(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)公開番号
特開2024-176004
(P2024-176004A)
(43)公開日　令和6年12月19日(2024.12.19)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61K	*31/22*	*(2006.01)*	A61K	31/22		4B018
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12		4C088
A61P	*19/06*	*(2006.01)*	A61P	19/06		4C206
A61K	*36/02*	*(2006.01)*	A61K	36/02		
A23L	*33/115*	*(2016.01)*	A23L	33/115		

審査請求　未請求　請求項の数　8　ＯＬ　（全16頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-94181(P2023-94181)
(22)出願日　令和5年6月7日(2023.6.7)

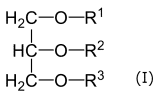
(71)出願人　593053335
リファインホールディングス株式会社
岐阜県安八郡輪之内町中郷新田２５７３番地の１
(74)代理人　100196276
弁理士　中島 雄樹
(72)発明者　阪田 泰子
東京都千代田区丸の内２－２－１ 岸本ビル１１Ｆ リファインホールディングス株式会社内
(72)発明者　坪井 誠
東京都千代田区丸の内２－２－１ 岸本ビル１１Ｆ リファインホールディングス株式会社内

Ｆターム（参考）　4B018　MD14 ME14

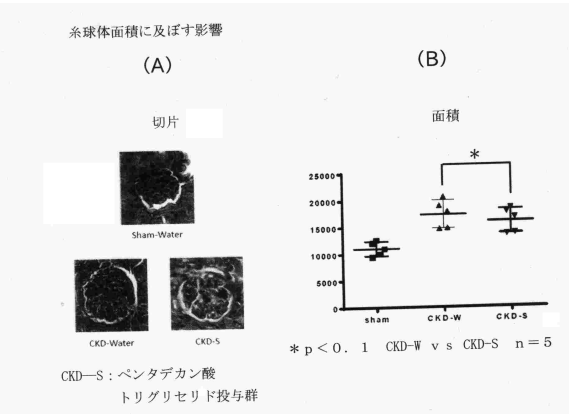
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　小胞体ストレス抑制剤、慢性腎臓病疾患予防改善剤および食品

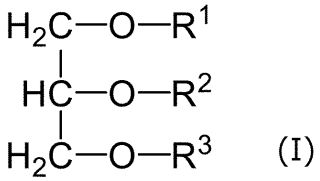
(57)【要約】
【課題】長期的に服用でき予防、症状軽減、改善のための飲食物や薬剤として使用できる、小胞体ストレス抑制剤及び糸球体上皮細胞死によって顕在化する疾病予防改善剤を提供する。
【解決手段】式（Ｉ）：



（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それぞれ飽和脂肪酸残基であって、その少なくとも１つはペンタデカン酸残基である。）で表されるトリグリセリドを有効成分として含む組成物。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（Ｉ）：
【化１】



（I）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それぞれ飽和脂肪酸残基であって、その少なくとも１つはペンタデカン酸残基である。）で表されるトリグリセリドを有効成分として含む小胞体ストレス抑制剤。
【請求項２】
式（１）におけるＲ^{1}とＲ^{2}またはＲ^{1}とＲ^{3}がペンタデカン酸残基であるトリグリセリドを有効成分として含む請求項１に記載の小胞体ストレス抑制剤。
【請求項３】
式（１）におけるＲ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}の何れか１つが、トリデシル酸（Ｃ１３）、ミリスチン酸残基（Ｃ１４）、パルミチン酸残基（Ｃ１６）またはマルガリン酸残基（Ｃ１７）であるトリグリセリドを有効成分として含む請求項１または２に記載の小胞体ストレス抑制剤。
【請求項４】
式（１）におけるＲ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}のすべてがペンタデカン酸残基であるトリグリセリドと、式（１）におけるＲ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}の何れか２つがペンタデカン酸残基であり、他の１つがミリスチン酸またはパルミチン酸残基であるトリグリセリドと、を含む請求項１または２に記載の小胞体ストレス抑制剤。
【請求項５】
式（Ｉ）のトリグリセリドが、オーランチオキトリウム属又はシゾキトリウム属藻類由来である請求項１または２に記載の小胞体ストレス抑制剤。
【請求項６】
請求項１に記載のトリグリセリドを有効成分として含む糸球体上皮細胞死によって顕在化する疾病の予防改善剤。
【請求項７】
請求項１に記載のトリグリセリドを有効成分として含む尿細管間質性腎炎、高尿酸血症、痛風、腎結石症、足壊疽の予防・進行防止・改善剤。
【請求項８】
請求項１に記載のトリグリセリドを有効成分として含む食品。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、小胞体ストレスの状態を改善するための小胞体ストレス抑制剤に関する。さらに本発明は、発病原因が小胞体ストレスと関連する疾患を予防、改善、治療するための剤、特に慢性腎臓病疾患予防改善剤およびこれらの剤を含有する食品に関するものである。
【背景技術】
【０００２】
小胞体ストレスは、細胞がさまざまな内的あるいは外的環境変化にさらされることで、小胞体内腔においてタンパク合成系の異常発現によりタンパク量が高まり、正常に排除されないようなタンパク質を蓄え、タンパク質が正常に折りたたまれなくなり不良タンパク質として蓄積していく状態をいう。小胞体ストレスが生じる要因には、栄養飢餓、細胞内

カルシウム濃度の撹乱、低酸素、変異タンパク質の発現、ウイルス感染などが知られている。小胞体ストレス状態になると、細胞は恒常性維持のためにタンパク質折りたたみの処理能力（フォールディングキャパシティ）を上げるために脂質合成を活性化し小胞体を拡張する。不良タンパク質の蓄積が比較的軽微な段階では、不良タンパク質排除のための応答機構である小胞体ストレス応答反応を行う。しかし、ストレス状態が重度であったり、長期間持続したりすると、変性タンパク質が小胞体に蓄積する。そのため細胞に悪影響が生じる。細胞は、小胞体ストレスによる障害を回避し恒常性を維持するため、全身の組織、器官にて細胞死（アポトーシス）が誘導される。

【０００３】

慢性腎臓病（Ｃｈｒｏｎｉｃ　ｋｉｄｎｅｙ　ｄｉｓｅａｓｅ、以下「ＣＫＤ」と省略して表示する場合もある。）は比較的有病率の高い慢性進行疾患で、腎機能低下もしくは腎機能障害を示唆する初見のいずれか、または両方が三ヶ月以上持続する状態を指し、ＣＫＤ有病者数は、日本人成人の約１３３０万人にも及ぶとされている（非特許文献１）。さらにＣＫＤは加齢に伴い増加し、高齢者のＣＫＤ有病割合は約３０％を超えていることから、新たな国民病の一つとして注目されている（非特許文献１）。ＣＫＤの病期が進行すると人工透析などの治療が必要となることが挙げられ、人工透析導入に至る前段階での重症化予防を講じることも重要である。ＣＫＤの発症には小胞体ストレスが関わっていることが知られている。

現在までに食品によるＣＫＤ進行予防は、食塩制限、タンパク質制限、カリウム制限などの食事療法が治療補助として実施されている。乳タンパク質の１種であるラクトフェリンおよびその加水分解物での腎機能保護作用（特許文献１参照）、アミノ酸の一種であるＤ－セリン（特許文献２参照）、Ｄ－アラニン（特許文献３参照）、ハーブ由来の脂質（特許文献４参照）にてＣＫＤ改善が報告されているが、その効果は未知数であり、十分とは言えない。

【０００４】

また、原因を治療する薬剤としては、慢性糸球体腎炎などで腎臓に炎症があるときに使用する副腎皮質ステロイド薬、演繹異常が原因と思われる時に使用する免疫抑制薬、血流を良くして腎臓の負担を軽くする抗血小板薬や抗凝固薬が挙げられる（非特許文献２参照）。しかし、これらについては一時的には治療効果が得られるが、長期にわたり使用することは副作用の点からも難しく、十分とは言えないのが現状である。

【０００５】

従来、緑内障における視神経細胞死を抑制し、緑内障の予防および治療の組成物としてヘスペリジンを有効成分として含有する組成物が提案させている（特許文献１および２）。

また、ブルーライト等の光の暴露に起因する視機能の障害を防止する組成物として、ラクトバチラス・パラカゼイＫＷ３１１０株を代表とする乳酸菌を有する組成物が提案されている（特許文献３）。ラクトバチラス・パラカゼイＫＷ３１１０株を摂取することにより、ブルーライト照射による網膜細胞死に対して拮抗的に働き網膜厚が有意に厚く維持されること、眼精疲労が軽減されるといったことが主張されているが、その効果の程は十分なものとは言えず、また細胞死を抑制するといった作用機序についても特に明らかにされていないものであった。また、これ以外にも、例えば、タウロウルソデオキシコール酸（ＴＵＤＣＡ）やブルーベリーエキス、アントシアニン等の各種物質が眼組織障害に効くといったことが従来開示されているが、その効果の程は十分に満足のいくものではなかった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】日本腎臓学会（編）：　ＣＫＤ診療ガイド　２０１２、東京医学社　（２０１２年）

【非特許文献２】Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiov

ascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.)

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】特開２０２２－１８４２０号公報

【特許文献２】特開２０１９－２１４５５７号公報

【特許文献３】特開２０１９－２１４５５８号公報

特表２０１９－５１８０３４号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

従来の飲食物では、小胞体ストレス軽減抑制作用により細胞死を抑制し、タンパク質変性を予防、改善し、不良タンパク質を抑制する飲食物は知られておらず、また、腎臓病治療薬においては、副作用がある等の問題があった。このため、長期的に服用でき予防、症状軽減、改善のための飲食物や薬剤が望まれている。そこで、本発明が解決しようとする課題は、このような用途に適した飲食物や薬剤として使用できる、小胞体ストレス抑制剤、慢性腎臓病疾患の予防・進行防止・改善剤、並びに食品を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

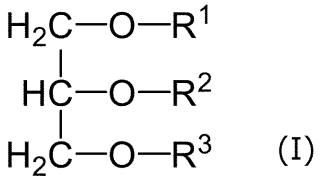
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、ペンタデカン酸（Ｃ１５）を主に含有する飽和脂肪酸によって構成されるトリグリセリド（ペンタデカン酸トリグリセリド：以下、「ＰｄＡＴＧ」と称する場合がある。）が、腎糸球体細胞に働きかけて、ストレスによるダメージで生じる小胞体内の変性タンパク質の蓄積を抑制し、その結果起こる細胞死（アポトーシス）を低下させることにより、慢性腎臓病疾患を効果的に予防又は改善することを見い出し、本発明を完成するに至った。

【００１０】

上記課題を解決する本発明の第一の観点における小胞体ストレス抑制剤は、下記式（Ｉ）：

【００１１】

【化１】



(I)

【００１２】

（式中、R^1、R^2及びR^3は、それぞれ飽和脂肪酸残基であって、その少なくとも１つがペンタデカン酸残基である。）で表されるトリグリセリドを有効成分として含む。

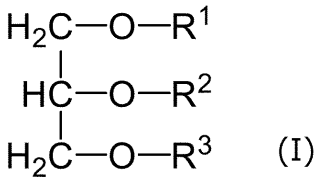
【００１３】

この小胞体ストレス抑制剤の一実施形態においては、式（Ｉ）のトリグリセリドは、R^1とR^2又はR^1とR^3がペンタデカン酸残基であることが好ましい。他の一実施形態においては、R^1、R^2及びR^3の何れか１つが、トリデシル酸（Ｃ１３）、ミリスチン酸残基（Ｃ１４）、パルミチン酸残基（Ｃ１６）またはマルガリン酸残基（Ｃ１７）であってもよい。

【００１４】

また、別の好ましい実施形態においては、R^1、R^2及びR^3のすべてがペンタデカン酸残基である上記式（Ｉ）のトリグリセリドと、R^1、R^2及びR^3の何れか２つがペンタデカン酸残基であり、他の１つがミリスチン酸またはパルミチン酸残基である式（Ｉ）のトリグリセリドと、を含むものであってもよい。

【００１５】
本発明の小胞体ストレス抑制剤のさらに別の好ましい実施形態においては、式（Ｉ）のトリグリセリドが、オーランチオキトリウム属又はシゾキトリウム属藻類由来であり、式中、R^1、R^2及びR^3は、それぞれ飽和脂肪酸残基であって、その少なくとも１つはペンタデカン酸残基である、トリグリセリドであってもよい。さらに、オーランチオキトリウム属又はシゾキトリウム属藻類由来の不飽和脂肪酸類を含有する混合物であってもよい。
【００１６】
本発明の第二の観点において、上記式（Ｉ）で表されるトリグリセリドを有効成分として含む慢性腎臓病の糸球体機能低下の予防改善剤が提供される。
【００１７】
本発明の第三の観点において、上記式（Ｉ）で表されるトリグリセリドを有効成分として含む食品が提供される。この食品は、例えば、健康食品、機能性表示食品、あるいは特定保健用食品等として、むくみやすく疲れやすい人々の日常生活改善のために使用されることが好ましい。
【発明の効果】
【００１８】
本発明に係る小胞体ストレス抑制剤によれば、哺乳動物細胞、特に腎球体等において小胞体ストレスを抑制することができ、長期的に服用でき予防、症状軽減、改善のための飲食物や薬剤を提供することができる。
【図面の簡単な説明】
【００１９】
【図１】本発明に係る一実施例においてＣＫＤ動物モデルおよび対照群における添加薬剤による糸球体面積の変化を調べた実験内容を示す図であり、（Ａ）は試験期間経過後の糸球体切片の顕微鏡写真図を、（Ｂ）はその糸球体の面積を示すグラフである。
【図２】本発明に係る一実施例においてＣＫＤ動物モデルおよび対照群における添加薬剤による腎機能の変化を調べた実験内容を示す図であり、（Ａ）はＢＵＮ値を示すグラフ、（Ｂ）はＣｒｅ値を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
次に、本発明を実施形態に基づいてより詳細に説明する。なお、以下に説明する各実施形態は、特許請求の範囲に係る発明を限定するものではなく、また、各実施形態の中で説明されている諸要素及びその組み合わせの全てが本発明の解決手段に必須であるとは限らない。
【００２１】
（有効成分）
本明細書において、ＰｄＡＴＧとは、少なくとも１つのペンタデカン酸とグリセロールとのエステルを意味し、下記式（Ｉ）に示すR^1、R^2及びR^3の少なくとも１つ、好ましくは何れか２つ、例えば、R^1とR^2又はR^1とR^3が、さらに好ましくはR^1、R^2及びR^3の３つがペンタデカン酸残基であるトリグリセリドを含む。ペンタデカン酸のグリセリドへの結合位置は、１～３位のいずれであってもよい。
【００２２】
【化２】



(I)

【００２３】

（式中、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ飽和脂肪酸残基であって、その少なくとも１つがペンタデカン酸残基である。）

【００２４】

式中、R^1、R^2及びR^3で表されるいずれか１つの残基は、ペンタデカン酸残基以外の飽和脂肪酸残基であってもよい。「飽和脂肪酸」とは、分子内に二重結合、三重結合を持たない脂肪酸の総称であり、$C_nH_{2n+1}COOH$の化学式で示される。この飽和脂肪酸は、直鎖状または分枝状の飽和脂肪酸であり、カプリン酸（Ｃ１０）、ラウリン酸（Ｃ１２）、トリデシル酸（Ｃ１３）、ミリスチン酸（Ｃ１４）、ペンタデカン酸（Ｃ１５）、パルミチン酸（Ｃ１６）、マルガリン酸（Ｃ１７）、ステアリン酸（Ｃ１８）、アラキジン酸（Ｃ２０）、ベヘン酸（Ｃ２２）、リグノセリン酸（Ｃ２４）およびセロチン酸（Ｃ２６）等の直鎖状飽和脂肪酸や、２－ヘキシルデカン酸（Ｃ１６）、１３－メチルペンタデカン酸（Ｃ１６）、１６－メチルヘプタデカン酸（Ｃ１８）等の分枝状飽和脂肪酸が挙げられる。

【００２５】

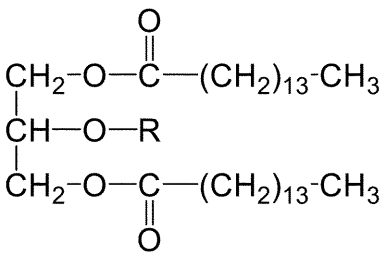
好ましい実施形態におけるＰｄＡＴＧは、R^1、R^2及びR^3のすべてがペンタデカン酸残基である上記式（Ｉ）のトリグリセリドと、R^1、R^2及びR^3の何れか２つがペンタデカン酸残基であり、他の１つがミリスチン酸又はパルミチン酸残基であるトリグリセリドとの両方を含む。この混合物中における両者の含有比率は特に限定されないが、質量比で１：２～２：１であることが好ましく、ほぼ１：１であることがさらに好ましい。また、トリグリセリドの総量に対してこれらのそれぞれが１０質量％以上、好ましくは２０質量％以上含まれる。さらに、ペンタデカン酸を２残基以上含むトリグリセリドの混合物が、油脂中の５０質量％以上含まれていることがより好ましい。

【００２６】

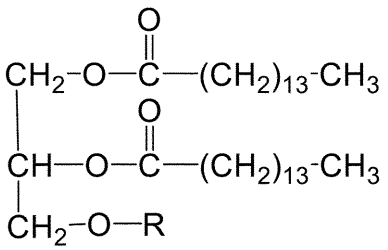
さらに好ましい実施形態においては、ＰｄＡＴＧは、以下の式（ＩＩ）又は（ＩＩＩ）で表される。

【００２７】

【化３】



(II)



(III)

【００２８】

（但し、上記式（ＩＩ）及び（ＩＩＩ）中、Ｒは、Ｃ１４～Ｃ１６の飽和脂肪酸である。）ペンタデカン酸を２残基以上含むトリグリセリドの混合物が、油脂中の５０質量％以上含まれていることがより好ましいが、ペンタデカン酸を２残基以上含むトリグリセリドの含量が５０質量％以下であっても、摂取量を多くすることで、目的が達成できる。したがって、本発明の有効成分は、ペンタデカン酸を２残基以上含むトリグリセリドの混合物の状態で存在してもよく、トリグリセリドの総量に対して、少なくとも１質量％、好ましくは５０質量％以上、より好ましくは９０質量％以上の純度で含まれていれば混合物自体で有効成分としての機能を発揮することができる。

【００２９】

本発明の有効成分は、式（Ｉ）の化合物以外のトリグリセリドとともに混合物の状態で存在してもよく、トリグリセリドの総量に対して、少なくとも１質量％、好ましくは５０質量％以上、より好ましくは９０質量％以上の純度で含まれていれば混合物自体で有効成分としての機能を発揮することができる。

【００３０】
本発明の有効成分は、このような奇数鎖脂肪酸、特に、ペンタデカン酸を分子内に少なくとも１個、好ましくは２個以上有することからこれを摂取することで後述する小胞体ストレスによる小胞体に蓄積する異常タンパク質を抑制し、細胞死を軽減し、正常に導く作用を発揮すると考えられる。
【００３１】
（作用効果）
本発明の有効成分は、様々な細胞の小胞体ストレスを緩和することで、小胞体ストレスを疾患原因にする疾病および疾病に至る前の体調不良状態を正常に改善する作用を有する。腎臓は"沈黙の臓器"といわれ、悪化しないと明らかな自覚症状が出てきない場合が多く、糸球体ろ過機能が低下している場合でも自覚症状がほとんどない場合もあり、異常が明らかで症状が気付く頃には、糸球体ろ過機能が健康時の半分近くまでに低下している場合もある。ＣＫＤは様々な合併症を引き起こす疾患であることが知られており、既に人工透析が必要な状態まで病期が進行した患者では、心不全や脳血管疾患などの心血管疾患発症リスクが著しく高く、地域在住高齢者と比べ相対危険度は１０－３０にもなることが示されている（非特許文献２）。また、人工透析患者では身体機能低下や認知機能低下のリスクが高くなることも以前から報告されており、生命予後やＡＤＬ・ＱＯＬ低下への影響が指摘されている。高齢ＣＫＤの早期発見と進行防止は重要であり、このことは、発症よりもかなり前の時期からの予防法の確立が非常に重要である。さらに、発症前からの予防、緩和成分の摂取によりＣＫＤの進行を防ぐこと、同時に、発症が疑われる初期状態の早い段階からの治療も重要である。
【００３２】
ＣＫＤは尿中のタンパク質量や血液中のクレアチニンを調べる糸球体ろ過機能を把握することで検出することできる。クレアチニンとは血液中の老廃物のひとつであり、通常であれば腎臓でろ過され、ほとんどが尿中に排出されが、糸球体ろ過機能が低下すると尿中に排出されずに血液中に蓄積される。この血液中のクレアチニンを血清クレアチニン値といい、臨床の場で使用される指標である。また、腎機能の低下は、血中尿素質素（ＢＵＮ）である血液中に含まれる窒素量を調べる検査でも把握できる。尿素窒素は、タンパク質が利用された後にできる老廃物です。本来は、腎臓の糸球体でろ過され尿中に排泄されますが、腎機能が低下するとろ過しきれずに血液中に溜まるため、血液中の尿素窒素の値が高くる。主にこれらにより糸球体機能や腎機能を把握する。
【００３３】
（腎臓疾患と小胞体ストレス）
小胞体ストレスは加齢・遺伝的要因・生活習慣などの環境要因により進行し，不十分な修復により恒常性維持喪失や細胞死が徐々に起こる。内的、外的要因が加わり異常進行した状態が加齢性疾患といえるが、各臓器に特徴的な疾患が起こる。腎臓における糸球体障害の進行過程に、その現病の如何に関わらず、糸球体上皮細胞障害が重要な位置を占めることが明らかとなり、小胞体ストレスが関与していることが提唱されつつある（楊國昌　特集ネフローゼ症候群　糸球体上皮細胞障害の機序の解明－小胞体ストレスの観点から－　日腎会誌　４９（２），　７２－７６）。小胞体ストレスを、実際に改善できる医薬や食品成分が、人々の健康維持に不可欠であることが分かってきた。
【００３４】
（トリグリセリド混合物の製造方法）
本発明の有効成分であるトリグリセリド混合物は、化学的に合成されたものであっても、天然に存在するものであってもよい。天然のものである場合、その供給源は特に限定されない。生物が体内で生産する脂質、例えば家畜や家禽の脂肪、魚介類の油脂、植物油または脂質生産性の微生物が挙げられる。工業的な生産性の観点から、藻類、細菌、真菌（酵母を含む）、及び／又は原生生物などの微生物が好ましい。好ましい微生物には、黄金藻類（ストラメノパイル界の微生物等）、緑藻類、珪藻類、渦鞭毛藻類、酵母、並びにケカビ属及びモルティエラ属の真菌からなる群より選択されるものが含まれる。微生物群ス

トラメノパイルのメンバーには、微細藻類が含まれる。微細藻類とは、酸素を発生する光合成を行う生物の中からコケ植物、シダ植物、及び種子植物を除いた残りのうちの、細胞サイズが直径１μｍ～１００μｍのものをいう。微細藻類の近縁の原生生物であるラビリンチュラ類も含まれる。ラビリンチュラ類は、光合成を行わない従属栄養性の海生真核微生物であり、亜熱帯や熱帯を中心に広く分布している。一般には、ラビリンチュラ類は、ラビリンチュラ科（Ｌａｂｙｒｉｎｔｈｕｌｉｄａｅ）と、ヤブレツボカビ科（Ｔｈｒａｕｓｔｏｃｈｙｔｒｉｉｄａｅ）とに大別されており、ラビリンチュラ属（Ｌａｂｙｒｉｎｔｈｕｌａ）、オーランチオキトリウム属（Ａｕｒａｎｔｉｏｃｈｙｔｒｉｕｍ）、シゾキトリウム属（Ｓｃｈｉｚｏｃｈｙｔｒｉｕｍ）、スラウストキトリウム属（Ｔｈｒａｕｓｔｏｃｈｙｔｒｉｕｍ）、アプラノキトリウム属（Ａｐｌａｎｏｃｈｙｔｒｉｕｍ）、オブロンギキトリウム属（ｏｂｌｏｎｇｉｃｈｙｔｒｉｕｍ）、ボトリオキトリウム属（Ｂｏｔｒｙｏｃｈｙｔｒｉｕｍ）、ジャポノキトリウム属（Ｊａｐｏｎｏｃｈｙｔｒｉｕｍ）等が属している。

【００３５】

培養するラビリンチュラ類としては、オーランチオキトリウム属、シゾキトリウム属、又は、スラウストキトリウム属がより好ましい。これらの種類は、脂質等の産生能が比較的高く、スクアレン等の炭化水素類を産生し得るため、食用の用途や、バイオ燃料用原料の用途等に好適に用いられる。

【００３６】

ラビリンチュラ類の培養は、回分培養、連続培養、流加培養等のいずれの培養方式で行ってもよい。また、ラビリンチュラ類の培養は、振盪培養、通気培養、通気攪拌培養、エアリフト培養、静置培養等の適宜の培養方法で行うことができる。これらの培養方法の中でも、通気攪拌培養又はエアリフト培養がより好ましい。ラビリンチュラ類の培養に用いる培養装置としては、例えば、機械攪拌型リアクタ、エアリフト型リアクタ、充填層型リアクタ、流動層型リアクタ等を用いることができる。培養容器としては、培養の目的や培養容量等に応じて、タンク、ジャーファーメンタ、フラスコ、ディッシュ、カルチャーバッグ、チューブ、試験管等の各種の容器を用いることができる。培養容器は、ステンレス、ガラス等の無機材料や、ポリスチレン、ポリエチレンテレフタレート共重合体、ポリプロピレン等の有機材料等、適宜の材質であってよい。

【００３７】

ラビリンチュラ類の培養は、適宜の温度条件、ｐＨ条件、通気条件等の下で行うことができる。培養温度は、５℃以上４０℃以下とすることが好ましく、１０℃以上３５℃以下とすることがより好ましく、１０℃以上３０℃以下とすることが更に好ましい。また、ｐＨは、２以上１１以下とすることが好ましく、４以上９以下とすることがより好ましく、６以上８以下とすることが更に好ましい。

【００３８】

ラビリンチュラ類の培養は、ラビリンチュラ類の属や種、培地組成、培養条件等に応じて、適宜の間隔で継代しながら行うことができる。例えば、ラビリンチュラ類は、培養を開始した後、約２日で対数増殖期が終了し、約７日で死滅期に入る。そのため、ラビリンチュラ類の継代は、１日以上１０日以下の間隔で行うことが好ましく、２日以上７日以下の間隔で行うことがより好ましく、２日以上５日以下の間隔で行うことが更に好ましい。また、ラビリンチュラ類の培養時間は、ラビリンチュラ類の属や種、培地組成、培養条件、培養の目的等に応じて、適宜の時間として行うことができる。特に、ラビリンチュラ類藻類のオーランチオキトリウム属藻類は、汽水域に生息する従属栄養性藻類であり、水中の栄養分を同化して脂質を生産し、細胞内に蓄積する特徴を有するため好ましい。

【００３９】

オーランチオキトリウム属藻類は、所望のトリグリセリドを生産する能力の優れた株を用いるのが好ましい。そのような藻類株は、天然に採取および分離されたものであっても、突然変異誘導およびスクリーニングを経てクローニングされたものであっても、あるいは遺伝子組み換え技術を利用して樹立されたものであってもよい。例えば、オーランチオ

キトリウムＳｐ．ＳＡ－９６株、ＮＩＥＳ－３７３７株、オーランチオキトリウムＮＢ６－３株、またはオーランチオキトリウムｍｈ１９５９株は、奇数鎖脂肪酸のペンタデカン酸（ＰＤＡ）を含有するトリグリセリドと、高度不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）やドコサペンタエン酸（ＤＰＡ）を含有するトリグリセリドを細胞内に大量に蓄積する性質を有するため、本発明のペンタデカン酸トリグリセリドの製造に用いる微生物として、特に好ましい。

【００４０】

上記オーランチオキトリウム属藻類の培養は、当該技術分野において確立された方法で行われる。即ち、通常の維持培養は、適切に成分調製した培地に藻類を播種し、定法に従い行われる。オーランチオキトリウム属藻類を培養するための培地は、本質的に、塩分、炭素供給源および窒素供給源を含有する。一般的に、微細藻類の培養には、いわゆるＧＴＹ培地（人工海水１０～４０ｇ／Ｌ、Ｄ（＋）グルコース２０～１００ｇ／Ｌ、トリプトン１０～６０ｇ／Ｌ、酵母抽出物５～４０ｇ／Ｌ）が用いられる。

【００４１】

炭素源としてはグルコース、フルクトース、スクロース等の糖類がある。これらの炭素源を、例えば、培地１リットル当たり２０～１２０ｇの濃度で添加する。

【００４２】

オーランチオキトリウム属藻類は海洋性藻類であり、培地には適切な量の人工海水が添加される。好ましくは、人工海水は、最終的な培地の塩分濃度が海水（塩分濃度３．４％（ｗ／ｖ））の約１０％（ｖ／ｖ）～約１００％（ｖ／ｖ）、例えば塩分濃度が約１．０～３．０％（ｗ／ｖ）となるように添加される。

【００４３】

一般的に、微細藻類の培養培地には、グルタミン酸ナトリウム、尿素等の有機窒素、または酢酸アンモニウム、硫酸アンモニウム、塩化アンモニウム、硝酸ナトリウム、硝酸アンモニウム等の無機窒素、または酵母抽出物、コーンスチープリカー、ポリペプトン、ペプトン、トリプトン等の生物由来消化物等の、様々な窒素源が添加され得る。特に、オーランチオキトリウム属藻類の培養に用いる培地に添加する窒素源として、様々な動物の細胞から液体成分を抽出して得られる細胞抽出物が好んで用いられる。培養細胞産物を取得するために細胞を工業的スケールで大量培養しなければならない場合に、細胞由来のアミノ酸、核酸、ビタミン、ミネラル等の栄養素に富み、低コストで入手可能な細胞抽出物の利用は極めて有利である。

【００４４】

しかしながら、上記のように、細胞抽出物をベースに調製した培地を使用すると、培養藻類が生産するトリグリセリド中の奇数脂肪酸の割合が著しく低下してしまうため、本発明の目的物を効率的に生産する場合、培地の窒素源として細胞抽出物を利用することが出来なかった。そこで、本発明者らは、強酸処理した細胞抽出物を添加して調製した藻類培養培地中でオーランチオキトリウム属藻類を培養したところ、当該処理をしない細胞抽出物を添加した場合と比較して、奇数鎖脂肪酸の生産量が劇的に増大することを見出し、奇数鎖脂肪酸を主要成分として含有するトリグリセリドを製造する方法をすでに報告している（特開２０１７－０６３６３３号公報）。

【００４５】

さらに、本発明の好ましい実施形態において、オーランチオキトリウム属藻類を培養するための基本培地は、２％以上のグルコースと０．５～４％のグルタミン酸ナトリウム、０．１～２％の酵母エキス、１～３．３％海水塩、２～２０％ホエイ（動物性または植物性）を加えた培地にバリンを１０～５０ｍＭとプロピオン酸ナトリウム１０～５０ｍＭを添加する。動物性または植物性のホエイは、豆腐ホエー（大豆ホエー）が好ましい。この基本培地に、２％以上のグルコースと０．５～４％のグルタミン酸ナトリウム、０．１～２％の酵母エキス、１～３．３％海水塩、２～２０％ホエイ（動物性または植物性）にて、２０～３０℃で７２時間前培養したオーランチオキトリウムの培養液を２％以上加える。このオーランチオキトリウム添加培養液に、空気を通気させ、穏やかに攪拌する。培養

は、２０～３０℃、ｐＨは５．０～８．５に保持（ｐＨ調整には、１．０ＭのＮａＯＨ溶液を用いる）して、４８～２００時間行う。培養後、遠心分離にてペンタデカン酸トリグリセリドを生産したオーランチオキトリウム細胞を回収することができる（ＷＯ２０２０／０５４８０４号パンフレット参照）。

【００４６】

上記のような方法にて得られた培養液から遠心分離または濾過等により回収したペレットを、凍結乾燥または加温による乾燥等により乾燥させる。または、培養後の藻類細胞が懸濁した培地をそのままトリグリセリドの抽出ステップに用いてもよい。抽出は、異なる有機溶媒を用いて複数回行ってもよい。有機溶媒としては、ｎ－ヘキサン・エタノール混合溶媒、クロロホルム・メタノール混合溶媒、またはエタノール・ジエチルエーテル混合溶媒等の極性溶媒と弱極性溶媒の混合液を用いることができる。得られた抽出液は、当業者に既知の方法で精製される。

【００４７】

トリグリセリドを分離する手法は、当業者に既知の分画手法が採用される。分画するトリグリセリド分子の極性、溶媒への溶解度、融点、比重、分子量等の様々な物理化学的特性を利用して分離精製が行われてもよく、好ましくはカラムクロマトグラフィー技術が用いられる。トリグリセリド分離手段の条件は、トリグリセリド混合物の組成および分画すべきトリグリセリドの種類に依存して、当業者による通常の条件検討により設定することが出来る。

【００４８】

藻類である、シゾキトリウム属及びオーランチオキトリウム属藻類は、奇数鎖脂肪酸トリグリセリドおよび高度不飽和脂肪酸トリグリセリドのいずれも細胞内で合成して蓄積することが出来る。そのため、得られた藻類細胞にエタノール、ヘキサンまたは酢酸エチルを加え脂質を抽出後、溶媒を留去し、藻類脂質を得る。この脂質を５℃にて、静置することで、ペンタデカン酸トリグリセリドを析出することが出来る。精製されたペンタデカン酸トリグリセリド「ＰｄＡＴＧ」の組成は、ＨＰＬＣ－ＭＳ、ＨＰＬＣ、ガスクロマトグラフィー等により分析することができる。

【００４９】

オーランチオキトリウム属藻類は、奇数鎖脂肪酸トリグリセリドおよび高度不飽和脂肪酸トリグリセリドのいずれも細胞内で合成して蓄積することが出来る。そのため、得られたオーランチオキトリウム細胞にヘキサンまたは酢酸エチルを加え脂質を抽出後、この脂質溶液に過酸化水素水を加えるか、オゾンを通気することにより不飽和脂肪酸を酸化分解する。反応終了後、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムまたはイオン交換樹脂にて酸化物を取り除き、ペンタデカン酸トリグリセリド「ＰｄＡＴＧ」を得る。精製されたペンタデカン酸トリグリセリド「ＰｄＡＴＧ」の組成は、ＨＰＬＣ－ＭＳ、ＨＰＬＣ、ガスクロマトグラフィー等により分析することができる。

【００５０】

（小胞体ストレス抑制剤）

本発明の第一の観点に係る小胞体ストレス抑制剤は、小胞体内への異常タンパク質蓄積による糸球体上皮細胞死を抑制する製剤を含む。ここでの糸球体上皮細胞死は、糸球体上皮細胞の壊死およびアポトーシスを包む。細胞死を緩和、軽減、または消失させること、細胞死の進行を抑制すること、及び予防、防止することを包含する。そして、小胞体ストレスによる糸球体上皮細胞死によって顕在化する障害（疾病や加齢変化）例えば、ＣＫＤを包含する腎臓疾患、尿細管間質性腎炎、高尿酸血症、痛風、腎結石症、足壊疽などの全身の血管に関連する病気（心血管病）等の予防、進行防止及び／又は改善のために使用することができ、そのための医薬品として有用である。

【００５１】

（医薬品）

また、用語「医薬品」とは、上記したような糸球体上皮細胞死によって顕在化する障害およびその関連障害の患者に対して、小胞体ストレスを抑制する事で、その症状の予防、

進行防止及び／又は改善のための治療薬を意味する。
【００５２】
本発明に係る組成物ないしこれによる医薬品は、ヒトのみならず、ウシ、ウマ、ブタ、ヤギの家畜並びにイヌ、ネコ等の愛玩動物等を含む哺乳類に対しても効果を発揮する。
【００５３】
本発明に係る組成物ないしこれによる医薬品は、式（Ｉ）の化合物のみを有効成分として含むものであってもよく、糸球体上皮細胞障害抑制効果を阻害しない限り他の成分を含むものであってもよい。他の成分は、例えば従来から使用されている治療薬または予防薬であってもよい。したがって、本実施形態の小胞体ストレス抑制剤は、さらなる態様において、糸球体上皮細胞障害疾患を予防改善するための医薬組成物を提供する。
【００５４】
また本発明に係る組成物ないしこれによる医薬品は、経口投与することができ、経口投与に適した剤形として、顆粒剤、散剤、錠剤（糖衣錠を含む）、丸剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの形態として調製することができる。これらの製剤は、当分野で通常行われている手法により、薬学上許容される担体を用いて製剤化することができる。薬学上許容される担体としては、賦形剤、結合剤、希釈剤、添加剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。
【００５５】
特に限定されるわけではないが、より具体的には、例えば、上記式（Ｉ）で表されるペンタデカン酸トリグリセリドを配合して医薬品を製造する際には、例えば、デキストリン、デンプン等の糖類；ゼラチン、大豆タンパク、トウモロコシタンパク等のタンパク質；アラニン、グルタミン、イソロイシン等のアミノ酸類；セルロース、アラビアゴム等の多糖類；大豆油、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の油脂類等の任意の助剤を添加して任意の剤形に製剤化することができる。
【００５６】
本発明に係る医薬品における上記式（Ｉ）で表されるペンタデカン酸トリグリセリドの配合量は、特に限定される訳ではないが、有効性を示す濃度である成人一日当たりペンタデカン酸トリグリセリドの摂取量が１日当たり約５～１０００ｍｇ程度となるように調整することが好ましい。
【００５７】
また本発明に係る組成物ないしこれによる医薬品は、経口投与の形態に限られず、非経口的投与形態のものとすることも可能であり、例えば、注射剤、輸液剤などの形態とすることができる。この場合においても当分野で通常行われている手法により、薬学上許容される助剤、担体等を用いて製剤化することができる。
【００５８】
（食品）
本発明の第三の観点に係る食品は、上記式（Ｉ）で表されるペンタデカン酸トリグリセリドを有効成分として含有し、ＣＫＤを発症する前から予防飲食物としてとして長期間にわたり摂取することができ、そのための健康食品として有用である。ＰｄＡＴＧを構成するペンタデカン酸は、牛・豚・ニワトリ・羊などの肉、川や海の生息する魚、キノコ類などの可食部に少量に含まれていることが報告され、さらにＰｄＡＴＧについても極微量であるが含まれ長年の食経験から安全性が高いことが推察される。
【００５９】
したがって、本実施形態の食品は、健康増進に服用される健康食品として有用である。ここで、「健康食品」とは、日常生活の健康増進や加齢によるむくみやすい、手の指、顔、足のすねや甲などのむくみ、尿の変化、尿がでにくい、頻尿、尿が異常に泡立つ、血が混じり褐色の様な色になる、体が重い・だるい・疲れやすい、膀胱炎などの症状を予防、進行防止、緩和や改善するために用いることを目的とした飲食物を意味し、国が定めた安全性や有効性に関する基準等を満たした「保健機能食品制度」上での機能性表示食品、栄養機能食品あるいは特定保健用食品等を含む広義の「健康食品」を指す。

【００６０】
上記式（Ｉ）で表されるペンタデカン酸トリグリセリドを配合して食品を製造する際には、例えば、デキストリン、デンプン等の糖類；ゼラチン、大豆タンパク、トウモロコシタンパク等のタンパク質；アラニン、グルタミン、イソロイシン等のアミノ酸類；セルロース、アラビアゴム等の多糖類；大豆油、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の油脂類等の任意の助剤を添加して任意の剤形に製剤化することができる。
【００６１】
また、本発明の食品における上記式（Ｉ）で表されるペンタデカン酸トリグリセリドの配合量は、特に限定される訳ではないが、添加対象食品の一般的な摂取量を考慮して成人一日当たりペンタデカン酸トリグリセリドの摂取量が１日当たり約１～１００ｍｇ程度となるように調整することが好ましい。
【００６２】
上記食品の具体例としては、例えば、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料等の飲料（これら飲料の濃縮液および調整用粉末を含む）；アイスクリーム、アイスシャーベット、かき氷等の氷菓；そば、うどん、はるさめ、ぎょうざの皮、シュウマイの皮、中華麺、即席麺等の麺類；飴、キャンディー、ガム、チョコレート、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子等の菓子類；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳等の乳製品；サラダ油、天ぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂および油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料；錠剤状、顆粒状等の種々の形態の健康・栄養補助食品類；その他スープ、シチュー、サラダ、惣菜、漬物などを例示することができる。
【００６３】
本発明に係る食品には、種々の食品添加物、例えば、酸化防止剤、香料、各種エステル類、有機酸類、有機酸塩類、無機酸類、無機酸塩類、無機塩類、色素類、乳化剤、保存料、調味料、甘味料、酸味料、果汁エキス類、野菜エキス類、花蜜エキス類、ｐＨ調整剤、品質安定剤などの添加剤を単独、あるいは併用して配合してもよい。
【００６４】
本発明に係る食品におけるペンタデカン酸トリグリセリドの含有濃度は、固形分として、０．００００１～１００質量％程度（以下、％で表わす）、好ましくは０．０００５～５０％程度含有していると使用性および良好な効果が得られる。
【００６５】
次に実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に何ら制約されるものではない。なお、以下の実施例において、各種成分の添加量を示す数値の単位％は、質量％を意味する。
【実施例】
【００６６】
（製造例１）オーランチオキトリウムを用いたペンタデカン酸トリグリセリドの製造
オーランチキトリウムｍｈ１９５９株（国立大学法人　宮崎大学農学部　林　雅弘教授より購入）を、３．６％のグルコースと０．５％のグルタミン酸ナトリウム、０．２％の酵母エキス、１％海水塩、１０％ホエイを含む培地を用いて、２５℃で７２時間前培養した。これを以下の基本培地に対し２％となるように加え、空気を通気させ、穏やかに攪拌した。基本培地１ｋｇは、３．６％のグルコースと０．５％のグルタミン酸ナトリウム、０．２％の酵母エキス、１％海水塩、１０％ホエイを加えた培地にバリンを５０ｍＭとプロピオン酸ナトリウム２５ｍＭを添加して調製した。培養は、２５℃、ｐＨは７．４０～７．７５に保持（ｐＨ調整には、１．０Ｍ　ＮａＯＨ溶液を用いる）して、７２～９６時間培養した。
【００６７】
培養後、３０００ｒｐｍで１５分間遠心分離して、藻体約２０ｇを回収した。得られたオーランチキトリウムの藻体２０ｇに、ヘキサンまたは酢酸エチルを加え、脂質を抽出した。抽出した脂質溶液に過酸化水素水を加え（必要に応じて水を加える）、室温でオゾン

を通気した。反応終了後、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムまたはイオン交換樹脂にて酸化物を取り除き、温度低下と共に析出するペンタデカン酸トリグリセリド混合物２ｇを得た。

【００６８】

（ペンタデカン酸トリグリセリドの組成分析）

製造例１で得られたペンタデカン酸トリグリセリドを含む脂質に１４％BF_3－メタノール０．５０ｍＬと酢酸メチル０．２５ｍＬとを加え、７０℃、３０分間加熱して脂肪酸のメチルエステル（ＦＡＭＥ）を得た。反応液にｎ－ヘキサンを正確に１．０ｍＬと５ｍＬの生理食塩水を加え、激しく混合した。混合液を２８００ｒｐｍ、１０分間遠心分離し、ｎ－ヘキサン層をガスクロマトグラフィーの試料とした。

【００６９】

島津製作所社製ガスクロマトグラフ装置ＧＣ－２０２５を用いて、上記試料を分析した。分析条件は、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｊ＆Ｗ　ＧＣカラムＤＢ－２３（３０ｍ×０．２５ｍｍ）を用い、１μＬの試料をインジェクトして、キャリヤーガス（Ｈｅ、１４ｐｓｉ）にてＦＩＤ（水素炎イオン化型検出器）で検出した。ＦＡＭＥの分子種は脂肪酸メチルエステル標準品（ＧＬサイエンス社製）の保持時間をもとに同定した。脂肪酸組成は面積比から求めた。求めた組成は質量比である。奇数鎖脂肪酸の割合は、総脂肪酸量に奇数鎖脂肪酸（Ｃ１３、Ｃ１５、Ｃ１７）の割合（％）を掛けて求めた。得られた結果を以下の表１に示す。

【００７０】

【表１】

脂肪酸	保持時間(分)	ピーク面積	組成(質量%)
C11:0	7.939	2207	0.3
C12:0	8.483	2735	0.3
C13:0	9.065	39249	5.3
C14:0	9.715	99919	13.4
C15:0	10.461	422015	56.7
C16:0	11.291	134108	18.0
C17:0	12.23	44681	6.0

【００７１】

表１に示した結果より、製造例１で得られたトリグリセリド中の奇数鎖脂肪酸の含量は、質量比で６８．３％であった。また、脂肪酸としては、主として、ペンタデカン酸残基（Ｃ１５）とパルミチン酸残基（Ｃ１６）からなるトリグリセリドであることがわかった。

【００７２】

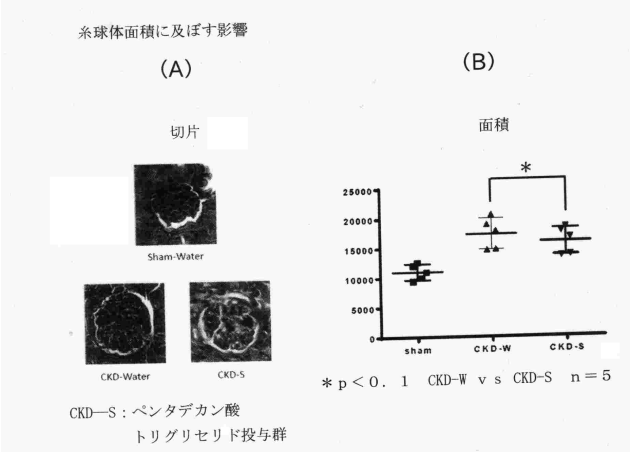
（ペンタデカン酸トリグリセリドの質量分析）

製造例１で得られたペンタデカン酸トリグリセリドを含む脂質を、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｃｈｅｒ社製Ｏｒｂｉｔｒａｐ質量分析計Ｅｘａｃｔｉｖｅ　Ｐｌｕｓ（ＡＭＲ社製ＤＡＲＴイオン源）を用いて質量分析法にて解析した。その結果、主要なマススペクトルピークのフラグメント組成から、製造例１で得られたペンタデカン酸トリグリセリドは、ペンタデカン酸残基（Ｃ１５）のみで形成されるトリグリセリドとペンタデカン酸残基（Ｃ１５）２単位にパルミチン酸残基（Ｃ１６）を１単位含むトリグリセリドを主として含む

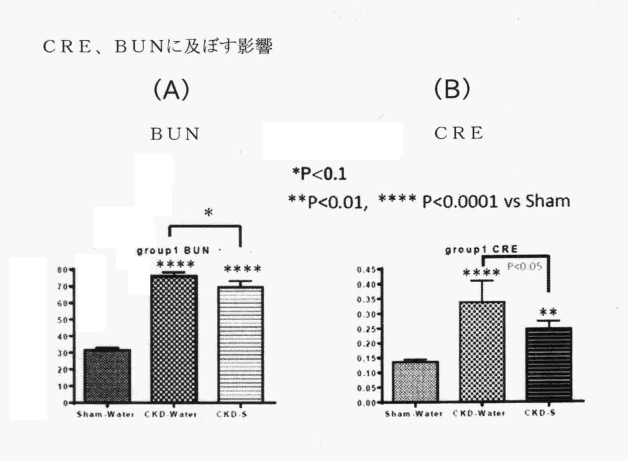
トリグリセリド混合物であることがわかった。
【００７３】
（実施例１）ＰｄＡＴＧによるＣＫＤ動物モデルによる糸球体機能の検討
ＰｄＡＴＧの効果を検討するために、製造例１で得られたペンタデカン酸トリグリセリドをエタノールに溶解した溶液を被検薬として用い、以下の実験を行った。
【００７４】
・試験方法
ＣＫＤ動物モデルは、Ｃ５７ＢＬ／６ＪＪｍｓＳｌｃ雄性マウスを用い、８週齢時に左腎の２／３を、９週齢時に右腎を全摘出することで５／６腎臓摘出マウスを作製した（Ｎｘマウス）。偽処置マウス（Ｓｈａｍ群）は、皮膚及び筋肉の切開のみを行った。腎機能は、血清尿素窒素（ＢＵＮ）値や血清Ｃｒｅａｔｉｎｉｎｅ（Ｃｒｅ）値から判定した。腎臓糸球体の組織学的な検証にはヘマトキシリン・エオジン染色を用いた。
【００７５】
・結果
ペンタデカン酸トリグリセリド（０．２ｇ／Ｌ）を動物用飲料水に懸濁させ、Ｎｘマウスに８週間経口摂取させ、体重増加量、飲水量、および摂餌量の経時変化を観察したが、いずれもペンタデシル投与による変化は認められなかった。また、生存率についてもログランク検定を行ったが有意な差は認められなかった。
【００７６】
・ＰｄＡＴＧの慢性投与が腎機能低下に及ぼす影響
＜糸球体面積に及ぼす影響＞
図１（Ａ）および（Ｂ）に示すように、ＰｄＡＴＧ投与群は水投与群と比較し、腎摘出処置により上昇した糸球体当たりの面積を低下させる傾向を示した。
【００７７】
＜ＣＲＥ、ＢＵＮに及ぼす影響＞
図２（Ａ）および（Ｂ）に示すように、Ｎｘマウスの腎機能を示すＢＵＮ値やＣｒｅ値は、偽処置マウスの値と比較して有意に増加したが、ペンタデカン酸トリグリセリドはこの増加を顕著に抑制した。一方で、Ｎｘマウスで生じる糸球体面積の増加には、ペンタデカン酸トリグリセリドの投与は影響を及ぼさなかった。
【００７８】
以上より、ペンタデカン酸トリグリセリドはＣＫＤモデルマウスの腎機能障害の進行を部分的ではあるものの抑制することで尿毒症の増悪化を予防する作用を有することが示唆された。そのため、ペンタデカン酸トリグリセリドは腎機能低下が関与する腎臓病の予防や治療に有用であることが確認された。
【産業上の利用可能性】
【００７９】
本発明に係るＰｄＡＴＧは、小胞体ストレスによる糸球体上皮細胞死によって顕在化する障害（疾病や加齢変化）例えば、尿細管間質性腎炎、高尿酸血症、痛風、腎結石症、足壊疽などの全身の血管に関連する病気（心血管病）等の予防、進行防止及び／又は改善するために用いることができ、副作用がないか、あっても少ない、小胞体ストレス予防抑制剤が提供される。

【図面】

【図１】


糸球体面積に及ぼす影響
(A)
(B)
切片
面積
Sham-Water
CKD-Water
CKD-S
sham
CKD-W
CKD-S
＊p＜0．1 CKD-W vs CKD-S n＝5
CKD—S：ペンタデカン酸
トリグリセリド投与群

【図２】


CRE、BUNに及ぼす影響
(A)
BUN
(B)
CRE
*P<0.1
**P<0.01, **** P<0.0001 vs Sham
group1 BUN
group1 CRE
Sham-Water
CKD-Water
CKD-S

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	

Ｆターム（参考）	4C088	AA12 AC15 BA32 MA52 NA14 ZA81 ZC31
	4C206	AA01 AA02 DB06 DB47 KA19 MA01 MA04 MA72 NA14 ZA81 ZC31