

(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
2025年1月2日(02.01.2025)



(10) 国際公開番号
WO 2025/005135 A1

(51) 国際特許分類:

A23L 33/10 (2016.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) C12N 9/99 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/023169

(22) 国際出願日: 2024年6月26日(26.06.2024)

(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 2023-105921 2023年6月28日(28.06.2023) JP

(71) 出願人: 国立大学法人神戸大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1-1 Hyogo (JP).

(72) 発明者: 白井 康仁 (SHIRAI, Yasuhito); 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1-1 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 田中 順也, 外(TANAKA, Junya et al.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島6-2-4 0 中之島インテス2 1階 Osaka (JP).

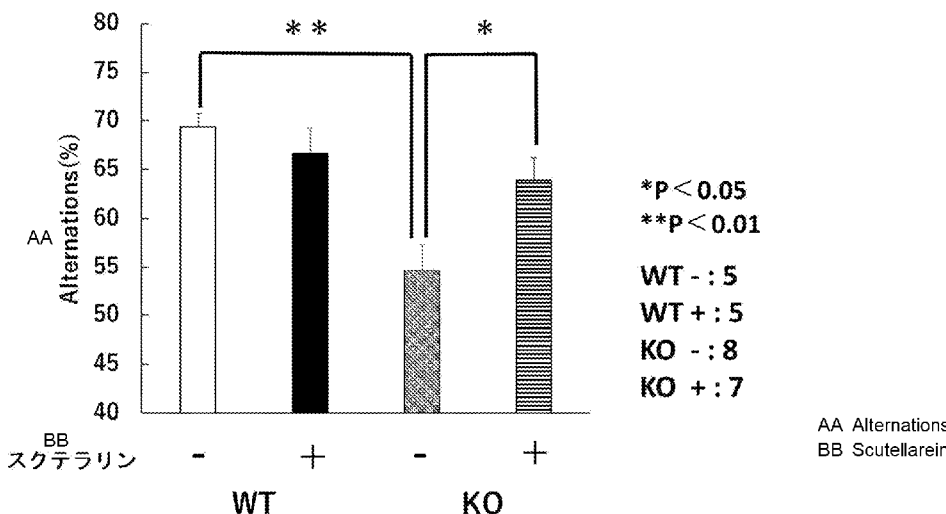
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, 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,

(54) Title: MEMORY DISORDER AMELIORATING AGENT

(54) 発明の名称: 記憶障害改善剤

[図1]



(57) Abstract: The present invention provides a novel memory disorder ameliorating agent. A PKC γ activity inhibitor is useful as an active ingredient for a memory disorder ameliorating agent.

(57) 要約: 本発明は、新たな記憶障害改善剤を提供することである。P K C γ 活性阻害剤は、記憶障害改善剤の有効成分として有用である。

[続葉有]

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：記憶障害改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、記憶障害改善剤に関する。

背景技術

[0002] 記憶障害は、アルツハイマー型認知症のような非可逆性神経変性を要因として生じることが知られている。非可逆性神経変性を要因として生じる記憶障害は、当該要因が非可逆性であるため基本的には改善する性質のものではなく、対処法としては進行を遅らせるにとどまる。

[0003] 一方、記憶障害は、別の要因でも生じることが知られている。例えば、うつ病、心的外傷、ストレス、ブレインフォグ等が挙げられる。

[0004] 例えば、非特許文献1には、うつ病の神経心理学的症候として記憶障害があり、うつ病の脳機能が臨床的な回復に一致して回復することが記載されている。また、新型コロナウイルス感染症の後遺症で急増しているブレインフォグの症状として記憶障害があり、非特許文献2には、ブレインフォグが時間の経過により徐々に回復することが多いこと、非特許文献3には、個人差あるものの、当該後遺症は半数以上が5か月以内に症状の改善が感じられやすいことが記載されている。さらに、非特許文献4には、心的外傷またはストレスによって引き起こされる解離性健忘の主な症状が、正常なものの忘れと一致しない記憶障害であること、及び大半の患者は失った記憶を取り戻し、健忘が解消されることが記載されている。つまり、これら別の要因による記憶障害は、回復が見込める症状である点で、上記の非可逆性神経変性を要因として生じる記憶障害とは根本的に異なる。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：岡本泰昌 うつ病の病態に関わる脳内基盤、精神神経学雑誌 第111巻第11号(2009) 1330-1344頁

非特許文献2：新井久美子 新型コロナの後遺症で急増中のブレインフォグとは？認知症や物忘れとの違い， [online]， 2023/2/13， [令和5年4月12日検索]， インターネット<URL：<https://nishiharu-clinic.com/2023/02/13/korona-bureinfogu/>>

非特許文献3：初村英逸 コロナ後遺症の「ブレインフォグ」とは？， [online]， 2022/10/13， [令和5年4月12日検索]， インターネット<URL：<https://utu-yobo.com/column/brain-fog/>>

非特許文献4：David Spiegel, MSDマニュアル プロフェッショナル版 08. 精神障害/解離症群/解離性健忘， [online]， 2021年3月， Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA， [令和5年4月12日検索]， インターネット<URL：<https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/08-%E7%B2%BE%E7%A5%9E%E9%9A%9C%E5%AE%B3/%E8%A7%A3%E9%9B%A2%E7%97%87%E7%BE%A4/%E8%A7%A3%E9%9B%A2%E6%80%A7%E5%81%A5%E5%BF%98>>

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 記憶障害を改善するには、発症要因を取り除く治療を行うことが一般的である。つまり、うつ病、心的外傷、ストレスを要因とする記憶障害を改善するには、当該要因に対する治療が必要であり、これらの治療に用いられる類の薬剤は、一般的に副作用のリスクを考慮して慎重に適用されなければならない。また、新型コロナウイルス感染症の後遺症のブレインフォグについては、明確な原因が分かっていないため治療法は明らかになっていない。このような背景のもと、記憶障害に対して明確な作用機序に基づいて奏功する新たな成分がもたらされることが望まれる。

[0007] そこで、本発明の目的は、作用機序が明らかな記憶障害改善剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、独自の記憶障害モデルとして、脳内のPKCγリン酸化亢

進（PKC γ 活性異常）を示すことを見出したDGK β ノックアウトマウスを用い、PKC γ 活性阻害剤を服用させることで、脳内のPKC γ 活性の正常化と共に記憶障害が改善することを見出した。本発明は、この知見に基づいて更に検討を重ねることにより完成したものである。

[0009] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項1. PKC γ 活性阻害剤を有効成分とする、記憶障害改善剤。

項2. 前記PKC γ 活性阻害剤が、スクテラリン、バイカリン、バイカレイン、ルテオニン、アピゲニン、アピゲニングルコシド、及びこれらの塩からなる群より選択されるフラボノイド類である、項1に記載の記憶障害改善剤。

項3. アミロイド β の蓄積に起因しない記憶障害の改善に用いられる、項1又は2に記載の記憶障害改善剤。

項4. 全身麻酔暴露に起因しない記憶障害の改善に用いられる、項1～3のいずれかに記載の記憶障害改善剤。

項5. 脳梗塞に起因しない記憶障害の改善に用いられる、項1～4のいずれかに記載の記憶障害改善剤。

項6. 項1～5のいずれかに記載の記憶障害改善剤を含む食品。

項7. PKC γ 活性阻害剤の、記憶障害改善剤の製造のための使用。

項8. 記憶障害改善剤に使用される、PKC γ 活性阻害剤。

項9. 記憶障害の改善を要する対象に、有効量のPKC γ 活性阻害剤を投与する工程を含む、記憶障害の改善方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、作用機序が明らかな新たな記憶障害改善剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0011] [図1] PKC γ 活性阻害剤を経口投与したマウスの記憶障害改善効果をY迷路試験により確認した結果を示す。

[図2] PKC γ 活性阻害剤を投与したマウスの大脳皮質におけるPKCの活性

をウエスタンブロッティングにより確認した結果を示す。

[図3] P K C γ 活性阻害剤を投与したマウスの海馬における P K C の活性をウエスタンブロッティングにより確認した結果を示す。

[図4] 各種フラボノイド類の P K C γ 活性阻害作用を確認した結果を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 1. 記憶障害改善剤

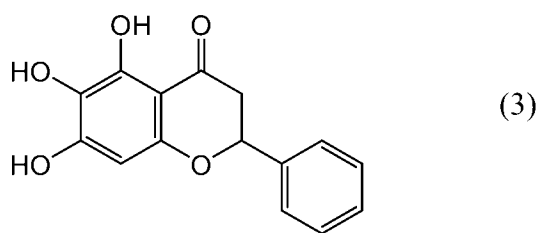
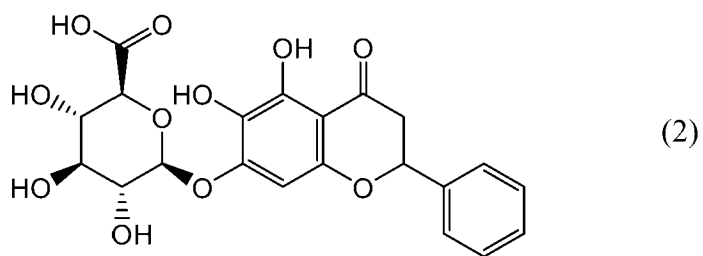
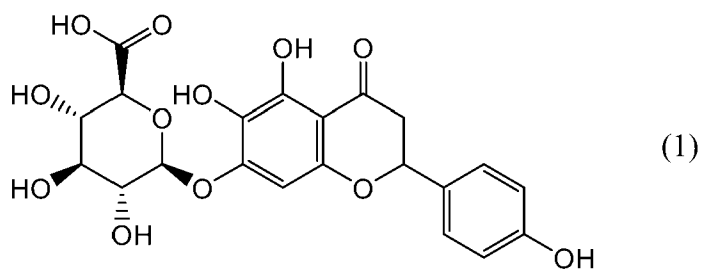
本発明の記憶障害改善剤は、P K C γ 活性阻害剤を有効成分として含むことを特徴とする。

[0013] 1-1. 有効成分

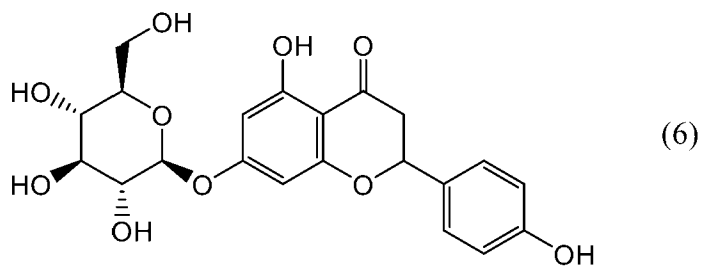
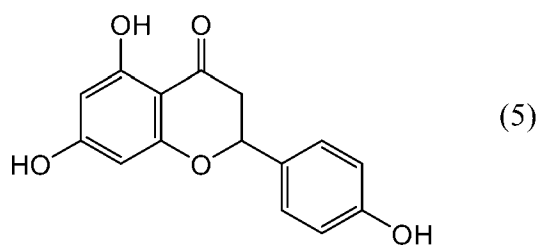
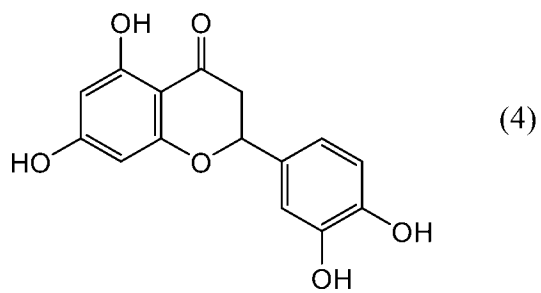
P K C γ 活性阻害剤としては、P K C γ のリン酸化を阻害する作用がある化合物であれば特に限定されない。本発明で用いられる好ましい P K C γ 活性阻害剤としては、スクテラリン（下記式（1））、バイカリン（下記式（2））、バイカレイン（下記式（3））、ルテオニン（下記式（4））、アピゲニン（下記式（5））、アピゲニングルコシド（下記式（6））、及びこれらの塩等のフラボノイド類が挙げられる。

[0014]

[化1]



[0015] [化2]



[0016] また、塩については、薬学的又は食品学的に許容可能な塩であれば特に限定されず、例えば、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩等が挙げられる。

[0017] 本発明の記憶障害改善剤においては、これらのPKC γ 活性阻害剤のうち、1種が単独で含まれていてもよいし、複数種が組み合わせで含まれていてもよい。これらのPKC γ 活性阻害剤の中でも、好ましくは、スクテラリン、バイカリン、ルテオリン、アピゲニンが挙げられ、より好ましくは、バイカリン、ルテオリンが挙げられ、さらに好ましくはバイカリンが挙げられる。

[0018] 本発明の記憶障害改善剤に含まれるPKC γ 活性阻害剤の配合量については、特に制限されず、当該記憶障害改善剤の製剤形態及び／又は具体的な用途等に応じて適宜設定されうるが、例えば40～100重量%、好ましくは60～90重量%が挙げられる。

[0019] 1-2. その他の成分

本発明の記憶障害改善剤は、上記有効成分以外に、本発明の効果を損なわない範囲で、製剤形態及び用途に応じた添加剤及び／又は基剤をさらに含んでもよいし、含まなくてもよい。このような含有の有無を問わない添加剤及び基剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、等張化剤、可塑剤、分散剤、乳化剤、溶解補助剤、湿潤化剤、安定化剤、懸濁化剤、粘着剤、ゲル化剤、コーティング剤、光沢化剤、水、油脂類、ロウ類、炭化水素類、脂肪酸類、高級アルコール類、エステル類、水溶性高分子、界面活性剤、金属石鹼、低級アルコール類、多価アルコール、pH調整剤、緩衝剤、酸化防止剤、紫外線防止剤、防腐剤、矯味剤、香料、粉体、増粘剤、着色料、キレート剤、甘味料等が挙げられる。これらの添加剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせで使用してもよい。また、これらの添加剤及び基剤の含有量については、使用する添加剤及び基剤の種類、本発明の記憶障害改善剤の製剤形態及び用途等に応じて適宜設定される。

[0020] また、本発明の記憶障害改善剤は、上記有効成分以外に、本発明の効果を

損なわない範囲で、他の栄養成分及び／又は薬理成分を含有していてもよいし、含まなくてもよい。このような栄養成分及び薬理成分としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、制酸剤、健胃剤、消化剤、整腸剤、鎮痙剤、粘膜修復剤、抗炎症剤、収れん剤、鎮吐剤、鎮咳剤、去痰剤、消炎酵素剤、鎮静催眠剤、抗ヒスタミン剤、カフェイン類、強心利尿剤、抗菌剤、血管収縮剤、血管拡張剤、局所麻酔剤、生薬エキス、ビタミン類、メントール類等が挙げられる。これらの栄養成分及び／又は薬理成分は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。また、これらの成分の含有量については、使用する成分の種類に応じて適宜設定される。

[0021] 1－3. 製剤形態

本発明の記憶障害改善剤は、上記有効成分を含む限り、その形態及び性状は特に限定されない。

[0022] 本発明の記憶障害改善剤の投与形態としては、経口投与形態及び非経口投与形態のいずれもが含まれる。従って、本発明の記憶障害改善剤は、経口剤、注射剤、点滴剤、又は点鼻剤等として調製されることができる。中でも、本発明の記憶障害改善剤は、日常的及び／又は継続的な投与（摂取）が容易な経口剤であることが好ましい。

[0023] また、本発明の記憶障害改善剤の性状は、液状であってもよいし、固形状であってもよい。液状の例としては、液剤、飲料剤、乳剤、懸濁剤、酒精剤、シロップ剤、エリキシル剤、軟エキス剤等を含む）等が挙げられ、固形状の例としては、錠剤、丸剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤（ハードカプセル及びソフトカプセルを含む）、トローチ剤、チュアブル剤、乾燥エキス剤等が挙げられる。本発明の記憶障害改善剤が固形状である場合、持続性又は徐放性の剤形としてもよいし、投与又は摂取時に水等と混合するようにしてもよい。

[0024] 本発明の記憶障害改善剤は、食品、医薬品、医薬部外品等に付加価値を付ける添加剤等として使用することもできる。本発明の記憶障害改善剤が配合

される食品としては、一般飲食品、保健機能食品（特定保健用食品、栄養機能食品、機能性表示食品等を含む）が挙げられる。中でも、本発明の記憶障害改善剤の有効成分として、食品成分として摂取できるフラボノイド類を含むことから、日常的及び／又は継続的に気軽に摂取できる保健機能食品に配合して使用することが好ましく、また、本発明の記憶障害改善剤がP K C γ リン酸化減少（P K C γ 活性の正常化）作用に基づく効能を奏することから、特定保健用食品機又は能性表示食品に配合して使用することが特に好ましい。

[0025] 1－4．製造方法

本発明の記憶障害改善剤の製造方法は、上記有効成分と、必要に応じて配合されるその他の成分とを用いて、各種形態及び性状、並びに使用目的に応じ、従来公知の通常の製剤手順に従えばよい。

[0026] 1－5．用途

本発明の記憶障害改善剤は、P K C γ 活性の正常化を通じて記憶障害を改善する目的で使用される。記憶障害としては、P K C γ 活性阻害を原因とするものであれば特に限定されない。例えば、老化、うつ病、心的外傷、ストレス、及び／又はブレインフォグ等により生じる記憶障害が挙げられる。なお、本発明の記憶障害改善剤においては、記憶障害が、非可逆性神経変性疾患及びアミロイド β の蓄積のいずれにも起因しない記憶障害、全身麻酔（特に、イソフルラン）暴露に起因しない記憶障害、及び脳梗塞に起因しない記憶障害であることが好ましい。

[0027] また、記憶障害において、記憶の対象については特に限定されないが、好ましくは空間記憶（つまり、目的のものを探す、目的地へ向かう、元の場所に戻るなどの行動において求められる記憶）が挙げられる。

[0028] 1－6．用量

本発明の記憶障害改善剤の用量としては、ヒトへの用量で、P K C γ 活性阻害剤換算量で、例えば0.1 g／日／60 kg以上、好ましくは0.3 g／日／60 kg以上、より好ましくは0.5 g／日／60 kg以上、さらに

好ましくは1 g／日／60 kg以上が挙げられる。

[0029] 本発明の記憶障害改善剤の投与（摂取）方法は特に限定されないが、例えば、1日1回又は複数回、経口的又は非経口的に行うことができ、好ましくは、1日1回又は2～3回、経口的に行うことができる。

[0030] 2. PKC γ 活性阻害剤

上記本発明の記憶障害改善剤で有効成分のPKC γ 活性阻害剤として用いられるイソフラボン類のうち、バイカリン（上記式（2））、バイカレイン（上記式（3））、ルテオニン（上記式（4））、アピゲニン（上記式（5））、アピゲニングルコシド（上記式（6））、及びこれらの塩については、PKC γ 活性阻害作用が知られてない。従って、本願発明は、更に、バイカリン、バイカレイン、ルテオニン、アピゲニン、アピゲニングルコシド、及びこれらの塩からなる群より選択される化合物を有効成分とする、PKC γ 活性阻害剤も提供する。これらPKC γ 活性阻害剤は、PKC γ 活性異常に起因する任意の症状の改善に用いることができる。

実施例

[0031] 以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0032] [試験例1]

（記憶障害モデルマウス）

哺乳類で10種類のサブタイプが発見されているジアシルグリセロールキナーゼ（DGK）の中の一つのサブタイプであるDGK β は、特に脳の海馬、大脳皮質、線条体に多く、神経ネットワークが発達する時期に急増すること、また、神経特異的に発現し、神経突起伸長を促進することが本発明者により見いだされている。このDGK β をノックアウトしたマウス（DGK β KOマウス）を記憶障害モデルとして作製した。なお、この記憶障害モデルマウスは、A β の脳内蓄積を示すマウスでもなく、非可逆的神経変性疾患モデルマウスでもなく、イソフルラン等の全身麻酔を暴露されたマウスでもなく、脳梗塞モデルマウスでもない。

[0033] 記憶障害モデルマウスに対し、P K C γ 活性阻害剤であるスクテラリンを 1 0 0 m g / 匹の用量で 1 0 日間経口投与した。別途、正常を用意し、正常マウスに対しても同様に、P K C γ 活性阻害剤であるスクテラリンを 1 0 0 m g / 匹の用量で 1 0 日間経口投与した。

[0034] (記憶障害評価系)

Y - m a z e 装置 (Y 迷路) を用いた。Y 迷路は、同じ大きさの 3 本のアームが 1 2 0 ° 間隔で放射状に連結された装置であり、空間記憶評価試験の 1 つである自発交替行動試験に用いられる。空間記憶の評価指標として、3 回連続して異なるアームへ進入した回数をアームへの総進入回数から 1 を引いた値で除した後、1 0 0 を乗することで得られる値 (交差反応、Alternations) を用いた。Alternations が低いほど、記憶障害の程度が高いことを示す。

[0035] (結果)

結果を図 1 に示す。図中、W T は正常マウスの結果、K O は記憶障害モデルマウスの結果、- はスクテラリン投与なしの結果、+ はスクテラリン投与ありの結果を示す。また、「W T -: 5」等の形式で記載されている数値は、マウスの数を表す (以降の図においても同様)。図 1 に示す通り、スクテラリン投与なし (-) の記憶障害マウス (K O) 群では Alternations の値が有意に低くなり、記憶障害が生じていることが明らかとなった。さらに、スクテラリンを投与 (+) することで、Alternations の値が有意に高くなり、記憶障害マウス (K O) 群における記憶障害が正常マウス (W T) に近いレベルまで改善したことが認められた。

[0036] なお、スクテラリンを投与したマウスの大脳皮質及び海馬をウェスタンブロッティングに供し、P K C の活性化を評価した。その結果を図 2 (大脳皮質) 及び図 3 (海馬) に示す。

[0037] 図 2 及び図 3 に示す通り、スクテラリン投与なし (-) の記憶障害モデルマウス (K O) 群では大脳皮質及び海馬での P K C γ の異常な活性が見られたことに対し、スクテラリン投与あり (+) の記憶障害モデルマウス (K O)

群では、PKC γ の活性が正常レベルまで改善したことが認められた。

[0038] [試験例2]

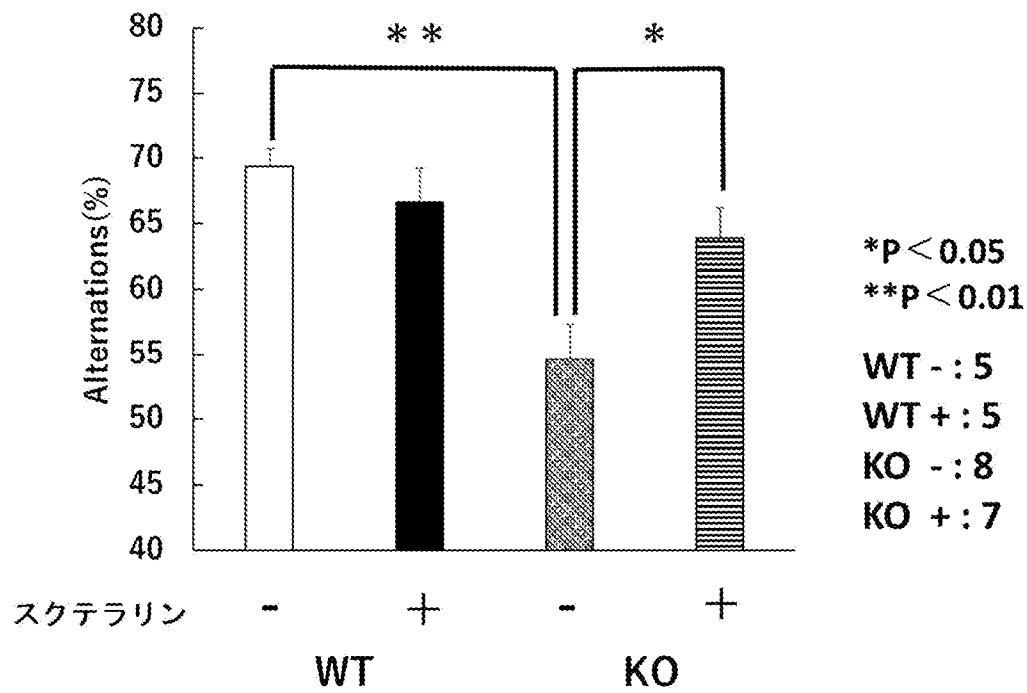
各種フラボノイド類のPKC γ 活性阻害作用を試験した。各種フラボノイド類として、具合的には、スクテラルイン (S c u)、バイカルイン (B a i)、ルテオリン (L u t)、及びアピゲニン (A p i) をそれぞれ用いた。COS7細胞にGFP-PKC γ をコードするプラスミドをエレクトロポレーションで導入し、48時間培養することで、GFP-PKC γ を発現させた。TPA (12-0-Tetradecanoylphorbol-13-acetate、PKC γ の活性化剤) と各フラボノイド類とで細胞を処理した後に、細胞を摩砕し、タンパク質をSDS-PAGEに供した。その後、PKC γ 及びリン酸化PKC γ (活性化型) についてウエスタンブロッティングを行った。

[0039] 得られた電気泳動結果 (n=2) を図4に示す。図4に示す通り、スクテラルイン (S c u) だけでなく、バイカルイン (B a i)、ルテオリン (L u t)、及びアピゲニン (A p i) についても、PKC γ 活性阻害作用が認められた。この結果から、バイカルイン (B a i)、ルテオリン (L u t)、及びアピゲニン (A p i) を試験例1の記憶障害モデルマウスに投与した場合にも、同様の記憶障害改善効果が合理的に類推できる。

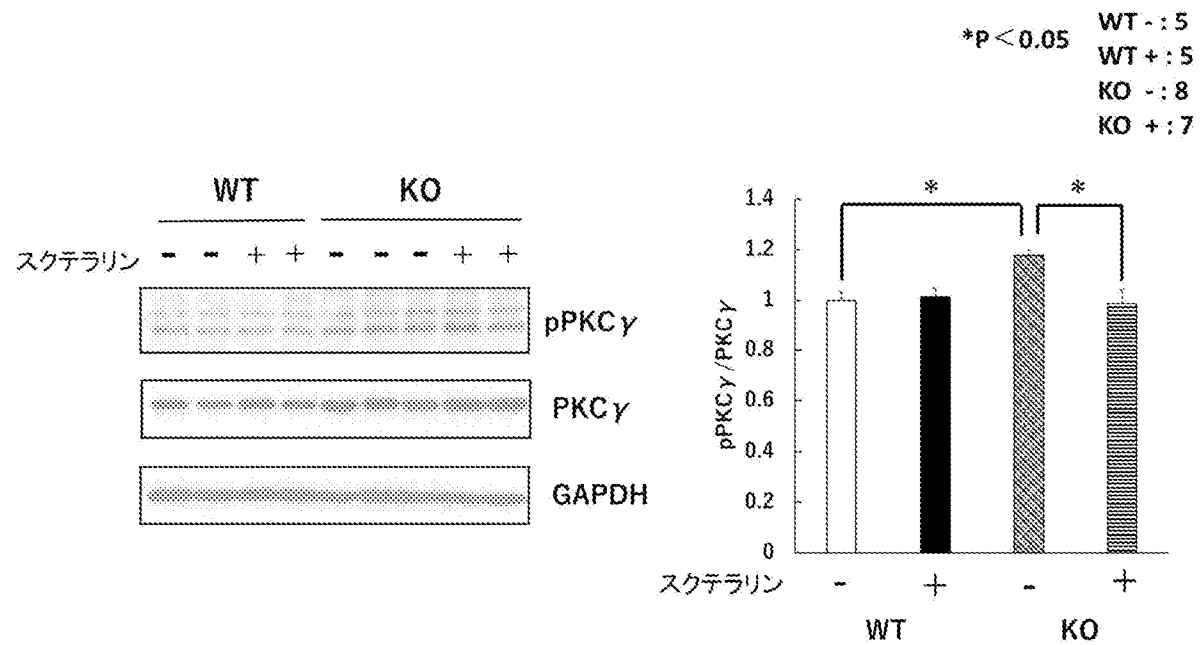
請求の範囲

- [請求項1] P K C γ 活性阻害剤を有効成分とする、記憶障害改善剤。
- [請求項2] 前記 P K C γ 活性阻害剤が、スクテラリン、バイカリン、バイカレイン、ルテオニン、アピゲニン、アピゲニングルコシド、及びこれらの塩からなる群より選択されるフラボノイド類である、請求項 1 に記載の記憶障害改善剤。
- [請求項3] アミロイド β の蓄積に起因しない記憶障害の改善に用いられる、請求項 1 に記載の記憶障害改善剤。
- [請求項4] 全身麻酔暴露に起因しない記憶障害の改善に用いられる、請求項 1 に記載の記憶障害改善剤。
- [請求項5] 脳梗塞に起因しない記憶障害の改善に用いられる、請求項 1 に記載の記憶障害改善剤。
- [請求項6] 請求項 1 に記載の記憶障害改善剤を含む食品。

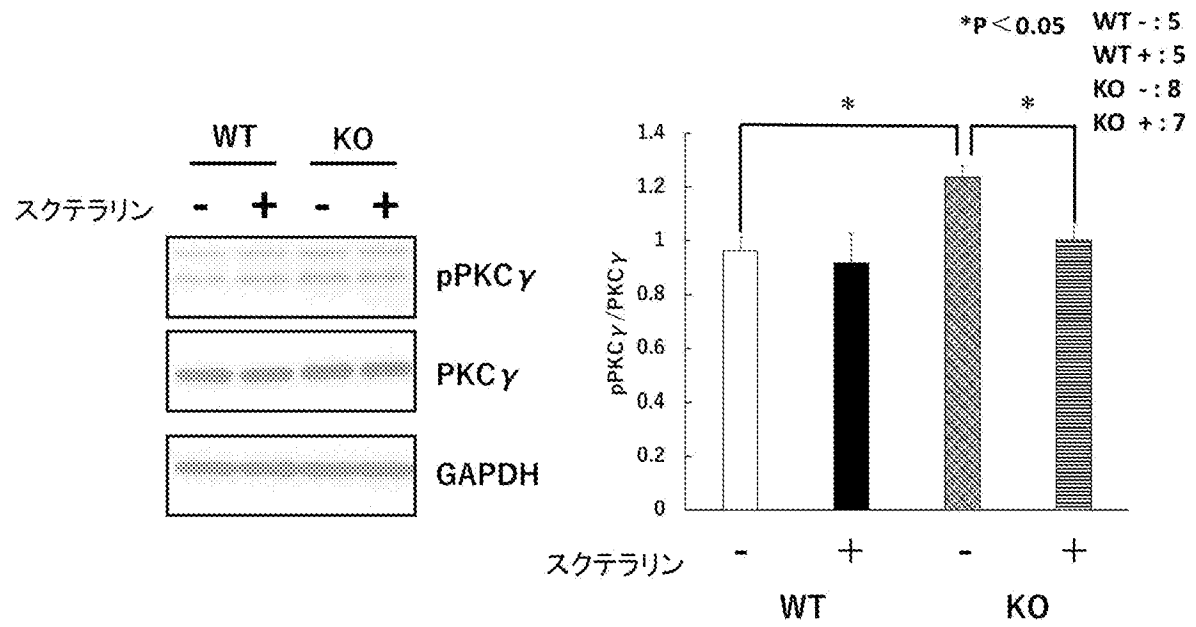
[図1]



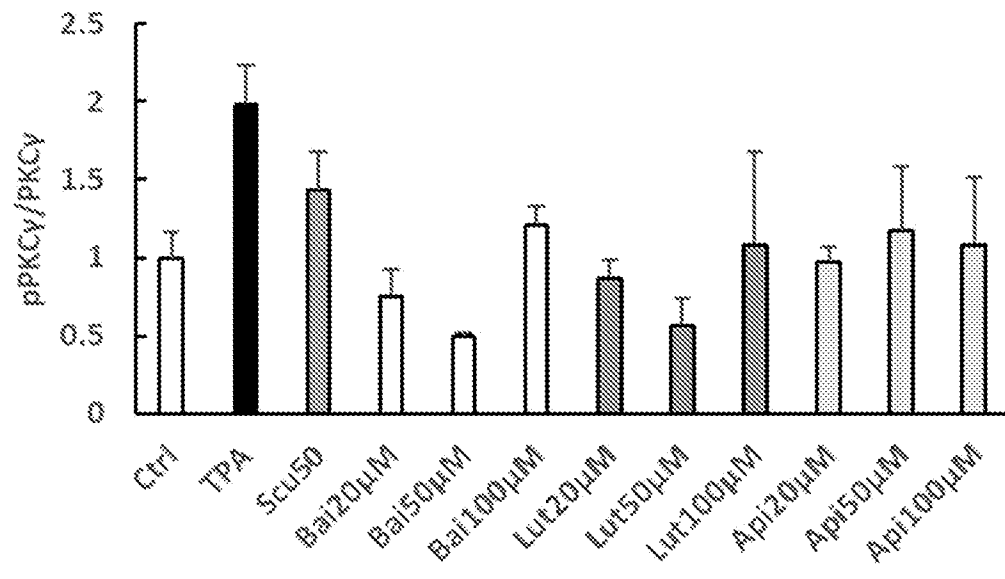
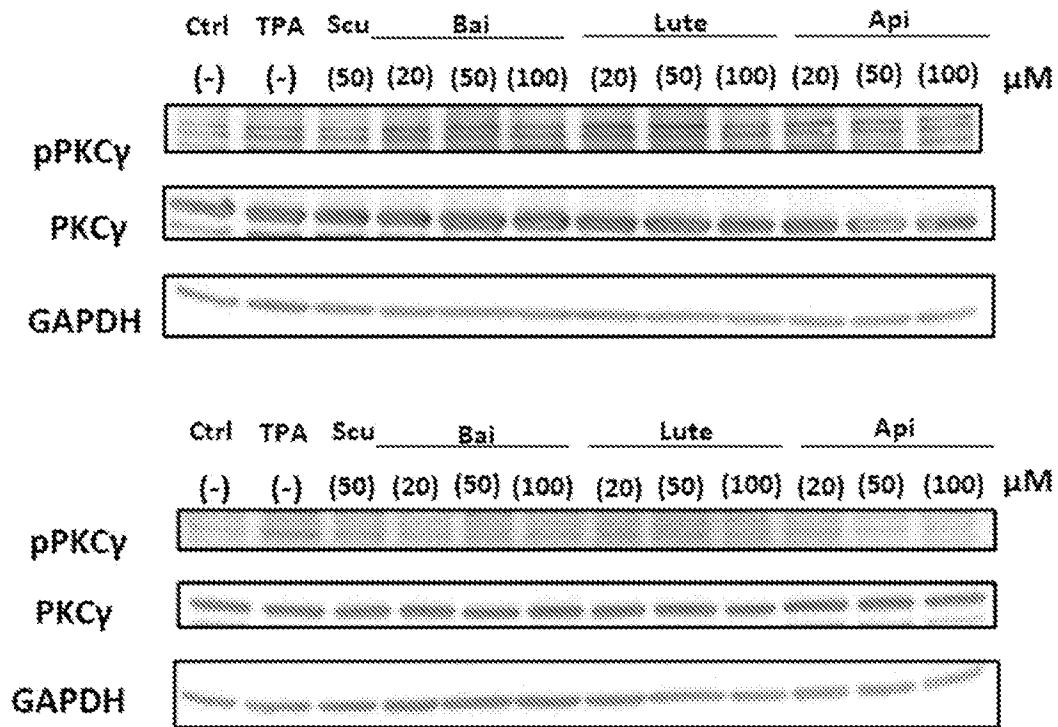
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A23L 33/10 (2016.01)i; A61K 31/352 (2006.01)i; A61K 31/7048 (2006.01)i; A61K 45/00 (2006.01)i; A61P 25/28 (2006.01)i; A61P 43/00 (2006.01)i; C12N 9/99 (2006.01)i FI: A23L33/10; A61K45/00; A61P25/28; A61K31/7048; A61K31/352; A61P43/00 111; C12N9/99 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) A23L33/10; A61K31/352; A61K31/7048; A61K45/00; A61P25/28; A61P43/00; C12N9/99 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); Science Direct		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THEOHARIDES, Theoharis C. et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. BioFactors. 2021, 47, 232-241, DOI: 10.1002/biof.1726 abstract, 4. Treatment Approaches	1-6
X	DE LUCA, Pietro et al. Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study. Cells. 2022, 11, 2552, DOI: 10.3390/cells1116255 abstract, 3. Results, 4. Discussion	1-6
A	MATHIS, Chantal et al. The selective protein kinase C inhibitor, NPC 15437, induces specific deficits in memory retention in mice. European Journal of Pharmacology. 1992, 220, 107-110 abstract	1-6
A	ZHAO, Wei-Qin et al. Effect of PKC inhibitors and activators on memory. Behavioural Brain Research. 1994, 60, 151-160 abstract	1-6
☒ 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 16 July 2024		Date of mailing of the international search report 30 July 2024
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023169

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	白井 康仁, DGK β は記憶および感情障害改善薬のターゲットになりえるか? 神経系におけるジアシルグリセロールキナーゼ β (DGK β) の機能解析, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.). 2014, 143, 131-136, (SHIRAI, Yasuhito), non-official translation (Could DGK β be a drug of a target to improve memory and emotional disorders? Function of diacylglycerol kinase β in neurons.) entire text	1-6
A	SHIRAI, Yasuhito et al. Diacylglycerol kinase as a possible therapeutic target for neuronal diseases. Journal of Biomedical Science 2014. 21:28. 2014, 21, 28, DOI: 10.1186/1423-0127-21-28 entire text	1-6
A	白井 康仁, ライブイメージングを用いたプロテインキナーゼC およびジアシルグリセロールキナーゼの機能解析, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.). 2004, 123, 189-196, (SHIRAI, Yasuhito. Analysis of molecular mechanism regulating spatio-temporal localization and activity of protein kinase C and diacylglycerol kinase using live imaging.) entire text	1-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A23L 33/10(2016.01)i; A61K 31/352(2006.01)i; A61K 31/7048(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C12N 9/99(2006.01)i FI: A23L33/10; A61K45/00; A61P25/28; A61K31/7048; A61K31/352; A61P43/00 111; C12N9/99		
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）） A23L33/10; A61K31/352; A61K31/7048; A61K45/00; A61P25/28; A61P43/00; C12N9/99 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); Science Direct		
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	THEOHARIDES, Theoharis C. et al., Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue, BioFactors. , 2021, 47, 232-241, DOI: 10.1002/biof.1726 Abstract, 4. Treatment Approaches	1-6
X	DE LUCA, Pietro et al., Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study, Cells, 2022, 11, 2552, DOI: 10.3390/cells1116255 Abstract, 3. Results, 4. Discussion	1-6
A	MATHIS, Chantal et al., The selective protein kinase C inhibitor, NPC 15437, induces specific deficits in memory retention in mice, European Journal of Pharmacology, 1992, 220, 107-110 Abstract	1-6
A	ZHAO, Wei-Qin et al., Effect of PKC inhibitors and activators on memory, Behavioural Brain Research, 1994, 60, 151-160 Abstract	1-6
☒ 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 16.07.2024		国際調査報告の発送日 30.07.2024
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
A	白井 康仁, DGK β は記憶および感情障害改善薬のターゲットになりえるか? 神経系におけるジアシルグリセロールキナーゼ β (DGK β) の機能解析, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.), 2014, 143, 131-136 全文	1-6
A	SHIRAI, Yasuhito et al., Diacylglycerol kinase as a possible therapeutic target for neuronal diseases, Journal of Biomedical Science 2014, 21:28, 2014, 21, 28, DOI: 10.1186/1423-0127-21-28 全文	1-6
A	白井 康仁, ライブイメージングを用いたプロテインキナーゼC および ジアシルグリセロールキナーゼの機能解析, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.), 2004, 123, 189-196 全文	1-6