

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 9 月 13 日 (13.09.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/102440 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 36/46 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A23L 2/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/054087
- (22) 国際出願日: 2007 年 3 月 2 日 (02.03.2007)
- (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2006-058530 2006 年 3 月 3 日 (03.03.2006) JP
特願2007-051550 2007 年 3 月 1 日 (01.03.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小林製薬株式会社 (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418507 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 3 番 6 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤川 隆彦 (FUJIKAWA, Takahiko) [JP/JP]; 〒5148507 三重県津市江戸橋二丁目 1 7 4 番地 国立大学法人三重大学大学院医学研究科内 Mie (JP). 川村 直美 (KAWAMURA, Naomi) [JP/JP]; 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目
- (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, 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, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, 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 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR IMPROVEMENT IN ADIPOCYTOKINE PRODUCTION

(54) 発明の名称: アディポサイトカイン産生改善剤

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a substance capable of improving the adipocytokine production. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Disclosed is an agent for improving the adipocytokine production, which is characterized by comprising a processed product of an *Eucommia ulmoides oliver* leaf as an active ingredient. In one embodiment, the agent is in the form of a beverage or food.

(57) 要約: 【課題】アディポサイトカイン産生改善作用をもたらす物質を提供すること。【解決手段】本発明は、有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とする、アディポサイトカイン産生改善剤を提供する。1 つの実施形態において、本発明は、有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とする、飲食品の形態のアディポサイトカイン産生改善剤を提供する。

明 細 書

アディポサイトカイン産生改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とする、アディポサイトカイン産生改善剤に関する。

背景技術

[0002] 動脈硬化は、高血圧、高コレステロール、高血糖、腎不全、喫煙、加齢、閉経、肥満等さまざまな危険因子や遺伝的要因が原因で起こることが知られており、従来、これらの原因を改善する試みが多数なされてきた。

[0003] ここで、高血圧は過剰な塩分摂取による血液の増加や、交感神経の亢進、酸化ストレスによる血管内皮機能の低下、血管内腔狭小化による血管抵抗の増大等に加え、遺伝的要因も深くかかわっている。高コレステロール血症は高カロリー食による脂質の蓄積や、運動不足によるエネルギー消費の低下、脂質代謝の低下等、生活習慣の悪化による原因のほか、遺伝的な要因で起こることもある。高血糖は、高カロリー食の過剰摂取や運動不足等の生活習慣悪化が原因でインスリン分泌量の減少によっておこる、またはインスリン感受性の低下によっておこることが多いが、遺伝的にインスリン分泌不全な1型糖尿病も知られている。

[0004] 一方、杜仲(*Eucommia ulmoides* oliver)は、中国中央部起源のトチュウ科トチュウ属の一科一属一種に分類される落葉性木本類で、樹高が20mに達する喬木である。杜仲の葉である杜仲葉は、従来、高血圧抑制(非特許文献1)、高脂血症抑制(特許文献1)、血清VLDL減少、脳血管障害発生率低下(非特許文献2)、1型糖尿病(インスリン依存型糖尿病)改善(非特許文献3)等の作用が知られている。

[0005] しかし、杜仲葉においては、前記のとおり高血圧、高コレステロール及び1型糖尿病を改善することは知られていたが、インスリン抵抗性糖尿病、いわゆる2型糖尿病を改善することは知られていなかった。

[0006] また、脂肪細胞で作られ血中に分泌される生理活性物質はアディポサイトカインと呼ばれているが、このアディポサイトカインの産生バランスが崩れることによりインスリ

ン抵抗性を引き起こされることが知られている。このアディポサイトカインの中でも、特にアディポネクチンは、いわゆる「善玉アディポサイトカイン」として知られ、血中の濃度が高いほど動脈硬化のリスクが減ると考えられている。血中アディポネクチン濃度が上昇するためには、脂肪組織のアディポネクチン遺伝子発現を上昇させる必要がある。同様に核内転写因子で核内受容体であるPPAR γ は脂肪細胞に高発現し、インスリン抵抗性に関与している。PPAR γ の活性を上昇させるチアゾリジン誘導体は、血中アディポネクチン濃度を顕著に上昇させ、インスリン抵抗性を改善する作用があることが知られている。

[0007] アディポネクチンの産生を増強させる作用を有する成分として、大豆タンパク(非特許文献4)、発酵茶抽出物(特許文献2)、ジアシルグリセロール(特許文献3)等が知られている。

[0008] しかし、杜仲葉にアディポサイトカインの産生バランスの改善作用があることは知られていなかった。

特許文献1:特許第3435415号

特許文献2:特開2004-315379号公報

特許文献3:特開2005-325072号公報

非特許文献1:Health Sciences 2005;vol.21,No.2:198-210

非特許文献2:日本栄養・食糧学会要旨集52;1998:260

非特許文献3:Diabetes Research and Clinical Practice 2005;67:22-28

非特許文献4:Horm Metab Res 2002;34:635-639

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、杜仲葉加工物を含有し、副作用もなく、長期連用においても安全性が高いアディポサイトカイン(例えば、アディポネクチン、レジスチン、TNF- α 等)産生改善剤及びインスリン抵抗性改善剤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] 本発明者は、杜仲葉加工物がアディポネクチン産生促進、レジスチン産生抑制、TNF- α 産生抑制等のアディポサイトカイン産生改善作用を有することを見出した。

本発明者はさらに、杜仲葉加工物がインスリン抵抗性改善作用を有することも見出し、そして当該知見に基づき、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、本発明は、以下の項を提供する：

項1. 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするアディポサイトカイン産生改善剤；

項2. 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物である項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項3. 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物である項2記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項4. 前記杜仲葉乾燥物が、
杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法または

杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射する工程を含む方法

により製造された杜仲葉乾燥物である項3記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項5. 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である項1または2記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項6. 経口投与可能な形態である項1～5のいずれか一項に記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項7. 飲食品の形態である項6記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項8. 飲料の形態である項7記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項9. アディポネクチン産生促進剤である項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項10. 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物であ

る項9記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項11. 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物である項10記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項12. 前記杜仲葉乾燥物が、
杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法または
杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法

により製造された杜仲葉乾燥物である項11記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項13. 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である項9または10記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項14. 経口投与可能な形態である項9～13のいずれか一項に記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項15. 飲食品の形態である項14記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項16. 飲料の形態である項15記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項17. レジスチン産生抑制剤である項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項18. 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物である項17記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項19. 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物である項18記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項20. 前記杜仲葉乾燥物が、
杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥

させる工程および焙煎する工程を含む方法または

杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法

により製造された杜仲葉乾燥物である項19記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項21. 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である項17または18記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項22. 経口投与可能な形態である項17～21のいずれか一項に記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項23. 飲食品の形態である項22記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項24. 飲料の形態である項23記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項25. TNF- α 産生抑制剤である項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項26. 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物である項25記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項27. 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物である項26記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項28. 前記杜仲葉乾燥物が、

杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法または

杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法

により製造された杜仲葉乾燥物である項27記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項29. 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である項25または26記載のア

ディポサイトカイン産生改善剤；

項30. 経口投与可能な形態である項25～29のいずれか一項に記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項31. 飲食品の形態である項30記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項32. 飲料の形態である項31記載のアディポサイトカイン産生改善剤；

項33. 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするインスリン抵抗性改善剤；

項34. 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物である項33記載のインスリン抵抗性改善剤；

項35. 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物である項34記載のインスリン抵抗性改善剤；

項36. 前記杜仲葉乾燥物が、

杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法または

杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法

により製造された杜仲葉乾燥物である項35記載のインスリン抵抗性改善剤；

項37. 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である項33または34記載のインスリン抵抗性改善剤；

項38. 経口投与可能な形態である項33～37のいずれか一項に記載のインスリン抵抗性改善剤；

項39. 飲食品の形態である項38記載のインスリン抵抗性改善剤；

項40. 飲料の形態である項39記載のインスリン抵抗性改善剤；

項41. 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするアディポネクチン

遺伝子発現促進剤；

項42. 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物である項41記載のアディポネクチン遺伝子発現促進剤；

項43. 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物である項42記載のアディポネクチン遺伝子発現促進剤；

項44. 前記杜仲葉乾燥物が、
杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法または
杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法
により製造された杜仲葉乾燥物である項43記載のアディポネクチン遺伝子発現促進剤；

項45. 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である項41または42記載のアディポネクチン遺伝子発現促進剤；

項46. 経口投与可能な形態である項41～45のいずれか一項に記載のアディポネクチン遺伝子発現促進剤；

項47. 飲食品の形態である項46記載のアディポネクチン遺伝子発現促進剤；

項48. 飲料の形態である項47記載のアディポネクチン遺伝子発現促進剤；

項49. 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするPPAR γ 遺伝子発現促進剤。

項50. 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物である項49記載のPPAR γ 遺伝子発現促進剤；

項51. 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製

造された杜仲葉乾燥物である項50記載のPPAR γ 遺伝子発現促進剤；

項52. 前記杜仲葉乾燥物が、

杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法または

杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法

により製造された杜仲葉乾燥物である項51記載のPPAR γ 遺伝子発現促進剤；

項53. 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である項49または50記載のPPAR γ 遺伝子発現促進剤；

項54. 経口投与可能な形態である項49～53のいずれか一項に記載のPPAR γ 遺伝子発現促進剤；

項55. 飲食品の形態である項54記載のPPAR γ 遺伝子発現促進剤；

項56. 飲料の形態である項55記載のPPAR γ 遺伝子発現促進剤。

発明の効果

[0012] 本発明を用いることによって、アディポネクチン産生促進、レジスチン産生抑制、TNF- α 産生抑制等のアディポサイトカイン産生改善作用をもたらすことができる。

[0013] さらに、本発明を用いることによって、被験者のインスリン抵抗性を改善することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0014] 以下に本発明について詳細に説明する。

[0015] (1)アディポサイトカイン産生改善剤

本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、杜仲葉加工物を有効成分として含有することを特徴とするものである。

[0016] 本明細書において「アディポサイトカイン」とは、脂肪細胞で作られ血中に分泌される生理活性物質のことであり、特にアディポネクチン、レジスチン、TNF- α 、PAI-

1等のことをいう。

- [0017] 本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分として用いられる杜仲葉加工物は、任意の杜仲葉の加工物を包含し、特に限定されないが、例えば、杜仲葉乾燥物、当該杜仲葉乾燥物をさらに加工したもの等が挙げられる。
- [0018] 杜仲生葉を乾燥したものであれば特に限定されないが、例えば、蒸熱、揉捻した杜仲葉を乾燥機により乾燥したものを、さらに焙煎または遠赤外線を照射したものが挙げられる。このような杜仲葉乾燥物としては、特許第3101901号に記載の方法、より具体的には、杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法ならびに特開2005－287469号公報に記載の方法、より具体的には、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物が好ましい。
- [0019] 杜仲葉乾燥物の加工物としては、例えば、杜仲葉乾燥物の粉碎物、杜仲葉乾燥物もしくは杜仲葉乾燥物粉碎物の抽出物、当該抽出物の乾燥粉末等が挙げられるが、これらに限定されない。
- [0020] 杜仲葉乾燥物の粉碎物は、杜仲葉乾燥物を粉碎したものであればよく、例えば、杜仲葉乾燥物をジェットミル等の当該分野で公知の粉碎機により粉碎したものが挙げられる。粉碎原料として用いる杜仲葉乾燥物としては、杜仲生葉を乾燥させたものであればよいが、例えば、特許第3101901号または特開2005－287469号公報に記載の方法により製造された杜仲葉乾燥物が好ましい。当該杜仲葉乾燥物の粉碎物としては、特開2005－287469号公報に記載の杜仲葉緑色粉末が好ましい。
- [0021] 杜仲葉乾燥物もしくは杜仲葉乾燥物粉碎物の抽出物は、杜仲葉乾燥物または杜仲葉乾燥物粉碎物から抽出したものであればよく、例えば、杜仲葉の乾燥茶葉を熱水に浸して有効成分を抽出し、さらに冷却、ろ過、濃縮工程等の処理をしたものが挙げられる。このような抽出物としては、特開2005－289950号公報に記載の杜仲葉熱水抽出物等が挙げられる。また、特許第3101901号または特開2005－287469

号公報に記載の方法により製造された杜仲葉乾燥物、これらの杜仲葉乾燥物の粉碎物等を当該分野において公知の抽出方法により抽出したものを杜仲茶加工物として用いることもできる。

[0022] 抽出物の乾燥粉末は、上記のような杜仲葉からの抽出物を乾燥したものであればよく、例えば、上記のような杜仲葉の熱水抽出物をスプレードライ等の当該分野で公知の方法により乾燥したものが挙げられる。このような杜仲葉熱水抽出物の乾燥物としては、特開2005-289950号公報に記載の杜仲葉熱水抽出物の乾燥粉末が好ましい。

[0023] 以下に、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤について、特定の実施形態により説明する。

[0024] 1つの実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、前記杜仲葉加工物が、特許第3101901号に記載の方法、より具体的には、杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法により製造される杜仲葉乾燥物である。

[0025] 本発明において杜仲生葉は、収穫後乾燥前の杜仲葉を意味するものであり、栽培により生産されたものであっても天然より採取されたものであってもよい。例えば、当年葉で落葉前の生葉を用い、採取時期は4月から10月、好ましくは5月から8月、より好ましくは7月から8月までの生葉を用いることができる。本発明において、杜仲生葉は、そのまま用いてもよいが、裁断したものをを用いてもよい。杜仲生葉は、例えば5～30mm程度、好ましくは10～20mm程度の幅に切断して用いてもよい。本発明においては裁断されていない杜仲生葉を用いることが好適である。裁断されていない杜仲生葉を利用することにより、その後の乾燥工程において、緩やかな乾燥が可能となり、乾燥中に葉が崩れることによる歩留まりの低下、及び杜仲葉の変色を抑制することができる。

[0026] 杜仲生葉の蒸しは公知の蒸熱機、例えば網胴回転型蒸熱機、網胴回転攪拌型蒸熱機、オートクレーブ、送带式蒸熱機等を用いて行われる。蒸熱機は一般に蒸気発

生装置、蒸し機、給葉機及び冷却機等から構成されている。

- [0027] 蒸し条件は、葉の収穫時期、大きさにもよるが、当該実施形態においては温度90～120℃で20～140秒間の範囲、好ましくは温度100～110℃で20～120秒間の範囲で適宜選択される。蒸し時間が長すぎると、例えば、得られる杜仲葉乾燥物の抽出物が甘くなる上に、香りが少なくなる。反対に、蒸し時間が短いと、茶葉が柔らかくしなやかにならず、後続の揉捻がやりにくい。通常は約110℃で約90秒間蒸しを行う。
- [0028] 蒸し工程の後の揉捻は、通常は公知の揉捻機を用いて行われるが、手で行ってもよい。揉捻機は、例えば、茶葉をまとめて入れる回転容器、容器内の茶葉を加圧することができる蓋、加圧された茶葉を受ける揉盤、動力伝達機構、茶葉を投入・排出機構等から構成されている。
- [0029] 揉捻工程の後の熟成・乾燥の条件は、天日下(晴天時)で4～5日、または乾燥機を用いて60～100℃で3～10時間の範囲で適宜選択される。乾燥機による機械乾燥では、例えば温度80℃の場合約4～5時間が好ましい。
- [0030] 熟成・乾燥を過度に行っても、色調、味、香り等の面では特に問題はないが、作業時間が長くなりコスト高を招く。反対に熟成・乾燥が十分でないと、焙煎、抽出後の色調や風味が弱くなる傾向がある。乾燥によって、茶葉の水分含量は好ましくは約5重量%に低下される。
- [0031] 乾燥機は公知のものでよく、例えば棚静置式空気攪拌型、棚移動式空気攪拌型、自動(連続)式のもの等が適宜使用できる。
- [0032] 乾燥工程の後の焙煎は、通常は公知の炒葉機を用いて行われる。炒葉機による焙煎は100～140℃で30～50分間の範囲で適宜選択される。
- [0033] 1つの実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、特開2005-287469号公報に記載の方法により製造される杜仲葉乾燥物及び杜仲茶緑色粉末である。
- [0034] より具体的には、1つの実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／または揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射

することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法により製造される杜仲葉乾燥物である。

[0035] また、別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程、杜仲葉中の水分を均一化する工程、杜仲葉を乾燥する工程、杜仲葉を粉砕する工程、ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法により製造される杜仲葉乾燥物である。

[0036] 本発明のさらに別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程、杜仲葉中の水分を均一化する工程、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程、杜仲葉を乾燥する工程、杜仲葉を粉砕する工程、ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程を含む方法により製造される杜仲葉乾燥物である。

[0037] 本発明のさらに別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程、杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程、及び杜仲葉をジェットミルにより平均径が3～14 μ mの粉末にする工程を含む方法により製造される杜仲葉緑色粉末である。

[0038] 本発明のさらに別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程、杜仲葉中の水分を均一化する工程、杜仲葉を乾燥する工程、杜仲葉を粉砕する工程、杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程、及び杜仲葉をジェットミルにより平均径が3～14 μ mの粉末にする工程を含む方法により製造される杜仲葉緑色粉末である。

[0039] 本発明のさらに別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程、杜仲葉中の水分を均一化する工程、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程、杜仲葉を乾燥する工程、杜仲葉を粉

砕する工程、杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程、及び杜仲葉をジェットミルにより平均径が3～14 μ mの粉末にする工程を含む方法により製造される杜仲葉緑色粉末である。

[0040] 本発明のさらに別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲葉をジェットミルにより平均径が3～14 μ mの粉末にする工程において、ジェットミルに送り込む圧縮空気が、70～150℃の加熱空気である、上記の製造方法により製造される杜仲葉緑色粉末である。

[0041] 本発明のさらに別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は杜仲生葉を蒸熱する工程において使用する杜仲生葉が裁断されていないものである、上記の製造方法により製造される杜仲葉緑色粉末である。

[0042] これらの実施形態において、杜仲生葉の蒸熱工程は、前記のような公知の蒸熱機を用いて、当該技術分野で通常行われている方法により実施することができる。例えば、ネットコンベア上に杜仲生葉を広げ、ボイラーから供給される無圧蒸気を充満させた処理室を通過させることにより、杜仲生葉を蒸熱処理することができる。例えば、宮村鉄工株式会社製、給葉機、地上型1500及びネットコンベア、送带式1000等を用いることができる。蒸熱温度は、杜仲葉の大きさに応じて、例えば90～120℃、好ましくは95～110℃、より好ましくは100～110℃の範囲で適宜選択され得る。また蒸熱時間も、10～240秒間、好ましくは20～180秒間、より好ましくは20～120秒間の範囲で適宜選択され得る。また、使用する蒸気量は、例えば70～200L／分、好ましくは100～170L／分の範囲で適宜選択され得る。蒸し葉の処理量は、生葉の水分率に応じて、例えば3～10kg／分、好ましくは4～8kg／分、より好ましくは5～7kg／分の範囲で適宜選択され得る。この蒸熱工程は、杜仲葉を褐色に変色させる酵素が失活することにより杜仲葉の緑色が保たれやすくなる；杜仲葉が柔らかくなることで、蒸熱工程の後の杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程の実施が容易になる；及び、後述の乾燥工程における乾燥時間の長期化を防ぐ等の効果をもたらす。

[0043] 蒸熱処理された杜仲葉は、そのまま次の工程に使用することもできるが、冷却後に

次の工程で使用することもできる。ここでの冷却は、送風等により荒熱を取り除くことにより行われ得る。

[0044] これらの実施形態において、杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程は、例えば、市販されている連続式葉打機、回転式葉打機、回分型葉打機または粗揉機等を用いて、当該技術分野で通常行われている方法により行われるが、手で行ってもよい。例えば、市販の葉打機としては、カワサキ機工株式会社製、葉打機（回分型）60K、90K、120K及び180K等を用いることができる。例えば、本工程における揉圧は、適当な弾性を有する板バネで支えられた「より手」が葉打機内で回転し、処理胴の壁面に杜仲葉を押さえつけることにより行われる。また、本工程における攪拌は、葉打機に取り付けられた「葉ざらい」が回転することにより行われる。本工程における揉圧は、緩やかに行うのが好ましく、例えば葉ざらいの回転のみで行ってもよい。乾燥方法は特に限定されないが、好ましくは杜仲葉に熱風を送ることにより行われる。ここで熱風の温度は、特に限定されないが、例えば70～120℃、好ましくは75～110℃の範囲から適宜選択され得る。また本工程に要する時間は、10～60分間、好ましくは15～50分間、より好ましくは20～40分間の範囲で適宜選択され得る。例えば本工程は、100℃で20～30分間行うことができる。本工程により、杜仲葉各部分の水分を均一に保ちつつ効率よく杜仲葉が乾燥される。また本工程における攪拌及び／または揉圧により、杜仲葉に含まれる糖質、脂質等の粘性物質が杜仲葉から分離され、その結果、「えぐ味」及び「青臭さ」が低減される。本工程は、好ましくは、水分の杜仲葉表面からの蒸散速度と杜仲葉内部での水分拡散速度が平衡となるように行われる。また、「えぐ味」及び「青臭さ」を低減するために、葉打ち機内の密封性が高いほうが好ましい。このような条件を保ちながら行うことにより、杜仲葉表面がしめった状態を保ち、杜仲葉の表面温度を一定範囲内に保つことができ、杜仲生葉の変色を抑制しつつ乾燥させることが可能となる。ここで、本工程における乾燥時の杜仲葉表面温度は、例えば30～60℃、好ましくは40～50℃である。本工程を経て得られる杜仲葉の水分量は、例えば乾量基準で30～45%、好ましくは30～40%、より好ましくは30～35%である。

[0045] 前記杜仲葉中の水分を均一化する工程は、例えば市販されている揉捻機、粗揉機

または中揉機を用いて、当該技術分野で通常行われている方法により実施することができる。例えば市販の揉捻機としては、株式会社寺田製作所製、揉捻機60Kg型等を用いることができる。本工程における杜仲葉中の水分の均一化は、例えば、揉捻機の揉捻盤と回転胴の間に杜仲葉が挟まれ、かつ揉捻盤により加圧されると同時に回転胴が回転することにより行われる。杜仲葉は葉肉、葉脈、葉軸の順に乾燥するので、例えば葉肉の乾燥度が十分な場合でも葉軸にはまだ余分な水分が残っている。従って、本工程により、杜仲葉中の水分が均一に整えられ、部分乾燥による粉体化が抑制されるのと同時に、乾燥に要する時間を短縮することができる。本工程は、必要に応じて加熱下で行うこともできるが、好ましくは加熱せずに行われる。また本工程に要する時間は、10～80分間、好ましくは20～60分間、より好ましくは30～45分間の範囲で適宜選択され得る。例えば本工程は、常温で40分間行うことができる。本工程中に揉捻盤による加圧がなされるが、工程開始時の無加圧時間は、0～10分間、好ましくは2～8分間、より好ましくは4～5分間の範囲で適宜選択され得る。本工程を経て得られる杜仲葉の水分量は、例えば乾量基準で25～40%、好ましくは25～35%である。

- [0046] 本発明で用いる杜仲葉加工物を製造する際には、杜仲葉中の水分を均一化する工程の後、杜仲葉を乾燥する工程の前に、追加の「杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程」及び「杜仲葉中の水分を均一化する工程」、または「杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程」を含んでいてもよい。これらの工程を繰り返すことにより、不要な脂質等がさらに取り除かれた杜仲葉加工物を得ることができる。
- [0047] 「杜仲葉を攪拌及び／または揉圧しながら乾燥する工程」を追加する場合、当該工程は上述の方法及び条件で行うことができ、熱風の温度は、特に限定されないが、例えば50～110℃、好ましくは55～105℃の範囲から適宜選択され得る。また本工程に要する時間は、5～45分間、好ましくは10～40分間、より好ましくは10～35分間の範囲で適宜選択され得る。例えば70℃で20～30分間行うことができる。
- [0048] 「杜仲葉中の水分を均一化する工程」を追加する場合、当該工程は上述の方法及び条件で行うことができ、また本工程に要する時間は、10～80分間、好ましくは20

～60分間、より好ましくは30～45分間の範囲で適宜選択され得る。例えば常温で40分間行うことができる。

[0049] 前記杜仲葉を乾燥する工程は、例えば、市販されている乾燥機を用いて当該技術分野で通常行われている方法により実施することができる。本工程における乾燥方法は、特に限定はされないが、例えば、搬送コンベア上の杜仲葉を、熱風発生器による熱風で満たされた高温の乾燥室内を移動させることにより行うことができる。例えば、株式会社寺田製作所製、乾燥機ND120型により行われ得る。ここで熱風の温度は、特に限定されないが、例えば70～100℃、好ましくは85～95℃の範囲から適宜選択され得る。また本工程に要する時間は、5～80分間、好ましくは10～80分間、より好ましくは20～80分間の範囲で適宜選択され得る。本工程を経て得られる杜仲葉の水分量は、例えば水分率5%以下、好ましくは水分率3%以下、より好ましくは水分率2%以下である。

[0050] 前記杜仲葉を粉砕する工程は、特に限定はされないが、例えば市販されている粉砕器を用いて行うことができる。本工程における粉砕方法は、特に限定されないが、例えば、株式会社ホーライ製、UGC-280型等により行われ得る。本工程を経て得られる杜仲葉の大きさは、例えば2.8mm～0.71mm、好ましくは2.8mm～1.4mmである。本工程で得られる杜仲葉の色調は特に限定されないが、本工程で得られる杜仲葉には、例えば株式会社島津製作所製、分光色彩計CLR-7100Fの反射式で測定するとL値が-65～-72、a値が-1.5～-3、b値が7～12、好ましくはL値が-68～-71.5、a値が-1.5～-2.5、b値が7～11、より好ましくはL値が-69～-71、a値が-1.5～-2、b値が8～8.5である色調の杜仲葉が含まれる。本工程を経て得られる杜仲葉は「杜仲荒茶」として杜仲茶の抽出に用いることができる。

[0051] 前記杜仲葉に対して遠赤外線を照射することにより杜仲葉を乾燥する工程は、特に限定はされないが、例えば市販されている遠赤外線ヒーターを用いて行うことができる。例えば、山益製作所株式会社製、VR型により行われ得る。ここで照射される遠赤外線の波長は、例えば1～1000 μm 、好ましくは2.5～50 μm 、より好ましくは3～30 μm の範囲から適宜選択される。乾燥中の照射設定温度は、例えば100～40

0℃、好ましくは150～350℃、より好ましくは200～300℃の範囲の範囲より適宜選択され得る。また本工程に要する時間は、赤外線ランプ通過速度として30～60秒間、好ましくは40～55秒間、より好ましくは45～50秒間の範囲で適宜選択され得る。本工程を経て得られる杜仲葉の水分量は、例えば水分率5%以下、好ましくは水分率3%以下、より好ましくは水分率2%以下である。本工程を経て得られる杜仲葉は、「杜仲葉遠赤焙煎葉」として杜仲茶の抽出に用いることができる。

[0052] 本工程で得られる杜仲葉の色調は、特に限定はされないが、本工程で得られる杜仲葉には、例えば株式会社島津製作所製、分光色彩計CLR-7100Fの反射式で測定するとL値が24～27、a値が-3.8～-6、b値が6.7～8.5、好ましくはL値が25～26、a値が-4～-5.5、b値が7～8.5、より好ましくはL値が25.5～26、a値が-4.5～-5、b値が7.5～8である色調の杜仲葉が含まれる。また、本工程で得られた容積形状は、300～360mL/g、好ましくは310～350mL/gの範囲であり得る。

[0053] 本工程により、杜仲葉の変色を抑制しつつ、杜仲茶の味及び／または香りの特性として好ましい、いわゆる「ほうじ感」を杜仲茶葉に付与することができる。ここで得られる「ほうじ感」とは、一般に加熱で茶葉の一部が炭化して得られる風味である。本工程での炭化による変色は、ごくわずかであるため、目視上わずかに黒みがかかる程度である。

[0054] 遠赤外線を照射することにより乾燥された杜仲葉は、杜仲茶葉として用いることができる。こうして得られる杜仲茶葉は緑色が維持されている。当該杜仲茶葉3gを熱水240mLにて2分間抽出して得られる杜仲茶は、特に限定はされないが、株式会社島津製作所製、分光色彩計CLR-7100Fの透過光式で色調を測定すると、例えばL値が33～42、a値が0～-9、b値が10～21、好ましくはL値が34～40、a値が-5.5～-8、b値が15～20、より好ましくはL値が36～38、a値が-6.5～-7、b値が18～20であり得る。

[0055] 遠赤外線照射後の杜仲葉は、そのままジェットミルにより粉末にする工程に付すこともできるが、当該工程の前に仮粉碎を行ってもよい。ここで仮粉碎の方法は、特に限定はされないが、例えば市販されている粉碎器を用いて行うことができる。本工程に

おける粉碎方法は、特には限定されないが、例えば、槇野産業株式会社製、コロプレックス250Z型等により行われ得る。本工程を経て得られる杜仲葉の大きさは、例えば $150\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $100\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $75\mu\text{m}$ 以下である。

[0056] 前記杜仲葉をジェットミルにより平均径が $3\sim 14\mu\text{m}$ の粉末にする工程は、特に限定はされないが、例えば市販されているジェットミルを用いて行うことができる。ここでジェットミルにおいて使用する圧縮空気は加熱していてもよく、例えば $70\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $90\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $105\sim 150^{\circ}\text{C}$ の範囲から適宜選択される温度であってもよい。圧縮空気を加熱して粉碎を行う場合、本工程において加熱殺菌も行いうことが出来るという利点がある一方で、杜仲茶葉から粉体加工後の変色は極めてわずかである。さらに、粉末粒径の均一性が高められる。得られる杜仲葉粉末は、例えば $3\sim 14\mu\text{m}$ 、好ましくは $4\sim 8\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $4.5\sim 6\mu\text{m}$ の範囲の平均粒径を有し、例えば $5\mu\text{m}$ である。また、本工程で得られる杜仲葉粉末は、例えば $2\sim 14\mu\text{m}$ 、好ましくは $2\sim 8\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $4\sim 5\mu\text{m}$ の範囲のメディアン径を有し、例えば $5\mu\text{m}$ である。また、本工程で得られる杜仲葉粉末は、例えば $2\sim 32\mu\text{m}$ 、好ましくは $2\sim 9\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $4\sim 6\mu\text{m}$ の範囲のモード径を有し、例えば $5\mu\text{m}$ である。

[0057] 本工程の粉碎室への原料供給量は、投入風量を $5.5\text{m}^3/\text{分}$ 、粉碎圧力を 0.6MPa に固定した場合、 $1\sim 12\text{kg}/\text{時間}$ 、好ましくは $1\sim 8\text{kg}/\text{時間}$ 、より好ましくは $1\sim 6\text{kg}/\text{時間}$ の範囲で適宜選択され得る。本工程を経て得られる杜仲葉の水分量は、例えば乾量基準で 6% 以下、好ましくは 4% 以下、より好ましくは 2% 以下である。本工程で得られる杜仲葉の色調は、特に限定はされないが、本工程で得られる杜仲葉には、例えば株式会社島津製作所製、分光色彩計CLR-7100Fの反射光式で測定するとL値が $-60\sim -64$ 、a値が $-4\sim -5$ 、b値が $12\sim 15$ 、好ましくはL値が $-60.5\sim -62.5$ 、a値が $-4.5\sim -4.8$ 、b値が $13.5\sim 14.8$ 、より好ましくはL値が $-61\sim -62$ 、a値が $-4.6\sim -4.7$ 、b値が $14\sim 14.8$ である色調の杜仲葉が含まれる。

遠赤外線照射後に得られる杜仲葉、及びジェットミルによる粉碎後に得られる杜仲葉粉末を抽出・濾過することにより、緑黄色の杜仲茶を得ることができる。

- [0058] 例えば、ジェットミルによる粉碎後に得られた杜仲葉粉末0.5gを、熱水100mLにて10分間抽出し、1800rpmで10分間の遠心分離で得られる杜仲茶は、特に限定はされないが、例えば株式会社島津製作所製、分光色彩計CLR-7100Fの透過光式で色調を測定するとL値が-57~-62、a値が-1.3~-1.8、b値が5.8~8.5、好ましくはL値が-58~-61、a値が-1.4~-1.7、b値が6~8、より好ましくはL値が-59~-60、a値が-1.6~-1.7、b値が7.2~8の緑黄色を呈しているものが得られる。ここで抽出時の水温は、例えば80~100℃、好ましくは85~95℃、より好ましくは90~95℃の範囲から、抽出時間は、例えば5~20分、好ましくは5~15分、より好ましくは5~10分の範囲から、適宜選択され得る。抽出方法はティーバッグによる方法、通常の急須、ポット等を用いる方法の他、工業的規模による方法によるものであってもよい。得られる杜仲茶は、渋味、えぐ味及び青臭さが少なく、また適度なほうじ感を有しており、従来のものと比較して粉末を増量して抽出しても嗜好性が損なわれず飲用できる利点を有する。よって杜仲茶の成分が多量でかつ容易に摂取することができる。ここでの成分として、杜仲葉配糖体とその代表成分であるゲニポシド酸の他、ピノレジノール、ジグルコシサイド、タンニン、アルカロイド、ペクチン、ビタミンC、タンニンをあげることができる。
- [0059] ジェットミルによる粉碎後に得られる杜仲葉粉末を、水中に分散させることにより、緑色の飲料を得ることができる。例えば、ジェットミルによる粉碎後に得られた杜仲葉粉末0.5gを100mLの水中に分散させた杜仲茶は、特に限定はされないが、例えば株式会社島津製作所製、分光色彩計CLR-7100Fの反射光式で色調を測定するとL値が-82~-87、a値が-1~-1.8、b値が3.7~4.4、好ましくはL値が-83~-86、a値が-1.4~-1.7、b値が3.8~4.2、より好ましくはL値が-84~-85.6、a値が-1.5~-1.6、b値が3.85~4.2の緑色を呈しているものが得られる。
- [0060] 別の実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、特開2005-289950号公報に記載の杜仲葉熱水抽出物であり、好ましくは当該杜仲葉熱水抽出物の乾燥粉末である。
- [0061] より具体的には、1つの実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を揉捻

する工程、杜仲葉を乾燥する工程、杜仲葉を焙煎する工程、杜仲葉を熱水により抽出する工程、及び当該抽出液を濃縮する工程を含む製造方法により得られる杜仲葉熱水抽出物である。

[0062] 1つの実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤の有効成分である杜仲葉加工物は、上記杜仲葉熱水抽出物を乾燥することにより得られる杜仲葉熱水抽出物の乾燥粉末である。

[0063] これらの実施形態において、杜仲生葉等の用語の定義、各工程の条件(杜仲生葉の蒸熱工程における温度等)等は、特開2005-289950号公報に記載のものと同様である。

[0064] 本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、上記杜仲葉加工物のみからなくても、当該分野において通常用いられる溶媒、希釈剤、香料、安定化剤、滑沢剤、結合剤、保存剤、錠剤用崩壊剤等の成分を含んでもよい。

[0065] 本発明のアディポサイトカイン産生改善剤が上記溶媒等の成分を含む場合、例えば、組成物中の杜仲葉加工物の含有量は、1～99%の範囲で適宜設定できる。

[0066] 本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、粉末、溶液、懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、乳化剤等の形態をとり得る。

[0067] 例えば、錠剤形態に加工した杜仲葉加工物を本発明のアディポサイトカイン産生改善剤とする場合、それは、造粒工程、打錠工程及びコーティング工程により製造することができる。

[0068] 本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、例えば、飲食品、医薬品、飼料等の形態で使用される。

[0069] その際、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、一日当り杜仲葉の乾燥重量に換算して、通常約0.005～1.5g/kg体重、好ましくは約0.01～0.7g/kg体重、より好ましくは約0.03～0.3g/kg体重投与される。

[0070] ここで、「杜仲葉の乾燥重量に換算して」とは、原料の杜仲葉の乾燥重量に換算することを意味する。

[0071] また、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤のうち、特定の加工方法により製造された杜仲葉加工物を含有するものの好ましい服用量は、例えば、杜仲葉加工物が

前記杜仲葉乾燥物である場合、当該杜仲葉乾燥物の量として、約0.01～1.3g/kg体重/日、好ましくは約0.03～0.7g/kg体重/日及びより好ましくは約0.07～0.3g/kg体重/日であり、杜仲葉加工物が前記杜仲葉乾燥物の粉碎物である場合、当該粉碎物の量として、約0.004～0.5g/kg体重/日、好ましくは約0.008～0.2g/kg体重/日及びより好ましくは約0.02～0.08g/kg体重/日であり、杜仲葉加工物が前記杜仲葉乾燥物または杜仲葉乾燥物粉碎物の抽出物の乾燥物である場合、当該抽出物の乾燥物の量として、約0.002～0.3g/kg体重/日、好ましくは約0.004～0.15g/kg体重/日及びより好ましくは約0.01～0.06/kg体重/日である。

[0072] 投与の態様は特に限定されないが、経口投与が好ましい。

[0073] 本発明において、アディポサイトカイン産生の「改善」とは、アディポサイトカインのうち、産生が所望されるものについてはその産生を促進し、過剰な産生が問題となるものについてはその産生を抑制して、アディポサイトカイン産生のバランスを調製することを示す。

[0074] 具体的には、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤を摂取することによって、例えば、アディポネクチンの遺伝子発現が促進され、被験者のアディポネクチン産生を促進することができる。本発明のアディポサイトカイン産生改善剤はまた、PPAR γ の遺伝子発現を促進することができる。さらに、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤はまた、レジスチン産生を抑制する、TNF- α 産生を抑制する等の効果をもたらすことができる。本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、上記のようにアディポサイトカイン産生を改善することができる。

[0075] 従って、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、アディポネクチン遺伝子発現促進剤、アディポネクチン産生促進剤、PPAR γ 遺伝子発現促進剤、レジスチン産生抑制剤、TNF- α 産生抑制剤として用いることもできる。

[0076] また、1つの実施形態において、本発明は、ゲニポンド酸などのイリドイド配糖体を含むアディポサイトカイン産生改善剤を提供する。

[0077] 当該実施形態において、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、ゲニポンド酸のみからなっても、当該分野において通常用いられる溶媒、希釈剤、香料、安定

化剤、滑沢剤、結合剤、保存剤、錠剤用崩壊剤等の成分を含んでもよい。

[0078] 本発明のアディポサイトカイン産生改善剤が上記溶媒等の成分を含む場合、例えば、組成物中のゲニポシド酸の含有量は、1～99重量%の範囲で適宜設定できる。

[0079] たとえば、前述の方法により製造される杜仲葉加工物中のゲニポシド酸の含有割合は、杜仲葉乾燥重量換算で0.1～10重量%程度である。

[0080] 従って、ゲニポシド酸の投与量は、上記した杜仲葉乾燥重量換算での投与量から適宜設定できる。

[0081] (2) 飲食品形態のアディポサイトカイン産生改善剤

1つの実施形態において、本発明は、飲食品の形態である上記アディポサイトカイン産生改善剤を提供する。

[0082] 本発明の飲食品形態のアディポサイトカイン産生改善剤には、アディポサイトカイン産生改善剤作用を有する機能性食品、健康食品、一般食品(ジュース、菓子、加工食品等)、栄養補助食品(栄養ドリンク等)等が含まれる。好ましくは、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤は、ジュース、栄養ドリンク等の飲料形態である。

[0083] また、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤には、上記のような形態だけでなく、茶葉状のアディポサイトカイン産生改善剤を湯で煮て、有効成分を煮出して飲む形態、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤に湯を注ぎ、有効成分を抽出して飲む形態等も含まれる。

[0084] 本明細書における食品または飲料は、限定はされないが、杜仲葉加工物の他に、鉄及びカルシウム等の無機成分、種々のビタミン類、オリゴ糖及びキトサン等の食物繊維、大豆抽出物等のタンパク質、レシチン等の脂質、ショ糖及び乳糖等の糖類、甘味剤、着色剤、抗酸化剤、乳化剤、香料等を含むことができる。

[0085] 飲食品形態において、アディポサイトカイン産生改善剤中の有効成分の含有量、及び投与量は、上記(1)と同様に設定できる。

[0086] (3) 医薬品形態のアディポサイトカイン産生改善剤

別の実施形態において、本発明は、医薬品の形態である上記アディポサイトカイン産生改善剤を提供する。

[0087] 本発明の医薬品の形態としては、特に制限されないが、散剤、錠剤、乳剤、カプセ

ル剤、顆粒剤、チュアブル、液剤、シロップ剤等の経口投与用の形態、または注射剤、点滴剤、坐剤、貼付剤、クリーム、軟膏、ローション(液剤)等の非経口投与用の形態が挙げられる。好ましくは経口投与である。

[0088] また、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤には、上記のような形態だけでなく、茶葉状のアディポサイトカイン産生改善剤を湯で煮て、有効成分を煮出して飲む形態、本発明のアディポサイトカイン産生改善剤に湯を注ぎ、有効成分を抽出して飲む形態等も含まれる。

[0089] また、本発明の医薬品は、任意成分として、香料、着色剤、賦形剤、滑沢剤、温感、温熱成分、エキス類、界面活性剤、溶剤、溶解剤、pH調整剤、緩衝剤、基剤、消泡剤、乳化剤、懸濁剤、軟化剤、粘調剤、分散剤、賦形剤、滑沢剤、酸化防止剤、防腐剤、保存剤、可塑剤等を適当量配合しても良い。

[0090] 医薬品形態において、アディポサイトカイン産生改善剤中の有効成分の含有量、及び投与量は、上記(1)と同様に設定できる。

[0091] インスリン抵抗性改善剤

本発明はまた、有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするインスリン抵抗性改善剤を提供する。

[0092] この実施形態において、有効成分である杜仲葉加工物の製造方法、含有量、インスリン抵抗性改善剤の投与量等は、上記アディポサイトカイン産生改善剤のものと同様である。

[0093] また、本発明のインスリン抵抗性改善剤も、アディポサイトカイン産生改善剤と同様に、例えば、飲食品、医薬品、飼料等の形態で使うことができる。

[0094] 1つの実施形態において、本発明は、ゲニポシド酸などのイリドイド配糖体を含むインスリン抵抗性改善剤を提供する。

[0095] ここで、ゲニポシド酸の含有量、投与量等は、上記アディポサイトカイン産生改善剤に対応する。

[0096] 以下に、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、本実施例において「%」はとくに説明のない限り「重量%」を示す。

実施例

[0097] 実施例1

杜仲葉緑色粉末の製造

杜仲葉緑色粉末の製造は、特開2005-287469号公報の実施例5の記載に基づいて行った。

[0098] 具体的には、120kgの杜仲生葉を、送帯蒸機において、蒸気量140L／分、蒸熱時間80秒、蒸気温度100～110℃の条件で蒸熱処理した。続く工程では、葉打機で、1回目は100℃25分、2回目は60℃25分、回転数36rpmの条件下で攪拌及び揉圧しながら乾燥し、揉捻機で40分揉捻することにより杜仲葉中の水分を均一化した。その後、さらに葉打機で攪拌及び揉圧しながら85℃で60分乾燥した。

[0099] このように処理した杜仲葉30kgを、株式会社ホーライ製、UGC-280型で、2.8mm～1.4mmに粉碎した。次に遠赤外焙煎機を用いて、通過速度を45秒としてセラミックヒーターを上段、下段それぞれ1灯照射し、約200℃で焙煎を行い、杜仲葉遠赤焙煎葉26kgを得た。得られた杜仲葉の色調は、株式会社島津製作所製、分光色彩計CLR-7100Fの反射式で測定するとL値が25.89、a値が-4.97、b値が7.91であった。得られた杜仲葉遠赤焙煎葉26kgを、榎野産業株式会社製、コロプレックス250Z型により75μmに粉碎した。次に、ジェットミルにて粉碎圧力を0.6Mpaに固定して、原料供給量を4kg／時間で微粉碎した。このジェットミルに粉碎する時に、圧縮空気を雰囲気温度で通気し、杜仲葉緑色粉末をそれぞれ25kg得た。当杜仲葉緑色粉末の主要成分を分析した結果を表1に示す。杜仲葉緑色粉末には主成分としてゲニポンド酸が含まれている。

[0100] [表1]

成分	単位	含有量
ナトリウム	mg/100g	2
カリウム	mg/100g	1400
カルシウム	mg/100g	1100
マグネシウム	mg/100g	200
鉄	mg/100g	24
リン	mg/100g	200
食物繊維	g/100g	28
ビタミンC	mg/100g	200
ビタミンE	mg/100g	46
ゲニポシド酸	mg/100g	2500

[0101] 実施例2

杜仲葉熱水抽出物の乾燥粉末の製造

杜仲葉熱水抽出物乾燥粉末の製造は、特開2005-289950号公報の実施例1の記載に基づいて行った。

[0102] 具体的には、杜仲生葉5kgを、日本茶製造用の送帯蒸機により110℃で90秒間蒸熱した。生葉を送帯蒸し機の投入口から機内に投入し、コンベヤ上を移動する間に上下スチーム供給装置からスチームを当て、110℃で90秒間蒸熱した。ネットコンベア上に杜仲生葉を広げ、ボイラーから供給される無圧蒸気を充満させた処理室を通過させることにより、杜仲生葉を蒸熱処理することができる。例えば、宮村鉄工株式会社製、給葉機、地上型1500及びネットコンベア、送带式1000を用いることができる。

[0103] 次にこの蒸熱後の杜仲葉を揉捻機を用いて30分間揉捻した後、揉捻物を乾燥機を用いて80℃で5時間、水分量を5%まで乾燥させた。杜仲葉の色調は蒸熱後、緑褐色であったのが、乾燥に従い緑色を帯びた黒褐色へと変化した。その後、炒葉機(IR-10SP型:寺田製作所)を用いて110℃で30分間焙煎し、杜仲乾燥葉サンプル2kgを得た。

このようにして処理した2kgの杜仲乾燥葉を90℃の熱水10kgで1時間抽出し、それ

を150メッシュのフィルターを用いてろ過し、ろ液を5℃に冷却し一晩静置した後、さらにろ過、再濃縮した。当該濃縮エキスをスプレードライ法にて乾燥し、360gの褐色粉末を得た。実施例2の主要成分を分析した結果を表2に示す。杜仲葉熱水抽出物乾燥粉末には主成分としてゲニポシド酸が多く含まれている。

[0104] [表2]

成分	単位	含有量
ナトリウム	mg/100g	6
カリウム	mg/100g	480
カルシウム	mg/100g	128
鉄	mg/100g	47
リン	mg/100g	25
ゲニポシド酸	mg/100g	7400

[0105] 実施例3

杜仲葉加工物投与による、血中成分に対する影響の試験

SD系雌性ラットに、杜仲葉加工物を配合した餌を摂取させて、血中成分に対する影響を調べた。

[0106] 具体的には、無作為に選択したSD雄性マウス(6週齢、体重約165g)を各群8匹になるように10群に分けた。表3で示すように実施例1で製造した杜仲葉緑色粉末、実施例2で製造した杜仲葉熱水抽出物乾燥粉末を餌に添加して3ヵ月間飼育した。ベースとなる餌は、MF粉末飼料(オリエンタル酵母株式会社製)及び、MF粉末飼料に30%のラードを添加した高脂肪餌(HFD)を使用した。なお飼育期間中は、ラットに餌及び水を自由に摂取させた。

[0107] 3ヶ月飼育後、各群について、血中成分の量を測定した。各群の血中のグルコース、インスリン、アディポネクチン、TNF- α 及びレジスチンの測定値のグラフを夫々、図1～図5に示す。

[0108] [表3]

群	略	例数
普通餌 (MF) コントロール群	ND	8
高脂肪餌 (HFD) コントロール群	HFD	8
3%杜仲葉「緑色粉末」配合普通餌群	3%GP/ND	8
9%杜仲葉「緑色粉末」配合普通餌群	9%GP/ND	8
3%杜仲葉「熱水抽出物乾燥粉末」配合普通餌群	3%ELE/ND	8
9%杜仲葉「熱水抽出物乾燥粉末」配合普通餌群	9%ELE/ND	8
3%杜仲葉「緑色粉末」配合高脂肪餌群	3%GP/HFD	8
9%杜仲葉「緑色粉末」配合高脂肪餌群	9%GP/HFD	8
3%杜仲葉「熱水抽出物乾燥粉末」配合高脂肪餌群	3%ELE/HFD	8
9%杜仲葉「熱水抽出物乾燥粉末」配合高脂肪餌群	9%ELE/HFD	8

[0109] 本明細書及び図面において略語の示す内容は以下の通りである：

ND:MF (5%ラード含有) 普通餌

HFD:MFプラス30%ラード配合の高脂肪餌

ELE:杜仲葉熱水抽出物乾燥粉末

GP:杜仲葉緑色粉末

図1は、3ヶ月飼育後の各群における血中グルコース濃度を示すグラフである。

[0110] 血中のグルコース濃度は、高血糖症の指標となる。普通餌を投与した群 (ND、3% GP/ND、9%GP/ND、3%ELE/ND及び9%ELE/ND) の血中グルコース濃度は、約140mg/dLまたはそれ以下であった。これに対して、高脂肪餌を与えた群 (HFD、3%GP/HFD、9%GP/HFD、3%ELE/HFD及び9%ELE/HFD) の血中グルコース濃度は、143～152mg/dLであり、普通餌投与群の値に近い値を保っている。従って、普通餌投与群の値を正常値と捉えた場合、高脂肪餌投与群のいずれの群についても血中グルコース濃度はほぼ正常値であると判断される。

[0111] 図2は、3ヶ月飼育後の各群における血中インスリン濃度を示すグラフである。

[0112] 図2を参照すると、血中インスリン濃度は、ND群と比較してHFD群において高い値を示していることが分かる。一方、図1に示すように、今回の実験では、いずれの群においても血中グルコース濃度はほぼ正常値であった。インスリンはグルコースの代謝を促進する作用を有するので、これらの結果から、高脂肪餌を投与されたラットが、

正常な血中グルコース濃度を保つために多量のインスリンを分泌していることが分かる。このような多量のインスリンで糖を代謝している状態をインスリン抵抗性のある状態という。

[0113] ここで、高脂肪餌に杜仲葉加工物(GP、ELE)を混合して投与した群において、インスリン濃度は、杜仲葉加工物の濃度に依存して減少している。この結果から、ゲニポシド酸を含む杜仲葉加工物がインスリン抵抗性を改善していることが分かる。

[0114] 糖尿病には、先天的にインスリンが分泌されない1型糖尿病タイプ、生活習慣が原因でインスリン抵抗性が原因のタイプ及びインスリン分泌量が低下するタイプがあるが、上記結果から、ゲニポシド酸を含む杜仲葉加工物が、インスリン抵抗性が原因の糖尿病予防に効果があることがわかった。

[0115] 図3は、3ヶ月飼育後の各群における血中アディポネクチン濃度を示すグラフである。

[0116] アディポネクチンは、内臓脂肪細胞から分泌されるいわゆる「善玉」サイトカインである。図3を参照すると、ND群と比較して、HFD群においてアディポネクチンの濃度が低い。これに対して、高脂肪餌にGPまたはELEを混合して投与した群においては、これらの杜仲葉加工物の濃度に依存してアディポネクチン濃度が増加し、普通餌投与群と同じまたはそれ以上の水準に達している。これらの結果から、ゲニポシド酸を含む杜仲葉加工物が、アディポネクチン産生量を促進し、高脂肪食によるインスリン抵抗性を改善する方向に働いていることが分かる。

[0117] 図4は、3ヶ月飼育後の各群における血中TNF- α 濃度を示すグラフである。

[0118] 普通餌投与群のグラフ(図4A、4C)において、それぞれ、餌のみ投与群、3%の杜仲葉加工物混合餌投与群及び9%の杜仲葉加工物混合餌投与群のTNF- α 濃度を比較すると、杜仲葉加工物の濃度に依存的にTNF- α 濃度が減少している。また、高脂肪餌投与群のグラフ(図4B、4D)においても同様に、杜仲葉加工物の濃度に依存的にTNF- α 濃度が減少している。これらの結果から、ゲニポシド酸を含む杜仲葉加工物がTNF- α の産生を抑制していることが分かる。TNF- α は、「悪玉」サイトカインであり、炎症系サイトカインとして有名であるが、強いインスリン抵抗性惹起作用があるとも言われている。従って、図4のデータからも杜仲葉加工物がインスリ

ン抵抗性改善効果を有することがわかる。

[0119] 図5は、3ヶ月飼育後の各群における血中レジスチン濃度を示すグラフである。

[0120] レジスチンは、内臓脂肪細胞から分泌される「悪玉」サイトカインで、インスリン抵抗性を強く惹起すると言われている。図5において、普通餌のみ投与群と比較して、高脂肪餌のみ群においてレジスチン濃度が高くなっている。

[0121] また、図5の4つのグラフそれぞれについて、餌のみ投与、3%杜仲葉加工物混合餌投与及び9%杜仲葉加工物混合餌投与群とで比較した場合、いずれの場合においても、レジスチン濃度は、杜仲葉加工物の濃度に依存的に減少している。従って、これらの結果から、ゲニポンド酸を含む杜仲葉加工物がレジスチン産生を抑制する作用及び高脂肪食によるインスリン抵抗性を改善する作用を有することが分かる。

また、レジスチンは、冠動脈の石灰化とも相関しているという報告もあり、杜仲葉加工物が動脈硬化の発症抑制にも効果があることが推察される。

[0122] 実施例4

杜仲葉加工物投与による、アディポネクチンまたはPPAR γ 遺伝子発現の促進

実施例3にて飼育したラットを、断頭により脱血したのち直ちに開腹し、白色脂肪細胞(腎臓周囲、精巣周囲)を採取し重量を測定した。また、遺伝子解析用の組織は採取後直ちに液体窒素にて凍結し、実験に用いるまで-80℃で保存した。

[0123] 遺伝子の発現量は、DNAマイクロアレイをもちいて解析した。RNA抽出、ラベル化を定法に基づきおこなった後、アジレント社のDNAマイクロアレイを用いてハイブリダイズした。その後AFFYMETRIX 428 SCANNERにてスキャンし、Hitachi Soft DNASIS Arrayにてデータを解析した。

[0124] 遺伝子発現量はND投与群の発現量を1とした時のHFD群、9%ELE/ND群、9%GP/ND群との比率を求め、比較検討した。結果を表4に示す。

[0125] [表4]

	ND	HFD	9%ELE/ND	9%GP/ND
アディポネクチン	1	0.62	1.5	2.4
PPAR γ	1	0.38	2.0	1.5

[0126] HFD投与群のアディポネクチンおよびPPAR γ の遺伝子発現は、ND投与群と比較して、アディポネクチンは0.62倍、PPAR γ は0.38倍低下している。これは、高脂肪餌誘導による肥満が原因で、PPAR γ 、アディポネクチンの遺伝子発現量が低下していることを示している。それに比較してELE投与群、GP投与群では、ND群と比べ遺伝子発現量が1.5倍以上に上昇しており、ゲニポシド酸を含む杜仲葉加工物は白色脂肪細胞のアディポネクチンとPPAR γ の遺伝子発現促進効果に優れていることが分かった。

図面の簡単な説明

- [0127] [図1]図1は、3ヶ月飼育後の各群における血中グルコース濃度を示すグラフである。
- [図2]図2は、3ヶ月飼育後の各群における血中インスリン濃度を示すグラフである
- [図3]図3は、3ヶ月飼育後の各群における血中アディポネクチン濃度を示すグラフである。
- [図4]図4は、3ヶ月飼育後の各群における血中TNF- α 濃度を示すグラフである
- [図5]図5は、3ヶ月飼育後の各群における血中レジスチン濃度を示すグラフである。

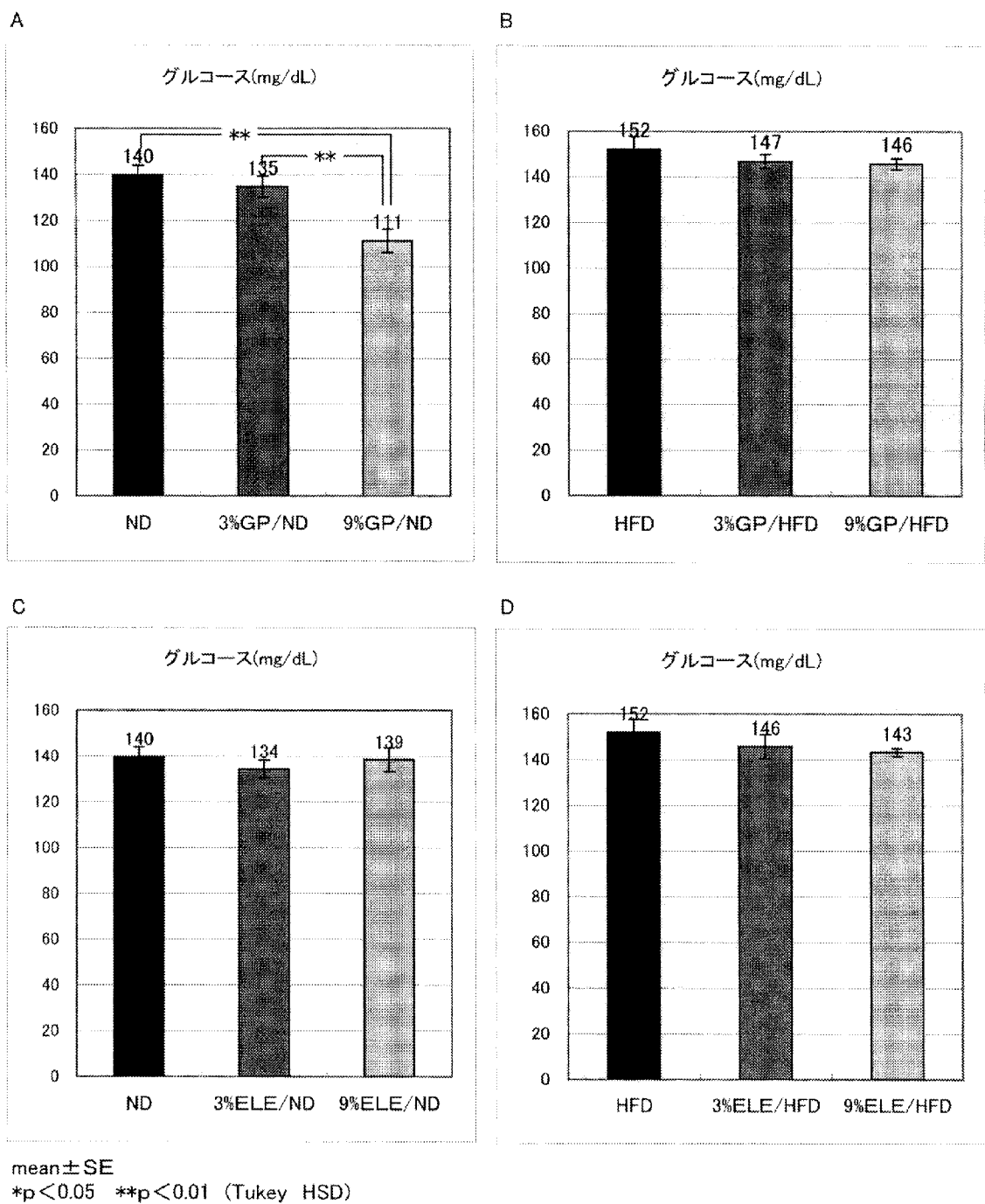
請求の範囲

- [1] 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするアディポサイトカイン産生改善剤。
- [2] 前記杜仲葉加工物が、杜仲葉乾燥物または該杜仲葉乾燥物の加工物である請求項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [3] 前記杜仲葉乾燥物が、杜仲生葉を蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、乾燥させる工程および焙煎または遠赤外線を照射する工程を含む方法により製造された杜仲葉乾燥物である請求項2記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [4] 前記杜仲葉乾燥物が、
杜仲生葉を温度100～110℃で20～120秒間蒸す工程、蒸した杜仲葉を揉捻する工程、天日で4～5日もしくは乾燥機を用いて熟成させながら、水分量5%まで乾燥させる工程および焙煎する工程を含む方法または
杜仲生葉を蒸熱する工程、杜仲葉を攪拌および／もしくは揉圧しながら乾燥する工程ならびに杜仲葉に対して遠赤外線を照射する工程を含む方法
により製造された杜仲葉乾燥物である請求項3記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [5] 前記杜仲葉加工物が、前記杜仲葉乾燥物の粉碎物、前記杜仲葉乾燥物もしくは該粉碎物の抽出物、または該抽出物の乾燥物である請求項1または2記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [6] 経口投与可能な形態である請求項1～5のいずれか一項に記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [7] 飲食品の形態である請求項6記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [8] 飲料の形態である請求項7記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [9] アディポネクチン産生促進剤である請求項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [10] レジスチン産生抑制剤である請求項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [11] TNF- α 産生抑制剤である請求項1記載のアディポサイトカイン産生改善剤。
- [12] 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするインスリン抵抗性改善剤

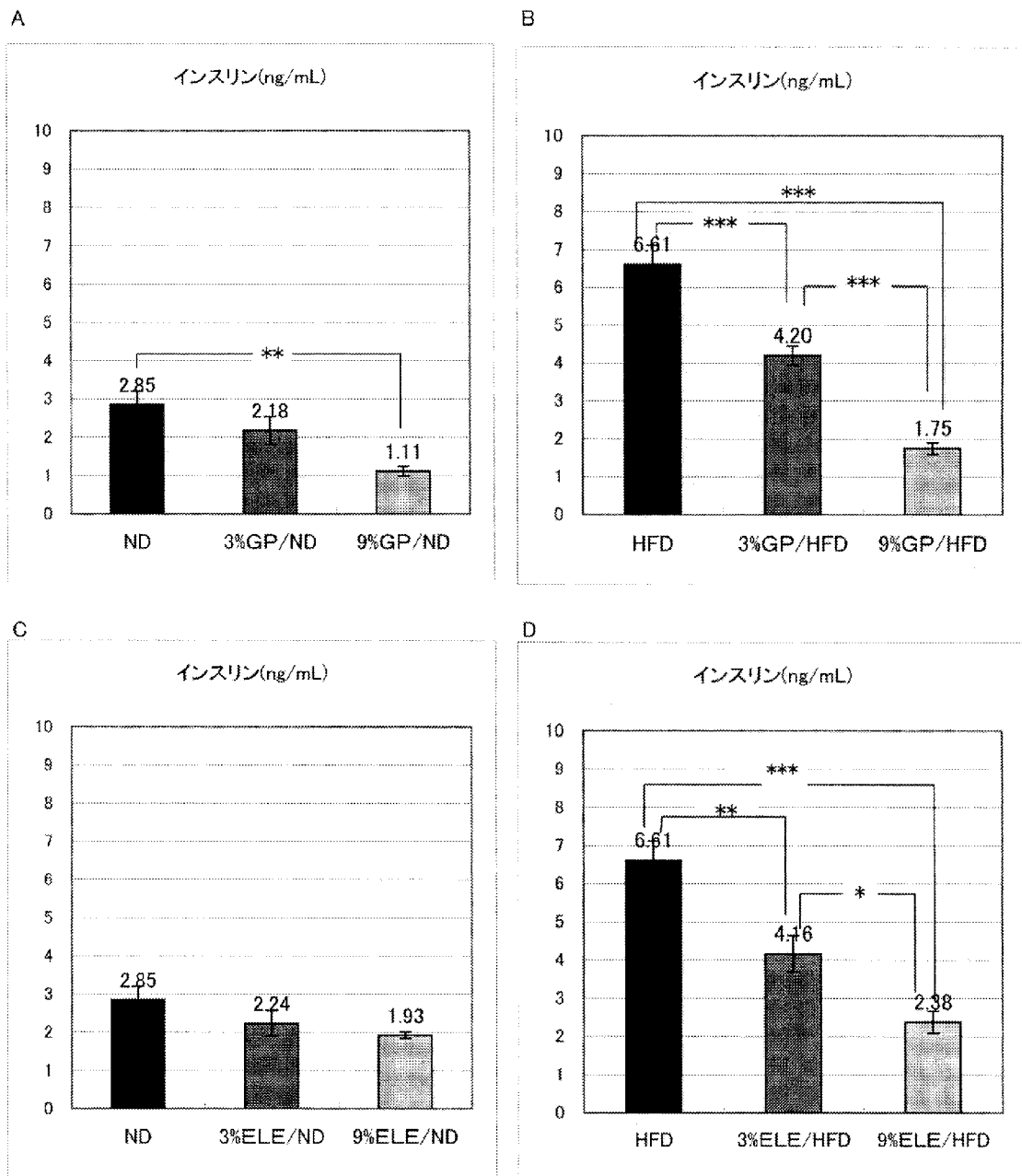
。

- [13] 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするアディポネクチン遺伝子発現促進剤。
- [14] 有効成分として杜仲葉加工物を含有することを特徴とするPPAR γ 遺伝子発現促進剤。

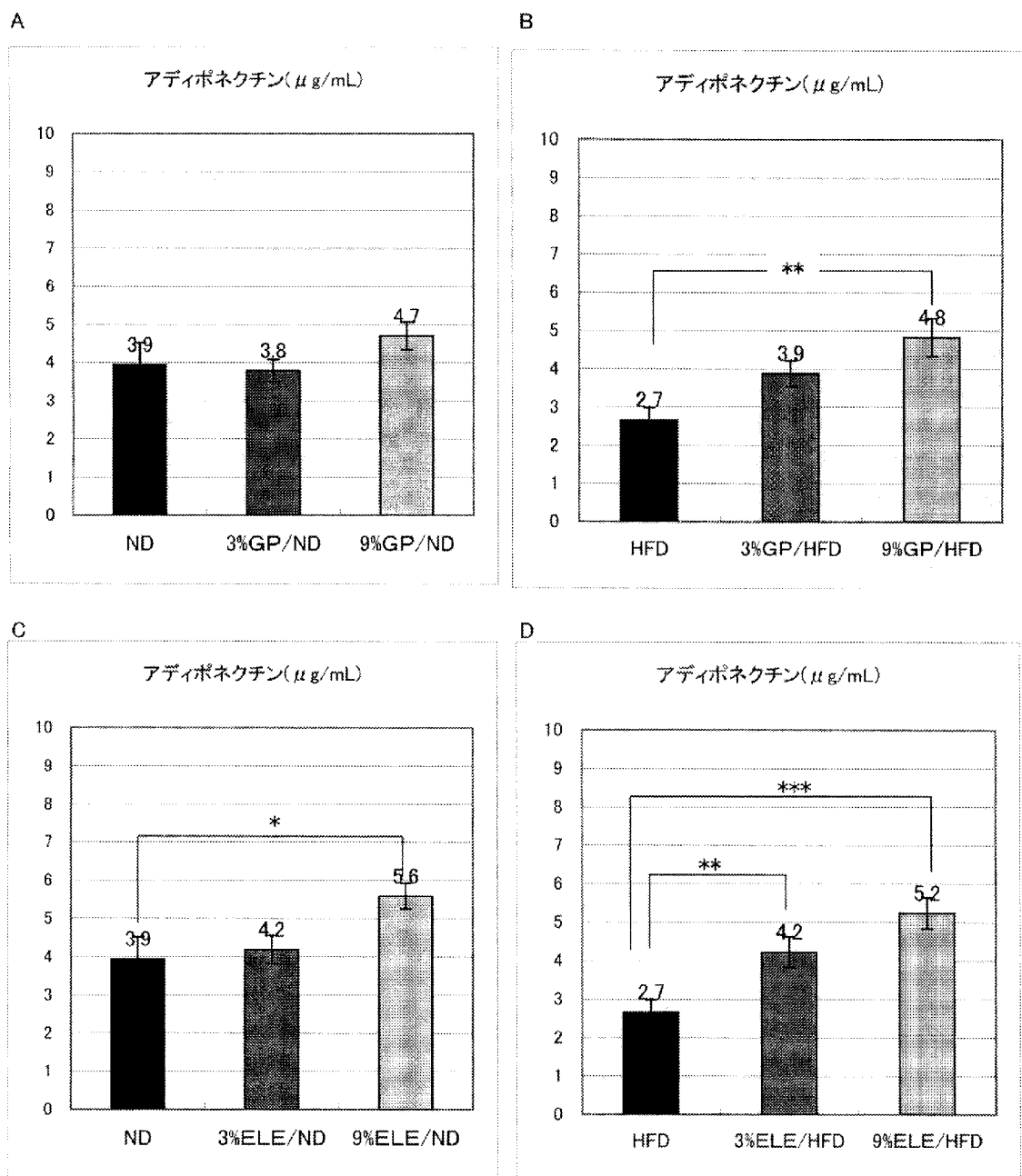
[図1]



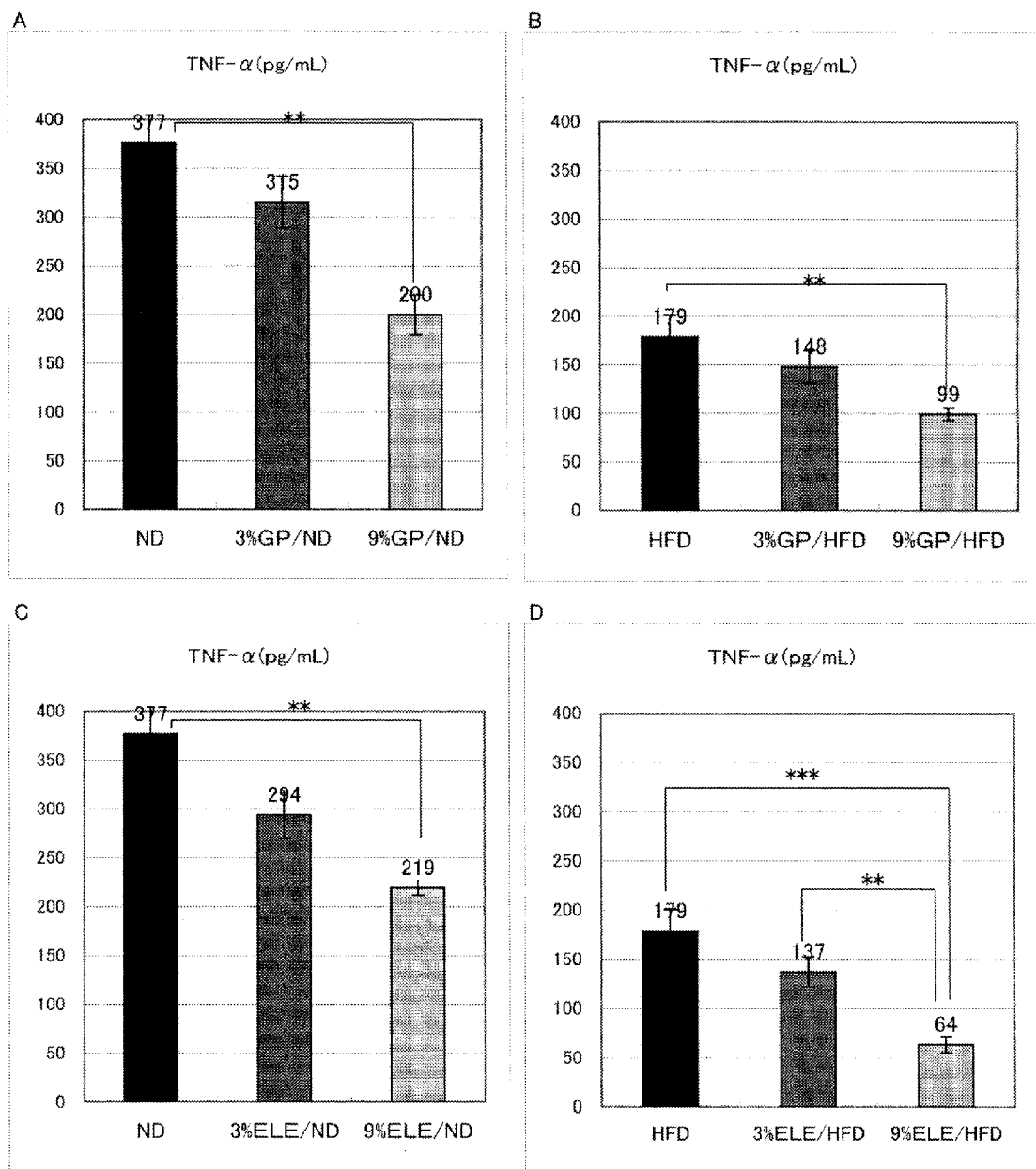
[図2]

mean $\pm$ SE* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ (Tukey HSD)

[図3]

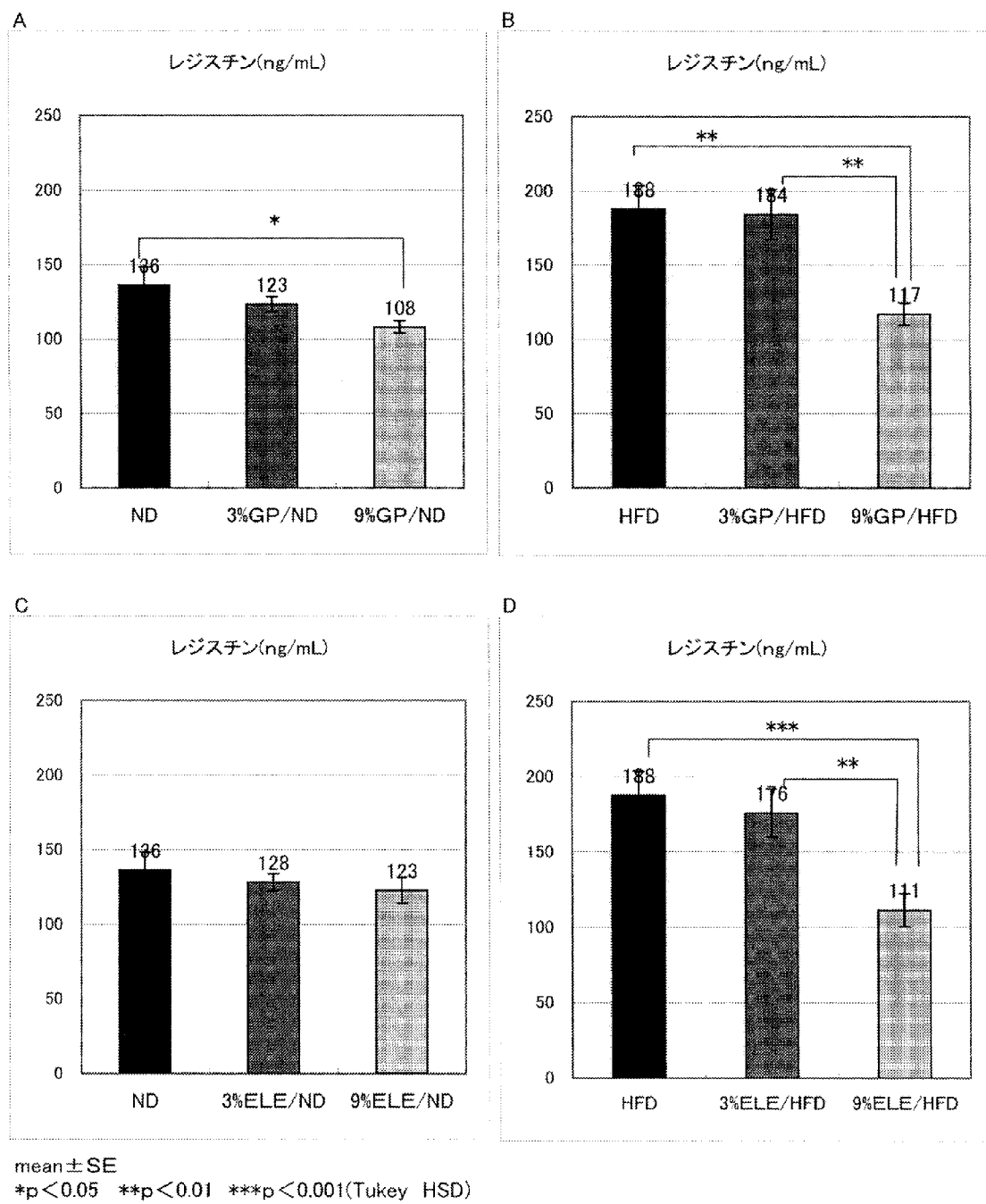
mean $\pm$ SE* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ (Tukey HSD)

[図4]

mean $\pm$ SE

p < 0.01 *p < 0.001 (Tukey HSD)

[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/054087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/46(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A23L2/38(2006.01)i, A61P3/10(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)

A61K36/46, A23L1/30, A23L2/38, A61P3/10, 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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CAPLUS (STN), JMEDPLUS (JDream2), JSTPLUS (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 96/4921 A1 (Chung Hong Keun), 22 February, 1996 (22.02.96), & AU 9484680 A	1, 2, 5-14 3, 4
X Y	Lee, Geun Won et al, Inhibitory effect of Eucommia ulmoides Oliver on adipogenic differentiation through proteome analysis, Enzyme and Microbial Technology, 2004, Vol.35, No.6-7, pp.632-638	1, 2, 5-14 3, 4
X Y	Matsuda, Eriko et al, Effects of Eucommia ulmoides Oliver leaf extract on 3T3-L1 differentiation into adipocytes, Journal of Natural Medicines, 2006, Vol.60, No.2, pp.126-129	1, 2, 5-14 3, 4

☒ 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 April, 2007 (23.04.07)

Date of mailing of the international search report
01 May, 2007 (01.05.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/054087

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	Kazuyo TANABE et al., "Tochucha Ekisu no Ko Himan Sayo no Kento", Nippon Yakugakukai Nenkai Koen Yoshishu, 2004, Vol.124 th , No.2, page 114	1, 2, 5-14 3, 4
Y	WO 2005/99488 A1 (Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 October, 2005 (27.10.05), & JP 2005-287469 A	3, 4
Y	WO 2005/99734 A1 (Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 October, 2005 (27.10.05), & JP 2005-289950 A	3, 4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K36/46(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A23L2/38(2006.01)i, A61P3/10(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. A61K36/46, A23L1/30, A23L2/38, A61P3/10, 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 0 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 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)

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CAplus (STN), JMEDPlus (JDream2), JSTPlus (JDream2)

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 請求の範囲の番号
X Y	WO 96/4921 A1 (Chung Hong Keun) 1996.02.22&AU 9484680 A	1, 2, 5-14 3, 4
X Y	Lee, Geun Won et al, Inhibitory effect of Eucommia ulmoides Oliver on adipogenic differentiation through proteome analysis, Enzyme and Microbial Technology, 2004, Vol. 35, No. 6-7, pp. 632-638	1, 2, 5-14 3, 4
X Y	Matsuda, Eriko et al, Effects of Eucommia ulmoides Oliver leaf extract on 3T3-L1 differentiation into adipocytes, Journal of	1, 2, 5-14 3, 4

☒ 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

の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 4 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

0 1 . 0 5 . 2 0 0 7

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)

鶴見 秀紀

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

8 4 1 5

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 請求の範囲の番号
	Natural Medicines, 2006, Vol. 60, No. 2, pp. 126-129	
X	田辺和代 他, 杜仲茶エキスの抗肥満作用の検討, 日本薬学会年会講演要旨集, 2004, Vol. 124 th , No. 2, pp. 114	1, 2, 5-14
Y		3, 4
Y	WO 2005/99488 A1 (小林製薬株式会社) 2005. 10. 27&JP 2005-287469 A	3, 4
Y	WO 2005/99734 A1 (小林製薬株式会社) 2005. 10. 27&JP 2005-289950 A	3, 4