

(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
2024年3月21日(21.03.2024)



(10) 国際公開番号
WO 2024/057782 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/192 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/028953
- (22) 国際出願日: 2023年8月8日(08.08.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- 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, 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).

- (30) 優先権データ: 特願 2022-147644 2022年9月16日(16.09.2022) JP
添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(71) 出願人: 丸善製薬株式会社 (MARUZEN PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7220062 広島県尾道市向東町14703番地の10 Hiroshima (JP).

(72) 発明者: 阿波 里佳 (AWA, Riyo); 〒7293102 広島県福山市新市町相方1089-8 丸善製薬株式会社 総合研究所内 Hiroshima (JP). 岩橋 弘恭 (IWAHASHI, Hiroyasu); 〒7293102 広島県福山市新市町相方1089-8 丸善製薬株式会社 総合研究所内 Hiroshima (JP).

(74) 代理人: 伊東 忠重, 外 (ITOH, Tadashige et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号 丸の内 M Y P L A Z A (明治安田生命ビル) 16階 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, 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, JP, 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,

(54) Title: AGENT FOR IMPROVING BRAIN FUNCTION AND COMPOSITION FOR IMPROVING BRAIN FUNCTION

(54) 発明の名称: 脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物

(57) Abstract: This agent for improving brain function comprises at least any of compounds represented by structural formulae (1)-(3).

(57) 要約: 構造式(1)~(3)のいずれかで表される化合物の少なくともいずれかを含む脳の機能改善剤である。



WO 2024/057782 A1

明 細 書

発明の名称： 脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物に関する。

背景技術

[0002] 高齢化社会となりつつある近年においては、心身ともに健康でありたいという願望がますます高まっている。ヒトは、高齢になるにつれ記憶力や学習能力が徐々に衰えていく。また、アルツハイマー病やパーキンソン病等においては、神経の変性による認知機能の障害が大きな問題となっている。一方、仕事環境、家庭的事情、人間関係などの様々なストレスによるうつ病等の気分障害をはじめ、高齢でなくとも脳の機能に問題を抱えている患者数は年々増加している。

[0003] 従来から研究されている脳の機能の改善方法としては、脳における神経細胞への栄養や酸素の供給の改善（例えば、脳内グルコースの上昇、血流の改善等）；シナプス間隙で行われる神経伝達の改善（神経伝達物質の前駆体の供給、神経伝達物質の放出の増加、受容体の活性化、放出された神経伝達物質の変換阻害等）などが挙げられる。

[0004] アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患においては、アミロイド β や α シヌクレイン等のタンパク質老廃物が脳から除去されずに蓄積し、かかる老廃物の蓄積が前述した神経変性疾患の一因になっていると考えられている。身体他の部位ではリンパ系がタンパク質老廃物の除去に寄与しているが、リンパ系は脳には存在しないため、脳においてはタンパク質老廃物は分解除去されているものと考えられていた。しかし、近年、脳において、血管周囲腔やアストロサイトを流れる脳脊髄液等がタンパク質老廃物の除去に寄与していること、アストロサイトに高発現した水チャネルであるアクアポリン4（AQP4）が脳脊髄液等の流量に大きく寄与していることが発見された（例えば、非特許文献1参照）。さらに、睡眠や麻酔時には脳脊髄

液等の流量が増加しアミロイド β の除去速度も高まることが報告され（例えば、非特許文献2参照）、これら一連の脳内経路は「グリンパティック系」と名付けられ注目を集めている。そのため、かかるグリンパティック系の流量を増加させることができれば、アミロイド β や α シヌクレイン等のタンパク質老廃物を脳から効率的に除去することができ、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症といった神経変性疾患の予防、治療又は改善につながるものと期待されている。

[0005] アストロサイトは、損傷を受けた脳組織の修復においても重要な働きをもつことが明らかになっている。損傷部周囲では、アストロサイトが増殖して数を増やし、損傷部でダメージを受けた神経細胞、アストロサイト自身や損傷部に進入した炎症細胞などを取り囲むことで、炎症の拡大を最小限にとどめていることが報告されている。一方、損傷後のアストロサイトの増殖能は加齢とともに低下することが指摘されている。

また、アストロサイトの機能異常やアストロサイト数の減少がアルツハイマー病やうつ症状などの神経変性疾患の発症に関与することも明らかになりつつある。

そのため、アストロサイトの増殖を促進することができれば、頭部外傷や脳梗塞などによる脳損傷時に神経組織が受けるダメージを最小限に食い止め、再生を促したり、アルツハイマー病やうつ症状などの神経変性疾患の予防、治療又は改善につながると考えられる。

[0006] また、グリア細胞株由来神経栄養因子（GDNF）は、神経栄養因子と呼ばれるタンパク質の一種であり、神経細胞の成長、機能維持、修復などを調節する役割を担っている。

そのため、GDNFの発現を促進することができれば、神経細胞の成長、機能維持、修復などを通じて、脳の機能を改善することができると考えられる。

[0007] また、アストロサイトやミクログリア等の活性化が、様々な脳の機能の障害に関連することが明らかになりつつある。例えば、老化した脳においては

、ミクログリアが活性化した状態となって、インターロイキン-1 β （IL-1 β ）等の炎症性サイトカインや一酸化窒素（NO）などの炎症関連因子の産生亢進が起こっており、神経障害の原因となる。ここで、神経障害の亢進又は慢性化は、認知障害、抑うつ等のほか、アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患と関連があることが分かっている（例えば、非特許文献3参照）。そのため、神経障害を抑制することができれば、老化等による神経障害に起因して低下した認知機能（記憶能力や学習能力等）を改善させることができ、また認知機能障害、気分障害、さらにはアルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患の予防、治療又は改善につながるものと考えられている（例えば、非特許文献4参照）。

[0008] 一方、食品成分が脳の機能に影響を及ぼすことが近年の研究で明らかになりつつあり、脳の機能改善、抗うつ、抗認知症などに関する効果を有する食品成分が注目されている。例えば、イチョウ葉エキスについては、脳の細胞の活性化作用等が知られている（例えば、特許文献1参照）。

[0009] しかしながら、脳の機能改善作用を有し、かつ安全性が高く、そのため、飲食品、医薬品、研究用試薬などの成分として広く利用が可能な新たな素材に対する要望は依然として強く、その速やかな開発が求められているのが現状である。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：特開2007-277183号公報

非特許文献

[0011] 非特許文献1：Sci Transl Med. , 2012年, vol. 4, issue 147, pp. 147ra111

非特許文献2：Science, 2013年, vol. 342, issue 6156, pp. 373-377

非特許文献3：臨床神経学, 2014年, 54巻, 12号, pp. 1119-1121

非特許文献4：精神神経学雑誌，2012年，114巻，2号，pp. 124
- 133

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、優れた脳の機能改善作用を有し、かつ安全性が高い脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物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

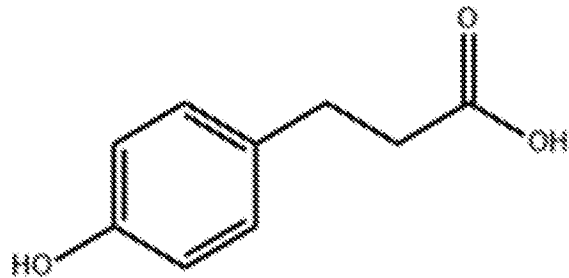
[0013] 前記課題を解決するために本発明者らが鋭意検討を重ねた結果、下記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物が、優れた脳の機能改善作用を有し、かつ安全性が高く、脳の機能改善に有用であることを知見した。

[化1]



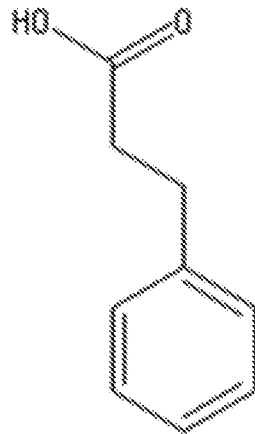
構造式(1)

[化2]



構造式 (2)

[化3]

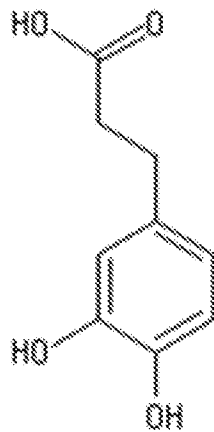


構造式 (3)

[0014] 本発明は、本発明者らの前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

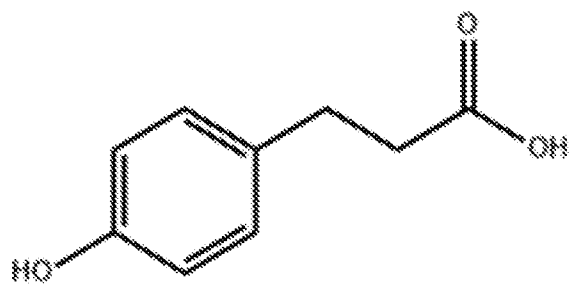
<1> 下記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物の少なくともいずれかを含むことを特徴とする脳の機能改善剤である。

[化4]



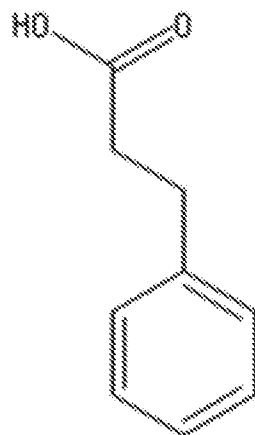
構造式 (1)

[化5]



構造式 (2)

[化6]



構造式 (3)

<2> アストロサイト増殖促進作用、アストロサイトにおけるグリア細胞株由来神経栄養因子（GDNF）mRNA発現促進作用、アストロサイトにおけるアクアポリン4（AQP4）mRNA発現促進作用、ミクログリアにおける一酸化窒素（NO）産生抑制作用、ミクログリアにおける腫瘍壊死因子 α （TNF α ）産生抑制作用、及びミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNA発現抑制作用からなる群から選択される1種以上の作用に基づく脳の機能改善用途に用いられる前記<1>に記載の脳の機能改善剤である。

<3> 前記<1>から<2>のいずれかに記載の脳の機能改善剤を含むことを特徴とする脳の機能改善用組成物である。

発明の効果

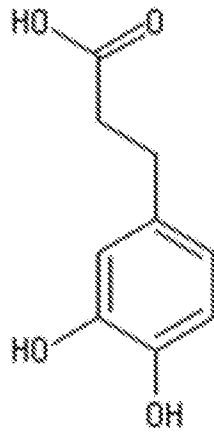
[0015] 本発明の脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物によると、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、優れた脳の機能改善作用を有し、かつ安全性が高い脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0016] （脳の機能改善剤）

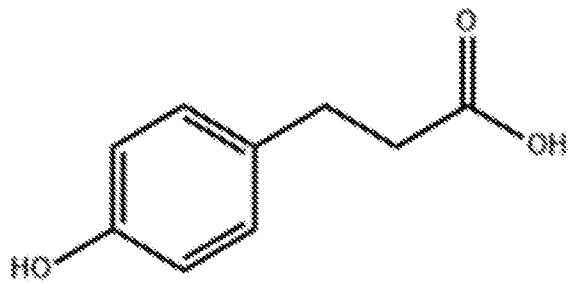
本発明の脳の機能改善剤は、下記構造式（1）～（3）のいずれかで表される化合物の少なくともいずれかを有効成分として含み、更に必要に応じてその他の成分を含む。

[化7]



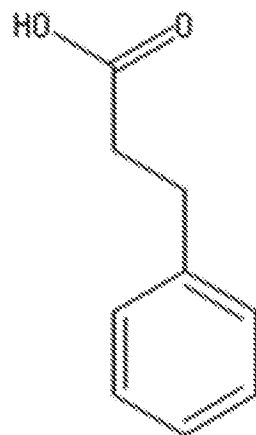
構造式 (1)

[化8]



構造式 (2)

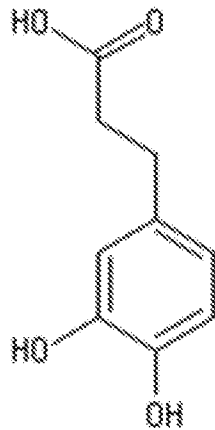
[化9]



構造式 (3)

- [0017] 本明細書において、脳の機能を改善するとは、機能が低下した脳においてその機能を向上させることだけではなく、脳の機能が低下することを防いだり、脳の機能を高めたりすることも含まれる。
- [0018] 前記構造式（１）～（３）で表される化合物が、優れた脳の機能改善作用を有し、脳の機能改善剤として有用であることは、従来は全く知られておらず、本発明者らによる新たな知見である。
- [0019] 前記構造式（１）～（３）で表される化合物が有する脳の機能改善作用としては、例えば、アストロサイト増殖促進作用、アストロサイトにおけるグリア細胞株由来神経栄養因子（GDNF）mRNA発現促進作用、アストロサイトにおけるアクアポリン４（AQP4）mRNA発現促進作用、ミクログリアにおける一酸化窒素（NO）産生抑制作用、ミクログリアにおける腫瘍壊死因子 α （TNF α ）産生抑制作用、及びミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNA発現抑制作用からなる群から選択される１種以上の作用に基づいて発揮されるものであることが好ましい。ただし、前記構造式（１）～（３）で表される化合物が有する脳の機能改善作用は、上記作用に基づいて発揮される脳の機能改善作用に限定されるものではない。
- [0020] 前記ミクログリアにおける炎症関連遺伝子としては、例えば、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）、インターロイキン -6 （IL -6 ）、インターロイキン -1β （IL -1β ）、インターロイキン -12 （IL -12 ）、ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド２（CXCL2）などが挙げられる。
- [0021] <構造式（１）～（３）のいずれかで表される化合物>
下記構造式（１）で表される化合物の名称は、3,4-ジヒドロキシヒドロ桂皮酸（英名：3,4-Dihydroxyhydrocinnamic acid）である。

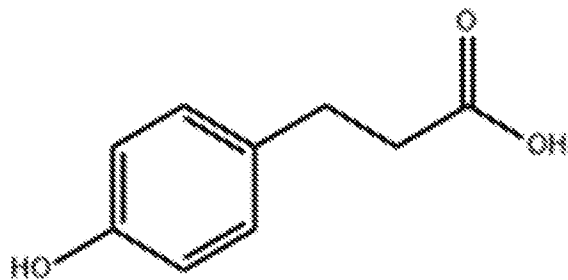
[化10]



構造式 (1)

[0022] 下記構造式 (2) で表される化合物の名称は、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 (英名: 3-(4-Hydroxyphenyl)propionic acid) である。

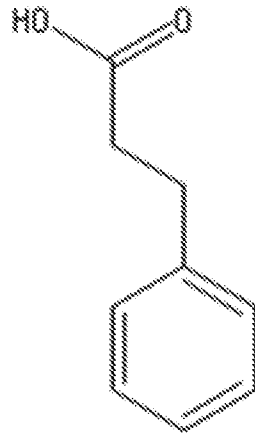
[化11]



構造式 (2)

[0023] 下記構造式 (3) で表される化合物の名称は、3-フェニルプロピオン酸 (英名: 3-Phenylpropionic acid) である。

[化12]



構造式 (3)

[0024] 前記構造式 (1) ~ (3) のいずれかで表される化合物はいずれも公知の化合物であり、市販品を用いてもよいし、植物等から抽出したものをを用いることもできる。

[0025] 前記構造式 (1) ~ (3) のいずれかで表される化合物は、いずれか1種を用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0026] 前記脳の機能改善剤は、前記構造式 (1) ~ (3) のいずれかで表される化合物の少なくとも1種のみからなるものであってもよいし、前記構造式 (1) ~ (3) のいずれかで表される化合物の少なくとも1種を製剤化したものであってもよい。

[0027] 前記構造式 (1) ~ (3) のいずれかで表される化合物は、デキストリン、シクロデキストリン等の薬学的に許容し得るキャリアーその他任意の助剤を用いて、常法に従い、粉末状、顆粒状、液状等の任意の剤形に製剤化することができる。この際、助剤としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味・矯臭剤等を用いることができる。

前記脳の機能改善剤は、他の組成物（例えば、後述する脳の機能改善用組成物等）に配合して使用することができるほか、錠剤、粉剤、カプセル剤、顆粒剤、エキス剤、シロップ剤等の経口投与剤；注射剤、点滴剤、坐剤等の非経口投与剤；軟膏剤、点眼剤、外用液剤、貼付剤などとして使用すること

もできる。

[0028] 製剤化した脳の機能改善剤における前記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物の合計含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0029] <その他の成分>

前記その他の成分としては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限はなく、前記脳の機能改善剤の利用形態に応じて適宜選択することができ、例えば、賦形剤、防湿剤、防腐剤、強化剤、増粘剤、乳化剤、酸化防止剤、甘味料、酸味料、調味料、着色料、香料、美白剤、保湿剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、皮膚栄養剤などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0030] 前記その他の成分の前記脳の機能改善剤における含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0031] 前記脳の機能改善剤の用法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、経口、非経口、外用などの用法が挙げられる。

[0032] 前記脳の機能改善剤の剤形としては、特に制限はなく、公知の剤形を目的に応じて適宜選択することができる。

任意の剤形の前記脳の機能改善剤の製造方法としては、特に制限はなく、公知の方法を適宜選択することができる。

[0033] 前記脳の機能改善剤の投与方法、投与量、投与部位、投与期間、投与間隔などとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0034] 前記脳の機能改善剤は、前記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物が有する脳の機能改善作用を通じて、脳におけるタンパク質老廃物のグリンパティック系による除去排出効率を高めると共に、神経障害を抑制し、さらに神経細胞をサポート、調節又は保護し、これらの作用により、記憶能力や学習能力の向上；健忘症や老年性認知機能障害の予防、治療、又は改

善；アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患の予防、治療、又は改善；うつ病等の気分障害の予防、治療、又は改善などに用いることができる。ただし、本発明の脳の機能改善剤は、これらの用途以外にも脳の機能改善作用を発揮することに意義のあるすべての用途に用いることができる。

[0035] 前記脳の機能改善剤は、優れた脳の機能改善作用を有し、安全性が高いので、医薬品、医薬部外品、飲食品などの幅広い用途に用いることができ、例えば、後述する脳の機能改善用組成物の有効成分として好適に用いることができる。この場合、前記構造式（１）～（３）のいずれかで表される化合物の少なくとも１種をそのまま配合してもよいし、前記構造式（１）～（３）のいずれかで表される化合物の少なくとも１種を製剤化したものを配合してもよい。

[0036] なお、前記脳の機能改善剤は、必要に応じて、脳の機能改善作用を有する他の成分を前記構造式（１）～（３）のいずれかで表される化合物と共に配合して有効成分として用いることもできる。

[0037] 本発明の脳の機能改善剤は、ヒトに対して好適に適用されるものであるが、その作用効果が奏される限り、ヒト以外の動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど）に対して適用することもできる。

[0038] また、本発明の脳の機能改善剤は、脳の機能改善作用の作用機構に関する研究のための試薬としても用いることができる。

[0039] （脳の機能改善用組成物）

本発明の脳の機能改善用組成物は、本発明の脳の機能改善剤を含み、更に必要に応じてその他の成分を含む。

[0040] <脳の機能改善剤>

前記脳の機能改善剤は、上述した本発明の脳の機能改善剤である。

[0041] 前記脳の機能改善用組成物における前記脳の機能改善剤の含有量としては、特に制限はなく、前記脳の機能改善用組成物の形態などによって適宜調整することができるが、前記構造式（１）～（３）のいずれかで表される化合

物の合計量に換算して、0.0001質量%～30質量%が好ましく、0.0001質量%～10質量%がより好ましい。前記脳の機能改善用組成物は、前記脳の機能改善剤のみからなるものであってもよい。

[0042] <その他の成分>

前記脳の機能改善用組成物におけるその他の成分としては、特に制限はなく、前記脳の機能改善用組成物の利用形態に応じて適宜選択することができる。例えば、上記した脳の機能改善剤の項目に記載したその他の成分と同様のものなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0043] 前記その他の成分の前記脳の機能改善用組成物における含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0044] <態様>

前記脳の機能改善用組成物の態様としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、医薬品、医薬部外品、飲食品などが挙げられる。

本発明の脳の機能改善用組成物は、日常的に使用することが可能であり、有効成分である前記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物の働きによって、脳の機能改善作用をはじめとする様々な生理活性作用を極めて効果的に発揮させることができる。

[0045] 本発明の脳の機能改善用組成物は、ヒトに対して好適に適用されるものであるが、それぞれの作用効果が奏される限り、ヒト以外の動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど)に対して適用することもできる。

[0046] 本発明の脳の機能改善用組成物の用法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、経口、非経口、外用などの用法が挙げられるが、経口が好ましい。

[0047] 前記経口用の組成物としては、例えば、経口投与剤や飲食品が挙げられる。ここで、飲食品とは、人の健康に危害を加えるおそれが少なく、通常の社

会生活において、経口又は消化管投与により摂取されるものをいい、行政区分上の食品、医薬品、医薬部外品などの区分に制限されるものではない。したがって、前記飲食品は、経口的に摂取される一般食品、健康食品（機能性飲食品）、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）、医薬部外品、医薬品等を構成する飲食品を幅広く含むものを意味する。

[0048] 前記経口用の組成物の種類としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、茶飲料、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料、アルコール飲料、コーヒー飲料、コーヒー入り清涼飲料等の飲料（これらの飲料の濃縮原液及び調整用粉末を含む）；アイスクリーム、アイスシャーベット、かき氷等の冷菓；そば、うどん、はるさめ、ぎょうざの皮、しゅうまいの皮、中華麺、即席麺等の麺類；飴、キャンディー、ガム、チョコレート、錠菓、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子、パン等の菓子類；カニ、サケ、アサリ、マグロ、イワシ、エビ、カツオ、サバ、クジラ、カキ、サンマ、イカ、アカガイ、ホタテ、アワビ、ウニ、イクラ、トコブシ等の水産物；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳等の乳製品；サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂及び油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料；カレー、シチュー、親子丼、お粥、雑炊、中華丼、かつ丼、天丼、うな丼、ハヤシライス、おでん、マーボー豆腐、牛丼、ミートソース、玉子スープ、オムライス、餃子、シューマイ、ハンバーグ、ミートボール等のレトルトパウチ食品；サラダ、漬物等の惣菜；種々の形態の健康・美容・栄養補助食品；錠剤、粉剤、カプセル剤、顆粒剤、エキス剤、シロップ剤、ドリンク剤、トローチ、うがい薬等の医薬品、医薬部外品；口中清涼剤、口臭防止剤等の口腔内で使用する口腔清涼剤、歯磨剤などが挙げられる。

[0049] 前記脳の機能改善用組成物の製造方法としては、特に制限はなく、前記脳の機能改善用組成物の利用形態などに応じて適宜選択することができる。

[0050] 前記脳の機能改善用組成物の使用量、使用期間、使用間隔等としては、特

に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0051] 上述したように、本発明の脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物は、優れた脳の機能改善作用を有する。

したがって、本発明は、個体に前記脳の機能改善剤及び脳の機能改善用組成物からなる群から選択される少なくとも1種を投与することを特徴とする脳の機能を改善する方法にも関する。

[0052] また、前記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物は、そのアストロサイト増殖促進作用、アストロサイトにおけるGDNF mRNA発現促進作用、アストロサイトにおけるAQP4 mRNA発現促進作用、ミクログリアにおけるNO産生抑制作用、ミクログリアにおけるTNF- α 産生抑制作用、又はミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNA発現抑制作用を利用して、アストロサイト増殖促進剤、アストロサイトにおけるGDNF mRNA発現促進剤、アストロサイトにおけるAQP4 mRNA発現促進剤、ミクログリアにおけるNO産生抑制剤、ミクログリアにおけるTNF- α 産生抑制剤、又はミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNA発現抑制剤の有効成分として使用してもよい。

[0053] また、本発明は、個体に、前記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物の少なくともいずれかを投与することを特徴とする、アストロサイトの増殖を促進する方法、アストロサイトにおけるGDNF mRNAの発現を促進する方法、アストロサイトにおけるAQP4 mRNAの発現を促進する方法、ミクログリアにおけるNOの産生を抑制する方法、ミクログリアにおけるTNF- α の産生を抑制する方法、又はミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNAの発現を抑制する方法にも関する。

実施例

[0054] 以下、本発明の試験例、配合例を説明するが、本発明は、これらの試験例、配合例に何ら限定されるものではない。

[0055] (被験試料)

後述の各試験例では、以下の化合物を被験試料として用いた。

- ・ 前記構造式（１）で表される化合物（SIGMA製）
- ・ 前記構造式（２）で表される化合物（SIGMA製）
- ・ 前記構造式（３）で表される化合物（東京化成工業製）

[0056]（試験例１：アストロサイト増殖促進作用試験）

アストロサイト増殖促進作用を以下のように試験した。

[0057] マウス由来アストロサイト培養株（C8-S）を、10質量% FBS含有DMEMを用いて培養した後、トリプシン処理により細胞を回収した。回収した細胞を 2.5×10^4 cells/mLの濃度になるように10質量% FBS含有DMEMで希釈した後、96ウェルプレートに1ウェル当たり100 μ Lずつ播種し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下で6時間培養した。

[0058] 培養終了後、10質量% FBS含有DMEMに溶解した被験試料（最終試料濃度は下記表1を参照）を各ウェルに100 μ L添加し、4日間培養した。なお、対照として、被験試料無添加の10質量% FBS含有DMEM 100 μ Lを加え、同様に培養した。

[0059] 細胞増殖促進作用は、MTTアッセイ法を用いて測定した。

具体的には、培養終了後、培地を除去し、終濃度0.4mg/mLでPBS（-）に溶解したMTTを各ウェルに100 μ Lずつ添加した。2時間培養した後に、細胞内に生成したブルーホルマザンを2-プロパノール100 μ Lで抽出した。抽出後、波長570nmにおける吸光度を測定した。同時に濁度として波長650nmにおける吸光度を測定し、両者の差をもってブルーホルマザン生成量とした。

アストロサイト増殖促進率（%）は、下記式により算出した。結果を表1に示す。

$$\text{アストロサイト増殖促進率（\%）} = A / B \times 100$$

上記式中のA～Bは、それぞれ以下を表す。

- A : 被験試料添加時の細胞でのブルーホルマザン生成量
- B : 被験試料無添加時の細胞でのブルーホルマザン生成量

[0060]

[表1]

被験試料	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	アストロサイト 増殖促進率 (%)
構造式(1)で 表される化合物	6.25	105.6
	25	105.0
	100	102.7
構造式(2)で 表される化合物	6.25	104.6
	25	102.8
	100	101.1
構造式(3)で 表される化合物	25	103.7

[0061] (試験例2：アストロサイトにおけるグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) mRNA発現促進作用試験)

アストロサイトにおけるGDNF mRNA発現促進作用を以下のように試験した。

[0062] マウス由来アストロサイト培養株 (C8-S) を、10質量% FBS含有DMEMを用いて培養した後、トリプシン処理により細胞を回収した。回収した細胞を $5.0 \times 10^4 \text{ cells/mL}$ の濃度になるように10質量% FBS含有DMEMで希釈した後、6ウェルプレートに1ウェル当たり2 mLずつ播種し、37°C、5%CO₂下でコンフルエントになるまで培養した。

[0063] 培養終了後、培地を除去し、終濃度0.5%DMSOを含む10質量% FBS含有DMEMに溶解した被験試料 (最終試料濃度は下記表2を参照) を各ウェルに2 mLずつ添加し、24時間培養した。なお、対照として、被験試料無添加の0.5%DMSOを含む10質量% FBS含有DMEM 2 mLを加え、同様に培養した。

[0064] 培養後、培養液を除去し、RNeasy (登録商標) mini kit

(Qiagen製)にて総RNAを抽出し、波長260nmにおける吸光度からRNA量を計算し、100ng/μLになるように総RNAを調製した。

[0065] この総RNAを鋳型とし、GDNF及び内部標準であるGAPDHのmRNAの発現量を測定した。

mRNAの検出は、リアルタイムPCR装置Thermal Cycler Dice (登録商標) Real Time System III (TaKaRa製)を用いて、PrimeScript™ RT Master Mix (Perfect Real Time)及びTB Green (登録商標) Fast qPCR Mix (TaKaRa製)による2ステップリアルタイムRT-PCR反応により行った。

GDNF mRNAの発現量は、GAPDH mRNAの発現量で補正し算出した。得られた値から、下記式によりGDNFのmRNA発現促進率(%)を算出した。

$$\text{GDNF mRNA発現促進率 (\%)} = C / D \times 100$$

上記式中のC～Dは、それぞれ以下を表す。

- C : 被験試料添加時の補正值
- D : 被験試料無添加時の補正值

[0066]

[表2]

被験試料	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	GDNF mRNA 発現促進率 (%)
構造式(1)で 表される化合物	6.25	105.7
	25	112.3
	100	103.6
構造式(2)で 表される化合物	6.25	108.7
	25	107.2
構造式(3)で 表される化合物	100	105.8

[0067] (試験例3：アストロサイトにおけるアクアポリン4 (AQP4) mRNA 発現促進作用試験)

アストロサイトにおけるAQP4 mRNA発現促進作用を以下のように試験した。

[0068] マウス由来アストロサイト培養株 (C8-S) を、10質量% FBS含有DMEMを用いて培養した後、トリプシン処理により細胞を回収した。回収した細胞を $5.0 \times 10^4 \text{ cells/mL}$ の濃度になるように10質量% FBS含有DMEMで希釈した後、6ウェルプレートに1ウェル当たり2 mLずつ播種し、37°C、5%CO₂下でコンフルエントになるまで培養した。

[0069] 培養終了後、培地を除去し、終濃度0.5%DMSOを含む10質量% FBS含有DMEMに溶解した被験試料 (最終試料濃度は下記表3を参照) を各ウェルに2 mLずつ添加し、24時間培養した。なお、対照として、被験試料無添加の0.5%DMSOを含む10質量% FBS含有DMEM 2 mLを加え、同様に培養した。

[0070] 培養後、培養液を除去し、RNeasy (登録商標) mini kit

(Qiagen製)にて総RNAを抽出し、波長260nmにおける吸光度からRNA量を計算し、100ng/μLになるように総RNAを調製した。

[0071] この総RNAを鋳型とし、AQP4及び内部標準であるGAPDHのmRNAの発現量を測定した。

mRNAの検出は、リアルタイムPCR装置Thermal Cycler Dice (登録商標) Real Time System III (TaKaRa製)を用いて、PrimeScript™ RT Master Mix (Perfect Real Time)及びTB Green (登録商標) Fast qPCR Mix (TaKaRa製)による2ステップリアルタイムRT-PCR反応により行った。

AQP4 mRNAの発現量は、GAPDH mRNAの発現量で補正し算出した。得られた値から、下記式によりAQP4のmRNA発現促進率(%)を算出した。

$$\text{AQP4 mRNA発現促進率 (\%)} = E / F \times 100$$

上記式中のE～Fは、それぞれ以下を表す。

E : 被験試料添加時の補正值

F : 被験試料無添加時の補正值

[0072]

[表3]

被験試料	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	AQP4 mRNA 発現促進率 (%)
構造式(1)で 表される化合物	6.25	123.4
	25	132.8
	100	107.8
構造式(2)で 表される化合物	6.25	194.6
	25	132.6
	100	131.6
構造式(3)で 表される化合物	6.25	139.3
	25	140.3
	100	110.5

[0073] (試験例4：ミクログリアにおける一酸化窒素 (NO) 産生抑制作用試験)

ミクログリアにおけるNO産生抑制作用を以下のように試験した。

[0074] マウス由来ミクログリア培養株 (C8-B4) を、10質量% FBS含有DMEMを用いて培養した後、トリプシン処理により細胞を回収した。回収した細胞を $1.0 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の濃度になるように10質量% FBS含有DMEMで希釈した後、96ウェルプレートに1ウェル当たり100 μL ずつ播種し、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 下でコンフルエントになるまで培養した。

[0075] 培養終了後、培地を除去し、終濃度0.5% DMSOを含む10質量% FBS含有DMEMに溶解した被験試料 (最終試料濃度は下記表4を参照) を各ウェルに100 μL 添加し、続けて10質量% FBS含有DMEMに溶解した終濃度0.5 $\mu\text{g/mL}$ のリポポリサッカライド (LPS) (E. coli O111; B4、SIGMA製) 及び5 ng/mL のインターフェロ

ンガンマ（IFN- γ ）（マウス由来、R&D systems製）を100 μ L 加え、24時間培養した。なお、対照として、被験試料無添加の0.5% DMSOを含む10質量% FBS含有DMEM 100 μ L 及び10質量% FBS含有・LPS・IFN- γ 含有DMEM 100 μ L を加え、同様に培養した。

[0076] 一酸化窒素（NO）産生量は、亜硝酸イオン（NO₂⁻）量を指標に測定した。

具体的には、培養終了後、各ウェルの培養液100 μ L に、同量のグリス試薬（1質量% スルファニルアミド、0.1質量% N-1-naphthyl ethylenediamine dihydrochloride を含む5質量% リン酸溶液）を添加し、10分間室温にて反応させた。反応後、波長540 nmにおける吸光度を測定した。NO₂⁻を指標として検量線を作成し、培養上清中のNO産生量を求めた。

NO産生抑制率（%）は、被験試料無添加時（対照）のNO産生量をもとに、下記式により算出した。結果を表4に示す。

$$\text{NO産生抑制率（\%）} = \{ (H - G) / H \} \times 100$$

上記式中のG～Hは、それぞれ以下を表す。

G : 被験試料添加時のNO量

H : 被験試料無添加時のNO量

[0077] [表4]

被験試料	濃度 (μ mol/L)	NO産生抑制率 (%)
構造式(1)で 表される化合物	25	10.2
	100	28.6

[0078] （試験例5：ミクログリアにおける腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）産生抑制作用試験）

ミクログリアにおけるTNF- α 産生抑制作用を以下のように試験した。

[0079] マウス由来ミクログリア培養株(C8-B4)を、10質量%FBS含有DMEMを用いて培養した後、トリプシン処理により細胞を回収した。回収した細胞を 1.0×10^5 cells/mLの濃度になるように10質量%FBS含有DMEMで希釈した後、96ウェルプレートに1ウェル当たり100 μ Lずつ播種し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下でコンフルエントになるまで培養した。

[0080] 培養終了後、培地を除去し、終濃度0.5%DMSOを含む10質量%FBS含有DMEMに溶解した被験試料(最終試料濃度は下記表5を参照)を各ウェルに100 μ L添加し、続けて10質量%FBS含有DMEMに溶解した終濃度0.5 μ g/mLのリポポリサッカライド(LPS)(E. coli O111; B4, SIGMA製)及び5ng/mLのインターフェロン- γ (IFN- γ)(マウス由来、R&D systems製)を100 μ L加え、24時間培養した。なお、対照として、被験試料無添加の0.5%DMSOを含む10質量%FBS含有DMEM 100 μ L及び10質量%FBS含有・LPS・IFN- γ 含有DMEM 100 μ Lを加え、同様に培養した。

[0081] 培養終了後、各ウェルの培養上清中のTNF- α 量を、サンドイッチELISA法を用いて測定した。

TNF- α 産生抑制率(%)は、被験試料無添加時(対照)のTNF- α 産生量をもとに、下記式により算出した。結果を表5に示す。

$$\text{TNF-}\alpha\text{産生抑制率(\%)} = \{ (J - I) / J \} \times 100$$

上記式中のI~Jは、それぞれ以下を表す。

I : 被験試料添加時のTNF- α 量

J : 被験試料無添加時のTNF- α 量

[0082]

[表5]

被験試料	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	TNF- α 産生抑制率 (%)
構造式(1)で 表される化合物	6.25	19.3
	25	17.7
	100	12.1

[0083] (試験例6：ミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNA発現抑制作用試験)

ミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNA発現抑制作用を以下のように試験した。

[0084] マウス由来ミクログリア培養株(C8-B4)を、10質量%FBS含有DMEMを用いて培養した後、トリプシン処理により細胞を回収した。回収した細胞を $1.0 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の濃度になるように10質量%FBS含有DMEMで希釈した後、6ウェルプレートに1ウェル当たり2mLずつ播種し、37°C、5%CO₂下でコンフルエントになるまで培養した。

[0085] 培養終了後、培地を除去し、終濃度0.5%DMSOを含む10質量%FBS含有DMEMに溶解した被験試料(最終試料濃度は下記表6を参照)を各ウェルに1mLずつ添加し、続けて10質量%FBS含有DMEMに溶解した終濃度0.5 $\mu\text{g/mL}$ のリポポリサッカライド(LPS)(E. coli O111; B4、SIGMA製)及び5ng/mLのインターフェローンガンマ(IFN- γ)(マウス由来、R&D systems製)を1mL加え、24時間培養した。なお、対照として、被験試料無添加の0.5%DMSOを含む10質量%FBS含有DMEM 1mL及び10質量%FBS含有・LPS・IFN- γ 含有DMEM 1mLを加え、同様に培養した。

[0086] 培養後、培養液を除去し、ISOGENE II (NIPPON GENE製) にて総RNAを抽出し、波長260nmにおける吸光度からRNA量を計算し、100ng/μLになるように総RNAを調製した。

[0087] この総RNAを鋳型とし、各種炎症関連遺伝子 (腫瘍壊死因子-α (TNF-α)、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-1β (IL-1β)、インターロイキン-12 (IL-12)、ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド2 (CXCL2)) 及び内部標準であるGAPDHのmRNAの発現量を測定した。

mRNAの検出は、リアルタイムPCR装置Thermal Cycler Dice (登録商標) Real Time System III (TaKaRa製) を用いて、PrimeScript™ RT Master Mix (Perfect Real Time) 及びTB Green (登録商標) Fast qPCR Mix (TaKaRa製) による2ステップリアルタイムRT-PCR反応により行った。

各遺伝子mRNAの発現量は、GAPDH mRNAの発現量で補正し算出した。得られた値から、下記式により各遺伝子のmRNA発現率 (%) を算出した (対照=100%)。結果を表6に示す。なお、TNF-α、iNOS、IL-6、IL-1β、IL12、及びCXCL2は炎症誘導因子であることが知られており、LPS及びIFN-γ刺激により、LPS及びIFN-γ未刺激の場合と比べて、これらのmRNAの発現は上昇した。

$$\text{各遺伝子のmRNA発現率 (\%)} = K / L \times 100$$

上記式中のK~Lは、それぞれ以下を表す。

K : 被験試料添加、LPS及びIFN-γ刺激時の補正值

L : 被験試料無添加、LPS及びIFN-γ刺激時の補正值

[0088]

[表6]

被験試料	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	mRNA 発現率 (%)					
		TNF- α	iNOS	IL-6	IL-1 β	IL-12	CXCL2
構造式(1) で表される 化合物	6.25	85.9	90.8	87.7	54.0	95.9	49.0
	25	73.7	73.7	76.8	38.7	85.9	42.0
	100	48.6	51.1	63.3	23.3	62.0	30.4

[0089] 試験例1～6で示したように、構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物は、優れた各種作用を示し、脳の機能改善剤として有用であることが確認された。

[0090] (配合例1)

常法により、以下の組成を有する錠剤を製造した。

- ・ 前記構造式(1)で表される化合物 5.0mg
- ・ ドロマイト 83.4mg
(カルシウム20%、マグネシウム10%含有)
- ・ カゼインホスホペプチド 16.7mg
- ・ ビタミンC 33.4mg
- ・ マルチトール 136.8mg
- ・ コラーゲン 12.7mg
- ・ ショ糖脂肪酸エステル 12.0mg

[0091] (配合例2)

常法により、以下の組成を有する経口液状製剤を製造した。

<1アンプル(1本100mL)中の組成>

- ・ 前記構造式(2)で表される化合物 0.3質量%
- ・ ソルビット 12.0質量%
- ・ 安息香酸ナトリウム 0.1質量%

- ・ 香料 1.0 質量%
- ・ 硫酸カルシウム 0.5 質量%
- ・ 精製水 残部

[0092] (配合例 3)

常法により、以下の組成を有するコーヒー飲料を製造した。

- ・ 前記構造式 (3) で表される化合物 0.1 質量%
- ・ コーヒー抽出液 40 質量%
(L (明度) = 20、B r i x = 3)
- ・ マルチトール 2 質量%
- ・ 香料 適量
- ・ 水 残部

[0093] (配合例 4)

常法により、以下の組成を有するカプセル剤を製造した。なお、カプセルとしては、1号ハードゼラチンカプセルを使用した。

<1カプセル (1錠 200mg) 中の組成>

- ・ 前記構造式 (1) で表される化合物 30.0 mg
- ・ コーンスターチ 70.0 mg
- ・ 乳糖 80.0 mg
- ・ 乳酸カルシウム 10.0 mg
- ・ ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 10.0 mg

[0094] 本出願は、2022年9月16日に出願した日本国特許出願2022-147644号に基づく優先権を主張するものであり、日本国特許出願2022-147644号の全内容を本出願に援用する。

請求の範囲

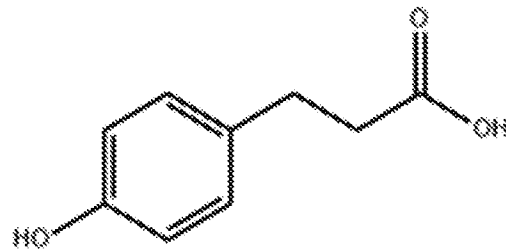
[請求項1] 下記構造式(1)～(3)のいずれかで表される化合物の少なくともいずれかを含むことを特徴とする脳の機能改善剤。

[化1]



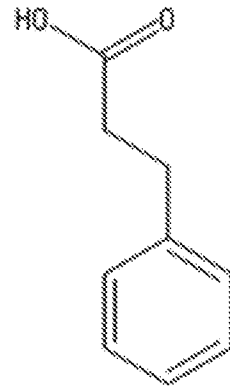
構造式(1)

[化2]



構造式(2)

[化3]



構造式 (3)

[請求項2] アストロサイト増殖促進作用、アストロサイトにおけるグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) mRNA発現促進作用、アストロサイトにおけるアクアポリン4 (AQP4) mRNA発現促進作用、ミクログリアにおける一酸化窒素 (NO) 産生抑制作用、ミクログリアにおける腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 産生抑制作用、及びミクログリアにおける炎症関連遺伝子mRNA発現抑制作用からなる群から選択される1種以上の作用に基づく脳の機能改善用途に用いられる請求項1に記載の脳の機能改善剤。

[請求項3] 請求項1から2のいずれかに記載の脳の機能改善剤を含むことを特徴とする脳の機能改善用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/028953

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 31/192(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i FI: A61K31/192; A61P25/28; A61P25/16; A61P25/24</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) A61K31/192; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/28		
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 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/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	GONZALEZ-SARRIAS, A. et al. Neuroprotective Effects of Bioavailable Polyphenol-Derived Metabolites against Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2017, vol. 65, no. 4, pp. 752-758. abstract, p. 752, left column, lines 2-5, fig. 1-3	1-3
X	WO 2020/175690 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 03 September 2020 (2020-09-03) claim 18, paragraphs [0028]-[0029]	1-3
X	MIMORI, S. et al. Protective Effects of 4-Phenylbutyrate Derivatives on the Neuronal Cell Death and Endoplasmic Reticulum Stress. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2012, vol. 35, no. 1, pp. 84-90 abstract, p. 84, left column, lines 18-28, fig. 1-2, 4	1-3
P, X	CN 116059194 A (UNIV HEBEI MEDICAL) 05 May 2023 (2023-05-05) claims 1-4, examples 1-4	1-3
<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 October 2023		Date of mailing of the international search report 31 October 2023
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
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2023/028953

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020/175690 A1	03 September 2020	US 2022/0133665 A1 claim 18, paragraphs [0065]- [0067] EP 3932484 A1 CN 113518645 A	
----- CN 116059194 A	05 May 2023	(Family: none)	-----

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/192(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i FI: A61K31/192; A61P25/28; A61P25/16; A61P25/24		
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）） A61K31/192; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/28 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 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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	GONZALEZ-SARRIAS, A., et al., Neuroprotective Effects of Bioavailable Polyphenol-Derived Metabolites against Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, Vol. 65, No. 4, pp.752-758. Abstract、第752頁左欄第2-5行, Figures 1-3	1-3
X	WO 2020/175690 A1 (森永乳業株式会社) 03.09.2020 (2020-09-03) 請求項18, 段落[0028]-[0029]	1-3
X	MIMORI, S. et al., Protective Effects of 4-Phenylbutyrate Derivatives on the Neuronal Cell Death and Endoplasmic Reticulum Stress, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2012, Vol. 35, No. 1, pp.84-90 Abstract, 第84頁左欄第18-28行, Figs.1-2, 4	1-3
P, X	CN 116059194 A (河北医科大学) 05.05.2023 (2023-05-05) 請求項1-4, 実施例1-4	1-3
<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。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な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	11.10.2023	国際調査報告の発送日 31.10.2023
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） 梅田 隆志 4C 1785 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

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/JP2023/028953

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/175690 A1	03.09.2020	US 2022/0133665 A1 Claim 18, Paragraphs [0065]-[0067] EP 3932484 A1 CN 113518645 A	
CN 116059194 A	05.05.2023	(ファミリーなし)	