

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年6月29日 (29.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/068155 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 36/258 (2006.01)	A61P 25/14 (2006.01)
A61K 36/076 (2006.01)	A61P 25/16 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 36/888 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)	

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 東田 千尋 (TOHDA, Chihiro) [JP/JP]; 〒9308555 富山県富山市五福3 1 9 0 国立大学法人 富山大学内 Toyama (JP). 小松 かつ子 (KOMATSU, Katsuko) [JP/JP]; 〒9308555 富山県富山市五福3 1 9 0 国立大学法人 富山大学内 Toyama (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/023412

(22) 国際出願日:

2005年12月20日 (20.12.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-370300

2004年12月22日 (22.12.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人 富山大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION UNIVERSITY OF TOYAMA) [JP/JP]; 〒9308555 富山県富山市五福3 1 9 0 Toyama (JP).

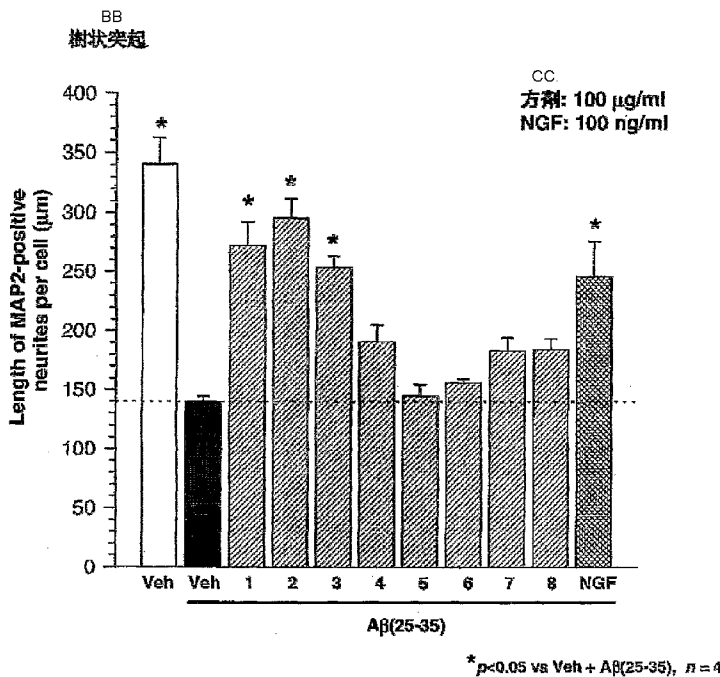
(74) 代理人: 大谷嘉一 (OTANI, Kaichi); 〒9330023 富山県高岡市末広町1 4 - 4 5 Toyama (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: AGENT FOR RECONSTRUCTING NEURAL NETWORK COMPRISING CHINESE MEDICINE FORMULATION AND METHOD OF RECONSTRUCTING NEURAL NETWORK

(54) 発明の名称: 漢方処方による神経回路網再構築剤および神経回路網の再構築方法



BB.. DENDRITE
CC.. FORMULATION

(57) Abstract: [PROBLEMS] Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, senile dementia, cerebrovascular dementia and Parkinson's disease indicate symptoms with disorders in memory and cognition due to impairments in the neural network, though causal factors thereof vary from disease to disease. Since there is no efficacious means of treating these diseases, it has been required to establish a therapy whereby nerve functions can be brought toward normality even in the case where impairments in the neural network have already proceeded. Thus, it is intended to develop a Chinese medicine formulation usable in such a therapy. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Cultured nerve cells are made into a state showing contraction of axons and dendrites and decreases in the presynaptic and postsynaptic elements. Then attempts are made to search for a Chinese medicine formulation by which the nerve cells in the above-described state can be treated so that the neurites and synapses of the nerve cells can be normalized. As a result, it is found out that a Chinese medicine formulation comprising an extract of notoginseng radix and/or ginseng radix, astragalus root, calamus and hoelen is useful

as an agent for reconstructing the neural network.

[続葉有]

WO 2006/068155 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— 発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

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

(57) 要約: 【課題】アルツハイマー病、老年痴呆、脳血管性痴呆、パーキンソン病などの神経変性疾患は、病因は異なるがいずれも神経回路網の破綻により、記憶・認知に障害を呈する症候を指す。これら有効な治療法の無い疾患に対し、既に神経回路網の障害が進行している状態からでも、神経機能を正常に近づけることのできる治療が求められており、この治療に用いる漢方処方を開発する。【解決手段】培養神経細胞において、軸索と樹状突起の萎縮、前シナプス数と後シナプス数の減少を呈する状態を作製した。この状態の神経細胞に処置することで、神経細胞の神経突起とシナプスを正常状態に戻すことのできる漢方処方を探索し、三七人參および/または人參、黄耆、菖蒲、茯苓の抽出物からなる漢方処方が神経回路網再構築剤として有用であることを見出した。

明 細 書

漢方処方による神経回路網再構築剤および神経回路網の再構築方法
技術分野

[0001] 本発明は、脳内の神経回路網の破綻に起因する認識機能不全の治療に有効な漢方処方による神経回路網再構築剤およびそれを用いる神経回路網の再構築方法に関するものである。

背景技術

[0002] 記憶・認知に障害を呈する疾患として、アルツハイマー病、脳血管性痴呆、老年性痴呆、前頭側頭葉型痴呆、レビー小体痴呆、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病などが知られている。これらは病因が異なるものの神経突起の萎縮とシナプス欠落による機能障害により生じる疾患である。

また、神経突起の萎縮とシナプス欠落による機能障害は、筋萎縮性側索硬化症、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳外傷、脊髄損傷などでも生じる。

[0003] 臨床で抗痴呆薬として用いられているコリンエステラーゼ阻害薬は、疾患の進行を遅らせるものの疾患を治療するには至らず、且つ中程度を超えた痴呆患者には有効性が現れにくい。また神経栄養因子様作用物質に分類される薬物も抗痴呆薬候補として研究されているが、いずれも神経保護作用が主であり、神経変成環境下における神経突起伸展作用とシナプス形成作用は明確に示されていない。

[0004] 一方、漢方を基礎とする抗痴呆薬として、例えば、丹参、川きゅう、芍薬、紅花、木香、香附子を原料とした「冠元顆粒」(特許文献1)、芍薬、蒼朮、沢瀉、茯苓、川きゅう、当帰を原料とした「当帰芍薬散」(特許文献2)が知られている。また、人参(分量1)、遠志(分量2)、菖蒲(分量1)、白茯苓(分量3)からなる「定志円」が物忘れを治す旨、漢方処方の古典「丹溪心法」「備急千金要方」に記載されている。また、人参(分量1)、遠志(分量2)、菖蒲(分量25)、白茯苓(分量50)からなるDX-9386が動物実験において記憶障害を改善することが報告されている(非特許文献1)。

[0005] 本発明者らは、人参、三七人参、黄耆が神経障害後から軸索および樹状突起の再形成、シナプスの再形成作用を有すること、三七人参のその作用は人参より若干強

いことを見出してきた。(非特許文献2)

[0006] 特許文献1:特公平7-37392号公報

特許文献2:特許2629251号公報

非特許文献1: Biol. Pharm. Bull., 17(11), 1472-1476 (1994)

非特許文献2: Jpn. J. Pharmacol. 90, 254-262 (2002)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] アルツハイマー病、老年痴呆、脳血管性痴呆、パーキンソン病などの神経変性疾患は、病因は異なるがいずれも神経回路網の破綻により、記憶・認知に障害を呈する症候を指す。これら有効な治療法の無い疾患に対し、既に神経回路網の障害が進行している状態からでも、神経機能を正常に近づけることのできる治療が、真に求められている。しかも患者の立場を考えると、手術を要する神経細胞移植や遺伝子治療よりは、負担の少ない投薬による治療法がより望ましい。そこで、神経細胞が障害を受けている時、あるいは受けた後からでも神経回路網を再生する薬物の開発が必要である。

[0008] 筋萎縮性側索硬化症は、大脳皮質運動野の運動ニューロンと脊髄、脳幹の運動ニューロンが脱落することによって手足が動かなくなる難病であり、有効な治療法は存在しない。さらに、大脳皮質運動野の運動ニューロンは、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳外傷などによっても障害を受け、身体の麻痺に繋がる。また、外傷性の脊髄損傷では、脊髄の運動ニューロンが障害を受けることにより四肢麻痺が生じる。いずれの場合も神経回路網の破綻による機能障害であるが、生き残った神経細胞を賦活化して再び神経回路網を形成させることが出来れば、機能の回復が期待できる。

本発明は、神経回路網を再生する薬物として、すでに広く使用され安全性が十分に確認されている漢方薬に基礎を置き、新たな漢方処方を開発することを目的とするものである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、神経回路網の破綻の細胞モデルとして、ラット大脳皮質神経の初代培養細胞に、アルツハイマー病の原因物質であるアミロイドベータの活性部分配

列(A β (25-35))を処置し、軸索と樹状突起の萎縮、前シナプス数と後シナプス数の減少を呈する状態を作製した。

この状態の神経細胞に処置することで、神経細胞の神経突起とシナプスを正常状態に戻すことのできる薬物を探索することができる。

探索方法は、例えば、試験薬物として、生薬を様々に等量合わせ、水で煎じ液エキスを作成し、それを上記の細胞モデルで試験する。この方法で神経突起伸展作用を有する方剤エキスを選び出すことができる。

[0010] 本発明者らは、神経回路網の破綻の動物モデルとして、マウスの側脳室内にA β (25-35)を単回投与し、1週間後から現れ始める空間記憶障害と、脳内の軸索と樹状突起の萎縮、前シナプス数と後シナプス数の減少を呈する状態を作製した。細胞モデルで神経突起伸展作用が認められた方剤エキスをこの状態のマウスに経口投与し、空間記憶の回復をもたらすこと、同時に脳内の軸索、樹状突起、前シナプスのいずれもが正常状態の発現量に回復することを確認する。

[0011] 上記細胞モデルと動物モデルの試験結果により、三七人參および／または人參、黄耆、菖蒲、茯苓の抽出物が有効であることを見出した。

本発明において使用される生薬は以下のものである。

三七人參(サンシチニンジン)は、田七人參(デンシチニンジン)とも呼ばれ、ウコギ科の多年草(*Panax notoginseng*)の根、茎である

人參は、ウコギ科の多年草オタネニンジン(*Panax ginseng* C.A. Meyer)の根である。畑で収穫され、取れたばかりの人參は水參と呼ばれており、4～6年根の水參を原料として、ほとんどは皮を剥ぎ、自然乾燥または60℃以下で熱風乾燥させて水分を15%以下としたものが白參、水參に蒸気を当てて蒸したものを乾燥したものが紅參と呼ばれている。

黄耆(オウギ)は、マメ科の多年草(*Astragalus membranaceus* Bungeまたは*Astragalus mongholicus* Bunge)の根である。

菖蒲(ショウブ)は、サトイモ科の水菖蒲(*Acorus calamus* L.)、石菖蒲(*Acorus gramineus* Soland)の根茎である。

茯苓(ブクリョウ)は、サルノコシカケ科茯苓菌(*Poria cocos* (Schw.) Wolf.) (マツホド)

の菌核である。菌核の内部が淡赤色ものが赤茯苓である。

[0012] 本発明の抽出物は、三七人參および／または人參1～25重量部、黄耆1～25重量部、菖蒲1～25重量部、茯苓1～25重量部の混合物を10～25倍量の水で熱時抽出し、乾燥して得られるものである。好ましくは、三七人參および／または人參5～15重量部、黄耆5～15重量部、菖蒲5～15重量部、茯苓5～15重量部の混合物を10～20倍量の水で熱時抽出し、凍結乾燥などの乾燥をして得られるものである。さらに好ましくは、三七人參および／または人參10重量部、黄耆10重量部、菖蒲10重量部、茯苓10重量部の混合物を15倍程度の熱水で抽出し、この抽出液を凍結乾燥し得られる粉末状のエキスである。

[0013] 本発明の漢方処方を医薬品とする場合、賦形剤、補助剤、添加剤などと組み合わせることにより、各種の医薬製剤、例えば、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、エキス剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤などにすればよい。

また、医薬品として投与する場合、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状によって適宜選択できるが、経口投与の場合、エキスとして1～1000mg/kg、好ましくは100～1000mg/kgであればよい。

発明の効果

[0014] 三七人參および／または人參、黄耆、菖蒲、茯苓の抽出物からなる漢方処方は、アミロイドベータの活性部分配列(A β (25-35))に誘発される軸索および樹状突起の萎縮と、前シナプスおよび後シナプスの減少に対し、顕著な改善作用を有する。また、これらエキスは、A β (25-35)を脳室内投与することでマウスに誘発される空間記憶障害、軸索、樹状突起、前シナプスの減少を、正常レベルにまで回復させた。これらのことから、本発明におけるエキスは、既存の薬物には無い新規の作用様式を有し、アルツハイマー病、老年痴呆、脳血管性痴呆、前頭側頭型痴呆、レビー小体痴呆、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、など種々の神経変性疾患の治療に有用あるとともに、軸索形成が必要な筋萎縮性側索硬化症、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳外傷、脊髄損傷等による運動ニューロンの障害の治療にも有用である。次に実施例、試験例で本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されない。

図面の簡単な説明

- [0015] [図1]方剤1～8の樹状突起伸展作用を神経成長因子(NGF)と比較した図である。
[図2]方剤1～8の軸索伸展作用を神経成長因子(NGF)と比較した図である。
[図3]方剤1の空間記憶障害改善作用を示した図である。

実施例

[0016] 実施例1

三七人參10g、黄耆10g、石菖蒲10g、赤茯苓10gに水600mLを加え、1時間煎じた。煎じ液を凍結乾燥しエキス粉末A(方剤1)を得た。

[0017] 実施例2

白參10g、黄耆10g、石菖蒲10g、赤茯苓10gに水600mLを加え、1時間煎じた。煎じ液を凍結乾燥しエキス粉末B(方剤2)を得た。

[0018] 参考例

白參、三七人參、黄耆、石菖蒲、赤茯苓、遠志を用い、各生薬を以下の配合とし、各配合総量の15倍の水を加え、1時間煎じた。煎じ液を凍結乾燥しエキス粉末(方剤3～8)を得た。

・方剤3:三七人參10g、黄耆10g、石菖蒲10g、赤茯苓10g、遠志10g

・方剤4:黄耆10g、石菖蒲10g、赤茯苓10g、遠志10g

・方剤5:三七人參10g、石菖蒲10g、赤茯苓10g

・方剤6:三七人參10g、黄耆10g、赤茯苓10g

・方剤7:三七人參10g、黄耆10g、石菖蒲10g

・方剤8:白參10g、石菖蒲10g、赤茯苓10g、遠志10g

[0019] 試験例1

神経回路網形成作用

(方法)胎生18日齢のSDラットの大脳皮質神経細胞を分散培養した。10 μ M A β (25-35)を神経細胞に処置し障害を与えた。障害誘発後の神経細胞に対して方剤を処置した後、リン酸化型NF-H(軸索マーカー)、MAP2(樹状突起マーカー)、synaptophysin(前シナプスマーカー)、PSD-95(後シナプスマーカー)に対する抗体を用いた免疫染色を行い、細胞当たりの軸索、樹状突起の長さ、および樹状突起単位長さ当たりのシナプス密度を測定した。

[0020] (結果)ラット大脳皮質神経細胞の培養開始1日後に、 $10 \mu\text{M}$ $\text{A}\beta$ (25-35)を処置するとその4日後には、軸索と樹状突起の著しい萎縮が認められた。ここに、本発明エキスを $100 \mu\text{g/ml}$ で処置したところ、その4日後には軸索、樹状突起のいずれもが溶媒処置群に比べて有意に伸展した。次にラット大脳皮質神経細胞を3週間培養しシナプスを十分形成させた後、 $10 \mu\text{M}$ $\text{A}\beta$ (25-35)を4日間処置すると、前シナプス、後シナプスともに顕著に減少した。ここに、本発明のエキス粉末を $100 \mu\text{g/ml}$ で処置したところ、その7日後には前シナプス、後シナプスの密度がいずれも溶媒投与群に比べて有意に増加した。

[0021] 試験例2

空間記憶障害改善作用

(方法)8週齢のddYマウス(雄)の右側脳室に、 25 nmol $\text{A}\beta$ (25-35)を投与した。7日後から1日1回エキス粉末A(方剤1)経口投与(1000mg/kg)し14日間続けた。方剤1の投与を始めた7日後から、モーリス水迷路にて空間記憶の獲得試験を7日間行った。獲得試験の最終日で薬物投与を中止し、その7日後に水迷路にて空間記憶の保持試験を行った。

[0022] (結果) 25 nmol $\text{A}\beta$ (25-35)の脳室内投与により、マウスの記憶保持能力が低下した。方剤1を投与し始める、 $\text{A}\beta$ (25-35)投与の7日後には既に、記憶障害が始まることを確認した上で、方剤1を連続経口投与した。その結果、記憶保持能力が正常マウスレベルにまで回復した。

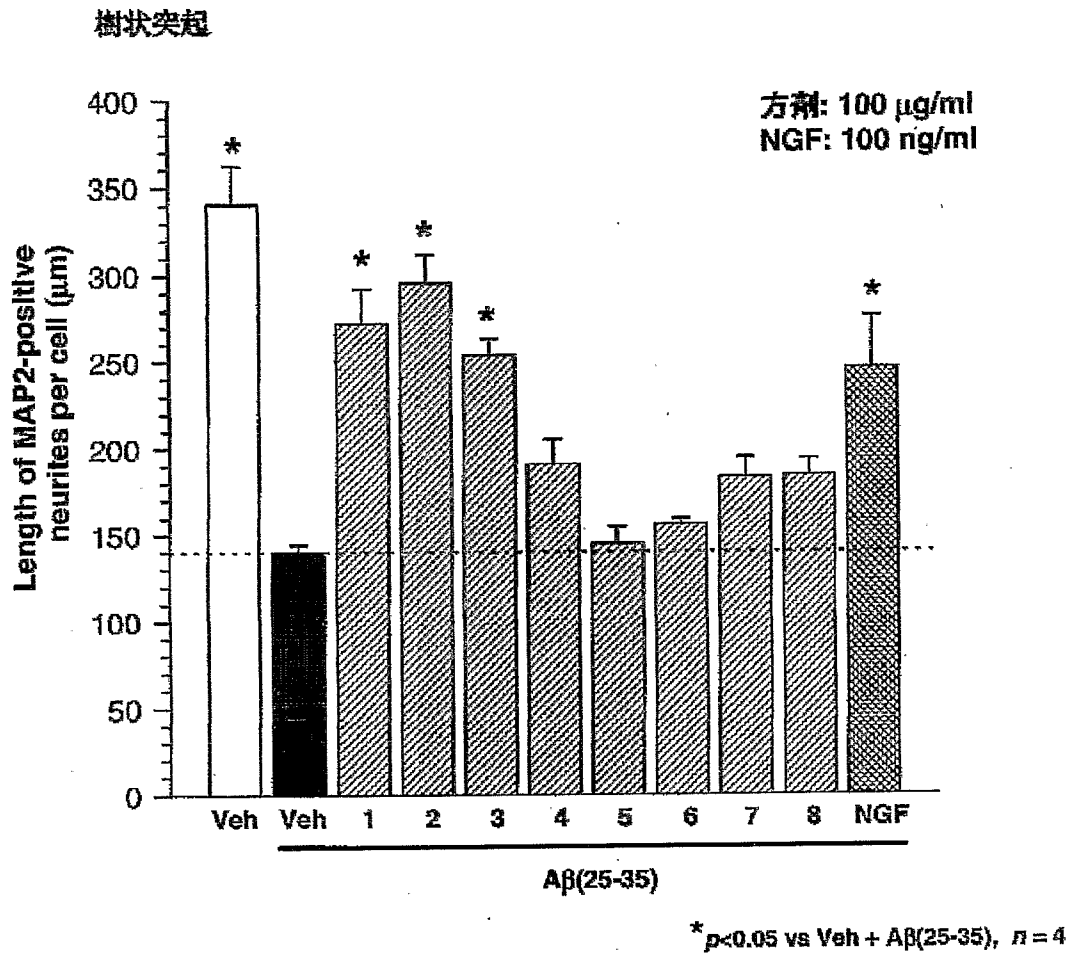
産業上の利用可能性

[0023] 三七人參および／または人參、黄耆、菖蒲、茯苓の抽出物は、神経回路網形成作用および空間記憶障害改善作用を示し、脳内の神経回路網の破綻に起因する認識機能不全の治療するための漢方処方として有用である。

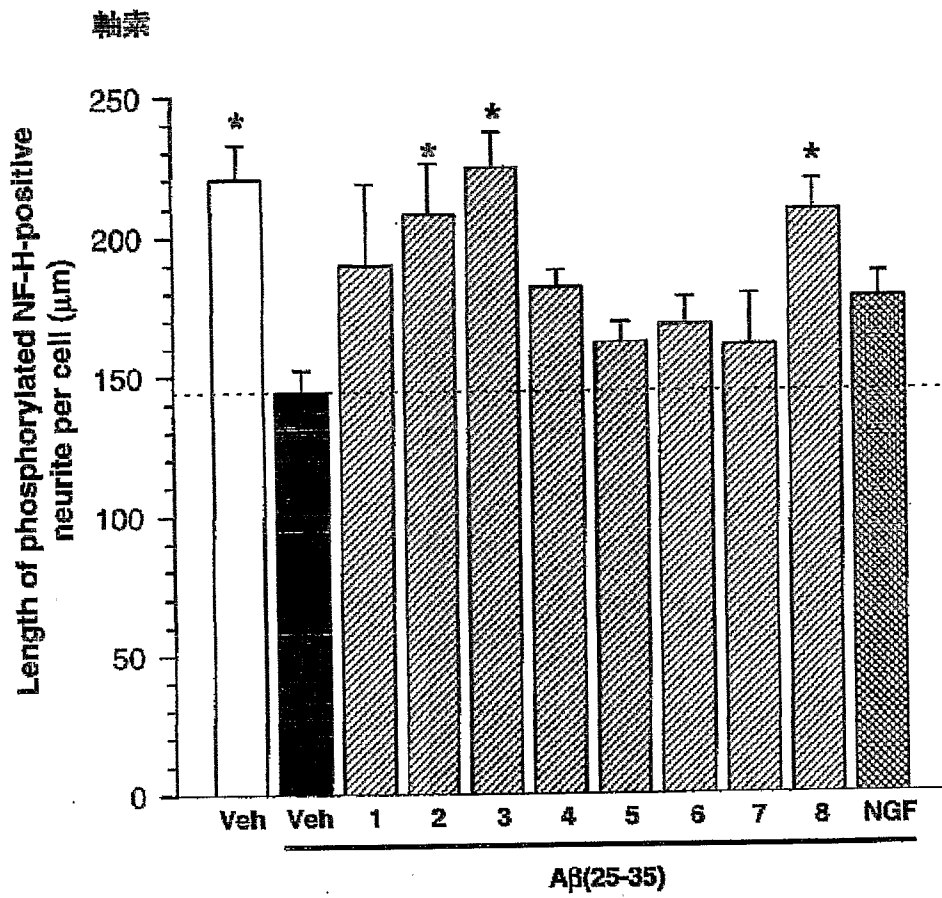
請求の範囲

- [1] 三七人參および／または人參、黃耆、菖蒲、茯苓の抽出物を有効成分として含有していることを特徴とする神経回路網再構築剤。
- [2] 抽出物が、三七人參および／または人參1～25重量部、黃耆1～25重量部、菖蒲1～25重量部、茯苓1～25重量部の混合物の抽出物であることを特徴とする請求の範囲1に記載の神経回路網再構築剤。
- [3] 三七人參および／または人參、黃耆、菖蒲、茯苓の抽出物を投与することを特徴とする神経回路網の再構築方法。
- [4] 抽出物が、三七人參および／または人參1～25重量部、黃耆1～25重量部、菖蒲1～25重量部、茯苓1～25重量部の混合物の抽出物を乾燥エキス換算で体重1kg当り1～1000mg/1回投与することを特徴とする請求の範囲3に記載の神経回路網の再構築方法。

[図1]

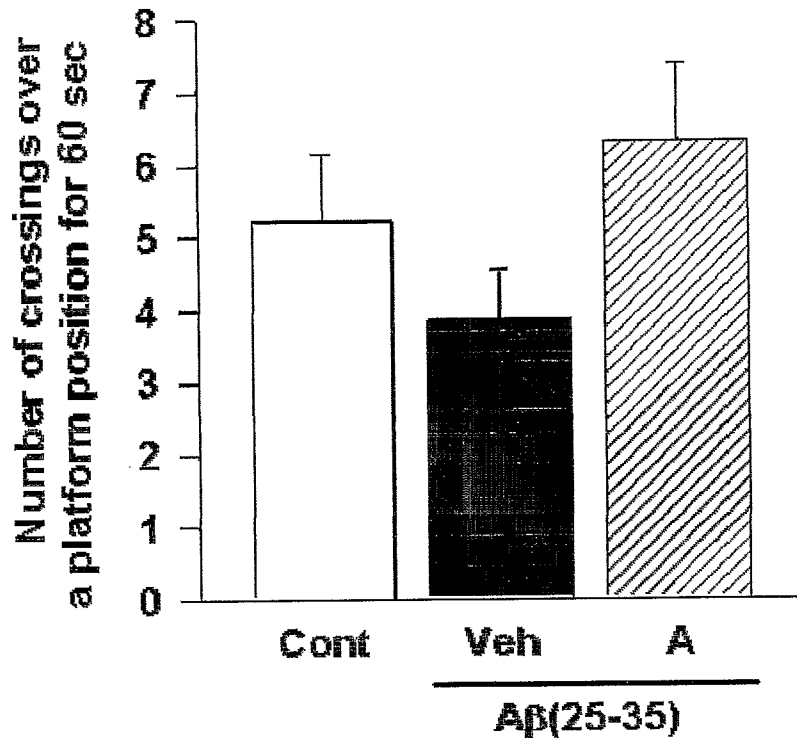


[図2]



* $p < 0.05$ vs Veh + Aβ(25-35), $n = 4$

[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K36/258 (2006.01), A61K36/076 (2006.01), A61K36/48 (2006.01), A61K36/888 (2006.01), A61P21/04 (2006.01), A61P25/14 (2006.01), A61P25/16 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P35/00 (2006.01) 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) A61K36/076, A61K36/258, A61K36/48, A61K36/888		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NISHIYAMA N. et al., Effects of DX-9386, a Traditional Chinese Preparation, on Passive and Active Avoidance Performances in Mice, Biol. Pharm.Bull., 1994, Vol.17, No.11, pages 1472 to 1476	1,2
Y	SMRIGA M. et al., Hoelen (Poria Cocos WOLF) and Ginseng (Panax Ginseng C.A. MEYER), the Ingredients of a Chinese Prescription DX-9386, Individually Promote Hippocampal Long-Term potentiation in Vivo, Biol.Pharm.Bull., 1995, Vol.18, No.4, pages 518 to 522	1,2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 February 2006 (02.02.06)		Date of mailing of the international search report 14 February, 2006 (14.02.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023412

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TOHDA C. et al., Axonal and Dendritic Extension by Protopanaxadiol-Type Saponins From Ginseng Drugs in SK-N-SH Cells, Jpn.J. Pharmacol., 2002, Vol.90, No.3, pages 254 to 262	1,2
Y	JP 6-316527 A (Tetsuro MORI), 15 November, 1994 (15.11.94), Par. No. [0012] (Family: none)	1,2
Y	Takayuki TAMURA et al., "Ogi ni yoru A β 25-35 Yuhatsusei no Shinkei Tokki Ishuku ni Taisuru Yokusei Sayo -Kigen Shokubutsu no Sai Oyobi Shuchi ga Oyobosu Eikyo-", Nippon Yakugakukai Nenkai Koen Yoshishu, 05 March, 2004 (05.03.04), Vol.124th, No.2, p.116, 31[P21]I-322	1,2
Y	JP 2001-39887 A (TEI Sotetsu), 13 February, 2001 (13.02.01), (Family: none)	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023412

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.: 3, 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 3 and 4 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- the
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K36/258 (2006.01), A61K36/076 (2006.01), A61K36/48(2006.01), A61K36/888 (2006.01), A61P21/04 (2006.01), A61P25/14 (2006.01), A61P25/16 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P35/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K 36/076, A61K 36/258, A61K36/48, A61K36/888

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

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)
 BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN), CPlus(STN), EMBASE(STN), JSTPlus(JOIS), JMEDPlus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	NISHIYAMA N et al, Effects of DX-9386, a Traditional Chinese Preparation, on Passive and Active Avoidance Performances in Mice, Biol. Pharm. Bull., 1994, Vol. 17, No. 11, pp. 1472-1476	1, 2
Y	SMRIGA M et al, Hoelen (Poria Cocos WOLF) and Ginseng (Panax Ginseng C.A. MEYER), the Ingredients of a Chinese Prescription DX-9386, Individually Promote Hippocampal Long-Term otentionation in Vivo, Biol. Pharm. Bull., 1995, Vol. 18, No. 4, pp. 518-522	1, 2

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 02. 02. 2006	国際調査報告の発送日 14. 02. 2006
----------------------------	----------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 鶴見 秀紀 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	8415
--	--	----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TOHDA C et al, Axonal and Dendritic Extension by Protopanaxadiol-Type Saponins From Ginseng Drugs in SK-N-SH Cells, Jpn. J. Pharmacol. , 2002, Vol. 90, No. 3, pp. 254-262	1, 2
Y	JP 6-316527 A(毛利哲朗)1994. 11. 15, 【0012】(ファミリーなし)	1, 2
Y	田村隆幸 他, 黄ぎによる A β 25-35 誘発性の神経突起萎縮に対する抑制作用-基源植物の差異および修治が及ぼす影響-, 日本薬学会年会講演要旨集, 2004. 03. 05, Vol. 124th No. 2, p. 116, 31[P2]I-322	1, 2
Y	JP 2001-39887 A(丁宋鐵)2001. 02. 13(ファミリーなし)	1, 2

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1. 請求の範囲 3, 4 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 3, 4 記載の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、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を伴う異議申立てがなかった。