

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-30907

(P2010-30907A)

(43) 公開日 平成22年2月12日 (2010. 2. 12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 307/42 (2006.01)	C O 7 D 307/42 C S P	4 B O 1 8
C O 7 D 307/48 (2006.01)	C O 7 D 307/48	4 C O 3 7
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	4 C O 8 3
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 C	4 C O 8 6
A 6 1 K 36/00 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 Y	4 C O 8 8
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 12 頁) 最終頁に続く		

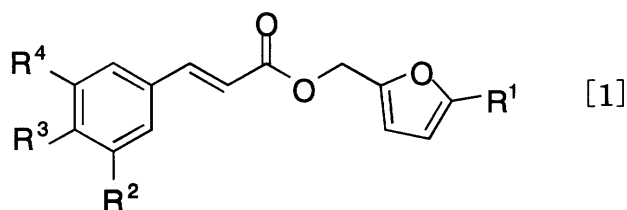
(21) 出願番号	特願2008-191743 (P2008-191743)	(71) 出願人	000125347
(22) 出願日	平成20年7月25日 (2008. 7. 25)		学校法人近畿大学
			大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号
		(71) 出願人	000003506
			第一工業製薬株式会社
			京都府京都市下京区西七条東久保町55番地
		(74) 代理人	110000796
			特許業務法人三枝国際特許事務所
		(72) 発明者	宮澤 三雄
			奈良県奈良市中登美ヶ丘1丁目C1-301
		(72) 発明者	村橋 康隆
			京都府京都市下京区西七条東久保町55番地
			第一工業製薬株式会社内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規抗酸化性化合物、それを有効成分とする抗酸化剤、及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】新規な抗酸化性物質、それを有効成分とする抗酸化剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

【解決手段】一般式 [1] :



(式中、 R^1 はアシル化されていてもよいヒドロキシメチル基、アルデヒド基、カルボキシ基、又はエステル基を表し、 $R^2 \sim R^4$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基を表す)で示される化合物、並びに化合物 [1] を有効成分とする抗酸化剤。

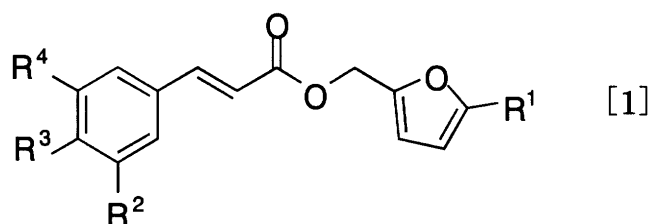
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 [1] :

【化 1】



10

(式中、 R^1 はアシル化されていてもよいヒドロキシメチル基、アルデヒド基、カルボキシル基、又はエステル基を表し、 $R^2 \sim R^4$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基を表す)で示される化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式 [1] で示される化合物を有効成分とする抗酸化剤。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の一般式 [1] で示される化合物を含有する食品組成物。

【請求項 4】

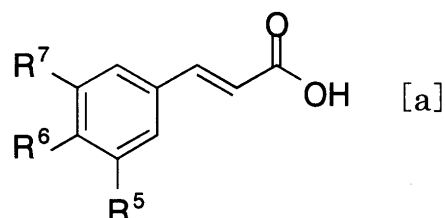
請求項 1 に記載の一般式 [1] で示される化合物を含有する化粧料。

【請求項 5】

20

請求項 1 に記載の一般式 [1] で示される化合物の製造方法であって、
一般式 [a] :

【化 2】

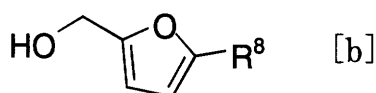


(式中、 $R^5 \sim R^7$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基を表す)で示される化合物と、

30

一般式 [b] :

【化 3】



(式中、 R^8 はアシル化されていてもよいヒドロキシメチル基、アルデヒド基、カルボキシル基、又はエステル基を表す)で示される化合物と反応させることを特徴とする製造方法。

40

【請求項 6】

請求項 1 に記載の一般式 [1] で示される化合物の単離方法であって、ブロッコリーからの抽出物を精製することを特徴とする単離方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な抗酸化性化合物、それを有効成分とする抗酸化剤、及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

50

活性酸素種は、反応性が高いものが多く、体内に侵入する微生物等に対して殺菌作用を示し、生体への感染を防いでいる。活性酸素種としては、還元分子種であるスーパーオキシドアニオンラジカル (O_2^-)、過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) および励起分子種である一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) などが知られている。

【0003】

しかしながら、加齢・ストレスに伴う細胞機能の低下等により活性酸素種が過剰に蓄積される結果、活性酸素種が細胞構成成分を攻撃し、様々な疾病の原因となる。例えばこれらの活性酸素種が引き起こす疾病としては、動脈硬化性疾患、癌・腫瘍性疾患、皮膚の老化・色素沈着、しわ、白内障・網膜疾患、消化器等が知られている。

【0004】

以上のことから、活性酸素種の消去能を有する食品や化粧品、医薬品の開発が望まれている。

【0005】

天然由来のトコフェロールやアスコルビン酸等は、安全性は高いが、活性酸素消去機能は小さい上、安定性に欠ける等の問題点がある。

【0006】

そのため、安全で且つ活性酸素種の消去効果が高い抗酸化剤の開発が望まれている。

【0007】

特許文献1では、アブラナ科ブラシカの花部、種子、葉部、茎部、又はこれらを含む地上部の抽出物が、スーパーオキシド消去作用、過酸化水素消去作用及びラジカル消去作用を兼ね備えていることが開示されているが、これらの作用を有する化合物を特定していない。

【特許文献1】特開2003-81848号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、新規な抗酸化性物質、それを有効成分とする抗酸化剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

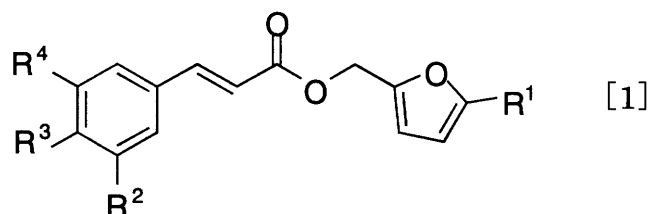
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、上記目的を達成するため、一般式〔1〕：

【0010】

【化1】



【0011】

(式中、 R^1 はアシル化されていてもよいヒドロキシメチル基、アルデヒド基、カルボキシル基、又はエステル基を表し、 $\text{R}^2 \sim \text{R}^4$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基を表す)で示される化合物、それを有効成分とする抗酸化剤、及びそれを含有する食品組成物又は化粧料を提供する。

【0012】

更に、化合物〔1〕の製造方法であって、一般式〔a〕：

【0013】

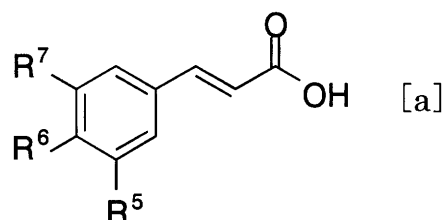
10

20

30

40

【化 2】



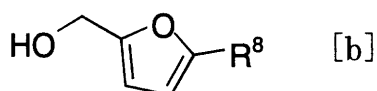
【0014】

(式中、 $R^5 \sim R^7$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基を表す)で示される化合物と、

一般式 [b] :

【0015】

【化 3】



【0016】

(式中、 R^8 はアシル化されていてもよいヒドロキシメチル基、アルデヒド基、カルボキシ基、又はエステル基を表す)で示される化合物と反応させることを特徴とする製造方法を提供する。

【0017】

また、ブロッコリーからの抽出物を精製することを特徴とする化合物 [1] の単離方法を提供する。

【発明の効果】

【0018】

新規化合物 [1] は、高い抗酸化活性を有しており、抗酸化剤として用いることができることが見出された。

【0019】

また、新規化合物 [1] を含有する食品組成物は、活性酸素等が一因となって引き起こされる疾患又は症状を改善及び／又は予防できるという効果を有し、新規化合物 [1] を含有する化粧品は、活性酸素種が原因となる皮膚の老化・色素沈着を予防し、皮膚の老化予防又は美白効果を奏する。

【0020】

更に、本発明の製造方法により、新規化合物 [1] を化学合成することもできる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

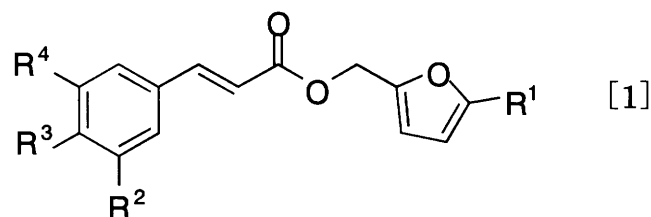
以下、本発明を詳細に説明する。

抗酸化性化合物

本発明の抗酸化性化合物は、下記一般式 [1] で示される化合物である。

【0022】

【化 4】



【0023】

式中、 R^1 はヒドロキシメチル基、アルデヒド基、カルボキシ基、又はエステル基を

表し、当該ヒドロキシメチル基はアシル化されていてもよい。式中の $R^2 \sim R^4$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基を表す。

アシルとは、アルカノイル及びアルコキシカルボニルを意味し、好ましくは、 C_{1-6} アルカノイル及び C_{1-6} アルコキシカルボニルである。 C_{1-6} アルカノイルの具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル等である。 C_{1-6} アルコキシカルボニルの具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル等である。

【0024】

エステル基とは、カルボキシル基がエステル化された基である。例えば、カルボキシル基が、炭素数が1～3の第1級アルコールとエステル化された基が挙げられる。

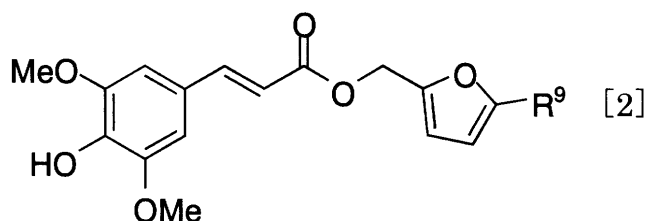
10

【0025】

本発明の化合物〔1〕の好ましい化合物としては、下記一般式〔2〕で示される化合物である、5-ホルミル-2-フルフリルシナペート及び5-ヒドロキシメチル-2-フルフリルシナペートが挙げられる。

【0026】

【化5】



20

【0027】

(式中、 R^9 はアルデヒド基又はヒドロキシメチル基を表す)

化合物〔1〕の単離

本発明の化合物〔1〕は、化合物〔1〕を含む植物、より好ましくはアブラナ科植物、最も好ましくはブロッコリー(*Brassica oleracea* var. *italica*)から単離することができる。これらの植物の使用する部位は、花部、葉部、茎部、根部、種子及び果実であり、好ましくは種子である。

【0028】

30

化合物〔1〕の単離方法は、単離が可能であれば制限はされないが、例えば、抽出及び精製の工程を行うことが挙げられる。ここで抽出は、溶媒を加熱還流することや、溶媒に浸漬することにより行うことができる。浸漬する溶媒の温度は室温～溶媒の沸点であることが好ましい。ここで使用する溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、及び酢酸エチル等のエステル類が挙げられる。精製は、順相分配クロマトグラフィー、逆相分配クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー等の各種クロマトグラフィーや蒸留により行うことができる。精製効率を上げる観点から、複数の精製方法を併用しても構わない。抽出や精製に加えて、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、ブタノール等の各種溶媒を用いた転溶を行うことができる。

40

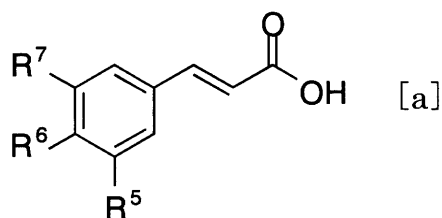
【0029】

化合物〔1〕の製造方法

一般式〔a〕：

【0030】

【化 6】



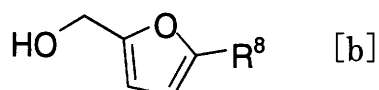
【0031】

(式中、 $R^5 \sim R^7$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基を表す)で示される化合物と、

一般式 [b] :

【0032】

【化 7】



【0033】

(式中、 R^8 はアシル化されていてもよいヒドロキシメチル基、アルデヒド基、カルボキシ基、又はエステル基を表し、アシルとエステル基の定義は前記の定義と同じである)で示される化合物とを反応させることによって化合物 [1] を製造することもできる。

【0034】

化合物 [a]、[b] は共に、自体公知の方法により製造することができるか、或いは市販されているので容易に入手することができる。

【0035】

化合物 [1] は、化合物 [a] と [b] とを脱水反応させて化学合成することもできるが、光延反応を用いて化学合成するのがより簡便である。

【0036】

この光延反応は、公知の反応試薬、例えば、トリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピルを用いて行うことができ、通常、無水条件下で行われる。使用する溶媒は、例えばトルエン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、及びジメチルホルムアミドが挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

【0037】

この反応は、化合物 [b] に対して、化合物 [a] を、通常、1当量使用する。この反応の反応温度は約 -78°C から室温であり、反応時間は約30分～約2時間である。

【0038】

化合物 [a] と [b] を反応させて直接化合物 [1] を製造する以外に、 R^1 がアルデヒド基である化合物 [1] を上記の方法により合成した後、還元反応により R^1 がヒドロキシメチル基である化合物 [1] を製造することもできる。

【0039】

この還元には、公知の還元剤を用いることができるが、例えば、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。還元剤の濃度は、還元剤の種類等により、適宜決定できる。使用する溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、及びジメトキシエタンが挙げられる。

【0040】

この還元の反応温度及び反応時間は、用いる還元剤の種類等により異なるが、通常、反応温度は約 0°C ～室温であり、反応時間は約10分～約2時間である。

【0041】

10

20

30

40

50

また、 R^1 がアルデヒド基である化合物〔1〕の公知の酸化反応により R^1 がカルボキシル基である化合物〔1〕を製造でき、 R^1 がカルボキシル基である化合物〔1〕の公知のエステル化反応により、 R^1 がエステル基である化合物〔1〕を製造でき、 R^1 がヒドロキシメチル基である化合物〔1〕の公知のアシル化反応により、 R^1 がアシル化されたヒドロキシメチル基である化合物〔1〕を製造できる。

【0042】

化合物〔1〕を有効成分とする抗酸化剤

本発明の化合物〔1〕は、天然抗酸化剤リコペンに比べ、高い抗酸化性を示すことから、化合物〔1〕は、抗酸化剤として用いることができる。

【0043】

具体的には、化粧品、食品組成物等の含有成分として本発明の化合物〔1〕を用いることができる。

【0044】

食品組成物としては、例えば、粉末、錠剤、顆粒、タブレット、チュアブルタブレット、カプセル、ソフトカプセル、飲料等の食品組成物が例示される。この場合、食品組成物における化合物〔1〕の含量は、例えば、0.001～10重量%、好ましくは0.01～1.0重量%である。

【0045】

本発明の食品組成物は、化合物〔1〕の抗酸化作用により、活性酸素等が一因となって引き起こされる疾患又は症状を改善及び／又は予防し得る機能性食品組成物である。

【0046】

化粧品としては、皮膚、顔皮、口唇等に適用されるあらゆる化粧品が含まれ、本発明の化粧品の用途は、例えば、化粧水、乳液、クリーム、美容液、パック、ファンデーション、口紅、アイシャドー、ボディローション、ボディークリーム、クレンジングフォーム、洗顔料、ハンドソープ、ボディソープ等に用いることができる。

【0047】

本発明の化粧品における化合物〔1〕の含量は、特に限定されないが、例えば、0.0001～10重量%、好ましくは0.01～1.0重量%である。

【0048】

本発明の化粧品は、化合物〔1〕の抗酸化作用により、活性酸素種が原因となる皮膚の老化・色素沈着を予防し、皮膚の老化予防又は美白効果を奏し得る。

【実施例】

【0049】

以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。

【0050】

1. ブロッコリー種子の抽出および転溶

1.2kgの粉碎したブロッコリー種子をソックスレー抽出器を用いてMeOHで6時間加熱還流を行って抽出した。得られたMeOH抽出物(105g)をヘキサン、 CH_2Cl_2 、EtOAc、BuOHの各種溶媒を用いて順次転溶を行い、DPPH法を指標としてTLC上で抗酸化活性物質を追跡しながら、活性物質の単離を試みた。 CH_2Cl_2 ext.からは、 R_f 値0.6(化合物1)および0.5(化合物2)に強い活性が検出され、これら2種の化合物を単離することに成功した。

【0051】

また、EtOAc ext.からは、 R_f 値0.4に活性を示さない少量成分(化合物3)を単離し、さらに R_f 値0.35にDPPH抗酸化能の活性が検出された化合物(化合物4)の単離にも成功した。図1に化合物1～4の抽出、転溶の行程を示す。

【0052】

2. 化合物1および2の単離

CH_2Cl_2 ext.から SiO_2 カラムクロマトグラフィーを用いて CH_2Cl_2 :EtOAc系、及びヘキサン:EtOAc系で順次分画を行い、抗酸化活性の強い化合物1を単離した。その化学構造は各種スペクトルからtrans-シナピン酸メチルであると決定した。

10

20

30

40

50

【0053】

さらに今回、fr. 3-4からSiO₂カラムクロマトグラフィーを用いて抗酸化活性を有する新規化合物2を単離した。図2にCH₂Cl₂ ext.の分画を示す。

【0054】

3. 化合物1および2の構造決定

化合物1の化学構造は各種スペクトルデータから既知化合物であるtrans-シナピン酸メチルであると決定した。

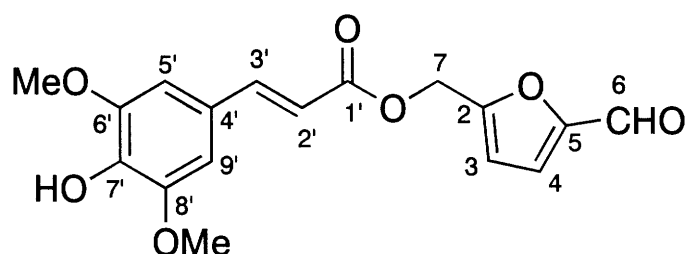
【0055】

化合物2の化学構造については各種スペクトルデータを解析することにより、新規化合物である5-ホルミル-2-フルフリルシナペートであると決定した。

10

【0056】

【化8】



20

化合物2

5-ホルミル-2-フルフリルシナペート

【0057】

【表1】

no.	¹ H	¹³ C
2		155.8 (C)
3	6.85 (1H, <i>d</i> , 3.6)	113.1 (CH)
4	7.55 (1H, <i>d</i> , 3.6)	124.0 (CH)
5		152.6 (C)
6	9.60 (1H, <i>s</i>)	178.6 (C)
7	5.28 (2H, <i>s</i>)	57.6 (CH ₂)
1'		166.2 (C)
2'	6.61 (1H, <i>d</i> , 15.8)	114.1 (CH)
3'	7.61 (1H, <i>d</i> , 15.8)	146.6 (CH)
4'		124.6 (C)
5', 9'	7.06 (1H, <i>s</i>)	106.6 (CH)
6', 8'		148.2 (C)
7'		138.7 (C)
OMe	3.79 (6H, <i>s</i>)	56.3 (CH ₃)

30

NMR スペクトルは、DMSO-d₆ 溶液中で 700 MHz(¹H)及び 175 MHz(¹³C)で記録された。

40

【0058】

m.p. 105-106.5°C

HR-EIMS: *m/z* 332.0902[M]⁺ (calcd. for C₁₇H₁₆O₇ 332.0884)

EI-MS *m/z* (relative intensity, %)

50

332[M]⁺(100), 223(34), 207(75), 180(30), 124(18), 109(60), 44(48), 40(44),
IR(KBr, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3404, 2943, 2843, 1707, 1676

4. 化合物3および4の単離

EtOAc ext. からは、SiO₂カラムクロマトグラフィーを用いてCH₂Cl₂: アセトン系、CH₂Cl₂: MeOH系で順次分画を行い、fr. 2から化合物3を単離した。またfr. 4より強い抗酸化能を示す化合物4を単離した。図3にEtOAc ext. の分画を示す。

【0059】

5. 化合物3および4の構造決定

化合物3の化学構造は各種スペクトルデータから既知化合物である5-ヒドロキシメチル-2-フルアルデヒドであると決定した。

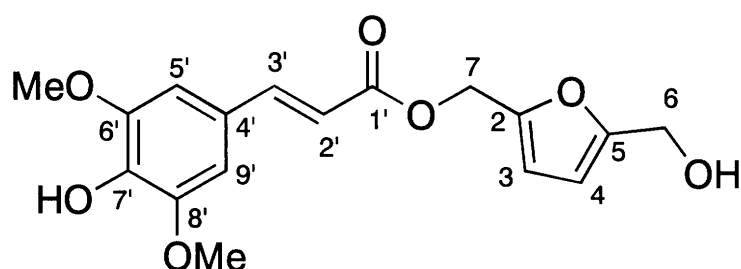
10

【0060】

化合物4の化学構造は各種スペクトル解析より新規物質5-ヒドロキシメチル-2-フルフリルシナペートであると決定した。

【0061】

【化9】



20

化合物4

5-ヒドロキシメチル-2-フルフリルシナペート

【0062】

【表2】

no.	¹ H	¹³ C
2		148.8 (C)
3	6.49 (1H, <i>d</i> , 3.2)	111.6 (CH)
4	6.28 (1H, <i>d</i> , 3.2)	107.9 (CH)
5		156.4 (C)
6	4.38 (2H, <i>s</i>)	55.8 (CH ₂)
7	5.13 (2H, <i>s</i>)	57.7 (CH ₂)
1'		166.3 (C)
2'	6.58 (1H, <i>d</i> , 15.8)	114.6 (CH)
3'	7.58 (1H, <i>d</i> , 15.8)	146.0 (CH)
4'		124.4 (C)
5', 9'	7.04 (1H, <i>s</i>)	106.5 (CH)
6', 8'		148.2 (C)
7'		138.7 (C)
OMe	3.79 (6H, <i>s</i>)	56.2 (CH ₃)

30

40

NMR スペクトルは、DMSO-d₆ 溶液中で 700 MHz(¹H)及び 175 MHz(¹³C)で記録された。

【0063】

m.p. 156-157°C

50

HR-EIMS: m/z 334.1042 $[M]^+$ (calcd. for $C_{17}H_{18}O_7$ 334.1053)

EI-MS m/z (relative intensity, %)

334 $[M]^+$ (8), 316 (310), 290 (7), 224 (100), 207 (23), 180 (13), 111 (36), 94 (35),

IR (KBr, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3404, 2943, 2843, 1707, 1676

6. 化合物2および4の化学合成

下記合成に用いた試薬は、いずれも和光純薬工業製である。

【0064】

新規化合物2の合成

5-ヒドロキシメチル-2-フルアルデヒド 500 mg (3.97 mmol), トリフェニルホスフィン 1.04 g (3.97 mmol), シナピン酸 890 mg (3.97 mmol) を無水テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、氷冷撹拌下にアゾジカルボン酸ジイソプロピル 780 μl (3.97 mmol) を3分間に滴下する。同温度にて30分撹拌後、室温にて2時間撹拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Hex:EtOAc=1:2) にて精製し、化合物2を1.14 g (収率87%) 得た。アセトン-Hex から結晶化し淡黄色の無定形晶 m.p. 105~106.5°Cを得た。

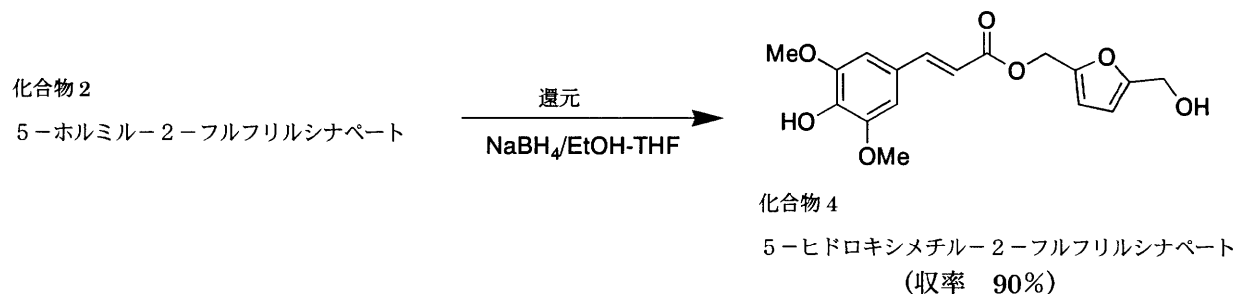
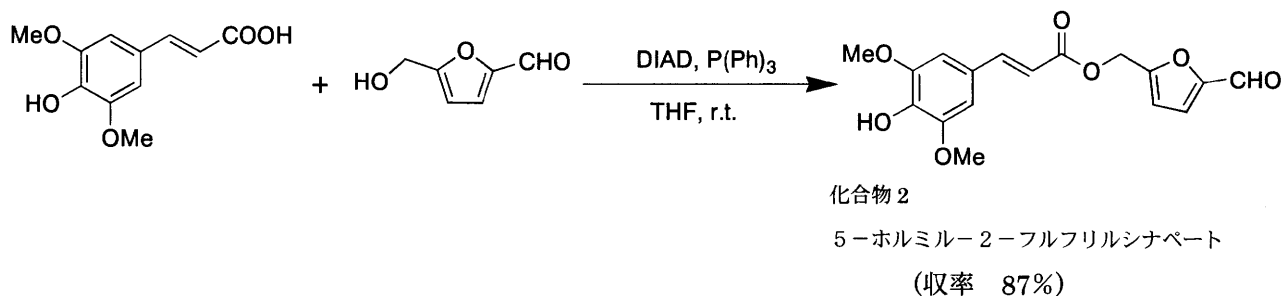
【0065】

新規化合物4の合成

化合物2 100 mg (0.3 mmol) をEtOH 2 ml と テトラヒドロフラン 1 mlの混合液に溶解し、氷冷撹拌下、水素化ホウ素ナトリウム 11 mg (0.3 mmol) を加え、室温にて20分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 2 ml を加え、EtOAcとテトラヒドロフラン (2:1) の混合液にて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し結晶性残渣を得た。EtOAc から結晶化し無色の無定形晶 90 mg (収率90%)を得た。m.p. 156~157°C

【0066】

【化10】



【0067】

合成品2および4は天然物の各種スペクトルと完全に一致したことから、それぞれの化学構造は5-ホルミル-2-フルフリルシナペート (2)、5-ヒドロキシメチル-2-フルフリルシナペート (4) であると確証された。

【0068】

7. ブロッコリー種子抽出物の評価結果

ブロッコリー種子より得られた抗酸化成分 (化合物2、化合物4) のDPPHラジカル

消去能を評価した。天然抗酸化剤リコペンに比べ、いずれも高い抗酸化性を示した（図 4）。

【 0 0 6 9 】

実験方法

400 μ M の DPPH 溶液 0.9 mL、エタノール 0.9 mL、0.2 M MES（2-モルホリンエタンスルホン酸）バッファー（pH 6.0） 0.9 mL に、試料溶液 a mL と 5% エタノール（0.9 - a） mL を加え、室温で 20 分反応させた後に 520 nm の吸光度を測定した（Abs（S））。a = 0 の吸光度を測定し（Abs（C））、式 1 によりラジカル消去率を求めた。

（式 1）ラジカル消去率 = [Abs（C） - Abs（S）] / Abs（C） × 100

【図面の簡単な説明】

【 0 0 7 0 】

【図 1】 ブロッコリー種子の転溶行程を示す図である。

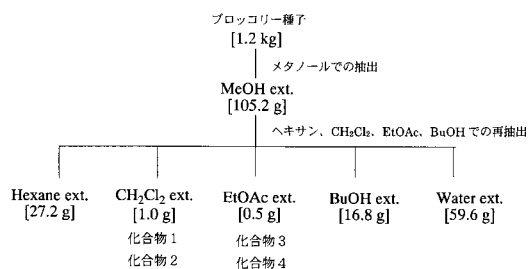
【図 2】 CH_2Cl_2 ext. の分画を示す図である。

【図 3】 EtOAc ext. の分画を示す図である。

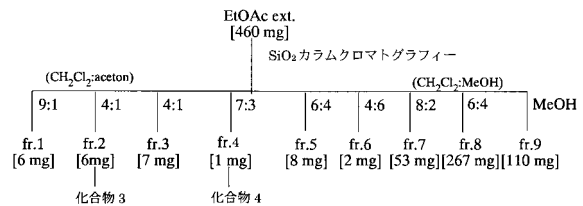
【図 4】 ブロッコリー種子由来成分の抗酸化能を示すグラフである。

10

【 図 1 】

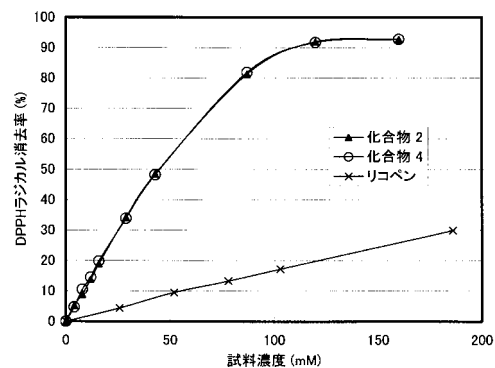
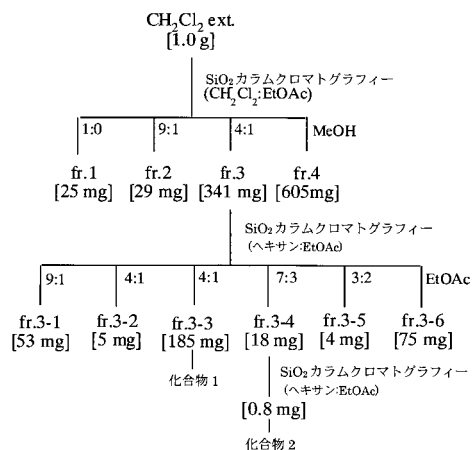


【 図 3 】



【 図 4 】

【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	39/06	(2006.01)	A 6 1 P 39/06	4 H 0 2 5	
A 6 1 K	8/97	(2006.01)	A 6 1 K 8/97		
A 6 1 K	8/49	(2006.01)	A 6 1 K 8/49		
A 6 1 Q	19/08	(2006.01)	A 6 1 Q 19/08		
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 2 3 L 1/30	Z	
C 0 9 K	15/06	(2006.01)	A 2 3 L 1/30	B	
A 6 1 Q	19/02	(2006.01)	C 0 9 K 15/06		
			A 6 1 Q 19/02		

(72)発明者 中田 博之
京都府京都市下京区西七条東久保町 5 5 番地 第一工業製薬株式会社内

(72)発明者 森 俊樹
京都府京都市下京区西七条東久保町 5 5 番地 第一工業製薬株式会社内

F ターム(参考) 4B018 MD07 MD08 MD53 ME06 ME14 MF01
4C037 HA09 HA20
4C083 AA111 AC841 CC01 EE12 EE16
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 GA17 MA01 MA04 NA14 ZC21
4C088 AB12 AB15 AC04 BA10 BA32 CA14 NA14 ZC21
4H025 AA14 AA82 AC06 AC07