

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6113356号

(P6113356)

(45) 発行日 平成29年4月12日 (2017. 4. 12)

(24) 登録日 平成29年3月24日 (2017. 3. 24)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 36/481	(2006. 01)	A 6 1 K 36/481
A 6 1 K 36/232	(2006. 01)	A 6 1 K 36/232
A 6 1 K 36/428	(2006. 01)	A 6 1 K 36/428
A 6 1 K 36/258	(2006. 01)	A 6 1 K 36/258
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 11 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2016-519435 (P2016-519435)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月11日 (2014. 6. 11)
 (65) 公表番号 特表2016-521743 (P2016-521743A)
 (43) 公表日 平成28年7月25日 (2016. 7. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2014/005116
 (87) 国際公開番号 W02014/200261
 (87) 国際公開日 平成26年12月18日 (2014. 12. 18)
 審査請求日 平成28年1月6日 (2016. 1. 6)
 (31) 優先権主張番号 10-2013-0066573
 (32) 優先日 平成25年6月11日 (2013. 6. 11)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 515345252
 ユニバーシティー - インダストリー コ
 ペレーション グループ オブ キュンヒ
 - ユニバーシティー
 大韓民国, ギョングィン - ド 4 4 6 - 7 0
 1, ヨンギン - シ, ギュフン - グ, デオギ
 ギョングィン - ダエロ , 1 7 3 2
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆
 (74) 代理人 100124453
 弁理士 資延 由利子
 (74) 代理人 100135208
 弁理士 大杉 卓也
 (74) 代理人 100152319
 弁理士 曾我 亜紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 混合生薬抽出物を有効成分として含む抗がん用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オウギ、トウキ及び天花粉を 1 ～ 3 : 1 : 1 の重量比で混合したオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含む乳がんの予防または治療用薬学的組成物。

【請求項 2】

前記混合抽出物は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合物を水、炭素数 1 ～ 4 のアルコール及びこれらの混合溶媒からなる群から選択された 1 種以上の溶媒で抽出したことを特徴とする、請求項 1 に記載の乳がんの予防または治療用薬学的組成物。

【請求項 3】

前記炭素数 1 ～ 4 のアルコールは、20 ～ 40 % (v / v) のエタノールであることを特徴とする、請求項 2 に記載の乳がんの予防または治療用薬学的組成物。

【請求項 4】

前記混合抽出物は、ニンジン抽出物をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の乳がんの予防または治療用薬学的組成物。

【請求項 5】

前記オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物は、オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンを 1 ～ 3 : 1 : 1 : 1 の重量比で混合したことを特徴とする、請求項 4 に記載の乳がんの予防または治療用薬学的組成物。

【請求項 6】

前記乳がんは、転移性乳がんであることを特徴とする、請求項 1 に記載の乳がんの予防

10

20

または治療用薬学的組成物。

【請求項 7】

オウギ、トウキ及び天花粉を 1～3：1：1 の重量比で混合したオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含む乳がんの予防または改善用食品組成物。

【請求項 8】

前記混合抽出物は、ニンジン抽出物をさらに含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の乳がんの予防または改善用食品組成物。

【請求項 9】

前記オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物は、オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンを 1～3：1：1：1 の重量比で混合したことを特徴とする、請求項 8 に記載の乳がんの予防または改善用食品組成物。

10

【請求項 10】

オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンを 1～3：1：1：1 の重量比で混合したオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物を有効成分として含む抗乳がん治療補助用の薬学的組成物。

【請求項 11】

オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンを 1～3：1：1：1 の重量比で混合したオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物を有効成分として含む抗乳がん治療補助用の食品組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含むがんの予防または治療用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、人類が解決しなければならない難病の一つであり、全世界的にこれを治癒するための開発に莫大な資本が投資されている状況であり、韓国の場合、疾病死亡の原因のうち第 1 位の疾病として、年間約 10 万人以上が診断を受け、約 6 万人以上が死亡している。このようながんの誘発因子である発がん物質としては、喫煙、紫外線、化学物質、食べ物、その他の環境因子があるが、その誘発原因が多様であり、治療剤の開発が難しいだけでなく、発生する部位によって治療剤の効果もそれぞれ異なる。現在、治療剤として使用される物質は、相当な毒性を持っており、がん細胞のみを選択的に除去することができないため、がんの発生後にこれの治療だけでなく、がんの発生を予防するための毒性が少なくかつ効果的な抗がん剤の開発が切実に必要である。

30

【0003】

一方、オウギ (*Astragalus membranaceus*) は、双子葉植物バラ目マメ科の多年生植物として、韓国、日本、満洲、中国北東部、シベリア東部などの地に分布する。多くの場合、薬草として栽培し、韓方では、秋に採取して芦頭とひげ根を除去して日光に乾かしたものを韓方薬のオウギといい、皮を剥かずそのまま使うものが薬効がより良いと知られている。強壮、止汗、利尿、消腫などの効能があり、身体虚弱、疲労倦怠、冷や汗などに処方する。

40

【0004】

トウキ (*Angelica gigas*) は、セリ科に属する多年生草であるトウキの根を乾かしたもので、味は甘く辛く、性質は暖かい。トウキの効能には、血が足りない時に血を生成する補血作用があり、トウキは、冠状動脈の血流量を促進させ、赤血球の生成を旺盛にする。

【0005】

天花粉 (*Trichosanthes kirilowii Maximowicz*) は、ウリ科 (瓜科、*Cucurbitaceae*) に属した多年生カラスウリまたはキカ

50

ラスウリの皮層を剥いた根をいう。匂いがなく、味は苦くて酸っぱく、性質は冷たい。熱によって津液が損傷された時、消渴症、腫物、膿を治療する。主に肺と胃の熱を下げて、津液を作り、渇きを解消して、身体を潤沢にする。

【0006】

上記のように、オウギ、トウキまたは天花粉の多様な薬理効果が知られているが、これらの混合抽出物の坑がん効果については全く明かされておらず、これに対する研究も全くない状態である。

【0007】

そこで、本発明者らは、新規の抗がん剤を開発するための努力を重ねた結果、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物が正常細胞の生長には影響を及ぼさず、がん細胞のみに特異的に増殖を抑制し、かつ、がん細胞の転移を抑制する優れた効果があることを確認することで、本発明を完成した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含むがんの予防または治療用組成物を提供することにある。

本発明のまた他の目的は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含む坑がん治療補助用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

上記目的を達成するために、本発明は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含むがんの予防または治療用の薬学的組成物を提供する。

また本発明は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含むがんの予防または改善用の食品組成物を提供する。

また本発明は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含む坑がん治療補助用の薬学的組成物を提供する。

また本発明は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含む坑がん治療補助用の食品組成物を提供する。

【発明の効果】

【0010】

本発明に係るオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、正常細胞の生長には影響を及ぼさず、がん細胞のみに特異的に増殖を抑制する坑がん効果を持ち、かつ、がん細胞の転移を抑制する優れた効果を持ち、がんの予防または治療及び坑がん治療補助に有用に利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】抽出溶媒によって本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉＝1：1：1）ががん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図2】抽出溶媒によって本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉＝3：1：1）ががん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図3】抽出溶媒によって本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン＝1：1：1：1）ががん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図4】抽出溶媒によって本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン＝3：1：1：1）ががん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図5】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉＝1：1：1）が多様な種類のがん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図6】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉＝3：1：1）が多様な種類のが

10

20

30

40

50

ん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図7】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン＝1：1：1：1）が多様な種類のがん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図8】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン＝3：1：1：1）が多様な種類のがん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図9】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉＝1：1：1）が多様な種類の乳がん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図10】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉＝3：1：1）が多様な種類の乳がん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図11】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン＝1：1：1：1）が多様な種類の乳がん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

10

【図12】本発明の混合抽出物（オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン＝3：1：1：1）が多様な種類の乳がん細胞の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図13】本発明の混合抽出物が正常細胞（R I E c e l l）の増殖に及ぼす影響をMTTアッセイを通じて示す図面である。

【図14】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）の転移に及ぼす影響を示す図面である。

【図15】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）の浸潤に及ぼす影響を示す図面である。

20

【図16】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）の付着依存性に及ぼす影響を示す図面である。

【図17】転移性乳がん動物モデルで本発明の混合抽出物が実験期間の間にマウスの体重変化に及ぼす影響を示す図面である。

【図18】転移性乳がん動物モデルで本発明の混合抽出物が実験期間の間にがん組織の大きさ変化に及ぼす影響を示す図面である。

【図19】転移性乳がん動物モデルで本発明の混合抽出物が実験期間の間にがん組織の大きさ変化に及ぼす影響を示す図面である。

【図20】転移性乳がん動物モデルのがん組織のH & E染色結果を示す図面である。

30

【図21】転移性乳がん動物モデルのがん組織の抗C D－3 1染色結果を示す図面である。

【図22】転移性乳がん動物モデルで本発明の混合抽出物ががん転移に及ぼす影響を示す図面である。

【図23】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）の信号伝達体系に及ぼす影響を示す図面である。

【図24】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）の信号伝達体系に及ぼす影響を示す図面である。

【図25】本発明の混合抽出物が2 9 3 T細胞でS T A T 3転写因子活性に及ぼす影響を示す図面である。

40

【図26】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）でS T A T 3転写因子活性に及ぼす影響を示す図面である。

【図27】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）でS T A T 3の核内移動に及ぼす影響を示す図面である。

【図28】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）でI L－6の発現に及ぼす影響を示す図面である。

【図29】本発明の混合抽出物が転移性乳がん細胞（M D A－M B－2 3 1）でI L－6プロモーター及びS T A T 3の結合に及ぼす影響を示す図面である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 2】

50

本発明は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含むがんの予防または治療用組成物を提供する。

また本発明は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を有効成分として含むがん治療補助用組成物を提供する。

上記組成物は、薬学的組成物または食品組成物を含む。

【0013】

以下、本発明について、さらに詳しく説明する。

本発明の組成物において、有効成分であるオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、下記のような方法で得られる。

【0014】

先ず、オウギ、トウキ及び天花粉を水で洗浄して異物を除去する。オウギ、トウキ及び天花粉は、栽培したものまたは市販されるものなどを制限なく使用することができる。前記オウギ、トウキ及び天花粉を混合した後、10～30倍体積の溶媒を加えて完全に浸漬させる。前記生薬材の混合割合は、好ましくは、オウギ：トウキ：天花粉＝0.5～5：1：1の重量比である。抽出方法は、室温で含浸するか加温する。前記抽出溶媒は、これに制限されないが、水、炭素数1～4のアルコール、これらの混合溶媒から選択された1種以上の溶媒を利用してもよく、好ましくは、エタノールであり、より好ましくは、20～40%（v/v）のエタノールである。前記抽出物をろ過及び減圧濃縮して、最終のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を得る。

【0015】

前記混合抽出物は、ニンジン抽出物をさらに含んでもよく、ニンジンをさらに含む場合の生薬材の混合割合は、好ましくは、オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン＝0.5～5：1：1：1の重量比である。

本発明に係るオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、正常細胞の生長には影響を及ぼさず、がん細胞のみに特異的に増殖を抑制するがん効果を持ち、かつ、がん細胞転移を抑制する優れた効果を持ち、がんの予防または治療、及びがん治療補助に有用に利用することができる。

前記がんは、一般的ながん疾患を含み、好ましくは、胃がん、結腸がん、乳がん、肺がん、非小細胞性肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭部がん、頭頸部がん、黒色腫、子宮がん、卵巣がん、大腸がん、小腸がん、直腸がん、肛門付近がん、ラッパ管がん腫、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、ホジキン病（Hodgkin's disease）、食道がん、リンパ節がん、膀胱がん、胆嚢がん、内分泌腺がん、前立腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、慢性または急性白血病、リンパ球リンパ腫、腎臓がん、輸尿管がん、腎臓骨盤がん、血液がん、脳がん、中枢神経系（CNS；central nervous system）腫瘍、脊髄腫瘍、脳幹部神経膠腫及び脳下垂体膠腫を含み、より好ましくは、乳がんであり、さらに好ましくは、転移性乳がんである。

【0016】

本発明の組成物は、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物と共にがん効果を持つ公知の有効成分を1種以上さらに含有してもよい。

本発明の組成物は、薬学的組成物の製造に通常使用される適切な担体、賦形剤及び希釈剤をさらに含んでもよい。また、通常の方法に従って、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エーロゾルなどの経口剤型、外用剤、坐剤及び滅菌注射溶液の形態で剤型化して使用することができる。当該技術分野で知られた適切な製剤は、文献（Remington's Pharmaceutical Science、最近、Mack Publishing Company、Easton PA）に開示されているものを使用することが好ましい。前記組成物に含まれることができる担体、賦形剤及び希釈剤としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、デンプン、アカシアゴム、アルジネート、ゼラチン、カルシウムホスフェート、カルシウムシリケート、セルロース、

10

20

30

40

50

メチルセルロース、未晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、マグネシウムステアレート及び鉱物油などがある。前記組成物を製剤化する場合は、通常使用する充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩解剤、界面活性剤などの希釈剤または賦形剤を使用して調剤される。経口投与のための固形製剤には、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが含まれ、このような固形製剤は、前記組成物に少なくとも一つ以上の賦形剤、例えば、デンプン、カルシウムカーボネート (calcium carbonate)、スクロース、ラクトース、ゼラチンなどを交ぜて調剤される。また、単純な賦形剤以外にマグネシウムステアレート、タルクのような滑剤も使用される。経口投与のための液状製剤としては、懸濁液剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などがあるが、よく使用される単純希釈剤である水、リキッドパラフィンの他に様々な賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが含まれる。非経口投与のための製剤としては、滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、坐剤が含まれる。また、非水性溶剤、懸濁剤としては、プロピレングリコール (propylene glycol)、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物油、エチルオレイトのような注射可能なエステルなどが使用される。坐剤の基剤としては、ウィテップゾール (witepsol)、マクロゴール、ツイン (tween) 61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラチンなどが使用される。

10

【0017】

本発明で用いられる用語「投与」は、任意の適切な方法で個体に所定の本発明の組成物を提供することを意味する。

20

本発明の薬学的組成物の好ましい投与量は、個体の状態及び体重、疾病の程度、薬物形態、投与経路及び期間によって異なり、当業者によって適切に選択することができる。好ましい効果のために、本発明の混合抽出物は、 $1\text{日}1\text{mg}/\text{kg}\sim10000\text{mg}/\text{kg}$ の量で投与し、一日に一回または数回に分けて投与する。

本発明の薬学的組成物は、個体に多様な経路で投与される。投与の全ての方式は予想されるが、例えば、経口、直腸または静脈、筋肉、皮下、子宮内硬膜または脳血管内の注射によって投与される。

【0018】

本発明の組成物は、がんの予防または治療のために、単独で、または手術、放射線治療、ホルモン治療、化学治療及び生物学的反応調節剤を使用する方法と併用して使用することができる。

30

本発明において、健康機能食品とは、疾病の予防または改善、生体防御、免疫、病後の回復、老化抑制などの生体調節機能を有する食品をいい、長期的に服用した時に人体に無害でなければならない。

【0019】

本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、がんの予防または改善、及びがん治療補助を目的として健康機能食品に添加することができる。本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を食品添加物として使用する場合は、前記オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物をそのまま添加するか、他の食品または食品成分と共に使用することができる。有効成分の混合量は、使用目的（予防、健康または治療的処置）によって適宜に決定される。一般的に、食品または飲料の製造時に本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、原料に対して15重量%以下、好ましくは、10重量%以下の量で添加される。しかし、健康及び衛生を目的とするか、または健康調節を目的とする長期間の摂取の場合は、前記範囲以下であってもよく、安全性の面で特に問題がないため、有効成分は、前記範囲以上の量で使用してもよい。前記食品の種類には、特に制限はない。前記物質を添加することができる食品の例としては、肉類、ソーセージ、パン、チョコレート、キャンデー類、スナック類、菓子類、ピザ、ラーメン、その他の麺類、ガム類、アイスクリーム類を含んだ酪農製品、各種スープ、飲料水、お茶、ドリンク剤、アルコール飲料及びビタミン複合剤などがあり、通常の意味における健康食品を全て含む。

40

50

【0020】

本発明の健康飲料組成物は、通常の飲料のように、様々な香味剤または天然炭水化物などを追加成分として含むことができる。上述した天然炭水化物は、ブドウ糖、果糖のような単糖類、マルトース、スクロースのような二糖類、及びデキストリン、シクロデキストリンのような天然甘味剤や、サッカリン、アスパルテームのような合成甘味剤などを使用することができる。前記天然炭水化物の割合は、本発明の組成物100ml当たり、一般的に約0.01～10g、好ましくは、約0.01～0.1gである。

【0021】

前記の他に本発明の組成物は、様々な栄養剤、ビタミン、電解質、風味剤、着色剤、ペクト酸及びその塩、アルギン酸及びその塩、有機酸、保護性コロイド増粘剤、pH調節剤、安定化剤、防腐剤、グリセリン、アルコール、炭酸飲料に使用される炭酸化剤などを含む。その他に、本発明の組成物は、天然フルーツジュース、フルーツジュース飲料及び野菜飲料の製造のための果肉を含んでもよい。このような成分は、独立してまたは組み合わせて使用する。このような添加剤の割合は、大して重要ではないが、本発明の組成物100重量部当たり0.01～0.1重量部の範囲で選択されることが一般的である。以下、本発明の理解を助けるために、好ましい実施例、実験例及び製造例を提示する。しかし、下記の実施例、実験例及び製造例は、本発明をより容易に理解するために提供されるものであるだけで、実施例、実験例及び製造例によって本発明の内容が限定されるものではない。

【0022】

実施例1. オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物の製造

オウギ (*Astragalus membranaceus*, Am)、トウキ (*Angelica gigas*, Ag)、及び天花粉 (*Trichosanthes kirilowii Maximowicz*, Tk) をそれぞれ (1) 1:1:1 または (2) 3:1:1 の重量比 (w/w) で混合した後、抽出器に入れて、8～10倍の水、30% (v/v) のエタノールまたは80%のエタノールをそれぞれ入れた後、2～3時間の間抽出した。前記抽出液をろ過してろ液を減圧濃縮した後、乾燥してオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物 (水抽出物、30%のエタノール抽出物、80%のエタノール抽出物) を得た (1:1:1 の重量比で混合した混合抽出物の平均修得率が約35.5%、3:1:1 の重量比で混合した混合抽出物の平均修得率が約29.85%)。

【0023】

実施例2. オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物の製造

オウギ、トウキ、天花粉及びニンジンそれぞれ (1) 1:1:1:1 または (2) 3:1:1:1 の重量比 (w/w) で混合した後、抽出器に入れて、8～10倍の水、30%のエタノールまたは80%のエタノールをそれぞれ入れた後、2～3時間の間抽出した。前記抽出液をろ過してろ液を減圧濃縮した後、乾燥してオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物 (水抽出物、30%のエタノール抽出物、80%のエタノール抽出物) を得た (1:1:1:1 の重量比で混合した混合抽出物の平均修得率が約28%、3:1:1:1 の重量比で混合した混合抽出物の平均修得率が約24.24%)。

【0024】

実験例1. 抽出溶媒によって本発明の混合抽出物ががん細胞の生長に及ぼす影響の検証

前記実施例1及び2で製造した混合抽出物が抽出溶媒によってがん細胞の生長に及ぼす影響を検証するために、従来公知された方法によってMTTアッセイを行った。がん細胞株は、MDA-MB-231乳がん細胞株を利用した。

より具体的に、96ウェルプレートで培養したMDA-MB-231乳がん細胞株に前記実施例1及び2で製造したオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物、またはオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物を多様な濃度 (50～500 µg/ml) で処理した後、48時間の間37℃、5%のCO₂条件で培養した。その後、MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 試薬をそれぞれの細胞に処理して、4時間の間さら

に培養した後、上層液を除去して100 μ lのDMSO (dimethyl sulfoxide) を添加した。最終的に590 nmの波長で吸光度を測定し、吸光度値を何れの物質も処理していない対照群と比較した。その結果を図1～図4に示した。

図1及び図2に示すように、30%のエタノールを抽出溶媒として利用したオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物が他の溶媒抽出物に比べて優れたがん細胞の生長を抑制する効果があることを確認した。

また、図3及び図4に示すように、30%のエタノールを抽出溶媒として利用したオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物が他の溶媒抽出物に比べて優れたがん細胞の生長を抑制する効果があることを確認した。

従って、前記結果に基づいて、以下の実験では30%のエタノール抽出物を利用した。

【0025】

実験例2. 本発明の混合抽出物が多様ながん細胞の生長に及ぼす影響の検証

前記実施例1及び2で製造した混合抽出物が多様ながん細胞の生長に及ぼす影響を検証するために、前記実験例1と同一の方法でMTTアッセイを行った。がん細胞株は、膀胱がん細胞株であるPanc-28、非小細胞性肺がん細胞株であるH460、膀胱がん細胞株であるKu-7、脳腫瘍膠芽細胞腫であるU87、頭頸部がん細胞株であるHN5、子宮頸部がん細胞株であるHeLa、慢性骨髄白血病細胞株であるKBM5及びK562、甲状腺がん細胞株であるSNU80及びSNU790、皮膚がん細胞株であるB16F1を利用した。その結果を図5～図8に示した。

図5及び図6に示すように、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、濃度によって多様ながん細胞の生長を抑制する優れた坑がん効果を表すことを確認した。

また、図7及び図8に示すように、オウギ、トウキ及び天花粉と共にニンジンを含んだ混合抽出物も濃度によって多様ながん細胞の生長を抑制する優れた坑がん効果を表すことを確認した。

【0026】

実験例3. 本発明の混合抽出物が多様な乳がん細胞の生長に及ぼす影響の検証

前記実施例1及び2で製造した混合抽出物が乳がん細胞の生長に及ぼす影響を検証するために、前記実験例1と同一の方法でMTTアッセイを行った。乳がん細胞株は、MCF-7 (hormone-positive)、T47D (hormone-positive)、SKBR-3 (HER-2-positive)、BT-20 (TNBC、non-invasive)、及びMDA-MB-231 (TNBC、highly metastatic)などの全5つの細胞株を利用した。その結果を図9～図12に示した。

図9及び図10に示すように、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、濃度によってそれぞれ異なる乳がん細胞株の生長を抑制する効果があることを確認した。特に、オウギ、トウキ及び天花粉を1:1:1の重量比で混合した混合抽出物は、500 μ g/mlの濃度で転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231の生長を顕著に抑制する効果を表すことを確認した。

また、図11及び図12に示すように、オウギ、トウキ及び天花粉と共にニンジンを含んだ混合抽出物も、濃度によってそれぞれ異なる乳がん細胞株の生長を抑制する効果があることを確認した。

【0027】

実験例4. 本発明の混合抽出物が正常細胞の生長に及ぼす影響の検証

前記実験例2及び3を通じて確認した本発明の混合抽出物の細胞生長の抑制効果のがん細胞特異的であるか否かを確認するために、正常細胞株であるRIEs (Rat normal intestinal epithelial cells) を利用して同一の実験を行った。その結果を図13に示した。

図13に示すように、オウギ、トウキまたは天花粉の単独抽出物が正常細胞であるRIEs細胞の生長を抑制することに対し、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物とオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物は、正常細胞であるRIEsの生長

10

20

30

40

50

には如何なる影響も及ばなかった。前記結果を通じて、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、単独抽出物が持っている否定的な効果を改善して、がん細胞のみに特異的に生長を抑制することができることを確認した。

【0028】

実験例5．本発明の混合抽出物が乳がん細胞の転移に及ぼす影響の検証

前記実施例1及び2で製造した混合抽出物が乳がん細胞の転移に及ぼす影響を検証するために、従来公知された方法によってスクラッチングアッセイを行った。より具体的に、転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231を6ウェルプレートに植えた後、細胞を掻いて細胞間間隔を生じさせた。前記細胞に50 μ g/ml濃度のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）、またはオウギ、トウキ、天花粉及びニンジン

10

の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）を処理した後、24時間の間培養し、移動した細胞の数を測定した。その結果を図14に示した。

図14に示すように、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231の細胞移動（migration）を顕著に抑制する効果があることを確認し、特に、オウギ、トウキ及び天花粉を1：1：1の重量比で混合した混合抽出物が他の抽出物に比べてより優れた効果を表すことを確認した。

【0029】

実験例6．本発明の混合抽出物が乳がん細胞の浸潤に及ぼす影響の検証

前記実施例1及び2で製造した混合抽出物が乳がん細胞の浸潤に及ぼす影響を検証するために、従来公知された方法によって浸潤（invasion）アッセイを行った。より具体的に、転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231をマトリゲル（matrigel）が予めコーティングされた上側チャンバで培養した後、50 μ g/ml濃度のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）、またはオウギ、トウキ、天花粉及びニンジン

20

の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）を処理して、24時間の間培養した。浸潤された細胞をクリスタルバイオレットで染色し、その数を測定した。その結果を図15に示した。

図15に示すように、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231の細胞浸潤を顕著に抑制する効果があることを確認し、特に、オウギ、トウキ及び天花粉を1：1：1の重量比で混合した混合抽出物が他の抽出物に比べてより優れた効果を表すことを確認した。

30

実験例7．本発明の混合抽出物が乳がん細胞の付着依存性に及ぼす影響の検証

前記実施例1及び2で製造した混合抽出物が乳がん細胞の付着依存性に及ぼす影響を検証するために、従来公知された方法によって付着－非依存性（anchorage-dependent）アッセイを行った。より具体的に、転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231をソフトアガープレートに培養した後、500 μ g/ml濃度のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）、またはオウギ、トウキ、天花粉及びニンジン

の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）を二日間隔で処理し、総15日間培養した。15日目に、細胞を0.5%のクリスタルバイオレットで染色した後、光学顕微鏡を利用してコロニー数を測定した。その結果を図16に示した。

図16に示すように、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231の非付着増殖を顕著に抑制する効果があることを確認し、特に、オウギ、トウキ及び天花粉を1：1：1の重量比で混合した混合抽出物が他の抽出物に比べてより優れた効果を表すことを確認した。

40

【0030】

実験例8．動物モデルで本発明の混合抽出物の抗がん活性の検証

前記実施例1で製造したオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物が転移性乳がん動物モデルで抗がん活性を表すか否かを確認するために、下記のような実験を行った。実験動物で6週令のヌード（Nu/Nu）マウス（Oriental Science）を利用し、各マウスに転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231を1x10⁶の数で皮下注射した。がんの大きさが50mm³となった時、各マウスをランダムにグループを分けた

50

後、オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）、またはオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物（30%のエタノール抽出物）を500mg/kgの濃度で32日間毎日経口投与した。対照群の場合、飲水を経口投与した。体重及びがんの大きさは、1週間に3回測定した。実験終了後、各マウスを犠牲させ、がんを含む組織を分離した後、4%のホルムアルデヒドで固定した。固定された組織をパラフィンに包埋した後、組織学的観察のために、一部はヘマトキシリン及びエオシン（H&E）で染色し、他の一部は、抗CD31（Abcam、Cambridge、UK）抗体を利用して免疫組織化学（Immunohistochemistry）を行った。また、肺転移（metastasis）を確認するために、肺の転移性コロニー数を測定した。その結果をそれぞれ図17～図22に示した。

10

図17に示すように、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物とオウギ、トウキ、天花粉及びニンジンの混合抽出物は、実験期間の間マウスの体重には影響を及ぼさず、これを通じて本発明の混合抽出物が生体内副作用のない安全な物質であることを確認した。

図18及び図19に示すように、対照群のがんの大きさが1300mm³である時、オウギ、トウキ、及び天花粉を1:1:1の重量比で混合した混合抽出物を投与した群のがんの大きさは、150mm³であり、3:1:1の重量比で混合した混合抽出物を投与した群のがんの大きさは、500mm³であることを確認した。これを通じて本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、優れた抗がん効果を持ち、特にオウギ、トウキ及び天花粉を1:1:1の重量比で混合した混合抽出物がより優れた抗がん効果を表すことを確認した。

20

図20に示すように、がん組織のH&E染色の結果、対照群に比べてオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を投与した群で、がんコホート（tumor cohort）がよく分化されていることを確認した。

図21に示すように、がん組織を抗CD-31抗体で染色してがん新生血管（angiogenesis）を分析した結果、対照群に比べてオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を投与した群でがん血管の数が減少することを確認した。前記結果を通じて、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物は、がん新生血管を抑制する優れた抗がん効果を持ち、特に、オウギ、トウキ及び天花粉を1:1:1の重量比で混合した混合抽出物がより優れた効果を表すことを確認した。

30

図22に示すように、肺の転移性コロニー数を確認した結果、対照群に比べてオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を投与した群で肺転移がん群集の数が顕著に減少することを確認した。特に、オウギ、トウキ及び天花粉を1:1:1の重量比で混合した混合抽出物は、約100%に至る強力ながん転移の抑制効果を表した。

【0031】

実験例9．本発明の混合抽出物が乳がん細胞で細胞内の信号伝達体系に及ぼす影響の検証
前記実験例3～8で確認した本発明の混合抽出物の乳がんに対する抗がん効果が如何なる信号伝達過程を通じて起こされるかを検証するために、下記のような実験を行った。

【0032】

9-1. ウエスタンブロット分析

40

従来公知された方法によってウエスタンブロットを行った。より具体的に、転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231にオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物（30%のエタノール抽出物）を50μg/mlまたは500μg/mlの濃度で15分間処理した（SH003：オウギ、トウキ及び天花粉を1:1:1の重量比で混合した混合抽出物、SH004：オウギ、トウキ及び天花粉を3:1:1の重量比で混合した混合抽出物）。RIPA緩衝液を利用して細胞からタンパク質を分離した後、p-EGFR、EGFR、p-STAT3、STAT3、p-JAK1、p-JAK2、p-AKT、AKT抗体（以上、Danvers、MA、USA）、p-SRC、SRC、p-ERK1/2、ERK1/2またはチューブリン抗体（以上、Santa Cruz、CA、USA）を利用してウエスタンブロットを行い、これを通じて細胞内で発現する各タンパク質の量を比

50

較した。転移性乳がん細胞株であるMDA-MB-231は、EGFR遺伝子の過発現または突然変異により、EGFRによる細胞内の信号機転が非常に活性化されていると知られている。その結果を図23及び図24に示した。

図23及び図24に示すように、本発明のオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物を処理した転移性乳がん細胞株でEGFR及びこの下位信号機転であるSRC、AKTのリン酸化が抑制され、がんの発達及び転移に関与すると知られたSTAT3のリン酸化が抑制されることを確認した。

【0033】

9-2. STAT3転写因子の活性に及ぼす影響の分析

本発明の混合抽出物がSTAT3転写因子の活性に及ぼす影響を確認するために、下記のような実験を行った。

293T細胞にSTAT3-lucレポータープラスミド(pSTAT3-luc)と共にconstitutively active STAT3(CA-STAT3)またはSTAT3 siRNAをトランスフェクションした後、48時間の間培養した。その後、各細胞にオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物(30%のエタノール抽出物、1:1:1の重量比で混合、SH003)を500ug/mlの濃度で処理し、24時間の間さらに培養した。各細胞内でSTAT3の転写活性を測定した。その結果を図25に示した。

図25に示すように、293T細胞でオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物によってSTAT3の転写活性が抑制されることを確認した(*p<0.05)。

また、STAT3が非正常的に活性化されているMDA-MB-231細胞にpSTAT3-luc及びSTAT3 siRNAをトランスフェクションした後、48時間の間培養した。その後、各細胞にオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物(30%のエタノール抽出物、1:1:1の重量比で混合、SH003)を500ug/mlの濃度で処理し、24時間の間さらに培養した。各細胞内でSTAT3の転写活性を測定した。その結果を図26に示した。

図26に示すように、MDA-MB-231細胞でオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物によってSTAT3の転写活性が有意に抑制されることを確認した(*p<0.05)。

【0034】

9-3. STAT3核内の移動に及ぼす影響の分析

本発明の混合抽出物がSTAT3核内の移動に及ぼす影響を確認するために、下記のような実験を行った。活性化されたSTAT3(pSTAT3)は、細胞内核に移動して転写活性機能をするといわれている。

MDA-MB-231細胞にオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物(30%のエタノール抽出物、1:1:1の重量比で混合、SH003)を500ug/mlの濃度で6時間の間処理した後、各細胞を4%のホルムアルデヒドで15分間固定した。その後、0.1%のトリトンX-100で細胞膜吸収を促進し、BSAで非特異抗原抗体結合を防いだ後、pStat3抗体(Cell Signaling)及びTORRO-3(Invitrogen)で各一時間及び5分間染色した後、共焦点顕微鏡(Zeiss)を利用して40x倍率で観察した。その結果を図27に示した。

図27に示すように、STAT3は、細胞質のみで観察され、これを通じてオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物がSTAT3の核内移動を抑制することを確認した。

【0035】

9-4. IL-6発現に及ぼす影響の分析

本発明の混合抽出物がIL-6の発現に及ぼす影響を確認するために、下記のような実験を行った。

MDA-MB-231細胞にオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物(30%のエタノール抽出物、1:1:1の重量比で混合、SH003)を500ug/mlの濃度で24時間の間処理した後、real-time PCRを通じてIL-6 mRNA発現程度を

10

20

30

40

50

測定し、ELISAを通じて細胞外に分泌されたIL-6タンパク質発現程度を測定した。その結果を図28に示した。

図28に示すように、MDA-MB-231細胞でオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物処理によってサイトカインの一種であるIL-6のmRNA発現が抑制され、細胞外のIL-6の量が減少することを確認した(* $p < 0.05$)。

また、MDA-MB-231細胞にオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物(30%のエタノール抽出物、1:1:1の重量比で混合、SH003)を500 μ g/mlの濃度で6時間の間処理した後、IL-6プロモーターに結合したSTAT3の量をEpis Seeker ChIP kit (Abcam)を利用した染色質免疫沈殿分析(chromatin immunoprecipitation assay)を通じて測定した。より具体的に、MDA-MB-231細胞にSH003を3時間処理した後、0.75%のホルムアルデヒドで固定した。以後、超音波粉碎を通じてDNA本を分けた後、STAT3抗体(Cell Signaling)を利用して、これを沈殿した後、real time PCRを行った。STAT3が結合するDNA部位は、-143bpから+48bpに5'-GTTGTGTCTTGCCATGCTAAAG-3'と5'-AGAAATGAGCCTCAGACATCTCC-3'のプライマーを利用して増幅した。その結果を図29に示した。

図29に示すように、MDA-MB-231細胞でオウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物処理によってIL-6プロモーターに結合したSTAT3の量が有意に減少することを確認した(* $p < 0.05$)。

以下、本発明の薬学的組成物及び食品組成物の製剤例を説明するが、本発明を限定するものではなく、単に具体的に説明するためのものである。

【0036】

製剤例1. 薬学的組成物の製造

1-1. 散剤の製造

オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物：20mg

乳糖：100mg

タルク：10mg

上記の成分を混合して気密布に充填して散剤を製造する。

1-2. 錠剤の製造

オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物：10mg

とうもろこしデンプン：100mg

乳糖：100mg

ステアリン酸マグネシウム：2mg

上記の成分を混合した後、通常の錠剤の製造方法によって打錠して錠剤を製造する。

1-3. カプセル剤の製造

オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物：10mg

結晶性セルロース：3mg

ラクトース：14.8mg

マグネシウムステアレート：0.2mg

通常のカプセル剤の製造方法によって上記の成分を混合し、ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製造する。

1-4. 注射剤の製造

オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物：10mg

マンニトール：180mg

注射用滅菌蒸留水：2974mg

Na₂HPO₄・2H₂O：26mg

通常注射剤の製造方法によって1アンプル当たり(2ml)上記の成分含量で製造する。

1-5. 液剤の製造

オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物：20 mg

異性化糖：10 g

マンニトール：5 g

精製水：適量

通常の液剤の製造方法によって精製水にそれぞれの成分を加えて溶解させ、レモンフレーバーを適量加えた後、上記の成分を混合した後、精製水を加えて全体100 mlに調節した後、茶色瓶に充填して滅菌させて液剤を製造する。

【0037】

製剤例2. 食品組成物の製造

2-1. 健康食品の製造

オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物：100 mg

ビタミン混合物：適量

ビタミンAアセテート：70 µg

ビタミンE：1.0 mg

ビタミンB1：0.13 mg

ビタミンB2：0.15 mg

ビタミンB6：0.5 mg

ビタミンB12：0.2 µg

ビタミンC：10 mg

ビオチン：10 µg

ニコチン酸アミド：1.7 mg

葉酸：50 µg

パントテン酸カルシウム：0.5 mg

無機質混合物：適量

硫酸第1鉄：1.75 mg

酸化亜鉛：0.82 mg

炭酸マグネシウム：25.3 mg

第1リン酸カリウム：15 mg

第2リン酸カルシウム：55 mg

クエン酸カリウム：90 mg

炭酸カルシウム：100 mg

塩化マグネシウム：24.8 mg

上記のビタミン及びミネラル混合物の組成比は、比較的健康食品に適合な成分を好ましい実施例で混合組成したが、その配合比を任意に変形実施しても構わず、通常健康食品の製造方法によって上記の成分を混合した後、顆粒を製造し、通常の方法によって健康食品組成物の製造に使用することができる。

2-2. 健康飲料の製造

オウギ、トウキ及び天花粉の混合抽出物：100 mg

ビタミンC：15 g

ビタミンE（粉末）：100 g

乳酸鉄：19.75 g

酸化亜鉛：3.5 g

ニコチン酸アミド：3.5 g

ビタミンA：0.2 g

ビタミンB1：0.25 g

ビタミンB2：0.3 g

水：定量

通常健康飲料の製造方法によって上記の成分を混合した後、約1時間の間85℃で攪拌加熱した後、作られた溶液をろ過して滅菌された2 lの容器に取得して密封滅菌し、冷蔵保管した後、本発明の健康飲料組成物の製造に使用する。

10

20

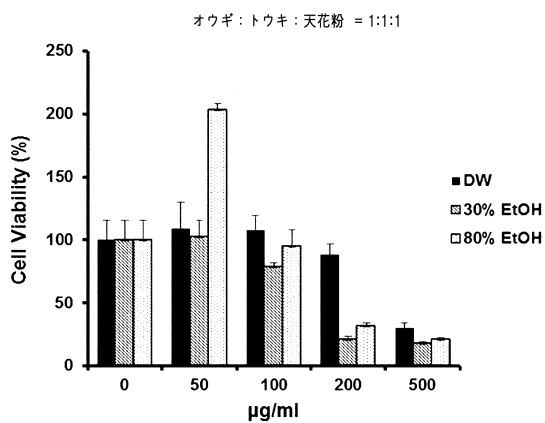
30

40

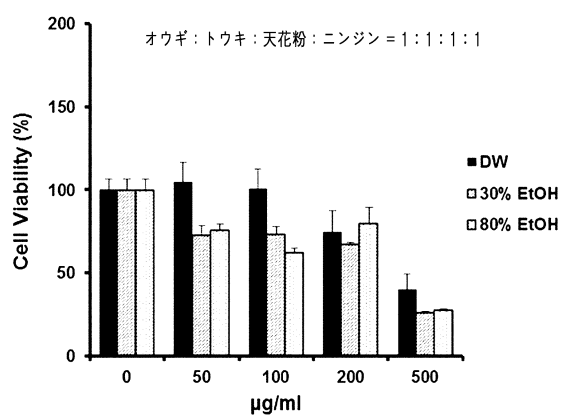
50

上記組成比は、比較的嗜好飲料に適合な成分を好ましい実施例により混合組成したが、需要層や、需要国家、使用用途など、地域的、民族的嗜好度によってその配合比を任意に変形実施しても構わない。

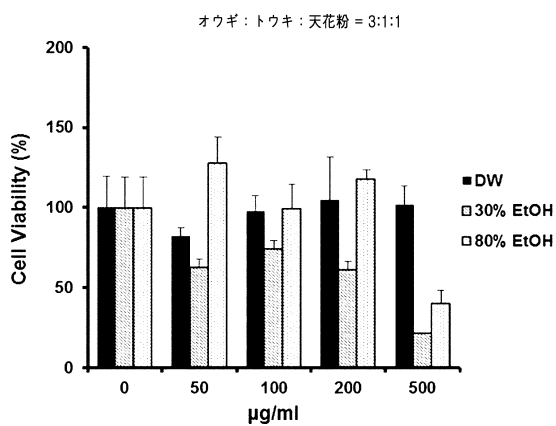
【図 1】



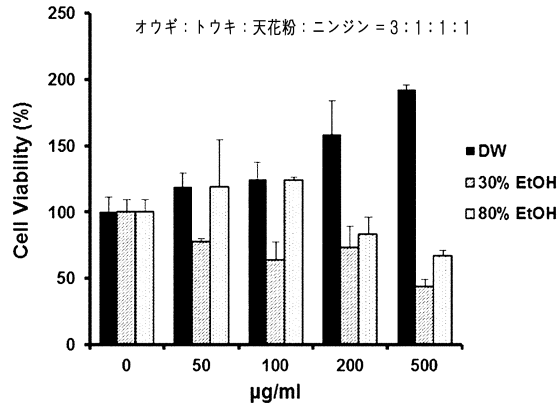
【図 3】



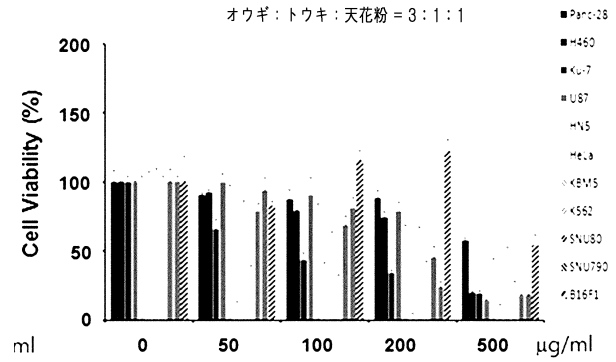
【図 2】



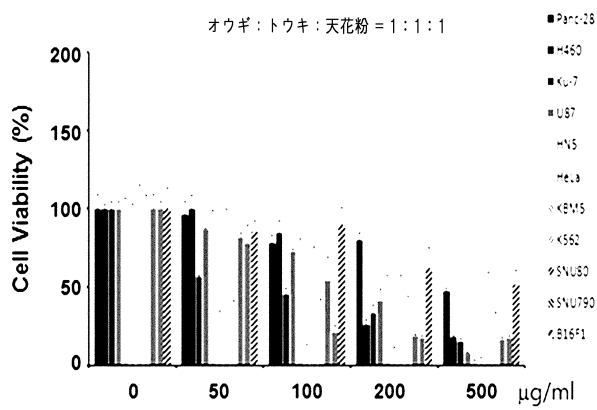
【図 4】



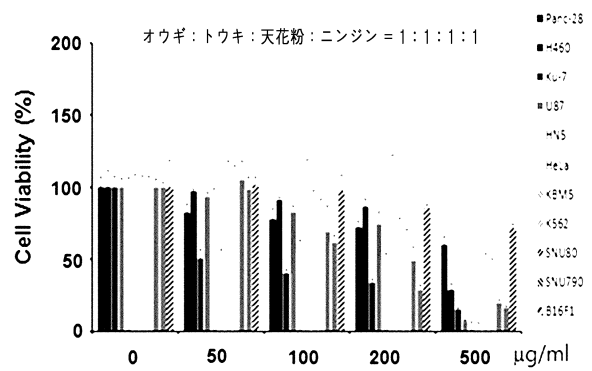
【図 6】



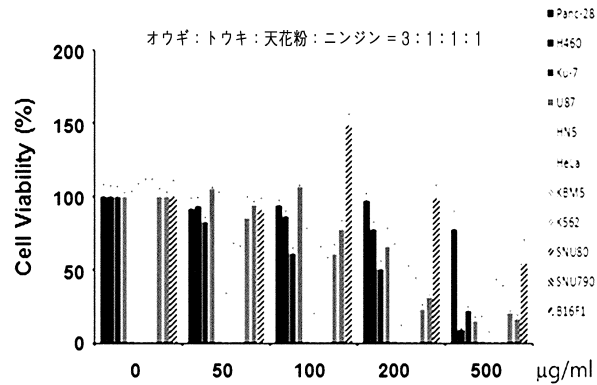
【図 5】



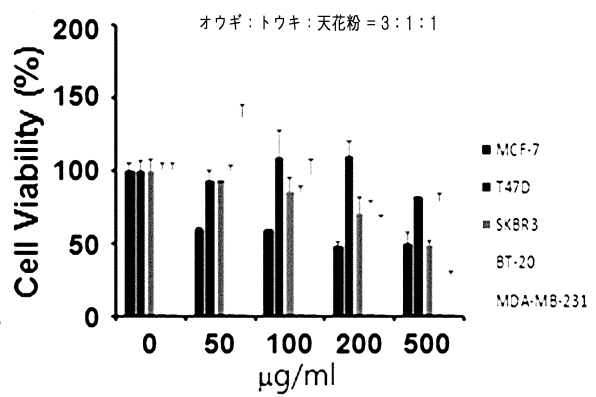
【図 7】



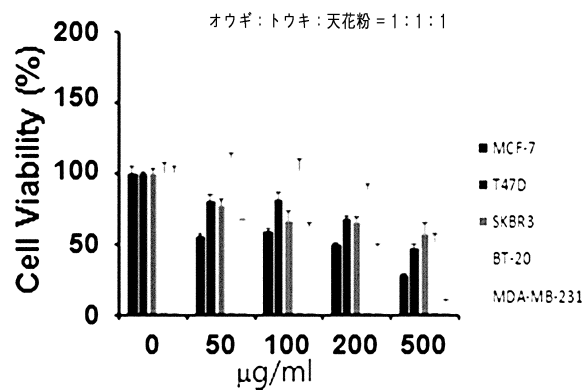
【図 8】



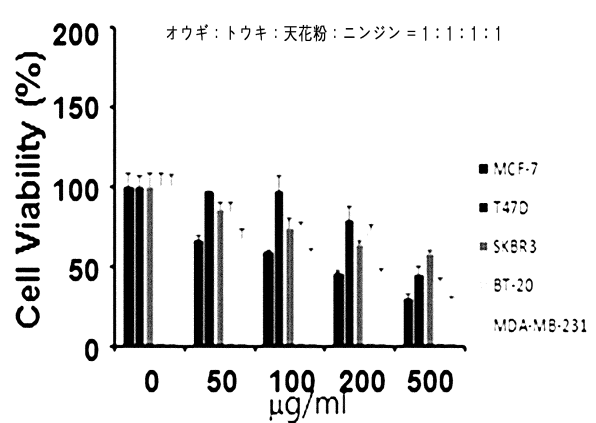
【図 10】



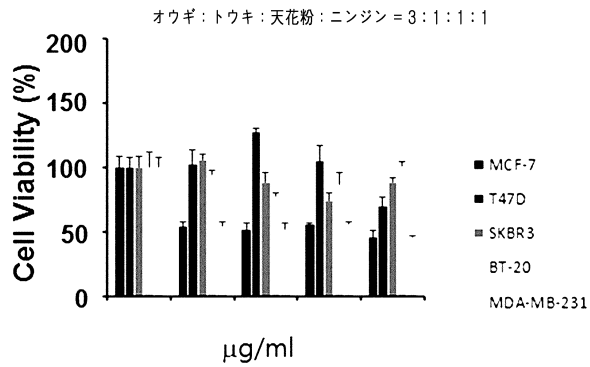
【図 9】



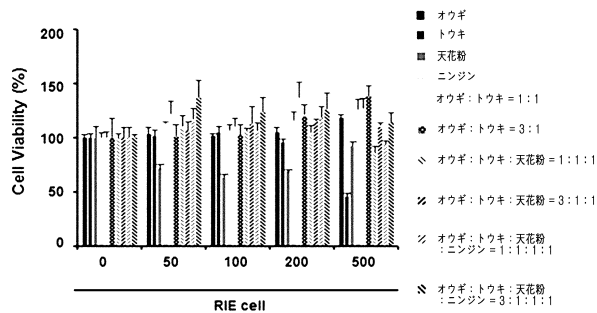
【図 11】



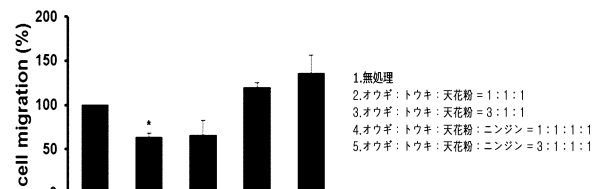
【図 1 2】



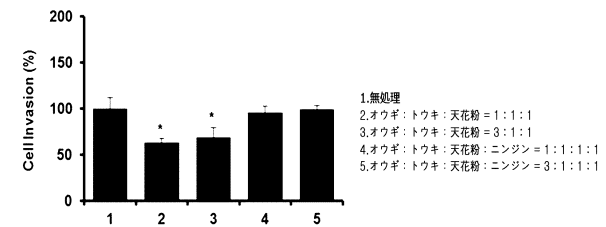
【図 1 3】



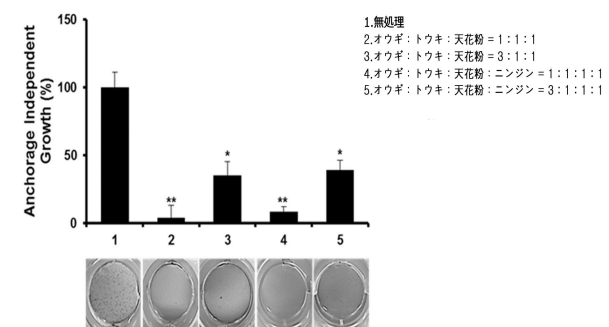
【図 1 4】



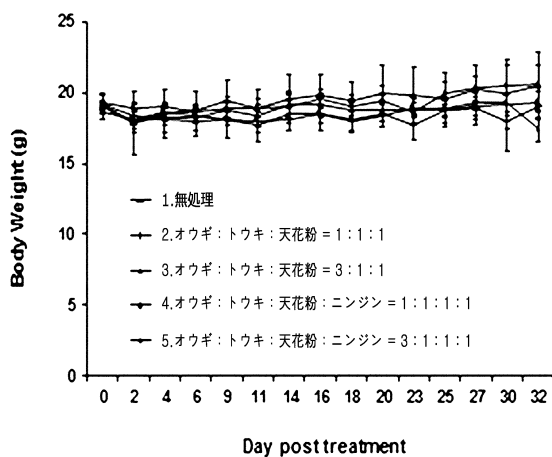
【図 1 5】



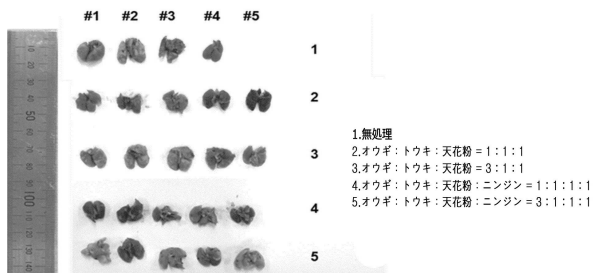
【図 1 6】



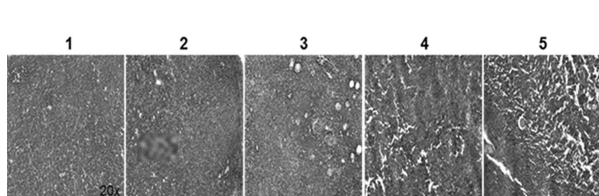
【図 1 7】



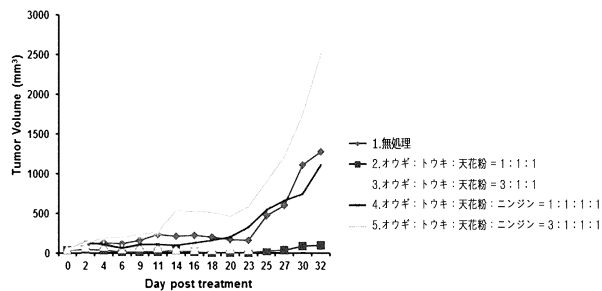
【図 1 9】



【図 2 0】

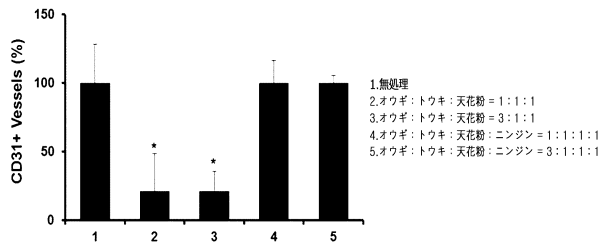


【図 1 8】

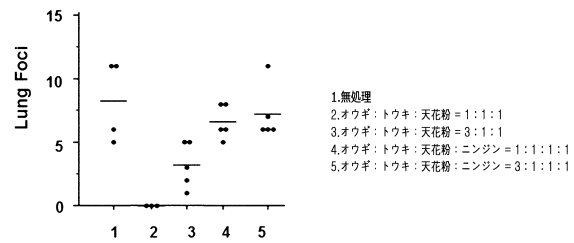


1.無処理
2.オウギ：トウキ：天花粉 = 1：1：1
3.オウギ：トウキ：天花粉 = 3：1：1
4.オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン = 1：1：1：1
5.オウギ：トウキ：天花粉：ニンジン = 3：1：1：1

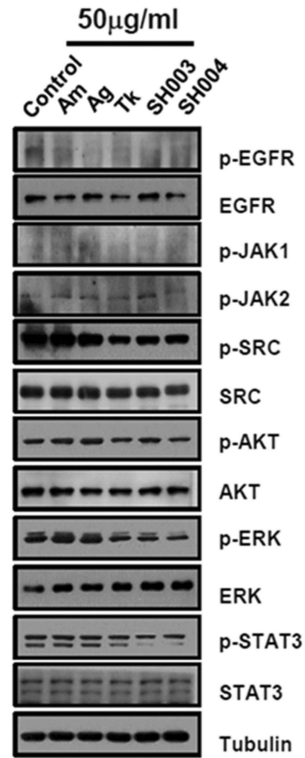
【図 2 1】



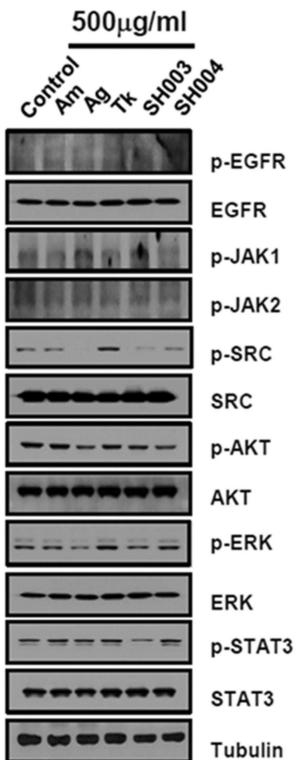
【図 2 2】



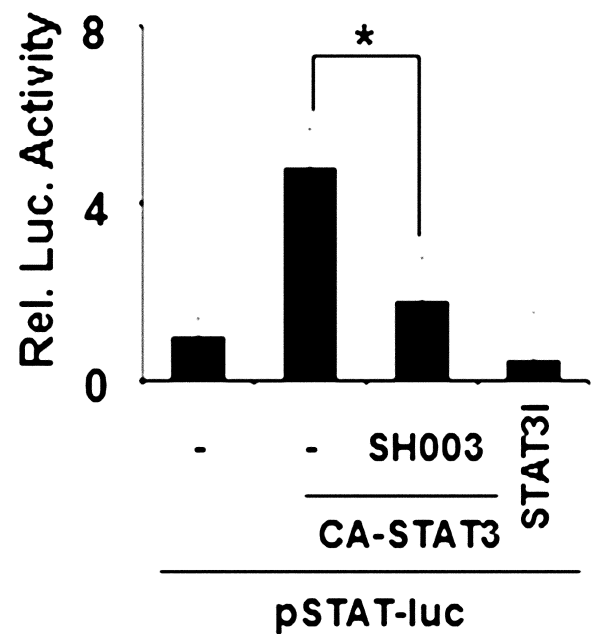
【図 2 3】



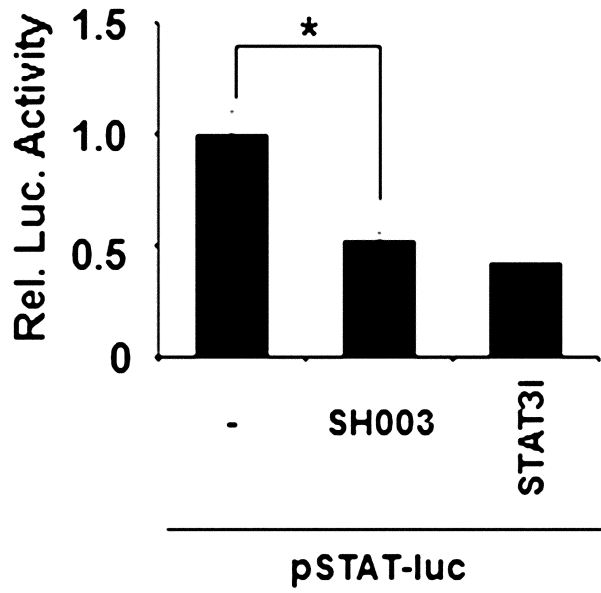
【図 2 4】



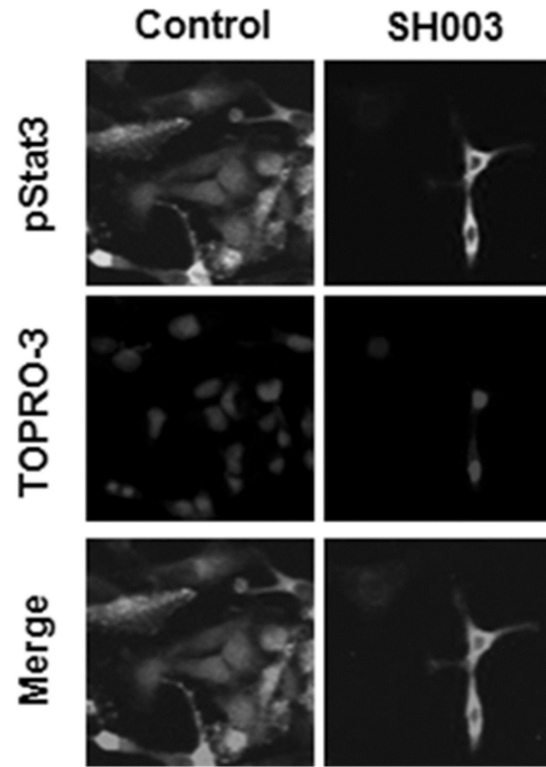
【図 2 5】



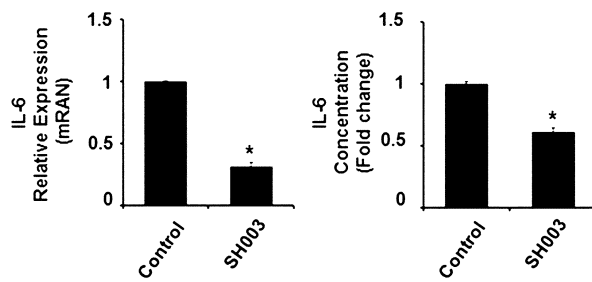
【図 26】



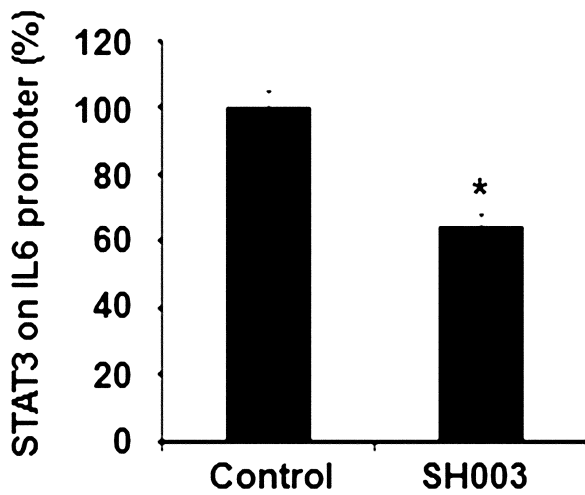
【図 27】



【図 28】



【図 29】



フロントページの続き

- (72)発明者 コ, セオン ギュウ
大韓民国, ソウル 135-906, ガンナム-グ, アプグジェオン-ロ, 347, 26-501
- (72)発明者 チョ, スン グー
大韓民国, ギョンギ-ド 482-741, ヤンジュ-シ, ゴデオク-ロ, 159, 203-405
- (72)発明者 チョイ, ヨウン キョウン
大韓民国, ジェジュ-ド 690-162, ジェジュ-シ, アイエオン-ロ, 113-11, エヌエー-502
- (72)発明者 イム, ヒー スン
大韓民国, ギョンギ-ド 448-502, ヨンギン-シ, スジ-グ, ペオン-ギルドンチェオン-ロ 449, 10-5

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 特開平06-183988 (JP, A)
特開昭62-022517 (JP, A)
特表2010-539085 (JP, A)
特開2013-079215 (JP, A)
特表2008-503566 (JP, A)
特開昭57-082319 (JP, A)
済木 育夫, 漢方薬の抗腫瘍効果とその作用機序, 医学のあゆみ 第202巻・第3号, 医歯薬出版株式会社 ISHIYAKU PUBLISHERS, INC. 藤田 勝治, 2002年 7月20日, 第202巻
J. Chromatography A, 2008, Vol.1180, pp.99-107
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 36/00-36/9068
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)