

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年8月5日(05.08.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/153783 A1

- (51) 国際特許分類:
A61Q 17/04 (2006.01) *A61K 8/27* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/003391
- (22) 国際出願日: 2021年1月29日(29.01.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-015815 2020年1月31日(31.01.2020) JP
- (71) 出願人: 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1040061 東京都中央区銀座7-5-5 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 宮沢 和之 (MIYAZAWA, Kazuyuki); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP). ジレレノ (GILLET, Renaud); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP). マッカーシー ビアンカ (MCCARTHY,

Bianca); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP). 金丸 哲也 (KANEMARU, Tetsuya); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP). 水本 智恵子 (MIZUMOTO, Chieko); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP). 小野寺 智子 (ONODERA, Tomoko); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP). 成田 智美 (NARITA, Tomomi); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP).

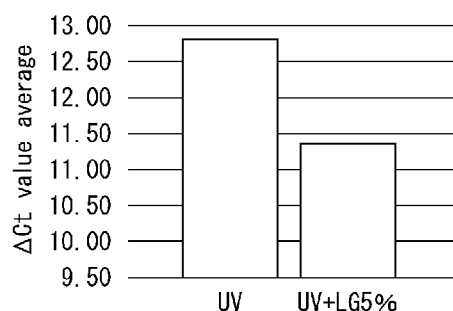
(74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門一丁目23番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) Title: INFLAMMATION-SUPPRESSING AGENT

(54) 発明の名称: 炎症抑制剤

[図2]



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel inflammation-suppressing agent. Provided are: an inflammation-suppressing agent containing a wavelength conversion substance as an active ingredient; a composition and a product each containing the inflammation-suppressing agent; and a method for suppressing an inflammation in the skin using the inflammation-suppressing agent, the composition or the product. According to the present invention, an inflammation can be suppressed in a dermal cell by effectively utilizing ultraviolet ray, whereby a desirable effect can be exerted on the skin.

(57) 要約: 新規な炎症抑制剤を提供することを目的とする。波長変換物質を有効成分として含有する炎症抑制剤, かかる炎症抑制剤を含有する組成物および製品, 並びにそれらを用いた皮膚において炎症を抑制するための方法を提供する。本発明により, 紫外線を有効活用して皮膚細胞において炎症を抑制させることにより, 皮膚に好ましい作用を奏することができる。

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

明 細 書

発明の名称：炎症抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、波長変換物質を含有する炎症抑制剤、かかる炎症抑制剤を含有する組成物および製品、並びにそれらを用いた皮膚において炎症を抑制するための方法に関する。

背景技術

[0002] 紫外線による皮膚に対する弊害としては、例えば、皮膚癌、光老化、しみ、しわ、炎症といった悪影響があり、健康や美容の観点からも好ましくない。

[0003] よって、紫外線から肌を防御するための方策が数多く取られている。例えば、日焼け止め剤の使用や、日光に当たらないような屋内での活動、UVカット加工された帽子や衣類、紫外線カットフィルムの使用などが挙げられる。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：特許第6424656号公報
特許文献2：特許第6361416号公報
特許文献3：国際公開第2018/004006号
特許文献4：特開2018-131422号公報
特許文献5：特開平5-117127号公報
特許文献6：特許第4048420号公報
特許文献7：特許第4677250号公報
特許文献8：特許第3303942号公報
特許文献9：特開2017-88719号公報
特許文献10：国際公開第2018/117117号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、紫外線の波長の変調を利用した新規な炎症抑制剤の提供にある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、紫外線を皮膚に対し有用に利用できるよう鋭意研究を行った。その結果、紫外線の波長を変換する波長変換物質を介して皮膚細胞に紫外線が照射されると、炎症性物質の発現が低下することを見出し、波長変換物質を含有する炎症抑制剤に想到した。

[0007] 本願は、以下の発明を提供する。

(1) 波長変換物質を有効成分として含有する炎症抑制剤であって、

前記波長変換物質は、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する、炎症抑制剤。

(2) 前記紫外線は、200nm～400nmにピーク波長を有する、(1)に記載の炎症抑制剤。

(3) 前記出射光は、450nm～700nmにピーク波長を有する、(1)又は(2)に記載の炎症抑制剤。

(4) 前記波長変換物質は、アロフィコシアニン、C-フィコシアニン、R-フィコシアニン、フィコエリスロシアニン、B-フィコエリスリン、b-フィコエリスリン、C-フィコエリスリン、およびR-フィコエリスリンから選択される1種又は複数種のフィコビリ蛋白；酸化亜鉛蛍光体、チタン酸マグネシウム蛍光体、およびリン酸カルシウム蛍光体から選択される1種又は複数種の無機蛍光体；ビタミンA、 β カロテン、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ナイアシン、リコピン、クチナシ、ベニバナ、ウコン、コチニール、シソ、赤キャベツ、フラボノイド、カロテノイド、キノイド、ポルフィリン類、アントシアニン類、およびポリフェノール類から選択される1種又は複数種の成分；並びに／あるいは、赤色401号、赤色227号、赤色504号、赤色218号、橙色205号P、黄色4号、黄色5号、緑色201号、ピラニコンク、青色1号、塩酸2,4-ジアミノフェノキシエタノール、アリズリンパ

ープルSS, 紫色401号, 黒色401号, ヘリンドンピンク, 黄色401号, ベンチジンエローG, 青色404号, 赤色104号, およびメタアミノフェノールから選択される1種又は複数種の色素を含む, (1) ~ (3) のいずれか1項に記載の炎症抑制剤。

(5) 前記波長変換物質は, アロフィコシアニン, G-フィコシアニン, R-フィコシアニン, フィコエリスロシアニン, B-フィコエリスリン, b-フィコエリスリン, G-フィコエリスリン, およびR-フィコエリスリンから選択される1種又は複数種のフィコビリ蛋白; 酸化亜鉛蛍光体, チタン酸マグネシウム蛍光体, およびリン酸カルシウム蛍光体から選択される1種又は複数種の無機蛍光体; 並びに/あるいは, ビタミンB1, ビタミンB2, ビタミンB6, およびビタミンB12から選択される1種又は複数種のビタミンBを含む, (4) に記載の炎症抑制剤。

(6) (1) ~ (5) のいずれか1項に記載の炎症抑制剤を含有する組成物。

(7) 前記組成物は皮膚外用組成物であり, 皮膚に紫外線を含む光を浴びせることにより皮膚において炎症を抑制するためのものである, (6) に記載の組成物。

(8) 前記組成物が, 紅斑の抑制, 予防, 又は治療用の組成物である, (6) 又は(7)に記載の組成物。

(9) 波長変換物質を有効成分として含有する紅斑の抑制, 予防, 又は治療用の皮膚外用組成物であって,

前記波長変換物質は, 入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する, 前記組成物。

(10) (6) ~ (9) のいずれか1項に記載の組成物を対象の皮膚に塗布すること; および

前記組成物を塗布後の皮膚に紫外線を含む光を浴びせること; を含む,
対象の皮膚において炎症を抑制するための美容方法。

(11) (1) ~ (5) のいずれか1項に記載の炎症抑制剤, 又は(6) ~ (9) のいずれか一項に記載の組成物を含有する製品。

(12) 前記製品は、紫外線を含む光を該製品に通過させた後の光を皮膚に浴びせることにより皮膚において炎症を抑制するためのものである、(11)に記載の製品。

(13) (11) 又は (12) に記載の製品に紫外線を含む光を通過させること；
および

前記通過光を対象の皮膚に浴びせること；を含む、

対象の皮膚において炎症を抑制するための美容方法。

(14) 紅斑を患うか、又は紅斑の抑制又は予防を必要とする対象において、紅斑の抑制, 予防, 又は治療のための方法であって、

波長変換物質を有効成分として、皮膚に塗布する工程；

を含むを含み、

前記波長変換物質は、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する、前記方法。

(15) さらに、波長変換物質を塗布後の皮膚に、紫外線を含む光を浴びせる工程を含む、(14)に記載の方法。

(16) 皮膚に適用することにより紅斑の抑制, 予防, 又は治療において使用するための波長変換物質であって、前記波長変換物質は、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する、波長変換物質。

(17) 炎症性物質の抑制を介して、紅斑を抑制, 予防, 又は治療する、(16)に記載の波長変換物質。

(18) 皮膚に適用することにより紅斑の抑制, 予防, 又は治療するための組成物を製造するための、波長変換物質の使用であって、前記波長変換物質は、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する、前記使用。

(19) 炎症性物質の抑制を介して、紅斑を抑制, 予防, 又は治療する、(18)に記載の使用。

発明の効果

[0008] 本発明は、紫外線を有効活用して皮膚細胞において炎症を抑制することができる。これにより、皮膚に好ましい作用を与えるという知見に基づいている。さらに、本発明によると、皮膚において紅斑を抑制、予防、又は治療することができる。また、本発明は、従来、主に色素、顔料、紫外線散乱剤、紫外線吸収剤、栄養成分、抗酸化剤、等として利用されていた上述の化合物に新たな用途を提供する。さらに、本発明は、これまで美容や健康上の理由よりなるべく紫外線を避けていた者であっても積極的に外出する気分になれるといった生活の質の向上にもつながることもある。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1は、実験1の模式図である。

[図2]図2は、実験3において、Lumate Gを波長変換物質として使用してUVを照射した際の培養細胞におけるIL-8の発現量の変化を示す。縦軸は、 ΔCt 値の平均である。

[図3]図3は、実験4において、Lumate Gを波長変換物質として使用してUVを照射した際の、培養上清中のIL-8のタンパク質量を示す。縦軸は、IL-8タンパク質量 (pg/ μ l)を示す。

[図4]図4は、実験4において、Lumate Gを波長変換物質として使用してUVを照射した際の、培養上清中のIL-6のタンパク質量を示す。縦軸は、IL-6タンパク質量 (pg/ μ l)を示す。

[図5]図5は、実験4において、Lumate Gを波長変換物質として使用してUVを照射した際の、培養上清中のTNF- α のタンパク質量を示す。縦軸は、TNF- α タンパク質量 (pg/ μ l)を示す。

[図6]図6は、実験5において、Lumate Gを波長変換物質として皮膚に塗布してUVを照射した際の、UV照射された皮膚における赤みの程度を示す。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の炎症抑制剤は、波長変換物質を有効成分として含有する。波長変換物質とは、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する物質を指す。

[0011] 紫外線は、UVA、UVB、UVC等を含んでもよい。ある実施形態では、紫外線は、200nm～400nmにピーク波長を有する光である。また、例えば太陽光といった入射光に紫外線が含まれていてもよい。あるいは、入射光が紫外線であってもよく、人工的に生成された紫外線を用いてもよい。紫外線は皮膚に対して様々な作用を及ぼしうる。一例として、紫外線は、サンバーンやサントーンといった日焼けを引き起こすことや、細胞にDNAのダメージを引き起こすことが知られている。また、紫外線、特にUV-Aは真皮層に作用し、コラーゲンなどを含む種々のタンパク質を変性させることが知られている。紫外線、特にUV-Bは炎症を引き起こすことが知られている。

[0012] 波長変換物質により放出される出射光は、紫外線よりも波長が長く、好ましくは450nm～700nmにピーク波長を有する。出射光は、例えば、限定されないものの、450nm、460nm、470nm、480nm、490nm、500nm、510nm、520nm、530nm、540nm、550nm、560nm、570nm、580nm、590nm、600nm、610nm、620nm、630nm、640nm、650nm、660nm、670nm、680nm、690nm、700nm、あるいはこれらの数値の任意の範囲内に1又は複数のピークを有してもよいし、あるいは、赤色光、橙色光、緑色光、青色光等であってもよい。ある実施形態では、波長変換物質は、200nm～400nmの励起光で励起した際に発する光の主波長が450nm～700nm、一例として500nm～700nmを示す。

[0013] 波長変換物質の例として、以下の成分が挙げられる：アロフィコシアニン、C-フィコシアニン、R-フィコシアニン、フィコエリスロシアニン、B-フィコエリスリン、b-フィコエリスリン、C-フィコエリスリン、R-フィコエリスリンなどのフィコビリ蛋白；ビタミンA、 β カロテン、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ナイアシン、リコピン、クチナシ、ベニバナ、ウコン、コチニール、シソ、赤キャベツ、フラボノイド、カロテノイド、キノイド、ポルフィリン類、アントシアニン類、ポリフェノール類などの天然由来又は合成成分；赤色401号、赤色227号、赤色504号、赤色218号、橙色205号P、黄色4号、黄色5号、緑色201号、ピラニンコンク、青色1号、塩酸2,4-ジアミノフェノキシエタノール、アリズリンパープルSS

、紫色401号、黒色401号、ヘリンドンピンク、黄色401号、ベンチジンエローG、青色404号、赤色104号、メタアミノフェノールなどの色素；無機化合物にドーピングし蛍光を持たせた蛍光体、例えば、特許第6424656号に記載の非晶質シリカ粒子と、セリウムと、リン及び／又はマグネシウムとを含む青色蛍光体および特許第6361416号に記載のアルカリ土類金属硫化物とガリウム化合物との混晶物にユーロピウムを賦活した化合物を含む赤色蛍光体、国際公開第2018/004006号に記載の酸化亜鉛蛍光体、特開2018-131422号に記載の酸化亜鉛蛍光体；特開平5-117127号に記載の無機蛍光体；等が挙げられる。ある実施形態では、無機蛍光体は、 $ZnO : Zn$ 、 Zn_{1+z} 、 ZnO_{1-x} のように表すことができる酸化亜鉛を国際公開第2018/004006号に記載の、例えば硫化亜鉛、硫酸亜鉛等の硫化塩及び／又は硫酸塩といった硫黄含有化合物でドーピングした蛍光体、 $MgTiO_3$ 、 Mg_2TiO_4 といったチタン酸マグネシウムをマンガンをドーピングしたチタン酸マグネシウム蛍光体、及び $Ca(H_2PO_4)_2$ 、 $CaHPO_4$ 、 $Ca_3(PO_4)_2$ といったリン酸カルシウムをセリウムでドーピングしたリン酸カルシウム蛍光体から選択される1種又は複数種の蛍光体である。

[0014] 波長変換物質は、動物、植物、藻類等の天然物から抽出などの方法により得ても、化学的な合成といった人工的な方法により得てもよい。例えば、フィコビリ蛋白は、スピルリナ (*Spirulina platensis*) などの藍藻類、チノリモ (*Porphyridium purpureum*) などの紅藻類といった藻類を、例えば特許第4048420号、特許第4677250号、特許第3303942号等に記載の方法で抽出することにより調製してもよい。酸化亜鉛蛍光体は、例えば国際公開第2018/004006号、特開2018-131422号、特開平5-117127号に記載の方法により製造してもよい。チタン酸マグネシウム蛍光体は、特開2017-88719号に記載の方法により製造してもよい。リン酸カルシウム蛍光体は、国際公開第2018/117117号に記載の方法により製造してもよい。

[0015] これらの波長変換物質は、本発明の波長変換効果を損なわない限り、上で例示した成分から構成されてもよく、含まれていてもよく、単体で使用しても複数種を混合してもよい。例えば、上記フィコビリ蛋白や無機物蛍光体に

他の波長変換物質、例えば、ビタミンB（ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12等）を混合し相乗的な効果を目指してもよい。しかしながら、これらの成分は例示であり本発明の波長変換効果を奏するいかなる物質も使用可能である。

[0016] また、本発明の炎症抑制剤、組成物又は製品における波長変換物質の含有量は本発明の波長変換効果を損なわない限り特に限定されず、波長変換物質の種類や炎症抑制剤又は組成物の用途により適宜決定できる。例えば、0.01～99.99重量％、0.1％～999重量％等の範囲内で任意である。

[0017] 本発明の炎症抑制剤に紫外線が照射されると出射光が生じ、出射光は皮膚細胞において炎症関連タンパク質の発現を低下することができる。炎症関連タンパク質としては、炎症性サイトカイン又はケモカインが挙げられる。このような炎症性物質としては、一例として、インターロイキン1 α （IL-1 α ）、インターロイキン8（IL-8）、インターロイキン6（IL-6）、腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）等から選択される少なくとも1が挙げられる。本発明の炎症抑制剤は、紫外線を吸収するとともに、出射光を放出することにより炎症を抑制することができる。炎症は、吸収しきれなかった紫外線が引き起こした紫外線起因性の炎症であってもよいし、元々生じていた炎症、例えば皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、蕁麻疹等であってもよい。紫外線起因性の炎症として、日焼けが挙げられる。日焼けは、主にUV-A（波長315 μ m～400 μ m）に引き起こされる黒化（サンタン）と、UV-B（波長280 μ m～315 μ m）により引き起こされる紅斑やサンバーンに大別される。

[0018] 紅斑とは、毛細血管拡張などにより皮膚表面に生じた発赤を伴う状態をいう。紅斑の原因としては、感染症、マッサージ、アレルギー、日焼け、放射線障害など様々なものが挙げられる。紅斑の鑑別として、圧迫して消失するか否かで、紫斑や色素沈着と区別することができる。本発明によって、抑制、予防、又は治療される紅斑は、任意の原因による紅斑であってもよいが、特に紫外線起因性の紅斑である。

- [0019] IL-1 α は、炎症性サイトカインの一種であり、免疫応答反応、炎症反応、造血反応に関する。IL-1 α はインターロイキン1受容体結合して作用することで、IL-1受容体関連キナーゼを活性化し、それにより炎症反応に關与するNF- κ Bや、MAPキナーゼなどを活性化する。
- [0020] インターロイキン8 (IL-8)はマクロファージ、上皮細胞、気道平滑筋細胞及び血管内皮細胞などによって產生されるケモカインの一つである。インターロイキン8は好中球や顆粒球の走化性を誘導し、炎症、特に局部の炎症に關与する。
- [0021] インターロイキン6 (IL-6)は造血や炎症反応に寄与するサイトカインの一つである。T細胞、B細胞、マクロファージなど様々な細胞によって產生される。IL-6受容体に結合することで、JAK-STAT経路やMAPキナーゼ経路等のシグナル伝達を誘導する。
- [0022] 腫瘍壊死因子 α (TNF- α)はマクロファージ、単球、T細胞、NK細胞、平滑筋細胞、脂肪細胞などによって產生されるサイトカインの一つである。TNF受容体を介して、アポトーシス誘導や炎症メディエーター (IL-1, IL-6など)の產生、及び抗体產生の亢進を行うことにより、感染防御や抗腫瘍作用に關与するが、過剰発現により関節リウマチ、乾癬をはじめとした種々の疾患、特に炎症性疾患に關与する。
- [0023] 本発明の炎症抑制剤および組成物の投与形態は任意であるが、皮膚に紫外線を含む光を浴びせることにより皮膚において炎症を抑制させるために医薬品、医薬部外品、化粧品等の皮膚外用剤が好ましい場合がある。本発明の炎症抑制剤又は組成物を皮膚外用剤として使用する場合、剤型、塗布法、投与回数等は任意に決定できる。例えば、化粧水、スプレー、オイル、クリーム、乳液、ゲル、サンスクリーン剤、サントラン剤といった形態で、定期的又は不定期的に、例えば、朝、昼、夕方など1日1回～数回、外出、野外活動、マリンスポーツ、スキーなど日差しを浴びることが予想される前などにその都度、皮膚に塗布するものであってよい。
- [0024] また、本発明の炎症抑制剤および組成物は、必要に応じて、例えば、賦形

剤、保存剤、増粘剤、結合剤、崩壊剤、分散剤、安定化剤、ゲル化剤、酸化防止剤、界面活性剤、保存剤、油分、粉末、水、アルコール類、増粘剤、キレート剤、シリコン類、酸化防止剤、保湿剤、香料、各種薬効成分、防腐剤、pH調整剤、中和剤等の添加剤を任意に選択し併用することができる。さらに、本発明の効果を高めるために、他の炎症抑制剤等を併用してもよい。

[0025] また、本発明は、本発明の炎症抑制剤を含む、皮膚において炎症を抑制させるための、例えば、サンバイザー、帽子、衣類、手袋、スクリーンフィルム、窓用スプレーやクリーム、窓材、壁材といった製品も提供する。上記と同様、本発明の製品における添加剤等の使用や製品の形態等も任意である。

[0026] また、本発明は、本発明の炎症抑制剤、組成物又は製品の製造方法も提供する。また、対象の皮膚において炎症を抑制するための方法、紅斑を抑制、予防、又は治療するための方法も提供し、ここで、該方法は、本発明の炎症抑制剤又は組成物を対象の皮膚に塗布すること、および前記炎症抑制剤又は組成物を塗布後の皮膚に紫外線を含む光を浴びせること；あるいは、本発明の製品に紫外線を含む光を通過させること、並びに、前記通過光を対象の皮膚に浴びせること；を含み、当該炎症抑制剤、組成物および製品は、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出し、好ましくは200nm～400nmにピーク波長を有する紫外線を450nm～700nm、一例として500nm～700nmにピーク波長を有する光として通過させる。対象の皮膚において炎症を抑制するための方法は、美容を目的とするものであり医師や医療従事者が使用する治療方法ではない場合がある。また、本発明は、本発明の美容方法、炎症抑制剤、組成物又は製品を対象に提示することを含む、対象の美容行為を支援する美容カウンセリング方法も提供する。

[0027] 紅斑を抑制、予防、又は治療する方法は、紅斑を患うか、又は紅斑の抑制又は予防を必要とする対象において、波長変換物質を有効成分として、皮膚に塗布する工程を含む。皮膚に塗布された波長変換物質は、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する。かかる出射光により、炎症性物質の量が低下し、紅斑を抑制、予防又

は治療することができる。対象は、任意の原因により生じる紅斑、特に紫外線起因性の紅斑を患っていてもよい。紅斑の抑制又は予防を必要とする対象は、一例として紫外線起因性の紅斑の抑制又は予防を必要としており、日焼けによる紅斑を避けることを希望する対象又は日焼けにより生じてしまった紅斑を生じた対象である。このような対象に対して、美容目的で波長変換物質を皮膚に適用してもよい。波長変換物質は、日焼け止めや基礎化粧品、メイクアップ化粧品などに配合されて皮膚に適用されうる。

実施例

[0028] 次に実施例によって本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

[0029] 実験 1：各種波長変換物質の適用による遺伝子発現の変化

実験 1－1：波長変換物質の調製

波長変換物質として、酸化亜鉛蛍光体を用い、アルコールに分散し5%及び10%の分散液を調製した。

酸化亜鉛蛍光体としては、堺化学工業株式会社製の Lumate G を使用した。Lumate G は、国際公開第2018/004006号に記載のようにZnOを硫黄含有化合物でドーブ後焼成した酸化亜鉛蛍光体であり、吸収スペクトルは365nmにピーク波長を有し、発光スペクトルは510nmにピーク波長を有していた。

[0030] 実験 1－2：細胞試料の調製

細胞試料を以下のように調製した。

1. Normal Human Epidermal Keratinocytes PromoCell社製のヒト皮膚角化細胞を使用した。液体窒素で保存されていた細胞懸濁液（1mL）を湯浴（37℃）にかけ小さな氷ペレットが残る程度に解凍し、次いで9mLの温KGM培地で希釈した。
2. 希釈物を穏やかに混合してからT75フラスコに移し、37℃で一晩インキュベートした。
3. 翌日、培地を10mLの新鮮培地に交換した。
4. 培地を定期的に（2～3日で）交換し、細胞の増殖を継続した。その間

、顕微鏡を用いて細胞を観察し、細胞が正しい形態で増殖していることを確認した。

5. 細胞が約80%のコンフルエントに達してから、細胞を継代した。

6. 細胞の継代は、10mLの温PBSで細胞を1回洗浄してから吸引することにより行った。

7. 5mLの温トリプシンをT75フラスコに加え、トリプシン溶液でフラスコの底面をカバーし1分間室温においてから吸引した。

8. 角化細胞では（最大）5分間、フラスコを37℃のオーブン内に静置した。顕微鏡を用いて細胞を観察し、細胞が小さく楕円形であることを確認した。

9. その後、T75フラスコの側面を軽く叩いて細胞を遊離させた。顕微鏡を用いて細胞を観察し、細胞が自由に動いていることを確認した。

10. 角化細胞では、5mLの温トリプシン中和溶液に再懸濁し、滅菌50mLファルコンチューブに移した。フラスコをさらに5mLの温FGMで洗い流してファルコンチューブに加えることにより確実に全ての細胞を移すようにした。

11. 細胞を10,000rpmで5分間遠心し（4℃）、細胞ペレットを乱さないよう注意しながら上清を除去した。

12. 角化細胞は 4×10^4 cells/well (500 μ L) の濃度でKGMに再懸濁し、コラーゲン被膜ガラスボトム4ウェルチャンバースライドに播種した。

13. 培地を2～3日毎に交換し、60～70%のコンフルエント（実験の種類により異なる）に達するまで細胞を増殖させた。

14. 照射の24時間前に、サプリメント無添加の培地に変更した。

[0031] 実験1－3：紫外線の照射

1. 照射の少なくとも30分前にソーラーシミュレータの電源を入れてランプをウォームアップした。ソーラーシミュレータは、UG11フィルターを使用する設定にした。UG11フィルターは、UVBのみを通過させ他の波長光をカットするフィルターである。UG11フィルターを通過したUV光は300nm～385nmにピーク波長を有していた。

2. 温度制御プレートをオンにして33℃に設定した。

3. 実験1-2で調製した細胞を温PBSで1回洗浄した。
4. 各ウェルに0.5mLの温めたMartinez溶液(145mM NaCl, 5.5mM KCl, 1.2mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1.2mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 7.5mM HEPES, 1mM CaCl_2 , 10mM D-グルコース)を加えた。
5. 図1に示すように、細胞ウェルをプレート上に載置し、更にその上に、実験1-1で調製した波長変換物質を含む溶液を24ウェルプレートの各穴に0.4ml注入し、細胞入りのウェルを覆うように載置し、波長変換物質の溶液が細胞溶液と直接触れずに、UV光が波長変換物質の溶液を通過して細胞溶液に照射されるようにした。
6. 合計が100mJ/cm²の線量になるよう照射を行った。また、対照として、細胞ウェルの上に波長変換物質のプレート載せず細胞に直接UV光を照射した試料と、細胞にUV光を照射せず暗所で培養した試料を作成した。
7. 照射後、Martinez溶液を温めたKGM（サプリメント無添加）と交換し、プレートを37℃のインキュベータに戻し、24時間インキュベートした。

[0032] 実験2：マイクロアレイ

実験2-1：RNA抽出

1. 実験1-3で紫外線照射後24時間インキュベートされた細胞試料を500 μl の温PBSで洗浄し、PBSを完全に吸引した。Qiagen RNeasy Mini Kit prep (Qiagen, 74106)を製品説明書に従って用いてRNAを抽出した。

[0033] 実験2-2：マイクロアレイ

Human遺伝子発現用マイクロアレイ SurePrint G3 Human GE Microarray 8x60K Ver. 3.0 (Agilent technology)を用いて、実験2-1で抽出されたRNAの解析を行った。抽出されたRNAについての標識反応、増幅反応、精製、cRNAの定量をAgilent Technology社が提供するプロトコルに従い行ってハイブリダイゼーションサンプルを調製した。マイクロアレイをAGILENT C MICROARRAY SCANNERで観察し、波長変換物質の有無により、発現が有意に低下又は増加した遺伝子を特定した。炎症関連遺伝子であるIL-1 α 及びTNF- α の遺伝子発現が有意に低下した。

[0034] 実験3：RT-PCR

実験3-1：RNA抽出

1. 実験1-3で紫外線照射後24時間インキュベートされた細胞試料に対して、RNeasy Kit (Qiagen)を製品説明書に沿って使用してRNAを抽出した。
2. 各サンプルについて濃度及びA260/280値を記録した。

[0035] 実験3-2：逆転写

1. SuperScript VIL0 cDNA合成キットを製品説明書に沿って使用し、1容器あたり1pg~2.5μgのRNAを添加し、25℃10分、42℃60分、85℃5分、4℃で貯蔵の設定でPCRシステムを稼働した。

[0036] 実験3-3：RT-PCR

逆転写されたサンプルをRNaseフリー水で50倍に希釈し、さらに5倍ずつの希釈系列を調製し、下記の反応系を調製し、リアルタイムPCR装置 (Applied Biosystems)により測定を行った。試験試料のIL-8についてのCt値と内部標準であるGAPDHのCt値に基づきΔCtを求めた(図2)。

[表1]

反応系	μl/ウェル
未増幅の希釈cDNA	5
Platinum Sybr green qPCR Super Mix-UDG	12.5
プライマーミックス (F/R) (5 μM)	1
ROX Reference Dye	0.5
RNaseフリー水	6
合計	25

[表2]

プライマー名	配列	配列番号
IL-8 Forward	TACCCCTTGACTATTGACA	1
IL-8 Reverse	ATAACCATCTTCAATACAG	2
GAPDH Forward	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC	3
GAPDH Reverse	GAAGATGGTGATGGGATTTTC	4

[0037] 実験4：ELISAによるタンパク質量の測定

実験4-1：実験1-3で紫外線照射後24時間インキュベートされた細胞試料の培養上清を分取し、Quantikine HS Human IL-8 ELISA Kit(R&D System

s社製)を製品説明書に沿って使用して、培養上清中のIL-8タンパク質量を測定した(図3)。

[0038] 実験4-2: 実験1-3で紫外線照射後24時間インキュベートされた細胞試料の培養上清を分取し、Quantikine HS Human IL-6 ELISA Kit(R&D Systems社製)を製品説明書に沿って使用して、培養上清中のIL-6タンパク質量を測定した(図4)。対照として、UV未照射の細胞試料の培養上清と、波長変換物質(Lumate G)を用いずにUVを照射して得た細胞試料の培養上清を用いた。

[0039] 実験4-3: 実験1-3で紫外線照射後24時間インキュベートされた細胞試料の培養上清を分取し、Quantikine HS Human TNF- α ELISA Kit(R&D Systems社製)を製品説明書に沿って使用して、培養上清中のTNF- α タンパク質量を測定した(図5)。対照として、UV未照射の細胞試料の培養上清を用いた。対照として、UV未照射の細胞試料の培養上清と、波長変換物質(Lumate G)を用いずにUVを照射して得た細胞試料の培養上清を用いた。

[0040] これらの結果により、波長変換物質に対してUVが照射されることで、炎症性物質であるIL-8, IL-6, 及びTNF- α のいずれのタンパク質量が減少し、炎症を抑制する効果が発揮されることがわかった。皮膚の細胞において炎症が抑制されると、しわ, シミ, 皮膚老化, 光老化, 紅斑等の予防・改善が期待される。

[0041] 実験5: 波長変換物質による紅斑抑制

15名の男性被験者の背中において、1cm四方の複数の被験部位をマークし、各被験部位に対して20mJ, 25mJ, 30mJ, 36mJ, 43mJ, 52mJ, 62mJ, 75mJ, 及び90mJのうち被験者の申告により、日焼けしやすい被験者については、20mJ~75mJ, それ以外の被験者については25mJ~90mJの8段階の強さでUV-Bを照射した(0日目)。24時間後、被験者の各被験部位の紅斑を観察し、各被験者についての最小紅斑量(MED)を視感判定した。背中をノンアルコールのウェットティッシュで清拭し、15分間、周囲環境(23℃湿度45%)に馴化させた。被験者の背中の約2cm四方の被験部位を新たに2か所マークし、写真撮影を

行った。分光測色計（CM700d）を用い、マークされた被験部位について赤み Δa を測色した。次に各被験者毎に 1. 2 MED となるように設定し、UV-B を光源までの距離を 60 cm として照射した。次いで、片方に蛍光酸化亜鉛（ZnO）5 % をコーティングしたフィルムを介して、0. 34 W に設定して UV-B を 30 分間照射した（1 日目）。

24 時間後背中をノンアルコールのウェットティッシュで清拭し、15 分間、周囲環境（23℃湿度 45 %）に馴化させた。1 日目にマークされた被験部位について、写真撮影を行った。分光測色計（CM700d）を用い、色差計にて赤み Δa を測色した（2 日目）。

[0042] 1 日目の UV-B 照射前の分光測色計において測定された赤み（ Δa ）と、2 日目に測定された赤み（ Δa ）を、それぞれ UV-B 照射を蛍光酸化亜鉛（ZnO）5 % をコーティングしたフィルムを介した場合と、介さない場合でそれぞれ測定し、グラフ化した（図 6）。フィルムを介さず UV-B を照射した箇所の赤み Δa を対照部位の赤みとした。フィルムを介した UV-B 照射を行うことで、有意に赤み（ Δa ）が低減した（ $p < 0. 05$: Wilcoxon Signed-rank 検定）。この結果から、波長変換物質を介した紫外線照射によって、炎症、特に紅斑が軽減することが示された。したがって、かかる波長変換物質を、炎症抑制剤又は紅斑の抑制、予防、又は治療用の組成物とすることができる。

[0043] 以上、本発明の実施の形態について説明してきた。しかしながら、本発明はこれらに限定されるものではなく、化粧品、医薬品組成物等、発明の趣旨を逸脱しない範囲で適宜変更可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 波長変換物質を有効成分として含有する炎症抑制剤であって、
前記波長変換物質は、入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する、炎症抑制剤。
- [請求項2] 前記紫外線は、200nm～400nmにピーク波長を有する、請求項1に記載の炎症抑制剤。
- [請求項3] 前記出射光は、450nm～700nmにピーク波長を有する、請求項1又は2に記載の炎症抑制剤。
- [請求項4] 前記波長変換物質は、アロフィコシアニン、C-フィコシアニン、R-フィコシアニン、フィコエリスロシアニン、B-フィコエリスリン、b-フィコエリスリン、C-フィコエリスリン、およびR-フィコエリスリンから選択される1種又は複数種のフィコビリ蛋白；酸化亜鉛蛍光体、チタン酸マグネシウム蛍光体、およびリン酸カルシウム蛍光体から選択される1種又は複数種の無機蛍光体；ビタミンA、 β カロテン、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ナイアシン、リコピン、クチナシ、ベニバナ、ウコン、コチニール、シソ、赤キャベツ、フラボノイド、カロテノイド、キノイド、ポルフィリン類、アントシアニン類、およびポリフェノール類から選択される1種又は複数種の成分；並びに／あるいは、赤色401号、赤色227号、赤色504号、赤色218号、橙色205号P、黄色4号、黄色5号、緑色201号、ピラニンコンク、青色1号、塩酸2,4-ジアミノフェノキシエタノール、アリズリンパープルSS、紫色401号、黒色401号、ヘリンドンピンク、黄色401号、ベンチジンエローG、青色404号、赤色104号、およびメタアミノフェノールから選択される1種又は複数種の色素を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の炎症抑制剤。
- [請求項5] 前記波長変換物質は、アロフィコシアニン、C-フィコシアニン、R-フィコシアニン、フィコエリスロシアニン、B-フィコエリスリン、b-フィコエリスリン、C-フィコエリスリン、およびR-フィコエリスリン

から選択される1種又は複数種のフィコビリ蛋白；酸化亜鉛蛍光体，チタン酸マグネシウム蛍光体，およびリン酸カルシウム蛍光体から選択される1種又は複数種の無機蛍光体；並びに／あるいは，ビタミンB1，ビタミンB2，ビタミンB6，およびビタミンB12から選択される1種又は複数種のビタミンBを含む，請求項4に記載の炎症抑制剤。

[請求項6] 請求項1～5のいずれか1項に記載の炎症抑制剤を含有する組成物

。

[請求項7] 前記組成物は皮膚外用組成物であり，皮膚に紫外線を含む光を浴びせることにより皮膚において炎症を抑制するためのものである，請求項6に記載の組成物。

[請求項8] 前記組成物が，紅斑の抑制，予防，又は治療用の皮膚外用組成物である，請求項6又は7に記載の組成物。

[請求項9] 波長変換物質を有効成分として含有する紅斑の抑制，予防，又は治療用の皮膚外用組成物であって，

前記波長変換物質は，入射光に含まれる紫外線の波長を変換して前記紫外線の波長よりも長い波長の出射光を放出する，前記組成物。

[請求項10] 請求項6～9のいずれか一項に記載の組成物を対象の皮膚に塗布すること；および

前記組成物を塗布後の皮膚に紫外線を含む光を浴びせること；を含む，

対象の皮膚において炎症を抑制するための美容方法。

[請求項11] 請求項1～5のいずれか1項に記載の炎症抑制剤，又は請求項6～9のいずれか一項に記載の組成物を含有する製品。

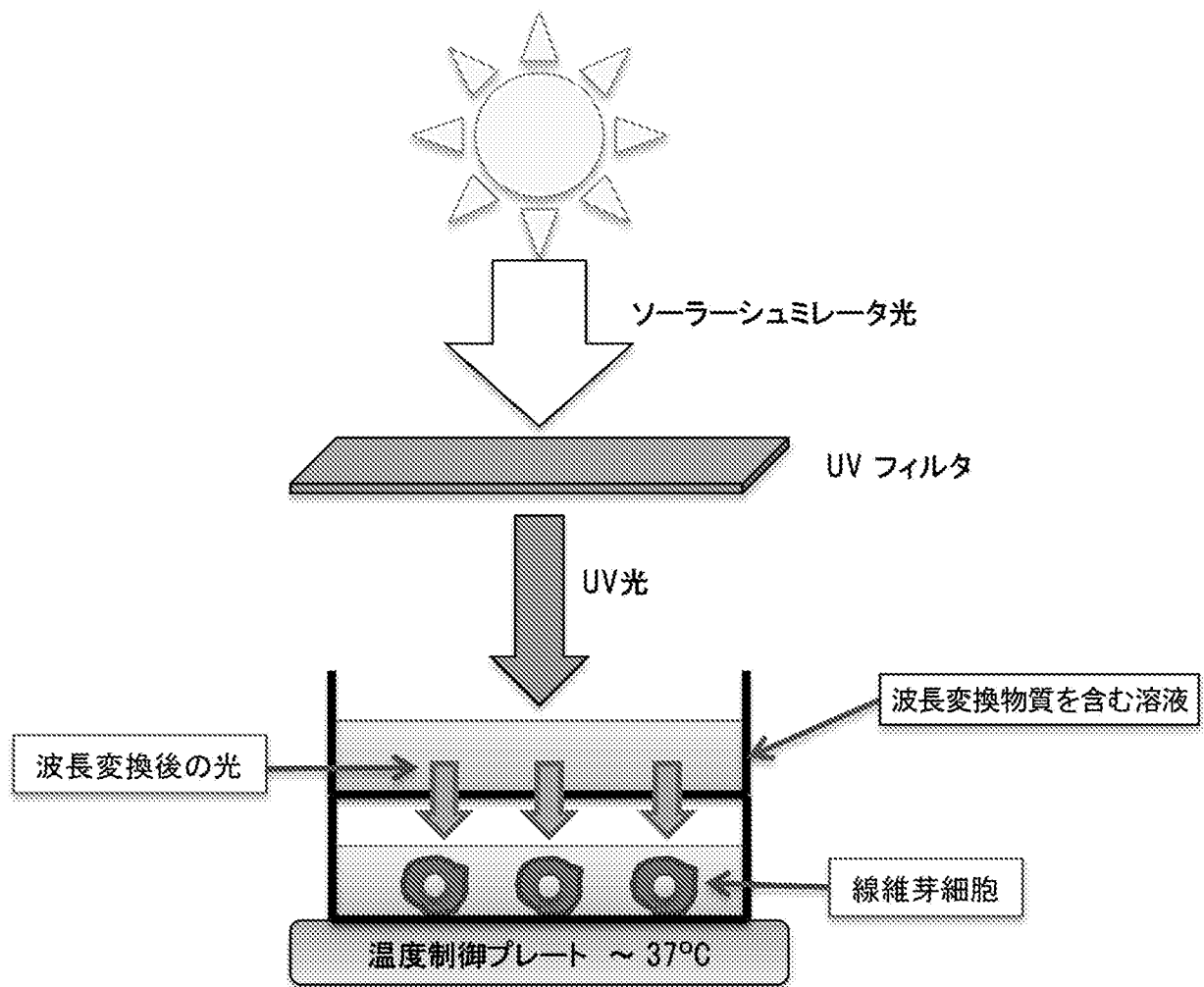
[請求項12] 前記製品は，紫外線を含む光を該製品に通過させた後の光を皮膚に浴びせることにより皮膚において炎症を抑制するためのものである，請求項11に記載の製品。

[請求項13] 請求項11又は12に記載の製品に紫外線を含む光を通過させること；および

前記通過光を対象の皮膚に浴びせること；を含む，
対象の皮膚において炎症を抑制するための美容方法。

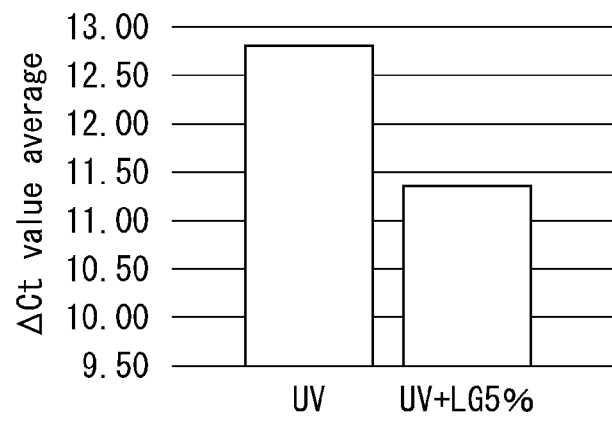
[図1]

図1



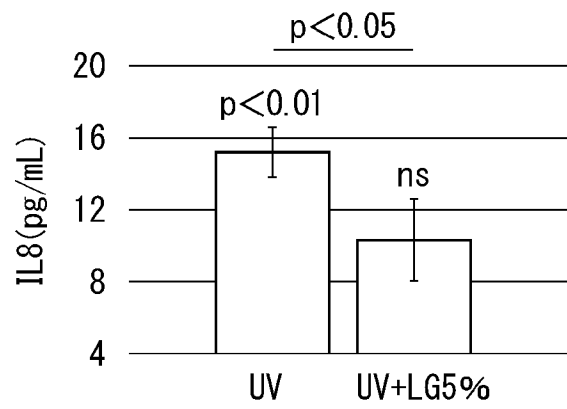
[図2]

図2



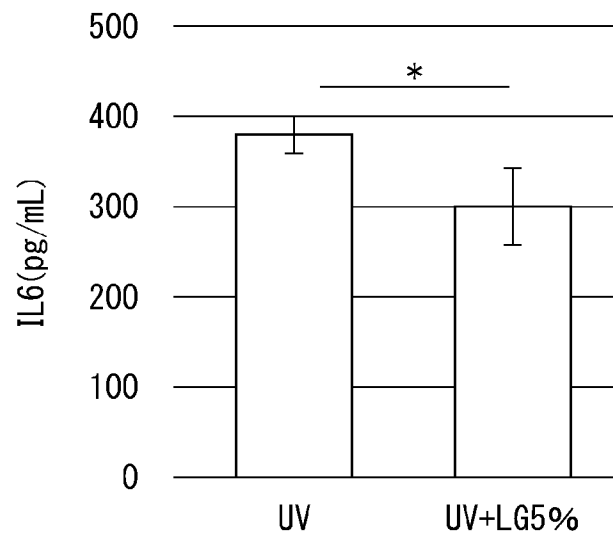
[図3]

図3



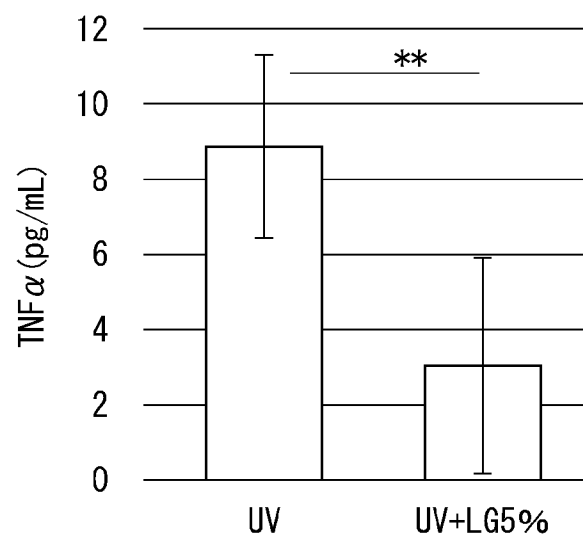
[図4]

図4



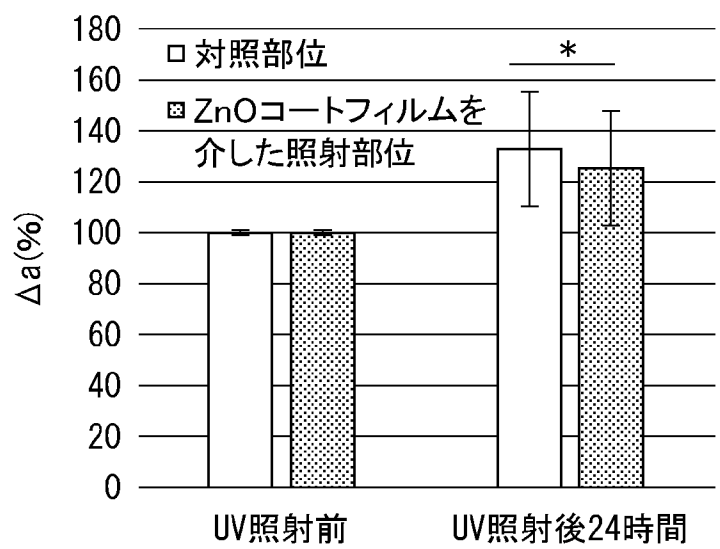
[図5]

図5



[図6]

図6

* $p < 0.05$

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/003391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61Q 17/04 (2006.01) i; A61K 8/27 (2006.01) i
FI: A61K8/27; A61Q17 /04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61Q17/04; A61K8/27

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	堺化学工業株式会社, 光る新化粧品原料 無機蛍光粉末 Lumate (登録商標) シリーズ, FREGRANCE JOURNAL, July 2015, pp. 62-63, in particular, fig. 2, 4, column "From the person in charge of the manufacturer", non-official translation (SAKAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD., "Shining new cosmetic raw material, Inorganic fluorescent powder Lumate® series")	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 April 2021 (01.04.2021)

Date of mailing of the international search report
13 April 2021 (13.04.2021)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61Q 17/04(2006.01)i; A61K 8/27(2006.01)i FI: A61K8/27; A61Q17/04														
B. 調査を行った分野														
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61Q17/04; A61K8/27														
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの														
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年				
日本国実用新案公報	1922 - 1996年													
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年													
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年													
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年													
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus (JDreamIII); JMEDPlus (JDreamIII); JST7580 (JDreamIII)														
C. 関連すると認められる文献														
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X	堺化学工業株式会社, 光る新化粧品原料 無機蛍光粉末Lumate（登録商標）シリーズ, FREGRANCE JOURNAL, 2015.07, pp. 62-63 特に、図2、4、メーカー担当者より欄	1-13												
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの													
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの													
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献													
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献														
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献														
国際調査を完了した日 01.04.2021	国際調査報告の発送日 13.04.2021													
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 松井 一泰 4D 5805 電話番号 03-3581-1101 内線 3421													

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
 ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
 ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見: