

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5557451号  
(P5557451)

(45) 発行日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)

(24) 登録日 平成26年6月13日 (2014. 6. 13)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/722</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/722</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/375</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/375</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/20</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/12</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/04</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/04</b>

請求項の数 21 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-557733 (P2008-557733)
(86) (22) 出願日	平成19年3月2日 (2007. 3. 2)
(65) 公表番号	特表2009-531306 (P2009-531306A)
(43) 公表日	平成21年9月3日 (2009. 9. 3)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/052023
(87) 国際公開番号	W02007/099170
(87) 国際公開日	平成19年9月7日 (2007. 9. 7)
審査請求日	平成22年3月2日 (2010. 3. 2)
(31) 優先権主張番号	MI2006A000384
(32) 優先日	平成18年3月3日 (2006. 3. 3)
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)

(73) 特許権者	512132413 コル. コン. インターナショナル ソシエ タ ア レスポンサビリタ リミタータ イタリア国、4 3 1 2 4 パルマ、ロカリ タ フォンタニーニ、ストラダ ランギラ ノ、2 6 4 / 1 エイ
(74) 代理人	100130029 弁理士 永井 道雄
(72) 発明者	コルネッリ・ウムベルト イタリア国、2 0 1 2 9 ミラノ、ヴィア タイポロ 7

審査官 原田 隆興

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メタボリック症候群の包括的な治療的処置又は包括的予防に適した、薬物又は補助食品の形態の、キトサンを有する組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メタボリック症候群の包括的な処置又は包括的な予防のための薬物の形態の、キトサン、アスコルビン酸及び酒石酸を含有する組成物であって、前記アスコルビン酸が、キトサンに対して 1 ~ 1 0 重量%の量であることを特徴とする組成物。

【請求項 2】

メタボリック症候群の包括的な処置又は包括的な予防のための栄養補助食品の形態の、キトサン、アスコルビン酸及び酒石酸を含有する組成物であって、前記アスコルビン酸が、キトサンに対して 1 ~ 1 0 重量%の量であることを特徴とする組成物。

【請求項 3】

前記の包括的な処置又は包括的な予防は、下記の状態：

- a) ウエスト周りが、男性で 1 0 2 c m を超え、女性で 8 8 c m を超えること；
- b) トリグリセリドのレベルが、1 5 0 m g / d L を超えること；
- c) H D L コレステロールのレベルが、男性で 4 0 m g / d L 未満、女性で 5 0 m g / d L 未満であること；
- d) 動脈血圧が、1 3 0 / 8 5 m m H g 以上であること；及び
- e) 空腹時血糖が高いレベル ( 1 1 0 m g / d L を超える ) であること、又はグルコース負荷曲線が変化されていること；

のうち少なくとも 3 つのものを対象にすることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記状態のひとつは、状態（e）であることを特徴とする請求項 3に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記状態の2つは、状態（d）及び（e）であることを特徴とする請求項 3に記載の組成物。

## 【請求項 6】

潤滑剤及び／又は賦形剤及び／又はアジュバント及び／又は香料及び／又は抗酸化剤をさらに有することを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする請求項 6に記載の組成物。

10

## 【請求項 8】

前記アスコルビン酸は、キトサンに対して4～8重量%の量で存在することを特徴とする請求項 7に記載の組成物。

## 【請求項 9】

錠剤の形態であることを特徴とする請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 10】

投与単位当たり0.1～1.5gの量でキトサンを含有することを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 11】

投与単位当たり0.25～1gの量でキトサンを含有することを特徴とする請求項 10に記載の組成物。

20

## 【請求項 12】

投与単位当たり400～600mgの量でキトサンを含有することを特徴とする請求項 11に記載の組成物。

## 【請求項 13】

キトサン、アスコルビン酸及び酒石酸を、賦形剤、アジュバント、潤滑剤、抗酸化剤及び香料から選択される物質と混ぜ合わせることにより、メタボリック症候群の包括的な処置又は包括的な予防のための医薬組成物を調製する方法であって、前記アスコルビン酸が、キトサンに対して1～10重量%の量であることを特徴とする方法。

30

## 【請求項 14】

キトサン、アスコルビン酸及び酒石酸を、賦形剤、アジュバント、潤滑剤、抗酸化剤及び香料から選択される物質と混ぜ合わせることにより、メタボリック症候群の包括的な処置又は包括的な予防のための栄養補助食品を調製する方法であって、前記アスコルビン酸が、キトサンに対して1～10重量%の量であることを特徴とする方法。

## 【請求項 15】

前記潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする請求項 13又は14に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記医薬組成物又は栄養補助食品は、錠剤の形態で製造されることを特徴とする請求項 13乃至15のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 17】

メタボリック症候群の包括的な処置又は包括的な予防のための薬物の調製への、請求項 1に記載の組成物の使用。

## 【請求項 18】

メタボリック症候群の包括的な処置又は包括的な予防のための栄養補助食品の調製への、請求項 2に記載の組成物の使用。

## 【請求項 19】

前記メタボリック症候群は、下記の状態：

a) ウエスト周りが、男性で102cmを超え、女性で88cmを超えること；

50

- b) トリグリセリドのレベルが、 $150\text{ mg/dL}$ を超えること；
- c) HDL コレステロールのレベルが、男性で $40\text{ mg/dL}$ 未満、女性で $50\text{ mg/dL}$ 未満であること；
- d) 動脈血圧が、 $130/85\text{ mmHg}$ 以上であること；及び
- e) 空腹時血糖が高いレベル（ $110\text{ mg/dL}$ を超える）であること、又はグルコース負荷曲線が変化されていること；

のうち少なくとも3つのものを有することを特徴とする請求項17又は18に記載の使用。

【請求項20】

前記状態のひとつは、状態（e）であることを特徴とする請求項19に記載の使用。

10

【請求項21】

前記状態の2つは、状態（d）及び（e）であることを特徴とする請求項19に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メタボリック症候群の包括的な治療的処置又は包括的予防に適した、薬物又は補助食品の形態の、キトサンを有する組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

20

20年来、脂質異常症、グルコース耐性、高血圧及び肥満などの疾患と種々関連する心臓血管疾患及びII型糖尿病の持続的な増加は、最も明らかな原因と考えられる食品衛生の成分の食事要素に加えて、これらの病態の可能な共通の原因の同定をもたらしており、「症候群」と組み合わせられるべき上記の症候群の全てを引き起こしてきている。このように定義された症候群の共通の原因は、インスリン耐性であると最初は同定された（非特許文献1）。

【0003】

種々の名称がこの新規の症候群について提案されており、例えば、症候群X、リーベン症候群（Reaven's syndrome）（最初にインスリン耐性を同定した人物）、メタボリック、多重性メタボリック（multiple metabolic）、ブルリメタボリック（plurimetabolic）、ディスメタボリック（dysmetabolic）、心臓血管ディスメタボリック（cardiovascular dysmetabolic）及びカルディオメタボリックシンドローム（cardiometabolic syndrome）又はシンドロームの用語ではなく、「H現象（H phenomenon）」又は「死の四重奏（deadly quartet）」などが挙げられる。このような名称の違いは、いまなお現存する。しかしながら、このような関連性を定義するのに「メタボリック症候群」との暗黙の一致がある。

30

【0004】

1998年以来、WHOは、メタボリックシンドロームの患者を診断する種々の主要な特性を提案してきた（非特許文献2）。

40

【0005】

2005年、全米コレステロール教育プログラム成人処置パネルIII（National Cholesterol Education Adult Treatment Panel III；ATP III）は、その予防とより一層関連した成果をもって、メタボリックシンドロームの分類を再提案した（非特許文献3）。AAACE（米国臨床内分泌学会）、EGIR（欧州グループ勉強会インスリン耐性；European Group Study Insulin Resistance）、及びIDF（国際糖尿病基金；International Diabetes Foundation）などのその他の分類も存在し、これらは、同様のパラメーターに基づいており、このパラメーターを評価する最大値又は最小値に若干の違いがあるのみである。メタボリック症候群（

50

以下、MSと表記する。)の分類は、ATP IIIの2005年のものとして、下記の通り参照されている。参照される診断的パラメーターは、MS、並びに続く心臓血管及び内分泌の関心の診断及び予防を促進するために、非常に簡単で、容易に同定し得るものである；しかしながら、全体としてMSを扱う治療が存在しないままである。

【0006】

今日でさえ、示唆された治療は、事実、単一の特定の治療で個々の病態、つまり、別々に高血圧、脂肪異常症及び過剰な体重などを処置することであって、これらのそれぞれは、重篤な病態（心臓血管疾患、II型糖尿病）のリスクを伴うものである。

【0007】

キトサンを含む、個々の病態の治療として、多くの方法及び化合物が提案されてきており、これは、体重及びコレステロールのレベルを低減するのに提案されている（非特許文献4及び5）。

10

【0008】

経口血糖降下剤（チアゾリデンジオン又はメトフォルミン）を用いたMSへの試験的な治療が提案されており、その活性は、確認が待たれる。しかしながら、これらは、血糖値及びインスリン感受性を改変することを標的としており、これらは、MSの一部のみを示す病態に過ぎない。

【非特許文献1】Reaven GM, "Banting lecture, 1988: Role of insulin resistance in human disease", Diabetes, 1988年、37巻、p.1595-1607

20

【非特許文献2】Albertiら著、"Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation.", Diabetes Med., 1998年、15巻、p.539-553

【非特許文献3】Grundy SMら著、"Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement.", Circulation, 2005年、112巻、p.e285-290

30

【非特許文献4】Singla AKら著、"Some pharmaceutical and biological aspects - an update.", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2000年、53巻、p.1047-1067

【非特許文献5】Schillerら著、"A randomized, double blind, placebo controlled study examining the effect of a rapidly soluble chitosan dietary supplement on weight loss and body composition in overweight and mildly obese individuals.", JANA, 2001年、4巻、p.42-49

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って、単一の治療で、メタボリック症候群に関連した病態を包括的に処置することが問題である。

【課題を解決するための手段】

【0010】

50

本発明は、薬物又は栄養補助食品の形態で、キトサンを有する組成物に関するものであって、メタボリック症候群の包括的な治療又は包括的な予防に適するものである。また、その方法についても述べる。

【0011】

さらに一般的に、本発明は、メタボリック症候群の包括的な治療的処理及び包括的な予防のキトサンの使用に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

下記の用語は、下記の意味を有する：

【0013】

メタボリック症候群(MS) - ATP IIIの2005年の分類に従ってともに診断される一群の病態、及び単一の病因に貢献し得る可能性のあるもの。

【0014】

ATP III 2005年 - 患者がMSを罹患しているかどうかを診断する分類。MSとして分類されるのは、下記のパラメーターのうち少なくとも3つのものが、患者において陽性と評価される必要がある。

- a) ウエスト周りが、男性で102 cmを超え、女性で88 cmを超えること
- b) トリグリセリドのレベルが、150 mg / dLを超えること
- c) HDLコレステロールのレベルが、男性で40 mg / dL未満、女性で50 mg / dL未満であること
- d) 動脈血圧が、130 / 85 mmHg以上であること
- e) 空腹時血糖が高いレベル(110 mg / dLを超える)であること、又はグルコース負荷曲線が変化されていること

【0015】

本発明は、メタボリック症候群(MS)の包括的な治療的処置又は包括的な予防に適した、薬物又は栄養補助食品の形態の、キトサンを有する組成物に関する。

【0016】

驚くべきことに、医薬組成物又は栄養補助食品が、ATP IIIの2005年の基準に従って分類されたMSの病態の包括的な治療的処置又は包括的な予防に適して、調製され得ることを見出した。

【0017】

特に、キトサンは、動脈血圧を130 / 85 mmHg未満に低減するとともに、グルコースの基底レベルを110 mg / dL未満と低減するのを誘導することが見出された。

【0018】

本発明の組成物は、キトサンに加えて、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、並びに酒石酸などのその他の賦形剤及び/又はアジュバント及び/又は香料を含有してもよい。

【0019】

また、本発明の組成物は、存在するキトサンの重量に対して、1 ~ 10重量%の量でアスコルビン酸を好ましく有し、さらに好ましくは、4 ~ 8重量%を有する。

【0020】

本発明の組成物は、錠剤の形態が好ましい種々の医薬的に許容な形態で調製されてもよいが、種々の投与手段が可能であり、考慮され得るものである。

【0021】

本発明の組成物におけるキトサンの量は、可変であって、投与量に依存する：好ましくは、単位投与形態当たり、0.1 ~ 1.5 g、さらに好ましくは、0.25 ~ 1 g、よりさらに好ましくは400 ~ 600 mgのキトサンを含有する。

【0022】

本発明のさらなる態様は、メタボリック症候群の包括的な治療的処置又は包括的な予防に適した、医薬組成物又は栄養補助食品を調製する方法であって、キトサンを、適当な賦

10

20

30

40

50

形剤若しくは希釈剤又は相補的な活性を有する適当な物質と混ぜ合わせることによるものである。種々の化合物を薬物又は栄養補助食品中に混ぜ合わせるにより調製する全ての公知の方法を使用し得る。錠剤の調製方法、特に、アスコルビン酸及びステアリン酸マグネシウムを含有する錠剤の調製方法が、好ましい。

#### 【 0 0 2 3 】

本発明のさらなる態様は、メタボリック症候群の包括的な治療的処置又は包括的な予防に適した薬物又は栄養補助食品の調製への、キトサンの使用に関する。特に、キトサンを使用することにより、体重及びコレステロールのレベルを低減し得るとともに、グルコースの基底レベルを、 $110\text{ mg/dL}$ 未満に、動脈血圧を $130/85\text{ mmHg}$ 未満に、それぞれ低減可能である。

10

#### 【実施例】

#### 【 0 0 2 4 】

##### (例1)

メタボリック症候群を構成する病態に対する、キトサンを含有する錠剤の効果を評価する臨床的検討

20から75歳の年齢の70人の被検者を登録した。許容基準は、下記のパラメーターを満たすように要求した：体格指数(BMI) $>25\text{ kg/m}^2$ 、全コレステロールのレベル $>150\text{ mg/dL}$

#### 【 0 0 2 5 】

登録された全ての被検者は、Spoltore/San Valentino(PE)の実験センターに集合し、センターの研究者によって、必要な臨床パラメーターについて、検討された。被検者は、食物の摂取及び生理的活動を一定に保つように要求され、これにより、検討下の治療作用を最も良好な様式で評価し得ることとなる。全ての被検者には、検討下の処置の前及び終期(3ヶ月後)において、血液学的及び血液化学的検討が行われた。実験的評価のため、血液採取を行う前12時間に絶食を要求した。上腕静脈から適当にヘパリン化されたチューブに血液を採取し、続いて遠心分離して、実験的評価を行う血漿を単離した。全ての試験は、血液の採取後4時間以内に行い、これを評価まで氷上で保持した。

20

#### 【 0 0 2 6 】

70人の登録した被検者のうち64人について、試行を完了した。6人の失踪したケースは、産物の採取の月毎に訪れず、従って、結果の計算からは除外した。表1には、処置を完了した登録した被検者の一般的特徴を記載した。

30

#### 【 0 0 2 7 】

表1．処置下の被検者の一般的特徴

平均年齢 $\pm$ SD(標準偏差)；MS=ATPIII 2005年の基準に従ったメタボリック症候群

#### 【 0 0 2 8 】

##### 【表1】

パラメーター	MS有り	MSなし
男性	14	19
女性	13	18
年齢	$53\pm 10.1$	$50\pm 6.6$

40

#### 【 0 0 2 9 】

2つの患者グループについて、表2に示す臨床的/診断的パラメーターの特徴付けを行

50

った。

【 0 0 3 0 】

表 2 . 診断目的で考慮されるパラメーター : 平均  $\pm$  S D

M S = A T P I I I 2 0 0 5 年の基準に従ったメタボリック症候群

M x B P = 最大動脈血圧

M n B P = 最小動脈血圧

【 0 0 3 1 】

【 表 2 】

パラメーター	M S 有り	M S なし
ウェスト周り (cm)	97 $\pm$ 9.80	91 $\pm$ 8.6*
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [kg]	29.3 $\pm$ 3.08 [82]	27.9 $\pm$ 1.97* [80]
全コレステロール (mg/dL)	220 $\pm$ 23.9	218 $\pm$ 23.9
HDLコレステロール (mg/dL)	37 $\pm$ 11.4	36 $\pm$ 5.8
トリグリセリド (mg/dL)	213 $\pm$ 45.1	211 $\pm$ 53.8
血糖値 (mg/dL)	110 $\pm$ 11.1	103 $\pm$ 5.6*
最大動脈血圧 (mmHg)	128 $\pm$ 4.8	125 $\pm$ 3.3*
最小動脈血圧 (mmHg)	80 $\pm$ 8.8	74 $\pm$ 8.2*

10

20

【 0 0 3 2 】

\*  $p < 0.05$  ; M S 有りと M S なしとを比較した、独立データに関する t - 検定

【 0 0 3 3 】

全ての患者に関し、3ヶ月間、4錠/日の投与量で処置を開始した。製品の各錠剤は、91%のキトサン(下記の表3の特徴を有するもの)と、6%のアスコルビン酸と、3%の酒石酸とからなる混合物500mgを含有する。

30

【 0 0 3 4 】

表 3 . キトサンの特徴

【 0 0 3 5 】

【表 3】

仕様	特徴
外観	自由流動粉末
色	灰色がかった白色から淡黄色
臭い	なし
溶液の外観	澄明、無色から淡黄色
溶解性（1 %酢酸中）	≥ 80%
脱アセチル化の度合い	≥ 70%
粘度 （0.5% CTS、0.0% Hac、20℃）	≤ 100 nPa.s
水	≤ 10%
灰分	≤ 1%
タンパク質	検出できず
pH	6.0-9.0
質量密度	≥ 0.10 mg/mL
粒径	≥ 600メッシュ

10

20

## 【 0 0 3 6 】

簡便のため、この組成物を、ポリグルコサミン、又は P G と称する（検討下及び / 又はこの紙面において、体重及び脂質異常症について全ての実験試行に使用する用語）。主食の前 30 分において、グラスの半分の水で 2 錠 / 食事の程度で錠剤を消費した。従って、日の投与量は、2 g / 日であった。結果を表 4 に示す。

## 【 0 0 3 7 】

表 4 . P G 治療後の M S 有り及び M S なしの患者間のパラメーター及び差異の比較

## 【 0 0 3 8 】

30

【表 4】

パラメーター	MS有り		MS無し		治療後の違い	
	処理前	処理後	処理前	処理後	MS有り	MS無し
ウェスト周り (cm)	97±9.80	91±9.6*	91±8.6	87±9.2*	8.8±18.82*	6.4±12.31*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3±3.08	26.3±6.18*	27.9±1.97	25.4±1.73*	3.0±4.74*	2.2±1.07*
全コレステロール (mg/dL)	220±23.9	190±19.6*	218±23.9	194±20.7*	36±38.1*	29±31.9*
HDLコレステロール (mg/dL)	37±11.4	43±7.3*	36±5.8	45±8.2*	4±11.4*	8±11.7*
トリグリセリド (mg/dL)	213±45.1	181±21.5*	211±53.8	170±30.3*	39±34.6*	45±46.6*
血糖値 (mg/dL)	110±11.1	93±6.8*	103±5.6	89±6.7*	17±10.7*	16±13.9*
最大動脈血圧 (mmHg)	128±4.8	126±5.2*	125±3.3	124±4.4	3±4.5*	0±2.1*
最小動脈血圧 (mmHg)	80±8.8	77±9.0*	74±8.2	74±8.3	3±8.2*	0±2.7*

40

## 【 0 0 3 9 】

50



\*  $p < 0.05$  ; 独立データに関する  $t$  - 検定

【0040】

示したデータが示すように、2つのグループ間の効果の差異は、実質的なものではなかった。最大動脈血圧及び最小動脈血圧の両方での処置で誘導された作用のみが明らかに異なっていた。

【0041】

MSは、多重的なパラメーターを構成要素とするものであるので、示した平均的なデータは、安定する傾向にある。この点、標準的な血圧、高い血糖値、肥満及び高いトリグリセリドの患者（ATP IIIの2005年の5つのパラメーターのうち、下記のものとは異なる3つが変化）のように、高い血糖値及び肥満の高血圧患者は、MSにより影響を受けた（ATP IIIの2005年の5つのパラメーターのうち3つが変化）。この理由は、平均をとった種々のパラメーターが安定した傾向を有するためである。

10

【0042】

（例2）

キトサンの投与によりMSから回復した患者の数の評価

例1で述べた検討におけるデータの「安定（levelling out）」するという欠点を克服し、上記の治療の臨床的な有効性を同定するため、処置前のMSを有する患者を抽出し、その後、処置の後にMSから「回復」した患者の数を同定した。

【0043】

この基準に基づいて、MSに影響を受けた27のケースのうち、16以上のケースで、検討下の製品を用いた3ヶ月の処理の後にMSから回復することが分かった。

20

【0044】

従って、上記の製品は、全ケースの59%に効果が見られること、及びMSからのこれらの「回復」により同定されたキーとなる要素は、グルコースレベルの低減及び動脈血圧の低減であることが驚くべきことに見出された。結論としては、この試行で示すのは、キトサンを基礎としたPGの産物を用いた処理は、メタボリック症候群の包括的な治療的処置及び包括的な予防に効果的であることである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 2 3 L	1/30	Z
A 2 3 L	1/302	(2006.01)	A 2 3 L	1/302	

- (56)参考文献 特開平 0 2 - 1 7 4 6 4 9 ( J P , A )  
 特開平 0 6 - 0 0 7 1 1 7 ( J P , A )  
 特開平 0 4 - 1 0 8 7 3 4 ( J P , A )  
 特開平 0 6 - 0 5 6 6 7 4 ( J P , A )  
 特開昭 5 4 - 1 4 8 0 9 0 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 3 - 1 1 3 0 8 9 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 3 - 2 3 8 6 0 2 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 2 - 2 7 5 0 7 3 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 6 - 5 1 8 1 9 0 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 7 - 5 2 9 4 5 9 ( J P , A )  
 国際公開第 0 4 / 1 0 0 6 8 1 ( W O , A 1 )  
 国際公開第 0 5 / 0 8 9 7 3 1 ( W O , A 1 )  
 化学と生物, 1 9 9 6 年 8 月, 34(8), 553-557  
 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1 9 9 5 年 5 月, 59(5), 786-790  
 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1 9 9 4 年 9 月, 58(9), 1617-1620

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 7 2 2  
 A 2 3 L 1 / 3 0  
 A 2 3 L 1 / 3 0 2  
 A 6 1 K 9 / 2 0  
 A 6 1 K 3 1 / 3 7 5  
 A 6 1 K 4 7 / 1 2  
 A 6 1 P 3 / 0 4  
 A 6 1 P 3 / 0 6  
 A 6 1 P 3 / 1 0  
 A 6 1 P 9 / 1 2