

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7223754号

(P7223754)

(45)発行日 令和5年2月16日(2023.2.16)

(24)登録日 令和5年2月8日(2023.2.8)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 36/23 (2006.01)

A 6 1 K 36/23

A 6 1 K 31/7048(2006.01)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/355(2006.01)

A 6 1 K 31/355

A 6 1 K 36/258(2006.01)

A 6 1 K 36/258

A 6 1 K 31/704(2006.01)

A 6 1 K 31/704

請求項の数 11 (全34頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-524933(P2020-524933)

(86)(22)出願日 平成30年7月18日(2018.7.18)

(65)公表番号 特表2020-528456(P2020-528456
A)

(43)公表日 令和2年9月24日(2020.9.24)

(86)国際出願番号 PCT/IB2018/055348

(87)国際公開番号 WO2019/016731

(87)国際公開日 平成31年1月24日(2019.1.24)

審査請求日 令和3年6月23日(2021.6.23)

(31)優先権主張番号 62/533,926

(32)優先日 平成29年7月18日(2017.7.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 520019713

セネッセンス ライフ サイエンスズ プ
ライベート リミテッドSENESENSE LIFE SCI
ENCES PTE. LTD.シンガポール, 408732 シンガポ
ール, オックスレー ビズハブ, #08
-47, 71 ユービーアイ ロード 1
71 UBI Road 1, #08-4
7, Oxley Bizhub, Sin
gapore 408732, Sing
apore

(74)代理人 100092901

弁理士 岩橋 祐司

(72)発明者 ワトソン, ショーン ネイサン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 認知機能の低下の治療および予防、また神経機能の保持に関する組成物およびその方法。

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

Centella asiatica 抽出物、前記抽出物は20～80mgのアジアチコ
シドを含む；コハク酸d- α -トコフェロールを40～200mg；

ginsengの根の抽出物、前記根の抽出物は4～20mgのジンセノサイドを含む；

L-セレノメチオニンを10～50mcg、および；

 α -リポ酸を25～200mg、

を含み、

前記アジアチコシドが組成物中に20質量%以下存在し、ジンセノサイドは組成物の5
質量%以下の量で存在することを特徴とし、認知機能の改善またはそれを必要とする対象において、認知機能の低下を治療および／ま
たは予防することに用いる単位剤形の組成物。

【請求項2】

約50mgまたは約100mgのリポ酸、約25mcgのL-セレノメチオニン、約83
mgまたは約125mgのコハク酸d- α -トコフェロール、それぞれ約40mgまたは
約35mgのアジアチコシドを提供するCentella asiatica植物全体の
抽出物を約200mgまたは約175mg、それぞれ約8.75および約7.5mgのジ
ンセノサイドを提供するPanax Ginseng抽出物を175mgまたは150m
gを含む、単位剤形の請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

さらに一つ以上の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記賦形剤が、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素またはそれらの組み合わせを含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

投与することによって、それを必要とする対象における認知機能の低下を治療または予防するために用いる請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記認知機能の低下が、正常な老化に伴う認知機能の低下であることを含む、請求項 5 に記載の組成物。

10

【請求項 7】

前記認知機能の低下が、認知機能の損失、記憶の損失、記憶障害、短期記憶の損失、中期記憶の損失、長期記憶の損失、または情報を学習、保存または想起する能力の損失、注意持続期間の損失、言語スキルの損失、ライティングスキルの損失、問題解決スキルの損失であることを含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記認知機能の低下が、変性疾患または障害に起因することを含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

20

前記変性疾患または障害が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症、パーキンソン病関連認知症、ハンチントン病関連認知症、エイズ関連認知症、良性老人性健忘症、ダウン症候群関連認知症、多発性梗塞性認知症、多発性硬化症、遅発性失調症コルサコフ症候群またはアルコール依存性認知症であることを含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

コハク酸 d- α -トコフェロール、アルファ-リポ酸、*centella asiatica* 抽出物、*panax ginseng* の根の抽出物および L-セレノメチオニンを組み合わせることを含み、前記 *centella asiatica* 抽出物および前記 *panax ginseng* の根の抽出物が水-エタノール抽出由来であることを含む、請求項 1 に記載の組成物を作製する方法。

30

【請求項 11】

前記組成物を微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素と共にカプセルに包装することをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は認知機能の低下を治療するための化合物、組成物および方法に関する。本発明は神経機能を保持するための化合物、組成物および方法にも関する。

【発明の背景】

40

【0002】

非病理学的老化に関連した神経学的低下は、私たちが高齢化社会の社会的、金銭的および感情的な圧力を感じることを始めるように、急速に東部および西部の最大に関心事になっている。老化する神経系は、無脊椎動物あるいは脊椎動物にしても、学習および記憶で最も顕著である、形成成分の進行性の悪化に苦しむことが明らかである。この過程は多様かつ他因子の細胞および分子基盤がありそうである一方、ある主要なメカニズムの説明は、老化のフリーラジカル理論で捉えられている。その理論は、老化が細胞の酸化還元状態において進行性の酸化促進性のシフト、および細胞生理学において結果として生じる酸化依存性の変化の結果であることを前提としている。

【0003】

50

老化が神経障害および萎縮をもたらすいくつかが多数の病理学の最も強い予測因子である一方、その因子は、神経の老化および認知機能の低下が老化の非病理学的反復においても観測されているという事実は残っている。多くの証拠が、酸化ストレスは神経系の老化の病理学および非病理学的形態の両側面における顕著な特徴であることを示している¹⁻¹²。未確認ではあるが、細胞酸化還元状態における酸化促進性シフトは細胞膜を含む、様々な細胞内構造および過程に対して累積的な損傷および機能障害を起こし得る^{8-10, 13-15}。神経は、特に神経膜において、高い酸素消費であるそれらの有糸分裂後の性質、および多不飽和脂肪酸レベルの上昇の結果、ラジカル損傷の形態である非酵素型脂質過酸化に高い感受性を有する¹³。

【0004】

さらなる実施形態において、脂質の不飽和の原因となる二重結合は、1つの電子が3つの炭素にまたがって非局在化になり得ることを介する手段を提供する。これにより、フリーラジカルを炭素に集中させ、ビス-アリル水素を形成することを促進している^{16, 17}。神経膜内の酸素分子が高濃度の結果、フリーラジカルが集中した炭素は二重層の疎水性ドメイン内の過酸化脂質ラジカル形成に迅速に反応し得る。この過酸化における負電荷は、アシル鎖が二重層の表面（親水性帯）に向かう移動を生じさせ得る。アシル鎖の親水性領域への移動は膜剛性の上昇を引き起こし、層内あるいは層間のリン脂質移動能を障害する。従って、過酸化レベルの上昇は膜の剛性が上昇する可能性があり、その現象は実験的に酸化された膜だけでなく老化した神経膜においても観察されている。それは脂質過酸化の反応性の結果、ラジカルが隣接する多不飽和脂肪酸に攻撃が進むと考えられており、従って、脂質過酸化連鎖反応として知られているものが開始する。

【0005】

脂質過酸化は4-ヒドロキシノネナール（4-HNE）、マロンジアルデヒド（MDA）、リポフスチンとその他多くの有害な脂質代謝産物の産生をもたらす^{8, 20-22}。上記およびその他の炎症促進性代謝産物の蓄積および不適当な排除は非病理学的な神経の老化として観察され、病理学的神経疾患と関連した認知機能障害に関する主要因子としても関連していた。膜脂質過酸化および有害な代謝物の産生につながる重要なステップは、ホスホリパーゼA₂（PLA₂）の活性を介して膜から脂肪酸の遊離をする。

【0006】

脂質過酸化の後に、PLA₂は、リン脂質のsn-2位で酸化した脂肪酸の排除を介して、修復メカニズムとして機能すると考えられている。遊離脂肪酸は、十分な還元力が得られる、または過酸化脂質が残存することで、その後グルタチオン媒介の還元を経て、結果的に膜に再度取り込まれ得る^{7, 9, 16, 29-31}。PLA₂のアップレギュレーションは老化の病理学および非病理学的反復の両側面で加齢に伴う神経変化における重要な成分として示されている^{5, 6, 10}。

【0007】

興味深いことに、別の研究ラインでは、遊離脂肪酸が様々なメカニズムを介して神経の（電気）生理的側面およびネットワークレベルの機能を著しく変えることができることを示している³²⁻³⁶。主に遊離脂肪酸は、K⁺およびCa²⁺電流の両方の変更を介して、神経興奮性における大幅な減少を引き起こすことが示されている。K⁺に関して、K⁺電流の整流における遊離脂肪酸の実質的な効果が研究でわかっていて、前記効果が細胞興奮性の加齢に伴う変化に複雑に関連しており、前記細胞興奮性は急速に不活化するKv4 K⁺チャンネルに起因する電流のようなものである³²⁻³⁶。脂肪酸と内腔との関連を含む直接的な相互作用は、持続するK⁺電流の急速な不活性化をもたらすことを示している^{32, 37}。他の研究では過酸化遊離脂肪酸が酸化剤として機能し、イオンチャンネル内のシステイン残基の酸化還元関連変化を引き起こすことができることを示している^{33, 38}。標的に関係なく、ゆっくり、急速および非不活化K⁺電流は遊離脂肪酸により調節されることが全てで示され、そのいくつかは長期強化誘導を含むシナプス可塑性とも密接に関連している³⁵。

【0008】

脂肪酸が、低電圧の活性化した Ca^{2+} チャンネル（T 型）を阻害する実質的能力を有することも示されている。それらの型のチャンネルは、共に神経興奮性制御の重要な側面である、静止膜電位および活動電位の生成に対してカギとなる要因である。さらに遊離脂肪酸は、シナプス前脱分極および神経伝達物質に関連するシナプスコミュニケーションを招く、主なチャンネルである N 型 Ca^{2+} チャンネルにおいて強い阻害効果をもつことが示されている⁴¹。それは遊離脂肪酸の神経調節機能が遠くまで及び、神経（電気）生理学での顕著な結果を有し得ることが急速に明らかになった。もし必要ならば、圧倒的な量の証拠が脂質過酸化、PLA₂ 活性、および老化した脳への機能的変化の本質的な役割を示唆している。

【0009】

これまで、神経機能における加齢および／または脂質（過）酸化に関連する変化の有害な結果を改善するように特別に考案された包括的治療はない。具体的には、初期の酸化により損傷が生じた後のメカニズムを標的とした治療法はない。認知機能の低下を予防することおよび神経機能を保持する化合物、組成物および方法の同定が当該分野に必要である。

【0010】

最先端の技術のさらなる要約は本明細書に記載されている参考文献によって提供される。

【発明の概要】

【0011】

本発明の実施形態において、

ホスホリパーゼ A₂ 阻害剤；

親油性抗酸化剤；

グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサー；および

グルタチオンレベルエンハンサー；を含む組成物を提供する。

【0012】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、ホスホリパーゼ A₂ 阻害剤が *Centella asiatica* またはその抽出物、*ginseng* またはその抽出物、またはその混合物である。

【0013】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、*Centella asiatica* またはその抽出物がアジアチコサイドを含む *Centella asiatica* 水性抽出物またはホスホリパーゼ A₂ を阻害する *Centella asiatica* 抽出物である。

【0014】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、親油性抗酸化剤がトコフェロールまたはトコフェロール誘導体である。

【0015】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、トコフェロール誘導体がコハク酸 α -トコフェロールである。

【0016】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーが、*ginseng* またはその抽出物、セレノシステイン、セレン、システインまたはその混合物である。

【0017】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、*ginseng* またはその抽出物が、グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーである一つ以上を含む *ginseng* の根、*Asian ginseng* の根、または *ginseng* の抽出物である。

【0018】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、グルタチオンレベルエンハンサーが α -リポ酸である。

【0019】

10

20

30

40

50

本発明の実施形態において、
Centella asiaticaまたはその抽出物；
α-トコフェロールまたはその誘導体；
ginsengまたはその抽出物；
セレノシステイン；および
α-リポ酸を含む組成物を提供する。

【0020】

本発明のさらなる実施形態において、
Centella asiatica水性抽出物；
コハク酸α-トコフェロール；
Asian ginseng水性抽出物；
セレノシステイン；および
α-リポ酸を含む組成物を提供する。

【0021】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、ホスホリパーゼA₂阻害剤が約1mg～約10gである。

【0022】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーが約1mg～約10gである。

【0023】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、親油性抗酸化剤が約0.001mg～約10gである。

【0024】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、グルタチオンレベルエンハンサーが約1mg～約10gである。

【0025】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、Centella asiaticaまたはその抽出物が約1mg～約10gである。

【0026】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、α-トコフェロールまたはその誘導体が約1mg～約10gである。

【0027】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、ginsengまたはその抽出物が約1mg～約10gである。

【0028】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、セレノシステインが約0.001～約10mgである。

【0029】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、α-リポ酸が約1mg～約10gである。

【0030】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、Centella asiaticaまたはその抽出物：α-トコフェロールまたはその誘導体：ginsengまたはその抽出物：セレノシステイン：α-リポ酸の比が、重量で約5000～10000：3000～7000：5000～10000：1～5：1000～6000である。

【0031】

上記で説明した組成物の他の実施形態において、Centella asiaticaまたはその抽出物：α-トコフェロールまたはその誘導体：ginsengまたはその抽出物：セレノシステイン：α-リポ酸の比が、重量で約7840：4900：7840：1：2960である。

10

20

30

40

50

【0032】

上記で説明した組成物の実施形態において、組成物の個々の成分での認知機能の低下の治療と比較して、組成物は認知機能の低下の治療において相乗効果を提供する。

【0033】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、Centella asiaticaまたはその抽出物が、組成物中の約10～約50質量%である。

【0034】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、 α -トコフェロールが組成物中の約10～約30質量%である。

【0035】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、ginsengまたはその抽出物が組成物中の約10～約50質量%である。

【0036】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、セレノシステインが組成物中の約0.0001～約0.001質量%である。

【0037】

上記で説明した組成物のさらなる実施形態において、 α -リポ酸が組成物中の約1から40質量%である。

【0038】

本発明の実施形態において、神経細胞を組成物で処理することによって、神経細胞における神経機能の保持、向上または上昇をするための方法を提供する。

【0039】

本発明のさらなる実施形態において、組成物の投与によって、それを必要とする対象の認知機能の低下を治療または予防する方法を提供する。

【0040】

上記で説明した方法のさらなる実施形態において、認知機能の低下は正常な加齢に伴う認知機能である。

【0041】

上記で説明した方法のまたさらなる実施形態において、認知機能の低下が、認知機能の損失、記憶の損失、記憶障害、短期記憶の損失、中期記憶の損失、長期記憶の損失、または情報の学習、保存または想起能力の損失、注意持続時間の損失、言語の損失スキル、ライティングスキルの損失、問題解決スキルの損失、空間処理の損失、フォーカスの損失、感情認識の正確性／速度の損失、実行機能の正確性／速度の損失、またはそれらの組み合わせである。

【0042】

上記で説明した方法のまたさらなる実施形態において、認知機能の低下が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症、パーキンソン病関連認知症、ハンチントン病関連認知症、エイズ関連認知症、良性老人性健忘症、ダウン症候群関連認知症、多発性梗塞性認知症、多発性硬化症、遅発性失調症-コルサコフ症候群またはアルコール依存性認知症由来である。

【0043】

上記で説明した方法の実施形態において、組成物は薬剤と同時に、順次にまたは組み合わせて、対象に投与される。

【0044】

上記で説明した方法の他の実施形態において、薬剤がアルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症、パーキンソン病関連認知症、ハンチントン病関連認知症、エイズ関連認知症、良性老人性忘却、ダウン症候群関連認知症、多発性梗塞性認知症、多発性硬化症、遅発性の治療ジスキネジア、ウェルニッケ・コルサコフ症候群またはアルコール依存症関連の認知症の治療のためである。

【0045】

上記で説明した方法の実施形態において、その方法が、

- a) 認知機能の低下が疑われる、または認知機能の低下の危険性で対象を選択すること；および
- b) 組成物を対象に投与すること、をさらに含む。

【0046】

上記で説明した方法のさらなる実施形態において、その方法が組成物を投与後に対象の認知試験を行うことをさらに含む。

【0047】

本発明の実施形態において、組成物をインビトロのニューロンまたは神経細胞、またはインビボの対象に投与することによって、それを必要とする対象の神経機能の保持または向上するための方法を提供する。

【0048】

本発明の他の実施形態において、約1mg～約10gのホスホリパーゼA₂阻害剤、約1mg～約10gの親油性抗酸化剤、約0.001mg～約10gのグルタチオンペルオキシダーゼエンハンサー、および約1mg～約10gのグルタチオンレベルエンハンサーを含む組成物の経口製剤を提供する。

【0049】

本発明の他のさらなる実施形態において、約200mgのホスホリパーゼA₂阻害剤、約125mgの親油性抗酸化剤、約200mgのグルタチオンペルオキシダーゼエンハンサー、および約76mgのグルタチオンレベルエンハンサーを含む組成物の経口製剤を提供する。

【0050】

本発明のまたさらなる実施形態において、約1mg～約10gのCentella asiaticaまたはその抽出物、約1mg～約10gのα-トコフェロールまたはその誘導体、約1mg～約10gのginsengまたはその抽出物、約0.001mg～約1gのセレノシステイン、および約1mg～約10gのα-リポ酸を含む組成物の経口製剤を提供する。

【0051】

本発明のまたさらなる実施形態において、約200mgのCentella asiaticaまたはその抽出物、約125mgのα-トコフェロールまたはその誘導体、約200mgのginsengまたはその抽出物、約0.0255mgのセレノシステイン、および約75.76mgのα-リポ酸を含む組成物の経口製剤を提供する。

【0052】

上記で説明した方法の実施形態において、組成物は錠剤、カプセル、液体、シロップ、粉末、クリーム、軟膏、ゲル、またはペーストの形状である。

【0053】

上記で説明した方法の実施形態において、組成物は日常的に摂取するためのものである。

【0054】

本発明の実施形態において、組成物は組成物を含む食品である。

【0055】

上記で説明した食品の実施形態において、限定はしないが、組成物はエナジーバー、オートミール、シリアル、またはヨーグルトに配合される。

【0056】

本発明の実施形態において、組成物は組成物を含む飲料製品である。

【0057】

上記で説明した飲料製品の実施形態において、限定はしないが、組成物はエナジーシェイク、スムージー、紅茶、コーヒー、または香水に配合される。

【0058】

本発明のさらなる実施形態において、Centella asiaticaまたはその抽出物、α-トコフェロールまたはその誘導体、ginsengまたはその抽出物、セレ

10

20

30

40

50

ン化合物、および α -リポ酸を含む組成物を提供する。好ましくは、約20%のアジアチコシド、コハク酸d- α -トコフェロールを含む*Centella asiatica*抽出物；約5%のジンセノサイドを含む*ginseng*の根の抽出物；L-セレノメチオニン；および α -リポ酸を含む組成物である。より好ましい実施形態において、組成物は、約25~200mgの α -リポ酸、約10~50mcgのセレノメチオニン、約40~200mgのコハク酸d- α -トコフェロール、約20~約80mgの*Centella asiatica*抽出物由来のアジアチコシド、および約4~約20mgの*Ginseng*の根の抽出物由来のジンセノサイドを含む単位剤形態である。さらにより好ましい実施形態において、組成物は、約50mgまたは約100mgのリポ酸、約25mcgのL-セレノメチオニン、約83mgまたは約125mgのコハク酸d- α -トコフェロール、それぞれ約40mgまたは約35mgのアジアチコシドを提供する*Centella asiatica*植物全体抽出液を約200mgまたは約175mg含む；およびそれぞれ約8.75mgおよび約7.5mgのジンセノサイドを含む*Panax Ginseng*抽出物を175mgまたは150mg含む単位剤形である。

【0059】

本明細書中に記載されている組成物または製剤が、例えば限定するわけではないが、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素またはその組み合わせである、一つ以上の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得ることをさらに意図している。他の賦形剤も含み得る。

【0060】

本発明はそれを必要とする対象における認知機能を向上するまたは認知機能の低下を治療および／または予防することに用いるための本明細書中に記載されている組成物または製剤も提供する。

【0061】

本明細書中に記載されている組成物または製剤を対象に投与することによって、それを必要とする対象における認知機能の低下を治療するまたは予防するための方法も、本発明は意図している。認知機能の低下が、例えば限定をするわけではないが、認知機能の損失、記憶の損失、記憶障害、短期記憶の損失、中期記憶の損失、長期記憶の損失、または情報を学習、保存または想起する能力の損失、注意持続時間の損失、言語の損失スキル、ライティングスキルの損失、問題解決スキルの損失、空間処理の損失、フォーカスの損失、感情認識の正確性／速度の損失、実行機能の損失、精度／速度、またはそれらの任意の組み合わせのような、正常な加齢に伴う認知機能の低下であり得る。

【0062】

さらなる実施形態において、認知機能の低下が、例えば限定するわけではないが、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症、パーキンソン病関連認知症、ハンチントン病関連認知症、エイズ関連認知症、良性老人性忘却、ダウン症候群関連認知症、多発性梗塞性認知症、多発性硬化症、遅発性ジスキレンコルサコフ症候群またはアルコール依存症認知症のような、変性疾患または障害に起因するものである。

【0063】

さらなる実施例において、組成物が本明細書に記載されているものであるが、125mg（150IU）のコハク酸d- α -トコフェロール、75mgのアルファリポ酸、40%のアジアチコシドを含む*Centella asiatica*の植物全体抽出液を175mg、5%のジンセノサイドを含む*Panax Ginseng*の茎と葉の抽出物を175mg、25mcgのL-セレノメチオニンを含む組成物ではない。

【0064】

本発明が例えば限定をするわけではないが、*centella asiatica*抽出物および*panax ginseng*の根の抽出物が水-エタノール抽出由来であることを含み、コハク酸d- α -トコフェロール、アルファリポ酸、*centella asiatica*抽出物、*panax ginseng*の根の抽出物およびL-セレノメチオニンを組み合わせることによって、本明細書に記載されている任意の組成物または製

10

20

30

40

50

剤を作る方法も意図している。方法はさらに微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび二酸化ケイ素を含むカプセルに組成物を包装することを含んでもよい。しかし、当該分野において既知である他の様々な方法も用いられ得る。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】図1は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における言語学習精度テスト（言語学習の正答数）の結果を示している

【図2】図2は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における衝動制御反応速度テスト（ゴー・ノーゴー反応時間合計）の結果を示している。

10

【図3】図3は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における認知処理速度テスト（ストループ反応時間）の結果を示している。

【図4】図4は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における感情認識速度テスト（感情認識合計時間）の結果を示している。

【図5】図5は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における認知処理精度テスト（ストループ正答数）の結果を示している。

【図6】図6は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における感情認識精度テスト（感情認識正答数）の結果を示している。

【図7】図7は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における実行機能速度テスト（トレイルメイキング時間）の結果を示している。

20

【図8】図8は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における空間処理速度テスト（迷宮追跡時間）の結果を示している。

【図9】図9は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における注意精度テスト（数唱正答数）の結果を示している。

【図10】図10は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における言語学習精度テスト（言語学習の正答数）を示している。

【図11】図11は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における言語学習精度テスト（言語学習の不正答数）を示している。

【図12】図12は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における処理速度テスト（ストループ反応時間）を示している。

30

【図13】図13は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における処理精度テスト（ストループテストの正答数）を示している。

【図14】図14は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者におけるワーキングメモリテスト（N-back反応合計時間）の結果を示している。

【図15】図15は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における感情認識速度テスト（感情認識応答合計時間）の結果を示している。

【図16】図16は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における感情認識精度テスト（感情認識正答数）を示している。

【図17】図17は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における感情認識精度テスト（感情認識不正答数）を示している。

40

【図18】図18は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における実行機能速度テスト（トレイルメイキング合計時間）を示している。

【図19】図19は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における実行機能精度テスト（トレイルメイキングの不正答数）を示している。

【図20】図20は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における空間処理速度テスト（迷宮追跡合計時間）を示している。

【図21】図21は基準値および本発明の組成物の2か月および4か月の投与後の治験中のヒト被験者における空間処理精度テスト（迷宮追跡の不正答数）を示している。

50

【図 2 2】図 2 2 は基準値および本発明の組成物の 2 か月および 4 か月の投与後の治験中のヒト被験者における注意精度テスト（複雑図形の正答数）を示している。

【図 2 3】図 2 3 は基準値および本発明の組成物の 2 か月および 4 か月の投与後の治験中のヒト被験者における注意精度テスト（複雑図形の不正答数）を示している。

【発明の詳細な説明】

【0066】

認知機能の低下を予防するための組成物および認知機能の低下を治療するための方法の実施形態は本明細書に記載されている。神経機能を保持するための組成物および方法も本願明細書に記載されている。本明細書に記載されている組成物、方法および実施形態は当該分野のそれらの当業者を対象とした例示目的のためであり、決して限定をすることを意味するものではないことが理解されるだろう。本開示全体にわたる実施形態または実施例のすべての参照は、例示的および非限定的な実施形態または例示的および非限定的な例の参照とみなされるべきである。さらに、生物学的メカニズムに関係する全ての記載は理論によって限定するまたは繋げられることを意味しているわけではない。

【0067】

本発明の実施形態に従って、認知機能の低下を予防および／または治療するための組成物の提供であって、

ホスホリパーゼ A₂ 阻害剤；

親油性抗酸化剤；

グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサー；および

グルタチオンレベルエンハンサー、

を含む前記組成物。

【0068】

本発明のさらなる実施形態に従って、神経機能の保持のための組成物の提供であって、ホスホリパーゼ A₂ 阻害剤；

親油性抗酸化剤；

グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサー；および

グルタチオンレベルエンハンサー、

を含む前記組成物。

【0069】

本発明に関連して、「ホスホリパーゼ A₂ 阻害剤」の用語は、PLA₂ の活性を減少、阻害または抑制する薬剤、化学物質またはタンパク質を意味する。薬剤、化学物質またはタンパク質を、例えば限定をしないが、Invitrogen（登録商標）EnzCheck（登録商標）Phospholipase A₂ Assay Kitのような当該分野で知られている任意の試験法で PLA₂ 活性を減少、阻害または抑制する対象の能力を試験し得る。この試験法において、薬剤、化学物質またはタンパク質が、例えば限定をするわけではないが、仮にそれが PLA₂ の活性をネガティブコントロールと比較したとき 10、20、30、40、50、60、70、80、90 または 100% のように、10～100% 減少したとき、PLA₂ 阻害剤であるとみなされる。いかなる方法でも限定を意味するわけではないが、PLA₂ 阻害剤のある代表例は、Gotukola としても知られている Centella asiatica である。Centella asiatica の抽出物も用いられ得ることも理解されよう。抽出物は葉または食用植物部分の水溶性抽出物、アルコール抽出物、アセトン抽出物またはその組み合わせから得られ得る。Centella asiatica の植物全体も用いることができる。抽出物および植物全体は、例えば限定するわけではないが、アジアチコシドのような五員環テルペノイドを含み得る。PLA₂ 阻害剤の他の代表例は、ginseng またはその抽出物、脂肪酸フルオロメチルケトン、フルオロホスホン酸メチルアラキドニル、プロモエノールラクトン、1,3-二置換プロパン-2-オンポリフルオロアルキルケトン、ステアリドン酸、curcumin またはその抽出物、およびアリストロキア酸である。

【0070】

本発明に関連して、「親油性抗酸化剤」の用語は、膜脂質の酸化を阻害する薬剤、化学薬品、またはタンパク質を意味する。親油性抗酸化剤は、例えばアルキル鎖のような疎水性（親油性）領域も含む。薬剤、化学薬品またはタンパク質を、例えば限定するわけではないが、Sigma-Aldrich（登録商標）Antioxidant Assay Kitのような当該分野で知られている任意の試験法で対象の抗酸化活性を試験し得る。この試験法において、薬剤、化学物質またはタンパク質が、例えば限定するわけではないが、仮にそれがネガティブコントロールと比較したとき、10、20、30、40、50、60、70、80、90または100%のように、10～100%の抗酸化活性を有していたならば、抗酸化剤としてみなされる。親油性抗酸化剤のある代表例はトコフェロールである。トコフェロールには天然または合成の α -、 β -、 γ -および δ -トコフェロールが含まれ、 α -トコフェロールが最も活性の抗酸化剤であることが理解されよう。コハク酸 α -トコフェロールのような α -トコフェロールの誘導体も意図し得る。

【0071】

本発明に関連して、「グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサー」の用語は、グルタチオンペルオキシダーゼの活性を高めるまたは増加する薬剤、化学物質またはタンパク質を意味する。薬剤、化学物質またはタンパク質を、例えば限定するわけではないが、Sigma-Aldrich（登録商標）Glutathione Peroxidase Assay Kitのような当該分野で知られている任意のグルタチオンペルオキシダーゼ試験法でグルタチオンペルオキシダーゼ活性を高めるまたは増加する対象の能力を試験し得る。この試験法において、薬剤、化学物質またはタンパク質が、例えば限定するわけではないが、仮にネガティブコントロールと比較したとき10、20、30、40、50、60、70、80、90または100%のように、10～100%のグルタチオンペルオキシダーゼの活性の増加をしたとき、グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーとしてみなされる。グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーのある代表例はginsengである。ginsengは、ginsengの根、茎および葉の水性抽出物、アルコール抽出物またはその組み合わせから得ることができ、または植物全体が例えば、粉末またはたの形態で用いられ得ることが理解されよう。他のグルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーの他の代表例はセレノシステイン、セレンおよびシステインである。

【0072】

本発明に関連して、「グルタチオンレベルエンハンサー」の用語が、グルタチオンのレベルを高めるまたは増加する薬剤、化学物質またはタンパク質を意味する。薬剤、化学物質またはタンパク質を、例えば限定するわけではないが、Sigma-Aldrich（登録商標）Glutathione Peroxidase Assay Kitのような、当該分野で知られている任意のグルタチオン試験法においてグルタチオンレベルを増加する対象の能力を試験し得る。この試験方法の準備において、細胞を対象の化合物と共にインキュベートし、その後当該分野で一般的に知られている手順および方法に従って溶解し得る。細胞溶解液はグルタチオンレベルを決定するための測定法における基質として用いられ得る。この測定法において、薬剤、化学物質またはタンパク質は、例えば限定するわけではないが、仮にネガティブコントロールと比較して10、20、30、40、50、60、70、80、90または100%のように、10～100%のグルタチオンのレベルの増加したとき、グルタチオンレベルエンハンサーとしてみなされる。グルタチオンレベルエンハンサーの他の代表例はN-アセチルシステインである。

【0073】

実施形態において、組成物が、例えば限定するわけではないが、1、10、20、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgのホスホリパーゼA₂阻害剤のように、約1mg～約10,000mgのホスホリパーゼA₂阻害剤を含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。好ましい実施形態において、ホスホリパーゼA₂阻害剤はCentella asiaticaまたはその抽出物である。

【0074】

実施形態において、組成物は例えば限定するわけではないが、1、10、20、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgの親油性抗酸化剤のように、約1mg～約10,000mgの親油性抗酸化剤を含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。好ましい実施形態において、親油性抗酸化剤は α -トコフェロールまたはその誘導体である。

【0075】

実施形態において、組成物は例えば限定するわけではないが、1、10、20、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgのグルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーのように、約1mg～約10,000mgのグルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーを含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。好ましい実施形態において、グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーはginsengまたはその抽出物、セレノシステインまたはその組み合わせである。

【0076】

実施形態において、組成物は例えば限定するわけではないが、1、10、20、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgのグルタチオンレベルエンハンサーのように、約1mg～約10,000mgのグルタチオンレベルエンハンサーを含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。好ましい実施形態において、グルタチオンレベルエンハンサーは α -リポ酸である。

【0077】

ある実施形態において、いかなる方法でも限定するわけではないが、組成物がCentella asiaticaまたはその抽出物、 α -トコフェロールまたはその誘導体、ginsengまたはその抽出物、セレノシステインおよび α -リポ酸を含む。Centella asiaticaおよびginsengの抽出物は、ホモジナイズを経て水／エタノール抽出で、または任意の他の適切な溶媒系および／または当該分野で知られている抽出プロセスで行われ得る。好ましい実施形態において、Centella asiaticaおよびginsengの抽出プロセスが水／エタノール抽出プロセスであり、それぞれ乾燥時に約20質量%のアジアチコシドおよび約5質量%の全ジンセノサイドを含む抽出物を生成することである。しかし、本発明は抽出物が乾燥時に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40質量%以上のアジアチコシドまたはジンセノサイドを生成することを含む実施形態も意図している。アジアチコシドまたはジンセノシドの量は、列挙された値のいずれか2つまたはその間の任意の数による範囲によって定義され得る。

【0078】

実施形態において、組成物は例えば限定するわけではないが、1、10、20、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgのCentella asiaticaまたはその抽出物のように、約1mg～約10,000mgのCentella asiaticaまたはその抽出物を含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。

【0079】

さらなる実施形態において、組成物は例えば限定するわけではないが、1、10、20

10

20

30

40

50

、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgの α -トコフェロールまたはその誘導体のように、約1mg～約10,000mgの α -トコフェロールまたはその誘導体を含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。

【0080】

組成物のある実施形態は例えば限定するわけではないが、1、10、20、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgのginsengまたはその抽出物のように、約1mg～約10,000mgのginsengまたはその抽出物を含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。

10

【0081】

別の実施形態において、組成物は例えば限定するわけではないが、0.001、0.005、0.01、0.015、0.02、0.03、0.05、0.07、0.1、0.2、0.3、0.4または0.5mgのセレンシステインのように、約0.001mg～約0.5mgのセレンシステインを含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。さらに、本発明は本明細書に記載した任意のパッセージまたは組成物において、特に明記しない限りセレンシステインをセレンメチオニンに、および逆もまた同様に置き換えることを意図している。

20

【0082】

一般に、組成物のある実施形態は例えば限定するわけではないが、1、10、20、50、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000mgの α -リポ酸のように、約1mg～約10,000mgの α -リポ酸を含む。さらに、組成物は上記の表の値の任意の二つまたはその間の任意の二つの量によって定義される範囲の量を含み得る。

【0083】

組成物のある実施例は例えば限定するわけではないが、10、20、30、40または50質量%のCentella asiaticaまたはその抽出物のように、約10質量%～約50質量%のCentella asiaticaまたはその抽出物を含む。

30

【0084】

組成物の他の実施例は例えば限定するわけではないが、10、20または30質量%の α -トコフェロールまたはその誘導体のように、約10質量%～約30質量%の α -トコフェロールまたはその誘導体を含む。

【0085】

組成物のさらなる他の実施例は例えば限定するわけではないが、10、20、30、40または50質量%のginsengまたはその抽出物のように、約10質量%～約50質量%のginsengまたはその抽出物を含む。

【0086】

40

組成物のさらなる実施例は例えば限定するわけではないが、0.0001、0.0002、0.0005、0.0007または0.001質量%のセレンシステインのように、約0.0001質量%～約0.001質量%のセレンシステインを含む。

【0087】

組成物のさらなる実施例は例えば限定するわけではないが、1、2、5、7、10、20、30または40質量%の α -リポ酸のように、約1質量%～約40質量%の α -リポ酸を含む。

【0088】

限定することを意味しない実施形態において、組成物は成分の下記の比を含む：Centella asiaticaまたはその抽出物： α -トコフェロールまたはその誘導体

50

：ginseng またはその抽出物：セレノシステイン： α -リポ酸が重量で、約5000～10000：3000～7000：5000～10000：1～5：1000～6000である。

【0089】

限定することを意味しない実施形態において、組成物が、Centella asiatica またはその抽出物： α -トコフェロールまたはその誘導体：ginseng またはその抽出物：セレノシステイン： α -リポ酸を重量で約7840：4900：7840：1：2960の比で含み得る。

【0090】

ホスホリパーゼA₂阻害剤、親油性抗酸化剤、グルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーおよびグルタチオンレベルエンハンサーが本明細書に記載された投与量で投与するそれら化合物を含む組成物であるとき、細胞またはヒトに対して細胞毒性がないまたは低い化合物であることが好ましいことが理解されるであろう。

【0091】

本発明のさらなる実施形態により、本明細書に記載した神経細胞を組成物で処理することにより、神経細胞における神経機能の保持、向上、または上昇のための方法を提供する。神経細胞はインビトロまたはインビボで処理されてもよい。

【0092】

本発明に関連して、「神経機能」の用語とは、正常神経活性の任意の生理学的パラメーターを意味している。これは限定しないが、神経の電気生理学、シナプスの有効性、ニューロンの形状／サイズ、代謝産物の組成および／またはエネルギー使用量を含むことができる。神経機能は脂質過酸化を減少することにより保持し得ることが理解されるであろう。神経機能が神経興奮性を維持する、向上するまたは改善することによっても保持し得る。神経機能の向上または保持は、電気生理学的評価において用いられる共通の指標を評価することによって測定することができる。それらは限定するわけではないが、活動電位の周波数と形状、静止膜電位、膜抵抗および／またはレオベース測定を含む。本発明の実施形態によると、組成物の対象に対する投与によって、それを必要とする対象において認知機能の低下を治療するまたは予防するための方法を提供する。

【0093】

理論に繋がるまたは何らかの方法で限定することを望まずに、認知機能の低下とは、40歳以上の個人において一般的に最も顕在化する、典型的な認知機能の低下を指す。対象における認知機能の低下は様々なレベルの認知機能の損失、記憶の損失、記憶障害、短期記憶の損失、中期記憶の損失、長期記憶の損失、情報の学習、保存または想起の損失、または空間処理の損失、フォーカスの損失、感情認識の損失、正確性／速度、実行機能の正確性／速度の損失、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。これらの症状が、自然の老化過程に一般に関連する最小限のレベルで生じ、個体の年齢に応じてより激しく生じ得る。

【0094】

症状が、個体の自身の経験に基づいて決められ得る。症状が個人の家族または友人によっても観察され得る。認知機能の低下を示すことができる症状の一部の例は、限定なしで、忘れっぽさ、特に予定や社会的関与などの重要なイベント、物の置き忘れ、会話、本や映画の思考やスレッドの損失、言葉の発見の困難、繰り返し同じ質問をする、指示に従うことができない、日付や時刻に関する見当識障害、身近な人を認識しない、決断を下すことに圧倒されている、タスクを達成するためのステップを計画するまたは説明を解釈することが難しい、身近な環境の周りの道を見つけるのが難しい、衝動性、判断力の低下、認知処理の速度低下を示すことである。

【0095】

さらなる実施形態において、認知機能の低下が、限定するわけではないが、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症、パーキンソン病関連認知症、ハンチントン病関連認知症、エイズ関連認知症、良性老人性忘却、ダウン症候群関連認知症、多発性梗

10

20

30

40

50

塞性認知症、多発性硬化症、遅発性ジスキレンコルサコフ症候群またはアルコール依存症認知症のような疾患にも関連し得る。

【0096】

本発明は認知機能の低下を治療するまたは予防するための方法も提供し、前記方法が認知機能の低下または認知機能の低下の危険性が疑われる対象を選択する、および組成物を対象に投与することを含む。方法のさらなる実施形態は、例えば限定するわけではないが、一つ以上の数学の問題などを解くことのような、認知の安定化または改善について対象を試験することを含む。対象が、上記の症状または認知試験の結果に基づいて評価されていることによって、認知機能の低下を持つことが疑い得る。認知機能の低下が医師によって診断される必要はなく、対象自身の経験により決められ得ることが理解される。

10

【0097】

本発明は、組成物を対象に投与することによって、対象における神経機能を保持するための方法も提供する。神経機能の改善および／または保持が、一定期間にわたって対象によってまたは対象を観察する人によって臨床的または主観的に決定され得ることが理解されよう。

【0098】

ある実施形態において、組成物の経口製剤が、約1mg～約10gのホスホリパーゼA₂阻害剤、約1mg～約10gの親油性抗酸化剤、約0.001mg～約10gのグルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーおよび約1mg～約10gのグルタチオンレベルエンハンサーを含み得る。

20

【0099】

好ましい実施形態において、組成物の経口製剤が例えば、約200mgのホスホリパーゼA₂阻害剤、約125mg親油性抗酸化剤、約200mgグルタチオンペルオキシダーゼエンハンサーおよび約76mgのグルタチオンレベルエンハンサーを含み得る。

【0100】

他の実施形態において、組成物の経口製剤が約1mg～約10gのCentella asiaticaまたはその抽出物、約1mg～約10gの α -トコフェロールまたはその誘導体、約1mg～約10gのginsengまたはその抽出物、約0.001～約10mgのセレノシステインおよび、約1mg～約10gの α -リポ酸を含み得る。

【0101】

30

【表1】

成分の組成	量 (mg)
Centella asiaticaまたはその抽出液	200.0000
α -トコフェロールまたはその誘導体	125.0000
Ginsengまたはその抽出物	200.0000
セレノシステイン	0.0255
α -リポ酸	76

40

【0102】

表1に示される好ましい実施例において、組成物の経口製剤が、約200mgのCentella asiaticaまたはその抽出物、約125mgの α -トコフェロールまたはその誘導体、約200mgのginsengまたはその抽出物、約0.025mgのセレノシステインおよび約76mgの α -リポ酸を含み得る。さらなる実施形態において、本発明が任意の成分が、例えば重量で1、2、5、7、10、15、20、25、30、35、40、45または50%の変動のように、重量で $\pm 50\%$ の変動を含むことも意図している。

50

【0103】

組成物が、例えば限定をしないが、対象の体内のような場所へ組成物の送達が可能である、錠剤、カプセル、液体、シロップ、粉末、クリーム、軟膏、ゲル、ペースト、またはその他の製剤の形態であり得ることが理解されるであろう。

【0104】

ある実施形態において、組成物の用量は、例えば1日1、2、3、4、5、6、7、8、9または10回のように、1日1回以上服用され得る。1日で異なる時間に服用される組成物の服用量は、同量または異なる量であり得る。限定しないで、服用スケジュールの例として、朝に0.5gの服用、昼に0.25gの服用、午後に1gの服用であり得る。好ましい実施形態において、限定を意味するわけではないが、組成物が毎日服用される。

10

【0105】

食品または飲料製品が本明細書に記載されている組成物を含み得ることも意図している。例えば、組成物が、例えばエナジーバー、オートミール、シリアルまたはヨーグルトのようなものに混入し得る。組成物が、例えばプロテインシェイク、スムージー、お茶、コーヒー、スポーツドリンク、またはフレーバーウォーターのような飲料にも混入し得る。

【実施例1】

【0106】

二つの処方（処方1および処方2）でヒトの認知の様々な側面におけるそれらの効果を評価するために試験をした。それらテストは当該分野の技術者に既知であり、参考文献72～104に一般的に記載されており、それは参照により、本明細書にすべて組み込まれる。30歳～80歳の健康な大人は認知的な健康および精神的パフォーマンスを測定するために8週ごとに複数のテストを行った。処方1は平均年齢44歳の15人の参加者で行った。処方2は平均年齢62歳の26人の参加者で行った。処方1のテストの結果を図1～図9に示した。処方2のテストの結果を図10～図23に示した。

20

【0107】

処方1：A) ビタミンE（コハク酸d- α -トコフェロール（1,210IU/g））濃度／錠剤：83mg（100IU）；B) アルファ-リポ酸（99%）濃度／錠剤：50mg；C) *Centella asiatica* 抽出物—植物全体、濃度／錠剤：200mg—（20%アジアチコシド—40mg）；D) *Panax Ginseng* 抽出物—根抽出物濃度／錠剤：175mg—（標準で5%ジンセノサイド—8.75mg）；E) セレニウム（L-セレノメチオニン）0.5%Se、濃度／錠剤：25mcg。推奨用量：一日に2錠剤／カプセル、好ましくは朝の食間に服用する。錠剤／カプセルは、例えば限定するわけではないが、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素などのような、当該分野の技術を持つ者によって理解され得る他の成分を含み得る。

30

【0108】

処方2：A) ビタミンE（コハク酸d- α -トコフェロール（1,210IU/g））濃度／錠剤：125mg（150IU）；B) アルファ-リポ酸（99%）濃度／錠剤：100mg；C) *Centella asiatica* 抽出液—植物全体、濃度／錠剤：175mg—（20%アジアチコシド—35mg）；D) *Panax Ginseng* 抽出物—茎と葉濃度／丸薬：150mg—（標準で5%ジンセノサイド—7.5mg）；E) セレン（L-セレノメチオニン）0.5%Se、濃度／錠剤：25mcg。推奨用量：一日に2錠剤／カプセル、好ましくは朝の食間に服用する。

40

【0109】

図1～図23に示されているテスト結果は、本明細書に記載されている組成物／製剤が被験者における空間処理と記憶、作業記憶、実行機能、マルチタスク、言語学習、感情認識、視覚空間処理、またはそれらの任意の組み合わせを高めるおよび／または増加することに用いることができることを示唆している。さらに図1～図23に記載されているテスト結果は、本明細書に記載されている組成物／製剤が被験者における空間処理および記憶、作業記憶、実行機能、マルチタスク、言語学習、感情認識、視覚空間処理、またはそれらの任意の組み合わせの低下を予防することに用いることができることを示唆している。

50

【0110】

図および上記の記載に示した結果に加え、製剤を投与した被験者が気づいて認識したことは以下の増加である：短期および長期の記憶、新しいタスクを学習する能力の向上、睡眠の質の向上、エネルギーレベルの向上、気分の強化、集中力の向上、ストレスレベルの低下、自信の向上、運転の改善、片頭痛の減少、および認知機能障害の減少睡眠。

【0111】

本明細書に記載されている特定の製剤および組成物は、組成物中の個々の成分、それらの量、それらが得られるプロセス、およびそれらの推奨容量に関して、新規な特徴および特性も示す。例えば、いかなる方法でも限定するものとみなされるべきではないが、*ginseng*の根の抽出物は、限定するわけではないが、被験者の消化不良のような副作用の軽減のために*ginseng*の茎および葉の抽出物よりも好ましい。同様に、例えば40%のアジアチコシド濃度のような、アジアチコシドを高濃度に含む処方は、被験者内の明晰夢の副作用に関連した。20質量%（または以下）のアジアチコシド濃度を含む処方副作用のようリスクを大幅に減少することに関連する。空腹での製剤の服用も、被験者集団における酸逆流および／または消化不良のより多くの事例をもたらした。従って、製剤を食べ物と一緒に服用することが好ましい。それに加え、夜に服用した時、製剤が覚醒状態および不眠症を引き起こす可能性がある。従って、製剤を朝のみに服用することが好ましい。

【0112】

全ての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0113】

参考文献

1. Choi, D. W. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends in neurosciences* 11, 465-469 (1988).
2. Choi, J. H. & Yu, B. P. Brain synaptosomal aging: free radicals and membrane fluidity. *Free radical biology & medicine* 18, 133-139 (1995).
3. Mattson, M. P. Calcium and neurodegeneration. *Aging cell* 6, 337-350, doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x (2007).
4. Lopez, N., Tormo, C., De Bias, I., Llinares, I. & Alom, J. Oxidative stress in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with high sensitivity and specificity. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 33, 823-829, doi:10.3233/JAD-2012-121528 (2013).
5. Sanchez-Mejia, R. O. & Mucke, L. Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta* 1801, 784-790, doi:10.1016/j.bbalip.2010.05.013 (2010).
6. Sanchez-Mejia, R. O. et al. Phospholipase A2 reduction ameliorates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature neuroscience* 11, 1311-1318, doi: 10.1038/nn.2213 (2008).

7. Watson, S. N., Lee, J. R, Risling, T. E., Hermann, P. M. & Wildering, W. C. Diminishing glutathione availability and age-associated decline in neuronal excitability. *Neurobiology of aging* 35, 1074–1085, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.007 (2014).
8. Watson, S. N, Nelson, M. A. & Wildering, W. C. Redox agents modulate neuronal activity and reproduce physiological aspects of neuronal aging. *Neurobiology of aging* 33, 149–161, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.017 (2012).
9. Watson, S. N, Risling, T. E., Hermann, P. M. & Wildering, W. C. Failure of delayed nonsynaptic neuronal plasticity underlies age-associated long-term associative memory impairment. *BMC neuroscience* 13.
10. Watson, S. N, Wright, N, Hermann, P. M. & Wildering, W. C. Phospholipase A(2): the key to reversing long-term memory impairment in a gastropod model of aging. *Neurobiology of aging* 34, 610–620, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.028 (2013).
11. Sultana, R. & Butterfield, D. A. Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 19, 341–353, doi:0U88727833343HV6.
12. Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L. & Starr, J. M. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing research reviews* 3, 369–382, doi:DOI 10.1016/j.arr.2004.05.001 (2004).
13. Cini, M. & Moretti, A. Studies on lipid peroxidation and protein oxidation in the aging brain. *Neurobiology of aging* 16, 53–57 (1995).
14. Gamper, N. et al. Oxidative modification of M-type K(+) channels as a mechanism of cytoprotective neuronal silencing. *The EMBO journal* 25, 4996–5004, doi: 10.1038/sj.emboj.7601374 (2006).
15. Hool, L. C. & Corry, B. Redox control of calcium channels: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 9, 409–435, doi: 10.1089/ars.2006.1446 (2007).
16. Spiteller, G. The important role of lipid peroxidation processes in aging and ag

- e dependent diseases. *Molecular biotechnology* 37, 5–12 (2007).
17. Lee, J. C., Simonyi, A., Sun, A. Y. & Sun, G. Y. Phospholipases A2 and neural membrane dynamics: implications for Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry* 116, 813–819, doi:10.1111/j.1471-4159.2010.07033.x (2011).
18. Choe, M., Jackson, C. & Yu, B. P. Lipid peroxidation contributes to age-related membrane rigidity. *Free radical biology & medicine* 18, 977–984 (1995).
19. Yu, B. P., Suescun, E. A. & Yang, S. Y. Effect of age-related lipid peroxidation on membrane fluidity and phospholipase A2: modulation by dietary restriction. *Mechanisms of ageing and development* 65, 17–33 (1992).
20. Greilberger, J. et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free radical research* 42, 633–638, doi: 10.1080/10715760802255764 (2008).
21. Jain, S. K., Ross, J. D., Levy, G. J., Little, R. L. & Duett, J. The accumulation of malonyldialdehyde, an end product of membrane lipid peroxidation, can cause potassium leak in normal and sickle red blood cells. *Biochemical medicine and metabolic biology* 42, 60–65 (1989).
22. Keller, J. N. et al. Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 64, 1152–1156, doi:10.1212/01.WNL.0000156156.13641.BA (2005).
23. Butterfield, D. A., Bader Lange, M. L. & Sultana, R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta* 1801, 924–929, doi:10.1016/j.bbailip.2010.02.005 (2010).
24. Butterfield, D. A. & Lauderback, C. M. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free radical biology & medicine* 32, 1050–1060 (2002).

10

20

30

40

50

25. Gray, D. A. & Woulfe, J. Lipofuscin and aging: a matter of toxic waste. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005, rel, doi:2005/5/rel.
26. Markesbery, W. R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free radical biology & medicine* 23, 134-147 (1997).
27. Terman, A. Garbage catastrophe theory of aging: imperfect removal of oxidative damage? Redox report: communications in free radical research 6, 15-26 (2001). 10
28. Terman, A. & Brunk, U. T. Oxidative stress, accumulation of biological 'garbage', and aging. *Antioxidants & redox signaling* 8, 197-204, doi:10.1089/ars.2006.8.197 (2006).
29. Muralikrishna Adibhatla, R. & Hatcher, J. F. Phospholipase A2, reactive oxygen species, and lipid peroxidation in cerebral ischemia. *Free radical biology & medicine* 40, 376-387, doi:S0891-5849(05)00521-6. 20
30. Nigam, S. & Schewe, T. Phospholipase A (2)s and lipid peroxidation. *Biochimica et biophysica acta* 1488, 167-181 (2000).
31. Hermann, P. M., Watson, S. N. & Wildering, W. C. Phospholipase A2 - nexus of aging, oxidative stress, neuronal excitability, and functional decline of the aging nervous system? Insights from a snail model system of neuronal aging and age-associated memory impairment. *Front Genet* 5, 419, doi:10.3389/fgene.2014.00419 (2014). 30
32. Villarroel, A. & Schwarz, T. L. Inhibition of the Kv4 (Shal) family of transient K⁺ currents by arachidonic acid. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16, 2522-2532 (1996).
33. Angelova, P. & Muller, W. Oxidative modulation of the transient potassium current IA by intracellular arachidonic acid in rat CA1 pyramidal neurons. *The European journal of neuroscience* 23, 2375-2384, doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04767.x (2006). 40
34. Colbert, C. M. & Pan, E. Arachidonic acid reciprocally alters the availability of transient and sustained dendritic K(+) channels in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neurosci* 50

ence 19, 8163–8171 (1999).

35. Boland, L. M. & Drzewiecki, M. M. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage-gated ion channels. *Cell biochemistry and biophysics* 52, 59–84, doi:10.1007/s12013-008-9027-2 (2008).

36. Denson, D. D., Wang, X., Worrell, R. T. & Eaton, D. C. Effects of fatty acids on BK channels in GH(3) cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 279, C1211–1219 (2000).

37. Holmqvist, M. H. et al. Kinetic modulation of Kv4-mediated A-current by arachidonic acid is dependent on potassium channel interacting proteins. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21, 4154–4161 (2001).

38. Ruppersberg, J. P., Frank, R., Pongs, O. & Stocker, M. Cloned neuronal IK(A) channels reopen during recovery from inactivation. *Nature* 353, 657–660, doi:10.1038/353657a0 (1991).

39. Danthi, S. J., Enyeart, J. A. & Enyeart, J. J. Modulation of native T-type calcium channels by omega-3 fatty acids. *Biochemical and biophysical research communications* 327, 485–493, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.033 (2005).

40. Schmitt, H. & Meves, H. Modulation of neuronal calcium channels by arachidonic acid and related substances. *The Journal of membrane biology* 145, 233–244 (1995).

41. Liu, L. & Rittenhouse, A. R. Effects of arachidonic acid on unitary calcium currents in rat sympathetic neurons. *The Journal of physiology* 525 Pt 2, 391–404 (2000).

42. Atkinson, J., Epand, R. F. & Epand, R. M. Tocopherols and tocotrienols in membranes: a critical review. *Free radical biology & medicine* 44, 739–764, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.010 (2008).

43. Kagan, V. E. Tocopherol Stabilizes Membrane against Phospholipase-a, Free Fatty-Acids, and Lysophospholipids. *Annals of the New York Academy of Sciences* 570, 121–135, doi:DOI 10.1111/j. 1749-6632.1989.tb14913.x (1989).

44. Erin, A. N, Skrypin, V. V. & Kagan, V. E. Formation of alpha-tocopherol complexes with fatty acids. *Nature of complexes. Biochimica et biophysica acta* 815, 209–214

(1985) .

45. Erin, A. N, Spirin, M. M., Tabidze, L. V. & Kagan, V. E. Formation of alpha-tocopherol complexes with fatty acids. A hypothetical mechanism of stabilization of biomembranes by vitamin E. *Biochimica et biophysica acta* 774, 96–102 (1984) .
46. Mukherjee, A. K, Ghosal, S. K. & Maity, C. R. Lysosomal membrane stabilization by alpha-tocopherol against the damaging action of *Vipera russelli* venom phospholipase A2. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 53, 152–155 (1997) .
47. Sevanian, A. & Kim, E. Phospholipase A2 dependent release of fatty acids from peroxidized membranes. *Journal of free radicals in biology & medicine* 1, 263–271 (1985) .
48. Sevanian, A., Muakkassah-Kelly, S. F. & Montestruque, S. The influence of phospholipase A2 and glutathione peroxidase on the elimination of membrane lipid peroxides. *Archives of biochemistry and biophysics* 223, 441–452 (1983) .
49. Tan, K. H., Meyer, D. J., Belin, J. & Ketterer, B. Inhibition of microsomal lipid peroxidation by glutathione and glutathione transferases B and AA. Role of endogenous phospholipase A2. *The Biochemical journal* 220, 243–252 (1984) .
50. Espinoza, S. E. et al. Glutathione peroxidase enzyme activity in aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 63, 505–509 (2008) .
51. Zhu, Y., Carvey, P. M. & Ling, Z. Age-related changes in glutathione and glutathione-related enzymes in rat brain. *Brain research* 1090, 35–44, doi:10.1016/j.brainres.2006.03.063 (2006) .
52. Xia, X. et al. Anti-tumor activity of three novel a derivative of ginsenoside on colorectal cancer cells. *Steroids* 80, 24–29, doi: 10.1016/j.steroids.2013.11.018 (2014) .
53. Rastogi, V., Santiago-Moreno, J. & Dore, S. Ginseng: a promising neuroprotective strategy in stroke. *Frontiers in cellular neuroscience* 8, 457, doi: 10.3389/fncel.2014.00457 (2014) .
54. Uzayisenga, R., Ayeka, P. A. & Wang, Y

10

20

30

40

50

. Anti-diabetic potential of Panax notoginseng saponins (PNS): a review. *Phytotherapy research*: PTR 28, 510–516, doi: 10.1002/ptr.5026 (2014).

55. Yu, J. et al. Antioxidative effect of ginseng stem-leaf saponins on oxidative stress induced by cyclophosphamide in chickens. *Poultry science*, doi:10.3382/ps/pev055 (2015).

56. Bak, M. J., Jeong, W. S. & Kim, K. B. Detoxifying effect of fermented black ginseng on H₂O₂-induced oxidative stress in HepG2 cells. *International journal of molecular medicine* 34, 1516–1522, doi:10.3892/ijmm.2014.1972 (2014).

57. Choi HJ, H. H., Park JH, Son JH, Bae JH, Seung TS. Antioxidantive, phospholipase A₂ inhibiting, and anticancer effect of polyphenol rich fractions from Panax ginseng C. A. Meyer. *J Korean Soc Agric Chem Biotechnol* 46, 251–256 (2003).

58. Aoyama, K, Watabe, M. & Nakaki, T. Regulation of neuronal glutathione synthesis. *Journal of pharmacological sciences* 108, 227–238 (2008).

59. Vaillancourt, F. et al. 4-Hydroxynonenal induces apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes: the protective role of glutathione-S-transferase. *Arthritis research & therapy* 10, R107, doi:10.1186/ar2503 (2008).

60. Xie, C., Lovell, M. A. & Markesbery, W. R. Glutathione transferase protects neuronal cultures against four hydroxynonenal toxicity. *Free radical biology & medicine* 25, 979–988 (1998).

61. Ruffmann, R. & Wendel, A. GSH rescue by N-acetylcysteine. *Klinische Wochenschrift* 69, 857–862 (1991).

62. Kumar, P., Taha, A., Kale, R. K, Cowsik, S. M. & Baquer, N. Z. Physiological and biochemical effects of 17beta estradiol in aging female rat brain. *Experimental gerontology* 46, 597–605, doi: 10.1016/j.exger.2011.02.008 (2011).

63. Liebler, D. C., Kling, D. S. & Reed, D. J. Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha-tocopherol. Control of alpha-tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic acid and glutathione.

10

20

30

40

50

The Journal of biological chemistry 261, 12114-12119 (1986).

64. Akiba, S. & Sato, T. Cellular function of calcium-independent phospholipase A2. Biological & pharmaceutical bulletin 27, 1174-1178 (2004).

65. McLean, L. R, Hagaman, K. A. & Davidson, W. S. Role of lipid structure in the activation

of phospholipase A2 by peroxidized phospholipids. Lipids 28, 505-509 (1993).

10

66. Kim, S. S., Kim, D. K. & Suh, Y. H. Cerebral cortical phospholipase A2 activity of senescence-accelerated mouse is increased in an age-dependent manner. Neuroscience research 29, 269-272 (1997).

67. Stevens, J. F. & Maier, C. S. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. Molecular nutrition & food research 52, 7-25, doi: 10.1002/mnfr.200700412 (2008).

20

68. Veerendra Kumar, M. H. & Gupta, Y. K. Effect of Centella asiatica on cognition and oxidative stress in an intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's disease in rats. Clinical and experimental pharmacology & physiology 30, 336-342 (2003).

69. Defillipo, P. P. et al. Inhibition of cPLA2 and sPLA2 activities in primary cultures of rat cortical neurons by Centella asiatica water extract. Natural product communications 7, 841-843 (2012).

30

70. Watson, Shawn N., (2013). Lipid Peroxidation as an Exponent of Neuronal Senescence. Ph.D. Thesis. University of Calgary: Canada.

71. Defillipo, P. P., Raposo, A. H., Fedoce, A. G., Ferreira, A. S., Polonini, H. C., Gattaz, W. F., & Raposo, N. R. Inhibition of cPLA2 and sPLA2 activities in primary cultures of rat cortical neurons by Centella asiatica water extract. Nat. Prod. Comm., 7(7), 841-843, (2012).

40

72. Boake, C. (2000). Edouard Claparede and the auditory verbal learning test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22(2), 286-292.

73. Delaney, R. C., Prevey, M. L., Cramer,

50

J., Mattson, R. H., & VA Epilepsy Cooperative Study #264 Research Group. (1992). Test-retest comparability and control subject data for the rey auditory verbal learning test and rey-osterrieth/taylor complex figures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7 (6), 523-528.

74. Powell, J. B., Cripe, L. I., & Dodrill, C. B. (1991). Assessment of brain impairment with the Rey Auditory Verbal Learning Test: A comparison with other neuropsychological measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 6 (4), 241-249.

75. Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie* [The clinical examination in psychology], Oxford, England: Presses Universitaires De France.

76. Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook* (p. 1996). Los Angeles, CA: Western Psychological Services.

77. Luria, A. R. (2012). *Higher cortical functions in man*. Springer Science & Business Media.

78. Dodrill, C. B. (1978). A neuropsychological battery for epilepsy, *Epilepsia*, 19, 611-623.

79. Everatt, J., Warner, J., Miles, T. R., & Thomson, M. E. (1997). The incidence of Stroop interference in dyslexia. *Dyslexia*, 3 (4), 222-228.

80. Klein, G. S. (1964). Semantic power measured through the interference of words with colornaming. *The American journal of psychology*, 77 (4), 576-588.

81. Mishra, J., Sagar, R., Joseph, A. A., Gazzaley, A., & Merzenich, M. M. (2016). Training sensory signal-to-noise resolution in children with ADHD in a global mental health setting. *Translational psychiatry*, 6 (4), e781.

82. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18 (6), 643.

83. Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.

84. Dobbs, A. R., & Rule, B. G. (1989). Adult age differences in working memory. *Psychology and Aging*, 4, 500-503.

85. Sweet, L. H. (2011). *N-Back Paradigm*.

10

20

30

40

50

In Encyclopedia of Clinical Neuropsychology (pp. 1718–1719). Springer New York.

86. Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Perrig, W. J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(19), 6829–6833.

87. Ekman, P., & Friesen, W. V. (1975). Unmasking the face: A guide to recognizing emotions from facial cues. 10

88. Hornak, J., Rolls, E. T., & Wade, D. (1996). Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 34(4), 247–261.

89. Meyers, J. E. (2011). Trail Making Test. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*, 2537–2538.

90. Reitan, R. M. (1986). Trail Making Test: Manual for administration and scoring. Reitan Neuropsychology Laboratory. 20

91. Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review.

92. Milner, B. (1965). Visually-guided maze learning in man: Effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 3(4), 317–338. 30

93. Porteus, S. D. (1965). Porteus Maze Tests: Fifty years' application.

94. Stern, R. A., & White, T. (2003). Neuropsychological Assessment Battery. Psychological Assessment Resources, Inc: Lutz, FL, USA.

95. Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child neuropsychology*, 8(2), 71–82. 40

96. Berry, D. T. R., Allen, R. S., & Schmitt, F. A. (1991). Rey-Osterrieth complex figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 143–153.

97. Bigler, E. D., Rosa, L., Schultz, F., Hall, S., & Harris, J. (1989). Rey-Auditory Verbal Learning and Rey-Osterrieth Com 50

- plex Figure Design performance in Alzheimer's disease and closed head injury. *Journal of clinical psychology*, 45 (2), 277–280.
98. Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de psychologie*.
99. Rey, A. (1964). L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France.
- Topiwala, A., Allan, C. L., Valkanova, V., Zsoldos, E., Filippini, N., Sexton, C. & Kivimaki, M. (2017). Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study, *bmj*, 357, j2353.
100. Etherton, J. L., Bianchini, K. J., Greve, K. W., & Heinly, M. T. (2005). Sensitivity and specificity of reliable digit span in malingered pain-related disability. *Assessment*, 12 (2), 130–136.
101. Low, M., Farrell, A., Biggs, B. A., & Pasricha, S. R. (2013). Effects of daily iron supplementation in primary-school-age children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, cmaj –130628.
102. Rudel, R. G., & Denckla, M. B. (1974). Relation of forward and backward digit repetition to neurological impairment in children with learning disabilities. *Neuropsychologia*, 12, 109–118.
103. Wechsler, D. (2014). Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV).
104. Zuk, J., Benjamin, C., Kenyon, A., & Gaab, N. (2014). Behavioral and neural correlates of executive functioning in musicians and non-musicians. *PloS one*, 9 (6), e99868.

10

20

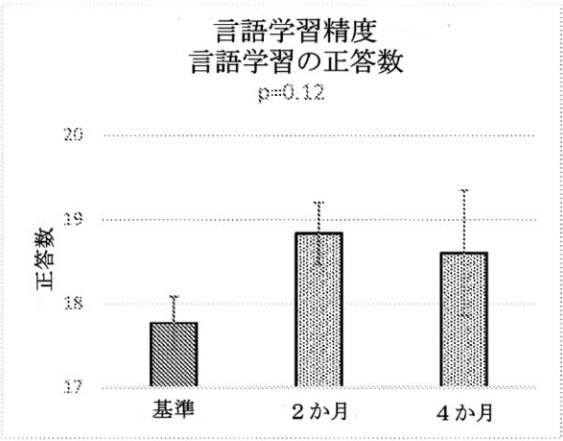
30

40

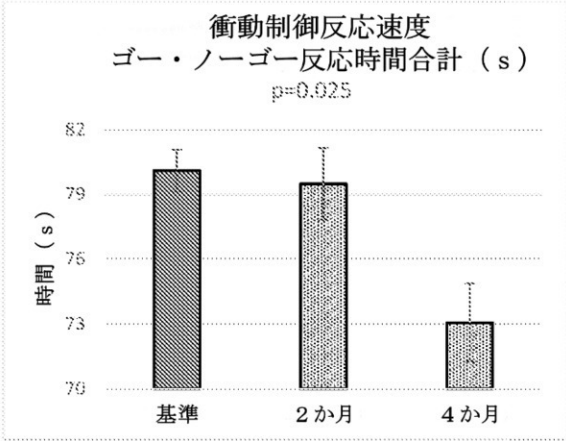
50

【図面】

【図 1】

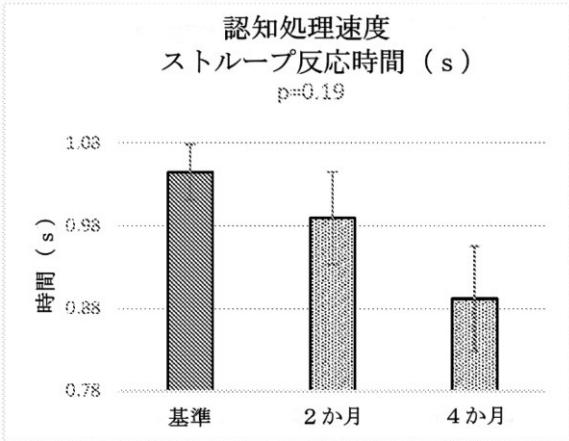


【図 2】

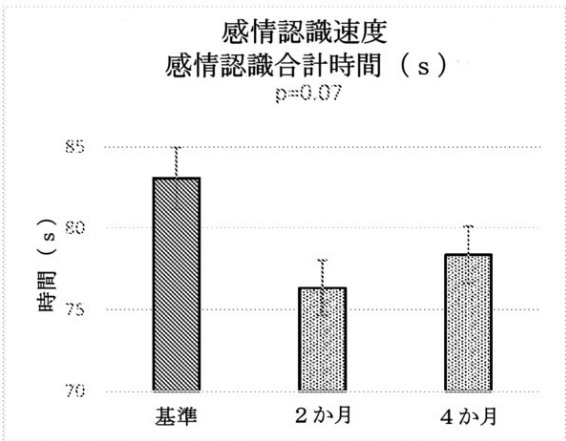


10

【図 3】



【図 4】



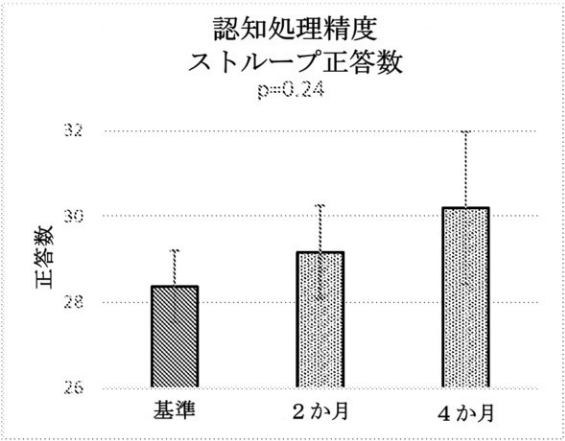
20

30

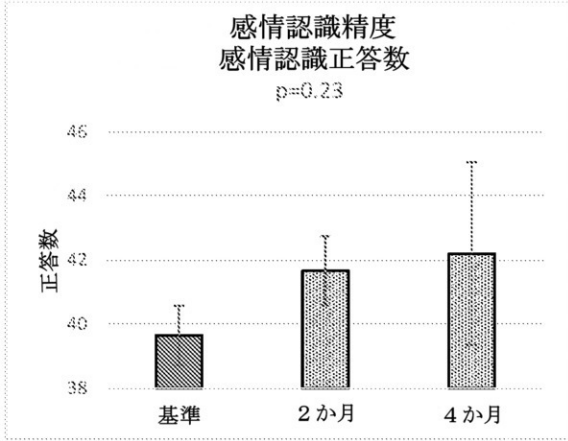
40

50

【図 5】

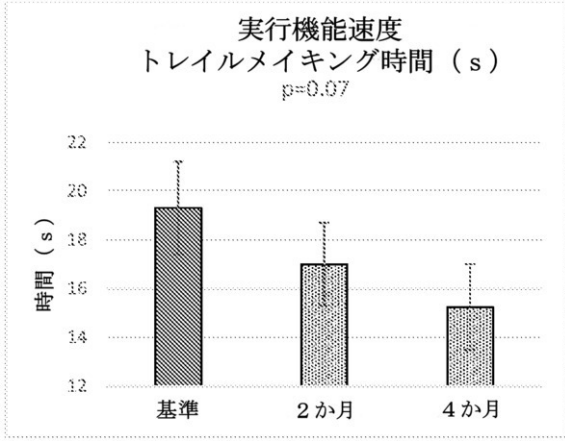


【図 6】

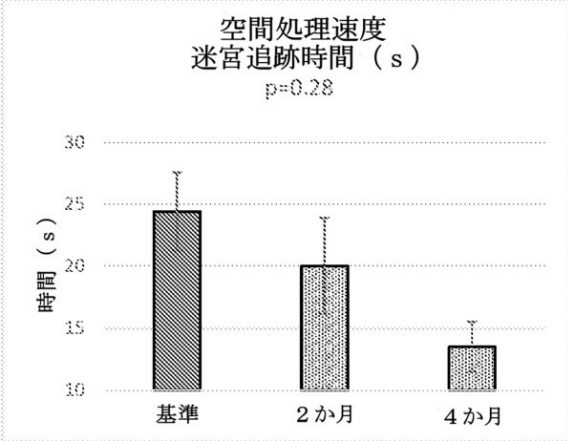


10

【図 7】



【図 8】



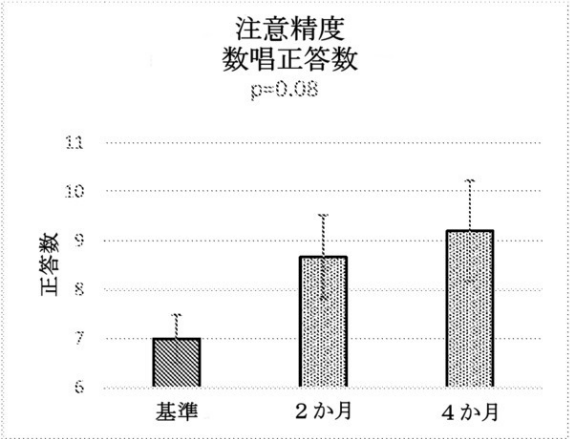
20

30

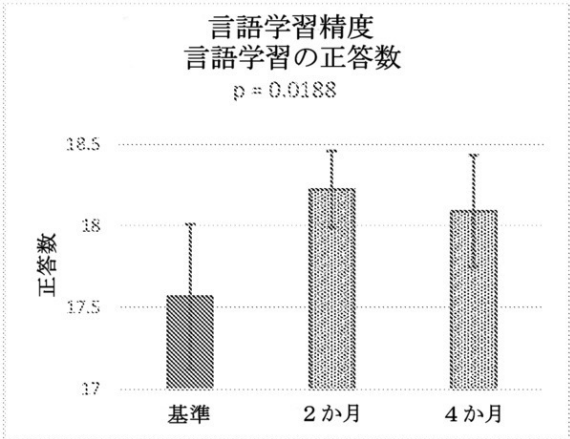
40

50

【図 9】

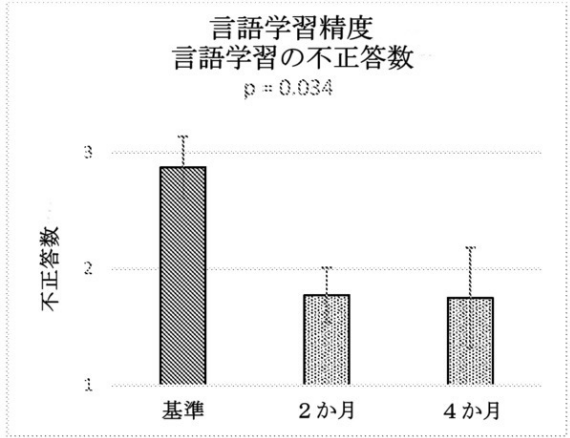


【図 10】

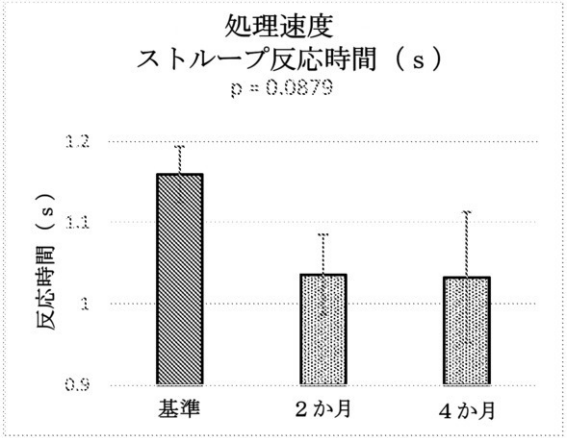


10

【図 11】



【図 12】



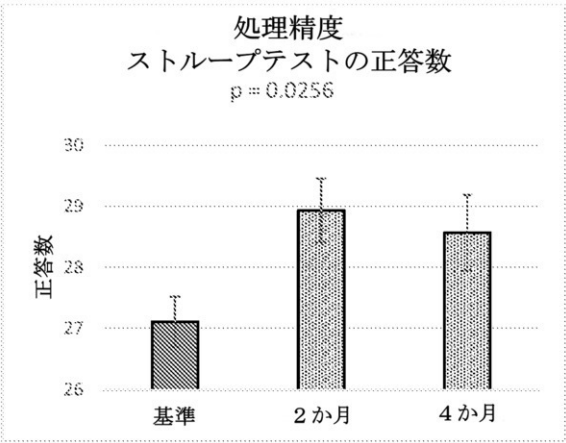
20

30

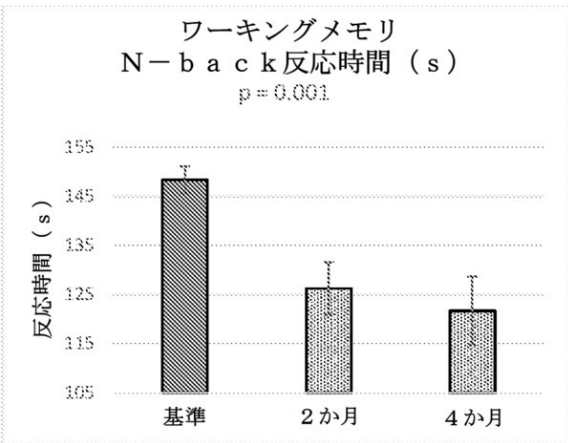
40

50

【図 1 3】

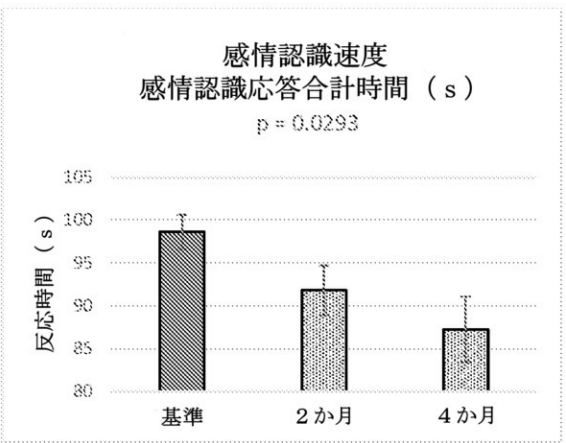


【図 1 4】

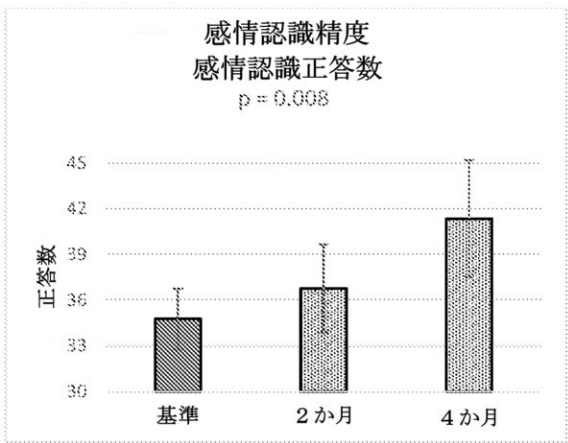


10

【図 1 5】



【図 1 6】



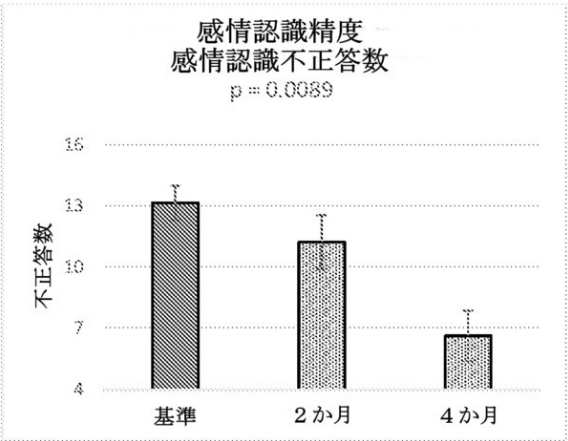
20

30

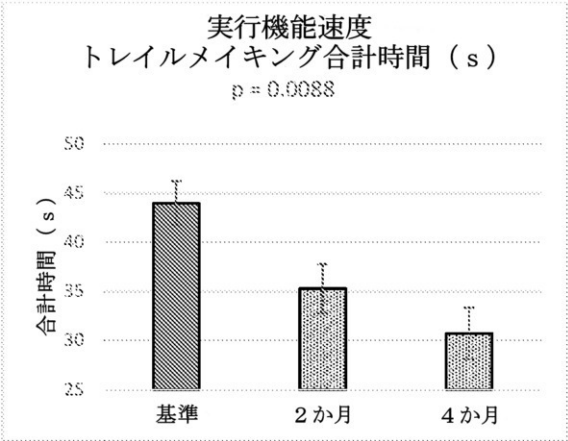
40

50

【図 1 7】

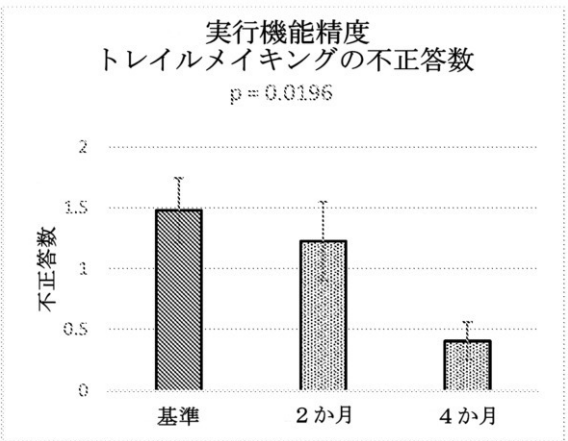


【図 1 8】

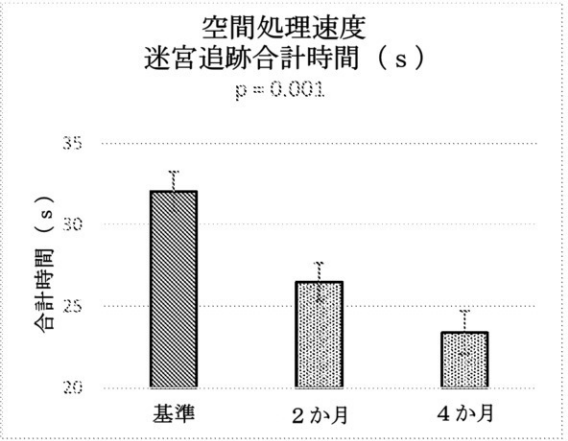


10

【図 1 9】



【図 2 0】



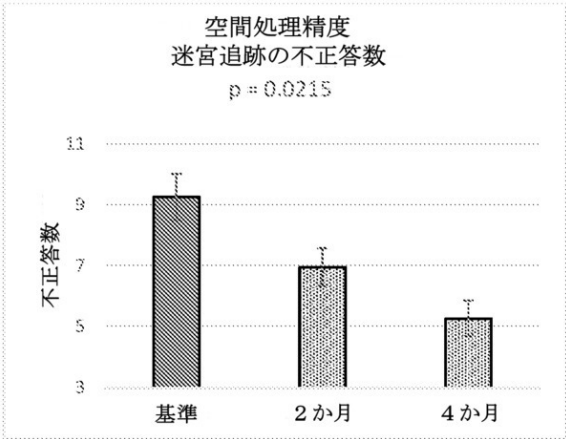
20

30

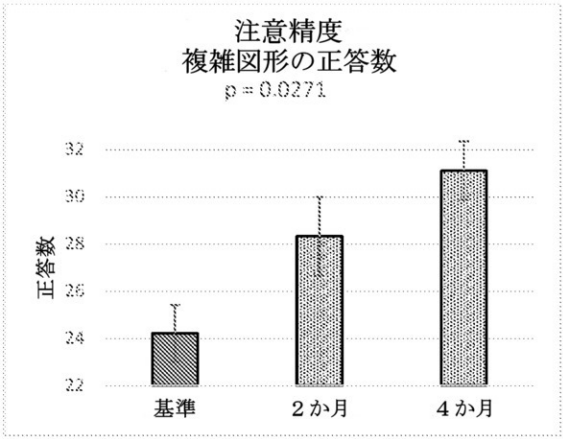
40

50

【図 2 1】

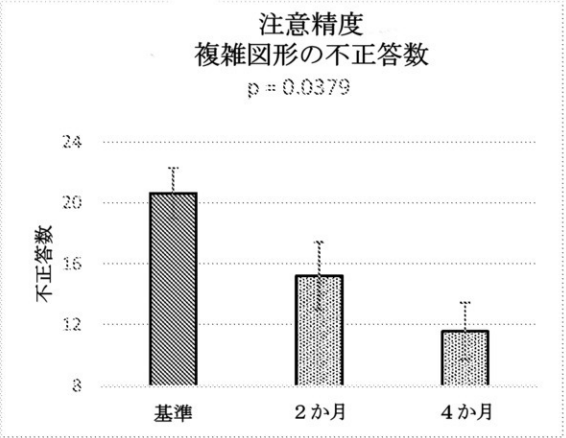


【図 2 2】



10

【図 2 3】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	31/385 (2006.01)	A 6 1 K	31/385	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	125/00 (2006.01)	A 6 1 K	125/00	

シンガポール, 5 4 7 3 1 5 シンガポール, パーム グローブ コンドミニウム, # 0 3 - 1 4 ,
1 9 パーム グローブ アベニュー

審査官 柴原 直司

(56)参考文献

米国特許第 0 6 7 3 3 7 9 7 (U S , B 1)

"REVIVE is a daily supplement to combat age-related cognitive decline", [online], BioSpectrum
m ASIA EDITION, 2017.03.02, [Retrieved on 2022-FEB-24], Retrieved from the internet:
〈URL:https://www.biospectrumasia.com/influencers/54/8746/revive-is-a-daily-suppleme
nt-to-combat-age-related-cognitive-decline.html〉

What's高麗人参, [online], Internet Archive:Wayback Machine, 2013.03.25, [Retrieved on
2022-FEB-25], Retrieved from the internet: 〈URL:https://web.archive.org/web/20130325
071342/https://www.kouraininjin.com/whats/〉

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

A 6 1 K 4 1 / 0 0 - 4 5 / 0 8

A 6 1 K 4 8 / 0 0

A 6 1 K 5 0 / 0 0 - 5 1 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 3 2 7

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

R E G I S T R Y / F S T A / A G R I C O L A / B I O T E C H N O / C A B A / S C

I C E A R C H / T O X C E N T E R (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)