

(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10月11日(11.10.2012)



WIPO | PCT



(10) 国際公開番号

WO 2012/137899 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 35/56 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A01K 67/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/059462
- (22) 国際出願日: 2012年4月6日(06.04.2012)
- (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 2011-084408 2011年4月6日(06.04.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 学校法人麻布獣医学園(SCHOOL CORPORATION, AZABU VETERINARY MEDICINE EDUCATIONAL INSTITUTION) [JP/JP]; 〒2525201 神奈川県相模原市中央区淵野辺1丁目17-71 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 浅井 史敏 (ASAI, Fumitoshi) [JP/JP]; 〒2525201 神奈川県相模原市中央区淵野辺1丁目17-71 麻布大学内 Kanagawa (JP). 平 健介 (TAIRA, Kensuke) [JP/JP]; 〒2525201 神奈川県相模原市中央区淵野辺1丁目17-71 麻布大学内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 小野 新次郎, 外(ONO, Shinjiro et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
- 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 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, 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, 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: PARASITE SUPPRESSING ONSET OF TYPE 2 DIABETES

(54) 発明の名称: 2型糖尿病の発症を抑制する寄生虫

(57) Abstract: The invention addresses the problem of developing a novel therapeutic agent for diabetes, which does not cause hypoglycemic symptoms as a side effect. The inventors of the invention made intensive studies, and as a result, the inventors revealed for the first time in the technical field that by orally administering infectious pinworm eggs to an animal, type 2 diabetes can be prevented or the onset thereof can be delayed in the body to which the eggs were administered. On the basis of the results, a pharmaceutical composition for preventing or delaying the onset of type 2 diabetes, containing infectious pinworm eggs, and a non-human animal model for studying diabetes, which is obtained by administering infectious pinworm eggs to a non-human animal model of diabetes can be provided.

(57) 要約: 本発明においては、低血糖の症状を副作用として起こさない、糖尿病の新たな治療薬を開発することを課題とする。本発明の発明者らは、鋭意検討を行った結果、感染性蟯虫卵を動物に経口投与すると、投与された生体において、2型糖尿病を予防または発症遅延することができることを、当該技術分野において初めて明らかにした。そしてその結果に基づいて、感染性蟯虫卵を含む2型糖尿病を予防または発症遅延するための医薬組成物、ならびに糖尿病の非ヒトモデル動物に対して感染性蟯虫卵を投与することにより得られた、糖尿病研究用の非ヒトモデル動物を提供することができる。

WO 2012/137899 A1

明 細 書

発明の名称 : 2型糖尿病の発症を抑制する寄生虫

技術分野

[0001] 本発明は、寄生虫を用いて糖尿病を治療するための医薬組成物を提供することに関する。本発明はまた、糖尿病モデル動物に寄生虫を感染させた、糖尿病の機序を解析するためのモデル動物を提供することに関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、その発症機序に基づいて、大きく以下の4種類、1型糖尿病、2型糖尿病、遺伝子の異常やほかの病気が原因となるもの、そして妊娠糖尿病、に分類される。糖尿病の患者数は、日本においては合計で890万人、米国においては2080万人であると言われており、世界全体では1億7100万人の糖尿病患者がいるといわれている。この患者数にさらに境界型糖尿病（糖尿病予備軍）まで含めた人数にすると、日本においては2210万人、米国においては6180万人にもおよぶと言われている。

[0003] 先進国においては、これらの糖尿病分類のうち、2型糖尿病の比率が特に高く、例えば日本における糖尿病患者のうち95%が2型糖尿病の患者であることが知られている。

[0004] 2型糖尿病は、インスリン分泌低下と感受性低下の二つを原因とする糖尿病であり、遺伝的因子と生活習慣が複合して発症する生活習慣病である。欧米では感受性低下（インスリン抵抗性が高い状態）のほうが原因として強い影響を示すが、日本では膵臓のインスリン分泌能低下も重要な原因であることが知られている。

[0005] 2型糖尿病が発症するメカニズムは完全には明らかになっていないが、遺伝的に糖尿病になりやすい体質（遺伝因子）の人が、糖尿病になりやすいような生活習慣を送ること（環境因子）によって2型糖尿病になると考えられている。遺伝的な原因としては、KCNQ2 (Yasuda K et al., Nat Genet 2008;40(9):1092-1097 ; Unoki H et al., Nat Genet 2008;40(9):1098-1102) 、PPARG

、KCNJ11、TCF2L7 (The Welcome Trust Case Control Consortium, Nature 2007; 447: 661-678 ; Sladek R et al., Nature. 2007, 445(7130):881-885 ; Scot L., Science 2007; 316(5829): 1341-1345) などの遺伝子の変異や、インスリン分泌能低下を主要因とするやせ型糖尿病の原因遺伝子としてKCNJ15が、関与していることが指摘されている (Okamoto, K et al., Am. J. Hum. Genet., 2010, 86:54) 。一方、糖尿病になりやすくなる環境因子としては、圧倒的な危険因子として肥満が挙げられるほか、喫煙や運動不足などが知られている。

[0006] 2型糖尿病の治療は、食事療法と運動療法が基本であり、それで十分に血糖値がコントロールできない場合、薬物療法として、内服薬の服用・インスリン注射を組みあわせて行う。これまで様々な作用機序の抗糖尿病薬が開発されており、インスリン分泌促進作用を有するインスリン分泌促進薬 (例えば、グリベンクラミド、グリクラシド、グリメピリドなど) または速効型インスリン分泌促進薬 (フェニルアラニン誘導体 (グリニド系)、例えば、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド) ; ブドウ糖吸収阻害薬として使用する α グルコシダーゼ阻害剤 (α GI薬、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール) ; インスリン抵抗性改善作用を有するビグアナイド系 (BG薬、例えば、メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩) またはチアゾリジン系 (TZD薬、例えば、ピオグリタゾン塩酸塩) ; そしてジペプチジルペプチターゼ (DPP) IV阻害薬 (例えば、シタグリプチン、メトフォルミン、アログリプチン) ; 等が知られている。

[0007] それぞれの治療薬にはそれぞれの副作用が知られており、特に薬物療法の共通する副作用として、低血糖の症状が起こることが知られている。しかしながら、この低血糖の症状は、投薬量を調整するなどして、いわば手探りの状態で回避する以外に回避する方法は知られていない。

[0008] 寄生虫は、寄生生物のうち動物に分類されるものを指す。一般には、寄生する宿主の生体に有害な作用を有するものがクローズアップされるが、多くのものは、寄生する宿主に対して大きな害を及ぼさない。最近では、寄生虫

が寄生宿主の生体内の生理学的反応に関与していることも示唆されている。例えば、サナダムシを始めとする寄生虫の一部はアレルギー反応を抑制する成分を分泌していることが示唆されている。また、ヨーロッパでは、具体的な寄生虫製剤、クローン病や潰瘍性大腸炎の治療のために使用されるブタ鞭虫卵製剤「TS0」（OVAMED GmbH）が開発されている。

先行技術文献

非特許文献

- [0009] 非特許文献1：Yasuda K et al., Nat Genet 2008;40(9):1092-1097
非特許文献2：Unoki H et al., Nat Genet 2008;40(9):1098-1102
非特許文献3：The Wellcome Trust Case Control Consortium, Nature 2007; 447:661-678
非特許文献4：Sladek R et al., Nature. 2007, 445(7130):881-885
非特許文献5：Scot L., Science 2007; 316(5829): 1341-1345
非特許文献6：Okamoto, K et al., Am. J. Hum. Genet., 2010, 86:54

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明においては、低血糖の症状を副作用として起こさない、糖尿病の新たな治療薬を開発することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0011] 本発明の発明者らは、鋭意検討を行った結果、感染性蟯虫卵を動物個体に投与すると、投与された個体において、2型糖尿病を予防または発症遅延することができることを、当該技術分野において初めて明らかにした。そしてその結果に基づいて、感染性蟯虫卵を含む、2型糖尿病を予防または発症遅延するための医薬組成物を提供することができることを明らかにした。

発明の効果

- [0012] 本発明において得られた結果に基づいて、感染性蟯虫卵を含む、2型糖尿病を予防または発症遅延するための医薬組成物を提供することができる。

[0013] また、糖尿病の非ヒトモデル動物に対して感染性蟯虫卵を投与して蟯虫を感染させることにより得られた、糖尿病研究用の非ヒト動物を作出することもできる。この様な蟯虫を感染させた非ヒト動物を使用することにより、蟯虫の感染が糖尿病の非ヒトモデル動物の血糖値上昇を遅延／抑制するデータを取得し、蟯虫卵を投与して蟯虫を感染させた糖尿病の非ヒトモデル動物を糖尿病研究用の非ヒトモデル動物として確立することができる。また、蟯虫の作用標的、血糖値上昇を遅延／抑制するメカニズムを解明することにより、新薬開発のスキームを構築することもできる。さらには、蟯虫卵を投与して蟯虫を感染させた糖尿病の非ヒトモデル動物は、糖尿病研究の病態解明のみならず、糖尿病の予防／治療薬の開発などにおいても利用することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図1は、糖尿病モデルの非ヒト動物であるWBN/Kob-Lepr^{fa} (fa/fa) ラットの、週齢に伴う血糖値および血中インスリン値の推移を示す図である。

[図2]図2は、ラット蟯虫に感染させたWBN/Kob-Lepr^{fa}ラットの、週齢に伴う血糖値および体重の推移を示す図である。

[図3]図3は、ラット蟯虫卵を経口投与したWBN/Kob-Lepr^{fa}ラットの、週齢に伴う血糖値の推移を示す図である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の発明者らは、感染性蟯虫卵を動物個体に投与すると、投与された個体において、2型糖尿病を予防または発症遅延することができることを、当該技術分野において初めて明らかにした。より具体的には、2型糖尿病モデル動物であるWBN/Kob-Lepr^{fa}ラットに対してラット蟯虫*Syphacia muris*の虫卵を投与することにより、2型糖尿病モデル動物における病態としての血糖値の上昇を、有意に遅らせることができることを明らかにした。

[0016] 従って、本発明は第一の態様において、感染性蟯虫卵を含む、2型糖尿病を予防または発症遅延するための医薬組成物を提供することができる。

[0017] 2型糖尿病は、インスリン分泌低下と感受性低下の二つを原因とする、遺伝

的因子と生活習慣が複合して発症する生活習慣病である。この2型糖尿病の特徴として、発症当初はインスリンの分泌過多が生じるが、その後膵臓の β 細胞が疲弊してインスリンの分泌が低下するという病態を取ることが知られている。このような病態の2型糖尿病は、薬物療法として、インスリンの分泌を促進する作用を有する薬剤や、インスリン抵抗性を改善する作用を有する薬剤を服用することにより治療することが一般的に知られており、またはこれらの薬剤を服用すると同時にインスリンを注射することもまた組み合わされている。本発明においては、これらの2型糖尿病の治療方法として、さらに選択肢を加えるものであり、特にこれまで使用されてきた薬剤や、インスリン注射とは異なる作用機序により抗糖尿病作用を示すと考えられており、新たな治療の選択肢を拓くものである。

[0018] 本発明における蟯虫としては、宿主への感染性はあるものの、宿主に対する病原性をほとんど示さないものを使用することができ、例えば*Enterobius vermicularis*、*Enterobius gregorii*、*Oxyuris equi*、*Probstmayria vivipara*、*Skrjabinema ovis*、*Passalurus ambiguus*、*Syphacia mesocriceti*、*Syphacia muris*、*Syphacia obvelata*、*Syphacia monatna*、*Syphacia frederici*、*Syphacia ohtaorum*、*Syphacia megaloon*、*Syphacia vandenbrueli*、*Syphacia emileromani*、*Syphacia agrarian*、*Aspiculuris tetraptera*、からなる群から選択される蟯虫を使用することができ。

[0019] 宿主に対する蟯虫卵の投与と、糖尿病の発症との関連を調べたところ、糖尿病の病態が発症する前に蟯虫卵を投与すれば、糖尿病の病態の発症を顕著に遅らせることができる。一方、糖尿病の病態が発症した後ではあるが真性の糖尿病を発症するまでには至っていない段階で蟯虫卵を投与した場合には、糖尿病の病態の進行を遅らせる効果をしめす。従って、本発明の好ましい態様においては、宿主に対する蟯虫の投与を糖尿病の病態が発症する前に行う。

[0020] 自然界では、例えばラットに対してラット蟯虫*Syphacia muris*が感染する場合、1頭のラット当たり500個程度の蟯虫卵が経口的に摂取されることは起

こりうることであり、100個程度の蟯虫卵が経口的に摂取されれば感染は成立する。この数値は、ヒトを含め、蟯虫が感染することが知られている他の動物の場合においても大きくは変わらない。また、蟯虫は宿主の生理学的状態に対して大きな悪影響を及ぼすわけではない。このような状況から判断し、本発明の医薬組成物においては、蟯虫の虫卵を少なくとも100個、少なくとも200個、少なくとも300個、または少なくとも400個、含むことができる。また、感染の効率などを考慮し、本発明の医薬組成物においては、蟯虫の虫卵を多くて800個、多くて700個、または多くて600個含むことができる。例えば、本発明の医薬組成物に含まれる蟯虫の虫卵は、100～800個、200～700個、300～600個、または400～550個または450～500個などのいずれの範囲であってもよい。好ましくは、本発明の医薬組成物は、蟯虫の虫卵を500個含む。

[0021] 蟯虫の虫卵は、宿主動物に経口的に摂取されると、腸管内で幼虫となり、大腸内で7～50日かけて成虫となる。成虫は肛門から体外に出て、虫卵を産卵する。これが経口的に再感染するというサイクルで感染が継続する。蟯虫の虫卵は、乾燥や低温などの厳しい環境のもとでも生存することができる。従って、本発明の医薬組成物中に含まれる蟯虫の虫卵は、カプセルなどに封入して保存することができる。

[0022] 本発明は第二の態様において、2型糖尿病モデル動物に対して、100～800個の蟯虫卵を投与して、蟯虫を感染させた、糖尿病の機序の解析のための非ヒト動物を提供することができる。2型糖尿病の非ヒトモデル動物としては、Wistar Bonn/Kobori-Lepr^{fa} (WBN/Kob-Lepr^{fa}) ラット (日本エスエルシー)、Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ラット (日本チャールス・リバー)、Goto-Kakizaki (GK) ラット (日本エスエルシー)、Spontaneously Diabetic Torii (SDT) ラット (日本クレア)、ob/obマウス (日本チャールス・リバー)、AKITAマウス (日本エスエルシー) db/dbマウス (日本チャールス・リバー)、KKマウス (日本クレア)、などを使用することができる。例えば、WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットを2型糖尿病の非ヒトモデル動物として使用する場合、無処置では7週齢から血糖値の上昇が見られる。

[0023] この様な蟯虫卵を投与して、蟯虫を感染させた非ヒト動物を使用することにより、蟯虫の感染が糖尿病ラットの血糖値上昇を遅延／抑制するデータを取得し、蟯虫を感染させた糖尿病の非ヒトモデル動物を、糖尿病研究用の動物として使用することができる。また、蟯虫の作用標的、血糖値上昇を遅延／抑制するメカニズムを解明することにより、新薬開発のスキームを構築することもできる。さらには、蟯虫卵を投与して蟯虫を感染させた糖尿病の非ヒトモデル動物は、糖尿病研究の病態解明のみならず、糖尿病の予防／治療薬の開発などにおいても利用することができる。

実施例

[0024] 以下において、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、以下の実施例は本発明の単なる例示を示すものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

[0025] 実施例1：モデル動物WBN/Kob-Lepr^{fa}ラットの病態

本実施例においては、糖尿病モデル動物を用いて糖尿病の病態推移について検討した。

[0026] 本実施例においては、糖尿病モデル動物として、WBN/Kob-Lepr^{fa}ラット（日本SLC）を使用して（n=8）、その糖尿病についての病態特性を解析した。具体的には、血糖値と血中インスリン値を測定した。血糖値は、ACUU-CHECK AV IVA（ロッシュ・ダイアグノスティックス株式会社）を使用して測定し、血中インスリン値は、超高感度ラットインスリン測定キット（株式会社森永生科学研究所）を使用してELISA法により測定した。比較対照として、WBN/Kob-Lepr^{fa}ラット作出のための起源である野生型のWBN/Kobラット（n=8）の血糖値および血中インスリン値を測定した。得られた結果を図1に示す。

[0027] 7週齢以降、週齢とともにWBN/Kob-Lepr^{fa}ラットの体重および血糖値はWBN/Kob（野生型）に比べて顕著に高い値を示した（図1（a）を参照。体重のデータは示さず）。また、糖負荷試験（ivGTT）を実施して、血糖および血中インスリン値の変動を調べたところ、WBN/Kob-Lepr^{fa}ラットの血糖値および血中インスリン値は野生型に比し、相対的に高く維持された（図1（b）を参照）。

このうち、インスリン値は、7～8週齢には、野生型と比較して顕著に高かったが、10～11週齢には野生型との間で有意差が見られない状態になった。このことから、病態の初期（7～8週齢）においてはインスリン分泌過多の状態であったが、週齢が進行するにつれて β 細胞の疲弊が生じ、インスリンの分泌自体が低下したことが予想された。

[0028] これらの結果から、WBN/Kob-Lepr^{fa}ラットの糖尿病が、2型糖尿病に特徴的なインスリン抵抗性によるものであることが示唆された。

[0029] 実施例2：蟯虫の感染と、2型糖尿病の病態との関連

本実施例においては、実施例1で検討された糖尿病モデル動物における病態に対する、蟯虫の感染の影響を明らかにすることを目的として行った。

[0030] 実施例1において使用されたWBN/Kob-Lepr^{fa}ラットを第1群～第3群にわけてラット蟯虫 (*Syphacia muris*) に感染したラットの近傍で飼育することにより感染させた。これらの3群のラットの血糖値そして体重を毎週測定した。ラット蟯虫の感染はセロハンテープ法により肛門部の虫卵を検出して確認した。得られた結果を図2に示す。

[0031] 第1群 (n=10) のラットは、5週齢時よりラット蟯虫に感染したラットの近傍で飼育したが、ラット蟯虫の感染は14週齢時に確認されたが、糖尿病の病態である血糖値の上昇の開始は、14週齢以降にまで遅れることが明らかになった。この発症遅延効果は、大まかにヒトの時間に換算するとおよそ7年に相当する。一方、ラット蟯虫の感染が遅かった第2群 (12週齢で感染、n=6) および第3群 (10週齢で感染、n=6) の場合には、いったん増加し始めた糖尿病の病態としての血糖値の上昇を止めることができなかった (図2 (a) を参照)。

[0032] 一方、それぞれの群のラットの体重を比較したところ、第1群～第3群のラットの体重には、差異は認められず、いずれの群においてもラット蟯虫の感染に基づく栄養制限が見られなかったことが明らかになった (図2 (b) を参照)。ラット蟯虫 (*Syphacia muris*) は、ラットに高い感染性を有するが、病原性をほとんど示さない寄生虫であることが知られている。これらのこと

から、第1群において生じた血糖値の増加の遅延は、ラット蟯虫の感染に基づく栄養制限によって生じたものではなく、ラット蟯虫の感染により、何らかのその他の生理学的なメカニズムに基づいて、血糖値低下により生じたものであることが明らかになった。

[0033] 実施例3：蟯虫を感染させた糖尿病モデルラットの血糖値の推移

本実施例においては、実施例1で検討された糖尿病モデル動物における血糖値に対する、感染させた蟯虫卵の数の影響を明らかにすることを目的として行った。

[0034] 自然界でラットに対してラット蟯虫*Syphacia muris*が感染する場合、1頭のラット当たり500個程度の蟯虫卵が経口的に摂取されることは通常に起こりうる。そこで、本実施例においては、実験群として、500個のラット蟯虫*Syphacia muris*の虫卵を4週齢のラットに対して投与し、その後の血糖値の推移を調べた(図3(a))。対照として、寄生虫卵を全く投与しなかった陰性対照群、または非感染性の蟯虫卵500個を4週齢のラットに対して投与した群を、図3(b)に示した。また、比較例として、ラット盲腸虫卵1000個または10000個を4週齢のラットに対して投与した群を、図3(c)に示した。

[0035] この結果から、WBN/Kob-*Lepr^{fa}*ラットにおいて、通常であれば6~7週齢付近から糖尿病の病態として血糖値が上昇するが、4週齢時に500個のラット蟯虫卵を投与したWBN/Kob-*Lepr^{fa}*ラットでは、剖検時の蟯虫の検出成虫数が多かった個体において11週齢を過ぎてから初めて、そして剖検時の蟯虫の検出成虫数が少なかった個体においても8週齢を過ぎてから、血糖値が増加したことが示された。このことはすなわち、ラット蟯虫卵の投与による蟯虫の感染により、血糖値の有意な低下が示されたことを意味している。

[0036] 一方、寄生虫卵を全く投与しなかった陰性対照群、または非感染性の蟯虫卵500個を4週齢のラットに対して投与した群、盲腸虫卵を投与した群のいずれのWBN/Kob-*Lepr^{fa}*ラットにおいても、6~7週齢から糖尿病の病態に特徴的な血糖値の上昇が生じることが示された。

産業上の利用可能性

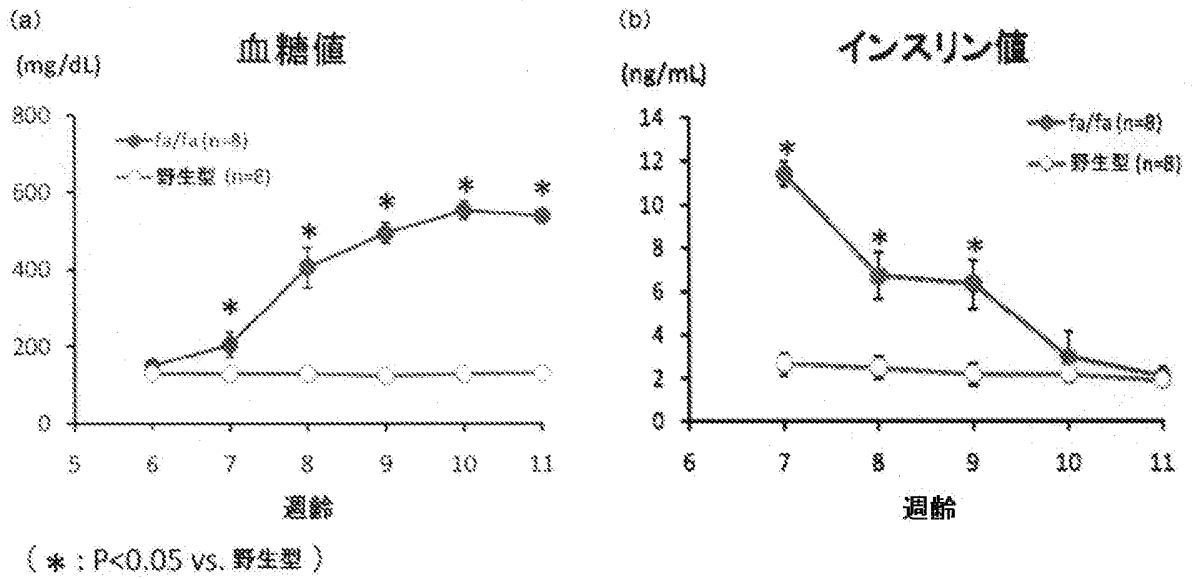
[0037] 本発明において得られた結果に基づいて、感染性蟯虫卵を含む、2型糖尿病を予防または発症遅延するための医薬組成物を提供することができる。

[0038] また、糖尿病モデル動物に対して感染性蟯虫卵を投与し、蟯虫を感染させることにより得られた、糖尿病研究用の動物を作出することもできる。この様な蟯虫を感染させた動物を使用することにより、蟯虫の感染が糖尿病モデル動物の血糖値上昇を遅延／抑制するデータを取得し、蟯虫を感染させた糖尿病モデル動物を糖尿病研究用の動物として使用することができる。また、蟯虫の作用標的、血糖値上昇を遅延／抑制するメカニズムを解明することにより、新薬開発のスキームを構築することもできる。さらには、蟯虫を感染させた糖尿病モデル動物は、糖尿病研究の病態解明のみならず、糖尿病の予防／治療薬の開発などにおいても利用することができる。

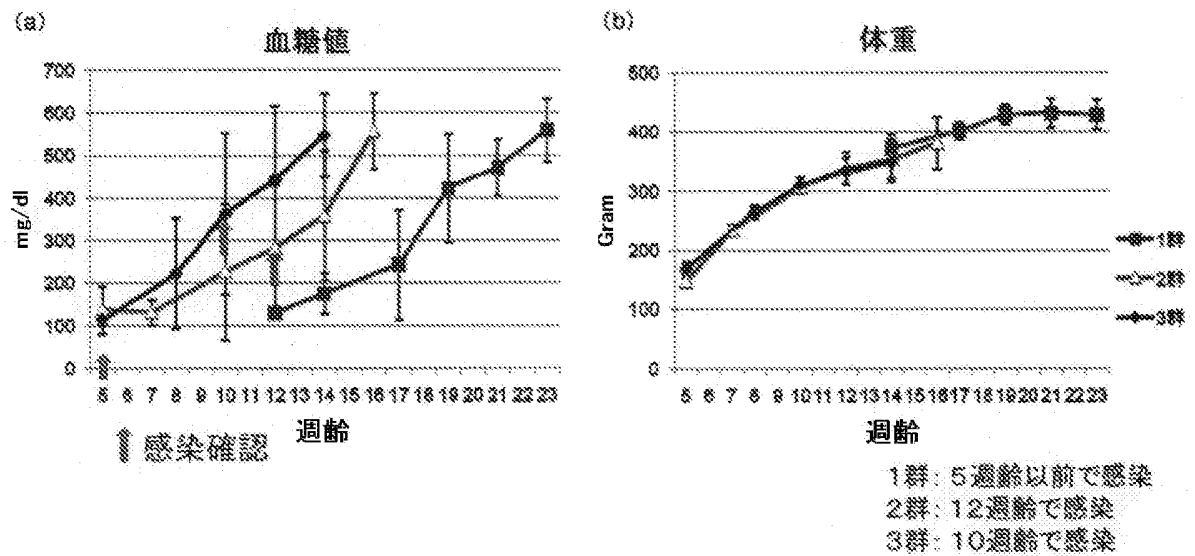
請求の範囲

- [請求項1] 感染性蟯虫卵を含む、2型糖尿病を予防または発症遅延するための医薬組成物。
- [請求項2] 感染性蟯虫卵を糖尿病の発症前に投与する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 感染性蟯虫卵を100～800個含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 2型糖尿病非ヒトモデル動物に対して、100～800個の蟯虫卵を投与して、蟯虫を感染させた、糖尿病の機序の解析のための非ヒトモデル動物。

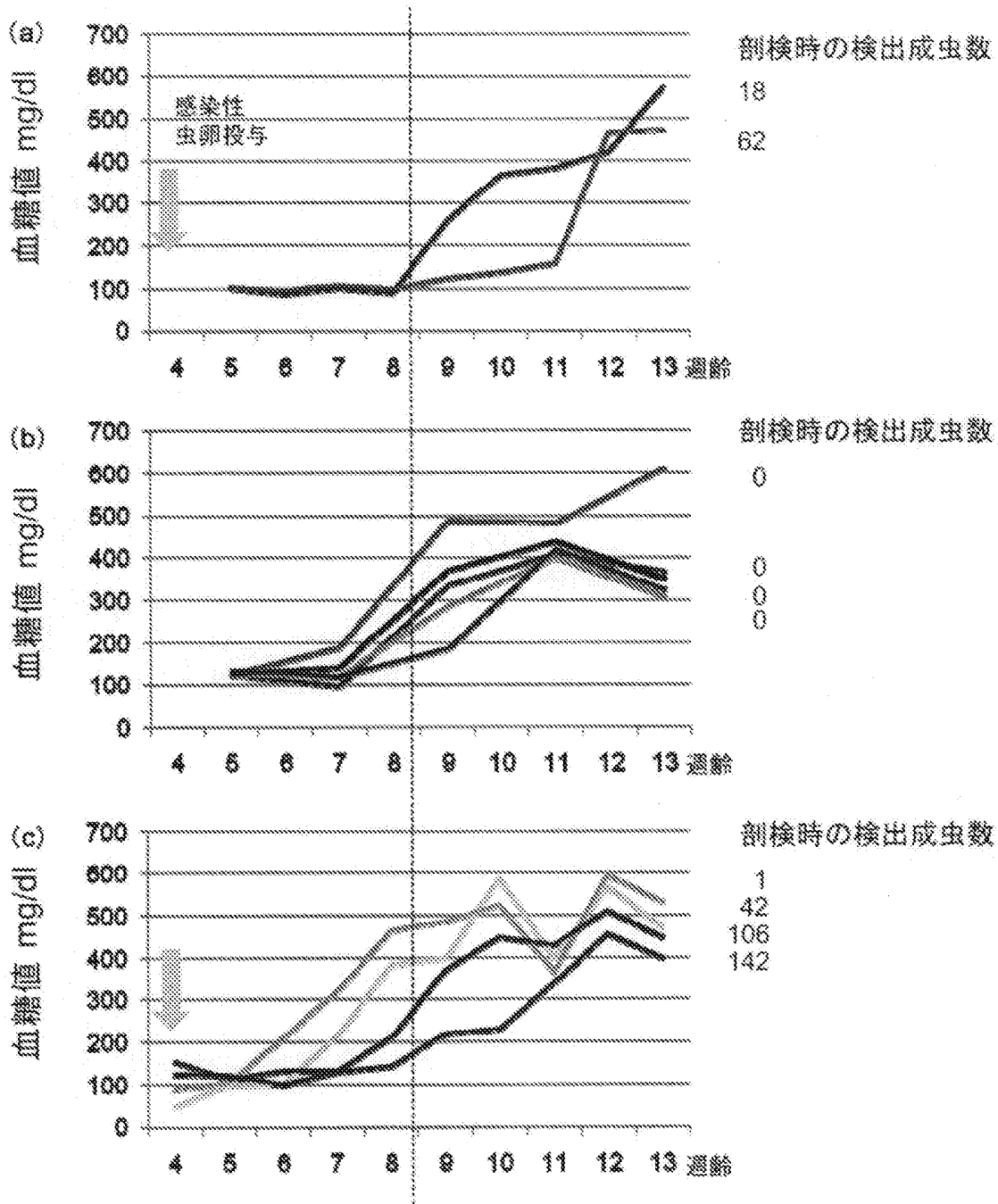
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/059462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K35/56(2006.01) i, A01K67/00(2006.01) i, A61P3/10(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)

A61K35/56, A01K67/00, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GALE, E.A., A missing link in the hygiene hypothesis?, Diabetologia, 2002, Vol.45, No.4, p.588-594	1-4
A	JP 2001-527048 A (UNIV IOWA RES FOUND), 25 December 2001 (25.12.2001), & WO 99/33479 A1 & EP 1041994 A1 & US 2003/039666 A1	1-4
A	JP 2009-522214 A (PARASITE TECHNOLOGIES AS), 11 June 2009 (11.06.2009), & WO 2007/076868 A2 & EP 1968618 A2 & US 2009/074818 A1	1-4

 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
10 May, 2012 (10.05.12)Date of mailing of the international search report
22 May, 2012 (22.05.12)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. A61K35/56(2006.01)i, A01K67/00(2006.01)i, A61P3/10(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. A61K35/56, A01K67/00, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012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)
 CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(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
A	GALE, E. A., A missing link in the hygiene hypothesis?, Diabetologia, 2002, Vol.45, No.4, p.588-594	1-4
A	JP 2001-527048 A (UNIV IOWA RES FOUND) 2001.12.25, & WO 99/33479 A1 & EP 1041994 A1 & US 2003/039666 A1	1-4
A	JP 2009-522214 A (PARASITE TECHNOLOGIES AS) 2009.06.11, & WO 2007/076868 A2 & EP 1968618 A2 & US 2009/074818 A1	1-4

☐ 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
 10.05.2012

国際調査報告の発送日
 22.05.2012

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)
 平林 由利子
 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

4U 3634