

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4372017号
(P4372017)

(45) 発行日 平成21年11月25日(2009.11.25)

(24) 登録日 平成21年9月11日(2009.9.11)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)

請求項の数 9 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-568368 (P2004-568368)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月21日 (2003.2.21)
 (65) 公表番号 特表2006-514663 (P2006-514663A)
 (43) 公表日 平成18年5月11日 (2006.5.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2003/000138
 (87) 国際公開番号 W02004/073699
 (87) 国際公開日 平成16年9月2日 (2004.9.2)
 審査請求日 平成17年8月19日 (2005.8.19)

(73) 特許権者 505314365
 北京金本草中▲やお▼科技▲ふぁ▼展有限
 公司
 中国北京市朝▲やん▼区清河管518号▲
 どん▼方▲ほあん▼宇工▲いえ▼区9号院
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重
 (72) 発明者 王 ▲ふえい▼欣
 中国北京市朝▲やん▼区清河管518号▲
 どん▼方▲ほあん▼宇工▲いえ▼区9号院

最終頁に続く

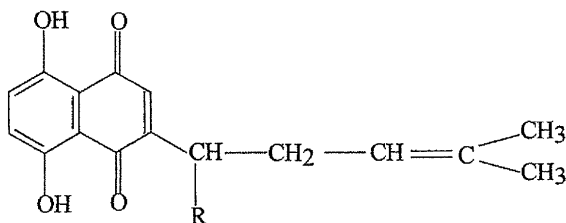
(54) 【発明の名称】 活性成分として Shikonin 類化合物を含有する薬物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)に表示されている Shikonin 類化合物の抗肺炎マイコプラズマ薬物を調合する過程での用途であって、

【化1】



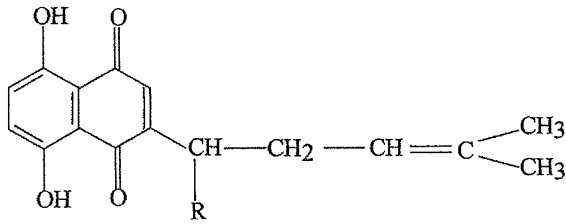
(I)

式中の R は H、OH、(CH₃)₂C=CHC(O)O-、CH₃C(O)O-、(CH₃)₂C=C(CH₃)CH₂C(O)O-、(CH₃)₂COHCH₂C(O)O-、(CH₃)₂C[OC(O)CH₃]CH₂C(O)O- が組合せたグループから選んだ置換基である、用途。

【請求項2】

式(I)に表示されているShikonin類化合物の抗HBV薬物を調合する過程での用途であって、

【化2】



10

(I)

式中のRはH、OH、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{COHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ が組合せたグループから選んだ置換基である、用途。

【請求項3】

請求項1又は2のどちらかに述べられた用途であって、その中のRはOH、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{O}-$ と $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ から選んだ置換基である、用途。

20

【請求項4】

請求項3に述べられた用途であって、その中のRは $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{O}-$ と/又は $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ である、用途。

【請求項5】

請求項4に述べられた用途であって、その中のRは $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{O}-$ である、用途。

【請求項6】

請求項1又は2のどちらかに述べられた用途であって、その中に述べられた各Shikonin類化合物の純度は80%又は80%以上である、用途。

【請求項7】

請求項6に述べられた用途であって、その中に述べられた各Shikonin類化合物の純度は90%又は90%以上である、用途。

30

【請求項8】

請求項1又は2のどちらかに述べられた用途であって、その中、上述した薬物に1-5種類のShikonin類化合物の組合せを含有する場合に、その有効成分の含有量は70%又は70%以上である、用途。

【請求項9】

請求項1又は2のどちらかに述べられた用途であって、その中、上述した薬物にまた別の薬物活性成分を含有している、用途。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明はShikonin(紫草キノン)類化合物またはその塩を含有する薬物に関する。特に、Shikonin類化合物またはその塩を活性成分として人体の微生物感染・炎症・腫瘍・出血・血液病及び免疫調節性疾病の予防と治療に使う薬物に関する。

【背景技術】

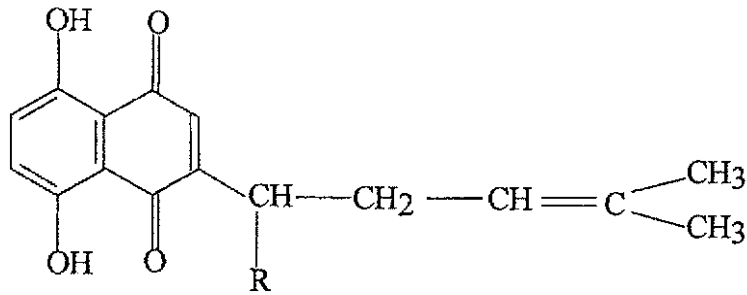
【0002】

Shikonin類化合物は文献報道ですでに公開された化合物であり(林志彬等、北京医学院学报1980年第12巻第2期101-105ページ)、その内、Shikonin類化合物は以下の通式構造を持つ：

50

【 0 0 0 3 】

【化 2】



10

【 0 0 0 4 】

Shikonin類化合物は全部水に溶けなく、油・アンコール類またはエーテル類に溶け、紫草科植物、例えば、紫草(*Lithospermum erythrorhizo* Sieb.et Zucc.)、新疆紫草(*Arnebia euchroma*(Royle)Johnst.)、内蒙紫草(*Arnebia guttata* Bunge.)等の中から抽出できる。紫草の混合抽出物が炎症抵抗等の役割を持つことはすでに分かっているが、薬物を使う時、全部混合抽出物の形で使用され、植物紫草の混合抽出物から分離されるShikonin類化合物と人工合成及び生物合成のShikonin類化合物の一種類または少数何種類の化合物の組合せを製薬に使用して、特に人体の微生物感染・炎症・腫瘍・出血・血液病及び免疫調節性疾病等を予防と治療する薬物の調合に使用することはまだ報道されていない。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

よって、本発明の目的は紫草抽出物から分離される一種類または少数何種類の化合物で調合し、人体の微生物感染・炎症・腫瘍・出血・血液病及び免疫調節性疾病の予防と治療に使う薬物を提供することにある。

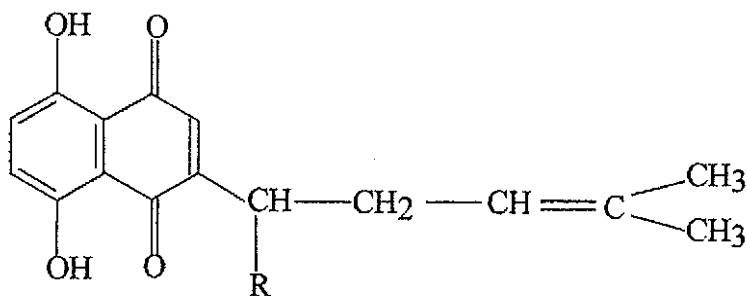
【 0 0 0 6 】

本発明は人体の微生物感染・炎症・腫瘍・出血・血液病及び免疫調節性疾病の予防と治療に使う薬物を提供する。この薬物は(I)が示しているShikonin類化合物またはその塩類を含有する。

30

【 0 0 0 7 】

【化 3】



40

(I)

【 0 0 0 8 】

その中、Rは選択自由のH(deoxyshikonin)、OH(shikonin)、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{O}-$ (, - dimethylacrylshikonin)、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (acetylshikonin)、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (2,3-

50

teracrylacetylshikonin)、(CH₃)₂COHCH₂C(O)O-(*γ*-hydroxyisovaleryl-shikonin)、(C₂H₅)₂C[OC(O)CH₃]CH₂C(O)O-(*γ*-acetoxyisovaleryl shikonin)が組合せたグループの中の任意1-5種類である；その中、優先選択はShikonin、*γ*-dimethylacrylshikonin及びAcetylshikoninの中の1-3種類を含んでいる；より優先選択は、*γ*-dimethylacrylshikoninと/またはAcetylshikoninを含んでいる；最も優先選択は、*γ*-dimethylacrylshikoninを含有している。本発明には、Shikonin類化合物の塩類はアルカリ金属、アルカリ土類とアンモニウム塩等を含んでいる。

【0009】

本発明の薬物の中には、原料薬として、Shikonin類化合物の任意一種類の化合物を含有できるし、少数何種類の化合物の組合せをも含有できる。その中、各単独の化合物の純度は80%または80%以上であり、優先選択の純度は90%または90%以上である。少数何種類の化合物を含有する組合せの場合には、この少数何種類化合物の混合物の中で、有効成分の含有量は70%または70%以上である。

10

【0010】

需要によって、本発明の薬物の中には、活性成分として他の薬物を含有できる。上述した他の薬物に対して特別な制限が無いから、本領域の技術者は現有の技術知識によって適当に選択できる。

【0011】

本発明の薬物の中に、Shikonin類化合物の含有量は0.0001%-75%(重量百分比)にあり、異なる調剤及び病症によって選択できる。人間に使う時、Shikonin類化合物の毎日使用量は10 μ g-20gに、優先選択が100 μ g-10gに、より優先選択が1mg-8グラムに、最も優先選択が5グラムに抑えられる。患者の異なる状況、例えば、年齢・体重・病状等によって適当に選択できる。一回または何回に分けて使用できる。本発明の薬物は内服・外用・注射・吸い込み又は透皮の方式で投薬できる。

20

【0012】

本発明のShikonin類化合物を含有する薬物は人体の微生物感染のStaphylococcus epidermidis、E. faecalis等；病原性グラム陰性球菌、例えば、Klebsiella pneumoniae、Serratia marcescens、マルトフィリア桿菌等；嫌気性又は偏性好気性病原菌、例えば：Helicobacter Pylori等；真菌類、例えば、深部と浅部真菌：モニリア、A. fumigatus、Cryptococcus、皮膚糸状菌、Candida krusei、Scedosporium Apiospermum等；各種類のマイコプラズマ、特に呼吸系統のマイコプラズマ感染；ウイルス、例えば、HBV、風邪ウイルス、疱疹ウイルスとHIVウイルス等の予防と治療に使うことができる。

30

【0013】

本発明のShikonin類化合物を含有する薬物は人体炎症の予防と治療に使用できる。この炎症は静脈炎、血管性紫斑病、膣炎、水腫等を含んでいる。

【0014】

本発明のShikonin類化合物を含有する薬物はまた人体の出血と血液病、例えば、やけど、各種類の皮膚炎、敗血症、血友病、原発性血小板増加症、白血病等の予防と治療に使用できる。

【0015】

本発明のShikonin類化合物を含有する薬物はまた人体の腫瘍、特に悪性腫瘍、例えば、腹水性腫瘍：肝臓癌、L1210；Solid tumor：S180、胃癌823、扁平上皮癌109、Lewis肺癌等の予防と治療に使用できる。

40

【0016】

本発明のShikonin類化合物を含有する薬物はまた人体の免疫調節性疾病の予防と治療に使用できる。即ち、Tリンパ細胞の免疫応答等の作用を通じて、有機体非特異性免疫と特異性細胞免疫作用を促進できる。

【0017】

だから、本発明の薬物は人体の呼吸系統、消化系統、泌尿系統、生殖系統、血液系統、循環系統及び皮膚と粘膜部位に使用できる。

50

[発明の詳細な説明]

【0018】

以下に本発明のShikonin類化合物を含有する薬物調合剤の調合及び薬効学試験について詳しく説明するが、本発明の内容はここに限らない。

【0019】

調合例1

2キログラムのArnebia euchroma(Royle)Johnst.を粉々にした後、Petroleum etherで紫草の残渣が無色まで抽出し、溶剤を回収し80グラムのワインカラーののり状のものを得る。こののり状のものをシリカゲルH柱液相クロマトグラフィーで調合し、1%-20%酢酸エチル-Petroleum etherでグラディエント溶離し、別々に前に述べた7種類のShikonin類化合物の単量体を得る。即ち：2.944グラムのDeoxyshikonin(得率3.68%)、0.712グラムのShikonin(得率0.89%)、29.024グラムの -dimethylacrylshikonin(得率36.28%)、13.27グラムのAcetylshikonin(得率16.59%)、6.032グラムの2,3-teracrylacetyls hikonin(得率7.54%)、0.776グラムの -hydroxyisovaleryl-shikonin(得率0.97%)、0.792グラムの -acetoxisovaleryl-shikonin(得率0.99%)、高圧液相クロマトグラフィーを経て、純度は全て90%以上である。

【0020】

調合例2.

2キログラムのArnebia euchroma(Royle)Johnst.を粉々にした後、20-40網目の篩にかけて、CO₂-超臨界抽出で、70グラムの赤いペースト状のものを得て、高圧液相調合クロマトグラフィー(德国Knauer K1001型)によって分離調合し、調合柱が：シリカゲルH 10 μm 50X300mmであり；1%-20%酢酸エチルエステル-Petroleum etherでグラディエント溶離し、別々に前に述べた7種類のShikonin類化合物の赤い単量体を得た。即ち：3.486グラムのDeoxyshikonin(得率4.98%)、0.707グラムのShikonin(得率1.01%)、30.877グラムの -dimethylacrylshikonin(得率44.11%)、15.869グラムのAcetylshikonin(得率22.67%)、6.034グラムの2,3-teracrylshikonin(得率8.62%)、0.91グラムの -hydroxyisovaleryl-shikonin(得率1.30%)と0.77グラムの -acetoxisovaleryl-shikonin(得率1.10%)、高圧液相クロマトグラフィーを経て、純度は全て90%以上である。

【0021】

実施例1

本領域の技術者が知っている方法によって、以上に述べた7種類化合物の一種類又は少数何種類の組合せの錠剤を調合し、その中、实际需要によって、錠剤の中に10%-70%のShikonin類化合物を含有できる。

【0022】

無菌の操作条件の下で、100グラムの上述した調合例1又は調合例2で得た -dimethylacrylshikonin、100グラムの晶子繊維、30グラムのステアリン酸マグネシウム、4グラムのHPMCを取って、周知の錠剤製作技術と設備によって、0.5グラムの錠剤を製作する。

【0023】

実施例2

100グラムの上述した調合例1又は調合例2で得たShikonin類化合物の混合物を取って(Shikonin、 -dimethylacrylshikoninとAcetylshikoninの比率が1:1:2である。)他の実施例1と同じで、0.5グラムの錠剤を製作する。

【0024】

実施例3

本領域の技術者が皆知っている方法を使って上述した7種類のShikonin類化合物のペースト状の薬を調合する。そのペースト状の薬の中で、实际需要によって0.0001%-10%のShikonin類化合物を含有できる。無菌の操作条件の下で、0.5グラムの上述した調合例1又は調合例2で得たShikonin類化合物(Deoxyshikonin、Shikonin、 -dimethylacrylshikonin、Acetylshikonin和 -hydroxyisovaleryl-shikoninの比率が0.7:1:1:2:0.5である)、80グラムのワセリン、10グラムの液体パラフィンと10グラムの無水Adeps Lanaeを

10

20

30

40

50

取って、乳鉢の中で磨り潰して調合し、別々に包装し製品を製作し、外用に使う。本領域技術者が皆知っている方法を使ってこのペースト状の薬をパッチにして透皮吸収に使うこともできる。

【0025】

実施例4

本領域技術者が皆知っている方法を使って、上述した7種類のShikonin類化合物の注射液を製作する。無菌の操作条件の下で、0.5グラムの上述した調合例1又は調合例2で得た、*β*-dimethylacrylshikonin、400ミリリットルのプロピレングリコール、100ミリリットルのアルコール、20ミリリットルのTween(Polysorbate)-80、15ミリリットルのベンジル・アルコールを取って、混合物を十分に溶解し、1000まで水を加えて、平均に混合した後、ボトルに入れて注射液製品を製作する。

10

【0026】

以下にShikonin類化合物を含有する薬物の薬効の試験結果を詳しく述べる。

(1)薬物の調合

それぞれ5.0ミリグラムの上述した調合例1又は調合例2で得たShikonin、*β*-dimethylacrylshikonin和Acetylshikoninを取る。薬物を1ミリリットルのDMSOに溶ける。RPMI-1640培地で50倍希釈した後、分けて包装し、さらに別々に濃度を100、50、25、12.5、6.25、3.125、1.5625、0.78125、0.390625($\mu\text{g/ml}$)に希釈する。

(2)薬物の感受性試験

上述した各濃度の薬物を別々に穴板の穴に入れて、調合できた菌濃度が約 10^3 - 10^6 の各菌株で接種する。

20

【0027】

試験の結果によると：Shikonin、*β*-dimethylacrylshikonin和Acetylshikoninはグラム陽性の黄色球菌に対して相当な感受性があり、その範囲(MIC)が0.391-12.5 $\mu\text{g/ml}$ である；よくあるグラム陰性病原菌、*K. pneumoniae*に対する感受性MIC範囲が0.391-6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、少数菌株が12.5-50 $\mu\text{g/ml}$ である；*Serratia marcescens*(大部分の臨床分離株)とマルトフィリア桿菌その大多数菌株の感受性範囲は0.391-3.125 $\mu\text{g/ml}$ である。その中、マルトフィリア桿菌に対して特に有効であり、その感受性範囲が0.391-0.781 $\mu\text{g/ml}$ であるが、ベルベリンの方が8-32 $\mu\text{g/ml}$ であり、即ち、ベルベリンより明らかに優れている；*Bacteriod*特に*B. fragilis*に対するMICは0.391-6.25 $\mu\text{g/ml}$ である；*Helicobacter pylori*に対して相当に敏感し、そのMICは0.391-0.781 $\mu\text{g/ml}$ である。

30

【0028】

また、*β*-dimethylacrylshikoninの対外抗真菌試験の結果によると：モニリアと*Cryptococcus*に対するMIC範囲は2.08-33.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀が33.3 $\mu\text{g/ml}$ であるが、フルコナゾルのMIC範囲は0.125-64 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀が69 $\mu\text{g/ml}$ である；皮膚糸状菌に対するMIC範囲は4.16-8.32 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀が4.16 $\mu\text{g/ml}$ であるが、フルコナゾルが皮膚糸状菌の大多数菌株に対するMIC範囲は32-64 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀が64 $\mu\text{g/ml}$ であるから、両方の差異は著しい。その他に、喜べるのは、*β*-dimethylacrylshikoninはフルコナゾルに対する薬剤耐性がある*Candida krusei*に対してわりに良いコントロール効果を持ち、MICが8.32-16.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、それに、フルコナゾル等大多数の抗真菌薬物に対して全部感受しない*Scedosporium Apiospermum*のMICが4.16-8.32 $\mu\text{g/ml}$ である。他に、Acetylshikoninがクリプトコッカスネオホルマンズに対するMICは3.90625 $\mu\text{g/ml}$ であり、*Trichophyton rubrum*に対するMICは0.90625-62.5 $\mu\text{g/ml}$ である；*β*-dimethylacrylshikoninが*A. fumigatus*、*Cryptococcus*と*Trichophyton rubrum*に対するMICは3.0625-250 $\mu\text{g/ml}$ である。だから、Shikonin類化合物は広汎スペクトルで強い効果を持つ抗真菌薬物である。

40

【0029】

また、本発明のAKJ類化合物が人体に有益な微生物、例えば、乳酸桿菌とビフィズス菌に対するMICは全部200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるから、上述のデータから、本発明のAKJ類化合物を含有する薬物は病原微生物に対して敏感するが、人体に有益な微生物に対して敏感しな

50

いと分かることができる。

【0030】

紫草の混合抽出物と1-3種類上述したShikonin類化合物との対比試験から見ると、本発明の1-3種類上述したShikonin類化合物を含有する薬物は明らかに紫草の混合抽出物より優れている。そのMIC($\mu\text{g/ml}$)の結果は表1の通りである。

【0031】

【表1】

表1

10

菌株名称	A	B	C
表皮ブドウ球菌	12.5	0.391	0.7812
<i>Serratia marcescens</i>	25	0.781	3.125
Bacteriod	>200	0.391	0.391
<i>Monilia albicans</i>	500	3.9062	250

20

注：

Aは紫草の混合抽出物であり；

Bは， -dimethylacrylshikoninであり；

CはShikonin類化合物の混合物（Shikonin、 ， -dimethylacrylshikoninとAcetylshikoninの混合比率は1：1：2である）である。

【0032】

30

肺炎マイコプラズマに対するShikonin、 ， -dimethylacrylshikoninとAcetylshikoninの抑菌効果についての試験結果によると、肺炎マイコプラズマを抑制する最小濃度MICはそれぞれ $3.751\mu\text{g/ml}$ 、 $2\mu\text{g/ml}$ 和 $7.819\mu\text{g/ml}$ であり、 $0.1925\mu\text{g/ml}$ の純粋の注射用エリスロマイシンの抑制効果に相当する。

【0033】

上述した実施例3で調合したShikonin類化合物のペースト状の薬を使って、一部分の疾病に対して皮膚外用薬を試験した。その結果は表2の通りである。

【0034】

【表 2】

表 2

病症	試験を受ける人数	有効率	治療率	治療日数	薬をつけるルート	備考
熱傷火傷	300	100%	100%	6-20	患部直接	熱傷 92 人、浅 2 度 186 人、深 2 及び 3 度 114 人
痔	117	100%	97.4%	15	患部直接	三例が半年後に再発
帯状疱疹	98	100%	100%	3-7	患部直接	その中、12 例が加えて Polyinosinic-Polycytidylic Acid を使った。
子宮膣部糜爛	80	100%	100%	10-20	膣に塗る	
小児の鼻血	257	99.6%	72.8%	15	鼻腔に塗る	
扁平性疣	100	96%	81%	10-30	患部直接	
慢性前列腺炎	40	82.5%	57.5%	10-20	肛門に塗る	
にきび	50	92%	60%	15	患部直接	
褥瘡	30	100%	100%	7-21	患部直接	
亀裂性湿疹	98	94.9%	66.3%	10-30	患部直接	
尖圭コンジローム	55	100%	100%	5-35	患部直接	
嬰兒の御極裸皮膚炎	208	100%	100%	2-6	患部直接	

【 0 0 3 5 】

上表から見ると、Shikonin 類化合物の皮膚外用薬は大多数の膿腫疥癬、疱疹の治療に適用し、特に火傷や熱傷に対して効果が著しく、治った後に痕が残らなかった。

【 0 0 3 6 】

Shikonin、 β -dimethylacrylshikonin と Acetylshikonin が腫瘍を移植した動物に対する試験の結果は表 3 の通りである。

【 0 0 3 7 】

【表 3】

表 3

腫瘍類型	β -dimethylacrylshikonin		Acetylshikonin		Shikonin	
	腫瘍抑制率	生命延長率	腫瘍抑制率	生命延長率	腫瘍抑制率	生命延長率
腹水型肝癌		113.4%	47.8%	112.6%		130.8%
S180	9.53%		35.7%			
Lewis 肺癌	42.8%		52.6%			
L1210				128%		
W256			77%			

【 0 0 3 8 】

上表から見ると、 α -dimethylacrylshikoninは肝癌、S180、Lewis肺癌に対してそれぞれの治療効果があり；Acetylshikoninは肝癌、S180、L1210、Lewis肺癌、W256に対してそれぞれの治療効果があり；Shikoninは肝癌だけに対して治療効果がある。

【0039】

Shikonin類化合物がウイルスに対する試験の結果によると、家鴨がDHBVを感染した後、七日目に α -dimethylacrylshikoninを内服し、100mg/kgを一日に2回、10日後に感染した家鴨の血清DHBV-DNAレベルに対する抑制効果は著しく($P<0.05-0.01$)、毒性反応がなかった；50mg/kgのグループは、著しい抑制作用があった($P<0.05$)。

【0040】

α -dimethylacrylshikoninがHBVに対する対外試験は、濃度が30 μ g/mlで、HbsAgに対する平均抑制率が96.2601%であり、HbeAgに対する平均抑制率が91.6056%であることを明らかにした。

【0041】

Shikoninと α -dimethylacrylshikoninが体外にHIV-1逆転写酵素とIntegraseを抵抗する試験の結果は表4の通りである。

【0042】

【表4】

表4

		IC ₅₀ (μ g/ml)
抗 HIV-1 逆転写酵素	陽性対照 PFA	0.097
	Shikonin 類化合物	>20
抗 HIV Integrase	陽性対照 ABPS-Y	0.922
	Shikonin 類化合物	12.467

【0043】

Mitomycin Cが招いた鼠免疫機能低下の模型モデルを使って、Shikonin類化合物の作用を研究する。結果によると、毎日に6mg/kgの α -dimethylacrylshikoninを腹腔注射し、連続して5日の後に、鼠の脾臓細胞NK細胞の細胞毒が約20%($P<0.001$)を上げることは、鼠の腹腔内のマクロファージ障害を少し回復させられ、腹腔内マクロファージの遊走能力やTリンパ細胞の活性を増加でき、それに、Tリンパ細胞の免疫応答作用を促進でき、有機体の非特異性免疫と特異性の細胞免疫を促進する作用を持つことを表した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 J. Natl. Prod. , 1 9 8 8年, 50(2), pp.152-154
薬学雑誌, 2 0 0 0年, 120(6), pp.587-589
Biol. Pharm. Bull. , 2 0 0 2年, 25(5), pp.669-670
J. Nat. Prod. , 2 0 0 2年, 65, pp.1857-1862
J. Microbiol. Biotechnol. , 2 0 0 0年, 10(4), pp.514-517
J. Pesticide Sci. , 1 9 9 8年, 23, pp.54-57
Phytotherapy Research , 2 0 0 2年, 16(S1), pp.S57-S62
日本臨牀, 1 9 9 3年, 51(増刊号), pp.207-212
薬学雑誌, 1 9 9 3年, 113(11), pp.818-824
Anticancer Research , 2 0 0 0年, 20, pp.2547-2552
Jpn. J. Cancer Res. , 2 0 0 2年, 93, pp.944-951
Planta Medica , 1 9 9 9年, 65, pp.532-535
Chem. Pharm. Bull. , 1 9 7 7年, 25, pp.2392-2395
J. Biochem. , 1 9 9 9年, 125, pp.17-23
漢方研究, 2 0 0 0年 1月, 通巻第337号, pp.14-18

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61K 31/00
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)