

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4215857号  
(P4215857)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009.1.28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008.11.14)

(51) Int. Cl.		F 1
<b>A 6 1 K 38/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 37/24
<b>A 6 1 P 25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00
<b>A 6 1 P 25/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28
<b>C 0 7 K 14/47</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 K 14/47

請求項の数 3 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平10-100202  
 (22) 出願日 平成10年3月26日(1998.3.26)  
 (65) 公開番号 特開平11-279074  
 (43) 公開日 平成11年10月12日(1999.10.12)  
 審査請求日 平成17年2月24日(2005.2.24)

特許法第30条第1項適用 平成9年12月1日の刊行  
 物「日本病態生理学会雑誌 第6巻第2号」に発表

(73) 特許権者 598048576  
 大村 裕  
 兵庫県宝塚市川面6-14-17  
 (73) 特許権者 598048587  
 堀 信顕  
 福岡県古賀市千鳥1-3-6-305  
 (73) 特許権者 598048598  
 白石 武昌  
 神奈川県相模原市上鶴間8-19-2  
 (73) 特許権者 598048602  
 佐々木 和男  
 富山県富山市千石町5-1-14  
 (73) 特許権者 598048613  
 武田 弘志  
 東京都板橋区東山町5-2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 学習・記憶能力改善剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物のレプチンを有効成分として含有することを特徴とする学習・記憶能力改善剤。

【請求項2】

上記レプチンがヒトのレプチンであることを特徴とする請求項1に記載の学習・記憶能力改善剤。

【請求項3】

痴呆症治療剤であることを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の学習・記憶能力改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、哺乳動物のレプチンを有効成分として含有する学習・記憶能力改善剤に関し、詳しくは、アルツハイマー病等の痴呆症や脳卒中等の予防や治療、脳卒中の後遺症の治療等に有効な学習・記憶能力改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、高齢化社会が進行し社会問題として深刻化しており、高齢化社会の進行に伴って、アルツハイマー病等の痴呆症患者も増加傾向にあり、これら痴呆症の治療薬の開発が急が

れている。

【0003】

一方、レプチンは以前からその存在を知られており、脂肪組織にのみ特異的に高濃度に検出され、摂食抑制作用及びエネルギー消費増加作用を奏することは、様々な研究により明らかにされており、抗肥満薬や糖尿病治療薬としての開発が進められている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、上記レプチンについて更に鋭意研究した結果、哺乳類のレプチンが上記摂食抑制作用及びエネルギー消費増加作用以外に、アルツハイマー病等の痴呆症や脳卒中等の予防や治療、脳卒中の後遺症の治療等に有効な学習・記憶能力改善作用を奏することを見出した。即ち、本発明の目的は、哺乳動物のレプチンを有効成分として含有する学習・記憶能力改善剤を提供することにある。

10

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明の学習・記憶能力改善剤は、哺乳動物のレプチンを有効成分として含有する。上記哺乳動物のレプチンは、アミノ酸レベルのホモロジーにおいてマウス・ヒト間で84%、マウス・ラット間で96%と高度に保存され、相同性の高いタンパク質として知られ、異種動物に投与しても同種の生理活性を示すことが認められており、従って、本発明の哺乳動物のレプチンとしては、アミノ酸配列がヒトと実質的に相同的であり、生理活性がヒトのレプチンと同様に認められる動物のものであれば如何なる哺乳動物のレプチンであってよく、配列番号1で示されるヒトのレプチンの他に、例えば、配列番号2で示されるマウスのレプチンや配列番号3で示されるラットのレプチン等であってもよい。

20

【0006】

本発明のレプチンには、生体内に存在する上記配列番号1乃至配列番号3で示されるようなポリペプチド、所謂、生体内成熟レプチンの他に、上記レプチンのアナログペプチドも含有される。即ち、本発明の本質は、肥満遺伝子産物である哺乳動物のレプチンが、学習・記憶能力改善剤として有用であることを初めて見出したことにあり、生体内に存在する生体内成熟レプチンと実質的に相同性があり、生体内成熟レプチンと同様の生理活性を有するようなレプチンのアナログペプチドも本願発明に包含される。

【0007】

上記配列番号1に示されるヒトのレプチンは肥満遺伝子（ob遺伝子）産物として細胞内で167アミノ酸残基よりなる前駆体ポリペプチドとして発現され、その後、アミノ末端部の21アミノ酸残基からなるシグナルペプチドは切断されて、146アミノ酸残基よりなる成熟タンパク質として生体内に分泌されるものである。

30

【0008】

上記レプチンのアナログペプチドとは、上記生体内成熟レプチンに1又は複数のアミノ酸残基が付加、欠損、置換されたポリペプチドをいい、例えば、上記レプチンのアミノ末端にメチオニンが付加された配列番号4乃至配列番号6で示される組換えレプチン等が挙げられる。

【0009】

本発明の学習・記憶能力改善剤は、上記哺乳動物のレプチンを薬学的に許容される塩として含有したものであってもよく、このような哺乳動物のレプチンの薬学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、又はアルミニウム等の金属との塩、或いは塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、チオシアン酸、ホウ酸、ギ酸、酢酸、ハロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、グルコン酸、乳酸、マロン酸、フマル酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸等との酸付加塩等を挙げることができる。これらの塩は公知の方法により、遊離の上記レプチンより製造でき或いは相互に変換することができる。

40

【0010】

50

本発明の学習・記憶能力改善剤は、上記哺乳動物のレプチンと上記哺乳動物のレプチンのアナログペプチドの少なくとも1つが含有されていればよく、これらは単独で用いられても併用されてもよい。

【0011】

又、異種哺乳動物由来のタンパク質製剤をヒトの治療に用いた場合、免疫防御系に基づく拒絶反応やショック症状等を誘発する場合も少なくないので、本発明の学習・記憶能力改善剤としては、ヒトのレプチン、即ち、ヒトのレプチン、ヒトのレプチンのアナログペプチドが好ましく、ヒトのレプチンのアナログペプチドが更に好ましく、配設番号4で示されるヒトのレプチンのアナログペプチドが特に好ましい。

【0012】

本発明のレプチンを取得する方法としては、例えば、生体又は培養細胞から精製単離する方法、固相ペプチド合成法や液相ペプチド合成法等のペプチド合成法、遺伝子組換え技術を用いて生産する方法等が挙げられるが、本発明のレプチンはアミノ酸残基数が多いことから工業的には遺伝子組換え技術を用いて生産する方法が好ましい。

【0013】

遺伝子組換え技術を用いてレプチンやレプチンのアナログペプチドを生産するための発現系（宿主-ベクター系）としては、例えば、細菌、酵母、昆虫細胞及び哺乳動物細胞の発現系が挙げられる。そして、遺伝子組換え技術によって、例えば、上記配列番号4乃至配列番号6をコードするcDNAを任意の発現用ベクターと連結させた上で適当な宿主細胞内に導入して上記配列番号4乃至配列番号6に示されたレプチンのアナログペプチドを得ることができる。

【0014】

本発明のレプチンをコードする上記cDNAは、ヒトやマウスのcDNAに関しては、特表平9-506264号公報等に、又、ラットのcDNAに関してはOgawa等の文献〔J. Clin. Invest., 96巻、1647頁(1995年)〕等に記載されている。

【0015】

それらレプチン遺伝子を用いて遺伝子工学的に遺伝子組換えレプチンを製造する方法も前記公表公報等に詳述されており、これら既知の方法に従って製造して本発明のレプチンを得ることができ、又、これら遺伝子組換えレプチンは市販されているものもあり入手可能である。

【0016】

例えば、配列番号1に示された成熟タンパク質部分に対応するcDNAの先頭に翻訳に必須の開始コドンと結合させたcDNAを用い、配列番号1に示されたポリペプチドのアミノ末端に開始コドンに対応するアミノ酸であるメチオニンが結合した配列番号4に示されたヒト遺伝子組換えレプチンを得ることができる。

【0017】

なお、上記方法によって得られたポリペプチドが目的とするアミノ酸配列を有するものであるか否かの確認方法としては、従来から公知の方法が用いられ、例えば、上記の如くして得られたポリペプチド鎖を基質特異性を有する臭化シアン等の試薬又はトリプシン等の酵素によって断片化し、生じた各ペプチド片を高速液体クロマトグラフィー等を用いて精製し均一なペプチド断片を単離して、これら各ペプチド断片のアミノ酸配列を自動エドマン法により決定し、得られたポリペプチド鎖のアミノ酸配列を確認することができる。

【0018】

本発明の学習・記憶能力改善剤は、通常、適当な医薬用の担体又は希釈剤と組み合わせて用いられ、通常の公知の方法によって製剤化される。処方にあたっては、本発明の学習・記憶能力改善剤は単独で用いられても複数で併用されてもよく、又、適宜他の薬剤と組み合わせて用いられてもよい。本発明の学習・記憶能力改善剤はペプチド類であるため、通常は注射剤として製剤化されるのが一般的であり、水性溶剤又は非水性溶剤、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸工

10

20

30

40

50

ステル、プロピレングリコール等の溶液若しくは懸濁液とすることができ、汎用されている安定化剤、緩衝化剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調節剤、防腐剤、保存剤等の医薬品添加物を適宜添加してもよい。注射剤以外に口腔粘膜や鼻粘膜を介して吸収させる舌下剤やネゴライザー剤等がペプチド製剤では用いられることがあり、これらも本発明に適用可能である。又、疾患の種類に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形、例えば、経口投与しても分解されていないような特殊な製剤化を行い、経口剤等に処方することも可能である。

【0019】

【実施例】

正常ラット（雄性ウイスター系、体重150～200g）を用いて本発明の学習・記憶能力改善剤の学習・記憶能力改善作用を調べた結果について詳述する。なお、学習・記憶能力改善剤として、配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチド（Pepto Tech EC Ltd.製 商品名：Recombinant Murine Leptin）を用いた。

10

【0020】

（1）受動的回避学習試験

本試験で用いた試験装置1は、図1に示したように、縦30cm×横30cm×高さ30cmの暗箱2とこの暗箱2に連設し且つ縦24cm×横24cm×高さ30cmの明箱3とからなり、上記暗箱2と明箱3との連設面には横24cm×高さ30cmの通口4が形成されているとともに、該通口4にはこの通口4を開閉自在に閉止する仕切板5が設けられている一方、上記明箱3内面には10ルクスの照明（図示せず）が配設されている。従って、上記明箱3は常に照明によって明るくされているとともに、上記仕切板5で上記通口4を閉止すると上記明箱3からの光は遮断されて上記暗箱2は真っ暗となるように構成されている。

20

【0021】

このような試験装置を用い、先ず、上記明箱2と暗箱3との間の通口4に仕切板5を設けて通口4を閉止した状態で、上記10ルクスの照明で明るくされた明箱3内に一匹のラットを放置して30秒経過後、上記仕切板5を除去し通口4を開放して明箱3と暗箱2とを連通状態としてからラットが明箱3から暗室2に入るまでの時間を測定した。なお、ラットが暗室2に入った後、上記仕切板5によって通口4を閉止した上で暗室2の内底面に0.06～0.6mAの電流を通電し上記ラットに電気ショックを2秒間に亘って与えた。

30

【0022】

上記正常ラット（雄性ウイスター系、体重150～200g）を28匹用意し、一群7匹のA、B、C、D群に分けた。そして、A群7匹のラットには配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを0.5μg/kgづつ毎日投与し、B群7匹のラットには配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを5.0μg/kgづつ毎日投与し、C群7匹のラットには配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを50μg/kgづつ毎日投与し、上記試験を夫々のラットについて四日間に亘って毎日行った。なお、上記試験は配列番号5で示されるレプチンのアナログペプチドをラットに投与30分経過後に行った。D群7匹のラットには配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを投与することなく上記試験を行い対照群として比較した。上記試験の結果を図2にグラフで示した（グラフにおいて縦軸は一群ラットの平均値を示した）。

40

【0023】

なお、ラットは暗所を好むが、上記試験では暗室2に入った後電気ショックを与えていることから、記憶能力に優れたラット程上記電気ショックを記憶しているため、暗箱2に入るまでの時間が延長される。

【0024】

（2）水迷路学習試験（Morris水迷路学習試験）

直径150cm、深さ40cmの平面円形試験用プール6の後述するSE区画に、半径12cmの平面円形状のプラットホーム7を水面下1cmに置き、ラットからプラットホー

50

ムが見えないように水面に細かいビーズ状の発泡スチロールを一様に散布した。装置の周辺の空間的手掛かり（試験者、テーブル、蛍光灯、試験装置など）は試験期間を通じて常に一定にした。

【0025】

試験日には円形試験用プール6を図3に示すように四等分割してNW区画、SW区画、SE区画、NE区画を形成し、ラットを10分間隔毎に円形試験用プール6の上記四区画（NW区画、SW区画、SE区画、NE区画）の出発点より泳がせて、上記プラットホーム7上にたどり着く迄の時間を測定し、その四回の試験の合計時間を算出した。又、プラットホーム7上にたどり着く迄に泳いだ距離も同時に測定した。

【0026】

上記正常ラット（雄性ウイスター系、体重150～200g）を56匹用意し、E、F、G、Hの四群に分けた。E群16匹のラットには配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを0.5μg/kgずつ毎日投与し、F群20匹のラットには配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを5.0μg/kgずつ毎日投与し、G群20匹のラットには配列番号2で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを50μg/kgずつ毎日投与した上で、上記試験を夫々のラットについて四日間に亘って毎日行った。なお、上記試験は配列番号5で示されるレプチンのアナログペプチドをラットに投与30分経過後に行った。H群20匹のラットには配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを投与することなく上記試験を行い対照群として比較した。上記試験の結果を図4及び図5にグラフで示した（グラフにおいて縦軸是一群ラットの平均値を示した）。

【0027】

なお、記憶能力に優れたラットになる程、円形試験用プール6におけるプラットホーム7の位置を記憶しているので、プラットホーム7にたどり着くまでの時間及び泳いだ距離は短くなる。

【0028】

図4及び図5に示した結果の通り、配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを投与した群E、F、Gは対照群Hと比べて、2日目で泳動時間及び距離が明らかに短縮された。

【0029】

（3）海馬切片を用いた電気生理学的試験

ラットの脳を手早く摘出し、切片標本作成器で海馬の部位の切片を400μmの厚さで作製した。95体積%O<sub>2</sub>、5体積%CO<sub>2</sub>の雰囲気下において、灌流速度3ml/minで34のクレブスリンガー液を灌流しているチャンバー内に上記海馬の切片を固定し、この海馬の切片に配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを1/10<sup>12</sup>M添加し15分経過後、刺激電極をシャッフアー側副枝に置き、先端径約5μmの記録用ガラス微小電極をCA1のシナプス部に置いた。

【0030】

しかる後、刺激電極によって矩形の短い刺激電流（持続時間50μsec、強度10～15V）を15秒に1回シャッフアー側副枝に与え、CA1ニューロンのシナプス電位を上記記録用ガラス微小電極によって測定し、シナプス電位の振幅が安定してから、テタヌス刺激（100Hzで1秒間持続）、即ち、10発の矩形波パルスを与え、シナプス電位を上記記録用ガラス微小電極によって15秒毎に測定し、その結果を図6に示した。又、海馬の切片に配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを添加しなかった場合についても同様にシナプス電位を測定し、その結果を図6に示した。図6において、テタヌス刺激を海馬の切片に与えた時点を0秒とし、それ以前をマイナス、それ以後をプラス表示した。上記図6において、テタヌス刺激によってその後30分以上シナプス電位の振幅が110%以上増加した場合、シナプス電位の長期増強が促進されているものと判断することができる。

【0031】

## (4) 長期抑圧試験

ラットの脳を手早く摘出し、切片標本作成器で海馬の部位の切片を400 $\mu$ mの厚さで作製した。95体積%O<sub>2</sub>、5体積%CO<sub>2</sub>の雰囲気下において、灌流速度3ml/minで34のクレブスリンガー液を灌流しているチャンバー内に上記海馬の切片を固定し、この海馬の切片に配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを1/10<sup>12</sup>M添加し15分経過後、刺激電極をシャッファー側副枝に置き、先端径約5 $\mu$ mの記録用ガラス微小電極をCA1のシナプス部に置いた。

## 【0032】

しかる後、刺激電極によって矩形の短い刺激電流(持続時間50 $\mu$ sec、強度10~15V)を15秒に1回シャッファー側副枝に与え、CA1ニューロンのシナプス電位を上記記録用ガラス微小電極によって測定し、シナプス電位の振幅が安定してから、テタヌス刺激を1秒間に1回15分間に亘って与え、シナプス電位を上記記録用ガラス微小電極によって15秒毎に測定し、その結果を図7に示した。又、海馬の切片に配列番号5で示されるマウスのレプチンのアナログペプチドを添加しなかった場合についても同様にシナプス電位を測定し、その結果を図7に示した。

10

## 【0033】

## 【発明の効果】

本発明の学習・記憶能力改善剤は、上記試験からも明らかのように、優れた学習、記憶能力の改善効果を奏する。そして、本発明の学習・記憶能力改善剤は、脳の機能低下をきたす疾患、例えば、アルツハイマー病、老年痴呆、ピック病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、パーキンソニズム痴呆症候群、進行性皮質下グリオシス、進行性核上麻痺、視床変性症、遺伝性失語症、ミオクローヌス癲癇等の脳変性疾患、脳動脈硬化症等の脳血管障害、進行麻痺、各種脳炎、クロイツフェルト-ヤコブ病、亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症、全身性エリテマト-デス等の脳の感染性・炎症性疾患、慢性アルコール中毒、一酸化炭素中毒、重金属中毒等の中毒性脳障害、頭部外傷、癲癇、脳腫瘍、頭蓋内血腫、透析脳症、脳梗塞や脳血栓等の虚血性脳疾患等の治療、並びにこれら疾患に伴う記憶減退、失語、意識障害、うつ状態、無関心、妄想、錯乱等の諸症状を改善するための薬剤として有用性が高い。

20

## 【0034】

## 【配列表】

30

配列番号 (SEQ ID NO) : 1

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 146

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : アミノ酸(amino acid)

トポロジー (TOPOLOGY) : 直鎖状(linear)

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : タンパク質(protein)

ハイポセティカル (HYPOTHETICAL) : No

起源 (ORIGINAL SOURCE)

10

生物名 (ORGANISM) : ヒト

配列

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr  
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser  
20 25 30

Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile  
35 40 45

20

Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile  
50 55 60

Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu  
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys  
85 90 95

30

His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly  
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg  
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro  
130 135 140

Gly Cys

40

145

[ 0 0 3 5 ]

配列番号 (SEQ ID NO) : 2

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 146

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : アミノ酸(amino acid)

トポロジー (TOPOLOGY) : 直鎖状(linear)

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : タンパク質(protein)

ハイポセティカル (HYPOTHETICAL) : No

起源 (ORIGINAL SOURCE)

10

生物名 (ORGANISM) : マウス

配列

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr  
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ala  
20 25 30

Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile  
35 40 45

20

Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Val  
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala Asn Asp Leu  
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys  
85 90 95

30

Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp Gly  
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg  
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser Pro  
130 135 140

40

Glu Cys

145

[ 0 0 3 6 ]



配列番号 (SEQ ID NO) : 3

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 146

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : アミノ酸(amino acid)

トポロジー (TOPOLOGY) : 直鎖状(linear)

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : タンパク質(protein)

ハイポセティカル (HYPOTHETICAL) : No

起源 (ORIGINAL SOURCE)

10

生物名 (ORGANISM) : ラット

配列

Val Pro Ile His Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr  
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ala  
20 25 30

Arg Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile  
35 40 45

20

Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile  
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala His Asp Leu  
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys  
85 90 95

30

Ser Leu Pro Gln Thr Arg Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp Gly  
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg  
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser Pro  
130 135 140

40

Glu Cys

145

[ 0 0 3 7 ]

配列番号 (SEQ ID NO) : 4

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 147

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : アミノ酸(amino acid)

トポロジー (TOPOLOGY) : 直鎖状(linear)

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : タンパク質(protein)

ハイポセティカル (HYPOTHETICAL) : No

起源 (ORIGINAL SOURCE)

10

生物名 (ORGANISM) : ヒト

配列

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys  
5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser  
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro  
35 40 45

20

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln  
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp  
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser  
85 90 95

30

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly  
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser  
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser  
130 135 140

Pro Gly Cys

40

145

[ 0 0 3 8 ]

配列番号 (SEQ ID NO) : 5

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 147

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : アミノ酸(amino acid)

トポロジー (TOPOLOGY) : 直鎖状(linear)

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : タンパク質(protein)

ハイポセティカル (HYPOTHETICAL) : No

起源 (ORIGINAL SOURCE)

10

生物名 (ORGANISM) : マウス

配列

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys  
5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser  
20 25 30

Ala Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro  
35 40 45

20

Ile Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln  
50 55 60

Val Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala Asn Asp  
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser  
85 90 95

30

Cys Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp  
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser  
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser  
130 135 140

Pro Glu Cys

40

145

[ 0 0 3 9 ]

配列番号 (SEQ ID NO) : 6

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 147

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : アミノ酸(amino acid)

トポロジー (TOPOLOGY) : 直鎖状(linear)

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : タンパク質(protein)

ハイポセティカル (HYPOTHETICAL) : No

フラグメント型 (FRAGMENT TYPE) :

10

起源 (ORIGINAL SOURCE)

生物名 (ORGANISM) : ラット

配列

Met Val Pro Ile His Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys

5

10

15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser

20

25

30

20

Ala Arg Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro

35

40

45

Ile Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln

50

55

60

Ile Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala His Asp

65

70

75

80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser

85

90

95

30

Cys Ser Leu Pro Gln Thr Arg Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp

100

105

110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser

115

120

125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser

130

135

140

40

Pro Glu Cys

145

【図面の簡単な説明】

【図1】受動的回避学習試験を行うための試験装置の斜視図である。

【図2】受動的回避学習試験の測定結果を示したグラフである。

【図3】水迷路学習試験で用いた円形試験用プールを示した平面図である。

50

【図4】水迷路学習試験におけるプラットホームにたどり着くまでの時間を示したグラフである。

【図5】水迷路学習試験におけるプラットホームにたどり着くまでに泳いだ距離を示したグラフである。

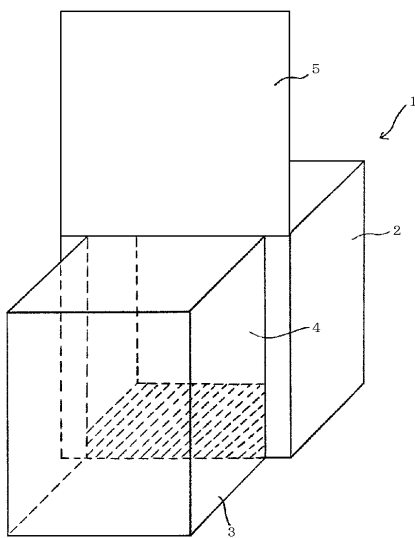
【図6】海馬切片を用いた電気生理学的試験の結果を示したグラフである。

【図7】長期抑圧試験の結果を示したグラフである。

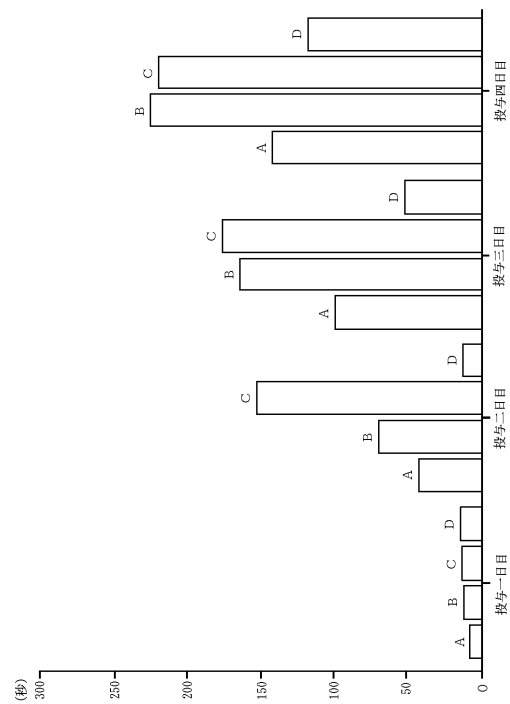
【符号の説明】

- 1 試験装置
- 2 暗室
- 3 明室
- 4 通口
- 5 仕切板
- 6 円形試験用プール
- 7 プラットホーム

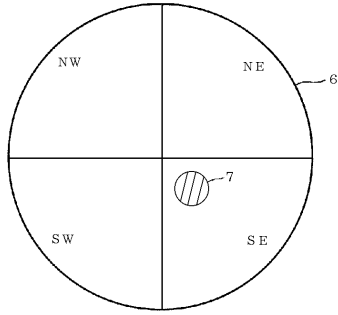
【図1】



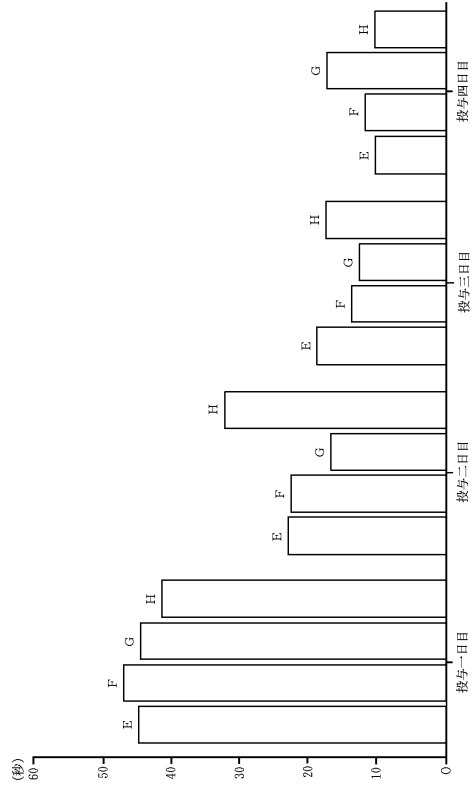
【図2】



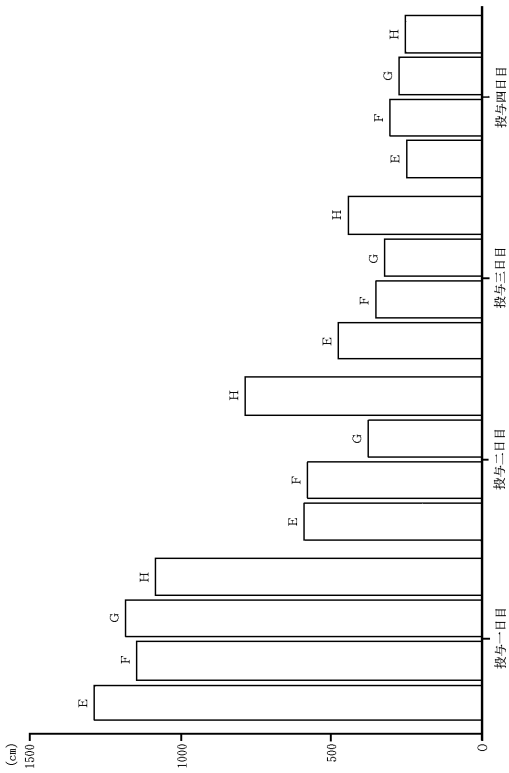
【図3】



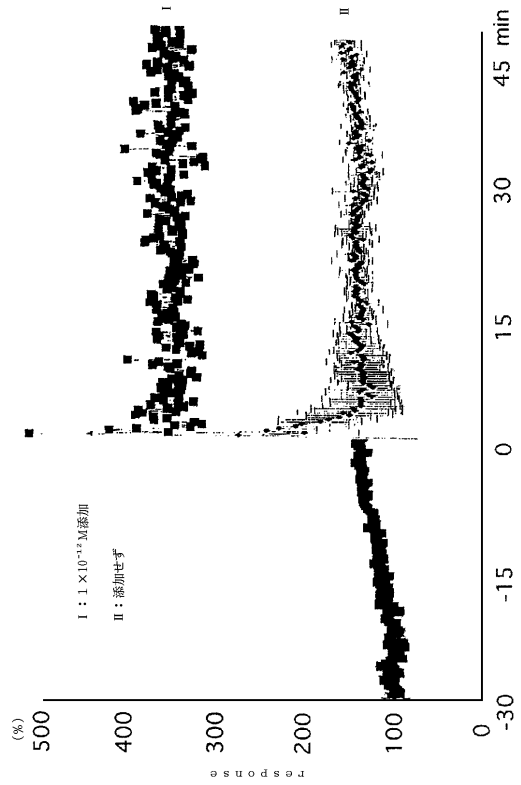
【図4】



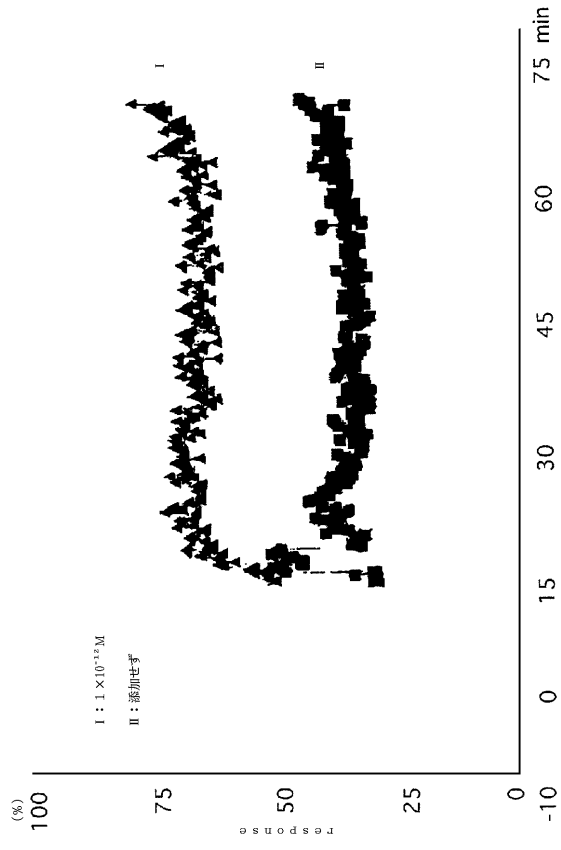
【図5】



【図6】



【 図 7 】



## フロントページの続き

- (73)特許権者 598048624  
辻 稔  
東京都大田区上池台3 - 23 - 12 - 104
- (73)特許権者 598048635  
松宮 輝彦  
東京都杉並区荻窪3 - 41 - 25
- (74)代理人 100103975  
弁理士 山本 拓也
- (72)発明者 大村 裕  
兵庫県宝塚市川面6 - 14 - 17
- (72)発明者 堀 信顕  
福岡県古賀市千鳥1 - 3 - 6 - 305
- (72)発明者 白石 武昌  
神奈川県相模原市上鶴間8 - 19 - 2
- (72)発明者 佐々木 和男  
富山県富山市千石町5 - 1 - 14
- (72)発明者 武田 弘志  
東京都板橋区東山町5 - 2
- (72)発明者 辻 稔  
東京都大田区上池台3 - 23 - 12 - 104
- (72)発明者 松宮 輝彦  
東京都杉並区荻窪3 - 41 - 25

審査官 佐々木 秀次

- (56)参考文献 大村裕著, 満腹物質レプチンのあれこれ, 脳の科学, 星和書店, 1998年 2月10日, 第20巻、第2号, P.217-220  
ENDOCRINOLOGY, 1997年, VOL.138, NO.2, P.847-850

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/22  
BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)  
CAplus(STN)  
EMBASE(STN)  
JSTPlus(JDreamII)  
JMEDPlus(JDreamII)  
JST7580(JDreamII)