

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4124648号
(P4124648)

(45) 発行日 平成20年7月23日(2008.7.23)

(24) 登録日 平成20年5月16日(2008.5.16)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 36/896 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

V

A 6 1 K 8/97 (2006.01)

A 6 1 K 8/97

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

請求項の数 13 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-538905 (P2002-538905)
 (86) (22) 出願日 平成13年10月26日(2001.10.26)
 (65) 公表番号 特表2004-522704 (P2004-522704A)
 (43) 公表日 平成16年7月29日(2004.7.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2001/003325
 (87) 国際公開番号 W02002/036093
 (87) 国際公開日 平成14年5月10日(2002.5.10)
 審査請求日 平成16年5月26日(2004.5.26)
 (31) 優先権主張番号 00/13973
 (32) 優先日 平成12年10月31日(2000.10.31)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

前置審査

(73) 特許権者 504103504
 ビエール・ファール・デルモーコスメ
 イク
 P I E R R E F A B R E D E R M O -
 C O S M E T I Q U E
 フランス国、92100ブローニュ・ビ
 ヤンクール、プラス・アベル・ガンズ、4
 5
 (74) 代理人 100067448
 弁理士 下坂 スミ子
 (74) 代理人 100065709
 弁理士 松田 三夫
 (72) 発明者 トマティス、イザベル
 フランス国、F-31170 トウルネフ
 ユ、シュマン デュ カナル
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニンニクの球根抽出物をベースとする抗脂肪症局所処理用組成物、および美容的および治療的使
 用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外用の局所処理用組成物において、

ヘキサノール抽出された抽出含油樹脂を除く、オオニンニクの球根抽出物から選ばれる、前
 記組成物の約 3 - 20 ppm 重量の比率に相当する少なくとも 1 つの抗脂肪症活性剤の有
 効量、

任意には、N y m p h e a c e a e 抽出物を除く、1 つまたは複数のその他の補足的活
 性剤、

外用、特に皮膚への局所塗布に適した、化粧品および製薬的に許容しうる賦形剤、か
 ら成ることを特徴とする組成物。

【請求項 2】

オオニンニクの球根の非水性抽出物から選ばれる、少なくとも 1 つの抗脂肪症活性剤の
 有効量を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

抗脂肪症活性剤として、オオニンニクの球根の精油と乳化剤とを含むことを特徴とする
 、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

精油 / 乳化剤混合物が、ゲルまたは液体の中に組込まれることを特徴とする、請求項 3
 に記載の組成物。

【請求項 5】

抗脂肪症活性剤として、水溶液状のオオニンクの球根の少なくとも１つの花脂を含むことを特徴とする、請求項１または２に記載の組成物。

【請求項６】

オオニンクの球根から抽出された粗製脂から得られた少なくとも１つの花脂を含むことを特徴とする、請求項５に記載の組成物。

【請求項７】

さらに、オオニンクの球根から抽出された抽出含油樹脂から得られた少なくとも１つの花脂を含むことを特徴とする、請求項５に記載の組成物。

【請求項８】

抗脂肪症活性剤として、精油、ヘキサン抽出された粗製脂から得られた花脂、酢酸エチル抽出された粗製脂から得られた花脂、アセトン抽出された抽出含油樹脂から得られた花脂から選ばれる、少なくとも１つのオオニンクの球根抽出物を含むことを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

10

【請求項９】

１つまたは複数のオオニンクの球根抽出物は、１つまたは複数の単一抗脂肪症活性剤を構成することを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

【請求項１０】

補足的活性剤を含まないことを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

【請求項１１】

補足的活性剤として、少なくとも１つの脂肪分解剤を含むことを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

20

【請求項１２】

処理される皮膚部分への局所的塗布による、肥満の予防的または治療的処理のためのオオニンクの球根抽出物が重量の３ - ２０ ppmに相当する治療用組成物の調製のための、抗脂肪症活性剤として少なくとも１つのオオニンクの球根抽出物の使用。

【請求項１３】

処理される皮膚部分への局所的塗布による、肥満の予防的または治療的処理のための治療用組成物の調製方法において、抗脂肪症活性剤として、少なくとも１つのオオニンクの球根抽出物の有効量をこの組成物中に組み込み、前記有効量は重量の３ - ２０ ppmに相当することを特徴とする方法。

30

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【産業上の利用分野】

本発明は、抗脂肪症局所処理用組成物、および蜂巣炎および局部的真皮脂肪過剰の予防的または治療的処理のための美容用としての、または肥満の処理のための治療用としての、この組成物および／またはニンクの球根抽出物の使用に関する。

【従来の技術】

【０００２】

９０％以上の女性は、多少なりとも大きい程度において蜂巣炎を有する。蜂巣炎の原因は多い。すなわち、遺伝的要因、ホルモンの不調、食餌療法の誤り、循環器の問題、ストレス、または落ち込みなどである。大雑把には蜂巣炎は、体のあるいくつかの部位、特に腰部、臀部、ひざ、および前腕における脂肪組織の増大に対応する。この脂肪組織または生体の脂肪塊は、皮膚のほぼすべての表面下に存在する。蜂巣炎は、全体的な脂肪過剰と組合わされていることが多く、脂肪塊の安定は、蜂巣炎の進行の制御において重要なポイントである。

40

【０００３】

蜂巣炎は、真皮のレベルに局部化されている。真皮の深部層である皮下組織において、脂肪の細胞または脂肪細胞は、集合し、互いに平行であってかつ皮膚表面に対して垂直な隔壁（コラーゲン繊維の張り間）によって画定された小葉を形成する。脂肪細胞は、その容積の８０％が１つまたは複数の脂質液胞から構成されている大型細胞である。その大きさ

50

は様々である。この液胞に脂肪が詰められすぎると、脂肪細胞の容積は増加し、真皮結合組織は厚くなる。

【 0 0 0 4 】

蜂巣炎はまた、機能的基準にもよる。その理由は、蜂巣炎が、静脈緊張の不全および／またはリンパ系の悪化と組合わされた局部的蓄積でもあるからである。

【 0 0 0 5 】

蜂巣炎組織の最初の変形は、脂肪細胞のレベルで行なわれる。脂肪細胞の容積が増加するとすぐに、これらの隔壁は深部伸長を受け、この伸長は、あるいくつかの場所において陥凹の形態で表皮の表面に現われる。これらの陥凹は、皮膚が締め付けられている場合にさらに多く現われる。これはオレンジ肌である。

10

【 0 0 0 6 】

2つ目の変形は、基質のレベルにある。この基質は、基質が保持する水の量によって変わる。このことは、蜂巣炎の位置での皮膚の柔軟性の喪失を説明する。この基質によって保持された水の圧力は細胞を押し潰し、このこと自体によって、エラスチン繊維およびコラーゲン繊維の劣化を引起す。

【 0 0 0 7 】

最後に、基質中の過剰水の保持の最終的結果は、血管およびリンパ管の圧縮である。この圧縮は結果として、静脈血流およびリンパ液流の減少を生じ、これはまた、表皮の面でも皮下組織の面でも感じられる。その結果、血液の不均衡、および毒素および老廃物の不十分な除去を生じる。

20

【 0 0 0 8 】

代謝の観点からは、脂肪組織において、脂肪細胞は生体用のエネルギー貯蔵器として作用する。

【 0 0 0 9 】

脂肪細胞は、そのエネルギー貯蔵器の機能を確保するために、その脂質小滴内にトリグリセリドの形態でエネルギーを貯蔵することができ（これは脂質生成である）、ついでこのエネルギーを、脂肪酸の形態で血液循環の中に放出することができる（これは脂質分解である）。

【 0 0 1 0 】

脂肪過多を調節するのは、これら2つの代謝経路（脂質生成と脂質分解）間の平衡である。

30

【 0 0 1 1 】

脂肪細胞の脂質生成機能には、トリグリセリドに富む循環リポタンパク質から主として生じる脂肪酸の存在が必要である。

【 0 0 1 2 】

異化作用の側面において、脂質分解は、脂肪細胞トリグリセリドの成分の、一方でグリセロール、他方で脂肪酸への分離に対応する。この脂質分解は、制限酵素、すなわちホルモン感受性リパーゼの作用下に行なわれる。ホルモン感受性リパーゼの活性化は、環式AMP含量による。ヒト脂肪組織において、ホルモンおよび様々な作用物質は、細胞内AMPcの濃度を調節することができ、したがってホルモン感受性リパーゼの制御に参加する。したがって脂質分解に参加する。

40

【 0 0 1 3 】

実際、既知の痩身クリームはすべて、脂質分解を促進し、および／または脂質生成を阻害するか、または毛管およびリンパ微小循環を回復することを目的とする少なくとも1つの活性剤を含んでいる。

【 0 0 1 4 】

しかしながら現在開発されている多様な痩身クリームおよび蜂巣炎の処理において提案されている多数の付属療法（電気刺激、熱、マッサージ等）にもかかわらず、どの処理も、蜂巣炎と闘うのに実際に効果的であることが確認されていない。

【 0 0 1 5 】

50

同時に数年前から、脂肪塊の膨張に関わるメカニズムが証明されている。

【 0 0 1 6 】

脂肪塊の過剰な発育は通常、脂肪細胞の容積の増加、およびこれらのトリグリセリド含量の増加と関連しているが、ただし、これらの数の上昇はない。これは肥大と呼ばれている。あるいくつかの重量過剰の場合、肥大には過形成を伴う。すなわち脂肪細胞数の増加である。

【 0 0 1 7 】

同様に今では、脂肪細胞の数は、出生前期に決定されるのではなく、脂肪細胞の形成は、生涯にわたって行なわれうることが証明されている。脂肪細胞の形成は、前駆体細胞、すなわち前脂肪細胞から行なわれる。前脂肪細胞は、繊維芽細胞形態を有する薄い細胞である。増殖しうるのはこの細胞であって、脂肪細胞ではない。

10

【 0 0 1 8 】

大雑把には、脂肪細胞の末端分化は、前脂肪細胞から成熟脂肪細胞への転換を有する 2 工程で行なわれる。この成熟脂肪細胞は、トリグリセリドを蓄積しうる。

【 0 0 1 9 】

しかしながらこのような確認事項は、蜂巣炎の処理にとって興味深い新規方法を切り開くが、実際には、局所塗布によって前脂肪細胞から成熟脂肪細胞への脂肪細胞転換の阻害を引起しうる活性成分を発見したのでなければ、効果がなかったことになる。

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 2 0 】

本発明は、この欠陥を補うことを目的としており、特に前脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化の遮断に対して非常に効率的に作用する、外用（皮膚への）抗脂肪症局所塗布による処理のための治療用または美容用組成物を提供することを主な目的として有する。

20

【 0 0 2 1 】

より詳しくは本発明は、蜂巣炎、局部的真皮脂肪過剰、および肥満の美容的または治療的改良処理を提案することを目的とする。

【 0 0 2 2 】

本発明はさらに、抽出物、特にオオニンニク（ニンニク）の球根の非水性抽出物の美容用または治療用としての新規使用を提案することを目的とする。

【 0 0 2 3 】

この明細書全体において、「球根」という用語は、この植物の球根（ニンニクの鱗片群）も、皮がむかれているか、あるいはむかれていない互いに分離されたニンニクの鱗片も包含する。

30

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、ニンニクの球根抽出物をベースとする新規組成物、および特に美容または治療目的のためのこれらの使用を提案することも目的とする。

【 0 0 2 5 】

本発明のもう 1 つの目的は、肥満の処理の枠内において成熟肥大脂肪細胞に作用する治療用組成物を提供することである。

【 0 0 2 6 】

以後、抽出物を定義するこれらの用語（抽出物、精油、花脂、粗製脂、含油樹脂等）は、規格 N F T 7 5 - 0 0 6（1998 年 2 月）によって規定された用語法にしたがって用いられる。

40

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 7 】

したがって本発明は、外用の局所処理用組成物において、ヘキサン抽出された抽出含油樹脂を除く、オオニンニクの球根抽出物から選ばれる、少なくとも 1 つの抗脂肪症活性剤の有効量、任意には、N y m p h e a c e a e 抽出物を除く、1 つまたは複数のその他の補足的活性剤、

50

外用、特に皮膚への局所塗布に適した、化粧品的および製薬的に許容しうる賦形剤、から成ることを特徴とする組成物に関する。

【 0 0 2 8 】

有利には、本発明による組成物は、炎症または皮膚の鋭敏化を実質的に起こすことなく、前脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化を少なくとも実質的に阻害するのに適した量の少なくとも1つの抗脂肪症活性剤を含む。

【 0 0 2 9 】

本発明によれば有利には、この組成物は、オオニンニクの球根の非水性抽出物から選ばれる、少なくとも1つの抗脂肪症活性剤の有効量を含む。

【 0 0 3 0 】

本発明によれば有利には、1つまたは複数のオオニンニクの球根抽出物の量は、3 p p m ~ 2 0 p p m、特に1 0 p p m程度である。

【 0 0 3 1 】

本発明による第一実施態様において、この組成物は、抗脂肪症活性剤として、オオニンニクの球根の精油と乳化剤とを含む。

【 0 0 3 2 】

さらに、局所的に使用しうるクリーム of 製造のために有利には、精油 / 乳化剤混合物が、ゲル、または液体例えば水の中に組込まれる。

【 0 0 3 3 】

本発明による第二実施態様において、この組成物は、抗脂肪症活性剤として、水溶液状のオオニンニクの球根の少なくとも1つの花脂を含む。本発明によれば有利には、この組成物は、オオニンニクの球根から抽出された粗製脂から得られた少なくとも1つの花脂を含む。本発明によれば有利には、この組成物はさらに、オオニンニクの球根から抽出された抽出含油樹脂から得られた少なくとも1つの花脂も含む。

【 0 0 3 4 】

より詳しくは本発明による組成物は有利には、抗脂肪症活性剤として、精油、ヘキサン抽出された粗製脂から得られた花脂、酢酸エチル抽出された粗製脂から得られた花脂、アセトン抽出された抽出含油樹脂から得られた花脂から選ばれる、少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物を含むことを特徴とする。

【 0 0 3 5 】

本発明によれば、ヘキサン抽出された粗製脂から得られた花脂を含む組成物の場合、これの量は有利には、3 p p m ~ 2 0 p p m、特に1 0 p p m程度である。

【 0 0 3 6 】

本発明によれば、精油、酢酸エチル抽出された粗製脂から得られた花脂、アセトン抽出された抽出含油樹脂から得られた花脂から選ばれる、少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物を含む組成物の場合、1つまたは複数の抽出物の量は有利には、5 p p m ~ 2 0 p p m、特に1 0 p p m程度である。

【 0 0 3 7 】

本発明の実施において、様々な花脂がエタノール中に2 5 % 希釈されるが、本発明による様々な組成物の1つまたは複数の花脂の割合 (p p m) に関しては、1つまたは複数の「純粋」花脂、すなわち2 % 未満の残留エタノールを含む花脂の量のことであることに留意すべきである。

【 0 0 3 8 】

したがって本発明は、オオニンニクの球根抽出物が、脂肪細胞の分化の非常に効率的な遮断活性を有するという非常に驚くべき意外な発見に基づく。

【 0 0 3 9 】

オオニンニクは、何世紀も前から、殺菌、抗ウイルス、心臓保護、強壮、利尿作用等を有すると考えられていることに注目すべきである。

【 0 0 4 0 】

第 E P - 0 9 2 3 9 3 7 号は、皮膚障害、例えばアレルギー、色素脱失、真菌症、ひび割

10

20

30

40

50

れ、過角化症、切り傷、火傷などの処理用組成物であって、乾燥植物からの溶媒抽出によって得られた油または粉末形態の少なくとも2つの植物抽出物を含む組成物について記載している。したがって抽出含油樹脂（またはレジノイド）に関する。様々な抽出物のうちで、この組成物は、ヘキサン抽出されたニンニク抽出含油樹脂1～3%を含む。これは、抗脂肪症活性を有していない。

【0041】

第GB-1106551号は、新生物および蜂巣炎の治療的処理のための活性剤として、Nymphaeaceae族の植物の抽出物の使用について記載している。記載された組成物はまた、その他の種、特にCruciferae族（例えばマスタード油またはホースラディッシュ油）、またはLiliaceae族（例えばニンニク油）の植物の1つまたは複数の補足的精油を含んでいる。これらは、Nymphaeaceaeの抽出物の安定化作用、およびこれらの抽出物との相乗作用を生じる。蜂巣炎の局所処理の場合、これらの精油は、オリーブ油中に溶解される。この文献は、前記補足的精油が、個別には固有の効果をまったく有していないことを示している。

10

【0042】

第EP-0333548号は、精油1～45重量部；スクログリセリドとスクロエステルとから選ばれる非イオン性乳化剤0.01～1重量部；キサンタンガム0.2～1.5重量部、および水の補足重量部分を含むオレンジ精油の安定水性エマルジョンについて記載している。これらのエマルジョンは、食料品、特にアルコールを含まない飲料、糖菓製造の香り付けのための濃縮物、または化粧品用濃縮物の調製に用いることができる。この文献は理論的に、植物のあらゆる「エッセンス」（実際には何らかの抽出物）をこのエマルジョンにおいて用いることができると指摘しており、したがってそのうちの特に「ニンニクエッセンス」を挙げている。それにもかかわらずこの文献は、オレンジエッセンスの場合しか製造方法を示していない。ところで、示されている割合を用いた場合、精油の安定なエマルジョンは、既知のあらゆる精油、特にニンニクの精油を用いて得ることはできない。したがってこの文献は、ニンニクの精油をベースとした組成物に関して現実的な教示をもたらさない。

20

【0043】

第JP-04338336号は、乾燥ニンニクから、および水またはエタノール抽出のニンニクから得られたニンニク抽出物を含む、経口による肥満処理用錠剤について記載している。したがってこの文献は、循環血液中における、あるいはいくつかのニンニク抽出物のよく知られた低脂肪血作用を高めることを目的とする。

30

【0044】

2001年8月3日に公告された第FR-2804319号は、植物の茎、葉、および花びらから、必ず水抽出によって得られる、ANPを含む植物抽出物を含んでいる痩身美容組成物について記載している。この文献は、様々な有用な植物を挙げしており、その中にニンニクもあるが、オオニンニクの球根抽出物を含む組成物については記載していない。この組成物の作用メカニズムは、脂肪細胞の脂質分解を促進することであるが、どの場合も前脂肪細胞の成熟脂肪細胞への転換には作用しない。

40

【0045】

したがって現在の知識のどれからも、オオニンニクの球根抽出物の使用が、もはや脂肪の貯蔵/脱貯蔵（したがって脂質生成/脂質分解）メカニズムに対してのみならず、特に前脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化プロセスに対しても作用する新規世代の痩身クリームの出現を生じうると予測することはできなかった。

【0046】

本発明によるオオニンニク抽出物は、脂肪細胞に局部的に作用し、その脂肪酸の一部の血液循環中への放出を伴わない。脂肪酸は、燃やされなければ健康面で有害であることが明らかになるであろう（動脈壁または腹内組織への沈積）。

【0047】

したがって本発明によるオオニンニク抽出物は、蜂巣炎に対する闘いの新規側面に作用す

50

る。すなわち、これらは休眠前脂肪細胞の活用を制限し、脂肪組織の膨張を制限する。

【 0 0 4 8 】

しかしながら、このことがこれらの唯一の効能ではない。その理由は、本発明による単一の抗脂肪症活性剤を用いた場合、蜂巣炎と闘うためのいくつかのキーポイントが与えられるからである。実際、本発明による抗脂肪症活性剤はまた、昇圧作用物質の割合を減少させて、脂肪組織の良好な血管新生を確保する。

【 0 0 4 9 】

したがって本発明によるオオニンニク抽出物は、最大限の効能を示す抗脂肪症活性成分を構成し、痩身美容または治療用配合物において活性成分の組合わせを増やすことを無益にする。

10

【 0 0 5 0 】

その他の実験でも同様に、意外なことに、本発明による抗脂肪症活性剤が、成熟肥大脂肪細胞のレベルにおいても活性であることを確認することができた。したがってこれらは、過形成と肥大との2つの脂肪成長プロセスに作用する。このことによって、肥満の処理のための治療分野においてこれらを用いることができ、良い結果が得られる。

【 0 0 5 1 】

本発明による抗脂肪症活性剤の確認されたもう1つの利点は、得られた現象が可逆性であり、その結果これらは生理学的メカニズムの遮断を生じないという事実にある。

【 0 0 5 2 】

さらに、本発明による抗脂肪症活性剤の効能は特に、休眠前脂肪細胞の活用の減少にあるので、本発明による治療用または美容用組成物は、ボディケアを構成し、有利には1年中毎日、1日に少なくとも1回、処理される皮膚部分に外部処理として塗布される。

20

【 0 0 5 3 】

この場合、本発明による組成物は、本発明による活性剤以外はほかの活性剤をまったく必要とせず、1つまたは複数のオオニンニク抽出物は、前記組成物の1つまたは複数の唯一の抗脂肪症活性剤を構成しうる。したがって本発明による組成物は、補足的活性剤を含まない。特に、好ましくは1つまたは複数のオオニンニクの球根抽出物は、本発明による組成物の1つまたは複数の唯一の植物抽出物である。

【 0 0 5 4 】

しかしながら本発明による組成物はまた、特に夏季の前の2ヶ月間または3ヶ月間処理を実施することから成る、いわゆる「フラッシュ」ケアに用いることもできる。この場合、この組成物は有利には、それ自体知られているあらゆる種類の脂質分解剤から成る補足的活性剤を含む。有利には本発明による組成物は、AMPcの合成を刺激しうる、天然起源の脂質分解剤（例えばカフェインおよび脂質分解剤）、または合成の脂質分解剤（キサンチンベースの化合物）の脂質分解剤から選ばれる少なくとも1つの脂質分解剤を含む。

30

【 0 0 5 5 】

特に美容効果を有するその他の補足的活性剤が、本発明による抗脂肪症活性剤と組合わされてもよい。

【 0 0 5 6 】

本発明による組成物は、次のことが可能ないくつかの作用物質を含んでいてもよい。すなわち、弾性網を安定化させることができ（例えばケイ素誘導体）；および/または直ちに張筋作用を得ることができ（合成ポリマーまたは植物性タンパク質（大豆、コムギの胚芽）の組込み）；および/または最適な水分補給を確保する（湿潤剤および/または再構成剤の組込み）ことができるものである。

40

【 0 0 5 7 】

有利には本発明による組成物は、その浸透力を改良しうる作用物質（例えば剥離剤）の組込みを必要としない。

【 0 0 5 8 】

同様に本発明による組成物に、皮膚の微小循環を改良しうる作用物質を組込む必要はない。

50

【 0 0 5 9 】

本発明による組成物は、製薬的または化粧品的に許容しうる、本発明による抗脂肪症活性剤と適合するあらゆる賦形剤を含んでいてもよく、所望の適切な生薬形態を得ることができるようにするあらゆる適切な佐剤を含んでいてもよく、これには、ゲル化剤、香料、保存料、安定剤、着色料等が含まれる。本発明による組成物は、キサンタンガムを含んでいなくてもよい。

【 0 0 6 0 】

オオニンクの球根の精油の場合、乳化剤として、ジーゲン社 (S I E G E N) (スイス国ジュネーブ) によって商品化されているリポゾール (L i p o s o l) という名称の製品、またはその他のあらゆる乳化剤、特にスクログリセリドでもなく、スクロエステルでもないあらゆる乳化剤を用いることができる。

10

【 0 0 6 1 】

用いられる乳化剤の量は、所望のエマルジョンを得るのに適したものである。この量は実際、精油の量よりもはるかに多く、一般に 5 0 倍である。

【 0 0 6 2 】

水溶液状の花脂の場合、本発明による組成物は有利には、単純なローションの形態にある。

【 0 0 6 3 】

本発明による組成物の製造例は下記のとおりである。

【 0 0 6 4 】

20

局所的に使用しうるクリーム of 製造のためには、まず最初にオオニンクの精油が、乳化剤、例えばリポゾール (スイス国ジーゲン社) の中に組込まれ、各々の容積割合は例えば、 0 . 0 0 1 % 程度の精油、 0 . 0 5 % のリポゾール、および 1 0 0 % までの補足分の賦形剤である。

【 0 0 6 5 】

花脂を用いた場合、例えばローションを調製することができる。例として、様々な成分の濃度の量 (容量) は、下記のとおりである。

組成物 No. 1 :

ヘキサン抽出された粗製脂から得られたオオニンクの球根の花脂 : 0 . 0 0 0 3 % ~ 0 . 0 0 2 % ;

30

賦形剤 : 1 0 0 % を得るのに適した濃度 ;

組成物 No. 2 :

酢酸エチル抽出された粗製脂から得られたオオニンクの球根の花脂 : 0 . 0 0 0 5 % ~ 0 . 0 0 2 % ;

賦形剤 : 1 0 0 % を得るのに適した濃度 ;

組成物 No. 3 :

アセトン抽出された含油樹脂から得られたオオニンクの球根の花脂 : 0 . 0 0 0 5 % ~ 0 . 0 0 2 % ;

賦形剤 : 1 0 0 % を得るのに適した濃度。

40

【 0 0 6 6 】

本発明による組成物は非常に単純であり、あまり高価でない。

【 0 0 6 7 】

本発明は、蜂巣炎、局部的真皮脂肪過剰、または肥満の予防または治療の美容的および / または治療的处理方法において、処理される皮膚部分に、抗脂肪症活性剤として少なくとも 1 つのオオニンクの球根抽出物を局所的に塗布することを特徴とする方法にも及ぶ。真皮脂肪過剰の処理とは、真皮のレベルにおいても、皮下組織のレベルにおいても、局所化された脂肪塊の処理のことを言う。

【 0 0 6 8 】

本発明はまた、本発明による組成物を用いることを特徴とする処理方法にも関する。

【 0 0 6 9 】

50

本発明はまた、処理される皮膚部分への局所塗布による、蜂巣炎および局部的真皮脂肪過剰の予防的または治療的な美容処理のための、抗脂肪症活性剤としての少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物の使用にも関する。

【0070】

本発明はまた、処理される皮膚部分（腹部、大腿部、腰部、臀部、たるみ、手足等）への局所塗布による、肥満の予防的または治療的処理のための治療用組成物の調製のための、抗脂肪症活性剤としての少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物の使用にも関する。本発明はまた、処理される皮膚部分への局所塗布による、肥満の予防的または治療的処理のための治療用組成物の調製方法において、抗脂肪症活性剤として、少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物の有効量を、この組成物中に組込むことを特徴とする方法にも関する。

10

【0071】

有利には、本発明による方法または使用において、前脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害を少なくとも実質的に起こすのに適した、および/または成熟脂肪細胞の肥大を少なくとも実質的に制限するかまたは阻害するのに適し、しかも炎症も皮膚の鋭敏化も起こすことのない量の少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物を用いる。

【0072】

本発明はまた、前脂肪細胞の成熟脂肪細胞への脂肪細胞転換の体外阻害方法において、少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物の有効量を、前脂肪細胞、またはこれらを組んでいる生物組織と接触させることを特徴とする方法にも及ぶ。

20

【0073】

有利には、本発明による方法または使用において、1つまたは複数の抗脂肪症活性剤として、専らオオニンニクの球根の1つまたは複数の非水性抽出物を用いる。

【0074】

本発明によれば有利には、3 ppm ~ 20 ppmの1つまたは複数のオオニンニクの球根抽出物を用いる。

【0075】

本発明によれば有利には、抗脂肪症活性剤として、少なくとも1つの精油と少なくとも1つの乳化剤とを用いる。変形例として、本発明によれば有利には、抗脂肪症活性剤として、少なくとも1つの水溶液状花脂を用いる。本発明によれば有利には、非脂肪症活性剤として、精油；ヘキサン抽出された粗製脂から得られた花脂；酢酸エチル抽出された粗製脂から得られた花脂；アセトン抽出された抽出含油樹脂から得られた花脂から選ばれる、少なくとも1つのオオニンニクの球根抽出物を用いる。

30

【0076】

有利には、本発明による方法および使用において、本発明による組成物を用いる。本発明はまたより一般的には、（美容的および/または治療的）処理方法、または本発明による阻害方法の実施に適した組成物にも関する。

【0077】

本発明はまた、上記または下記特徴の全部または一部を組合わせたものとして特徴とする組成物、特に美容的処理方法、治療用組成物の調製方法、使用にも関する。

40

【発明の実施の形態】

【0078】

本発明の効能は、添付図1のA ~ F、図2のAおよびB、図3のAおよびBを参照して示されている下記実施例1 ~ 4の結果から明らかになる。

図1のA ~ F、図2のAおよびBは、脂肪細胞の顕微鏡写真である。

図3のAおよびBは、電気泳動のゲルの写真である。

【0079】

実施例1、2、3、および4は、オオニンニクの球根の精油（HEと呼ばれる）；ヘキサン抽出された粗製脂から得られたオオニンニクの球根の花脂（ACHと呼ばれる）；酢酸エチル抽出された粗製脂から得られたオオニンニクの球根の花脂（ACAEと呼ばれる）

50

；アセトン抽出された抽出含油樹脂から得られたオオニンニクの球根の花脂（ＡＯＡと呼ばれる）の脂肪細胞過形成および肥大プロセスへの生物学的効能を例証する。溶液ＨＥ、ＡＣＨ、ＡＣＡＥ、およびＡＯＡの調製方法、用いられた細胞モデル、並びに処理方法は、下記に詳細に記載される。

【００８０】

溶液ＨＥ、ＡＣＨ、ＡＣＡＥ、およびＡＯＡの調製

ＨＥ溶液の調製：

培養培地中に導入されるＨＥ溶液は、１８．４μｌのＨＥと、９８１．６μｌのリポゾール（スイス国ジエゲン社から商品化されている、植物細胞膜の抽出物質をベースとする天然乳化剤）とから成るＨＥ母液（シグマ・オールドリッチ・ファイン・ケミカルズ社（SIGMA-ALDRICH FINE CHEMICALS）によって商品化されているもの；「中国ニンニク油（Garlic oil, Chinese）」、参照番号W250309）を、細胞培養用水（フランス国Eurobio（登録商標））中に１／１０希釈して調製される。培養培地中に導入される対照溶液は、１８．４μｌの細胞培養用水（フランス国Eurobio（登録商標））と９８１．６μｌのリポゾールとから成る対照母液を、細胞培養用水（フランス国Eurobio（登録商標））中に１／１０希釈して調製される。

10

【００８１】

花脂水溶液ＡＣＨ、ＡＣＡＥ、およびＡＯＡの調製：

本発明による花脂は、それ自体が従来のものであって、香水産業においてよく知られ、かつ十分に規定されている方法にしたがって調製される。大雑把には花脂は、少なくとも２つの抽出工程の結果生じる抽出物である。第一工程は、特に非ベンゼン性の非水性揮発性抽出溶媒を用いて実施され、これによって、出発植物物質が新鮮であるかまたは（保存のために凍結された後で）解凍された時に粗製脂を得ることができるか、または前記物質が乾燥状態で用いられる時に含油樹脂を得ることができる。第二工程は、溶媒としてエタノールを用いて実施される。花脂ＡＣＨ、ＡＣＡＥ、およびＡＯＡは、オオニンニクの球根に適用された方法によって得られる。

20

【００８２】

花脂ＡＣＨを得るためには、新鮮なニンニクの鱗片が皮から除去され、ついで機械的に粉碎される。

30

【００８３】

ついでヘキサン抽出が実施される。沸騰に至らせない中程度の加熱によって、およびヘキサンの完全な蒸発後、粗製脂が回収される。これは、ワックスと芳香族生成物とを含む。周囲温度において、これは黄色のペースト状様相を示す。

【００８４】

洗浄によってエタノール中にこの粗製脂を溶解した後、この溶液は、ワックスを除去するために濾過され、ついで－１０℃に冷却される。エタノールの蒸留後、花脂ＡＣＨが得られる。エタノール中に２５％希釈された時、これは強い匂いのある薄い黄色の透明溶液の様相を示す。

【００８５】

ＡＣＡＥは、ＡＣＨの製造と同様なプロトコルにしたがって調製され、第一工程は今度は、酢酸エチル抽出である。

40

【００８６】

エタノール中に２５％希釈されたＡＣＡＥは、中程度の匂いの薄い栗色の透明溶液である。

【００８７】

ＡＯＡは、ＡＣＨの製造と同様なプロトコルにしたがって調製され、第一抽出は今度は、予め乾燥工程に付されたニンニクの鱗片からアセトンを用いて行なわれる。この第一抽出を終えると、抽出含油樹脂が得られる。周囲温度において、これは非常に濃い栗色のペースト形態にある。

50

【0088】

ついでこれは、最終的に花脂A O Aを得るために、エタノール蒸留を受ける。

【0089】

エタノール中に25%希釈された時、花脂A O Aは、あまり匂いのない栗色の透明溶液の形態にある。

【0090】

培養培地中に導入されたA C H、A C A E、およびA O Aの溶液は、18.4 μ lの花脂(A C H、A C A E、またはA O A)と、981.6 μ lの細胞培養用水(フランス国E u r o b i o (登録商標))とから成る各々の花脂(A C H、A C A E、またはA O A)の母液を、細胞培養用水(フランス国E u r o b i o (登録商標))中に1/10希釈して調製される。

10

【0091】

用いられた細胞モデル：

脂肪分化プロセスに関わっているメカニズムは、昔からインビトロで研究されてきた(一般誌：K l a u s S . , B i o E s s a y s , 19 : 215 - 223、1997)。

【0092】

H E、A C H、A C A E、およびA O Aの生物活性は、細胞培養物3 T 3 - F 4 4 2 A (脂質のその蓄積能力のために用いられるネズミ起源の細胞系統)から証明され、ついでヒト前脂肪細胞の一次培養物に対して確認される。

【0093】

これらの細胞が、6ウエルプレート中に播種され(播種密度：15000細胞/ウエル)、培地D M E M - 10% S V Dおよび抗生物質中の融合(c o n f l u e n c e)に至るまで保持される。融合した時、これらの前脂肪細胞はついで、培地D M E M - 10% S V Dおよびインスリン中で培養される。これらの処理された細胞は、この培養培地中に保持され、これに、最後に培養培地1ミリリットルあたり25 μ lの、テストされる溶液(H E、またはA C H、またはA C A E、またはA O A)の1つが添加される。これらの対照前脂肪細胞3 T 3 - F 4 4 2 Aは、この培養培地中に培養され、これに培養培地1ミリリットルあたり25 μ lの対照溶液が添加される。培養培地は、48時間毎に更新される。

20

【0094】

ヒト前脂肪細胞の第一培養：

ヒト前脂肪細胞(ゼンビオ(Z e n B i o) (登録商標)、米国)が、供給業者の指示にしたがって培養される。受領時に、これらのヒト前脂肪細胞は、供給された適切な培地中に培養され、これに、最後に培養培地1ミリリットルあたり3 μ l ~ 10 μ lの、テストされる溶液(H E、またはA C H、またはA C A E、またはA O A)の1つが添加される。対照前脂肪細胞は、単独の培地中の培養に維持される。この培養培地は、3日毎に更新される。

30

【0095】

【実施例1】

脂肪細胞形態への、H E、A C H、A C A E、またはA O A溶液の効果(図1のA ~ F)

40

7日(細胞3 T 3 - F 4 4 2 A)および9日(ヒト前脂肪細胞)の処理の終わりに、分化プロセスに対するH E、A C H、A C A E、およびA O A溶液の効果が、処理された培養物および対照培養物の顕微鏡検査における観察によって形態学的基準に基づいて調査された。これらの細胞は、C C Dカメラと組合わされた逆相顕微鏡検査形態分析によって、これらが丸い輪郭になった時、およびこれらの細胞質が完全に脂肪質小滴で満たされた時、分化されているとみなされる。H E、A C H、A C A E、またはA O A溶液が、ネズミの前脂肪細胞3 T 3 - F 4 4 2 Aの細胞分化を阻害することが確認される(図1のA ~ C)。

【0096】

7日間の慢性処理の終わりに、H E(図1のA)またはA C H(図1のB)の溶液は、発

50

育した成熟脂肪細胞の数の有意な減少を誘発する。これらの細胞の大部分は、脂質蓄積の非常に明白な阻害を伴って、これらの前脂肪細胞の繊維芽細胞の形態を保持する。図面には示されていないが、A C A EおよびA O A溶液を用いた場合も同じ結果が得られる。対照細胞3 T 3 - F 4 4 2 A (図1のC)は、末端分化の正常プロセスにしたがっており、強い屈折性が証明するように、トリグリセリド小滴で満たされた細胞質を有する、成熟脂肪細胞の形態学的特徴を獲得する。

【0097】

同様に、H E、A C H、A C A E、またはA O A溶液が、ヒト前脂肪細胞の末端分化プロセスを阻害することも確認される。

【0098】

H E溶液(図1のD)またはA C H溶液(図1のE)の存在下に培養されたヒト前脂肪細胞は、前脂肪形態を保持する。これらのヒト細胞は紡錘型のままであり、検知しうる細胞質内脂質小滴を非常に少量しか有していない。図面には示されていないが、A C A EおよびA O A溶液を用いた場合も同じ結果が得られる。比較した場合、これらの対照ヒト前脂肪細胞(図1のF)は、これらの繊維芽細胞形態を失い、球形態が現われ、これらの強い屈折性によって同定しうる多くの細胞質内脂質小胞の存在を伴う。

【0099】

オオニンクの球根の精油(H E)、ヘキサン抽出された粗製脂から得られたオオニンクの球根の花脂(A C H)、酢酸エチル抽出された粗製脂から得られたオオニンクの球根の花脂(A C A E)、アセトン抽出された抽出含油樹脂から得られたオオニンクの球根の花脂(A O A)による慢性処理は、脂肪細胞分化の特徴的な形態学および生化学的变化を制限する。H E、A C H、A C A E、およびA O Aと接触した時、これらの前脂肪細胞はもはや、これらの脂質代謝を調節し、かつ通常は前脂肪細胞の成熟分化脂肪細胞への転換を可能にするホルモン環境に対して感受性がない。

【0100】

【実施例2】

成熟肥大脂肪細胞の形態への、H E、A C H、A C A E
またはA O A溶液の効果(図2のAおよびB)

融合時、これらの前脂肪細胞3 T 3 - F 4 4 2 Aは、4日間分化用培地(D M E M - 10% S V Fおよびインスリン)中で培養される。これらの条件下、これらの細胞は、トリグリセリド容積および含量が増加している「成熟脂肪細胞」の段階に移る。ついでこれらの細胞は、前のように処理される。

【0101】

容積が大きい球形態および細胞質内脂質小胞の大きい蓄積を有する対照成熟脂肪細胞と比較して(図2のB)、H E溶液によって処理された成熟脂肪細胞(図2のA)は、あまり丸くない細胞形態および非常に減少した脂肪細胞内脂質小胞含量を有し、したがって本発明によるH E溶液は、分化プロセスを逆転させて、脂肪細胞肥大の制限プロセスにおいて有効であることが明らかになる。本発明によるA C H、またはA C A E、またはA O A溶液を用いた場合も同じ結果が得られる。

【0102】

【実施例3】

P P A R y 2のR N A mの発現への、H E、A C H、A C A E
またはA O A溶液の効果(図3のAおよびB)

脂肪細胞の分化は、脂肪組織の発育および肥満の重要な要素である。脂肪細胞の分化プロセスは、インビトロで、リボタンパク質の脂質分解、脂肪酸の細胞取込み、および脂肪酸およびトリグリセリドの合成を調節する様々な遺伝子のプログラムされた誘発を特徴とする。大雑把には、これらの遺伝子は、下記のような種類の分化マーカーとして分類される。すなわち、非常に早発(例えばリボタンパク質リパーゼのR N A mの発現)、早発(例えばP P A R y 2のR N A mの発現)、または遅発(例えばレプチンの発現)である(一般誌: M o r r i s o n R . F .、F a r m e r S . R .、J . C e l l . B i o

10

20

30

40

50

chem Suppl. 32/33:59-67, 1999)。したがって脂肪細胞の分化段階は、関連のあるRNA (PPAR γ 2のRNA)の発現レベルを調べることによって、またはレプチンの発現レベルによって正確に確立することができる。

【0103】

PPAR型(「ペルオキシソーム増殖物質活性化受容体(Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor)」)の核受容体族は、3つのサブ型: PPAR α 、PPAR δ 、PPAR γ から成る。PPAR α は肝臓中に強力に発現され、これはそこで、脂質代謝に関わっている遺伝子の発現を調節する。PPAR δ の発現は、遍在的であり、この受容体の機能はいまだに決定されていない。PPAR γ は、2つのイソ形態PPAR γ 1およびPPAR γ 2の形態で存在する。哺乳動物の脂肪組織のレベルで強力に発現されるのはPPAR γ 2である。PPAR γ 2が活性化された時、これは、脂肪細胞表現型の形成および維持に関わるタンパク質および酵素についてコードする複数の脂肪細胞遺伝子の転写を誘発する。したがってこれは、脂肪細胞の分化および代謝において主要な役割を果たす。

【0104】

PPAR γ 2のRNAの発現への、HE、ACH、ACE、またはAOA溶液の効果が、3日(図3のA、細胞3T3-F442A)または6日(図3のB、ヒト前脂肪細胞)の処理の終わりに測定された。PPAR γ 2のRNA含量は、RT-PCR(「逆転写ポリマラーゼ連鎖反応」)によって分析されるが、それは、予めRNeasy Total RNA System(Qiagen(登録商標))キットの手順にしたがってRNAを精製し、260および280nmにおける吸光度の測定および比によって試料のRNA含量を定量化し、得られたRNAの品質をアガロースゲル上の泳動後に調べた後である。

【0105】

工程RTのために相補DNA(DNac)が、全部で1 μ gのRNA(3T3-F442A)または全部で0.2 μ gのRNA(ヒト前脂肪細胞)から合成される。PPAR γ 2についてコードするDNacの増幅は、適切なセンスおよびアンチセンスプライマー(Genset(登録商標))、表1参照)の存在下に得られる。PCR生成物のサイズは、307塩基対(細胞3T3-F442A)および582塩基対(ヒト前脂肪細胞)である。適切な対照(逆転写工程およびPCRによる増幅)が形成された。PCR混合物は、変性(94で2分)、ハイブリッド形成(60で1分)、および延長(72で6分)による増幅の22サイクル(細胞3T3-F442A)または35サイクル(ヒト前脂肪細胞)に付された。PCR生成物は、アガロースゲル電気泳動によって分析され、臭化エチジウムで視覚化される。

【0106】

【表1】

表 1

	ネズミPPAR γ 2	ヒトPPAR γ 2
センス	5'-TGTTGACCCAGAGCATGGTGCCT-3'	5'-GCGATTCCTTCACTGATAC-3'
アンチセンス	5'-CAGGTTCTACTTTGATCGCACTT-3'	5'-GCATTATGAGACATCCCCAC-3'

【0107】

脂肪形成転写因子PPAR γ 2の発現レベルは、バンドの強度が証明しているように(図3のA、結果1)、対照細胞と比べて、細胞3T3-F442Aが、HE溶液(図3のA、結果2)、ACH溶液(図3のA、結果3)と接触した時に強力に減少される。ACE溶液およびAOA溶液を用いた場合も同じ結果が得られる。

【0108】

同様に、本発明による H E、A C H、A C A E、または A O A 溶液は、対照ヒト前脂肪細胞と比べて（図 3 の B、結果 4）、ヒト前細胞の P P A R γ 2 の R N A m の発現を有意に阻害する（図 3 の B、結果 5 は H E 溶液を用いた処理を示し、結果 6 は A C H 溶液を用いた処理を示している）。

【 0 1 0 9 】

オオニンニクの球根の精油（H E）、ヘキサン抽出された粗製脂から得られたオオニンニクの球根の花脂（A C H）、酢酸エチル抽出された粗製脂から得られたオオニンニクの球根の花脂（A C A E）、アセトン抽出された抽出含油樹脂から得られたオオニンニクの球根の花脂（A O A）は、P P A R γ 2 のメッセンジャーの発現を減少させて、分化のプログラムのレベルにおいて作用する。

【 0 1 1 0 】

【実施例 4】

レプチンの分泌への、H E、A C H、A C A E、および

A O A の効果

ヒト前脂肪細胞の分化プロセスを阻害する H E、A C H、A C A E、および A O A の能力は、様々な試験の培養培地中に分泌されたレプチンの率の定量的測定によって決定された。実際、遺伝子 o b によってコードされ、合成され、脂肪細胞によって分泌されたレプチンは、脂肪細胞分化プロセスの遅発マーカーであると考えられている。インビトロにおいて、レプチンの基礎分泌は、前脂肪細胞の成熟細胞への転換プロセス全体にわたって次第に増加する（M a c D o u g a l d、O . A . ら、P r o c N a t l A c a d S c i , U S A、9 2 : 9 0 3 4 - 9 0 3 7、1 9 9 5）。

【 0 1 1 1 】

レプチンの分泌への、H E、A C H、A C A E、および A O A 溶液の効果が、9 日間の処理期間に対して調査された（ヒト前脂肪細胞）。対照細胞および処理された細胞によって分泌されたレプチンの率は、3 日、6 日、および 9 日目（培地の更新日）に採取された様々な培養培地中で測定された。放出されたレプチンの率の定量的測定は、E L I S A 秤量（R & D S y s t e m s E u r o p e）によって、供給業者の指示にしたがって実施される。これらの結果は、平均して、平均との $\pm$ 差の型で表示される。統計学的比較は、スチューデント T テストによって実施される（ $p < 0.05$ は、有意閾値を表わす）。

【 0 1 1 2 】

これらの結果は、下記のように標準化される。すなわち、9 日の処置の終わりに、各々の処理に対して 3 日目、6 日目、および 9 日目に定量化されたレプチンの値は、対照細胞について得られた値のパーセンテージとして累積され、表示されている（表 2）。

【表 2】

表 2 - レプチンの分泌への、H E、A C H、A C A E および A O A の効果

処 理	濃 度	レプチン (%)		有 意 性
		平 均	平均との差の型	
HE	14 ppm	69,7	2,7	P<0,001
ACH	3 ppm	69,4	4,4	P<0,01
ACH	10 ppm	36,3	0,1	P<0,001
ACAE	10 ppm	81,7	2,1	P<0,01
AOA	10 ppm	80,9	2,1	P<0,001

【 0 1 1 3 】

H E、A C H、A C A E、およびA O Aの存在下において培養されたヒト前脂肪細胞は、処理されていない対照ヒト前脂肪細胞の培養培地中に検出されたものよりも有意に低い量のレプチンを、培養培地中に分泌する。得られた結果は、H E、A C H、A C A E、またはA O A溶液が、分化プログラムのレベルで作用し、脂肪細胞転換プロセスを阻害しうることを証明している。

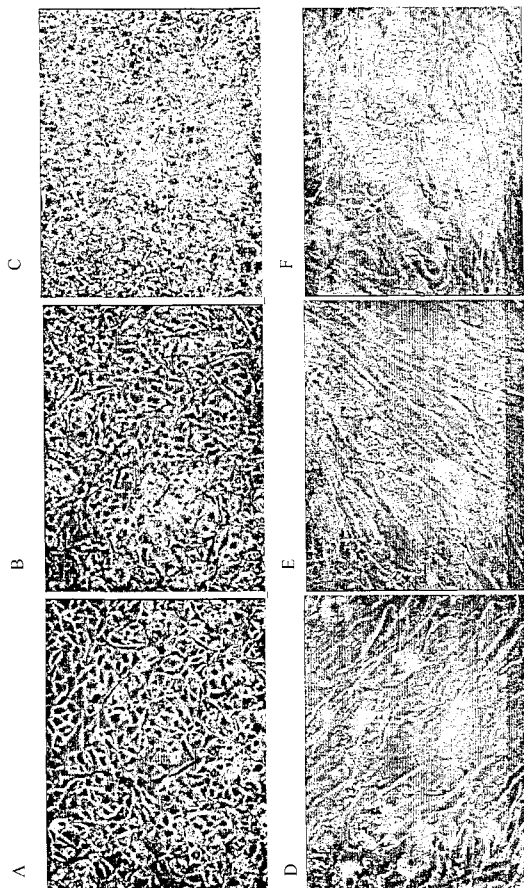
【図面の簡単な説明】

【図 1】 A ~ F は、脂肪細胞の顕微鏡写真である。

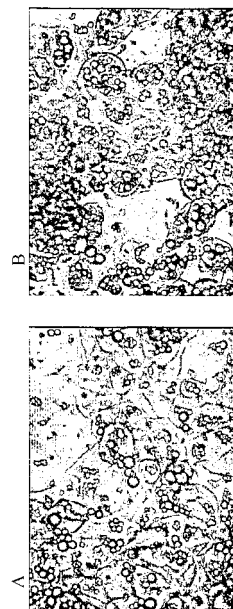
【図 2】 A および B は、脂肪細胞の顕微鏡写真である。

【図 3】 A および B は、電気泳動のゲルの写真である。

【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 Q 19/06 (2006.01) A 6 1 Q 19/06

審査官 鶴見 秀紀

- (56)参考文献 特開昭 6 1 - 0 2 7 9 1 0 (J P , A)
 特開昭 6 1 - 2 3 3 6 2 8 (J P , A)
 特開平 1 0 - 0 7 2 3 3 6 (J P , A)
 特開平 0 4 - 3 3 8 3 3 6 (J P , A)
 特開昭 5 9 - 1 5 5 3 1 3 (J P , A)
 特開平 0 8 - 2 4 5 4 1 0 (J P , A)
 特開平 0 8 - 0 2 6 9 6 1 (J P , A)
 特表 2 0 0 4 - 5 0 4 2 6 7 (J P , A)
 国際公開第 9 9 / 0 4 7 1 1 2 (W O , A 1)
 特開平 0 9 - 2 2 1 4 0 9 (J P , A)
 特開平 1 0 - 2 8 7 5 4 6 (J P , A)
 Oi,Yuriko et al ,Alliin and volatile sulfur-containing compounds in garlic enhance t
 he thermogenesis by increasing norepinephrine secretion in rats , Journal of Nutrit
 ional Biochemistry , 1 9 9 8 年 , Vol.9,No.2 , pp.60-66

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 36/896

A61K 8/97

A61P 3/04

A61P 3/06

A61P 17/00

A61Q 19/06

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)

CA(STN)