

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 12 月 29 日 (29.12.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/123058 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/198**, (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
A61P 1/14, 17/16, 21/00, 37/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/011200
- (22) 国際出願日: 2005 年 6 月 14 日 (14.06.2005)
- (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2004-177544 2004 年 6 月 15 日 (15.06.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大阪府 (OSAKA PREFECTURAL GOVERNMENT) [JP/JP]; 〒5408570 大阪府大阪市中央区大手前 2 丁目 1 番 2 2 号 Osaka (JP). 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高木 康博 (TAK-AGI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒5370025 大阪府大阪市東成区中道 1 丁目 3 番 6 9 号 大阪府立公衆衛生研究所内 Osaka (JP). 秋山 由紀雄 (AKIYAMA, Yukio) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 柴原 進 (SHIBAHARA, Susumu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTIAGING AGENT

(54) 発明の名称: 老化防止剤

(57) Abstract: An effective antiaging agent comprising a combination of cystine and theanine. Further, there is provided an antiaging food or feed comprising a combination of cystine and theanine.

(57) 要約: シスチンとテアニンとを組み合わせる効果的な老化防止剤。シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止用の食品または飼料の提供。



WO 2005/123058 A1

1

明細書

老化防止剤

技術分野

本発明は、シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止剤、老化防止
5 用の食品および飼料に関する。

背景技術

老化は、一般に加齢に伴う生理機能の低下と定義されている。加齢に伴って
低下する生理機能の具体例として、基礎代謝、肺活量、最大呼吸量、心係数、
細胞内の水分量、神経伝導速度、腎糸球体ろ過率、腎血漿流量、免疫機能など
10 が挙げられる(今堀和友著、「老化とは何か」、岩波新書、岩波書店、2001)。
また、加齢に伴い、特に高齢者では、臓器の実質細胞が減少しその結果臓器が
萎縮したり、高齢者では一般に身体活動量が低下し、運動を行なわないために
骨格筋が萎縮したりといった、内臓や筋肉の形態変化も認められる。その結果、
高齢者では、精神系、神経系、循環器系、呼吸器系、消化器系、内分泌代謝系、
15 血液系、腎泌尿器系、運動系、皮膚を含めた感覚器系などの全身の器官に慢性
疾患が出現する(佐藤和人、本間健、小松龍史編、「エッセンシャル臨床栄養学」、
医歯薬出版、2003)。

これらの慢性疾患は、老後のクオリティーオブライフ(生活の質、QOL)
を低下させることから、老後のQOL向上のためには、生理機能の低下、身体
20 活動量の低下、内臓や筋肉の形態変化などの加齢に伴う全身状態の悪化を改善
または予防することが重要である。

脳神経系、内分泌系、免疫系が複雑に関連するホメオスタシス(生体恒常性
維持)のスーパーシステムが高齢化(加齢)に伴い衰えることが、身心の機能
の低下、即ち老化の原因であり、脳神経、内分泌、免疫の機能の低下をどれほ
25 ど抑えられるかが老化防止のポイントであると記載されている。しかし、老化
防止に「栄養」と「運動」が有効であることが記載されているのみで、具体的

な老化防止剤は開示されていない（今堀和友著、「老化とは何か」、岩波新書、岩波書店、2001）。

- ここで、テアニンは緑茶中に多く含まれるアミノ酸であるが、テアニンが摂取された後に産生されるエチルアミンが、T細胞の一種 $\gamma\delta$ T細胞に作用して
- 5 サイトカインであるインターフェロン- γ （IFN- γ ）の産生を促進することが開示されている（A. B. Kamathら、PNAS、2003、vol. 100（10）、6009-6014）。また、ヒト末梢血T細胞の4%が $\gamma\delta$ タイプのT細胞であり、摂取したテアニンが体内で代謝されて産生されるエチルアミンが、 $\gamma\delta$ T細胞に作用しサイトカインであるインターロイキン-2（IL-2）の産生を促進することが開示されている（J. F. Bukowski
- 10 ら、Immunity、1999、vol. 11、57-65）。しかし、これらの作用は、試験管内で観察された作用であり、生体内において実際に抗体産生に結びつくという報告はない。また、テアニン摂取が、生体内において実際に抗体産生を亢進させるという知見はない。
- 15 さらに、テアニンや、含硫アミノ酸であるシスチン、又、それらを組み合わせた場合の、老化防止作用、就中加齢に伴う生理機能低下、免疫低下の改善または予防作用について開示したものはない。

発明の開示

- 本発明は、効果的な老化防止剤、老化防止用の食品および飼料を提供することを目的とする。ここに、本明細書において「老化防止」とは、加齢に伴う全身状態の悪化の改善または予防を意味し、加齢に伴う全身状態の悪化には、加齢に伴う生理機能の低下（例えば免疫機能の低下）、身体活動量の低下、臓器や筋肉の形態変化等が含まれる。
- 20

- 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、シスチンとテアニンとを組み合わせることで、老齢マウスに対して優れた免疫増強作用があること、並びに老齢マウスに対して優れた全身状態の悪化の改善作用があることを見出し、この知見をもとに本発明を完成させるに至った。
- 25

本発明は以下の項目を包含する。

- (1) シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止剤。
- (2) 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、上記(1)記載の老化防止剤。
- (3) シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止用の食品または飼料。
- (4) 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、上記(3)記載の食品または飼料。
- 10 (5) シスチンとテアニンとを組み合わせる併用剤、および該併用剤を老化防止用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該併用剤に関する記載物を含む商業パッケージ。
- (6) 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選
- 15 ばれる少なくとも1つである、上記(5)記載の商業パッケージ。
- (7) シスチンとテアニンとの組合せの割合が、重量比率として100:1~1:100である上記(1)または(2)記載の老化防止剤。
- (8) シスチンとテアニンの投与量が両方あわせて1日あたり100 μ g/kg体重~800mg/kg体重の範囲である上記(1)または(2)記載の老
- 20 化防止剤。
- (9) シスチンの投与量が1日あたり1 μ g/kg体重~800mg/kg体重の範囲である上記(1)または(2)記載の老化防止剤。
- (10) テアニンの投与量が1日あたり1 μ g/kg体重~800mg/kg体重の範囲である上記(1)または(2)記載の老化防止剤。
- 25 (11) シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止剤を製造するためのシスチンとテアニンの使用。

(12) 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、(11)記載の使用。

(13) シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止用の食品または飼料を製造するためのシスチンとテアニンの使用。

(14) 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、(13)記載の使用。

(15) シスチンとテアニンとの組合せの割合が、重量比率として100:1~1:100である老化防止剤を製造するための(11)または(12)記載の使用。

(16) シスチンとテアニンの投与量が両方あわせて1日あたり100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重~800 mg/kg 体重の範囲である老化防止剤を製造するための(11)または(12)記載の使用。

(17) シスチンの投与量が1日あたり1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重~800 mg/kg 体重の範囲である老化防止剤を製造するための(11)または(12)記載の使用。

(18) テアニンの投与量が1日あたり1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重~800 mg/kg 体重の範囲である老化防止剤を製造するための(11)または(12)記載の使用。

(19) シスチンとテアニンとを組み合わせる投与対象に投与することを含む老化防止方法。

(20) 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、(19)記載の老化防止方法。

(21) シスチンとテアニンとを組み合わせる食品または飼料を投与対象に投与することを含む老化防止方法。

(22) 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪・体毛・羽毛の保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、(21) 記載の老化防止方法。

(23) シスチンとテアニンとの組合せの割合が、重量比率として100 : 1
5 ~ 1 : 100である(19) または(20) 記載の老化防止方法。

(24) シスチンとテアニンの投与量が両方あわせて1日あたり100 μ g /
kg 体重~800 mg / kg 体重の範囲である(19) または(20) 記載の
老化防止方法。

(25) シスチンの投与量が1日あたり1 μ g / kg 体重~800 mg / kg
10 体重の範囲である(19) または(20) 記載の老化防止方法。

(26) テアニンの投与量が1日あたり1 μ g / kg 体重~800 mg / kg
体重の範囲である(19) または(20) 記載の老化防止方法。

本発明の老化防止剤、老化防止用の食品および飼料は、加齢に伴う全身状態
の悪化(例えば、生理機能の低下、臓器や筋肉の形態変化、身体活動量の低下
15 等、具体的には例えば、運動量の低下、運動機能(例えば、歩行時や走行時の
速さ、跳躍力、持久力、瞬発力等)の低下、筋力の低下(特に筋肉の締め感
の減少)、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪・体毛・羽毛の保湿機能の低下(例
えば、皮膚や毛髪・体毛・羽毛の乾燥、皮膚の弾力性の低下、皮膚や毛髪・体
毛・羽毛のつやの減少等)、免疫機能の低下、日常的な活動低下等)を改善し、
20 または予防することができる。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用するシスチンは、L-シスチンであることが好ましい。

シスチンは塩の態様であってもよく、本明細書における「シスチン」なる用語は塩をも包含する概念である。

25 かかる塩としては、薬理学的に許容されるものであれば、特に制限はなく、
例えば、無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩
酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢

- 酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、塩基との塩とすることもできる。塩基との塩としては、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。

本発明で使用されるテアニンは、L-テアニンが好ましい。

テアニンは塩の態様であってもよく、本明細書における「テアニン」なる用語は塩をも包含する概念である。

- かかる塩としては、薬理学的に許容されるものであれば、特に制限はなく、例えば、無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、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。

本発明の老化防止剤は、ヒト、ヒト以外の動物〔例えば、ヒト以外の哺乳類（ブタ、ウシ、ウマ、イヌ等の家畜および愛玩動物）、鳥類（シチメンチョウ、ニワトリ等の家禽および愛玩動物）等〕等に適用することが有用である。

- 本発明の老化防止剤は、シスチンとテアニンとを組み合わせるもの（即ち、併用剤）であり、投与時にシスチンとテアニンとを組み合わせることができるものであればよい。従って、本発明の老化防止剤は、投与時にシスチンとテアニンとを組み合わせることができるものであれば、シスチンとテアニンとを同時に製剤化して得られる単一の製剤であっても、シスチンとテアニンとを別々に製剤化して得られる2種の製剤を組み合わせるものであってもよい。投与形態は、特に限定されず、例えば、（1）シスチンとテアニンとを含有する組成物、即ち、単一の製剤としての投与、（2）シスチンとテアニンとを別々に製

剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) シスチンと
テアニンとを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での時間差
をおいての投与（例えばシスチン、テアニンの順序での投与、あるいは逆の順
序での投与）、(4) シスチンとテアニンとを別々に製剤化して得られる 2 種
5 の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) シスチンとテアニンとを別々に
製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与
（例えばシスチン、テアニンの順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等
が挙げられる。

10 なお、時間差をおいての投与の場合、両者が体内で共存していることが必要
である。

本発明の老化防止剤において、シスチンとテアニンとの組合せの割合は、両
者が単一製剤とされる場合、別個の製剤とされる場合のいずれにおいても、重
量比率として、通常 100 : 1 ~ 1 : 100 の範囲であり、20 : 1 ~ 1 : 2
の範囲が好ましい。

15 本発明の老化防止剤において、投与量はシスチンとテアニンとをあわせて 1
日あたり通常 100 μ g / kg 体重 ~ 800 mg / kg 体重の範囲であり、5
00 μ g / kg 体重 ~ 100 mg / kg 体重の範囲が好ましい。但し、シスチ
ンの投与量は 1 日あたり通常 1 μ g / kg 体重 ~ 800 mg / kg 体重の範囲
であり、100 μ g / kg 体重 ~ 100 mg / kg 体重の範囲が好ましい。また
20 た、テアニンの投与量は、1 日あたり通常 1 μ g / kg 体重 ~ 800 mg / k
g 体重の範囲であり、20 μ g / kg 体重 ~ 100 mg / kg 体重の範囲が好
ましい。

本発明の老化防止剤において、上記 1 日あたりの量を一度にもしくは数回に
分けて投与することができる。また投与期間は特に限定されない。

25 本発明の老化防止剤はその剤型に格別の制限はなく、経口製剤、非経口製剤
のいずれでもよい。その剤型としては、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル
剤、エリキシル剤、シロップ剤、マイクロカプセル剤あるいは懸濁液剤等の剤

型が挙げられる。本発明の老化防止剤は経口的または非経口的に適用することができる。

非経口的に投与する場合には、例えば、シスチンおよびテアニンを含む溶液を点鼻噴霧することや注射剤として投与すること等ができる。経口的に投与する場合には、食前、食後、食間を問わない。

本発明の老化防止剤は、必要に応じて、担体、賦形剤、結合剤、膨化剤、潤滑剤、甘味剤、香味剤、防腐剤、乳化剤、被覆剤等を含むことができ、これらとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で用いることができる。これらの組成物または製剤におけるシスチンおよびテアニンの量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにすればよい。

本発明の老化防止剤において、含むことができる具体的な成分としては、例えばトラガント、アラビアゴム、コーンスターチおよびゼラチンのような結合剤；微晶性セルロース、結晶セルロースのような賦形剤；コーンスターチ、前ゼラチン化デンプン、アルギン酸、デキストリンのような膨化剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；微粒二酸化ケイ素、メチルセルロースのような流動性改善剤；グリセリン脂肪酸エステルのような滑沢剤；ショ糖、乳糖およびアスパルテームのような甘味剤；ペパーミント、ワニラ香料およびチェリーまたはオレンジのような香味剤；モノグリセリド、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、レシチンなどの乳化剤等が挙げられる。

調剤単位形態がカプセル剤である場合には上記のタイプの材料にさらに油脂のような液状担体を含むことができる。

また、種々の他の材料を、調剤単位の物理的形態を変化させるために含むことができる。錠剤の被覆剤としては、例えば、シェラック、砂糖またはその両方などが挙げられる。シロップ剤またはエリキシル剤は、例えば、甘味剤としてショ糖、防腐剤としてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素およびチェリーまたはオレンジ香味等を含むことができる。その他、各種ビタミン類、各種アミノ酸類を含むしても良い。

腸溶製剤とするときは、例えばヒドロキシルフェニルメチルセルロースの水溶液を被覆前処理剤とし、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの水溶液およびポリアセチンの水溶液を被覆剤として常法により腸溶製剤とすればよい。

- 5 本発明の老化防止剤は、加齢に伴う全身状態の悪化（例えば、生理機能の低下、臓器や筋肉の形態変化、身体活動量の低下等、具体的には例えば、運動量の低下、運動機能（例えば、歩行時や走行時の速さ、跳躍力、持久力、瞬発力等）の低下、筋力の低下（特に筋肉の締め感の減少）、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪・体毛・羽毛の保湿機能の低下（例えば、皮膚や毛髪・体毛・羽毛
- 10 の乾燥、皮膚の弾力性の低下、皮膚や毛髪・体毛・羽毛のつやの減少等）、免疫機能の低下、日常的な活動低下等）の改善または予防に用いることができる。

本発明においては、シスチンとテアニンとを組み合わせる併用剤、および該併用剤を老化防止用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該併用剤に関する記載物を含む商業パッケージが含まれる。

- 15 本発明の老化防止用の食品は、シスチンとテアニンとを組み合わせる食品であり、飲食時にシスチンとテアニンとを組み合わせることができるものであればよい。本発明の老化防止用の食品に含まれるシスチンおよびテアニンの量は、特に限定されないが、1日あたりの飲食量が本発明の老化防止剤における上記の投与量と同様の範囲となるようにするのが好ましい。本発明の老化防止
- 20 用の食品の形態は、特に限定されないが、例えば、シスチンおよびテアニンを粉ミルク等の粉末飲料や飲料、菓子等の食品の中に添加したものが挙げられる。

- 本発明の老化防止用の「食品」は、食品全般を意味するが、いわゆる健康食品を含む一般食品の他、厚生労働省の保健機能食品制度に規定される特定保健用食品や栄養機能食品をも含むものであり、さらにダイエタリーサプリメント
- 25 も包含される。また、本発明の老化防止剤は、飼料用途にも適用することができる、家禽や家畜等には、通常の飼料に添加して投与することができる。

実施例

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

実施例 1

- 5 2 年 齢 である老齢マウス（C 3 H / H e N、雌性）に対し、シスチンとテアニンの 1 0 : 4 （重量比）混合物を、1 6 m g / k g 体重（ヒト成人投与量 9 8 0 m g / 6 0 k g 体重 / d a y より換算）および 3 2 m g / k g 体重となるように蒸留水に溶解し、1 日 1 回、2 週間胃ゾンデを用いて経口投与した。1 回の投与液量は、体重 2 5 g 当り 0 . 1 m L とした。なお、対照群には、脱イ
10 オン水を投与した。

最終投与の翌日に、抗原として D N P - D e x t r a n を 1 匹当たり 2 0 0 μ g を尾静脈より投与して抗原刺激した。抗原刺激 4、6、1 0 日後に鎖骨下静脈から採血し、血清中の抗 D N P - I g M 抗体産生量を E L I S A 法を用いて測定し、シスチン / テアニンの I g M 抗体産生に及ぼす効果を検討した。

- 15 E L I S A 法による抗体量の測定方法は、以下の通りである。

9 6 穴マイクロプレート（D y n a t e c h 製 I m m u l o n 2）に D N P - B S A （2 μ g / m L）1 0 0 μ L / w e l l を分注し、3 7 $^{\circ}$ C で 2 ~ 3 時間インキュベーションしてコートした。

- 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 - P B S による洗浄後、検体を 1 0 0 μ L / w e
20 1 1 添加し、4 $^{\circ}$ C で約 1 8 時間静置した。その後、洗浄し、酵素標識抗体（H R P - ウサギ抗マウス I g M）を 1 0 0 μ L / w e l l 添加し、3 7 $^{\circ}$ C で 6 0 分間インキュベーションした。洗浄後、基質液 1 0 0 μ L / w e l l を添加し、遮光して室温で約 1 0 分間反応させた後、2 N 硫酸 1 0 0 μ L / w e l l を加えて反応停止した。マイクロプレートリーダーを用いて O D 値を測定した（波
25 長 4 9 0 n m）。O D 値 0 . 5 を示す検体の希釈倍率を抗体量とした。

各個体の抗体量を表 1 に示す。表 1 より、対照群（5 例）では抗原投与後 4、6、1 0 日後の抗体量が概ね 1 0 , 0 0 0 ~ 2 1 , 0 0 0 の間に分布している

のに対し、シスチン／テアニン 16 mg / kg 体重投与群では 5 例中 3 例において、32 mg / kg 体重投与群では 4 例中 3 例において最高値 23,000 ~ 30,000 の抗体量を示しており、シスチン／テアニン投与により老齢マウスにおける明らかな IgM 抗体産生量の増加が確認された。

5 表 1

老齢マウスにおける IgM 抗体産生能に対するシスチン／テアニンの効果（個体値）

	個体番号	4日後	6日後	10日後
対照群	1	13600	21152	12735
	2	10667	16271	19633
	3	19294	18967	18436
	4	18627	19849	18791
	5	12493	17493	19200
シスチン／テアニン 16mg/kg体重 投与群	1	23318	28160	28009
	2	22652	23930	22970
	3	5311	8727	10504
	4	12697	13357	18786
	5	24219	27014	19319
シスチン／テアニン 32mg/kg体重 投与群	1	9964	11749	10962
	2	29275	31226	16559
	3	11439	12149	23909
	4	25831	26344	27254

数値はIgM値(抗体量)

各群の IgM 値（抗体量）の平均値を表 2 に示した。この結果より、シスチン／テアニン投与群は抗原投与 4 日後という初期から IgM 抗体産生を増強することが明らかとなり、加齢に伴う免疫機能の低下に対し、シスチン／テアニンが有用であることが示された。

なお、老齢マウス（約2年齢）においては、成熟マウス（繁殖適齢期で、約3ヶ月齢）に比べ、IgM抗体産生能が約35%に低下することが報告されている（高木康博ら、和漢医薬雑誌 13、94、1996）。

表 2

老齢マウスにおけるIgM抗体産生能に対するシスチン/テアニンの効果（平均値）

	4日後	6日後	10日後
対照群	15270	18747	17759
シスチン/テアニン 16mg/kg体重投与群	17639	20238	19917
シスチン/テアニン 32mg/kg体重投与群	19127	20367	19671

5

数値はIgM値(抗体量)

実施例 2

2年齢である老齢マウスに対し、実施例1の場合と同様にシスチンとテアニンの混合物及び対照として脱イオン水を投与した。その後、一次抗原刺激としてDNP-KLHの100 μ gとフロイント不完全アジュバント（freund's incomplete adjuvant）を混合し、油中水（water in oil）状にした懸濁液を腹腔内注射した。4週後の二次抗原刺激として50 μ gのDNP-KLH（PBS溶液）を腹腔内注射した。二次抗原刺激後、10日後にマウスの頸静脈から採血を行った。血液サンプルから血清を分離し、実施例1のELISA法と同様の方法により血清中の抗DNP-IgG抗体量を測定した。この場合、酵素標識抗体としてHRP-ウサギ抗マウスIgG抗体を用いた。また、OD値0.5を示す検体の希釈倍率を抗体量とした。各個体の抗体量を表3に示す。

10

15

表 3

老齢マウスにおける I g G 抗体産生能に対するシスチン/テアニンの効果 (個体値)

	個体番号	10日後($\times 10^4$)
対照群	1	57. 6
	2	40. 2
	3	28. 6
	4	35. 4
	5	50. 4
	6	20. 5
シスチン/テアニン 16mg/kg体重投与群	1	48. 2
	2	60. 6
	3	88. 6
	4	82. 5
	5	73. 9
	6	67. 3
シスチン/テアニン 32mg/kg体重投与群	1	36. 5
	2	49. 5
	3	80. 0
	4	78. 9
	5	73. 8
	6	48. 2

数値はIgG値(抗体量)

表 3 より、各群の I g G 値 (抗体量) の平均値は、対照群 38. 8 ($\times 10^4$)、シスチン/テアニン 16 m g / k g 体重投与群 70. 2 ($\times 10^4$)、シスチン/テアニン 32 m g / k g 体重投与群 61. 2 ($\times 10^4$) となり、シスチン/テアニン投与群は、一次抗原刺激前の投与により、I g G 抗体産生を増強することが明らかになった。対照群を 100% とすると、シスチン/テアニン 16 m g / k g 体重投与群で 181%、32 m g / k g 体重投与群で 15

8%の増強を示しており、加齢に伴う免疫機能の低下に対し、シスチン／テアニンが有用であることが示された。

高木らによると、成熟マウス（繁殖適齢期、約3ヶ月齢）のIgG抗体価を100とすると、6ヶ月齢で56、1年齢で38というようにIgG抗体産生能が加齢に伴い次第に低下することが明らかになっている（高木康博ら、大阪府立公衛研所報、40号、19頁、2002年）。

実施例3

シスチン／テアニン投与が、加齢に伴う全身状態の悪化に対し、どのような効果を示すかを明らかにするために、老齢マウスを用いて検討を行なった。

- 10 実施例1と同様に、2年齢である老齢マウス（C3H/HeN、雌性）に対し、シスチンとテアニンの10：4（重量比）混合物を、16mg/kg体重（ヒト成人投与量 980mg/60kg体重/dayより換算）および32mg/kg体重となるように蒸留水に溶解し、1日1回、2週間胃ゾンデを用いて経口投与した。1回の投与液量は、体重25g当たり0.1mLとした。なお、対照群には、脱イオン水を投与した。

- 投与3日後以降に観察された結果を表4に示す。表4中「－」は、成熟マウス（繁殖適齢期で、約3ヶ月齢）に比較して運動量が少ない、筋肉の締め感がない、体毛のつやがない、皮膚の保湿性が低いまたは皮膚の弾力性が低いことを示し、「＋」は、対照群（投与3日後以降）に比較して運動量が多い、筋肉の締め感がある、体毛のつやがある、皮膚の保湿性が高いまたは皮膚の弾力性が高いことを示す。なお、表4中「－」は当該群の全例が当該項目について「－」であったことを示し、「＋」は当該群の半数例以上が当該項目について「＋」であったことを示す。

- 表4から明らかなように、シスチン／テアニン16mg/kg体重投与および32mg/kg体重投与により、投与後3日目から運動量の増加、筋肉の締め感の増加、体毛のつやの増加、皮膚の保湿性の増加、皮膚の弾力性の増加等、老齢マウスに対する明らかな体調改善作用が認められた。

表 4

老齢マウスにおける全身状態の悪化に対するシスチン/テアニンの効果

観察項目	対照群 (5例)	シスチン/テアニン 16mg/kg体重投与群 (5例)	シスチン/テアニン 32mg/kg体重投与群 (4例)
運動量	—	+	+
筋肉の締め感	—	+	+
体毛のつや	—	+	+
皮膚の保湿性	—	+	+
皮膚の弾力性	—	+	+

- 以上の結果より、実施例 1 および実施例 2 で認められた免疫増強作用と併せ、
- 5 シスチン/テアニンが、加齢に伴う全身状態の悪化（運動量の低下、筋力の低下、皮膚や毛髪の保湿機能の低下、免疫機能の低下等）に対し有用であることが示された。

産業上の利用可能性

- 本発明の老化防止剤における有効成分であるシスチン、テアニンは安全性の
- 10 確立した物質であることから、本発明の老化防止剤は安全性が高く、したがって、医薬用途に限らず、食品、飼料への利用が可能である。

- 以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲
- 15 で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正及び変更も、すべて後記の請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

- 本出願は、日本で出願された特願 2004-177544（出願日：2004 年 6 月 15 日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるも
- 20 のである。

請求の範囲

1. シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止剤。
2. 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選
5 ばれる少なくとも1つである、請求項1記載の老化防止剤。
3. シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止用の食品または飼料。
4. 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選
ばれる少なくとも1つである、請求項3記載の食品または飼料。
- 10 5. シスチンとテアニンとを組み合わせる併用剤、および該併用剤を老化防止用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該併用剤に関する記載物を含む商業パッケージ。
6. 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選
15 ばれる少なくとも1つである、請求項5記載の商業パッケージ。
7. シスチンとテアニンとの組合せの割合が、重量比率として100:1～1:100である請求項1または2記載の老化防止剤。
8. シスチンとテアニンの投与量が両方あわせて1日あたり100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重～800 mg/kg 体重の範囲である請求項1または2記載の老化防止
20 剤。
9. シスチンの投与量が1日あたり1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重～800 mg/kg 体重の範囲である請求項1または2記載の老化防止剤。
10. テアニンの投与量が1日あたり1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重～800 mg/kg 体重の範囲である請求項1または2記載の老化防止剤。
- 25 11. シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止剤を製造するためのシスチンとテアニンの使用。

12. 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、請求項11記載の使用。

13. シスチンとテアニンとを組み合わせる老化防止用の食品または飼料を製造するためのシスチンとテアニンの使用。

14. 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、請求項13記載の使用。

15. シスチンとテアニンとの組合せの割合が、重量比率として100:1〜1:100である老化防止剤を製造するための請求項11または12記載の使用。

16. シスチンとテアニンの投与量が両方あわせて1日あたり100 μ g/kg体重〜800mg/kg体重の範囲である老化防止剤を製造するための請求項11または12記載の使用。

17. シスチンの投与量が1日あたり1 μ g/kg体重〜800mg/kg体重の範囲である老化防止剤を製造するための請求項11または12記載の使用。

18. テアニンの投与量が1日あたり1 μ g/kg体重〜800mg/kg体重の範囲である老化防止剤を製造するための請求項11または12記載の使用。

19. シスチンとテアニンとを組み合わせる投与対象に投与することを含む老化防止方法。

20. 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、請求項19記載の老化防止方法。

21. シスチンとテアニンとを組み合わせる食品または飼料を投与対象に投与することを含む老化防止方法。

22. 老化が、加齢に伴う運動量の低下、運動機能の低下、筋力の低下、臓器や骨格筋の萎縮、皮膚や毛髪保湿機能の低下、および免疫機能の低下から選ばれる少なくとも1つである、請求項21記載の老化防止方法。

23. シスチンとテアニンとの組合せの割合が、重量比率として100:1
5 ~1:100である請求項19または20記載の老化防止方法。

24. シスチンとテアニンの投与量が両方あわせて1日あたり100 μ g/
kg体重~800 mg/kg体重の範囲である請求項19または20記載の老
化防止方法。

25. シスチンの投与量が1日あたり1 μ g/kg体重~800 mg/kg
10 体重の範囲である請求項19または20記載の老化防止方法。

26. テアニンの投与量が1日あたり1 μ g/kg体重~800 mg/kg
体重の範囲である請求項19または20記載の老化防止方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/198, A61P1/14, 17/16, 21/00, 37/00, 43/00

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)

Int.Cl.⁷ A61K31/198, A61P1/14, 17/16, 21/00, 37/00, 43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/068214 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 21 August, 2003 (21.08.03), Claim 9; page 9, lines 6 to 22 & EP 1486208 A1 & US 2005/090511 A1	3, 4, 13, 14
Y	JP 11-137212 A (Sogoyaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 25 May, 1999 (25.05.99), Claim 2; Par. Nos. [0008], [0019], [0034] (Family: none)	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

29 June, 2005 (29.06.05)

Date of mailing of the international search report

26 July, 2005 (26.07.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011200

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/071874 A2 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A.), 19 September, 2002 (19.09.02), Page 1, lines 4 to 8, 24 to 26; page 4, lines 4 to 8, 13 to 20; Claims 1, 5 & US 2005/100617 A1 & US 2004/047896 A1 & EP 1238592 A1	1-18
A	JP 2002-519007 A (The Brigham and Women's Hospital, Inc.), 02 July, 2002 (02.07.02), Par. No. [0002]; examples; Figs. 2, 3 & WO 2000/000158 A2 & EP 1090106 A2	1-18
A	Kamath, A.B. et al., Antigens in tea-beverage prime human V γ 2V δ 2T cells in vitro and in vivo for memory and nonmemory antibacterial cytokine responses, Proc.Natl.Acad.Sci., 2003, Vol.100, No.10, pages 6009 to 6014, Summary, page 6011, left column, line 15 to right column, line 10	1-18
A	JP 9-100230 A (Ito En, Ltd.), 15 April, 1997 (15.04.97) & US 5736575 A	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011200

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 19-26

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention of claims 19-26 is directed to a method of aging prevention in which use is made of a combination of cystine and theanine, and hence pertains to methods for treatment of a human body by therapy, thus relating to a subject matter (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

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

3. ☐ Claims Nos.:

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011200

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

which this International Searching Authority is not required to search
under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/198, A61P1/14, 17/16, 21/00, 37/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/198, A61P1/14, 17/16, 21/00, 37/00, 43/00

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	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005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)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

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 請求の範囲の番号
X	WO 2003/068214 A1 (味の素株式会社) 2003.08.21 請求項9, 第9頁第6行~第22行目 & EP 1486208 A1 & US 2005/090511 A1	3, 4, 13, 14
Y	JP 11-137212 A (相互薬工業株式会社) 1999.05.25 請求項2, 【0008】, 【0019】, 【0034】 (ファミリーなし)	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.06.2005

国際調査報告の発送日

26.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3437

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2002/071874 A2 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S. A.) 2002. 09. 19 第1頁第4行～第8行目, 第24行～第26行目, 第4頁第4行～ 第8行目、第13行～第20行目, Claim 1, 5 & US 2005/100617 A1 & US 2004/047896 A1 & EP 1238592 A1	1-18
A	JP 2002-519007 A (サブリガムアントウイメンズホスピタル, インコーポレイテッド) 2002. 07. 02 【0002】, 実施例, 【図2】, 【図3】 & WO 2000/000158 A2 & EP 1090106 A2	1-18
A	Kamath, A. B., et al., Antigens in tea-beverage prime human V γ 2V δ 2 T cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> for memory and nonmemory antibacterial cytokine responses, Proc. Natl. Acad. Sci., 2003, Vol. 100, No. 10, pp. 6009-6014 Summary, 第6011頁左欄第15行～右欄第10行目	1-18
A	JP 9-100230 A (株式会社 伊藤園) 1997. 04. 15 & US 5736575 A	1-18

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲19から26に係る発明はシスチンとテアニンを組み合わせて用いた老化防止方法であり、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査報告が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。