

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】令和1年7月4日(2019.7.4)

【公表番号】特表2018-519505(P2018-519505A)

【公表日】平成30年7月19日(2018.7.19)

【年通号数】公開・登録公報2018-027

【出願番号】特願2017-561625(P2017-561625)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 27/62 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/53 N

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 27/62 X

C 1 2 Q 1/04 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 31/27

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 21/02

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 9/16 B

C 0 7 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月23日(2019.5.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

i) 配列番号:1のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するプロテインホスファターゼ1レギュラトリーサブユニット14A、又はそのアイソフォーム、もしくはバリエーション、もしくは断片;及び/あるいは

ii) 配列番号:2のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有する2',3'-環状ヌクレオチド3'-ホスホジエステラーゼ、又はそのアイソフォーム、もしくはバリエーション、もしくは断片

を含むバイオマーカーのパネル。

【請求項2】

タウ又はその1以上の断片を含むバイオマーカーのパネルであって、タウが:

i) 配列番号:29のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有し、かつ

ii) T39、S46、T50、T52、T56、S61、T63、S64、S68、T69、S113、T181、S184、S185、S191、S195、S198、S199、S202、S205、S208、S210、T212、S214、T217、T231、S235、S237、S238、S258、S262、S285、S289、S356、Y394、S396、S400、T403、S404、S409、S412、S413、T414/S416、又はS422から選択される1以上、任意に2以上のリン酸化アミノ酸を含み;

タウ上の該リン酸化アミノ酸が、T181である場合に、該パネルが、少なくとももう1つのリン酸化アミノ酸を有するタウ又はその1以上の断片を含む、前記パネル。

【請求項3】

表5、6、7、8、9、10、11、12、13、又はそれらの組合せから選択される1以上、任意に2以上のタンパク質を含むバイオマーカーのパネル。

【請求項4】

配列番号:11のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するアクチンアルファ心筋1、配列番号:12のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するアンチトロンピン-III、配列番号:3のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するBH3共役ドメインデアゴニスト、配列番号:24のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するcAMP依存性プロテインキナーゼI型-ベータレギュラトリーサブユニット、配列番号:4のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するカテニンデルタ-1、配列番号:23のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有する170kDaの中心体タンパク質、配列番号:5のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するクラスリン軽鎖B、配列番号:13のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するEglnineホモログ1、配列番号:14のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するフィブリノーゲンガンマ鎖、配列番号:27のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するGMP還元酵素1、配列番号:6のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するグアニンヌクレオチド結合タンパク質G(q)サブユニットアルファ、配列番号:15のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するインスリン様増殖因子結合タンパク質6、配列番号:28のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するKxDLモチーフ含有タンパク質1、配列番号:18のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するラムダ-クリスタリンホモログ、配列番号:20のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するミエリン関連オリゴデンドロサイト塩基性タンパク質、配列番号:7のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有する中性アルファ-グルコシダー

ゼAB、配列番号:19のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有する核膜孔複合体タンパク質Nup155、配列番号:16のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するOCIAドメイン含有タンパク質1、配列番号:25のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するタンパク質KIAA1045、配列番号:8のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するセセルニン-2、配列番号:17のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有する血清アルブミン、配列番号:9のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有する短鎖特異的アシルCoAデヒドロゲナーゼ、配列番号:22のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するシナプトポリン、配列番号:10のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するシタフィリン、配列番号:21のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有する膜貫通型タンパク質119、及び配列番号:26のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するチューブリンアルファ鎖様3を含む群Aから選択される1以上の、代わりの2以上のタンパク質をさらに含む、請求項1記載のバイオマーカーのパネル。

【請求項5】

群B、C、又はDから選択される1以上のタンパク質をさらに含む、請求項1記載のバイオマーカーのパネル。

【請求項6】

請求項2記載のパネルにおいて定義される1以上のバイオマーカーをさらに含む、請求項1、4、又は5のいずれか1項記載のバイオマーカーのパネル。

【請求項7】

請求項3記載のパネルにおいて定義される1以上のバイオマーカーをさらに含む、請求項1、4、5、又は6のいずれか1項記載のバイオマーカーのパネル。

【請求項8】

タウが:

- i) 配列番号:29のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有し、かつ
- ii) S61、S64、S199、S205、及びS396から選択される1以上、任意に2以上のリン酸化アミノ酸を含む、請求項2記載のバイオマーカーのパネル。

【請求項9】

少なくともベイシジン及び/又はミトコンドリアのシトクロムcオキシダーゼサブユニット7A関連タンパク質を含む、請求項3記載のバイオマーカーのパネル。

【請求項10】

対象における神経認知障害を診断するためのデータの取得方法であって:

- a) 該対象から得られた試料を、請求項1~9のいずれか1項において定義されるパネルのバイオマーカーについてアッセイすること;
- b) 該試料中で、該パネルの各々のバイオマーカーの濃度又は量を測定すること;
- c) 該試料中の該パネルの各々のバイオマーカーの該濃度又は量を、該バイオマーカーの参照濃度又は量と比較することを含む、前記方法。

【請求項11】

対象における神経認知障害をステージ分類するための方法であって:

- a) 該対象から得られた試料を、請求項1~9のいずれか1項において定義されるパネルのバイオマーカーについてアッセイすること;
- b) 該試料中で、該パネルの各々のバイオマーカーの濃度又は量を測定すること;
- c) 該試料中の該パネルの各々のバイオマーカーの該濃度又は量を、該バイオマーカーの参照濃度又は量と比較することによって、該対象における該神経認知障害のステージを決定することを含む、前記方法。

【請求項12】

対象において神経認知障害を発症する可能性を評価するための方法であって:

- a) 該対象から得られた試料を、請求項1~9のいずれか1項において定義されるパネルのバイオマーカーについてアッセイすること;
- b) 該試料中で、該パネルの各々のバイオマーカーの濃度又は量を測定すること;
- c) 該試料中の該バイオマーカーパネルの各々のバイオマーカーの該濃度又は量を、該パ

バイオマーカの参照濃度又は量と比較することによって、該対象が、神経認知障害を発症する可能性があるかどうかを決定することを含む、前記方法。

【請求項13】

対象における神経認知障害を治療するための薬物に対する応答を評価するための方法であって、該対象が、該薬物で治療されてきたか又は該薬物で治療されており、該方法が：

- a) 対象から得られた試料を、請求項1～9のいずれか1項において定義されるパネルのバイオマーカについてアッセイすること；
- b) 該試料中で、該パネルの各々のバイオマーカの濃度又は量を測定すること；
- c) 該試料中の各々のバイオマーカの該濃度又は量を、該バイオマーカの参照濃度又は量と比較することによって、該対象が、該薬物に反応してきたかどうか又は該薬物に反応しているかどうかを決定することを含む、前記方法。

【請求項14】

神経認知障害を治療するための前記薬物が、キナーゼ阻害剤である、請求項13記載の方法。

【請求項15】

前記キナーゼ阻害剤が、タウキナーゼ阻害剤、又はカゼインキナーゼ阻害剤、任意に、カゼインキナーゼ1アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、もしくはイプシロンから選択される、請求項14記載の方法。

【請求項16】

前記キナーゼ阻害剤が、5-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン；
 2-アミノ-3-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド；
 2-[3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール；
 2-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド；
 2-メチル-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド；
 2-アミノ-3-ベンゾイルインドリジン-1-カルボキサミド；
 2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-1H-インドール-3-カルボキサミド；それらの組合せ；又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物から選択されるカゼインキナーゼ1デルタ阻害剤である、請求項15記載の方法。

【請求項17】

前記カゼインキナーゼ1デルタ阻害剤が、5-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン；
 2-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド；
 2-メチル-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミドから選択される、請求項16記載の方法。

【請求項18】

前記神経認知障害が、タウ毒性を特徴とする、請求項10～17のいずれか1項記載の方法。

【請求項19】

前記神経認知障害が、タウオパチーである、請求項10～17のいずれか1項記載の方法。

【請求項20】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、進行性核上性麻痺(PSP)、ピック病、皮質基底核変性症、多系統萎縮症(MSA)、鉄蓄積を伴う神経基底変性、1型(ハラールホルデン・スパッツ)、嗜銀顆粒性認知症、ダウン症候群、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ボクサー認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病C型、進行性皮質下グリオーシス、プリオンタンパク質脳アミロイドアンギオパチー、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソニズム、亜急性硬化性全脳炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症症候群、神経原線維変化/認知症を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、慢性外傷性脳障害、アルファ-シヌク

レイン病、パーキンソン病、又はそれらの組合せの群から選択される、請求項19記載の方法。

【請求項21】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病である、請求項20記載の方法。

【請求項22】

前記対象が、メマンチン(例えば、Namenda(登録商標))、ガラントミン(例えば、Razadyne(登録商標))、リバスチグミン(例えば、Exelon(登録商標))、ドネペジル(例えば、Aricept(登録商標))、ソラネズマブ、5HT₅アンタゴニスト、若しくはそれらの組合せの群から選択される追加の治療薬剤でも治療されてきたか又は治療されている、請求項13記載の方法。

【請求項23】

前記アッセイする工程a)及び/又は前記測定する工程b)が:

i)前記試料を、前記パネルの前記バイオマーカの各々に対する1以上の結合性物質と接触させること;又は

ii)前記試料中で前記バイオマーカの各々に特異的な自己抗体を検出すること;又は

iii)前記試料中で、質量分析により、前記パネルの前記バイオマーカ又はそれらの断片の各々を、任意に該試料を1以上のアイソパリックな反応性質量標識で事前に標識して、検出すること;又は

iv)前記試料中で、2Dゲル電気泳動により、前記パネルの前記バイオマーカの各々を検出すること;又は

iv) i)、ii)、iii)、もしくはiv)のいずれかの組合せを含む、請求項10~22のいずれか1項記載の方法。

【請求項24】

工程a)における前記アッセイすること及び/又は工程b)における前記測定することが:

i)前記パネルにおける前記バイオマーカの1以上の断片を検出すること、及び/又は

ii)配列番号:29のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するタウもしくはその1以上の断片上の1以上のリン酸化アミノ酸を検出することであって、検出されるべきタウ上の該リン酸化アミノ酸が、T181である場合、タウ又はその1以上の断片上の少なくとももう1つのリン酸化アミノ酸が検出される、前記検出すること;を含む、請求項23記載の方法。

【請求項25】

前記試料が、固体支持体上に固定化されている、請求項23又は請求項24記載の方法。

【請求項26】

前記試料が、脳脊髄液(CSF)、血液、血漿、血清、唾液、尿、組織(例えば、脳組織)又はそれらの組合せの群から選択される、請求項10~25のいずれか1項記載の方法。

【請求項27】

前記試料が、CSF又は血液である、請求項10~26のいずれか1項記載の方法。

【請求項28】

前記対象が、ヒト対象である、請求項10~27のいずれか1項記載の方法。

【請求項29】

神経認知障害を治療するための薬物を含む、対象における神経認知障害を治療するための医薬組成物であって、該対象が:

a)該対象から得られた試料を、請求項1~9のいずれか1項において定義されるパネルの前記バイオマーカについてアッセイすること;

b)該試料中で、該パネルの各々のバイオマーカの濃度又は量を測定すること;

c)該試料中の各々のバイオマーカの該濃度又は量を、該バイオマーカの参照濃度又は量と比較すること;を含む方法によって、神経認知障害を有することが決定された、前記医薬組成物。

【請求項30】

前記神経認知障害を治療するための薬物が、メマンチン(例えば、Namenda(登録商標))

、ガランタミン(例えば、Razadyne(登録商標))、リバスチグミン(例えば、Exelon(登録商標))、ドネペジル(例えば、Aricept(登録商標))、ソラネズマブ、5HT₅アンタゴニスト、又はそれらの組合せの群から選択される追加の治療薬剤と組み合わせて投与されるように用いられる、請求項29記載の医薬組成物。

【請求項31】

試料中で、請求項1~9のいずれか1項において定義されるパネルの前記バイオマーカーをアッセイ及び/又は測定するための試薬を含むキット。

【請求項32】

前記試薬が、前記パネルの前記バイオマーカーに特異的に結合する1以上の結合性物質を含む、請求項31記載のキット。

【請求項33】

前記1以上の結合性物質が、一次抗体であり、各々の一次抗体が：

i) 前記パネルの異なるバイオマーカー、及び/又は

ii) 配列番号:29のアミノ酸配列を含むか又は該アミノ酸配列を有するタウもしくはその断片の1以上のリン酸化アミノ酸に特異的に結合する、請求項32記載のキット。

【請求項34】

前記試薬が、前記一次抗体に特異的に結合する1以上の二次抗体をさらに含む、請求項33記載のキット。

【請求項35】

前記二次抗体が、標識されている、請求項34記載のキット。

【請求項36】

前記試料が、脳脊髄液(CSF)、血液、血漿、血清、唾液、尿、組織(例えば、脳組織)又はそれらの組合せの群から選択される、請求項31~35のいずれか1項記載のキット。

专利名称(译)	生物分子与阿尔茨海默病有关		
公开(公告)号	JP2018519505A5	公开(公告)日	2019-07-04
申请号	JP2017561625	申请日	2016-05-27
[标]申请(专利权)人(译)	电泳有限公司		
申请(专利权)人(译)	电Foret的遗传学有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	电Foret的遗传学有限公司		
[标]发明人	イアンヒューゴピケ マルコルムアンドリユーワード クレアルイーズラッセル ヴィクラムミトラ		
发明人	イアン ヒューゴ ピケ マルコルム アン ドリユー ワード クレア ルイーズ ラッセル ヴィクラム ミトラ		
IPC分类号	G01N33/53 G01N27/62 C12Q1/04 A61K45/00 A61K31/505 A61K31/437 A61K31/4439 A61K31/404 A61K31/55 A61K31/445 A61K31/13 A61K31/27 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P21/02 A61K39 /395 C07K16/18 C12N9/16 C07K14/47		
CPC分类号	A61K31/437 A61K31/13 A61K31/445 A61K31/55 A61K31/57 A61P25/28 C07K14/4711 C12N9/16 G01N33/6896 G01N2800/2821 G01N2800/50 G01N2800/56 A61K2300/00		
FI分类号	G01N33/53.N G01N33/53.D G01N27/62.X C12Q1/04.ZNA A61K45/00 A61K31/505 A61K31/437 A61K31/4439 A61K31/404 A61K31/55 A61K31/445 A61K31/13 A61K31/27 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P21/02 A61K39/395.N C07K16/18 C12N9/16.B C07K14/47		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/EA04 2G041/FA10 2G041/FA12 2G041/GA03 2G041/GA06 2G041/HA01 2G041 /JA04 4B050/DD07 4B050/LL03 4B063/QA07 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B063/QS33 4C084/AA17 4C084/NA05 4C084/ZA01 4C084/ZA02 4C084/ZA15 4C084 /ZA16 4C084/ZA94 4C085/AA14 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC13 4C086/BC21 4C086/BC70 4C086/CB05 4C086/CB22 4C086/GA07 4C086/GA08 4C086/GA09 4C086/NA05 4C086 /ZA01 4C086/ZA02 4C086/ZA15 4C086/ZA16 4C086/ZA94 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/FA23 4C206/HA24 4C206/KA01 4C206/KA09 4C206/NA05 4C206/ZA01 4C206/ZA02 4C206/ZA15 4C206 /ZA16 4C206/ZA94 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA50		
代理人(译)	石川彻		
优先权	2015009134 2015-05-28 GB 2015012596 2015-07-17 GB		
其他公开文献	JP2018519505A		

摘要(译)

本发明涉及一组生物标志物，其包含蛋白磷酸酶1调节亚基14A和/或2'， 3' - 环核苷酸3' - 磷酸二酯酶和/或磷酸化tau或其片段，以及tau毒性的特征。特别是诊断阿尔茨海默病，分类，治疗和评估所述疾病的治疗反应。本发明基于以下令人惊讶的发现：本文公开的生物标志物可用于治疗与神经认知障碍晚期（ Braak V / VI期）受试者的脑中与升高和/或认知受影响的非AD对照相关的病症。与酪蛋白激酶1δ抑制剂相比，在AD受试者的CSF中调节，和/或响应于两种酪蛋白激酶1δ抑制剂进行调节。【选择图】无

