

(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
2017年6月22日(22.06.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/104777 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/352 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A23L 33/105 (2016.01)	A61P 9/00 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/121 (2006.01)	A61P 37/04 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)	A61P 39/06 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)	A61Q 19/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/087476

(22) 国際出願日: 2016年12月16日(16.12.2016)

(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 2015-245446 2015年12月16日(16.12.2015) JP
特願 2015-245449 2015年12月16日(16.12.2015) JP

(71) 出願人: サントリーホールディングス株式会社
(SUNTORY HOLDINGS LIMITED) [JP/JP]; 〒
5308203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番4
0号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 富貴澤 伸哉(FUKIZAWA, Shinya); 〒
6190284 京都府相楽郡精華町精華台8-1-1
サントリーワールドリサーチセンター内 Kyoto
(JP). 渡辺 斉志(WATANABE, Hiroshi); 〒6190284
京都府相楽郡精華町精華台8-1-1 サント
リーワールドリサーチセンター内 Kyoto (JP). 阿

部 圭一(ABE, Keiichi); 〒6190284 京都府相楽郡
精華町精華台8-1-1 サントリーワールド
リサーチセンター内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 小野 新次郎, 外(ONO, Shinjiro et al.); 〒
1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事
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, 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, 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:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: COMPOSITION FOR INHIBITING CARNOSINE DIPEPTIDASE

(54) 発明の名称: カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物

(57) Abstract: A purpose of the present invention is to provide: a composition for inhibiting carnosine dipeptidase, use of said composition for inhibiting carnosine dipeptidase, and a method for inhibiting carnosine dipeptidase. Another purpose of the present invention is to provide a composition that is biologically highly safe, and that is capable of enhancing the activity and effect of carnosine by using an inhibitory activity against carnosine dipeptidase. The present invention demonstrates the discovery of a predetermined compound such as a polyphenol or the like having an inhibitory activity against carnosine dipeptidase. The present invention provides a novel and effective means that contributes to the suppression of rising blood glucose levels, etc.

(57) 要約: 本発明は、カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物、カルノシンジペプチダーゼを阻害するための当該組成物の使用、及びカルノシンジペプチダーゼを阻害する方法を提供することを目的とする。また、本発明は、生物安全性が高く、カルノシンジペプチダーゼ阻害作用を利用してカルノシンの作用効果を増強することのできる組成物を提供することを目的とする。ポリフェノール等の所定の化合物が、カルノシンジペプチダーゼ阻害作用を有することを見出した。本発明は、血糖値上昇抑制等に資する、効果的かつ新たな手段を提供する。



WO 2017/104777 A1

明 細 書

発明の名称：カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は、ポリフェノール等の所定の化合物を含むカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物、カルノシンジペプチダーゼを阻害するためのポリフェノール等の使用、及びカルノシンジペプチダーゼを阻害する方法に関する。また、本発明は、カルノシンを含有する組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は、カルノシンと特定のポリフェノールとを含有する組成物に関する。

背景技術

[0002] カルノシンは、 β -アラニンとヒスチジンとからなるジペプチドであり、ヒト等の哺乳動物では筋肉や神経組織に高濃度に存在している。カルノシンの作用としては、(1) プロトンバッファリング活性、(2) カルシウム分泌とカルシウム感受性制御、(3) 抗酸化作用、(4) 金属イオンキレート作用、(5) ヒスチジン／ヒスタミンの細胞外供与体、(6) 高血糖改善作用、(7) 抗炎症作用、(8) 肌のシワ形成抑制作用、(9) 疲労回復促進作用等が知られている。また、カルノシンの作用については、終末糖化産物の生成抑制や、脳虚血による細胞死の抑制、アルツハイマー病 (AD) モデルマウスにおけるアミロイド β の蓄積抑制作用、免疫調節作用等も報告されている。このようにカルノシンは生体内において様々な機能を発揮しているが、血清や組織中に存在するカルノシンジペプチダーゼによってカルノシンが分解されることが、カルノシンの機能発揮の妨げとなっている。

[0003] カルノシンジペプチダーゼには血清カルノシナーゼ (carnosine dipeptidase 1; CNDP1) と組織カルノシナーゼ (carnosine dipeptidase2; CNDP2) との2種類が存在することが知られている。carnosine dipeptidase 1及びcarnosine dipeptidase 2はともに、ヒスチジン残基をカルボキシル末

端に有するジペプチド（X-His（Xは天然アミノ酸）と表す）に対して分解活性を示すことが知られており（非特許文献1）、カルノシンは、その分解されるジペプチドの一つである。これらcarnosine dipeptidase 1及びcarnosine dipeptidase 2は、その組織分布や酵素的特性はそれぞれ異なっているが、互いに相同性の高いタンパク質である。このうちcarnosine dipeptidase 1は、血清中においては高等霊長類（ヒト及び大型のサル）にのみ活性が認められ、多くの他の哺乳動物には活性が認められないことが示されている（非特許文献2）。

[0004] carnosine dipeptidase 1の活性阻害に関しては、例えばフェナントロリンが当該分解酵素の阻害剤として報告されている（非特許文献1）。また、上記フェナントロリンは、酵素阻害活性を有していながらもその副作用として経口毒性を示すことが知られている。またそれ以外の阻害剤についての報告はほとんどなく、carnosine dipeptidase 1の活性阻害に着目したカルノシン分解抑制剤はあまり知られていないのが現状である。一方、carnosine dipeptidase 2に関しては、例えば、ベスタチンがその阻害剤として知られており（非特許文献3）、その他には、 β -アラニンやその誘導体等もcarnosine dipeptidase 2の阻害に有効であることが報告されている（特許文献1）。

[0005] カルノシンジペプチダーゼのうちcarnosine dipeptidase 1に関しては、db/dbマウスにヒトcarnosine dipeptidase 1を遺伝子導入したモデルにおいて、若年期からの空腹時血糖値とHbA1cの上昇や、体重減少を示すなどの糖尿病様症状が現れることを認めている（非特許文献4）。即ち、carnosine dipeptidase 1によるカルノシン分解亢進が、疾患発症原因になる可能性が示唆されている。従って、carnosine dipeptidase 1の阻害剤は、L-カルノシンを血漿、標的器官あるいはその他の器官に効率的に送達させ、糖尿病や酸化ストレス、終末糖化産物の産生に起因する各種疾患に対して予防効果を高めるためのアプローチとして考えられる。

[0006] また、非特許文献5等の複数の文献において、carnosine dipeptidase 1遺伝子における特定の遺伝子多型（(CTG)_n）と糖尿病性腎障害の発症と

の間に相関が認められていることが報告されている。これに関連して、非特許文献6においてはホモ接合型（C T G）5保持者において糖尿病性腎障害の発症リスクが低く、carnosine dipeptidase 1活性が低いという報告が存在している。従って、carnosine dipeptidase 1活性を抑制することがカルノシン濃度の維持に重要であり、関連する疾患の予防や治療に有効である可能性があると考えられている。

[0007] また、ヒトにおけるカルノシン経口摂取後の体内動態試験の例としては、非特許文献7が挙げられる。当該文献によれば、カルノシン60mg/kg摂取後各時間におけるカルノシン血中濃度の個人差は大きく、摂取前と比較して血中カルノシン濃度に著しい上昇が認められない被験者も存在した（25名中17名）。上昇が認められた群ではそうではない群と比較してcarnosine dipeptidase 1の活性やタンパク質量が有意に低かった。このことからcarnosine dipeptidase 1の働きを抑制することが血中カルノシン濃度維持に有効である可能性が高いと考えられる。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開WO2004/064866号

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Molecules, 2014, 19, 2299-2329

非特許文献2：Clin. Chim. Acta, 1991, 196, 193-205.

非特許文献3：Biol. Chem. Hoppe Seyler, 1988, 369, 1281-1286.

非特許文献4：Diabetes, 2007, 56, 2425-2432. Epub 2007 Jun 29.

非特許文献5：Diabetes, 2007, 56, 2410-2413.

非特許文献6：Diabetes, 2005, 54, 2320-2327.

非特許文献7：Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 2012, 302(12), F1537-F1544.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] これまで示したように、カルノシンジペプチダーゼは、哺乳動物として特にヒトの体内において様々な影響を及ぼしていることから、この活性を効果的に阻害する技術の開発は非常に重要である。また、上記に示したフェナントロリンは、酵素阻害活性を有していながらもその副作用として経口毒性を示すことが知られている。そのため、カルノシンジペプチダーゼを阻害する組成物には、その活性を効果的に阻害するとともに高い安全性が強く求められている。また、カルノシンにこのようなカルノシンジペプチダーゼ阻害効果を有する組成物を合せることで、組成物中のカルノシン分解が抑制されることから、そのカルノシンの作用効果をさらに高めることができるものと期待される。

[0011] 本発明の課題は、生物安全性が高く、カルノシンの体内濃度の維持に寄与するカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物を提供すること、及び、生物安全性が高く、カルノシンジペプチダーゼ阻害作用を利用してカルノシンの薬理作用を増強することのできる組成物を提供することにある。また、本発明の課題は、カルノシンジペプチダーゼを阻害するための当該組成物の使用、及びカルノシンジペプチダーゼを阻害する方法等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記課題について鋭意検討した結果、ポリフェノールがカルノシンジペプチダーゼの阻害活性を有することを初めて見出した。また、本発明者らは、前記活性を有する特定のポリフェノールとカルノシンとを含む組成物が新規であることを見出した。これらの知見に基づき、本発明者らは本発明を完成するに至った。

[0013] 即ち、本発明は以下に関するが、これらに限定されない。

(1) ポリフェノールを含有する、カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物。

(2) ポリフェノールがフラボノイド、クルクミノイド、スチルベノイド、フェニルエタノイド、及びフェニルプロパノイドからなる群より選択される

、（１）に記載の組成物。

（３）フラボノイドがケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、カテキン類、及びアピゲニンからなる群より選択される、（２）に記載の組成物。

（４）クルクミノイドがクルクミンである、（２）に記載の組成物。

（５）スチルベノイドがレスベラトロール又はピセアタンノールである、（２）に記載の組成物。

（６）フェニルエタノイドがヒドロキシチロソールである、（２）に記載の組成物。

（７）フェニルプロパノイドがカフェ酸又はフェルラ酸である、（２）に記載の組成物。

（８）疲労、肌のシワ形成、認知機能低下、糖尿病、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善用である、（１）～（７）のいずれかに記載の組成物。

（９）前記組成物が剤である、（１）～（８）のいずれかに記載の組成物。

（１０）カルノシンジペプチダーゼ阻害により発揮される機能の表示を付した、（１）～（９）のいずれかに記載の組成物。

（１１）ポリフェノール及びカルノシンを含有する組成物であって、前記ポリフェノールがピセアタンノール又はヒドロキシチロソールである、前記組成物。

（１２）カルノシンジペプチダーゼ活性阻害を目的に使用される、（１１）に記載の組成物。

（１３）カルノシンの薬理作用増強を目的に使用される、（１１）又は（１２）に記載の組成物。

（１４）カルノシンの薬理作用が、抗疲労作用、肌のシワ予防又は改善作用、認知機能維持作用、糖尿病予防又は改善作用、免疫機能低下抑制作用、血管又は組織の炎症の予防又は改善作用、酸化ストレス又は終末糖化産物の産

生に起因する各種疾患改善作用、アルツハイマーの予防又は改善作用、又は自閉症の予防又は改善作用である、(13)に記載の組成物。

(15) カルノシンの薬理作用により発揮される機能の表示を付した、(11)～(14)のいずれか1項に記載の組成物。

(16) 機能の表示が、「身体を疲れにくくする」、「身体の疲労回復を促す」、「肌のシワ形成を予防する」、「肌のシワやたるみを改善する」、「美容をサポートする」、「認知機能の低下を抑制する」、「認知機能の維持を期待する」、「血糖値の上昇を抑制する」、「免疫機能を高める」、「抗酸化作用を期待する」、「酸化ストレスを低減する」、「抗糖化作用を期待する」、「糖化ストレスを低減する」、「血管の炎症を抑制する」、「アルツハイマー症の予防若しくは改善を期待する」、及び「自閉症の予防若しくは改善を期待する」からなる群から選択されるものである、(10)又は(15)に記載の組成物。

(17) 組成物の形態が固体又は液体である、(1)～(16)のいずれかに記載の組成物。

(18) 組成物が飲食品組成物である、(1)～(17)のいずれかに記載の組成物。

(19) カルノシンジペプチダーゼを阻害するための、ポリフェノールの使用。

(20) ポリフェノールを使用する、カルノシンジペプチダーゼを阻害する方法。

発明の効果

[0014] 本発明によって、優れたカルノシンジペプチダーゼ阻害作用を有する組成物を提供することができる。また、本発明によって、カルノシンジペプチダーゼ阻害効果を利用して、カルノシンの作用効果が増強された組成物を提供することができる。いずれの組成物においても、カルノシンジペプチダーゼの機能抑制に伴うカルノシンの分解遅延効果が得られるため、より高濃度のカルノシンを血漿、標的器官あるいはその他の器官に効率的に送達させるこ

とが可能となる。また、本発明のカルノシン含有組成物は、組成物中に含まれるカルノシンのみならず、既に体内に存在しているカルノシンも分解遅延させることができる。

[0015] このように、本発明の組成物はいずれもカルノシンの作用効果を増強することから、元来カルノシンに関して知られている各種薬理学的作用（統合失調症などに伴う認知機能低下、糖尿病、免疫機能低下、血管や組織の炎症、酸化ストレスに起因する各種疾患発症、アルツハイマー、自閉症に対する予防、改善効果）の向上に有効であり得る。また、本発明の組成物は、カルノシンジペプチダーゼの阻害活性を有することから、カルノシンのみならず、ヒスチジン残基をカルボキシル末端に有するあらゆるジペプチド（ $X-His$ （ X は天然アミノ酸）と表す）の分解を抑制する目的に対しても使用可能である。さらに、本発明の組成物に含まれるポリフェノールは植物等に存在する天然化合物であり、食品成分として使用可能な素材も多いことから、本発明の組成物の安全性は高く、その副作用は従来の医薬品に比して極めて少ないと考えられる。

発明を実施するための形態

[0016] 1. カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物

本発明の一態様は、ポリフェノールを含むカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物である。

[0017] 1-1. ポリフェノール

本明細書において「ポリフェノール」とは、複数のフェノール性ヒドロキシ基（ベンゼン環、ナフタレン環などの芳香族炭化水素に結合したヒドロキシ基）を有する化合物を意味する。また、当該化合物の配糖体も、「ポリフェノール」に含まれる。

[0018] 本発明において含有されるポリフェノールとしては、特に限定されないが、例えば、フラボノイド、クルクミノイド、スチルベノイド、フェニルエタノイド、フェニルプロパノイド、又はこれらの配糖体が挙げられる。

[0019] フラボノイドには、フラボノール、フラバノール、フラボン、フラバノン

、イソフラボン、アントシアニン等が含まれる。本発明では、これらのうちフラボノール、フラバノール、及びフラボンが好ましい。フラボノールの具体例としては、ケルセチン、ミリセチン、アザレアチン、フィセチン、ケンフェロール、ラムナジン、ラムネジン等が挙げられる。フラバノールの具体例としては、カテキン類（カテキン、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキンガラート、エピガロカテキンガラート（没食子酸エピガロカテキン）等を含む）、テアフラビン等が挙げられる。フラボンの具体例としては、アピゲニン、ルテオリン、タンゲリチン、ジオスミン、フラボキサート等が挙げられる。フラバノンの具体例としては、エリオジクチオール、ヘスペレチン、ホモエリオジクチオール、ナリングニン等が挙げられる。イソフラボンの具体例としては、クメステロール、ダイゼイン、ダイジン、ゲニステイン等が挙げられる。アントシアニンの具体例としては、シアニン、デルフィニン、マルビジン、ペラルゴニン、ペオニン等が挙げられる。

[0020] クルクミノイドの具体例としては、クルクミン、ジメトキシクルクミン、ビスジメトキシクルクミン等が挙げられ、スチルベノイドの具体例としては、レスベラトロール、ピセアタンノール、ピノシルビン、プテロスチルベン等が挙げられる。

[0021] フェニルエタノイドの具体例としては、チロソール、ヒドロキシチロソール等が挙げられる。

[0022] フェニルプロパノイドの具体例としては、カフェ酸、フェルラ酸、クマル酸、ケイヒ酸、リグニン、リグナン等が挙げられる。

[0023] 上述した通り、本発明では各種化合物の配糖体も使用可能である。本明細書において「配糖体」とは、糖の水酸基が非糖質化合物と結合してできる化合物をいう。配糖体における糖は、単糖であってもよく、或いは二糖又はそれ以上の複数の糖であってもよい。糖の種類も特に限定されず、グルコース、マンノース、ガラクトース、フコース、ラムノース、アラビノース、キシロース等のアルドース、フルクトース等のケトース、グルクロン酸、ガラク

ツロン酸、マンヌロン酸等のウロン酸、アピオース、ルチノース等が挙げられる。また、用いられる糖はD体であってもよいし、L体であってもよい。ポリフェノールにおける配糖体の具体例としては、ルチン、ケルシトリン、イソケルシトリン、ヒペロシド、スピレオシド、ミリシトリン、アザレイン、アストラガリン、ケンペリトリン、ロビニン、アムレンシン、アピイン、ダイジン、ヘスペリジン、ナリンギン等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0024] 上記に例示したポリフェノールのうち、本発明ではケルセチンを使用することが好ましい。ケルセチン (quercetin) は、クエルセチン又はケルセチンとも称され、柑橘類やタマネギ、ソバ等の多くの植物に含まれるフラボノールの一種である。ケルセチンの別名は2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-oneであり、そのCAS登録番号は117-39-5である。ケルセチンの配糖体としては、ルチン、ケルシトリン、イソケルシトリン、ヒペロシド、スピレオシド等が挙げられる。

[0025] また、本発明における別の好ましい成分はミリセチンである。ミリセチン (myricetin) は、ブドウ、ベリー等の果物や、野菜、ハーブ等に含まれるフラボノールの一種である。ミリセチンの別名は3,3',4',5,5',7-Hexahydroxyflavoneであり、そのCAS登録番号は529-44-2である。ミリセチンの配糖体としては、ミリシトリン、ミリセチン3-O-ルチノシド等が挙げられる。

[0026] また、本発明における別の好ましい成分はケンフェロールである。ケンフェロール (kaempferol) は、茶、ブロッコリー、キャベツ、ケール等の植物に含まれるフラボノールの一種である。ケンフェロールの別名は3,5,7-Trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-oneであり、そのCAS登録番号は520-18-3である。

[0027] また、本発明における別の好ましい成分はルテオリンである。ルテオリン (luteolin) は、セロリ、ピーマン、シソ等の植物に含まれるフラボンの一種である。ルテオリンの別名は2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-

chromenoneであり、そのC A S登録番号は4 9 1 - 7 0 - 3である。

[0028] また、本発明における別の好ましい成分はカテキン類である。カテキン類は、緑茶や烏龍茶等の茶葉等に多く含まれるフラバノール的一种である。カテキン類には、カテキン（C A S登録番号：7 2 9 5 - 8 5 - 4、1 8 8 2 9 - 7 0 - 4、1 5 4 - 2 3 - 4）、エピカテキン（C A S登録番号：4 9 0 - 4 6 - 0、3 5 3 2 3 - 9 1 - 2）、ガロカテキン（C A S登録番号：3 3 7 1 - 2 7 - 5、9 7 0 - 7 3 - 0）、エピガロカテキン（C A S登録番号：9 7 0 - 7 4 - 1）、カテキンガレート（C A S登録番号：1 3 0 4 0 5 - 4 0 - 2）、エピカテキンガレート（C A S登録番号：1 2 5 7 - 0 8 - 5）、ガロカテキンガレート（C A S登録番号：4 2 3 3 - 9 6 - 9）及びエピガロカテキンガレート（C A S登録番号：9 8 9 - 5 1 - 5）等が具体的な種類として含まれ、エピガロカテキンガレートが特に好ましい。

[0029] また、本発明における別の好ましい成分はアピゲニンである。アピゲニン（apigenin）は、セロリやパセリ等の野菜等に含まれるフラボンの一种である。アピゲニンの別名は5, 7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-benzopyroneであり、そのC A S登録番号は5 2 0 - 3 6 - 5である。アピゲニンの配糖体としては、アピイン、アピゲトリン、ビテキシン、イソビテキシン、ロイフォリン等が挙げられる。

[0030] また、本発明における別の好ましい成分はクルクミンである。クルクミン（curcumin）は、上述の通りクルクミノイドの一种であり、ウコン等に含まれている。クルクミンの別名は(E, E)-1, 7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1, 6-heptadiene-3, 5-dioneであり、そのC A S登録番号は4 5 8 - 3 7 - 7である。

[0031] また、本発明における別の好ましい成分はレスベラトロールである。レスベラトロール（resveratrol）は、上述の通りスチルベノイドの一种であり、ブドウ果皮等に含まれている。レスベラトロールの別名は(E)-5-(p-Hydroxystyryl)resorcinol又は(E)-5-(4-hydroxystyryl)benzene-1, 3-diolであり、そのC A S登録番号は5 0 1 - 3 6 - 0である。

[0032] ピセアタンノール (piceatannol) は、ポリフェノールの中でスチルベノイドと呼ばれる化合物群のうち的一种であり、オウシュウトウヒ (*Picea abies*) やトゲハリクジャクヤシ (*Aiphanes horrida*) 等の植物に含まれている。ピセアタンノールの別名は3',4',3,5-Tetrahydroxy-trans-stilbene Astringininであり、そのCAS登録番号は10083-24-6である。ピセアタンノールの配糖体としては、例えばpiceatannol-3'-O- β -D-glucopyranoside やpiceatannol-4'-O- β -D-glucopyranosideなどが挙げられる。

[0033] また、本発明における別の好ましい成分はフェルラ酸である。フェルラ酸 (ferulic acid) は、ケイヒ酸誘導体の一種であり、米、小麦、大麦等の植物に幅広く含まれている。フェルラ酸の別名は(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enoic acidであり、そのCAS登録番号は1135-24-6である。米糠の脂質に含まれるガンマ-オリザノール (γ -oryzanol) は、フェルラ酸とステロールが縮合したエステル類の総称であり、ガンマ-オリザノールの経口摂取後に分解物であるフェルラ酸の血中濃度上昇が認められることがわかっている。

[0034] また、本発明における別の好ましい成分はカフェ酸である。カフェ酸 (caffeic acid) は、ケイヒ酸誘導体の一種であり、植物に幅広く含まれている。カフェ酸の別名は(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-propenoic acidであり、そのCAS登録番号は331-39-51である。コーヒー豆中に高含有されるクロロゲン酸は、カフェ酸のカルボキシル基がキナ酸3位のヒドロキシ基と脱水縮合した構造を持つ化合物であり、クロロゲン酸の経口摂取後に分解物であるカフェ酸の血中濃度上昇が認められることがわかっている。

[0035] また、本発明における別の好ましい成分はヒドロキシチロソールである。ヒドロキシチロソール (hydroxytyrosol) は、フェニルエタノイドの一種であり、オリーブの葉等の植物に含まれている。ヒドロキシチロソールの別名は4-(2-Hydroxyethyl)-1,2-benzenediolであり、そのCAS登録番号は10597-60-1である。オリーブの葉等に含有されるオレウロペインについては、その加水分解や代謝によってヒドロキシチロソールが産生すること

がわかっている。

[0036] 上記に例示した化合物を含めて、本発明においてポリフェノールは1種単独で、或いは2種以上を組み合わせる使用することができる。各種ポリフェノールは、水（熱水を含む）や有機溶媒等を用いて植物や果物等の天然物から抽出したものであってもよく、或いは化学合成したものであってもよい。ポリフェノールの抽出（単離、精製等を含む）や合成は、化合物の種類等に応じて当業者に公知の方法を用いて行うことができる。各種ポリフェノールは自ら調製したものを用いてもよく、或いは市販品を用いてもよい。本発明では、特に制限されないが、好ましくは市販品が用いられる。また、上記の各種ポリフェノールを含有する植物抽出物を利用することもできる。用いられるポリフェノールの形態は特に限定されず、遊離体（遊離型）であってもよいし、水和物やエタノール和物等の溶媒和物の形態であってもよい。血中に有効成分が暴露されるのであれば、クロロゲン酸、ガンマーオリザノール又はオレウロペインのように有効成分とその他成分のエステル体として用いてもよい。また、ポリフェノールを含む抽出物を好適に用いることができる。

[0037] 1-2. その他の有効成分

1-2-1. 5環性トリテルペン酸

本発明ではまた、5環性トリテルペン酸をカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物に含有させることができる。5環性トリテルペン酸としては、特に限定されないが、例えば、ウルソール酸、マスリン酸、コロソリン酸、ベツリン酸、オレアノール酸等が挙げられる。本発明では、好ましくはウルソール酸が用いられる。

[0038] ウルソール酸 (ursolic acid) は、ウルソール酸と称されることもあり、リンゴ、バジル、ビルベリー、クランベリー、エルダーフラワー、ペパーミント、ローズマリー、ラベンダー、オレガノ、タイム、サンザシ、プルーンを含む多くの植物に存在している。特に、リンゴの皮には大量のウルソール酸が含まれている。ウルソール酸の別名は 3β -Hydroxy-12-ursen-28-oic Acid

であり、そのC A S登録番号は7 7 - 5 2 - 1である。

[0039] 本発明において5環性トリテルペン酸は1種単独で、或いは2種以上を組み合わせて使用することができる。各種5環性トリテルペン酸は、水（熱水を含む）や有機溶媒等を用いて植物や果物等の天然物から抽出したものであってもよく、或いは化学合成したものであってもよい。5環性トリテルペン酸の抽出（単離、精製等を含む）や合成は、化合物の種類等に応じて当業者に公知の方法を用いて行うことができる。各種5環性トリテルペン酸は自ら調製したものを用いてもよく、或いは市販品を用いてもよい。本発明では、好ましくは市販品が用いられる。用いられる5環性トリテルペン酸の形態は特に限定されず、遊離体（遊離型）であってもよいし、水和物やエタノール和物等の溶媒和物の形態であってもよい。

[0040] 1 - 2 - 2. アンセリン

本発明ではまた、アンセリンをカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物に含有させることができる。アンセリン（anserine）は、哺乳動物の骨格筋及び脳、並びに鳥類に存在するジペプチドである。アンセリンは β -アラニンと1-メチル-L-ヒスチジンとのペプチド結合によって形成されるジペプチドであることから、別称として、 β -アラニル-N-メチルヒスチジン、又は β -アラニル-1-N-メチルヒスチジンと称される。また、アンセリンのC A S登録番号は5 8 4 - 8 5 - 0である。

[0041] アンセリンは、動物組織から単離したものであってもよく、或いは化学合成したものであってもよい。その単離や合成は、当業者に公知の方法を用いて行うことができる。アンセリンは自ら調製したものを用いてもよく、或いは市販品を用いてもよい。本発明では、好ましくは市販品が用いられる。また、アンセリンの形態は特に限定されず、塩の形態であってもよい。アンセリンの塩としては、例えば、塩酸塩、硝酸塩、酢酸塩等が挙げられるが、特にこれらに限定されない。

[0042] 1 - 3. カルノシンジペプチダーゼ及びカルノシンジペプチダーゼ阻害

本明細書において「カルノシンジペプチダーゼ」とは、カルノシン（L-

カルノシン) を β -アラニンとヒスチジンとに分解することができるカルノシン分解酵素をいう。カルノシンジペプチダーゼ(カルノシン分解酵素)は、CNDP (carnosine dipeptidase) と省略して表すことができ、また、カルノシナーゼ又はカルノシダーゼとも称される。カルノシンジペプチダーゼには血清(型)カルノシン分解酵素であるcarnosine dipeptidase 1(CNDP 1)と組織(型)カルノシン分解酵素であるcarnosine dipeptidase 2(CNDP 2)とが含まれる。これらのうち、本発明で対象とされるカルノシンジペプチダーゼは、好ましくはcarnosine dipeptidase 1である。なお、carnosine dipeptidase 1及びcarnosine dipeptidase 2はともに、カルノシンのみならず、ヒスチジン残基をカルボキシル末端に有するあらゆるジペプチド($X-His$ (X は天然アミノ酸)と表す)に対して分解活性を示すことが知られている。

[0043] 本明細書において「カルノシンジペプチダーゼ阻害」とは、カルノシンジペプチダーゼのカルノシン分解活性を阻害することをいう。カルノシンジペプチダーゼの阻害作用は、公知の方法に従って評価することができる。例えば、カルノシンとカルノシンジペプチダーゼとを接触させるとカルノシンからヒスチジンが生成され、このときヒスチジンの存在によりヒスチジン特有の蛍光が測定可能であることから、その蛍光強度の低下を調べることによりカルノシンジペプチダーゼの阻害作用を評価することができる。

[0044] 1-4. 作用

上述した通り、カルノシンジペプチダーゼが阻害されることで、カルノシンジペプチダーゼにより分解されるカルノシンのヒト等の哺乳動物における体内濃度が維持、又は当該濃度の低下が抑制される。カルノシンの作用としては、プロトンバッファリング活性、カルシウム分泌とカルシウム感受性制御、抗酸化作用、金属イオンキレート作用、ヒスチジン/ヒスタミンの細胞外供与体、高血糖改善作用、抗炎症作用、疲労回復促進作用、肌のシワ形成抑制作用、終末糖化産物の生成抑制、脳虚血による細胞死の抑制、アルツハイマー病(AD)モデルマウスにおけるアミロイド β の蓄積抑制作用、免

疫調節作用等が挙げられる。そのため、カルノシンの体内濃度を高く保持することによって、統合失調症などに伴う認知機能低下やアルツハイマー、自閉症の予防又は改善効果が、高血糖改善作用に基づいて糖尿病又は酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患発症の予防又は改善効果が、抗炎症作用に基づいて血管や組織の炎症の予防又は改善効果が、免疫調節作用に基づいて免疫機能低下の予防又は改善効果が期待できる。

[0045] 本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物におけるポリフェノール等の成分の含有量は、その投与形態、投与方法などを考慮し、本発明の所望の効果が得られるような量であればよく、特に限定されるものではない。例えば、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物におけるポリフェノールの含有量は、0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、当該含有量は、上限値として、例えば、50重量%以下、70重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物の形態としては、例えば、固体（錠剤など）及び液体（ペットボトル入り飲料など）が挙げられ、特に、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が固体である場合、組成物中のポリフェノールの含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が液体である場合、組成物中のポリフェノールの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0046] ポリフェノールとして、ケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン、カテキン、エピカテキン、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、クルクミン、レスベラトロール、ピセアタンノール、ヒドロキシチロソール、フェルラ酸、又はカフェ酸を用いる場合、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物におけるこれらの化合物の含有量は、それぞれ、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以

上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、ケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン、カテキン、エピカテキン、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、クルクミン、レスベラトロール、ピセアタンノール、ヒドロキシチロソール、フェルラ酸、又はカフェ酸の組成物中の含有量は、上限値として、それぞれ、例えば、50重量%以下、70重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。特に、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が固体である場合、ケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン、カテキン、エピカテキン、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、クルクミン、レスベラトロール、ピセアタンノール、ヒドロキシチロソール、フェルラ酸、又はカフェ酸の組成物中の含有量は、それぞれ、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が液体である場合、ケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン、カテキン、エピカテキン、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、クルクミン、レスベラトロール、ピセアタンノール、ヒドロキシチロソール、フェルラ酸、又はカフェ酸の組成物中の含有量は、それぞれ、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0047] 5環性トリテルペン酸を用いる場合、例えば、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物におけるその含有量は、0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、当該含有量は、上限値として、例えば、50重量%以下、70重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。特に、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が固体である場合、組成物中の5環性トリテルペン酸の含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が液体である場合、組成物中の

5環性トリテルペン酸の含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0048] 5環性トリテルペン酸としてウルソール酸を用いる場合、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物におけるウルソール酸の含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、ウルソール酸の組成物中の含有量は、上限値として、例えば、50重量%以下、70重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。特に、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が固体である場合、ウルソール酸の組成物中の含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が液体である場合、ウルソール酸の組成物中の含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0049] アンセリンを用いる場合、例えば、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物におけるその含有量は0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、当該含有量は、例えば、50重量%以下、70重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。特に、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が固体である場合、組成物中のアンセリンの含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物が液体である場合、組成物中のアンセリンの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0050] 本明細書において用いる「重量%」は、特に断りがない限り、重量／重量（w／w）の重量%を意味する。また、各種成分が塩や水和物等の形態にあ

る場合は、これを遊離体（フリー体）に換算した上で上記含有量を算出するものとする。

[0051] ポリフェノール等の成分の含有量は、当業者に公知の方法に従って測定することができる。例えば、LC-MS/MS、HPLC等を用いて、成分の種類等に応じて適宜条件を設定して測定することができる。

[0052] 1-5. 他の成分

本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、その形態に応じて、上記成分の他に、任意の添加剤や通常用いられる任意の成分を含有することができる。これらの添加剤及び／又は成分の例としては、ビタミンE、ビタミンC等のビタミン類、ミネラル類、栄養成分、香料などの生理活性成分の他、製剤化において配合される賦形剤、結合剤、乳化剤、緊張化剤（等張化剤）、緩衝剤、溶解補助剤、防腐剤、安定化剤、抗酸化剤、着色剤、凝固剤、又はコーティング剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0053] 1-6. 用途

本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、前述のポリフェノール等を含有することを特徴としており、当該成分がカルノシンジペプチダーゼの活性を阻害して、カルノシンジペプチダーゼにより分解されるカルノシン体内濃度の維持、又は当該濃度の低下抑制が期待される。体内においてカルノシンが高い濃度で保持されることで、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善を効果的に行うことができる。従って、本発明の組成物は、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善用のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物である。これらの用途に基づき、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫

機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善用組成物ともなり得る。なお、本明細書において「予防又は改善」には、現在の状態をより良い状態にすることと現在の状態よりも悪い状態になることを防ぐこととの両方の概念が包含されることから、治療、回復、軽減、緩和等の用語もこれに含まれ得る。

[0054] また、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、carnosine dipeptidase 1及び／又はcarnosine dipeptidase 2の阻害活性を有することから、カルノシンのみならず、ヒスチジン残基をカルボキシル末端に有するあらゆるジペプチド（ $X-His$ （ X は天然アミノ酸）と表す）の分解を抑制する目的に対しても使用可能である。

[0055] 本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物の形態は、特に限定されないが、例えば固体又は液体である。固体の組成物としては、例えば、錠剤（被覆錠剤を含む）、顆粒剤、散剤、粉末剤、及びカプセル剤等が挙げられ、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、公知の方法に従って、そのような固形剤に製剤化して提供することができる。液体の組成物としては、例えば、経口液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、及びドリンク剤等が挙げられ、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、公知の方法に従って、そのような液剤に製剤化して提供することができる。また、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、飲料（ペットボトル入り飲料、清涼飲料、及び茶飲料等を含む）、ヨーグルトや乳酸菌飲料等の乳製品、調味料、加工食品、デザート類、菓子（例えば、ガム、キャンディ、ゼリー）等とすることもできる。これらの組成物はそのまま、或いは水等と共に服用することができる。また、容易に配合することが出来る形態（例えば、粉末形態や顆粒形態）に調製後、例えば、医薬品や飲食品の原材料として用いることができるが、本形態に限定されるものではない。

[0056] 本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、一例として、剤の形態で提供することができるが、本形態に限定されるものではない。当該剤を

そのまま組成物として、或いは当該剤を含む組成物として提供することができる。本発明の組成物としては、医薬品（医薬組成物）、飲食品（食品、飲料、飲食品組成物、食品組成物、飲料組成物を含む）、化粧品（化粧用組成物）等が挙げられるが、これらに限定されない。食品組成物の限定的でない例として、機能性食品、健康補助食品、栄養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、栄養補助食品、食事療法用食品、健康食品、サプリメント、食品添加剤等が挙げられる。

[0057] 本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、治療的用途（医療用途）又は非治療用途（非医療用途）のいずれにも適用することができる。具体的には、医薬品、医薬部外品及び化粧料等としての使用が挙げられ、また、薬事法上はこれらに属さないが、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善効果等を明示的又は暗示的に訴求する組成物としての使用が挙げられる。

[0058] 本発明は、別の側面では、カルノシンジペプチダーゼ阻害により発揮される機能の表示を付した、前記カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物に関する。このような表示又は機能表示は特に限定されないが、例えば、「身体を疲れにくくする」、「身体の疲労回復を促す」、「肌のシワ形成を予防する」、「肌のシワやたるみを改善する」、「美容をサポートする」、「認知機能の低下を抑制する」、「認知機能の維持を期待する」、「血糖値の上昇を抑制する」、「免疫機能を高める」、「抗酸化作用を期待する」、「酸化ストレスを低減する」、「抗糖化作用を期待する」、「糖化ストレスを低減する」、「血管の炎症を抑制する」、「アルツハイマー症の予防若しくは改善を期待する」、「自閉症の予防若しくは改善を期待する」等、或いは、これらと同視できる表示又は機能性表示が挙げられる。本明細書において、当該表示及び機能表示のような表示は、組成物自体に付されてもよいし、組成物の容器又は包装に付されていてもよい。

[0059] 本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物は、その形態に応じた適当な方法で摂取することができる。摂取方法は、本発明に係る有効成分が循環血中に移行できるのであれば特に限定はない。例えば、経口用固形製剤、内服液剤若しくはシロップ剤等の経口用液体製剤、又は注射剤、外用剤、坐剤若しくは経皮吸収剤等の非経口用製剤などの形態とすることができるが、これらに限定されない。なお、本明細書において「摂取」とは、摂取、服用、又は飲用等の全態様を含むものとして用いられる。

[0060] 本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物の適用量は、その形態、投与方法、使用目的及び投与対象である患者又は患獣の年齢、体重、症状によって適時設定され、一定ではない。本発明の組成物の有効ヒト摂取量も一定ではなく、特に限定されない。本発明の組成物の有効ヒト摂取量は、含有成分がポリフェノールである場合、ポリフェノールの重量として、例えば、体重50kgのヒトで一日あたり10mg以上、好ましくは30mg以上である。含有成分が5環性トリテルペン酸である場合、本発明の組成物の有効ヒト摂取量は、5環性トリテルペン酸の重量として、例えば、体重50kgのヒトで一日あたり10mg以上、好ましくは30mg以上である。含有成分がアンセリンである場合、本発明の組成物の有効ヒト摂取量は、アンセリンの重量として、例えば、体重50kgのヒトで一日あたり10mg以上、好ましくは30mg以上である。また、投与は所望の投与量範囲内において、1日内において単回又は数回に分けて行ってもよい。投与期間も任意である。なお、本発明の組成物の有効ヒト摂取量とは、ヒトにおいて有効な効果を示す本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物の摂取量のことであり、当該組成物に含まれる有効成分の種類は特に限定されない。

[0061] 本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物の適用対象は、好ましくはヒトであるが、ウシ、ウマ、ヤギ等の家畜動物、イヌ、ネコ、ウサギ等のペット動物、又は、マウス、ラット、モルモット、サル等の実験動物であってもよい。ヒト以外の動物を対象に投与する場合、マウス1個体当たり約20gに対して1日あたりの使用量は、組成物中の有効成分の含有量、適用対

象者の状態、体重、性別及び年齢等の条件により異なる。

[0062] 1-7. カルノシンとの組み合わせ（併用）

上述したポリフェノール等の成分は、カルノシンと併用することができる。そのため本発明は、一つの態様として、上述したポリフェノール等の成分とカルノシンとを組み合わせる組成物（以下、「本発明の併用組成物」とも称する）を提供することができる。

[0063] 上記の成分とカルノシンとを組み合わせる用いることによって、当該成分のカルノシンジペプチダーゼ阻害作用がカルノシンジペプチダーゼからのカルノシンの分解を遅延させ、標的とする組織や器官に効果的に当該カルノシンを送達することが期待できる。体内に元来存在しているカルノシンのみならず、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物とカルノシンとを併用することで、体内のカルノシン濃度をより高く維持することや、カルノシンの作用を効果的に増強させることが期待できる。

[0064] 本発明の併用組成物は、上述したポリフェノール等の成分を含むことからカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物となり得る。また、本発明の併用組成物は、カルノシン作用効果の増強という観点から、上記に説明した用途に用いることが好ましい。即ち、本発明の併用組成物は、好ましくは、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善用組成物である。

[0065] 本発明の併用組成物は、特に限定されないが、上述したカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物と同様に、一例として剤（合剤）の形態で提供することもできる。本発明の併用組成物は、医薬品（医薬組成物）や飲食品（食品、飲料、飲食品組成物、食品組成物、飲料組成物を含む）等の形態で提供することができるが、本形態に限定されるものではない。食品組成物の限定的でない例として、機能性食品、健康補助食品、栄養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、栄養補助食品、食事療法用食品、健康食品、サプリメント、食品添加剤等が挙げられる。

[0066] 本発明におけるカルノシンは β -アラニンとヒスチジンとで構成されるジペプチドであり、 β -アラニルヒスチジンとも称する。カルノシンには、D体（D-カルノシン）、L体（L-カルノシン）及びDL体（DL-カルノシン）のいずれもが含まれるが、本発明では、好ましくはL体（L-カルノシン）及びDL体（DL-カルノシン）、より好ましくはL体（L-カルノシン）である。なお、D体（D-カルノシン）のCAS登録番号は5853-00-9であり、L体（L-カルノシン）のCAS登録番号は305-84-0である。

[0067] 本発明の併用組成物におけるポリフェノール、5環性トリテルペン酸、又はアンセリンの含有量は上述した通りである。本発明の併用組成物におけるカルノシンの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、当該含有量は、上限値として、例えば、50重量%以下、70重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。特に、本発明の併用組成物が固体である場合、組成物中のカルノシンの含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明の併用組成物が液体である場合、組成物中のカルノシンの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0068] 本発明において用いられるカルノシンは、その入手方法については特に限定されず、動物に由来する天然のもの、或いは化学合成法等により得られるもののいずれであってもよい。本発明では、好適には市販されているカルノシンが使用される。また、本発明の併用組成物におけるカルノシンの含有量は、その投与形態、投与方法などを考慮し、本発明の所望の効果が得られるような量であればよく、特に限定されるものではない。

[0069] 2. カルノシンジペプチダーゼを阻害するためのポリフェノール等の使用

本発明の一態様は、カルノシンジペプチダーゼを阻害するためのポリフェノールの使用である。

[0070] 本発明において使用されるポリフェノールは、好ましくは、フラボノイド、クルクミノイド、スチルベノイド、フェニルエタノイド、フェニルプロパノイドである。フラボノイドの中ではケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン、カテキン類が好ましく、特にエピガロカテキンガレートが好ましい。クルクミノイドの中ではクルクミンが好ましく、スチルベノイドの中でレスベラトロール又はピセアタンノールが好ましく、フェニルエタノイドの中ではヒドロキシチロソールが好ましく、フェニルプロパノイドの中ではカフェ酸又はフェルラ酸が好ましい。

[0071] また、本発明の別の態様は、カルノシンジペプチダーゼを阻害するための5環性トリテルペン酸の使用である。5環性トリテルペン酸の中では、ウルソール酸が好ましい。また、本発明の更なる別の態様は、カルノシンジペプチダーゼを阻害するためのアンセリンの使用である。

[0072] 本発明の使用には、例えば、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善するための、ポリフェノール、5環性トリテルペン酸、又はアンセリン等の使用が含まれる。また、当該使用は、ヒト又は非ヒト動物における使用であり、治療的使用であっても非治療的使用であってもよい。ここで、「非治療的」とは、医療行為、即ち、治療による人体への処理行為を含まない概念である。

[0073] 3. カルノシンジペプチダーゼを阻害する方法

本発明の一態様は、ポリフェノールを使用する、カルノシンジペプチダーゼを阻害する方法である。

[0074] 本発明において使用されるポリフェノールは、好ましくは、フラボノイド、クルクミノイド、スチルベノイド、フェニルプロパノイドである。フラボノイドの中ではケルセチンミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン、カテキン類が好ましく、特にエピガロカテキンガレートが好ましい。クルクミノイドの中ではクルクミンが好ましく、スチルベノイドの中でレ

スベラトロール又はピセアタンノールが好ましく、フェニルエタノイドの中ではヒドロキシチロソールが好ましく、フェニルプロパノイドの中ではカフェ酸又はフェルラ酸が好ましい。

[0075] また、本発明の別の態様は、5環性トリテルペン酸を使用する、カルノシンジペプチダーゼを阻害する方法である。5環性トリテルペン酸の中では、ウルソール酸が好ましい。また、本発明の更なる別の態様は、アンセリンを使用する、カルノシンジペプチダーゼを阻害する方法である。

[0076] 上記方法に関する別の態様は、カルノシンジペプチダーゼの阻害を必要とする対象に、ポリフェノール、5環性トリテルペン酸、又はアンセリンを有効成分として治療有効量を投与することを含む、カルノシンジペプチダーゼを阻害する方法である。ポリフェノールの中では好ましくは、フラボノイド、クルクミノイド、スチルベノイド、フェニルエタノイド、フェニルプロパノイドである。フラボノイドの中ではケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン、カテキン類が好ましく、特にエピガロカテキンガレートが好ましい。クルクミノイドの中ではクルクミンが好ましく、スチルベノイドの中でレスベラトロール又はピセアタンノールが好ましく、フェニルエタノイドの中ではヒドロキシチロソールが好ましく、フェニルプロパノイドの中ではカフェ酸又はフェルラ酸が好ましい。5環性トリテルペン酸は、好ましくはウルソール酸である。

[0077] 上記方法において、カルノシンペプチダーゼの阻害を必要とする対象は、例えばヒトであるが、これに限定されない。本明細書中において治療有効量とは、本発明のカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物を個体に投与した場合に、投与していない個体と比較して、カルノシンジペプチダーゼのカルノシン分解活性が阻害される量のことである。具体的な有効量としては、投与形態、投与方法、使用目的及び対象の年齢、体重、症状等によって適時設定され一定ではない。

[0078] 本発明の方法においては、前記治療有効量となるよう、前記ポリフェノール、5環性トリテルペン酸、又はアンセリンをそのまま、或いは、ポリフェ

ノール、5環性トリテルペン酸、又はアンセリンを含有する組成物として投与してもよい。

[0079] 本発明の方法によれば、副作用を生じることなくカルノシンジペプチダーゼを阻害することが可能になる。また、本発明の方法は、カルノシンジペプチダーゼの阻害を通じて、例えば、疲労、肌のシワ形成、認知機能低下、糖尿病、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症を予防又は改善する方法となり得る。

[0080] 4. ポリフェノール及びカルノシンを含有する組成物

本発明の一態様は、ポリフェノール及びカルノシンを含有する組成物であり、当該ポリフェノールはピセアタンノール及び／又はヒドロキシチロソールである、前記組成物である。

[0081] 4-1. カルノシン

本発明の組成物に含まれるカルノシンについては、上記に説明した通りである。本発明の組成物におけるカルノシンの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、当該含有量は、上限値として、例えば、50重量%以下、70重量%以下、80重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。本発明の組成物の形態としては、例えば、固体（錠剤など）及び液体（ペットボトル入り飲料など）が挙げられ、特に、本発明の組成物が固体である場合、組成物中のカルノシンの含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明の組成物が液体である場合、組成物中のカルノシンの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0082] 本発明の組成物におけるピセアタンノールとカルノシンとの含有比率（ピセアタンノール：カルノシン）は、重量比として、例えば1：1000～100：1、好ましくは1：100～50：1、より好ましくは1：10～1

0 : 1 である。また、本発明の組成物におけるヒドロキシチロソールとカルノシンとの含有比率（ヒドロキシチロソール : カルノシン）は、重量比として、例えば 1 : 1000 ~ 100 : 1、好ましくは 1 : 100 ~ 50 : 1、より好ましくは 1 : 10 ~ 10 : 1 である。

[0083] 4-2. ピセアタンノールとヒドロキシチロソール

本発明の組成物に含まれるポリフェノールは、ピセアタンノール及び／又はヒドロキシチロソールである。ピセアタンノール (piceatannol) については、上記に説明した通りである。なお、ピセアタンノールの生理作用としては、ヒトにおける血管老化抑制作用や疲労改善作用、実験動物レベルでの eNOS (endothelial nitric oxide synthase) 発現促進作用や血管拡張作用など、細胞レベルでの肌のシミ形成抑制作用、シワ形成抑制作用、及び紫外線防御作用などが報告されており、健康食品の原料としてピセアタンノール含有素材が活用されている。

[0084] 本発明の組成物に含まれるヒドロキシチロソール (hydroxytyrosol) については、上記に説明した通りである。なお、ヒドロキシチロソールの生理作用としては、実験動物レベルでの美白効果、動脈硬化予防効果、及び抗酸化作用など、細胞レベルでの血管平滑筋細胞増殖抑制作用、血管内皮細胞に対する創傷治癒効果、及び酸化ストレスに対する細胞保護効果などが示されており、健康食品や化粧品中の有効成分としてヒドロキシチロソールは幅広く活用されている。

[0085] ピセアタンノールとヒドロキシチロソールは、いずれも配糖体であってもよい。配糖体における糖は、単糖であってもよく、或いは二糖又はそれ以上の複数の糖であってもよく、特に限定されない。糖の種類も特に限定されず、グルコース、マンノース、ガラクトース、フコース、ラムノース、アラビノース、キシロース等のアルドース、フルクトース等のケトース、グルクロン酸、ガラクトツロン酸、マンヌロン酸等のウロン酸、アピオース、ルチノース等が挙げられる。また、用いられる糖はD体であってもよいし、L体であってもよい。ピセアタンノールの配糖体としては、例えばpiceatannol-3'-O-

β -D-glucopyranosideやpiceatannol-4'-O- β -D-glucopyranosideなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0086] ピセアタンノールとヒドロキシチロソールはまた、水（熱水を含む）や有機溶媒等を用いて植物や果物等の天然物から抽出したものであってもよく、或いは化学合成したものであってもよい。これらの化合物の抽出（単離、精製等を含む）や合成は、その種類等に応じて当業者に公知の方法を用いて行うことができる。

[0087] ピセアタンノールとヒドロキシチロソールは、自ら調製したものを用いてもよく、或いは市販品を用いてもよく、特に制限されない。本発明では、特に制限されないが、好ましくは市販品が用いられる。また、ピセアタンノールを含有する植物抽出物やヒドロキシチロソールを含有する植物抽出物を利用することもできる。ピセアタンノール及びヒドロキシチロソールの形態は特に限定されず、遊離体（遊離型）であってもよいし、水和物やエタノール和物等の溶媒和物の形態であってもよい。血中に有効成分が暴露されるのであれば、オレウロペインのように有効成分とその他成分のエステル体として用いてもよい。

[0088] 本発明の組成物におけるピセアタンノールの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。また、当該含有量は、例えば、50重量%以下、70重量%以下、80重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。特に、本発明の組成物が固体である場合、組成物中のピセアタンノールの含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明の組成物が液体である場合、組成物中のピセアタンノールの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0089] 本発明の組成物におけるヒドロキシチロソールの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.0

1重量%以上とすることができる。また、当該含有量は、例えば、50重量%以下、70重量%以下、80重量%以下、又は90重量%以下としてもよい。特に、本発明の組成物が固体である場合、組成物中のヒドロキシチロソールの含有量は、例えば0.1重量%以上、好ましくは0.3重量%以上、より好ましくは1.0重量%以上とすることができる。また、本発明の組成物が液体である場合、組成物中のヒドロキシチロソールの含有量は、例えば0.001重量%以上、好ましくは0.003重量%以上、より好ましくは0.01重量%以上とすることができる。

[0090] 本発明の組成物において、各種化合物が塩、水和物又は配糖体等の形態にある場合は、これを遊離体（フリー体）に換算した上で上記含有量を算出するものとする。また、本発明における各種成分の含有量は、上記に説明した通り、当業者に公知の方法に従って測定することができる。

[0091] ピセアタンノールとヒドロキシチロソールとの両方を用いる場合、両者の含有比率（ピセアタンノール：ヒドロキシチロソール）は、重量比として、例えば1：100～100：1、1：10～10：1、又は1：5～5：1とすることができる。

[0092] 4－3. 他の成分

本発明の組成物は、その形態に応じて、上記2種のポリフェノール及びカルノシンの他に、任意の添加剤や成分を含有することができる。これらの添加剤及び／又は成分の例としては、ビタミンE、ビタミンC等のビタミン類、ミネラル類、栄養成分、香料などの生理活性成分の他、製剤化において配合される賦形剤、結合剤、乳化剤、緊張化剤（等張化剤）、緩衝剤、溶解補助剤、防腐剤、安定化剤、抗酸化剤、着色剤、凝固剤、又はコーティング剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0093] 4－4. 組成物

本発明の組成物は、特に限定されるものではないが、例えば、カルノシンと上記2種のポリフェノール（即ち、ピセアタンノール及び／又はヒドロキシチロソール）とを含有する医薬品又は飲食品であり、好ましくは飲料や食

品である。当該医薬品又は飲食品におけるカルノシン及び上記２種のポリフェノールの含有量は前記の通りである。

[0094] 本発明の組成物が医薬品である場合、投与経路は特に限定されないが、経口であることが好ましい。経口投与に適した医薬組成物の形態には、錠剤（被覆錠剤を含む）、顆粒剤、散剤、粉末剤、又はカプセル剤等の固形剤や、経口服液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、又はドリンク剤等の液剤などが含まれる。

[0095] 本発明の組成物が飲食品である場合、その形態は、錠剤（被覆錠剤を含む）、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、又はドリンク剤等の健康食品の形態とすることができ、飲料（ペットボトル入り飲料、清涼飲料、及び茶飲料等を含む）、ヨーグルトや乳酸菌飲料等の乳製品、調味料、加工食品、デザート類、菓子（例えば、ガム、キャンディ、ゼリー）等の形態とすることもできる。

[0096] 本発明の組成物の形態は、特に限定されないが、例えば固体又は液体であり、その具体例は上記の通りである。本発明の組成物はそのまま、或いは水等と共に服用することができる。また、容易に配合することが出来る形態（例えば、粉末形態や顆粒形態）に調製後、例えば、医薬品や飲食品の原材料として用いることができる。

[0097] 本発明の組成物は、例えば、公知の医薬品又は飲食品を調製する際に、その原材料にカルノシンと上記２種のポリフェノール（即ち、ピセアタンノール及び／又はヒドロキシチロソール）とを所定量混合して、公知の製造方法に従って調製してもよく、また、既製の公知の医薬品又は飲食品に、上記２種のポリフェノールとカルノシンとを前記所定量となるように添加して、溶解及び／又は懸濁することで調製してもよい。なお、公知の医薬品又は飲食品が、カルノシンと上記２種のポリフェノールを元来含有するものであってもよく、本発明に係るカルノシン及び２種のポリフェノールが所定量となるのであれば、適宜配合して調製することができる。

[0098] 本発明の組成物は、治療的用途（医療用途）又は非治療用途（非医療用途

）のいずれにも適用することができる。具体的には、医薬品、医薬部外品及び化粧料等としての使用が挙げられ、また、薬事法上はこれらに属さないが、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善効果等を明示的又は暗示的に訴求する組成物としての使用が挙げられる。

[0099] 本発明の組成物の適用対象は、好ましくはヒトであるが、ウシ、ウマ、ヤギ等の家畜動物、イヌ、ネコ、ウサギ等のペット動物、又は、マウス、ラット、モルモット、サル等の実験動物であってもよい。ヒト以外の動物を対象に投与する場合、その使用量は、組成物中の有効成分の含有量、適用対象の状態、体重、性別及び年齢等の条件により異なる。

[0100] 4－5. 作用・用途

本発明の組成物は、カルノシンとピセアタンノール及び／又はヒドロキシチロソールとを含有しており、ピセアタンノール及びヒドロキシチロソールはカルノシンジペプチダーゼ阻害作用を有することを特徴とする。

[0101] 「カルノシンジペプチダーゼ」については、上記に説明した通りである。本発明で対象とされるカルノシンジペプチダーゼは、好ましくは、血清（型）カルノシン分解酵素であるcarnosine dipeptidase 1（CNDP1）である。

[0102] 「カルノシンジペプチダーゼ阻害」については、上記に説明した通りである。本発明の組成物はピセアタンノール及び／又はヒドロキシチロソールを含むことから、そのカルノシンジペプチダーゼ阻害作用によりカルノシンの体内での分解を遅延させることができ、標的とする組織や器官に効果的にカルノシンを送達することができる。これにより、本発明の組成物は、組成物中に含まれているカルノシンや体内に元来存在しているカルノシンに関して、これらのカルノシンの薬理作用を効果的に増強させることができる。

[0103] カルノシンの薬理作用については、カルノシンの作用として上記に説明した通りである。このようなカルノシンジペプチダーゼ阻害作用に基づき、本

発明の組成物は、カルノシン薬理作用増強用の組成物（カルノシン薬理作用増強を目的に使用される組成物）とすることができる。さらに、本発明の組成物は、カルノシン薬理作用の増強に基づき、認知機能低下、糖尿病、疲労、肌のシワ形成、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善用の組成物とすることもできる。

[0104] また、本発明の組成物は、carnosine dipeptidase 1及び／又はcarnosine dipeptidase 2の阻害活性を有することから、カルノシンのみならず、ヒスチジン残基をカルボキシル末端に有するあらゆるジペプチド（ $X-His$ （ X は天然アミノ酸）と表す）の分解を抑制する目的に対しても使用可能である。

[0105] 本発明は、別の側面では、カルノシンの薬理作用により発揮される機能の表示を付した組成物に関する。このような表示又は機能表示は特に限定されないが、例えば、「身体を疲れにくくする」、「身体の疲労回復を促す」、「肌のシワ形成を予防する」、「肌のシワやたるみを改善する」、「美容をサポートする」、「認知機能の低下を抑制する」、「認知機能の維持を期待する」、「血糖値の上昇を抑制する」、「免疫機能を高める」、「抗酸化作用を期待する」、「酸化ストレスを低減する」、「抗糖化作用を期待する」、「糖化ストレスを低減する」、「血管の炎症を抑制する」、「アルツハイマー症の予防若しくは改善を期待する」、「自閉症の予防若しくは改善を期待する」等、或いは、これらと同視できる表示又は機能性表示が挙げられる。本明細書において、当該表示及び機能表示のような表示は、組成物自体に付されてもよいし、組成物の容器又は包装に付されていてもよい。

[0106] 本発明の組成物は、その形態に応じた適当な方法で摂取することができる。摂取方法は、組成物中に含まれる有効成分が循環血中に移行できるのであれば特に限定はない。例えば、経口用固形製剤、内服液剤若しくはシロップ剤等の経口用液体製剤、又は注射剤、外用剤、坐剤若しくは経皮吸収剤等の非経口用製剤などの形態とすることができるが、これらに限定されない。

実施例

[0107] 以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、これにより本発明の範囲を限定するものではない。当業者は、本発明の方法を種々変更、修飾して使用することが可能であり、これらも本発明の範囲に含まれる。

[0108] 実施例1. carnosine dipeptidase 1活性阻害効果の検討

評価化合物として、ケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、アピゲニン（以上、Extrasynthese社（フランス）製）、カテキン（長良サイエンス社製）、エピガロカテキン（栗田工業社製）、エピカテキン、エピガロカテキンガラート、クルクミン、フェルラ酸、カフェ酸（以上、ナカライテスク社製）、レスベラトロール、ウルソール酸（以上、Sigma社製）、ピセアタンノール、ヒドロキシチロソール（以上、東京化成工業社製）、及びアンセリン（和光純薬社製）を用いた。また、ヒトcarnosine dipeptidase 1は、recombinant Human Carnosine Dipeptidase1/CNDP1（R&D systems）を用い、酵素反応を調べるため、カルノシン（東京化成工業社製）を用いた。以下の手順で、室温でcarnosine dipeptidase 1活性阻害効果を検討した。

[0109] 1.5mLエッペンドルフチューブに、バッファ（50mM Tris, pH7.5）に溶解させた2ng/ μ L carnosine dipeptidase 1溶液50 μ L及び評価化合物含有水溶液25 μ Lを添加し、同じくバッファに溶解させた4mMカルノシン溶液25 μ Lを添加することで反応を開始した。反応溶液を室温で60分間インキュベートした後、脱イオン水で溶解した1% Trichloroaceticacid (TCA) (Sigma)水溶液50 μ Lを添加し、ボルテックスにて混和することで反応を終結させた。反応終了後のサンプルに、5mg/mL o-Phthaldialdehyde (OPA) (Sigma)含有1.8M水酸化ナトリウム水溶液（10%DMSO含有）を添加し、混和後室温でさらに30分間インキュベートした。バッファを用いてL-ヒスチジン希釈系列を15.625～250 μ Mの範囲内で作成し、同様にTCAおよびOPAを添加した後、30分間インキュベートしたものを検量線溶液とした。なお、評価化合物含有水溶液の代わりに同含有率のDMSOを含有した水を添加したものをコントロールとした。サンプルおよび検量線溶液全量を96 well black plateに添加し、蛍光光度計を用い

て励起波長360nm、蛍光波長460nmにおけるヒスチジンの蛍光強度を測定した。各群についてn=2で検討を実施した。

[0110] 結果については、酵素 (carnosine dipeptidase 1) の代わりにバッファーを添加したサンプルにおける蛍光強度を差し引くことで補正値を算出し、コントロールにおける蛍光強度の補正値を100%としたときの評価化合物群における蛍光強度の補正値をcarnosine dipeptidase 1残存活性(%)とした。その結果を表1～4に示す。

[0111]

[表1]

フラボノイド

	濃度(μ M)	残存活性(%)	標準偏差
ケルセチン	2	85.8	4.4
	6	75.5	2.8
	20	60.6	5.0
	60	29.0	4.7
ミリセチン	2	80.8	0.8
	6	57.0	1.7
	20	24.6	2.1
ケンフェロール	2	96.6	8.9
	6	95.2	2.4
	20	90.5	6.7
ルテオリン	2	101.8	3.5
	6	88.7	0.7
	20	77.1	0.5
アピゲニン	2	86.1	10.9
	6	69.5	2.6
	20	11.3	4.0
カテキン	2	102.6	4.2
	6	105.4	1.4
	20	96.9	1.4
	60	74.4	0.0
エピカテキン	2	100.5	3.9
	6	97.2	2.9
	20	86.7	0.2
	60	68.3	1.7
エピガロカテキン	2	84.8	12.8
	6	85.8	4.1
	20	83.5	0.2
	60	68.0	0.1
エピガロカテキン ガラート	2	24.8	0.4
	6	6.7	1.2
	20	4.9	1.3
	60	2.5	0.7

[0112]

[表2]

クルクミノイド

	濃度(μ M)	残存活性(%)	標準偏差
クルクミン	2	101.7	3.2
	6	84.7	5.8
	20	29.7	3.4
	60	4.5	1.8

[0113] [表3]

スチルベノイド

	濃度(μ M)	残存活性(%)	標準偏差
レスベラトロール	2	96.9	4.2
	6	89.9	1.4
	20	82.5	0.8
	60	62.0	1.8
ピセアタンノール	2	87.3	1.0
	6	95.9	1.7
	20	109.2	5.7
	60	54.5	4.2

フェニルエタノイド、フェニルプロパノイド

	濃度(μ M)	残存活性(%)	標準偏差
ヒドロキシチロソール	2	79.8	0.9
	6	80.3	0.5
	20	65.6	3.8
	60	59.8	2.4
フェルラ酸	2	102.1	2.5
	6	83.8	0.4
	20	69.2	3.7
	60	64.5	6.2
カフェ酸	2	79.7	2.3
	6	75.5	2.8
	20	69.5	0.2
	60	46.5	0.5

[0114]

[表4]

ポリフェノール以外

	濃度(μ M)	残存活性(%)	標準偏差
ウルソール酸	2	95.7	1.6
	6	91.2	2.7
	20	50.6	0.6
	60	4.6	0.1
アンセリン	2	64.2	4.1
	6	76.0	0.5
	20	40.5	1.1

[0115] 上記の結果から、表1～4に示した化合物はいずれもcarnosine dipeptidase 1活性の阻害作用を有することが明らかとなった。これらの化合物はカルノシンジペプチダーゼ阻害作用を有することから、これらの化合物とカルノシンとを組み合わせる含有する組成物は、組成物中のカルノシン及び体内に元来存在するカルノシンの作用効果を増強できる可能性があることが示された。

[0116] 本発明の組成物の製造例を以下に示す。

(製造例1) 錠剤

エピガロカテキンガレート	10 g
ビタミンE	60 g
デンプン	223 g
ショ糖脂肪酸エステル	9 g
酸化ケイ素	9 g

これらを混合し、単発式打錠機にて打錠して径9 mm、質量300 mgの錠剤を製造した。

[0117] (製造例2) 顆粒剤

クルクミン	10 g
カルノシン	10 g
酢酸トコフェロール	10 g

無水ケイ酸	20 g
-------	------

トウモロコシデンプン	110 g
------------	-------

以上の粉体を均一に混合した後に10%のヒドロキシプロピルセルロース・エタノール溶液100 mlを加え、常法通り練和し、押し出し、乾燥して顆粒剤を得た。

[0118] (製造例3) ドリンク剤

D L - 酒石酸ナトリウム	0.1 g
----------------	-------

コハク酸	0.009 g
------	---------

液糖	800 g
----	-------

クエン酸	12 g
------	------

ビタミンC	10 g
-------	------

レスベラトロール	20 g
----------	------

ビタミンE	20 g
-------	------

シクロデキストリン	5 g
-----------	-----

乳化剤	5 g
-----	-----

香料	15 g
----	------

塩化カリウム	1 g
--------	-----

硫酸マグネシウム	0.5 g
----------	-------

上記成分を配合し、水を加えて1リットルとした。このドリンク剤は、1回あたり100 ml以上を飲用する。

[0119] (製造例4) 錠剤

ピセアタンノール	10 g
----------	------

カルノシン	10 g
-------	------

ビタミンE	60 g
-------	------

デンプン	223 g
------	-------

ショ糖脂肪酸エステル	9 g
------------	-----

酸化ケイ素	9 g
-------	-----

これらを混合し、単発式打錠機にて打錠して径9 mm、質量300 mgの

錠剤を製造した。

[0120] (製造例5) 顆粒剤

ヒドロキシチロソール	10 g
カルノシン	10 g
酢酸トコフェロール	10 g
無水ケイ酸	20 g
トウモロコシデンプン	110 g

以上の粉体を均一に混合した後に10%のヒドロキシプロピルセルロース・エタノール溶液100mlを加え、常法通り練和し、押し出し、乾燥して顆粒剤を得た。

[0121] (製造例6) ドリンク剤

DＬ-酒石酸ナトリウム	0.1 g
コハク酸	0.009 g
液糖	800 g
クエン酸	12 g
ビタミンC	10 g
ヒドロキシチロソール	10 g
カルノシン	10 g
ビタミンE	20 g
シクロデキストリン	5 g
乳化剤	5 g
香料	15 g
塩化カリウム	1 g
硫酸マグネシウム	0.5 g

上記成分を配合し、水を加えて1リットルとした。このドリンク剤は、1回あたり100ml以上を飲用する。

[0122] (製造例7) ジュース

冷凍濃縮温州みかん果汁	5重量部
-------------	------

果糖ブドウ糖液糖	1 1 重量部
クエン酸	0. 2 重量部
Ｌ－アスコルビン酸	0. 0 2 重量部
ピセアタンノール	0. 0 6 重量部
Ｌ－カルノシン	1 重量部
香料	0. 2 重量部
色素	0. 1 重量部
水	8 2. 4 2 重量部

[0123] (製造例 8) ヨーグルト

生乳 (3. 4 %脂肪)	8 0 重量部
生クリーム (5 0 %脂肪)	8 重量部
脱脂粉乳	1. 5 重量部
クエン酸	0. 0 8 重量部
水	6. 3 6 重量部
スターター	3 重量部
ピセアタンノール	0. 0 6 重量部
Ｌ－カルノシン	1 重量部

[0124] (製造例 9) 乳酸菌飲料

乳固形分 2 1 %発酵乳	1 4. 7 6 重量部
果糖ブドウ糖液糖	1 3. 3 1 重量部
ペクチン	0. 5 重量部
クエン酸	0. 0 8 重量部
香料	0. 1 5 重量部
水	7 0. 1 8 重量部
ヒドロキシチロソール	0. 0 2 重量部
Ｌ－カルノシン	1 重量部

[0125] (製造例 1 0) 乳酸菌飲料

生クリーム (4 5 %脂肪)	3 3. 8 重量部
-----------------	------------

脱脂粉乳	1 1 重量部
グラニュー糖	1 4 . 8 重量部
加糖卵黄	0 . 3 重量部
バニラエッセンス	0 . 1 重量部
水	3 8 . 9 4 重量部
ヒドロキシチロソール	0 . 0 6 重量部
Ｌ－カルノシン	1 重量部

[0126] （製造例 1 1）コーヒー飲料

グラニュー糖	8 重量部
脱脂粉乳	5 重量部
カラメル	0 . 2 重量部
コーヒー抽出物	2 重量部
香料	0 . 1 重量部
ポリグリセリン脂肪酸エステル	0 . 0 5 重量部
食塩	0 . 0 5 重量部
水	8 3 . 5 4 重量部
ピセアタンノール	0 . 0 6 重量部
Ｌ－カルノシン	1 重量部

[0127] （製造例 1 2）アルコール飲料

5 0 %容量%エタノール	8 重量部
砂糖	5 重量部
果汁	0 . 2 重量部
ヒドロキシチロソール	0 . 0 6 重量部
Ｌ－カルノシン	1 重量部
精製水	8 5 . 7 4 重量部

産業上の利用可能性

[0128] 本発明は、ポリフェノール等を含有するカルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物を提供するものである。また、本発明は、カルノシンとカルノシンジ

ペプチダーゼ阻害作用を有する特定のポリフェノールとを含有する組成物を提供するものである。本発明は、血糖値上昇抑制等に資する新たな手段を提供するものであるため、産業上の利用性が高い。

請求の範囲

- [請求項1] ポリフェノールを含有する、カルノシンジペプチダーゼ阻害用組成物。
- [請求項2] ポリフェノールがフラボノイド、クルクミノイド、スチルベノイド、フェニルエタノイド、及びフェニルプロパノイドからなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] フラボノイドがケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、ルテオリン、カテキン類、及びアピゲニンからなる群より選択される、請求項2に記載の組成物。
- [請求項4] クルクミノイドがクルクミンである、請求項2に記載の組成物。
- [請求項5] スチルベノイドがレスベラトロール又はピセアタンノールである、請求項2に記載の組成物。
- [請求項6] フェニルエタノイドがヒドロキシチロソールである、請求項2に記載の組成物。
- [請求項7] フェニルプロパノイドがカフェ酸又はフェルラ酸である、請求項2に記載の組成物。
- [請求項8] 疲労、肌のシワ形成、認知機能低下、糖尿病、免疫機能低下、血管若しくは組織の炎症、酸化ストレス若しくは終末糖化産物の産生に起因する各種疾患、アルツハイマー、又は自閉症の予防又は改善用である、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項9] 前記組成物が剤である、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項10] カルノシンジペプチダーゼ阻害により発揮される機能の表示を付した、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項11] ポリフェノール及びカルノシンを含有する組成物であって、
 前記ポリフェノールがピセアタンノール又はヒドロキシチロソールである、前記組成物。
- [請求項12] カルノシンジペプチダーゼ活性阻害を目的に使用される、請求項1

1 に記載の組成物。

[請求項13] カルノシンの薬理作用増強を目的に使用される、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の組成物。

[請求項14] カルノシンの薬理作用が、抗疲労作用、肌のシワ予防又は改善作用、認知機能維持作用、糖尿病予防又は改善作用、免疫機能低下抑制作用、血管又は組織の炎症の予防又は改善作用、酸化ストレス又は終末糖化産物の産生に起因する各種疾患改善作用、アルツハイマーの予防又は改善作用、又は自閉症の予防又は改善作用である、請求項 1 3 に記載の組成物。

[請求項15] カルノシンの薬理作用により発揮される機能の表示を付した、請求項 1 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項16] 機能の表示が、「身体を疲れにくくする」、「身体の疲労回復を促す」、「肌のシワ形成を予防する」、「肌のシワやたるみを改善する」、「美容をサポートする」、「認知機能の低下を抑制する」、「認知機能の維持を期待する」、「血糖値の上昇を抑制する」、「免疫機能を高める」、「抗酸化作用を期待する」、「酸化ストレスを低減する」、「抗糖化作用を期待する」、「糖化ストレスを低減する」、「血管の炎症を抑制する」、「アルツハイマー症の予防若しくは改善を期待する」、及び「自閉症の予防若しくは改善を期待する」からなる群から選択されるものである、請求項 1 0 又は 1 5 に記載の組成物。

[請求項17] 組成物の形態が固体又は液体である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項18] 組成物が飲食品組成物である、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項19] カルノシンジペプチダーゼを阻害するための、ポリフェノールの使用。

[請求項20] ポリフェノールを使用する、カルノシンジペプチダーゼを阻害する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/087476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

A61K31/352, A23L33/105, A61K8/34, A61K8/365, A61K8/49, A61K31/05, A61K31/121, A61K31/192, A61K31/353, A61K38/00, A61P3/10, A61P9/00, A61P17/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P29/00, A61P37/04, A61P39/06,

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	PIOTROWSKA Hanna et al., Biological activity of piceatannol: Leaving the shadow of resveratrol, Mutation Research, 2012, Vol.750, p.60-82, entire text, particularly, abstract, page 77, table 3, pages 77 to 78, [9.]	1-10, 16-20 11-18
X A	KAWAKAMI Shinpei et al., Piceatannol and Its Metabolite, Isorhapontigenin, Induce SIRT1 Expression in THP-1 Human Monocytic Cell Line, Nutrients, 2014.10.30, Vol.6, p.4794-4804, entire text, particularly, abstract, page 4801, 4th line from the bottom to the last line, page 4802, [5.]	1-10, 16-20 11-15



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

"I"

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

26 January 2017 (26.01.17)

Date of mailing of the international search report

07 February 2017 (07.02.17)

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/JP2016/087476

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2014-172841 A (Morinaga & Co., Ltd.), 22 September 2014 (22.09.2014), claims; examples (Family: none)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2005-533042 A (Oklahoma Medical Research Foundation), 04 November 2005 (04.11.2005), claims; examples & US 2004/0014721 A1 claims; examples & WO 2003/103583 A2 & EP 1549301 A2	1-10, 16-20 11-15
X Y	JP 7-223940 A (Pola Chemical Industries Inc.), 22 August 1995 (22.08.1995), claims; paragraph [0024]; examples (Family: none)	1-10, 16-20 11-18
X A	JP 2013-107852 A (Morishita Jintan Co., Ltd.), 06 June 2013 (06.06.2013), claims; paragraph [0032]; examples (Family: none)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2010-524876 A (DSM IP Assets B.V.), 22 July 2010 (22.07.2010), claims; paragraphs [0017] to [0018]; examples & WO 2008/128704 A1 claims; examples; page 5, lines 19 to 30 & US 2010/0130621 A1 & EP 1982707 A1 & KR 10-2009-0130068 A & CN 101663029 A	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2000-319154 A (Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.), 21 November 2000 (21.11.2000), claims; examples; paragraph [0168] (Family: none)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2003-212774 A (Ichimaru Farcos Co., Ltd.), 30 July 2003 (30.07.2003), claims; examples; paragraph [0153] (Family: none)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2002-293736 A (Sunstar Inc.), 09 October 2002 (09.10.2002), claims; examples (Family: none)	1-10, 16-20 11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/087476

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	GHOSH Shatandal et al., The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease:A recent update, Food and Chemical Toxicology, [online], 2015.06.09, [retrieval date 2016.01.25], Vol.83, p.111-124, Internet:< http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.05.022 >, entire text, particularly, abstract, [4.]-[7.]	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2005-104850 A (Kanazawa University Technology Licensing Organization Ltd.), 21 April 2005 (21.04.2005), claims; examples (Family: none)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2002-80362 A (Kao Corp.), 19 March 2002 (19.03.2002), claims; paragraphs [0016], [0034]; examples (Family: none)	1-10, 16-20 11-15
X A	WO 2006/051773 A1 (Kao Corp.), 18 May 2006 (18.05.2006), claims; examples & JP 2006-160721 A & US 2007/0270497 A1 claims; examples & EP 1810671 A1 & KR 10-2007-0083944 A & CN 101052389 A	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2005-336167 A (New Food Creation Gijutsu Kenkyu Kumiai), 08 December 2005 (08.12.2005), claims; examples & US 2005/0250703 A1 claims; examples	1-10, 16-20 11-15
X	WO 2009/136587 A1 (Kaneka Corp.), 12 November 2009 (12.11.2009), claims; preparation example 2 (Family: none)	1-20
A	The Food Industry, 15 March 1997 (15.03.1997), vol.40, no.7, pages 64 to 69, entire text, particularly, page 65, table 2	1-20
Y	WO 2004/064866 A1 (Innovative Vision Products, Inc.), 05 August 2004 (05.08.2004), claims; pages 2 to 3 & US 2006/0116328 A1 claims; paragraph [0008] & EP 1586332 A1	11-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/087476

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/116987 A1 (Nippon Meat Packers, Inc.), 18 October 2007 (18.10.2007), entire text (Family: none)	1-20
A	JP 04-69338 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 March 1992 (04.03.1992), entire text & US 5238931 A entire text & EP 466029 A2 & KR 10-0180556 B	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/087476

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K31/352(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)i, A61K8/34(2006.01)i,
A61K8/365(2006.01)i, A61K8/49(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i,
A61K31/121(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61K31/353(2006.01)i,
A61K38/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P39/06(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, A61Q19/08(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P43/00, A61Q19/08

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/087476

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/087476

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

(Invention 1) claims 1-10 and 16-20

The invention of claim 1 does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1-16, and therefore has no special technical feature.

Further, also the inventions of claims 2-10, 16-18 dependent on claim 1 do not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1-16, and therefore have no special technical feature.

The inventions of claims 19, 20 are different from the invention of claim 1 in only expressions thereof.

Here, the inventions of claims 1-10, 16-20 are classified into Invention 1.

(Invention 2) claims 11-18

The invention in claim 11 has a technical feature common to the invention in claim 1, said technical feature being of a composition comprising piceatannol or hydroxytyrosol, i.e., a polyphenol.

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1-7, 16.

Further, there is no other same or corresponding special technical feature between these inventions.

Further, claim 11 is not dependent on claim 1.

In addition, the invention of claim 11 has no relationship such that said claim 11 is substantially same as or equivalent to any claim classified into main Invention.

Consequently, the invention of claim 11 cannot be classified into Invention 1.

The above-said opinion may be also applied to the inventions of claims 12-18 dependent on claim 11.

Consequently, the inventions of claims 11-18 are classified into Invention 2.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

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))

Int.Cl. A61K31/352, A23L33/105, A61K8/34, A61K8/365, A61K8/49, A61K31/05, A61K31/121, A61K31/192, A61K31/353, A61K38/00, A61P3/10, A61P9/00, A61P17/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P29/00, A61P37/04, A61P39/06, A61P43/00, A61Q19/08

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)
JSTPlus/JMEDPlus/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 Y	PIOTROWSKA Hanna et al., Biological activity of piceatannol: Leaving the shadow of resveratrol, Mutation Research, 2012, Vol.750, p.60-82, 全文, 特に抄録, 第77頁の表3, 第77-78頁の[9.]	1-10, 16-20 11-18
X A	KAWAKAMI Shinpei et al., Piceatannol and Its Metabolite, Isorhapontigenin, Induce SIRT1 Expression in THP-1 Human Monocytic Cell Line, Nutrients, 2014.10.30, Vol.6, p.4794-4804,	1-10, 16-20 11-15

☑ 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矛盾するものではなく、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

26.01.2017

国際調査報告の発送日

07.02.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 明子

4 C

3 8 4 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 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
	全文, 特に抄録, 第 4801 頁下から第 4 行-最終行, 第 4802 頁の[5.]	
X A	JP 2014-172841 A (森永製菓株式会社) 2014. 09. 22, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2005-533042 A (オクラホマ メディカル リサーチ ファウン デーション) 2005. 11. 04, 特許請求の範囲, 実施例 & US 2004/0014721 A1, 特許請求の範囲, 実施例 & WO 2003/103583 A2 & EP 1549301 A2	1-10, 16-20 11-15
X Y	JP 7-223940 A (ポーラ化成工業株式会社) 1995. 08. 22, 特許請求の範囲, 段落[0024], 実施例 (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-18
X A	JP 2013-107852 A (森下仁丹株式会社) 2013. 06. 06, 特許請求の範囲, 段落[0032], 実施例 (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2010-524876 A (ディーエスエム アイピー アセッツ ピー. ブイ.) 2010. 07. 22, 特許請求の範囲, 段落[0017]-[0018], 実施例 & WO 2008/128704 A1, 請求の範囲, 実施例, 第 5 頁第 19-30 行 & US 2010/0130621 A1 & EP 1982707 A1 & KR 10-2009-0130068 A & CN 101663029 A	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2000-319154 A (日本メナード化粧品株式会社) 2000. 11. 21, 特許請求の範囲, 実施例, 段落[0168] (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2003-212774 A (一丸ファルコス株式会社) 2003. 07. 30, 特許請求の範囲, 実施例, 段落[0153] (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2002-293736 A (サンスター株式会社) 2002. 10. 09, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-15
X A	GHOSH Shatandal et al., The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease:A recent update, Food and Chemical Toxicology, [オンライン], 2015. 06. 09, [検索日 2016. 01. 25], Vol. 83, p. 111-124, インターネット: < http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.05.022 >, 全文, 特に抄録, [4.]-[7.]	1-10, 16-20 11-15

C (続き) . 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 A	JP 2005-104850 A (有限会社金沢大学ティ・エル・オー) 2005. 04. 21, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2002-80362 A (花王株式会社) 2002. 03. 19, 特許請求の範囲, 段落[0016], [0034], 実施例 (ファミリーなし)	1-10, 16-20 11-15
X A	WO 2006/051773 A1 (花王株式会社) 2006. 05. 18, 請求の範囲, 実施例 & JP 2006-160721 A & US 2007/0270497 A1, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 1810671 A1 & KR 10-2007-0083944 A & CN 101052389 A	1-10, 16-20 11-15
X A	JP 2005-336167 A (ニューフッド・クリエーション技術研究組合) 2005. 12. 08, 特許請求の範囲, 実施例 & US 2005/0250703 A1, 特許請求の範囲, 実施例	1-10, 16-20 11-15
X	WO 2009/136587 A1 (株式会社カネカ) 2009. 11. 12, 請求の範囲, 製造例 2 (ファミリーなし)	1-20
A	食品工業, 1997. 03. 15, Vol. 40, No. 7, p. 64-69, 全文, 特に第 65 頁の表 2	1-20
Y	WO 2004/064866 A1 (インヴェイティブヴィジョン プロダクツ イ ンコーポレーテッド) 2004. 08. 05, 請求の範囲, 第 2-3 頁 & US 2006/0116328 A1, 特許請求の範囲, 段落[0008] & EP 1586332 A1	11-18
A	WO 2007/116987 A1 (日本ハム株式会社) 2007. 10. 18, 全文 (ファミリーなし)	1-20
A	JP 04-69338 A (ゼリア新薬工業株式会社) 1992. 03. 04, 全文 & US 5238931 A, 全文 & EP 466029 A2 & KR 10-0180556 B	1-20

発明の属する分野の分類

A61K31/352(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/365(2006.01)i, A61K8/49(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61K31/121(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61K31/353(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P39/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q19/08(2006.01)i

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

（特別ページを参照のこと。）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

<第 I I I 欄の続き>

(発明 1) 請求項 1-10、16-20

請求項 1 に係る発明は、文献 1-16 の開示内容に照らして先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴を有しない。

また、請求項 1 の従属請求項である請求項 2-10、16-18 に係る発明についても、文献 1-16 の開示内容に照らして先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴を有しない。

請求項 19、20 に係る発明については、請求項 1 に係る発明と表現上の差異があるだけの発明である。

ここで、請求項 1-10、16-20 に係る発明を発明 1 に区分する。

(発明 2) 請求項 11-18

請求項 11 に係る発明は、請求項 1 に係る発明と、ポリフェノールであるところのピセアタンノール又はヒドロキシチロソールを含有する組成物であるという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献 1-7、16 の開示内容に照らして先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項 11 は請求項 1 の従属請求項ではない。また、請求項 11 に係る発明は、主発明に区分されたいずれの請求項に係る発明に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にならない。

したがって、請求項 11 に係る発明は発明 1 に区分できない。

上記は請求項 11 の従属請求項である請求項 12-18 に係る発明についても同様である。

したがって、請求項 11-18 に係る発明を発明 2 に区分する。