

明 細 書

発明の名称： 環状ジペプチド高含有組成物

技術分野

[0001] 本発明は、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド高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には、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が報告されている。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がされている。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。また、環状ジペプチドの糖代謝への影響としては、酵母懸濁液をプロテアーゼ処理して得られる環状ジペ

プチドの一種シクロヒスチジルプロリンCyclo(His-Pro) によって耐糖性が増加し、Cyclo(His-Pro) が抗酸化活性を有することが報告されている（非特許文献4）。

- [0005] ダイエットホルモンとして知られるグルカゴン様ペプチド（GLP-1）は、30個または31個のアミノ酸からなるインクレチンであり、食事由来の脂肪、炭水化物摂取、およびたんぱく質に応答して腸内分泌L細胞から放出されるものである。このペプチドホルモンの放出は2型糖尿病の個体において低下することが見出され、2型糖尿病においてはGLP-1の放出を促進することは、糖尿病その他の関連疾患の治療のために有効であると考えられている（非特許文献5）。また、GLP-1は、正常な状態において、炭水化物摂取（グルコース摂取）に応答してインスリンの分泌を増加させ、脳の特定領域に働きかけ食欲を抑制する働きがあることも知られている（非特許文献6）。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特表2012-517998号公報

非特許文献

- [0007] 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)
非特許文献4：J of Food Science、vol76(2) 2011
非特許文献5：Nauckら、1993 J Clin Invest. 1993 Jan;91(1):301-7
非特許文献6：Zanderら、2002 Lancet, 359, 824 -830 (2002)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 環状ジペプチドについては、生理活性を有するとの報告もあるが、依然として未解明の機能も多いと考えられる。

[0009] 本発明の課題は、好ましい生理作用を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

[0010] 本発明者らは、環状ジペプチドの作用について鋭意検討した結果、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量がある特定量以上の高含量の組成物には、優れた糖代謝を改善する作用があることを見出した。さらに、糖代謝改善作用は特定の環状ジペプチドを一定の含量含ませることにより発揮されることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、以下を提供する：

1) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が 0.2×10^6 ~ 1.0×10^6 ppmである組成物。

2) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩が、下記(1) ~ (71)の1つ又は2つ以上の環状ジペプチドまたは塩であり、かつ各々の量範囲を満足する量で含有してなる、1)記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： 0.40×10^5 ~ 0.70×10^5 ppm

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： 0.30×10^5 ~ 0.50×10^5 ppm

(3) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量： 0.20×10^5 ~ 0.40×10^5 ppm

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： 0.40×10^5 ~ 0.70×10^5 ppm

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： 0.40×10^5 ~ 0.70×10^5 ppm

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： 0.20×10^5 ~ 0.50×10^5 ppm

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： 0.40×10^5 ~ 0.70×10^5 ppm

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^5 ~ 0.70×10^5 ppm

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(1 0) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量 : $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

(1 1) シクログルタミニルロイシン又はその塩の含有量 : $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm

(1 2) シクロイソロイシルトレオニン又はその塩の含有量 : $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(1 3) シクロトレオニルトレオニン又はその塩の含有量 : $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(1 4) シクロメチオニルトレオニン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(1 5) シクロアラニルシステイン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(1 6) シクログリシルシステイン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(1 7) シクロアスパルチルセリン又はその塩の含有量 : $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm

(1 8) シクロアルギニルアスパラギン酸又はその塩の含有量 : $0.90 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm

(1 9) シクログリシルトリプトファン又はその塩の含有量 : $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm

(2 0) シクロヒスチジルフェニルアラニン又はその塩の含有量 : $0.20 \times 10 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm

(2 1) シクロアスパルチルロイシン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5$ ppm

(2 2) シクロイソロイシルヒスチジン又はその塩の含有量 : $0.70 \times 10 \sim 1.20 \times 10^5$ ppm

- (23) シクロセリルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm
- (24) シクロイソロイシルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm
- (25) シクロセリルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm
- (26) シクロフェニルアラニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.07 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ ppm
- (27) シクロアラニルロイシン又はその塩の含有量： $1.40 \times 10 \sim 2.30 \times 10^5$ ppm
- (28) シクログルタミニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm
- (29) シクロアルギニルバリン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10 \sim 1.00 \times 10^5$ ppm
- (30) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm
- (31) シクロロイシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm
- (32) シクロトリプトファニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.04 \times 10 \sim 0.07 \times 10^5$ ppm
- (33) シクロレーアラニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm
- (34) シクロメチオニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm
- (35) シクロリシルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm
- (36) シクロフェニルアラニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5$ ppm
- (37) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0$

. $20 \times 10^5 \text{ ppm}$

(38) シクロアスパラギニルバリン又はその塩の含有量 : $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5 \text{ ppm}$

(39) シクログルタミニルイソロイシン又はその塩の含有量 : $0.50 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5 \text{ ppm}$

(40) シクロアラニルセリン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5 \text{ ppm}$

(41) シクロメチオニルヒスチジン又はその塩の含有量 : $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ ppm}$

(42) シクロメチオニルプロリン又はその塩の含有量 : $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ ppm}$

(43) シクロアルギニルロイシン又はその塩の含有量 : $1.50 \times 10 \sim 2.30 \times 10^5 \text{ ppm}$

(44) シクロメチオニルグルタミン酸又はその塩の含有量 : $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ ppm}$

(45) シクロメチオニルアラニン又はその塩の含有量 : $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5 \text{ ppm}$

(46) シクロイソロイシルグルタミン酸又はその塩の含有量 : $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ ppm}$

(47) シクロイソロイシルセリン又はその塩の含有量 : $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ ppm}$

(48) シクロバリルセリン又はその塩の含有量 : $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ ppm}$

(49) シクロメチオニルグリシン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ ppm}$

(50) シクロバリルトレオニン又はその塩の含有量 : $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5 \text{ ppm}$

(51) シクロバリルアルパラギン酸又はその塩の含有量 : $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ ppm}$

(52) シクログリシルプロリン又はその塩の含有量 : $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5 \text{ ppm}$

pm

(53) シクロロイシルプロリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ p

pm

(54) シクログルタミニルグリシン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10 \sim 0.09$
 $\times 10^5$ ppm

(55) シクロトリプトファニルリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.4$
 0×10^5 ppm

(56) シクログルタミニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： 0.30×1
 $0 \sim 0.60 \times 10^5$ ppm

(57) シクロリシルグリシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm

(58) シクロセリルリシン又はその塩の含有量： $1.60 \times 10 \sim 2.60 \times 10^5$ ppm

(59) シクロバリルリシン又はその塩の含有量： $0.90 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm

(60) シクロアスパラギニルリシン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10 \sim 1.10$
 $\times 10^5$ ppm

(61) シクロヒスチジルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70$
 $\times 10^5$ ppm

(62) シクロトレオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70$
 $\times 10^5$ ppm

(63) シクロアスパルチルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.7$
 0×10^5 ppm

(64) シクロアスパラギニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0$
 $.30 \times 10^5$ ppm

(65) シクロアルギニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ p
pm

(66) シクロアスパラギニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0$
 $.70 \times 10^5$ ppm

(67) シクログルタミニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.2$
 0×10^5 ppm

(68) シクロトリプトファニルアルギニン又はその塩の含有量： 0.10×10^5
 $\sim 0.30 \times 10^5$ ppm

(69) シクロアスパラギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(70) シクロアスパラギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^5 \sim 0.09 \times 10^5$ ppm

(71) シクロアルギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm。

3) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩として下記(1)～(10)の1つ又は2つ以上が下記の量範囲で含まれる、1)または2)記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^5 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^5 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm。

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^5 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^5 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

0⁵ppm

4) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.2 \times 10^{-2} \sim 1.0 \times 10^3 \text{mg}/100\text{mL}$ である組成物。

5) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩が、下記(1)～(71)の1つ又は2つ以上の環状ジペプチドまたは塩であり、かつ各々の量範囲を満足する量で含有してなる、4)記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(3) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.40 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(11) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量： $0.80 \times 10^{-2} \sim 1.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(12) シクロイソロイシルトレオニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(13) シクロトレオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(14) シクロメチオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(15) シクロアラニルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(16) シクログリシルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(17) シクロアスパルチルセリン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-2} \sim 1.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(18) シクロアルギニルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.90 \times 10^{-2} \sim 1.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(19) シクログリシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(20) シクロヒスチジルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.40 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(21) シクロアスパルチルロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.80 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(22) シクロイソロイシルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-2} \sim 1.20 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(23) シクロセリルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-2} \sim 1.10 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(24) シクロイソロイシルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.70 \sim 1.10 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(25) シクロセリルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(26) シクロフェニルアラニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.07 \times 10^{-2} \sim 0.20 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(27) シクロアラニルロイシン又はその塩の含有量： $1.40 \times 10^{-2} \sim 2.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(28) シクログルタミニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(29) シクロアルギニルバリン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^{-2} \sim 1.00 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(30) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-2} \sim 1.10 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(31) シクロロイシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(32) シクロトリプトファニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.04 \times 10^{-2} \sim 0.07 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(33) シクロレーアラニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(34) シクロメチオニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(35) シクロリシルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-2} \sim 1.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(36) シクロフェニルアラニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(37) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.20 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(38) シクロアスパラギニルバリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(39) シクログルタミニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.80 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(40) シクロアラニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.80 \times 10^2 \text{mg}$
/100mL

(41) シクロメチオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30$
 $\times 10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(42) シクロメチオニルプロリン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times$
 $10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(43) シクロアルギニルロイシン又はその塩の含有量： $1.50 \times 10^{-2} \sim 2.30 \times$
 $10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(44) シクロメチオニルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.$
 $30 \times 10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(45) シクロメチオニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times$
 $10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(46) シクロイソロイシルグルタミン酸又はその塩の含有： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.$
 $90 \times 10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(47) シクロイソロイシルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times$
 $10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(48) シクロバリルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/1$
 00mL

(49) シクロメチオニルグリシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times$
 $10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(50) シクロバリルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.60 \times 10^2$
 $\text{mg}/100 \text{mL}$

(51) シクロバリルアルパラギン酸又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90$
 $\times 10^2 \text{mg}/100 \text{mL}$

(52) シクログリシルプロリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2$
 $\text{mg}/100 \text{mL}$

(53) シクロロイシルプロリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2$
 $\text{mg}/100 \text{mL}$

(54) シクログルタミニルグリシン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^{-2} \sim 0.09 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(55) シクロトリプトファニルリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.40 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(56) シクログルタミニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(57) シクロリシルグリシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-2} \sim 1.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(58) シクロセリルリシン又はその塩の含有量： $1.60 \times 10^{-2} \sim 2.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(59) シクロバリルリシン又はその塩の含有量： $0.90 \times 10^{-2} \sim 1.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(60) シクロアスパラギニルリシン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^{-2} \sim 1.10 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(61) シクロヒスチジルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(62) シクロトレオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(63) シクロアスパルチルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(64) シクロアスパラギニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(65) シクロアルギニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(66) シクロアスパラギニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(67) シクログルタミニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.20 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(68) シクロトリプトファニルアルギニン又はその塩の含有量： 0.10×10^{-2} ～ $0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(69) シクロアスパラギニルアルギニン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ $0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(70) シクロアスパラギニルプロリン又はその塩の含有量： 0.05×10^{-2} ～ $0.09 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(71) シクロアルギニルアルギニン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ $0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$ 。

6) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩として下記(1)～(10)の1つ又は2つ以上が下記の量範囲で含まれる、4)または5)記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ $0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： 0.30×10^{-2} ～ $0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-2} ～ $0.40 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ $0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ $0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-2} ～ $0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ $0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ $0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2} ～ 0.70×10^2

mg/100mL

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2$ mg/100mL

。

7) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.20 \times 10^{-3} \sim 100$ 重量%である組成物。

8) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩が、下記(1)～(71)の1つ又は2つ以上の環状ジペプチドまたは塩であり、かつ各々の量範囲を満足する量で含有してなる、7)記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(3) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.40 \times 10$ 重量%

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times$

10重量%

(11) シクログルタミニルロイシン又はその塩の含有量： $0.80 \times 10^{-3} \sim 1.30 \times 10$ 重量%

(12) シクロイソロイシルトレオニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(13) シクロトレオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(14) シクロメチオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(15) シクロアラニルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(16) シクログリシルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(17) シクロアスパルチルセリン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-3} \sim 1.60 \times 10$ 重量%

(18) シクロアルギニルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.90 \times 10^{-3} \sim 1.50 \times 10$ 重量%

(19) シクログリシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(20) シクロヒスチジルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.40 \times 10$ 重量%

(21) シクロアスパルチルロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.80 \times 10$ 重量%

(22) シクロイソロイシルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-3} \sim 1.20 \times 10$ 重量%

(23) シクロセリルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-3} \sim 1.10 \times 10$ 重量%

(24) シクロイソロイシルアスパラギン酸又はその塩の含有量： 0.70×10^{-3}

～ 1.10×10 重量%

(25) シクロセリルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(26) シクロフェニルアラニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.07 \times 10^{-3} \sim 0.20 \times 10$ 重量%

(27) シクロアラニルロイシン又はその塩の含有量： $1.40 \times 10^{-3} \sim 2.30 \times 10$ 重量%

(28) シクログルタミルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(29) シクロアルギニルバリン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^{-3} \sim 1.00 \times 10$ 重量%

(30) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-3} \sim 1.10 \times 10$ 重量%

(31) シクロロイシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(32) シクロトリプトファニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.04 \times 10^{-3} \sim 0.07 \times 10$ 重量%

(33) シクロL-アラニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(34) シクロメチオニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(35) シクロリシルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-3} \sim 1.60 \times 10$ 重量%

(36) シクロフェニルアラニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.60 \times 10$ 重量%

(37) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.20 \times 10$ 重量%

(38) シクロアスパラギニルバリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50$

×10重量%

(39) シクログルタミニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.80 \times 10$ 重量%

(40) シクロアラニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.80 \times 10$ 重量%

(41) シクロメチオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(42) シクロメチオニルプロリン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(43) シクロアルギニルロイシン又はその塩の含有量： $1.50 \times 10^{-3} \sim 2.30 \times 10$ 重量%

(44) シクロメチオニルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(45) シクロメチオニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(46) シクロイソロイシルグルタミン酸又はその塩の含有： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(47) シクロイソロイシルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(48) シクロバリルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(49) シクロメチオニルグリシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(50) シクロバリルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.60 \times 10$ 重量%

(51) シクロバリルアルパラギン酸又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(52) シクログリシルプロリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$

重量%

(53) シクロロイシルプロリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$

重量%

(54) シクログルタミニルグリシン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^{-3} \sim 0.09$
 $\times 10$ 重量%

(55) シクロトリプトファニルリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.$
 40×10 重量%

(56) シクログルタミニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： 0.30×1
 $0^{-3} \sim 0.60 \times 10$ 重量%

(57) シクロリシルグリシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-3} \sim 1.60 \times 10$ 重
量%

(58) シクロセリルリシン又はその塩の含有量： $1.60 \times 10^{-3} \sim 2.60 \times 10$ 重量
%

(59) シクロバリルリシン又はその塩の含有量： $0.90 \times 10^{-3} \sim 1.50 \times 10$ 重量
%

(60) シクロアスパラギニルリシン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^{-3} \sim 1.10$
 $\times 10$ 重量%

(61) シクロヒスチジルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70$
 $\times 10$ 重量%

(62) シクロトレオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70$
 $\times 10$ 重量%

(63) シクロアスパルチルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.$
 70×10 重量%

(64) シクロアスパラギニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim$
 0.30×10 重量%

(65) シクロアルギニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$
重量%

(66) シクロアスパラギニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim$

0.70×10重量%

(67) シクログルタミニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.20 \times 10$ 重量%

(68) シクロトリプトファニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(69) シクロアスパラギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(70) シクロアスパラギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^{-3} \sim 0.09 \times 10$ 重量%

(71) シクロアルギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%。

9) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩として下記(1)～(10)の1つ又は2つ以上が下記の量範囲で含まれる、7)または8)記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.40 \times 10$ 重量%。

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

10) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドが大豆から得られたものである、1)～9) いずれかに記載の組成物。

11) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドが茶から得られたものである、1)～9) のいずれかに記載の組成物。

発明の効果

[0011] 本発明のアミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド高含有組成物は、安全で長期間にわたって摂取することができ、優れた生理作用、例えば糖代謝改善作用を有する。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、大豆ペプチド熱処理物投与後の血漿中活性型GLP-1量を示す。

[図2]図2は、大豆ペプチド熱処理物、および大豆ペプチド投与後における糖負荷試験の結果を示す。

[図3]図3は、茶ペプチド熱処理物投与後における糖負荷試験の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の一態様は、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.2 \times 10 \sim 1.0 \times 10^6$ ppmである組成物である。また、本発明の一態様は、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.2 \times 10^{-2} \sim 1.0 \times 10^3$ mg/100mである組成物である。さらに本発明の一態様は、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.20 \times 10^{-3} \sim 100$ 重量%である組成物である。

[0014] より好ましくは、本発明の一態様は、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $2 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^5$ ppmである組成物である。また

、本発明の一態様は、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.2 \times 10^{-1} \sim 1.0 \times 10^2 \text{mg}/100\text{ml}$ 、さらに好ましくは、 $0.2 \times 10 \sim 1.0 \times 10^3 \text{mg}/100\text{ml}$ である組成物である。さらに本発明の一態様は、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.20 \times 10^{-2} \sim 10$ 重量%である組成物である。

[0015] ここで、前記アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量とは、シクロトレオニルチロシン [Cyclo(Thr-Tyr)]、シクロバリルチロシン [Cyclo(Val-Tyr)]、シクログルタミルチロシン [Cyclo(Gln-Tyr)]、シクロアスパラギニルイソロイシン [Cyclo(Asn-Ile)]、シクロアルギニルプロリン [Cyclo(Arg-Pro)]、シクロアスパラギニルグリシン [Cyclo(Asn-Gly)]、シクロメチオニルバリン [Cyclo(Met-Val)]、シクログルタミルシステイン [Cyclo(Glu-Cys)]、シクロセリルグルタミン酸 [Cyclo(Ser-Glu)]、シクロイソロイシルリシン [Cyclo(Ile-Lys)]、シクログルタミルロイシン [Cyclo(Gln-Leu)]、シクロイソロイシルトレオニン [Cyclo(Ile-Thr)]、シクロトレオニルトレオニン [Cyclo(Thr-Thr)]、シクロメチオニルトレオニン [Cyclo(Met-Thr)]、シクロアラニルシステイン [Cyclo(Ala-Cys)]、シクログリシルシステイン [Cyclo(Gly-Cys)]、シクロアスパルチルセリン [Cyclo(Asp-Ser)]、シクロアルギニルアスパラギン酸 [Cyclo(Arg-Asp)]、シクログリシルトリプトファン [Cyclo(Gly-Trp)]、シクロヒスチジルフェニルアラニン [Cyclo(His-Phe)]、シクロアスパルチルロイシン [Cyclo(Asp-Leu)]、シクロイソロイシルヒスチジン [Cyclo(Ile-His)]、シクロセリルロイシン [Cyclo(Ser-Leu)]、シクロイソロイシルアスパラギン酸 [Cyclo(Ile-Asp)]、シクロセリルシステイン [Cyclo(Ser-Cys)]、シクロフェニルアラニルトリプトファン [Cyclo(Phe-Trp)]、シクロアラニルロイシン [Cyclo(Ala-Leu)]、シクログルタミルヒスチジン [Cyclo(Gln-His)]、シクロアルギニルバリン [Cyclo(Arg-Val)]、シクログルタミルロイシン [Cyclo(Glu-Leu)]、シクロロイシルトリプトファン [Cyclo(Leu-Trp)]、シクロトリプトファニルトリプトファン [Cyclo(Trp-Trp)]、シクロL-アラニルプ

ロリン [Cyclo(L-Ala-Pro)]、シクロメチオニルアルギニン [Cyclo(Met-Arg)]、シクロリシルフェニルアラニン [Cyclo(Lys-Phe)]、シクロフェニルアラニルフェニルアラニン [Cyclo(Phe-Phe)]、シクロトリプトファニルチロシン [Cyclo(Trp-Tyr)]、シクロアスパラギニルバリン [Cyclo(Asn-Val)]、シクログルタミニルイソロイシン [Cyclo(Gln-Ile)]、シクロアラニルセリン [Cyclo(Ala-Ser)]、シクロメチオニルヒスチジン [Cyclo(Met-His)]、シクロメチオニルプロリン [Cyclo(Met-Pro)]、シクロアルギニルロイシン [Cyclo(Arg-Leu)]、シクロメチオニルグルタミン酸 [Cyclo(Met-Glu)]、シクロメチオニルアラニン [Cyclo(Met-Ala)]、シクロイソロイシルグルタミン酸 [Cyclo(Ile-Glu)]、シクロイソロイシルセリン [Cyclo(Ile-Ser)]、シクロバリルセリン [Cyclo(Val-Ser)]、シクロメチオニルグリシン [Cyclo(Met-Gly)]、シクロバリルトレオニン [Cyclo(Val-Thr)]、シクロバリルアルパラギン酸 [Cyclo(Val-Asp)]、シクログリシルプロリン [Cyclo(Gly-Pro)]、シクロロイシルプロリン [Cyclo(Leu-Pro)]、シクログルタミニルグリシン [Cyclo(Gln-Gly)]、シクロトリプトファニルリシン [Cyclo(Trp-Lys)]、シクログルタミニルフェニルアラニン [Cyclo(Gln-Phe)]、シクロリシルグリシン [Cyclo(Lys-Gly)]、シクロセリルリシン [Cyclo(Ser-Lys)]、シクロバリルリシン [Cyclo(Val-Lys)]、シクロアスパラギニルリシン [Cyclo(Asn-Lys)]、シクロヒスチジルヒスチジン [Cyclo(His-His)]、シクロトレオニルヒスチジン [Cyclo(Thr-His)]、シクロアスパルチルヒスチジン [Cyclo(Asp-His)]、シクロアスパラギニルヒスチジン [Cyclo(Asn-His)]、シクロアルギニルセリン [Cyclo(Arg-Ser)]、シクロアスパラギニルメチオニン [Cyclo(Asn-Met)]、シクログルタミニルメチオニン [Cyclo(Gln-Met)]、シクロトリプトファニルアルギニン [Cyclo(Trp-Arg)]、シクロアスパラギニルアルギニン [Cyclo(Asn-Arg)]、シクロアスパラギニルプロリン [Cyclo(Asn-Pro)]、及びシクロアルギニルアルギニン [Cyclo(Arg-Arg)] からなる群Aの環状ジペプチドまたはその塩の総量をいう。

[0016] 本発明のアミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド高含有組成物は、群A

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ことに特徴を有する。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。

[0017] 本発明の環状ジペプチドは、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。構成アミノ酸の少なくとも1つは、好ましくは塩基性アミノ酸であり、さらに好ましくはアルギニンであるが、これに限定されるものではない。

[0018] 本発明の環状ジペプチド高含有組成物は、前記した群Aの71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ものであればよい。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。

[0019] 前記特定量については、以下の通りである。尚、下記量は、下の態様1～3においても適用される。また、下には、ppmにて表記しているが、mg/100ml、重量%で適宜換算して表記しうることは当業者には明らかである。

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(2) シクロバリ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、好ましくは、 $0.30 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ ppm。

(3) シクログルタミルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.20 \times 10^2 \sim 0.40 \times 10^4$ 。

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ 。

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.20 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ ppm。

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.50 \times 10^2 \sim 0.90 \times 10^4$ ppm。

(11) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量： $0.80 \times 10 \sim 1.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.80 \times 10^2 \sim 1.30 \times 10^4$ ppm。

(12) シクロイソロイシルトレオニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.20 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ 。

(13) シクロトレオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.30 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ ppm。

(14) シクロメチオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(15) シクロアラニルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(16) シクログリシルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(17) シクロアスパルチルセリン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $1.00 \times 10^2 \sim 1.60 \times 10^4$ ppm。

(18) シクロアルギニルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.90 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.90 \times 10^2 \sim 1.50 \times 10^4$ 。

(19) シクログリシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.30 \times 10^4$ 。

(20) シクロヒスチジルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.20 \times 10^2 \sim 0.40 \times 10^4$ ppm。

(21) シクロアスパルチルロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.80 \times 10^4$ ppm。

(22) シクロイソロイシルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.20 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.70 \times 10^2 \sim 1.20 \times 10^4$ 。

(23) シクロセリルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.70 \times 10^2 \sim 1.10 \times 10^4$ ppm。

(24) シクロイソロイシルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.70 \times 10^2 \sim 1.10 \times 10^4$ ppm。

(25) シクロセリルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(26) シクロフェニルアラニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.07 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.07 \times 10^2 \sim 0.20 \times 10^4$ ppm。

(27) シクロアラニルロイシン又はその塩の含有量： $1.40 \times 10 \sim 2.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $1.40 \times 10^2 \sim 2.30 \times 10^4$ ppm。

(28) シクログルタミルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(29) シクロアルギニルバリン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10 \sim 1.00 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.60 \times 10^2 \sim 1.00 \times 10^4$ ppm。

(30) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.70 \times 10^2 \sim 1.10 \times 10^4$ ppm。

(31) シクロロイシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.30 \times 10^4$ ppm。

(32) シクロトリプトファニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.04 \times 10 \sim 0.07 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.04 \times 10^2 \sim 0.07 \times 10^4$ ppm。

(33) シクロレーアラニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(34) シクロメチオニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.20 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ ppm。

(35) シクロリシルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $1.00 \times 10^2 \sim 1.60 \times 10^4$ ppm。

(36) シクロフェニルアラニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.30 \times 10^2 \sim 0.60 \times 10^4$ ppm。

(37) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.20 \times 10^4$ ppm。

(38) シクロアスパラギニルバリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.30 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ ppm。

(39) シクログルタミニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.50 \times 10^2 \sim 0.80 \times 10^4$ ppm。

(40) シクロアラニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.80 \times 10^4$ ppm。

(41) シクロメチオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.30 \times 10^4$ ppm。

(42) シクロメチオニルプロリン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.30 \times 10^4$ ppm。

(43) シクロアルギニルロイシン又はその塩の含有量： $1.50 \times 10 \sim 2.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $1.50 \times 10^2 \sim 2.30 \times 10^4$ ppm。

(44) シクロメチオニルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.30 \times 10^4$ ppm。

(45) シクロメチオニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.20 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ ppm。

(46) シクロイソロイシルグルタミン酸又はその塩の含有： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.50 \times 10^2 \sim 0.90 \times 10^4$ ppm。

(47) シクロイソロイシルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.50 \times 10^2 \sim 0.90 \times 10^4$ ppm。

(48) シクロバリルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.50 \times 10^2 \sim 0.90 \times 10^4$ ppm。

(49) シクロメチオニルグリシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(50) シクロバリルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.30 \times 10^2 \sim 0.60 \times 10^4$ ppm。

(51) シクロバリルアルパラギン酸又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.50 \times 10^2 \sim 0.90 \times 10^4$ ppm。

(52) シクログリシルプロリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.30 \times 10^2 \sim 0.50 \times 10^4$ ppm。

(53) シクロロイシルプロリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.50 \times 10^2 \sim 0.90 \times 10^4$ ppm。

(54) シクログルタミニルグリシン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10 \sim 0.09 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.05 \times 10^2 \sim 0.09 \times 10^4$ ppm。

(55) シクロトリプトファニルリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.20 \times 10^2 \sim 0.40 \times 10^4$ ppm。

(56) シクログルタミニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.30 \times 10^2 \sim 0.60 \times 10^4$ ppm。

(57) シクロリシルグリシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $1.00 \times 10^2 \sim 1.60 \times 10^4$ ppm。

(58) シクロセリルリシン又はその塩の含有量： $1.60 \times 10 \sim 2.60 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $1.60 \times 10^2 \sim 2.60 \times 10^4$ ppm。

(59) シクロバリルリシン又はその塩の含有量： $0.90 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.90 \times 10^2 \sim 1.50 \times 10^4$ ppm。

(60) シクロアスパラギニルリシン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.60 \times 10^2 \sim 1.10 \times 10^4$ ppm。

(61) シクロヒスチジルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(62) シクロトレオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(63) シクロアスパルチルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(64) シクロアスパラギニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.30 \times 10^4$ ppm。

(65) シクロアルギニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(66) シクロアスパラギニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ 。

(67) シクログルタミニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.20 \times 10^4$ 。

(68) シクロトリプトファニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.10 \times 10^2 \sim 0.30 \times 10^4$ 。

(69) シクロアスパラギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

(70) シクロアスパラギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10 \sim 0.09 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.05 \times 10^2 \sim 0.09 \times 10^4$ ppm。

(71) シクロアルギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm、好ましくは、 $0.40 \times 10^2 \sim 0.70 \times 10^4$ ppm。

[0020] 本発明の組成物は、前記した群Aの71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含有するものであればよい。中でも、GLP-1分泌促進効果の観点から、環状ジペプチドとしては、シクロトレオニルチロシン、シクロバリルチロシン、シクログルタミニルチロシン、シクロアスパラギニルイソロイシン、シクロアルギニルプロリン、シクロアスパラギニルグリシン、シクロメチオニルバリン、シクログルタミルシステイン、シクロセリルグルタミン酸、シクロイソロイシルリシン、シクログルタミニルロイシン、シクロイソロイシルトレオニン、シクロトレオ

ニルトレオニン、シクロメチオニルトレオニン、シクロアラニルシステイン、シクログリシルシステイン、シクロアスパルチルセリン、シクロアルギニルアスパラギン酸、シクログリシルトリプトファン、シクロヒスチジルフェニルアラニン、シクロアスパルチルロイシン、シクロイソロイシルヒスチジン、シクロセリルロイシン、シクロイソロイシルアスパラギン酸、シクロセリルシステイン、シクロフェニルアラニルトリプトファン、シクロアラニルロイシン、シクログルタミニルヒスチジン、シクロアルギニルバリン、シクログルタミルロイシン、シクロロイシルトリプトファン、シクロトリプトファニルトリプトファン、シクロL-アラニルプロリン、シクロメチオニルアルギニン、シクロリシルフェニルアラニン、シクロフェニルアラニルフェニルアラニン、シクロトリプトファニルチロシン、シクロアスパラギニルバリン、およびシクログルタミニルイソロイシ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を少なくとも含有することが好ましい（以下、これら39種の環状ジペプチド群を「群B」ともいう。）。チロシンを構成アミノ酸の一つとするシクロトレオニルチロシン、シクロバリルチロシン、シクログルタミニルチロシン、およびシクロアスパラギニルイソロイシン、シクロアルギニルプロリン、シクロアスパラギニルグリシン、シクロメチオニルバリン、シクログルタミルシステイン、シクロセリルグルタミン酸、およびシクロイソロイシルリ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を少なくとも含有することがより好ましい（以下、これら10種の環状ジペプチド群を「群C」ともいう。）。

[0021] 本発明の組成物は、前述の環状ジペプチド又はその塩を有効量含有するという特徴を有することにより、GLP-1の分泌を促進して糖代謝を改善することができることから、糖代謝の改善を要する疾患のために好適に使用され得る。そのような疾患としては、糖尿病および肥満症を挙げることができ、それらの予防および治療に有効である。

[0022] 本発明の組成物は、上記疾患の予防又は改善を目的とした保健機能食品や健康食品として、例えば、高血糖や肥満の予防及び／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、血糖値が高めの方、太り気味の方、メタボリックシンドローム傾向の方、等にとって極めて有用である。

[0023] 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。

[0024] 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。例えば、酵素処理や熱処理によって得られる大豆ペプチド又は茶ペプチドを、さらに熱処理して得られる処理物を好適に用いることができる。即ち、本発明では、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドは大豆または茶から得られたものであってもよい。

[0025] 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20～500g/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。

[0026] 茶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、茶ペプチドを水に20～500g/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。

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。

[0027] 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つの態様が挙げられる。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。

[0028] <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。

[0029] 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、上記記載を参照されたい。

[0030] 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、1成分以上、好ましくは3成分以上、より好ましくは7成分以上、さらに好ましくは11成分以上である。

[0031] 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 0.2×10^1 ppm以上、より好ましくは 0.2×10^2 ppm以上、さらに好ましくは 0.4×10^2 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 1.0×10^5 ppm以下、さらに好ましくは 0.5×10^5 ppm以下である。

[0032] また、GLP-1分泌促進作用の高い群Bの環状ジペプチドの総含有量が、より好ましくは群Cの環状ジペプチドの総含有量が、好ましくは 0.2×10^1 ppm以上、より好ましくは 0.2×10^2 ppm以上、さらに好ましくは 0.4×10^2 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 1.0×10^5 ppm以下、さらに好ましくは 0.5×10^5 ppm以下である。

[0033] 態様1における環状ジペプチドのうち、GLP-1分泌促進作用の高い群Bまたは群Cの環状ジペプチドが占める合計量の割合は、GLP-1分泌促進効果の観点から、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、可溶性性能の観点から、90重量%以下が好ましく、60重量%以下がより好ましい。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] <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る。

[0037] 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、1成分以上、好ましくは3成分以上、より好ましくは7成分以上、さらに好ましくは11成分以上である。

[0038] 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 0.2×10^{-2} mg/100mL以上、より好ましくは 0.2×10^{-2} mg/100mL以上、さらに好ましくは 0.4×10^{-2} mg/100mL以上であり、好ましくは 1.0×10^3 mg/1

00mL以下、より好ましくは $1.0 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$ 以下、さらに好ましくは $0.5 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$ 以下である。

[0039] また、GLP-1 分泌促進作用の高い群Bの環状ジペプチドの総含有量が、より好ましくは群Cの環状ジペプチドの総含有量が、好ましくは $0.2 \times 10^{-2} \text{mg}/100\text{mL}$ 以上、より好ましくは $0.2 \times 10^{-2} \text{mg}/100\text{mL}$ 以上、さらに好ましくは $0.4 \times 10^{-2} \text{mg}/100\text{mL}$ 以上であり、好ましくは $1.0 \times 10^3 \text{mg}/100\text{mL}$ 以下、より好ましくは $1.0 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$ 以下、さらに好ましくは $0.5 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$ 以下である。

[0040] 態様2における環状ジペプチドのうち、GLP-1 分泌促進作用の高い群Bまたは群Cの環状ジペプチドが占める合計量の割合は、GLP-1 分泌促進効果の観点から、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、可溶性性能の観点から、90重量%以下が好ましく、60重量%以下がより好ましい。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] <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る。

[0044] 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、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39成分以上、特に好ましくは71成分以上である。具体的には、例えば、群Aの環状ジペプチドの含有量が前記範囲内となることが好ましく、群Bの環状ジペプチドの含有量が前記範囲内となることがより好ましく、群Cの環状ジペプチドの含有量が前記範囲内となることがさらに好ましい。

[0045] 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。

[0046] また、GLP-1分泌促進作用の高い群Bまたは群Cの環状ジペプチド、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 0.20×10^{-3} 重量%以上が好ましく、 0.20×10^{-2} 重量%以上がより好ましく、 0.40×10^{-2} 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。

[0047] 態様3における環状ジペプチドのうち、GLP-1分泌促進阻害作用の高い群Bまたは群Cの環状ジペプチド、及びそれらの塩が占める合計量の割合は、GLP-1分泌促進効果の観点から、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。

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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

[0053] 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。

[0054] <試薬>

環状ジペプチドは神戸天然化学で合成した。Poly-L-Lysine 96-well プレートはBD社、PBS(+)、抗生物質、Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM)、グルコース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩(CMC-Na)はナカライテスク社製、TPAはCell Signaling社製、活性型GLP-1 ELISAキットはMerck Millipore社製、Fetal bovine serum(FBS)はSigma社製、Sitagliptin phosphateはSanta Cruz Biotechnology社製、グルテストNeoスーパー、グルテストNeoセンサーは三和化学研究所社製、大豆ペプチド(ハイニュート AM)は不二製油社製、NCI-H716細胞はATCC社より譲渡されたものを用いた。

[0055] <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、2、3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 release 17.0(SPSS社製)を用いて実施した。

[0056] 試験例1 (環状ジペプチドを用いたin vitro GLP-1分泌促進作用の検討)

環状ジペプチドの内、水溶性の高い92種を下記の実験に用いた。DMEM培地(10% FBS、2mMグルタミン、1% 抗生物質を添加済)に懸濁させたNCI-H716細胞

をPoly-L-Lysine 96-well プレートに 0.5×10^5 cells/wellで100 μ Lずつ播種し、CO₂インキュベーター(espec社製)で48時間培養した。PBS(+)で洗浄後、最終濃度として10mMの各環状ジペプチド、10 μ MのSitagliptin phosphate を添加したPBS(+)溶液100 μ Lを細胞に添加した。1時間後に添加溶液を回収し、ELISAキットを用いて溶液中の活性型GLP-1量を測定した。解析は環状ジペプチドを添加していない群の活性型GLP-1量を100としたときの相対値を用いた。

[0057] 結果を表1～5に示す。それぞれの表には、in vitroにおいて活性型GLP-1分泌促進活性の確認された環状ジペプチドと確認されなかった環状ジペプチドとが示されている。

[0058] [表1]

実験①

番号	化合物	活性型GLP-1分泌量(対照群を100とした相対値)	標準誤差	p値(vs 対照群)	有意差あり(p<0.05)
対照群	なし	100	23		
1	Cyclo(Ser-Ser)	124	17	0.221	無
3	Cyclo(Ala-Ala)	95	7	0.418	無
5	Cyclo(D-Ala-Pro)	113	19	0.347	無
6	Cyclo(Pro-Pro)	87	20	0.348	無
7	Cyclo(Phe-Ser)	106	24	0.435	無
10	Cyclo(Val-Pro)	95	21	0.440	無
18	Cyclo(Met-Pro)	338	45	0.005	有
19	Cyclo(Leu-Pro)	173	16	0.031	有
25	Cyclo(Ala-Ser)	257	56	0.031	有
31	Cyclo(Pro-Thr)	204	32	0.029	有
34	Cyclo(Ala-His)	211	56	0.070	無
37	Cyclo(His-Pro)	231	88	0.113	無
40	Cyclo(Lys-Lys)	164	73	0.225	無
43	Cyclo(Arg-Leu)	226	24	0.010	有
45	Cyclo(Glu-Pro)	145	5	0.066	無

[0059]

[表2]

実験②

番号	化合物	活性型GLP-1分泌量(対照群を100とした相対値)		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	6		
46	Cyclo(Ser-Pro)	139	36	0.173	無
47	Cyclo(Ile-Pro)	79	16	0.146	無
48	Cyclo(Asp-Pro)	199	15	0.002	有
57	Cyclo(Trp-Pro)	81	11	0.111	無
58	Cyclo(Lys-Pro)	91	14	0.288	無
59	Cyclo(Trp-Lys)	239	48	0.022	有
60	Cyclo(Trp-His)	260	32	0.004	有
63	Cyclo(Lys-Phe)	220	20	0.002	有
65	Cyclo(Gln-Phe)	227	41	0.019	有
68	Cyclo(Leu-Lys)	208	51	0.053	無
69	Cyclo(Ala-Lys)	161	56	0.168	無
73	Cyclo(Hyp-Gly)	121	18	0.171	無
74	Cyclo(Hyp-Pro)	115	30	0.325	無
78	Cyclo(Trp-Ser)	119	32	0.301	無

[0060]

[表3]

実験③

番号	化合物	活性型GLP-1分泌量(対照群を100とした相対)		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	7		
96	Cyclo(Lys-Gly)	133	13	0.046	有
97	Cyclo(Glu-Lys)	66	25	0.131	無
98	Cyclo(Ser-Lys)	71	7	0.023	有
99	Cyclo(Val-Lys)	532	21	0.000	有
100	Cyclo(Asp-Lys)	116	42	0.360	無
101	Cyclo(Asn-Lys)	250	64	0.040	有
102	Cyclo(Gln-Lys)	112	12	0.228	無
107	Cyclo(His-His)	182	14	0.003	有
109	Cyclo(Thr-His)	290	7	0.000	有
110	Cyclo(Asp-His)	340	7	0.000	有
111	Cyclo(Asn-His)	341	33	0.001	有
112	Cyclo(Arg-His)	106	47	0.450	無
113	Cyclo(Glu-Ala)	157	36	0.100	無
114	Cyclo(Thr-Ala)	89	18	0.300	無
116	Cyclo(Thr-Gly)	146	36	0.140	無
117	Cyclo(Arg-Gly)	98	16	0.466	無
121	Cyclo(Gly-Ala)	153	61	0.221	無
124	Cyclo(Asn-Ala)	116	9	0.122	無
126	Cyclo(Gln-Gly)	210	48	0.044	有
129	Cyclo(Asn-Glu)	118	9	0.109	無
130	Cyclo(Gln-Glu)	120	8	0.078	無
136	Cyclo(Gln-Ser)	251	79	0.066	無
143	Cyclo(Thr-Lys)	105	21	0.413	無
153	Cyclo(Asp-Ala)	94	14	0.362	無
154	Cyclo(Ser-Gly)	116	2	0.053	無
157	Cyclo(Thr-Glu)	139	25	0.108	無
159	Cyclo(Arg-Ser)	135	14	0.048	有
164	Cyclo(Thr-Thr)	162	23	0.032	有
165	Cyclo(Asp-Thr)	140	28	0.121	無
166	Cyclo(Asn-Thr)	149	52	0.200	無
167	Cyclo(Gln-Thr)	156	61	0.204	無
168	Cyclo(Arg-Thr)	142	58	0.255	無
170	Cyclo(Asn-Asp)	125	13	0.089	無
171	Cyclo(Gln-Asp)	120	21	0.214	無

[0061]

[表4]

実験④

番号	化合物	活性型GLP-1分泌量(対照群を100とした相対値) 平均値	標準誤差	p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
対照群	なし	100	27		
172	Cyclo(Met-Asp)	141	40	0.220	無
173	Cyclo(Asn-Asn)	255	19	0.005	有
174	Cyclo(Gln-Asn)	305	64	0.021	有
175	Cyclo(Asn-Met)	218	53	0.059	有
176	Cyclo(Gln-Gln)	111	22	0.379	無
182	Cyclo(Gln-Ile)	445	51	0.002	有
186	Cyclo(Gln-Met)	191	7	0.015	有
187	Cyclo(L-Ala-Pro)	1186	171	0.002	有
188	Cyclo(Gln-Pro)	132	5	0.153	無
189	Cyclo(Trp-Arg)	314	39	0.005	有
191	Cyclo(Gln-His)	743	102	0.002	有
192	Cyclo(Ser-Glu)	993	77	0.000	有
193	Cyclo(Asp-Ser)	509	40	0.001	有
194	Cyclo(Arg-Val)	498	45	0.001	有
197	Cyclo(Asn-Arg)	359	73	0.015	有
199	Cyclo(Met-Arg)	652	73	0.001	有
201	Cyclo(Asn-Pro)	430	73	0.007	有
207	Cyclo(Arg-Asp)	1255	61	0.000	有
209	Cyclo(Arg-Pro)	441	29	0.000	有
212	Cyclo(Arg-Arg)	1050	58	0.000	有
215	Cyclo(Asn-Gly)	611	49	0.000	有

[0062] [表5]

実験⑤

番号	化合物	活性型GLP-1分泌量(対照群を100とした相対値) 平均値	標準誤差	p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
対照群	なし	100	6	0.086	無
2	Cyclo(Gly-Gly)	151	32	0.095	無
4	Cyclo(Gly-Pro)	157	25	0.044	有
21	Cyclo(Gly-Leu)	131	24	0.141	無
23	Cyclo(Ala-Gln)	99	26	0.480	無
24	Cyclo(Glu-Gly)	89	15	0.267	無
27	Cyclo(Gly-His)	82	20	0.216	無
32	Cyclo(Asp-Gly)	12	3	0.000	有
36	Cyclo(Gln-Gly)	75	15	0.099	無

[0063] 試験例2 (環状ジペプチドを用いたin vivo 血漿中GLP-1増加作用の検討)

環状ジペプチドの内、in vitroでGLP-1分泌促進作用が確認されたもの、脂溶性が高いものを下記の実験に用いた。使用動物は、雄性7週齢C57/BL6J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 $23.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\text{RH}\%$ 、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)及び水道水を自由に摂取させた。

[0064] 馴化期間後、5.5時間の絶食、2時間の絶水を行った。その後、0.5% CMC-Na水溶液に溶解、もしくは懸濁させた環状ジペプチドを10mg/kgで強制経口投与した。次いで30分後に麻酔下において腹部大静脈より採血を行い、ペパリンナトリウム1 μ L、10mM Sitagliptin phosphateを1 μ L添加後に8000rpmで10分間遠心を行い、回収した血漿中の活性型GLP-1量をELISAキットにて測定した。解析は0.5% CMC-Na水溶液投与群の活性型GLP-1量を100としたときの相対値を用いた。

[0065] 結果を表6～15に示す。それぞれの表には、in vivoにおいて血漿中活性型GLP-1増加作用が確認された環状ジペプチドと確認されなかった環状ジペプチドとが示されている。

[0066] [表6]

実験①

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	10		
18	Cyclo(Met-Pro)	138	10	0.024	有
25	Cyclo(Ala-Ser)	158	10	0.007	有
31	Cyclo(Pro-Thr)	129	10	0.051	無
34	Cyclo(Ala-His)	100	67	0.500	無
37	Cyclo(His-Pro)	62	0	0.008	有
43	Cyclo(Arg-Leu)	138	10	0.024	有
48	Cyclo(Asp-Pro)	110	10	0.259	無
54	Cyclo(Trp-Lys)	119	0	0.058	無
60	Cyclo(Trp-His)	129	10	0.051	無
63	Cyclo(Lys-Phe)	206	44	0.039	有

[0067] [表7]

実験②

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	10		
182	Cyclo(Gln-Ile)	188	10	0.002	有
187	Cyclo(L-Ala-Pro)	217	10	0.001	有
191	Cyclo(Gln-His)	247	10	0.000	有
192	Cyclo(Ser-Glu)	286	17	0.000	有
193	Cyclo(Asp-Ser)	266	10	0.000	有
194	Cyclo(Arg-Val)	237	20	0.002	有
199	Cyclo(Met-Arg)	217	10	0.001	有
207	Cyclo(Arg-Asp)	266	26	0.002	有
209	Cyclo(Arg-Pro)	315	29	0.001	有
215	Cyclo(Asn-Gly)	305	10	0.000	有

[0068] [表8]

実験③

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	17		
17	Cyclo(Phe-Phe)	203	9	0.003	有
22	Cyclo(Trp-Tyr)	203	9	0.003	有
26	Cyclo(Gly-Trp)	264	17	0.001	有
28	Cyclo(Phe-Trp)	255	17	0.002	有
38	Cyclo(His-Phe)	264	9	0.001	有
39	Cyclo(Leu-Trp)	229	9	0.001	有
44	Cyclo(Ala-Leu)	255	9	0.001	有
61	Cyclo(Trp-Val)	117	0	0.187	無
62	Cyclo(Trp-Ile)	178	71	0.173	無
75	Cyclo(Trp-Trp)	229	34	0.014	有

[0069] [表9]

実験④

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	10		
8	Cyclo(Gly-Phe)	85	5	0.125	無
11	Cyclo(Val-Val)	100	13	0.500	無
12	Cyclo(Met-Met)	110	10	0.259	無
13	Cyclo(Phe-Pro)	120	9	0.103	無
14	Cyclo(Ile-Ile)	105	17	0.407	無
15	Cyclo(Leu-Leu)	95	10	0.371	無
16	Cyclo(Leu-Phe)	105	15	0.398	無
29	Cyclo(Ser-Tyr)	95	5	0.339	無
30	Cyclo(Pro-Tyr)	95	10	0.371	無
33	Cyclo(Asp-Phe)	90	9	0.246	無

[0070] [表10]

実験⑤

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	6		
42	Cyclo(Tyr-Gly)	97	3	0.322	無
49	Cyclo(Tyr-Tyr)	100	0	0.500	無
52	Cyclo(Ala-Phe)	93	3	0.187	無
53	Cyclo(Glu-Phe)	93	3	0.187	無
54	Cyclo(Val-Phe)	93	9	0.281	無
55	Cyclo(Ile-Phe)	90	6	0.144	無
56	Cyclo(Thr-Phe)	87	3	0.058	無
64	Cyclo(Asn-Phe)	93	3	0.187	無
67	Cyclo(Met-Phe)	93	9	0.281	無
70	Cyclo(Met-Lys)	93	3	0.187	無

[0071]

[表11]

実験⑥

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	0		
71	Cyclo(Ile-Leu)	79	10	0.058	無
72	Cyclo(Met-Leu)	90	10	0.187	無
76	Cyclo(Trp-Ala)	110	10	0.187	無
77	Cyclo(Trp-Glu)	110	21	0.322	無
79	Cyclo(Trp-Thr)	100	18	0.500	無
81	Cyclo(Trp-Asn)	100	0	1.000	無
82	Cyclo(Trp-Gln)	90	10	0.187	無
83	Cyclo(Trp-Met)	110	10	0.187	無
85	Cyclo(His-Tyr)	90	10	0.187	無
86	Cyclo(Ala-Tyr)	90	21	0.322	無

[0072] [表12]

実験⑦

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	81		
87	Cyclo(Glu-Tyr)	141	71	0.362	無
88	Cyclo(Val-Tyr)	385	71	0.029	有
89	Cyclo(Ile-Tyr)	222	108	0.208	無
90	Cyclo(Thr-Tyr)	466	108	0.027	有
91	Cyclo(Asp-Tyr)	181	81	0.259	無
92	Cyclo(Asn-Tyr)	181	41	0.211	無
93	Cyclo(Gln-Tyr)	344	41	0.028	有
94	Cyclo(Arg-Tyr)	222	41	0.125	無

[0073] [表13]

実験⑧

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群		100	10		
103	Cyclo(His-Leu)	94	12	0.362	無
105	Cyclo(Thr-Leu)	94	6	0.322	無
106	Cyclo(Asn-Leu)	94	6	0.322	無
108	Cyclo(Val-His)	118	18	0.218	無
118	Cyclo(Val-Glu)	112	16	0.281	無
119	Cyclo(Met-Ile)	106	6	0.322	無
120	Cyclo(Met-His)	154	18	0.030	有
122	Cyclo(Val-Ala)	94	6	0.322	無

[0074]

[表14]

実験⑨

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群	なし	100	7		
123	Cyclo(Ile-Ala)	120	11	0.095	無
125	Cyclo(Met-Ala)	133	11	0.032	有
127	Cyclo(Met-Gly)	124	0	0.013	有
128	Cyclo(Ile-Glu)	133	4	0.008	有
131	Cyclo(Met-Glu)	137	0	0.003	有
132	Cyclo(Val-Ser)	129	4	0.012	有
133	Cyclo(Ile-Ser)	133	8	0.020	有
138	Cyclo(Ile-Val)	96	4	0.322	無
139	Cyclo(Val-Thr)	120	4	0.033	有
140	Cyclo(Val-Asp)	120	4	0.033	有

[0075] [表15]

実験⑩

番号	化合物	血漿中活性型GLP-1量(対照群を100とした相対		p値(vs 対照群)	有意差あり (p<0.05)
		平均値	標準誤差		
対照群		100	23		
141	Cyclo(Asn-Val)	191	23	0.024	有
145	Cyclo(Glu-Leu)	236	23	0.007	有
146	Cyclo(Asp-Leu)	259	23	0.004	有
148	Cyclo(Ile-His)	259	23	0.004	有
150	Cyclo(Ile-Lys)	282	0	0.001	有
151	Cyclo(Ser-Leu)	259	23	0.004	有
152	Cyclo(Gln-Leu)	282	0	0.001	有
155	Cyclo(Val-Gly)	55	91	0.326	無
156	Cyclo(Ile-Gly)	145	39	0.187	無
160	Cyclo(Met-Val)	304	60	0.017	有
161	Cyclo(Ile-Thr)	282	0	0.001	有
162	Cyclo(Ile-Asp)	259	45	0.018	有
163	Cyclo(Asn-Ile)	327	23	0.001	有
164	Cyclo(Thr-Thr)	282	0	0.001	有
169	Cyclo(Met-Thr)	282	0	0.001	有
173	Cyclo(Asn-Asn)	123	45	0.339	無
174	Cyclo(Gln-Asn)	168	23	0.051	無
177	Cyclo(Ala-Cys)	282	39	0.008	有
178	Cyclo(Gly-Cys)	282	0	0.001	有
179	Cyclo(Glu-Cys)	304	45	0.008	有
180	Cyclo(Ser-Cys)	259	23	0.004	有

[0076] 試験例3 (大豆ペプチド熱処理物を用いたin vivo血漿中GLP-1増加作用の検討)

大豆ペプチド熱処理物を下記の実験に用いた。使用動物は、雄性7週齢C57/BL6J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 $23.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\text{RH}\%$ 、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)及び水道水を自由に摂取させた。

[0077] 馴化期間後、5.5時間の絶食、2時間の絶水を行った。その後、蒸留水に溶解させた大豆ペプチド熱処理物を1g/kgで強制経口投与した。次いで15、30、60分後に麻酔下において腹部大静脈より採血を行い、ペパリンナトリウム1 μ L、10mM Sitagliptin phosphateを1 μ L添加後に8000rpmで10分間遠心を行い、回収した血漿中の活性型GLP-1量をELISAキットにて測定した。

[0078] 結果を図1に示す。

[0079] 試験例4(大豆ペプチド熱処理物を用いたin vivo 糖代謝亢進作用の検討)

大豆ペプチド熱処理物、大豆ペプチドを下記の実験に用いた。使用動物は、雄性7週齢C57/BL6J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 $23.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\text{RH}\%$ 、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)及び水道水を自由に摂取させた。

[0080] 馴化期間後、5.5時間の絶食、2時間の絶水を行った。その後、蒸留水に溶解させた大豆ペプチド熱処理物、大豆ペプチドを1g/kgで強制経口投与した。対照群には同量の蒸留水を強制経口投与した。次いで30分後に全群に対し、1g/kgのグルコースを腹腔内投与した。投与前、および、グルコース腹腔内投与より30、60、90、120分後において尾静脈より採血を行い、グルコースNeoスーパー、グルコースNeoセンサーを用いて血糖値を測定した。

[0081] 結果を図2に示す。

[0082] 試験例5(茶ペプチド熱処理物を用いたin vivo 糖代謝亢進作用の検討)

茶ペプチド熱処理物を下記の実験に用いた。使用動物は、雄性7週齢C57/BL6J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 $23.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\text{RH}\%$ 、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)及び水道水を自由に摂取させた。

[0083] 馴化期間後、5.5時間の絶食、2時間の絶水を行った。その後、蒸留水に溶

解させた茶ペプチド熱処理物を1g/kgで強制経口投与した。対照群には同量の蒸留水を強制経口投与した。次いで30分後に全群に対し、1g/kgのグルコースを腹腔内投与した。投与前、および、グルコース腹腔内投与より30、60、90、120分後において尾静脈より採血を行い、グルコースNeoスーパー、グルコースNeoセンサーを用いて血糖値を測定した。

[0084] 結果を図3に示す。

[0085] 製造例

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为例示する。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。

[0086] (製造例) 炭酸飲料の製造

合成環状ジペプチドを用い、下記表16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。

[0087] [表16]

	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%)						
シクロトレオニルチロシン	$1.0 \times 10^{-2} \text{mg} / 100\text{ml}$						
シクロバリルチロシン	$2.0 \times 10^{-2} \text{mg} / 100\text{ml}$						
シクログルタミルチロシン	$3.0 \times 10^{-2} \text{mg} / 100\text{ml}$						
シクロアスパラギニルイソロイシン	$2.0 \times 10^{-2} \text{mg} / 100\text{ml}$						
シクロアルギニルプロリン	$2.0 \times 10^{-2} \text{mg} / 100\text{ml}$						
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

[0088] (製造例) チョコレートの製造例

下記表 17 の配合割合の原料を用い、チョコレートを製造する。表 17 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。

[0089] [表17]

	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%)				
シクロトレオニルチロシン	0.05	-	-	0.05	0.05
シクロバリルチロシン	-	0.05	-	0.05	-
シクログルタミルチロシン	-	-	0.10	-	0.05
シクロアスパラギニルイソイ イシン	0.05				
シクロアルギニルプロリン		0.05			
カカオマス	18.7				
カカオバター	26.5				
砂糖	34.7				

請求の範囲

[請求項1] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.2 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ ppmである組成物。

[請求項2] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩が、下記（１）～（１１）の１つ又は２つ以上の環状ジペプチドまたは塩であり、かつ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：

（１）シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

（２）シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^5 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

（３）シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^5 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm

（４）シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

（５）シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

（６）シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^5 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

（７）シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

（８）シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

（９）シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

（１０）シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^5 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

（１１）シクログルタミニルロイシン又はその塩の含有量： 0.80×10^5

～ 1.30×10^5 ppm

(12) シクロイソロイシルトレオニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(13) シクロトレオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5$ ppm

(14) シクロメチオニルトレオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(15) シクロアラニルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(16) シクログリシルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(17) シクロアスパルチルセリン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5$ ppm

(18) シクロアルギニルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.90 \times 10 \sim 1.50 \times 10^5$ ppm

(19) シクログリシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5$ ppm

(20) シクロヒスチジルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.40 \times 10^5$ ppm

(21) シクロアスパルチルロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5$ ppm

(22) シクロイソロイシルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.20 \times 10^5$ ppm

(23) シクロセリルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm

(24) シクロイソロイシルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5$ ppm

(25) シクロセリルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.$

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

(26) シクロフェニルアラニルトリプトファン又はその塩の含有量
: $0.07 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5 \text{ppm}$

(27) シクロアラニルロイシン又はその塩の含有量 : $1.40 \times 10 \sim 2.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(28) シクログルタミニルヒスチジン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(29) シクロアルギニルバリン又はその塩の含有量 : $0.60 \times 10 \sim 1.00 \times 10^5 \text{ppm}$

(30) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量 : $0.70 \times 10 \sim 1.10 \times 10^5 \text{ppm}$

(31) シクロロイシルトリプトファン又はその塩の含有量 : $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(32) シクロトリプトファニルトリプトファン又はその塩の含有量
: $0.04 \times 10 \sim 0.07 \times 10^5 \text{ppm}$

(33) シクロL-アラニルプロリン又はその塩の含有量 : $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(34) シクロメチオニルアルギニン又はその塩の含有量 : $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5 \text{ppm}$

(35) シクロリシルフェニルアラニン又はその塩の含有量 : $1.00 \times 10 \sim 1.60 \times 10^5 \text{ppm}$

(36) シクロフェニルアラニルフェニルアラニン又はその塩の含有
量 : $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5 \text{ppm}$

(37) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量 : $0.10 \times 10 \sim 0.20 \times 10^5 \text{ppm}$

(38) シクロアスパラギニルバリン又はその塩の含有量 : $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5 \text{ppm}$

(39) シクログルタミニルイソロイシン又はその塩の含有量 : 0.50

$\times 10 \sim 0.80 \times 10^5 \text{ppm}$

(40) シクロアラニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.80 \times 10^5 \text{ppm}$

(41) シクロメチオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(42) シクロメチオニルプロリン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(43) シクロアルギニルロイシン又はその塩の含有量： $1.50 \times 10 \sim 2.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(44) シクロメチオニルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(45) シクロメチオニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5 \text{ppm}$

(46) シクロイソロイシルグルタミン酸又はその塩の含有： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ppm}$

(47) シクロイソロイシルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ppm}$

(48) シクロバリルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ppm}$

(49) シクロメチオニルグリシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(50) シクロバリルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.60 \times 10^5 \text{ppm}$

(51) シクロバリルアルパラギン酸又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5 \text{ppm}$

(52) シクログリシルプロリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times 10^5 \text{ppm}$

(53) シクロロイシルプロリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.$

$90 \times 10^5 \text{ppm}$

(54) シクログルタミニルグリシン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^5 \sim 0.09 \times 10^5 \text{ppm}$

(55) シクロトリプトファニルリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^5 \sim 0.40 \times 10^5 \text{ppm}$

(56) シクログルタミニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^5 \sim 0.60 \times 10^5 \text{ppm}$

(57) シクロリシルグリシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^5 \sim 1.60 \times 10^5 \text{ppm}$

(58) シクロセリルリシン又はその塩の含有量： $1.60 \times 10^5 \sim 2.60 \times 10^5 \text{ppm}$

(59) シクロバリルリシン又はその塩の含有量： $0.90 \times 10^5 \sim 1.50 \times 10^5 \text{ppm}$

(60) シクロアスパラギニルリシン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^5 \sim 1.10 \times 10^5 \text{ppm}$

(61) シクロヒスチジルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(62) シクロトレオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(63) シクロアスパルチルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(64) シクロアスパラギニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^5 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(65) シクロアルギニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(66) シクロアスパラギニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^5 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(67) シクログルタミニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.10 \times$

$10 \sim 0.20 \times 10^5 \text{ppm}$

(68) シクロトリプトファニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.$

$10 \times 10 \sim 0.30 \times 10^5 \text{ppm}$

(69) シクロアスパラギニルアルギニン又はその塩の含有量： 0.40

$\times 10 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(70) シクロアスパラギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.05 \times$

$10 \sim 0.09 \times 10^5 \text{ppm}$

(71) シクロアルギニルアルギニン又はその塩の含有量： 0.40×10

$\sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$ 。

[請求項3]

アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩として下記

(1) ～ (10) の1つ又は2つ以上が下記の量範囲で含まれる、請求項1または2記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.$

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

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10 \sim 0.50 \times$

10^5ppm

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10 \sim$

$0.40 \times 10^5 \text{ppm}$ 。

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： 0.40

$\times 10 \sim 0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.$

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

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： 0.20×10

$\sim 0.50 \times 10^5 \text{ppm}$

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70$

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

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim$

$0.70 \times 10^5 \text{ppm}$

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10 \sim 0.70 \times 10^5$ ppm

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10 \sim 0.90 \times 10^5$ ppm

[請求項4] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.2 \times 10^{-2} \sim 1.0 \times 10^3$ mg/100mLである組成物。

[請求項5] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩が、下記(1)～(71)の1つ又は2つ以上の環状ジペプチドまたは塩であり、かつ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：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2$ mg/100mL

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2$ mg/100mL

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.40 \times 10^2$ mg/100mL

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2$ mg/100mL

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2$ mg/100mL

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2$ mg/100mL

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2$ mg/100mL

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2$ mg/100mL

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2$ mg/100mL

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： 0.50×10^{-2}
 $\sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(11) シクログルタミニルロイシン又はその塩の含有量： 0.80×10^{-2}
 $\sim 1.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(12) シクロイソロイシルトレオニン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-2}
 $\sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(13) シクロトレオニルトレオニン又はその塩の含有量： 0.30×10^{-2}
 $\sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(14) シクロメチオニルトレオニン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2}
 $\sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(15) シクロアラニルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2}
 $\sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(16) シクログリシルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2}
 $\sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(17) シクロアスパルチルセリン又はその塩の含有量： 1.00×10^{-2}
 $\sim 1.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(18) シクロアルギニルアスパラギン酸又はその塩の含有量： 0.90×10^{-2}
 $\sim 1.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(19) シクログリシルトリプトファン又はその塩の含有量： 0.10×10^{-2}
 $\sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(20) シクロヒスチジルフェニルアラニン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-2}
 $\sim 0.40 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(21) シクロアスパルチルロイシン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2}
 $\sim 0.80 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(22) シクロイソロイシルヒスチジン又はその塩の含有量： 0.70×10^{-2}
 $\sim 1.20 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(23) シクロセリルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-2} \sim 1.10 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(24) シクロイソロイシルアスパラギン酸又はその塩の含有量：0.70～1.10×10²mg/100mL

(25) シクロセリルシステイン又はその塩の含有量：0.40×10⁻²～0.70×10²mg/100mL

(26) シクロフェニルアラニルトリプトファン又はその塩の含有量：0.07×10⁻²～0.20×10²mg/100mL

(27) シクロアラニルロイシン又はその塩の含有量：1.40×10⁻²～2.30×10²mg/100mL

(28) シクログルタミニルヒスチジン又はその塩の含有量：0.40×10⁻²～0.70×10²mg/100mL

(29) シクロアルギニルバリン又はその塩の含有量：0.60×10⁻²～1.00×10²mg/100mL

(30) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量：0.70×10⁻²～1.10×10²mg/100mL

(31) シクロロイシルトリプトファン又はその塩の含有量：0.10×10⁻²～0.30×10²mg/100mL

(32) シクロトリプトファニルトリプトファン又はその塩の含有量：0.04×10⁻²～0.07×10²mg/100mL

(33) シクロL-アラニルプロリン又はその塩の含有量：0.40×10⁻²～0.70×10²mg/100mL

(34) シクロメチオニルアルギニン又はその塩の含有量：0.20×10⁻²～0.50×10²mg/100mL

(35) シクロリシルフェニルアラニン又はその塩の含有量：1.00×10⁻²～1.60×10²mg/100mL

(36) シクロフェニルアラニルフェニルアラニン又はその塩の含有量：0.30×10⁻²～0.60×10²mg/100mL

(37) シクロトリプトファニルチロシン又はその塩の含有量：0.10×10⁻²～0.20×10²mg/100mL

(38) シクロアスパラギニルバリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(39) シクログルタミニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.80 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(40) シクロアラニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.80 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(41) シクロメチオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(42) シクロメチオニルプロリン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(43) シクロアルギニルロイシン又はその塩の含有量： $1.50 \times 10^{-2} \sim 2.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(44) シクロメチオニルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(45) シクロメチオニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(46) シクロイソロイシルグルタミン酸又はその塩の含有： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(47) シクロイソロイシルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(48) シクロバリルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(49) シクロメチオニルグリシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(50) シクロバリルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(51) シクロバリルアルパラギン酸又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(52) シクログリシルプロリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(53) シクロロイシルプロリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-2} \sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(54) シクログルタミニルグリシン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^{-2} \sim 0.09 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(55) シクロトリプトファニルリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.40 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(56) シクログルタミニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(57) シクロリシルグリシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-2} \sim 1.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(58) シクロセリルリシン又はその塩の含有量： $1.60 \times 10^{-2} \sim 2.60 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(59) シクロバリルリシン又はその塩の含有量： $0.90 \times 10^{-2} \sim 1.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(60) シクロアスパラギニルリシン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^{-2} \sim 1.10 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(61) シクロヒスチジルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(62) シクロトレオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(63) シクロアスパルチルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(64) シクロアスパラギニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(65) シクロアルギニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(66) シクロアスパラギニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(67) シクログルタミニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.20 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(68) シクロトリプトファニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-2} \sim 0.30 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(69) シクロアスパラギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(70) シクロアスパラギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^{-2} \sim 0.09 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(71) シクロアルギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$ 。

[請求項6] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩として下記(1)～(10)の1つ又は2つ以上が下記の量範囲で含まれる、請求項4または5記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-2}

$\sim 0.40 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$ (4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-2} \sim 0.50 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-2}
 $\sim 0.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-2} \sim 0$
 $.70 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： 0.50×10^{-2}
 $\sim 0.90 \times 10^2 \text{mg}/100\text{mL}$

。

[請求項7] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩の総量が $0.20 \times 10^{-3} \sim 100$ 重量%である組成物。

[請求項8] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩が、下記(1)～(71)の1つ又は2つ以上の環状ジペプチドまたは塩であり、かつ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：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0$
 $.70 \times 10$ 重量%

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50$
 $\times 10$ 重量%

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-3}
 $\sim 0.40 \times 10$ 重量%

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： 0.40
 $\times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0$
 $.70 \times 10$ 重量%

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： 0.20×10
 $^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.7$
 0×10 重量%

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-3}

～ 0.70×10 重量%

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： 0.40×10^{-3} ～ 0.70×10 重量%

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： 0.50×10^{-3} ～ 0.90×10 重量%

(11) シクログルタミニルロイシン又はその塩の含有量： 0.80×10^{-3} ～ 1.30×10 重量%

(12) シクロイソロイシルトレオニン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-3} ～ 0.50×10 重量%

(13) シクロトレオニルトレオニン又はその塩の含有量： 0.30×10^{-3} ～ 0.50×10 重量%

(14) シクロメチオニルトレオニン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-3} ～ 0.70×10 重量%

(15) シクロアラニルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-3} ～ 0.70×10 重量%

(16) シクログリシルシステイン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-3} ～ 0.70×10 重量%

(17) シクロアスパルチルセリン又はその塩の含有量： 1.00×10^{-3} ～ 1.60×10 重量%

(18) シクロアルギニルアスパラギン酸又はその塩の含有量： 0.90×10^{-3} ～ 1.50×10 重量%

(19) シクログリシルトリプトファン又はその塩の含有量： 0.10×10^{-3} ～ 0.30×10 重量%

(20) シクロヒスチジルフェニルアラニン又はその塩の含有量： 0.20×10^{-3} ～ 0.40×10 重量%

(21) シクロアスパルチルロイシン又はその塩の含有量： 0.40×10^{-3} ～ 0.80×10 重量%

(22) シクロイソロイシルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.70 \times$

$10^{-3} \sim 1.20 \times 10$ 重量%

(23) シクロセリルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-3} \sim 1.10 \times 10$ 重量%

(24) シクロイソロイシルアスパラギン酸又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-3} \sim 1.10 \times 10$ 重量%

(25) シクロセリルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(26) シクロフェニルアラニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.07 \times 10^{-3} \sim 0.20 \times 10$ 重量%

(27) シクロアラニルロイシン又はその塩の含有量： $1.40 \times 10^{-3} \sim 2.30 \times 10$ 重量%

(28) シクログルタミニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(29) シクロアルギニルバリン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^{-3} \sim 1.00 \times 10$ 重量%

(30) シクログルタミルロイシン又はその塩の含有量： $0.70 \times 10^{-3} \sim 1.10 \times 10$ 重量%

(31) シクロロイシルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(32) シクロトリプトファニルトリプトファン又はその塩の含有量： $0.04 \times 10^{-3} \sim 0.07 \times 10$ 重量%

(33) シクロL-アラニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(34) シクロメチオニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(35) シクロリシルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-3} \sim 1.60 \times 10$ 重量%

(36) シクロフェニルアラニルフェニルアラニン又はその塩の含有

量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.60 \times 10$ 重量%

(37) シクロトリプトファンチロシン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.20 \times 10$ 重量%

(38) シクロアスパラギンバリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(39) シクログルタミンイソロイシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.80 \times 10$ 重量%

(40) シクロアラニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.80 \times 10$ 重量%

(41) シクロメチオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(42) シクロメチオニルプロリン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(43) シクロアルギニルロイシン又はその塩の含有量： $1.50 \times 10^{-3} \sim 2.30 \times 10$ 重量%

(44) シクロメチオニルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(45) シクロメチオニルアラニン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(46) シクロイソロイシルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(47) シクロイソロイシルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(48) シクロバリルセリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(49) シクロメチオニルグリシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(50) シクロバリルトレオニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0$

.60×10重量%

(5 1) シクロバリルアルパラギン酸又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(5 2) シクログリシルプロリン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(5 3) シクロロイシルプロリン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

(5 4) シクログルタミニルグリシン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^{-3} \sim 0.09 \times 10$ 重量%

(5 5) シクロトリプトファニルリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.40 \times 10$ 重量%

(5 6) シクログルタミニルフェニルアラニン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.60 \times 10$ 重量%

(5 7) シクロリシルグリシン又はその塩の含有量： $1.00 \times 10^{-3} \sim 1.60 \times 10$ 重量%

(5 8) シクロセリルリシン又はその塩の含有量： $1.60 \times 10^{-3} \sim 2.60 \times 10$ 重量%

(5 9) シクロバリルリシン又はその塩の含有量： $0.90 \times 10^{-3} \sim 1.50 \times 10$ 重量%

(6 0) シクロアスパラギニルリシン又はその塩の含有量： $0.60 \times 10^{-3} \sim 1.10 \times 10$ 重量%

(6 1) シクロヒスチジルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(6 2) シクロトレオニルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(6 3) シクロアスパルチルヒスチジン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(6 4) シクロアスパラギニルヒスチジン又はその塩の含有量： 0.10

$\times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(65) シクロアルギニルセリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(66) シクロアスパラギニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(67) シクログルタミニルメチオニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.20 \times 10$ 重量%

(68) シクロトリプトファニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.10 \times 10^{-3} \sim 0.30 \times 10$ 重量%

(69) シクロアスパラギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(70) シクロアスパラギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.05 \times 10^{-3} \sim 0.09 \times 10$ 重量%

(71) シクロアルギニルアルギニン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%。

[請求項9]

アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドまたはその塩として下記(1)～(10)の1つ又は2つ以上が下記の量範囲で含まれる、請求項7または8記載の組成物：

(1) シクロトレオニルチロシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(2) シクロバリルチロシン又はその塩の含有量： $0.30 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(3) シクログルタミニルチロシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.40 \times 10$ 重量%。

(4) シクロアスパラギニルイソロイシン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(5) シクロアルギニルプロリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(6) シクロアスパラギニルグリシン又はその塩の含有量： $0.20 \times 10^{-3} \sim 0.50 \times 10$ 重量%

(7) シクロメチオニルバリン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(8) シクログルタミルシステイン又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(9) シクロセリルグルタミン酸又はその塩の含有量： $0.40 \times 10^{-3} \sim 0.70 \times 10$ 重量%

(10) シクロイソロイシルリシン又はその塩の含有量： $0.50 \times 10^{-3} \sim 0.90 \times 10$ 重量%

[請求項10] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドが大豆から得られたものである、請求項1～9いずれか一項記載の組成物。

[請求項11] アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチドが茶から得られたものである、請求項1～9いずれか一項記載の組成物。