

(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2006-8625

(P2006-8625A)

(43) 公開日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/75 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	K 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 8 8
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2004-190255 (P2004-190255)	(71) 出願人	504224153 国立大学法人 宮崎大学
(22) 出願日	平成16年6月28日 (2004. 6. 28)		宮崎県宮崎市学園木花台西1丁目1番地
		(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
		(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
		(74) 代理人	100101904 弁理士 島村 直己
		(72) 発明者	山口 昌俊 宮崎県宮崎郡清武町木原5200 国立大 学法人宮崎大学医学部内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 日向夏みかんを利用した骨代謝改善剤

(57) 【要約】

【課題】 骨代謝改善剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 本発明は、好ましくは骨粗鬆症の予防又は治療のための、日向夏みかんの処理物を含む骨代謝改善剤、及び、この骨代謝改善剤を含む、骨代謝改善のための食品に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

日向夏みかんの処理物を含有する骨代謝改善剤。

【請求項 2】

骨粗鬆症の予防又は治療のための請求項 1 に記載の骨代謝改善剤。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の骨代謝改善剤を含有する、骨代謝改善のための食品。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は骨粗鬆症の治療に有用な骨代謝改善剤に関する。

10

【背景技術】**【0002】**

骨粗鬆症とは、骨塩量の減少によって骨微細構造の破綻を来し骨強度が低下し骨折に対するリスクが高まった全身性疾患である。今後高齢社会を迎えるに当たり、この疾患の重要性が高くなると信じられている。

【0003】

骨粗鬆症は、骨代謝、すなわち骨形成と骨吸収とのバランスが崩れた場合に生じると一般に理解されている。これまでに種々の骨粗鬆症治療薬が開発されているが、骨吸収系を抑制する機序であるものが中心であった。骨形成系を刺激する作用と骨吸収系を抑制する作用とを併せ持った治療薬が開発されればより有効な治療薬になり得ると期待される。

20

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

本発明は、骨代謝改善剤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】**【0005】**

本発明は以下の発明を包含する。

(1) 日向夏みかんの処理物を含有する骨代謝改善剤。

(2) 骨粗鬆症の予防又は治療のための上記(1)に記載の骨代謝改善剤。

30

(3) 上記(1)又は(2)に記載の骨代謝改善剤を含有する、骨代謝改善のための食品

【発明の効果】**【0006】**

本発明により、骨代謝改善剤が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】**【0007】**

本発明は日向夏みかんの処理物を含有する骨代謝改善剤に関する。日向夏みかん(「日向夏」ともいう)は宮崎県特産の柑橘類で果肉の部分だけではなく果皮の一部と果肉を共に食する極めてユニークな果物である。柑橘類の皮は古来漢方薬の陳皮として用いられていたが、日向夏みかん処理物が骨代謝を有利に改善するという知見は本明細書に開示する方法により本発明者らが新たに見出したものである。本発明の骨代謝改善剤は天然物由来成分を有効成分としていることから副作用を引き起こす可能性が低く好適である。

40

【0008】

本発明の骨代謝改善剤は、骨芽細胞の増殖を促進するとともに破骨細胞の増殖を抑制する性質を有する。すなわち本発明の骨代謝改善剤は骨形成促進作用、及び、骨吸収抑制作用を有する。既存の骨代謝改善剤には骨吸収系を抑制する作用のみを有しているものが多かった。これに対して本発明の骨代謝改善剤は、骨形成系を刺激する作用と骨吸収系を抑制する作用とを併せ持っていることから、特に注目に値する。本発明の骨代謝改善剤は、骨粗鬆症の予防又は治療のための薬剤として使用され得る。

50

【0009】

本発明に使用される日向夏みかんの「処理物」には、根、茎、葉、花、果実等の日向夏みかんの植物体の何れかの部分に由来する全てのものが包含される。好ましくは果実の部分に由来するものである。果実は主に果皮と果肉とに分けられるがどちらも好適に使用される。これらの植物体の各部は生のまま使用することもできる。生の状態のものもまた本発明における「処理物」に包含される。また、上記の植物体の各部分を更に半乾燥又は乾燥させて使用することもできる。半乾燥又は乾燥は通常の方法で行うことができ、例えば天日により乾燥させる方法や乾燥機により乾燥させる方法により行うことができる。また、植物体の各部又はその半乾燥物若しくは乾燥物は、そのままの形態で使用されても良いが、好適には適当な大きさに粉碎された状態で使用される。

10

【0010】

本発明の処理物としては、日向夏みかんの抽出物もまた好適に使用される。抽出物としては、抽出液、抽出液を希釈したもの、抽出液を濃縮したもの、抽出液を乾燥させたもの、又はこれらを粗精製若しくは精製したものが包含される。

【0011】

抽出に用いる溶媒は、水、親水性有機溶媒、疎水性有機溶媒、又はこれらの2種以上からなる混合物のいずれであってもよい。水の種類には特に限定がなく、純水、水道水等であってもよい。また水は精製、殺菌、滅菌、ろ過、浸透圧調整、緩衝化等の通常の処理が施されていてよく、例えば、生理的食塩水、リン酸緩衝液等も抽出溶媒として使用可能である。親水性有機溶媒としては、メチルアルコール、エチルアルコール、ブチルアルコール、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等のアルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等の公知の親水性有機溶媒が挙げられる。疎水性有機溶媒としては、ヘキサン、シクロヘキサン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、イソオクタン等の公知の疎水性有機溶媒が挙げられる。また、超臨界流体を用いた抽出も可能である。

20

【0012】

抽出操作は特に限定的でなく常法に従って行えばよい。抽出効率を向上させるため、加熱、攪拌、振とう等を併用することもできる。また、抽出効率を向上させる目的で、抽出前に予め日向夏みかん試料に適当な処理を施すこともできる。このような処理としては、例えば粉碎や脱脂が挙げられる。

30

【0013】

本発明の骨代謝改善剤は常法により製剤化され得る。投与形態としては、特に制限はなく、必要に応じ適宜選択されるが、一般には錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤等の経口剤、または注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤、軟膏剤等の非経口剤として投与される。

【0014】

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等の賦形剤を用いて常法に従って製造される。

40

【0015】

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

【0016】

結合剤の具体例としては、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルメロースナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチル

50

セルロース、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、プルラン、ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、アミノアルキルメタクリレートコポリマー R S、メタクリル酸コポリマー L、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アラビアゴム末、寒天、ゼラチン、白色セラック、トラガント、精製白糖、マクロゴールが挙げられる。

【0017】

崩壊剤の具体例としては、結晶セルロース、メチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、トラガントが挙げられる。

10

【0018】

界面活性剤の具体例としては、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールが挙げられる。

20

【0019】

滑沢剤の具体例としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ロウ類、水素添加植物油、ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0020】

流動性促進剤の具体例としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。

【0021】

また、本発明の骨代謝改善剤は、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤として投与する場合には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

30

【0022】

本発明の骨代謝改善剤は常法により食品の形態に調製され得る。かかる食品の形態としては、通常の「食品」だけでなく、例えば、飴、トローチ等を含む錠剤（タブレット）や糖衣錠の形態、顆粒の形態、粉末飲料、粉末スープ等の粉末の形態、ビスケット等のブロック菓子類の形態、カプセル、ゼリー等の形態、ジャムのようなペーストの形態、チューイングガムのようなガムの形態、茶を含む清涼飲料水、アルコール飲料等の飲料の形態のようにならざる形態の食品であってもよく、特定保健用食品（例えば、骨粗鬆症予防食品）にもなり得る。本発明の骨代謝改善剤を含む食品には、本発明の所望の効果が損なわれない範囲で、通常、食品原料として用いられる種々の他の成分を配合することができる。他の成分としては例えば水、アルコール類、甘味料、酸味料、着色料、保存剤、香料、賦形剤、安定化剤、pH調整剤、糖類、各種ビタミン類、ミネラル類、抗酸化剤、可溶化剤、結合剤、滑沢剤、懸濁剤、湿潤剤、皮膜形成物質、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤、流動性促進剤等が挙げられる。これらの成分は単独で、または組み合わせられて使用され得る。なお、食品中における骨代謝改善剤の含有量は、所望の作用が奏される含有量である限りとくに限定されない。

40

【0023】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

50

【実施例 1】

【0024】

卵巣摘出ラットを用いた in vivo 実験

確実に骨粗鬆症を生じるモデル動物として卵巣摘出 (OVX) ラットを用い、日向夏みかん摂取が大腿骨骨密度及び血液組成に及ぼす影響を評価した。

【0025】

Wister系ラットから、エーテル麻酔下で卵巣を摘出した。OVXラットは無処置群 (対照群) 4匹と、卵巣摘出の1週間後より1日あたり体重の1/200 (湿重量) 量の日向夏みかん (市販の日向夏みかんの生食する部分を細切後、ホモジナイザーでホモジネートしたものを) を強制摂取させた群4匹に分け検討した。強制摂取を10日間続けた後に、エーテル深麻酔で屠殺し、各被験ラットから血液、子宮 (卵巣摘出が確実に行われているか確認のため) と左大腿骨を採取した。

10

【0026】

大腿骨骨密度に対する影響

採取した大腿骨を1枚のX線フィルムに乗せ、軟X線写真を撮影した。X線写真を目視で確認する限り、日向夏みかん投与群の骨量は一見して明らかに対照群より多かった (図1)。図1中の数値はそれぞれ、撮影したX線フィルムを最大解像度でスキャナー処理し、画像解析ソフト (Photoshop ver.4.0) を用いて長方形で囲んだ部分 (大腿骨遠位端と大体骨頭頸部) のdensityを測定した1例を示す。すなわち、測定範囲のdensityとそのばらつき (SD) を示す。densityの数値は骨密度を反映している。全症例の結果を表1に示す。表1中の数値はPhotoshop ver.4.0を用いて測定されたdensityの値 (無単位) である。当然ながら、表1に示す全てのサンプルの解析は同一条件で行った。大腿骨の同一部分の骨密度を比較したところ、表1に示される通り、日向夏みかん投与群 (OVX+日向夏) は対照群 (OVX) と比較して有意に骨密度が高かった。

20

【0027】

【表1】

実験番号	OVX		OVX+日向夏	
	大転子部	遠位部	大転子部	遠位部
1	127.24	87.99	165.46	116.77
2	167.66	102.34	200.07	192.59
3	136.04	106.52	196.76	172.52
4	164.66	129.80	199.69	129.64
平均	148.90 *	106.66 #	190.50 *	152.88 #
標準偏差	20.28	17.34	16.76	35.62

30

*:p<0.01, #:p<0.05

【0028】

血中各種パラメーターに対する影響

骨代謝に影響を与える因子の血中濃度を測定した。具体的には、エストラジオール、ラットオステオカルシン (以上、骨形成系の因子)、ラット酒石酸抵抗性アルカリフォスファターゼ (TRAP)、Type I コラーゲン (以上、骨吸収系の因子) 及びヘパラン硫酸の血液における濃度をそれぞれ測定した。

40

【0029】

測定はすべて市販されているELISAキットを用いた。具体的にはエストラジオールはケイマン社、ラットオステオカルシンはBiomedical technologies Inc.社、TRAPはSuomen Bioanalytiikka Oy社、Type I コラーゲンはNordic Bioscience Diagnosis社、ヘパラン硫酸は生化学工業製のキットを用い、各社の測定プロトコールにしたがって測定した。ヘパラン硫酸に関しては、生化学工業社から示されたプロトコールに従い、いったんタンパク質分解酵素 (アクチナーゼE、科研製薬社製) で処理した後の検体を測定した。

50

結果を表 2 に示す。

【 0 0 3 0 】

【表 2】

	エストラジオール	オステオカルシン	TRAP	Type I コラーゲン	ヘパラン硫酸
OVX	17.2±1.41	65.0±4.77	0.92±0.09	43.9±6.67 *	0.54±0.07
OVX+日向夏	17.8±1.61	63.3±7.79	0.92±0.13	29.6±3.96 *	0.57±0.03

*:p<0.05

表中の単位=pg/ml (エストラジオール)、ng/ml (オステオカルシン)、U/l (TRAP)、ng/ml (Type I コラーゲン)、μg/dl (ヘパラン硫酸)

10

【 0 0 3 1 】

日向夏みかん投与群におけるType I コラーゲンの血中濃度が、対照群と比較して有意に低かった。この *in vivo* 実験の結果から、日向夏みかんが骨代謝を改善する機構の一つは、骨吸収の抑制によるものであることが推定された。

【実施例 2】

【 0 0 3 2 】

ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 実験

ヒト破骨細胞とヒト骨芽細胞の培養系に日向夏みかん試料を添加して各細胞の増殖性を検討した。

20

【 0 0 3 3 】

日向夏みかん試料の調製

宮崎市内で市販されている日向夏みかんの果実から、表面の皮を除いた部分、すなわち、通常生食する皮の一部とさのう部分のホモジネートを調製し、このホモジネート (20g) に酢酸エチル (20ml) を添加して脂溶性成分を抽出した。水溶性部分 (水層) と酢酸エチル部分 (有機層) をそれぞれ、ロータリーエバポレーターを用いて乾固した。水層から得られた成分をリン酸緩衝液に1重量%となるように溶解させた (得られた溶液を「水溶性分画」と称する)。また有機層から得られた成分を最終濃度で0.1%になるようにDMSOに溶解させた後にリン酸緩衝液で溶解させた。こうして得られた試料を以下の実験に用いた。

30

【 0 0 3 4 】

ヒト破骨細胞の増殖性の検討

ヒト破骨前駆細胞はCambrex社より購入し、同社のプロトコールにより培養した。すなわち凍結細胞を1ウェルあたり10000個になるように96ウェル培養プレートに撒き、各種添加剤 (牛胎児血清、L-グルタミン、M-CSF、水溶性RANKリガンド、抗生剤) を添加したOPB M培養液 (破骨前駆細胞基礎培地) で95% O₂, 5% CO₂, 37 °C で培養した。倒立顕微鏡でコンフルエント状態になり、多核細胞化 (破骨前駆細胞が破骨細胞に分化した状態) したことが確認された時点で、日向夏みかんの水溶性分画を、相対的に1:10:50:100の割合で添加されるように各ウェルに添加した。すなわち、水溶性分画を培養液で10倍、100倍、1000倍希釈し、各々10倍希釈液10 μl (100) または5 μl (50)、100倍希釈液10 μl (10) および1000倍希釈液10 μl (1) 各ウェルに添加した。添加48時間後に倒立顕微鏡で細胞数に変化のないことを確認し、TetraColor ONE (生化学工業株式会社製) を添加し1時間反応させ、450 nm と650 nm の吸光度の差から増殖性を確認した。また、細胞を撒かないウェルを1列作り、培養液を他のウェルと同様に処理し、同様にTetraColor Oneを添加したものを測定時の対照とした。本方法は、ウェルにほぼ同数の生細胞が増殖していれば、細胞自体の増殖性の指標となることが知られている。

40

【 0 0 3 5 】

なお水溶性分画の添加量が同一のサンプルはプレートの一列分 (合計8ウェル) 調製し、ウェルごとに吸光度を測定し、8ウェルの平均値と標準誤差を求めた。

50

結果を図2に示す。日向夏みかん試料は破骨細胞の増殖能を用量依存性に抑制した。

【0036】

また比較のために、上記実験と並行して、水溶性RANKリガンドを添加していないOPBM培養液で破骨前駆細胞を同様の条件で培養した（破骨前駆細胞はRANKリガンドが作用しないと成熟破骨細胞に分化しないことが知られている）。この実験の結果は図示していないが、水溶性RANKリガンド添加ウェルの1/10以下の増殖性しか示さず、倒立顕微鏡で観察しても、コンフルエント状態にならず、多核細胞化も認められなかった。

【0037】

ヒト骨芽細胞に対する影響

Cambrex社からヒト骨芽細胞を購入し、添付のプロトコールに従い処理した。すなわち凍結細胞を1ウェルあたり10000個になるように96ウェル培養プレートに撒き、添加剤（牛胎児血清、アスコルビン酸と抗生物質）を添加したOGM培養液（骨芽細胞用増殖培地）で95% O₂、5% CO₂、37℃で培養した。倒立顕微鏡でコンフルエント状態になったことが確認された時点で、日向夏みかんの水溶性分画を、相対的に1:10:50:100の割合で添加されるように各ウェルに添加した。すなわち、水溶性分画を培養液で10倍、100倍、1000倍希釈し、各々10倍希釈液10μl(100)または5μl(50)、100倍希釈液10μl(10)および1000倍希釈液10μl(1)各ウェルに添加した。24時間後又は48時間後に倒立顕微鏡で細胞数に変化のないことを確認し、破骨細胞と同様な手法でTetraColor ONE（生化学工業株式会社製）を添加し1時間反応させ、増殖性を確認した。プレートの一列（合計8ウェル）に水溶性分画が同一量添加されており、ウェルごとに吸光度を測定し、8ウェル分の平均値と標準誤差を求めた。

【0038】

なお、上記においてヒト骨芽細胞をOGM培養液で培養した段階で、一部の細胞をフラスコに撒き、パッシングして、同様の実験を繰返し行った。例えば、水溶性分画添加24時間後及び48時間後の増殖性確認実験はそれぞれ2シリーズ行った。

【0039】

一方、参考のために、同様にしてヒト骨芽細胞の培養開始時に水溶性分画を添加し、コンフルエント状態に達するまで培養したものについても増殖性を確認した。

【0040】

対照実験（無添加）として、日向夏みかん抽出物を添加しない細胞を同様に処理をして比較した。

【0041】

結果を図3に示す。「添加24時間後」及び「添加48時間後」のデータが2つずつ示されているのは各実験を2シリーズ行ったからである。水溶性分画添加24時間後には、骨芽細胞の増殖能が抑制されたが、48時間後には、水溶性分画の添加量に依存して骨芽細胞の増殖能が刺激された。これは、水溶性分画中に、骨芽細胞の増殖能に影響を及ぼす物質（増殖させる物質だけでなく、増殖を抑える物質も含まれる可能性がある）が複数含まれている可能性を示している。すなわち本発明の骨代謝改善剤においては、日向夏みかん処理物の複数の物質が独特に組み合わせられて有効成分として働くことにより驚くべき効果が奏されるものと推測される。

【0042】

次に、骨芽細胞の産生する代表的サイトカインであるインターロイキン6産生が確かに刺激されているか検討する目的で以下に述べる実験を行なった。

【0043】

ヒト骨芽細胞のインターロイキン6産生能に対する影響

骨芽細胞増殖能の実験で得られたヒト骨芽細胞の培養液（水溶性分画添加後24時間培養×2シリーズ、48時間培養×2シリーズ）を本実験に使用した。各培養シリーズにおいて水溶性分画添加量が同一のものがそれぞれ8ウェル（100μl/ウェル）存在していたため、その8ウェルを合わせ、得られた各懸濁液中のインターロイキン6濃度を測定した。インターロイキン6は骨芽細胞が分化・骨化する際に産生し、単核球を破骨細胞に分化

させる役割を持つサイトカインである。

【0044】

インターロイキン6の濃度はPierce Biotechnology Inc.社のEndogen Human IL-6 ELISAキットを用いて、同社のプロトコールにしたがって測定した。培養液は原則的に10倍希釈して測定した。

【0045】

なお、ヒト骨芽細胞の増殖に用いた培養液は、数種のサイトカインと牛胎児血清を含んでいることから、培養液中にインターロイキン6を含有している可能性がある。そこで培養液のみについても同様の方法でインターロイキン6の濃度を測定したが、測定感度以下であった。

【0046】

結果を図4に示す。4回の培養シリーズにおける培養液中のインターロイキン6濃度の平均値と標準偏差を示している。日向夏みかん試料はヒト骨芽細胞に対して用量依存性にインターロイキン6の産生量を増加させた。

【0047】

本実施例の結果は、日向夏みかんから得られた水溶性分画中に骨芽細胞の増殖を刺激し、破骨細胞の増殖を抑制する物質が含まれている可能性を示している。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】日向夏みかん摂取時及び無摂取時のラット大腿骨の軟X線写真である。

【図2】日向夏みかんがヒト破骨細胞の増殖性に及ぼす影響を示す図である。

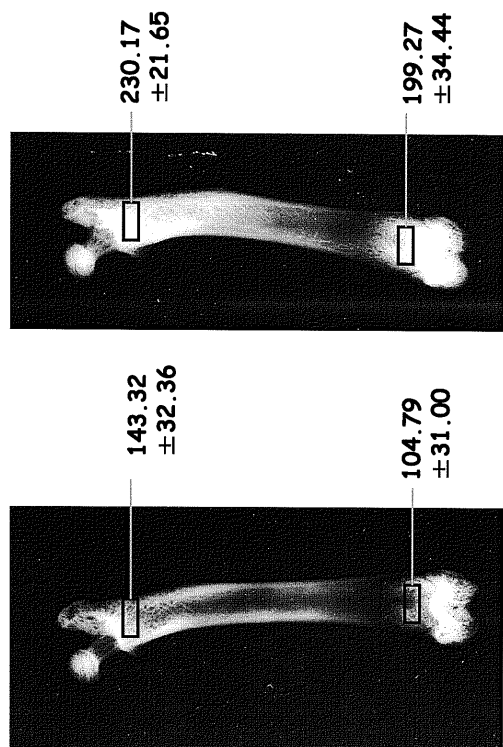
【図3】日向夏みかんがヒト骨芽細胞の増殖性に及ぼす影響を示す図である。

【図4】日向夏みかんがヒト骨芽細胞のインターロイキン6産生能に及ぼす影響を示す図である。

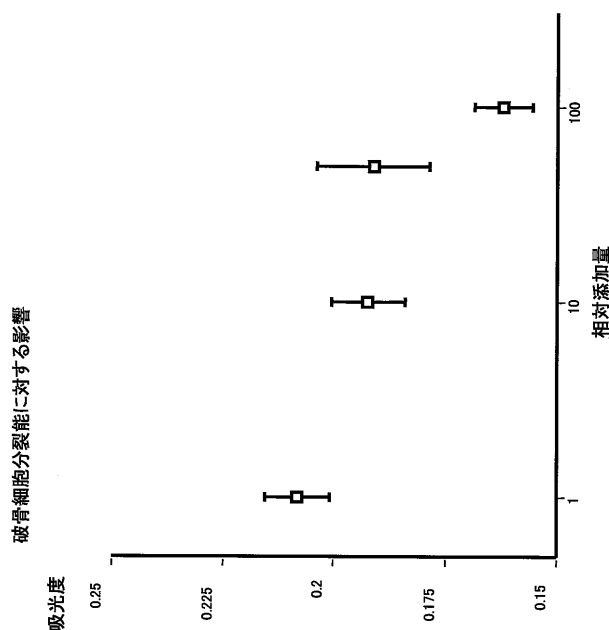
10

20

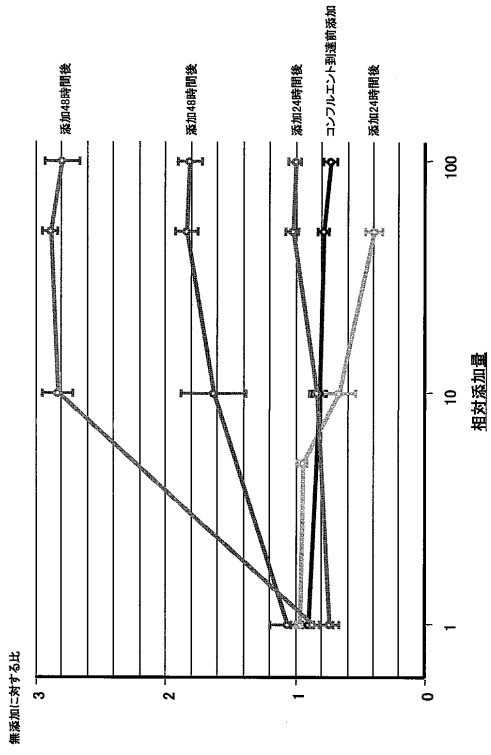
【図1】



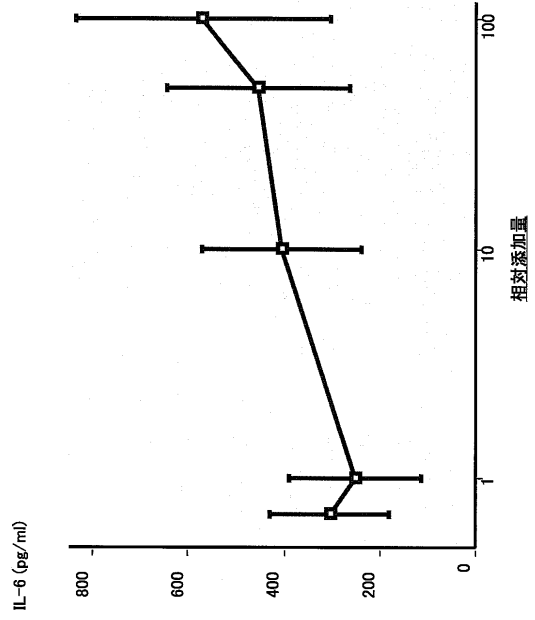
【図2】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(72)発明者 池ノ上 克
宮崎県宮崎郡清武町木原5200 国立大学法人宮崎大学医学部内

(72)発明者 有森 和彦
宮崎県宮崎郡清武町木原5200 国立大学法人宮崎大学医学部内

(72)発明者 日高 宗明
宮崎県宮崎郡清武町木原5200 国立大学法人宮崎大学医学部内

Fターム(参考) 4B018 MD52 ME05 MF01
4C088 AB62 AC01 AC03 AC04 AC05 AC11 BA09 BA10 MA52 ZA96
ZA97