

(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
2012 年 12 月 20 日(20.12.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/173010 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 36/47 (2006.01) A61K 36/18 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064407
- (22) 国際出願日: 2012 年 6 月 4 日(04.06.2012)
- (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 2011-133343 2011 年 6 月 15 日(15.06.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂(SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1040061 東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 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): 相馬 勤 (SOMA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 山西 治代(YAMANISHI, Haruyo) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 内山 太郎 (UCHIYAMA, Taro) [JP/JP]; 〒2368643 神奈川県横浜市金沢区福浦 2-1 2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (金沢八景) 内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目 5 番 1 号 虎ノ門 3 7 森ビル青和特許法律事務所 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, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR (PDGF)-BB PRODUCTION-ENHANCING AGENT, AND STEM CELL STABILIZER CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: 血小板由来成長因子 (PDGF) -BB 産生亢進剤、及びそれを含む幹細胞安定化剤

(57) Abstract: A novel agent capable of effectively enhancing the production of platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) that contributes to accelerated production of mesenchymal stem cells and to stem cell stabilization, wherein amla extract and/or lingonberry extract is included as an active ingredient.

(57) 要約: 間葉系幹細胞の産生促進や幹細胞の安定化に寄与する血小板由来成長因子-BB (PDGF-BB) の産生を有効に亢進し得る新規な剤であって、アムラ抽出物及びリンゴンベリー抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含む。



WO 2012/173010 A1

明 細 書

発明の名称：

血小板由来成長因子（PDGF）－BB産生亢進剤、及びそれを含む幹細胞安定化剤

技術分野

[0001] 本発明は、血小板由来成長因子－BB（PDGF－BB）産生亢進剤、及び、当該PDGF－BB産生亢進剤を含んでなる幹細胞安定化剤に関する。

背景技術

[0002] 幹細胞は、複数の細胞に分化した細胞を産生する多分化能と、細胞分裂によりその細胞と同じ細胞を産生する自己複製能という2つの性質を併せ持つ細胞である。受精卵の初期の発生段階である胚に由来する幹細胞は胚性幹細胞（ES細胞）と称される。ヒトES細胞は再生医療に使用することが期待されているものの、受精卵を利用するという倫理上の問題から、新たなヒトES細胞の作成は認められていない。

[0003] 近年、ES細胞類似の性質を持つ細胞として、人工多能性幹細胞（iPS細胞）にも注目が集まっている。しかしながら、iPS細胞の作成には細胞の癌化、作成効率等の観点で多くの問題がある。一方、特定の組織に分化する能力を有する体性幹細胞は、患者自身の身体の組織、例えば骨髄から得られるため、胚性幹細胞のような倫理上の問題はない。

[0004] 皮膚では表皮基底層に表皮幹細胞（非特許文献1）が存在することが良く知られており、また毛包のバルジ領域と呼ばれる領域には、毛包上皮幹細胞（非特許文献2）や皮膚色素幹細胞（非特許文献3）が存在することが報告されている。一方、真皮にはコラーゲンを主体とする繊維成分の中に、細長い紡錘形をした線維芽細胞が存在しているが、真皮の線維芽細胞に幹細胞が存在するかは明らかにされていない。また、真皮には脂肪、グリア、軟骨、筋肉など複数の細胞系列に分化する皮膚由来前駆細胞（skin-derived precursors：SKP）が存在すること（非特許文献4）は知られているものの、真

皮線維芽細胞とS K Pの関連は明らかではない。

[0005] 線維芽細胞の前駆細胞として骨髄から分離された間葉系幹細胞（非特許文献5）は、間葉系に属するさまざまな細胞（骨細胞、筋細胞、軟骨細胞、腱細胞、脂肪細胞など）に分化することから、骨や血管、筋の再構築など再生医療への応用が期待されている。最近では、間葉系組織を持つ組織の多くに存在する可能性が明らかになってきており、脂肪や臍帯血、胎盤等からも間葉系幹細胞が単離されている（非特許文献6～8）。

[0006] 近年の知見によれば、間葉系幹細胞は、血管周皮細胞（ペリサイト）として全身の血管に存在し、血管安定化や組織恒常性維持に働くことが知られている（非特許文献9及び10）。

また、組織損傷部位又はその近傍において血管が破壊されると、血管周皮細胞（ペリサイト）である間葉系幹細胞は血管から離れて増殖し、失われた細胞を供給するとともに（非特許文献11～14）、生物活性を持つ因子を放出して組織を保護し（非特許文献15～19）、損傷した組織の修復・再生に作用する。これらの分泌因子は、血管形成や抗アポトーシスの作用のほか、免疫を強力に抑制する作用も有し（非特許文献21及び22）、T細胞やB細胞を介した損傷組織の破壊を抑える（非特許文献9及び22）ことも報告されている。

更に、間葉系幹細胞は、抗線維化の作用（非特許文献23及び24）や、多発性硬化症や糖尿病に対する効果（非特許文献9）も示すことが知られている。

[0007] 一方で、慢性炎症が、各種疾患（例えばメタボリックシンドローム、動脈硬化性疾患、癌、神経変性疾患、自己免疫疾患等）に共通する基盤病態であることが明らかになりつつある（非特許文献25）。例えば、慢性炎症によって内皮細胞機能障害やインスリン抵抗性が誘導され、糖尿病や動脈硬化性疾患等の種々の疾患の原因となることが報告されている（非特許文献26）。更には、肥満の脂肪組織そのものが、炎症性へと変化をきたすことも明らかになってきた（非特許文献27～29）。慢性炎症は血管周囲に生じるた

め、慢性炎症においても、血管周皮細胞（ペリサイト）である間葉系幹細胞と血管との相互作用の破綻が生じていると考えられる。

[0008] 以上の知見から、間葉系幹細胞の産生促進や安定化を図ることができれば、血管安定化、組織恒常性維持、損傷組織の修復・再生、多発性硬化症や糖尿病等の各種疾患の予防・治療、メタボリックシンドローム等の各種状態の予防・改善等、各種の用途に極めて有効であると考えられる。

[0009] 本発明者等は、真皮にも間葉系幹細胞が存在することを報告し、真皮から効率よく間葉系幹細胞を単離する方法を確立した（特願2009-213291）。上述の間葉系幹細胞の作用を考慮すれば、真皮における間葉系幹細胞の安定化や産生亢進を図ることにより、真皮の状態改善や再生等にも有効であると考えられる。

[0010] 更に、本発明者等は、真皮や皮下脂肪において間葉系幹細胞の存在する部位をより詳細に明らかにするとともに、間葉系幹細胞の局在化に血小板由来成長因子-BB（PDGF-BB）が関与していることを見出し、更には、血管内皮細胞でのPDGF-BBの産生亢進が間葉系幹細胞の産生亢進及び安定化に寄与することを明らかにした（特願2010-209705）。

[0011] 血小板由来成長因子（PDGF）は、線維芽細胞、平滑筋細胞、グリア細胞等といった間葉系幹細胞の遊走及び増殖等の調節に関与する増殖因子であり、上皮細胞や内皮細胞等の様々な細胞によって産生される。PDGFにはPDGF-A、B、C及びDの少なくとも4種類が存在するが、A鎖及びB鎖はジスルフィド結合を形成することによりホモあるいはヘテロ2量体構造をとり3種類のアイソフォーム（PDGF-AA、AB、BB）を有している。PDGFはチロシンキナーゼ関連型であるPDGF受容体（PDGFR）を介してその生理作用を発現することが知られている。PDGF-Bの遺伝子は公知であり、遺伝子クローニングされている（非特許文献30）。

[0012] 斯かるPDGF-BBの産生亢進に有効な成分を見出すことができれば、これを用いて間葉系幹細胞の産生促進や幹細胞の安定化を図ることができ、ひいては上記の各種用途等に有効に使用できるものと考えられる。

先行技術文献

非特許文献

- [0013] 非特許文献1 : Watt FM, J Dermatol Sci, 28:173-180, 2002
- 非特許文献2 : Cotsarelis G et al., Cell, 57:201-209, 1989
- 非特許文献3 : Nishimura EK et al., Nature, 416:854-860, 2002
- 非特許文献4 : Wong CE al., J Cell Biol, 175:1005-1015, 2006
- 非特許文献5 : Pittenger MF et al., Science, 284:143-147, 1999
- 非特許文献6 : Park KW et al., Cell Metab, 8:454-457, 2008
- 非特許文献7 : Flynn A et al., Cytotherapy, 9:717-726, 2007
- 非特許文献8 : Igura K et al., Cytotherapy, 6:543-553, 2004
- 非特許文献9 : da Silva Meirelles L et al., Stem Cells, 2008 Sep;26(9):2287-2299
- 非特許文献10 : da Silva Meirelles L et al., J Cell Sci, 2006;119:2204-2213
- 非特許文献11 : Dai WD et al., Circulation, 2005;112:214-223
- 非特許文献12 : Fazel S et al., J Thorac Cardiovasc Surg, 2005;130:1310-1318
- 非特許文献13 : Noiseux N et al., Mol Ther, 2006;14:840-850
- 非特許文献14 : Zhao LR et al., Exp Neurol, 2002;174:11-20
- 非特許文献15 : Gneocchi M et al., Nat Med, 2005; 11:367-368
- 非特許文献16 : Kinnaird T et al., Circ Res, 2004;94:678-685
- 非特許文献17 : Kinnaird T et al., Circulation, 2004;109:1543-1549
- 非特許文献18 : Tang YL et al., Ann Thorac Surg, 2005;80:229-237
- 非特許文献19 : Zhang M et al., FASEB J, 2007;21:3197-3207
- 非特許文献20 : Le Blanc K et al., J Intern Med, 2007;262:509-525
- 非特許文献21 : Uccelli A et al., Trends Immunol, 2007;28:219-226
- 非特許文献22 : Caplan AI et al., J Cell Biochem, 2006;98:1076-1084
- 非特許文献23 : Fang BJ et al., Transplantation, 2004;78:83-88

非特許文献24 : Ortiz LA et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2003;100:8407-841

非特許文献25 : 小川佳宏, 実験医学, 28:1680-1687, 2010

非特許文献26 : Medzhitov R, Nature, 454:428-35, 2008

非特許文献27 : Hotamisligil GS, Nature, 444(7121):860-7, 2006

非特許文献28 : Wellen KE et al., J Clin Invest, 115(5):1111-9, 2005

非特許文献29 : 菅波孝祥他, 実験医学, 28:1717-1723, 2010

非特許文献30 : Dalla-Favera R et al., Nature, 292:31-35, 1981

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0014] 本発明は、上記背景に鑑みてなされたもので、その課題は、PDGF-BBの産生亢進に有効な剤を提供すると共に、これを用いて、間葉系幹細胞の産生促進及び／又はその安定化に有効な剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0015] 本発明者らは、多種多様な素材について検討を重ね、PDGF-BBの産生を亢進させる薬剤をスクリーニングした結果、アムラ抽出物及びリンゴンベリー抽出物が、各々顕著なPDGF-BB産生亢進作用を示すことを見出し、本発明を為すに至った。

- [0016] したがって、本願は下記の発明を包含する：

[1] アムラ抽出物及びリンゴンベリー抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含んでなる血小板由来成長因子-BB（PDGF-BB）産生亢進剤。

[2] [1] に記載のPDGF-BB産生亢進剤を含んでなる、幹細胞安定化剤。

発明の効果

- [0017] 本発明によれば、PDGF-BBの産生亢進に有効な剤が提供されるとともに、これを用いることにより、幹細胞の安定化等に有効な剤も提供される

。

発明を実施するための形態

[0018] [アムラ抽出物]

アムラ（学名：Phyllanthus emblica又はEmblica officinalis）は、トウダイグサ科エンブリカ属に属する落葉中低木亜高木である。本発明に用いられるアムラの抽出物としては、アムラの果実（果肉や果皮）の抽出物が最も好ましいが、アムラの種、葉、茎、花、根等にも有効成分が含まれているので、これらのうちいずれか1又は2以上の抽出物を使用することもできる。

[0019] アムラからの有効成分の抽出方法は特に限定されるものではないが、溶媒を用いた抽出法が好ましい。抽出を行う際には、アムラをそのまま使用することもできるが、顆粒状や粉末状に粉碎して抽出に供した方が、穏和な条件で短時間に高い抽出効率で有効成分の抽出を行うことができる。抽出温度は特に限定されるものではなく、アムラの粉碎物の粒径や溶媒の種類等に応じて適宜設定すればよい。通常は、室温から溶媒の沸点までの範囲内で設定される。また、抽出時間も特に限定されるものではなく、アムラの粉碎物の粒径、溶媒の種類、抽出温度等に応じて適宜設定すればよい。さらに、抽出時には、攪拌を行ってもよいし、攪拌せず静置してもよいし、超音波を加えてもよい。

[0020] 溶媒の種類は特に限定されるものではないが、水、エタノール等の低級アルコール、又はこれらの混合溶媒が好ましい。抽出は常温で行ってもよいが、加熱下で（例えば温水や熱水等の加熱した溶媒を用いて）行ってもよい。また、溶媒に酵素を加えて抽出処理を行ってもよい。酵素を加えることによって、果実の細胞組織を崩壊させることができ、これにより抽出効率をより高めることができる。酵素としては、細胞組織崩壊酵素を用いることが好ましい。このような酵素としては、例えば、ペクチナーゼ、セルラーゼ、ヘミセルラーゼ、 α -アミラーゼ、フィターゼが挙げられる。これらの酵素は1種類を単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。

[0021] このような抽出操作により、アムラから有効成分が抽出され、溶媒に溶け

込む。抽出物を含む溶媒は、そのまま使用してもよいが、滅菌、洗浄、濾過、脱色、脱臭等の慣用の精製処理を加えてから使用してもよい。また、必要により濃縮又は希釈してから使用してもよい。さらに、溶媒を全て揮発させて固体状（乾燥物）としてから使用してもよいし、該乾燥物を任意の溶媒に再溶解してから使用してもよい。

[0022] なお、アムラの抽出物は、太陽化学株式会社、株式会社モナ、バイオアクティブズジャパン株式会社、株式会社サビンサジャパンコーポレーション、日本新薬株式会社等から市販されており、これらを用いることもできる。また、アムラを圧搾することにより得られる圧搾液にも抽出物と同様の有効成分が含まれているので、抽出物の代わりにアムラの圧搾液を使用することもできる。

[0023] アムラは、これまで、細胞増殖剤・糖化抑制成分（特開 2010-178627）及びヒアルロン酸産生促進成分（特開 2010-229111）として用いられた例はあるが、アムラ抽出物に PDGF- β 産生促進作用及び幹細胞安定化作用があることはこれまで全く知られておらず、これらの作用は本発明者等によって今回初めて見出された。

[0024] [リンゴンベリー抽出物]

リンゴンベリー（通称コケモモ、学名：Vaccinium vitis-idaea L）は、ツツジ科スノキ属の常緑小低木である。本発明に用いられるリンゴンベリーの抽出物としては、リンゴンベリーの果実（果肉や果皮）の抽出物が最も好ましいが、リンゴンベリーの種、葉、茎、花、根等にも有効成分が含まれているので、これらのうちいずれか 1 又は 2 以上の抽出物を使用することもできる。

[0025] リンゴンベリーからの有効成分の抽出方法は特に限定されるものではないが、溶媒を用いた抽出法が好ましい。抽出を行う際には、リンゴンベリーをそのまま使用することもできるが、顆粒状や粉末状に粉碎して抽出に供した方が、穏和な条件で短時間に高い抽出効率で有効成分の抽出を行うことができる。抽出温度は特に限定されるものではなく、リンゴンベリーの粉碎物の

粒径や溶媒の種類等に応じて適宜設定すればよい。通常は、室温から溶媒の沸点までの範囲内で設定される。また、抽出時間も特に限定されるものではなく、リンゴンベリーの粉碎物の粒径、溶媒の種類、抽出温度等に応じて適宜設定すればよい。さらに、抽出時には、攪拌を行ってもよいし、攪拌せず静置してもよいし、超音波を加えてもよい。

[0026] 溶媒の種類は特に限定されるものではないが、水、エタノール等の低級アルコール、又はこれらの混合溶媒が好ましい。抽出は常温で行ってもよいが、加熱下で（例えば温水や熱水等の加熱した溶媒を用いて）行ってもよい。また、溶媒に酵素を加えて抽出処理を行ってもよい。酵素を加えることによって、果実の細胞組織を崩壊させることができ、これにより抽出効率をより高めることができる。酵素としては、細胞組織崩壊酵素を用いることが好ましい。このような酵素としては、例えば、ペクチナーゼ、セルラーゼ、ヘミセルラーゼ、 α -アミラーゼ、フィターゼが挙げられる。これらの酵素は1種類を単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。

[0027] このような抽出操作により、リンゴンベリーから有効成分が抽出され、溶媒に溶け込む。抽出物を含む溶媒は、そのまま使用してもよいが、滅菌、洗浄、濾過、脱色、脱臭等の慣用の精製処理を加えてから使用してもよい。また、必要により濃縮又は希釈してから使用してもよい。さらに、溶媒を全て揮発させて固体状（乾燥物）としてから使用してもよいし、該乾燥物を任意の溶媒に再溶解してから使用してもよい。

[0028] なお、リンゴンベリーの抽出物は、オリザ油化株式会社、BGG Japan 株式会社、DKSHジャパン株式会社等から市販されており、これらを用いることもできる。また、リンゴンベリーを圧搾することにより得られる圧搾液にも抽出物と同様の有効成分が含まれているので、抽出物の代わりにリンゴンベリーの圧搾液を使用することもできる。

[0029] リンゴンベリーは、これまで、美白・抗炎症美容成分（オリザ油化株式会社リンゴンベリーエキスJ等）として用いられた例はあるが、アムラ抽出物にPDGF- β 産生促進作用及び幹細胞安定化作用があることはこれまで

全く知られておらず、これらの作用は本発明者等によって今回初めて見出された。

[0030] [PDGF- β 産生亢進剤及び幹細胞安定化剤]

本発明のPDGF- β 産生亢進剤は、アムラ抽出物及びリンゴンベリー抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含有する。また、本発明の幹細胞安定化剤は、上記の有効成分を含む本発明のPDGF- β 産生亢進剤を含有する。本発明のPDGF- β 産生亢進剤及び幹細胞安定化剤（以降これらを総称して「本発明の剤」という場合がある。）は、上記の有効成分の何れか1種を単独で含有してもよく、2種類以上を任意の組み合わせ及び比率で含有してもよい。

[0031] 本発明の剤は、上記の有効成分を、1種又は2種以上の他の成分、例えば賦形剤、担体及び／又は希釈剤等と組み合わせた組成物とすることもできる。組成物の組成や形態は任意であり、有効成分や用途等の条件に応じて適切に選択すればよい。当該組成物は、その剤形に応じ、賦形剤、担体及び／又は希釈剤等及び他の成分と適宜組み合わせた処方で、常法を用いて製造することができる。

[0032] 本発明の剤は、各種の飲食品、飼料（ペットフード等）に配合してヒト及び動物に摂取させることができる。また、化粧品等に配合してヒト及び動物に使用し、或いは医薬製剤としてヒト及び動物に投与してもよい。

[0033] 具体的に、本発明のPDGF- β 産生亢進剤を飲食品や飼料等に配合する場合、植物体又はその抽出物の配合量（乾燥質量）は、それらの種類、目的、形態、利用方法等に応じて適宜決めることができる。例えば、成人一日当たり植物又はその抽出物の摂取量が、アムラ抽出物では0.5mg～1g（乾燥残分）、リンゴンベリー抽出物では0.5mg～3g程度になるように配合できる。特に、保健用飲食品等として利用する場合には、本発明の有効成分による所定の効果が十分発揮されるように、成人一日当たり、アムラ抽出物では10mg～500mg（乾燥残分）、リンゴンベリー抽出物では10mg～1.5g（乾燥残分）となるように含有させることが好ましい。

- [0034] 飲食品や飼料の形態としては、任意の形態とすることが可能であり、例えば、顆粒状、粒状、ペースト状、ゲル状、固形状、又は、液体状に成形することができる。これらの形態には、飲食品等に含有することが認められている公知の各種物質、例えば、結合剤、崩壊剤、増粘剤、分散剤、再吸収促進剤、矯味剤、緩衝剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤やpH調製剤等の賦形剤を適宜含有させることができる。
- [0035] 本発明を化粧品に適用する場合、植物体又はその抽出物の配合量（乾燥質量）は、それらの種類、目的、形態、利用方法などに応じて、適宜決めることができる。例えば、化粧料全量中に、アムラ抽出物、リンゴンベリー抽出物それぞれ0.00001%～50%（乾燥質量換算）を配合でき、中でも0.00001%～5%（乾燥質量換算）が好ましい。
- [0036] 上記成分に加えて、さらに必要により、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば酸化防止剤、油分、紫外線防御剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。
- [0037] さらに、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属イオン封鎖剤、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤、カフェイン、タンニン、ベラパミル、トラネキサム酸及びその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸及びその誘導体又はその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合することができる。
- [0038] また、この皮膚外用剤は、外皮に適用される化粧料、医薬部外品等、特に好適には化粧料に広く適用することが可能である。その剤型も、皮膚に適用できるものであればいずれでもよく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散

系、水－油二層系、水－油－粉末三層系、軟膏、化粧水、ゲル、エアゾール等、任意の剤型が適用される。

[0039] 本発明の剤を化粧品として用いる場合は、化粧水、乳液、ファンデーション、口紅、リップクリーム、クレンジングクリーム、マッサージクリーム、パック、ハンドクリーム、ハンドパウダー、ボディシャンプー、ボディローション、ボディクリーム、浴用化粧品等の形態として用いるのが好ましく、この際、これらの形態とする際に通常添加・配合される成分、例えば保湿剤、香料、可溶化剤、安定化剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤等の成分も適宜配合することができる。

[0040] 本発明の剤を外用剤として適用する場合、植物体又はその抽出物の配合量（乾燥質量）は、それらの種類、目的、形態、利用方法などに応じて、適宜決めることができる。例えば、化粧料全量中に0.00001%～50%（乾燥質量換算）が好ましく、その他の飲食品では0.0001%～5%（乾燥質量換算）が好ましい。

[0041] 本発明の剤を医薬部外品として用いる場合であれば、該製剤は経口的にあるいは非経口的（静脈投与、腹腔内投与、等）に適宜に使用される。剤型も任意で、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の経口用固形製剤や、内服液剤、シロップ剤等の経口用液体製剤、又は、注射剤などの非経口用液体製剤など、いずれの形態にも公知の方法により適宜調製することができる。これらの医薬製剤には、通常用いられる結合剤、崩壊剤、増粘剤、分散剤、再吸収促進剤、矯味剤、緩衝剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤やpH調整剤などの賦形剤を適宜使用してもよい。

[0042] 外用剤であれば、各種の軟膏剤等の形態に広く適用することが可能であるが、ローション剤、懸濁剤・乳剤、液剤、軟膏剤、貼付剤等の形体として用いるのが好ましい。なお、本発明の剤の採り得る形態が、これらの剤型及び形態に限定されるものではない。

[0043] 本発明の剤を投与した際の間葉系幹細胞中のPDGF- β 遺伝子の発現は、例えばPDGF- β の量を測定することにより発現量を決定し、評価

することができる。好ましくは、この測定は、PDGF-BBに特異的な抗体を利用し、当業界において周知の方法、例えば蛍光物質、色素、酵素等を利用する免疫染色法、ウェスタンブロット法、免疫測定方法、例えばELISA法、RIA法等、様々な方法により実施できる。また、例えば、間葉系幹細胞中の総RNAを抽出し、PDGF-BをコードするmRNAの量を測定することにより決定して評価することもできる。mRNAの抽出、その量の測定も当業界において周知であり、例えばRNAの定量は定量ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法、例えばリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）により行われる。RT-PCRに適切なプライマーの選定は、当業者に周知の方法により実施することができる。

実施例

[0044] 次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

[0045] [評価対象サンプル]

PDGF-BBの産生亢進作用の評価対象サンプルとして以下を用いた。

[0046] ・アムラ抽出物：

太陽化学株式会社より市販されているアムラ抽出物（商品名：サンアムラ）を用いた。なお、本製品と同様の組成を有する抽出物は、例えば、溶媒として水を用いて常温又は加熱下で（即ち常温水又は熱水で）、アムラの果実を抽出することにより得ることができる。抽出物は乾燥した状態で冷蔵庫に保存し、後述の培地に対して（抽出物の乾燥重量換算で）1.8 ppmとなるように使用した。

[0047] ・リンゴンベリー抽出物：

オリザ油化株式会社より市販されているリンゴンベリー抽出物（商品名：リンゴンベリーPO.5）を用いた。なお、本製品と同様の組成を有する抽出物は、例えば、溶媒としてエタノールを用いて常温で、又は、溶媒として水を用いて加熱下で（即ち熱水で）、リンゴンベリーの果実を抽出することにより得ることができる。抽出物は乾燥した状態で冷蔵庫に保存し、後述の

培地に対して（抽出物の乾燥重量換算で）15 ppmとなるように使用した。

[0048] [血管内皮細胞におけるPDGF-BBの産生亢進作用の評価]

ヒト血管内皮細胞HUVECをEGM-2培地（三光純薬）で継代培養し、継代4代目の細胞を、VEGF-Aを含まないHimedia-EG2培地（クラボウ）に懸濁して、コラーゲンコート24穴マルチプレート（旭硝子）に20,000個の割合で播種し、5%CO₂存在下、37℃で細胞が集密に達するまで3～5日間の培養を行った。上記の各サンプルを上記濃度となるように添加、又は無添加のHimedia-EG2培地（クラボウ）に交換した後、さらに2日間培養を行った。培養後の細胞からRNA抽出試薬MagNA Pure LC mRNA HSキット（Roche）と自動核酸抽出装置MagNA Pure LC 1.0 インストルメント（Roche）を用いて、提供されたプロトコールに従ってmRNAの抽出・精製を行った。各サンプルについて、同容量のmRNAを鋳型に、後述の配列番号1及び2のプライマーペア、反応試薬QuantiFast SYBR Green RT-PCR Kit（Qiagen）と反応装置LightCycler（Roche）を用いて、PDGF-B遺伝子のワンステップ定量リアルタイム（RT）-PCRを行った。組成条件はQiagenのプロトコールに従った。また、RT-PCRの条件は、RT反応50℃で20分、初期変性95℃で15分、変性94℃で15秒、アニール60℃で20秒、伸長72℃で30秒とした。なお、G3PDHは内部標準として用い（配列番号3及び4のプライマーペア）、これを用いて対照群のmRNA量を補正した。

[0049] PDGF-B :

フォワードプライマー : 5'-CCTGGCATGCAAGTGTGA-3' (配列番号1)

リバースプライマー : 5'-CCAATGGTCACCCGATTT-3' (配列番号2)

G3PDH :

フォワードプライマー : 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3' (配列番号3)

リバースプライマー : 5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGT-3' (配列番号4)

[0050] [評価結果]

上記評価手順に従い、上記各サンプルについて得られたPDGF- β のmRNAの発現量の、対照（DMSO）（サンプル無添加）について得られた発現量に対する比を、以下の表に示す。以下の結果から、これらの成分はPDGF- β 発現を亢進させる活性を有することが分かる。

[0051] [表1]

表 1

薬剤名	濃度 (培地に対する割合)	PDGF- β 発現量 (コントロール比)
アムラ果実エキス	1.8 ppm ¹⁾	2.27
リンゴンベリーエキス	15 ppm ¹⁾	1.25

1) 乾燥残分量

請求の範囲

- [請求項1] アムラ抽出物及びリンゴンベリー抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含んでなる血小板由来成長因子－BB（PDGF－BB）産生亢進剤。
- [請求項2] 請求項1に記載のPDGF－BB産生亢進剤を含んでなる、幹細胞安定化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/47(2006.01)i, A61K8/97(2006.01)i, A61K36/18(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K36/47, A61K8/97, A61K36/18, A61P43/00

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 1996-2012

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012

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

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII), PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-8526 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 12 January 2006 (12.01.2006), claims 5, 6; paragraphs [0028] to [0032]/claim 4; paragraphs [0015], [0025]; fig. 2 (Family: none)	1,2
X	JP 2006-8527 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 12 January 2006 (12.01.2006), claims 5, 6; paragraphs [0027] to [0031]/claim 4; paragraphs [0007], [0024]; fig. 2 (Family: none)	1,2
X	JP 2006-8528 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 12 January 2006 (12.01.2006), claim 7; paragraphs [0031] to [0036]/claims 1 to 8; paragraphs [0026] to [0030]; table 2 (Family: none)	1,2



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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August, 2012 (23.08.12)

Date of mailing of the international search report

04 September, 2012 (04.09.12)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-56836 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 02 March 2006 (02.03.2006), claim 6; paragraphs [0026] to [0032]/paragraphs [0023] to [0025] (Family: none)	1,2
X	JP 2006-57012 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 02 March 2006 (02.03.2006), claim 6; paragraphs [0040] to [0045]/paragraphs [0033] to [0036] (Family: none)	1,2
X	JP 2006-104094 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 20 April 2006 (20.04.2006), claims 4, 5; paragraphs [0024] to [0028]/ paragraph [0029] (Family: none)	1,2
X	JP 2006-335702 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 14 December 2006 (14.12.2006), claim 4; paragraphs [0050] to [0055]/claim 6; paragraphs [0040] to [0047]; tables 1, 3 (Family: none)	1,2
X	JP 2008-247871 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 16 October 2008 (16.10.2008), paragraphs [0063] to [0071], [0075]/claim 1; paragraphs [0015], [0053] to [0062]; table 3; fig. 3 to 6 (Family: none)	1,2
X	Hidetoshi SUGINO et al., "Effect of amla extract on diet-induced obesity in rats and lipid accumulation in 3T3-L1 cells", Food Science, 2007, vol.49, no.11, pages 80 to 84, page 83, column of '5, Amla no Oyo'/pages 82 to 83, column of '2, Amla no Shibo Chikuseki Yokusei Koka', '3, Ko Shiboshoku Fuka ni yoru Dobutsu Jikken'	1,2
X	JP 3-58939 A (Trade Wind Kabushiki Kaisha), 14 March 1991 (14.03.1991), claim 1 (Family: none)	1,2
X Y	JP 2008-24615 A (Miki Corp.), 07 February 2008 (07.02.2008), claim 5; paragraphs [0036] to [0037]/claims 1 to 4; paragraphs [0046] to [0050]; table 1 (Family: none)	1,2 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2010-178627 A (Shiseido Co., Ltd.), 19 August 2010 (19.08.2010), claim 1; paragraphs [0037] to [0042]/claim 2; paragraphs [0027] to [0032]; fig. 1 (Family: none)	1, 2 1
X Y	JP 2010-229111 A (Shiseido Co., Ltd.), 14 October 2010 (14.10.2010), paragraphs [0045] to [0054]/claim 1; paragraphs [0041] to [0042] & JP 4420358 B	1, 2 1
X	JP 2003-81749 A (Yugen Kaisha Nonogawa Shoji), 19 March 2003 (19.03.2003), paragraphs [0021] to [0030] (Family: none)	1, 2
X	JP 2009-190988 A (B&C Laboratories Inc.), 27 August 2009 (27.08.2009), claim 6; paragraphs [0052] to [0061] (Family: none)	1, 2
X	JP 2003-300824 A (Inabata Koryo Co., Ltd.), 21 October 2003 (21.10.2003), paragraphs [0060] to [0068] (Family: none)	1, 2
X	JP 2002-363027 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 18 December 2002 (18.12.2002), claim 2; paragraphs [0085] to [0114] (Family: none)	1, 2
X	JP 2002-363057 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 18 December 2002 (18.12.2002), claim 2; paragraphs [0088] to [0109] (Family: none)	1, 2
X	JP 2002-363088 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 18 December 2002 (18.12.2002), claim 2; paragraphs [0088] to [0110] (Family: none)	1, 2
X	JP 2002-363089 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 18 December 2002 (18.12.2002), claim 2; paragraphs [0087] to [0109] (Family: none)	1, 2
X	JP 2003-12531 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 15 January 2003 (15.01.2003), claim 2; paragraphs [0087] to [0110] (Family: none)	1, 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-73287 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 12 March 2003 (12.03.2003), claim 2; paragraphs [0084] to [0113] (Family: none)	1,2
X	JP 2009-13159 A (Beijing Gingko Group Biological Technology Co., Ltd.), 22 January 2009 (22.01.2009), paragraphs [0082], [0085] & JP 2010-531816 A & US 2009/0011056 A1 & US 2010/0297272 A1 & EP 2033528 A2 & WO 2009/003352 A1 & CN 101077864 A	1,2
X	JP 2010-111590 A (Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd.), 20 May 2010 (20.05.2010), claims 4, 5; paragraphs [0029], [0047] to [0059] (Family: none)	1,2
X	JP 2010-270020 A (Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd.), 02 December 2010 (02.12.2010), claims 5, 6; paragraphs [0045] to [0057] (Family: none)	1,2
X	JP 2010-531816 A (Beijing Gingko Group), 30 September 2010 (30.09.2010), claim 16; paragraphs [0101] to [0103] & JP 2009-13159 A & US 2009/0011056 A1 & US 2010/0297272 A1 & EP 2033528 A2 & WO 2009/003352 A1 & CN 101077864 A & CN 101543525 A	1,2
X	MEHTA S, et al., Anti-diabetic activity of Embllica officinalis in animal models, Pharmaceutical Biology, 2009, Vol, 47, No.11, p.1050-1055, page 1050, Abstract, page 1052, right column, 3rd line from the bottom to page 1053, right column, line 5, fig. 1, 2	1,2
X	KIM HY, et al., The protective role of amla (Embllica officinalis Gaertn.) against fructose- induced metabolic syndrome in a rat model, British Journal of Nutrition, 2010, Vol.103, No.4, p.502-512, page 502, abstract, pages 505 to 507, Results, table 2, fig. 2 to 5	1,2
X	Ken'ei KIN et al., "Fructose-shoku Yuhatsu Metabolic Syndrome ni Okeru Amla no Eikyo", The Pharmaceutical Society of Japan 129 Nen kai Yoshishu 4, 2009, page 279	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EID HM, et al., Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant Vaccinium vitis-idaea, Molecular Nutrition & Food Research, 2010, Vol.54, No.7, p.991-1003, page 991, abstract	1, 2
Y	LEPISTO J, et al., Platelet-Derived Growth Factor Isoforms PDGF-AA, PDGF-AB and PDGF-BB Exert Specific Effects on Collagen Gene Expression and Mitotic Activity of Cultured Human Wound Fibroblasts, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1995, Vol.209, No.2, p.393-399, page 393, abstract, page 395, RESULTS, table 1	1
Y	HELDIN P, et al., Effect of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts, Biochemical Journal, 1989, Vol.258, No.3, p.919-922, page 919, abstract, fig. 1, 2	1
Y	LI L, et al., Growth factor regulation of hyaluronan synthesis and degradation in human dermal fibroblasts: importance of hyaluronan for the mitogenic response of PDGF-BB, Biochemical Journal, 2007, Vol.404, No.2, p.327-336, page 327, abstract, pages 330 to 331, column of 'PDGF-BB is the predominant stimulator of hyaluronan production in human dermal fibroblast cultures', fig. 1, 2	1

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K36/47(2006.01)i, A61K8/97(2006.01)i, A61K36/18(2006.01)i, A61P43/00(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（I P C）） Int.Cl. A61K36/47, A61K8/97, A61K36/18, A61P43/00			
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 1 9 2 2－1 9 9 6年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1－2 0 1 2年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6－2 0 1 2年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4－2 0 1 2年			
国際調査で利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） CAplus/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), JSTPlus/JMEDPlus(JDreamII), PubMed			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	JP 2006-8526 A（太陽化学株式会社） 2006.01.12, 請求項5, 6, 段落【0028】－【0032】 ／請求項4, 段落【0015】,【0025】, 図2 (ファミリーなし)	1, 2	
X	JP 2006-8527 A（太陽化学株式会社） 2006.01.12, 請求項5, 6, 段落【0027】－【0031】 ／請求項4, 段落【0007】,【0024】, 図2 (ファミリーなし)	1, 2	
☒ 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 2 3 . 0 8 . 2 0 1 2		国際調査報告の発送日 0 4 . 0 9 . 2 0 1 2	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号1 0 0－8 9 1 5 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） 春田 由香 電話番号 0 3－3 5 8 1－1 1 0 1 内線 3 4 3 9	4 U 4 1 4 7

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
X	JP 2006-8528 A (太陽化学株式会社) 2006.01.12, 請求項7, 段落【0031】－【0036】 ／請求項1－8, 段落【0026】－【0030】, 表2 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2006-56836 A (太陽化学株式会社) 2006.03.02, 請求項6, 段落【0026】－【0032】 ／段落【0023】－【0025】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2006-57012 A (太陽化学株式会社) 2006.03.02, 請求項6, 段落【0040】－【0045】 ／段落【0033】－【0036】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2006-104094 A (太陽化学株式会社) 2006.04.20, 請求項4, 5, 段落【0024】－【0028】 ／段落【0029】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2006-335702 A (太陽化学株式会社) 2006.12.14, 請求項4, 段落【0050】－【0055】 ／請求項6, 段落【0040】－【0047】, 表1, 3 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2008-247871 A (太陽化学株式会社) 2008.10.16, 段落【0063】－【0071】, 【0075】 ／請求項1, 段落【0015】, 【0053】－【0062】, 表3, 図3－6 (ファミリーなし)	1, 2
X	杉野豪俊 外2名, アムラ果実水抽出物の脂肪蓄積抑制効果, 食品 と科学, 2007, 第49巻, 第11号, p. 80－84, 第83頁「五、アムラの応用」欄 ／第82－83頁「二、アムラの脂肪蓄積抑制効果」及び「三、高 脂肪食負荷による動物実験」欄	1, 2
X	JP 3-58939 A (トレードウインド株式会社) 1991.03.14, 請求項1 (ファミリーなし)	1, 2

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
X	JP 2008-24615 A (三基商事株式会社) 2008.02.07, 請求項5, 段落【0036】－【0037】	1, 2
Y	／請求項1－4, 段落【0046】－【0050】, 表1 (ファミリーなし)	1
X	JP 2010-178627 A (株式会社資生堂) 2010.08.19, 請求項1, 段落【0037】－【0042】	1, 2
Y	／請求項2, 段落【0027】－【0032】, 図1 (ファミリーなし)	1
X	JP 2010-229111 A (株式会社資生堂) 2010.10.14, 段落【0045】－【0054】	1, 2
Y	／請求項1, 段落【0041】－【0042】 & JP 4420358 B	1
X	JP 2003-81749 A (有限会社野々川商事) 2003.03.19, 段落【0021】－【0030】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2009-190988 A (株式会社B&Cラボラトリーズ) 2009.08.27, 請求項6, 段落【0052】－【0061】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2003-300824 A (稲畑香料株式会社) 2003.10.21, 段落【0060】－【0068】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2002-363027 A (一丸ファルコス株式会社) 2002.12.18, 請求項2, 段落【0085】－【0114】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2002-363057 A (一丸ファルコス株式会社) 2002.12.18, 請求項2, 段落【0088】－【0109】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2002-363088 A (一丸ファルコス株式会社) 2002.12.18, 請求項2, 段落【0088】－【0110】 (ファミリーなし)	1, 2

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
X	JP 2002-363089 A (一丸ファルコス株式会社) 2002.12.18, 請求項 2, 段落【0087】－【0109】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2003-12531 A (一丸ファルコス株式会社) 2003.01.15, 請求項 2, 段落【0087】－【0110】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2003-73287 A (一丸ファルコス株式会社) 2003.03.12, 請求項 2, 段落【0084】－【0113】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2009-13159 A (ベイジン ギンコ グループ バイオリジカル テクノロジー カンパニー リミテッド) 2009.01.22, 段落【0082】, 【0085】 & JP 2010-531816 A & US 2009/0011056 A1 & US 2010/0297272 A1 & EP 2033528 A2 & WO 2009/003352 A1 & CN 101077864 A	1, 2
X	JP 2010-111590 A (オリザ油化株式会社) 2010.05.20, 請求項 4, 5, 段落【0029】, 【0047】－【0059】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2010-270020 A (オリザ油化株式会社) 2010.12.02, 請求項 5, 6, 段落【0045】－【0057】 (ファミリーなし)	1, 2
X	JP 2010-531816 A (ベイジン ギンコ グループ) 2010.09.30, 請求項 16, 段落【0101】－【0103】 & JP 2009-13159 A & US 2009/0011056 A1 & US 2010/0297272 A1 & EP 2033528 A2 & WO 2009/003352 A1 & CN 101077864 A & CN 101543525 A	1, 2
X	MEHTA S, et al., Anti-diabetic activity of Emblica officinalis in animal models, Pharmaceutical Biology, 2009, Vol,47, No.11, p.1050-1055, 第1050頁「Abstract」欄, 第1052頁右欄下から第3行－第 1053頁右欄第5行, Figure 1, 2	1, 2

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
X	KIM HY, et al., The protective role of amla (<i>Emblica officinalis</i> Gaertn.) against fructose-induced metabolic syndrome in a rat model, <i>British Journal of Nutrition</i> , 2010, Vol.103, No.4, p.502-512, 第502頁要約欄、第505－507頁「Results」欄、Table 2, Fig. 2-5	1, 2
X	金賢栄 外5名, フルクトース食誘発メタボリックシンドロームにおけるアムラの影響, 日本薬学会第129年会要旨集4, 2009, p. 279	1, 2
X	EID HM, et al., Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant <i>Vaccinium vitis-idaea</i> , <i>Molecular Nutrition & Food Research</i> , 2010, Vol.54, No.7, p.991-1003, 第991頁要約欄	1, 2
Y	LEPISTO J, et al., Platelet-Derived Growth Factor Isoforms PDGF-AA, PDGF-AB and PDGF-BB Exert Specific Effects on Collagen Gene Expression and Mitotic Activity of Cultured Human Wound Fibroblasts, <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> , 1995, Vol.209, No.2, p.393-399, 第393頁要約欄、第395頁「RESULTS」欄、Table 1	1
Y	HELDIN P, et al., Effect of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts, <i>Biochemical Journal</i> , 1989, Vol.258, No.3, p.919-922, 第919頁要約欄、Fig. 1, 2	1
Y	LI L, et al., Growth factor regulation of hyaluronan synthesis and degradation in human dermal fibroblasts: importance of hyaluronan for the mitogenic response of PDGF-BB, <i>Biochemical Journal</i> , 2007, Vol.404, No.2, p.327-336, 第327頁要約欄、第330－331頁「PDGF-BB is the predominant stimulator of hyaluronan production in human dermal fibroblast cultures」欄、Figure 1, 2	1