

(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
2020年7月2日(02.07.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/138244 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/201 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/231 (2006.01)

[JP/JP]; 〒1010052 東京都千代田区神田小川町2丁目6番地 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/051030

(22) 国際出願日: 2019年12月25日(25.12.2019)

(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 2018-241320 2018年12月25日(25.12.2018) JP

(71) 出願人: 学校法人岩手医科大学 (IWATE MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒0283694 岩手県紫波郡矢巾町医大通一丁目1番1号 Iwate (JP). 株式会社デメンケア研究所 (DEMENCARE LABORATORY INC.)

(72) 発明者: 名取 俊二 (NATORI, Shunji); 〒3001622 茨城県北相馬郡利根町布川2208-19 Ibaraki (JP). 駒野 宏人 (KOMANO, Hiroto); 〒0283694 岩手県紫波郡矢巾町医大通一丁目1番1号 学校法人岩手医科大学内 Iwate (JP). 鈴木 利治 (SUZUKI, Toshiharu); 〒2600033 千葉県千葉市中央区春日1丁目10番6号 グランヒルズ千葉・春日703 Chiba (JP). 伴 沙緒里 (BAN, Saori); 〒0040863 北海道札幌市清田区北野3条3丁目25-16 Hokkaido (JP).

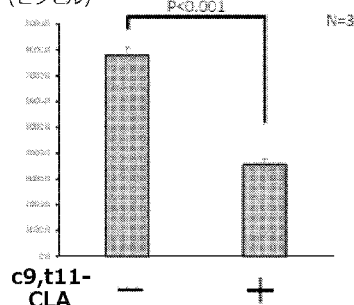
(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 T M I 総合法律事務所 Tokyo (JP).

(54) Title: COMPOSITION FOR IMPROVING COGNITIVE FUNCTION

(54) 発明の名称: 認知機能改善用の組成物

[図2]
AA・Aβ42沈着に及ぼすc9,t11-CLA接種の効果

BB Aβ42沈着面積
CC (ピクセル)



AA Effect of c9,t11-CLA inoculation on Aβ42 deposition
BB Aβ42 deposition area
CC (Pixel)

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a composition comprising a conjugated linoleic acid for improving cognitive function of animals. For this purpose, provided is a composition for improving cognitive function that comprises a conjugated linoleic acid (CLA) including c9,t11-conjugated linoleic acid (c9,t11-CLA) or a glyceride thereof as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、動物における認知機能を改善するための共役リノール酸を含む組成物を提供することを目的として、c9、t11-共役リノール酸(c9、t11-CLA)を含む共役リノール酸(CLA)、又はそのグリセリドを有効成分として含む、認知機能改善用の組成物を提供する。

[続葉有]



WO 2020/138244 A1

(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, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 認知機能改善用の組成物

技術分野

[0001] 本発明は、認知機能改善用の組成物に関する。

背景技術

[0002] 共役リノール酸 (Conjugated Linoleic Acid; C L A) は、リノール酸の異性体のうち、炭素－炭素間の二重結合が2個共役した形 ($-C=C-C=C-$ のように連続している。) 部分構造を有するものである。ヒトは、例えば反芻動物由来の食品を介して、その食品に含まれる C L A を極微量摂取している。

[0003] ここで、C L A には体脂肪低減作用等のヒトに対して有益な作用があることが知られており、C L A を含む製品として、反芻動物由来の食品以外にも、反芻動物以外の生物由来の食品 (例えば、鶏肉や鶏卵等) や人工的なサプリメントが開発されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2018/186327号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Hunt W.T. et al. Protection of cortical neurons from excitotoxicity by conjugated linoleic acid. J. Neurochem. 115, 123-130 (2010)

非特許文献2：Lee E. et al. Effect of conjugated linoleic acid, μ -calpain inhibitor, on pathogenesis of Alzheimer's disease. Biochim. Biophys. Acta 1831, 709-718 (2003)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] また例えば、先般、本発明者のうちの一人は、センチクバエの幼虫又は

蛹に由来する脂質に、CLAの異性体の1つであるc9、t11-CLAが多量に含まれていることを見出した。その脂質中のc9、t11-CLAの純度は、従前に純度が最も高いと考えられていた反芻動物に由来する脂質中のc9、t11-CLAの純度よりも何倍も高かったことを見出した（特許文献1参照）。

[0007] ここで、CLAをマウス或いはラットに投与すると、様々な生理機能を示すことが、分子レベル、細胞レベル、或いは個体レベルで検証されている。それらの生理機能として主要なものは、例えば、発ガン抑制作用、体脂肪低減作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、免疫増強作用、骨代謝改善作用、血圧低下作用、抗リウマチ作用、抗炎症作用が挙げられる。また、それらの生理機能が発現する作用メカニズムについて、様々な説が提唱されている。ただし、アルツハイマー病に対する作用やその他の認知機能に対する作用については、分子レベル又は細胞レベルでの検証に留まり、未だに生体内に投与した際の作用を直接的に示した論文はなく、個体レベルで検証されていない。

[0008] CLAについて、分子レベル又は細胞レベルで、一般的に神経細胞に対する作用を検証した結果を報告する論文としては、例えば非特許文献1が挙げられる。非特許文献1では、従来のCLAには、その主な異性体として、c9、t11-CLAとt10、c12-CLAとがおよそ1：1の割合で含まれているところ、c9、t11-CLAのみが、グルタミン酸により誘導される神経細胞の過興奮状態と細胞死を阻害する作用を示し、神経保護作用があることを教示している。一方、t10、c12-CLAはかかる作用を示さず、神経保護作用がないことを教示している。

アルツハイマー病のような特定の神経疾患を念頭においた上で、CLAが神経細胞に与える作用を研究した結果を報告する論文もあるが、その検証に用いたCLAは、c9、t11-CLAの純度が低く、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等やCLAの異性体を多量に含んだものである（非特許文献2参照）。

[0009] しかしながら、アルツハイマー病のような特定の神経疾患を治療又は予防し得ることを念頭においた、動物における認知機能を改善するためのC L Aは、そもそも存在するのか、存在するとしても、どのようなものであるのかは全く明らかにされていない。また、動物中の脳神経細胞に対してC L Aがどのように送達することができるのかが不明であるため、個体レベルにおけるC L Aの挙動を分子レベル又は細胞レベルでの検証結果から推測することはできない。例えば、C L Aを脳へ移行させるためには、血液脳関門（B B B）の通過性を検討する必要があるところ、一般に脂肪酸はM f s d 2 aというトランスポーターを介してB B Bを透過して脳に移行するとされているが、C L Aのようなトランス脂肪酸についてはその透過性は何ら明らかにされていない。なお、厳密には、脳神経細胞に対して作用する化学物質は、血液脳関門を透過したものだけではなく、脳に停留している血液中のものもあり得る。しかしながら、C L Aのようなトランス脂肪酸について、認知機能を改善するための有効量を脳神経細胞に送達し得る方法は、何らの知見も存在しない。

[0010] そこで、本発明は、上記従来技術の課題を解決するためになされたものであり、動物における認知機能を改善するためのC L Aを含む組成物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

[0011] 本発明者らは、上述した従来技術の課題を解決すべく鋭意検討した結果、c 9、t 1 1－C L Aを含むC L A又はそのトリグリセリドを有効成分として含む組成物を単に経口投与することによっても、アルツハイマー病モデルマウスにおいてその病理的特徴であるアミロイド斑の形成や、脳神経細胞のアポトーシスが顕著に抑制されることを見出し、本発明を完成させた。

[0012] すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1]

c 9、t 1 1－共役リノール酸（c 9、t 1 1－C L A）を含む共役リノール酸（C L A）、又はそのグリセリドを有効成分として含む、

認知機能改善用の組成物。

[2]

全CLAの総量に対して、全c9、t11-CLAを、80質量%超含む、

[1]に記載の組成物。

[3]

前記組成物の総量に対して、c9、t11-CLAを0.1質量%以上含む、

[1]又は[2]に記載の組成物。

[4]

全c9、t11-CLAに対する全t10、c12-共役リノール酸(t10、c12-CLA)の質量比が、0.25未満である、

[1]～[3]のいずれかに記載の組成物。

[5]

全t10、c12-CLAの含有量が、全CLAの総量に対して、20質量%未満である、

[1]～[4]のいずれかに記載の組成物。

[6]

経口投与されるための、

[1]～[5]のいずれかに記載の組成物。

[7]

[1]～[6]のいずれかに記載の組成物を含む、BACE1抑制剤。

[8]

c9、t11-CLAを含む共役リノール酸、又はそのグリセリドを有効成分として含む、

認知機能改善用の食品組成物又は飼料組成物。

[9]

認知機能改善がアミロイド斑の形成抑制又は脳神経細胞のアポトーシス抑

制に関連する、〔 8 〕に記載の食品組成物又は飼料組成物。

〔 1 0 〕

認知機能改善が B A C E 1 抑制に関連する、〔 8 〕又は〔 9 〕に記載の食品組成物又は飼料組成物。

〔 1 1 〕

c 9、t 1 1－C L Aを含むC L A、又はそのグリセリドを有効成分として含む、

認知機能障害の治療又は予防に用いられる、医薬組成物。

〔 1 2 〕

認知機能障害がアミロイド斑の形成又は脳神経細胞のアポトーシスに関連する疾患である、〔 1 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 3 〕

認知機能改善が B A C E 1 に関連する、〔 1 1 〕又は〔 1 2 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 4 〕

認知機能障害がアルツハイマー型認知症である、〔 1 1 〕～〔 1 3 〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔 1 5 〕

〔 1 1 〕～〔 1 4 〕のいずれかに記載の医薬組成物を含む、認知機能障害の治療剤又は予防剤。

〔 1 6 〕

〔 1 1 〕～〔 1 4 〕のいずれかに記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、

認知機能障害の治療方法又は予防方法。

発明の効果

[0013] 本発明に係る認知機能改善用の組成物を用いれば、c 9、t 1 1－C L Aを含むC L A又はそのトリグリセリドを有効成分として含む組成物を単に動物に経口投与することによっても、その動物の認知機能を改善することが可

能となる。

[0014] 具体的には、本発明に係る認知機能改善用の組成物は、海馬や皮質を含む脳全体の神経細胞の形成を促進する活性を有することに主に起因して、動物の認知機能を改善し、アルツハイマー病に代表される認知機能障害を治療及び予防することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]海馬におけるアミロイド β タンパク42 ($A\beta$ 42)沈着を抗 $A\beta$ 42抗体によって染色した画像から、その $A\beta$ 42沈着が確認された面積を定量化したグラフを示す図である。

[図2]海馬におけるアポトーシス神経細胞を染色した画像から、そのアポトーシス神経細胞が確認された面積によってアポトーシス神経細胞の割合を定量化したグラフを示す図である。

[図3]図3(A)は、各培地に分泌された野生型マウス $A\beta$ 40を定量化したグラフを示す図である。図3(B)は、マウス及びヒトの $A\beta$ 1-40のそれぞれのアミノ酸配列である。

[図4]各培地における野生型マウス神経細胞のBACE1活性を定量化したグラフを示す図である。

[図5]図5(A)は、野生型神経細胞のAPP、BACE1、PS1 NTF、及び膜タンパク質Flotillin量をWestern blot法での解析結果を示す図である。図5(B)は、図5(A)の結果を定量化したグラフを示す図である。

[図6]rBACE1を用いたLA及びc9、t11-CLA存在下並びにそれらの無存在下でのBACE1活性を定量化したグラフを示す図である。

[図7]各培地に分泌された野生型マウス $A\beta$ 40を定量化したグラフを示す図である。

[図8]ADモデルマウスを用い、c9、t11-CLAを経口摂取した場合と、それを未摂取の場合とで、皮質及び海馬におけるIL-10発現細胞を観察した結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明を実施するための形態（以下、「本実施形態」という。）について詳細に説明する。以下の本実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明を以下の内容に限定する趣旨ではない。本発明はその要旨の範囲内で、適宜に変形して実施できる。

[0017] 本実施形態の認知機能改善用の組成物（以下、「本実施形態の組成物」ともいう。）は、c 9、t 1 1－共役リノール酸（以下、「c 9、t 1 1－C L A」ともいう。）を含む共役リノール酸（以下、単に「C L A」ともいう。）、又はそのグリセリドを有効成分として含む。

[0018] [C L A]

本実施形態のC L A（後述するそのグリセリド又はスフィンゴイドを併せたものも意味する。）は、c 9、t 1 1－C L Aを含む。また、c 9、t 1 1－C L Aに対するt 1 0、c 1 2－C L Aの質量比が、0. 2 5未満である。ここで、「c」、「t」、及びそれらに続く数値は、炭素－炭素間の二重結合がシス（cis）－トランス（trans）のいずれの異性であるかと、その二重結合がカルボン酸の炭素から数えて何番目の炭素から形成されているかを示す。例えば、「c 9、t 1 1－C L A」では、炭素－炭素間の二重結合がシス及びトランスの異性であって、それぞれカルボン酸の炭素から数えて9位及び1 1位の炭素から形成されていることを示す。

[0019] 本実施形態のC L Aは、主として動物に摂取させるために用いられる。つまり、本実施形態のC L Aを用いることにより、動物に対して認知機能を改善する作用を生じるC L Aの異性体であるc 9、t 1 1－C L Aを有効成分として含み、相対的にt 1 0、c 1 2－C L Aを少なく含むC L Aを投与することが可能である。

[0020] また、本実施形態のC L Aは、簡易に製造することが可能である。これは、c 9、t 1 1－C L Aに対するt 1 0、c 1 2－共役リノール酸（以下、「t 1 0、c 1 2－C L A」ともいう。）の質量比が、0. 2 5未満であるC L Aが、例えばハエ目に属する昆虫からの抽出により、容易に得られるからである（特許文献1参照）。また、特許文献1に記載される内容は全てこ

ここに参照として取り込まれ、このようなハエ目に属する昆虫からの抽出を含めたCLAの製造方法を本実施形態において使用することができる。

[0021] 本実施形態のCLAとは、リノール酸の異性体のうち、炭素－炭素間の二重結合が2個共役した形（ $-C=C-C=C-$ のように連続している。）の部分構造を有するものを意味し、それにその他の脂質等の不純物を含んだものも包含する。CLAは、 $C_{18}H_{32}O_2$ で表される化合物であり、理論的には28種類の異性体が存在する。具体的なCLAの異性体としては、例えば、c9、c11-CLA、c9、t11-CLA、t9、c11-CLA、t9、t11-CLA、c10、c12-CLA、c10、t12-CLA、t10、c12-CLA、t10、t12-CLA、t11、t13-CLAが挙げられる。

[0022] CLAは、反芻動物の第一胃に存在する微生物の働きで牧草中のリノール酸（n-6）から生成されるため、反芻動物由来の従来の食品を通じて摂取することができる。しかしながら、この種の食品中のCLAの量は極めて少なく、多いものでも脂肪1g当たり5mg程度である。

[0023] 日本を含め諸外国で、CLAの体脂肪低減作用に注目した肥満解消用サプリメントとしてCLA製品が市販されている。市販されているCLA製品は、天然素材から抽出したものではなく、高リノール酸タイプの紅花油等をアルカリ異性化して人工的に合成したものである。つまり、このように人工的に合成した従来のCLA製品においては、例えばc9、t11-CLAが37.0質量%であり、t10、c12-CLAが38.4質量%であり、他のCLA異性体やパルミチン酸、オレイン酸等の残分であるように構成されている。

[0024] CLAを動物が摂取することにより示す生理作用は、主として動物実験で検証されており、その生理作用としては、例えば、発癌抑制作用、体脂肪低減作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、免疫増強作用、骨代謝改善作用、血圧低下作用、及び抗リウマチ作用の有益な生理作用が挙げられる。これらの有益な生理作用は、主にc9、t11-CLAに起因し、一部の有益な生

理作用（例えば、体脂肪低減作用）は $t\ 1\ 0$ 、 $c\ 1\ 2-CLA$ にも起因する。よって、従来の異性体を多量に含む CLA を用いた検証では、 $c\ 9$ 、 $t\ 1\ 1-CLA$ を有効成分とした生理作用がどのようなものであるかは明らかにできない。

[0025] $t\ 1\ 0$ 、 $c\ 1\ 2-CLA$ には、上記の有益な生理作用と一部共通する生理作用（例えば、顕著な体脂肪低減作用）が認められるものの、動物に対して有益な作用以外にも、高インスリン血症や脂肪肝の誘発、 $erbB-2$ 遺伝子高発現型における乳癌の発癌作用、癌転移の促進、臓器の肥大化等の有害な生理作用が認められる。特に女性が肥満解消用サプリメント等で長期にわたって $t\ 1\ 0$ 、 $c\ 1\ 2-CLA$ を摂取する場合、乳癌発症の危険性増大の可能性が指摘されている。

次に、 $t\ 1\ 0$ 、 $c\ 1\ 2-CLA$ の脳神経細胞に対する作用としては、 $t\ 1\ 0$ 、 $c\ 1\ 2-CLA$ が神経幹細胞の増殖を阻害することが挙げられる（非特許文献3：Ham Wang et al. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid on proliferative activity of cultured neural progenitor cells. Mol. Cell. Biochem. 358, 13-20 (2011)）。一方で、本実施形態の組成物に用いられる $c\ 9$ 、 $t\ 1\ 1-CLA$ は、 $t\ 1\ 0$ 、 $c\ 1\ 2-CLA$ の異性体でありながら、 $t\ 1\ 0$ 、 $c\ 1\ 2-CLA$ とは全く逆の活性として、神経幹細胞の増殖を促進する活性を有することを見出した。なお、神経幹細胞が増殖しなければ、神経細胞は形成されないため、神経細胞の形成に、 $c\ 9$ 、 $t\ 1\ 1-CLA$ が関与している可能性がある。

[0026] 本実施形態のグリセリド又はスフィンゴイドは、グリセリンの有するヒドロキシ基に対して CLA がエステル結合した化合物（例えば、トリグリセリド）、又は、スフィンゴシンの有するアミノ基若しくはヒドロキシ基に対して CLA がアミド結合若しくはエステル結合した化合物である。このような化合物は、例えば、 CLA が後述する昆虫に由来する場合に、遊離型の CLA と共に抽出物として得られる。得られた抽出物から、公知の方法を用いて、遊離型の CLA のみ、又は、そのグリセリド若しくはスフィンゴイドのみ

をさらに抽出することもできる。また、グリセリド又はスフィンゴイドは、上述したエステル結合やアミド結合を形成する骨格を有するものであれば特に限定されず、例えば、リン酸や糖がさらに結合した化合物であってもよく、塩を形成している化合物であってもよい。

[0027] 本実施形態のCLAにおいて、全c9、t11-CLAに対する全t10、c12-CLAの質量比（t10、c12／c9、t11）は、0.25未満であり、好ましくは0.20以下であり、より好ましくは0.15以下であり、さらに好ましくは0.10以下であり、よりさらに好ましくは0.05以下である。

[0028] 本実施形態のCLAは、c9、t11-CLAを含み、全CLAの総量（100質量％）に対して、好ましくは全c9、t11-CLAを80質量％超含み、より好ましくはc9、全t11-CLAを85質量％以上含み、さらに好ましくは全c9、t11-CLAを90質量％以上含み、よりさらに好ましくは全c9、t11-CLAを95質量％以上含み、さらにより好ましくは全c9、t11-CLAを98質量％以上含む。

[0029] 本実施形態のCLAにおける全t10、c12-CLAの含有量は、全CLAの総量（100質量％）に対して、好ましくは20質量％未満であり、より好ましくは15質量％未満であり、さらに好ましくは10質量％未満であり、よりさらに好ましくは5.0質量％未満である。

[0030] 本明細書において、「全c9、t11-CLA」とは、遊離型のc9、t11-CLA、並びにそのトリグリセリド及びスフィンゴイドを、全て遊離型のc9、t11-CLAに換算したものを意味する。また、「全t10、c12-CLA」及び「全CLA」についても、それぞれ「全c9、t11-CLA」と同様に、遊離型のもの、並びにそのトリグリセリド及びスフィンゴイドを、全て遊離型のものに換算したものを意味する。

[0031] 本実施形態の組成物は、当該組成物の総量に対して、好ましくはc9、t11-CLAを0.01質量％以上含み、より好ましくは0.1質量％以上含む。

[0032] [用途]

本実施形態のCLA、並びにそのグリセリド及びスフィンゴイドを有効成分として含む組成物は、主として動物の認知機能を改善するために用いられる。そのことを実現するために、認知機能を改善するために用いられる食品（特に、機能性表示食品）若しくは飼料、又は認知機能障害の治療又は予防に用いられる医薬品として提供することができ、それぞれの場合に、本実施形態の組成物は食品組成物、飼料組成物、又は医薬組成物である。「動物」は、特に限定されないが、例えば哺乳類（例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ウマ、サル、ブタ等）であり、特にヒトである。ここで本願明細書における「医薬品」は、治療剤及び予防剤を含む概念である。

[0033] 本実施形態の食品組成物、飼料組成物、又は医薬組成物は、上記の本実施形態のCLAを含み、食品、飼料、又は医薬品に許容できる担体や添加物をさらに含むことができる。

[0034] 担体及び添加物の例として、水、食塩水、リン酸緩衝液、デキストロース、グリセロール、エタノール等の薬学的に許容される有機溶剤、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、キサンタンガム、アラビアゴム、カゼイン、寒天、ポリエチレングリコール、ジグリセリン、グリセリン、プロピレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、界面活性剤等が挙げられるがこれらに限定されない。

[0035] 本実施形態の食品組成物又は飼料組成物は、粉末剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル）、マイクロカプセル剤、シロップ剤、丸剤、又は錠剤の形態で提供することができる。

本実施形態の医薬組成物は、その投与経路によって様々な形態とすること

ができ、例えば粉末剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル）、マイクロカプセル剤、シロップ剤、丸剤、錠剤、液剤（例えば注射剤）、分散剤、懸濁剤、坐剤等とすることができる。

[0036] 本実施形態の食品組成物又は飼料組成物は、認知機能を改善するために用いられるが、より具体的には、アミロイド斑の形成抑制又は脳神経細胞のアポトーシス抑制に関連する認知機能、或いはBACE1抑制に関連する認知機能を改善するために用いられる。ここで、「BACE1」は、 β -site APP cleaving enzyme 1の略称であり、細胞内で主にエンドソームやゴルジ体等の小胞内でAPPの β 切断サイトを切断するアスパラギン酸プロテアーゼである。また、APPは、Amyloid Precursor Proteinの略称であり、アミロイド斑の形成に寄与するアミロイド β の前駆体であるアミロイド前駆体タンパク質である。

本実施形態の医薬組成物は、認知機能障害を治療又は予防するために用いられるが、より具体的には、アミロイド斑の形成又は脳神経細胞のアポトーシスに関連する認知機能障害、或いはBACE1に関連する認知機能障害を治療又は予防するために用いられ、その中でも、アルツハイマー型認知症を治療又は予防するために用いられることが好ましい。ここで「認知機能障害」とは、脳神経細胞に関連する障害を意味する。

[0037] 本実施形態のCLA、並びにそのグリセリド及びスフィンゴイドを有効成分として含む組成物は、BACE1抑制剤とすることも可能であり、特に脳神経細胞におけるBACE1抑制剤とすることが好ましい。

[0038] ここで、従来のCLAと動物における神経細胞との関係性については、上述した非特許文献2を参照することが可能であるが、本実施形態の組成物は、従来のCLAと比較して、c9、t11-CLAを有効成分として機能する程度に高い純度で含むことにより、認知機能の改善及び認知機能障害の治療又は予防を図ることが可能である。

[0039] [治療方法又は予防方法]

本実施形態の認知機能障害の治療又は予防方法は、本実施形態の医薬組成

物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む。ここで、「対象」とは、主として上述した動物のうち、認知機能障害に罹患したものであり、特にヒトの当該認知機能障害の患者である。

[0040] 本明細書において、「治療又は予防」とは、疾患の治癒や寛解に加え、発症の防止又は遅延、疾患の進行の防止又は遅延、及び疾患に関連する少なくとも1つの症状の緩和のうち、少なくとも1つを生じさせることを意味する。

[0041] 上述した治療方法又は予防方法を含めて、本実施形態の組成物を動物に投与する方法としては、動物の脳神経細胞に作用できる限り、どのような方法で投与してもよく、例えば、経口投与、経鼻投与、経粘膜投与、経膣投与、経眼投与、又は直腸内投与の投与方法が挙げられる。特に、本実施形態の組成物は、単に経口投与で投与することによっても動物の脳神経細胞に作用し得るため、簡易に対象に投与することができる点で優れる。

実施例

[0042] 以下、実施例によって本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下で特に断りのない限り、「%」は、質量%を意味する。

[0043] 実施例 1

〔飼料の調製〕

通常のマウス飼料に、2.0%(w/w)のヒマワリ油及び0.4%(w/w)のc9、t11-CLAを混ぜたものを実験飼料、2.4%(w/w)のヒマワリ油のみを混ぜたものを対照飼料とした。

・ヒマワリ油（商品名「NIKKOL ヒマワリ油」、脂肪酸組成としてパルミチン酸：6.7%、オレイン酸：17.9%、ステアリン酸：4.0%、リノール酸（CLAは含まれていない）：69.8%、リノレン酸：0.9%、和光純薬社）

・c9、t11-CLA（純度98%、ABCAM社）

・通常のマウス飼料（CLAは含まれていない）

[0044] 〔ADモデルマウスの飼育〕

Swedish変異とIndiana変異を持つヒトAPP過剰発現マウスのオス7匹とメス9匹（Jacksonlaboratory社）を、誕生から生後6ヶ月齢までは通常のマウス飼料で飼育し、アルツハイマー病（AD）モデルマウスとして用いた。これらのADモデルマウスを、上記実験飼料でオス3匹及びメス4匹、上記対照飼料でオス4匹及びメス5匹を、それぞれ8ヶ月間飼育した。その後、ADモデルマウスを剖検し、脳のアミロイド斑、神経細胞アポトーシスの状況を定量的に判定した。この結果を図1及び2に示す。

[0045] 図1は、それぞれの検体について、海馬におけるアミロイド β タンパク42（A β 42）沈着を抗A β 42抗体によって染色した画像から、そのA β 42沈着が確認された面積を定量化したグラフを示す図である。

図2は、それぞれの検体について、海馬における、アポトーシス神経細胞を染色した画像から、そのアポトーシス神経細胞が確認された面積によってアポトーシス神経細胞の割合を定量化したグラフを示す図である。

[0046] 図1及び図2に示すように、実験飼料を与えたADモデルマウスでは、脳の海馬領域のアミロイド斑の面積、及びアポトーシスを起こした神経細胞の割合は顕著に減少しており、対照飼料を与えたADモデルマウスのその50%以下になっていたことが確認できた。

[0047] 以上のように、c9、t11-CLAを含むCLAを有効成分として含む組成物には、経口的に投与することによって、ADモデルマウスのアミロイド斑形成を減少せしめ、さらに海馬又は皮質における神経細胞アポトーシスを抑制するという、未知の属性があることを初めて明らかにした。なお、このような作用効果を発現するためには、多様な分子メカニズムの積み重ねによることが推察される。

[0048] 実施例2-1（CLAによるA β 産生抑制、BACE1活性低下）

野生型マウス（C57BL6/J）胎仔脳から大脳皮質及び海馬の神経細胞を単離し、2% B-27 Supplement（Invitrogen）、4mM Glutamax I、5% heat-inactivated horse serum を含むNeurobasal Medium中で培養した（その他の詳細な条件は非特許文献4：Chiba et al., [2014] Mol. Biol. Cell 25, 3569-358

0中に記載される方法と同様におこなった。) 。

[0049] 上記の方法で9-12日間培養 (DIV9-12) した初代培養神経 (5×10^5 cells) を、Linoleic Acid (LA Sigma-Aldrich社「L1376」) 10 μ Mを添加した培地及びc9、t11-CLA (純度98%、ABCAM社) 10 μ Mを添加した培地のそれぞれで24時間培養し、それぞれの検体を得た (n=3~6の実験を3回行った)。その後、LA及びc9、t11-CLAを用いた検体のそれぞれについて、培地中に分泌されたマウスアミロイド β タンパク40 ($A\beta$ 40) をサンドイッチエライザ法 (sELISA) で定量した。マウス $A\beta$ 40は、 $A\beta$ 40のC末断端特異抗体4D1 (非特許文献5 : Tomita et al., [1988] J, Biol. Chem. 273, 6277-6284に記載されるもの) で捕捉 (capture) した後、HRP (Horseradish peroxidase) 標識したマウス/ラット $A\beta$ (1-16) 配列特異抗体 (ウサギ) のIgG Fab' フラグメント (IBL社 : 免疫生物研究所) を反応させ、TMB (3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン) を発色基質として定量した結果を図3 (A) に示す。図3 (A) では、LA添加時の $A\beta$ 40分泌量を1.0とし、c9、t11-CLA添加時の $A\beta$ 40分泌量を定量化した。c9、t11-CLA添加神経細胞ではLA添加神経細胞と比較して $A\beta$ の生成・分泌量が有意に低下した。

[0050] 内在性の $A\beta$ 前駆体タンパク質APP (Amyloid- β precursor protein) から生成する $A\beta$ 42量は通常極めて少量であるため、マウス野生型神経細胞から分泌した $A\beta$ 42の正確な定量は難しい。そこで、マウスの $A\beta$ 配列をヒト型に変え (図3 (B) にマウス及びヒトのアミノ酸)、 $A\beta$ 42の産生量を増やす家族性アルツハイマー病遺伝子変異を導入したノックインマウス ($App^{tm3.1Tcs}/App^{tm3.1Tcs}$) (以下、APP-KIマウスと呼ぶ非特許文献6 : Saito et al [2014] Nature Neuroscience 17, 661-663に記載されるマウスと同様である。) の神経細胞を上記と同様に培養し、図3 (A) と同じ実験を行い分泌したヒト型 $A\beta$ 42を定量した (非特許文献7 : Kimura, Hata, Suzuki [2016] J. Biol. Chem. 291, 24041-24053)。野生系マウス神経と同様に、ヒト型 $A\beta$ 42の分泌量はLA処理神経と比較してc9、t11-CLA処理神経で有意 ($p < 0.05$) に低下した (図示はしない。) 。

[0051] 上記、図3に示す実験で用いた野生型マウス神経細胞のBACE1活性を、 β -Se

cretase (BACE1) Activity Assay Kit (Abcam社「ab65357」)を用いて、そのマニュアルに従って測定した。その結果を図4に示す。LA添加神経細胞と比較してc9、t11-CLA添加神経細胞では、BACE1活性が有意に低下していた。上記APP-KIマウスの神経細胞でもBACE1活性について同様の結果を得た。

[0052] LA及びc9、t11-CLAを添加した野生型神経細胞のAPP(A β の前駆体でBACE1の基質になる)、BACE1、PS1 NTF (BACE1が切断したA β 配列を含むAPPのC末側断片であるCTF β を切断してA β を生成する酵素 γ セクレターゼの触媒ユニット)、及び膜タンパク質Flotillin (対照タンパク)量をWestern blot法で解析した。細胞全体をRIPA buffer (組成 : 50 mM Tris-HCl [pH 8.0], 150 mM NaCl, 0.5%SDS, 0.5% sodium deoxycholate, 1% Nonidet P-40)で溶解し、抽出液(15 μ g protein)タンパク質をSDS-ポリアクリルアミドゲルを用いた電気泳動後、抗体を用いたウエスタンブロット法でAPP (抗体名 G369, 非特許文献8 : Oishi et al. [1997] Mol. Med. 3, 111-123に記載されるものと同様である。), BACE1 (抗体名 D10E5, Cell Signaling Technology社), PS1 NTF (抗体名 Ab14, 非特許文献9 : Thinakaran et al. [1996] Neuron, 17, 181-190に記載されるものと同様である)及びFlotillin-1 (抗体名 6108 21, BD Bioscience社)を解析した。抗体と反応したタンパクは、Clarity Western ECL substrate (Cat #170-5061; Bio-Rad)で検出し、LAS-4000 (Fujifilm)で定量した。その結果を図5に示す。APP, BACE1, PS1 NTF量は、Flotillin量と共に、LAを用いた場合及びc9、t11-CLAを用いた場合で有意差は認められない。

[0053] 実施例2-2 (c9、t11-CLAが直接BACE1に作用しないこと)

c9、t11-CLAが直接BACE1に作用し活性を変化させるかどうか、組み換え体BACE1(rBACE1, catalog number 931-AS; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)を用いて、LA及びc9、t11-CLA存在下並びにそれらの無存在下でBACE1活性を測定した(図6)。rBACE1にDMSO(ジメチルスルホキシド)に溶解した100 μ MのLA及びc9、t11-CLAを加え37°Cで15分間インキュベート後、発色基質を加え37°Cで1時間インキュベートを行って、BACE1活性を測定した。その結

果、溶媒であるDMSOだけに比べてLA及びc9、t11-CLAで活性が上昇したが、LAとc9、t11-CLAの間で活性に有為な差は認められなかった。この結果、c9、t11-CLAはBACE1に直接作用しないことが明らかになった。LA及びc9、t11-CLA添加による活性の上昇は、膜タンパク質であるBACE1が脂質の添加により安定化するためであると考えられる。

[0054] 図3は、c9、t11-CLAが神経細胞に作用してA β の分泌を抑制する結果である。ADマウスモデルにおいてc9、t11-CLA投与マウスでアミロイドプラークが減少する原因の1つとして、c9、t11-CLAによるA β の産生低下機能が考えられる。さらに図4は、c9、t11-CLA添付した神経細胞におけるBACE1活性の低下を示す結果である。A β の減少はc9、t11-CLAがBACE1の活性を低下させ留事に起因すると考えられる。

[0055] 図5から得られた結果によれば、c9、t11-CLAは、基質であるAPP、APP切断酵素であるBACE1及びPS1 NTFの神経細胞内量に影響を与えない。また図6からLA及びc9、t11-CLAは、BACE1活性に直接作用しない。これは、c9、t11-CLAが神経細胞に作用して、間接的にBACE1によるAPP切断を低下させ、A β の生成を抑制している事を示す新規な発見である。BACE1活性を直接阻害する化合物は、他の基質の切断も抑制するため、副作用が生じるために実用化されていない。c9、t11-CLAはBACE1に直接作用することなく、BACE1活性を低下させることでA β の産生を抑え、結果的にADの病理を抑制する新規なAD抑制効果を持つ物質であると理解出来る。

[0056] 実施例2-3

t10、c12-CLA 10 μ Mを添加した培地を加えて、それぞれで48時間培養し、それぞれの検体を得た以外は、実施例2-1と同様の方法で行った。その結果を図3(A)と同様に、図7に示す。

[0057] 実施例3

実施例1と同様のADモデルマウスを用い、c9、t11-CLAを経口摂取した場合と、それを未摂取の場合とで、皮質及び海馬におけるIL-10発現細胞を観察した。その結果を図8に示す。

図8の結果から、海馬でIL-10産生細胞の数が増加していることから、抗炎症性サイトカインIL-10が増加していると考えられる。

- ・リン酸化タウ蛋白の染色 : 有意差は認められなかったが、
海馬で減少傾向があった。
- ・アストロサイトの染色 : 有意差が認められなかったが、
海馬で減少傾向があった。
- ・ミクログリア (Iba1染色) : 海馬、皮質ともに
有意にCLA摂取群では増加した。
- ・抗炎症性サイトカインIL-10 : 有意にCLA摂取群の海馬でIL-10発現細胞が増加した。

以上より、c9、t11-CLA摂取で活性化ミクログリアが上昇し、海馬でIL-10産生細胞の数が増加することから、抗炎症性サイトカインIL-10が増加していると考えられる。

産業上の利用可能性

- [0058] 本発明に係る組成物は、食品（例えば、ヒト用食品及び愛玩動物用食品、特に、機能性表示食品）、飼料（例えば、飼養動物用飼料）、医薬品（例えば、ヒト用医薬品及び愛玩動物用医薬品）等の分野で有用である。

請求の範囲

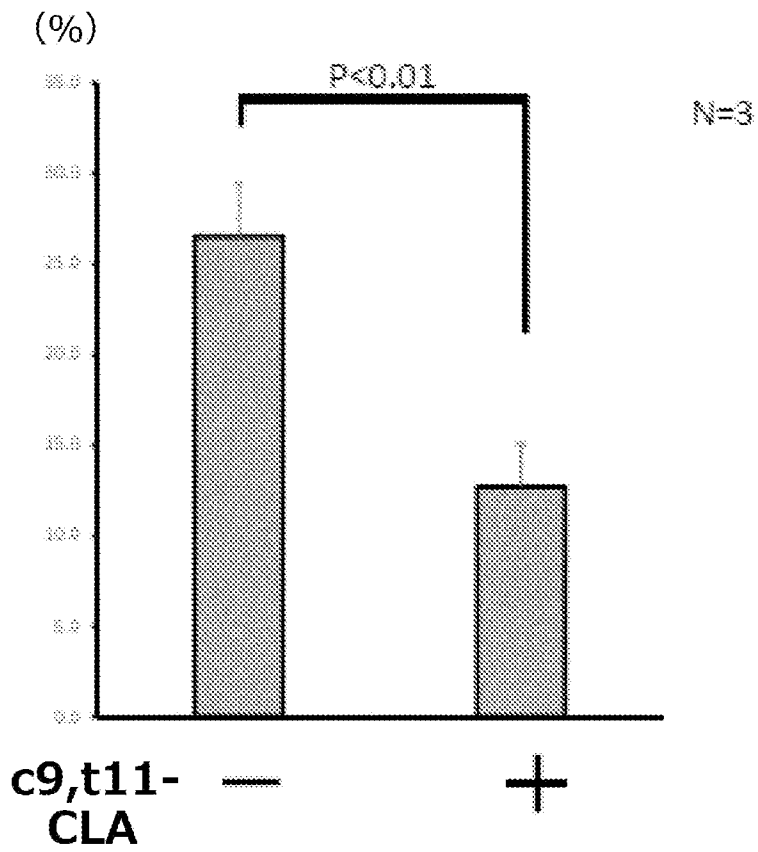
- [請求項1] c 9、 t 1 1－共役リノール酸（c 9、 t 1 1－C L A）を含む共役リノール酸（C L A）、又はそのグリセリドを有効成分として含む、
 認知機能改善用の組成物。
- [請求項2] 全C L Aの総量に対して、全c 9、 t 1 1－C L Aを、8 0質量%超含む、
 請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 前記組成物の総量に対して、c 9、 t 1 1－C L Aを0. 1質量%以上含む、
 請求項1又は2に記載の組成物。
- [請求項4] 全c 9、 t 1 1－C L Aに対する全t 1 0、 c 1 2－共役リノール酸（t 1 0、 c 1 2－C L A）の質量比が、0. 2 5未満である、
 請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項5] 全t 1 0、 c 1 2－C L Aの含有量が、全C L Aの総量に対して、2 0質量%未満である、
 請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項6] 経口投与されるための、
 請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項7] 請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物を含む、B A C E 1抑制剤。
- [請求項8] c 9、 t 1 1－C L Aを含む共役リノール酸、又はそのグリセリドを有効成分として含む、
 認知機能改善用の食品組成物又は飼料組成物。
- [請求項9] 認知機能改善がアミロイド斑の形成抑制又は脳神経細胞のアポトーシス抑制に関連する、請求項8に記載の食品組成物又は飼料組成物。
- [請求項10] 認知機能改善がB A C E 1抑制に関連する、請求項8又は9に記載の食品組成物又は飼料組成物。

- [請求項11] c 9、 t 1 1 - C L Aを含むC L A、又はそのグリセリドを有効成分として含む、
 認知機能障害の治療又は予防に用いられる、医薬組成物。
- [請求項12] 認知機能障害がアミロイド斑の形成又は脳神経細胞のアポトーシスに関連する疾患である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 認知機能改善がB A C E 1に関連する、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の食品組成物又は飼料組成物。
- [請求項14] 認知機能障害がアルツハイマー型認知症である、請求項 1 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 請求項 1 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、認知機能障害の治療剤又は予防剤。
- [請求項16] 請求項 1 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、
 認知機能障害の治療方法又は予防方法。

[図1]

・ 神経細胞死に及ぼすc9,t11-CLA接種の効果

神経細胞死の割合

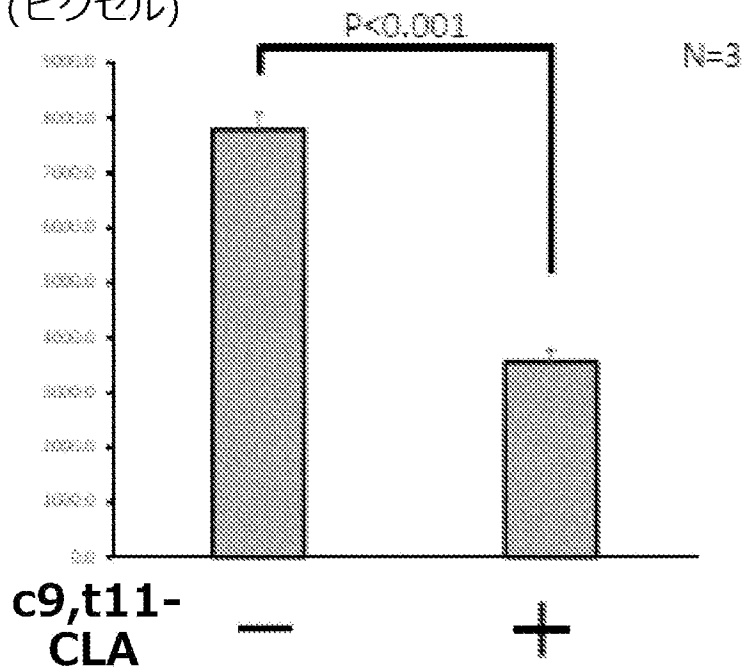


[図2]

・ A β 42沈着に及ぼすc9,t11-CLA接種の効果

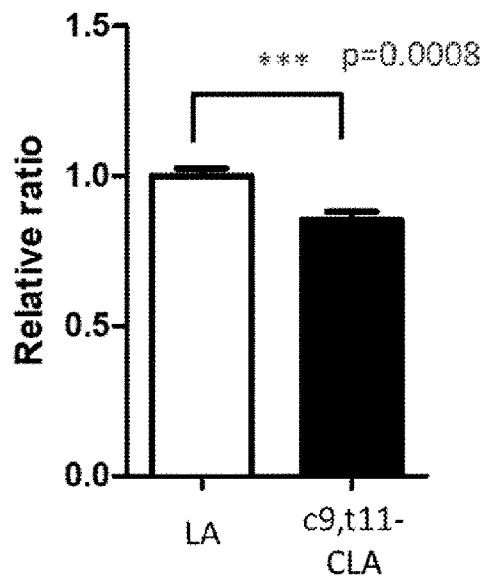
A β 42沈着面積

(ピクセル)



[図3]

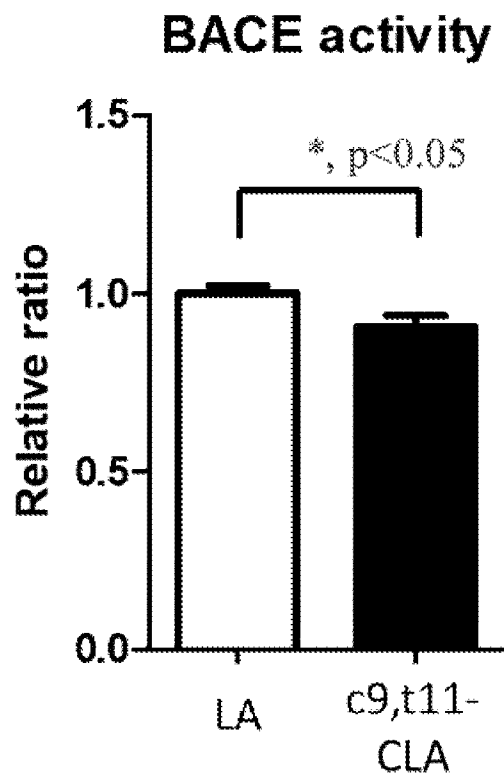
(A) 培地に分泌されたA β の定量



(B) マウスとヒトのA β 1-40 のアミノ酸配列

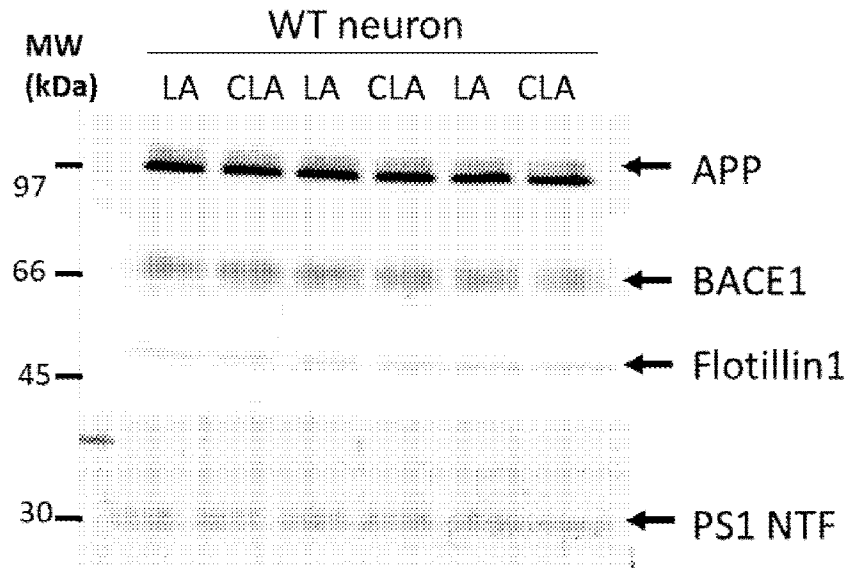
Mouse DAIEFGHDSGFIEVRHQKLIVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV
 Human DAIEFRHDSGYEVHHQKLIVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV

[図4]

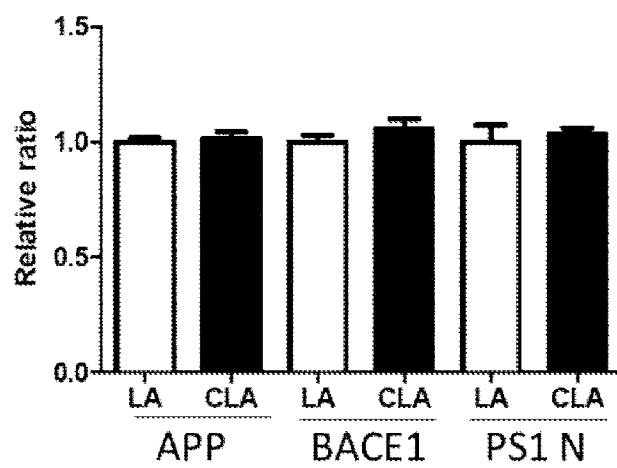


[図5]

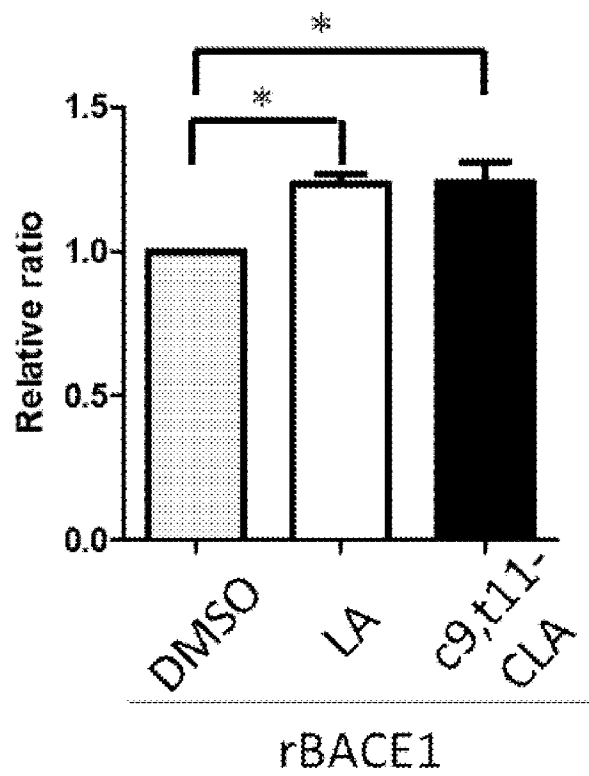
(A) 神経抽出液のWestern blot



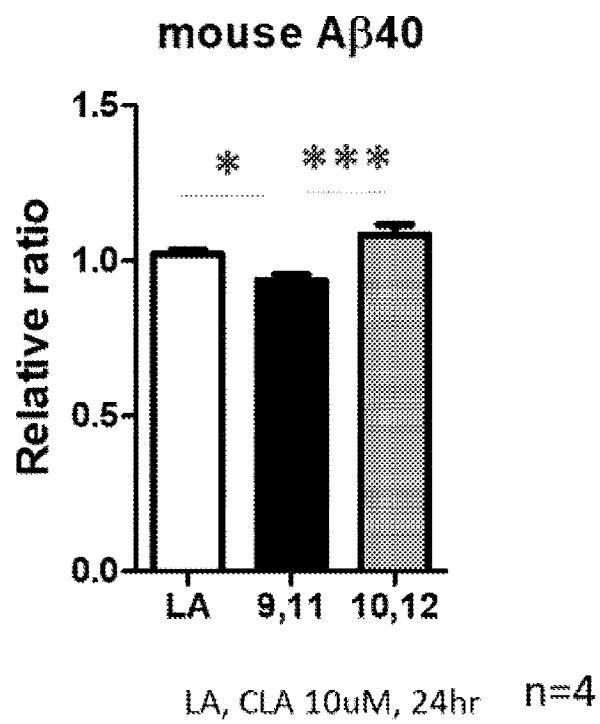
(B) Aで示したタンパク質の定量



[図6]

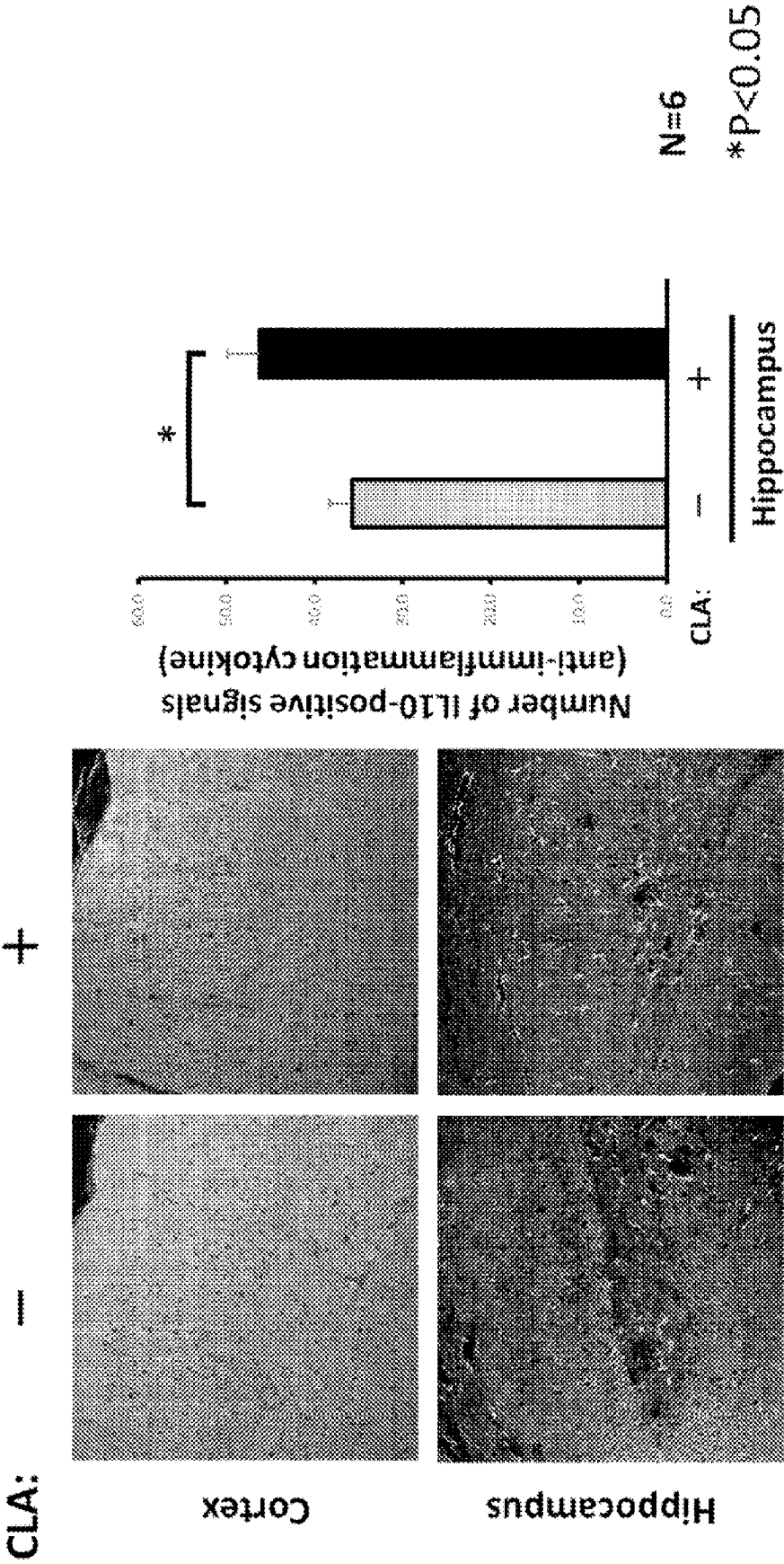


[図7]



[図8]

CLA経口摂取および未摂取ADモデルマウスの
皮質、海馬におけるIL-10発現細胞



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/05030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/201 (2006.01) i; A61K 31/231 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i

FI: A61K31/201; A61P25/28; A61K31/231

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)

A61K31/201; A61K31/231; A61P25/28

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2018-177850 A (NATORI, Shunji) 15.11.2018	1-16
Y	(2018-11-15) claims 1, 5-6, 9	1-16
Y	LEE, Eun-Young et al., "Effect of conjugated linoleic acid, u-calpain inhibitor, on pathogenesis of Alzheimer's disease", Biochimica et Biophysica Acta, 2013, vol. 1831, issue 4, pp. 709-718, DOI: 10.1016/j.bbali.2012.12.003 abstract, table 1, fig. 1, 3-5	1-16
Y	CN 101524346 A (SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 09.09.2009 (2009-09-09) claim 1, page 2, lines 3-4, example 2, fig. 2	1-16
A	MONACO, Antonio et al., "Conjugated linoleic acid prevents age-dependent neurodegeneration in a mouse model of neuropsychiatric lupus via the activation of an adaptive response", Journal of Lipid Research, 22 November 2017, vol. 59, no. 1, pp. 48-57, DOI: 10.1194/jlr.M079400 entire text, all drawings	1-16



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
27 February 2020 (27.02.2020)

Date of mailing of the international search report
17 March 2020 (17.03.2020)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/05030

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAMA, Marco A. S. et al., "Conjugated linoleic acid-enriched butter improved memory and up-regulated phospholipase A2 encoding-genes in rat brain tissue", Journal of Neural Transmission, 26 April 2015, vol. 122, issue 10, pp. 1371-1380, DOI: 10.1007/s00702-015-1401-9 entire text, all drawings	1-16
A	WO 2017/223049 A1 (STEPAN SPECIALTY PRODUCTS, LLC) 28.12.2017 (2017-12-28) entire text, all drawings	1-16
A	JP 2011-509257 A (MARINE BIO CO., LTD.) 24.03.2011 (2011-03-24) entire text, all drawings	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/05030

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2018-177850 A	15 Nov. 2018	AU 2018249121 A claims (Family: none)	
CN 101524346 A	09 Sep. 2009	US 2019/0142119 A1	
WO 2017/223049 A1	28 Dec. 2017	whole document EP 3414839 A1	
JP 2011-509257 A	24 Mar. 2011	US 2009/0169533 A1 whole document EP 2237777 A1 KR 10-2010-0098553 A CN 101945653 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/201(2006.01)i; A61K 31/231(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i FI: A61K31/201; A61P25/28; A61K31/231										
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）） A61K31/201; A61K31/231; A61P25/28										
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>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020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	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2020年									
日本国実用新案登録公報	1996-2020年									
日本国登録実用新案公報	1994-2020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/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)										
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	JP 2018-177850 A (名取 俊二) 15.11.2018 (2018-11-15) 請求項1, 5-6, 9	1-16								
Y		1-16								
Y	LEE, Eunyoung et al., Effect of conjugated linoleic acid, u-calpain inhibitor, on pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochimica et Biophysica Acta, 2013, Vol. 1831, Issue 4, pp. 709-718, DOI: 10.1016/j.bbali.2012.12.003 Abstract, Table 1, Figs. 1,3-5	1-16								
Y	CN 101524346 A (中山大学) 09.09.2009 (2009-09-09) 請求項1, 第2頁第3-4行, 実施例2, 図2	1-16								
A	MONACO, Antonio et al., Conjugated linoleic acid prevents age-dependent neurodegeneration in a mouse model of neuropsychiatric lupus via the activation of an adaptive response, Journal of Lipid Research, 2017.11.22, Vol. 59, No. 1, pp. 48-57, DOI: 10.1194/jlr.M079400 全文、全図	1-16								
☒ 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。										
* 引用文献のカテゴリー “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 “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 “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） “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 “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 “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 “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 “&” 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 27.02.2020	国際調査報告の発送日 17.03.2020									
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） 大西 隆史 4C 1149 電話番号 03-3581-1101 内線 3452									

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
A	GAMA, Marco A. S. et al., Conjugated linoleic acid-enriched butter improved memory and up-regulated phospholipase A2 encoding-genes in rat brain tissue, Journal of Neural Transmission, 2015.04.26, Vol. 122, Issue 10, pp. 1371-1380, DOI: 10.1007/s00702-015-1401-9 全文、全図	1-16
A	WO 2017/223049 A1 (STEPAN SPECIALTY PRODUCTS, LLC) 28.12.2017 (2017 - 12 - 28) 全文、全図	1-16
A	JP 2011-509257 A (マリーン バイオ カンパニー リミテッド) 24.03.2011 (2011 - 03 - 24) 全文、全図	1-16

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/051030

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2018-177850	A	15.11.2018	AU	2018249127	A	
				Claims			
CN	101524346	A	09.09.2009	(ファミリーなし)			
WO	2017/223049	A1	28.12.2017	US	2019/0142779	A1	
				Whole Document			
				EP	3474839	A1	
JP	2011-509257	A	24.03.2011	US	2009/0169533	A1	
				Whole Document			
				EP	2237777	A1	
				KR	10-2010-0098553	A	
				CN	101945653	A	