

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2011年1月6日(06.01.2011)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2011/002033 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/58 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 3/08 (2006.01) C07J 17/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/061180
- (22) 国際出願日: 2010年6月30日(30.06.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2009-155914 2009年6月30日(30.06.2009) JP  
特願 2009-155957 2009年6月30日(30.06.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ライオン株式会社(LION CORPORATION) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所1丁目3番7号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 岩崎 英明 (IWASAKI, Hideaki) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

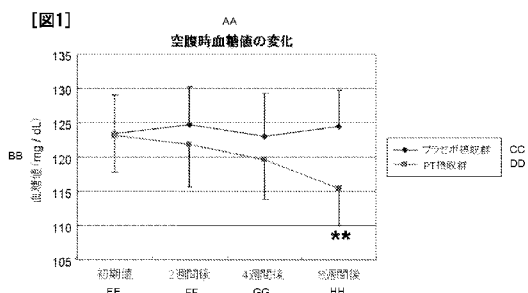
Tokyo (JP). 上林 博明(KAMBAYASHI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP). 野村 充(NOMURA, Mitsuru) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 苗穂(SUZUKI, Naho) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP). 北村 久美子(KITAMURA, Kumiko) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 廣田 浩一, 外(HIROTA, Koichi et al.); 〒1510053 東京都渋谷区代々木2-2-13 新宿TRビル4階 山の手合同国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,

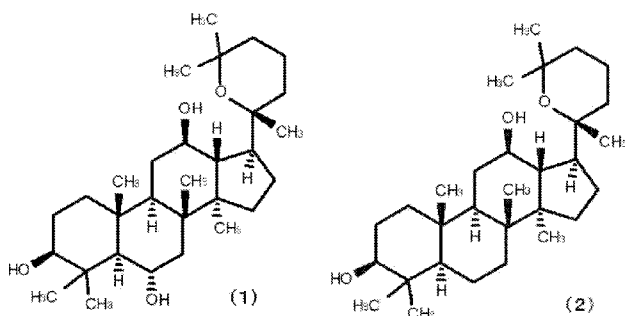
[続葉有]

(54) Title: GLUCOSE METABOLISM-IMPROVING AGENT AND GLUCOSE METABOLISM-IMPROVING COMPOSITION

(54) 発明の名称: 糖代謝改善剤及び糖代謝改善組成物



AA CHANGE OF FASTING GLUCOSE LEVEL  
BB GLUCOSE LEVEL (mg/dL)  
CC PLACEBO-INGESTING GROUP  
DD PT-INGESTING GROUP  
EE INITIAL VALUE  
FF AFTER 2 WEEKS  
GG AFTER 4 WEEKS  
HH AFTER 8 WEEKS



(57) Abstract: A glucose metabolism-improving agent having an activity of suppressing the increase in an after-meal glucose level, an activity of decreasing a fasting glucose level, an activity of regulating a glucose metabolism-related measure in serum, an activity of enhancing the intake of glucose into a muscle cell, and an activity of enhancing a meal-related glucose metabolism, which comprises at least one of a compound represented by structural formula (1) and a compound represented by structural formula (2); a glucose metabolism-improving composition, an agent for suppressing the increase in an after-meal glucose level, an agent for reducing a fasting glucose level, and an agent for enhancing the intake of glucose, each of which comprises the glucose metabolism-improving agent; and a food or beverage.

(57) 要約: 食後血糖値の上昇抑制作用、空腹時血糖値の低下作用、血清中の糖代謝関連指標の調節作用、筋肉細胞への糖の取込促進作用、及び食事由来の糖代謝促進作用を有する下記構造式(1)で表される化合物及び構造式(2)で表される化合物の少なくともいずれかからなる糖代謝改善剤、前記糖代謝改善剤を含有する糖代謝改善組成物、食後血糖値上昇抑制剤、空腹時血糖値低下剤、及び糖取込促進剤、並びに、飲食品である。

WO 2011/002033 A1



LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称：糖代謝改善剤及び糖代謝改善組成物**

### 技術分野

[0001] 本発明は、パナキサトリオール（PT）及びパナキサジオール（PD）の少なくともいずれかからなる糖代謝改善剤、及び前記糖代謝改善剤を含有する糖代謝改善組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 我が国の糖尿病患者は、約820万人、糖尿病予備軍は、約1,050万人であると推定され、更にその数は年々増加している。日本人は糖尿病になりやすい体質、即ち、食べた物を消費しにくく、貯め込み易い体質であり、俊約遺伝子保有率は、欧米人の2倍～5倍といわれている。そのため、糖尿病の予防乃至治療は重要な問題となっている。

[0003] 糖尿病の病態分類としては、正常型、境界型、及び糖尿病型の3つに分類（日本糖尿病学会ガイドライン）され、前記糖尿病予備軍とは、境界型の患者をいう。

前記糖尿病型の判断基準は、（1）空腹時血糖値が126mg/dL以上、（2）食後血糖値が200mg/dL以上、（3）75gのグルコース負荷試験で2時間後の血糖値が200mg/dL以上、（4）糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少など）がある、（5）HbA1c（グリコヘモグロビン）が6.5質量%以上、（6）確実な糖尿病網膜症の存在などの基準が設けられている。

前記境界型は、（1）空腹時血糖値が110mg/dL以上、126mg/dL未満、（2）75gの糖負荷試験で2時間後の血糖値が140mg/dL以上、200mg/dL未満の場合に該当する。

[0004] 現在、糖尿病治療薬としては、インスリンの分泌を促進するスルホニル尿素剤（SU剤）、フェニールアラニン誘導体や、糖の吸収を抑制する $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤、肝臓での糖の産生を抑制するビクアナイド（BG）薬

、インスリン抵抗性を改善するチアゾリジン誘導体などが知られているが、空腹時血糖、及び食後血糖の両者の調節に効果のあるものは少ない。また、これらの医薬品が処方されるのは、糖尿病と診断された場合のみであり、境界型に属する者が、糖尿病へ進行することを防ぐためには、食事療法や運動療法に頼るしかないのが現状である。

[0005] また、糖尿病による高血糖状態の改善は、一過性ではなく体質を含めて根本的に改善することが望まれる。体内に取り込まれた余分なグルコースは、血中から肝臓や筋肉に取込まれ、グリコーゲンとして貯蔵される。このグリコーゲン合成を促進することができれば、高血糖状態を改善できると考えられる。糖代謝の70%以上は筋肉で行われているため、グルコースの筋肉への取込みを促進することにより、高血糖状態の改善が期待できる。

このように、筋肉で積極的に糖代謝を行う体質を維持するためには、前述した薬剤だけでなく、食品療法による糖尿病の改善が有効である。上述した薬剤以外に、食品として摂取できるもので食後血糖値を抑制するものは多数存在するが、空腹時血糖値を抑制するものとしては医薬品しか存在せず、空腹時血糖値を抑制する食品の提供が強く求められている。

[0006] 人参に含まれる配糖体（ジンセノサイド）は、血糖値調節作用（特許文献1参照）、抗糖尿病作用（特許文献2参照）を有することが知られており、また、前記配糖体から糖がはずれたアグリコン体であるプロトパナキサトリオール（PPT）及びプロトパナキサジオール（PPD）は、抗ガン作用（特許文献3～4参照）、皮膚疾患に対する抗炎症作用（特許文献5参照）、脂肪代謝及び糖代謝に重要な遺伝子発現を調節するPPAR $\gamma$ の活性化作用（特許文献6参照）、自己免疫疾患に関与する熱ショックタンパク質（HSP）の合成抑制作用（特許文献7参照）、などの様々な作用を有することが知られている。

前記プロトパナキサトリオール（PPT）及びプロトパナキサジオール（PPD）は、白色の粉末であり、水に対しては不溶であるが、有機溶媒を加えることで溶解性を向上させることができる。しかしながら、前記プロトパ

ナキサトリオール（PPT）及びプロトパナキサジオール（PPD）は構造的に不安定であり、液系、特に低pH系においては、速やかに分解してしまう。また、粉末状態でも常温以上の温度条件下では、日単位でその分解が進んでしまう点で問題である。

[0007] したがって、血糖値調節作用、及び糖代謝改善作用を有し、安全性が高く、飲食品として摂取でき、安定性の高い化合物の速やかな提供が求められているのが現状である。

### 先行技術文献

#### 特許文献

- [0008] 特許文献1：特表2008-533132号公報  
特許文献2：特開昭61-24597号公報  
特許文献3：特表2005-504799号公報  
特許文献4：特開昭58-57399号公報  
特許文献5：特開2007-008896号公報  
特許文献6：韓国公開特許10-2006-0131012号公報  
特許文献7：特開平9-241166号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、優れた血糖値調節作用、及び糖代謝改善作用を有し、安全性が高く、飲食品として摂取でき、安定性の高い糖代謝改善剤、及び前記糖代謝改善剤を含有する糖代謝改善組成物を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

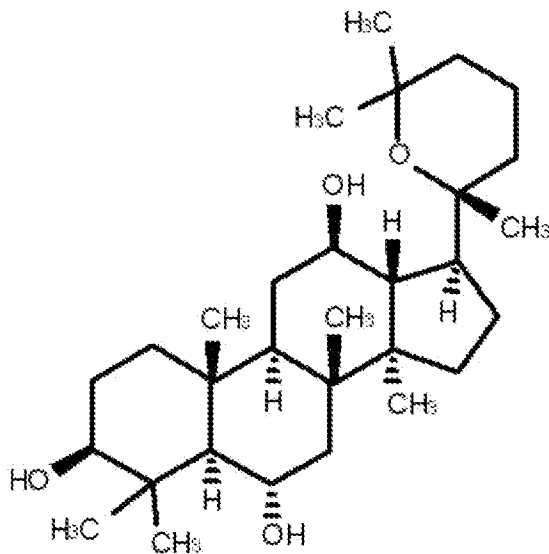
[0010] 前記課題を解決するため、本発明者らは鋭意検討した結果、以下のような知見を得た。即ち、パナキサトリオール（PT）及びパナキサジオール（PD）の少なくともいずれかからなる糖代謝改善剤は、筋肉細胞への糖の取込

を促進すること、食後血糖値の上昇抑制作用、空腹時血糖値の低下作用、糖代謝関連指標の調節作用、及び食事由来の糖の代謝促進作用を有することを見出し、本発明の完成に至った。

[0011] 本発明は、本発明者らによる前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

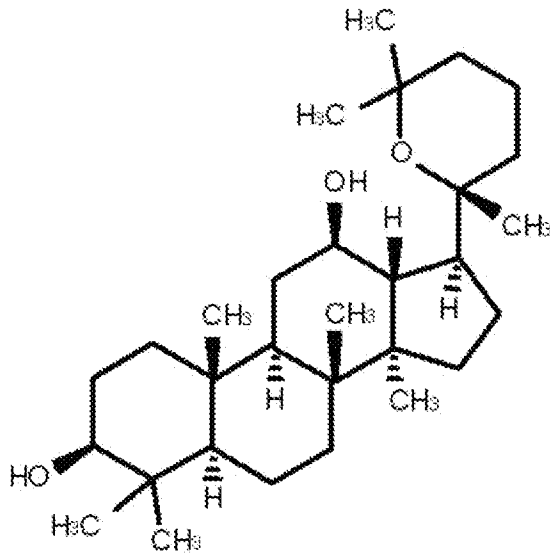
<1> 下記構造式(1)で表される化合物及び構造式(2)で表される化合物の少なくともいずれかからなることを特徴とする糖代謝改善剤である。

[化1]



構造式(1)

[化2]



構造式(2)

< 2 > 食後血糖値の上昇抑制作用を有する前記< 1 >に記載の糖代謝改善剤である。

< 3 > 空腹時血糖値の低下作用、及び血清中の糖代謝関連指標の調節作用の少なくともいずれかを有する前記< 1 >から< 2 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤である。

< 4 > 食事由来の糖の代謝促進作用を有する前記< 1 >から< 3 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤である。

< 5 > 筋肉細胞への糖の取込促進作用を有する前記< 1 >から< 4 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤である。

< 6 > 食事と同時に摂取することなく糖代謝改善作用が発揮される前記< 1 >から< 5 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤である。

< 7 > 1日あたりの摂取量が少なくとも1mgである前記< 1 >から< 6 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤である。

< 8 > 前記< 1 >から< 7 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤を含有することを特徴とする糖代謝改善組成物である。

< 9 > 前記< 1 >から< 7 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤を含有することを特徴とする食後血糖値上昇抑制剤である。

< 10 > 前記< 1 >から< 7 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤を含有

することを特徴とする空腹時血糖値低下剤である。

< 1 1 > 前記< 1 >から< 7 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤を含有することを特徴とする筋肉細胞への糖取込促進剤である。

< 1 2 > 前記< 1 >から< 7 >のいずれかに記載の糖代謝改善剤を含有することを特徴とする飲食品である。

## 発明の効果

[0012] 本発明によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、優れた血糖値調節作用、及び糖代謝改善作用を有し、安全性が高く、飲食品として摂取でき、安定性の高い糖代謝改善剤、及び前記糖代謝改善剤を含有する糖代謝改善組成物を提供することができる。

## 図面の簡単な説明

[0013] [図1] 図1は、実施例5のPT摂取ヒト試験における空腹時血糖値の変化を示したグラフである。縦軸は、血糖値 (mg/dL) を示し、横軸は、PT摂取開始後の経過日数を示す。

[図2] 図2は、実施例5のPT摂取ヒト試験のプラセボ摂取群における食後血糖値の変化を示したグラフである。縦軸は、血糖値 (mg/dL) を示し、横軸は、食事後の経過時間 (分間) を示す。

[図3] 図3は、実施例5のPT摂取ヒト試験のパナキサトリオール (PT) 摂取群における食後血糖値の変化を示したグラフである。縦軸は、血糖値 (mg/dL) を示し、横軸は、食事後の経過時間 (分間) を示す。

[図4] 図4は、実施例6のPD摂取ヒト試験における空腹時血糖値の変化を示したグラフである。縦軸は、血糖値 (mg/dL) を示し、横軸は、PD摂取開始後の経過日数を示す。

[図5] 図5は、実施例6のPD摂取ヒト試験のプラセボ摂取群における食後血糖値の変化を示したグラフである。縦軸は、血糖値 (mg/dL) を示し、横軸は、食事後の経過時間 (分間) を示す。

[図6] 図6は、実施例6のPD摂取ヒト試験のパナキサジオール (PD) 摂取群における食後血糖値の変化を示したグラフである。縦軸は、血糖値 (mg



／d L) を示し、横軸は、食事後の経過時間（分間）を示す。

[図7A] 図7Aは、実施例7の各群の $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量の経時変化を示したグラフである。縦軸は、呼気中の $^{13}\text{C}\text{O}_2$ の排出量（体積比率%）を示し、横軸は、 $\text{glucose-U-}^{13}\text{C}_6$ 投与後の時間（分間）を示す。

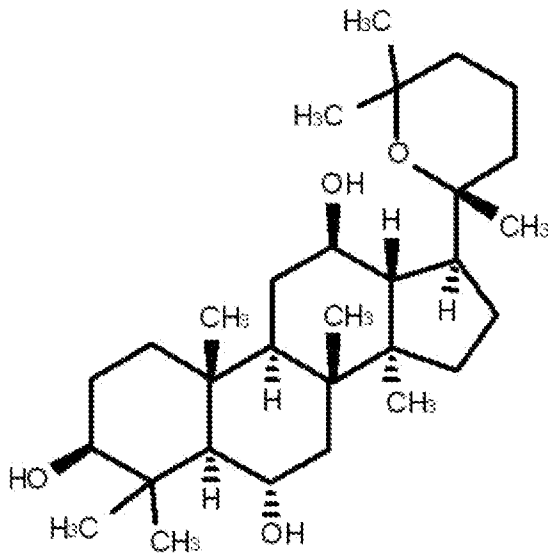
[図7B] 図7Bは、実施例7の各群の累積 $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量を示したグラフである。縦軸は、AUC（ $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量上昇値）を示す。

### 発明を実施するための形態

[0014] （糖代謝改善剤）

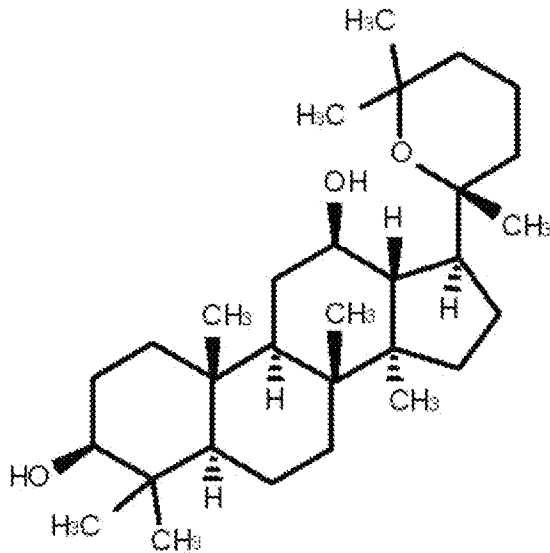
本発明の糖代謝改善剤は、下記構造式（1）で表される化合物及び下記構造式（2）で表される化合物の少なくともいずれかからなる。

[化3]



構造式(1)

[化4]



構造式(2)

[0015] <構造式(1)で表される化合物及び構造式(2)で表される化合物>

前記構造式(1)で表される化合物は、ダンマラン系トリテルペン類に属する化合物である。以下、「パナキサトリオール(PT)」と称することがある。また、前記構造式(2)で表される化合物は、ダンマラン系トリテルペン類に属する化合物である。以下、「パナキサジオール(PD)」と称することがある。

前記パナキサトリオール(PT)及び前記パナキサジオール(PD)は、植物由来のサポニン(配糖体)から糖がはずれ、側鎖が閉環し、アグリコン体になったものである。

[0016] ー入手方法ー

前記パナキサトリオール(PT)及び前記パナキサジオール(PD)の入手方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、市販品より入手する方法、合成により得る方法、前記植物より得る方法などが挙げられる。

前記植物としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、ウコギ科人参が好ましく、これらの中でも田七人参がより好ましい。

前記田七人参由来のサポニンとしては、特に制限はなく、目的に応じて適

宜選択することができ、例えば、ジンセノサイドーR<sub>g1</sub>、ノトジンセノサイドーR<sub>1</sub>、ジンセノサイドーR<sub>e</sub>、ジンセノサイドーR<sub>b1</sub>、ジンセノサイドーR<sub>d</sub>、ジンセノサイドーR<sub>c</sub>などが挙げられる。

[0017] 以下に、ウコギ科人参由来のパナキサトリオール（PT）及びパナキサジオール（PD）を得る方法の一例について説明する。前記ウコギ科人参由来のパナキサトリオール（PT）及びパナキサジオール（PD）を得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ウコギ科人参から抽出及び／又は精製する方法などが挙げられる。

[0018] 前記抽出により得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、田七人参粉末を水-エタノール溶液で抽出することにより得る方法などが挙げられる。

前記水-エタノール溶液の混合比としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、水：エタノール（V/V）が、9：1～2：1が好ましく、3：1がより好ましい。

前記抽出では、前記水-エタノール溶液に塩酸を含有させ、酸加水分解を行う方法が、前記パナキサトリオール（PT）及び前記パナキサジオール（PD）の少なくともいずれかを高濃度含有する抽出物を得ることができる点で好ましい。前記塩酸の濃度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、0.04質量%～16質量%が好ましく、2質量%～12質量%がより好ましい。

前記酸加水分解の温度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、60℃～100℃が好ましく、70℃～90℃がより好ましい。

前記酸加水分解の時間としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、0.5時間～24時間が好ましく、2時間～8時間がより好ましい。

前記酸加水分解により得られた田七人参加水分解液は、更に必要に応じて、苛性ソーダで中和し、エタノール濃度を下げた後に、吸引やその他の方法

により濾過後、残渣を、凍結乾燥、減圧乾燥、噴霧乾燥などの乾燥させる処理を施すことができ、これにより、田七人參由来の前記パナキサトリオール（PT）及び前記パナキサジオール（PD）の少なくともいずれかを得ることができる。

[0019] 前記精製により得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、シリカゲルカラムを用いて精製する方法などが挙げられる。

前記シリカゲルカラムを用いて精製する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記酸加水分解により得られた処理物を1質量%～5質量%含むエタノール溶液を調製し、次いで、濾紙又は遠心機を用いて、不溶物を除去後、更にロータリーエバポレーターを用いて5倍～10倍に濃縮し、シリカゲル（例えば、関東化学株式会社製シリカゲル60N）を充填したガラスカラムに、前記濃縮液を添加し、クロロホルム：エタノール＝10：1（V/V）を溶離液として、カラム分取を行う方法などが挙げられる。

前記クロロホルム：エタノール＝10：1（V/V）を展開溶媒とする順相TLC上で、Rf値が0.4に相当する画分を濃縮し、高純度のパナキサトリオール（PT）を得ることができる。同様に、前記クロロホルム：エタノール＝10：1（V/V）を展開溶媒とする順相TLC上で、Rf値が0.6に相当する画分を濃縮し、高純度のパナキサジオール（PD）を得ることができる。

[0020] <摂取>

前記糖代謝改善剤の摂取方法、摂取量、摂取回数、摂取時期、及び摂取対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

前記摂取方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、経口で摂取する方法が、容易に摂取できるため継続しやすい点で好ましい。

前記摂取量としては、特に制限はなく、摂取対象個体の年齢、体重、体質

、症状、他の成分を有効成分とする医薬の投与の有無など、様々な要因を考慮して適宜選択することができるが、1日あたりの摂取量が、少なくとも1mgであることが好ましく、2mg～20mgがより好ましい。前記好ましい範囲内であると、食後血糖値、及び空腹時血糖値の両方を抑制でき、かつ服用性を向上させることができる点で有利である。

また、前記摂取回数としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、1日1回が、利便性が良い点で好ましい。

前記摂取時期としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。使用者にとって服用に関する煩わしさを軽減するためには、食事と同時、あるいは食後など、摂取時期を限定すべきではなく、食事と同時摂取することがなくとも糖代謝改善作用が発揮されることが好ましいが、摂取する形態が通常の食品として、食事の中で支障なく摂取することが可能な剤型であるならば、糖代謝改善作用としては摂取時期により異なるものではなく、食事と非同時摂取に拘るものではない。

前記摂取対象となる動物種としては、ヒトに対して好適に適用されるものであるが、その作用効果が奏される限り、ヒト以外の動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、トリ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ブタ、サルなど）に対して適用することも可能である。

#### [0021] <糖代謝改善作用>

前記糖代謝改善剤の糖代謝改善作用としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、細胞への糖の取込促進作用による食後血糖値の上昇抑制作用、空腹時血糖値の低下作用、及び食事由来の糖代謝促進作用の少なくともいずれかを有することが好ましい。

#### [0022] ー細胞への糖の取込ー

前記細胞としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、筋肉細胞、肝臓細胞、脂肪細胞などが挙げられるが、これらの中でも筋肉細胞であることが好ましい。前記筋肉細胞は、糖代謝の70%以上を担う細胞であることから、糖の取込み器官としては効率良く機能するこ

とが期待できる。一方、肝臓や脂肪細胞では、脂肪肝や肥満という症状に発展するリスクがある為、高血糖状態の改善は期待できるが、可能であれば筋肉細胞が糖取込みの主体となることが望ましい。

前記糖の取込促進作用の作用機序についての詳細は不明であるが、前記糖代謝改善剤により、細胞内に局在しているGLUT4の細胞膜上へのトランスポレーションが促進されることによるものであることが推測される。

[0023] ー糖取込促進作用の評価方法ー

前記糖取込促進作用を評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、培養細胞の培地中に前記糖代謝改善剤を添加して一定期間感作させた後、ラベルした糖を取り込ませ、前記培養細胞を可溶化して培養細胞中のラベルを測定する方法などが挙げられる。

前記培養細胞としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ラット骨格筋由来細胞であるL6細胞、マウス骨格筋由来細胞であるC2C12細胞などを用いることができる。

前記L6細胞を培養する培地としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、10質量%FBS (fetal bovine serum)、及び1質量%AB (antibiotic solution) を含有するDMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) などが挙げられる。また、前記L6細胞に分化誘導をかける方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、2質量%FBS、及び1質量%ABを含有するMEMで培養する方法などが挙げられる。

前記糖のラベルとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、RIラベルなどが挙げられる。前記RIラベルした糖を取り込ませる方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、培地にRIラベルした糖を添加する方法などが挙げられる。前記糖としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、グルコースなどが挙げられる。

前記細胞を可溶化する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、0.05N水酸化ナトリウムを用いる方法などが挙げられる。

前記糖のラベルがR Iラベルである場合、その放射活性を測定する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、可溶化した細胞を回収したバイアルにシンチレーションカクテルP i c o f l o u r（パーキンエルマー社製）を添加し、シンチレーションカウンターを用いて測定する方法などが挙げられる。

[0024] ー食後血糖値ー

前記食後血糖値は、食後30分間後～120分間後の血糖値をいう。

前記食後血糖値としては、年齢、食後の経過時間などによって適宜選択できるが、ヒトでは、食後30分間後の場合、180mg/dL未満が好ましく、食後120分間後の場合、140mg/dL未満が好ましい。

[0025] ー食後血糖値の評価方法ー

食後血糖値を評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、高血糖モデルマウスにより評価する方法、ヒトに澱粉食を負荷して評価する方法などが挙げられる。

前記血糖値の測定方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、簡易型血糖測定機（例えば、ニプロ株式会社製フリースタイルなど）により測定する方法、サイクリックGBセンサー（三光純薬株式会社製）により測定する方法などが挙げられる。

[0026] ー高血糖モデルマウスにより評価する方法ー

前記高血糖モデルマウスにより評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、高脂肪食に前記糖代謝改善剤を配合した飼料で一定期間飼育し、飼育後の血糖値を測定する方法などが挙げられる。

前記高血糖モデルマウスとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、K K A yマウス（日本クレア株式会社）、Z D

フラット（日本チャールスリバー株式会社）などが挙げられる。

前記高脂肪食としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、市販品（Quick Fat、日本クレア株式会社製）などを用いることができる。

前記飼育する期間としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、4日間～35日間などが挙げられる。

[0027] ———ヒトに澱粉食を負荷して評価する方法———

前記ヒトに澱粉食を負荷して評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、空腹時血糖値が高い（ $120\text{ mg/dL} \sim 140\text{ mg/dL}$ ）被験者に、一定の試験期間所定の食事を摂取させ、食事と同時に摂取することのない時間に1日1回、糖代謝改善剤を摂取させ、食後30分間ごとに120分間までの血糖値の変化を測定する方法などが挙げられる。

前記試験期間としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、4週間～16週間などが挙げられる。

前記決められた食事としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、ご飯、パスタなど、澱粉含有量の多い食事が好ましい。

[0028] —空腹時血糖値—

前記空腹時血糖値は、朝起床した後、絶飲食で採血した血液の血糖値をいう。なお、厳密には、食事から10時間以上の間隔を経て採血したもので測定した血糖値であることが望ましい。

前記空腹時血糖値としては、年齢などによって適宜選択できるが、ヒトでは $110\text{ mg/dL}$ 未満が好ましい。

[0029] ——空腹時血糖値の評価方法——

前記空腹時血糖値を評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、測定時間が空腹時であることを除いて、前記ヒトに澱粉食を負荷して評価する方法と同様の方法で評価することができる。



## [0030] ー糖代謝関連指標ー

前記糖代謝関連指標としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、血液指標などが挙げられる。

前記血液指標としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、HbA1c（グリコヘモグロビン）、グリコアルブミン、1・5AG（1,5アンヒドログルシトール）、インスリンなどが挙げられる。

前記血液指標を測定する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記ヒトに澱粉食を負荷した評価の試験時に採取した血液を用いて、医療機関の定法に従い測定することができる。

## [0031] ーHbA1cー

前記HbA1c（グリコヘモグロビン）とは、赤血球中のヘモグロビン（Hb）とグルコースとが結合した状態のものをいう。即ち、血糖値が高くなると、HbA1cの値が高くなる。前記ヘモグロビン（Hb）とグルコースとの結合は反応速度が遅いため、その値は、一時的な生理条件に左右されず、過去1ヶ月間～2ヶ月間の平均血糖を反映している。

前記HbA1cの正常値は、4.3質量%～5.8質量%であり、6.5質量%以上であると、糖尿病である疑いが極めて高くなる。

## [0032] ーグリコアルブミンー

前記グリコアルブミンとは、血中のアルブミンとグルコースとが結合した状態のものをいう。即ち、血糖値が高くなると、グリコアルブミンの値が高くなる。

前記アルブミンは、前記HbA1cと比較して半減期が短いため、前記HbA1cより近い過去の平均血糖、即ち、1週間～2週間前の平均血糖を反映している。

前記グリコアルブミンの正常値は、11.6質量%～16.4質量%である。

## [0033] ー1・5AGー

前記 1・5 AG は、構造がグルコースと類似したポリオールであり、体内に豊富に存在する。前記 1・5 AG は食物より供給され、余分な前記 1・5 AG は尿へ排泄される。正常な状態では、前記 1・5 AG は腎尿細管により再吸収を受けるが、高血糖に伴いグルコースが排泄（尿糖）されると、前記 1・5 AG の再吸収は競合阻害を受け、尿中へ喪失されることにより血中濃度が低下する。このように、前記 1・5 AG は、尿糖の影響を受けて増減するため、現在乃至直近の血糖の指標となる。

ただし、前記 HbA1c が 10 質量%以上のレベルでは、前記 1・5 AG は体外に排出されてしまうため、この場合は、前記 HbA1c を指標とすることが適している。

前記 1・5 AG の正常値は、 $14 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 46 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。

[0034] ー食事由来の糖代謝促進作用ー

食事由来の糖としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、スクロース、マルトース、ラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトースなどが挙げられる。

[0035] 前記糖代謝促進作用を評価する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、二酸化炭素排出量を測定する方法などが挙げられる。

[0036] <用途>

前記糖代謝改善剤は、優れた食後血糖値の上昇抑制作用、空腹時血糖値の低下作用、糖代謝関連指標の調節作用、筋肉細胞への糖取込促進作用、及び食事由来の糖代謝促進作用を有することから、後述する糖代謝改善組成物、食後血糖値上昇抑制剤、空腹時血糖値低下剤、及び糖取込促進剤として好適に利用できる。

[0037] (糖代謝改善組成物)

本発明の糖代謝改善組成物は、前述した糖代謝改善剤を含有し、必要に応じて、更にその他の成分を含有する。

前記糖代謝改善組成物中の、前記糖代謝改善剤の含有量としては、特に制

限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。また、前記糖代謝改善組成物は、前記糖代謝改善剤そのものであってもよい。

[0038] 前記糖代謝改善組成物のその他の成分としては、特に制限はなく、本発明の効果を損なわない範囲で、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、エタノール、水、デンプン等の薬理的に許容される担体や、後述する飲食品に利用される補助的原料又は添加物などが挙げられる。

前記その他の成分の含有量としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0039] <使用>

前記糖代謝改善組成物は、1種単独で使用されてもよいし、2種以上を併用してもよく、他の成分を有効成分とする医薬と併せて使用されてもよい。また、前記糖代謝改善組成物は、他の成分を有効成分とする医薬中に、配合された状態で使用されてもよい。

[0040] <用途>

前記糖代謝改善組成物の用途としては、例えば、糖尿病の予防乃至治療に好適に利用することができる。また、後述する飲食品にも好適に利用することができる。

[0041] (食後血糖値上昇抑制剤、空腹時血糖値低下剤、及び糖取込促進剤)

<食後血糖値上昇抑制剤>

本発明の食後血糖値上昇抑制剤は、前述した糖代謝改善剤を含有し、必要に応じて、更にその他の成分を含有する。

前記食後血糖値上昇抑制剤中の、前記糖代謝改善剤の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。また、前記食後血糖値上昇抑制剤は、前記糖代謝改善剤そのものであってもよい。

[0042] 前記食後血糖値上昇抑制剤のその他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、薬理的に許容される担体の中から前記食後血糖値上昇抑制剤の剤型などに応じて適宜選択することができ、例えば、エタノール、水、デンプンなどが挙げられる。

前記その他の成分の含有量としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0043] <空腹時血糖値低下剤>

本発明の空腹時血糖値低下剤は、前述した糖代謝改善剤を含有し、必要に応じて、更にその他の成分を含有する。

前記空腹時血糖値低下剤中の、前記糖代謝改善剤の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。また、前記空腹時血糖値低下剤は、前記糖代謝改善剤そのものであってもよい。

[0044] 前記空腹時血糖値低下剤のその他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、薬理的に許容される担体の中から前記空腹時血糖値低下剤の剤型などに応じて適宜選択することができ、例えば、エタノール、水、デンプンなどが挙げられる。

前記その他の成分の含有量としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0045] <糖取込促進剤>

本発明の糖取込促進剤は、前述した糖代謝改善剤を含有し、必要に応じて、更にその他の成分を含有する。

前記糖取込促進剤中の、前記糖代謝改善剤の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。また、前記糖取込促進剤は、前記糖代謝改善剤そのものであってもよい。

[0046] 前記糖取込促進剤のその他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、薬理的に許容される担体の中から前記糖取込促進剤の剤型などに応じて適宜選択することができ、例えば、エタノール、水、デンプンなどが挙げられる。

前記その他の成分の含有量としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0047] <使用>

前記食後血糖値上昇抑制剤、前記空腹時血糖値低下剤、及び前記糖取込促

進剤は、1種単独で使用されてもよいし、2種以上を併用してもよく、他の成分を有効成分とする医薬と併せて使用されてもよい。また、前記食後血糖値上昇抑制剤、前記空腹時血糖値低下剤、及び前記糖取込促進剤は、他の成分を有効成分とする医薬中に、配合された状態で使用されてもよい。

[0048] <用途>

前記食後血糖値上昇抑制剤、前記空腹時血糖値低下剤、及び前記糖取込促進剤の用途としては、例えば、糖尿病の予防乃至治療に好適に利用することができる。また、後述する飲食品にも好適に利用することができる。

[0049] (飲食品)

本発明の飲食品は、前記糖代謝改善剤を含有し、必要に応じて、更にその他の成分を含有する。

ここで、前記飲食品とは、人の健康に危害を加えるおそれが少なく、通常の社会生活において、経口又は消化管投与により摂取されるものをいい、行政区分上の食品、医薬品、医薬部外品などの区分に制限されるものではなく、例えば、経口的に摂取される一般食品、健康食品、保健機能食品、医薬部外品、医薬品などを幅広く含むものを意味する。

[0050] 前記飲食品中の前記糖代謝改善剤の配合量としては、特に制限はなく、本発明の効果を損なわない範囲内で、対象となる飲食品の種類に応じて適宜配合することができる。

前記飲食品は、前記糖代謝改善剤のみを含有するものであってもよく、また、前記飲食品は、前記糖代謝改善剤そのものであってもよい。

[0051] <飲食品の種類>

前記飲食品の種類としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料などの飲料；アイスクリーム、アイスシャーベット、かき氷などの冷菓；そば、うどん、はるさめ、ぎょうざの皮、しゅうまいの皮、中華麺、即席麺などの麺類；飴、キャンディー、ガム、チョコレート、錠菓、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子、パンなどの菓子類；カ

ニ、サケ、アサリ、マグロ、イワシ、エビ、カツオ、サバ、クジラ、カキ、サンマ、イカ、アカガイ、ホタテ、アワビ、ウニ、イクラ、トコブシなどの水産物；かまぼこ、ハム、ソーセージなどの水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳などの乳製品；サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシングなどの油脂及び油脂加工食品；ソース、たれなどの調味料；カレー、シチュー、親子丼、お粥、雑炊、中華丼、かつ丼、天丼、うな丼、ハヤシライス、おでん、マーボドーフ、牛丼、ミートソース、玉子スープ、オムライス、餃子、シューマイ、ハンバーグ、ミートボールなどのレトルトパウチ食品；種々の形態の健康食品、栄養補助食品、医薬品、医薬部外品などが挙げられる。

[0052] <その他の成分>

前記飲食品のその他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、飲食品を製造するにあたって通常用いられる、補助的原料又は添加物などが挙げられる。

前記補助的原料又は添加物としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ブドウ糖、果糖、ショ糖、マルトース、ソルビトール、ステビオサイド、ルブソサイド、コーンシロップ、乳糖、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、乳酸、L-アスコルビン酸、d- $\alpha$ -トコフェロール、エリソルビン酸ナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、アラビアガム、カラギーナン、カゼイン、ゼラチン、ペクチン、寒天、ビタミンB類、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、アミノ酸類、カルシウム塩類、色素、香料、保存剤などが挙げられる。

前記その他の成分の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

## 実施例

[0053] 以下、実施例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの

実施例に何ら限定されるものではない。

[0054] (実施例 1 : P T 配合飼料による高血糖モデルマウスの血糖値の低下作用)

<方法>

市販高脂肪食 (商品名 : Q u i c k F a t、日本クレア株式会社製) に対し、下記表 1 に示す割合でパナキサトリオール (P T) (L K T ラボラトリーズ社製) を配合した飼料を用い、自由摂取により、高血糖モデルマウス (K K A y マウス (日本クレア株式会社)、8 週齢、5 匹/群) を 5 日間飼育した (以下、「P T 配合群」と称することがある。)。コントロールは、パナキサトリオール (P T) 無配合の飼料を用いた (以下、「P T 無配合群」と称することがある。))。

前記パナキサトリオール (P T) 配合高脂肪食による飼育の開始前 (初期値) と後 (飼育後) とにおいて、それぞれ午前 10 時の血糖値を測定した。血糖値の測定はサイクリック G B センサー (三光純薬株式会社製) により行った。各個体の食後血糖値として、2 回測定した平均値を下記表 1 に示す。なお、統計解析はダネットの多重検定により行った。

[0055] [表1]

	PT無配合群 (コントロール)	PT配合群		
PT配合比率	—	0.0001質量%配合	0.001質量%配合	0.01質量%配合
血糖値 (初期値)	448 ± 31 mg/dl	455 ± 39 mg/dl	451 ± 34 mg/dl	451 ± 38 mg/dl
血糖値 (飼育後)	531 ± 44 mg/dl	401 ± 15† mg/dl	318 ± 58* mg/dl	265 ± 39** mg/dl

†: P<0.1, \*: P<0.05, \*\*: P<0.01

[0056] <結果>

表 1 より、P T 無配合群 (コントロール) では、初期値と、飼育 5 日間後とを比較すると、5 日間で有意な食後血糖値の上昇が認められた。これに対し、P T を 0. 0 0 0 1 質量%配合した投与群では、P T 無配合群 (コントロール) に対して 10%未満の危険率で有意に食後血糖値の上昇が抑制されており、P T を 0. 0 0 1 質量%配合した投与群では、P T 無配合群 (コントロール) に対して 5%未満の危険率で有意に食後血糖値の上昇が抑制され

ており、0.01質量%配合した投与群では、PT無配合群（コントロール）に対して1%未満の危険率で、有意に食後血糖値の上昇が抑制された。

これらの結果より、KKAyマウスに対しては、PTを0.0001質量%以上配合することで、食後血糖値の上昇抑制効果があることが認められた。

[0057]（実施例2：PD配合飼料による高血糖モデルマウスの血糖値の低下作用）

<方法>

市販高脂肪食（商品名：Quick Fat、日本クレア株式会社製）に対し、下記表2に示す割合でパナキサジオール（PD）（LKTラボラトリーズ社製）を配合した飼料を用い、自由摂取により、高血糖モデルマウス（KKAyマウス（日本クレア株式会社）、8週齢、5匹/群）を5日間飼育した（以下、「PD配合群」と称することがある。）。コントロールは、パナキサジオール（PD）無配合の飼料を用いた（以下、「PD無配合群」と称することがある。）。

前記パナキサジオール（PD）配合高脂肪食による飼育の開始前（初期値）と後（飼育後）とにおいて、それぞれ午前10時の血糖値を測定した。血糖値の測定はサイクリックGBセンサー（三光純薬株式会社製）により行った。各個体の食後血糖値として、2回測定した平均値を下記表2に示す。なお、統計解析はダネットの多重検定により行った。

[0058] [表2]

	PD無配合群 (コントロール)	PD配合群		
PD配合比率	—	0.0001質量%配合	0.001質量%配合	0.01質量%配合
血糖値 (初期値)	452 ± 29 mg/dl	454 ± 38 mg/dl	451 ± 34 mg/dl	454 ± 32 mg/dl
血糖値 (飼育後)	530 ± 43 mg/dl	404 ± 17† mg/dl	323 ± 56* mg/dl	274 ± 34** mg/dl

†:P<0.1, \*:P<0.05, \*\*:P<0.01

[0059] <結果>

表2より、PD無配合群（コントロール）では、初期値と、飼育5日後とを比較すると、5日間で有意な食後血糖値の上昇が認められた。これに対し



、PDを0.0001質量%配合した投与群では、PD無配合群（コントロール）に対して10%未満の危険率で有意に食後血糖値の上昇が抑制されており、PDを0.001質量%配合した投与群では、PD無配合群（コントロール）に対して5%未満の危険率で有意に食後血糖値の上昇が抑制されており、0.01質量%配合した投与群では、PD無配合群（コントロール）に対して1%未満の危険率で、有意に食後血糖値の上昇が抑制された。

これらの結果より、KKAyマウスに対しては、PDを0.0001質量%以上配合することで、食後血糖値の上昇抑制効果があることが認められた。

[0060]（実施例3：PT添加によるラット骨格筋由来細胞への糖の取込の促進）

<方法>

ラット骨格筋由来細胞（L6細胞、大日本製薬株式会社製）を、10質量%FBS（fetal bovine serum、GIBCO社製）、及び1質量%AB（anti-biotic solution、SIGMA社製）を含むDMEM（Dulbecco's modified Eagle medium、SIGMA社製）15mLに懸濁し、75cm<sup>2</sup>培養フラスコに分注した後、37℃、5%CO<sub>2</sub>環境下で静置培養した。サブコンフルエント（80%）に達した後、24ウエルプレート（住友ベークライト株式会社製）に50,000細胞/ウエルとなるように播種した。コンフルエントに達してから3日間培養した後、2質量%FBS、及び1質量%ABを含むMEM（minimal essential medium、ナカライテスク株式会社製）に交換し、L6細胞の分化を誘導した。分化誘導8日後、エタノールに溶解したパナキサトリオール（PT）（LKTラボラトリーズ社製）を1ppm又は10ppmとなるように添加した。それぞれ、PT無添加のウエルをコントロールとした。次いで、30時間後にパナキサトリオール（PT）を1ppm又は10ppmとなるように添加した2質量%BSA（ウシ血清アルブミン、SIGMA社製）を含むMEMに交換することにより脱感作した。更に18時間後、前記2質量%BSA含有MEMを除

去し、KRHバッファー（50 mM HEPES（SIGMA社製）、pH 7.4、137 mM塩化ナトリウム（和光純薬工業株式会社製）、4.8 mM塩化カリウム（和光純薬工業株式会社製）、1.85 mM塩化カルシウム（和光純薬工業株式会社製）、1.3 mM硫酸マグネシウム（和光純薬工業株式会社製））を30  $\mu$ L/ウエル添加した。その後、RIラベルした2-デオキシグルコース（2-DG、American Radiolabeled Chemicals社製）を6  $\mu$ L添加（終濃度6.5 mM（0.5  $\cdot$  Ci））して反応させた。反応開始5分間後に、細胞を氷冷したKRHバッファーで4回洗浄し、L6細胞内に取り込まれなかった2-DGを除去した。KRHバッファーを除去した後、0.05 N水酸化ナトリウム（和光純薬工業株式会社製）250  $\mu$ Lで細胞を可溶化し、バイアルに回収した。更にKRHバッファー200  $\mu$ Lで2回洗浄し、同様にバイアルに回収した。細胞を回収したバイアルに液体シンチレーションカクテルPicofluor（株式会社パーキンエルマー製）3 mLを添加し、放射活性を液体シンチレーションカウンター（LSC-5100、Aloka社製）を用いて測定した。

n = 4で評価し、その平均値を求めた。統計解析は全てスチューデントt検定で実施し、P < 0.05で有意な差とした。無添加の場合の放射活性を100としたときの比活性を下記表3に示す。

[0061] [表3]

	PT無添加 (コントロール)	PT添加	
PT添加濃度	—	1ppm	10ppm
比活性	100	132*	145**

\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01

[0062] <結果>

表3より、L6細胞にPTを添加することにより、細胞内部へのグルコースの取込量の増加が認められた。

これらの結果は、本発明のパナキサトリオール（PT）含有糖代謝改善剤

が、生体の糖取込の中心臓器である筋肉において、糖取込の促進作用を有することを示唆するものである。

[0063] (実施例4：PD添加によるラット骨格筋由来細胞への糖の取込の促進)

<方法>

前記実施例3に記載の方法に従い、ラット骨格筋由来細胞(L6細胞、大日本製薬株式会社製)を、10質量%FBS(fetal bovine serum、GIBCO社製)、及び1質量%AB(anti-biotic solution、SIGMA社製)を含むDMEM(Dulbecco's modified Eagle medium、SIGMA社製)15mLに懸濁し、75cm<sup>2</sup>培養フラスコに分注した後、37°C、5%CO<sub>2</sub>環境下で静置培養した。サブコンフルエント(80%)に達した後、24ウエルプレート(住友ベークライト株式会社製)に50,000細胞/ウエルとなるように播種した。コンフルエントに達してから3日間培養した後、2質量%FBS、及び1質量%ABを含むMEM(minimal essential medium、ナカライテスク株式会社製)に交換し、L6細胞の分化を誘導した。分化誘導8日後、エタノールに溶解したパナキサジオール(PD)(LKTラボラトリーズ社製)を1ppm又は10ppmとなるように添加した。それぞれ、PD無添加のウエルをコントロールとした。次いで、30時間後にパナキサジオール(PD)を1ppm又は10ppmとなるように添加した2質量%BSA(ウシ血清アルブミン、SIGMA社製)を含むMEMに交換することにより脱感作した。更に18時間後、前記2質量%BSA含有MEMを除去し、KRHバッファー(50mM HEPES(SIGMA社製)、pH7.4、137mM塩化ナトリウム(和光純薬工業株式会社製)、4.8mM塩化カリウム(和光純薬工業株式会社製)、1.85mM塩化カルシウム(和光純薬工業株式会社製)、1.3mM硫酸マグネシウム(和光純薬工業株式会社製))を30μL/ウエル添加した。その後、RIラベルした2-デオキシグルコース(2-DG、American Radiolabeled Chemicals社製)を6μL添

加（終濃度 6.5 mM (0.5 · Ci)）して反応させた。反応開始 5 分間後に、細胞を氷冷した KRH バッファーで 4 回洗浄し、L6 細胞内に取り込まれなかった 2-DG を除去した。KRH バッファーを除去した後、0.05 N 水酸化ナトリウム（和光純薬工業株式会社製）250 μL で細胞を可溶化し、バイアルに回収した。更に KRH バッファー 200 μL で 2 回洗浄し、同様にバイアルに回収した。細胞を回収したバイアルに液体シンチレーションカクテル Picofluor（株式会社パーキンエルマー製）3 mL を添加し、放射活性を液体シンチレーションカウンター（LSC-5100、Alloka 社製）を用いて測定した。

n = 4 で評価し、その平均値を求めた。統計解析は全てスチューデント t 検定で実施し、P < 0.05 で有意な差とした。無添加の場合の放射活性を 100 としたときの比活性を下記表 4 に示す。

[0064] [表4]

	PD無添加 (コントロール)	PD添加	
PD添加濃度	—	1ppm	10ppm
比活性	100	130*	140**

\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01

[0065] <結果>

表 4 より、L6 細胞に PD を添加することにより、細胞内部へのグルコースの取込量の増加が認められた。

これらの結果は、本発明のパナキサジオール（PD）含有糖代謝改善剤が、生体の糖取込の中心臓器である筋肉において、糖取込の促進作用を有することを示唆するものである。

[0066]（実施例 5：PT 摂取ヒト試験）

<糖代謝関連指標の測定>

—方法—

田七人参粉末 10 g を 30 質量% エタノール水溶液 100 mL に懸濁後、サポニン類を 2 時間加熱抽出し、得られた抽出物に対し、塩酸共存下で加水

分解を行い、アグリコン含有処理物を調製した。このアグリコン含有処理物をシリカゲルカラム（関東化学株式会社製シリカゲル60N）を用いて単離を行い、純度99質量%以上のパナキサトリオール（PT）を調製した。

このように調製したパナキサトリオール（PT）を8mg含有するカプセルを調製し、8週間継続摂取した場合（以下、「PT摂取群」と称することがある。）の空腹時血糖値、並びに、所定のメニュー（米飯200gを使用したおにぎり（350kcal）などの澱粉食を負荷したメニュー）の食事を摂取した後の食後血糖値の変化を測定した。また血液指標として、血中のHbA1c値、グリコアルブミン値、1・5AG、及び空腹時インスリン値を測定した。

血糖値の測定は、簡易型血糖測定機（フリースタイル、ニプロ株式会社製）を用い、空腹時血糖値、及び空腹時インスリン値の測定を午前9時に、食後血糖値の測定を午前9時から午前11時30分にかけて所定の澱粉食を摂取した後、30分間おきに120分間後まで測定した。HbA1c値、グリコアルブミン値、及び1・5AGは、医療機関の定法に従い午前9時に採取した血液を用いて測定した。

なお、被験者（24名）は、空腹時血糖値が120mg/dL~140mg/dLの者とし、対照としてプラセボ摂取群を置き、24名を無作為に2群に分け、プラセボ摂取群とPT摂取群とに割付を行った。また、結果についての統計解析は、プラセボ摂取群と、PT摂取群とを比較したスチューデントt検定を行った。また、カプセルを摂取する時間帯は毎日午前10時とし、食事と同時摂取することのない時間帯で設定した。

図1に空腹時血糖値の測定結果を示す。

図2にプラセボ摂取群の食後血糖値の変化を、図3にPT摂取群の食後血糖値の変化を示す。

プラセボ摂取群の血液指標の測定結果を下記表5に、PT摂取群の血液指標の測定結果を下記表6に示す。

[表5]

血液指標	プラセボ摂取群			
	0週目	2週目	4週目	8週目
HbA1c (質量%)	5.1±0.1	5.2±0.2	5.2±0.1	5.2±0.1
グリコアルブミン (質量%)	14.6±1.4	14.8±1.4	14.8±1.5	14.8±1.3
1・5AG ( $\mu$ g/mL)	24.3±7.5	24.3±7.4	24.2±7.7	24.1±7.4
インスリン ( $\mu$ U/mL)	5.4±1.6	6.2±1.8	5.9±3.2	6.3±2.5

[0068] [表6]

血液指標	PT摂取群			
	0週目	2週目	4週目	8週目
HbA1c (質量%)	5.1±0.1	5.1±0.2	5.1±0.1	4.8±0.2*
グリコアルブミン (質量%)	14.7±1.3	14.5±1.3**	14.3±1.3***	14.2±1.3***
1・5AG ( $\mu$ g/mL)	24.3±7.7	24.2±7.1	25.0±7.5*	25.6±6.3**
インスリン ( $\mu$ U/mL)	5.5±1.5	6.1±2.1	5.8±4.2	6.2±2.4

\*:P&lt;0.05, \*\*:P&lt;0.01, \*\*\*:P&lt;0.001

## [0069] ー結果ー

PT摂取ヒト試験（実施例5）の結果、PT摂取群の空腹時血糖値は、プラセボ摂取群と比較して有意に低下していた（図1）。PT摂取群の食後血糖値は、プラセボ摂取群と比較して摂取30分間後、60分間後、120分間後で有意に低下し、明らかな糖代謝の改善効果が認められた（図2～3）。

これらの結果より、パナキサトリオール（PT）を含有する本発明の糖尿病改善剤は、空腹時血糖値、及び食後血糖値の両方を低下させることが明らかとなった。

また、表5～6より、血液中の糖代謝に関する指標を確認した結果、PT摂取群のHbA1cは、プラセボ摂取群と比較して摂取8週間後に有意に低

下した。PT摂取群のグリコアルブミンはプラセボ摂取群と比較して有意に低下していた。また、グリコアルブミンは、PT摂取群0週目と、8週目との間にも、有意な低下が認められた。PT摂取群の1・5AGは4週目以降に増加が認められた。PT摂取群において、空腹時インスリン値には統計的に有意な変化がなかったことから、パナキサトリオール（PT）の血糖値の上昇抑制作用は、インスリン分泌能の亢進ではなく、インスリン感受性が向上したものと考えられる。

これらの結果より、パナキサトリオール（PT）を含有する本発明の糖尿病改善剤は、食事と同時摂取する必要がなく、1日1回の摂取で効果があったことから、継続摂取を促す上で意義が高いものと考えられる。

[0070]（実施例6：PD摂取ヒト試験）

<糖代謝関連指標の測定>

—方法—

田七人参粉末10gを30質量%エタノール水溶液100mLに懸濁後、サポニン類を2時間加熱抽出し、得られた抽出物に対し、塩酸共存下で加水分解を行い、アグリコン含有処理物を調製した。このアグリコン含有処理物をシリカゲルカラム（関東化学株式会社製シリカゲル60N）を用いて単離を行い、純度99質量%以上のパナキサジオール（PD）を調製した。

このように調製したパナキサジオール（PD）を8mg含有するカプセルを調製し、8週間継続摂取した場合（以下、「PD摂取群」と称することがある。）の空腹時血糖値、並びに、所定のメニュー（米飯200gを使用したおにぎり（350kcal）などの澱粉食を負荷したメニュー）の食事を摂取した後の食後血糖値の変化を測定した。また血液指標として、血中のHbA1c値、グリコアルブミン値、1・5AG、及び空腹時インスリン値を測定した。

血糖値の測定は、簡易型血糖測定機（フリースタイル、ニプロ株式会社製）を用い、空腹時血糖値、及び空腹時インスリン値の測定を午前9時に、食後血糖値の測定を午前9時から午前11時30分にかけて所定の澱粉食を摂

取した後、30分間おきに120分間後まで測定した。HbA1c値、グリコアルブミン値、及び1・5AGは、医療機関の定法に従い午前9時に採取した血液を用いて測定した。

なお、被験者（24名）は、空腹時血糖値が120mg/dL～140mg/dLの者とし、対照としてプラセボ摂取群を置き、24名を無作為に2群に分け、プラセボ摂取群とPD摂取群とに割付を行った。また、結果についての統計解析は、プラセボ摂取群と、PD摂取群とを比較したスチューデントt検定を行った。また、カプセルを摂取する時間帯は毎日午前10時とし、食事と同時摂取することのない時間帯で設定した。

図4に空腹時血糖値の測定結果を示す。

図5にプラセボ摂取群の食後血糖値の変化を、図6にPD摂取群の食後血糖値の変化を示す。

プラセボ摂取群の血液指標の測定結果を下記表7に、PD摂取群の血液指標の測定結果を下記表8に示す。

[0071] [表7]

血液指標	プラセボ摂取群			
	0週目	2週目	4週目	8週目
HbA1c (質量%)	5.1±0.1	5.2±0.2	5.2±0.1	5.2±0.1
グリコアルブミン (質量%)	14.6±1.4	14.8±1.4	14.8±1.5	14.8±1.3
1・5AG ( $\mu$ g/mL)	24.3±7.5	24.3±7.4	24.2±7.7	24.1±7.4
インスリン ( $\mu$ U/mL)	5.4±1.6	6.2±1.8	5.9±3.2	6.3±2.5

[0072]



[表8]

血液指標	PD摂取群			
	0週目	2週目	4週目	8週目
HbA1c (質量%)	5.1±0.1	5.1±0.2	5.1±0.1	4.8±0.1*
グリコアルブミン (質量%)	14.8±1.4	14.5±1.2**	14.3±1.3***	14.2±1.1***
1・5AG ( $\mu$ g/mL)	24.4±7.8	24.1±7.2	25.0±7.3*	25.7±6.4**
インスリン ( $\mu$ U/mL)	5.6±1.4	5.9±2.2	5.9±3.8	6.1±2.6

\*:P&lt;0.05, \*\*:P&lt;0.01, \*\*\*:P&lt;0.001

## [0073] ー結果ー

PD摂取ヒト試験（実施例6）の結果、PD摂取群の空腹時血糖値は、プラセボ摂取群と比較して有意に低下していた（図4）。PD摂取群の食後血糖値は、プラセボ摂取群と比較して摂取30分間後、60分間後、120分間後で有意に低下し、明らかな糖代謝の改善効果が認められた（図5～6）。

これらの結果より、パナキサジオール（PD）を含有する本発明の糖尿病改善剤は、空腹時血糖値、及び食後血糖値の両方を低下させることが明らかとなった。

また、表7～8より、血液中の糖代謝に関する指標を確認した結果、PD摂取群のHbA1cは、プラセボ摂取群と比較して摂取8週間後に有意に低下した。PD摂取群のグリコアルブミンはプラセボ摂取群と比較して有意に低下していた。また、グリコアルブミンは、PD摂取群0週目と、8週目との間にも、有意な低下が認められた。PD摂取群の1・5AGは4週目以降に増加が認められた。PD摂取群において、空腹時インスリン値には統計的に有意な変化がなかったことから、パナキサジオール（PD）の血糖値の上昇抑制作用は、インスリン分泌能の亢進ではなく、インスリン感受性が向上したものと考えられる。

これらの結果より、パナキサジオール（PD）を含有する本発明の糖尿病改善剤は、食事と同時摂取する必要がなく、1日1回の摂取で効果があっ

たことから、継続摂取を促す上で意義が高いものと考えられる。

[0074] (実施例 7 : 食事由来の糖に対する糖代謝促進効果)

高血糖モデルマウス (K K A y マウス (日本クレア株式会社)、オス、4 週齢) 24 匹を室温  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度  $50 \pm 5\%$ 、12 時間の明暗サイクルの条件下にて個別ケージで 1 週間予備飼育した。予備飼育期間中の飼料は、1 日当たり、CE-2 (日本クレア社製) をマウス 1 匹につき 8 g 与え、給水は自由摂取とした。

予備飼育期終了後、体重及び血糖値を測定し、平均的になるように 8 匹 / 群の 3 群に分け、以下の方法により本飼育を行なった。なお、血糖値の測定は、マウス尾静脈より採血を行い、全血を、サイクリック GB センサー (三光純薬株式会社製) を用いて測定した。

[0075] - 対照群 -

市販高脂肪食 (商品名 : Q u i c k F a t、日本クレア株式会社製) を 1 日当たりマウス 1 匹につき 8 g 与え、給水は自由摂取とし、1 週間本飼育を行なった。以下、「対照群」と称することがある。

[0076] - P T 投与群 -

市販高脂肪食 (商品名 : Q u i c k F a t、日本クレア株式会社製) に 0.1 質量% のパナキサトリオール (P T) (L K T ラボラトリーズ社製) を配合した飼料を 1 日当たりマウス 1 匹につき 8 g 与え、給水は自由摂取とし、1 週間本飼育を行なった。以下、「P T 投与群」と称することがある。

[0077] - P D 投与群 -

市販高脂肪食 (商品名 : Q u i c k F a t、日本クレア株式会社製) に 0.1 質量% のパナキサジオール (P D) (L K T ラボラトリーズ社製) を配合した飼料を 1 日当たりマウス 1 匹につき 8 g 与え、給水は自由摂取とし、1 週間本飼育を行なった。以下、「P T 投与群」と称することがある。

[0078] 本飼育を 1 週間行なった後、血糖値及び体重測定を行い、 $^{13}\text{C O}_2$  排出量測定に供した。対照群の血糖値は  $335.4 \text{ mg/dL}$ 、P T 投与群の血糖値は  $199.3 \text{ mg/dL}$ 、P D 投与群の血糖値は  $231.6 \text{ mg/dL}$  であ

った。

[0079] < $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量の測定>

マウスを呼気ガス分析チャンバー (ARCO-2000-ISO System、ARCO SYSTEM社製) に移し、2時間の馴化を行った。その後、[2.0g D-glucose (ナカライテクス株式会社製) + 72mg D-glucose-U- $^{13}\text{C}_6$  (99%) (Cambridge Isotope Lab. 社製) / kg-体重] から算出される濃度で、glucose及びglucose-U- $^{13}\text{C}_6$ の水溶液をマウスに経口投与し、4時間に渡って累積 $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量を測定した。累積 $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量は、AUC ( $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量上昇値) で示した。AUC ( $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量上昇値) とは、glucose-U- $^{13}\text{C}_6$ 投与後の排出量変化を時間に対してプロットしたグラフにおいて、glucose-U- $^{13}\text{C}_6$ 投与前の排出量をベースラインとしてglucose-U- $^{13}\text{C}_6$ 投与4時間後までの増加部分の面積を表わす。

[0080] 図7Aに $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量の経時変化を、図7Bに累積 $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量の結果を示す。これらの結果より、PT投与群及びPD投与群において、 $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 排出量の有意な上昇が確認された。(統計解析はスチューデントt検定で実施し、 $P < 0.05$ で有意な差とした。) 。即ち、食事より摂取した糖の代謝を促進することがわかった。

### 産業上の利用可能性

[0081] 本発明のパナキサトリオール (PT) 及びパナキサジオール (PD) の少なくともいずれかからなる糖代謝改善剤及び前記糖代謝改善剤を含有する糖代謝改善組成物は、優れた筋肉細胞への糖の取込促進作用、食後血糖値の上昇抑制作用、空腹時血糖値の低下作用、糖代謝関連指標の調節作用、及び食事由来の糖代謝促進作用を有することから、食後血糖値上昇抑制剤、空腹時血糖値低下剤、及び糖取込促進剤として好適に利用でき、糖尿病の予防乃至治療に有効である。

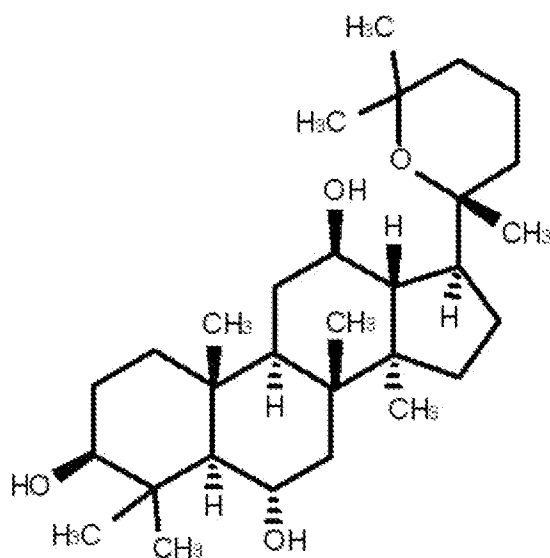
更に、前記糖代謝改善剤は、安全性が高いため、飲食品に好適に利用可能

である。

## 請求の範囲

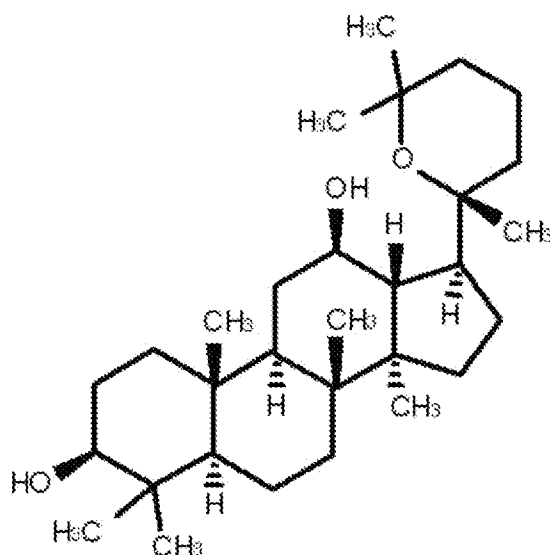
[請求項1] 下記構造式（1）で表される化合物及び構造式（2）で表される化合物の少なくともいずれかからなることを特徴とする糖代謝改善剤。

[化5]



構造式(1)

[化6]



構造式(2)

[請求項2] 食後血糖値の上昇抑制作用を有する請求項1に記載の糖代謝改善剤

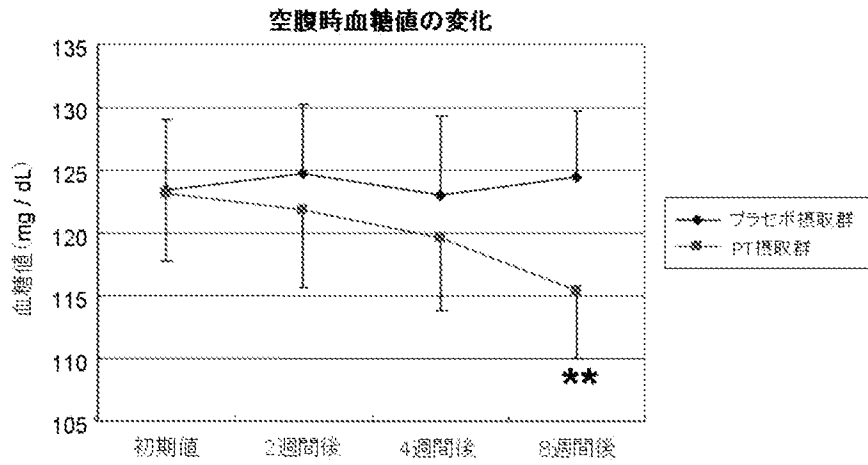
。

[請求項3] 空腹時血糖値の低下作用、及び血清中の糖代謝関連指標の調節作用の少なくともいずれかを有する請求項1から2のいずれかに記載の糖

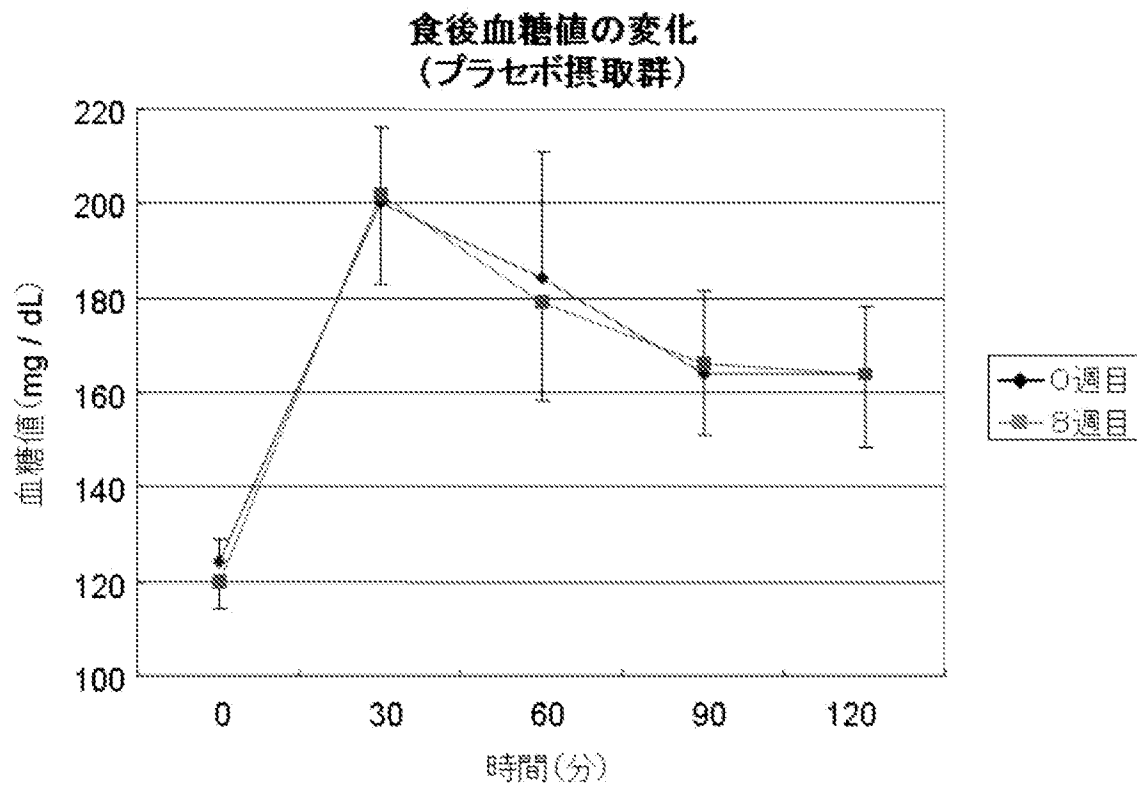
代謝改善剤。

- [請求項4] 食事由来の糖の代謝促進作用を有する請求項 1 から 3 のいずれかに記載の糖代謝改善剤。
- [請求項5] 食事と同時摂取することなく糖代謝改善作用が発揮される請求項 1 から 4 のいずれかに記載の糖代謝改善剤。
- [請求項6] 1 日あたりの摂取量が少なくとも 1 m g である請求項 1 から 5 のいずれかに記載の糖代謝改善剤。
- [請求項7] 請求項 1 から 6 のいずれかに記載の糖代謝改善剤を含有することを特徴とする糖代謝改善組成物。

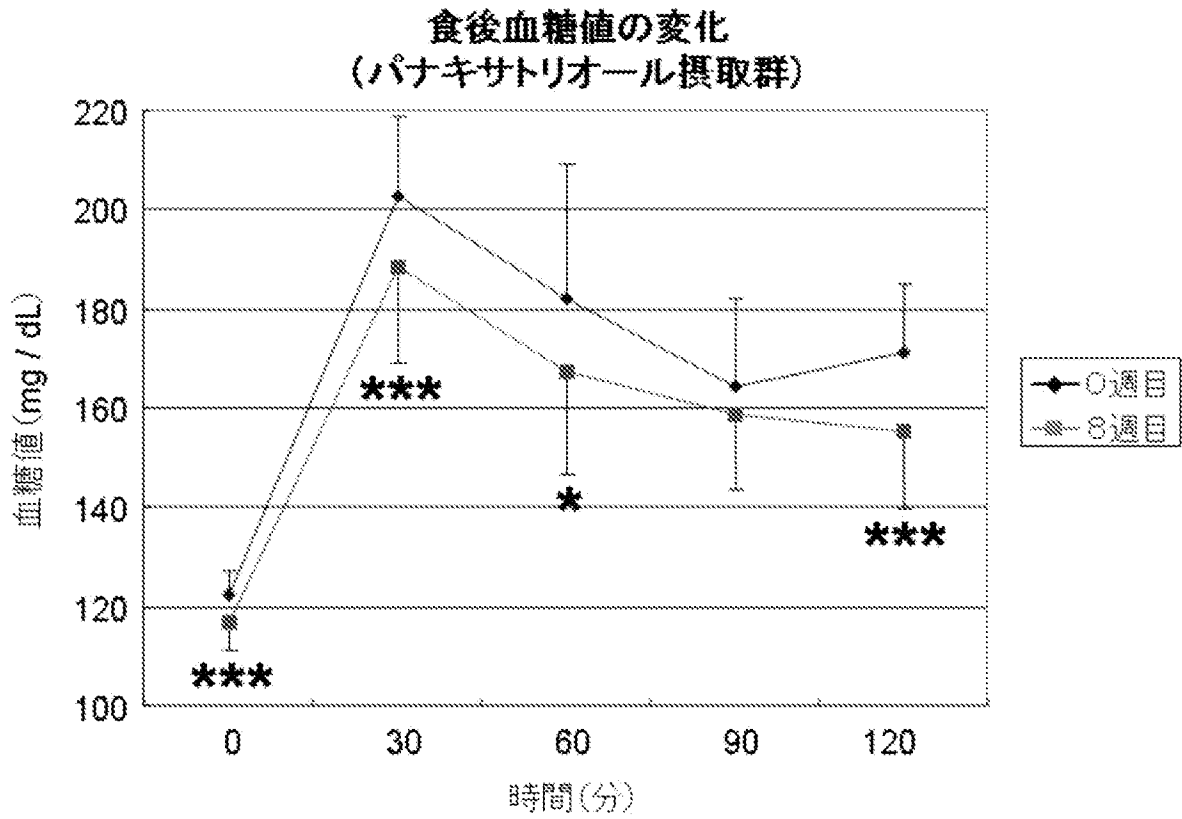
【図1】



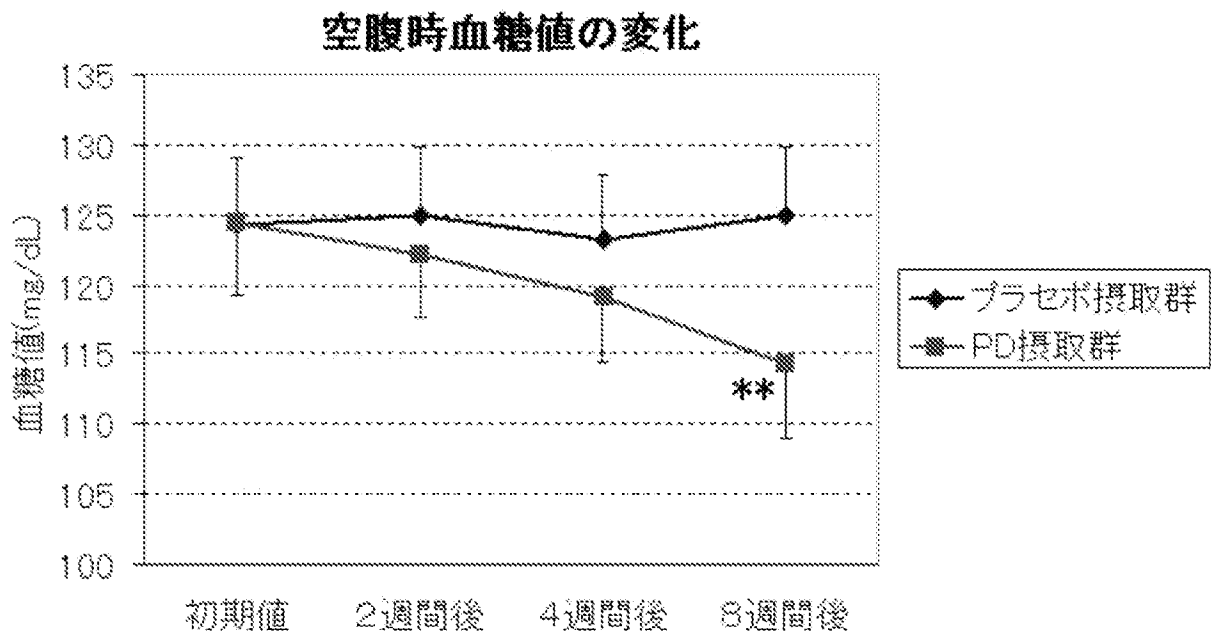
【図2】



[図3]

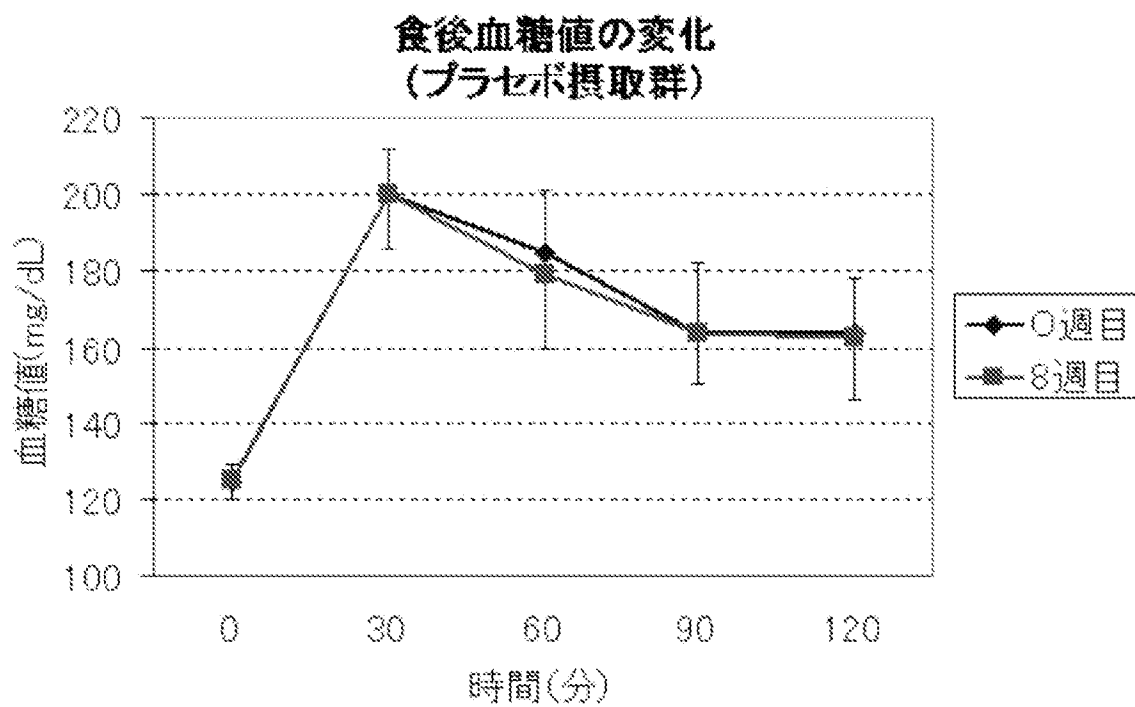


[図4]

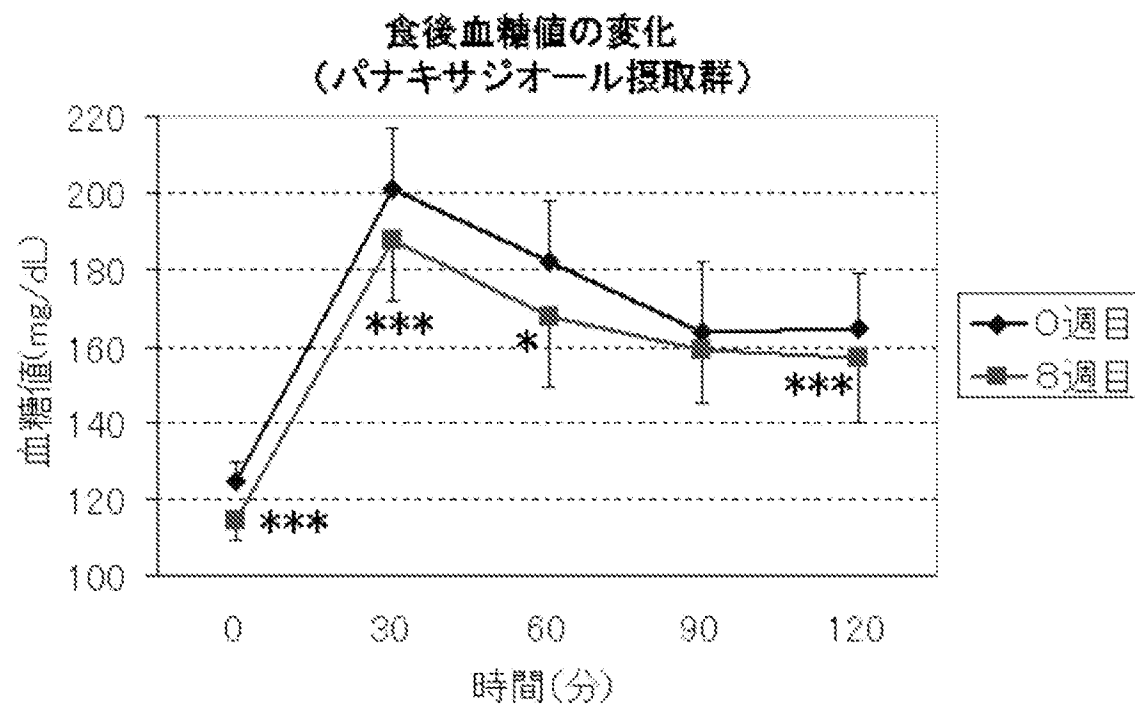




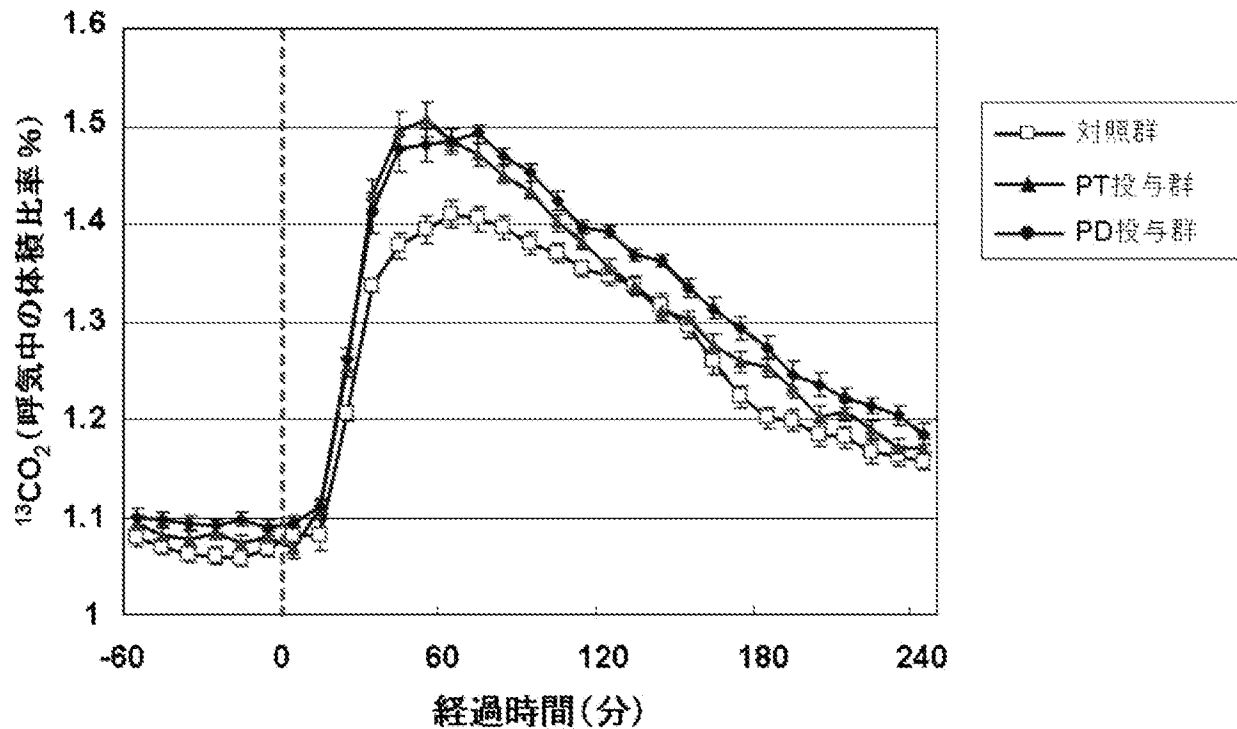
[図5]



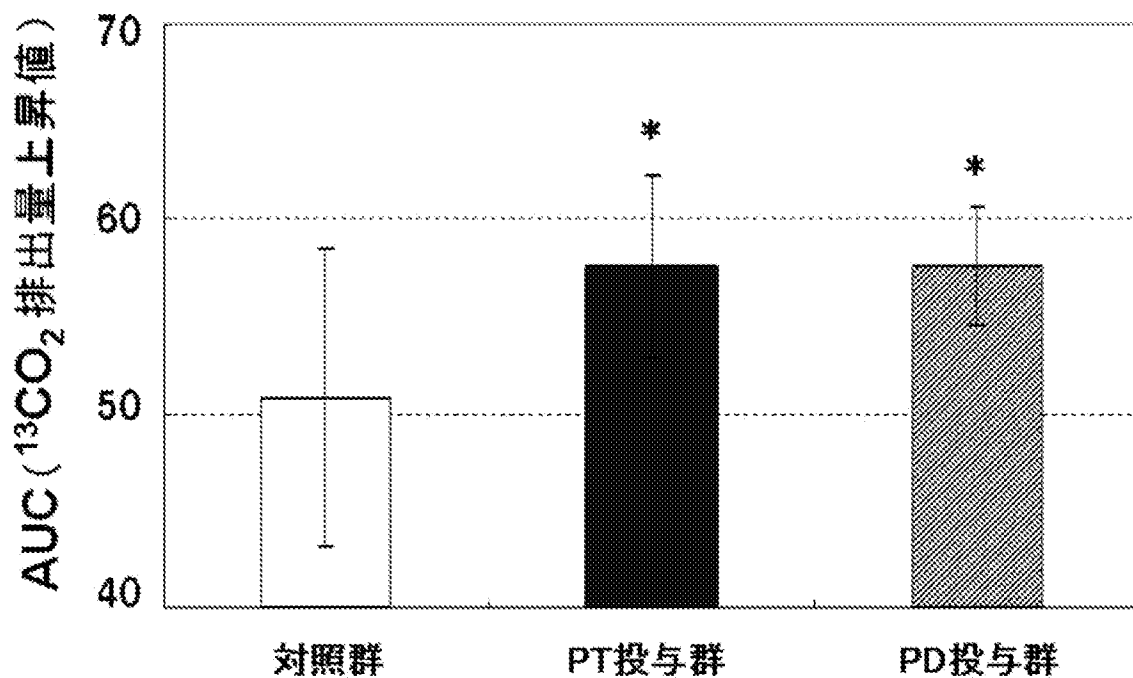
[図6]



[図7A]



[図7B]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/061180

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/58(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07J17/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/58, A61P3/08, A61P3/10, C07J17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X A	JP 2010-132625 A (Nagase & Co., Ltd.), 17 June 2010 (17.06.2010), claims 1 to 6 (Family: none)	7 1-6
X A	PENG, D.C. et al., Drugs of the Future, 2008, Vol.33, No.6, p.507-514	7 1-6
X A	HU, C. et al., Journal of Jilin University, 2006, Vol.32, No.6, p.1004-1008	7 1-6
A	HAN, G.C. et al., J. Agric. Food. Chem., 2007, Vol.55, p.10641-10648	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 July, 2010 (26.07.10)Date of mailing of the international search report  
03 August, 2010 (03.08.10)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/061180

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 61-24597 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 February 1986 (03.02.1986), claims (Family: none)	1-7
A	LIU, Y. et al., Biol. Pharm. Bull., 2004, Vol.27, No.10, p.1555-1560	1-7
A	KWON, B. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, Vol.9, p.1375-1378	1-7
A	XIANG, Y. et al., Phytotherapy Research, 2008, Vol.22, p.851-858	1-7
A	Kazuo YAMAZAKI, Journal of Hiroshima Society of Hospital Pharmacists, 2003, vol.38, no.1, pages 17 to 23	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K31/58(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07J17/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K31/58, A61P3/08, A61P3/10, C07J17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2010年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2010年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X A	JP 2010-132625 A (長瀬産業株式会社) 2010.06.17 請求項 1-6 (ファミリーなし)	7 1-6
X A	PENG, D.C. et al., Drugs of the Future, 2008, Vol.33, No.6, p.507-514	7 1-6
X A	HU, C. et al., Journal of Jilin University, 2006, Vol.32, No.6, p.1004-1008	7 1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー  
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献  
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 26.07.2010	国際調査報告の発送日 03.08.2010
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高橋 樹理 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 4498

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	HAN, G.C. et al., J. Agric. Food. Chem., 2007, Vol.55, p.10641-10648	1-7
A	JP 61-24597 A (山之内製薬株式会社) 1986.02.03 請求項 (ファミリーなし)	1-7
A	LIU, Y. et al., Biol. Pharm. Bull., 2004, Vol.27, No.10, p.1555-1560	1-7
A	KWON, B. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, Vol.9, p.1375-1378	1-7
A	XIANG, Y. et al., Phytotherapy Research, 2008, Vol.22, p.851-858	1-7
A	山崎和男, 広島県病院薬剤師会誌, 2003, Vol.38, No.1, p.17-23	1-7