(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
2024年12月26日(26.12.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/262349 A1

(51) 国際特許分類:
A23L 33/18 (2016.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01) *C07K 5/06* (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01) *C07K 5/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/020914

(22) 国際出願日： 2024年6月7日(07.06.2024)

(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 2023-099982 2023年6月19日(19.06.2023) 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二丁目１番４０号 Osaka (JP).

(72) 発明者: ヨン シャンメイ(**YONG, Shan-May**); 138623 バイオポリス ドライブ ３ シナプス ０６－１４／１９ サントリー食品アジアパシフィック内 Singapore (SG). ロー ジェンジェ(**LOW, Zhen-Jie**); 138623 バイオポリス ドライブ ３ シナプス ０６－１４／１９ サントリー食品アジアパシフィック内 Singapore (SG). ヤオ チンチン(**YAU, Chin-Chin**); 138623 バイオポリス ドライブ ３ シナプス ０６－１４／１９ サントリー食品アジアパシフィック内 Singapore (SG). 加藤 寛之(**KATO, Hiroyuki**); 〒2110067 神奈川県川崎市中原区今井上町１３－２ サントリー商品開発センター内 Kanagawa (JP). 古元 義(**FURUMOTO, Tadashi**); 〒2110067 神奈川県川崎市中原区今井上町１３－２ サントリー商品開発センター内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人ＷｉｓｅＰｌｕｓ(**WISEPLUS IP FIRM**); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原３丁目５番３６号 Osaka (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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)）

(54) **Title:** COMPOSITION FOR SUPPRESSING OR AMELIORATING DETERIORATION OF COGNITIVE FUNCTION, AND COMPOSITION FOR INHIBITING β-SECRETASE

(54) 発明の名称： 認知機能の低下抑制又は改善用組成物、及び、βーセクレターゼ阻害用組成物

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide: a novel composition for suppressing or ameliorating the deterioration of cognitive function; and a composition for inhibiting β-secretase. The present invention relates to a composition for suppressing or ameliorating the deterioration of cognitive function, the composition containing at least one cyclic dipeptide selected from the group consisting of Cyclo(Arg-Phe), Cyclo(Arg-Tyr), Cyclo(Glu-Leu), Cyclo(His-Phe), Cyclo(Phe-Trp) and Cyclo(Trp-Asn) or a salt thereof.

(57) 要約：本発明は、新規な認知機能の低下抑制又は改善用組成物、及び、βーセクレターゼ阻害用組成物を提供することを目的とする。 本発明は、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む、認知機能の低下抑制又は改善用組成物に関する。

WO 2024/262349 A1

明　細　書

発明の名称 ：

認知機能の低下抑制又は改善用組成物、及び、β－セクレターゼ阻害用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、認知機能の低下抑制又は改善用組成物、及び、β－セクレターゼ阻害用組成物等に関する。

背景技術

[0002] アミロイドβ（Ａβ）は、脳内で産生されるタンパク質の一種である。Ａβが凝集してオリゴマー化又は線維化すると、神経細胞毒性を示す。また、凝集したＡβは脳から排出されずに蓄積し、アルツハイマー病発症の引き金になると考えられている。

Ａβは、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）が、β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ１）及びγ－セクレターゼによって２段階で切断されることにより生成する。ＢＡＣＥ１の活性及び発現は、軽度認知（機能）障害（ＭＣＩ）及びアルツハイマー病患者の脳内で上昇することが報告されている（非特許文献１）。また、ＢＡＣＥ１の阻害は、Ａβの蓄積の初期段階において、Ａβの蓄積を抑制することが報告されている（非特許文献２）。

従って、ＢＡＣＥ１を阻害したり、Ａβの産生や蓄積を抑制したりすることは、例えば、認知機能の低下抑制やアルツハイマー病の予防に有効であると考えられる。

[0003] 特許文献１には、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｙ－Ｐｒｏ）を含有する、対象の認知機能の低下抑制及び／又は改善剤が開示されている。

特許文献２には、動植物性ペプチド熱処理物を有効成分として含有する、神経性疾患予防用組成物が開示されている。

特許文献３には、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含有する神経性疾患予防用組成物が開示され、具体的な環状ジ

ペプチドとして、シクロリシルリシン［Ｃｙｃｌｏ（Ｌｙｓ－Ｌｙｓ）］等が開示されている。

しかしながら、いずれの文献でもＡβの蓄積抑制やＢＡＣＥ１の阻害活性は検討されていない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開２０２０－１９６６８６号公報

特許文献2：国際公開第２０１７／１１９４７６号

特許文献3：国際公開第２０１７／１１９４８１号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Ｃｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．， Ａｍ． Ｊ． Ｐａｔｈｏｌ． ２０１４； １８４（１）： １４１－１４７．

非特許文献2：Ｐｅｔｅｒｓ ｅｔ ａｌ．， Ａｃｔａ Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ． ２０１８； １３５（５）： ６９５－７１０．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、新規な認知機能の低下抑制又は改善用組成物、及び、β－セクレターゼ阻害用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

[0007] 本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意研究した結果、環状ジペプチドであるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はそれらの塩が、β－セクレターゼを阻害することを見出した。そして、上記の環状ジペプチド又はその塩は、β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することを見出した。

[0008] また、本発明者らは、環状ジペプチドであるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）又はそれらの塩が、β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制し、認知機能の低下抑制又は改善に有効であることを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は、これに限定されるものではないが、以下の認知機能の低下抑制又は改善用組成物等に関する。

〔１〕Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む、認知機能の低下抑制又は改善用組成物。

〔２〕さらに、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む、上記〔１〕に記載の組成物。

〔３〕アミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制する、上記〔１〕又は〔２〕に記載の組成物。

〔４〕β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制する、上記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の組成物。

〔５〕Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む、β－セクレターゼ阻害用組成物。

〔６〕β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制する、上記〔５〕に記載の組成物。

〔７〕経口用組成物である、上記〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の組成物。

〔８〕飲食品又は経口医薬品である、上記〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の組成物。

〔９〕「認知機能を高める」、「認知機能の低下を抑える」、「認知機能を良好に保つ」、「記憶力を高める」、「記憶力の低下を抑える」、「記憶力を良好に保つ」、「記憶の精度を高める」、「記憶障害を予防する」、「記憶障害を改善する」、「認知機能の一部である記憶力を維持する」、「記憶力の低下が気になる方に適した機能」、「認知機能の一部である記憶力の精度や判断の正確さを向上させる」、「記憶の保持又は統合を改善する」、「認知機能の強化を維持する」、「遂行機能を改善する」、「注意力と集中力を促進する」、「学習能力を改善する」、「見当識を維持又は改善する」、「加齢に伴う認知機能低下を遅延する」、「短期及び長期記憶を強化する」、「言語的及び視空間記憶を促進する」及び「論理的思考力を維持又は改善する」からなる群より選択される１又は２以上の機能の表示を付されたものである、上記〔１〕～〔８〕のいずれかに記載の組成物。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、新規な認知機能の低下抑制又は改善用組成物、及び、β－セクレターゼ阻害用組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の認知機能の低下抑制又は改善用組成物（「第一の本発明の組成物」ともいう）は、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む。

第一の本発明の組成物は、通常、上記環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含むものである。第一の本発明の組成物は、さらに、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択され

る少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含むことが好ましい。

[0012] 本発明のβ－セクレターゼ阻害用組成物（「第二の本発明の組成物」ともいう）は、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む。

第二の本発明の組成物は、通常、上記環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含むものである。

[0013] 上記Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）（シクロアルギニルフェニルアラニン）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）（シクロアルギニルチロシン）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）（シクログルタメートロイシン）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）（シクロヒスチジニルフェニルアラニン）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）（シクロフェニルアラニルトリプトファン）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）（シクロトリプトファニルアスパラギン）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）（シクロヒドロキシプロリニルアラニン）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）（シクロロイシニルリジン）は、いずれも環状ジペプチドである。本明細書において「環状ジペプチド」とは、アミノ酸を構成単位とすることを特徴とし、Ｎ末端側アミノ酸のアミノ基とＣ末端側アミノ酸のカルボキシル基とが脱水縮合することにより生成したジケトピペラジン構造を有する化合物をいう。なお、本明細書において、環状ジペプチドのアミノ酸構成が同じであれば、それらの記載順序はいずれが先でも構わなく、例えば、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）とＣｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ａｒｇ）（シクロフェニルアラニルアルギニン）とは同じ環状ジペプチドを表す。

上記各環状ジペプチドは塩の形態であってもよい。

[0014] 環状ジペプチドの塩としては、薬理学的に許容される塩又は飲食品に許容される塩であれば特に限定されず、酸性塩及び塩基性塩のいずれであってもよい。酸性塩として、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸

塩；酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

[0015] 上記各環状ジペプチド又はその塩の由来及び製造方法は特に制限されない。各環状ジペプチドは、公知の方法に従って製造することができる。各環状ジペプチドは、天然物由来のものであってもよく、人工的に合成したものであってもよく、酵素法又は微生物発酵法により製造されてもよく、直鎖状ジペプチドを脱水及び環化させることによって合成されてもよい。例えば、コラーゲン加水分解物などのタンパク質加水分解物を加熱して、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）等の上記各環状ジペプチドを豊富に含むペプチド熱処理物を得ることができる。

上記各環状ジペプチドは、これを含むタンパク質加水分解物又はその熱処理物を使用して組成物に配合してもよいし、タンパク質加水分解物若しくはその熱処理物の濃縮物、乾燥粉末又は精製度を高めたものを使用して組成物に配合してもよい。第一及び第二の本発明の組成物は、例えば、タンパク質加水分解物又はその熱処理物を含有し、上記各環状ジペプチドは、タンパク質加水分解物又はその熱処理物の一部であってもよい。上記各環状ジペプチドは、市販品を使用することもできる。環状ジペプチドの塩は、当該分野で公知の任意の方法により、当業者によって容易に調製され得る。

[0016] 第一及び第二の本発明の組成物は、アミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することが好ましい。

Ａβは、アミロイドβタンパク質、アミロイドβペプチド又はβアミロイドと呼ばれることもあるペプチドである。Ａβは、通常、４０個前後のアミノ酸からなるペプチドであり、アミロイドβ１－３８、アミロイドβ１－４０、アミロイドβ１－４２等が挙げられる。

[0017] 非会合状態のＡβは、アミロイドβモノマーと呼ばれることもある。Ａβは、２個以上で凝集体を形成していてもよい。Ａβは、例えば、Ａβが２個以

上（例えば２～５０個）凝集した可溶性凝集体（アミロイドβオリゴマー）を形成していてもよい。アミロイドβオリゴマーとして、アミロイドβ１－３８オリゴマー、アミロイドβ１－４０オリゴマー、アミロイドβ１－４２オリゴマー等が挙げられる。本発明におけるＡβには、非会合状態のＡβ、オリゴマー等の凝集体を形成しているＡβが含まれる。

[0018] 上記アミロイドβは、アミロイドβ１－３８、アミロイドβ１－４０及びアミロイドβ１－４２からなる群から選択される少なくとも１種であることが好ましい。

[0019] 第一及び第二の本発明の組成物は、脳におけるアミロイドβの産生及び／又は蓄積抑制のために使用することができる。

[0020] 一態様において、第一及び第二の本発明の組成物は、アミロイドβの産生及び／又は蓄積に関連する状態又は疾患、好ましくは、脳におけるアミロイドβの産生及び／又は蓄積に関連する状態又は疾患の予防又は改善のために使用することができる。このような状態又は疾患として、アミロイドβの産生及び／又は蓄積を伴う又はアミロイドβの産生及び／又は蓄積に起因する状態又は疾患が挙げられる。脳におけるアミロイドβの産生及び／又は蓄積を伴う又はアミロイドβの産生及び／又は蓄積に起因する状態又は疾患として、例えば、アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症を含む）、軽度認知（機能）障害、加齢に伴う認知（機能）障害等が挙げられる。第一及び第二の本発明の組成物は、上記の状態又は疾患を予防又は改善するために使用することができる。

本明細書において、状態又は疾患の予防は、発症を防止すること、発症を遅延させること、発症率を低下させること、発症のリスクを軽減すること等を包含する。状態又は疾患の改善は、対象を状態又は疾患から回復させること、状態又は疾患の症状を軽減すること、状態又は疾患の症状を好転させること、状態又は疾患の進行を遅延させること、防止すること等を包含する。回復は、部分的な回復を含む。

[0021] アルツハイマー病、軽度認知（機能）障害及び加齢に伴う認知（機能）障害

では、認知機能が低下することが知られている。アルツハイマー病、軽度認知（機能）障害及び加齢に伴う認知（機能）障害における認知機能低下の症状として、例えば、記憶力低下、記憶障害（物忘れ）、失語（ものの名前が出にくくなる）、失行、失認（よく知っているはずの場所で道に迷う等）、見当識（場所、時間、人の名前など、自分が置かれた状況を正しく認識する能力）の低下、言語及び非言語学習能力の低下、聴覚及び視覚処理の低下、遂行機能低下、遂行機能障害（計画を立てて物事を行うことができなくなる）、集中力低下、注意力低下、判断力低下、空間認識力低下、認知柔軟性低下、情報処理速度低下、論理的思考力低下等が挙げられる。アミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することによって、認知機能の低下抑制又は改善効果、例えば、上記の症状の抑制又は改善効果が得られると考えられる。一態様において、第一及び第二の本発明の組成物は、認知機能の低下に関連する状態又は疾患の予防又は改善のために使用することができる。

[0022] 第一の本発明の組成物は、認知機能の低下を抑制又は改善する。第一の本発明の組成物は、アルツハイマー病、軽度認知（機能）障害又は加齢に伴う認知機能障害に起因する認知機能の低下を抑制又は改善することが好ましい。なお、本発明において認知機能の低下抑制又は改善は、「認知機能」の、更なる症状の低下（悪化）の抑制、すなわち維持、認知機能の低下（悪化）を遅延させる作用、一度低下（悪化）した認知機能を改善させる作用を包含するものである。また、「認知機能」は、記憶機能、学習能力、記憶の固定化、遂行機能、注意力（注意機能）、集中力等の脳の機能を意味する。上記認知機能障害は、上記認知機能の一部又は全部が機能を果たさないことを意味する。

[0023] 第二の本発明のβ－セクレターゼ阻害用組成物が阻害するβ－セクレターゼ（ＢＡＣＥ１）は、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）からアミロイドベータ（Ａβ）ペプチドを生成する際に主要な役割を果たすアスパルチルプロテアーゼである。そのため、β－セクレターゼの働きを阻害することにより、アミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することができる。

第二の本発明の組成物は、脳におけるβ－セクレターゼを阻害するために使用することができる。また、第一の本発明の組成物も、脳におけるβ－セクレターゼを阻害するために使用することができる。

[0024] 第一及び第二の本発明の組成物は、β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することが好ましい。

第一及び第二の本発明の組成物は、脳におけるβ－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制するために使用することができる。

また、第一及び第二の本発明の組成物は、β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制し、認知機能の低下抑制又は改善をすることが好ましい。

第一及び第二の本発明の組成物は、脳におけるβ－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制し、認知機能の低下抑制又は改善をするために使用することができる。

[0025] 第一及び第二の本発明の組成物は、治療的用途（医療用途）又は非治療的用途（非医療用途）のいずれにも適用することができる。非治療的とは、医療行為、すなわち人間の手術、治療又は診断を含まない概念である。

第一及び第二の本発明の組成物は、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、又は、当該剤を含む組成物として提供することもできる。一態様において、第一の本発明の組成物は、認知機能の低下抑制剤又は認知機能の低下改善剤ということもできる。また、第二の本発明の組成物は、β－セクレターゼ阻害剤ということもできる。また、第一及び第二の本発明の組成物は、それぞれ、アミロイドβの産生抑制剤又はアミロイドβの蓄積抑制剤ということもできる。

[0026] 第一及び第二の本発明の組成物は、経口用又は非経口用のいずれであってもよい。第一及び第二の本発明の組成物は、好ましくは経口用組成物である。

第一及び第二の本発明の組成物は、例えば、飲食品、医薬品、医薬部外品、

飼料等の形態とすることができ、飲食品又は医薬品が好ましく、飲食品又は経口医薬品がより好ましい。本発明の組成物は、飲食品、医薬品、医薬部外品、飼料等に添加して使用することもできる。本発明の組成物の形態は特に限定されず、固体状（例えば、粉末状、顆粒状、タブレット状等）、液状、ペースト状等のいずれであってもよい。

[0027] 第一及び第二の本発明の組成物には、更に飲食品又は医薬品等への添加物として許容されている各種の希釈剤、酸味料、抗酸化剤、安定剤、保存料、香料、乳化剤、色素類、調味料、ｐＨ調整剤、栄養強化剤等が添加されていてもよい。

[0028] 例えば、第一及び第二の本発明の組成物を飲食品とする場合、飲食品に使用可能な成分（例えば、食品素材、必要に応じて使用される食品添加物等）を、第一及び第二の本発明の組成物に含まれる上記の環状ジペプチド又はその塩に配合して、種々の飲食品とすることができる。飲食品は特に限定されず、例えば、一般的な飲食品、健康食品、機能性表示食品、特定保健用食品、健康補助食品、病者用食品等が挙げられる。上記健康食品、機能性表示食品、特定保健用食品、健康補助食品等は、例えば、液剤、細粒剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル剤、ドライシロップ剤、流動食等の各種製剤形態として使用することができる。

[0029] 第一及び第二の本発明の組成物を医薬品又は医薬部外品とする場合、薬理学的に許容される担体、必要に応じて添加される添加剤等を、第一及び第二の本発明の組成物に含まれる上記の環状ジペプチド又はその塩に配合して、各種剤形の医薬品又は医薬部外品とすることができる。そのような担体、添加剤等は、医薬品又は医薬部外品に使用可能な、薬理学的に許容されるものであればよく、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、着色剤等の１又は２以上が挙げられる。医薬品又は医薬部外品の投与（摂取）形態としては、経口又は非経口（経皮、経粘膜、経腸、注射等）投与の形態が挙げられる。

第一及び第二の本発明の組成物を医薬品又は医薬部外品とする場合、経口用

医薬品又は経口用医薬部外品とすることが好ましい。経口投与のための剤形としては、例えば、液剤、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、糖衣錠、カプセル剤、懸濁液、乳剤、チュアブル剤等が挙げられる。非経口投与のための剤形としては、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）等が挙げられる。医薬品は、非ヒト動物用医薬であってもよい。

[0030] 第一及び第二の本発明の組成物を飼料とする場合には、第一及び第二の本発明の組成物に含まれる上記の環状ジペプチド又はその塩を飼料に配合すればよい。飼料には飼料添加剤も含まれる。飼料としては、例えば、牛、豚、鶏、羊、馬等に用いる家畜用飼料；ウサギ、ラット、マウス等に用いる小動物用飼料；犬、猫、小鳥等に用いるペットフードなどが挙げられる。

[0031] 第一及び第二の本発明の組成物を、例えば、飲食品、医薬品、医薬部外品、飼料等とする場合、その製造方法は特に限定されず、第一及び第二の本発明の組成物に含まれる上記の環状ジペプチド又はその塩を用いて、一般的な方法により製造することができる。

[0032] 一態様において、第一及び第二の本発明の組成物は、液状組成物であることが好ましく、飲料であることがより好ましい。飲料は、例えば、機能性飲料であってよい。飲料の形態は特に限定されず、容器詰飲料であってよい。容器詰飲料の容器は特に限定されず、いずれの形態及び材質の容器を用いてもよく、例えば、アルミ缶、スチール缶等の金属製容器；ペットボトル等の樹脂製容器；紙パック等の紙容器；ガラス瓶等のガラス製容器；樽等の木製容器等の通常用いられる容器のいずれも用いることができる。このような容器に飲料を充填及び密閉することにより、容器詰飲料が得られる。

[0033] 第一の本発明の組成物に含まれる、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド、及び、その塩の合計の含有量は特に限定されず、組成物の形態等に応じて設定す

ることができる。

[0034] また、第一の本発明の組成物が、さらに、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む場合、組成物中の環状ジペプチド及びその塩の合計の含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

[0035] 第二の本発明の組成物に含まれる、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド、及び、その塩の合計の含有量は特に限定されず、組成物の形態などに応じて設定することができる。

[0036] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）又はその塩が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．００１重量％以上であってよく、０．００５重量％以上が好ましく、０．０１重量％以上がより好ましく、また、５０重量％以下が好ましく、２０重量％以下がより好ましく、１０重量％以下が更に好ましく、５重量％以下がより更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．００１～５０重量％であることが好ましい。より好ましくは０．００５～２０重量％であり、更に好ましくは０．０１～１０重量％である。

[0037] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）又はその塩

が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．０００５重量％以上であってよく、０．００１重量％以上が好ましく、０．００５重量％以上がより好ましく、また、５重量％以下が好ましく、１重量％以下がより好ましく、０．５重量％以下が更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．０００５～５重量％であることが好ましい。より好ましくは０．００１～１重量％であり、更に好ましくは０．００５～０．５重量％である。

[0038] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）又はその塩が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．００１重量％以上であってよく、０．００５重量％以上が好ましく、０．０１重量％以上がより好ましく、また、２０重量％以下が好ましく、１０重量％以下がより好ましく、５重量％以下が更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．００１～２０重量％であることが好ましい。より好ましくは０．００５～１０重量％であり、更に好ましくは０．０１～５重量％である。

[0039] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）又はその塩

が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．０００５重量％以上であってよく、０．００１重量％以上が好ましく、０．００５重量％以上がより好ましく、また、５重量％以下が好ましく、１重量％以下がより好ましく、０．５重量％以下が更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．０００５～５重量％であることが好ましい。より好ましくは０．００１～１重量％であり、更に好ましくは０．００５～０．５重量％である。

[0040] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）又はその塩が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．０００１重量％以上であってよく、０．０００５重量％以上が好ましく、０．００１重量％以上がより好ましく、また、５重量％以下が好ましく、１重量％以下がより好ましく、０．１重量％以下が更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．０００１～５重量％であることが好ましい。より好ましくは０．０００５～１重量％であり、更に好ましくは０．００１～０．１重量％である。

[0041] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）又はその塩

が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．０００１重量％以上であってよく、０．０００５重量％以上が好ましく、０．００１重量％以上がより好ましく、また、５重量％以下が好ましく、１重量％以下がより好ましく、０．１重量％以下が更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．０００１～５重量％であることが好ましい。より好ましくは０．０００５～１重量％であり、更に好ましくは０．００１～０．１重量％である。

[0042] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）又はその塩が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．０００１重量％以上であってよく、０．０００５重量％以上が好ましく、０．００１重量％以上がより好ましく、また、５重量％以下が好ましく、１重量％以下がより好ましく、０．１重量％以下が更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．０００１～５重量％であることが好ましい。より好ましくは０．０００５～１重量％であり、更に好ましくは０．００１～０．１重量％である。

[0043] 第一及び第二の本発明の組成物にＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はその塩

が含まれる場合、その含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物がＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、いずれも例えば、０．００１重量％以上であってよく、０．００５重量％以上が好ましく、０．０１重量％以上がより好ましく、また、２０重量％以下が好ましく、１０重量％以下がより好ましく、５重量％以下が更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はその塩の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一及び第二の本発明の組成物中に０．００１～２０重量％であることが好ましい。より好ましくは０．００５～１０重量％であり、更に好ましくは０．０１～５重量％である。

[0044] 第一の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）並びにそれらの塩の合計の含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）並びにそれらの塩の合計の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、０．０００１重量％以上であってよく、０．０００５重量％以上が好ましく、０．００１重量％以上がより好ましく、０．０１重量％以上が更に好ましい、また、５０重量％以下が好ましく、３０重量％以下がより好ましく、２０重量％以下が更に好ましく、１０重量％以下がより更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（

Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）並びにそれらの塩の合計の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一の本発明の組成物中に０．０００１～５０重量％であってよく、０．０００５～３０重量％が好ましく、０．００１～２０重量％がより好ましく、０．０１～１０重量％が更に好ましい。

[0045] また、第一の本発明の組成物が、さらにＣｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む場合、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）並びにそれらの塩の合計の含有量は特に限定されず、その形態等に応じて設定することができる。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物におけるＣｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）並びにそれらの塩の合計の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、０．０００１重量％以上であってよく、０．０００５重量％以上が好ましく、０．００１重量％以上がより好ましく、０．０１重量％以上が更に好ましく、また、５０重量％以下が好ましく、３０重量％以下がより好ましく、２０重量％以下が更に好ましく、１０重量％以下がより更に好ましい。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）並びにそれらの塩の合計の含有量は、フリーの環状ジペプチド換算で、例えば、第一の本発明の組成物中に０．０００１～５０重量％であってよく、

０．０００５～３０重量％が好ましく、０．００１～２０重量％がより好ましく、０．０１～１０重量％が更に好ましい。

[0046] Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）及びそれらの塩は、例えば、液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）により公知の方法で定量することが可能である。上記の環状ジペプチド又はその塩の総含有量は、上記の環状ジペプチド又はその塩を２種以上含む場合は、それらの合計量である。

ＬＣ－ＭＳ／ＭＳの測定には、以下の測定条件を使用することができる。

装置としては、例えば、Ａｇｉｌｅｎｔ １２９０ ｂｉｎａｒｙ ＬＣ ｃｏｕｐｌｅｄ ｗｉｔｈ ＡＢ Ｓｃｉｅｘ ５６００＋ Ｔｒｉｐｌｅ ＴＯＦ ｓｙｓｔｅｍを使用することができる。

ＬＣカラム：ＣＯＲＴＥＣＳ Ｔ３ Ｃｏｌｕｍｎ，１２０Å，１．６μｍ，２．１ｍｍ×１００ｍｍ（Ｗａｔｅｒｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）

サンプル注入量：５μＬ

カラム温度：４０℃

（ＬＣクロマトグラフ条件）

移動相：

Ａ液：０．１％ギ酸を含む水

Ｂ液：０．１％ギ酸を含むアセトニトリル

グラジエント（Ｂ液濃度）：

０～１分：Ｂ液１％

１～８．５分：Ｂ液１％→４０％

８．５～１３分：Ｂ液４０％→９０％

１３～１５．５分：Ｂ液９０％→１００％

１５．５～１７．８分：Ｂ液１００％

１７．８～１８分：Ｂ液１００％→１％

１８～２０分：Ｂ液１％

[0047] 第一及び第二の本発明の組成物は、経口で摂取（経口投与）されることが好ましい。第一及び第二の本発明の組成物の投与量（摂取量ということもできる）は特に限定されない。第一の本発明の組成物の投与量は、認知機能の低下抑制又は改善効果が得られるような量であればよく、例えば、アミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することで認知機能の低下抑制又は改善効果が得られるような量であればよい。また、例えば、β－セクレターゼを阻害しアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することで認知機能の低下抑制又は改善効果が得られるような量であればよい。また、これらの効果が得られるような量であれば、投与形態、投与方法、対象の体重等に応じて適宜設定すればよい。

第二の本発明の組成物の投与量は、β－セクレターゼの阻害効果が得られるような量であればよく、例えば、β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制する効果が得られるような量であればよい。また、例えば、β－セクレターゼを阻害しアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することで認知機能の低下抑制又は改善効果が得られるような量であってもよい。また、これらの効果が得られるような量であれば、投与形態、投与方法、対象の体重等に応じて適宜設定すればよい。

[0048] 一態様において、第一の本発明の組成物をヒト（成人）を対象に摂取させる又は投与する場合、その投与量は、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）並びにそれらの塩の合計の投与量（フリーの環状ジペプチド換算）として、１日あたり、好ましくは０．００１ｍｇ以上、より好ましくは０．０１ｍｇ以上、更に好ましくは０．１ｍｇ以上、また、好ましくは５０００ｍｇ以下、より好ましくは３０００ｍｇ以下、更に好ましくは２０００ｍｇ以下である。一態様において、第一の本発明の組成物をヒト（成人）に摂取

させる又は投与する場合、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）並びにそれらの塩の合計の投与量（フリーの環状ジペプチド換算）として、１日あたり、好ましくは０．００１～５０００ｍｇ、より好ましくは０．０１～３０００ｍｇ、更に好ましくは０．１～２０００ｍｇである。また、第一の本発明の組成物が、さらにＣｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む場合、第一の本発明の組成物を、ヒト（成人）を対象に摂取させる又は投与する場合の投与量は次のようにできる。

[0049] 一態様において、第一及び第二の本発明の組成物をヒト（成人）を対象に摂取させる又は投与する場合、その投与量は、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）並びにそれらの塩の合計の投与量（フリーの環状ジペプチド換算）として、１日あたり、好ましくは０．００１ｍｇ以上、より好ましくは０．０１ｍｇ以上、更に好ましくは０．１ｍｇ以上、また、好ましくは５０００ｍｇ以下、より好ましくは３０００ｍｇ以下、更に好ましくは２０００ｍｇ以下である。一態様において、第一及び第二の本発明の組成物をヒト（成人）に摂取させる又は投与する場合、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）並びにそれらの塩の合計の投与量として、１日あたり、好ましくは０．００１～５０００ｍｇ、より好ましくは０．０１～３０００ｍｇ、更に好ましくは０．１～２０００ｍｇである。

上記量を、１日１回以上、例えば、１日１回で又は数回（例えば２～３回）

に分けて、摂取させる又は投与することが好ましい。一態様においては、上記量の上記環状ジペプチド又はその塩を、経口で摂取させる又は投与することが好ましい。ヒト（成人）の場合、１日あたり体重６０ｋｇ当たり上記量の上記環状ジペプチド又はその塩を摂取させる又は投与することが好ましい。一態様において、第一及び第二の本発明の組成物は、ヒトに、体重６０ｋｇ当たり、１日あたり上記量の上記環状ジペプチド又はその塩を摂取させる又は投与するための経口用組成物であってよい。

[0050] 第一及び第二の本発明の組成物は、継続して摂取又は投与されるものであることが好ましい。第一の本発明において、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を継続的に摂取させる又は投与することによって、より高い効果を得られることが期待される。第二の本発明において、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を継続的に摂取させる又は投与することによって、より高い効果を得られることが期待される。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物は、好ましくは１週間以上、より好ましくは４週間以上、更に好ましくは８週間以上継続して摂取又は投与されることが好ましい。

上記の環状ジペプチド又はその塩は、飲食品などとして摂取可能であり、安全性の観点から、例えば長期摂取することにも問題が少ないと考えられる。

[0051] 第一及び第二の本発明の組成物を摂取させる又は投与する対象（投与対象ということもできる）は、特に限定されない。好ましくはヒト又は非ヒト哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。

一態様において、第一及び第二の本発明の組成物の投与対象として、認知機能の低下抑制又は改善を必要とする又は希望する対象、認知機能の低下に関連する状態又は疾患の予防又は改善を必要とする又は希望する対象、β－セクレターゼ阻害を必要とする又は希望する対象、β－セクレターゼ産生に関連する状態又は疾患の予防又は改善を必要とする又は希望する対象、アミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制することを必要とする又は希望する対象、アミロイドβの産生及び／又は蓄積に関連する状態又は疾患の予防又は改善を必要とする又は希望する対象等が挙げられる。一態様において、第一及び第二の本発明における投与対象として、中高年者が挙げられる。中高年者は、高齢者を含む。中高年者は、例えば、４０歳以上のヒトであってよい。一態様において中高年者の中でも、対象として高齢者が好ましい。高齢者は、例えば、６０歳以上又は６５歳以上のヒトであってよい。一態様において、第一の本発明の組成物の投与対象は、健常者であってよい。例えば、認知機能の低下抑制又は改善、脳内におけるアミロイドβの産生及び／又は蓄積の抑制、脳内におけるアミロイドβの産生及び／又は蓄積の予防、アルツハイマー病、軽度認知（機能）障害又は加齢に伴う認知（機能）障害の予防、脳内におけるβセクレターゼの阻害等を目的として、健常者に対して使用することもできる。また、一態様において、第二の本発明の組成物の投与対象は、健常者であってよい。例えば、脳内におけるβ－セクレターゼ阻害、脳内におけるアミロイドβの産生及び／又は蓄積の抑制、脳内におけるアミロイドβの産生及び／又は蓄積の予防、アルツハイマー病、軽度認知（機能障害又は加齢に伴う認知（機能）障害の予防等を目的として、健常者に対して使用することもできる。

[0052] 第一の本発明の組成物には、認知機能の低下抑制又は改善により発揮される機能の表示が付されていてもよい。また、第二の本発明の組成物には、β－セクレターゼ阻害により発揮される機能の表示が付されていてもよい。このような表示は機能性表示ともいう。第一及び第二の本発明の組成物に付されてもよい上記表示は、特に限定されない。このような表示として、例えば、

「認知機能を高める」、「認知機能の低下を抑える」、「認知機能を良好に保つ」、「記憶力を高める」、「記憶力の低下を抑える」、「記憶力を良好に保つ」、「記憶の精度を高める」、「記憶障害を予防する」、「記憶障害を改善する」、「認知機能の一部である記憶力を維持する」、「記憶力の低下が気になる方に適した機能」、「認知機能の一部である記憶力の精度や判断の正確さを向上させる」、「記憶の保持又は統合を改善する」、「認知機能の強化を維持する」、「遂行機能を改善する」、「注意力と集中力を促進する」、「学習能力を改善する」、「見当識を維持又は改善する」、「加齢に伴う認知機能低下を遅延する」、「短期及び長期記憶を強化する」、「言語的及び視空間記憶を促進する」、「論理的思考力を維持又は改善する」、及び、これらと同視できる表示又は機能性表示が挙げられる。

本発明の一態様において、第一及び第二の本発明の組成物は、上記の表示が１又は２以上付された飲食品であることが好ましい。また上記の表示は、上記の機能を得るために上記組成物を用いる旨の表示であってもよい。当該表示は、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。

[0053] 本発明は、以下の方法及び使用も包含する。

Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を投与する、認知機能の低下抑制又は改善方法。

認知機能の低下抑制又は改善のための、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩の使用。

Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌ

ｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を投与する、β－セクレターゼの阻害方法。

β－セクレターゼを阻害するための、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩の使用。

上記方法は、治療的な方法であってもよく、非治療的な方法であってもよい。上記使用は、治療的な使用であってもよく、非治療的な使用であってもよい。

[0054] 上記方法及び使用においては、１日に１回以上、例えば、１日１回～数回（例えば２～３回）、上記の環状ジペプチド又はその塩を対象に摂取させる又は投与することが好ましい。上記の使用は、好ましくはヒト又は非ヒト哺乳動物、より好ましくはヒトにおける使用である。一態様において、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）又はその塩は、認知機能の低下に関連する状態または疾患を予防又は改善するために使用することができる。また、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はその塩は、β－セクレターゼの阻害がその予防又は改善に有効である状態または疾患を予防又は改善するために使用することができる。また、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃ

ｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はその塩は、アミロイドβの産生及び／又は蓄積に関連する状態又は疾患を予防又は改善するために使用することができる。上記の各環状ジペプチド又はその塩を投与する、認知機能の低下に関連する状態又は疾患を予防又は改善する方法、β－セクレターゼの阻害がその予防又は改善に有効である状態又は疾患を予防又は改善する方法、及び、アミロイドβの産生及び／又は蓄積に関連する状態又は疾患の予防又は改善方法も本発明に包含される。

[0055] 上記方法及び使用においては、認知機能の低下抑制又は改善効果、β－セクレターゼの阻害効果、又は、アミロイドβの産生及び／又は蓄積抑制効果が得られる量（有効量ということもできる）の上記環状ジペプチド又はその塩を使用すればよい。上記の環状ジペプチド又はその塩の好ましい投与量、投与方法、投与対象等は上述した第一及び第二の本発明の組成物と同じである。上記の環状ジペプチド又はその塩は、そのまま摂取又は投与してもよく、これを含む組成物として摂取又は投与してもよい。例えば、第一又は第二の本発明の組成物を摂取又は投与してもよい。

[0056] Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）又はその塩は、認知機能の低下抑制又は改善のために使用される飲食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の製造のために使用することができる。

一態様において、本発明は、認知機能の低下抑制又は改善用組成物の製造における、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩の使用、も包含する。

Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌ

ｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）又はその塩は、β－セクレターゼの阻害のため、又は、アミロイドβの産生及び／又は蓄積の抑制のために使用される飲食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の製造のために使用することができる。

一態様において、本発明は、β－セクレターゼ阻害用組成物、又は、アミロイドβの産生及び／又は蓄積の抑制用組成物の製造における、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩の使用、も包含する。

[0057] 本明細書において下限値と上限値によって表されている数値範囲、即ち「下限値～上限値」は、それら下限値及び上限値を含む。例えば、「１～２」により表される範囲は、１以上２以下を意味し、１及び２を含む。本明細書において、上限及び下限は、いずれの組み合わせによる範囲としてもよい。

なお、本明細書中に記載された学術文献及び特許文献の全ては、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例

[0058] 以下、本発明を実施例により更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。

[0059] ＜実施例１＞

各環状ジペプチドについて、β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ１）阻害活性を評価した。

[0060] （材料及び方法）

Ａ．試薬

ＢＡＣＥ１　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｋｉｔ（Ｆｌｕｏ

ｒｏｍｅｔｒｉｃ）は、Ａｂｃａｍ社から入手した。

各環状ジペプチド（Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ））は、Ａｘｉｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｔｅ社から購入した。

他の試薬は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社から購入した。

[0061] Ｂ．ＢＡＣＥ１阻害アッセイ

ＢＡＣＥ１ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｋｉｔ（Ｆｌｕｏｒｏｍｅｔｒｉｃ）を用いて、各環状ジペプチドのＢＡＣＥ１阻害活性を評価した。

ＢＡＣＥ１阻害アッセイは、キットの製造元のプロトコルに従って実施した。各環状ジペプチドを、１００倍（１００×）の高ストック濃度でジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解した後、アッセイバッファーで試験濃度の２倍（２×）に希釈した。得られた各環状ジペプチドの希釈液を、下記の実験に使用した。

ＢＡＣＥ１ ｅｎｚｙｍｅ ａｓｓａｙ ｍｉｘは、ストック酵素（２５×）をアッセイバッファーで希釈して調製した。得られた希釈酵素液５０μＬに、各環状ジペプチドの希釈液５０μＬを混合し、平底９６ウェルブラックプレートの任意のウェルに移し、ｒｅａｃｔｉｏｎ ｍｉｘを調製した。Ｔｅｃａｎ Ｓｐａｒｋ（登録商標）マルチモードマイクロプレートリーダーを用いて、３７℃で３０分間、アッセイプレートの蛍光（λＥｘ／λＥｍ＝３４５／５００ｎｍ）読み出しをモニターした。各サンプルの相対阻害率（％）は、製造元のプロトコルにしたがって、蛍光測定値から算出した。

[0062] （統計分析）

統計分析は、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ｖｅｒｓｉｏｎ ７．０（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ， Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ， ＵＳＡ）を使用して行った。各環状ジペプチドのベストフィットＩＣ５０値（以下、ＩＣ５０という）

を、濃度とそれぞれの相対阻害率をｌｏｇ（環状ジペプチド）対正規化阻害率の式にあてはめて求めた。

[0063]（結果）

各環状ジペプチドは、ＢＡＣＥ１を阻害する作用を有した。各環状ジペプチドのＩＣ５０（μｇ／ｍＬ）を、表１に示す。

[0064] [表1]

環状ジペプチド	IC50（μg/mL）
Cyclo(Arg-Phe)	28.2
Cyclo(Arg-Tyr)	430.8
Cyclo(Glu-Leu)	50.0
Cyclo(His-Phe)	370.7
Cyclo(Hyp-Ala)	109.4
Cyclo(Leu-Lys)	272.7
Cyclo(Phe-Trp)	126.4
Cyclo(Trp-Asn)	36.2

[0065] 表２に、様々な濃度でテストした各環状ジペプチドの相対阻害％を示す。表２には、ＢＡＣＥ１阻害率の値の平均（％）を示した（ｎ＝２）。各環状ジペプチドの濃度及び相対阻害率の値（％）をｌｏｇ（環状ジペプチド）対正規化阻害方程式に当てはめ、実験的なＩＣ５０値を求めた（表１）。

[0066]

[表2]

濃度 (mg/mL)	BACE1阻害(%)											
環状ペプチド	Cyclo (Arg-Phe)	Cyclo (Arg-Tyr)	Cyclo (Glu-Leu)	Cyclo (His-Phe)	Cyclo (Hyp-Ala)	Cyclo (Leu-Lys)	Cyclo (Phe-Trp)	Cyclo (Trp-Asn)				
4.5	99.4	92.5		98	97.7							
1.5	98.6	77.7		82.5	92							
0.5	95.7	53.2		59.5	79.9							
0.166665	88.1	27.3		25.4	55.5							
0.09			68.7			32.5	47.1	61.5				
0.0555555	68.4	12.6		14.2	40.6							
0.03			32.9			19.4	23.3	48.3				
0.015	32.8	4.52		1.54	10.9							
0.01			12.6			10	21.2	33				

[0067] ＢＡＣＥ１は、アミロイド前駆体タンパク質からアミロイドベータ（Ａβ）ペプチドを生成する際に主要な役割を果たすアスパルチルプロテアーゼである。Ａβペプチド濃度と認知機能の間には強い正の相関があり（参考文献１）、アルツハイマー病モデルにおけるＢＡＣＥ１活性の上昇の証拠（参考文献２）と相まって、ＢＡＣＥ１阻害が認知機能低下を遅らせるための有望な

戦略であること（参考文献３）が示唆された。

ＢＡＣＥ１阻害アッセイの結果、各環状ジペプチドが２８．２～４３０．８μｇ／ｍＬのＩＣ５０値でＢＡＣＥ１を阻害できることが示された（表１）。

参考文献１：Ｎａｓｌｕｎｄ　ｅｔ　ａｌ．，ＪＡＭＡ　２０００，２８３（１２），１５７１－１５７７

参考文献２：Ｆｕｋｕｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｒｃｈ．Ｎｅｕｒｏｌ．２００２，５９（９），１３８１－９．

参考文献３：ＭｃＤａｄｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　２０２１，１７（１１），７０３－７１４．

請求の範囲

[請求項1] Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）及びＣｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む、認知機能の低下抑制又は改善用組成物。

[請求項2] さらに、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む、請求項１に記載の組成物。

[請求項3] アミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制する、請求項１に記載の組成物。

[請求項4] β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制する、請求項１に記載の組成物。

[請求項5] Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ａｒｇ－Ｔｙｒ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｇｌｕ－Ｌｅｕ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｉｓ－Ｐｈｅ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｐｈｅ－Ｔｒｐ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｔｒｐ－Ａｓｎ）、Ｃｙｃｌｏ（Ｈｙｐ－Ａｌａ）及びＣｙｃｌｏ（Ｌｅｕ－Ｌｙｓ）からなる群より選択される少なくとも１種の環状ジペプチド又はその塩を含む、β－セクレターゼ阻害用組成物。

[請求項6] β－セクレターゼを阻害することによりアミロイドβの産生及び／又は蓄積を抑制する、請求項５に記載の組成物。

[請求項7] 経口用組成物である、請求項１～６のいずれかに記載の組成物。

[請求項8] 飲食品又は経口医薬品である、請求項１～６のいずれかに記載の組成物。

[請求項9] 「認知機能を高める」、「認知機能の低下を抑える」、「認知機能を良好に保つ」、「記憶力を高める」、「記憶力の低下を抑える」、「記憶力を良好に保つ」、「記憶の精度を高める」、「記憶障害を予防する」、「記憶障害を改善する」、「認知機能の一部である記憶力を

維持する」、「記憶力の低下が気になる方に適した機能」、「認知機能の一部である記憶力の精度や判断の正確さを向上させる」、「記憶の保持又は統合を改善する」、「認知機能の強化を維持する」、「遂行機能を改善する」、「注意力と集中力を促進する」、「学習能力を改善する」、「見当識を維持又は改善する」、「加齢に伴う認知機能低下を遅延する」、「短期及び長期記憶を強化する」、「言語的及び視空間記憶を促進する」及び「論理的思考力を維持又は改善する」からなる群より選択される１又は２以上の機能の表示を付されたものである、請求項１～６のいずれかに記載の組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/020914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A23L 33/18(2016.01)i; ***A23L 33/10***(2016.01)i; ***A61K 38/05***(2006.01)i; ***A61K 38/12***(2006.01)i; ***A61P 25/28***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i; ***C07K 5/06***(2006.01)i; ***C07K 5/12***(2006.01)i
FI: A23L33/18; A61P25/28; A61P43/00 105; A61K38/12; A23L33/10; C07K5/06; C07K5/12; A61K38/05

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)

A23L33/18; A23L33/10; A61K38/05; A61K38/12; A61P25/28; A61P43/00; C07K5/06; C07K5/12

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 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/119476 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 13 July 2017 (2017-07-13) claims, paragraphs [0029]-[0039], [0046], examples	1-9
Y		1-9
X	WO 2017/010537 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 19 January 2017 (2017-01-19) claims, paragraph [0053], examples, table 1	1-9
Y	WO 2022/131026 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 23 June 2022 (2022-06-23) claims, examples	1-9
Y	WO 2017/119481 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 13 July 2017 (2017-07-13) claims, examples	1-9
Y	JP 2020-196686 A (JELLICE CO., LTD.) 10 December 2020 (2020-12-10) claims, examples	1-9

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
15 August 2024	**03 September 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/020914

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/038799 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 09 March 2017 (2017-03-09) claims, paragraphs [0043]-[0047], examples, table 1	1-8
X	WO 2017/115438 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 06 July 2017 (2017-07-06) claims, examples, table 1	1-8
X	WO 2015/194070 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 23 December 2015 (2015-12-23) claims, paragraphs [0036]-[0052], examples, table 8 (#38), table 145 (#145)	1-8
X	WO 2017/002838 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 05 January 2017 (2017-01-05) claims, paragraph [0054], examples, tables 1, 2	1-8
A	DEIKO, R. D., The Cyclic Kyotorphin(Cyclo(Tyr-Arg) is a High-Potential Neuroprotective Dipeptide, Abstracts of XXV international Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Student, 2018, pp. 259-260, http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/17173 entire text	1-9
A	FADEN, A. I. et al., Identification of Novel Neuroprotective Agents Using Pharmacophore Modeling, Chemistry & Biodiversity, 2005, 2, 1564-1570 entire text	1-9
A	WO 99/40931 A1 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 19 August 1999 (1999-08-19) entire text	1-9
A	WO 2017/010538 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 19 January 2017 (2017-01-19) entire text	1-9
P, X	WO 2023/120408 A1 (SUNTORY HOLDINGS LTD.) 29 June 2023 (2023-06-29) claims, example 2	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/020914

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2017/119476 A1	13 July 2017	TW 201733607 A	
WO 2017/010537 A1	19 January 2017	TW 201717952 A	
WO 2022/131026 A1	23 June 2022	AU 2021401193 A	
		examples, claims	
		KR 10-2023-0121869 A	
		TW 202241486 A	
		CN 116685343 A	
		JP 2024-500803 A	
WO 2017/119481 A1	13 July 2017	TW 201733608 A	
JP 2020-196686 A	10 December 2020	JP 6598412 B1	
WO 2017/038799 A1	09 March 2017	TW 201722456 A	
WO 2017/115438 A1	06 July 2017	TW 201726004 A	
WO 2015/194070 A1	23 December 2015	US 2017/0114030 A1	
		examples, claims	
		EP 3158997 A1	
		AU 2014397560 A	
		CN 106455664 A	
		KR 10-2017-0019461 A	
		HK 1231330 A	
		SG 11201610283W A	
		TW 201600529 A	
WO 2017/002838 A1	05 January 2017	TW 201717986 A	
WO 99/40931 A1	19 August 1999	JP 2003-525850 A	
		US 7202279 B1	
		US 2007/0161640 A1	
		EP 1061936 A1	
		CA 2320378 A	
		AU 2867899 A	
WO 2017/010538 A1	19 January 2017	JP 2021-20954 A	
		WO 2017/010133 A1	
		TW 201709924 A	
		TW 201716068 A	
WO 2023/120408 A1	29 June 2023	TW 202342086 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/020914

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A23L 33/18(2016.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A61K 38/05(2006.01)i; A61K 38/12(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 5/06(2006.01)i; C07K 5/12(2006.01)i
FI: A23L33/18; A61P25/28; A61P43/00 105; A61K38/12; A23L33/10; C07K5/06; C07K5/12; A61K38/05

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））

A23L33/18; A23L33/10; A61K38/05; A61K38/12; A61P25/28; A61P43/00; C07K5/06; C07K5/12

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	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４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 (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	WO 2017/119476 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 13.07.2017 (2017-07-13) 特許請求の範囲, [0029]-[0039], [0046], 実施例	1-9
Y		1-9
X	WO 2017/010537 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 19.01.2017 (2017-01-19) 特許請求の範囲, [0053], 実施例, 表1	1-9
Y	WO 2022/131026 A1 (SUNTORY HOLDINGS LIMITED) 23.06.2022 (2022-06-23) 特許請求の範囲, 実施例	1-9
Y	WO 2017/119481 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 13.07.2017 (2017-07-13) 特許請求の範囲, 実施例	1-9
Y	JP 2020-196686 A (ゼライス株式会社) 10.12.2020 (2020-12-10) 特許請求の範囲, 実施例	1-9

☑ 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
"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
"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	国際調査報告の発送日
15.08.2024	03.09.2024

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）

黒川　美陶 40 3342

電話番号 03-3581-1101 内線 3461

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	WO 2017/038799 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 09.03.2017 (2017-03-09) 特許請求の範囲, [0043]-[0047], 実施例, 表1	1-8
X	WO 2017/115438 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 06.07.2017 (2017-07-06) 特許請求の範囲, 実施例, 表1	1-8
X	WO 2015/194070 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 23.12.2015 (2015-12-23) 特許請求の範囲, [0036]-[0052], 実施例, 表8(#38), 表145(#145)	1-8
X	WO 2017/002838 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 05.01.2017 (2017-01-05) 特許請求の範囲, [0054], 実施例, 表1, 2	1-8
A	DEIKO, R.D., The Cyclic Kyotorphin(Cyclo(Tyr-Arg) is a High-Potential Neuroprotective Dipeptide, Abstracts of XXV international Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Student, 2018, pp. 259-260, http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/17173 全文	1-9
A	FADEN, Alan I. et al., Identification of Novel Neuroprotective Agents Using Pharmacophore Modeling, Chemistry & Biodiversity, 2005, 2, 1564-1570 全文	1-9
A	WO 99/40931 A1 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 19.08.1999 (1999-08-19) 全文	1-9
A	WO 2017/010538 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 19.01.2017 (2017-01-19) 全文	1-9
P, X	WO 2023/120408 A1 (サントリーホールディングス株式会社) 29.06.2023 (2023-06-29) 特許請求の範囲, 実施例2	1-9

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/JP2024/020914

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2017/119476 A1	13.07.2017	TW 201733607 A	
WO 2017/010537 A1	19.01.2017	TW 201717952 A	
WO 2022/131026 A1	23.06.2022	AU 2021401193 A	
		Examples, Claims	
		KR 10-2023-0121869 A	
		TW 202241486 A	
		CN 116685343 A	
		JP 2024-500803 A	
WO 2017/119481 A1	13.07.2017	TW 201733608 A	
JP 2020-196686 A	10.12.2020	JP 6598412 B1	
WO 2017/038799 A1	09.03.2017	TW 201722456 A	
WO 2017/115438 A1	06.07.2017	TW 201726004 A	
WO 2015/194070 A1	23.12.2015	US 2017/0114030 A1	
		Examples, Claims	
		EP 3158997 A1	
		AU 2014397560 A	
		CN 106455664 A	
		KR 10-2017-0019461 A	
		HK 1231330 A	
		SG 11201610283W A	
		TW 201600529 A	
WO 2017/002838 A1	05.01.2017	TW 201717986 A	
WO 99/40931 A1	19.08.1999	JP 2003-525850 A	
		US 7202279 B1	
		US 2007/0161640 A1	
		EP 1061936 A1	
		CA 2320378 A	
		AU 2867899 A	
WO 2017/010538 A1	19.01.2017	JP 2021-20954 A	
		WO 2017/010133 A1	
		TW 201709924 A	
		TW 201716068 A	
WO 2023/120408 A1	29.06.2023	TW 202342086 A	