

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-526260

(P2007-526260A)

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 C	4 C 0 8 8
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-501094 (P2007-501094)	(71) 出願人	899000057 学校法人日本大学 東京都千代田区九段南四丁目8番24号
(86) (22) 出願日	平成16年3月4日(2004.3.4)	(71) 出願人	506300187 王 ▲ジュエ▼ 千葉県船橋市夏見6-1-18 403室
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月4日(2006.9.4)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(86) 国際出願番号	PCT/CN2004/000172	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(87) 国際公開番号	W02005/084693	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 国際公開日	平成17年9月15日(2005.9.15)	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 沙棘種子抽出物

(57) 【要約】

本発明は、アポトーシス誘発、抗アレルギーおよび抗炎症作用を有する沙棘種子抽出物を開示する。当該抽出物は以下の方法により得られる：沙棘の種子に対しエタノールによる抽出を2回繰り返し行い、これらの抽出液を合わせ、減圧濃縮して褐色粉末状の抽出物を得る；前記粉末状抽出物を水に溶解し、エチルエーテル、酢酸エチルおよびブタノールを抽出溶媒として、順次それぞれ3回抽出を行う；エチルエーテル画分を濃縮し、褐色のオイルを得る；前記褐色のオイルをシリカゲルカラムに付し、酢酸エチルで溶出し、溶出画分を回収して当該抽出物を得る。当該抽出物は、好酸球に対しアポトーシスを誘発する活性を有する。当該抽出物は、MBPキナーゼを活性化することができる。当該抽出物は、過剰な好酸球に起因して生じる各種疾患に対して好酸球のアポトーシスを誘発する作用を発揮する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

沙棘種子抽出物であって、
 沙棘の種子に対しエタノールによる抽出を 2 回繰り返し行い、該抽出液を合わせ、減圧濃縮して褐色粉末状の抽出物を得るステップと、
 前記粉末状抽出物を水に溶解し、エチルエーテル、酢酸エチルおよびブタノールを抽出溶媒として、順次それぞれ 3 回抽出を行うステップと、
 エチルエーテル画分を濃縮し、褐色のオイルを得るステップと、
 前記褐色のオイルをシリカゲルカラムに付し、酢酸エチルで溶出し、溶出画分を回収するステップと

10

を含む方法により得られることを特徴とする沙棘種子抽出物。

【請求項 2】

前記エタノールの濃度が 80%であることを特徴とする請求項 1 に記載の抽出物。

【請求項 3】

前記エタノール浸漬時間が 12 時間であることを特徴とする請求項 1 に記載の抽出物。

【請求項 4】

前記酢酸エチルの溶出濃度が 15%であることを特徴とする請求項 1 に記載の抽出物。

【請求項 5】

アポトーシスを誘発する活性を有することを特徴とする請求項 1 に記載の抽出物。

【請求項 6】

好酸球のアポトーシスを誘発する活性を有することを特徴とする請求項 1 に記載の抽出物。

20

【請求項 7】

M B P キナーゼを活性化できることを特徴とする請求項 2 に記載の抽出物。

【請求項 8】

過剰な好酸球に起因して生じる各種疾患に対して好酸球のアポトーシス誘発作用を発揮することを特徴とする請求項 3 に記載の抽出物。

【請求項 9】

アレルギー性鼻炎に対して好酸球のアポトーシス誘発作用を発揮することを特徴とする請求項 3 に記載の抽出物。

30

【請求項 10】

アトピー性気管支喘息に対して好酸球のアポトーシス誘発作用を発揮することを特徴とする請求項 3 に記載の抽出物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アポトーシス誘発、抗アレルギーおよび抗炎症の作用を有する沙棘種子抽出物に関わる。

【背景技術】

【0002】

沙棘(サージ)(*Hippophae rhamnoides* L.) (和名:スナチグミ)は、古くから中国で利用されているグミ科の薬用植物で、チベットおよびヨーロッパの温帯乾燥地域に自生する。沙棘は自然界における長い進化の過程で、抵抗力を有する数々のビタミンと生物活性とを含む天然物質を形成してきており、このため沙棘の種子からは高い生理活性をもつ様々な物質を抽出することができ、血中脂質の調節、冠状動脈疾患や狭心症など心臓・脳血管の疾患の予防と治療、抗放射線、抗炎症・傷跡再生促進などに効果がある。わが国のチベットの代表的な医薬書である『四部医典』には、沙棘により作られた煎じ薬、散剤、丸薬、膏薬、「酥」(小麦粉を入れて練り乾燥した薬)、灰薬、酒薬など 7 種類の調合薬および 84 種類の沙棘の調剤方法が収録記載されている。1941~1942年に旧ソ連で沙棘の成分としてビタミン C およびカロチンが初めて分析され

40

50

たが、1980年代半ばには、沙棘に含有される100種余りもの生物活性物質が相次いで発見されている。1977年に沙棘は医薬品として『中華人民共和国薬典』に収録され、当該『薬典』には「沙棘は、果実の表面はオレンジ色を呈し、種子は長めの卵形で、褐色で光沢があり、種子の核は乳白色で、油を含み、香りは軽微で、酸味と渋みがあり、鎮咳去痰、消化促進、血行促進・うっ血除去の効能を有する」と記されている。アポトーシス誘発、抗アレルギーおよび抗炎症の作用を有する沙棘種子抽出物は、これまで発見されていなかった。

【0003】

炎症性の呼吸器疾患は、リンパ球および好酸球に起因する炎症反応が繰り返し起きることによる慢性病であると考えられており、炎症発生時のリンパ球および顆粒球細胞の増殖調節のメカニズムを明らかにすることが、これらの疾患を知る上で極めて重要である。例えば、アトピー性気管支喘息は、好酸球、肥満細胞などの浸潤を主とするアレルギー性の慢性気道炎症である。発症時には、気道局所の好酸球数が増加し、好酸球の生存が延長されているので、もし好酸球をアポトーシスに導けば、気道局所の消炎に確かな効果を得ることができ、気道局所の好酸球の働きを抑制することは気道炎症の鎮静につながる。

10

【0004】

ヒト好酸球(EOS)の増加は、慢性気管支喘息の特徴である。好酸球増加症は、寄生虫感染特有の特徴でもあるが、EOSは蠕形動物に対する免疫作用をもつ細胞である。最近の研究で、好酸球増加症の発症機序がいくつか報告されている。その1つは、インターロイキン(IL)-3、IL-5のようなアレルギー特異性ヘルパー(CD4+)Tリンパ球Th2亜型の細胞活性化因子および顆粒球-マクロファージのコロニー刺激因子(GM-CSF)である。IL-5は好酸球増加症と関わりがあり、これらはいずれもEOSの増殖と活性化に対し特異的な働きをする。2つ目は、EOSにおける4-1インテグリン、活性化抗原(VLA)-4の発現であるが、これはVLA-4および血管細胞接着分子(VCAM)-1の血管壁への付着を意味し、これらはいずれも選択的な好酸球増加症につながる。3つ目として、走化因子8kD α -c-cの産生がEOSの動員および脱顆粒において重要な役割を果たしているということ。4つ目には、LTおよびPAFなど数種の伝達物質の抑制剤が好酸球増加症に効果があるが、これはいくつかの伝達物質が好酸球増加症の形成に関わっていることを示している。

20

【0005】

気道のアレルギー性疾患をその発症の各段階で干渉または遮断する薬品は、いずれも抗アレルギー薬ということができ、このような薬品が喘息の予防と治療において最も主要な薬品となっている。よく使用される薬品には次のものがある。(1)クロモグリク酸ナトリウム：肥満細胞が炎症性伝達物質を放出するのを抑制し、好酸球、好中球および肺胞マクロファージ細胞の活性化を抑制し、気道アレルギーに対する抗炎症効果を有する。(2)ケトチフェン、(3)抗ヒスタミン剤：肥満細胞、好酸球、好塩基球および肺胞マクロファージなどの炎症細胞による伝達物質の放出を抑制するが、この種の薬品でよく使用されるものとしては、ベンジルスルフェート、テルフェナジン、セチリジン、アステミゾール(ヒスマナール)などがある。

30

【0006】

これまでに数多くの喘息治療薬が報告されてはいるが、現在のところ、その大多数が化学的手段により合成された化合物であるため、その性質上、継続的に使用すれば不可避免に下記のような様々な副作用が生じる。例えば、抗アレルギー剤は眠気を生じさせ、患者の精神、生活、仕事に支障を来す。ホルモン系の薬品では高血圧、糖尿病、肥満症などの疾患が発生または進行し、さらにその負のフィードバックとしての抑制作用により、神経-内分泌-免疫機能に乱れが生じ、長期間使用する間に分泌腺が徐々に萎縮し、さらには機能を喪失することさえあり、ひいては体の生理機能がいっそう大きく損なわれる。また痙攣や咳を鎮める薬の使用は、交感神経を興奮させるため、心臓機能を低下させ、突然死を引き起こすことさえある、などである。

40

【0007】

50

またアレルギー性鼻炎では、主にアレルギー患者が吸い込んだアレルゲン（ダニ、真菌、花粉など）が、すでに肥満細胞、好酸球、血小板などの細胞上に結合している特異的IgEと結合し、これらの細胞から炎症伝達物質を放出させ、このため鼻の粘膜に炎症が生じる。炎症のプロセスには、炎症細胞および好酸球、好中球などの細胞の浸潤、ヒスタミン、LTおよびPGなどの一次および二次炎症伝達物質の放出、ならびに好酸球の活性化による即時相および遅発相反応が含まれる。現在よく使用されている医薬品も多くの副作用をもつ。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、化学薬剤の生じるような副作用の心配が全くない、植物である沙棘の種子から抽出されたアポトーシス誘発、抗アレルギーおよび抗炎症の作用を有する物質を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の技術的方案は、沙棘の種子の有機溶剤抽出物を活性物質として、以下のステップを含む方法により得られるものである：

沙棘の種子に対しエタノールによる抽出を2回繰り返し行い、これらの抽出液を合わせ、減圧濃縮して褐色粉末状の抽出物を得るステップ；

前記粉末状抽出物を水に溶解し、エチルエーテル、酢酸エチル、ブタノールを抽出溶媒として、順次それぞれ3回抽出を行うステップ；

エチルエーテル画分を濃縮し、褐色のオイルを得るステップ；

前記褐色のオイルをシリカゲルカラムに付し、酢酸エチルで溶出し、溶出画分を回収するステップ。

【0010】

前記エタノールの濃度は好ましくは80%とする。

前記エタノール浸漬時間は好ましくは12時間とする。

前記酢酸エチルの溶出濃度は好ましくは15%とする。

【0011】

前記抽出物は、アポトーシスを誘発する活性を有する。

前記抽出物は、好酸球のアポトーシスを誘発する活性を有する。

前記抽出物は、MBPキナーゼを活性化することができる。

前記抽出物は、過剰な好酸球に起因して生じる様々な疾患に対し、好酸球のアポトーシスを誘発する作用を発揮する。

前記抽出物は、アレルギー性鼻炎に対し、好酸球のアポトーシスを誘発する作用を発揮する。

前記抽出物は、アトピー性気管支喘息に対し、好酸球のアポトーシスを誘発する作用を発揮する。

【0012】

本発明は従来技術と比べ、下記の利点をもつ：

沙棘種子の抽出物は、好酸球減少作用などの面において優れた効果を示し、過剰な好酸球に起因して生じる様々な疾患に対する効果的な予防と治療に使用できる。すなわち、アレルギー性鼻炎あるいはアトピー性気管支喘息の予防と治療において有効に作用する。アポトーシス誘発剤、抗アレルギー剤、抗炎症薬および健康補助食品として使用できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

実施例1 沙棘種子抽出物の調製

沙棘の種子6.7kgに篩による夾雑物除去などの前処理を行った後、80%エタノール[エタノール：水=8：2(体積比、以下同じ)]55Lにて12時間浸漬抽出する。

次いで再度80%エタノール55Lにより抽出を行い、これらの抽出液を合一し、減圧濃

10

20

30

40

50

縮および真空乾燥を行い、褐色粉末状の抽出物 1384.9 g を得た。

【0014】

前記粉末状抽出物 674.2 g を水 2 L に溶解し、エチルエーテル 2 L、酢酸エチル 2 L、ブタノール 2 L を抽出剤として、順次それぞれ 3 回抽出を行った。次いでエチルエーテル画分を濃縮し、褐色のオイル 436.5 g を得た。前記各画分の中から、エチルエーテル画分の濃縮抽出物を 7.42 g 採取し、シリカゲルカラム（ワコーシリカゲル C-300 和光純薬社製、5.5 × 15 cm）に付し、（1）ヘキサン 1 L、（2）5% 酢酸エチル 2.5 L、（3）10% 酢酸エチル 2 L、（4）15% 酢酸エチル 2 L、（5）20% 酢酸エチル 3.5 L、（6）30% 酢酸エチル 3 L を順次用いて溶出し、次いで（7）100% 酢酸エチル 2.5 L で溶出した。（1）の画分（収量 45.4 mg）、（2）の画分（収量 2.9503 g）、（3）の画分（収量 1.061 g）、（4）の画分（収量 752.6 mg）、（5）の画分（収量 521.3 mg）、（6）の画分（収量 284.4 mg）および（7）の画分（収量 104.7 mg）を得た。

10

【0015】

実施例 2 好酸球性細胞のアポトーシス誘発試験および MBP キナーゼ活性試験
好酸球性細胞のアポトーシス誘発試験

試験は Vermes らの方法（Journal of Immunological Methods, vol. 184, P. 39-59, 1995 年）に準拠して行った。好酸球性細胞 HL-60 細胞を、細胞濃度が $1-3 \times 10^6$ 細胞/ml になるように RPMI 1640 培地に浮遊させる。この細胞浮遊液 500 μ l に、濃度が 100 μ g/ml となるように被検物質（前記実施例 1 で最終的に回収された画分の 1 つ）または培地を添加し、37、5% CO₂ の条件下で 6 時間または 24 時間培養する。遠心洗浄した後、アネキシン V 緩衝液を加え、次いでアネキシン V-FITC を 5 μ l 添加する。フローサイトメトリーにより、アネキシン V 陽性の細胞をアポトーシス誘発細胞として、全細胞数に対する百分率で評価した。

20

【0016】

MBP キナーゼ活性試験

試験は De Souza らの方法（Blood, vol. 99, P. 3432-3438, 2002 年）に準拠して行った。好酸球性細胞 HL-60 細胞を、細胞濃度が $1-3 \times 10^6$ 細胞/ml になるように RPMI 1640 培地に浮遊させる。この細胞浮遊液 500 μ l に、濃度が 100 μ g/ml となるように被検物質または培地を添加し、37、5% CO₂ の条件下で 6 時間または 24 時間培養する。遠心洗浄した後、可溶性緩衝液を添加して細胞を溶解し、MBP 5 mg/ml を含有するゲルを用いて電気泳動する。ゲルに対し変性剤除去、リフォールディング処理をした後、³²P-ATP で標識し、リン酸化反応を 3 時間実施する。ゲルを乾燥した後、イメージアナライザーを用いて放射活性を解析する。36 kDa にバンドが出現した場合、MBP キナーゼ活性化は陽性（+）とした。

30

【0017】

沙棘種子の抽出物は、HL-60 細胞において濃度依存的なアポトーシス誘発を観察した。また、ゲル内 MBP キナーゼ分析（In-gel MBP kinase assay）においては、沙棘種子抽出物は 36 kDa の MBP キナーゼを活性化した。以上の結果は、沙棘種子抽出物は好酸球に対しアポトーシスを誘発し、このアポトーシスは 36 kDa の MBP キナーゼと関わりのあることを示している。以上より、沙棘種子抽出物は好酸球性の炎症に対する抗炎症薬に使用可能な成分を含有していると推断する。

40

【0018】

得られた結果を表 1 に示す。

抽出物 4 は強いアポトーシス誘発活性を有し、これは MBP キナーゼの活性化を伴っていることを確認した。

【0019】

【表 1】

	アポトーシス誘発率 (%)		MBPキナーゼ 活性化
	6時間	12時間	
ブランク	21.0	22.5	—
沙棘種子のエチルエーテル抽出物 1	25.0	57.5	+
沙棘種子のエチルエーテル抽出物 2	16.4	37.0	—
沙棘種子のエチルエーテル抽出物 3	15.6	17.8	—
沙棘種子のエチルエーテル抽出物 4	43.7	92.9	+
沙棘種子のエチルエーテル抽出物 5	15.6	31.7	—
沙棘種子のエチルエーテル抽出物 6	35.8	42.9	+
沙棘種子のエチルエーテル抽出物 7	29.1	39.8	+

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2004/000172
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7 A61K 35/78, A61P 11/02, 11/08 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)		
WPI, IPC7 A61K 35, A61P 11		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
China Patent Applications Published or Patents Announced since 1985 and Non-patent Documents Published in China		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC PAJ; CPRS, CNKI; Hippophae rhamnoides, apoptosis, rhinitis, asthma		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1473576A, Hebei Shenxing Institute of Hippophae, 11. 02. 2004, see the whole document	1-10
A	CN 1504467A, Hebei Shenxing Institute of Hippophae, 16. 06. 2004, see the whole document	1-10
A	CN 1169864A, Chifeng Pharmaceutical Factory, 14. 01. 1998, see the whole document	1-10
A	CN 1220886A, Gao Wenqing, 30. 06. 1999, see the whole document	1-10
A	DE 20203549U1, Eckardt R, 17. 10. 2002, see the whole document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 08. Jan. 2005 (08. 01. 2005)		Date of mailing of the international search report 03 · FEB 2005 (03 · 02 · 2005)
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Hai Dian District, Beijing, China, 100088		Authorized officer WEI, Jian
Facsimile No. 86-10-62099451		Telephone No. 86-10-62085326

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/CN2004/000172

Patent Documents Cited in International Search Report	Publication Date	Family Members	Publication Date
CN 1473576A	11. 02. 2004	None	
CN 1504467A	16. 06. 2002	None	
CN 1169864A	14. 01. 1998	None	
CN 1220886A	30. 06. 1999	None	
DE 20203549U	17. 10. 2002	None	

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2004/000172
A. 主题的分类		
IPC7 A61K 35/78, A61P 11/02, 11/08		
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
WPI, IPC7 A61K 35, A61P 11		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
1985 年以来公布的中国专利申请和公告的中国专利以及中国出版的非专利文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPODOC, PAJ, CRPS, CNKI; 沙棘 hippophae rhamnoides 细胞凋亡 apoptosis 鼻炎 rhinitis 哮喘 asthma		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1473576A, 河北神兴沙棘研究院, 2004 年 2 月 11 日, 全文	1-10
A	CN 1504467A, 河北神兴沙棘研究院, 2004 年 6 月 16 日, 全文	1-10
A	CN 1169864A, 赤峰制药厂, 1998 年 1 月 14 日, 全文	1-10
A	CN 1220886A, 高文清, 1999 年 6 月 30 日, 全文	1-10
A	DE 20203549U1, ECKARDT R, 2002 年 10 月 17 日, 全文	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件		“&” 同族专利的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 08. 1 月 2005 (08.01.2005)	国际检索报告邮寄日期 03. 2 月 2005 (03.02.2005)	
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: 86-10-62019451	受权官员 魏健 电话号码: 86-10-62085326	

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2004/000172	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1473576A	11. 02. 2004	无	
CN 1504467A	16. 06. 2004	无	
CN 1169864A	14. 01. 1998	无	
CN 1220886A	30. 06. 1999	无	
DE 20203549U	17. 10. 2002	无	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 11/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 王 ジュエ

千葉県船橋市夏見 6 - 1 - 18 403室

(72) 発明者 北中 進

東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内

(72) 発明者 草間 貞

東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内

(72) 発明者 木澤 靖夫

東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内

(72) 発明者 古谷 美野里

東京都目黒区八雲 2 - 1 5 - 1 5

F ターム(参考) 4C088 AB12 AC04 BA10 CA11 CA14 MA07 NA14 ZA34 ZA59 ZB11
ZB13 ZB21 ZC20