

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-151128

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 35/74  
37/10

識別記号

ABX

庁内整理番号

7138-4C  
7138-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)7月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 コレステロール低下活性RNA画分

⑮ 特 願 昭59-270982

⑯ 出 願 昭59(1984)12月24日

⑰ 発 明 者 河 合 康 雄 厚木市毛利台2-8-12

⑱ 発 明 者 押 田 喜 昭 相模原市相模台2の26の30

⑲ 出 願 人 株式会社 アドバンス 東京都中央区日本橋小舟町5番7号  
開発研究所

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

コレステロール低下活性RNA画分

2. 特許請求の範囲

(1) (a) ゲルろ過法による分子量：11,000±9,000

(b) 核酸の塩基組成比：

ウラシル：グアニン：シトシン：アデニン=1：1：2：1

(c) 赤外線吸収スペクトル：添付第2図に示す通りである

(d) 哺乳動物に対しその血中コレステロール低下作用を有することを特徴とするコレステロール低下活性RNA画分。

(2) ストレプトコッカス属に属する微生物より得られることを更に特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の前記RNA画分。

(3) 有効成分として前記RNA画分を含有することを特徴とするコレステロール低下活性剤乃至抗動脈硬化剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なコレステロール低下活性RNA画分及び有効成分としてこのRNA画分を含有するコレステロール低下乃至抗動脈硬化剤に関する。今日、所謂典型的成人病の1種である動脈硬化性疾患乃至高脂血症等の治療・予防薬としてはクロフィブレー

ト関連製剤を始めとして幾つかが提案されているが、薬理効果及び副作用等の点でこれらはかならずしも充分満足し得るものとは云い難くより効果的な薬剤への希求が一段と高まっている。

本発明者らは新規コレステロール低下剤につき鋭意研究の結果、ストレプトコッカス属に属する各種微生物からの特定抽出RNA画分が血中コレステロール値を極めて効果的に低下せしめ得るのであり且つその起源が所謂腸内細菌であるストレプトコッカス属の抽出画分は経口では実質的無毒性であることを知見し、本発明に到達したものである。

以下、本発明に於いて使用され得る微生物、RNA画分の製法、理化学的性質及び薬理作用等につき詳細に分説する。

微生物

1. 種類

ストレプトコッカス属に属する各種微生物が使用され得、就中、ストレプトコッカス・フェシウム、ストレプトコッカス・フェカーリス、ストレプトコッカス・ポービス、ストレプトコッカス・エビウム、ストレプトコッカス・デュランシ、ストレプトコッカス・サリグアリウス、ストレプトコッカス・ミテイシ、ストレプトコッカス・イクイヌス等を好適なものとして例示し得る。

更に、本発明に於いて特に有用な具体的菌株例を微工研受託番号(ブタベスト条約寄託)により表示すれば下記の通りである。

第 1 表

菌株名	受託番号
ストレプトコッカス・フェシウム ( <i>Streptococcus faecium</i> )	FERM BP-296
ストレプトコッカス・フェカリス ( <i>Streptococcus faecalis</i> )	FERM BP-297
ストレプトコッカス・エビウム ( <i>Streptococcus avium</i> )	FERM BP-298
ストレプトコッカス・サリヴァリウス ( <i>Streptococcus salivarius</i> )	FERM BP-299
ストレプトコッカス・デュランス ( <i>Streptococcus durans</i> )	FERM BP-300
ストレプトコッカス・ミティス ( <i>Streptococcus mitis</i> )	FERM BP-301
ストレプトコッカス・イクイヌス ( <i>Streptococcus equinus</i> )	FERM BP-302

2. 菌学的性質

菌学的性質の点では、本発明で使用の微生物は同一分類菌につき公知各文献の示すものと同一の諸性質を有する。

すなわち、本発明微生物の菌学的性質及び培養条件等に関しては下記諸文献が参照される。

- 1) バージイ・マニュアル・オブ・デターミネイティブ・バクテリオリジイ, 第8版 (Bergey' Manual of Determinative Bacteriology, 8th ed.,) 490-509 (1974)
- 2) インターナショナル・ジャーナル・オブ・システミック・バクテリオリジイ, (Int. J. Syst. Bact.) 16 114 (1966)
- 3) マイクロバイオリジイ・アンド・イミュノロジイ, (Microbiol. Immunol.) 25(3), 257-269 (1981)
- 4) ジャーナル・オブ・クリニカル・パソロジイ, (J. Clin. Pathol.) 33 53-57 (1980)
- 5) ジャーナル・オブ・ゼネラル・マイクロバイオリジイ, (J. General Microbiol.,) 128 713-720 (1982)
- 6) アプライド・マイクロバイオリジイ, (Applied Microbiol.,) 23 (6) 1131-1139 (1972)

ここで、前出各種菌株につきその主な菌学的性状を要約して表示すれば次の通りである。

以下余白

第 2 表

性状	菌株						
	FERM BP -296	-297	-298	-299	-300	-301	-302
細胞形状	球状	球状	球状	球状	球状	球状	球状
グラム染色性	+	+	+	+	+	+	+
溶血性	α	α	α	α	α	α	α
10℃での増殖	+	+	±	-	+	-	-
45℃での増殖	+	+	+	±	+	±	+
50℃での増殖	+	-	-	-	+	-	-
60℃30分での熱耐性	+	+	+	-	+	-	-
pH 9.6 培地での増殖	+	+	+	-	+	-	-
メチレンブルー還元性	+	+	-	-	+	-	-
ゼラチンの液化	-	-	-	-	-	-	-
NaCl 添加(6.5%)培地での増殖	+	+	-	-	+	-	-
胆汁添加(40%)培地での増殖	+	+	+	-	+	-	+
アンモニア産生	+	+	ND	-	+	±	-
馬尿酸水溶性	-	±	-	-	+	-	-
テルライト添加培地での増殖	-	+	-	ND	-	ND	-
TTC* 添加培地での増殖	-	+	-	ND	-	ND	-
炭素源からの酸生産性							
グルコース	+	+	+	+	+	+	+
エスクリン	±	+	+	+	±	ND	+
イヌリン	-	-	-	+	-	-	±
ラクトース	+	+	+	±	+	±	-
グリセロール	-	+	±	-	-	-	-
アラビノース	+	-	+	-	-	-	-
メレジトース	-	+	±	ND	-	ND	-
ソルビトール	-	+	+	-	-	-	-
血清(群抗原)	D	D	Q(D)	K	D	-	D

(\* 2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド)  
(ND: 検討せず)

3. 培養方法

これらの微生物の培養は上記の通り常法によるものであるが、例えばロゴサ(Rogosa)液体培地(註: エフチミオ・シー・アンド・ハウセン・ビー・エー, (1962), アン・アンチゲニック・アナリシス・オブ・ラクトバチルス・アシドフィルス, ジャーナル・オブ・インフェクシャス・ディズィーズ, (Efthymiou, C., and Hausen, P. A. (1962) An antigenic analysis of *Lactobacillus acidophilus*. J. Infect. Dis.) 110: 258~267)にて静置培養し、得られた培養液を遠心分離してその菌体が採集される。

(註)

ロゴサ液体培地の組成

蒸留水 1ℓ中に	
トリプチケース	10g
酵母エキス	5g
トリプトース	3g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	3g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	3g
クエン酸三アンモニウム	2g
ツイーン 80	1g
グルコース	20g
システイン塩酸塩	0.2g
* 塩類溶液	5ml
(pH 7, 121℃ 15分間加熱滅菌)	

\*塩類溶液蒸留水100mlに

MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	11.5g
FeSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	0.68g
MnSO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	2.4g

#### RNA画分の製法

本発明RNA画分の典型的製法の1例につきその概要を各工程ごとに示せば次の通りである。

##### 1. 菌体採集工程

前記各微生物等の菌株を前述のロゴサ液体培地に接種し、37℃にて5~15時間静置培養して所定生菌数濃度の培養液をつくり、得られた培養液を12,000rpmの連続遠心分離に付し菌体を集め、生理食塩水で2~3回洗浄して採集菌体とする。

##### 2. 熱水抽出処理工程

前記、採集菌体を精製水に懸濁して得られる菌液を100℃40分間、115℃10分間、115℃30分間(2回)加熱(オートクレーブ)し、菌体の破壊と熱水抽出とを併せ行なう。各オートクレーブ処理物は9,000rpm10分間遠心分離し、上清を濃縮し抽出物とする。

##### 3. 核酸画分分画工程

(a) 前記抽出物を精製水に溶解し、約10倍量のエタノールを

(b) 前記エタノール不溶物をDowex<sup>R</sup>50W(H<sup>+</sup>型)(米国ダウ・ケミカル社製)処理し(溶媒:精製水)未吸着物は塩化セチルピリジニウム溶液(CPC溶液)を加え37℃3時間インキュベートする。その後、遠心分離(12,000rpm:5分間又は9,500rpm:10分間)し、CPC沈澱物を2M NaClに溶解し、約5~6倍量のエタノールを加え遠心分離(12,000rpm:5分間)しエタノール沈澱物を再びDowex<sup>R</sup>50W(米国ダウ・ケミカル社製)処理し、CPCを除去した分画を得る。

##### 4. 精製処理工程

前記画分をDNA分解酵素処理後、フェノール処理により酵素を除去し、透析後、Sephadex<sup>R</sup>G-75カラム(ファルマシア社製)で精製し目的活性RNA画分が得られる。

尚、増殖菌体等からのRNA画分の製造は、より一般的にはその理化学的性質(後記)を参照して沈澱-再溶解抽出、溶剤抽出、透析、カラムクロマトグラフィ、電気泳動、ゲルろ過、或いはこれらの手段の組合わせなど当該分野で汎用の多くの分別精製方法により達成され得、従って本発明は特定の採取精製方法に何等限定されるものではない。

加え、遠心分離(12,000rpm:5分間又は9,500rpm:10分間)し、エタノール可溶物とエタノール不溶物とに分離する。

すなわち、当該薬理活性はRNA画分に認められるのであるから、本発明はストレプトコッカス属微生物よりRNA画分を採取することより成るコレステロール低下剤の製法にも係わるものである。

#### RNA画分の理化学的性質

本発明RNA画分の理化学的性質乃至生理学的性質を要約して示せば次の通りである。

##### 1. 存在状態、溶解特性及び温度特性

RNA画分を凍結乾燥して得られる粉末標品は、微褐色~黄褐色の粉末である。

本品は、水及び1N水酸化ナトリウム溶液に可溶であり、アルコール、エーテル、ベンゼン等の有機溶媒には不溶である。

また、熱を加えていくと、200℃前後において褐変し、220℃に達すると濃褐色に変化する。

##### 2. 分子量

0.2Mピリジニ-酢酸緩衝液(pH5.0)を溶媒としたSephadex<sup>R</sup>G-75カラム(2.5×47cmファルマシア社製)を用いたゲルろ過法により、単一ピークを与える。その結果を第1図に示す。図中、縦軸はフェノール硫酸法での480nmにおける吸光度、横軸はフラクションナンバーである。

ポリアクリルアミドゲルによる電気泳動(ポリアクリルアミド濃度10~20%において0.4Mトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン, 0.2M酢酸ナトリウム, 0.02Mエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム, 0.2%ドデシル硫酸ナトリウム(pH7.5)を10倍希釈した泳動用緩衝液で約400μgの試料を30mAで6時間通電し、メチレンブルーにて染色)において、10%ポリアクリルアミドゲルではRNA標品(E.coli)と比較すると標品より長い泳動距離を示し、12%ポリアクリルアミドゲルではブロムフェノールブルーと同等か、やや長い泳動距離、20%ポリアクリルアミドゲルではブロムフェノールブルーとキシレンシアノールの間にバンドが認められた。以上の結果より分子量は $11,000 \pm 9,000$ と決定された。

### 3. 赤外線吸収スペクトル

日本分光工業社製 JASCO A-302型赤外分光光度計によるKBrタブレット赤外線吸収スペクトルは第2図に示す通りであり、図中、横軸は波数( $\text{cm}^{-1}$ )、縦軸は透過率(%)を示す。

### 4. 核酸の塩基組成

核酸の酸分解物を高速液体クロマトグラフィー(Patisil<sup>R</sup>-10 scx カラム(ガスクロ工業社製)、溶媒: 0.05Mリ

リ好ましくは経口投与で約0.1mg~約50mg/kg体重(1回)程度であり、その剤型としては生理食塩水等への溶解液剤、注射液剤、凍結乾燥等による粉末剤、或いは座剤、腸溶剤、舌下錠、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等々、通常の剤型を適当なキャリア、増量剤、希釈剤等と共に適宜選択使用し得る。

### 2. 急性毒性

後記実施例に示す通り、本発明RNA画分のLD<sub>50</sub>値は1,370mg/kg体重・マウス(腹腔内投与)以上であり、経口投与の場合は実質的に無毒性である。

### 実施例 I

(RNA画分の製造及び精製)

ストレプトコッカス・エビウム(*Streptococcus avium*) AD 2003(FERM BP-298)菌株をロゴサ液体培地64L、37℃にて12時間、静置培養して得られる湿菌体207gに2ℓの精製水を加えよく攪拌し、オートクレーブにて100℃(開放)40分間、115℃10分間、115℃、30分間(2回)熱水抽出を行なった。各オートクレーブ処理物は遠心分離(9,000rpm 10分間)により上清と沈澱とに分離し、上清を濃縮し抽出物I(収率: 36.7%)を得た。

得られた抽出物Iを30mlの精製水に溶解し、攪拌しながら

ン酸-カリウム緩衝液(pH3.05), 流出速度: 1ml/min, 検出: UV 260nm)にて分析した。その結果、6N HCl, 100℃ 3時間分解で、U(ウラシル): G(グアニン): C(シトシン): A(アデニン)比が1:1:2:1であることが判明した。

### 5. 生理学的性質

哺乳動物に対し経口投与によりその血中コレステロール値低下作用を有する。

### RNA画分の薬理作用

#### 1. 薬理効果

後記実施例に示す通り本発明RNA画分より成る抗動脈硬化剤は、血中コレステロール値を極めて効果的に低下せしめるものであり、したがって、この指標と密接な関連を有する動脈硬化症を始めとし、高脂血症、脳動脈硬化性疾患、高リポ蛋白血症、黄色腫症、胆石症、肝・胆道疾患、腎疾患(ネフローゼ症候群)、高血圧症、糖尿病、心臓病、内分泌疾患、甲状腺機能低下症、肥満症等の疾患に対しその治療乃至予防薬として有用なものと云い得る。

本発明剤は又、経口投与、腹腔内投与、静注等の手段で適用され得、その用量は通常約1μg~約0.5g/kg体重(1回)、よ

300mlのエタノールを加え遠心分離(9,500rpm 10分間)により、上清(エタノール可溶物)と沈澱(エタノール不溶物)に分離し、沈澱物は同様の操作をもう一度くり返した。

エタノール不溶物を700mlの精製水に溶解し、イオン交換樹脂Dowex 50W(H<sup>+</sup>型)(米国ダウ・ケミカル社製)1,000mlに加え、よく攪拌後、傾斜法にて溶媒を除去し、続いて1,000mlの精製水にて6回未吸着物の溶出を行なった。

未吸着物の溶出液は濃縮後、1,200mlの精製水に溶解し、10%塩化セチルピリジウム(CPC)溶液(半井化学薬品KK製)180mlを加え37℃ 3時間インキュベートした。その後遠心分離(9,500rpm 10分間)にて得られたCPC沈澱物を2M NaCl 90mlに溶解し、540mlのエタノールを攪拌しながら加え、遠心分離(12,000rpm 5分間)にて沈澱物を得た。この操作を4回くり返し、得られた沈澱物を1,000mlのDowex 50W(H<sup>+</sup>型)(米国ダウ・ケミカル社製)を用いて前述と同様の操作を行ない、CPCを除去した画分II(収率 8.7%)を得た。

得られた画分II 300mgにベントナイト処理を行なったDNA分解酵素(シグマ社製 Deoxyribonuclease I)の溶液(0.1M トリス酢酸緩衝液(pH8.0)+20mM硫酸マグネシウム+25mM塩化カルシウム1mlにDNA分解酵素1mg含有)を30ml加え

37°Cにて24時間インキュベートした。酵素処理後30mlの水飽和フェノールを加え、よく攪拌し、遠心分離(12,000rpm 5分間)した後、水相を注意深く分離した。残ったフェノール相には、さらに30mlのフェノール飽和水を加え同様の操作を行なった。この操作は3回くり返し得られた水相は透析後、濃縮し酵素分解物とした。酵素分解物はSephadex<sup>R</sup> G-75カラム(ファルマシア社製)(溶媒:0.2Mピリジニウム酢酸緩衝液 pH5.0)にてゲルろ過を行ない精製し、目的のRNA画分を得た。(収率2.5%)

ここで以上の各工程ごとの収率等を要約して示せば下記第3表の通りである。

第3表

	収率(%)	RNA(%)	DNA(%)	糖(%)	タンパク(%)
抽出物 I	36.7		42.8	16.2	14.9
画分 II	8.7	106.2	8.8	trace	3.8
RNA画分	2.5	108.6	trace	trace	2.9

尚、第3表中、RNAはオルシノール法(標品 Yeast RNA)、DNAはジフェニルアミン法(標品 Calf thymus DNA)、糖は抽出物 I はフェノール硫酸法(標品 Glucose)、その他はアンスロン法(標品 Glucose)、タンパクはロウリー法(Lowry法)(標品

Bovine serum albumin)で測定した。抽出物 I の核酸量はオルシノール値をもって表わした。又、収率は凍結乾燥菌体を100%としたときの各凍結乾燥物の重量%である。

他方、前記第1表に掲示の他の菌株を使用した場合も収率に多少はあるが、本例と全く同じ様にRNA画分が精製画分として得られることが確認された。

尚、ここで得たRNA画分の理化学的性質等は前記の通りである。

## 実施例 II

## (RNA画分の薬理効果)

## 1. コレステロール低下活性(I)

RNA画分凍結乾燥精製標品各25mg/kg体重相当量を精製水1mlに溶解して試料を調製し、これを通常ラット(雄18週令、平均体重240g;各群5匹)、通常及び無菌マウス(雄10週令、平均体重20.1g;各群5匹)に経口的に連日投与後、12及び8週間飼育し、次いでこれらの下大動脈より動脈血を採集、遠心分離して血清標品を得、コレスキット(商品名;関東化学社製、ツルコウスキー法(Zurkowski法))により血清標品コレステロール値を測定した。結果を第4表に要約して示す。

尚、表中、対照群は試料無投与群であり、数値は無投与群を対照としたときの低下率(%)である。

又、標準ダイエットすなわち標準飼料の組成(重量%)は下記第5表の通りでありこれを自由摂取とした。(以下、同様)

第4表

動物種(投与期間)	低下率(%)
通常ラット(12週間)	20.3±0.6
通常マウス(8週間)	30.7±1.1
無菌マウス(8週間)	20.0±0.8

第5表

ミルクカゼイン	20
大豆油	10
小麦でんぷん	61
ミネラル <sup>(a)</sup>	4
ビタミン混合物 <sup>(b)</sup>	2
ろ紙粉末(セルロース)	3

(a)

フィリップスハート氏塩\* (岩井化学薬品製)

リン酸二カルシウム	322(g/1000g)
炭酸カルシウム	300
食塩	167
硫酸マグネシウム	102
リン酸二カルシウム	75
クエン酸鉄	27.5
硫酸銅	0.3
塩化亜鉛	0.25
硫酸マンガン	5.1
ヨウ化カリウム	0.8
塩化コバルト	0.05

\*: フィリップス・ビー・エイチ・アンド・ハート・イー・ビー、ザ・エフェクト・オブ・オーガニック・ダイエタリー・コストイテュエンツ、アボン・コロニック・フルオリン・トキシシス・イン・ザ・ラット、ジャーナル・オブ・バイオロジー・ケミストリー (Phillips, P.H. and Hart, E. B., The effect of organic dietary constituents upon

chronic fluorine toxicosis in the rat, J. Biol. Chem.), 109, 657, (1935)

(b)

パンピタン末 <sup>R</sup> (武田薬品工業KK製)	20 (g/100g)
塩化コリン	10
パントテン酸カルシウム	0.15
ピリドキシン塩酸塩	0.006
イノシトール	1.0
小麦でんぷん	68.8

2. コレステロール低下活性(II)

前記試料1.0mlを通常ラット(雄18週令, 平均体重238g; 各群5匹)、通常及び無菌マウス(雄10週令, 平均体重22g; 各群5匹)に12週間、経口的に連日投与し、前記と同様にして血清中コレステロール値を測定した。結果を第6表に示す。尚、表中、“コレステロール負荷”又は“果糖負荷”は、前記試料に更に1%コレステロールを添加したもの或いは小麦でんぷんを果糖にて全量置換した飼料を使用した場合を示すものであり、数値は無投与群を対照としたときの低下率(%)である。

4. 用量 - 反応関係

RNA画分精製標品各0.1mg~20mgを精製水1mlに溶解して、試料を調製し、これを通常ラット(雄6週令, 平均体重210g; 各群5匹)に4週間、経口的に連日投与し、前記と同様にして血清中コレステロール値を測定した。(対照: 無投与群)

結果を第8表に示す。

第 8 表

mg/ラット	低下率(%)
対照	0
0.1	7.4 ± 0.6
1	12.5 ± 1.0
10	43.3 ± 0.9
20	48.2 ± 0.8

5. 急性毒性

ICR系マウス(雄6週令, 平均体重31.6 ± 0.6g, 各群10匹)を使用し、RNA画分精製標品1mg, 10mg及び100mgの3段階の投与量でその生理食塩水0.5ml溶解液を腹腔内投与し、14日間マウスの生死を観察した。

ベレンスーケルベル法に従って算出したLD<sub>50</sub>値は1,370

第 6 表

動物種	低下率(%)
無菌マウス <sup>(*)</sup>	33.1 ± 1.0
通常マウス <sup>(*)</sup>	37.2 ± 0.5
通常ラット <sup>(*)</sup>	48.1 ± 1.0
通常ラット <sup>(**)</sup>	39.7 ± 1.1

\* ) コレステロール負荷ダイエット

\*\* ) 果糖負荷ダイエット

3. コレステロール低下活性(III)

RNA画分精製標品11.3mg/kg体重相当量を精製水0.5mlに溶解した試料を、コレステロール負荷ダイエットにより作製した高脂血ラット(雄8週令, 平均体重222g, 各群5匹)に連日経口的に2週間投与し、前記と同様にしてその血清中コレステロール値を測定した。

結果を第7表に示す。表中、対照群は試料無投与群であり、数値は無投与群を対照としたときの低下率(%)である。

第 7 表

	低下率(%)
投与群	41.2
対照群	0

mg/kg体重以上であり、経口投与の場合は実質的に無毒性であった。尚、対照は生理食塩水である。

6. 製剤例

① RNA画分精製標品25mgを精製でんぷん末275mgと均一に混合、打錠して経口投与用錠剤とした。この錠剤は体重50kgの成人における死菌体用量約3 × 10<sup>10</sup>個/kg体重に相当する。

② RNA画分は炭酸カルシウム、ラクトース等の賦形剤、でんぷん、アルギン酸塩等の顆粒形成剤、ステアリン酸、タルク等の滑沢剤等々と混合、打錠して経口投与用剤形態を取り得るものであるが、その1日当りの投与量は通常、0.1mg~50mg/kg・体重程度である。

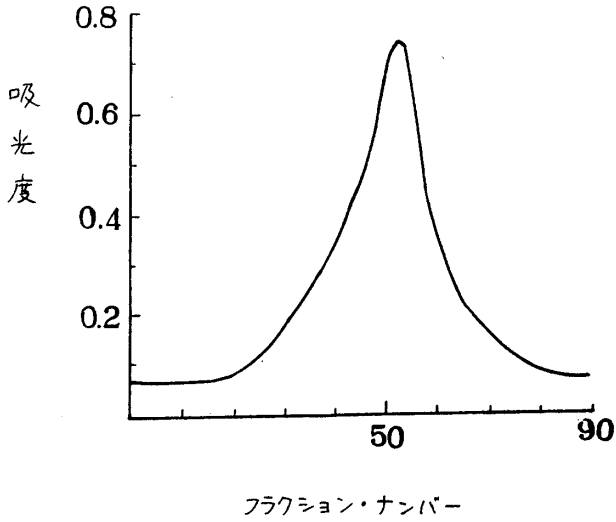
③ 本品900mgをシロップで呈味した精製水30mlに分散、溶解してシロップ液剤を調製した。

4. 図面の簡単な説明

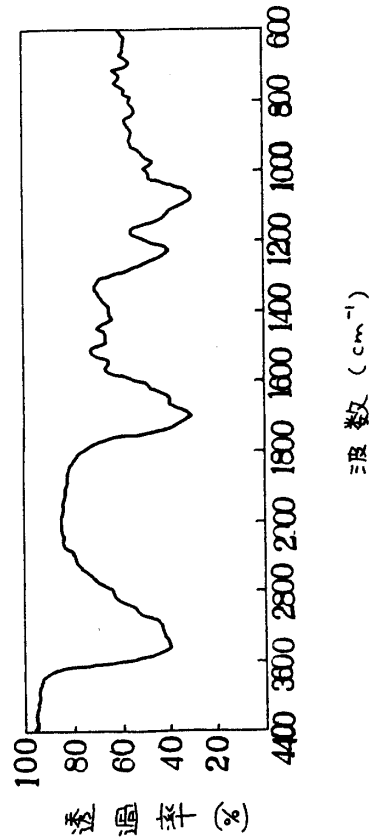
第1乃至2図は本発明実験例説明図である。

特許出願人 株式会社 アドバンス開発研究所

第1図



第2図



手続補正書 (方式)

昭和60年5月15日

特許庁長官 志賀 学 殿

6. 補正の内容

願書に最初に添付した明細書の発明の詳細な説明の欄に於ける外国語の学術文献等を日本名を含むより正確に記載した。(但し、内容に変更なし)  
尚、補正明細書全文は別紙のとおりである。

1. 事件の表示

昭和59年特許願第270982号

2. 発明の名称

コレステロール低下活性RNA画分

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋小舟町5番7号  
(TEL. 03-667-1551)

氏名 株式会社 アドバンス開発研究所

代表取締役 浦 壁 伸 周



4. 補正命令の日付

昭和60年4月10日

(発送日 昭和60年4月30日)

5. 補正の対象

明細書全文