



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

配列が R R T E E E N L R K K G E P H H (配列番号 1) であるヒト p 5 3 の直線状エピトープに結合することを特徴とする抗ヒト p 5 3 抗体。

## 【請求項 2】

モノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の抗体を調製する方法であって、

(i) キャリアと任意に結合し、配列が C R T E E E N L R K K G E P H H (配列番号 2) である前記ヒト p 5 3 タンパク質のペプチドを含む免疫原を用い、非ヒト動物に免疫処置する工程であって、前記キャリアは好ましくはウシ血清アルブミンである工程；と

(ii) 免疫処置で得られた前記抗体を単離する工程と、  
により特徴付けられる方法。

10

## 【請求項 4】

少なくとも請求項 1 又は 2 に記載の抗体、及び前記抗体のヒト p 5 3 タンパク質への結合を検出する手段を含む、イムノアッセイキット。

## 【請求項 5】

前記野生型ヒト p 5 3 タンパク質に対する翻訳後修飾により、立体構造的に変化した試料中の前記ヒト p 5 3 タンパク質のアイソフォームを検出する *in vitro* の方法であって、前記試料が請求項 1 又は 2 に記載の少なくとも 1 つの抗体と接触すること、前記ヒト p 5 3 タンパク質及び前記抗体の免疫複合体の形成が、前記試料において検出されることを特徴とする方法。

20

## 【請求項 6】

被験者におけるアルツハイマー病を診断する *in vitro* の方法であって、

(i) 前記被験者の生体試料を、請求項 1 又は 2 に記載の少なくとも 1 つの抗ヒト p 5 3 抗体と、前記ヒト p 5 3 タンパク質及び前記少なくとも 1 つの抗体の免疫複合体の形成に適切な条件下で接触させる工程；と

(ii) 前記ヒト p 5 3 タンパク質及び前記少なくとも 1 つの抗体の免疫複合体の形成を検出する工程と、により特徴付けられ、

前記免疫複合体の形成はアルツハイマー病を示す、方法。

30

## 【請求項 7】

軽度認知障害である被験者のアルツハイマー病を発症する疾病素質を決定する *in vitro* の方法であって、

(i) 前記被験者の生体試料を、請求項 1 又は 2 に記載の少なくとも 1 つの抗ヒト p 5 3 抗体と、前記ヒト p 5 3 タンパク質及び前記少なくとも 1 つの抗体の免疫複合体の形成に適切な条件下で接触させる工程；と

(ii) 前記ヒト p 5 3 タンパク質及び前記少なくとも 1 つの抗体の免疫複合体の形成を検出する工程と、により特徴付けられ、

前記免疫複合体の形成はアルツハイマー病を発症する疾病素質を示す、方法。

40

## 【請求項 8】

加齢に伴い認知機能不良となる被験者の疾病素質を決定する *in vitro* の方法であって、

(i) 前記被験者の生体試料を、請求項 1 又は 2 に記載の少なくとも 1 つの抗ヒト p 5 3 抗体と、前記ヒト p 5 3 タンパク質及び前記少なくとも 1 つの抗体の免疫複合体の形成に適切な条件下で接触させる工程；と

(ii) 前記ヒト p 5 3 タンパク質及び前記少なくとも 1 つの抗体の免疫複合体の形成を検出する工程と、により特徴付けられ、

前記免疫複合体の形成は加齢に伴い認知機能不良となる疾病素質を示す、方法。

## 【請求項 9】

前記生体試料が、血液、血漿、血清、唾液、尿、神経細胞、血液細胞又は他の細胞型で

50

ある、請求項 5 ~ 8 のいずれかに記載の *in vitro* の方法。

【請求項 10】

前記検出が、免疫沈降反応技術、イムノアッセイ、好ましくは E L I S A もしくは R I A もしくは免疫蛍光アッセイ、ウェスタンブロット、F A C S 分析、又は免疫細胞化学 / 免疫組織化学技術により実施される、請求項 5 ~ 9 のいずれかに記載の *in vitro* の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、免疫診断の分野である。

10

【0002】

さらに詳細には、本発明は、アルツハイマー病、及び / 又は加齢に伴いアルツハイマー病もしくは認知障害を発症する被験者の疾病素質を診断する抗体、キット、並びに *in vitro* の方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒト p 5 3 タンパク質の DNA 結合ドメイン ( D B D ) ( アミノ酸 1 0 1 ~ 3 0 6 ) は、高度な構造的柔軟性により特徴付けられ、3つのシステイン ( 1 7 6 、 2 3 8 及び 2 4 2 残基 ) 、並びに1つのヒスチジン ( 1 7 9 残基 ) と配位結合した1つの  $Z n^{2+}$  イオンを含む。ヒト p 5 3 タンパク質の野生型アイソフォームにおいて、アミノ酸 2 8 2 ~ 2 9 7 の直線状エピトープはマスクされるため、エピトープ特異的抗体による認識に利用できない。

20

【0004】

しかしながら、その D B D ドメインの高度な柔軟性のため、p 5 3 タンパク質は複数の立体構造を呈することができ、また、これらの立体構造がその生物学的活性を特徴付ける。

【0005】

その野生型構造では、p 5 3 は DNA コンセンサス配列に結合することができ、標的遺伝子の発現を転写 / 抑制することができる。この立体構造において、該タンパク質は、市販の立体構造特異的抗体である P A b 1 6 2 0 により認識されるエピトープを露出する。

30

【0006】

p 5 3 の立体構造の変化状態は複数存在し、異なる立体構造変化アイソフォームに相当する。p 5 3 遺伝子における一部の変異は、タンパク質の立体構造変化を引き起こし、これは市販の立体構造特異的抗体が認識することができる立体構造変化アイソフォームに相当する。

【0007】

さらなる立体構造変化アイソフォームは、酸化及び / 又はニトロ化反応など、翻訳後修飾に由来してもよく、タンパク質の野生型 3 次構造を変化させる。

【0008】

B u i z z a L . ら ( 「 C o n f o r m a t i o n a l a l t e r e d p 5 3 a s a n e a r l y m a r k e r o f o x i d a t i v e s t r e s s i n A l z h e i m e r ' s d i s e a s e 」 、 P l o s O n e 7 ( 1 ) : e 2 9 7 8 9 ) 及び U b e r t i D ら ( 「 I d e n t i f i c a t i o n o f a m u t a n t - l i k e c o n f o r m a t i o n o f p 5 3 i n f i b r o b l a s t s f r o m s p o r a d i c A l z h e i m e r ' s d i s e a s e p a t i e n t s 」 、 N e u r o b i o l o g y o f A g i n g 2 7 ( 2 0 0 6 ) 1 1 9 3 ~ 1 2 0 1 ) は共にアルツハイマー病患者における変異 p 5 3 タンパク質の発現を同定している。抗 p 5 3 抗体の P A b 2 4 0 を用いて同定しており、これは野生型 p 5 3 タンパク質では検出することができない p 5 3 タンパク質におけるアミノ酸残基 2 1 3 ~ 2 1 7 の潜在性エピトープに結合する。

40

50

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0009】

【非特許文献1】B u i z z a L.ら、「C o n f o r m a t i o n a l a l t e r e d p 5 3 a s a n e a r l y m a r k e r o f o x i d a t i v e s t r e s s i n A l z h e i m e r ' s d i s e a s e」、P l o s O n e 7 ( 1 ) : e 2 9 7 8 9

【非特許文献2】U b e r t i Dら、「I d e n t i f i c a t i o n o f a m u t a n t - l i k e c o n f o r m a t i o n o f p 5 3 i n f i b r o b l a s t s f r o m s p o r a d i c A l z h e i m e r ' s d i s e a s e p a t i e n t s」、N e u r o b i o l o g y o f A g i n g 2 7 ( 2 0 0 6 ) 1 1 9 3 ~ 1 2 0 1

10

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

本発明者は意外にも、アミノ酸282～297の直線状エピトープが露出される翻訳後修飾に起因する該タンパク質の立体構造変化アイソフォームを、特異的及び選択的に認識することができることが判明している抗ヒトp53を見出している。

## 【0011】

また、本発明者は意外にも、本発明の抗体により認識されるp53タンパク質のアイソフォームが、アルツハイマー病の被験者に特徴的に発現することを観察した。特に、本発明の抗体により認識される立体構造変化アイソフォームは、アルツハイマー病患者の生体試料、特に血液細胞、神経細胞又は他の細胞型の試料、並びに例えば血液、血漿、血清、唾液、尿などの生体液の試料に多量に発現する。

20

## 【0012】

本発明者はさらに、本発明の抗体により認識されるこの立体構造変化アイソフォームは、軽度認知障害(MCI)被験者の生体試料にも発現することを観察した。

## 【0013】

従って、本発明の抗体は、アルツハイマー病を診断するため、及びアルツハイマー病を発症する軽度認知障害(MCI)被験者の疾病素質を決定するための有用な診断及び予後診断用ツールである。

30

## 【0014】

最後に、本発明者は本発明の抗体に陽性のp53タンパク質アイソフォームの発現が、上記研究対象被験者の年齢及び認知障害に統計的に有意に相関することを観察した。

## 【0015】

従って、本発明の抗体は、加齢に伴い認知障害を発症する被験者の疾病素質を決定するのに有用である。

## 【0016】

従って、本発明の第1の目的は抗ヒトp53抗体であり、ヒトp53のDNA結合ドメイン(DBD)に存在する配列R R T E E E N L R K K G E P H H (配列番号1)である、ヒトp53のアミノ酸配列のアミノ酸位282～297にわたる直線状エピトープを認識することを特徴とする。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0017】

【図1】図1は、p53タンパク質配列(配列番号3)を示す。

【図2】図2は、SAD及びFAD試料における2D3A8抗体陽性バンド及びPA b 1620陽性バンドの強度比を示す。

【図3】図3は、アルツハイマー患者の血液細胞(PBMC)及び血清における2D3A8陽性p53アイソフォームの濃度を示す。

【図4】図4は、年齢と血液細胞(PBMC)における2D3A8陽性p53アイソフォ

50

ームの濃度の相関を示す。

【図5】図5は、M M S E 検査で得られた得点と2 D 3 A 8 陽性 p 5 3 アイソフォームの濃度の相関を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明の抗体の調製を以下の実験部分に記載する。

【0019】

好ましい実施形態において、本発明の抗体はモノクローナル抗体である。

【0020】

本発明の抗体は、ポリクローナル又はモノクローナル抗体を調製する任意の周知の方法により得ることができる。以下の実験部分において、配列が C R T E E E N L R K K G E P H H (配列番号2)であり、キャリアとしてウシ血清アルブミンに結合したペプチドからなる抗原を用いた動物(マウス)の免疫処置、及びハイブリドーマ技術による抗体の調製を、実施例に基づき説明する。

10

【0021】

上記のように、本発明の抗体物は、アルツハイマー病、及び加齢に伴う認知障害の発症に相関することが示されているヒト p 5 3 タンパク質のアイソフォームを特異的に認識する。従って、該抗体は有用な診断及び予後診断用ツールとなる。

【0022】

アルツハイマー病に特有の p 5 3 タンパク質に対する翻訳後修飾により、立体構造が変化したアイソフォームを決定する *in vitro* の方法、並びに添付の特許請求の範囲に定義され、本明細書の不可欠な部分を形成する診断及び予後診断方法もまた、本発明の一部である。

20

【0023】

添付の特許請求の範囲に定義される免疫診断キットもまた、本発明の一部である。

【0024】

本発明の方法及びキットを実行するため、周知の各種イムノアッセイを用いることができ、例えば、免疫沈降反応アッセイ、E L I S A もしくは R I A、免疫蛍光法、ウェスタンブロット、F A C S 分析、免疫細胞化学/免疫組織化学などである。

【0025】

以下の非限定的な実施例を提供し、添付の特許請求の範囲に定義された本発明の範囲を説明する。

30

【実施例1】

【0026】

#### 1 a、免疫処置

健常で異常のない6/8週齢のマウスを免疫処置に用いた。抗体産生用抗原として用いたペプチドは、以下の特徴を有した。

配列：「N-末端」C R T E E E N L R K K G E P H H 「C末端」(配列番号2)

長さ：16アミノ酸

分子量：1960.94

純度：96.4%

形状：凍結乾燥粉末

結合：グルタルアルデヒド法によりB S A と結合

40

【0027】

p 5 3 タンパク質配列(配列番号3)を図1に示す。DNA結合ドメイン(DBD)を灰色でハイライトし、下線は2 D 3 A 8 抗体により認識される直線状エピトープである。

【0028】

最初の注射は、フロイント完全アジュバント(F C A)に抗原(50 μg)を乳化することにより実施した。動物に、2~3箇所皮下注射した。フロイント不完全アジュバント(F I A)に乳化した抗原50 μgを用い、3週間間隔で追加の注射を実施した。抗体力

50

価をE L I S Aにより評価する。

【0029】

E L I S Aアッセイにおいて、マウス5匹の血清における抗体力価を、上述のペプチドを用いた3回目の注射後に評価した。免疫マウスの血液を尾静脈から採取した。分光光度測定値により得られた吸光度値によって、各マウスに存在する抗体力価に関する重要な情報が与えられた。抗体力価が十分に高くなるように、動物にさらに追加の注射を行った。最初の融合のため、抗体力価が最も高いマウスを選択した。

【0030】

1 b、ハイブリドーマの成長

動物の脾臓細胞をマウス骨髄腫細胞(S P 2 / 0細胞株)と融合した。融合生成物を、抗原に対してスクリーニングし、抗体産生クローンを選択した。これらのクローンの増殖を継続した。この最初のスクリーニングは、E L I S A法により行った。陽性クローンを親クローンとし、3回継代培養後凍結した。E L I S Aプレート上に抗原コーティングを行い、続いて融合生成物の上清を添加した。免疫動物の血清をE L I S Aにおける陽性対照として用いた(実施例2)。

10

【実施例2】

【0031】

抗体力価が最も高いマウスの脾臓細胞、及びマウスの骨髄腫細胞を融合後、E L I S Aアッセイを行い、融合生成物を評価した。96ウェルE L I S Aプレートに抗原のコーティングを行い、各クローン上清の段階希釈を各ウェルに添加して、分光光度測定値によりこれらの抗体産生を評価した。450nmの光学密度(OD 450nm)が最も高いクローンを24ウェルプレートに移し、増殖後、E L I S Aアッセイを繰り返し、抗体産生が最も高いクローンを6ウェルプレートに移し、増殖し、再度E L I S Aにより試験した。培養フラスコに移したクローンにもこの手順を繰り返した。これらの連続するアッセイにより最も優れたクローンを同定し、最後にE L I S A、限界希釈法により試験し、陽性クローンが実際の抗体反応を示したことを確認した。

20

【0032】

有効な抗体を、OD 450nm値が最も高い、従って抗体力価が最も高いクローンの上清から精製した。この抗体を略して「クローン2 D 3 A 8」とする。

【実施例3】

【0033】

散発性及び家族性アルツハイマー病並びにM C I患者における、2 D 3 A 8抗体により認識されるp 5 3タンパク質の立体構造変化アイソフォームの発現に関する研究

散発性アルツハイマー(S A D)及び家族性アルツハイマー(F A D)と診断された患者の不死化Bリンパ球において、タンパク質の野生型アイソフォーム(P A b 1 6 2 0)及び立体構造変化アイソフォーム(2 D 3 A 8)を認識する2つの立体構造特異的抗体を用い、p 5 3の立体構造状態を免疫沈降法により評価した。その後、ポリクローナル抗p 5 3抗体(C M 1)を用いたウェスタンブロットにより、免疫沈降物を可視化した。実験データを、同じ試料の2 D 3 A 8抗体陽性バンド及びP A b 1 6 2 0陽性バンドの強度比として表した。

30

40

【0034】

S A D及びF A D試料において、2 D 3 A 8 / 1 6 2 0比は、痴呆のない対照患者のリンパ球と比較して、有意に高かった(図2)。

【0035】

従って、2 D 3 A 8抗体は、散発性(S A D)及び家族性(F A D)アルツハイマー患者の不死化リンパ球に特徴的に発現するp 5 3の立体構造変化アイソフォームを識別することができる。

【実施例4】

【0036】

アルツハイマーと診断された患者、及びM C Iと診断された軽度認知障害被験者の鮮血

50

の試料において、2D3A8抗体により認識されるp53の立体構造変化アイソフォーム(2D3A8陽性p53)をELISAにより評価した。また、同齡の健常で痴呆のない被験者も評価した。

【0037】

2D3A8陽性p53は、同じ患者又は被験者の血液細胞(PBMC)及び血清の両方で検出された。2D3A8抗体は、アルツハイマー患者を高い特異性で認識することができる。興味深いことに、軽度認知障害被験者においては、2D3A8陽性p53の血清濃度が、対照被験者に存在するタンパク質アイソフォーム濃度よりも統計的に高い。アルツハイマー患者のPBMC及び血清において、2D3A8陽性p53アイソフォームは、対照と比較して、統計的に増加した(図3)。

10

【実施例5】

【0038】

2D3A8陽性p53アイソフォームは、年齢に相関する。

【0039】

加齢に伴い、血液細胞(PBMC)における2D3A8陽性p53の発現は、統計的に有意に増加する(図4)。

【0040】

さらに、2D3A8陽性p53の発現は、周知の神経心理学的検査であるMMSEにより測定される認知状態に相関する。MMSE検査で得られた得点の減少に伴い、2D3A8陽性p53アイソフォームは増加する。すなわち、認知障害の進行に伴い増加する(図5)。

20

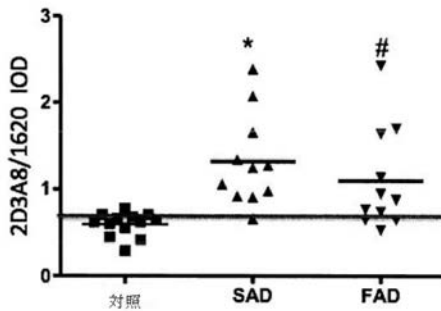
【図1】

```

MEEPQSDPSV  EPPLSQETFS  DLWKLLPENN  VLSPLPSQAM
DDLMLSPDDI  EQWFTEDPGP  DEAPRMPEAA  PPVAPAPAAP  TPAAPA-
PAPS  WPLSSSVPSQ  KTYQGSYGFR  LGFLHSGTAK  SVTCTYSPAL
NKMFCQLAKT  CPVQLWVDST  PPPGTRVRAA  IYQSQHMTE
VVRRCPHHER  CSDSDGLAPP  QHLIRVEGNL  RVEYLDDRNT
ERHSVVVPYE  PPEVGSDCCT  IHNYMCNSS  CMGGMNRRPI  LTIIT-
LBDSS  GNLLGRNSFE  VRVCACPGRD  RRTEENLRK  KGEPHELPP
GSTKRALPNN  TSSSPQPKK  PLDGEYFTLQ  IRGRERFEMF  RELNEA-
LELK  DAQAGKEPGG  SRAHSSHLKS  KKGQSTSRHK  KLMFKTEGPD  SD

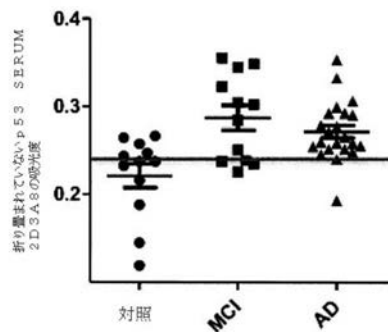
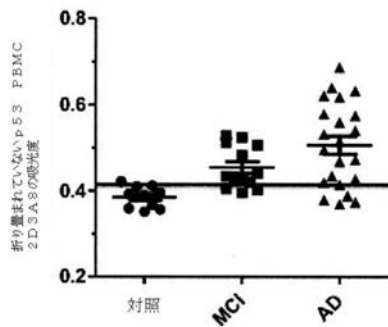
```

【図2】

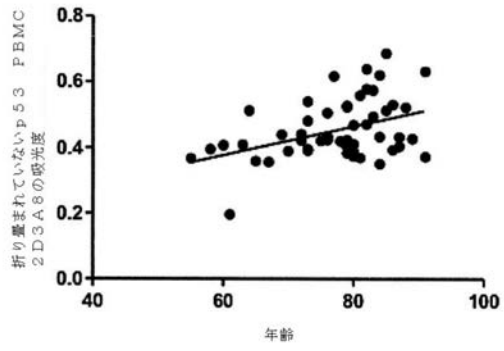


対照 vs SAD \* p<0,01  
対照 vs FAD # p<0,05

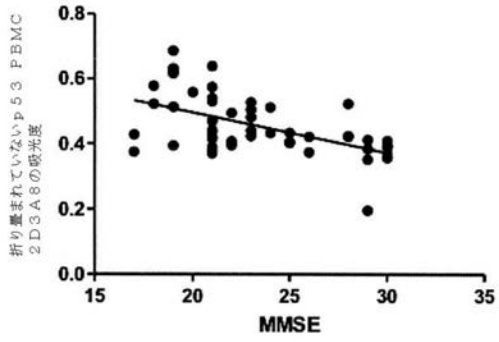
【図3】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 配列表 】

2017534595000001.app

【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2015/072094

**Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a.  forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- on paper or in the form of an image file.
- b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/072094

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07K16/32 G01N33/50 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K G01N		
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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VOJTESEK B ET AL: "CONFORMATIONAL CHANGES IN P53 ANALYSED USING NEW ANTIBODIES TO THE CORE DNA BINDING DOMAIN OF THE PROTEIN", ONCOGENE, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 10, no. 2, 19 January 1995 (1995-01-19), pages 389-393, XP000881521, ISSN: 0950-9232 figure 2 table 2 ----- -/--	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 December 2015		16/12/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Covone-van Hees, M

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/072094
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LAURA BUIZZA ET AL: "Conformational Altered p53 as an Early Marker of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease", PLOS ONE, vol. 7, no. 1, 5 January 2012 (2012-01-05), page e29789, XP055192766, DOI: 10.1371/journal.pone.0029789 the whole document</p> <p>-----</p>	1-10
A	<p>UBERTI D ET AL: "Identification of a mutant-like conformation of p53 in fibroblasts from sporadic Alzheimer's disease patients", NEUROBIOLOGY OF AGING, TARRYTOWN, NY, US, vol. 27, no. 9, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 1193-1201, XP024993134, ISSN: 0197-4580, DOI: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2005.06.013 [retrieved on 2006-09-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-10
A	<p>FUJIWARA TAKESHI ET AL: "A compound CP-31398 suppresses excitotoxicity-induced neurodegeneration", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 440, no. 3, 26 August 2013 (2013-08-26), pages 359-363, XP028759428, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2013.08.052 the whole document</p> <p>-----</p>	1-10
X,P	<p>M Memo ET AL: "A conformational specific anti p53 monoclonal antibody able to recognize population at risk to develop Alzheimer's disease P", BioVaria, Munich 2015, 1 June 2015 (2015-06-01), XP055192791, Retrieved from the Internet: URL:https://www.biovaria.org/programme/technologies/technologies-details/a-conformational-specific-anti-p53-monoclonal-antibody-able-to-recognize-population-at-risk-to-develop-alzheimers-disease/ [retrieved on 2015-06-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-10
A	<p>WO 2008/147186 A1 (ACADEMISCH ZIEKENHUIS LEIDEN H [NL]; VAN DER BURG SJOERD HENRICUS [NL]) 4 December 2008 (2008-12-04) claims 1,6,7</p> <p>-----</p>	1-10
	-/--	

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/072094

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/32175 A2 (PFIZER PROD INC [US]) 8 June 2000 (2000-06-08) examples	1-10
A	----- L BUIZZA ET AL: "Conformational altered p53 affects neuronal function: relevance for the response to toxic insult and growth-associated protein 43 expression", CELL DEATH AND DISEASE, vol. 4, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), page e484, XP055192745, DOI: 10.1038/cddis.2013.13 the whole document	1-10
A	----- HUPP T R: "REGULATION OF P53 PROTEIN FUNCTION THROUGH ALTERATIONS IN PROTEIN-FOLDING PATHWAYS", CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, BIRKHAUSER VERLAG, HEIDELBERG, DE, vol. 55, no. 1, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 88-95, XP000891820, ISSN: 1420-682X, DOI: 10.1007/S000180050272 the whole document	1-10
A	----- WO 94/12202 A1 (UNIV DUNDEE [GB]; LANE DAVID PHILIP [GB]; HUPP THEODORE ROBERT [GB]) 9 June 1994 (1994-06-09) the whole document	1-10
A	----- MARY K DANKS ET AL: "Differences in epitope accessibility of p53 monoclonal antibodies suggest at least three conformations or states of protein binding of p53 protein in human tumor cell lines", CELL DEATH AND DIFFERENTIATION, vol. 5, no. 8, 1 August 1998 (1998-08-01), pages 678-686, XP055193329, ISSN: 1350-9047, DOI: 10.1038/sj.cdd.4400408 the whole document	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/072094

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008147186 A1	04-12-2008	AU 2008257791 A1	04-12-2008
		CA 2689536 A1	04-12-2008
		CN 101796070 A	04-08-2010
		EP 2155780 A1	24-02-2010
		ES 2406077 T3	05-06-2013
		US 2010210529 A1	19-08-2010
		US 2015010586 A1	08-01-2015
		WO 2008147186 A1	04-12-2008
		WO 0032175 A2	08-06-2000
BG 105599 A	28-02-2002		
BR 9915940 A	11-09-2001		
CA 2350597 A1	08-06-2000		
CN 1329493 A	02-01-2002		
EE 200100302 A	15-08-2002		
EP 1137418 A2	04-10-2001		
HR P20010414 A2	30-06-2002		
HU 0201215 A2	28-08-2002		
ID 29061 A	26-07-2001		
IS 5943 A	15-05-2001		
JP 2002531396 A	24-09-2002		
JP 2006166920 A	29-06-2006		
NO 20012737 A	09-07-2001		
OA 11722 A	25-01-2005		
PL 348310 A1	20-05-2002		
TR 200101549 T2	21-11-2001		
US 2002048271 A1	25-04-2002		
WO 0032175 A2	08-06-2000		
YU 35401 A	19-07-2005		
ZA 200104210 A	24-02-2003		
WO 9412202 A1	09-06-1994	AT 180673 T	15-06-1999
		AU 680216 B2	24-07-1997
		CA 2150265 A1	09-06-1994
		DE 69325180 D1	08-07-1999
		DE 69325180 T2	02-12-1999
		DK 0675729 T3	06-12-1999
		EP 0675729 A1	11-10-1995
		ES 2134336 T3	01-10-1999
		GR 3030900 T3	30-11-1999
		JP H08505607 A	18-06-1996
		US 6140058 A	31-10-2000
		WO 9412202 A1	09-06-1994

## 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 P 21/08 (2006.01) C 1 2 P 21/08

(81)指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, UA, UG, US

(72)発明者 ウベルティ, ダニエラ レティチア

イタリア国 ブレッシャ州 2 5 1 2 1 ロンキ エス . エフ . ディ パオラ通り 2 3

Fターム(参考) 4B029 AA07 BB15 BB17 CC01 FA12

4B064 AG27 CA20 CC24 DA13

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA50 FA72

