

明 細 書

発明の名称：環状ジペプチド含有組成物

技術分野

[0001] 本発明は、環状ジペプチド含有組成物に関する。

背景技術

[0002] アミノ酸が二つ結合した「ジペプチド」が機能性物質として注目されている。ジペプチドは単体アミノ酸にない物理的性質や新たな機能を付加することが可能であり、アミノ酸以上の応用範囲を有するものとして期待されている。なかでも、環状のジペプチドであるジケトピペラジンは、様々な生理活性を有することが知られており、医療・薬理分野において需要が拡大することが予想されている。

[0003] 例えば、特許文献1では、2，5－ジケトピペラジン構造を有する環状ジペプチドが、抗うつ作用や学習意欲改善作用等を有することを報告している。また、非特許文献1には、環状ジペプチドCyclo(His-Pro)が、体温を低下させたり、食欲を抑制させるなどの中枢神経系作用や、プロラクチン分泌を抑制したり、成長ホルモン分泌を促進するなどのホルモン様作用など多くの生理活性を示すことが記載され、環状ジペプチドCyclo(Leu-Gly)が記憶機能改善作用を示し、環状ジペプチドCyclo(Asp-Pro)が脂肪嗜好性抑制作用を示すとの報告もある。非特許文献2には、抗菌作用や抗酸化作用を有する環状ジペプチドが報告されている。

[0004] また、非特許文献3には、環状ジペプチドCyclo(Trp-Pro)に抗ガン作用、環状ジペプチドCyclo(His-Pro)、Cyclo(Gly-Pro)に抗菌作用、環状ジペプチドCyclo(His-Pro)に神経保護作用、環状ジペプチドCyclo(Gly-Pro)に記憶機能改善作用、環状ジペプチドCyclo(Tyr-Pro)、Cyclo(Phe-Pro)に生物性除草剤としての作用があることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表2012-517998号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Peptides、16(1)、151-164(1995)

非特許文献2：バイオサイエンスとインダストリー、60(7)、454-457 (2002)

非特許文献3：Chemical Reviews、112、3641-3716(2012)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、環状ジペプチドについては不明な機能も多い。

[0008] 本発明の課題は、優れた尿酸値低下作用を有する環状ジペプチドを含有する組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、下記〔1〕～〔3〕に関する。

〔1〕 下記(1)～(8)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、環状ジペプチド含有組成物。

(1) シクロリシルチロシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm

(2) シクロイソロイシルチロシン又はその塩の含有量： $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm

(3) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

(4) シクロアスパルチルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm

(5) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

(6) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(7) シクロアルギニルチロシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm

pm

(8) シクロメチオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ p

pm

〔2〕 下記(1)～(8)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、環状ジペプチド含有組成物。

(1) シクロリシルチロシン又はその塩の含有量： $5.0 \times 10^{-4} \sim 9.0 \times 10$ mg/100mL

(2) シクロイソロイシルチロシン又はその塩の含有量： $4.0 \times 10^{-4} \sim 7.0 \times 10$ mg/100mL

(3) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10$ mg/100mL

(4) シクロアスパルチルチロシン又はその塩の含有量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10$ mg/100mL

(5) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩の含有量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10$ mg/100mL

(6) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 3.0 \times 10$ mg/100mL

(7) シクロアルギニルチロシン又はその塩の含有量： $6.0 \times 10^{-4} \sim 1.0 \times 10^2$ mg/100mL

(8) シクロメチオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.7 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10$ mg/100mL

〔3〕 下記(1)～(8)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、環状ジペプチド含有組成物。

(1) シクロリシルチロシン又はその塩の含有量：0.01～15重量%

(2) シクロイソロイシルチロシン又はその塩の含有量：0.008～13重量%

(3) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量：0.005～9重量%

- (4) シクロアスパルチルチロシン又はその塩の含有量：0.001～3重量%
- (5) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩の含有量：0.005～9重量%
- (6) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量：0.003～5重量%
- (7) シクロアルギニルチロシン又はその塩の含有量：0.01～16重量%
- (8) シクロメチオニルチロシン又はその塩の含有量：0.001～2重量%

発明の効果

[0010] 本発明の環状ジペプチド含有組成物は、優れた尿酸値低下作用を有するという優れた効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、Cyclo(Tyr-Gly)と直鎖ジペプチドのTyr-Gly、Gly-Tyr、アミノ酸のTyrのキサンチンオキシダーゼ阻害率(%)を示す図である。

[図2]図2は、高尿酸血症マウスに対するチロシン含有環状ジペプチドの血清尿酸値低下作用の検討結果を示す図である。

[図3]図3は、高尿酸血症マウスに対するチロシン含有環状ジペプチドのキサンチンオキシダーゼ(XO)活性抑制作用の検討結果を示す図である。上図が肝臓中のXO活性、下図が血清中のXO活性を示す図である。

[図4]図4は、高尿酸血症マウスに対する大豆ペプチド熱処理物、及び大豆ペプチド熱処理物に含有される8種のTyr含有環状ジペプチド混合物の血清尿酸値低下作用の検討結果を示す図である。

[図5]図5は、高尿酸血症マウスに対する大豆ペプチド熱処理物の用量による血清尿酸値低下作用の検討結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の環状ジペプチド含有組成物は、シクロトリプトファニルチロシン [Cyclo(Trp-Tyr)]、シクロセリルチロシン [Cyclo(Ser-Tyr)]、シクロプロリルチロシン [Cyclo(Pro-Tyr)]、シクロチロシルグリシン [Cyclo(Tyr-Gly)]、シクロチロシルチロシン [Cyclo(Tyr-Tyr)]、シクロフェニルアラニルチロシン [Cyclo(Phe-Tyr)]、シクロロイシルチロシン [Cyclo(Leu-Tyr)]、シクロリシルチロシン [Cyclo(Lys-Tyr)]、シクロヒスチジルチロシン

〔Cyclo(His-Tyr)〕、シクロアラニルチロシン〔Cyclo(Ala-Tyr)〕、シクログルタミルチロシン〔Cyclo(Glu-Tyr)〕、シクロバリルチロシン〔Cyclo(Val-Tyr)〕、シクロイソロイシルチロシン〔Cyclo(Ile-Tyr)〕、シクロトレオニルチロシン〔Cyclo(Thr-Tyr)〕、シクロアスパルチルチロシン〔Cyclo(Asp-Tyr)〕、シクロアスパラギニルチロシン〔Cyclo(Asn-Tyr)〕、シクログルタミニルチロシン〔Cyclo(Gln-Tyr)〕、シクロアルギニルチロシン〔Cyclo(Arg-Tyr)〕、及びシクロメチオニルチロシン〔Cyclo(Met-Tyr)〕からなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩を含有するものであって、該環状ジペプチドがチロシンを含有し、また、該環状ジペプチド又はその塩の含有量が特定量であることに特徴を有する。なかでも、水への溶解性の観点から、シクロリシルチロシン〔Cyclo(Lys-Tyr)〕、シクロイソロイシルチロシン〔Cyclo(Ile-Tyr)〕、シクロトレオニルチロシン〔Cyclo(Thr-Tyr)〕、シクロアスパルチルチロシン〔Cyclo(Asp-Tyr)〕、シクロアスパラギニルチロシン〔Cyclo(Asn-Tyr)〕、シクログルタミニルチロシン〔Cyclo(Gln-Tyr)〕、シクロアルギニルチロシン〔Cyclo(Arg-Tyr)〕、及びシクロメチオニルチロシン〔Cyclo(Met-Tyr)〕からなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩を含有するものであって、該環状ジペプチド又はその塩の含有量が特定量であるものが好ましい。以降、前記チロシン含有環状ジペプチドのことを、本発明の環状ジペプチド又は本発明のジケトピペラジンと記載することもある。なお、本明細書において、環状ジペプチドにおけるアミノ酸の構成が同じであれば、それらの記載順序はいずれが先でも構わなく、例えば、Cyclo(Trp-Tyr)とCyclo(Tyr-Trp)は同じ環状ジペプチドのことである。

[0013] 本発明の環状ジペプチドは、構成アミノ酸の少なくとも1つがチロシンであればよく、例えば、構成する2つのアミノ酸をアミノ酸A、アミノ酸Bとする場合、アミノ酸Aのカルボキシ基とアミノ酸Bのアミノ基が脱水縮合し、かつ、アミノ酸Aのアミノ基とアミノ酸Bのカルボキシ基が脱水縮合した構造を有する。このように本発明の環状ジペプチドはチロシンをその構成要

素として含有するが、詳細なる理由は不明であるものの、例えば、後述の表 1 及び表 3 の対比より、同じ芳香環を有するフェニルアラニン含有環状ジペプチドはキサンチンオキシダーゼ阻害作用が確認されないことを考えると、チロシンのフェノール性水酸基により、キサンチンオキシダーゼの活性を阻害すると推定される。ただし、これらの推測は、本発明を限定するものではない。

[0014] 本発明の環状ジペプチド含有組成物は、前記した 19 個の環状ジペプチドのうち、1 つ又は 2 つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩を特定量含有するが、なかでも、水への溶解性に優れる観点から、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる少なくとも 1 つの環状ジペプチドあるいはその塩を特定量含有するものであればよい。これらの水への溶解性に優れる環状ジペプチドは、例えば、25℃の水への溶解度が 1 mM 以上であるが、シクロリシルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンは 25℃の水への溶解度が 5 mM 以上であり、より好ましい。なお、本明細書において、環状ジペプチド又はその塩をまとめて、単に、環状ジペプチドと称する場合がある。

[0015] 本明細書において、環状ジペプチドの塩とは、前記環状ジペプチドの薬理的に許容される任意の塩(無機塩及び有機塩を含む)をいい、例えば、前記環状ジペプチドのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、有機酸塩(酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、蟻酸塩、安息香酸塩、ピクリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等)等が挙げられる。

[0016] 本発明で用いられる環状ジペプチドは、当該分野で公知の方法に従って調製することができる。例えば、化学合成方法や酵素法、微生物発酵法により

製造されてもよく、直鎖ペプチドを脱水・環化反応させることにより合成されてもよく、特開2003-252896号公報やJ.Peptide Sci.、10、737-737(2004)に記載の方法に従って調製することもできる。本発明では、大豆ペプチドを含有する溶液を熱処理して得られた処理物を好適に用いることができる。

[0017] 大豆ペプチドを含有する溶液を熱処理して得られた処理物とは、具体的には、例えば、大豆ペプチドを水に20～500mg/mLの濃度で溶解させ、40～150℃の条件で、5分～120時間加熱して調製することができる。得られた処理物に対して、所望により、ろ過、遠心分離、濃縮、限外ろ過、凍結乾燥、粉末化等の処理を行ってもよい。

[0018] 環状ジペプチドの塩は、当該分野で公知の任意の方法により、当業者によって容易に調製され得る。

[0019] 本発明の組成物は、かかる環状ジペプチド又はその塩を特定量含有するという特徴を有することにより、該組成物はキサンチンオキシダーゼの活性を阻害して尿酸の生成を抑制することができることから、尿酸値低下作用を要する疾患のために好適に使用され得る。従って、本発明の組成物としては、前記環状ジペプチド又はそれらの塩を本発明で規定する量にて配合する組成物は本発明に含まれる。

[0020] 本発明において尿酸値低下作用を要する疾患としては、血中尿酸値を低下することにより治療効果がみられる疾患であれば特に限定はない。例えば、高尿酸血症、痛風、痛風結節、急性痛風性関節炎、慢性痛風性関節炎、痛風腎、尿路結石、腎機能障害、関節機能障害、血管障害等が例示される。

[0021] また、本発明の組成物は、本発明の環状ジペプチド又はそれらの塩が有するキサンチンオキシダーゼ阻害作用により、治療又は予防に尿酸値低下作用を要する疾患の症状改善、予防に極めて有用である。すなわち、本発明の組成物は、上記疾患の予防又は改善を目的とすることを付した保健機能食品や健康食品として、例えば、痛風／高尿酸血症の予防及び／又は改善のために用いられるものである旨の表示を付して提供することが可能になり、血中尿

酸値が高めな方、血中尿酸値が気になる方、尿酸値が高めな方、尿酸値が気になる方、プリン体が気になる方、高尿酸血症を予防したい方、高尿酸血症が気になる方、痛風を予防したい方、通風が気になる方、等にとって極めて有用な組成物となる。

[0022] 本発明の組成物は、かかる環状ジペプチド又はその塩を特定量含有するものであるが、該組成物の用途によって、以下の３態様が挙げられる。なお、各態様における環状ジペプチド又はその塩の含有量は、公知の方法に従って測定することができ、例えば、LC-MS/MSに供することで測定することができる。

[0023] <態様１>

態様１は、前記環状ジペプチド又はその塩を含有するエキス組成物である。エキス組成物とは、例えば、前記環状ジペプチド又は該環状ジペプチドの構成アミノ酸を含む材料に処理を行って調製したものをそのまま、あるいは該調製物を公知の方法に従って希釈又は濃縮、精製したものを含有する組成物のことであり、そのまま製剤化したり、医薬品、医薬部外品、又は飲食品（健康食品）等の原材料として用いることができる。

[0024] 態様１における各環状ジペプチド又はその塩の含有量は、次の通りである。

[0025] (１) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.08 \times 10^6 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.08 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.16 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.12 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.12 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.06 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0026] (２) シクロセリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.80 \times 10^6 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.80 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $1.60 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $1.30 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $1.30 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.65 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0027] (3) シクロプロリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.40 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.40 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.80 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.70 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.70 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.35 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0028] (4) シクロチロシルグリシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.30 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.30 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.60 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.60 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.60 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.30 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0029] (5) シクロチロシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.10 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.10 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.20 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.30 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.30 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.15 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0030] (6) シクロフェニルアラニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.50 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.50 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $1.00 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.90 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.90 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.45 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0031] (7) シクロロイシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.70 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.70 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $1.40 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $1.10 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $1.10 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.55 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0032] (8) シクロリシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $1.00 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $1.00 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $2.00 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $1.$

$50 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下、より好ましくは $1.50 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.75 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下である。

[0033] (9) シクロヒスチジルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.20 \times 10 \text{ppm}$ 以上、より好ましくは $0.20 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.40 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.40 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下、より好ましくは $0.40 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.20 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下である。

[0034] (10) シクロアラニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.40 \times 10 \text{ppm}$ 以上、より好ましくは $0.40 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.80 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.70 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下、より好ましくは $0.70 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.35 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下である。

[0035] (11) シクログルタミルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.10 \times 10 \text{ppm}$ 以上、より好ましくは $0.10 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.20 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.30 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下、より好ましくは $0.30 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.15 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下である。

[0036] (12) シクロバリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.10 \times 10 \text{ppm}$ 以上、より好ましくは $0.10 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.20 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.30 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下、より好ましくは $0.30 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.15 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下である。

[0037] (13) シクロイソロイシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.80 \times 10 \text{ppm}$ 以上、より好ましくは $0.80 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上、さらに好ましくは $1.60 \times 10^2 \text{ppm}$ 以上であり、好ましくは $1.30 \times 10^5 \text{ppm}$ 以下、より好ましくは $1.30 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.65 \times 10^4 \text{ppm}$ 以下である。

[0038] (14) シクロトレオニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.50 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.50 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $1.00 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.90 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.90 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.45 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0039] (15) シクロアスパルチルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.10 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.10 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.20 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.30 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.30 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.15 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0040] (16) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.50 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.50 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $1.00 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.90 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.90 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.45 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0041] (17) シクログルタミニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.30 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.30 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.60 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.50 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.50 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下さらに好ましくは $0.25 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0042] (18) シクロアルギニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $1.00 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $1.00 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $2.00 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $1.60 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $1.60 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.80 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下である。

[0043] (19) シクロメチオニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.10 \times 10 \text{ ppm}$ 以上、より好ましくは $0.10 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上、さらに好ましくは $0.20 \times 10^2 \text{ ppm}$ 以上であり、好ましくは $0.20 \times 10^5 \text{ ppm}$ 以下、より好ましくは $0.20 \times 10^4 \text{ ppm}$ 以下、さらに好ましくは $0.10 \times$

10⁴ppm以下である。

[0044] これらのうち、態様 1 における前記環状ジペプチド又はその塩は、少なくとも 1 成分の含有量が前記範囲内となるのであれば、いずれの成分であってもよいが、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、好ましくは、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる 1 つ又は 2 つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、より好ましくは、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる 1 つ又は 2 つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンからなる群より選ばれる 1 つ又は 2 つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩を含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシンあるいはその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。

[0045] また、水への溶解性の観点から、好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる 1 つ又は 2 つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩の含有量が、より好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクログルタミニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンからなる群より選ばれる 1 つ又は 2 つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、更に好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシ

ン、及びシクロアルギニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。また、前記成分に組み合わせる成分としては、いずれの成分が含まれていてもよいが、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、好ましくは、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びシクロバリルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、より好ましくは、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びシクロバリルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシンあるいはその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。

[0046] また、前記に挙げた各成分の含有量を満足する成分数としては、好ましくは1成分以上、より好ましくは3成分以上、さらに好ましくは4成分以上、さらに好ましくは6成分以上、さらに好ましくは7成分以上、さらに好ましくは8成分以上、さらに好ましくは11成分以上であることが望ましい。具体的には、例えば、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンの含有量が前記範囲内となることが好ましく、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、及びシクロメチオニルチロシン、の含有量が前記範囲内となることがより好ましく、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロアスパルチルチロ

シン、シクロアスパラギニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンの含有量が前記範囲内となることがさらに好ましい。また、水への溶解性の観点から、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンの含有量が前記範囲内となることが好ましく、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクログルタミニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンの含有量が前記範囲内となることがより好ましく、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンの含有量が前記範囲内となることが更に好ましい。

[0047] 態様1における前記環状ジペプチド又はその塩の含有量は、各成分については前記に示す通りであるが、環状ジペプチド又はその塩の総含有量としては、好ましくは 8.0×10^1 ppm以上、より好ましくは 8.0×10^2 ppm以上、さらに好ましくは 1.6×10^3 ppm以上であり、好ましくは 1.0×10^6 ppm以下、より好ましくは 1.4×10^5 ppm以下、さらに好ましくは 0.7×10^5 ppm以下である。

[0048] また、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の高いシクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びそれらの塩の態様1における総含有量が、好ましくは 1.3×10^1 ppm以上、より好ましくは 1.3×10^2 ppm以上、さらに好ましくは 2.6×10^2 ppm以上であり、好ましくは 2.3×10^5 ppm以下、より好ましくは 2.3×10^4 ppm以下、さらに好ましくは 1.15×10^4 ppm以下である。

[0049] 態様1における環状ジペプチドのうち、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の高いシクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びそれらの塩が占める合計量の割合は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、5重量%以上が好ましく、10重量%以上がより好ましく、15重量%以上がさらに好ましい。また、上限は特に限定されな

いが、可溶化性能の観点から、90重量%以下が好ましく、60重量%以下がより好ましい。

[0050] また、シクロフェニルアラニルチロシンとシクロチロシルチロシンの重量比〔Cyclo(Tyr-Phe)/Cyclo(Tyr-Tyr)〕は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、95/5~35/65が好ましく、90/10~40/60がより好ましく、90/10~50/50がさらに好ましい。

[0051] また、シクロフェニルアラニルチロシンとシクロチロシルグリシンとの重量比〔Cyclo(Phe-Tyr)/Cyclo(Tyr-Gly)〕は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、90/10~30/70が好ましく、90/10~40/60がより好ましく、90/10~50/50がさらに好ましい。

[0052] また、水への溶解性が高いシクロリシルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びそれらの塩の態様1における総含有量が、好ましくは 2.00×10 ppm以上、より好ましくは 2.00×10^2 ppm以上、さらに好ましくは 4.00×10^2 ppm以上であり、好ましくは 3.10×10^5 ppm以下、より好ましくは 3.10×10^4 ppm以下、さらに好ましくは 1.55×10^4 ppm以下である。

[0053] 態様1における環状ジペプチドのうち、水への溶解性が高いシクロリシルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びそれらの塩が占める合計量の割合は、組成物を調製する観点から、5重量%以上が好ましく、10重量%以上がより好ましく、15重量%以上がさらに好ましい。また、上限は特に限定されないが、可溶化性能の観点から、90重量%以下が好ましく、60重量%以下がより好ましい。

[0054] 態様1の組成物は、例えば、前記環状ジペプチド又はその塩を含有する原料に、所望により溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を加えて、公知の方法に従って、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等の固形剤や、通常液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤等に製剤化することができる。これらの組成物はそのまま水等と共に服用することができる。また、容易に配合することが出来る形態（例えば、粉末形態や顆粒形態）に調製後、例えば、医薬品、医薬部外品、又は飲食品（健康食品）

等の原材料として用いることができる。

[0055] 態様1の組成物の具体例としては、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等の固形剤や、液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤を挙げることができる。

[0056] <態様2>

態様2は、前記環状ジペプチド又はその塩を含有する飲料組成物である。
飲料組成物とは、主に飲用用途に用いられる組成物のことであり、態様2における各環状ジペプチド又はその塩の含有量は、次の通りである。

[0057] (1) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 0.4×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 0.4×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 0.8×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 0.7×10 mg/100mL以下、より好ましくは 0.7 mg/100mL以下、さらに好ましくは 3.5×10^{-1} mg/100mL以下である。

[0058] (2) シクロセリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 4.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 4.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 8.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 8.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 8.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 4.0 mg/100mL以下である。

[0059] (3) シクロプロリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 2.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 2.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 4.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 4.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 4.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 2.0 mg/100mL以下である。

[0060] (4) シクロチロシルグリシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 2.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 2.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 4.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 4.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 4.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 2.0 mg/100mL以下である。

[0061] (5) シクロチロシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 0.8×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 0.8×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 1.6×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 2.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 2.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 1.0 mg/100mL以下である。

[0062] (6) シクロフェニルアラニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 3.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 3.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 6.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 5.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 5.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 2.5 mg/100mL以下である。

[0063] (7) シクロロイシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 4.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 4.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 8.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 7.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 7.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 3.5 mg/100mL以下である。

[0064] (8) シクロリシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 5.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 5.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 1.0×10^{-2} mg/100mL以上であり、好ましくは 9.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 9.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 4.5 mg/100mL以下である。

[0065] (9) シクロヒスチジルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 1.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 1.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 2.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 3.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 3.0 mg/100mL以下、さらに好ましくは 1.5 mg/100mL以下である。

[0066] (10) シクロアラニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 2.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 2.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 4.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは 4.0×10 mg/100mL以下、より好ましくは 4.0 mg/100mL以下、さ

らに好ましくは2.0mg/100mL以下である。

[0067] (1 1) シクログルタミルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 1.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 1.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 2.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは2.0×10mg/100mL以下、より好ましくは2.0mg/100mL以下、さらに好ましくは1.0mg/100mL以下である。

[0068] (1 2) シクロバリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 1.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 1.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 2.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは2.0×10mg/100mL以下、より好ましくは2.0mg/100mL以下、さらに好ましくは1.0mg/100mL以下である。

[0069] (1 3) シクロイソロイシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 4.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 4.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 8.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは7.0×10mg/100mL以下、より好ましくは7.0mg/100mL以下、さらに好ましくは3.5mg/100mL以下である。

[0070] (1 4) シクロトレオニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 3.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 3.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 6.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは5.0×10mg/100mL以下、より好ましくは5.0mg/100mL以下、さらに好ましくは2.5mg/100mL以下である。

[0071] (1 5) シクロアスパルチルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 1.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 1.0×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 2.0×10^{-3} mg/100mL以上であり、好ましくは2.0×10mg/100mL以下、より好ましくは2.0mg/100mL以下、さらに好ましくは1.0mg/100mL以下である。

[0072] (1 6) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは 3.0×10^{-4} mg/100mL以上、より好ま

しくは $3.0 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、さらに好ましくは $6.0 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上であり、好ましくは $5.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、より好ましくは $5.0 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、さらに好ましくは $2.5 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下である。

[0073] (17) シクログルタミニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $1.0 \times 10^{-4} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、より好ましくは $1.0 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、さらに好ましくは $2.0 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上であり、好ましくは $3.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、より好ましくは $3.0 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、さらに好ましくは $1.5 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下である。

[0074] (18) シクロアルギニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $6.0 \times 10^{-4} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、より好ましくは $6.0 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、さらに好ましくは $1.2 \times 10^{-2} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上であり、好ましくは $1.0 \times 10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、より好ましくは $1.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、さらに好ましくは $5.0 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下である。

[0075] (19) シクロメチオニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは $0.7 \times 10^{-4} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、より好ましくは $0.7 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、さらに好ましくは $1.4 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上であり、好ましくは $2.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、より好ましくは $2.0 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、さらに好ましくは $1.0 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下である。

[0076] これらのうち、態様2における前記環状ジペプチド又はその塩は、少なくとも1成分の含有量が前記範囲内となるのであれば、いずれの成分であってもよいが、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、好ましくは、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、より好ましくは、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシ

ン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩を含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシンあるいはその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。

[0077] また、水への溶解性の観点から、好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩の含有量が、より好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクログルタミニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、更に好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。また、前記成分に組み合わせる成分としては、いずれの成分が含まれていてもよいが、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、好ましくは、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びシクロバリルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、より好ましくは、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びシクロバリルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシル

チロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシンあるいはその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。

[0078] また、前記に挙げた各成分の含有量を満足する成分数としては、好ましくは1成分以上、より好ましくは3成分以上、さらに好ましくは4成分以上、さらに好ましくは6成分以上、さらに好ましくは7成分以上、さらに好ましくは8成分以上、さらに好ましくは11成分以上であることが望ましい。具体的には、例えば、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンの含有量が前記範囲内となることが好ましく、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、及びシクロメチオニルチロシン、の含有量が前記範囲内となることがより好ましく、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンの含有量が前記範囲内となることがさらに好ましい。また、水への溶解性の観点から、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンの含有量が前記範囲内となることが好ましく、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクログルタミニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンの含有量が前記範囲内となることがより好ましく、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンの含有量が前

記範囲内となることが更に好ましい。

- [0079] 態様2における前記環状ジペプチド又はその塩の含有量は、各成分については前記に示す通りであるが、環状ジペプチド又はその塩の総含有量としては、好ましくは 5.0×10^{-3} mg/100mL以上、より好ましくは 5.0×10^{-2} mg/100mL以上、さらに好ましくは 1.0×10^{-1} mg/100mL以上であり、好ましくは 8.0×10^2 mg/100mL以下、より好ましくは 8.0×10 mg/100mL以下、さらに好ましくは 4.0×10 g/100mL以下である。
- [0080] また、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の高いシクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びそれらの塩の態様2における総含有量が、好ましくは 7.8×10^{-4} mg/100mL以上、より好ましくは 7.8×10^{-3} mg/100mL以上、さらに好ましくは 1.56×10^{-2} mg/100mL以上であり、好ましくは 1.4×10 mg/100mL以下、より好ましくは 1.4 mg/100mL以下、さらに好ましくは 0.7 mg/100mL以下である。
- [0081] 態様2における環状ジペプチドのうち、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の高いシクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びそれらの塩が占める合計量の割合は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、5重量%以上が好ましく、10重量%以上がより好ましく、15重量%以上がさらに好ましい。また、上限は特に限定されないが、可溶化性能の観点から、90重量%以下が好ましく、60重量%以下がより好ましい。
- [0082] また、シクロフェニルアラニルチロシンとシクロチロシルチロシンの重量比〔Cyclo(Tyr-Phe)/Cyclo(Tyr-Tyr)〕は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、95/5~35/65が好ましく、90/10~40/60がより好ましく、90/10~50/50がさらに好ましい。
- [0083] また、シクロフェニルアラニルチロシンとシクロチロシルグリシンとの重量比〔Cyclo(Phe-Tyr)/Cyclo(Tyr-Gly)〕は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、90/10~30/70が好ましく、90/10~40/60がより好ましく、90/10~50/50がさらに好ましい。

- [0084] また、水への溶解性が高いシクロリシルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びそれらの塩の態様2における総含有量が、好ましくは $11.0 \times 10^{-4} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、より好ましくは $11.0 \times 10^{-3} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上、さらに好ましくは $2.2 \times 10^{-2} \text{mg}/100 \text{mL}$ 以上であり、好ましくは $19.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、より好ましくは $19.0 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下、さらに好ましくは $9.5 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下である。
- [0085] 態様2における環状ジペプチドのうち、水への溶解性が高いシクロリシルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びそれらの塩が占める合計量の割合は、組成物を調製する観点から、5重量%以上が好ましく、10重量%以上がより好ましく、15重量%以上がさらに好ましい。また、上限は特に限定されないが、可溶化性能の観点から、90重量%以下が好ましく、60重量%以下がより好ましい。
- [0086] 態様2の組成物は、例えば、公知の飲料組成物を調製する際に、その原材料に前記環状ジペプチド又はその塩を所定量混合して、公知の飲料組成物の製造方法に従って調製してもよく、また、既製の公知の飲料組成物に、前記環状ジペプチド又はその塩を前記所定量となるように添加して、溶解及び／又は懸濁することで調製してもよい。なお、公知の飲料組成物が、前記環状ジペプチド又はその塩を元来含有するものであってもよく、本発明の環状ジペプチドが所定量となるのであれば、適宜配合して調製することができる。
- [0087] 態様2の組成物の具体例としては、烏龍茶飲料、紅茶飲料、緑茶飲料、果汁飲料、野菜ジュース、スポーツドリンク、アイソトニック飲料、エンハンスドウォーター、ミネラルウォーター、ニアウォーター、コーヒー飲料、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤、ノンアルコール・ビールテイスト飲料等の非アルコール飲料、ビール、ワイン、清酒、梅酒、発泡酒、ウィスキー、ブランデー、焼酎、ラム、ジン、リキュール類等のアルコール飲料を挙げることができる。また、態様2の組成物には、酸化防止剤、香料、有機酸類、有機酸塩類、無機酸類、無機酸塩類、無機塩類、色素類、乳化剤、保存料、調味料、甘味料、酸味料、ガム、油、ビタミン、アミノ酸、果汁エキス類、野菜エキス類、pH調整剤、品質安定剤等の添加剤を単独で又は併用して配合

してもよい。

[0088] <態様3>

態様3は、前記環状ジペプチド又はその塩を含有する食品組成物である。食品組成物とは、主に食事やおやつによる摂取のために用いられる組成物のことであり、態様3における各環状ジペプチド又はその塩の含有量は、次の通りである。

[0089] (1) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.0008重量%以上、より好ましくは0.008重量%以上、さらに好ましくは0.016重量%以上であり、好ましくは1.2重量%以下、より好ましくは0.12重量%以下、さらに好ましくは0.06重量%以下である。

[0090] (2) シクロセリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.008重量%以上、より好ましくは0.08重量%以上、さらに好ましくは0.16重量%以上であり、好ましくは13重量%以下、より好ましくは1.3重量%以下、さらに好ましくは0.65重量%以下である。

[0091] (3) シクロプロリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.004重量%以上、より好ましくは0.04重量%以上、さらに好ましくは0.08重量%以上であり、好ましくは7重量%以下、より好ましくは0.7重量%以下、さらに好ましくは0.35重量%以下である。

[0092] (4) シクロチロシルグリシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.03重量%以上、さらに好ましくは0.06重量%以上であり、好ましくは6重量%以下、より好ましくは0.6重量%以下、さらに好ましくは0.3重量%以下である。

[0093] (5) シクロチロシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.001重量%以上、より好ましくは

0.01重量%以上、さらに好ましくは0.02重量%以上であり、好ましくは3重量%以下、より好ましくは0.3重量%以下、さらに好ましくは0.15重量%以下である。

[0094] (6) シクロフェニルアラニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.005重量%以上、より好ましくは0.05重量%以上、さらに好ましくは0.10重量%以上であり、好ましくは9重量%以下、より好ましくは0.9重量%以下、さらに好ましくは0.45重量%以下である。

[0095] (7) シクロロイシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.007重量%以上、より好ましくは0.07重量%以上、さらに好ましくは0.14重量%以上であり、好ましくは11重量%以下、より好ましくは1.1重量%以下、さらに好ましくは0.55重量%以下である。

[0096] (8) シクロリシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.01重量%以上、より好ましくは0.1重量%以上、さらに好ましくは0.2重量%以上であり、好ましくは15重量%以下、より好ましくは1.5重量%以下、さらに好ましくは0.75重量%以下である。

[0097] (9) シクロヒスチジルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.002重量%以上、より好ましくは0.02重量%以上、さらに好ましくは0.04重量%以上であり、好ましくは4重量%以下、より好ましくは0.4重量%以下、さらに好ましくは0.2重量%以下である。

[0098] (10) シクロアラニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.004重量%以上、より好ましくは0.04重量%以上、さらに好ましくは0.08重量%以上であり、好ましくは7重量%以下、より好ましくは0.7重量%以下、さらに好ましくは0.35重量%以下である。

[0099] (11) シクログルタミルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.001重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上、さらに好ましくは0.02重量%以上であり、好ましくは3重量%以下、より好ましくは0.3重量%以下、さらに好ましくは0.15重量%以下である。

[0100] (12) シクロバリルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.001重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上、さらに好ましくは0.02重量%以上であり、好ましくは3重量%以下、より好ましくは0.3重量%以下、さらに好ましくは0.15重量%以下である。

[0101] (13) シクロイソロイシルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.008重量%以上、より好ましくは0.08重量%以上、さらに好ましくは0.16重量%以上であり、好ましくは13重量%以下、より好ましくは1.3重量%以下、さらに好ましくは0.65重量%以下である。

[0102] (14) シクロトレオニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.005重量%以上、より好ましくは0.05重量%以上、さらに好ましくは0.10重量%以上であり、好ましくは9重量%以下、より好ましくは0.9重量%以下、さらに好ましくは0.45重量%以下である。

[0103] (15) シクロアスパルチルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.001重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上、さらに好ましくは0.02重量%以上であり、好ましくは3重量%以下、より好ましくは0.3重量%以下、さらに好ましくは0.15重量%以下である。

[0104] (16) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.005重量%以上、より好ましくは0.05重量%以上、さらに好ましくは0.10重量%以上であり、好ましくは9重量

%以下、より好ましくは0.9重量%以下、さらに好ましくは0.45重量%以下である。

[0105] (17) シクログルタミニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.03重量%以上、さらに好ましくは0.06重量%以上であり、好ましくは5重量%以下、より好ましくは0.5重量%以下、さらに好ましくは0.25重量%以下である。

[0106] (18) シクロアルギニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.01重量%以上、より好ましくは0.1重量%以上、さらに好ましくは0.2重量%以上であり、好ましくは16重量%以下、より好ましくは1.6重量%以下、さらに好ましくは0.8重量%以下である。

[0107] (19) シクロメチオニルチロシン又はその塩

組成物中における含有量は、好ましくは0.001重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上、さらに好ましくは0.02重量%以上であり、好ましくは2重量%以下、より好ましくは0.2重量%以下、さらに好ましくは0.1重量%以下である。

[0108] これらのうち、態様3における前記環状ジペプチド又はその塩は、少なくとも1成分の含有量が前記範囲内となるのであれば、いずれの成分であってもよいが、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、好ましくは、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、より好ましくは、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、及びシクロメチ

オニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシンあるいはその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。

[0109] また、水への溶解性の観点から、好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩の含有量が、より好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクログルタミニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、更に好ましくは、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。また、前記成分に組み合わせる成分としては、いずれの成分が含まれていてもよいが、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、好ましくは、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びシクロバリルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、より好ましくは、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びシクロバリルチロシンからなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシン

からなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチドあるいはその塩の含有量が、さらに好ましくは、シクロチロシルチロシンあるいはその塩の含有量が前記範囲内となることが望ましい。

[0110] また、前記に挙げた各成分の含有量を満足する成分数としては、好ましくは1成分以上、より好ましくは3成分以上、さらに好ましくは4成分以上、さらに好ましくは6成分以上、さらに好ましくは7成分以上、さらに好ましくは8成分以上、さらに好ましくは11成分以上であることが望ましい。具体的には、例えば、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の観点から、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、及びシクロロイシルチロシンの含有量が前記範囲内となることが好ましく、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、及びシクロメチオニルチロシン、の含有量が前記範囲内となることがより好ましく、シクロセリルチロシン、シクロチロシルグリシン、シクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、シクロバリルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンの含有量が前記範囲内となることがさらに好ましい。また、水への溶解性の観点から、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンの含有量が前記範囲内となることが好ましく、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクログルタミニルチロシン、及びシクロアルギニルチロシンの含有量が前記範囲内となることがより好ましく、シクロリシルチロシン、シクロイソロイシルチロシン、シクロトレオニルチロシン、シクロアスパルチルチロシン、シクロアスパラギニルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びシクロメチオニルチロシンの含有量が前記範囲内となることが更に好ましい。

- [0111] 態様3における前記環状ジペプチド又はその塩の含有量は、各成分については前記に示す通りであるが、環状ジペプチド又はその塩の総含有量としては、好ましくは0.008重量%以上、より好ましくは0.08重量%以上、さらに好ましくは0.16重量%以上であり、好ましくは100重量%以下、より好ましくは80重量%以下、さらに好ましくは60重量%以下である。
- [0112] また、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の高いシクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びそれらの塩の態様3における総含有量が、好ましくは0.013重量%以上、より好ましくは0.13重量%以上、さらに好ましくは0.26重量%以上であり、好ましくは23重量%以下、より好ましくは17.3重量%以下、さらに好ましくは11.5重量%以下である。
- [0113] 態様3における環状ジペプチドのうち、キサンチンオキシダーゼ阻害作用の高いシクロチロシルチロシン、シクロフェニルアラニルチロシン、シクロロイシルチロシン、及びそれらの塩が占める合計量の割合は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、5重量%以上が好ましく、10重量%以上がより好ましく、15重量%以上がさらに好ましい。また、上限は特に限定されないが、可溶化性能の観点から、90重量%以下が好ましく、60重量%以下がより好ましい。
- [0114] また、シクロフェニルアラニルチロシンとシクロチロシルチロシンの重量比〔Cyclo(Tyr-Phe)/Cyclo(Tyr-Tyr)〕は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、95/5~35/65が好ましく、90/10~40/60がより好ましく、90/10~50/50がさらに好ましい。
- [0115] また、シクロフェニルアラニルチロシンとシクロチロシルグリシンとの重量比〔Cyclo(Phe-Tyr)/Cyclo(Tyr-Gly)〕は、キサンチンオキシダーゼ阻害効果の観点から、90/10~30/70が好ましく、90/10~40/60がより好ましく、90/10~50/50がさらに好ましい。
- [0116] また、水への溶解性が高いシクロリシルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びそれらの塩の態様3における総含有量が、好ましくは0.02重量%

以上、より好ましくは0.2重量%以上、さらに好ましくは0.4重量%以上であり、好ましくは31重量%以下、より好ましくは3.1重量%以下、さらに好ましくは1.55重量%以下である。

[0117] 態様3における環状ジペプチドのうち、水への溶解性が高いシクロリシルチロシン、シクロアルギニルチロシン、及びそれらの塩が占める合計量の割合は、組成物を調製する観点から、重量%以上が好ましく、重量%以上がより好ましく、重量%以上がさらに好ましい。また、上限は特に限定されないが、可溶化性能の観点から、重量%以下が好ましく、重量%以下がより好ましい。

[0118] 態様3の組成物は、例えば、公知の食品組成物を調製する際に、その原材料に前記環状ジペプチド又はその塩を所定量混合して、公知の食品組成物の製造方法に従って調製してもよく、また、既製の公知の食品組成物に、前記環状ジペプチド又はその塩を前記所定量となるように添加することで調製してもよい。なお、公知の食品組成物が、前記環状ジペプチド又はその塩を元来含有するものであってもよく、本発明の環状ジペプチドが所定量となるのであれば、適宜配合して調製することができる。

[0119] 態様3の組成物の具体例としては、レトルト食品、調味料（例えば、ソース、スープ、ドレッシング、マヨネーズ、クリーム）、菓子（例えば、パン、ケーキ、クッキー、ビスケット等の焼菓子、チューインガム、チョコレート、キャンデー）、デザート（例えば、ゼリー、ヨーグルト、アイスクリーム）を挙げることができる。また、飲食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。レバー類、白子、エビ、イワシ、カツオ等の魚介類など、プリン体が多く含まれる食材を用いた料理、餃子、肉じゃが、豚の角煮、ハンバーグ等、ビールテイスト飲料に合う料理に配合して用いてもよい。

[0120] 本発明の組成物は、その形態に応じた適当な方法で摂取することができる。該摂取方法は本発明の環状ジペプチド又はその塩が循環血中に移行できるのであれば特に限定はない。なお、本明細書において、摂取とは、摂取、服

用、又は飲用の全態様を含むものとして用いられる。

[0121] 本発明の組成物の摂取量は、その形態、投与方法、使用目的及び当該組成物の摂取対象である患者又は患獣の年齢、体重、症状によって適宜設定され一定ではない。例えば、本発明における本発明の環状ジペプチド又はその塩の有効ヒト摂取量としては、体重50kgのヒトで1日当たり、好ましくは0.2mg以上、より好ましくは2mg以上、さらに好ましくは20mg以上であり、好ましくは10g以下、より好ましくは5g以下、さらに好ましくは2g以下である。また、投与は、所望の投与量範囲内において、1日内において単回で、又は数回に分けて行ってもよい。投与期間も任意である。なお、ここで、本発明の環状ジペプチド又はその塩の有効ヒト摂取量とは、ヒトにおいて有効な効果を示す環状ジペプチド又はその塩の合計摂取量のことであり、環状ジペプチドの種類は特に限定されない。

[0122] 本明細書中において本発明の組成物の摂取対象とは、好ましくは血中尿酸値の低下を必要とするヒトであるが、ウシ、ウマ、ヤギ等の家畜動物、イヌ、ネコ、ウサギ等のペット動物、又は、マウス、ラット、モルモット、サル等の実験動物であってもよい。

実施例

[0123] 以下、実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

[0124] <試薬>

環状ジペプチドは神戸天然物化学社で合成したものをを用いた。キサンチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩(CMC-Na)、チロシン(Tyr)、ギ酸(カラムクロマトグラフ用特製試薬)、メタノール(高速液体クロマトグラフ用)はナカライテスク社製；アロプリノール、オキソン酸カリウム塩は和光純薬社製；キサンチンオキシダーゼは東洋紡社製；キサンチンオキシダーゼアッセイキットはCayman Chemical Company社製；L-TyrosylglycineはSanta Cruz Biotechnology社製；Glycyl-L-tyrosineはSigma-Aldrich社製；組織タンパク抽出試薬(T-PER)、プロテアーゼ阻害剤カクテルキット、Pierce BCAタンパ

ク定量キット、ポリスチレン製ブラック96ウェルプレートはThermo Scientific社製；ヘパリンナトリウム塩は持田製薬社製；プラバスタチンナトリウム塩はSIGMA社製；大豆ペプチド(ハイニユート AM)は不二製油社製をそれぞれ用いた。

[0125] <統計解析>

以降の試験例において、データは平均値±標準誤差で表示した。統計学的検定は、試験例1ではStudent's t-testを用い、他の試験例ではone-way ANOVAで分散分析を行った後、Dunnet's testを用いて多重比較検定を実施した。結果における「*」は $p < 0.05$ 、「#」は $p < 0.1$ の有意差ありとした。なお、これらの解析は全てSPSS for Windows(登録商標) release 17.0(SPSS社製)を用いて実施した。

[0126] 試験例1 (in vitro X0阻害作用の検討)

210種の環状ジペプチド、直鎖のジペプチドであるTyr-Gly、Gly-Tyr、及びアミノ酸Tyrについて、in vitroにおけるキサンチンオキシダーゼ(X0)阻害作用を検討した。

[0127] 具体的には、96ウェルプレートの各ウェルに、pH7.5のリン酸緩衝液(PBS)に溶解させた4U/Lのキサンチンオキシダーゼ(X0)を75 μ L入れ、X0最終濃度に対してペプチド又はアミノ酸が所定濃度となるようサンプル溶液を5 μ L添加し、5分間混合した(ペプチド又はアミノ酸の最終濃度は50～500 μ M)。その後、PBSに溶解させた250 μ Mのキサンチン溶液を20 μ L添加し、30分後における吸光度を分光光度計(Synergy HT、Bio Tek社製)を用いて測定した。各濃度におけるX0阻害率(%)は下記の計算式により算出し、X0阻害活性(IC₅₀値)を求めた。表1に12種類のTyr含有環状ジペプチドのキサンチンオキシダーゼ阻害活性(IC₅₀値)を、表2に8種類のTyr含有環状ジペプチドの100 μ Mにおけるキサンチンオキシダーゼ阻害率(%)を、表3に20種類のPhe含有環状ジペプチドのキサンチンオキシダーゼ阻害活性(IC₅₀値)を示した。尚、ポジティブコントロールとして、公知の尿酸値低下剤であるアロプリノール(IC₅₀値：12.5 μ M)を利用した。

[0128] [数1]

$$\%Inhibition = \left\{ \frac{(A - B) - (C - D)}{A - B} \right\} \times 100$$

A : 酵素添加かつサンプル非添加群の295nmにおける吸光度

B : 酵素非添加かつサンプル非添加群の295nmにおける吸光度

C : 酵素添加かつサンプル添加群の295nmにおける吸光度

D : 酵素非添加かつサンプル添加群の295nmにおける吸光度

[0129] [表1]

表 1

Tyr(チロシン)含有環状ジペプチドの XO(キサンチンオキシダーゼ)阻害活性	
化合物	IC ₅₀ (μM)
Cyclo(Ser-Tyr)	188.9 ± 52.5
Cyclo(Tyr-Gly)	49.0 ± 3.0
Cyclo(Tyr-Tyr)	29.5 ± 2.9
Cyclo(Phe-Tyr)	22.2 ± 0.8
Cyclo(Leu-Tyr)	23.8 ± 5.3
Cyclo(Val-Tyr)	79.4 ± 16.1
Cyclo(Ile-Tyr)	86.7 ± 2.8
Cyclo(Asp-Tyr)	172 ± 13.5
Cyclo(Asn-Tyr)	113 ± 11.4
Cyclo(Arg-Tyr)	211 ± 36.2
Cyclo(Met-Tyr)	56.4 ± 2.9
Cyclo(Tyr-Cys)	77.2 ± 4.7

[0130]

[表2]

表 2

Tyr(チロシン)含有環状ジペプチドの XO(キサンチンオキシダーゼ)阻害活性	
化合物	100 μ M における 阻害率(%)
Cyclo(Trp-Tyr)	19.1
Cyclo(Pro-Tyr)	2.3
Cyclo(Lys-Tyr)	25.7
Cyclo(His-Tyr)	3.2
Cyclo(Ala-Tyr)	8.3
Cyclo(Glu-Tyr)	0.4
Cyclo(Thr-Tyr)	2.6
Cyclo(Gln-Tyr)	42.6

[0131]

[表3]

表 3

Phe(フェニルアラニン)含有環状ジペプチド の X0(キサンチンオキシダーゼ)阻害活性	
化合物	IC ₅₀ (μM)
Cyclo(Trp-Phe)	>100
Cyclo(Ser-Phe)	>300
Cyclo(Pro-Phe)	>100
Cyclo(Phe-Gly)	>100
Cyclo(Phe-Tyr)	22.2±0.8
Cyclo(Phe-Phe)	>100
Cyclo(Leu-Phe)	>100
Cyclo(Lys-Phe)	>300
Cyclo(His-Phe)	>100
Cyclo(Ala-Phe)	>100
Cyclo(Glu-Phe)	>100
Cyclo(Val-Phe)	60.5±2.4
Cyclo(Ile-Phe)	>100
Cyclo(Thr-Phe)	>300
Cyclo(Asp-Phe)	>300
Cyclo(Asn-Phe)	>300
Cyclo(Gln-Phe)	>300
Cyclo(Arg-Phe)	>300
Cyclo(Met-Phe)	>100
Cyclo(Phe-Cys)	132.8±25.2

[0132] 表 1、表 2 より、Tyr 含有環状ジペプチドに X0 阻害活性があること、表 3 より Tyr が Phe に置き換わると X0 阻害活性が減弱することが分かる。

[0133] また、Cyclo(Tyr-Gly)、直鎖ジペプチドの Tyr-Gly、Gly-Tyr、アミノ酸 Tyr についても、同様に X0 阻害率(%)を測定した。結果を図 1 に示す。

[0134] 図1より、環状化することでX0阻害活性が発現されることが分かり、環状ジペプチドであることが重要であることが示唆される。

[0135] 試験例2（高尿酸血症マウスに対する血清尿酸値低下作用の検討）

高尿酸血症モデル動物における、環状ジペプチドによる血清尿酸値の低下作用を検討した。

[0136] 使用動物は、雄性7週齢BALBcマウスを日本クレア社から購入し、1週間の馴化期間の後、実験に供した。動物は、空調設備のある飼育室(温度 23.5 ± 1.0 ℃、湿度 55 ± 10 RH%、換気回数12~15回/時間、照明7:00~19:00/日)で飼育した。馴化期間中は、市販飼料(CE-2、日本クレア社製)及び蒸留水を自由に摂取させた。

[0137] オキソン酸は尿酸の代謝酵素であるウリカーゼを阻害することによって、血中尿酸値を上昇させる物質である。そこで、オキソン酸カリウム塩(P0)を投与することによって、高尿酸血症モデル動物を作製した(Planta Med 2009; 75:302-306参照)。以下の6群にて検討を行った。1) 正常群(Normal群、オキソン酸負荷なし)、2) P0投与群(P0群、オキソン酸負荷あり)、3) P0+アロプリノール1mg/kg投与群(P0+AL群)、4) P0+Cyclo(Tyr-Gly)10mg/kg投与群(P0+CTG 10群)、5) P0+Cyclo(Tyr-Gly)30mg/kg投与群(P0+CTG 30群)、6) P0+Cyclo(Tyr-Gly)100mg/kg投与群(P0+CTG 100群) (各群 $n = 6 \sim 8$)。P0投与がある全ての群には0.5% CMC-Na水溶液に懸濁させたP0を250mg/kgで、Normal群には0.5% CMC-Na水溶液をそれぞれ腹腔内投与した。次いで1時間後に、P0+アロプリノール投与群には1mg/kgのアロプリノールを、P0+Cyclo(Tyr-Gly)投与群にはそれぞれ10、30、100mg/kgのCyclo(Tyr-Gly)を、Normal群には蒸留水を、それぞれ経口投与させた。P0投与から2時間後に麻酔下において腹部大静脈より採血を行い、脱血後に肝臓を採取した。採血した血液は室温で45分間静置した後に8000rpmで10分間遠心を行い、血清を回収した。なお、血清及び肝臓は測定を実施するまで-80℃で保存した。

[0138] 血清中尿酸値は7180臨床分析装置(日立テクノロジーズ社製)を用いて測定を行った。結果を図2に示す。

[0139] 次に、マウスの肝臓を、氷冷したプロテアーゼ阻害剤カクテルと、EDTAを含む組織タンパク抽出試薬(T-PER)の混合物に加えてホモジナイズした後、15000rpm、4℃で15分間遠心し、回収した上清をキサンチンオキシダーゼ(XO)活性の測定に供した。肝臓及び血清中のXO活性はキサンチンオキシダーゼアッセイキット、ポリスチレン製ブラック96ウェルプレートを用いて測定した。具体的には、XO標準サンプル、肝臓サンプル、あるいは血清サンプルを50 μ L添加後に、アッセイ用バッファーとDetectorとHRPを98/1/1(質量比)で混合した分析用カクテルを50 μ L添加した。遮光下で37℃、45分間反応させた後に分光光度計(Synergy HT、Bio Tek社製)を用いて励起波長520-550nm、発光波長585-595nmにおける蛍光を測定した。血清中XO活性はmU/mL、肝臓中XO活性はPierce BCAタンパク定量キットを用いて測定したタンパク濃度の定量結果を用いてmU/mgと表示した。結果を図3に示す。

[0140] 図2より、Cyclo(Tyr-Gly)は用量依存的に尿酸値低下作用を有するものであり、Cyclo(Tyr-Gly)30、100mg/kg投与群はアロプリノール投与群と同様にP0群に対して有意差のある効果を示すことが分かる。また、図3より、Cyclo(Tyr-Gly)100mg/kg投与群ではアロプリノール1mg/kg投与群と同様に肝臓及び血清中のキサンチンオキシダーゼ活性を抑制することが分かる。

[0141] 試験例3 (高尿酸血症マウスに対する大豆ペプチド熱処理物の血清尿酸値低下作用の検討)

試験例2と同様に、高尿酸血症モデル動物を用いて大豆ペプチド熱処理物の血清尿酸値の低下作用を検討した。具体的には、使用動物は、試験例2と同様にして準備し、以下の5群にて検討を行った。1) 正常群(Normal群、オキソン酸負荷なし)、2) P0投与群(P0群、オキソン酸負荷あり)、3) P0+アロプリノール1mg/kg投与群(P0+AL群)、4) P0+大豆ペプチド熱処理物2g/kg投与群、5) P0+8種のTyr含有環状ジペプチド混合物11mg/kg投与群(各群n=6~7)。前記各群に対して、試験例2と同様にして、投与及び採血を行って血清中の尿酸値を測定した。結果を図4に示す。なお、環状ジペプチド8種混合物は、Cyclo(Ser-Tyr)、Cyclo(Tyr-Gly)、Cyclo(Tyr-Tyr)、Cyclo(Phe-Tyr)、Cyclo(Phe-Gly)、Cyclo(Phe-Tyr)、Cyclo(Phe-Gly)、Cyclo(Phe-Tyr)である。

yr)、Cyclo(Leu-Tyr)、Cyclo(Val-Tyr)、Cyclo(Ile-Tyr)、及びCyclo(Asn-Tyr)の合成品を用いて大豆ペプチド熱処理物に含有される量となるよう混合して調製したものをを用いた。

[0142] なお、大豆ペプチドの熱処理物は、大豆ペプチド(ハイニユート AM、不二製油社製)を蒸留水に200mg/mLの濃度で溶解し、132℃で3時間加熱後に凍結乾燥して得られたものをを用いた。大豆ペプチド熱処理物の環状ジペプチド含有量をLC-MS/MSに供して下記の条件に従って測定した。ただし、Cyclo(Tyr-Cys)は標準品が水溶液中で不安定なため測定することが出来なかった。結果を表4に示す。

[LC-MS/MS分析条件]

LC装置 SHIMADZU UFLC XR

カラム Agilent technologies Zorbax SB-AQ 1.8 μ m 2.1 $\times$ 150mm

カラム温度 40℃

移動相 A:0.1% ギ酸、B:メタノール のグラジエント分析

流速 0.2mL/min

注入量 2 μ L

検出器 AB Sciex 4000 Q TRAP-Turbo Spray(ESI)-Scheduled MRM(multiple reaction monitoring)

[0143]

[表4]

表 4

環状ジペプチド	含有量($\times 10^3$ ppm)
Cyclo(Trp-Tyr)	0.10
Cyclo(Ser-Tyr)	1.06
Cyclo(Pro-Tyr)	0.53
Cyclo(Tyr-Gly)	0.47
Cyclo(Tyr-Tyr)	0.18
Cyclo(Phe-Tyr)	0.74
Cyclo(Leu-Tyr)	0.92
Cyclo(Lys-Tyr)	1.25
Cyclo(His-Tyr)	0.32
Cyclo(Ala-Tyr)	0.52
Cyclo(Glu-Tyr)	0.22
Cyclo(Val-Tyr)	0.23
Cyclo(Ile-Tyr)	1.02
Cyclo(Thr-Tyr)	0.73
Cyclo(Asp-Tyr)	0.23
Cyclo(Asn-Tyr)	0.73
Cyclo(Gln-Tyr)	0.39
Cyclo(Arg-Tyr)	1.34
Cyclo(Met-Tyr)	0.17
Cyclo(Tyr-Cys)	測定不可

[0144] 表4及び図4より、大豆ペプチド熱処理物は本発明の環状ジペプチドを含有するものであり、血中尿酸値低下作用に優れるものであることが分かる。

[0145] 試験例4（高尿酸血症マウスに対する大豆ペプチド熱処理物の有効量の検討）

試験例3と同様に、高尿酸血症モデル動物を用いて大豆ペプチド熱処理物の用量による血清尿酸値の低下作用を検討した。具体的には、使用動物は、

試験例 2 と同様にして準備し、以下の 6 群にて検討を行った。1) 正常群(Normal群、オキソン酸負荷なし)、2) P0投与群(P0群、オキソン酸負荷あり)、3) P0+アロプリノール1mg/kg投与群(P0+AL群)、4) P0+大豆ペプチド熱処理物200mg/kg投与群、5) P0+大豆ペプチド熱処理物400mg/kg投与群、6) P0+大豆ペプチド熱処理物800mg/kg投与群(各群 n =5~6)。前記各群に対して、試験例 2 と同様にして、投与及び採血を行って血清中の尿酸値を測定した。結果を図 5 に示す。

[0146] 図 5 より、大豆ペプチド熱処理物は800mg/kgで投与することにより、高尿酸血症モデルマウスの尿酸値に対して有意差が認められ、有効であることが分かる。

[0147] 本発明の環状ジペプチドは、食品由来の材料からでも調製可能なものであり、気楽に服用できる安心感の持てる物質である点で、副作用の心配のあるアロプリノールとは異なる利点がある。本発明の環状ジペプチドは、使用量によって作用の程度は異なるが、量によってはアロプリノールと同等もしくは、緩和な尿酸値低下作用が認められる。尿酸値の低下は、長期にわたって、食事療法と共に対処する必要があるため、日常的に服用する観点から、緩和な作用の方がむしろ好ましいともいえる。

[0148] 試験例 5 (水に対する溶解性の検討)

表 5 に示す環状ジペプチドについて、水に対する溶解性を測定した。

[0149] 具体的には、常温(25℃)の蒸留水(大塚製薬社製)に対して、各化合物を最終濃度が5mMとなるように添加し、30分超音波下で攪拌して溶解させた。その結果、目視により完全に溶解した化合物については溶解度「5mM」と表記した。次に、5mM濃度では溶解しなかった化合物については、最終濃度が1mMとなるように蒸留水を添加し、30分超音波下で攪拌して溶解させた。その結果、溶解した化合物については溶解度「1mM」と表記した。さらに、1mM濃度では溶解しなかった化合物については、最終濃度が0.1mMとなるように蒸留水を添加後、30分超音波下で攪拌し、溶解性を確認したが溶解した化合物はなく、最終濃度が0.01mMとなるように蒸留水を更に添加後、30分超音波下

で攪拌しても溶解する化合物はなかった。かかる化合物については、溶解度「不溶」と表記した。結果を表5に示す。

[0150] [表5]

表5

環状ジペプチド	水への溶解度
Cyclo(Trp-Tyr)	不溶
Cyclo(Ser-Tyr)	不溶
Cyclo(Pro-Tyr)	1mM
Cyclo(Tyr-Gly)	1mM
Cyclo(Tyr-Tyr)	不溶
Cyclo(Phe-Tyr)	不溶
Cyclo(Leu-Tyr)	不溶
Cyclo(Lys-Tyr)	5mM
Cyclo(His-Tyr)	1mM
Cyclo(Ala-Tyr)	不溶
Cyclo(Glu-Tyr)	5mM
Cyclo(Val-Tyr)	不溶
Cyclo(Ile-Tyr)	1mM
Cyclo(Thr-Tyr)	1mM
Cyclo(Asp-Tyr)	5mM
Cyclo(Asn-Tyr)	1mM
Cyclo(Gln-Tyr)	1mM
Cyclo(Arg-Tyr)	5mM
Cyclo(Met-Tyr)	5mM

[0151] 表5より、Cyclo(Pro-Tyr)、Cyclo(Tyr-Gly)、Cyclo(Lys-Tyr)、Cyclo(His-Tyr)、Cyclo(Glu-Tyr)、Cyclo(Ile-Tyr)、Cyclo(Thr-Tyr)、Cyclo(Asp-Tyr)、Cyclo(Asn-Tyr)、Cyclo(Gln-Tyr)、Cyclo(Arg-Tyr)、Cyclo(Met-Tyr)は、水への溶解性が高く、なかでも、Cyclo(Lys-Tyr)、Cyclo(Glu-Tyr)、Cyclo(Asp-Tyr)、Cyclo(Arg-Tyr)、Cyclo(Met-Tyr)は、水への溶解度が5mM以上であ

り、組成物の調製に好適に用いることができることが示唆される。

[0152] 以下、本発明の環状ジペプチド又はそれらの塩を配合した組成物の具体的な処方方を例示する。これらの組成物は公知の方法に従って調製することができる。

[0153] (製造例) 炭酸飲料の製造

神戸天然物化学社で合成した環状ジペプチドを用い、下記表6に示す配合割合の原料をそれぞれ水に溶解した後、リン酸を用いてpHを3.8に調整し、酸化防止剤、香料、酸味料、甘味料、カラメル色素を各々適量加えて約24時間貯蔵する。その間、炭酸ガスを適量添加し、その後、濾過・瓶詰め・殺菌（65℃以上で10分間加熱）の工程を経て、炭酸飲料を得る。

[0154] [表6]

表6

	製造 例(1)	製造 例(2)	製造 例(3)	製造 例(4)	製造 例(5)	製造 例(6)	製造 例(7)
原材料名・製品名	添加量（重量%）						
シクロチロシルチロシン	1.5×10^{-7} (1.5×10^{-4} mg/100mL)						
シクロフェニルアラニル チロシン	4×10^{-7} (4×10^{-4} mg/100mL)						
シクロロイシルチロシン	5×10^{-7} (5×10^{-4} mg/100mL)						
ソヤファイブ-S-LA200 (不二製油社製)	0.8	-	-	0.4	0.4	0.4	0.2
パインアップ (松谷化学工業社製)	0	0.8	-	0.4	0.4	-	0.2
SM900 (三栄源エフ・エフ・アイ 社製)	0	-	0.8	-	-	0.4	0.2
ハイニュートAM (不二製油社製)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4

[0155] (製造例) チョコレートの製造例

下記表7の配合割合の原料を用い、チョコレートを製造する。表7の原料をホバートミキサーに投入し、中速で3分間混合し、さらに、ロール掛け、コンチングを経て、チョコレート生地を得る。このチョコレート生地をテンパリング処理した後、型に流し込み、冷却し、本発明のチョコレートを得る。

[0156]

[表7]

表 7

	製造例 (8)	製造例 (9)	製造例 (10)	製造例 (11)	製造例 (12)
原材料	配合 (重量%)				
シクロチロシルチロシン	0.10	-	-	0.05	0.05
シクロフェニルアラニル チロシン	-	0.10	-	0.05	-
シクロロイシルチロシン	-	-	0.10	-	0.05
カカオマス	18.7				
カカオバター	26.5				
砂糖	34.7				
全脂粉乳	19.5				
レシチン	0.5				

[0157] (製造例) ビールテイスト炭酸飲料の製造例

神戸天然物化学社で合成した環状ジペプチドを用い、下記表 8 に示す配合割合の原料をそれぞれ水に溶解した後、乳酸を用いて pH を 3.7 に調整し、酸化防止剤、香料、酸味料、甘味料、苦味料、カラメル色素を各々適量加えて約 24 時間貯蔵する。その間、炭酸ガスを適量添加し、その後、濾過・瓶詰め・殺菌 (65℃ 以上で 10 分間加熱) の工程を経て、ビールテイスト炭酸飲料を得る。

。

[0158]

[表8]

表 8

	製造 例(13)	製造 例(14)	製造 例(15)	製造 例(16)	製造 例(17)	製造 例(18)	製造 例(19)
原材料名・製品名	添加量（重量%）						
シクロリシルチロシン	7×10^{-7} (7×10^{-4} mg/100mL)						
シクロイソロイシルチロシン	5.5×10^{-7} (5.5×10^{-4} mg/100mL)						
シクロトレオニルチロシン	4×10^{-7} (4×10^{-4} mg/100mL)						
シクロアスパルチルチロシン	1.5×10^{-7} (1.5×10^{-4} mg/100mL)						
シクロアスパラギニルチロシン	4×10^{-7} (4×10^{-4} mg/100mL)						
シクログルタミニルチロシン	2×10^{-7} (2×10^{-4} mg/100mL)						
シクロアルギニルチロシン	3.5×10^{-7} (3.5×10^{-4} mg/100mL)						
シクロメチオニルチロシン	1.3×10^{-7} (1.3×10^{-4} mg/100mL)						
ソヤファイブ-S-LA200 (不二製油社製)	0.8	-	-	0.4	0.4	0.4	0.2
パインアップ (松谷化学工業社製)	0	0.8	-	0.4	0.4	-	0.2
SM900 (三栄源エフ・エフ・アイ社製)	0	-	0.8	-	-	0.2	0.2
ハイニュート AM (不二製油社製)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4

産業上の利用可能性

[0159] 本発明の環状ジペプチド含有組成物は、優れた尿酸値低下作用を有するの
であり、例えば、高尿酸血症や痛風等の予防又は治療に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記(1)～(8)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、環状ジペプチド含有組成物。

(1) シクロリシルチロシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm

(2) シクロイソロイシルチロシン又はその塩の含有量： $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm

(3) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

(4) シクロアスパルチルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm

(5) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

(6) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(7) シクロアルギニルチロシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm

(8) シクロメチオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ ppm

[請求項2] 更に、下記(9)～(19)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、請求項1記載の組成物。

(9) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量： $0.08 \times 10 \sim 0.12 \times 10^5$ ppm

(10) シクロセリルチロシン又はその塩の含有量： $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm

(11) シクロプロリルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.$

$70 \times 10^5 \text{ppm}$

(12) シクロチロシルグリシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.$

$60 \times 10^5 \text{ppm}$

(13) シクロチロシルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.$

$30 \times 10^5 \text{ppm}$

(14) シクロフェニルアラニルチロシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ppm}$

(15) シクロロイシルチロシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5 \text{ppm}$

(16) シクロヒスチジルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.40 \times 10^5 \text{ppm}$

(17) シクロアラニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(18) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(19) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

[請求項3] チロシン含有環状ジペプチド又はその塩の総量が $8.0 \times 10 \sim 1.0 \times 10^6 \text{ppm}$ である、請求項1又は2記載の組成物。

[請求項4] 下記(1)～(8)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、環状ジペプチド含有組成物。

(1) シクロリシルチロシン又はその塩の含有量： $5.0 \times 10^{-4} \sim 9.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$

(2) シクロイソロイシルチロシン又はその塩の含有量： $4.0 \times 10^{-4} \sim 7.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$

(3) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10 \text{mg}/100 \text{mL}$

(4) シクロアスパルチルチロシン又はその塩の含有量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(5) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩の含有量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(6) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 3.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(7) シクロアルギニルチロシン又はその塩の含有量： $6.0 \times 10^{-4} \sim 1.0 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(8) シクロメチオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.7 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

[請求項5] 更に、下記(9)～(19)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、請求項4記載の組成物。

(9) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量： $0.4 \times 10^{-4} \sim 0.7 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(10) シクロセリルチロシン又はその塩の含有量： $4.0 \times 10^{-4} \sim 8.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(11) シクロプロリルチロシン又はその塩の含有量： $2.0 \times 10^{-4} \sim 4.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(12) シクロチロシルグリシン又はその塩の含有量： $2.0 \times 10^{-4} \sim 4.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(13) シクロチロシルチロシン又はその塩の含有量： $0.8 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(14) シクロフェニルアラニルチロシン又はその塩の含有量： $3.0 \times 10^{-4} \sim 5.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(15) シクロロイシルチロシン又はその塩の含有量： $4.0 \times 10^{-4} \sim 7.0 \times 10 \text{mg}/100\text{mL}$

(16) シクロヒスチジルチロシン又はその塩の含有量： $1.0 \times 10^{-4} \sim$

$3.0 \times 10 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$

(17) シクロアラニルチロシン又はその塩の含有量： $2.0 \times 10^{-4} \sim 4.0 \times 10 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$

(18) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$

(19) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $1.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$

[請求項6] チロシン含有環状ジペプチド又はその塩の総量が $5.0 \times 10^{-3} \sim 8.0 \times 10^2 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$ である、請求項4又は5記載の組成物。

[請求項7] 下記(1)～(8)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、環状ジペプチド含有組成物。

(1) シクロリシルチロシン又はその塩の含有量：0.01～15重量%

(2) シクロイソロイシルチロシン又はその塩の含有量：0.008～13重量%

(3) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量：0.005～9重量%

(4) シクロアスパルチルチロシン又はその塩の含有量：0.001～3重量%

(5) シクロアスパラギニルチロシン又はその塩の含有量：0.005～9重量%

(6) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量：0.003～5重量%

(7) シクロアルギニルチロシン又はその塩の含有量：0.01～16重量%

(8) シクロメチオニルチロシン又はその塩の含有量：0.001～2重量%

[請求項8] 更に、下記(9)～(19)の1つ又は2つ以上のチロシン含有環

状ジペプチドあるいはその塩を、各々の量範囲を満足する量で含有してなる、請求項7記載の組成物。

(9) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量：0.0008～1.2重量%

(10) シクロセリルチロシン又はその塩の含有量：0.008～13重量%

(11) シクロプロリルチロシン又はその塩の含有量：0.004～7重量%

(12) シクロチロシルグリシン又はその塩の含有量：0.003～6重量%

(13) シクロチロシルチロシン又はその塩の含有量：0.001～3重量%

(14) シクロフェニルアラニルチロシン又はその塩の含有量：0.005～9重量%

(15) シクロロイシルチロシン又はその塩の含有量：0.007～11重量%

(16) シクロヒスチジルチロシン又はその塩の含有量：0.002～4重量%

(17) シクロアラニルチロシン又はその塩の含有量：0.004～7重量%

(18) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量：0.001～3重量%

(19) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量：0.001～3重量%

[請求項9] チロシン含有環状ジペプチド又はその塩の総量が0.008～100重量%である、請求項7又は8記載の組成物。

[請求項10] チロシン含有環状ジペプチドを含有する組成物が大豆ペプチドを含有する溶液を熱処理して得られた処理物である、請求項1～9いずれか記載の組成物。