

(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
2020年5月22日(22.05.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/100421 A1

(51) 国際特許分類:

A23L 33/19 (2016.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01) C07K 7/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/036730

(22) 国際出願日: 2019年9月19日(19.09.2019)

(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 2018-215764 2018年11月16日(16.11.2018) JP

(71) 出願人: アサヒグループホールディングス株式会社(ASAHI GROUP HOLDINGS, LTD.)
[JP/JP]; 〒1308602 東京都墨田区吾妻橋一丁目2番1号 Tokyo (JP).

(71) 出願人 (JP についてのみ): アサヒグループ食品株式会社(ASAHI GROUP FOODS, LTD.)
[JP/JP]; 〒1308602 東京都墨田区吾妻橋一丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 大澤 一仁 (OHSAWA Kazuhito);
〒2520206 神奈川県相模原市中央区淵野辺五丁目-11番-10号 アサヒグループホールディングス株式会社 コアテクノロジー研究所内 Kanagawa (JP). 佐藤 功規(SATO Koki); 〒2520206 神奈川県相模原市中央区淵野辺五丁目-11番-10号 アサヒグループホールディングス株式会社 コアテクノロジー研究所内 Kanagawa (JP). 宮田 智(MIYATA Satoshi); 〒3020106 茨城県守谷市緑一丁目1番地-21 アサヒグループ食品株式会社 研究開発本部内 Ibaraki (JP). 橋本 康太郎(HASHIMOTO Kotaro); 〒3020106 茨城県守谷市緑一丁目1番地-21 アサヒグループ

食品株式会社 研究開発本部内 Ibaraki (JP). 関 耕平(SEKI Kohei); 〒3020106 茨城県守谷市緑一丁目1番地-21 アサヒグループ食品株式会社 研究開発本部内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 田中 伸一郎, 外(TANAKA Shinichiro et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 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, 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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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).

(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR IMPROVING LINGUISTIC ABILITY AND THE LIKE

(54) 発明の名称: 言語力等を改善するための組成物および方法

(57) Abstract: The present invention provides a composition and method for improving linguistic ability, thinking ability, logical ability, insight, visual imaging ability, and/or information processing ability. The present invention provides a composition for improving linguistic ability, thinking ability, logical ability, insight, visual imaging ability, and/or information processing ability, the composition containing a peptide (LNDP) comprising the amino acid sequence NIPPLTQT-PVVVPFLQPE or a salt thereof. The present invention also provides a method.

(57) 要約: 本発明は、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および/または情報処理能力を改善するための組成物および方法を提供する。本発明はアミノ酸配列NIPPLTQTPVVVPFLQPEからなるペプチド(LNDP)またはその塩を含む、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および/または情報処理能力を改善するための組成物および方法を提供する。

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）
- 一 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：言語力等を改善するための組成物および方法

技術分野

[0001] 本発明は、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善するための組成物および方法に関する。

背景技術

[0002] 高齢化社会の進行に伴い、知識に対する吸収力、日常的な機敏さ、視覚的空間的な推理力、視覚と運動の協応、断片から全体を推理する能力、言語による概念形成や概念思考能力などの低下が問題になっている。したがって、これらの能力を改善する、あるいは向上させるための医薬品、食品、飲料の開発がますます強く要望されている。

特許文献1及び非特許文献1には、アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) (配列番号1) からなるペプチド(ラクトノナデカペプチド、またはLNDP)が脳機能改善作用を有していることが記載されており、その根拠としてY字迷路試験と新奇物体認識試験が開示されている。特許文献2には、LNDPを製造する方法が記載されている。非特許文献2には、LNDPを含有するカゼイン分解物を12週間継続摂取させることにより、注意力、集中力、計算処理能力を含む認知機能が改善されたことが開示されている。非特許文献3には、LNDPを含む発酵乳飲料を8週間継続摂取させることで、注意力、短期記憶力の改善作用が確認されたことが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：公開特許公報第2012-031139号

特許文献2：公開特許公報第2015-154773号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Ohsawa, K., Uchida, N., Ohki, K., Yokogoshi, H. (2018a)

Int. J. Food. Sci. Nutr., 69, 33-45

非特許文献2：中村文哉，大澤一仁，中村康則，澤邊昭義，三浦直樹，奥田次郎．(2017) 薬理と治療., 45, 1303-1314

非特許文献3：Ohsawa, K., Nakamura, F., Uchida, N., Mizuno S., Yokogoshi, H. (2018b) Int. J. Food. Sci. Nutr., 69, 369-376

非特許文献4：Yakushiji, Y., Horikawa, E., Eriguchi, M., Nanri, Y., Nishihara, M., Hirotsu, T. and Hara, H. (2014), Intern. Med., 53, 2447-2453

非特許文献5：Wechsler, D. (1997) “Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition”, NCS Pearson, Inc, Indiana. 藤田和弘，前川久男，大六一志，山中克夫(訳) (2006) “日本版WAIS-III 成人知能検査法 理論マニュアル”，日本文化科学社，東京

非特許文献6：Fukuhara, S., Bito, S., Green, J., Hsiao, A. and Kurokawa, K. (1998a), J. Clin. Epidemiol., 51, 1037-1044

非特許文献7：Fukuhara, S., Ware, JE., Kosinski, M., Wada, S. and Gandek, B. (1998b), J. Clin. Epidemiol., 51, 1045-1053

非特許文献8：村上宣寛，村上千恵子．(2008) “改訂 臨床心理アセスメントハンドブック”，北大路書房，京都

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力（言語力等）を改善するための組成物および方法を提供する。

本発明は、ウェクスラー成人知能検査第3版（WAIS-III）（非特許文献5）において「知識(Information)」、「積木模様(Block Design)」、「組合せ(Object Assembly)」または「言語理解(Verbal Comprehension Index)」のいずれか1つ以上の項目における検査結果を改善するための組成物および方法を提供する。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は以下の組成物および方法を含む。

(1) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善するための組成物。

(2) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、言語力を改善するための(1)記載の組成物。

(3) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、思考力を改善するための(1)記載の組成物。

(4) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、論理力を改善するための(1)記載の組成物。

(5) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、洞察力を改善するための(1)記載の組成物。

(6) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、映像化能力を改善するための(1)記載の組成物。

(7) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、情報処理能力を改善するための(1)記載の組成物。

(8) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を含む、WAIS-IIIの「言語理解」、「知識」、「積木模様」、「組合せ」のいずれか1つ以上の項目における検査結果を改善するための(1)記載の組成物。

(9) 経口投与または経口摂取用である、(1)～(8)のいずれかに記載の組成物。

(10) 食品、飲料、食品組成物、飲料組成物またはサプリメントである、(1)～(8)のいずれかに記載の組成物。

(11) 医薬組成物である、(1)～(9)のいずれかに記載の組成物。

(12) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、対象において言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善するための方法。

(13) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、言語力を改善するための(12)記載の方法。

(14) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、思考力を改善するための(12)記載の方法。

(15) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、論理力を改善するための(12)記載の方法。

(16) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、洞察力を改善するための(12)記載の方法。

(17) アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (配列番号1) からなるペプチドまたはその塩

を対象に投与するまたは摂取させることを含む、映像化能力を改善するための（１２）記載の方法。

（１８）アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号１）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、情報処理能力を改善するための（１２）記載の方法。

（１９）アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号１）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、WAIS-IIIの「言語理解」、「知識」、「積木模様」または「組合せ」のいずれか１つ以上の項目における検査結果を改善するための（１２）記載の方法。

（２０）投与または摂取が経口投与または経口摂取である、（１２）～（１９）のいずれか１項記載の方法。

本明細書においてアミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号１）からなるペプチドは「ラクトノナデカペプチド」とも称され、「LNDP」と略記されることもある。

発明を実施するための形態

[0007] ある実施形態において、本発明は、アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号１）からなるペプチド（ラクトノナデカペプチド、またはLNDP）またはその塩を含む、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善するための組成物である。

また、ある実施形態において、本発明は、LNDPまたはその塩を対象に投与する、または摂取させることを含む、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善するための方法である。

LNDPは医療行為として、または非医療行為としてヒトに投与する、または摂取させることができる。

[0008] 本明細書において、アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Gluからなるペプチド（LNDP）について言及する場合、文脈上除外されることが明らかである場合および塩を明示的に除外することが記載されている場合を除き、アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Gluからなるペプチド（LNDP）にはそのペプチドの塩が含まれる。そのような塩には、生理的条件下で存在しえる塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩が含まれるがこれらに限定されない。

本発明の組成物には、例えば、医薬組成物、食品、飲料、食品組成物、飲料組成物、食品添加剤、飲料添加物およびサプリメント（サプリメントは栄養補助食品または健康補助食品とも称される）が含まれる。一つの実施形態において、本発明の組成物は医薬組成物である。また一つの実施形態において、本発明の組成物は、食品、飲料、食品組成物、飲料組成物またはサプリメントである。

LNDPまたは本発明の組成物はヒトの飲食品用素材として用いることもでき、例えば、LNDPまたは本発明の組成物を食品、飲料、またはそれらの原材料に添加して所望の生物学的効果、例えば言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善する効果を有する食品、飲料、食品組成物、飲料組成物またはサプリメントとすることができる。そのような効果を有する食品、飲料、食品組成物、飲料組成物またはサプリメントは、それぞれ機能性食品および機能性飲料と称されることもある。

LNDP（ラクトノナデカペプチド）は、カゼインを分解することにより生成することができ、例えばカゼインを*Bacillus licheniformis*由来プロテアーゼによって酵素分解することによって得ることができる（特許文献2）。またLNDPは有機化学的に合成することもできる。ペプチドの有機化学的合成法としては、固相法（t-Boc法、Fmoc法）や液相法のような一般的な方法を用いることができ、例えば、島津製作所製のペプチド合成装置（PSSM-8型）といったペプチド自動合成装置を用いて合成したものであってもよい。ペプチド

合成の反応条件等については、当業者の技術常識に基づき、選択する合成方法や適切な反応条件等を任意で設定することができる。化学的に合成されたペプチドの精製方法も当業者にはよく知られている。

本発明の組成物は、有効成分であるLNDP以外に他の物質、例えばタンパク質、LNDP以外のペプチド、遊離アミノ酸またはその塩、担体、賦形剤、補形剤、防腐剤、安定化剤、結合剤、pH調節剤、緩衝剤、増粘剤、ゲル化剤、保存剤、および抗酸化剤を含んでいても良い。

なお、本発明との関連において、アミノ酸の三文字表記および一文字表記、ならびにペプチドの表記は当業者によく知られた一般的規則に従う。したがって、Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）はNIPPLTQTPVVPPFLQPEとも記載され、左端がアミノ末端（N末端）である。

[0009] LNDPおよび本発明の組成物の生物学的効果は、典型的にはウェクスラー成人知能検査第3版（WAIS-III）（非特許文献5）を行うことによって確認することができる。例えば被験者にLNDPを含む組成物またはプラセボ（陰性対照）を一定期間（例えば24週間）摂取させ、その期間の途中および／または後にWAIS-IIIを行い、LNDP含有組成物を摂取した群とプラセボを摂取した群の検査結果（点数）を比較することによって、LNDPの作用を確認することができる。特に、WAIS-IIIの項目の中で、「知識(Information)」、「積木模様(Block Design)」、「組合せ(Object Assembly)」および／または「言語理解(Verbal Comprehension Index)」について検査結果を調べることにより本発明の組成物の作用を確認することができる。より具体的には、検査結果を適切に統計処理し、この分野でよく知られた種々の検定方法を用いることにより、LNDPが統計的に有意な効果を有することを確認することができる。

WAIS-IIIの項目の中で、「言語理解(Verbal Comprehension Index)」、「知識(Information)」、「積木模様(Block Design)」、または「組合せ(Object Assembly)」について、検査結果の点数が統計的に有意に増加した場合の解釈を以下に示す（非特許文献8）

[0010] [言語理解]

言語理解は、単語、類似、知識の3つの下位検査問題から構成されている。この指標は、単語の意味をどれだけ理解しているか、現実を抽象化し、論理的に推理する能力がどれだけあるか、日常生活で一般的な情報をどの程度吸収しているかを総合的に示す。

この指標は、知的好奇心や知識を収集する衝動、言語能力、一般知能、言語による概念形成や概念思考、論理的な抽象的推理能力、本質的な部分を非本質的な部分から区別する能力、一般的な事実に関する知識の幅、家庭や学校での文化環境、読書、長期記憶などに集約される。高得点の場合、「知的好奇心が強く、一般的な事実に関する知識の幅が広い。言語知能が高く、言語による概念形成や概念思考能力が優れている。」と解釈される。

より具体的には、LNDPまたは本発明の組成物を対象に投与する、または摂取させることにより、対象において、例えば、現実を抽象化し、論理的に推理する能力を高める、知的好奇心や知識を収集する衝動を高める、言語能力、一般知能、言語による概念形成や概念思考を高める、論理的な抽象推理能力を高める、本質的な部分を非本質的な部分から区別する能力を高める、という効果が見られる。

本明細書で言う「言語力」、「思考力」、「洞察力」および／または「論理力」は上述の能力をいくつかの観点から端的に表現した概念である。

たとえば、「知的好奇心や知識を収集する衝動、言語能力」、「単語の理解力」、「現実を抽象化し、論理的に推理する能力」、「日常生活における一般的な情報の吸収力」等は一般に言語を介して行われるので、総合的に「言語力」として捉えることができ、「一般知能、言語による概念形成」は「言語力」または「思考力」として捉えることができ、「現実を抽象化し、論理的に推理する能力」や「論理的な抽象的推理能力」は総合的に「論理力」として捉えることができ、「現実を抽象化し、論理的に推理する能力」や「本質的な部分を非本質的な部分から区別する能力」は総合的に「論理力」または「洞察力」として捉えることができる。

したがって、本発明との関係において、WAIS-IIIの「言語理解」の点数がLNDP食品の摂取後において摂取前と比較して統計的に有意に増加し、一方で、プラセボ食品の摂取前後で統計的に有意な点数の増加が見られない場合、または、プラセボ群に比べてLNDP群で統計的に有意な点数の増加が見られた場合は、対象の「言語力」、「思考力」、「洞察力」および／または「論理力」が改善されたと判断することができる。

[0011] [知識]

WAIS-IIIにおいて、「知識」は「言語理解」の下位検査である。

知識は言語理解因子に関係する。この検査は、人物、場所、ありふれた現象など、事実に関する問題から構成される。平均的な人が学校、本、TV、近所で得られる一般的な情報を、どの程度吸収しているかを測定する。年長の児童や成人では、過剰学習され、習慣化された内容がほとんどである。検査得点は、かなり以前の記憶や日常世界での機敏さと関係するが、意識的な努力とはあまり関係しないし、不安の強さも影響されにくい。過去経験が豊富で、長期記憶がよく保たれ、興味の範囲が広いと高得点となる。

この下位検査は、一般的な事実に関する知識の幅、家庭での文化環境、学校での学習、知的好奇心や知識を収集する衝動、読書、日常世界での機敏さ、長期記憶等に集約される。高得点の場合、「知的好奇心が強く、一般的な事実に関する知識の幅が広い。学校教育に肯定的な態度を示し、良く知識を吸収し、過去に学んだことをよく記憶している。日常的な機敏さも恵まれている。」と解釈される。

より具体的には、LNDPまたは本発明の組成物を対象に投与する、摂取させる若しくは対象が摂取することにより、対象において、例えば、言語理解が高まる、日常世界での機敏さが高まる、経験が高まる、興味の範囲が広がる、一般的な事実に関する知識の幅が広がる、知的好奇心や知識を収集する衝動が高まる、という効果が見られる。

WAIS-III検査において「知識」は「言語理解」であるので、本明細書で言う「言語力」は[言語理解]の項目で説明した事項に加えて、上述の能力を総

合的に表現した概念である。

たとえば、「日常から知識を吸収する力」、「一般的な事実に関する知識の幅、家庭での文化環境、学校での学習、知的好奇心や知識を収集する衝動」は言語を介することが多く、「知的好奇心が強く、一般的な事実に関する知識の幅が広い。学校教育に肯定的な態度を示し、良く知識を吸収し、過去に学んだことをよく記憶」するのも言語を介するのが一般的であることを考慮すると、これらの能力は「言語力」として総合的に捉えることができる。

したがって、本発明との関係において、WAIS-IIIの「知識」の点数が、LNDP食品の摂取後において摂取前と比較して統計的に有意に増加し、一方で、プラセボ食品の摂取前後で統計的に有意な点数の増加が見られない場合、または、プラセボ群に比べてLNDP群で統計的に有意な点数の増加が見られた場合は、対象の「言語力」が改善したと判断することができる。

[0012] [積木模様]

WAIS-IIIにおいて、「積木模様」は「知覚統合」の下位検査である。

積木模様は、知覚体制化因子に関係する。最初の問題は試行錯誤でも解決できるが、大部分の問題は、相当の視覚的、論理的推理能力を必要とする。この下位検査は知覚体制化能力に密接に関係し、見えない物を心の中で映像化する能力や、抽象的な概念化能力の指標である。

この下位検査は全体を構成要素に分析する能力、空間の視覚化、非言語的概念形成、知覚体制化、集中力、視覚、空間、運動の協応、等に集約される。高得点の場合、「知覚体制化能力が優れている。視覚的、空間的な推理能力が良好で、全体を構成要素に分析する能力がある。見えない物を心の中で映像化したり、抽象的な概念化ができる。視覚、空間、運動の協応も良好で、集中力がある。」と解釈される。

より具体的には、LNDPまたは本発明の組成物を対象に投与する、または摂取させることにより、対象において、例えば、知覚体制化能力が高まる、視覚的または論理的推理能力が高まる、見えない物を心の中で映像化する能力が高まる、抽象的な概念化能力が高まる、全体を構成要素に分析する能力が

高まる、空間の視覚化能力が高まる、非言語的概念形成能力が高まる、および視覚、空間、運動の協応が高まるという効果が見られる。

本明細書でいう「映像化能力」とは上述の能力を総合的に表現した概念である。たとえば、上述の「知覚体制化能力が優れている。視覚的、空間的な推理能力が良好で、全体を構成要素に分析する能力がある。見えない物を心の中で映像化したり、抽象的な概念化ができる。視覚、空間、運動の協応も良好で、集中力がある」ことは、そのまま「映像化能力」の言い換えと捉えることができる。

したがって、本発明との関係において、WAIS-IIIの「積木模様」の点数が、LNDP食品の摂取後において摂取前と比較して統計的に有意に増加し、一方で、プラセボ食品の摂取前後で統計的に有意な点数の増加が見られない場合、または、プラセボ群に比べてLNDP群で統計的に有意な点数の増加が見られた場合は、対象の「映像化能力」が改善されたと判断することができる。

[0013] [組合せ]

組合せは知覚体制化因子に関係する。この下位検査は、日常的な事物の線画がいくつかに切り離されていて、被験者はそれを正しく組み合わせる問題から構成されている。この検査は、視覚的な概念化をすばやく行い、手で並べ替える能力を測定する。検査得点は、断片から全体を推理する能力や、視覚と運動の協応速度の指標である。

この下位検査は、視覚と運動の協応、断片から全体を推理する能力、全体的、同時的処理、相対的配置を弁別する能力等に集約される。高得点の場合、「視覚と運動の協応が優れていて、全体的、同時的処理を行ない、断片から全体を推理する能力に恵まれている。視覚的な概念化能力も優れていて、操作が速い。」と解釈される。

より具体的には、LNDPまたは本発明の組成物を対象に投与するまたは摂取させることにより、対象において、例えば、知覚体制化能力が高まる、視覚的な概念化をする速度が高まる、断片から全体を推理する能力が高まる、視覚と運動の協応速度が高まる、全体的、同時的処理、相対的配置を弁別する

能力が高まるという効果が見られる。

本明細書でいう「情報処理能力」は上述の能力をいくつかの観点から端的にまとめて表現した概念である。たとえば、「断片から全体を推理する能力」、「全体的、同時的処理、相対的配置を弁別する能力」や「視覚と運動の協応速度（に関する能力）」は総合的に「情報処理能力」として捉えることができる。

したがって、本発明との関係において、WAIS-IIIの「組合せ」の点数が、LNDP食品の摂取後において摂取前と比較して統計的に有意に増加し、一方で、プラセボ食品の摂取前後で統計的に有意な点数の増加が見られない場合、または、プラセボ群に比べてLNDP群で統計的に有意な点数の増加が見られた場合は、対象の「情報処理能力」が改善されたと解釈することができる。

[0014] 本発明の組成物またはLNDPは、対象に経口投与する、または摂取させることにより上述の効果を達成することができる。

本発明において、「対象」にはヒトが含まれる。本発明の組成物の投与量または摂取量、および投与期間または摂取期間は、投与する、または摂取させる対象の年齢やその対象の健康状態等を考慮して調整することができる。本発明の組成物を1日1回以上、継続的に投与または摂取することにより、継続した生物学的効果が期待できる。LNDPはカゼインの分解産物としても得ることのできるペプチドであるので安全性が高く、日常的に毎日投与または摂取させることができ、所望の生物学的効果が見られた後も継続的に投与または摂取させることもできる。

本発明の組成物を医薬組成物として用いる場合の形態は、経口投与用の製剤の形態とすることができる。そのような形態には、例えば、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、マイクロカプセル、散剤、顆粒剤、液剤等が含まれる。また、本発明の組成物を医薬組成物として用いる場合は、製薬的に許容される担体、賦形剤、補形剤、防腐剤、安定化剤、結合剤、pH調節剤、緩衝剤、増粘剤、ゲル化剤、保存剤、および抗酸化剤等を含んでもよく、一般に認められた製剤投与に要求される単位用量形態とすることができる。

上述のようにLNDPは安全性が高く、LNDPまたは本発明の組成物を入手するために処方箋は不要であるので、医師の資格を持たない者による非医療的行為としてヒトに投与する、または摂取させることもできる。例えば、LNDPまたは本発明の組成物は、子供、成人または高齢者の学習または訓練のための種々のスクールまたはカルチャーセンターにおいて、学習や訓練の効果を高めるための補助として提供されてもよい。例えば、LNDPまたは本発明の組成物は、学習塾において学習効果を高めるために提供されてもよい。例えば、LNDPまたは本発明の組成物は、運動時の訓練効果を高め、運動能力を向上させるために提供されてもよい。このような場合、本発明の組成物またはLNDPは典型的には食品、飲料またはサプリメントに含有される形態として提供される。

所望の生物学的効果を得るための本発明の組成物または本LNDPの投与量または摂取量は、1回あたり有効成分としてのLNDPの総量として $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 $\sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 体重、好ましくは $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 $\sim 0.4\text{mg}/\text{kg}$ 体重、より好ましくは $20\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 $\sim 0.2\text{mg}/\text{kg}$ 体重である。

本発明のLNDPを含む組成物、例えば食品、飲料、飲料組成物、食品組成物またはサプリメントを調製する場合、組成物の形態によるが、最終調製物に対して、有効成分であるLNDPの含有量が100g当り $0.1\text{mg}\sim 1\text{g}$ 、好ましくは $0.2\text{mg}\sim 500\text{mg}$ 、さらに好ましくは $0.5\text{mg}\sim 200\text{mg}$ となるように調製することができる。食品、飲料、飲料組成物、食品組成物またはサプリメント中のLNDPの含有量は、1日あたりの摂取回数に応じて、上述の量より更に低くすることも可能である。

[0015] 本発明の組成物は場合により、他の成分、例えば、栄養のバランスをとるための成分、風味や味を調えるための成分を含んでもよく、それらの成分には食品や飲料等に用いられる糖類、タンパク質、脂質、ビタミン、ミネラル、フレーバー、例えば、各種炭水化物、脂質、ビタミン類、ミネラル類、甘味料、香料、色素、テクスチャ改善剤等又はこれらの混合物が含まれる。

本発明の組成物は、固形物、ゲル状物、液状物の何れの形態にもすること

ができ、例えば、各種加工飲食品、乾燥粉末、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等が挙げられ、更には各種飲料、ヨーグルト、流動食、ゼリー、キャンディ、レトルト食品、錠菓、クッキー、カステラ、パン、ビスケット、チョコレート等であってもよく、これらに限定されない。

[0016] 以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲は実施例に限られない。

実施例 1

[0017] 1. 被験者の選択

読解力、計算力および理解力の低下を自覚する35歳以上55歳未満の健康な日本人の男女140名を集め、研究内容、検査方法などについて十分な説明を行い、文書による同意を得た。事前検査および摂取前検査として、背景調査、被験者に対する問診、身体測定（身長、体重、体脂肪率、Body Mass Index（BMI））、理学検査（血圧、脈拍）、ミニメンタルステート検査（Mini-Mental State Examination）（MMSE）（非特許文献4）、ウェクスラー成人知能検査第3版（WAIS-III）（非特許文献5）、Short-Form 36-Item Health Survey version 2（SF-36v2）日本語版（非特許文献6および7）を実施した。事前検査および摂取前検査において、選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、試験責任医師の判断によって試験参加が妥当と判断された者の中より、MMSEスコアが24点未満の認知機能障害を有する者およびWAIS-IIIの評価点が外れ値にあたる者を除き、100名を被験者として選抜した。

[0018] 2. LNDP含有食品の調製

LNDPを含有する食品を以下の方法で製造した。カゼインナトリウム水溶液にBacillus licheniformis 由来プロテアーゼを添加して、得られた混合物を 50 ± 2 °C、 $\text{pH} 7.0 \pm 1.0$ にて10時間反応させ、加熱により酵素反応を停止させた。反応生成物をスプレードライヤーにより粉末化した。粉末化した反応生成物（カゼインの酵素分解物）に賦形剤および滑沢剤を添加し、ハードカプセルに充填してLNDPを含有するカプセル（LNDP食品）を製造した。プラセボカプセル（プラセボ食品）は、カゼイン酵素分解物をセルロースに置き換え

て製造した。それぞれ4カプセルを1日あたりの摂取量とした。

LC-MS/MS分析（非特許文献3）によれば、LNDP食品には4カプセルあたりLNDPが4.2 mg含まれていたが、プラセボ食品からはLNDPは検出されなかった。

LNDP食品およびプラセボ食品について、それぞれの成分組成を表1に示した。

[0019] 表1. 試験カプセルの組成（4カプセル）

	LNDPカプセル	プラセボカプセル
カロリー	5.7 kcal	4.3 kcal
湿分	0.08 g	0.04 g
タンパク質	0.815 g	0.001 g
脂質	0.030 g	0.008 g
炭水化物	0.54 g	1.06 g
Na	12.2 mg	0.3 mg
LNDP	4.2 mg	検出されず

[0020] 3. 試験デザイン

ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、オリエンタル上野健診センター倫理審査委員会の承認（2017年12月5日承認，承認番号：オ倫第2017-36号）を得て、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システムに事前登録（UMIN試験ID：UMIN000031094）の上、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。本試験にエントリーした100名は、摂取前検査における年齢、性別およびWAIS-IIIの指標得点に偏りがないように、試験に直接関与しない割付け責任者により、層別ブロック化ランダム化法にて無作為に2群（LNDP群およびプラセボ群）に割り付けた後、最終的に割付群間で有意差がないことを確認した。LNDP食品またはプラセボ食品は、1日1回4カプセル、24週間、毎朝食前に、水またはぬるま湯と共に嚙まずに摂取させた。試験期間中は不規則な生活を避け、試験参加前の食事、飲酒、運動、睡眠および喫煙等の生活習慣を極力変えないよう指示した。検査は摂取前および摂取開始24週間後に実施した。

[0021] 4. 評価方法

有効性の評価項目としてWAIS-III（非特許文献5）を採用した。LNDP食品

またはプラセボ食品の摂取前および摂取24週後にWAIS-III（検査セットを日本文化科学社より購入）を用い、精神科医または臨床心理士による口頭質問形式で検査を行った。

WAIS-IIIは、集計した14の下位検査の粗点を用いて、3つのIQとして言語性IQ、動作性IQ、全検査IQ、4つの群指標として言語理解、知覚統合、作動記憶、処理速度の評価点を算出でき、知能に対してより多面的な把握や解釈ができる。

IQは言語性IQ、動作性IQ、全検査IQからなる。言語性IQは単語、類似、算数、数唱、知識、理解の評価点合計、動作性IQは絵画完成、符号、積木模様、行列推理、絵画配列の評価点合計、全検査IQは、言語性IQと動作性IQを構成する下位検査の評価点合計から算出される。言語性IQを算出することで「獲得された知識、言語的推理、言語刺激への注意」を評価でき、動作性IQを算出することで「流動性推理、空間的処理、詳細な部分への注意、視覚運動統合」を評価でき、全検査IQを算出することで「個人の全般的な知的機能の水準」を評価できる。

群指標は言語理解、知覚統合、作動記憶、処理速度からなる。言語理解は単語、類似、知識の評価点合計、知覚統合は絵画完成、積木模様、行列推理の評価点合計、作動記憶は算数、数唱、語音整列の評価点合計、処理速度は符号、記号探しの評価点合計から算出される。言語理解を算出することで「獲得された言語的知識、言語的推理」を評価でき、知覚統合を算出することで「非言語性の流動性推理、詳細な部分への注意、視覚運動統合」を評価でき、作動記憶を算出することで「情報に注意を向け、短時間保持し、記憶の中でその情報を処理し、回答する能力」を評価でき、処理速度を算出することで「視覚情報を素早く処理する能力」を評価できる（非特許文献5）。

[0022] 5. 結果

i) 被験者の背景因子

LNDP群46名（男性19名，女性27名，年齢； 45.2 ± 5.2 歳）、プラセボ群43名（男性15名，女性28名，年齢； 45.2 ± 5.3 歳）を有効性解析のための被験者と

した。被験者89名の背景因子を表2に示した。いずれの項目においても両群間に有意な差は認められなかった。

[0023] 表2. 被験者の摂取前の数値

	LNDP群	プラセボ群
被験者数(男/女)	19/27	15/28
年齢	45.2±5.2 歳	45.2±5.3 歳
身長	164.2±8.3 cm	163.7±8.3 cm
体重	60.6±10.4 kg	58.6±10.2 kg
MMSE	28.8±1.3	29.1±1.0

データは平均±標準偏差で示した。MMSE：ミニメンタルステート検査

[0024] ii) WAIS-III

WAIS -IIIのIQおよび群指標の点数を表3に示した。LNDP群とプラセボ群間で有意な差はなかった。LNDP群においてのみ、「言語理解」が摂取前と比べて摂取後に有意に改善されることが示された。

[0025] 表3. WAIS-IIIのIQおよび群指標の点数

	LNDP群 (n=46)		プラセボ群 (n=43)	
	摂取前	摂取24週間後	摂取前	摂取24週間後
IQ				
言語性IQ	97.9±9.5	100.2±10.2*	99.7±9.3	101.3±10.0*
動作性IQ	96.2±11.7	101.4±12.2**	95.3±10.7	100.3±12.4**
全検査IQ	96.9±9.7	100.7±10.0**	97.5±9.4	101.0±10.7**
群指標				
言語理解	98.1±8.8	100.2±10.4**	100.6±9.2	101.2±8.2
知覚統合	95.2±12.1	99.0±13.4*	93.5±10.5	97.2±11.7*
作動記憶	92.8±12.4	94.5±11.7	94.9±11.0	96.7±12.5
処理速度	99.7±12.4	106.3±13.0**	100.0±13.7	105.8±13.1**

データは平均±標準偏差で示した。同じ群内における摂取前との比較（ウィルコクソン符号付順位検定）：*P<0.05, **P<0.01。WAIS-III：ウェクスラー成人知能検査第3版、IQ：知能指数

[0026] 年齢を加味しない下位検査の粗点を表4に示した。LNDP群についてのみ、「知識」および「積木模様」の項目において、摂取前と比べて摂取後に有意に改善が見られた。項目「組合せ」の項目において、LNDP群とプラセボ群は共

に摂取前と比べて摂取後に有意に改善が見られ、さらに、LNDP群はプラセボ群に比べて有意な改善が認められた。

[0027] 表4. WAIS-III下位検査の粗点

	LNDP群 (n=46)		プラセボ群 (n=43)	
	摂取前	摂取24週間後	摂取前	摂取24週間後
言語性検査				
単語	29.9±7.2	30.3±7.8	32.1±7.2	31.1±6.4
類似	22.1±3.1	22.3±4.6	22.4±3.7	23.0±2.9
算数	13.8±3.2	13.9±3.1	13.6±3.4	13.4±3.5
数唱	16.6±3.2	17.6±3.8*	16.9±2.8	17.9±3.6
知識	15.6±3.6	16.5±3.7**	16.0±3.2	16.8±3.7
理解	19.5±4.1	19.7±3.9	19.6±4.3	20.4±3.2
語音整列	11.8±2.5	11.8±2.3	12.6±2.1	12.7±2.5
動作性検査				
絵画完成	15.8±2.0	16.5±2.2*	15.1±1.9	15.9±2.0*
符号	83.0±12.7	89.4±12.1**	83.1±15.5	88.5±13.4**
積木模様	46.2±9.9	49.0±9.6*	46.2±9.2	48.0±10.7
行列推理	17.1±4.1	16.9±4.1	17.0±4.0	17.1±3.7
絵画配列	14.4±4.4	15.1±3.9	14.5±3.9	15.3±3.6
記号探し	40.3±6.9	42.5±6.4**	39.7±7.6	42.3±7.1**
組合せ	31.9±9.1	36.0±9.3**.#	28.9±8.3	32.2±7.9**

データは平均±標準偏差で示した。同じ群内におけるLNDP摂取前と摂取後の比較（ウィルコクソン符号付順位検定）：*P<0.05、**P<0.01。同じ項目におけるプラセボ群との比較（マンホイットニーU検定）：#P<0.05。WAIS-III：ウェクスラー成人知能検査第3版。

[0028] 表3および4に示されるように、35歳以上55歳未満の健康な日本人の男女89名にLNDP食品またはプラセボ食品を24週間摂取させた結果、LNDP食品を摂取した群においてのみ、摂取前と比較して、「知識（Information）」、「積木模様（Block Design）」、「言語理解（Verbal Comprehension Index）」の項目において改善が認められた。また、LNDP食品を摂取した群において、プラセボ食品を摂取した群に比べて、「組合せ（Object Assembly）」の項目において有意な改善が認められた。

これらの結果は、LNDPが言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力お

よび／または情報処理能力を改善する効果を有することを示す。

請求の範囲

- | | |
|--------|--|
| 【請求項1】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善するための組成物。 |
| 【請求項2】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、言語力を改善するための請求項1記載の組成物。 |
| 【請求項3】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、思考力を改善するための請求項1記載の組成物。 |
| 【請求項4】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、論理力を改善するための請求項1記載の組成物。 |
| 【請求項5】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、洞察力を改善するための請求項1記載の組成物。 |
| 【請求項6】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、映像化能力を改善するための請求項1記載の組成物。 |
| 【請求項7】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、情報処理能力を改善するための請求項1記載の組成物。 |
| 【請求項8】 | アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を含む、WAIS-IIIの「言語理解」、「知識」、「積木模様」 |

、「組合せ」のいずれか1つ以上の項目における検査結果を改善するための請求項1記載の組成物。

[請求項9] 経口投与または経口摂取用である、請求項1～8のいずれか1項記載の組成物。

[請求項10] 食品、飲料、食品組成物、飲料組成物またはサプリメントである、請求項1～8のいずれか1項記載の組成物。

[請求項11] 医薬組成物である、請求項1～9のいずれか1項記載の組成物。

[請求項12] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、対象において言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力および／または情報処理能力を改善するための方法。

[請求項13] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、言語力を改善するための請求項12記載の方法。

[請求項14] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、思考力を改善するための請求項12記載の方法。

[請求項15] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、論理力を改善するための請求項12記載の方法。

[請求項16] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、洞察力を改善するための請求項12記載の方法。

- [請求項17] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、映像処理能力を改善するための請求項12記載の方法。
- [請求項18] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、情報処理能力を改善するための請求項12記載の方法。
- [請求項19] アミノ酸配列Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu（配列番号1）からなるペプチドまたはその塩を対象に投与するまたは摂取させることを含む、WAIS-IIIの「言語理解」、「知識」、「積木模様」または「組合せ」のいずれか1つ以上の項目における検査結果を改善するための請求項12記載の方法。
- [請求項20] 投与または摂取が経口投与または経口摂取である、請求項12～19のいずれか1項記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/036730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A23L33/19 (2016.01) i, A61K38/10 (2006.01) i, A61P25/28 (2006.01) i,
C07K7/08 (2006.01) n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A23L33/19, A61K38/10, A61P25/28, C07K7/08

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 1971-2019

Registered utility model specifications of Japan 1996-2019

Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	中村文哉, 外 5 名, 「ラクトノナデカペプチド (NIPPLTQTPVVPPFLQPE)」を含有する錠剤の摂取が健常中高齢者の 認知機能に及ぼす影響, 薬理と治療, 2017, vol. 45, no. 8, pp. 1303-1314, particularly, abstract, p. 1309, left column, (NAKAMURA, Fumiya and 5 others, Effect of tablets containing lactononadecapeptide (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) on cognitive function in healthy middle-aged and senior adults, Japanese Pharmacology & Therapeutics)	1-7, 9-18, 20 8-10, 19-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26.11.2019

Date of mailing of the international search report

03.12.2019

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/036730

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	OHSAWA, K. et al., Lactobacillus helveticus-fermented milk containing lactononadecapeptide (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) improves cognitive function in healthy middle-aged adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Int. J. Food Sci. Nutr., February 2018, vol. 69, no. 3, pp. 369-376, particularly, abstract, tables 3, 4	1-7, 9-18, 20 8-10, 19-20
Y A	UMIN ID: UMIN000031094, UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧, 07 September 2018, retrieved on 07 November 2019, URL < https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000035148 >, non-official translation (View UMIN-CTR clinical trial registration information)	8-10, 19-20 1-7, 11-18
A	OHSAWA, K. et al., Identification of peptides present in sour milk whey that ameliorate scopolamine-induced memory impairment in mice, Int. J. Food Sci. Nutr., February 2018, vol. 69, no. 1, pp. 33-45, particularly, abstract	1-20
A	WO 2011/080947 A1 (CALPISCO., LTD.) 07 July 2011, claims & US 2012/0277160 A1, claims & EP 2520308 A1	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/036730

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
[see extra sheet]

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/036730

(Continuation of Box No. III)

Claims 1-20 have a common technical feature thereamong that relates to a composition containing a peptide of SEQ. ID NO. 1, and intended to improve language ability, thinking ability, reasoning ability, ability of insight, imaging ability, and/or information processing ability.

However, it is publicly known that the peptide of SEQ. ID NO. 1 can be used for the purpose of improving brain functions or the like (refer to the documents cited in the ISR, if necessary). Thus this technical feature does not make a contribution over the prior art. Accordingly the technical feature cannot be considered a special technical feature. In addition, there are not the same or corresponding special technical features between these inventions.

The claims include the six inventions indicated below:

(Invention 1) Part of the invention of claims 1, 8-12, and 19-20, and the invention of claims 2 and 13 that relate to the improvement of language ability;

(Invention 2) Part of the invention of claims 1, 8-12, and 19-20, and the invention of claims 3 and 14 that relate to improvement of thinking ability;

(Invention 3) Part of the invention of claims 1, 8-12, and 19-20, and the invention of claims 4 and 15 that relate to the improvement of reasoning ability;

(Invention 4) Part of the invention of claims 1, 8-12, and 19-20, and the invention of claims 5 and 16 that relate to the improvement of ability of insight;

(Invention 5) Part of the invention of claims 1, 8-12, and 19-20, and the invention of claims 6 and 17 that relate to the improvement of imaging ability or image processing ability; and

(Invention 6) Part of the invention of claims 1, 8-12, and 19-20, and the invention of claims 7 and 18 that relate to the improvement of information processing ability.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A23L33/19(2016.01)i, A61K38/10(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07K7/08(2006.01)n

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 (I P C))

Int.Cl. A23L33/19, A61K38/10, A61P25/28, C07K7/08

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 9 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/BIOSIS/WPIDS (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 Y	中村文哉, 外 5 名, 「ラクトノナデカペプチド (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE)」を含有する錠剤の摂取が健常中高齢者の 認知機能に及ぼす影響, 薬理と治療, 2017, Vol. 45, No. 8, p. 1303-1314, 特に ABSTRACT、1 3 0 9 頁左欄	1-7, 9-18, 20 8-10, 19-20

☑ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 6 . 1 1 . 2 0 1 9

国際調査報告の発送日

0 3 . 1 2 . 2 0 1 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小金井 悟

4 N

3 9 6 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 8 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	OHSAWA K., et al., Lactobacillus helveticus-fermented milk containing lactononadecapeptide (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) improves cognitive function in healthy middle-aged adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Int. J. Food Sci. Nutr., 2018.02, Vol.69, No.3, p.369-376, 特に ABSTRACT、表 3 - 4	1-7, 9-18, 20 8-10, 19-20
Y A	UMIN ID: UMIN000031094, UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧, 2018.09.07, 検索日 2019.11.07, URL < https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000035148 >	8-10, 19-20 1-7, 11-18
A	OHSAWA K., et al., Identification of peptides present in sour milk whey that ameliorate scopolamine-induced memory impairment in mice, Int. J. Food Sci. Nutr., 2018.02, Vol.69, No.1, p.33-45, 特に ABSTRACT	1-20
A	WO 2011/080947 A1 (カルピス株式会社) 2011.07.07, 特許請求の範囲 & US 2012/0277160 A1, claims & EP 2520308 A1	1-20

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

<第 I I I 欄の続き>

請求項 1－20 は、配列番号 1 のペプチド含有する、言語力、思考力、論理力、洞察力、映像化能力及び／又は情報処理能力を改善するための組成物に関する点で共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、配列番号 1 のペプチドが脳機能改善等の用途に使用できることは公知であるから（要すれば、国際調査報告で引用された文献参照）、当該技術的特徴は、先行技術に対する貢献をもたらすものでない。よって、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、ほかに同一又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

そして、請求の範囲には、以下に示す 6 の発明が含まれる。

- （発明 1）請求項 1、8－12、19－20 の一部、請求項 2、13 の言語力の改善に関する発明
- （発明 2）請求項 1、8－12、19－20 の一部、請求項 3、14 の思考力の改善に関する発明
- （発明 3）請求項 1、8－12、19－20 の一部、請求項 4、15 の論理力の改善に関する発明
- （発明 4）請求項 1、8－12、19－20 の一部、請求項 5、16 の洞察力の改善に関する発明
- （発明 5）請求項 1、8－12、19－20 の一部、請求項 6、17 の映像化能力又は映像処理能力の改善に関する発明
- （発明 6）請求項 1、8－12、19－20 の一部、請求項 7、18 の情報処理能力の改善に関する発明