2.2 %
2	Blautia sp. DC 3652	Escherichia coli ATCC 27325	4.8 %

[0192] <大腸菌一遺伝子欠損株との共培養による、イソキサントフォームから8-プレニルナリンゲニンの脱メチル化促進効果の確認>

[実施例7]

変法GAM培地（日水製薬製）にイソキサントフォーム（終濃度50 mg/L）を添加した後、加熱滅菌し、気相をN₂ : CO₂ : H₂（80% : 10% : 10%）ガスで置換したものを発酵培地として用いた。当該発酵培地に、第一の微生物としてブラウティア・エスピー（Blautia sp.）DC 3652（NITE BP-02924）株を、第二の微生物としてエシェリシア・コリ（Escherichia coli）BW25113株又はその一遺伝子欠損株（KO Collection）を植菌し、37°Cで3日間、嫌気培養した。培養後、培養液5 mLを3倍量のエタノールで希釈し、0.45 μmの

フィルターでろ過した後、ろ液を用いて下記条件のHPLCにより8-プレニルナリングエニンの定量分析を行った。

[0193] <HPLC条件>

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6 mm x 25 cm, 5 μm)

溶離液A: H₂O/Formic acid (99/1)

溶離液B: Acetonitrile/Formic acid (99/1)

勾配条件: B液 0-5 min (20%) → 10 min (70%) → 30 min (70%)

カラム温度: 40°C

流速: 1.0 mL/min

検出: UV at 290 nm

[0194] イソキサントフォームから8-プレニルナリングエニンへの変換率を表7に示した。

尚、表中の「*1」は第一の微生物を、「*2」は第二の微生物を、「*3」は欠損遺伝子を、「*4」はイソキサントフォームから8-プレニルナリングエニンへの変換率を、「2d」は培養2日間の結果を、「3d」は培養3日間の結果を略して示したものである。

[0195] [表7]

表7

No.	* 1	* 2	* 3	* 4	
				2d	3d
1	Blautia sp. DC3652	-	-	16.9 %	24.8 %
2	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli BW25113	-	75.1 %	84.8 %
3	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW2795	thy A	19.9 %	24.4 %
4	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW2873	gcv T		73.8 %
5	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW2535	gly A	54.5 %	74.5 %
6	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW2879	ygf A		77.4 %
7	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW3913	met F		69.9 %
8	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW3979	met H		65.8 %
9	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW1838	pur T		72.0 %
10	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW2485	pur N	78.0 %	
11	Blautia sp. DC3652	Escherichia coli JW1220	pur U	73.4 %	

[0196] 少なくとも、thyA (ジヒドロ葉酸レダクターゼ) 欠損株 (No.3) 及びglyA (グリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ) 欠損株 (No.5) は、無欠損株 (No.2) と比較して脱メチル化促進効果がなかったことから、少なくと

も、これらの遺伝子がテトラヒドロ葉酸（THF）の再生を促進していると推測された。

請求の範囲

- [請求項1] 側鎖にメトキシ基を有する化合物を含有する溶液において、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物とを共培養し、前記側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物を生成させる工程を含む、脱メチル化化合物の製造方法。
- [請求項2] 前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物が、乳酸菌に属する微生物、アッカーマンシア (*Akkermansia*) 属に属する微生物、アネロファスティス (*Anaerofustis*) 属に属する微生物、アネロトランカス (*Anaerotruncus*) 属に属する微生物、アルコバクター (*Arcobacter*) 属に属する微生物、バクテロイデス (*Bacteroides*) 属に属する微生物、クロストリジウム (*Clostridium*) 属に属する微生物、コプロバチルス (*Coprobacillus*) 属に属する微生物、ディエルマ (*Dielma*) 属に属する微生物、エシェリシア (*Escherichia*) 属に属する微生物、ユーバクテリウム (*Eubacterium*) 属に属する微生物、フェカリコッカス (*Faecalicoccus*) 属に属する微生物、ファインゴルディア (*Finegoldia*) 属に属する微生物、ハンガテラ (*Hungatella*) 属に属する微生物、インテスティニモナス (*Intestinimonas*) 属に属する微生物、パラスカルドビア (*Parascardovia*) 属に属する微生物、プレボテラ (*Prevotella*) 属に属する微生物、ソロバクテリウム (*Solobacterium*) 属に属する微生物、ステレラ (*Sutterella*) 属に属する微生物、ピフィドバクテリウム (*Bifidobacterium*) 属に属する微生物、アナエロスティペス (*Anaerostipes*) 属に属する微生物、キチノファーガ (*Chitinophaga*) 属に属する微生物、シトロバクター (*Citrobacter*) 属に属する微生物、クロストリジオイデス (*Clostridioides*) 属に属する微生物、クリプトバクテリウム (*Cryptobacterium*) 属に属する微生物、エドワジエラ (*Edwardsiella*) 属に属する微生物、

クレブシエラ (*Klebsiella*) 属に属する微生物、ラクリミスポラ (*Lacrimispora*) 属に属する微生物、メガスファエラ (*Megasphaera*) 属に属する微生物、パラバクテロイデス (*Parabacteroides*) 属に属する微生物、プロビデンシア (*Providencia*) 属に属する微生物、ルミノコッカス (*Ruminococcus*) 属に属する微生物、及びエルシニア (*Yersinia*) 属に属する微生物からなる群より選択される一又は複数の微生物である、請求項 1 に記載の製造方法。

[請求項3] 前記乳酸菌に属する微生物が、カルノバクテリウム (*Carnobacterium*) 属に属する微生物、エンテロコッカス (*Enterococcus*) 属に属する微生物、フルクトバチルス (*Fructobacillus*) 属に属する微生物、ラクトバチルス (*Lactobacillus*) 属に属する微生物、ラクトコッカス (*Lactococcus*) 属に属する微生物、ロイコノストック (*Leuconostoc*) 属に属する微生物、オエノコッカス (*Oenococcus*) 属に属する微生物、ペディオコッカス (*Pediococcus*) 属に属する微生物、スポロラクトバチルス (*Sporolactobacillus*) 属に属する微生物、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 属に属する微生物、テトラゲノコッカス (*Tetragenococcus*) 属に属する微生物、及びワイセラ (*Weissella*) 属に属する微生物からなる群より選択される一又は複数の微生物である、請求項 2 に記載の製造方法。

[請求項4] 前記側鎖にメトキシ基を有する化合物が、側鎖にメトキシ基を有するポリフェノールであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物が、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化ポリフェノールである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項5] 前記側鎖にメトキシ基を有するポリフェノールと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化ポリフェノールの組合せが、それぞれ、
側鎖にメトキシ基を有するフラバノンと前記メトキシ基のメチル基

が脱離した脱メチル化フラバノンの組合せ、

側鎖にメトキシ基を有するイソフラボンと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化イソフラボンの組合せ、

側鎖にメトキシ基を有するクマリンと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化クマリンの組合せ、並びに、

側鎖にメトキシ基を有する単純フェノール類と前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化単純フェノール類の組合せ

からなる群より選択される一又は複数の組合せである、請求項4に記載の製造方法。

[請求項6] 前記側鎖にメトキシ基を有するフラバノンと前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化フラバノンの組合せが、それぞれ、イソキサントフォームと8-プレニルナリングениンの組合せ、並びに、ヘスペレチンとエリオジクチオールとの組合せからなる群より選択される一又は複数の組合せである、請求項5に記載の製造方法。

[請求項7] 前記側鎖にメトキシ基を有するイソフラボンがグリシテインであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化イソフラボンが6-ヒドロキシダイゼインである、請求項5又は6に記載の製造方法。

[請求項8] 前記側鎖にメトキシ基を有するクマリンがスコパロンであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化クマリンがエスクレチン、スコポレチン、及びイソスコポレチンからなる群より選択される一又は複数の化合物である、請求項5～7のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項9] 前記側鎖にメトキシ基を有する単純フェノール類がパエオノールであり、前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化単純フェノール類が4-アセチルレソルシノールである、請求項5～8のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項10] 前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物が、5-メチルテトラヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸の再生を促進する活性を有する微

生物である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項11] 前記 5-メチルテトラヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸の再生を促進する活性を有する微生物が、ジヒドロ葉酸レダクターゼ-チミジル酸シンターゼ (E.C. 1.5.1.3) 及び/又はグリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (E.C. 2.1.2.1) を産生する微生物である、請求項 10 に記載の製造方法。

[請求項12] 側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基を脱離する脱メチル化能力を有する微生物と、前記脱メチル化を促進する活性を有する微生物とを含む、側鎖にメトキシ基を有する化合物から前記メトキシ基のメチル基が脱離した脱メチル化化合物の生成を促進するための組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/013830

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C12P 17/02</i> (2006.01)i; <i>C12N 1/20</i> (2006.01)i; <i>C12N 9/10</i> (2006.01)i FI: C12P17/02; C12N1/20 A; C12N9/10		
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) C12P17/02; C12N1/20; C12N9/10		
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 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
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	JP 2020-115858 A (DAICEL CORP) 06 August 2020 (2020-08-06) claims, paragraph [0022]	1, 4-7, 10-12
Y	claims, paragraph [0022]	2-12
X	PARAISO, Ines L. et al. Reductive Metabolism of Xanthohumol and 8-Prenylnaringenin by the Intestinal Bacterium Eubacterium ramulus. Mol. Nutr. Food Res. 2019, vol. 63, 1800923, pp. 1-8 table 2	1-6, 12
Y	fig. 5	2-12
Y	POSSEMIERS, Sam et al. Estrogenicity of Beer: The Role of intestinal Bacteria in the Activation of Beer Flavonoid Isoxanthohumol. Beer in Health and Disease Prevention. 2009, pp. 523-539 p. 533, left column, lines 17-21, table 52.4	2-12
A	WO 2020/013027 A1 (DAICEL CORP) 16 January 2020 (2020-01-16) claims, examples	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 02 June 2022		Date of mailing of the international search report 14 June 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/013830

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/012681 A1 (DAICEL CORP) 16 January 2020 (2020-01-16) claims, examples	2-12
A	JP 2008-532558 A (UNIVERSITEIT GENT) 21 August 2008 (2008-08-21) claims, examples	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2022/013830

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2020-115858 A	06 August 2020	(Family: none)	
WO 2020/013027 A1	16 January 2020	(Family: none)	
WO 2020/012681 A1	16 January 2020	(Family: none)	
JP 2008-532558 A	21 August 2008	US 2009/0130724 A1 claims, examples WO 2006/099699 A1 EP 1869200 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12P 17/02(2006.01)i; C12N 1/20(2006.01)i; C12N 9/10(2006.01)i FI: C12P17/02; C12N1/20 A; C12N9/10		
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）） C12P17/02; C12N1/20; C12N9/10 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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022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); Cplus/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	JP 2020-115858 A (株式会社ダイセル) 06.08.2020 (2020-08-06) 特許請求の範囲, 段落 [0022]	1, 4-7, 10-12
Y	特許請求の範囲, 段落 [0022]	2-12
X	PARAISO, Ines L. et al., Reductive Metabolism of Xanthohumol and 8-Prenylnaringenin by the Intestinal Bacterium Eubacterium ramulus, Mol. Nutr. Food Res., 2019, Vol. 63, 1800923, p. 1-8 Table 2.	1-6, 12
Y	Figure 5.	2-12
Y	POSSEMIERS, Sam et al., Estrogenicity of Beer: The Role of intestinal Bacteria in the Activation of Beer Flavonoid Isoxanthohumol, Beer in Health and Disease Prevention, 2009, p. 523-539 第533頁左欄第17-21行、Table 52.4	2-12
A	WO 2020/013027 A1 (株式会社ダイセル) 16.01.2020 (2020-01-16) 請求の範囲, 実施例	1-12
A	WO 2020/012681 A1 (株式会社ダイセル) 16.01.2020 (2020-01-16) 請求の範囲, 実施例	2-12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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抵触するものではなく、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 02.06.2022		国際調査報告の発送日 14.06.2022
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 小倉 梢 4N 4504 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

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
A	JP 2008-532558 A (ユニベルズイタイト・ヘント) 21.08.2008 (2008 - 08 - 21) 特許請求の範囲, 実施例	1-12

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/013830

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2020-115858 A	06.08.2020	(ファミリーなし)	
WO 2020/013027 A1	16.01.2020	(ファミリーなし)	
WO 2020/012681 A1	16.01.2020	(ファミリーなし)	
JP 2008-532558 A	21.08.2008	US 2009/0130724 A1 Claims, Examples	
		WO 2006/099699 A1	
		EP 1869200 A1	