(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4993515号
(P4993515)
(45)発行日　平成24年8月8日(2012.8.8)　(24)登録日　平成24年5月18日(2012.5.18)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/201 (2006.01)　A61K 31/201
A61P 9/10 (2006.01)　A61P 9/10

請求項の数 3　(全 9 頁)

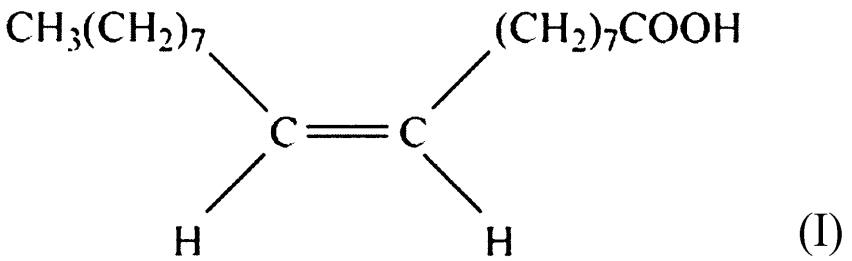
(21)出願番号　特願2008-526859 (P2008-526859)
(86)(22)出願日　平成18年1月9日 (2006.1.9)
(65)公表番号　特表2009-504725 (P2009-504725A)
(43)公表日　平成21年2月5日 (2009.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/KR2006/000082
(87)国際公開番号　WO2007/021061
(87)国際公開日　平成19年2月22日 (2007.2.22)
審査請求日　平成20年3月25日 (2008.3.25)
(31)優先権主張番号　10-2005-0076324
(32)優先日　平成17年8月19日 (2005.8.19)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)

(73)特許権者　507250335
ユニバーシティー－インダストリー　コーペレーション　グループ　オブ　キュンヒー　ユニバーシティー
大韓民国　ギョンギ－ド　ヨンギン－シ　ギヒュン－ユプ　ソチョン－リ　＃１
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊
(74)代理人　100128048
弁理士　新見　浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林　智彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】オレイン酸含有組成物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
有効成分として化学式(Ｉ)で表されるオレイン酸及び薬学的に許容可能な担体を含む、脳虚血による神経細胞障害からの神経保護用、または、
ヒトもしくは哺乳動物の脳卒中もしくは脳虚血性変性脳疾患の治療用もしくは予防用の、
薬学的組成物。
【化１】



(I)

【請求項２】
オレイン酸が、オリーブオイル、植物油、または動物油から単離される、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項３】
哺乳動物またはヒトの脳卒中または脳虚血性変性疾患の予防または治療のための医薬を

調製するための、オレイン酸の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、神経細胞保護活性を有するオレイン酸に関するものである。

【背景技術】

【０００２】

最近高齢化問題が社会問題化するにつれて高齢人口の特性や住居、保健、文化、余暇など、老人福祉などに対する国民の関心が高まり、それに対する需要統計も増えている。老齢社会における主な死因は、長年の間主な死因になっていた急性伝染性疾患ではなく、慢性変性疾患である。特に慢性変性疾患の中で脳血管疾患による死亡は、単一疾患による死亡率の中で２位を記録している非常に重要な疾患である。

【０００３】

脳卒中は、変性疾患中で主要な公衆衛生問題の一つであり、脳卒中による死亡率が心臓疾患による死亡率を追い越した。脳卒中の２種の形態は、脳虚血と脳出血である。前者は、血流の減少から誘発され、後者は脳血管からの出血によって誘発される。血流の減少は、血餅または他の原因による血管閉塞によって発生する。虚血性脳卒中は、全体脳卒中の８０％を占めている。

【０００４】

脳神経細胞の損傷の原因としては、興奮した神経伝達物質の放出、フリーラジカルの産生、タンパク質合成の抑制、遺伝子の非正常的発現及び免疫反応の活性化などが報告された。しかし、脳神経細胞の損傷保護のための効果的な治療剤は、まだ開発されていなかった。

【０００５】

ＦＤＡによって唯一認可された血小板凝集阻害剤であるt-PA（組織プラスミノーゲン活性化因子）は、血液凝集を溶解し、酸素及びグルコースの迅速な供給を提供する。したがって、直接的に神経細胞を保護するのではないので、早期の使用が必要であり、その特性のために過量使用または頻繁な使用時には、血管壁が荒れて結局出血性脳血管疾患を誘発するようになる。また、初期のカルシウム流入を効果的に抑制するためのカルシウムチャンネル抑制剤であるＭＫ－８０１の場合、臨床的テストが実行されたがその副作用によって薬物が廃棄されたことがある。

【０００６】

したがって、長い間使用されてその安全性が立証された天然資源を客観的に検証して、脳疾患治療及び予防効果を有する天然物質を開発しようとする努力が至急に求められている。

【０００７】

オレイン酸は、生体内に広く存在する不飽和脂肪酸の一種で、分子量は２８２．５、融点１３．３℃、沸騰点２２３℃／１０ｍｍｇ　Ｈｇであり、純粋なものは無色、無臭の油状の液体である。天然には、オリーブ油などの主要成分と牛や豚の油などの動物油の主要構成成分として存在する。油は、生体内ではパルミチン酸からステアリン酸を経て合成される。また、植物内では、リノレン酸に変換されたりする。オレイン酸は、自由形態よりは主にグリセロールとエステル（グリセリド）のように連結した形態で細胞膜中に存在する。オレイン酸は、１分子内に１個の二重結合を有し、トランス型幾何異性体（エリド酸：ｅｌｉｄｅ　ａｃｉｄ）とは異なるシス型の幾何異性体を示す。

【０００８】

現在までオレイン酸に対する研究は、抗癌効果（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ，等，ｌａ　Ａｎｎａｌｓ　ｏｆ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２００５年，１０頁（非特許文献１））、血液粘度を低めて血流の流れを円滑にさせて（Ａｌｂｅｒｔｓ等，Ｇｅｒｌａｎｄ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９９４年（非特許文献２））、神経細胞の再生及び神経線維のミエリン化（Ｍｅｄｉｎａ　ａｎｄ　Ｔａｂｅｒｎｅｒｏ，Ｊ　Ｐｈｙｓ

ｉｏｌｏｇｙ，２００２年，第９６巻，２６５－２７１頁（非特許文献３））などが報告されている。

【０００９】

しかし、オレイン酸の神経細胞保護活性に対して記載されたり提示されたりしたことはなく、特に脳卒中のような神経疾患の治療または抑制のための動物モデル実験は、知られていない。

【００１０】

以上のことに鑑みて、本発明者は、オレイン酸の薬学的効果及びその活性メカニズムに関する研究を行った。研究の結果、本発明者等は、新規な薬学的効果、特に感覚ニューロンの機能的疾患に対する予防及び治療活性を発見して本発明を完成した。

【００１１】

【非特許文献１】Ｍｅｎｅｎｄｅｚ，等，ｌａ Ａｎｎａｌｓ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２００５年，１０頁

【非特許文献２】Ａｌｂｅｒｔｓ等，Ｇｅｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４年

【非特許文献３】Ｍｅｄｉｎａ ａｎｄ Ｔａｂｅｒｎｅｒｏ，Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ，２００２年，第９６巻，２６５－２７１頁

【発明の開示】

【００１２】

課題

したがって、本発明の目的は、下記の化学式（Ｉ）で表される、神経細胞を保護するためならびに脳卒中及び変性脳疾患などの脳疾患を患うヒトまたは哺乳動物を治療または予防するために有効な量の有効成分としてのオレイン酸と、薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物を提供することである。

【００１３】

解決手段

前記目的を達成するために、本発明は、神経細胞保護のための有効量のオレイン酸を有効成分として含む薬学的組成物を提供する。

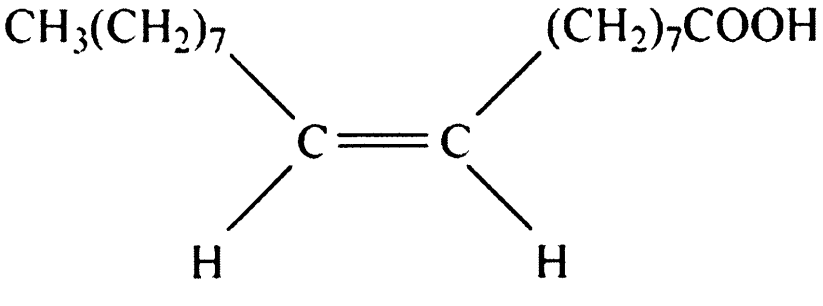
【００１４】

以下、本発明を詳しく説明する。

【００１５】

本発明のオレイン酸は、Ｃｉｓ－９－オクタデセン酸であり、下記の化学式Ｉで表わされる。

【化１】



(I)

【００１６】

本願で開示される変性脳疾患という用語は、脳卒中、脳虚血、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、老人性痴呆などを含む。

【００１７】

前記オレイン酸は、下記の過程によって得られる。オレイン酸が含有されたオリーブオイルの植物性抽出物及び動物性油脂から、まず、原料を粉砕する。粉末は、核酸またはクロロホルム溶媒で抽出して、抽出物は、濃縮された非極性溶媒抽出物を得るために濃縮す

る。得られたオレイン酸の純度を確認するために移動相は、混合溶媒（アセトン：ヘキサン）にしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを実施する。

【００１８】

本発明は、上述の方法で調製された、神経細胞を保護するためならびに脳卒中及び脳虚血などの変性脳疾患を患うヒトまたは哺乳動物を治療または予防するために有効な量の有効成分としてのオレイン酸と、薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物を提供する。

【００１９】

また、本発明は、哺乳動物またはヒトの脳卒中、脳虚血のような変性脳疾患の予防及び治療のための薬剤製造のためのオレイン酸の使用を提供する。

【００２０】

あわせて、本発明は、オレイン酸及びその薬学的に許容可能な担体を含む組成物を患者に投与することを含む、神経細胞死による変性脳疾患を治療したり予防したりする方法を提供する。

【００２１】

本発明の化合物は、薬剤学的に許容可能な担体、補助剤または希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キリシトール、エリスリトール、マルチトール、澱粉、アラビアゴム、アルギネート、ゼラチン、カルシウムホスファート、カルシウムシリケート、セルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシベンゾエート及びミネラルオイルを含む薬学的組成物を提供する、製剤化する場合には、追加的に充填剤、抗凝固剤、滑剤、湿潤剤、風味剤、乳化剤、防腐剤などを含むことができる。本発明の化合物は、患者に投与された後、有効成分の放出が、即時、持続的にまたは遅延すように当業界の公知された方法を利用して製剤化することができる。

【００２２】

例えば本発明の組成物は、オイル、プロピレングリコールまたは他の注射剤を製造する時、一般的に利用される溶媒に溶解させることができる。担体の適合した例としては、生理食塩水、ポリエチレングリコール、エチルアルコール、植物性オイル、イソプロピルミリスチン酸などがあるが、これに限定されるものではない。局所投与のために本発明の組成物は、軟膏及びクリーム形態に製剤化することができる。

【００２３】

本発明の組成物を含む薬学的剤形は、経口投与用剤形（粉末、錠剤、カプセル、軟質カプセル、水薬、シロップ、エリキシル丸薬、粉末、サシェ、微粒）、または局所用剤形（クリーム、軟膏、ローション、ゲル、バーム、パッチ、膏薬、スプレー溶液、エアゾールなど）、または注射用剤形（溶液、懸濁液、エマルジョン）中のいずれかの剤形ででも製造することができる。

【００２４】

本発明の化合物の薬学的投与形態は、これらの薬学的許容可能な塩の形態でも使用することができ、また単独でまたは他の薬学的活性化合物との結合体のみならず、適当な集合体で使用することができる。

【００２５】

本発明抽出物の有効量は、患者の体重及び状態、症状の程度、薬の形態、投与期間によって変更することができ、当業者によって選択することができる。しかし、有効な効果を得るために一般的に、本発明の抽出物を重量／日で０．０１～１０ｇ／ｋｇ、１～５ｇ／ｋｇの範囲が好ましい。投与量は、１日に何回かに分けて投与することができる。組成物において、組成物は、全体組成物重量で０．０１～８０％重量部、好ましくは０．５～５０％重量部で含まれなければならない。

【００２６】

本発明の薬学的組成物は、ラット、マウス、家畜、ヒトなどの哺乳動物に多様な経路で投与することができる。投与のすべての方式は、予想することができ、例えば、経口、直

腸または静脈、筋肉、皮下、子宮内硬膜または脳血管内（ｉｎ　ｔｒａｃｅｒｅ　ｂｒｏｖｅｎ　ｔｒｉｃｕｌａｒ）注射によって投与することができる。

【００２７】

本発明者等は、前記記載した本発明の桑の抽出物を含む本発明の組成物が、当業界にすでに知られたインビボ実験体で脳卒中の予防及び治療活性を有することを証明した。前記実験体は、下記の工程で構成された中大脳動脈血管閉塞モデル実験で、ナイロンフィラメントを内頚動脈に挿入して中大脳動脈血管が閉塞されるようにして、１２０分以後に動脈の再潅流を許容するためにフィラメントを除去した。

【００２８】

また、別の本発明の目的は、上述のプロセスで調製された上述の本発明のオレイン酸及び食品学的に許容可能な添加剤を含む、神経細胞を保護するためならびに、脳卒中および脳虚血のような脳疾患を予防または改善するための健康食品を提供することである。

【００２９】

前記化合物は、脳卒中及び脳虚血のような脳疾患の予防のために、食品、食品添加剤及び飲料に添加することができ、錠剤、カプセル、丸薬及び飲料形態で提供することができる。脳卒中疾患予防のために本発明の前記化合物は、一般的に食品総重量当たり０．０１～１５ｗ／ｗ％、好ましくは１～１０ｗ／ｗ％添加することができ、健康飲料組成物１００ｍｌ当たり１～３０ｇ、好ましくは３～１０ｇの割合で添加することができる。

【００３０】

本発明の健康飲料組成物は、指示された割合で必須成分として前記化合物を含む外の他成分としては、特別な制限がなく、通常の飲料のように様々な香味剤または天然炭水化物などを追加成分として含むことができる。上述した天然炭水化物の例としては、単糖類、例えばグルコース、果糖など、二糖類、例えばマルトース、スクロースなど、及び多糖類、例えばデキストリン、シクロデキストリンなどの通常的な糖、及びキリシトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコールである。上述したもの以外の香味剤として天然香味剤（タウマチン、ステビア抽出物（例えばレバウジオシドＡ、グリシルヒジンなど）及び合成香味剤（サッカリン、アスパルテームなど）を有用することができる。前記天然炭水化物の割合は、本発明の組成物１００ｍｌ当たり一般的に約１～２０ｇ、好ましくは約５～１２ｇである。

【００３１】

前記の他に本発明の化合物は、様々な栄養剤、ビタミン、無機質（電解質）、合成風味剤及び天然風味剤などの風味剤、着色剤及び充填剤（チーズ、チョコレートなど）、ペクチン酸及びその塩、アルギン酸及びその塩、有機酸、保護性コロイド増粘剤、ｐＨ調節剤、安定化剤、防腐剤、グリセリン、アルコール、炭酸飲料に使用される炭酸化剤などを含むことができる。その他に本発明の化合物は、天然果物ジュース及び果物ジュース飲料及び野菜飲料の製造のための果肉を含むことができる。このような成分は、独立的にまたは組み合わせて使用することができる。このような添加剤の割合は、それほど重要ではないが本発明の化合物１００重量部当たり０～２０重量部の範囲で選択することが一般的である。

【００３２】

前記記載した化合物を添加することができる食品の例としては、多様な食品、飲料、ガム、ビタミン複合体、健康改善用食品などがある。

【００３３】

本発明の化合物、使用及び製造は、当業者によって発明の精神及び範囲から逸脱しない範囲で多様な修正及び改変され得ることは、自明である。

【００３４】

発明の効果

本発明の神経細胞保護活性を有するオレイン酸を有効成分として含む組成物は、神経細胞を保護する効果を示し、脳卒中及び脳虚血の予防または治療効果を示す。ゆえに、本発明の組成物は、ヒトまたは哺乳動物の変性脳疾患の予防及び治療に有用である。

【００３５】
発明を実施するための最良の形態
以下、本発明を下記実施例及び実験例によって詳しく説明する。但し、下記実施例及び実験例は、本発明を例示するだけのものであって、本発明の内容が下記実施例及び実験例によって限定されるものではない。
【００３６】
参照例１．実験動物の準備
実験例で使用した順序及び実験方法を下記に示す。
【００３７】
実験動物
実験動物として、３００ｇ内外、８週齢のｓｐｒａｇｕｅ－ｄａｗｌｙのオスマウスをセムタコ社（ソウル、大韓民国）から購入して、飼料と水を充分に供給しながら１週間実験環境に適応させた。
【００３８】
実験例１．オレイン酸の脳神経細胞保護効果
オレイン酸の局所脳卒中による神経細胞損傷に対して神経細胞保護効果を測定するために、血管内縫合糸挿入法（ｉｎｔｒａｌｕｍｍｉｎａｌ　ｓｕｔｕｒｅ　ｍｅｔｈｏｄ：Ｚｅａ　Ｌｏｎｇａ、等，Ｓｔｒｏｋｅ，１９８９年，第２０巻，８４－９１頁）を応用使用した。
【００３９】
ラットを７０％N_2O、３０％O_2と５％のイソフルランが混じった混合ガスで麻酔をした後、実験中５％のイソフルランを維持した。
【００４０】
首前方部位中央の皮膚を切開して、右側頚動脈（ＣＣＡ）と外頚動脈（ＥＣＡ）を周囲組織と神経から注意深く分離した。外頚動脈は縫合糸で縛り、内径動脈（ＩＣＡ）及び翼口蓋神経頚動脈も前記の方法のように類似の方法で縛り、クリップを使用してＣＣＡ及びＩＣＡを遮断した。ＥＣＡは、微細はさみで除去し、血管はプローブを挿入して注視した。プローブは、２３ｍｍの４－０ナイロン縫合糸を接着能を増加させる活性子と凝固するポリシロキサンのようなシリコン成分でコーティングされるように製作した。ＥＣＡは、約２０ｍｍコーティングされたプローブを挿入位置から２０ｍｍまたはそれ以下に到達して、抵抗が感じられるまで挿入される部分を縛った。プローブは逆流を防止するために同時に固定した。皮膚切開部位を再び縫合した後、麻酔から自然回復させた。挿入されたプローブがＭＣＡの血流を遮断するため局所虚血が誘発され、マウスは２時間後に再麻酔して頚動脈血流からプローブを除去した。再潅流後２４時間後に頚椎脱骨させて、脳を摘出して２ｍｍ厚さで６枚の切片を得て２％ＴＴＣ溶液で染色した。
【００４１】
手術は、体温が３７±０．５℃になるように維持しながら観察した。
【００４２】
喉頭（ｃａｕｄａｌ）からブレグマ（ｂｒｅｇｍａ）への＋５．２、＋３．２、＋１．２、－０．８、－２．８、－４．８、－６．８、－８．８ｍｍ領域で切断して、末端組職（ｔｅｒｍｉｎａｌ　ｔｉｓｓｕｅ）は、脳マトリックス（ｂｒａｉｎ　ｍａｔｒｉｘ）を利用して２ｍｍ厚さの脳切片６個を得るために切断した。２％ＴＴＣ（２，３，５－ｔｒｉｐｈｅｎｙｌｔｅｔｒａｚｏｌｉｕｍ－ｃｈｌｏｒｉｄｅ）溶液の最適量を蒸溜水に希釈し、１６ウェルプレートに移した。脳切片をプレートに浸して３７℃で３０分間放置しておいた。染色された組職は、デジタルカメラ（Ｏｌｙｍｐｕｓ　Ｃｏ．ｃ２５００Ｌ　ｍｏｄｅｌ，米国）で一つずつ撮影した後、コンピューターに移した。脳梗塞地域の体積は、ＯＰＴＩＭＡＳプログラム（Ｍｅｄｉａ　Ｃｙｂｅｒｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏ．，６．５１ｖｅｒｓｉｏｎ）で計算して、イメージ分析システムで分析した。むくみ体積を除いた右側半球の脳梗塞地域の実際体積（Ａ）及び脳梗塞の実際体積（Ｂ）決定するために下記の式で計算した。

【００４３】
数式１
校正された脳梗塞の体積（ｍｍ^3）＝正常左分球の体積－損傷半球の正常部位体積
【００４４】
数式２
脳梗塞割合（％）＝（校正された脳梗塞の体積（ｍｍ^3）／正常左半球の体積（ｍｍ^3））×１００
【００４５】
オレイン酸の脳組織及び脳神経細胞保護効果を測定した結果、図１に示したように（Ｂ：１ｍｇ／ｋｇ、Ｃ：１０ｍｇ／ｋｇ、Ｄ：１００ｍｇ／ｋｇ）、対照群に比べてオレイン酸を投与した群は、神経細胞が死滅してＴＴＣに染色されない部位の面積が少なく、神経細胞が損傷されずにＴＴＣに染色された部位の面積（白部分）が少ないことが分かった。
【００４６】
また、図２にみられるように、対照群は脳梗塞の割合（％）が３７．１±４．３４％で示され、オレイン酸を１０及び１００ｍｇ／ｋｇで投与した群ではそれぞれ２０．９±３．４８及び１３．０±２．７９％で示されて、濃度依存的な神経保護効果を示した。これらは、対照群に比べてそれぞれ３２．９及び６４．９％の神経保護効果を示したもので、１００ｍｇ／ｋｇの用量で最高効能を示した。
【００４７】
実験例２．オレイン酸の神経行動学的回復効果検証
前記実施例１と同一方法で処理したマウスの神経行動学的回復効果をロンガ（Ｌｏｎｇａ）等の神経行動学的点数（Ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ　ｓｃｏｒｅ）測定法（Ｓｔｒｏｋｅ，１９８９年，第２０巻，８４－９１頁）によって測定した。
【００４８】
評価点数は、マウスを底から５０ｃｍ程度持ち上げた場合、両方の前足を底に向ける正常状態を５点、他の症状がなくて損傷した部位の前足を開いたり曲げたりする状態を４点、前足を完全に曲げて他の症状がない状態を３点、左に向いたりすれば２点を与え、左にきょろきょろする状態を１点にして算定した。前記の評価点数方法によって付与された各検査項目の点数をすべて合算して各投与群の最終的な神経行動学的点数を図３に示した。対照群では２．８６±０．２１点数を示した一方、オレイン酸１００ｍｇ／ｋｇを腹腔注射した群では３．９５±０．１５点数（ｐ＜０．００１）を示し、各々の用量で神経保護効果を示した。
【００４９】
実験例３．急性毒性実験
方法１
ＩＣＲ系マウス（体重２５±５ｇ）とＳｐｒａｇｕｅ－ｄａｗｌｙ系ラット（３００＋１０ｇ、Ｊｕｎｇ－Ａｎｇ　Ｌａｂ　Ａｎｉｍａｌ　Ｉｎｃ．）をそれぞれ１０匹ずつ４群に分けて実験例１の組成物を各々１００、２５０、５００及び１０００ｍｇ／ｋｇの用量または溶媒（０．２Ｄ，ｉ．ｐ．）用量で経口投与した後、２週間毒性の有無を観察した。
【００５０】
方法２
ＩＣＲ系マウス（体重２５±５ｇ）とｓｐｒａｇｕｅ－ｄａｗｌｙ系ラットをそれぞれ１０匹ずつ４群に分けて実験例１の組成物を各々２５、５０、１００及び２００ｍｇ／ｋｇの用量または溶媒（０．２Ｄ，ｉ．ｐ．）用量でそれぞれに腹腔投与した後、２４時間毒性の有無を観察した。
【００５１】
結果
実験物質を投与したすべての動物で特記するに値する臨床症状や斃死した動物はなく、

体重変化、血液検査、血液生化学検査及び剖検所見などでも毒性変化は観察されなかった。以上の結果、本発明の化合物は毒性変化を示さず、安全な物質であると判断された。

【００５２】

産業上の使用可能性

本発明の神経細胞保護活性を有するオレイン酸を有効成分として含む組成物は、神経細胞を保護する効果を示し、脳卒中及び脳虚血の予防または治療効果を示す、ゆえに、本発明の組成物は、ヒトまたは哺乳動物の変性脳疾患の予防及び治療に有用に使用できる。

【図面の簡単な説明】

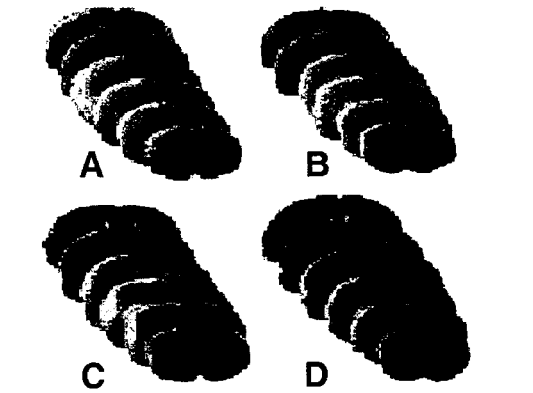
【００５３】

【図１】オレイン酸の投与濃度によるマウス脳組織での保護効果を観察するためにマウスの脳組織切片をＴＴＣ染色法で観察した図である。

【図２】５％ツイーン２０を投与した対照群とオレイン酸投与群での脳組織損傷率（または脳梗塞割合）を比較して示した図である。

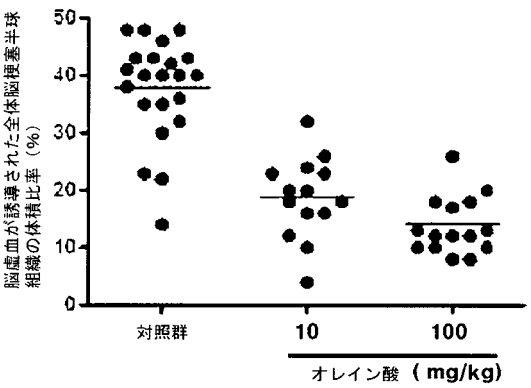
【図３】オレイン酸の投与による神経行動学的回復効果を示した図である。

【図１】

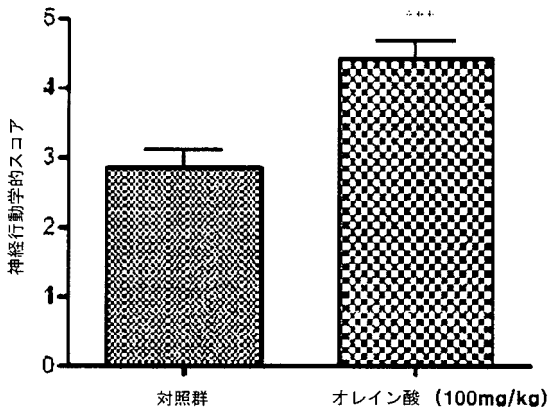


A: 対照群 , B: 1 mg/kg, C: 10 mg/kg, D: 100 mg/kg

【図２】



【図３】



フロントページの続き

(74)代理人 100130845
弁理士 渡邉 伸一
(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(72)発明者 キム ホ チョル
大韓民国 ソウル市 ガンナンーグ デチ 1ードン ソンギョン アパートメント 10－603
(72)発明者 リー デ ヒー
大韓民国 ソウル市 ソンブクーグ ジョンガムードン サムソン レミアン アパートメント 110－1602
(72)発明者 キム ミ ヨン
大韓民国 ソウル市 ソデムンーグ ホンジ 4ードン ホンジェウォン ヒュンダイ アパートメント 105－1104
(72)発明者 ブー ヤン ミン
大韓民国 ソウル市 ソデムンーグ ホンジ 3ードン ムンワチョン ヒュンダイ アパートメント 102－906
(72)発明者 ハ ニ ナ
大韓民国 インチョン ブピョンーグ サンゴク 4ードン ヒュンダイ アパートメント 503－901
(72)発明者 ジュン ジン ヒー
大韓民国 ソウル市 ソチョーグ バンベードン 779－11 ＃201

審査官 小松 邦光

(56)参考文献 特開平10－215787（JP，A）
国際公開第02／036134（WO，A1）
特開平04－164029（JP，A）
Heller A, et al., Long-chain fatty acids increase cellular dopamine in an immortalized cell line (MN9D) derived from mouse mesencephalon, Neuroscience Letters, 2005年 3月 7日, Vol. 376, No. 1, p. 35-39
Zhu Y, et al., Oleic acid causes apoptosis and dephosphorylates Bad, Neurochemistry International, 2005年 1月, Vol. 46, No. 1, p. 127-135
渡辺俊明, et al., 脳保護剤（フリーラジカル消去剤）エダラボンの研究開発, 薬学雑誌, 2004年 3月, Vol. 124, No. 3, p. 99-111
滝沢俊也, 脳血管障害におけるフリーラジカルの産生とその治療, 日本老年医学会雑誌, 2003年 7月, Vol. 40, No. 4, p. 319-321
片山泰朗, 急性期脳卒中の治療, Journal of Nippon Medical School, 1999年 6月, Vol. 66, No. 3, p. 160-165
RICCI S, et al., Fatty acid dietary intake and the risk of ischaemic stroke: a multicentre case-control study. UFA Study Group, Journal of neurology, 1997年 6月, Vol. 244, No. 6, p. 360-364

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)
A61K 31/201
A61P 9/10
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)
PubMed