

(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
2012年7月26日(26.07.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/098645 A1

- (51) 国際特許分類:
A01K 67/027 (2006.01) G01N 33/15 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/050757
- (22) 国際出願日: 2011年1月18日(18.01.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人放射線医学総合研究所(NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP). 学校法人 藤田学園(A SCHOOL JURIDICAL PERSON FUJITA EDUCATIONAL INSTITUTION) [JP/JP]; 〒4701192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 大西新(OH-NISHI Arata) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 南本敬史(MINA-

MIMOTO Takafumi) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 永井裕司(NAGAI Yuji) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 須原哲也(SUHARA Tetsuya) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 宮川剛(MIYAKAWA Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒4701192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98 Aichi (JP). 萩原英雄(HAGIHARA Hideo) [JP/JP]; 〒4701192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98 Aichi (JP).

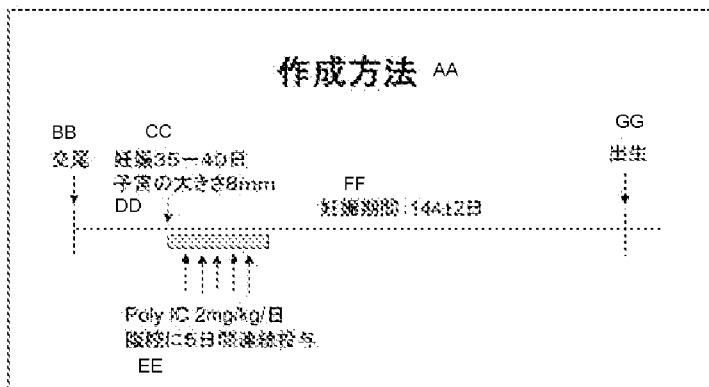
- (74) 代理人: 石川徹(ISHIKAWA Toru); 〒2520233 神奈川県相模原市中央区鹿沼台2-24-12 藤ビル2階 オリオン国際特許事務所 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCTION OF MODEL ANIMAL FOR MENTAL DISEASES

(54) 発明の名称: 精神病モデル動物の作成方法

[図1]



- AA Production method
- BB Mating
- CC Days 35-40 of pregnancy
- DD Size of uterus: 8 mm
- EE Poly IC 2 mg/kg/day, administered to peritoneal cavity continuously for 5 days
- FF Period of pregnancy: 144 ± 2 days
- GG Birth

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a method for producing a model animal for mental diseases using a non-human primate. The present invention provides a method for producing a model animal for mental diseases using a non-human primate, which comprises the following steps: (a) a step of preparing a pregnant non-human primate; (b) a step of activating immunity of the primate during the organ development stage of a fetus of the primate; and (c) a step of allowing the primate to get birth. A born offspring is a model animal for mental diseases. The present invention also provides a model animal for metal diseases, which is produced by the method. The present invention further provides a method for screening for an anti-mental-disease agent using a model animal for mental diseases which is produced by the method.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2012/098645 A1



JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、非ヒト霊長類を用いる、精神病モデル動物の作成方法を提供することを目的とする。本発明は、下記工程を含む、非ヒト霊長類を用いる精神病モデル動物の作成方法を提供する：(a) 妊娠した非ヒト霊長類を提供する工程；(b) 該霊長類の胎児の器官形成期に、該霊長類の免疫を活性化させる工程；及び(c) 出産させる工程である。出生した子が、精神病モデル動物となる。また、本発明は、当該方法により作成された精神病モデル動物を提供する。さらに、本発明は、当該方法により作成した精神病モデル動物を用いた、抗精神病薬のスクリーニング方法を提供する。

明 細 書

発明の名称： 精神病モデル動物の作成方法

技術分野

[0001] 本発明は、精神病モデル動物、その作成方法、並びにそれを用いた抗精神病薬のスクリーニング方法及び効果評価方法に関する。特に、本発明は、妊娠した非ヒト霊長類の免疫活性化による、脳発達障害モデル動物の作成方法に関する。

背景技術

[0002] 精神疾患は、脳の器質的な障害によって起こる神経変性疾患の一つであると考えられている。現在、抗精神病薬のスクリーニング及び薬効評価のために、げっ歯類や鳥類による精神病モデル動物が用いられている（特許文献1～5）。

[0003] しかし、ヒトとげっ歯類等とでは脳の機能局在や構造が大きく異なるため、げっ歯類等の精神病モデル動物を用いて得た結果を、直接ヒトに適用することはできない場合が多い。よって、上記文献のような、げっ歯類等のモデル動物を使用する抗精神病薬のスクリーニング方法では、その候補物質を正確に選別することはできなかつた。したがって、現在もなお、ヒトに近い霊長類による精神病モデル動物が求められている。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：特開2010-190650号公報
特許文献2：特開2009-112266号公報
特許文献3：再表2005-080976号公報
特許文献4：再表2004-014429号公報
特許文献5：再表2003-073098号公報

非特許文献

- [0005] 非特許文献1：Limin Shi et al, Maternal influenza infection causes mar

kedbehavioral and pharmacological changes in the offspring., J Neurosci. 2003 Jan1;23(1):297-302.

非特許文献2 : Arata Oh-Nishi et al, Maternal immune activation by polyriboinosinic-polyribocytidilic acid injection produces synaptic dysfunction but not neuronal loss in the hippocampus of juvenile rat offspring., Brain Research, Volume 1363, 6 December 2010, Pages 170-179.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明は、非ヒト霊長類による精神病モデル動物、その作成方法、並びにそれを用いた抗精神病薬のスクリーニング方法及び効果評価方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0007] 以前に、妊娠マウスがインフルエンザウイルスに感染した場合、その子マウスが行動異常を引き起こすことが報告された(非特許文献1)。しかし、その原因については解明されていなかった。本発明者らは、インフルエンザウイルス感染を模倣するPoly I:Cの投与を介して、妊娠したラットを免疫活性化することにより、その子ラットが、シナプス機能の低下等、脳発達機能障害を生じることを発見した(非特許文献2)。したがって、上記行動異常が、この脳発達機能障害によるものと考えられる。この発見に基づき、本発明者らは、妊娠した霊長類を同様に免疫活性化することにより、その仔に脳発達機能障害を生じさせ、精神病モデル動物の作成が可能であると考えた。しかし、当該方法を霊長類にそのまま適用しても、精神病モデル動物を作成することはできず、かつ流産となる場合が多かった。
- [0008] 本発明者らが、さらに研究を行ったところ、当該精神病モデル動物の作成には、母体内の胎児の器官形成期、特に神経細胞形成期に、母体の免疫を活性化することが重要であることを発見した。さらに、流産させることなく出産させ、かつ精神病モデル動物を得るためには、免疫活性化薬を、一定の投与量及び一定の投与期間で投与することが必要であることを見出した。本発

明は、これらの発見によりなされたものである。

[0009] すなわち、本発明は、以下の工程を含む、非ヒト霊長類を用いる、精神病モデル動物の作成方法を提供する：

- (a) 妊娠した非ヒト霊長類を提供する工程；
 - (b) 該霊長類の胎児の器官形成期に、該霊長類の免疫を活性化させる工程；
- 及び
- (c) 出産させる工程

である。出産された新生児が精神病モデル動物となる。免疫活性化は、免疫活性化薬を1日あたり1 mg/kg(体重)以上4mg/kg(体重)未満、又は2mg/kg(体重)の投与量で投与することにより行うことができる。また、免疫活性化薬は、連続して、2日～8日間に渡って投与することができる。

[0010] さらに、本発明は、当該方法により作成した精神病モデル動物を提供する。さらにまた、本発明は、当該方法により作成した精神病モデル動物を用いるスクリーニング方法を提供する。

発明の効果

[0011] 本発明の方法により、ヒトと脳の構造が近い非ヒト霊長類を用いた精神病モデル動物を作成することができる。本発明の方法は、妊娠した非ヒト霊長類を免疫活性化することのみで容易に作成することができる。また、本発明の方法は、時間的及びコスト的にも有利な方法である。本発明の方法により作成した精神病モデル動物を用いることにより、抗精神病薬の候補物質の正確なスクリーニング及び薬効評価を行うことができる。また、当該精神病モデル動物を用いて、ヒト精神病及びヒト脳機能発達障害のメカニズムの解明を行うことができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]最も好適な本発明の精神病モデル動物の作成方法を示す図である。

[図2]Poly I:Cを投与したコモンマーモセットの体温変化と炎症性サイトカイン産生の変化とを示すグラフである。

[図3]本発明の方法により作成した精神病モデル動物の脳とコントロールの脳

とを比較した図を示す。

[図4]海馬神経細胞におけるカルビンジンの免疫染色像を示す。

[図5]海馬神経細胞におけるカルレチニンの免疫染色像を示す。

[図6]海馬神経細胞におけるGluR1の免疫染色像を示す。

[図7]海馬神経細胞におけるパルプアルブミンの免疫染色像を示す。

発明を実施するための形態

[0013] (定義)

本明細書中において、「精神病」は、最も広義の意味を有し、例えば、精神分裂病（統合失調症）、双極性障害（躁鬱病）、てんかん、脳器質性精神障害、中毒性精神障害、知的障害（精神遅滞）、精神病質、及び神経症を含む。さらに、精神病は、梅毒性精神障害、老年期精神障害、脳血管性精神障害、頭部外傷による精神障害、非定形内因性精神病、内分泌性精神障害及び外因反応型、及び退行期精神障害も含む。

[0014] 本明細書中において、「精神病モデル動物」は、ヒトの精神病的病態をあらわすことが可能な実験動物を意味する。

[0015] 本明細書中において、「非ヒト霊長類」とは、ヒトを含まない、霊長目に属する哺乳類全てを意味する。特に、オランウータン科、テナガザル科、オナガザル科、マーモセット科、又はオマキザル科のサルである。オランウータン科の例を挙げると、オランウータン、チンパンジー、又はゴリラなどがある。テナガザル科の例を挙げると、テナガザルなどがある。オナガザル科の例を挙げると、マカクザル、カニクイザル、アカゲザル、及びニホンザルなどがある。マーモセット科の例を挙げると、コモンマーモセット、ピグミーマーモセット、アカテタマリン、及びクチヒゲタマリンなどがある。オマキザル科の例を挙げると、クモザル、ヨザル、及びリスザルなどがある。本発明の方法に使用される非ヒト霊長類は、好ましくは、マーモセット科のサルである。なぜなら、性成熟までの期間が短く（おおよそ1年間）、1度に出産する数及び生涯出産数が多く、繁殖期が1年中であり、かつ妊娠期間がヒトに近いためである。さらに好ましくは、コモンマーモセット、ピグミーマー

モセット、アカテタマリン、又はクチヒゲタマリンである。最も好ましくは、コモンマーモセットである。本明細書中において、マーモセット科のサルを、マーモセットと記載する。

[0016] 本明細書中において、「妊娠」は、子宮内又は外への受精卵の着床を意味する。

本明細書中において、「妊娠期間」は、交尾後又は受精卵の着床から、出産するまでの期間、或いは体内に受精卵又はそれが発育した胎児を包容している期間を意味する。

本明細書中において、「母親」は、妊娠させる非ヒト霊長類又は妊娠した非ヒト霊長類を意味する。「父親」は、母親の妊娠に必要な精子を提供する非ヒト霊長類を意味する。

本明細書中において、「胎児」は、母胎内で生育中の幼体を意味する。

本明細書中において、「新生児」は、母親から生まれた子を意味し、母胎内の胎児と区別される。

[0017] 本明細書中において、「器官形成期」は、胎児の器官が形成される時期を意味する。

本明細書中において、「神経細胞形成期」は、胎児の神経細胞が形成される時期を意味する。

本明細書中において、「免疫を活性化」又は「免疫活性化」は、体内の免疫を活性化することを指し、IL-6及びTNF- α などの炎症性サイトカイン産生を増加させることをいう。

本明細書中において、「免疫活性化薬」は、個体の免疫活性化を誘導する物質を意味する。

本明細書中において、「出産」は、流産や死産なく子が出生することを意味する。

本明細書中において、「約」は、例えば、0.1~10%、0.1~5%、0.1~1.0%、又は0.1~0.5%の変化があることをいう。

[0018] (本発明の精神病モデル動物の作成方法)

本発明は、精神病モデル動物の作成方法を提供する。当該方法は、(a) 妊娠した非ヒト霊長類を提供する工程；(b) 該霊長類の胎児の器官形成期に、該霊長類の免疫を活性化させる工程；及び(c) 出産させる工程を含む。これらの工程によって得られた新生児は、脳神経発達障害を生じる。当該新生児が、精神病モデル動物となる。

以下、各工程について詳細に説明する。

[0019] (a) 妊娠した非ヒト霊長類を提供する工程

妊娠した非ヒト霊長類を提供する工程は、父親と母親とを交尾させる工程を含むことができる。あるいは、既に妊娠した非ヒト霊長類を購入してきてもよい。

[0020] 本発明において、父親と母親とを交尾させる工程は、当業者に公知の方法でよく、特に制限されない。母親と同一種の父親と同居させて、交尾させることが好ましい。初めに母親と父親とを別々の檻で飼育し、その後、繁殖期に一緒に檻で飼育することができる。好ましくは、母親1匹対父親1匹の長期間同居方式をとることが好ましい。父親を母親よりも年上のものとするのが好ましい。当該父親及び母親は、市販の非ヒト霊長類であることができる。非ヒト霊長類の飼育方法は、当業者に知られている通常の方法でよい。

[0021] 交尾年齢は、非ヒト霊長類の種類により相違する。当業者であれば、その年齢を容易に認識することができるであろう。例えば、マーモセットの場合、最初の交尾年齢は、1.5歳から2歳くらいが好ましい。マーモセットの繁殖期は、1年中であり、他のサル種で見られるような偏った繁殖期は認められない。したがって、本発明の方法において、非ヒト霊長類としてマーモセットを使用する場合、繁殖期を考慮する必要はなく、1年中いつでも行うことができるという利点を有する。

[0022] 妊娠判定は、体重の測定することにより行うことができる。通常、妊娠後に体重の増加が観測される。また、妊娠判定は、子宮の触診により行ってもよい。通常、妊娠後に子宮の増大が観測される。体重の測定及び子宮の触診の両方を用いて妊娠判定を行うことが好ましい。子宮の触診は、例えば、下

腹部の子宮部分を皮膚の上から親指と人差し指でつまんでその大きさを触診することにより行うことができる。予め非妊娠時の体重及び/又は子宮の大きさを測定しておくことが好ましい。妊娠判定は、エコー写真又は像により行うこともできる。

[0023] (b) 該霊長類の胎児の器官形成期に、該霊長類の免疫を活性化させる工程

胎児の器官形成期は、当業者に公知の方法で確認することができる。例えば、子宮の膨らみがエコー像などで認識することができる。好ましくは、胎児の器官形成期は、胎児の神経細胞形成期である。胎児の神経細胞形成期も、当業者に公知の方法で認識することができる。通常、器官形成期は、非ヒト霊長類の種類により、おおよそ決まっていることが知られている。したがって、当業者であれば、その時期を容易に認識することができるであろう。

[0024] 本発明の方法において、非ヒト霊長類としてマーモセット、特にコモンマーモセットを用いる場合、当該器官形成期を、妊娠後約35～約40日としてもよい。また、子宮の大きさが約5～約15mm、約5～約14mm、約5～約13mm、約5～約12mm、約5～約11mm、約5～約10mm、約6～約9mm、約7～約9mm、又は約8mmの時としてもよい。

[0025] 免疫活性化は、免疫活性化薬の投与又はウイルス感染により行うことができる。本発明において、免疫活性化薬の投与により、該霊長類を免疫活性化させることが好ましい。免疫活性化薬は、Toll様受容体(TLR)アゴニストとすることができる。Toll様受容体アゴニストとは、TLRに結合し、かつ刺激する化合物を指す。本発明に用いられる免疫活性化薬の例を挙げると、ポリリボイノシン酸-ポリリボシチジル酸(polyriboinosinic-polyribocytidilic acid):Poly I:C、リポ多糖類(Lipopolysaccharide)、合成リポタンパク質(Synthetic Lipoproteins)、一本鎖RNA(Single-stranded RNAs)、ロキソリビン(Loxoribine)、フラジェリン(Flagellin)などが挙げられる。これらは、商業的に入手可能である。本発明の方法において、Poly I:Cを使用することが好ましい。

[0026] 非ヒト霊長類において、免疫活性化は、体温上昇、血中TNF- α 濃度、及び/

又は血中IL-6濃度等を測定することにより確認することができる。例えば、免疫活性化薬の投与又はインフルエンザなどのウイルス感染後、体温が正常時よりも高い温度、例えば、約41°C~約42°Cになったときに、免疫が活性化されていると判断することができる。また、血中TNF- α 濃度が約10、約15、約20、又は約25pg/mlの時に、免疫が活性化されていると判断することができる。体温上昇及び血中TNF- α 濃度の両方を測定して判断することが好ましい。

- [0027] 免疫活性化薬の投与は、当業者に一般に知られている方法で行うことができる。例えば、免疫活性化薬の投与は、経口、非経口、腹腔内、静脈、経皮、筋肉内、直腸、舌下、粘膜、又は経鼻投与、或いは当業者に公知の他の手段により行うことができる。本発明の方法において腹腔内投与が好ましい。免疫活性化薬を水又は生理食塩水等の媒体に溶解させて、投与することができる。注射器等の機器を使用してもよい。
- [0028] 免疫活性化薬の投与量は、1日あたり約1 mg/kg(体重)以上4mg/kg(体重)未満とすることができる。投与量が、それ以上であれば、流産の危険性が高まる。好ましくは、投与量は、1日あたり約1 mg/kg(体重)以上約3 mg/kg(体重)以下であり、さらに好ましくは、約1.5 mg/kg(体重)以上約2.5 mg/kg(体重)以下であり、最も好ましくは、1日あたり約2 mg/kg(体重)である。
- [0029] 免疫活性化薬の投与は、上記投与量で、1度に投与してもよい。また、免疫活性化薬の投与は、2回、3回、又は4回の分割量で投与してもよい。分割量で投与する場合、その投与間隔は、約10分、約30分、約1時間、約2時間、又は約6時間とすることができる。
- [0030] 免疫活性化薬の投与期間は、連続して又は隔日で、2日~8日間、3~7日間、4~6日間、又は5日間とすることができる。好ましくは、当該投与期間は、連続して、5日間である。非ヒト霊長類の種類により、その期間を変更することができる。
- [0031] 本発明の方法において、非ヒト霊長類がマーモセットである場合、もっとも好ましい免疫活性化薬の種類、投与時期、投与量、及び投与期間は、それ

ぞれ、Poly I:C、子宮の大きさが8mmの時、2mg/kg(体重)、及び1日1回で連続して5日間である。

[0032] 免疫活性化は、ウイルス感染により行うこともできる。ウイルス感染は、当業者に公知の方法で行うことができる。ウイルスの例を挙げると、インフルエンザウイルスなどがある。ウイルス感染は、経口内又は鼻腔内などに注入、或いは当業者に公知の他の手段により行うことができる。感染量は、1日あたり、約 1×10^3 pfu～約 10×10^3 pfu、約 5×10^3 pfu～約 8×10^3 pfu、又は約 6×10^3 pfuとすることができる。

[0033] ウイルス感染は、上記感染量で、1度に感染させてもよい。また、ウイルス感染は、2回、3回、又は4回の分割量で感染させてもよい。分割量で感染させる場合、その感染間隔は、約10分、約30分、約1時間、約2時間、又は約6時間とすることができる。

[0034] ウイルスの投与期間は、連続して又は隔日で、2日～8日間、3～7日間、4～6日間、又は5日間とすることができる。好ましくは、当該投与期間は、連続して、5日間である。非ヒト霊長類の種類により、その期間を変更することができる。

[0035] (c) 出産させる工程

本発明において、出産させる工程は、妊娠期間後に、正常に出産させる工程を含む。一般に、非ヒト霊長類の妊娠期間は、ネズミなどのげっ歯類と比べて長く、ヒトの妊娠期間に近い。妊娠期間は、非ヒト霊長類の種類により異なる。例えば、マーモセットの妊娠期間は、約 144 ± 2 日であり、マカクザルの妊娠期間は、約175日～約180日である。非ヒト霊長類は、妊娠期間中、当業者に公知の方法で飼育される。出産は、夜半から明け方にかけて行うことができる。出産に際し、特にヒトの看護等は必要ない。破水して産めない個体がいる場合は、人為的（引っ張り出す又は帝王切開）により子を取り出すことが好ましい。

[0036] 本発明の方法において、非ヒト霊長類としてマーモセットを用いることが好ましい。一般に、マーモセットは、一度の妊娠で、2～5匹の子を生むこと

ができる。また一般に、マーモセットは、繁殖寿命が約10年であり、生涯で約30回の妊娠することができる。したがって、非ヒト霊長類としてマーモセットを用いる場合、1匹の母親から、複数の新生児を出産させることができるという利点を有する。

[0037] 妊娠中に免疫活性化薬又はウイルスを投与された母親から出産された新生児が、精神病モデル動物となる。当該モデル動物は、オス又はメス、いずれであってもよい。新生児は、当業者の公知の方法により飼育することができる。新生児は、脳機能障害を生じる。

[0038] (抗精神病薬のスクリーニング方法)

本発明は、本発明の方法により作成した精神病モデル動物を用いた、抗精神病薬のスクリーニング方法を提供する。

[0039] 当該スクリーニング方法は、当業者に公知の方法を含むことができる。当業者であれば、本発明の方法により作成した精神病モデル動物を用いて、様々なスクリーニング方法を考えることができるであろう。例えば、本発明の方法により作成した精神病モデル動物に、抗精神病薬の候補物質を投与し、行動課題を課し、その結果から、抗精神病薬を選別することができる。

[0040] 具体的には、以下の工程を含むスクリーニング方法がある：

- (i) 本発明の方法により作成した精神病モデル動物を提供する工程；
 - (ii) 当該精神病モデル動物に抗精神病薬の候補物質を投与する工程；
 - (iii) 当該精神病モデル動物に行動課題を課す工程；及び
 - (iv) 該抗精神病薬の候補物質の投与前後において、行動課題の結果を比較する工程；
- である。

[0041] 当該精神病モデル動物は、例えば、生後約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約6ヶ月、約1歳、約2歳、約5歳、約10歳又はそれ以上の年齢であり得る。当該精神病モデル動物は、本発明のスクリーニングに使用するまで、当業者に公知の方法で飼育することができる。

[0042] 当該精神病モデル動物は、サルであることが好ましい。より好ましくは、

オランウータン科、テナガザル科、オナガザル科、マーモセット科、又はオマキザル科のサルである。さらに好ましくは、マカクザル又はマーモセットである。最も好ましくは、コモンマーモセットである。

[0043] 該抗精神病薬は、精神病を治療、予防、改善又は管理することができる薬剤を意味する。本発明のスクリーニング方法により、当該候補物質が抗精神病薬としての効果を有するかどうかを評価することができる。抗精神病薬の候補物質の例として、ハロペリドールなどのドーパミン受容体アンタゴニストなどが挙げられる。

[0044] 抗精神病薬の候補物質の投与は、当業者に一般に知られている方法、例えば、経口、非経口、静脈内、腹腔内、経皮、筋肉内、直腸、舌下、粘膜、経鼻、又は他の手段により行うことができる。注射器等の機器を使用してもよい。抗精神病薬の候補物質の投与量は、薬剤の種類、行動課題の種類、当該精神病モデル動物の年齢又は性別など様々な要因により変更することができる。当業者であれば、その量を容易に決定することができるであろう。例えば、当該投与量は、1 mg/kg~2 mg/kg、3 mg/kg~5 mg/kg、又は6 mg/kg~10 mg/kgとすることができる。

[0045] 行動課題は、当業者に公知の課題であってよい。行動課題の例を挙げると、強制水泳課題、go/no-go課題、多試行報酬スケジュール課題、レバー押し課題、迷路課題、水迷路課題、放射状迷路課題、T又はY字迷路課題、回避反応課題、物体認識課題、音声解析等のこれらの行動課題は、当該精神病モデル動物の種類及び/又は実験環境等に応じて、当業者により容易に変更、修飾、及び/又は改変することが可能であろう。そのような変更等を加えた行動課題も、本発明のスクリーニング方法に用いることができる。

実施例

[0046] 以下に本発明の方法の例示的实施例を記載する。当該実施例は、本発明の特許請求の範囲に関する理解を深めるために記載しているものであり、本発明の特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。本明細書に記載の特許請求の範囲を逸脱しない範囲において、本発明の主題を達成し得る

様々な態様、修飾、及び変更が可能であることは、当業者に容易に理解されるであろう。

[0047] (実施例 1)

非ヒト霊長類としてコモンマーモセットを用いる、精神病モデル動物の作成方法を図 1 に示す。コモンマーモセットの器官形成期は、妊娠後約 35~40 日(子宮の大きさが約 8mm になったとき)を指標とした。

[0048] オスとメスのコモンマーモセット一組(それぞれ、おおよそ 2 歳齢)を同一の檻で飼育し、メスを妊娠させた。妊娠後(子宮の大きさが約 8 mm の時)に、Poly I:C を、2mg/kg(体重)の量で、5 日間(1 日 1 回)、腹腔内に投与した。また、所定時間において当該コモンマーモセットの体温測定及び採血も行った。妊娠から 144±2 日後、当該コモンマーモセットは新生児を出産した。出生後すぐに、新生児の脳を採取した。

[0049] (比較例 1)

コントロールとして、実施例 1 と同様の方法で、コモンマーモセットの妊娠後(子宮の大きさが約 8 mm の時)に、5 日間(1 日 1 回)、溶媒である生理食塩水(0.8ml)を腹腔内に投与した。妊娠から 144±2 日後、当該コモンマーモセットは新生児を出産した。出生後すぐに、出生した新生児の脳を採取した。

[0050] (結果)

図 2 に、Poly I:C を投与したコモンマーモセットの体温変化と、Poly I:C 投与前後の血中 TNF- α 量を示す。Poly I:C の投与により、体温上昇及び血中 TNF- α 量の増加が見られた。この結果は、Poly I:C の投与により、当該コモンマーモセットの免疫が活性化されていることを示している。

[0051] 実施例 1 及び比較例 1 における新生児の脳の大きさを比較した結果を図 3 に示す。図 3 を参照すると、生理食塩水を投与した場合よりも、Poly I:C を投与した場合のコモンマーモセットの脳の方が小さいことが分かる。

[0052] 続いて、各脳から海馬神経細胞を採取し、カルビンジン、カルレチニン、GluR1、及びパルブアルブミンの免疫染色を行った。それらの染色像を、それぞれ図 4~7 に示す。カルビンジン、カルレチニン、及びパルブアルブミン

は、中枢神経系に多く存在する代表的なタンパク質であり、シグナル伝達において重要な役割を示すCa²⁺結合タンパク質である。また、GluR1は、中枢神経系に広く分布し、記憶や学習に大きく関与することが知られている。

[0053] 図4～6を参照すると、カルビンジン、カルレチニン、及びGluR1の発現量がコントロールに比べて減少している。また、図7を参照すると、パルブアルブミンにおいても、その発現量がコントロールに比べて減少している。これらの発現量の減少は、ヒトの精神病患者において見られる傾向である。したがって、当該出生児脳に、ヒトの精神病患者と同様の障害が誘導されていることが確認された。

[0054] (実施例2)

妊娠したコモンマーモセット（子宮の大きさが約8 mmの時）に、5日間（1日1回）、Poly I:Cを、4mg/kgの量で、腹腔内に投与した。その3時間後に流産が確認された。この結果は、免疫活性化薬の投与量が多い場合、流産となる可能性が高いことを示している。

産業上の利用可能性

[0055] 本発明により作成した精神病コモンマーモセットモデルを用いることにより、厳密な抗（向）精神病薬のスクリーニング及び薬効評価を行うことができる。

請求の範囲

- [請求項1] 非ヒト霊長類を用いる精神病モデル動物の作成方法であって：
- (a) 妊娠した非ヒト霊長類を提供する工程；
 - (b) 該霊長類の胎児の器官形成期に、該霊長類の免疫を活性化させる工程；及び
 - (c) 出産させる工程
- を含み、出産された新生児が精神病モデル動物となる、前記方法。
- [請求項2] 前記胎児の器官形成期が、胎児の神経細胞形成期である、請求項1記載の方法。
- [請求項3] 前記免疫を活性化させることが、免疫活性化薬の投与により行われる、請求項1又は2記載の方法。
- [請求項4] 前記免疫活性化薬を、1日あたり1 mg/kg以上4 mg/kg未満の投与量で投与する、請求項3記載の方法。
- [請求項5] 前記免疫活性化薬を、1日あたり2mg/kgの投与量で投与する、請求項3記載の方法。
- [請求項6] 前記免疫活性化薬を、連続して、2日～8日間投与する、請求項3～5のいずれか1項記載の方法。
- [請求項7] 前記免疫活性化薬を、連続して、5日間投与する、請求項3～5のいずれか1項記載の方法。
- [請求項8] 前記免疫活性化薬が、ポリリボイノシン酸-ポリリボシチジル酸である、請求項3～7のいずれか1項記載の方法。
- [請求項9] 前記非ヒト霊長類が、サルである、請求項1～8いずれか1項記載の方法。
- [請求項10] 前記サルが、マーモセットである、請求項9記載の方法。
- [請求項11] 前記マーモセットが、コモンマーモセット、ピグミーマーモセット、アカテタマリン、及びクチヒゲタマリンからなる群から選択される、請求項10記載の方法。
- [請求項12] 前記マーモセットが、コモンマーモセットである、請求項11記載

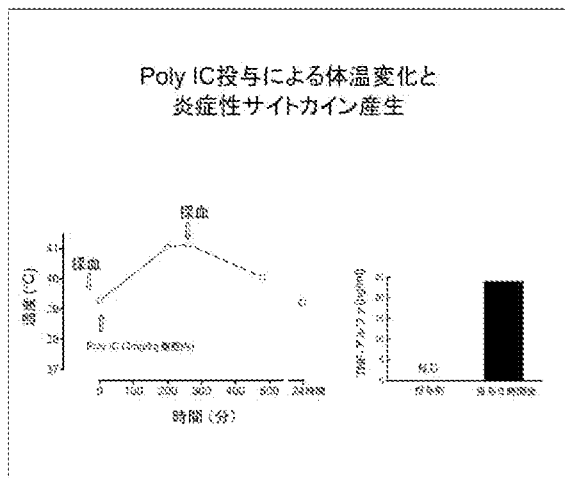
の方法。

- [請求項13] 請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項記載の方法により作成された、精神病モデル動物。
- [請求項14] 前記動物が、サルである、請求項 1 3 記載の精神病モデル動物。
- [請求項15] 前記サルが、マーモセットである、請求項 1 4 記載の精神病モデル動物。
- [請求項16] 前記マーモセットが、コモンマーモセット、ピグミーマーモセット、アカタマリン、及びクチヒゲタマリンからなる群から選択される、請求項 1 5 記載の精神病モデル動物。
- [請求項17] 前記マーモセットが、コモンマーモセットである、請求項 1 5 記載の精神病モデル動物。
- [請求項18] 請求項 1 3 ～ 1 7 のいずれか 1 項記載の精神病モデル動物を用いる、抗精神病薬のスクリーニング方法。
- [請求項19] 以下の工程：
- (i) 請求項 1 3 ～ 1 7 のいずれか 1 項記載の精神病モデル動物を提供する工程；
 - (ii) 当該精神病モデル動物に抗精神病薬の候補物質を投与する工程；
 - (iii) 当該精神病モデル動物に行動課題を課す工程；及び
 - (iv) 該抗精神病薬の候補物質の投与前後において、行動課題の結果を比較する工程；
- を含む、抗精神病薬のスクリーニング方法。

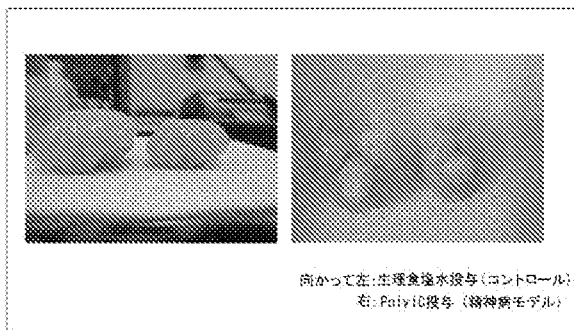
[図1]



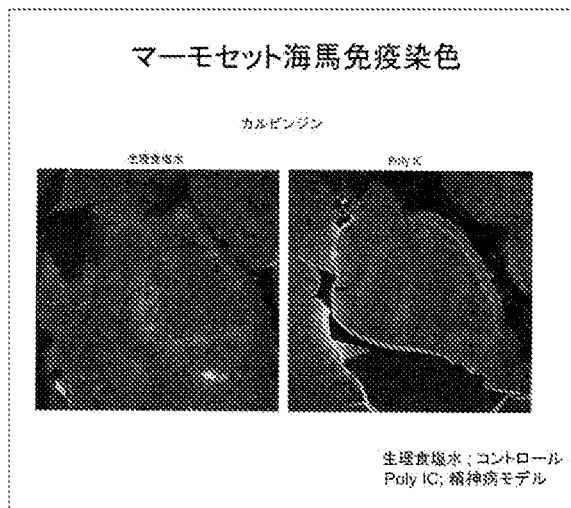
[図2]



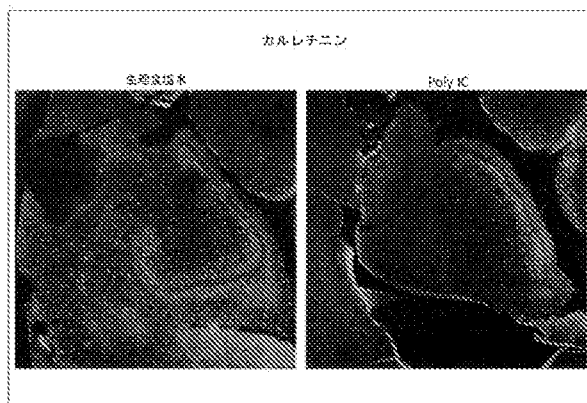
[図3]



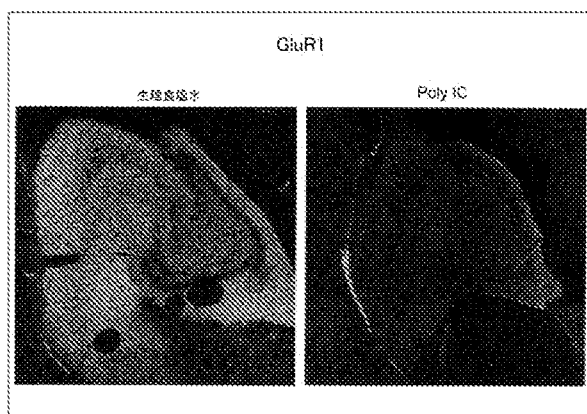
[図4]



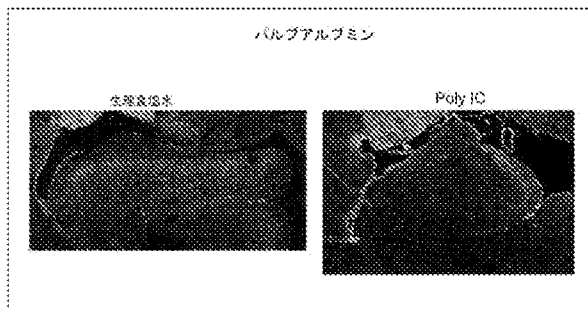
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/050757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A01K67/027(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

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)

A01K67/027, A61P25/00, G01N33/15, G01N33/50

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)

CA/BIOSIS/MEDLINE/EMBASE/SCISEARCH/CONFSCI/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII), Igaku Yakugaku Yokoshu Zenbun Database (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MEYER U et al., In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders., Neurosci. Behav. Rev., 2009, vol. 33, p. 1061-1079	1-19
Y	MAO CV et al., A primate model of schizophrenia using chronic PCP treatment., Rev. Neurosci., 2008, vol. 19, p. 83-89	1-19
Y	FATEMI SH et al., Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice., Mol. Psychiatry, 1999, vol. 4, p. 145-154	1-19

 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
18 February, 2011 (18.02.11)Date of mailing of the international search report
01 March, 2011 (01.03.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A01K67/027 (2006.01)i, A61P25/00 (2006.01)i, G01N33/15 (2006.01)i, G01N33/50 (2006.01)i

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. A01K67/027, A61P25/00, G01N33/15, G01N33/50

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)
 CA/BIOSIS/MEDLINE/EMBASE/SCISEARCH/CONFSCI/WPIDS (STN),
 JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII), 医学・薬学予稿集全文データベース (JDreamII)

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
Y	MEYER U et al., In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders., Neurosci. Behav. Rev., 2009, vol. 33, p. 1061-1079	1-19
Y	MAO CV et al., A primate model of schizophrenia using chronic PCP treatment., Rev. Neurosci., 2008, vol. 19, p. 83-89	1-19

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 18.02.2011	国際調査報告の発送日 01.03.2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 中村 正展 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

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
Y	FATEMI SH et al., Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice., Mol. Psychiatry, 1999, vol. 4, p. 145-154	1-19