

(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6月2日(02.06.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/114152 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/352 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) A61Q 5/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/043488

(22) 国際出願日: 2021年11月26日(26.11.2021)

(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 2020-195763 2020年11月26日(26.11.2020) JP

(71) 出願人: 株式会社ダイセル (DAICEL CORPORATION) [JP/JP]; 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町3番1号 Osaka (JP). 国立大学法人九州大学 (KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY COR-

PORATION) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡744 Fukuoka (JP).

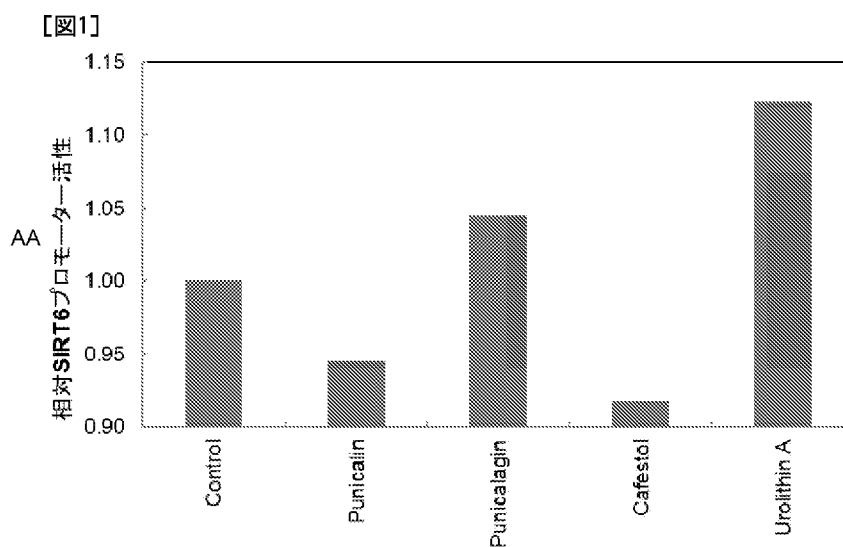
(72) 発明者: 山本 浩明 (YAMAMOTO, Hiroaki); 〒1088230 東京都港区港南2丁目18番1号 株式会社ダイセル内 Tokyo (JP). 片倉 喜範 (KATAKURA, Yoshinori); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡744 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(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6-2-40 中之島インテス21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, 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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

(54) Title: SIRTUIN 6 ACTIVATOR

(54) 発明の名称: サーチュイン6活性化剤



AA Relative SIRT 6 promoter activity

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel agent capable of activating sirtuin 6 (SIRT 6). A SIRT 6 activator comprising urolithin as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、SIRT6を活性化できる新たな剤を提供することを目的とする。ウロリチンを有効成分とする、サーチュイン6活性化剤。

[続葉有]



WO 2022/114152 A1

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).

添付公開書類：

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 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：サーチュイン6活性化剤

技術分野

[0001] 本開示は、サーチュイン6活性化剤に関し、より具体的には、本開示は、医薬品、医薬部外品、化粧品、又は食品に用いられるサーチュイン6活性化剤に関する。

背景技術

[0002] 老化及び寿命の制御に関する研究の中で、NAD依存性脱アセチル化酵素活性を有するサーチュイン(Sirtuin)であるSir2の関与が注目されている。酵母Sir2の哺乳類ホモログとしてはSIRT1~7が知られており、この中でもSIRT6は(例えばヒト角化細胞及び皮膚線維芽細胞の)細胞核内に局在しており、SIRT6遺伝子を翻訳したSIRT6タンパク質は、老化の早期指標マーカーとして有用であることが報告されている(非特許文献1)。

[0003] SIRT6による作用効果を増強させることを目的として、いくつかのSIRT6活性化剤が報告されている。具体的には、SIRT6活性化剤の有効成分として、カルノシン及び/又はアンセリン(特許文献1)、並びにGAGVSAE-NH₂のアミノ酸配列からなるペプチド(特許文献2)が報告されている。

[0004] 一方、ウロリチンA、ウロリチンC等のウロリチンは、ザクロ、ラズベリー、ブラックベリー、クラウドベリー、イチゴ、クルミなどに含まれるエラジタンニンに由来するエラグ酸の代謝物として知られている。また、ウロリチンAの作用効果として、抗酸化作用(非特許文献2)、抗炎症作用(非特許文献3)、抗糖化作用(非特許文献4)等が知られている。

[0005] また、SIRT1については、脂肪動員の増強、神経軸索変性の抑制、β細胞からのインスリン分泌、肝臓での糖新生等の制御に関わっていることが知られており、ウロリチンA、プニカリン、プリカラジン、カフェストール

等がSIRT1発現量を増強させることが知られている（特許文献3）。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特開2015-097508号公報
特許文献2：国際公開第2016/094073号
特許文献3：国際公開第2014/042261号

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：“Circulating SIRT6 Expression, Effect on Aging Quality (Sirt6)”、[online]、令和2年1月30日検索、U.S. National Institutes of Health、インターネット<URL：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01567176>>
非特許文献2：Biosci. Biotechnol. Biochem. 76, 395-399 (2012)
非特許文献3：J. Agric. Food Chem. 60, 8866-8876 (2012)
非特許文献4：Mol. Nutr. Food Res. 55, S35-S43 (2011)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] これまで報告されているSIRT6活性化剤について、例えばカルノシンの場合においては、その消化時に痺れをもたらし得るβアラニンが生じること、アンセリンの場合においては、原料に由来する独特の不快臭（魚臭さ）があること、特定のペプチドの場合においては経口摂取できないこと等に鑑みると、SIRT6を活性化できる有効成分として更に別の新たな選択肢があることが望まれる。
- [0009] そこで本開示は、SIRT6を活性化できる新たな剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0010] 本発明者は、SIRT1遺伝子活性を増強できる成分として知られている、ウロリチンA、プニカリン、プリカラジン、カフェストールについて、S

I R T 6 遺伝子活性増強効果を確認したところ、プニカリン、プリカラジン、カフェストールについてはS I R T 6 遺伝子活性増強効果が全く又はほとんど認められなかったことに対して、ウロリチンに、サーチュイン6 遺伝子活性を増強する作用があることを見出した。本開示はこの知見に基づいてさらに検討を重ねることにより完成したものである。

[0011] 即ち、本開示は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項1. ウロリチンを有効成分とする、サーチュイン6 活性化剤。

項2. 前記ウロリチンがウロリチンAである、項1に記載のサーチュイン6 活性化剤。

項3. 脱毛の治療又は予防剤として用いられる、項1又は2に記載のサーチュイン6 活性化剤。

項4. 毛包幹細胞老化抑制剤として用いられる、項1又は2に記載のサーチュイン6 活性化剤。

項5. 白髪の治療又は予防剤として用いられる、項1又は2に記載のサーチュイン6 活性化剤。

項6. ウロリチンを有効成分とする、脱毛の治療又は予防剤。

項7. ウロリチンを有効成分とする、白髪の治療又は予防剤。

項8. ウロリチンの、サーチュイン6 活性化剤の製造のための使用。

項9. 脱毛が生じている疾患又は状態の対象、若しくは遺伝的要因又は身体的要因により脱毛のリスクがある対象に対し、治療又は予防有効量のウロリチンを投与する工程を含む、脱毛の治療又は予防方法。

項10. 白髪が生じている対象、若しくは遺伝的要因又は身体的要因により白髪化のリスクがある対象がある対象に対し、治療又は予防有効量のウロリチンを投与する工程を含む、白髪の治療又は予防方法。

発明の効果

[0012] 本開示によれば、S I R T 6 を活性化できる新たな剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]ウロリチンAをサーチュイン6 遺伝子のプロモーターを導入した細胞に

添加した際のS I R T 6のプロモーター活性への影響を示す。

発明を実施するための形態

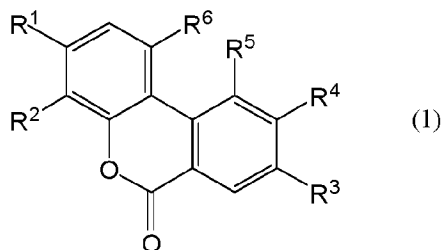
[0014] 本開示は、ウロリチンを有効成分とする、サーチェイン6活性化剤である。以下、本開示のサーチェイン6活性化剤の実施形態について詳述する。

[0015] 有効成分

本開示のサーチェイン6活性化剤は、ウロリチンを有効成分として含む。ウロリチンは、抗酸化作用、抗炎症作用、抗糖化作用等が知られている公知の成分である。

[0016] 本開示において用いられるウロリチンとしては特に限定されない。本開示の一実施形態において、ウロリチンとして、下記一般式(1)で表される物質が挙げられる。

[0017] [化1]



[0018] 式(1)中、R¹~R⁶は、それぞれ、同じ又は異なってもよい、水素原子、水酸基、メトキシ基を表す。

[0019] ウロリチンの好ましい例としては、式(1)中のR¹~R⁶が、それぞれ、下記表1に示される基である、ウロリチンA、ウロリチンB、ウロリチンC、ウロリチンD、ウロリチンE、ウロリチンM3、ウロリチンM4、ウロリチンM5、ウロリチンM6、ウロリチンM7、及びイソウロリチンAが挙げられる。

[0020]

[表1]

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
ウロリチンA	-OH	-H	-OH	-H	-H	-H
ウロリチンB	-OH	-H	-H	-H	-H	-H
ウロリチンC	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-H
ウロリチンD	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-H
ウロリチンE	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H
ウロリチンM 3	-OH	-H	-OH	-OMe	-H	-H
ウロリチンM 4	-OH	-H	-OMe	-OH	-H	-H
ウロリチンM 5	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-H
ウロリチンM 6	-OH	-H	-OH	-OH	-OH	-H
ウロリチンM 7	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H
イソウロリチンA	-OH	-H	-H	-OH	-H	-H

[0021] これらウロリチンは、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0022] これらウロリチンの中でも、より一層優れたサーチユイン6遺伝子活性増強効果を得る観点から、好ましくは、ウロリチンAが挙げられる。

[0023] ウロリチンの合成方法としては特に限定されず、化学的合成及び微生物学的合成が挙げられる。

[0024] ウロリチンを化学合成する方法の例としては、2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸を出発原料として脱メチル化によって2-ブロモ-5-ヒドロキシ安息香酸に変換し、更にレゾルシノールと反応させることによってウロリチンAを得る方法が挙げられる。

[0025] ウロリチンを微生物学的合成する方法の例としては、エラグ酸を含有する培地でウロリチン産生微生物にエラグ酸からウロリチンを発酵により産生させ、産生されたウロリチン類を回収することによってウロリチンを得る方法が挙げられる。ウロリチン類産生微生物は特に制限されないが、好ましくはBacteroides属細菌、Gordonibacter属細菌が挙げられ、より好ましくはBacteroides uniformisに属する細菌、Gordonibacter urolithinfaciensに属する細菌、及びGordonibacter pamelaeeに属する細菌が挙げられ、さらに好ましくはBacteroides uniformis HGB5B146 (NITE BP-02193)株、Gordonibacter urolithinfaciens DSM27213株、及びGordonibacter pamelaee DSM19378株が挙げ

られる。

[0026] 本開示のサーチュイン6活性化剤において、ウロリチンの含有量としては、生体内でサーチュイン6遺伝子活性を増強させる有効量の投与又は摂取を可能とする量であることを限度として特に限定されない。本開示の一実施形態におけるサーチュイン6活性化剤において、ウロリチンの含有量は、用途、剤型、投与形態等に応じて適宜調整することができ、具体例として、0.01～50重量%、好ましくは0.1～20重量%が挙げられる。

[0027] 用途

本開示のサーチュイン6活性化剤は、サーチュイン6 (SIRT6) を活性化する用途で用いる。SIRT6を活性化するとは、インピボ又はインピトロのいずれかに限定されることなく、SIRT6遺伝子の活性を増強すること、より具体的には、SIRT6遺伝子の転写又は発現を増強することである。

[0028] SIRT6の活性化作用の有無および程度は、SIRT6遺伝子のプロモーター領域(配列番号1)を用いた系を構築して評価することができる。

[0029] 本開示の一実施形態におけるサーチュイン6活性化剤は、SIRT6の活性の低下又は欠乏に伴う疾患又は状態(病的な状態と、病的ではない状態とを含み、病的でない状態には、例えば、健常対象における身体活動及び/又は運動に伴う状態とを含む。)に対する処置のために、SIRT6の活性化が望ましい対象に対して、ウロリチンを摂取させるために、用いることができる。

[0030] 本開示の一実施形態におけるサーチュイン6活性化剤は、より具体的には、サーチュイン6活性化に基づく、脱毛の治療又は予防の用途、毛包幹細胞老化抑制の用途、並びに/若しくは、白髪の治療又は予防の用途に用いることができる。つまり、本開示の一実施形態では、ウロリチンを有効成分とする脱毛の治療又は予防剤、ウロリチンを有効成分とする毛包幹細胞老化抑制剤、及びウロリチンを有効成分とする白髪の治療又は予防剤も提供される。

[0031] 本開示の一実施形態における脱毛の治療又は予防剤の具体的な適用対象と

しては、現に脱毛が生じている疾患又は状態の対象、若しくは遺伝的要因又は身体的要因により脱毛のリスクがある対象であればよい。例えば、脱毛が生じている疾患又は状態として、男性型脱毛症（*Androgenetic Alopecia*）以外の脱毛症が挙げられ、具体的には、女性型脱毛症、円形脱毛症等が挙げられる。また、脱毛のリスクとしては、円形脱毛症リスク遺伝子型（具体的には、*CCHCR1* 遺伝子に存在する SNP *rs142986308* の T 対立遺伝子）の保有、化学療法治療、ビタミン A 過剰症、栄養不良（例えば、鉄欠乏症、亜鉛欠乏症等）、ストレス（具体的には、高熱、手術、病気、体重減少、妊娠等に伴う身体的又は精神的ストレス）等が挙げられる。

[0032] 本開示の一実施形態における毛包幹細胞老化抑制剤並びに白髪の治療又は予防剤の具体的な適用対象としては、現に毛包幹細胞の老化又は白髪が生じている対象、若しくは遺伝的要因又は身体的要因により毛包幹細胞の老化リスク又は白髪化のリスクがある対象であればよい。例えば、遺伝的要因による毛包幹細胞の老化リスク又は白髪化リスクとしては、白髪化リスク遺伝子型（具体的には、インターフェロン制御因子 4 遺伝子（*IRF4*）のイントロン 4 に存在する SNP *rs12203592* の T 対立遺伝子）の保有が挙げられる。また、身体的要因による毛包幹細胞の老化リスク又は白髪化リスクとしては、頭皮の血行不良（例えば、赤みを帯びた頭皮）、精神的ストレス等が挙げられる。

[0033] 本開示の一実施形態におけるサーチュイン 6 活性化剤は、*SIRT6* の活性化が望ましい対象に対して、経口又は非経口（例えば、経皮、経粘膜（経鼻、経腸等）、経血管（経動脈内又は経静脈）等）により投与又は摂取することができる。

[0034] 本開示のサーチュイン 6 活性化剤の、*SIRT6* の活性化が望ましい対象に対する投与量又は摂取量としては、当該対象の、年齢、体重、性別、適用される疾患又は状態等に応じて、当業者により適宜設定される。例えば、本開示の一実施形態におけるサーチュイン 6 活性化剤の投与量又は摂取量とし

ては、有効成分であるウロリチンの投与量又は摂取量として、例えば、0.1～10,000mg/day、好ましくは1～100mg/dayが挙げられ、これら一日当たりの投与量又は摂取量を、一度に、又は複数回（例えば2～3回）に分けて投与又は摂取することができる。

[0035] 剤型・製剤形態

本開示のサーチイン6活性化剤の剤型については、特に限定されない。本開示の一実施形態におけるサーチイン6活性化剤の剤型としては、固体状、半固体状、又は液体状のいずれであってもよく、有効成分の種類、サーチイン6活性化剤の用途、及び／又は投与方法等に応じて当業者が適宜設定することができる。

[0036] 本開示の一実施形態におけるサーチイン6活性化剤は、例えば、医薬品、医薬部外品、化粧品、又は食品等の構成成分として使用することができる。当該他の成分としては、医薬品、医薬部外品、化粧品、及び食品において一般的に使用される成分を当業者が適宜選択することができる。他の成分の具体例としては、薬学的、食品学的、又は香粧学的に許容される、賦形剤、崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、甘味剤、矯味剤、懸濁剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤、増量剤、増粘剤、pH調整剤、界面活性剤、コーティング剤、栄養成分等が挙げられる。これらの他の成分は、1種を選択して使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0037] 本開示の一実施形態におけるサーチイン6活性化剤が医薬品、医薬部外品、化粧品、又は食品の構成成分として使用される場合、医薬品、医薬部外品、化粧品、又は食品の形態としては、経口投与を目的とするもの場合、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、徐放剤、溶液剤、シロップ剤、ゼリー剤乳剤等が挙げられ、非経口投与を目的とするもの場合、注射剤、軟膏剤、ローション剤、乳液剤、クリーム剤、パウダー剤等が挙げられる。また、本開示の一実施形態におけるサーチイン6活性化剤が食品の構成成分として使用される場合、当該食品の種類としては、一般飲食品、保健機能食

品（特定保健用食品、栄養機能食品、サプリメント等を含む）、病者用食品が挙げられる。

[0038] 本明細書に開示された各々の態様は、本明細書に開示された他のいかなる特徴とも組み合わせることができる。

実施例

[0039] 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、各実施形態における各構成及びそれらの組み合わせ等は、一例であって、本発明の主旨から逸脱しない範囲内で、適宜、構成の付加、省略、置換、及びその他の変更が可能である。本開示は、実施形態によって限定されることはなく、クレームの範囲によってのみ限定される。

[0040] [試験例1：サーチェイン6遺伝子のプロモーターを導入した細胞の調製]

ヒト胎児線維芽細胞TIG-1細胞由来のゲノムDNAを鋳型として、ヒトSIRT6プロモーター領域（-1105~-1bp；配列番号1）をKOD FX（TOYOBO, Tokyo, Japan）を用いてPCRで増幅した。プライマーとしては、報告されているhSIRT6プロモーターの塩基配列情報をもとにして、末端にAseIとNheIの制限酵素認識配列を付加したもの、具体的には、SIRT6p-AseI（ATTAATACTGCGCCGGCTCACTCAC；配列番号2）及びSIRT6p-NheI（GCTAGCCCTCGACTGCCCCACGGGAA；配列番号3）として設計されたものを用いた。DNAポリメラーゼとしてはKOD FX（TOYOBO）を使用し、94℃2分間、98℃10秒間、及び68℃1分間を1サイクルとする40サイクルの反応条件でPCRを行った。

[0041] PCRによって得られたSIRT6プロモーター断片をpGEM-T Easy Vector（プロメガ社）へTAクローニングした。また、シーケンシングにより塩基配列の確認を行った。pGEM-T Easy vectorに組み込まれたSIRT6プロモーター断片を制限酵素AseI及びNheI消化によって切り出し、EGFP-C3（タカラバイオ株式会社製）のCMVプロモーターをAseI及びNheI消化で除いた部位に挿入

し、pSIRT6p-EGFPを得た。

[0042] トランスフェクションは、DOJINDO社製のHiLyMaxを使用し、そのプロトコルに準じて行った。トランスフェクションを行う前日に、Caco-2細胞（ヒト結腸癌由来細胞；理化学研究所バイオリソースセンターより入手） 6.0×10^5 細胞を5 mLディッシュに播種した。トランスフェクションを行う当日に1.5 mLチューブ中でpSIRT6p-EGFP（ $15 \mu\text{g}$ ）を容量が $300 \mu\text{L}$ になるように10%FBS含有DMEM培地で希釈した後、そこに $70 \mu\text{L}$ のHiLyMaxを加えて室温で20分間インキュベートした。その後全量をCaco-2細胞に添加し、48時間培養した。

[0043] pSIRT6p-EGFPが薬剤G418（和光純薬製）に耐性があることに基づき、トランスフェクションした細胞に薬剤G418を終濃度 $800 \mu\text{g}/\text{mL}$ となるように添加し、薬剤選択を行った。3日毎に新しい培養培地に置換し、その都度G418を同濃度で添加した。これにより、Caco-2-SIRT6p-EGFP細胞が得られた。

[0044] [試験例2：ウロリチンによるSIRT6増強効果]

Caco-2-SIRT6p-EGFP細胞を用いて、ウロリチンについて、サーチェイン6遺伝子SIRT6のプロモーターの増強効果を調べた。また、サーチェイン1遺伝子増強効果が知られている、プニカリン、プリカラジン、及びカフェストールについても同様に、サーチェイン6遺伝子SIRT6のプロモーターの増強効果を調べた。

[0045] Caco-2-SIRT6p-EGFP細胞を 0.6×10^4 細胞/ウェルで96ウェルプレートに播種した。翌日、各ウェルに $10 \mu\text{M}$ の被験成分（ウロリチンA、プニカリン、プリカラジン、又はカフェストール）又はコントロール（PBS）を添加した。添加してから2日後、培養液をアスピレートし、その後、4%パラホルムアルデヒド $100 \mu\text{L}$ を各ウェルに添加し、室温で10分間静置した。10分間静置後、4%パラホルムアルデヒドをアスピレートし、PBSで1/500希釈したHoechst 33342

solution (Dojindo) 100 μ Lを各ウェルに添加し、20分間室温暗所で静置した。その後アスピレートし、PBS 100 μ Lを各ウェルに添加し、IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare, Amersham Place, UK)にて蛍光強度を測定した。プロモーター活性は、コントロールの活性に対する相対的割合で表した。

[0046] 得られた結果（被験成分をCaco-2-SIRT6p-EGFP細胞に添加した際のSIRT6のプロモーター活性への影響）を図1に示す。図1において、縦軸は相対SIRT6プロモーター活性を表し、数値が高いほどプロモーター活性が強いことを示す。図1に示される通り、サーチェイン1遺伝子増強効果が知られている、プニカリン、プリカラジン、及びカフェストールについては、SIRT6プロモーター増強活性が無いかほとんど無いことに対し、ウロリチンAについて、強いSIRT6プロモーター増強活性が確認された。

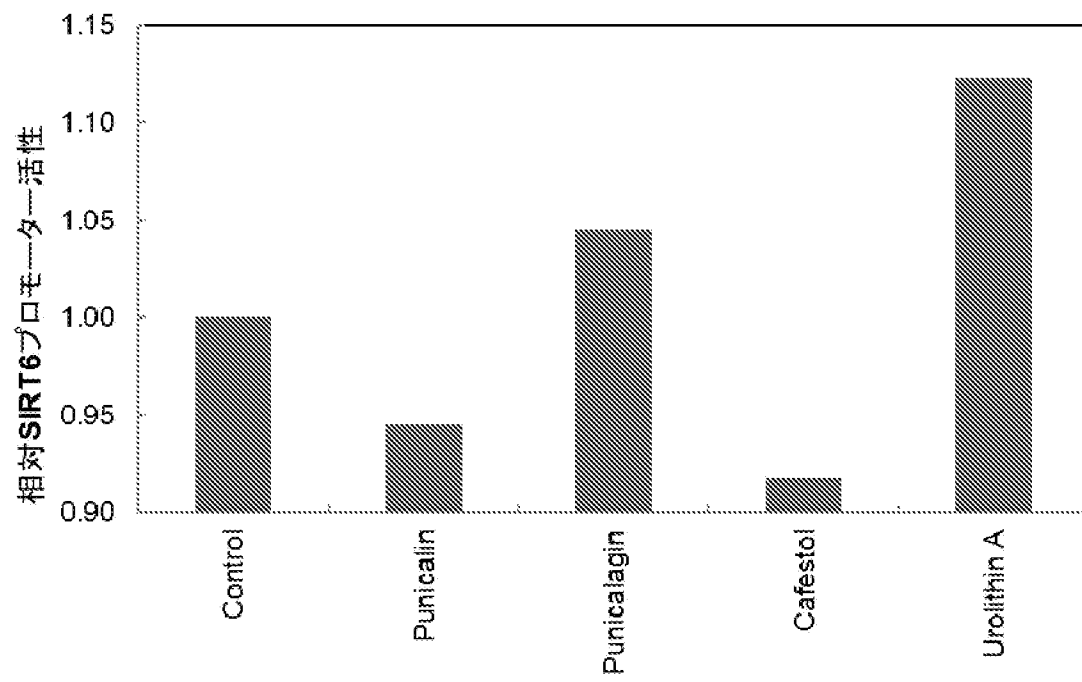
配列表フリーテキスト

[0047] 配列番号2及び3は、プライマーである。

請求の範囲

- [請求項1] ウロリチンを有効成分とする、サーチュイン6活性化剤。
- [請求項2] 前記ウロリチンがウロリチンAである、請求項1に記載のサーチュイン6活性化剤。
- [請求項3] 脱毛の治療又は予防剤として用いられる、請求項1又は2に記載のサーチュイン6活性化剤。
- [請求項4] 毛包幹細胞老化抑制剤として用いられる、請求項1又は2に記載のサーチュイン6活性化剤。
- [請求項5] 白髪の治療又は予防剤として用いられる、請求項1又は2に記載のサーチュイン6活性化剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/043488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 31/352(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A61K 8/49(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 17/14(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61Q 5/00(2006.01)i FI: A61K31/352; A61P43/00 111; A61P17/14; A61P17/00; A61K8/49; A61Q5/00; A23L33/10 ZNA</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) A61K31/352; A23L33/10; A61K8/49; A61P17/00; A61P17/14; A61P43/00; A61Q5/00		
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 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/042261 A1 (MORISHITA JINTAN CO., LTD.) 20 March 2014 (2014-03-20) claim 1, paragraphs [0015], [0019]	1-2
Y		3-5
Y	WO 2019/211294 A1 (AMAZENTIS SA) 07 November 2019 (2019-11-07) claims 25, 27, 31, 36, p. 24, lines 10-15, p. 33, lines 15 to p. 35, line 14	3-5
A	WO 2020/153434 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 30 July 2020 (2020-07-30) entire text, (in particular, claims 1, 11-12, 15-18)	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 08 December 2021		Date of mailing of the international search report 21 December 2021
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/JP2021/043488

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2014/042261	A1	20 March 2014	US 2015/0231164 A1 claim 1, paragraphs [0015], [0022]	
				US 2017/0296568 A1	
				CN 104703615 A	
<hr/>					
WO	2019/211294	A1	07 November 2019	JP 2021-522296 A claims 25, 27, 31, 36, paragraphs [0115], [0162]-[0169]	
				US 2021/0085642 A1	
				US 2019/0328703 A1	
<hr/>					
WO	2020/153434	A1	30 July 2020	(Family: none)	
<hr/>					

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/352(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i; A61K 8/49(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 17/14(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61Q 5/00(2006.01)i</p> <p>FI: A61K31/352; A61P43/00 111; A61P17/14; A61P17/00; A61K8/49; A61Q5/00; A23L33/10 ZNA</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>A61K31/352; A23L33/10; A61K8/49; A61P17/00; A61P17/14; A61P43/00; A61Q5/00</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 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021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 (JDreamII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021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 - 2021年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021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>WO 2014/042261 A1 (森下仁丹株式会社) 20.03.2014 (2014 - 03 - 20) 請求項1, [0015], [0019]</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3-5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2019/211294 A1 (AMAZENTIS SA) 07.11.2019 (2019 - 11 - 07) 請求項25, 27, 31, 36, 第24頁第10-15行目, 第33頁第15行目-第35頁第14行目</td> <td>3-5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020/153434 A1 (第一三共株式会社) 30.07.2020 (2020 - 07 - 30) 全文(特に請求項1, 11-12, 15-18)</td> <td>1-5</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	WO 2014/042261 A1 (森下仁丹株式会社) 20.03.2014 (2014 - 03 - 20) 請求項1, [0015], [0019]	1-2	Y		3-5	Y	WO 2019/211294 A1 (AMAZENTIS SA) 07.11.2019 (2019 - 11 - 07) 請求項25, 27, 31, 36, 第24頁第10-15行目, 第33頁第15行目-第35頁第14行目	3-5	A	WO 2020/153434 A1 (第一三共株式会社) 30.07.2020 (2020 - 07 - 30) 全文(特に請求項1, 11-12, 15-18)	1-5
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
X	WO 2014/042261 A1 (森下仁丹株式会社) 20.03.2014 (2014 - 03 - 20) 請求項1, [0015], [0019]	1-2															
Y		3-5															
Y	WO 2019/211294 A1 (AMAZENTIS SA) 07.11.2019 (2019 - 11 - 07) 請求項25, 27, 31, 36, 第24頁第10-15行目, 第33頁第15行目-第35頁第14行目	3-5															
A	WO 2020/153434 A1 (第一三共株式会社) 30.07.2020 (2020 - 07 - 30) 全文(特に請求項1, 11-12, 15-18)	1-5															
<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>																	
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“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	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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	“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	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“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				
* 引用文献のカテゴリー	“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																
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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																
“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	“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																
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献																
“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																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>08.12.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>21.12.2021</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)</p> <p>〒100-8915</p> <p>日本国</p> <p>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>一宮 里枝 4C 3441</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</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/JP2021/043488

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2014/042261	A1	20.03.2014	US	2015/0231164	A1	
					請求項1, [0015], [0022]		
				US	2017/0296568	A1	
				CN	104703615	A	
WO	2019/211294	A1	07.11.2019	JP	2021-522296	A	
					請求項25, 27, 31, 36, [0115], [0162]-[0169]		
				US	2021/0085642	A1	
				US	2019/0328703	A1	
WO	2020/153434	A1	30.07.2020	(ファミリーなし)			