

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-505344

(P2020-505344A)

(43) 公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/51 (2015.01)	A 6 1 K 35/51	2 G 0 4 5
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D 4 B 0 6 3
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z 4 C 0 8 4
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z 4 C 0 8 7
C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6851	Z 4 H 0 4 5
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

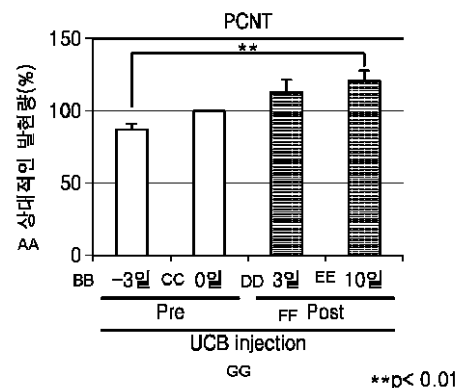
(21) 出願番号	特願2019-537788 (P2019-537788)	(71) 出願人	518018056
(86) (22) 出願日	平成30年1月11日 (2018.1.11)		スルクワン メディカル ファウンデーション
(85) 翻訳文提出日	令和1年7月11日 (2019.7.11)		大韓民国 06135 ソウル, カンナム
(86) 国際出願番号	PCT/KR2018/000539		ーク, ノンビョンーロ, 566
(87) 国際公開番号	W02018/131909	(74) 代理人	110002572
(87) 国際公開日	平成30年7月19日 (2018.7.19)		特許業務法人平木国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	10-2017-0004167	(72) 発明者	キム, ミンユン
(32) 優先日	平成29年1月11日 (2017.1.11)		大韓民国 06667 ソウル, ソチョー
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)		グ, 11-ギル ミョンダルーロ, 29-3, ルーム502
		(72) 発明者	チョイ, ジェ イン
			大韓民国 13502 キョンギード, ソ
			ンナムーシ, プンダング, チャンミーロ
			, 193, 402-407
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳神経系疾患の治療または診断のための標的タンパク質としてのPCNT

(57) 【要約】

PCNTを発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を有効成分として含む脳神経系疾患を予防または治療するための薬学的組成物、PCNTタンパク質のレベルを測定する薬剤を含む脳神経系疾患を診断するための組成物またはキット、PCNTタンパク質を利用し、脳神経系疾患診断に必要な情報を分析する方法、及び脳神経系疾患治療候補物質をスクリーニングする方法に係わり、一様相によるPCNTを発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を含む組成物を使用すれば、脳神経系疾患を効果的に予防または治療することができ、またPCNTタンパク質は、早期に脳神経系疾患を診断し、脳神経系疾患治療剤を開発するための標的として活用することができる。

【選択図】図3



AA ... Relative expression amount (%)

BB ... -3 days

CC ... 0 day

DD ... 3 days

EE ... 10 days

FF ... Post

GG ... UCB injection

**p<0.01

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ペリセントリン（PCNT）を発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を有効成分として含む、中枢神経系疾患を予防または治療するための薬学的組成物。

【請求項 2】

前記 PCNT は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有することを特徴とする請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

正常個体に比べ、PCNT 発現レベルが低減された中枢神経系疾患を予防または治療するためのものであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 4】

前記中枢神経系疾患は、脳性マヒ、脳損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳損傷、脳震蕩、脳打撲傷、脳卒中、脳梗塞、脳出血、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脳卒中、痴呆、ルー・ゲーリック病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、退行性運動失調症、多発性硬化症、神経系機能障害、記憶力減退、癲癇、脳炎、プリオン病及び神経病症からなる群から選択されたものであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記臍帯血は、自家臍帯血または同種異系臍帯血であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 6】

前記臍帯血由来細胞は、造血幹細胞であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記臍帯血由来細胞は、単核球、B - リンパ球、CD4 T 細胞、CD8 T 細胞、NK 細胞、末梢血液単核球細胞、血小板及びリンパ節からなる群から選択されたものであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

エリスロポエチン（EPO）をさらに含むものであることを特徴とする請求項 1 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 9】

ペリセントリン（PCNT）タンパク質またはその遺伝子の mRNA のレベルを測定する薬剤を含む、中枢神経系疾患を診断するための組成物。

【請求項 10】

前記タンパク質を測定する薬剤は、前記 PCNT タンパク質またはその断片に特異的に結合する抗体であるか、あるいは前記遺伝子の mRNA レベルを測定する薬剤は、前記 PCNT タンパク質またはその断片をコーディングする核酸に特異的に結合するプライマーまたはプローブを含むものであることを特徴とする請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記中枢神経系疾患は、脳性マヒ、脳損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳損傷、脳震蕩、脳打撲傷、脳卒中、脳梗塞、脳出血、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脳卒中、痴呆、ルー・ゲーリック病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、退行性運動失調症、多発性硬化症、神経系機能障害、記憶力減退、癲癇、脳炎、プリオン病及び神経病症からなる群から選択されたものであることを特徴とする請求項 9 に記載の組成物。

40

【請求項 12】

ペリセントリン（PCNT）タンパク質またはその遺伝子の mRNA のレベルを測定する薬剤を含む、中枢神経系疾患を診断するためのキット。

【請求項 13】

個体から分離された試料のペリセントリン（PCNT）タンパク質またはその遺伝子の

50

発現量または活性レベルを測定する段階と、

前記測定された発現量または活性レベルを、正常個体から分離された対照試料で測定された P C N T タンパク質の発現量または活性レベルと比較する段階と、を含む、中枢神経系疾患診断に必要な情報を分析する方法。

【請求項 1 4】

前記試料は、血漿であることであることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記測定された発現量または活性レベルが、前記対照試料で測定された発現量または活性レベルより低い場合、中枢神経系疾患があると判断することをさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記中枢神経系疾患は、脳性マヒ、脳損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳損傷、脳震蕩、脳打撲傷、脳卒中、脳梗塞、脳出血、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脳卒中、痴呆、ルー・ゲーリック病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、退行性運動失調症、多発性硬化症、神経系機能障害、記憶力減退、癲癇、脳炎、プリオン病及び神経病症からなる群から選択されたことであることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

インビトロで、ペリセントリン (P C N T) タンパク質を発現する細胞と試験物質とを接触させる段階と、

前記細胞において、P C N T タンパク質の発現量または活性を測定する段階と、

前記測定された P C N T タンパク質の発現量または活性を、対照群で測定された発現量または活性と比較した結果として、P C N T タンパク質の発現量または活性を増大させる試験物質を、中枢神経系疾患の治療剤候補物質として選択する段階と、を含む中枢神経系疾患治療剤の候補物質をスクリーニングする方法。

【請求項 1 8】

前記細胞と試験物質との接触は、前記細胞の成長を維持することができる培地においてなされることを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記発現量の測定は、P C N T 遺伝子の m R N A または P C N T タンパク質の量を測定することによってなされることを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記中枢神経系疾患は、脳性マヒ、脳損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳損傷、脳震蕩、脳打撲傷、脳卒中、脳梗塞、脳出血、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脳卒中、痴呆、ルー・ゲーリック病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、退行性運動失調症、多発性硬化症、神経系機能障害、記憶力減退、癲癇、脳炎、プリオン病及び神経病症からなる群から選択されたことであることを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、P C N T を発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を有効成分として含む中枢神経疾患（脳神経系疾患）を予防または治療するための薬学的組成物、P C N T タンパク質のレベルを測定する薬剤を含む脳神経系疾患を診断するための組成物またはキット、P C N T タンパク質を利用し、脳神経系疾患診断に必要な情報を分析する方法、及び脳神経系疾患治療剤候補物質をスクリーニングする方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

脳神経系は、脳、脊髄、脳神経、脊髄神経、自律神経系などから構成された身体調節システムを意味する。脳神経系疾患は、脳性マヒ、脳損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳損傷、

10

20

30

40

50

脳震蕩、脳打撲傷、脳卒中、脳梗塞、脳出血、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脳卒中、痴呆、ルー・ゲーリック病、ハンチントン病、ピック（Pick）病、クロイツフェルト・ヤコブ（Creutzfeld - Jakob）病、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、退行性運動失調症、多発性硬化症、神経系機能障害、記憶力減退、癲癇、脳炎、プリオン病及び神経病など多様である。脳損傷とは、内的または外的なさまざまな理由で、脳の神経組織に異常が生じ、行動上または機能上で異常をきたす状態を意味する。脳損傷は、開放性頭部損傷、閉鎖性頭部損傷、減速損傷、毒性物質の露出、酸素不足、腫瘍、感染、脳卒中のような脳血管疾患によって発生しうる。

【 0 0 0 3 】

脳性マヒは、1つの疾病ではなく、類似した臨床的特徴を有した症候群を集合的に表す用語であり、未成熟脳に対する非進行性病変あるいは損傷によって生ずる運動と姿勢との障害を示す臨床症候群を言う。脳性マヒとは、発達過程中的の脳に対する損傷により、筋肉調節能力や、歩行時の姿勢維持などに問題を引き起こす疾患であり、脳損傷は、出生前後や出生途中に主に発生するが、妊娠中にいつでも発生可能であり、甚だしくは、小児期の時にも生じうる。

10

【 0 0 0 4 】

該脳損傷は、非進行性であるが、経時的に、神経運動障害の様相と、筋骨格系の障害とが変化するので、周期的な診察を介して、変化した臨床様相に最も適するリハビリテーション治療を提供しなければならない。それ以外の他の治療方法があるが、それらを介した画期的で根本的な治療方法がない実情である。

20

【 0 0 0 5 】

脳性マヒの治療として、脳可塑性の可能性を刺激することにより、潜在的効果を示すことができると報告されており、それは、脳損傷患者において、肯定的な効果を示す。脳可塑性の可能性を刺激するための方法として、細胞治療の方法がある。

【 0 0 0 6 】

韓国登録特許公報第14093336号（特許文献1）は、希突起膠前駆細胞の中樞神経系疾患の細胞治療剤としての用途に係わるものであり、O l i g 2 遺伝子エンコーディング核酸分子を含む発現ベクターに形質転換された幹細胞である希突起膠前駆細胞を有効成分として含む中樞神経系疾患治療用組成物を開示している。

【 0 0 0 7 】

一方、間葉系幹細胞を含んだ幹細胞を直接移植することになれば、生体内において、分化と生存とに失敗することもあり、定量的な投与が困難であるという問題点があり、細胞治療剤への使用が困難である。それにより、生体内で拒否反応がなく、運動及び認知の発達に治療効果がある細胞治療剤の開発が必要である。

30

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 韓国登録特許公報第14093336号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

40

【 0 0 0 9 】

そのために、本発明者らは、脳神経系疾患の細胞治療剤として、臍帯血を研究している中で、脳神経系疾患の治療または診断のための標的タンパク質としてのP C N T タンパク質を確認し、本発明を完成した。

【 0 0 1 0 】

一様相は、ペリセンとりん（P C N T）を発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を有効成分として含む脳神経系疾患を予防または治療するための薬学的組成物を提供する。

【 0 0 1 1 】

他の様相は、P C N T タンパク質またはその遺伝子のm R N A のレベルを測定する薬剤

50

を含む脳神経系疾患を診断するための組成物またはキットを提供する。

【0012】

他の様相は、個体から分離された試料のPCNTタンパク質またはその遺伝子の発現量または活性レベルを測定する段階と、前記測定された発現量または活性レベルを、正常個体から分離された対照群試料で測定されたPCNTタンパク質の発現量または活性レベルと比較する段階と、を含む、脳神経系疾患診断に必要な情報を分析する方法を提供する。

【0013】

他の様相は、インビトロで、PCNTタンパク質を発現する細胞と試験物質とを接触させる段階と、前記細胞において、PCNTタンパク質の発現量または活性を測定する段階と、前記測定されたPCNTタンパク質の発現量または活性を、対照群で測定された発現量または活性と比較し、対照群に比べ、発現量または活性を増大させる試験物質を、脳神経系疾患治療剤候補物質として選択する段階と、を含む脳神経系疾患治療剤候補物質をスクリーニングする方法を提供する。

10

【課題を解決するための手段】

【0014】

一様相は、PCNTを発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を有効成分として含む脳神経系疾患を予防または治療するための薬学的組成物を提供する。

【0015】

他の様相は、PCNTタンパク質またはその活性断片を有効成分として含む脳神経系疾患を予防または治療するための薬学的組成物を提供する。

20

【発明の効果】

【0016】

一様相によるPCNTを発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を含む組成物を使用すれば、脳神経系疾患を効果的に予防または治療することができる。また、PCNTタンパク質は、早期に脳神経系疾患を診断し、脳神経系疾患治療剤を開発するための標的に活用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1Aは、臍帯血施術の前(Pre)と該施術10日後(Post+10days)との血漿内タンパク質の変化を確認するための二次元ゲル電気泳動結果であり、実験1(4番, 9番及び10番患児のサンプル分析)の結果である。図1Bは、臍帯血施術の前(Pre)と該施術10日後(Post+10days)との血漿内タンパク質の変化を確認するための二次元ゲル電気泳動結果であり、実験2(6番, 7番及び8番患児のサンプル分析)の結果である。

30

【図2】13名の脳性マヒ患児の血漿に対して、臍帯血施術の前(Pre)と後(Post)とのPCNT発現を確認したウェスタンブロット結果である。

【図3】図2に示された全ての患児の結果を合算し、臍帯血施術前後のPCNT発現量の変化を示したグラフである。

【図4】脳性マヒ誘発鼠モデルにおいて、臍帯血単核球(UCB)投与後、PCNT発現量をそれぞれ4回繰り返して確認した結果を示した図面である。比較群として、EPOを投与したモデルを使用した。

40

【図5】脳性マヒを誘発していないシャム(Sham)モデルに臍帯血を投与していないときを基準にし、図4のPCNT発現変化量を%に換算して示したグラフである。

【図6】図6Aは、臍帯血(UCB)血漿、正常人血漿、脳性マヒ患児血漿のサンプルにおけるPCNT発現量を示した図面である。図6Bは、臍帯血1番サンプルを基準にし、臍帯血(UCB)血漿、正常人血漿、脳性マヒ患児血漿のサンプルにおけるPCNTの相対的な発現量(%)を示したグラフである。

【図7】臍帯血内に存在する成分である血清(Serum)、血漿(Plasma)、単核球(Monocyte)、好中球(Neutrophil)、B-リンパ球(B-lymphocyte)、T-リンパ球(T-lymphocyte)、CD4 T細胞、CD8 T細胞、NK細胞、末梢血液単核球細胞(Periphe

50

ral blood mononuclear cell)、血小板 (Platelet)、リンパ節 (Lymph node)、扁桃腺 (Tonsil)、骨髓間質細胞 (Bone marrow stromal cell) 及び骨髓間葉系幹細胞 (Bone marrow mesenchymal stem cell) それぞれの PCNT 発現量 (Log₁₀, ppm) を示したグラフである。

【図 8】5 番, 11 番及び 13 番脳性マヒ患児に対する臍帯血施術前 (GMFCS__pre) 及び該施術後 (GMFCS__post) の GMFCS 評価結果 (総 GMFCS (%)) を示したグラフである。

【図 9】5 番, 11 番及び 13 番脳性マヒ患児に対する臍帯血施術前 (BSID__Motor__pre) 及び該施術後 (BSID__Motor__post) の Bayley 乳幼児発達検査の行動発達領域評価結果 (BSID II motor) を示したグラフである。

【図 10】5 番, 11 番及び 13 番脳性マヒ患児に対する臍帯血施術前 (BSID__Mental__pre) 及び該施術後 (BSID__Mental__post) の Bayley 乳幼児発達検査の精神発達領域評価結果 (BSID II mental) を示したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

用語「ペリセントリン (PCNT: pericentrin)」は、カルモジュリン (calmodulin) と結合されるタンパク質であり、中心体 (centrosome) で発現され、中心小体と共に中心体をなすタンパク質を意味する。PCNT タンパク質は、細胞分裂時、重要な役割を行うと知られており (Liu Q et al., Aug 2010, Cell Research. 20 (8): 948-62)、このタンパク質の異常による精神に係わる疾患が報告されている (Unal S et al., Feb 2014, Pediatric Blood & Cancer. 61 (2): 302-5)。前記 PCNT タンパク質は、臍帯血において、正常人血漿対比で、高い発現レベルを示し、脳性マヒ患者において、正常人血漿対比で、低い発現レベルを示すということを確認した。また、PCNT タンパク質は、臍帯血細胞治療を施術された脳性マヒ患者において、施術受け前対比で、高い発現レベルを示すということを確認した。このような結果は、PCNT タンパク質が、脳性マヒのような脳神経系疾患を診断するための診断マーカーとしても使用されるという点を示唆するだけでなく、PCNT タンパク質が、脳神経系疾患の予防または治療に関与するという点を示唆する。従って、PCNT タンパク質の発現率が高い臍帯血または臍帯血由来細胞は、脳神経系疾患を予防または治療するために使用されるであろう。

【0019】

前記 PCNT タンパク質は、臍帯血または臍帯血由来細胞から分泌するものでもある。また、前記 PCNT タンパク質は、哺乳動物に由来したものでもあり、例えば、ヒト、猿または齧歯類に由来したものでもある。一具体例において、前記 PCNT は、配列番号 1 のアミノ酸配列 (GenBank Accession No. XP_005261181) からなるものでもある。

【0020】

一具体例において、前記脳神経系疾患は、正常に比べ、PCNT 発現が低減された脳神経系疾患でもある。他の具体例において、前記脳神経系疾患は、脳神経系を構成する脳、脊髄、脳神経、脊髄神経、自律神経系などのうち一部または全部に、異常や障害が発生した疾患をいずれも含む。他の具体例において、前記脳神経系疾患は、脳損傷疾患でもある。他の具体例において、前記脳神経系疾患は、神経損傷疾患でもある。他の具体例において、前記脳神経系疾患は、脳性マヒ、脳損傷、外傷性脳損傷 (traumatic brain injury)、虚血性脳損傷、脳震蕩 (concussion)、脳打撲傷 (brain contusion)、脳卒中、脳梗塞、脳出血、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脳卒中、痴呆、ルー・ゲーリック病、ハンチントン病、ピック (Pick) 病、クロイツフェルト・ヤコブ (Creutzfeldt - Jakob) 病、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、退行性運動失調症、多発性硬化症、神経系機能障害、記憶力減退、癲癇、脳炎、プリオン病及び神経病症からなる群からも選択されるが、それらに限定されるものではない。他の具体例において、前記脳神経系疾患は、脳性マヒでもある。

【0021】

10

20

30

40

50

用語「脳性マヒ (cerebralpalsy)」とは、未成熟脳に、出生時または出生後、さまざまな原因因子により、非進行性病変や損傷が発生し、臨床的に運動と姿勢との障害を示すことになる疾患を意味する。

【 0 0 2 2 】

用語「臍帯血 (cord blood)」は、胎盤内や臍帯内の血液を意味する。該臍帯血は、血液成分である白血球、赤血球、血小板などを作る造血幹細胞 (hematopoietic stem cell) と、軟骨、骨、脂肪、筋肉、神経などを作る多様な幹細胞とを多量に含んでいる。用語「幹細胞 (stem cell)」とは、原始段階の細胞であり、いかなる器官にも転換される未分化細胞であり、その種類は、胚芽幹細胞 (embryonic stem cell) 及び成体幹細胞 (adult stem cell) を含んでもよい。臍帯血由来幹細胞は、間葉系幹細胞 (MSC: mesenchymal stem cell) のような成体幹細胞でもある。該臍帯血は、出産後、臍帯から分離されて得られる。前記臍帯血は、赤血球及び血漿を除外した白血球濃縮液を使用することができる。前記臍帯血の白血球濃縮液は、造血幹細胞、単核球、好中球、B - リンパ球、T - リンパ球、CD4 T細胞、CD8 T細胞、NK細胞、末梢血液単核球細胞 (PBMC: peripheral blood mononuclear cell: PBMC)、血小板、リンパ節、扁桃腺、骨髓間質細胞 (bone marrow stromal cell)、骨髓間葉系幹細胞 (bone marrow mesenchymal stem cell) など多様な臍帯血由来細胞を含んでもよい。

10

【 0 0 2 3 】

一具体例において、前記臍帯血は、自家 (autologous) 臍帯血または同種異系 (allogeneic) 臍帯血でもある。前記同種異系臍帯血は、兄弟、親など家族の臍帯血を使用することができる。

20

【 0 0 2 4 】

一具体例において、前記臍帯血由来細胞は、造血幹細胞でもある。他の具体例において、前記臍帯血由来細胞は、PCNTを発現または分泌する細胞でもある。他の具体例において、前記臍帯血由来細胞は、単核球、B - リンパ球、CD4 T細胞、CD8 T細胞、NK細胞、末梢血液単核球細胞、血小板及びリンパ節からなる群から選択されたものでもあるが、それらに限定されるものではない。他の具体例において、前記臍帯血由来細胞は、末梢血液単核球細胞でもある。他の具体例において、前記臍帯血由来細胞は、PCNTを発現または分泌したり、発現または分泌が増大したりするように遺伝的に操作されたものでもある。

30

【 0 0 2 5 】

前記薬学的組成物は、エリスロポエチン (EPO: erythropoietin) をさらに含んでもよい。前記エリスロポエチンは、骨髓での赤血球生産を調節するホルモンでもある。エリスロポエチンを、臍帯血または臍帯血由来細胞と複合投与する場合、臍帯血の治療効果が増進され、患者の運動機能及び認知機能が一層さらに向上することができる。

【 0 0 2 6 】

用語「治療」は、疾患、障害または病態、またはその1以上の症状の軽減、進行抑制または予防を指称するか、あるいはそれを含み、「有効成分」または「薬剤学的有効量」は、疾患、障害または病態、またはその1以上の症状の軽減、進行抑制または予防に十分な、本願で提供される発明を実施する過程で利用される組成物の任意量を意味する。

40

【 0 0 2 7 】

用語「投与する」、「投入する」及び「移植する」は、相互交換的に使用され、一具体例による組成物の所望部位への、少なくとも部分的局所化をもたらす方法または経路による個体内への、一具体例による組成物の配置を意味する。一具体例による組成物の細胞、細胞成分の少なくとも一部、または細胞由来分泌成分を、生存する個体内において、所望位置に伝達する任意の適切な経路によっても投与される。個体投与後細胞の生存期間は、短ければ、数時間、例えば、24時間ないし数日、あるいは長ければ、数年でもある。

【 0 0 2 8 】

前記薬学的組成物は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤をさらに含んでもよい。薬学的に許容可能な担体または希釈剤は、当業界に公知のものでもある。前述の担体または

50

希釈剤は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微細結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水（例えば、食塩水及び滅菌水）、シロップ、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、滑石、ステアリン酸マグネシウム、ミネラルオイル、リンゲル液、緩衝剤、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール、デキストラン、アルブミン、またはそれらの任意の組み合わせでもある。前記薬学的組成物は、潤滑剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、乳化剤、懸濁液剤または保存剤をさらに含んでもよい。

【0029】

前記薬学的組成物は、当業者に公知の方法によって、薬剤学的に許容される担体及び／または賦形剤を利用して製剤化することにより、単位容量形態に製造されるか、あるいは多容量容器内に込めても製造される。このとき、剤形は、オイル中または水性溶媒中の溶液、懸濁液、シロップ剤または乳化液形態であるか、あるいはエキス剤、散剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤の形態でもあり、分散剤または安定化剤を追加的に含んでもよい。前記水性溶媒は、生理食塩水またはPBSを含むものでもある。一具体例による前記薬学的組成物は、経口または非経口の投与形態、望ましくは、非経口投与形態でも製剤化される。筋肉内、腹腔内、皮下及び静脈内への投与形態の場合、一般的に活性成分の滅菌溶液を製造し、溶液のpHを適切に調節することができる緩衝剤を含んでもよく、静脈内投与の場合、製剤に等張性が付与されるように、等張化剤を含んでもよい。

【0030】

一具体例による薬学的組成物は、臍帯血由来細胞を有核細胞数 $1 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上、具体的には、 $2 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上、 $3 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上、または $3 \times 10^7 / \text{kg}$ ないし $10 \times 10^7 / \text{kg}$ 、例えば、 $3 \times 10^7 / \text{kg}$ ないし $5 \times 10^7 / \text{kg}$ に含んでもよい。

【0031】

一具体例による薬学的組成物の投与量（有効量）は、1日約0.01ないし200ml、具体的には、約0.01ないし150ml、約0.01ないし100ml、約0.1ないし150ml、約0.1ないし100ml、約1ないし100ml、約1ないし50ml、約5ないし50ml、または約10ないし40ml、例えば、15ないし30mlでもある。必要な場合、前記臍帯血は、適切に濃縮して投与することにより、全体投与量を減少させることもできる。ただし、投与量は、製剤化方法、投与方式、患者の年齢・体重・性別・病的状態、食べ物、投与時間、投与経路、排泄速度、及び反応感性のような要因によっても多様に処方され、当業者であるならば、そのような要因を考慮し、投与量を適切に調節することができる。投与回数は、1日1回、または臨床的に容認可能な副作用の範囲内において、2回以上が可能であり、投与部位についても、1ヵ所または2ヵ所以上に投与することができ、毎日、または2日ないし5日間隔で、総投与日数は、1回の治療時、1日から30日まで投与される。必要な場合、適正時期後、同一治療を反復することができる。ヒト以外の動物についても、kg当たりヒトと同一投与量にするか、あるいは、例えば、目的の動物とヒトとの器官（心臓など）の容積比（例えば、平均値）などにより、前述の投与量を換算した量を投与することができる。可能な投与経路には、非経口（例えば、皮下、筋肉内、動脈内、腹腔内、硬膜内または静脈内）、局所（経皮含む）、及び注射または移植性装置、または物質の挿入を含んでもよい。一具体例による治療の対象動物としては、ヒト、及びそれ以外の目的とする哺乳動物を例として挙げることができ、具体的には、ヒト、猿、マウス、ラット、兎、羊、牛、犬、馬、豚などが含まれる。

【0032】

他の様相は、PCNTタンパク質またはその遺伝子のmRNAのレベルを測定する薬剤を含む脳神経系疾患を診断するための組成物またはキットを提供する。

【0033】

PCNTタンパク質及び脳神経系疾患は、前述の通りである。

【0034】

10

20

30

40

50

一実施例において、P C N Tタンパク質は、脳性マヒ患者において、正常人血漿対比で、低い発現レベルを示すということを確認した。従って、P C N Tタンパク質の発現や活性レベルを測定し、正常人由来サンプルと比較することにより、脳性マヒのような脳神経系疾患の発病または進行のいかんを診断することができる。それにより、P C N Tタンパク質は、脳神経系疾患、例えば、脳性マヒの診断マーカーでもある。

【0035】

用語「診断」は、病理状態の存在または特徴を確認することを意味する。従って、前記「脳神経系疾患の診断」とは、脳神経系疾患の発病いかんまたは発病可能性を確認したり、発病の危険を予測したりすることを意味する。

【0036】

用語「診断マーカー (diagnosis marker)」は、前記脳神経系疾患の発病いかんまたは発病可能性を診断することができる物質を意味する。

【0037】

前記タンパク質を測定する薬剤は、前記P C N Tタンパク質またはその断片に特異的に結合する抗体でもある。

【0038】

前記遺伝子のm R N Aレベルを測定する薬剤は、前記P C N Tタンパク質またはその断片をコーディングする核酸に特異的に結合するプライマーまたはプローブを含んでもよい。

【0039】

公知されたアミノ酸配列を有するP C N Tタンパク質から、それに特異的に結合する抗体を製造することは、当業者が公知された方法を利用し、容易に遂行することができるものである。P C N Tタンパク質またはその断片に特異的に結合する抗体は、単一クローン抗体、多重クローン抗体及び組み換え抗体を含んでもよく、2個の重鎖と、2個の軽鎖との全体長を有する完全な形態以外にも、少なくとも抗原結合機能を保有する機能性断片であるF a b、F (a b ')、F (a b ')²及びF vなどを含んでもよい。

【0040】

また、当業者であるならば、公知されたP C N T遺伝子の配列から、特定領域を特異的に増幅したり認識したりするプライマーまたはプローブを設計することができるのである。

【0041】

用語「プライマー」とは、短い自由3末端水酸化基 (free 3 ' hydroxyl group) を有する核酸配列であり、相補的なテンプレート (template) と塩基対 (base pair) とを形成することができ、テンプレート鎖複製のための開始地点として機能する7個ないし50個の核酸配列を意味する。該プライマーは、普通合成するものの、自然に生成された核酸から利用することもできる。該プライマーの配列は、必ずしもテンプレートの配列と正確に同じである必要はなく、十分に相補的であるので、テンプレートと混成化されるものであればよい。該プライマーは、適切な緩衝溶液及び温度において、重合反応 (すなわち、D N Aポリメラーゼ (polymerase) または逆転写酵素 (reverse transcriptase) のための試薬、及び異なる4種ヌクレオシド三リン酸 (nucleoside triphosphate) の存在下で、D N A合成を開示することができる。P C R条件、センス及びアンチセンスプライマーの長さは、当業界に公知されたところを基に変形することができる。従って、P C N T遺伝子のヌクレオチド配列部位のセンス (sense) プライマー及びアンチセンス (antisense) プライマーを利用し、P C R増幅を実施し、脳神経系疾患を診断することができる。

【0042】

用語「プローブ」とは、m R N Aと特異的結合をなすことができる、短くは、数塩基、あるいは長くは、数百塩基に該当するR N AまたはD N Aなどの核酸断片を意味し、ラベリング (labeling) されており、特定m R N Aの存在有無を確認することができる。該プローブは、オリゴヌクレオチド (oligonucleotide) プローブ、単鎖D N A (single stranded D N A) プローブ、二重鎖D N A (double stranded D N A) プローブ、R N Aブ

10

20

30

40

50

ローブなどの形態にも作製される。適切なプローブの選択及び混成化条件は、当業界に公知されたところを基に変形することができる。従って、P C N T 遺伝子のヌクレオチド配列に相補的なプローブを利用して混成化を実施し、混成化いかんを介して、脳神経系疾患を診断することができる。

【 0 0 4 3 】

前述のプライマーまたはプローブは、ホスホロアミダイト (phosphoramidite) 固体支持体方法、またはその他広く公知された方法を使用し、化学的に合成することができる。そのような核酸配列は、基本性質を変化させない追加的な特徴を混入させることができる。混入させることができる追加的な特徴の例として、メチル化、キャップ化、1以上の核酸の同族体への置換、及び核酸間の変形などがあるが、それらに制限されるものではない。

【 0 0 4 4 】

前記キットは、R T - P C R キット、マイクロアレイチップキットまたはタンパク質チップキットでもある。

【 0 0 4 5 】

前記キットは、分析方法に適する1以上の他の構成成分をさらに含んでもよい。該分析方法が、R T - P C R である場合、前記キットは、P C N T タンパク質に特異的なプライマーセット以外に、必要な容器、反応緩衝液、デオキシヌクレオチド (d N T P)、P C R 用 D N A ポリメラーゼ及び逆転写酵素などをさらに含んでもよい。また、分析方法が E L I S A である場合、結合された抗体検出用試薬、例えば、二次抗体、発色団、酵素及びその基質をさらに含んでもよい。

【 0 0 4 6 】

他の様相は、個体から分離された試料の P C N T タンパク質またはその遺伝子の発現量または活性レベルを測定する段階と、前記測定された発現量または活性レベルを、正常個体から分離された対照群試料で測定された P C N T タンパク質の発現量または活性レベルと比較する段階と、を含む、脳神経系疾患診断に必要な情報を分析する方法を提供する。

【 0 0 4 7 】

P C N T タンパク質及び脳神経系疾患は、前述の通りである。

【 0 0 4 8 】

前記方法は、個体から分離された試料の P C N T タンパク質またはその遺伝子の発現量または活性レベルを測定する段階を含む。

【 0 0 4 9 】

用語「個体」とは、脳神経系疾患の発病いかんまたは発病可能性を確認したり、発病危険度を予測したりしようとする個体を意味する。前記個体は、脳神経系疾患が発病する動物であるならば、その種類を限定するものではないが、具体的には、哺乳動物でもあり、例えば、ヒト (Homo sapiens) でもある。

【 0 0 5 0 】

前記試料は、個体の体外に分離された組織、細胞、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、脳脊髄液、尿のような試料などを含んでもよいが、それらに限定されるものではない。一具体例において、前記試料は、血漿でもある。

【 0 0 5 1 】

前記 P C N T タンパク質またはその遺伝子の発現量を測定する段階は、P C N T 遺伝子の m R N A、または P C N T タンパク質の量を測定することによっても遂行される。

【 0 0 5 2 】

前記 P C N T タンパク質の発現量、すなわち、m R N A レベルを測定する段階は、R T - P C R、競争的 R T - P C R (competitive R T - P C R)、リアルタイム R T - P C R (real-time R T - P C R)、R N a s e 保護分析法 (R P A : R N a s e protection assay)、ノーザンブロッティング (Northern blotting)、D N A チップなどの方法によっても遂行されるが、それらに限定されるものではない。

【 0 0 5 3 】

前記 P C N T タンパク質の活性レベルを測定する段階は、ウェスタンブロッティング、

10

20

30

40

50

磁石ビード・抗体免疫沈降法、E L I S A、質量分析器、放射線免疫分析法、免疫沈澱法などの方法によっても遂行されるが、それらに限定されるものではない。

【0054】

前記方法は、試料で測定された発現量または活性レベルを、正常個体から分離された対照群試料で測定されたP C N Tタンパク質の発現量または活性レベルと比較する段階を含む。試料でのP C N Tタンパク質の発現または活性レベルが、正常個体から分離された対照群試料のレベルよりさらに低ければ、前記試料は、脳神経系疾患が発病するか、あるいは進行する確率が高いと判断することができる。従って、前記方法は、前記測定された発現量または活性レベルが、前記対照群試料で測定された発現量または活性レベルより低い場合、脳神経系疾患があると判断することを含んでもよい。

10

【0055】

他の様相は、インビトロで、P C N Tタンパク質を発現する細胞と試験物質とを接触させる段階と、前記細胞において、P C N Tタンパク質の発現量または活性を測定する段階と、前記測定されたP C N Tタンパク質の発現量または活性を、対照群で測定された発現量または活性と比較し、対照群に比べ、発現量または活性を増大させる試験物質を、脳神経系疾患治療剤候補物質として選択する段階と、を含む脳神経系疾患治療剤候補物質をスクリーニングする方法を提供する。

【0056】

P C N Tタンパク質及び脳神経系疾患は、前述の通りである。

【0057】

P C N Tタンパク質は、臍帯血細胞治療を施術された脳性マヒ患者において、施術受け前対比で、高い発現レベルを示すということを確認し、それにより、脳性マヒの好転効果を確認した。従って、P C N Tタンパク質の発現や活性を特異的に増大させる物質は、脳性マヒのような脳神経系疾患の治療効果を発揮することができる。そのような効果は、P C N Tタンパク質またはその遺伝子が、脳性マヒのような脳神経系疾患治療の標的ということを示す。

20

【0058】

前記方法は、インインビトロで、P C N Tタンパク質を発現する細胞と試験物質とを接触させる段階を含む。

【0059】

前記P C N Tタンパク質を発現する細胞は、例えば、血液細胞、脳細胞などでもあるが、その種類を制限するものではない。

30

【0060】

前記試験物質との接触は、試験物質の形質感染、形質転換または注入によって行われてもよい。

【0061】

前記試験物質との接触は、前記細胞の成長を維持することができる培地中でなされる。

【0062】

前記方法は、細胞において、P C N Tタンパク質の発現量または活性を測定する段階を含む。

40

【0063】

前記測定は、P C N Tタンパク質またはその断片を特異的に認識する抗体、またはP C N Tタンパク質またはその断片をコーディングする核酸を特異的に認識するプライマーまたはプローブによっても行われる。

【0064】

前記発現量の測定は、P C N T遺伝子のm R N AまたはP C N Tタンパク質の量を測定することによっても行われる。

【0065】

前記m R N Aの量は、R T - P C R、競争的R T - P C R、リアルタイムR T - P C R、R N a s e 保護分析法(R P A)、ノーザンブロットティングまたはD N Aチップによっ

50

て測定することができるが、その種類を制限するものではない。

【0066】

前記タンパク質の量は、ウェスタンブロッティング、磁石ビード・抗体免疫沈降法、ELISA、質量分析器放射線免疫分析法または免疫沈澱法によって測定することができるが、その種類を制限するものではない。

【0067】

前記方法は、測定されたPCNTタンパク質の発現量または活性を、対照群で測定された発現量または活性と比較し、対照群に比べ、発現量または活性を増大させる試験物質を、脳神経系疾患治療剤候補物質として選択する段階を含む。

【0068】

試験物質の処理後、PCNTタンパク質の発現または活性レベルがさらに増大された場合、前記試験物質をPCNTタンパク質の発現や活性を増大させ、脳神経系疾患の治療のために使用される物質としても選別される。

【0069】

前記対照群は、前記試験物質と接触させる段階を除いては、等しい条件にある細胞である。

【0070】

以下、本発明について、実施例を介してさらに詳細に説明する。しかし、それら実施例は、本発明について例示的に説明するためのものであり、本発明の範囲は、それら実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【0071】

実施例1：臍帯血施術後、発現レベルが変化したタンパク質スクリーニング

臍帯血細胞治療を受けた脳性マヒ患児の施術前後の血液を採取し、血漿内に存在する特定タンパク質の変化を観察した。該臍帯血細胞治療において、臍帯血は、赤血球と血漿とを除去し、白血球濃縮液を作り、冷凍保管されたものを使用した。冷凍保管された白血球濃縮液は、施術前、37℃ウォーターバス(water bath)で解凍した後、それを、10%デキストラン(dextran)40(100gデキストラン40/1l水)及び5%アルブミン(50gアルブミン/1l水)を同量で希釈した溶液で洗浄した。洗浄を終えた白血球濃縮液は、10%デキストラン40及び5%アルブミンを同量で希釈した混合液10mlに、最小総有核細胞数が、 $3 \times 10^7 / \text{kg}$ になるように懸濁した後、静脈内注射で、15mlから30mlの投与量を投与した。

【0072】

1-1. スクリーニングに使用する血漿サンプルの準備

表1は、血漿内タンパク質をスクリーニングするために選別された脳性マヒ患児の診断名及び臍帯血施術いかんを示した表である。表1に示された脳性マヒ患児の血液1~3ccほどをEDTAチューブに採取し、2,000rpmの速度で遠心分離を行った。このとき、血液の層が、最下側に、赤血球、中層に、単核球、最上層に、血漿と分けられ、そのように分けられた血液から血漿のみを分離し、-80℃超低温冷凍庫で冷凍保管した。

【0073】

10

20

30

40

【表 1】

No.	性別	年齢 (ヵ月)	同種異系 臍帯血治療	自家臍帯血 治療	シクロスポリン	診断
1	男性	123		○		発達遅延(delayed milestone)
2	男性	42		○		ミトコンドリア筋病症、NEC
3	男性	20	○		○	脳性マヒ
4	男性	137	○		○	脳性マヒ
5	女性	70	○		○	発達遅延(delayed milestone)
6	男性	13		○		脳性マヒ
7	女性	42	○		○	脳性マヒ
8	女性	20	○		○	脳性マヒ
9	女性	81	○		○	脳性マヒ
10	女性	141	○		○	発達遅延(delayed milestone)

【 0 0 7 4 】

1 - 2 . 臍帯血細胞治療前後の血漿内タンパク質のスクリーニング

前記実施例 1 - 1 で分離した血漿内に存在している特定タンパク質の変化を確認するために、二次元ゲル電気泳動 (2 D E : 2 - dimensional gel electrophoresis) 技法を使用した。準備したサンプルに対する 2 D E 技法、イメージ分析及び定性分析は、延世大学校内延世プロテオーム研究院を介して進めた。

20

【 0 0 7 5 】

表 1 の 1 0 名の脳性マヒ患児中、臍帯血施術を受けた後で好転を示した 6 名、すなわち、4 番、6 番、7 番、8 番、9 番及び 1 0 番患児を選別して実験を進めた。

【 0 0 7 6 】

表 2 は、臍帯血施術を受けた後で好転を示した 6 名患児の血漿内タンパク質のスクリーニングのための実験サンプルに係わる情報である。実験 1 においては、臍帯血治療前、血漿に、4 番、9 番及び 1 0 番患児の血漿を混ぜた混合物を使用し、臍帯血治療 1 0 日後、血漿として 4 番患児の血漿をサンプルとして使用して分析した。実験 2 においては、臍帯血治療前、血漿に 6 番、7 番及び 8 番患児の血漿を混ぜた混合物を使用し、臍帯血治療 1 0 日後、血漿として、6 番患児の血漿をサンプルで使用して分析した。

30

【 0 0 7 7 】

【表 2】

サンプル	実験 1		実験 2	
	臍帯血治療前	臍帯血治療 10 日後	臍帯血治療前	臍帯血治療 10 日後
	4 番、9 番及び 10 番患児の 血漿混合物	4 番患児の血漿	6 番、7 番及び 8 番患児の 血漿混合物	6 番患児の血漿

【 0 0 7 8 】

図 1 A は、臍帯血施術前 (P r e) と該施術 1 0 日後 (P o s t + 1 0 d a y s) との血漿内タンパク質の変化を確認するための二次元ゲル電気泳動結果であり、実験 1 (4 番、9 番及び 1 0 番患児のサンプル分析) の結果である。図 1 B は、臍帯血施術前 (P r e) と該施術 1 0 日後 (P o s t + 1 0 d a y s) との血漿内タンパク質の変化を確認するための二次元ゲル電気泳動結果であり、実験 2 (6 番、7 番及び 8 番患児のサンプル分析) の結果である。横軸は、p H、縦軸は、タンパク質サイズを示す。

50

【 0 0 7 9 】

表 3 は、2 D E 結果により、それぞれのタンパク質を定性分析した結果、臍帯血施術後に好転を示した患児の血漿内において、3 倍以上増加すると見られるタンパク質を示したものである。アルファ - 2 - マクログロブリンアイソフォームの場合、2 個の点で示されるものと見られ、一般的に血漿内に存在するタンパク質で実験を進めるとき、サンプルにおいて完璧に濾過されないと見られる。6 2 6 点の結果で出たタンパク質は、フィブリノーゲンに結合する断片 (fragment) と見られ、それも、血漿内フィブリノーゲン除去がなされずに示された結果と見られる。従って、ペリセントリン (P C N T) が、臍帯血施術後に血漿内で増加する特定タンパク質であるということを確認した。

【 0 0 8 0 】

10

【表 3】

タンパク質 レベル	点 No.	タンパク質名(gray p>0.05)	点数*	gi No.	分子量 (Mw)
増加	62	アルファ-2-マクログロブリンアイソフォーム X1	72	gi 578822814	168914
	84	ペリセントリンイアイソフォーム X2	102	gi 530419252	368506
	92	アルファ-2-マクログロブリンアイソフォーム X1	168	gi 578822814	168914
	626	3.4Å 解像度で、ヒト C3c と結合されたブドウ状球菌補体抑制剤 G の切られた形態の構造、チェーン E	106	gi 358009626	23690

*点数は、 $-10 \cdot \log(P)$ であり、ここで、P は、観察されたマッチがランダムイベントである確率である。

タンパク質点数が 72 以上である場合、有意性がある($p < 0.05$)

【 0 0 8 1 】

実施例 2：臍帯血施術を受けた脳性マヒ患児で P C N T 発現確認

2 - 1 . 脳性マヒ患児の血漿サンプル準備

表 4 は、臨床脳性マヒ患児の名簿、施術した臍帯血の種類、及びエリスロポエチン (E P O : erythropoietin) の注入いかに係わる情報を示した表である。同種異系臍帯血は、兄弟や家族の臍帯血を使用した。表 4 に示した総 1 3 名の脳性マヒ患児の血液を分離し、血漿のみを採取した。採取した血漿は、P B S (phosphate-buffered saline) で 5 : 1 に希釈し、ブラッドフォード法 (Bradford assay) で定量した。定量したタンパク質は、3 0 μ g をサンプルバッファに混ぜ、7 分間煮沸した後、スピンドウン (spin down) して準備した。

30

【 0 0 8 2 】

【表 4】

No.	性別	診断名	自家臍帯血治療 (Auto UCB)	同種異系臍帯血治療 (Allo UCB)	エリスロポエチン (EPO)注入
1	女性	脳性マヒ	-	○	-
2	男性	脳性マヒ	-	○	-
3	女性	脳性マヒ	-	○	-
4	男性	脳性マヒ	-	○	-
5	男性	脳性マヒ	-	○	-
6	女性	脳性マヒ	-	○	○
7	女性	脳性マヒ	-	○	○
8	男性	脳性マヒ	○	-	○
9	男性	脳性マヒ	○	-	○
10	男性	脳性マヒ	○	-	○
11	男性	脳性マヒ	○	-	○
12	男性	脳性マヒ	○	-	○
13	男性	脳性マヒ	○	-	○

【0083】

2 - 2 . 臍帯血施術後、P C N T タンパク質の発現確認

臍帯血施術後、P C N T タンパク質の発現をウェスタンブロット (Western blot) 技法で確認した。

【0084】

まず、前記実施例 2 - 1 で準備した血漿サンプルを、8 % S D S - ポリアクリルアミドゲル (polyacrylamide gel) に、臍帯血施術前後の順序通り分注して落とした。ゲルに落とされたタンパク質を、ニトロセルロース (N C ; nitrocellulose) メンブレンに移し、P C N T 抗体と 1 6 時間以上反応させた後、臍帯血施術前後の P C N T 発現量をバンドで確認した。

30

【0085】

図 2 は、1 3 名の脳性マヒ患児の血漿に対し、臍帯血施術前 (P r e) とその後 (P o s t) との P C N T 発現を確認したウェスタンブロット結果である。

【0086】

図 2 に示されているように、各サンプルの施術前後の日付差があるが、臍帯血の種類差なしに、全般的に臍帯血施術後、P C N T 量が増えることを確認することができた。

【0087】

図 3 は、図 2 に示された全ての患児の結果を合算し、臍帯血施術前後の P C N T 発現量の変化を示したグラフである。

40

【0088】

図 3 に示されているように、臍帯血施術後、3 日または 1 0 日経ったとき、P C N T 発現量が増加することを確認し、結果に有意性があった。

【0089】

従って、脳性マヒ患児に臍帯血施術を施したとき、P C N T 発現量が大きく増加することを確認することができた。

【0090】

実施例 3 : 脳神経系疾患動物モデルでの P C N T 変化の確認

3 - 1 . 脳性マヒ誘発鼠モデルの作製

生後 7 日目になる I C R 鼠を利用し、脳性マヒ誘発鼠モデルである低酵素虚血 (H I :

50

hypoxic ischemia) モデルを作製した。生後 7 日目になる I C R 鼠の右側総頸動脈を、5 - 0 ブルーナイロン (blue nylon) を利用して縛った後、 O_2 8 %、 N_2 9 2 % に維持される密閉された特殊容器に入れ、3 7 °C に維持した後、1 時間低酸素・脳虚血を誘導した。H I モデルを作製した後、6 日後、脳組織の損傷程度を目で確認し、5 0 % 以上損傷されたモデルは除外した。

【0091】

3 - 2 . 脳性マヒ誘発鼠モデルに対する臍帯血投与

臍帯血は、車病院臍帯血銀行アイコード (icord) から寄贈された研究用臍帯血を使用した。該研究用臍帯血は、2 , 2 0 0 r p m で遠心分離し、赤血球、単核球層、血漿に分離した後、血漿は別途に保管し、フィコール (Ficoll, Pharmacia Corp., 米国) を利用し、単核球層のみを分離した。具体的には、フィコール上に、血漿を除いた赤血球と単核球層とを、P B S に希釈して載せた後、2 , 2 0 0 r p m で 2 0 分間遠心分離した。フィコールの原理により、フィコールより重い赤血球は、下に沈み、フィコール真上に単核球層が分離される。分離された単核球層のみを別途に移した後、 4×10^5 cells / 1 0 g 濃度を 1 0 0 μ l サリン (saline) に溶かした。準備した臍帯血単核球は、脳性マヒ誘発鼠モデルを作製した後、7 日目になるモデルにランダムに腹腔投与した。

【0092】

3 - 3 . 脳組織内での P C N T 発現変化確認

臍帯血単核球を投与して一週間が経った脳性マヒ誘発鼠モデルに対し、血液を除去して死亡させた後、脳組織を摘出した。摘出した脳組織を、溶解バッファ (lysis buffer) を使用し、破碎した後、遠心分離し、タンパク質を分離した。分離したタンパク質 3 0 μ g に対して、ウェスタンブロット (Western blot) 技法で、P C N T の変化した発現量を確認した。

【0093】

図 4 は、脳性マヒ誘発鼠モデルにおいて、臍帯血単核球 (U C B) 投与後、P C N T 発現量をそれぞれ 4 回反復して確認した結果を示した図面である。比較群として、E P O を投与したモデルを使用した。

【0094】

図 4 に示されているように、臍帯血投与を受けた脳性マヒ誘発鼠モデルにおいて、P C N T 発現量が増加することを確認し、比較群として、E P O を投与したモデルと比較したときにも、臍帯血による P C N T 発現量が増加するということを確認することができた。

【0095】

図 5 は、脳性マヒを誘発していないシャム (Sham) モデルに、臍帯血を投与していないときを基準にし、図 4 の P C N T 発現変化量を % に換算して示したグラフである。

【0096】

図 5 に示されているように、臍帯血を投与していない正常鼠であるシャムモデルと比較したときにも、脳性マヒ誘発鼠モデルに臍帯血を投与したとき、P C N T 発現量がさらに多かった。

【0097】

実施例 4 : 臍帯血、正常人及び脳性マヒ患児の血漿内に存在する P C N T 量差の検証

4 - 1 . 臍帯血、正常人血液及び脳性マヒ患児血液内での血漿分離

臍帯血は、アイコード (icord) から寄贈された研究用臍帯血を遠心分離し、血漿のみを分離し、- 8 0 °C 超低温冷凍庫に冷凍して保管した。正常人の血液は、2 0 ~ 3 0 代の女性と男性との血液 3 c c を遠心分離し、血漿のみを分離し、脳性マヒ患児の血液は、入院中の脳性マヒ患児の臍帯血手術前の血液を遠心分離し、血漿のみを分離し、2 つの血漿は、冷凍保管した。表 5 は、臍帯血内に含まれている P C N T 発現を確認するために、比較群として選定した正常人と脳性マヒ患児との情報を示した表である。

【0098】

10

20

30

40

【表 5】

	性別	年
正常人 1	女性	28 歳
正常人 2	男性	31 歳
脳性マヒ患児 1	男性	2 歳
脳性マヒ患児 2	男性	3 歳

【0099】

10

4 - 2 . 臍帯血、正常人血漿及び脳性マヒ患児血漿内に含まれた P C N T 発現量の確認
前記実施例 4 - 1 で保管した血漿を、氷上で徐々に融かした後、P B S で、5 : 1 に希
釈した。希釈されたサンプルを、ブラッドフォード (Bradford) 試薬を利用して定量し、
30 μ g に対してウェスタンブロット (Western blot) 技法実験を進めた。

【0100】

図 6 A は、臍帯血 (U C B) 血漿、正常人血漿、脳性マヒ患児血漿のサンプルにおける
P C N T 発現量を示した図面である。図 6 B は、臍帯血 1 番サンプルを基準にし、臍帯血
(U C B) 血漿、正常人血漿、脳性マヒ患児血漿のサンプルにおける P C N T の相対的な
発現量 (%) を示したグラフである。

【0101】

20

図 6 A 及び図 6 B に示されているように、脳性マヒ患児の血漿には、P C N T 発現量が
顕著に少なく示され、その次に正常人であり、P C N T を最も多く含んでいるのが臍帯血
であると示された。血漿内基準になるタンパク質がないので、ポンソー (Ponceau) で染
色したバンドを基準に取り、P C N T 発現量を % に換算したときにも、臍帯血内に、P C
N T が最も多く発現されているということを確認することができた。

【0102】

実施例 5 : P C N T を発現する臍帯血内細胞種類の確認

臍帯血は、臍帯の組織にある血液であり、造血幹細胞 (造血幹細胞) が多量含有されて
いる。該造血幹細胞は、血液の主要構成成分であり、骨髄で生成される単核球、大食細胞
、血小板細胞と、T - 細胞、B - 細胞、N K 細胞のようなリンパ系細胞とに分化すること
ができる潜在的な細胞である。従って、臍帯血内に存在する細胞のうち、どの細胞が P C
N T を発現するかということで、その種類を確認した。P C N T を発現する細胞に係わる
情報は、GeneCards ウェブサイト (<http://www.genecards.org/>) から確認した
。

30

【0103】

図 7 は、臍帯血内に存在する成分である血清 (Serum)、血漿 (Plasma)、単核球 (Mon
ocyte)、好中球 (Neutrophil)、B - リンパ球 (B - lymphocyte)、T - リンパ球 (T
- lymphocyte)、C D 4 T 細胞、C D 8 T 細胞、N K 細胞、末梢血液単核球細胞 (peri
pheral blood mononuclear cell : P B M C)、血小板 (Platelet)、リンパ節 (Lymph n
ode)、扁桃腺 (Tonsil)、骨髄間質細胞 (bone marrow stromal cell) 及び骨髄間葉系
幹細胞 (bone marrow mesenchymal stem cell) それぞれの P C N T 発現量 (L o g ₁₀
, p p m) を示したグラフである。

40

【0104】

図 7 に示されているように、臍帯血内に存在する細胞において、単核球、B - リンパ球
、C D 4 T 細胞、C D 8 T 細胞、N K 細胞、末梢血液単核球細胞、血小板及びリンパ節
において P C N T が分泌され、そのうち、末梢血液単核球細胞 (P B M C) が、最も多く
の P C N T 発現を示すということを確認した。

【0105】

実施例 6 : 臍帯血の脳神経系疾患治療効果の確認

臍帯血施術が、実際に脳神経系患者の脳神経系疾患を治療する効果があるか否かという

50

ことを確認するために、脳性マヒ患児に自家臍帯血施術を進めた。

【 0 1 0 6 】

該臍帯血細胞治療において、臍帯血は、赤血球と血漿とを除去して白血球濃縮液を作って冷凍保管されたものを使用した。冷凍保管された白血球濃縮液は、施術前、37℃ウォーターバス（water bath）での解凍後、それを、10%デキストラン（dextran）40（100gデキストラン40/1l水）及び5%アルブミン（50gアルブミン/1l水）を同量で希釈した溶液で洗浄した。洗浄を終えた白血球濃縮液は、10%デキストラン40及び5%アルブミンを同量で希釈した混合液10mlに、最小総有核細胞数が $3 \times 10^7 / \text{kg}$ になるように懸濁した後、静脈内注射で、15mlから30mlまでの間の投与量を投与した。

10

【 0 1 0 7 】

表6は、臍帯血の治療効果を確認するために選別された13名の脳性マヒ患児の性別、診断名、及び臍帯血治療後の機能評価結果を示した表である。

【 0 1 0 8 】

表6に示されているように、13名の脳性マヒ患者において、臍帯血施術後、全般的な機能向上が示されるということを確認した。

【 0 1 0 9 】

【表6】

No.	性別	診断名	自家臍帯血治療(Auto UCB)後の機能評価
1	女	脳性マヒ	施術後、両側下肢筋緊張度が低下、かつ手伸ばし可能になる
2	男	脳性マヒ	施術後、首の正中線維持可能になり、全般的硬直低減が観察される
3	女	脳性マヒ	施術後、首の失調性動きが低減し、胴筋力が向上し、はいつくばった姿勢で両手使用が観察される。
4	男	脳性マヒ	施術後、全身の失調性動き低減が見られ、上肢の選択的動き好転が見られる
5	男	脳性マヒ	施術後、失調性動きが低減し、若干の手助けで体返しが可能になる
6	女	脳性マヒ	施術前、立ち姿勢維持が困難なレベルであったが、施術後の退院時、おさえてあげて、立ち動作可能になる
7	女	脳性マヒ	施術前より、歩行時、均衡度と姿勢とが好転し、歩行距離長くなる
8	男	脳性マヒ	施術後、事物に対する関心度が上昇し、パズル積むを行うことが観察される
9	男	脳性マヒ	施術後、若干の手助けで、体返しが可能になり、両腕支持した状態で、10秒間座った姿勢維持が可能になる
10	男	脳性マヒ	施術後、バーをおさえて立ち、維持可能になり、両手をつかんであげて歩くことが好転する
11	男	脳性マヒ	施術後、補助機器を着用した状態で、両手をつかんであげて歩くことが可能になる
12	男	脳性マヒ	施術後、階段上がるが施術前より好転様相が見られる
13	男	脳性マヒ	施術後、胴均衡が好転し、座った姿勢維持時間が長くなる

【 0 1 1 0 】

また、臍帯血施術2～4ヵ月後、5番、11番及び13番患者に対し、粗大運動能力分類システム（GMFCS：gross motor function classification system：GMFCS）、Bayley乳幼児発達検査行動発達領域（BSID（Bayley scales of infant development）II motor）及びBayley乳幼児発達検査精神発達領域（BSID II mental）によ

50

る評価を行った。

【0111】

図8は、5番、11番及び13番脳性マヒ患児に対する臍帯血施術前（GMFCS__pre）及び該施術後（GMFCS__post）のGMFCS評価結果（総GMFCS（%））を示したグラフである。

【0112】

図9は、5番、11番及び13番脳性マヒ患児に対する臍帯血施術前（BSID__Motor__pre）及び該施術後（BSID__Motor__post）のBayley乳幼児発達検査の行動発達領域評価結果（BSID__II__motor）を示したグラフである。

【0113】

図10は、5番、11番及び13番脳性マヒ患児に対する臍帯血施術前（BSID__Mental__pre）及び該施術後（BSID__Mental__post）のBayley乳幼児発達検査の精神発達領域評価結果（BSID__II__mental）を示したグラフである。

【0114】

図8ないし図10に示されているように、臍帯血施術前後脳性マヒ患児に対し、GMFCS、BSID__II__motor及びBSID__II__mentalの検査を行った結果、臍帯血施術後、好転様相が観察された。

【産業上の利用可能性】

【0115】

脳神経系疾患の治療または診断のための標的タンパク質としてのPCNTタンパク質を確認したが、PCNTタンパク質は、初期に、脳神経系疾患を診断し、脳神経系疾患治療剤を開発するための標的として活用することができる。

【0116】

従って、PCNTを発現または分泌する臍帯血または臍帯血由来細胞を含む組成物を使用すれば、脳神経系疾患を効果的に予防または治療することができる。

【0117】

また、PCNTタンパク質またはその遺伝子のmRNAのレベルを測定する薬剤を含む組成物またはキットを使用すれば、脳神経系疾患を診断することができる。

【0118】

また、PCNTタンパク質またはその遺伝子の発現量または活性レベルを測定することにより、脳神経系疾患診断に必要な情報を分析することができる。

【0119】

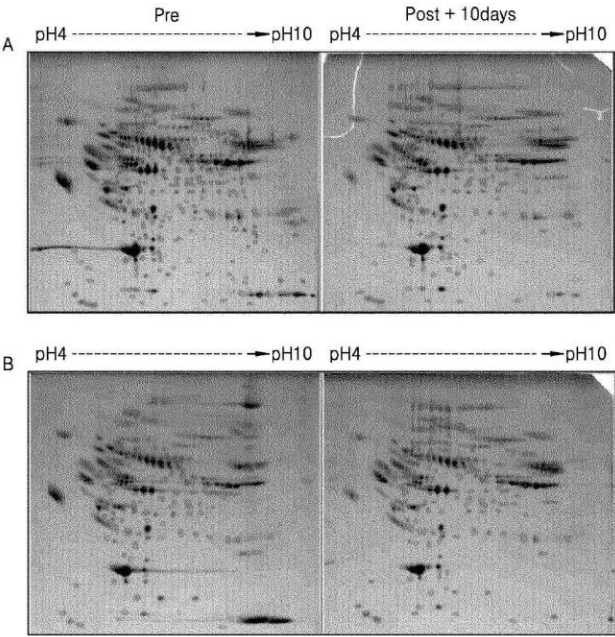
また、PCNTタンパク質を発現する細胞と試験物質とを接触させた後、PCNTタンパク質の発現量または活性を測定することにより、脳神経系疾患治療剤候補物質をスクリーニングすることができる。

10

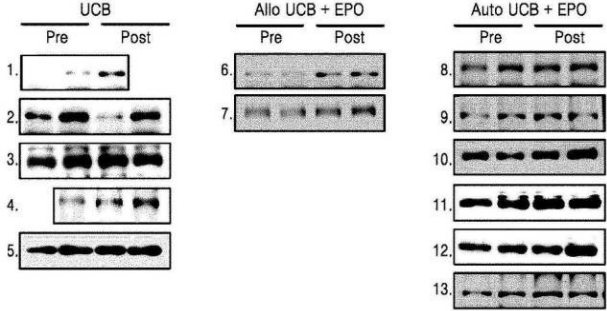
20

30

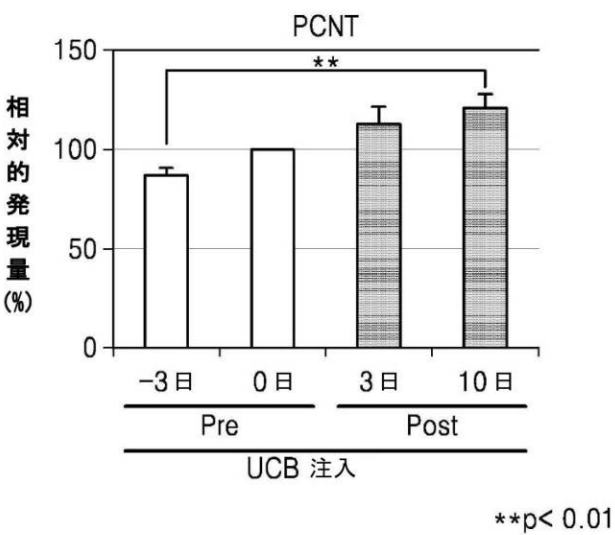
【図 1】



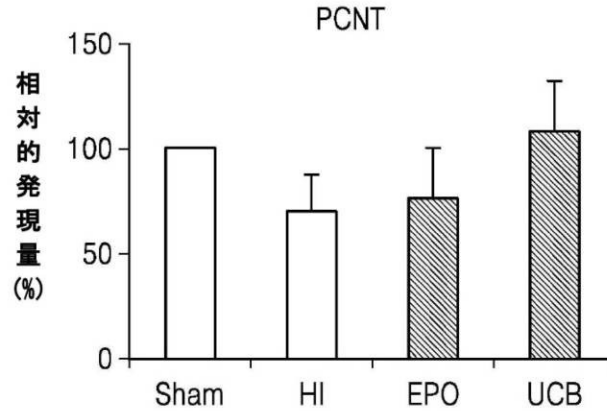
【図 2】



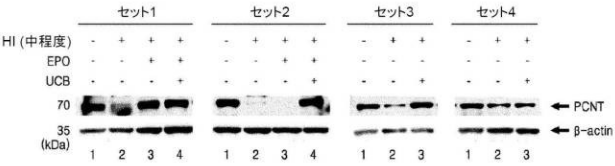
【図 3】



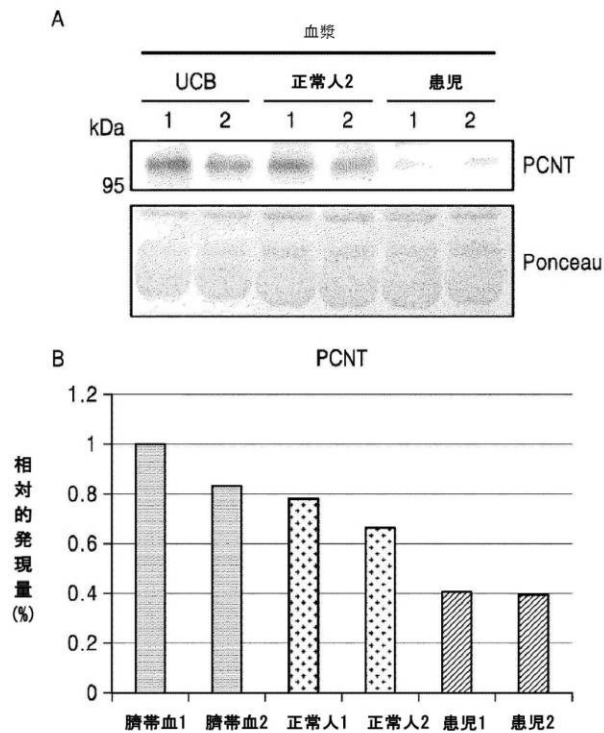
【図 5】



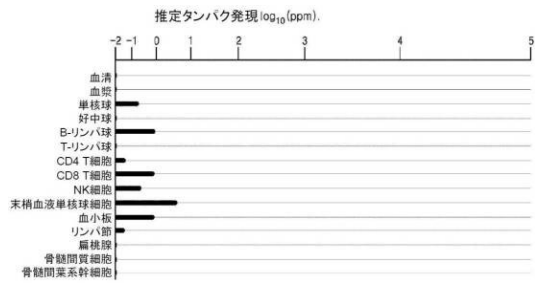
【図 4】



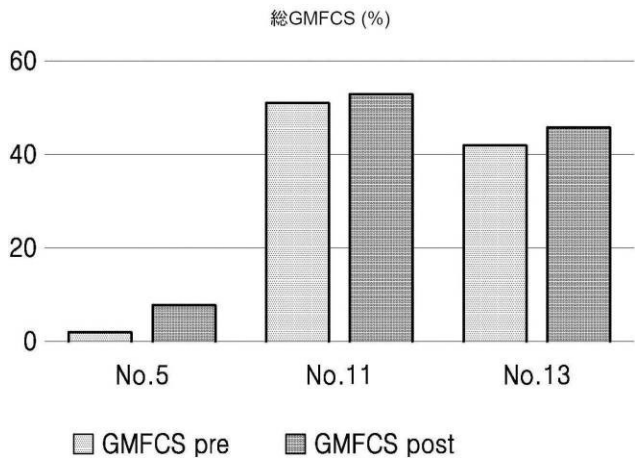
【図 6】



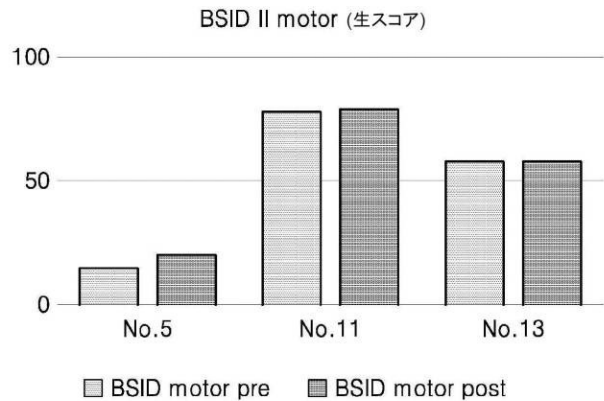
【図 7】



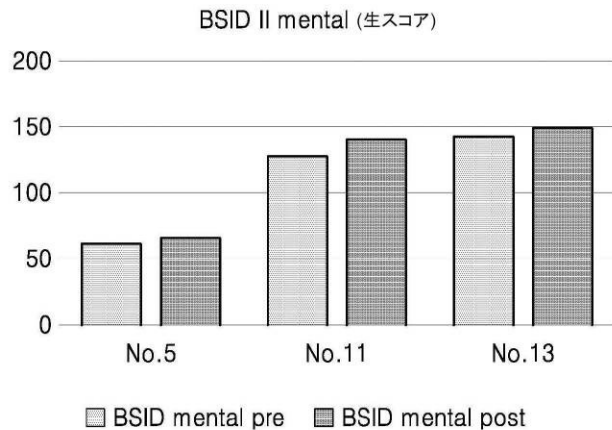
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【配列表】

2020505344000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/000539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61K 35/51(2015.01); A61K 38/18(2006.01); G01N 33/68(2006.01); G01N 33/50(2006.01); C12Q 1/68(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) A61K 35/51; A61K 35/30; A61K 35/12; C12N 15/09; C12Q 1/68; A61K 38/18; G01N 33/68; G01N 33/50 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: pericentrin, cord blood, brain-nervous system disease, expression, diagnosis		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANITHA, A. et al., "Gene and Expression Analyses Reveal Enhanced Expression of Pericentrin 2 (PCNT2) in Bipolar Disorder", Biological Psychiatry, 2008, vol. 63, pages 678-685 See pages 678 and 684.	1-20
A	NUMATA, S. et al., "Positive Association of the Pericentrin (PCNT) Gene with Major Depressive Disorder in the Japanese Population", J. Psychiatry Neurosci., 2009, vol. 34, no. 3, pages 195-198 See page 195.	1-20
A	JP 2008-048733 A (OKAYAMA UNIVERSITY) 06 March 2008 See abstract; claims 1-3.	1-20
A	WO 2014-124174 A2 (CHILDREN'S HOSPITAL LOS ANGELES) 14 August 2014 See the entire document.	1-20
A	KR 10-2013-0093890 A (CHUNGBUK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION et al.) 23 August 2013 See the entire document.	1-20
☐ 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 "I" 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 15 APRIL 2018 (15.04.2018)		Date of mailing of the international search report 16 APRIL 2018 (16.04.2018)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seosoa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

International application No.
PCT/KR2018/000539

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2008-048733 A	06/03/2008	NONE	
WO 2014-124174 A2	14/08/2014	WO 2014-124174 A3	23/10/2014
KR 10-2013-0093890 A	23/08/2013	KR 10-1409336 B1	27/06/2014

국제조사보고서		국제출원번호 PCT/KR2018/000539
A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 35/51(2015.01)i, A61K 38/18(2006.01)i, G01N 33/68(2006.01)i, G01N 33/50(2006.01)i, C12Q 1/68(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 35/51; A61K 35/30; A61K 35/12; C12N 15/09; C12Q 1/68; A61K 38/18; G01N 33/68; G01N 33/50 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 페리센트린, 제대혈, 뇌신경계 질환, 발현, 진단		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	ANITHA, A. 등, 'Gene and expression analyses reveal enhanced expression of pericentrin 2 (PCNT2) in bipolar disorder,' Biological Psychiatry, 2008, 63권, 페이지 678-685 페이지 678 및 684 참조.	1-20
A	NUMATA, S. 등, 'Positive association of the pericentrin (PCNT) gene with major depressive disorder in the Japanese population, J. Psychiatry Neurosci., 2009, 34권, 3호, 페이지 195-198 페이지 195 참조.	1-20
A	JP 2008-048733 A (OKAYAMA UNIVERSITY) 2008.03.06 요약; 청구항 1-3 참조.	1-20
A	WO 2014-124174 A2 (CHILDREN'S HOSPITAL LOS ANGELES) 2014.08.14 전체 문헌 참조.	1-20
A	KR 10-2013-0093890 A (충북대학교 산학협력단 등) 2013.08.23 전체 문헌 참조.	1-20
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "B" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가진 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2018년 04월 15일 (15.04.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 04월 16일 (16.04.2018)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516 

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2018/000539

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2008-048733 A	2008/03/06	없음	
WO 2014-124174 A2	2014/08/14	WO 2014-124174 A3	2014/10/23
KR 10-2013-0093890 A	2013/08/23	KR 10-1409336 B1	2014/06/27

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2015년 1월)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)		
C 1 2 Q	1/04	(2006.01)	C 1 2 Q	1/04			
A 6 1 K	38/16	(2006.01)	A 6 1 K	38/16			
A 6 1 K	35/28	(2015.01)	A 6 1 K	35/28			
A 6 1 K	35/17	(2015.01)	A 6 1 K	35/17		Z	
A 6 1 K	35/19	(2015.01)	A 6 1 K	35/19		Z	
A 6 1 K	35/26	(2015.01)	A 6 1 K	35/26			
A 6 1 K	38/22	(2006.01)	A 6 1 K	38/22			
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1		
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00			
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16			
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28			
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14			
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08			
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00			
C 0 7 K	14/47	(2006.01)	C 0 7 K	14/47	Z N A		
C 1 2 Q	1/6876	(2018.01)	C 1 2 Q	1/6876	Z		

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,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

F ターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA24 AA25 AA40 BA13 BB01 BB03 BB10 CA11
CA18 CA19 CA24 CA25 CA26 CB01 CB03 CB07 CB08 DA13
DA14 DA36 FB01 FB02 FB03 FB08
4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ08 QQ53 QR55 QR62 QS25
4C084 AA02 BA01 BA22 BA23 CA26 CA29 CA36 DB56 NA14 ZA02
ZA16 ZA36 ZC75
4C087 AA01 AA02 BB38 BB43 BB44 BB59 BB63 CA16 NA14 ZA02
ZA16 ZA36 ZC75
4H045 AA30 BA10 CA40 EA20

专利名称(译)	Pcnt作为治疗或诊断神经系统疾病的靶蛋白		
公开(公告)号	JP2020505344A	公开(公告)日	2020-02-20
申请号	JP2019537788	申请日	2018-01-11
发明人	キム,ミンユン チョイ,ジェ イン		
IPC分类号	A61K35/51 G01N33/53 G01N33/50 G01N33/15 C12Q1/6851 C12Q1/04 A61K38/16 A61K35/28 A61K35/17 A61K35/19 A61K35/26 A61K38/22 A61P43/00 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P25/14 A61P25/08 A61P9/00 C07K14/47 C12Q1/6876		
CPC分类号	A61K9/0019 A61K35/51 A61K38/18 A61K47/36 A61K47/42 A61P25/14 C12Q1/6883 C12Q2600/158 C12Q1/68 G01N33/5008 G01N33/6896 E04G17/04 C12Q1/6827 C12Q1/6851 G01N33/5023 G01N2500/04 G01N2500/10		
FI分类号	A61K35/51 G01N33/53.D G01N33/50.Z G01N33/15.Z C12Q1/6851.Z C12Q1/04 A61K38/16 A61K35/28 A61K35/17.Z A61K35/19.Z A61K35/26 A61K38/22 A61P43/00.121 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P25/14 A61P25/08 A61P9/00 C07K14/47.ZNA C12Q1/6876.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA16 2G045/AA24 2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BA13 2G045/BB01 2G045/BB03 2G045/BB10 2G045/CA11 2G045/CA18 2G045/CA19 2G045/CA24 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/CB08 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB08 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4C084/AA02 4C084/BA01 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/CA26 4C084/CA29 4C084/CA36 4C084/DB56 4C084/NA14 4C084/ZA02 4C084/ZA16 4C084/ZA36 4C084/ZC75 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB38 4C087/BB43 4C087/BB44 4C087/BB59 4C087/BB63 4C087/CA16 4C087/NA14 4C087/ZA02 4C087/ZA16 4C087/ZA36 4C087/ZC75 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/EA20		
优先权	1020170004167 2017-01-11 KR		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于预防或治疗神经系统疾病的药物组合物，其包含表达或分泌PCNT作为活性成分的脐带血或源自脐带血的细胞，以及包含用于测量PCNT蛋白水平的药物的神经系统疾病 发明领域本发明涉及使用PCNT蛋白分析诊断神经系统疾病所需信息的方法，以及筛选在均相中表达或分泌PCNT的神经系统疾病候选治疗剂的方法。通过使用含有血液或脐带血来源的细胞的组合物，可以有效地预防或治疗神经系统疾病，并且PCNT蛋白可用于早期诊断神经系统疾病和治疗神经系统疾病。它可以用作开发目标。[选择图]图3

