

(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
2022年9月29日(29.09.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/202985 A1

- (51) 国際特許分類:
C07K 7/06 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A23L 33/18 (2016.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01) C07K 1/12 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) C12P 21/06 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/013912
- (22) 国際出願日: 2022年3月24日(24.03.2022)
- (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 2021-050468 2021年3月24日(24.03.2021) JP
- (71) 出願人: 森永乳業株式会社(MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1088384 東京都港区芝五丁目3番1号 Tokyo (JP). 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 大日向 耕作(OHINATA Kousaku); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 藤井 暉(FUJII Hikaru); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 中田 創(NAKADA Hajime); 〒2528583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社内 Kanagawa (JP). 栗本 昌樹(KURIMOTO Masaki); 〒2528583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社内 Kanagawa (JP). 越智 浩(OCHI Hiroshi); 〒2528583 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 渡邊 薫(WATANABE Kaoru); 〒1080014 東京都港区芝四丁目10番5号 ヒューリック田町ビル6階 薫風国際特許事務所 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, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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, 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).

(54) Title: PEPTIDE AND COMPOSITION CONTAINING PEPTIDE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ペプチド、及び該ペプチドを有効成分として含有する組成物

(57) Abstract: The present invention provides: a peptide that can be readily consumed on a daily basis and has various effects but few side effects; and a composition that contains the peptide as an active ingredient. Provided is a peptide that comprises the amino acid sequence of (a) or (b). (a) The amino acid sequence of SEQ ID NO:1 (Asn-Leu-Pro-Pro-Leu-Thr). (b) An amino acid sequence produced from the amino acid sequence of SEQ ID NO:1 by adding, deleting, or replacing one or more amino acids. Also provided is a composition that contains the peptide as an active ingredient.

(57) 要約: 日常的に気軽に摂取可能で副作用が少ない、各種作用を有するペプチド、及び該ペプチドを有効成分として含有する組成物を提供すること。下記(a)又は(b)のアミノ酸配列からなる、ペプチドを提供する。(a)配列番号1(Asn-Leu-Pro-Pro-Leu-Thr)に記載のアミノ酸配列(b)配列番号1に記載のアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたアミノ酸配列また、前記ペプチドを有効成分として含有する組成物も提供する。

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト
（規則5.2(a)）

明 細 書

発明の名称：

ペプチド、及び該ペプチドを有効成分として含有する組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ペプチド、及び該ペプチドを有効成分として含有する組成物に関する。

背景技術

[0002] 近年、生活環境や職場環境の多様化、人間関係の複雑化などによる種々のストレスから、現代社会に生きる人々の多くは、多くの不安感や精神的ストレスにさらされている。このような不安感や精神的ストレスに長期間さらされると、身体的健康の不調や精神障害、睡眠障害、学習障害、記憶障害などに発展することもある。このような障害を発症した場合には、副作用を有する投薬治療が長期間必要となる場合もあるため、不安感や精神的なストレスを適切に緩和する必要がある。

[0003] しかしながら、日常的にストレスをケアするために、精神安定剤、睡眠導入剤、睡眠改善剤、抗うつ剤等の化学合成薬剤を用いることは、副作用の観点等から必ずしも適切ではない。したがって、日常的に気軽に摂取可能で副作用が少ない素材が求められている。

[0004] ここで、特許文献1には、抗不安作用を有するペプチドとして、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン又はヒスチジンと疎水性アミノ酸が隣接しているペプチドが開示されている。また、特許文献2には、意欲低下、うつ病またはうつの気分障害もしくはそれらに基づく症状を改善もしくは治療するペプチドとして、(i)アミノ酸配列L S S T Q A Q Q S Y、(ii)アミノ酸配列L S S T Q A Q Q S W、または(iii)アミノ酸配列L S S T Q A Q Q S Fのいずれかからなるペプチドが開示されている。

[0005] しかしながら、抗不安作用、睡眠改善作用、抗抑うつ作用、或いは学習障害及び／又は記憶障害の改善作用を有する素材への要求は多様であるため、

依然として、新規素材への需要が存在する。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第2010/087480号パンフレット
特許文献2：国際公開第2016/140277号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] したがって、本技術では、日常的に気軽に摂取可能で副作用が少ない、各種作用を有するペプチド、及び該ペプチドを有効成分として含有する組成物を提供することを主目的とする。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、抗不安作用、睡眠改善作用、抗抑うつ作用、並びに学習障害及び／又は記憶障害改善作用を有するAsn-Leu-Pro-Pro-Leu-Thrのアミノ酸配列からなるペプチド（配列番号1、以下、「ペプチドNLPLLT」ともいう）を見出し、本技術を完成するに至った。

- [0009] すなわち、本技術では、まず、下記（a）又は（b）のアミノ酸配列からなる、ペプチドを提供する。

（a）配列番号1に記載のアミノ酸配列

（b）配列番号1に記載のアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたアミノ酸列

本技術に係るペプチドは、抗不安作用、睡眠改善作用、抗抑うつ作用、或いは学習障害及び／又は記憶障害改善作用を有してよい。

- [0010] また、本技術では、前記ペプチドを有効成分として含有する組成物も提供する。

本技術に係る組成物は、飲食品であってよい。

本技術に係る組成物は、医薬品であってよい。この場合、本技術に係る組

成物は、うつ病、双極性障害、統合失調症、不安神経症、又は睡眠障害の治療、予防及び／又は改善に用いられてもよい。

発明の効果

[0011] 本技術では、ペプチドNLPLTが優れた抗不安作用、睡眠改善作用、抗抑うつ作用、並びに学習障害及び／又は記憶障害の改善作用を有することから、日常的に気軽に摂取可能で副作用が少ない、各種作用を有するペプチド、及び該ペプチドを有効成分として含有する組成物を提供することができる。

なお、ここに記載された効果は、必ずしも限定されるものではなく、本明細書中に記載されたいずれかの効果であってもよい。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本技術を実施するための好適な実施形態について説明する。

なお、以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本技術の範囲が狭く解釈されることはない。

[0013] 1. ペプチド

本技術に係るペプチドは、Asn-Leu-Pro-Pro-Leu-Thrで表されるアミノ酸配列（配列番号1）を有する。本技術において、Asn（N）はL-アスパラギン残基、Leu（L）はL-ロイシン残基、Pro（P）はL-プロリン残基、Thr（T）はL-トレオニン残基を示す。

また、本技術に係るペプチドは、配列番号1に記載のアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたアミノ酸列を有する。この場合、置換、欠失、又は付加されるアミノ酸の数は、2個以下であることが好ましい。

[0014] また、本技術に係るペプチドは、抗不安作用、睡眠改善作用、抗抑うつ作用、並びに学習障害及び／又は記憶障害の改善作用から選択されるいずれか一以上の作用を有する範囲において、1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたものであってもよい。更に、本技術に係るペプチドは、

ペプチドNLPPLTの塩類であってもよい。当該塩類としては、例えば、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属類；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属類等が挙げられ、このうち、適宜1種又は2種以上を用いることができる。

[0015] ペプチドNLPPLTの製造方法については、例えば、以下の方法が例示されるが、これに特に限定されない。具体的には、例えば、Asn-Leu-Pro-Pro-Leu-Thrで表されるアミノ酸配列（配列番号1）を含む蛋白質やペプチドを加水分解等にて分解し、得られた分解物から分離精製して得る方法；ペプチドの化学合成方法にてペプチドNLPPLTを合成した後、得られた合成物からペプチドNLPPLTを分離精製して得る方法；ペプチドNLPPLT及びこれを含むペプチド等を生産する植物、動物や微生物から抽出し、得られた抽出物から分離精製する方法等が挙げられる。

[0016] 本技術に係るペプチドは、例えば、ホエイ蛋白質等の蛋白質を、適宜、酸、アルカリや酵素等にて加水分解することで、製造することが可能である。以下、原料蛋白質を加水分解酵素で加水分解してペプチドNLPPLTを得る方法を例示する。

[0017] まず、原料蛋白質を酵素で加水分解する前に、蛋白質を水に溶解、分散又は懸濁させる。

原料蛋白質は、本技術に係るペプチドを構造上に含む蛋白質であって、適宜加水分解酵素で消化したときに本技術に係るペプチドが生成可能なものであれば、特に限定されない。前記蛋白質として、例えば、動物由来、植物由来や微生物由来のもの等が挙げられ、本技術では、これらの中でも、大量に入手可能なホエイ蛋白質が好ましい。

[0018] 前記ホエイ蛋白質は、市販品であってもよく、また、ホエイ蛋白質から常法（例えば、ウルトラフィルトレーション、イオン交換法等）により分離精製したホエイ蛋白質濃縮物、ホエイ蛋白質単離物、又はこれらのホエイ蛋白質及びホエイ等（例えば、ホエイ粉末、脱塩ホエイ粉末等）を混合し、ホエ

イ蛋白質の純度を調整した混合物であってもよい。

[0019] このとき、原料蛋白質の性状により処法は異なるが、原料蛋白質が可溶性の場合には、原料蛋白質を水又は温水に分散し、溶解すればよく、また、難溶性の場合には、熱水に蛋白質を混合攪拌にてホモジナイズすればよい。

[0020] そして、前記蛋白質を含有する溶液に、アルカリ剤又は酸剤を添加し、pHを調整してもよい。このpHは使用する加水分解酵素の至適pH又はその付近に調整することが好ましい。

前記アルカリ剤又は酸剤としては、特に限定されず、医薬品又は飲食品に許容されるものを使用すればよい。アルカリ剤としては、例えば、水酸化ナトリウムや水酸化カルシウム等の水酸化物；炭酸カリウム等の炭酸塩などが挙げられ、これらは、アルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩でもよい。また、酸剤としては、例えば、塩酸、リン酸等の無機酸；クエン酸、酢酸、ギ酸等の有機酸などが挙げられる。本技術では、これらのうち、適宜1種又は2種以上を用いることができる。

また、前記蛋白質を含有する溶液を、70～90℃で15秒～10分間程度加熱殺菌することが、雑菌汚染による変敗防止の点から好ましい。

[0021] 次に、前記蛋白質を含有する溶液に、所定量の加水分解酵素を加え、温度10～85℃程度で0.1～48時間反応を行い、加水分解物を得る。

このとき、前記加水分解酵素を添加した後、当該溶液を、酵素の種類に応じて適当な温度、例えば、30～60℃、好ましくは45～55℃に保持して、蛋白質の加水分解を開始する。

また、加水分解反応時間は、酵素反応の分解率をモニターしながら、好ましい分解率に達するまで反応を続ければよい。

前記加水分解酵素反応の停止は、例えば、加水分解液中の酵素の失活により行われ、常法による加熱失活処理により実施することができる。加熱失活処理の加熱温度と保持時間は、使用した酵素の熱安定性を考慮し、十分に失活できる条件を適宜設定することができるが、例えば、80～130℃の温度範囲で30分間～2秒間の保持時間で行うことができる。

[0022] 前記加水分解酵素は、特に限定されないが、前記原料蛋白質を加水分解して本技術に係るペプチドを生成させ得る酵素であるのが好ましい。また、加水分解酵素は、単独で又は2種以上組み合わせて使用してもよい。2種以上の酵素を用いる場合には、それぞれの酵素反応は同時に又は別々に行ってもよい。前記生成させ得る酵素としては、具体的には、エンドペプチダーゼ、トリプシン、及びパピンを併用することが好ましく、これら3種類の酵素を混合して用いることがより好ましい。

[0023] 前記エンドペプチダーゼとしては、例えば、微生物由来や動物由来のものがあるが、具体的には、バシラス・サチリス (*Bacillus subtilis*) 由来のプロテアーゼ、動物臓器由来のプロテアーゼ等が挙げられる。前記プロテアーゼとしては、市販されているものを用いることができる。市販品のプロテアーゼとしては、例えば、プロテアーゼNアマノ (天野エンザイム社製)、ピオプラーゼSP-20 (長瀬産業社製)、ニュートラーゼ (ノボザイムズ・ジャパン社製) 等のバチルス属細菌由来のプロテアーゼ; PTN6.0S (ノボザイムズ・ジャパン社製) 等の動物臓器由来のプロテアーゼ等が挙げられる。

[0024] また、前記トリプシンとしては、例えば、PTN6.0S (ノボザイムズ・ジャパン社製) 等が挙げられ、前記パピンは、例えば、パピンW-40 (天野エンザイム社製)、精製パピン (三菱ケミカル社製) 等が挙げられる。

[0025] なお、原料蛋白質の分解率の算出方法は、ケルダール法により試料の全窒素量を測定し、ホルモール滴定法により試料のホルモール態窒素量を測定し、これらの測定値から分解率を下記式(1)により算出する。

[0026] [数1]

$$\text{分解率 (\%)} = (\text{ホルモール態窒素量} / \text{全窒素量}) \times 100 \cdots (1)$$

[0027] 本技術では、前記加水分解液物から、本技術に係るペプチドを単離又は精製するのが好ましい。

本技術に係るペプチドの精製は、通常、オリゴペプチドの精製に用いられ

ているのと同様の手法、例えば、イオン交換クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、分配クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー等の各種クロマトグラフィー、溶媒沈殿、塩析、2種の液相間での分配等の方法を適宜組み合わせることによって行うことができる。

[0028] 本技術に係るペプチドの単離又は精製に際しては、目的物質を含む画分は、前述した各種作用を指標として決定することができる。また、それらの画分の活性成分は質量分析法により同定することができる。

[0029] また、本技術に係るペプチドは、化学合成によっても製造することができる。

本技術に係るペプチドの化学合成は、オリゴペプチドの合成に通常用いられている液相法又は固相法によって行うことができる。合成されたペプチドは必要に応じて脱保護され、未反応試薬や副生物等を除去して、本技術に係るペプチドを単離することが可能である。

このようなペプチドの合成は、例えば、市販のペプチド合成装置等を用いて行うことができる。目的とするペプチドが得られたことは、抗不安作用、睡眠改善作用、抗抑うつ作用、並びに学習障害及び／又は記憶障害の改善作用から選択されるいずれか一以上の作用を指標として確認することができる。

[0030] ペプチドNLPLTは、後述する試験例1に示すとおり、抗不安作用し、また、後述する試験例2に示すとおり、セロトニン5-HT_{1A}受容体の活性化を介した作用を有することから、睡眠改善作用をも有する。また、後述する試験例3に示すとおり、抗抑うつ作用をも有する。セロトニン5-HT_{1A}受容体は、種々のセロトニン受容体の中でも最も広く発現しており、睡眠、摂食、体温調節、不安などの行動に関与している。したがって、このセロトニン5-HT_{1A}受容体を活性化させることで、抗不安作用、睡眠改善作用、及び抗抑うつ作用から選択されるいずれか一以上の作用が生じることは、従来公知である。このため、本技術に係るペプチドは、抗不安用、睡眠改善用

、又は抗抑うつ用として用いることができる。

[0031] 加えて、本技術に係るペプチドによりセロトニン5-HT_{1A}受容体に関連する各種疾患や症状の予防、改善又は治療が可能と考えられる。このため、本技術に係るペプチドは、ヒトを含む動物に摂取又は投与して、セロトニン5-HT_{1A}受容体に関連する疾患や症状等の予防、改善及び／又は治療を図るための方法のために、有効成分として使用することができる。

なお、本明細書において、「改善」とは、疾患、症状又は状態の好転；疾患、症状又は状態の悪化防止、遅延；疾患又は症状の進行の逆転、防止又は遅延をいい、「予防」とは、適用対象における疾患若しくは症状の発症の防止や遅延、又は適用対象の疾患若しくは症状の危険性の低下、健康の維持をいう。

[0032] 前記セロトニン5-HT_{1A}受容体に関連する各種疾患や症状としては、例えば、うつ病、双極性障害、統合失調症、不安神経症、又は睡眠障害等が挙げられる。

[0033] また、ペプチドNLPLTは、後述する試験例3に示すとおり、AMPA受容体の活性化を介した作用を有することから、本技術に係るペプチドによりAMPA受容体に関連する各種疾患や症状の予防、改善又は治療が可能と考えられる。AMPA受容体は、グルタミン酸受容体の一種であり、中枢神経系に広く分布し、記憶や学習に大きく関与することが知られている。したがって、このAMPA受容体を活性化させることで、抗抑うつ作用のみならず、学習障害及び／又は記憶障害の改善作用が生じることは、従来公知である。このため、本技術に係るペプチドは、抗不安用、睡眠改善用、又は抗抑うつ用の他、学習障害及び／又は記憶障害改善用として用いることができる。

[0034] また、本技術に係るペプチドは、長期間摂取しても安全性が高いので、非治療目的の飲食品の含有成分にも使用することも可能である。

なお、本明細書において、「非治療目的」とは、医療行為、すなわち、治療による人体への処置行為を含まない概念であり、例えば、美容行為、健康

増進等が挙げられる。

[0035] 2. 組成物

本技術では、前述した本技術に係るペプチドを有効成分として含有する組成物も提供する。本技術に係る組成物は、製剤等の医薬品、飲食品、飼料等として用いることができる。また、本技術に係るペプチドは、これら各種組成物等の製造のために用いることができる。

[0036] 本技術に係る組成物は、本技術に係るペプチドの他に、必要に応じて、任意の成分を組み合わせて使用してもよい。任意成分としては、医薬品、飲食品又は飼料等において許容される成分を適宜使用することができる。

[0037] 本技術に係る組成物を医薬品に利用する場合、公知の医薬品に本技術に係るペプチドを添加して調製することもできるし、医薬品の原料中に該ペプチドを混合して新たな医薬品を製造することもできる。

また、本技術に係るペプチドを医薬品に利用する際には、そのまま、又は濃縮してから、或いは固体状、液体状、顆粒状又は粉末状に加工してから用いてもよい。

[0038] 前記医薬品は、経口投与や非経口投与等の投与方法に応じて、適宜、所望の剤形に製剤化することができる。その剤形は特に限定されないが、経口投与の場合、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、トローチ剤、カプセル剤等の固形製剤；溶液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤等の液剤等に製剤化することができる。非経口投与の場合、例えば、座剤、噴霧剤、吸入剤、軟膏剤、貼付剤、注射剤等に製剤化することができる。本技術では、経口投与の剤形に製剤化することが好ましい。

なお、製剤化は剤形に応じて、適宜、公知の方法により実施できる。

[0039] 製剤化に際しては、適宜、製剤担体を配合する等して製剤化してもよい。また、前記医薬品の他に、通常、製剤化に用いられている賦形剤、pH調整剤、着色剤、矯味剤等の成分を用いることができる。さらに、公知の又は将来的に見出される疾患や症状の治療、予防及び／又は改善の効果を有する成分を、適宜併用することもできる。

[0040] 製剤担体としては、剤形に応じて、各種有機又は無機の担体を用いることができる。

固形製剤の場合の担体としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤等が挙げられる。

[0041] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビット等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプン等のデンプン誘導体；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム等の珪酸塩誘導体；リン酸カルシウム等のリン酸塩誘導体；炭酸カルシウム等の炭酸塩誘導体；硫酸カルシウム等の硫酸塩誘導体等が挙げられる。

[0042] 結合剤としては、例えば、上記賦形剤の他、ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等が挙げられる。

[0043] 崩壊剤としては、例えば、上記賦形剤の他、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン等の化学修飾されたデンプン又はセルロース誘導体等が挙げられる。

[0044] 滑沢剤としては、例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ピーガム、ゲイロウ等のワックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸等のカルボン酸類；安息香酸ナトリウム等のカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウム等の硫酸塩類；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等のラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物等の珪酸類；デンプン誘導体等が挙げられる。

[0045] 安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；無水酢酸；

ソルビン酸等が挙げられる。

[0046] 矯味矯臭剤としては、例えば、甘味料、酸味料、香料等が挙げられる。

なお、経口投与用の液剤の場合に使用する担体としては、水等の溶剤、矯味矯臭剤等が挙げられる。

[0047] 本技術に係る組成物を飲食品に利用する場合、公知の飲食品に本技術に係るペプチドを添加して調製することもできるし、飲食品の原料中に該ペプチドを混合して新たな飲食品を製造することもできる。

また、本技術に係るペプチドを飲食品に利用する際には、そのまま、又は濃縮してから、或いは固体状、液体状、顆粒状又は粉末状に加工してから用いてもよい。

[0048] 飲食品としては、液状、ペースト状、固体、粉末等の形態を問わず、錠菓、流動食、飼料（ペット用を含む）等の他、例えば、小麦粉製品、即席食品、農産加工品、水産加工品、畜産加工品、乳・乳製品、油脂類、基礎調味料、複合調味料・食品類、冷凍食品、菓子類、飲料、これら以外の市販食品等が挙げられる。

[0049] 乳製品としては、例えば、発酵乳、乳飲料、乳酸菌飲料、加糖れん乳、脱脂粉乳、加糖粉乳、調整粉乳、クリーム、チーズ、バター、アイスクリーム類等が挙げられる。

小麦粉製品としては、例えば、パン、マカロニ、スパゲッティ、めん類、ケーキミックス、から揚げ粉、パン粉等が挙げられる。

即席食品類としては、例えば、即席めん、カップめん、レトルト・調理食品、調理缶詰め、電子レンジ食品、即席スープ・シチュー、即席みそ汁・吸い物、スープ缶詰め、フリーズ・ドライ食品、その他の即席食品等が挙げられる。

農産加工品としては、例えば、農産缶詰め、果実缶詰め、ジャム・マーマレード類、漬物、煮豆類、農産乾物類、シリアル（穀物加工品）等が挙げられる。

水産加工品としては、例えば、水産缶詰め、魚肉ハム・ソーセージ、水産

練り製品、水産珍味類、つくだ煮類等が挙げられる。

畜産加工品としては、例えば、畜産缶詰め・ペースト類、畜肉ハム・ソーセージ等が挙げられる。

油脂類としては、例えば、バター、マーガリン類、植物油等が挙げられる。

基礎調味料としては、例えば、しょうゆ、みそ、ソース類、トマト加工調味料、みりん類、食酢類等が挙げられ、前記複合調味料・食品類として、調理ミックス、カレーの素類、たれ類、ドレッシング類、めんつゆ類、スパイス類、その他の複合調味料等が挙げられる。

冷凍食品としては、例えば、素材冷凍食品、半調理冷凍食品、調理済冷凍食品等が挙げられる。

菓子類としては、例えば、キャラメル、キャンディー、チューインガム、チョコレート、クッキー、ビスケット、ケーキ、パイ、スナック、クラッカー、和菓子、米菓子、豆菓子、デザート菓子、その他の菓子等が挙げられる。

飲料類としては、例えば、炭酸飲料、天然果汁、果汁飲料、果汁入り清涼飲料、果肉飲料、果粒入り果実飲料、野菜系飲料、豆乳、豆乳飲料、コーヒー飲料、お茶飲料、粉末飲料、濃縮飲料、スポーツ飲料、栄養飲料、アルコール飲料、その他の嗜好飲料等が挙げられる。

前述した食品以外の市販食品としては、例えば、ベビーフード、ふりかけ、お茶漬けのり等が挙げられる。

[0050] また、本技術で定義される飲食品は、保険用途（例えば、抗不安用、睡眠改善用、抗抑うつ用、学習障害及び／又は記憶障害改善用等）が表示された飲食品として、提供・販売されることが可能である。

[0051] 本技術において、「表示」行為には、需要者に対して前記用途を知らしめるための全ての行為が含まれ、前記用途を想起・類推させうるような表現であれば、表示の目的、表示の内容、表示する対象物・媒体等の如何に拘わらず、全て本技術の「表示」行為に該当する。

[0052] また、「表示」は、需要者が前記用途を直接的に認識できるような表現により行われることが好ましい。具体的には、飲食品に係る商品又は商品の包装に前記用途を記載したものを譲渡し、引き渡し、譲渡若しくは引き渡しのために展示し、輸入する行為、商品に関する広告、価格表若しくは取引書類に前記用途を記載して展示し、若しくは頒布し、又はこれらを内容とする情報に前記用途を記載して電磁氣的（例えば、インターネット等）方法により提供する行為等が挙げられる。

[0053] 一方、表示内容としては、行政等によって認可された表示（例えば、行政が定める各種制度に基づいて認可を受け、そのような認可に基づいた態様で行う表示等）であることが好ましい。また、そのような表示内容を、包装、容器、カタログ、パンフレット、POP（Point of purchase advertising）等の販売現場における宣伝材、その他の書類等へ付することが好ましい。

[0054] また、「表示」には、健康食品、機能性食品、病者用食品、経腸栄養食品、特別用途食品、保健機能食品、特定保健用食品、機能性表示食品、栄養機能食品、医薬用部外品等としての表示も挙げられる。これら中でも特に、消費者庁によって認可される表示、例えば、特定保健用食品制度、機能性表示食品制度、これらに類似する制度にて認可される表示等が挙げられる。より具体的には、特定保健用食品としての表示、条件付き特定保健用食品としての表示、機能性表示食品としての表示、身体の構造や機能に影響を与える旨の表示、疾病リスク低減表示等を挙げることができる。この中でも典型的な例としては、健康増進法施行規則（平成15年4月30日日本国厚生労働省令第86号）に定められた特定保健用食品としての表示（特に、保健の用途の表示）、食品表示法（平成25年法律第70号）に定められた機能性表示食品としての表示及びこれらに類する表示等が挙げられる。

[0055] なお、前述したような表示を行うために使用する文言は、「抗不安用」、「睡眠改善用」、「抗抑うつ用」、「学習障害及び／又は記憶障害改善用」等の文言のみに限られるわけではなく、それ以外の文言であっても、抗不安効果、睡眠改善効果、抗抑うつ効果、学習障害及び／又は記憶障害改善効果

等を表す文言であれば、本技術の範囲に包含されることは言うまでもない。そのような文言としては、例えば、需要者に対して、抗不安効果、睡眠改善効果、抗抑うつ効果、学習障害及び／又は記憶障害改善効果等を認識させるような種々の用途に基づく表示も可能である。

[0056] 本技術に係る組成物を飼料に利用する場合、公知の飼料に本技術に係るペプチドを添加して調製することもできるし、飼料の原料中に該ペプチドを混合して新たな飼料を製造することもできる。

また、本技術に係るペプチドを飼料に利用する際には、そのまま、又は濃縮してから、或いは固体状、液体状、顆粒状又は粉末状に加工してから用いてもよい。

[0057] 前記飼料の原料としては、例えば、トウモロコシ、小麦、大麦、ライ麦等の穀類；ふすま、麦糠、米糠、脱脂米糠等の糠類；コーングルテンミール、コーンジャムミール等の製造粕類；脱脂粉乳、ホエイ、魚粉、骨粉等の動物性飼料類；ビール酵母等の酵母類；リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等の鉱物質飼料；油脂類；アミノ酸類；糖類等が挙げられる。

前記飼料の形態としては、例えば、愛玩動物用飼料（例えば、ペットフード等）、家畜飼料、養魚飼料等が挙げられる。

[0058] 本技術に係る組成物中の本技術に係るペプチドの含量又は使用量は特に制限されないが、抗不安効果又は睡眠改善効果が効率的に得られる範囲であって、無理なく摂取できる程度に含有することが好ましい。

また、本技術に係る組成物の投与又は摂取間隔、投与又は摂取期間も、特に限定されない。

[0059] 前述の通り、本技術に係るペプチドは、セロトニン5-HT_{1A}受容体に関連する各種疾患や症状の予防、改善又は治療が可能であると考えられるため、これを有効成分とする本技術に係る組成物は、例えば、うつ病、双極性障害、統合失調症、不安神経症、又は睡眠障害の治療、予防及び／又は改善に用いることができる。

[0060] 本技術では、以下の構成を採用することも可能である。

- [1] 抗不安用組成物への、下記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- (a) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列
- (b) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたアミノ酸列
- [2] 抗不安用組成物の製造のための、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [3] うつ病、双極性障害、統合失調症、不安神経症、又は睡眠障害の治療、予防及び／又は改善のための、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [4] 上記 (a) 又は (b) のペプチドを有効成分とする、うつ病、双極性障害、統合失調症、不安神経症、又は睡眠障害の治療、予防及び／又は改善方法。
- [5] 睡眠改善用組成物への、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [6] 睡眠改善用組成物の製造のための、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [7] 抗抑うつ用組成物への、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [8] 抗抑うつ用組成物の製造のための、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [9] 学習障害及び／又は記憶障害の改善用組成物への、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [10] 学習障害及び／又は記憶障害の改善用組成物の製造のための、上記 (a) 又は (b) のペプチドの使用。
- [11] 下記 (a) 又は (b) のペプチドを用いた、不安、睡眠障害、抑うつ、学習障害、及び記憶障害からなる群より選ばれるいずれか 1 種以上の治療、予防及び／又は改善方法。
- (a) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列
- (b) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたアミノ酸列
- [12] 下記 (a) 又は (b) のペプチドを用いた、うつ病、双極性障害、

統合失調症、及び不安神経症からなる群より選ばれるいずれか1種以上の疾患の治療、予防及び／又は改善方法。

(a) 配列番号1に記載のアミノ酸配列

(b) 配列番号1に記載のアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたアミノ酸列

実施例

[0061] 以下、実施例に基づいて本技術を更に詳細に説明する。

なお、以下に説明する実施例は、本技術の代表的な実施例の一例を示したものであり、これにより本技術の範囲が狭く解釈されることはない。

[0062] 製造例1：ホエイ蛋白質の酵素分解によるペプチドNLPPLTの製造

市販のホエイ蛋白質濃縮物1kgを9kgの精製水に溶解し、プレート型殺菌装置にて75℃で15秒間殺菌した。その後、水酸化ナトリウムを添加して溶液のpHを9.0に調整した後、たんぱく質分解酵素を添加して加水分解をして、NLPPLTを含む溶液を得た。その後、酵素を失活させ、常法により濃縮し、乾燥し、ペプチドNLPPLTを含有する粉末状の乳清蛋白質分解物（以下、「WPH」とする）約1kg得た。

[0063] 製造例2：ペプチドNLPPLTの化学合成

NLPPLTはFmoc法により化学合成した。脱保護後に逆相HPLC (Waters 1525) で精製、凍結乾燥した。得られたペプチドはLCMSで分子量が合致していることを確認した。

[0064] 試験例1：高架式十字迷路試験

25cm×5cmの2つの平板（アーム）が交差する十字路からなる高架式十字迷路を床から50cmの高さに設置した。アームの一方は、高さ15cmの透明の囲いがあるクローズドアームであり、マウスは落下の不安を感じることなく安全に歩行する事ができる。もう一方のアームは、このような囲いのないオープンアームであり、周囲が開放されているため、高い場所を怖がるマウスは通常オープンアームを好まない。しかしながら、マウスへの

抗不安処置によりオープンアームでの滞在時間が長くなる傾向がある。したがって、抗不安作用の確認試験においては、オープンアームでのマウスの滞在時間が長いほど、あるいは進入回数が多いほど抗不安活性が高くなる。

[0065] < 1 > W P H 投与による試験

本願発明者らは、まず、製造例 1 で調製した W P H に関して、試験を行った。

[0066] < 1 - 1 > 試験方法

雄性 d d y マウスに試験の 3 0 分前に製造例 1 で調整した W P H を体重 1 k g 当たり 1 0 m g 、 3 0 m g 、 又は 1 0 0 m g となる用量でそれぞれ投与し、その 3 0 分後にオープンアームとクローズドアームが交差する中央プラットフォーム上にマウスを置いて試験を行った (W P H 投与群、 n = 6) 。開始後 5 分間、オープンアーム上にマウスが滞在した累積時間 (time in open arms) 、オープンアームに進入した回数 (visit to open arms) 、いずれかのアームに進入した回数の総数 (total visits) を記録した。

また、コントロールとして、試験物質である前記 W P H を投与しない雄性 d d y マウスでも同様の試験を実施した (コントロール群、 n = 6) 。

[0067] 得られた結果から、抗不安活性の指標としてオープンアーム上の滞在時間の割合 (%) 、及びオープンアームに進入した回数の割合 (%) を算出し、 t 検定により統計学的有意差を検証した。

[0068] < 1 - 2 > 試験結果

下記表 1 に試験結果を示す。

[0069]

[表1]

[表1]

	オープンアーム上の滞在時間の割合(%)	オープンアームに進入した回数の割合(%)
コントロール群	11.6	20.8
WPH (10 mg/kg) 投与群	18.9	28.4
WPH (30 mg/kg) 投与群	30.4*	32.4
WPH (100 mg/kg) 投与群	23.5	35.5*

Mean (n=5-6), Tukey-Kramer test, *P<0.05 vs. Control

[0070] WPHの投与によって、コントロールに比較して、オープンアーム上の滞在時間、及びオープンアームに進入した回数が増加したことから、WPHには、抗不安活性があることが確認された。

[0071] <2>ペプチドNLPLT投与による試験

本発明者らは、前記<1>の結果から、前記WPHに含まれるペプチドNLPLTに着目し、該ペプチドについても試験を行った。

[0072] <2-1>試験方法

雄性ddyマウスに試験の30分前に製造例2で合成したペプチドNLPLTを体重1kg当たり3 μ g又は10 μ gとなる用量で投与し、その30分後にオープンアームとクローズドアームが交差する中央プラットフォーム上にマウスを置いて試験を行った（ペプチドNLPLT投与群、n=6）。開始後5分間、オープンアーム上にマウスが滞在した累積時間（time in open arms）、オープンアームに進入した回数（visit to open arms）、いずれかのアームに進入した回数の総数（total visits）を記録した。

また、コントロールとして、試験物質である前記ペプチドを投与しない雄性ddyマウスでも同様の試験を実施した（コントロール群、n=6）。

[0073] 更に、作用機序検討のため、製造例2で合成したペプチドNLPLT1

0 μ g / kg 体重に加えて、セロトニン5-HT_{1A}受容体のアンタゴニストWAY100135 (Tocris Bioscience社製) を10 mg / kg 経口投与した雄性d d yマウスでも同様の試験を実施した (ペプチドNLPPLT+セロトニンアンタゴニスト投与群、n=5)。

[0074] 得られた結果から、抗不安活性の指標としてオープンアーム上の滞在時間の割合 (%)、オープンアームに進入した回数の割合 (%) を算出し、Tukey-Kramer法により統計学的有意差を検証した。

[0075] < 2 - 2 > 試験結果

下記表2及び表3に試験結果を示す。

[0076] [表2]

[表2]

	オープンアーム上の滞在時間の割合 (%)	オープンアームに進入した回数の割合 (%)
コントロール群	20.9	26.7
ペプチドNLPPLT投与群	33.1	35.1
ペプチドNLPPLT + セロトニンアンタゴニスト投与群	25.9	28.6

Mean (n=6)

[0077] [表3]

[表3]

	オープンアーム上の滞在時間の割合 (%)	オープンアームに進入した回数の割合 (%)
コントロール群	15.4	22.7
ペプチドNLPPLT (3 μ g/kg) 投与群	19.9	23.4
ペプチドNLPPLT (10 μ g/kg) 投与群	24.4	31.7

Mean (n=8)

[0078] ペプチドNLPPLTの投与によって、コントロールに比較して、オープ

ンアーム上の滞在時間が増加したことから、ペプチドNLPLPTには、抗不安活性があることが確認された。

[0079] その一方で、ペプチドNLPLPTとセロトニン5-HT_{1A}受容体のアンタゴニストを同時に投与した場合には、オープンアーム上の滞在時間が、ペプチド単独での投与に比較して低下し、コントロールと同程度の割合になった。したがって、ペプチドNLPLPTによる作用は、セロトニン5-HT_{1A}受容体の活性化を介した作用に基づくものであることが示唆された。

[0080] また、ペプチドNLPLPTは、セロトニン5-HT_{1A}受容体の活性化を介した作用を有することから、抗不安作用のみならず、セロトニン5-HT_{1A}受容体の活性化に基づく作用の一つである睡眠改善作用をも有すると考えられることも示唆された。

[0081] 試験例2：オープンフィールド試験

抗不安薬のスクリーニングに用いられる行動試験としてオープンフィールド試験を実施した。抗不安薬投与によりマウスがフィールドの中央に滞在する時間（以下、「滞在時間」と記す）の割合が低下することを利用する。投与30分後に5分間行動を観察した。なお、このオープンフィールド試験では、中心を同一とし半径が異なる複数の同心円からなる円形のフィールドを利用した。フィールドのうち最も中心側の円をフィールドの中央とし、このフィールドの中央に置かれたマウスが、フィールドの中央に滞在する時間が測定される。

[0082] <1>ペプチドNLPLPT投与による試験

本願発明者らは、ペプチドNLPLPTに着目して試験を行った。

[0083] <2>試験方法

雄性ddyマウスに試験の30分前に製造例2で合成したペプチドNLPLPTを体重1kg当たり10 μ g、30 μ g、又は100 μ gとなる用量でそれぞれ投与し、その30分後にマウスをフィールドの中央に置いて試験を行った（ペプチドNLPLPT投与群、n=5）。開始後5分間、滞在時間を記録した。

また、コントロールとして、試験物質である前記ペプチドを投与しない雄性 d d y マウスでも同様の試験を実施した（コントロール群、n = 5 – 6）

。

[0084] 得られた結果から、抗不安活性の指標として滞在時間の割合（%）を算出した。

[0085] < 3 > 試験結果

下記表 4 に試験結果を示す。

[0086] [表4]

[表4]

	中心円の滞在時間割合(%)	中心円に進入した回数の割合(%)
コントロール群	0.3	1.5
ペプチドNLPPLT (0.01 mg/kg) 投与群	0.6	1.7
ペプチドNLPPLT (0.03 mg/kg) 投与群	0.7	1.6
ペプチドNPPLT (0.1 mg/kg) 投与群	0.8	2.1

Mean (n=5-6)

[0087] ペプチドNLPPLTの投与によって、コントロールに比較して、滞在時間が増加したことから、ペプチドNLPPLTには、抗不安活性があることが確認された。

[0088] 試験例 3 : 尾懸垂試験

抗うつ薬のスクリーニングに用いられる尾懸垂試験を実施した。マウスの尾を固定して吊り下げ、逃避不可能な条件下に置くと、初めは逃避を試みて動き回るが、時間が経つにうれて絶望し動かなくなると考えられる。一方、抗うつ薬を処置したマウスでは逃避行動時間が増加し無動時間が減少する。すなわち、無動時間が減少した際に、抗抑うつ効果ありと評価する。投与 30 分後に 6 分間行動を観察した。

[0089] < 1 > WPH 投与による試験

本願発明者らは、まず、製造例1で調整したWPHに関して、試験を行った。

[0090] <1-1>試験方法

雄性d d yマウスに試験の30分前に製造例1で合成したWPHを体重1kg当たり1mg、10mg又は100mgとなる用量でそれぞれ投与し、その30分後にマウスの尾を固定して吊り上げ、試験を行った（WPH投与群、n=9-11）。開始後6分間、無動行動の発現時間を記録した。

また、コントロールとして、試験物質である前記ペプチドを投与しない雄性d d yマウスでも同様の試験を実施した（コントロール群、n=9-11）。

[0091] 得られた結果から、抗抑うつ性の指標として無動行動の発現時間（秒）を算出した。

[0092] <1-2>試験結果

下記表5に試験結果を示す。

[0093] [表5]

[表5]

	無動時間(秒)
コントロール群	77.4
WPH (10 mg/kg) 投与群	55.5
WPH (30 mg/kg) 投与群	25.7*
WPH (100 mg/kg) 投与群	13.0*

Mean (n=9-11). Tukey-Kramer test, *P<0.05 vs Control

[0094] WPHの投与によって、コントロールに比較して、無動行動の発現時間が減少したことから、WPHには、抗抑うつ性があることが確認された。

[0095] <2>ペプチドNLPPLT投与による試験

本願発明者らは、ペプチドNLPPLTに着目して試験を行った。

[0096] <2-1>試験方法

雄性d d yマウスに試験の30分前に製造例2で合成したペプチドNLPPLTを体重1kg当たり10μg、又は30μgとなる用量でそれぞれ投与し、その30分後にマウスの尾を固定して吊り上げ、試験を行った（ペプチドNLPPLT投与群、n=5-6）。開始後6分間、無動行動の発現時間を記録した。

また、コントロールとして、試験物質である前記ペプチドを投与しない雄性d d yマウスでも同様の試験を実施した（コントロール群、n=5-6）。

[0097] 更に、作用機序検討のため、製造例2で合成したペプチドNLPPLT 10μg/kg体重に加えて、AMPA受容体のアンタゴニストNBQX（Cayman chemical社製）を10mg/kg経口投与した雄性d d yマウスでも同様の試験を実施した（ペプチドNLPPLT+AMPA受容体アンタゴニスト投与群、n=10-12）。

[0098] 得られた結果から、抗抑うつ性の指標として無動行動の発現時間（秒）を算出した。

[0099] <2-2>試験結果

下記表6に試験結果を示す。

[0100] [表6]

[表6]

	無動時間(秒)
コントロール群	88.9
ペプチドNLPPLT (0.01 mg/kg) 投与群	15.7*
ペプチドNLPPLT (0.03 mg/kg) 投与群	27.1*

Mean (n=7-8), Tukey-Kramer test, *P<0.05 vs Control

[0101] ペプチドNLPPLTの投与によって、コントロールに比較して、無動行動の発現時間が減少したことから、ペプチドNLPPLTには、抗抑うつ性があることが確認された。

[0102] また、AMPA受容体アンタゴニストを使用した試験の結果は、下記表7のとおりとなった。

[0103] [表7]

[表7]

	無動時間(秒)
コントロール群	99.0*
ペプチドNLPPLT投与群	23.0
ペプチドNLPPLT +AMPAアンタゴニスト投与群	75.3*
AMPAアンタゴニスト投与群	69.8

Mean (n=10-12), Tukey-Kramer test, *P<0.05 vs NLPPLT
NLPPLT : 0.01 mg/kg (p.o.), NBQX : 10 mg/kg (i.p.)

[0104] ペプチドNLPPLTとAMPA受容体のアンタゴニストを同時に投与した場合には、無動行動の発現時間が、ペプチド単独での投与に比較して有意に増加した。したがって、ペプチドNLPPLTによる作用は、AMPA受容体の活性化を介した作用に基づくものであることが示唆された。AMPA受容体は抗うつ効果に関与することが知られており、本ペプチドが抗うつ作用を示すことと合致している。また、AMPA受容体は、記憶障害、及び学習障害にも関与することが知られていることから、本ペプチドが記憶障害改善作用、及び学習障害改善作用を示すことも示唆された。

産業上の利用可能性

[0105] 本技術に係るペプチドは、抗不安用、睡眠改善用、抗抑うつ用、並びに学習障害及び／又は記憶障害改善用として用いることができる。また、該ペプ

チドを有効成分として含有する組成物は、不安症状、精神的ストレスの低減、うつ病、双極性障害、統合失調症、不安神経症、又は睡眠障害の治療、予防及び／又は改善のための医薬品又は飲食品等の広範な分野で利用することが可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 下記（a）又は（b）のアミノ酸配列からなる、ペプチド。
（a）配列番号1に記載のアミノ酸配列
（b）配列番号1に記載のアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、又は付加されたアミノ酸列
- [請求項2] 抗不安作用を有する、請求項1に記載のペプチド。
- [請求項3] 睡眠改善作用を有する、請求項1に記載のペプチド。
- [請求項4] 抗抑うつ作用を有する、請求項1に記載のペプチド。
- [請求項5] 学習障害及び／又は記憶障害の改善作用を有する、請求項1に記載のペプチド。
- [請求項6] 請求項1から5のいずれか一項に記載のペプチドを有効成分として含有する組成物。
- [請求項7] 前記組成物が飲食品である、請求項6に記載の組成物。
- [請求項8] 前記組成物が医薬品である、請求項6に記載の組成物。
- [請求項9] うつ病、双極性障害、統合失調症、不安神経症、又は睡眠障害の治療、予防及び／又は改善に用いられる、請求項8に記載の組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/013912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p><i>C07K 7/06</i>(2006.01)i; <i>A23L 33/18</i>(2016.01)j; <i>A61K 38/08</i>(2019.01)i; <i>A61P 25/20</i>(2006.01)i; <i>A61P 25/22</i>(2006.01)i; <i>A61P 25/24</i>(2006.01)i; <i>A61P 25/28</i>(2006.01)i; <i>C07K 1/12</i>(2006.01)n; <i>C12P 21/06</i>(2006.01)n FI: C07K7/06 ZNA; A23L33/18; A61P25/22; A61P25/20; A61P25/24; A61P25/28; A61K38/08; C07K1/12; C12P21/06</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K7/06; A23L33/18; A61K38/08; A61P25/20; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; C07K1/12; C12P21/06		
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 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); 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	JP 2001-136995 A (CALPIS CO., LTD.) 22 May 2001 (2001-05-22) paragraphs [0002], [0010]-[0014], [0033]	1-9
X	JP 2012-31139 A (CALPIS CO., LTD.) 16 February 2012 (2012-02-16) claims, paragraphs [0011], [0013]	1-9
X	JP 2020-198791 A (SNOW BRAND MILK PRODUCTS CO., LTD.) 17 December 2020 (2020-12-17) claims, paragraph [0024]	1-9
X	JP 2017-8104 A (KIRIN CO., LTD.) 12 January 2017 (2017-01-12) paragraphs [0043]-[0051]	1-9
A	JP 2015-519878 A (PRONUTRIA, INC.) 16 July 2015 (2015-07-16) table 13	1-9
A	JP 2016-65038 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 28 April 2016 (2016-04-28) entire text, all drawings	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 11 May 2022		Date of mailing of the international search report 24 May 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/013912

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2001-136995	A	22 May 2001	US 6994987 B1 column1, lines 11-24, column 2, line 28 to column 3, line 34, column 5, lines 60-67 WO 2001/034828 A1	
JP	2012-31139	A	16 February 2012	US 2012/0277160 A1 claims, paragraphs [0045], [0051] WO 2011/080947 A1	
JP	2020-198791	A	17 December 2020	(Family: none)	
JP	2017-8104	A	12 January 2017	US 2017/0209520 A1 paragraphs [0085]-[0093] WO 2015/194564 A1	
JP	2015-519878	A	16 July 2015	US 2015/0011482 A1 table 13 WO 2013/148325 A1	
JP	2016-65038	A	28 April 2016	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07K 7/06(2006.01)i; A23L 33/18(2016.01)i; A61K 38/08(2019.01)i; A61P 25/20(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; C07K 1/12(2006.01)n; C12P 21/06(2006.01)n</p> <p>FI: C07K7/06 ZNA; A23L33/18; A61P25/22; A61P25/20; A61P25/24; A61P25/28; A61K38/08; C07K1/12; C12P21/06</p>																							
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07K7/06; A23L33/18; A61K38/08; A61P25/20; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; C07K1/12; C12P21/06</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年													
日本国実用新案公報	1922-1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971-2022年																						
日本国実用新案登録公報	1996-2022年																						
日本国登録実用新案公報	1994-2022年																						
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2001-136995 A (カルピス株式会社) 22.05.2001 (2001-05-22) [0002]、[0010]-[0014]、[0033]</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2012-31139 A (カルピス株式会社) 16.02.2012 (2012-02-16) 特許請求の範囲、[0011]、[0013]</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2020-198791 A (雪印メグミルク株式会社) 17.12.2020 (2020-12-17) 特許請求の範囲、[0024]</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2017-8104 A (キリン株式会社) 12.01.2017 (2017-01-12) [0043]-[0051]</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2015-519878 A (プロニュートリア・インコーポレイテッド) 16.07.2015 (2015-07-16) 表13</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2016-65038 A (森永乳業株式会社) 28.04.2016 (2016-04-28) 全文、全図</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	JP 2001-136995 A (カルピス株式会社) 22.05.2001 (2001-05-22) [0002]、[0010]-[0014]、[0033]	1-9	X	JP 2012-31139 A (カルピス株式会社) 16.02.2012 (2012-02-16) 特許請求の範囲、[0011]、[0013]	1-9	X	JP 2020-198791 A (雪印メグミルク株式会社) 17.12.2020 (2020-12-17) 特許請求の範囲、[0024]	1-9	X	JP 2017-8104 A (キリン株式会社) 12.01.2017 (2017-01-12) [0043]-[0051]	1-9	A	JP 2015-519878 A (プロニュートリア・インコーポレイテッド) 16.07.2015 (2015-07-16) 表13	1-9	A	JP 2016-65038 A (森永乳業株式会社) 28.04.2016 (2016-04-28) 全文、全図	1-9
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																					
X	JP 2001-136995 A (カルピス株式会社) 22.05.2001 (2001-05-22) [0002]、[0010]-[0014]、[0033]	1-9																					
X	JP 2012-31139 A (カルピス株式会社) 16.02.2012 (2012-02-16) 特許請求の範囲、[0011]、[0013]	1-9																					
X	JP 2020-198791 A (雪印メグミルク株式会社) 17.12.2020 (2020-12-17) 特許請求の範囲、[0024]	1-9																					
X	JP 2017-8104 A (キリン株式会社) 12.01.2017 (2017-01-12) [0043]-[0051]	1-9																					
A	JP 2015-519878 A (プロニュートリア・インコーポレイテッド) 16.07.2015 (2015-07-16) 表13	1-9																					
A	JP 2016-65038 A (森永乳業株式会社) 28.04.2016 (2016-04-28) 全文、全図	1-9																					
<p>国際調査を完了した日</p> <p>11.05.2022</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>24.05.2022</p>																						
<p>名称及びあて先</p> <p>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</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>中山 基志 4B 2564</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3448</p>																						

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a. 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- 紙形式又はイメージファイル形式
- b. 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)
2. さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見:

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/JP2022/013912

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2001-136995 A	22.05.2001	US 6994987 B1 Column1 line11-24、 Column2 line28-Column3 line34、Column5 line60-67 WO 2001/034828 A1	
JP 2012-31139 A	16.02.2012	US 2012/0277160 A1 claims、[0045]、[0051] WO 2011/080947 A1	
JP 2020-198791 A	17.12.2020	(ファミリーなし)	
JP 2017-8104 A	12.01.2017	US 2017/0209520 A1 [0085]-[0093] WO 2015/194564 A1	
JP 2015-519878 A	16.07.2015	US 2015/0011482 A1 Table13 WO 2013/148325 A1	
JP 2016-65038 A	28.04.2016	(ファミリーなし)	