

(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2005-536224

(P2005-536224A)

(43) 公表日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00 Z N A A	2 G O 4 5
A O 1 K 67/027	A O 1 K 67/027	4 B O 2 4
A 6 1 K 38/00	A 6 1 P 25/28	4 B O 6 3
A 6 1 P 25/28	C O 7 K 14/435	4 C O 8 4
C O 7 K 14/435	C O 7 K 16/18	4 H O 4 5
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-532117 (P2004-532117)
 (86) (22) 出願日 平成15年8月26日 (2003. 8. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年4月22日 (2005. 4. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/009437
 (87) 国際公開番号 W02004/020665
 (87) 国際公開日 平成16年3月11日 (2004. 3. 11)
 (31) 優先権主張番号 02019281. 1
 (32) 優先日 平成14年8月28日 (2002. 8. 28)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 60/406, 303
 (32) 優先日 平成14年8月28日 (2002. 8. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

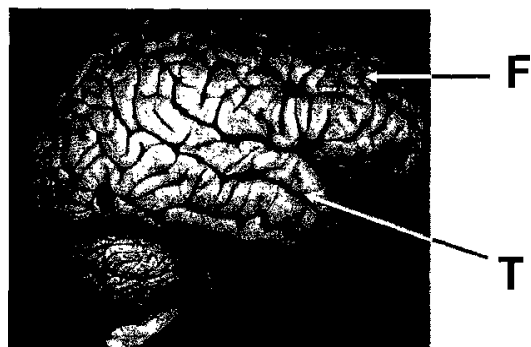
(71) 出願人 504087411
 エヴォテック ニューロサイエンス ゲ
 ゼルシャフト ミット ペシュレンクテル
 ハフツング
 ドイツ連邦共和国 2 2 5 2 5 ハンブル
 ク シュナッケンブルガリー 1 1 4
 (74) 代理人 110000109
 特許業務法人特許事務所サイクス
 (72) 発明者 フォン デル カンマー ハイッツ
 ドイツ連邦共和国 2 2 6 0 7 ハンブル
 ク ヴェルビンドゥングスシュトラーセ
 6 デー
 (72) 発明者 ポールナー ヨハーネス
 ドイツ連邦共和国 2 2 1 7 5 ハンブル
 ク クヴァイテンヴェーク 1 1
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経変性疾患のための、foap-13ポリヌクレオチドおよびポリペプチドの診断的および治療的用法

(57) 【要約】

本発明は、アルツハイマー病患者の、特定の脳領域におけるfoap-13遺伝子発現の調節不全を明らかにする。この所見に基づいて、本発明は、被験者におけるアルツハイマー病の診断または予知のための方法、または、被験者がアルツハイマー病を発症する危険度が増しているかどうかを決定するための方法を提供する。さらに、本発明は、foap-13ポリヌクレオチドおよびポリペプチドを用いて、アルツハイマー病および関連疾患を治療するための治療法、または予防するための予防法を提供する。神経変性疾患の修飾剤をスクリーニングする方法も開示される。

Identification of genes Involved in Alzheimer's Disease pathology



【特許請求の範囲】

【請求項1】

被験者の神経変性疾患を診断または予知する、あるいは被験者が前記疾患を発現する危険度が増大しているか否かを決定する方法であって、

前記被験者から得たサンプルにおいて、

(i) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、

(ii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、

(iii) 前記転写または翻訳産物の断片、または誘導体、または変異体のレベルおよび/または活性を測定すること、並びに、

前記レベルおよび/または前記活性を、既知の疾患または健康状態を表す基準値と比較し、それによって、前記被験者における前記神経変性疾患を診断または予知する、あるいは、前記被験者が前記神経性疾患を発現する危険度が増大しているか否かを決定すること、を含む方法。 10

【請求項2】

前記神経変性疾患はアルツハイマー病であることを特徴とする、請求項1による方法。

【請求項3】

被験者における神経変性疾患、特にアルツハイマー病を診断または予知する、あるいは被験者がそのような疾患を発現する傾向または素因を持つかどうかを決定するキットであって、前記キットは、

(a) (i) foap-13遺伝子の転写産物を選択的に検出する試薬、および、(ii) foap-13遺伝子の翻訳産物を選択的に検出する試薬から成る群から選ばれる、少なくとも1種の試薬、並びに、 20

(b) (i) 前記被験者から得たサンプルにおける、foap-13遺伝子の、前記転写産物および/または前記翻訳産物のレベルまたは活性、または前記レベルと前記活性の両方を検出すること、並びに(ii) 神経変性疾患、特にアルツハイマー病を診断または予知する、あるいは、被験者がそのような疾患を発現する傾向または素因を持つかどうかを決定することによって、神経変性疾患、特にアルツハイマー病を診断または予知する、あるいは被験者がそのような疾患を発現する傾向または素因を持つかどうかを決定するための説明書を含み、

ここで、前記転写産物および/または前記翻訳産物のレベルまたは活性、または前記レベルと前記活性の両方が、既知の健康状態を表す基準値と比較して変化していること、あるいは、前記転写産物および/または前記翻訳産物のレベルまたは活性、または前記レベルと前記活性の両方が、既知の病態を表す基準値と類似または同等であることが、神経変性疾患、特にアルツハイマー病の診断または予知、あるいはそのような疾患を発現する傾向または素因の増大を示す、前記キット。 30

【請求項4】

(i) foap-13遺伝子、および/または、

(ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、

(iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、

(iv) (i)から(iii)の断片、または誘導体、または変異体、から成る群から選ばれる少なくとも1種の物質の活性および/またはレベルのモジュレーター。 40

【請求項5】

非野生型 foap-13遺伝子配列、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体を含む組み換え非ヒト動物であって、前記動物は、

(i) 前記遺伝子配列および選択可能なマーカー配列を含む、遺伝子ターゲティング構築体を供給すること、および、

(ii) 非ヒト動物の幹細胞に前記ターゲティング構築体を導入すること、および、

(iii) 前記非ヒト動物幹細胞を非ヒト胚に導入すること、および、

(iv) 前記胚を、非ヒト擬似妊娠動物に移植すること、および、 50

(v) 前記胚を妊娠満期まで成長させること、および、
 (vi) 遺伝的に改変された非ヒト動物を特定すること、但し、前記動物のゲノムは両対立遺伝子に前記遺伝子配列の修飾体を含む、および、
 (vii) 工程(vi)の遺伝的に改変された非ヒト動物を繁殖させて、ゲノムが前記内因性遺伝子の修飾体を含む遺伝的に改変された非ヒト動物を得ること、
 によって得られ得る、
 ここで前記改変は、前記非ヒト動物に神経変性疾患または、関連疾患または障害の症状を発現させる素因を示す、前記非ヒト動物。

【請求項 6】

(i) foap-13遺伝子、および/または、
 (ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、
 (iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、
 (iv) (i)から(iii)の断片、または誘導体、または変異体、
 から成る群から選ばれる1種以上の物質について、神経変性疾患、特にアルツハイマー病、または、関連疾患または障害のモジュレーターに関するスクリーニング用アッセイであって、前記方法は、
 (a) 細胞を試験化合物に接触させること、
 (b) (i)から(iv)に挙げた1種以上の物質の活性または/レベルを測定すること、
 (c) 前記試験化合物に接触していない対照細胞において、(i)から(iv)に挙げた1種以上の物質の活性および/またはレベルを測定し、かつ、工程(b)および(c)の細胞における、
 前記物質のレベルおよび/または活性を比較することを含み、
 ここで接触させられた細胞における物質の活性および/またはレベルに起こる変化は、前記試験化合物が、前記疾患または障害のモジュレーターであることを示す、前記アッセイ法。

【請求項 7】

(i) foap-13遺伝子、および/または、
 (ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、
 (iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、
 (iv) (i)から(iii)の断片、または誘導体、または変異体、
 から成る群から選ばれる1種以上の物質について、神経変性疾患、特にアルツハイマー病、または、関連疾患または障害に対するモジュレーターに関するスクリーニング法であって、前記方法は、
 (a) (i)から(iv)に挙げた物質と関連する、神経変性疾患または、関連疾患または障害の症状を発現する素因を持つ、あるいは、既に発現している試験動物に、試験化合物を投与すること、
 (b) (i)から(iv)に挙げた1種以上の物質の活性または/レベルを測定すること、
 (c) (i)から(iv)に挙げた物質と関連する、神経変性疾患または、関連疾患または障害の症状を発現する素因を持つ、あるいは、既に発現している試験動物であって、前記のような試験化合物を投与されていない比較対照動物において、(i)から(iv)に挙げた1種以上の物質の活性および/またはレベルを測定すること、
 (d) 工程(b)および(c)の動物における前記物質の活性および/またはレベルを比較することを含み、
 ここで試験動物における物質の活性および/またはレベルに起こる変化は、前記試験化合物が前記疾患または障害のモジュレーターであることを示す、前記方法。

【請求項 8】

前記試験動物および/または前記対照動物は、野生型のfoap-13遺伝子転写制御要素ではない、転写制御要素の制御の下に、foap-13遺伝子、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体を発現する組み換え動物である、請求項7による方法。

【請求項 9】

一つの化合物について試験して、好ましくは、複数の化合物についてスクリーニングし

10

20

30

40

50

て、foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体に対するそれら化合物の結合の程度を測定するアッセイ法であって、

(i) 前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体の懸濁液を、複数の容器に添加する工程、

(ii) 前記複数の化合物に対する前記結合に関してスクリーニングされるべき、一つの検出可能な、特に蛍光標識された一つの化合物、または、複数の検出可能な、特に蛍光標識された複数の化合物を添加する工程、

(iii) 前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体、および、前記の検出可能な、特に蛍光標識された一つの化合物、または蛍光標識された複数化合物とをインキュベートする工程、

(iv) 前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体と関連する、好ましくは蛍光の量を測定する工程、および、

(v) 前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体に対する、前記1種または複数種の化合物による結合の程度を測定する工程、の諸工程を含むアッセイ法。

10

【請求項10】

タンパク質分子であって、配列番号2のfoap-13をコードする遺伝子、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体の翻訳産物であり、神経変性疾患、好ましくはアルツハイマー病を検出するための診断標的として使用されるタンパク質分子。

【請求項11】

タンパク質分子であって、配列番号2のfoap-13をコードする遺伝子、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体の翻訳産物であり、神経変性疾患、好ましくはアルツハイマー病を予防する、治療する、または、改善するための試薬または化合物のためのスクリーニング標的として使用されるタンパク質分子。

20

【請求項12】

免疫原に対して特異的免疫反応性を有する抗体であって、前記免疫原が配列番号2のfoap-13をコードする遺伝子、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体の翻訳産物である抗体。

【請求項13】

被験者から得たサンプル中の細胞における病理的状態の検出のための、請求項12の抗体の使用法であって、前記使用法は、前記細胞を前記抗体によって免疫細胞化学的に染色することを含み、ここで既知の健康状態を現す細胞と比較して、前記細胞の染色程度に変化が見られた場合、または染色パターンに変化が見られた場合、それは前記細胞の病理的状態を示す、前記使用法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、被験者における神経変性疾患を診断し、予知し、かつその進行を監視する方法に関する。さらに、神経変性疾患の治療コントロール法、および修飾剤のスクリーニング法も提供される。本発明はまた、製薬組成物、キットおよび組み換え動物モデルも開示する。

40

【背景技術】

【0002】

神経変性疾患、特にアルツハイマー病(AD)は、患者の生命に対して極度に侵襲的な影響を持つ。さらに、これらの病気は、膨大な健康上の、また、社会的、経済的な負荷となっている。ADはもっともありふれた神経変性疾患であり、全認知症例の約70%を占め、かつ、ADは、65歳を越える人口の約10%、また、85歳を越える人々の最大45%を冒している、恐らくもっとも破壊的な加齢性神経変性病態である(最近の総覧については、非特許文献1参照)。現在、この数は、米国、欧州および日本において推定千二百万症例に昇る。この状況は、先進国においては、老人人口数の統計的増加(「ベビーブーム人口の加齢」)

50

と共に必然的に悪化する。AD患者の脳に見られる神経病理学的特徴は、アミロイドタンパクによって構成される老人斑（プラーク）、および、異常な繊維構造の出現および神経原繊維もつれの形成と一致する深刻な細胞骨格変化である。

【0003】

アミロイド（A）タンパクは、異なる種類のプロテアーゼによるアミロイド前駆体タンパク（APP）の分断によって形成される。 / セクレターゼの分断により、異なる長さを持つAペプチドが形成される。すなわち、典型的には、40個のアミノ酸から成る、短い、比較的可溶で凝集度の低いペプチドと、比較的長い42個のアミノ酸ペプチドで、細胞外で急速に凝集して、特徴的なアミロイド斑（プラーク）を形成するペプチドである（非特許文献2,3）。AD患者の脳には2種類のプラーク、すなわち、拡散性プラークおよび軸索性プラークが検出される。後者は、従来から知られていたもので、もっとも優勢なタイプである。このプラークは、主に、大脳皮質と海馬で認められる。軸索性プラークは、50 μmから200 μmの直径を持ち、不溶の細繊維性アミロイド、死んだ神経細胞、ミクログリアおよび星状細胞の断片、並びに、その他の成分、例えば、神経伝達物質、アポリポタンパクE、グリコサミノグリカン、1-アンチキモトリプシンその他によって構成される。脳における有毒なA沈着の形成は、AD進行のごく初期に始まるが、これが、最終的にはADの病理学的状態に至る継時的な破壊過程の主役であると論じられている。ADの、もう一方の病理学的特徴は、神経原繊維もつれ（NFT）、および、糸状ニューロパイルと記述される異常な軸索集合である（非特許文献4）。NFTは神経細胞内部に出現するが、化学的に変化したタウから成り、タウは、互いにかみ合うペア状螺旋繊維を形成する。NFTの形成と共に、神経細胞の消失が観察されることがある。前記神経細胞の消失は、微小管関連輸送システムの損傷によるものと考えられている（非特許文献5,6）。神経原繊維もつれの出現と、その数の増大は、ADの臨床的軽度とよく相関する（非特許文献7）。ADは、初期には記憶形成に障害を伴い、最終的には高次の認識機能の完全な崩壊に至る、進行性の疾患である。認識障害としては、取り分け、記憶障害、言語障害、認知不能、および実行機能の消失が挙げられる。ADの病因の特徴は、この変性過程に対して、脳の特定の領域および神経細胞の特定集団が選択的に脆弱であることである。具体的に言うと、側頭葉領域および海馬が初期において冒され、かつ、病気の進行中もっともひどく冒される。一方、前頭皮質、後頭皮質および小脳内の神経細胞は大部分無傷であって神経変性から保護される（非特許文献8）。AD開始の年齢は、50歳を中心にした範囲の中を変動する。開始の早いADは、65歳未満の比較的若い人々に起こり、開始の遅いADは、65歳を越える比較的年長の人々に起こる。全AD症例の内の約10%は、早発性ADであり、その内の僅か1-2%が、家系性の遺伝的症例である。

【0004】

現在、ADに対しては治癒は無く、ADの進行を止める効果的な処置も、また、高い確度をもって生前にADを診断する方法すら無い。ある個人がADを発症しやすい傾向を持つことを特定する、いくつかの危険因子が特定されている。その内もっとも著明なものは、アポリポタンパクE遺伝子（ApoE）の、3種の異なる対立遺伝子（イプシロン2、3および4）である（非特許文献9、10）。この多型性原形質タンパクApoEは、低密度リポタンパク受容体に結合することによって細胞内のコレステロールおよびリン脂質輸送に一役買っており、また、軸索の成長と再生にも一役買っているようである。感受性遺伝子および疾患関連性多型を検出する努力がさらに続けられ、その結果、ヒト染色体の10番と12番の特定の領域と遺伝子が、遅発性ADに関連する可能性があるとは仮定されるに至っている（非特許文献11、12、13）。

【0005】

【非特許文献1】Vickers et al., Progress in Neurobiology 2000, 60:139-165

【非特許文献2】Selkoe, Physiological Rev. 2001, 81:741-66

【非特許文献3】Greenfield et al., Frontiers Bioscience 2000, 5:D72-83

【非特許文献4】Braak and Braak, Acta Neuropathol. 1991, 82:239-259

【非特許文献5】Johnson and Jenkins, J. Alzheimers Dis. 1996, 1:38-58

10

20

30

40

50

- 【非特許文献6】Johnson and Hartigan, J. Alzheimers Dis. 1999, 1:329-351
- 【非特許文献7】Schmitt et al., Neurology 2000, 55:370-376
- 【非特許文献8】Terry et al., Annals of Neurobiology 1981, 10:184-92
- 【非特許文献9】Strittmatter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90:1977-81
- 【非特許文献10】Roses, Ann. NY. Acad. Sci. 1998, 855:738-43
- 【非特許文献11】Myers et al., Science 2000, 290:2304-5
- 【非特許文献12】Bertram et al., Science 2000, 290:2303
- 【非特許文献13】Scott et al., Am. J. Hum. Genet. 2000, 66:922-32

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0006】

早発性ADに関しては、染色体21番におけるアミロイド前駆体タンパク（APP）、染色体14番のプレセニリン-1、および染色体1番のプレセニリン-2の遺伝子の遺伝的欠陥によるとされる稀な例があるが、遅発性散発性ADの優勢形がどのような疫学的起源によるものかは未知である。これまでに認められた突然変異は、家系性AD症例の僅か半分を説明しているに過ぎず、これは、全AD患者の2%に満たない。遅発性神経変性疾患の複雑な病因は、治療および診断薬の開発にとっては大いなる課題となっている。候補と目される薬剤標的および診断マーカーの蓄積をさらに拡大することが決定的に重要である。従って、本発明の目的は、神経変性疾患の病因に関する新しい概念を提供すること、および、何よりもこの病気の診断および治療法の開発にとって好適な、方法、材料、薬剤、組成物および動物モデルを提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

この目的は、特許請求の範囲の独立請求項の特徴によって解決される。従属請求項は、本発明の好ましい実施態様を定義する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

1999年に、新規ヒト遺伝子 foap-13 のクローニングが報告された（GenBank、アクセス番号 AB028927）。このクローニングは、本遺伝子のマクロファージにおける高度の発現レベルに基づくものであった。foap-13 遺伝子は、同名で foap-13 と名づけられる、491個のアミノ酸を含むポリペプチドをコードする。同じ cDNA が、MeWoメラノーマ細胞系統（GenBank、アクセス番号 AL157431）および腎ガン細胞（GenBank、アクセス番号 BC003163）から調製された cDNA ライブラリーから得られた。後者の GenBank 入力記事には、foap-13 タンパクは、「胚性上皮タンパク-1 に選択的に発現される」と名づけられたマウス因子と、378 個のアミノ酸について 74% 同一であると注記してある。機能的な注記は欠くが、その他にも同一の cDNA が記述された（特許出願、W00153312、W00112662、EP1067182）。foap-13 遺伝子は、ヒト染色体 11 番の細胞遺伝学マップ位置 11q12 に位置する。foap-13 タンパクは、ヒトタンパク POV1/PB39 に対して、524 アミノ酸の長さに渡って、32% の相同性および 42% の類似性（間にギャップを置いて）を示す。POV1/PB39 は、559 個のアミノ酸を含み、予想ではあるが 12 個の膜貫通ドメインを有する（Cole et al., Genomics 1998, 51:282-287; Stuart et al., Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001, 281:1148-1156, GenBank、アクセス番号 AF045584）。この二つのタンパクの、糖トランスポーターの pfam00083 モティーフを含む N 末端において相同性は特に顕著である（GenBank アクセス番号 XM#165608 を参照）。POV1/PB39 は、急速に成長するまたは発達する、すなわち、胚性組織における、糖および栄養分または代謝成分の輸送に関わる、新規の 1 群のタンパクを定義すると考えられている（Stuart et al., Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001, 281:1148-1156）。POV1/PB39 mRNA のある独特のスプライス変異体が、ヒト前立腺の上皮性新生物において過剰調節されていることが判明した（Cole et al., Genomics 1998, 51:282-287）。

30

40

【0009】

以上まとめると、foap-13 は、ガン腫のような、発達し急速に成長する組織において過

50

剥発現される、栄養分および代謝物の膜貫通輸送体と推定される。神経細胞とグリア細胞は、上皮細胞またそれから由来するガン腫と同様に、上皮起源である。本明細書で開示されるように、AD患者の側頭葉皮質における foap-13 遺伝子の相対的に過剰な発現は、例えば、ADに冒された脳領域における神経消失に伴って反応したグリオシスを示すものかも知れない。星状細胞およびミクログリア活性化の炎症特性は、ADにおける神経変性過程を悪化するものと考えられる（総覧については、Unger, Microsc. Res. Tech. 1998, 43:24-28）。これまでのところ、foap-13 遺伝子発現の調節不全と、神経変性疾患、特にADの病理学との関係について明らかにした実験は記載されていない。同様に、foap-13の突然変異が前記疾患と関連することを記載したものもない。本明細書に開示されるように、foap-13 遺伝子を上記疾患と関連付けることは、何よりも、これらの疾患の診断と治療のための新しい方法を提供する。

10

【0010】

本明細書および特許請求項で用いられる単数形 "a"、"an" および "the" は、文脈から別様に示されない限り、複数への参照も含むものである。例えば、「ある一つの細胞」とは、複数の細胞等々を含む。本明細書および特許請求項で使用する「および/または」という用語は、この用語の前後の単語について、その、「どちらか一方」、または、「両方合わせて」のいずれかが考慮されることを意味する。例えば、「レベルおよび/または活性の定量」という言い方は、レベルのみ、または、活性のみのいずれか、または、レベルと活性の両方が定量されることを意味する。本明細書で使用する「レベル」という用語は、転写産物、例えば、mRNA、または、翻訳産物、例えば、タンパクまたはペプチドの量または濃度の指針値または測定値を含むことを意味する。本明細書で使用する「活性」という用語は、転写産物または翻訳産物が生物作用を実行する能力、または、生物学的活性分子のレベルの測定値と理解しなければならない。「活性」という用語はまた酵素活性をも指す。本明細書で使用する「レベル」および/または「活性」という用語はさらに、遺伝子発現レベルまたは遺伝子活性を指す。遺伝子発現とは、遺伝子に含まれる情報を転写および翻訳によって利用して、遺伝子産物の生産を実現することと定義される。「調節不全」とは、遺伝子発現の過剰調節または不足調節を意味する。遺伝子産物とは、RNAかタンパクのいずれかを含み、遺伝子発現の結果である。遺伝子産物の量は、遺伝子の活性の程度を測定するのに利用することができる。本明細書および特許請求の範囲に使用される「遺伝子」という用語は、コード領域（エキソン）と共に、非コード領域（例えば、プロモーターやエンハンサーのような非コード調節要素、イントロン、リーダー配列およびトレーラー配列）を含む。「ORF」とは、「Open reading frame」（オープンリーディングフレーム）の略語であり、少なくとも一つの読み枠における停止コドンを持たない核酸配列であって、従って、潜在的に一連のいくつかのアミノ酸配列に翻訳が可能なものを指す。「調節要素」という用語は、誘導性並びに非誘導性のプロモーター、エンハンサー、オペレーター、および、遺伝子発現を駆動・調節するその他の要素を含むものとする。ここで用いられる「断片」という用語は、例えば、選択的にスプライシングされた、切り取られた、または、分割された転写産物または翻訳産物を含むものとする。本明細書で使用する「誘導体」という用語は、突然変異、または、RNA編集による、または、化学的に修飾された、または、その他のやり方で改変された転写産物、あるいは、突然変異、または、化学的に修飾された、または、その他のやり方で改変された翻訳産物を指す。例えば、「誘導体」は、リン酸化、グリコシル化、アセチル化または脂質化変化、あるいは、シグナルペプチド分断変化、または、その他の成熟分断変化によって形成されてもよい。これらの過程は、翻訳後に起こってもよい。本明細書および特許請求の範囲で用いられる「モジュレーター」という用語は、遺伝子のレベルおよび/または活性、遺伝子の転写産物、または、遺伝子の翻訳産物を変えるか、改変することが可能な分子を指す。「モジュレーター」は、遺伝子の転写産物または翻訳産物の生物学的活性を変えるか、改変することが可能であることが好ましい。例えば、前記改変は、酵素活性の上昇または低下、結合性の変化、その他、遺伝子の前記翻訳産物の、生物学的、機能的または免疫学的特性の全ての変化または改変であってよい。「薬剤」、「試薬」または「化合物」とは、細胞、組織、体液に対

20

30

40

50

し、または、任意の生物系との関連において、または、試験対象となる任意のアッセイシステムとの関連において、生物学的に陽性または陰性作用を持つ、全ての物質、薬品、組成物または抽出物を指す。それらは、標的の作用剤、拮抗剤、部分的な作用剤、または、逆転拮抗剤であってもよい。この薬剤は試薬であってもよく、あるいは、化合物は、核酸、天然または合成ペプチドまたはタンパク複合体、または、融合タンパクであってもよい。それらはまた、抗体、有機または無機分子または組成物、小型分子、薬物および、前述の薬剤から選ばれた任意のものの任意の組み合わせであってもよい。それらは、試験のためでも、診断または治療目的のために使用されてもよい。

【0011】

「オリゴヌクレオチドプライマー」または「プライマー」という用語は、相補性塩基ペアのハイブリダイゼーションによって、任意の標的ポリヌクレオチドにアニールすることが可能な、短い核酸配列を指し、かつ、ポリメラーゼによって伸長させることが可能である。それらは、ある特定配列に対して特異的となるように選択されてもよく、あるいは、ランダムに選択されてもよく、例えば、ある混合物における可能な全ての配列に対してプライマーとして作用するものであってもよい。本明細書で使用されるプライマーの長さは、10ヌクレオチドから80ヌクレオチドまで変動してもよい。「プローブ」とは、本明細書に記述・開示される核酸配列、または、それに対して相補的な配列の内の、短い核酸配列である。それらは、ある任意の配列の、全長配列であっても、その断片であっても、誘導体であっても、異性形であっても、変異体であってもよい。「プローブ」とアッセイされるサンプル間に生じるハイブリダイゼーション複合体の特定によって、そのサンプル内に含まれる、別の類似配列の存在の検出が可能になる。本明細書で使用する場合、「相同な、または、相同性」とは、あるヌクレオチドまたはペプチド配列と、別のヌクレオチドまたはペプチド配列との関連性を記述するために、専門分野で用いられる用語であり、この関連性は、前記比較される二つの配列間の同一性および/または相似性の程度によって決められる。本明細書で使用される「変異体」という用語は、本発明で開示されるポリペプチドおよびタンパクを参照例として、本発明の野生型のポリペプチドまたはタンパクのN-末端、および/または、C-末端、および/または、野生型のアミノ酸配列において、1個以上のアミノ酸が付加および/または置換および/または欠失および/または挿入された、任意のポリペプチドまたはタンパクを指す。さらに、「変異体」という用語は、あるポリペプチドまたはタンパクについて、それよりも任意に短い、または、任意に長い改変体を含むものとする。「複数の変異体」はさらに、配列番号2のfoap-13タンパクのアミノ酸配列に対して、少なくとも約80%の同一性を有する、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性を有する、もっとも好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する配列を含むものとする。あるタンパクの「複数の変異体」とは、例えば、高度に保存的な領域において保存的なアミノ酸置換体を有する複数のタンパクを含む。本発明の「タンパクおよびポリペプチド」とは、配列番号2のfoap-13タンパクのアミノ酸配列を含むタンパクの変異体、断片および化学的誘導体を含む。それらは、天然から単離された、あるいは、組み換えおよび/または合成的手段によって生産されたタンパクおよびポリペプチドであってもよい。野生型のタンパクまたはポリペプチドとは、天然に生じる成熟または分泌形、天然に生じる変異形（例えば、スプライス変異体）、および、天然に生じる対立遺伝子変異体を指す。本明細書で使用される「単離された」という用語は、天然の環境、すなわち、そのものが通常見られる細胞または生物体から取り出された分子であって、天然で関連することが観察されている共存成分から分離された、または、事実上精製された分子を指すと考えられる。この見方はさらに、この分子は、天然の状態では関連付けられないことがないポリヌクレオチドに、人間の手によって関連付けることが可能となり、かつ、その分子が組み換えおよび/または合成的手段によって生産することが可能となることを意味する。この配列は、仮に、前記目的のために、当業者に既知の方法によって、生存か、または非生存の生物体に導入され、かつ、その生物体の中に依然として存在している場合でも、それらはやはり単離されていると考えられる。

【0012】

本発明において、「危険度」、「感受性」および「傾向」という用語は実質的には相等しく、神経変性疾患、好ましくはアルツハイマー病を発症する確率に関して用いられる。「AD」という用語はアルツハイマー病を意味するものとする。本明細書で用いられる「AD型神経病理現象」とは、本発明に記載され、第一線文献(Iqbal, Swaab, Winblad and Wisniewski, 「アルツハイマー病および関連障害(病因学、病原学および治療学)」Alzheimer's Disease and Related Disorders (Etiology, Pathogenesis and Therapeutics), Wiley & Sons, New York, Weinheim, Toronto, 1999; Scinto and Daffner, 「アルツハイマー病の早期診断」Early Diagnosis of Alzheimer's Disease, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2000; Mayeux and Christen, 「アルツハイマー病の疫学 - 遺伝子から予防まで」Epidemiology of Alzheimer's Disease: From Gene to Prevention, Springer Press, Berlin, Heidelberg, New York, 1999; Younkin, Tanzi and Christen, 「プレセニリンとアルツハイマー病」Presenilins and Alzheimer's Disease, Springer Press, Berlin, Heidelberg, New York, 1998を参照)から一般的に知られる神経病理学的、神経生理学的、組織病理学および臨床的特徴である。本発明による神経変性疾患または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ピック病、前頭側頭葉性痴呆、進行性核麻痺、皮質基底核変性、脳血管性痴呆、多発性全身萎縮、好銀粒子痴呆、および、その他のタウ障害、および、軽度の認識障害を含む。神経変性過程を含むその他の病態としては、例えば、加齢性黄斑変性、ナルコレプシー、運動神経疾患、プリオン病、外傷性神経損傷と修復、および、多発性硬化症がある。

【0013】

一つの局面において、本発明は、ある被験者における神経変性疾患を診断または予知する、あるいは、被験者が、前記疾患を発現する危険度が増大しているか否かを判定する方法を特徴とする。前記方法は、前記被験者から得たサンプルにおいて、(i) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(ii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iii) 前記転写または翻訳産物の断片、または誘導体、または変異体のレベルおよび/または活性、または、レベルと活性の両方を定量すること、並びに、前記レベルおよび/または前記活性を、既知の疾患または健康状態を表す基準値と比較し、それによって、前記被験者における前記神経変性疾患を診断または予知すること、あるいは、前記被験者が、前記神経変性疾患を発現する危険度が増大しているかどうかを判定することを含む。

【0014】

本発明はまた、本発明中に開示されるように、核酸配列、または、その断片、または、その変異体に対して唯一のプライマーおよびプローブの構築および使用にも関わる。このオリゴヌクレオチドプライマーおよび/またはプライマーは、蛍光物質、生物発光物質、磁性物質または放射性物質によって特異的に標識することが可能である。本発明はさらに、前記特異的オリゴヌクレオチドを適当に組み合わせることによって、前記核酸配列、またはその断片および変異体の検出および産出にも関わる。当業者にはよく知られる方法であるPCR分析を前記プライマーの組み合わせによって実行して、核酸を含むサンプルにおいて前記遺伝子特異的核酸配列を増幅することが可能である。このサンプルは、健康な被験者から、または病気の被験者から、いずれのものから入手したものであってもよい。増幅によってある特定の核酸産物が得られるか否か、および、異なる長さの断片が得られるか否かが、神経変性疾患、特にアルツハイマー病の存在を示すことがある。従って、本発明は、試験核酸配列を含む任意のサンプルにおける、神経変性疾患、特にアルツハイマー病と関連すると考えられる遺伝子突然変異および一塩基多型(SNP、スニップ)の検出に有効な、核酸配列、オリゴヌクレオチドプライマー、および、少なくとも長さが10塩基のプローブを提供する。この特徴は、迅速なDNA使用診断テストを、好ましくはキットの形で開発するに当たって便利なものとなる。

【0015】

さらに別の局面において、本発明は、被験者における神経変性疾患の進行を監視する方法を特徴とする。前記被験者から得たサンプルにおいて、(i) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(ii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iii) 前記転写または

翻訳産物の断片、または誘導体、または変異体のレベルおよび/または活性、または、レベルと活性の両方が定量される。前記レベルおよび/または前記活性は、既知の疾患または健康状態を表す基準値と比較される。このようにして、前記被験者における前記神経変性疾患の進行が監視される。

【0016】

さらに別の局面において、本発明は、神経変性疾患に対する治療を評価する方法を特徴とする。前記方法は、前記疾患に関して治療される被験者から得たサンプルにおいて、(i) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(ii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iii) 前記転写または翻訳産物の断片、または誘導体、または変異体のレベル、または活性、またはレベルと活性の両方を定量することを含む。前記レベル、または前記活性、または前記レベルと活性の両方は、既知の疾患または健康状態を表す基準値と比較され、それによって前記神経変性疾患の治療が評価される。

10

【0017】

本明細書に請求される方法、キット、組み換え動物、分子、アッセイ法および、本発明の用法のある好ましい実施態様では、前記 foap-13 遺伝子は、配列番号 2、または、その断片、誘導体、または変異体によって表される (GenBank アクセス番号 Q9NSS4、タンパク ID BAB82466.1、mRNA、GenBank アクセス番号 AB028927)。本発明では、前記 foap-13 タンパクをコードする遺伝子も、一般に foap-13 遺伝子、または単に foap-13 と呼ばれ、前記 foap-13 タンパクもまた一般に foap-13 と呼ばれる。

【0018】

本明細書に請求される方法、キット、組み換え動物、分子、アッセイ法および、本発明の用法のさらに別の好ましい実施態様では、前記神経変性疾患はアルツハイマー病であり、前記被験者はアルツハイマー病を患っている。

20

【0019】

本発明は、AD患者の特定の脳領域における foap-13 遺伝子の検出、差分発現および調節を開示する。このことから、foap-13 遺伝子と、その対応転写・翻訳産物は、ADに典型的に観察される、領域選択的な神経変性において原因となる役割を演じているであろう。別に、foap-13 遺伝子およびその産物は、残った生存神経細胞に、神経保護機能を付与しているであろう。上記の開示に基づいて、本発明は、診断評価および予知に加えて、神経変性疾患、特にアルツハイマー病に罹り易い傾向を特定するのに有効である。さらに、本発明は、このような病気に関して現在治療中の患者の診断的監視のための方法も提供する。

30

【0020】

分析・定量の対象となる前記サンプルは、脳組織またはその他の組織、または体細胞を含む群から選ばれる。サンプルはまた、脳脊髄液または、唾液、尿、血液、血清、血漿、または粘液を含むその他の体液を含むことも可能である。本発明によって神経変性疾患に関して診断、予知、進行監視、または治療評価するための方法は、体外で実施することも可能であるが、そのような方法は、被験者または患者から取り出された、採取された、または単離されたサンプル、例えば、体液または細胞に関わることが好ましい。

【0021】

さらに別の好ましい実施態様では、前記基準値は、前記神経変性疾患に罹患していない被験者から得たサンプルにおいて、(i) foap-13 遺伝子の転写産物、および/または、(ii) foap-13 遺伝子の翻訳産物、および/または、(iii) 前記転写または翻訳産物の断片、または誘導体、または変異体のレベル、または活性、または前記レベルと前記活性の両方に関する値である。

40

【0022】

好ましい実施態様では、既知の健康状態を表す基準値に対する、前記被験者から得たサンプル細胞、または組織、または体液における foap-13 mRNA、および/または、foap-13 タンパク、および/または、その断片、または誘導体、または変異体の変化は、神経変性疾患、特にADの診断、または予知、または、その病気に罹患する危険度の増加を示す。

【0023】

50

好ましい実施態様では、foap-13遺伝子の転写産物レベルの測定は、被験者からのサンプルにおいて、プライマーを組み合わせて定量的PCR分析を用いて、被験者サンプルから抽出したRNAを逆転写して得たcDNAの前記遺伝子特異的配列を増幅することによって実行される。前記遺伝子に対して特異的なプローブによるノーザンブロットを適用することも可能である。さらに、チップによるマイクロアレイ技法を用いて転写産物を測定するのも好ましいと考えられる。これらの技術は、従来技術に通常の技能を有する当業者には既知である (Sambrook and Russell, 「分子クローニング - 実験室マニュアル」 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001; Schena M., 「マイクロアレイバイオチップ技術」 Microarray Biochip Technology, Eaton Publishing, Natick, MA, 2000)。免疫アッセイの例としては、特許出願W002/14543に開示・記載される酵素活性の検出と測定がある。 10

【0024】

さらに、foap-13遺伝子の翻訳産物および/または前記翻訳産物の断片、または誘導体、または変異体のレベルおよび/または活性、および/または、foap-13遺伝子の前記翻訳産物および/またはその断片、または誘導体、または変異体の活性レベルは、イムノアッセイ、活性アッセイおよび/または結合アッセイによって検出することが可能である。上記アッセイは、抗タンパク抗体、または抗タンパク抗体に結合する二次抗体のいずれかに付着する酵素、動態変化染色性、放射性、磁性または発光性標識を用いることによって、前記タンパク分子と抗タンパク抗体の間の結合量を測定可能とする。さらに、その他の親和度の高いリガンドの使用も可能である。使用可能なイムノアッセイとしては、例えば、ELISA、ウェスタンブロット、および、従来技術に通常の技能を有する当業者に既知のその他の技術が挙げられる (Harlow and Lane, 「抗体 - 検査室マニュアル」 Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1999; Edwards R., 「免疫診断学 - 手技」 Immunodiagnosics: A Practical Approach, Oxford University Press, Oxford, England, 1999を参照)。これらの検出技術は全て、マイクロアレイ、タンパクアレイ、抗体マイクロアレイ、組織マイクロアレイ、電子バイオチップ、または、タンパクチップ使用技術の形式に用いることも可能である (Schena M., 「マイクロアレイ・バイオチップ技術」 Microarray Biochip Technology, Eaton Publishing, Natick, MA, 2000を参照)。 20

【0025】

ある好ましい実施態様では、前記疾患の進行を監視するために、前記被験者からある一定期間に渡って採取した一連のサンプルにおいて、(i)foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(ii)foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iii)前記転写または翻訳産物の断片、または誘導体、または変異体のレベル、または活性、または前記レベルと前記活性の両方を比較する。さらに別の好ましい実施態様では、前記被験者は、1回以上の前記サンプル採取の前に治療を受ける。さらに別の好ましい実施態様では、前記レベルおよび/または活性は、前記被験者の前記治療の前後に定量される。 30

【0026】

別の局面において、本発明は、被験者における神経変性疾患、特にADを診断または予知する、あるいは、被験者が、神経変性疾患、特にADを発症する傾向または素因を持つかどうかを判断するキットであって、前記キットは、 40

(a)(i)foap-13遺伝子の転写産物を選択的に検出する試薬、および、(ii)foap-13遺伝子の翻訳産物を選択的に検出する試薬から成る群から選ばれる、少なくとも1種の試薬、並びに、

(b)前記被験者から得たサンプルにおける、foap-13遺伝子の、前記転写産物および/または前記翻訳産物のレベルまたは活性、または前記レベルと前記活性の両方を検出すること、並びに、神経変性疾患、特にADを診断または予知する、あるいは、前記被験者がそのような疾患を発現する傾向または素因を持つかどうかを判断することによって、神経変性疾患、特にADを診断または予知する、あるいは、被験者がそのような疾患を発現する傾向または素因を持つかどうかを判断するための指示を含み、 50

ここで、前記転写産物および/または前記翻訳産物のレベルまたは活性、または前記レベルと前記活性の両方が、既知の健康状態を表す基準値と比較して変化していること、あるいは、前記転写産物および/または前記翻訳産物のレベルまたは活性、または前記レベルと前記活性の両方が、既知の病態を表す基準値と類似または同等であることが、神経変性疾患、特にADの診断または予知、あるいはそのような疾患を発現する傾向または素因の増大を示すものとする、前記キットである。本発明によるこのキットは、神経変性疾患、特にADを発症する危険性のある個人を特定するのに特に役立つであろう。従って、本発明によるこのキットは、特定された個人を、病気の発症前に、すなわち、病気の進行において非可逆的損傷が与えられる前に、早期予防策または治療処置へと向けるための手段として役立つであろう。さらに、好ましい実施態様では、本発明の特徴となるこのキットは、被験者において神経変性疾患、特にADの進行を監視するのに有用であるばかりでなく、前記被験者の前記のような疾患に対する治療処置の成功、失敗を監視するのにも有用である。

10

【0027】

別の局面において、本発明は、神経変性疾患、特にADの治療・予防法を特徴とする。前記方法は、(i) foap-13遺伝子、および/または、(ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iv) (i)から(iii)の断片、または誘導体、または変異体の、レベル、または活性、または前記レベルと前記活性の両方に直接的にまたは間接的に影響を及ぼす一つの薬剤、または複数の薬剤の、治療的または予防的有効量を、前記被験者に投与することを含む。前記薬剤は、小型分子を含んでもよく、あるいはまた、ペプチド、オリゴペプチド、またはポリペプチドを含んでもよい。前記ペプチド、オリゴペプチドまたはポリペプチドは、foap-13遺伝子の翻訳産物、あるいは、その断片、または誘導体、または変異体の、アミノ酸配列を含んでもよい。本発明による神経変性疾患、特にADの治療または予防剤はまた、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドから成っていてもよい。前記オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、foap-13をコードする遺伝子のヌクレオチド配列を、センス方向、またはアンチセンス方向のいずれかにおいて含んでもよい。

20

【0028】

好ましい実施態様では、本方法は、前記一つの薬剤または複数の薬剤を投与する、遺伝子治療および/またはアンチセンス核酸技術に関する既知の方法そのままの運用を含む。一般に、遺伝子治療はいくつかの実施法を含む。すなわち、突然変異遺伝子の分子的置換、治療タンパクの合成を実現する新規遺伝子の付加、および組み換え発現法または薬剤による内因性細胞遺伝子の修飾である。遺伝子転送法は詳細に記載されているが(例えば、Behr, *Acc. Chem. Res.* 1993, 26:274-278; Mulligan, *Science* 1993, 260:926-931を参照)、細胞へDNAを機械的にマイクロインジェクションする直接的遺伝子転送法の外に、生物性ベクター(組み換えウイルス、特にレトロウイルス等)またはモデルリポソームによる間接法、または、ポリカチオンと共同沈殿させたDNAのトランスフェクションを用いる技法、薬物(溶媒、界面活性剤、ポリマー、酵素)や物理的手段(機械的、浸透圧的、熱的、電気的ショック)による細胞膜攪乱が挙げられる。中枢神経系に対する、出産後遺伝子転送が詳細に記述されている(例えば、Wolff, *Curr. Opin. Neurobiol.* 1993, 3:74 3-748参照)。

30

40

【0029】

特に、本発明は、アンチセンス核酸療法、すなわち、アンチセンス核酸、またはその誘導体を、いくつかの重要細胞に導入することによって、発現が適正ではない、または欠陥のある遺伝子を低調制御することによって、神経変性疾患を治療または予防する方法を特徴とする(例えば、Gillespie, *DN&P* 1992, 5:389-395; Agrawal and Akhtar, *Trends Biotechnol.* 1995, 13:197-199; Crooke, *Biotechnology* 1992, 10:882-6を参照)。ハイブリダイゼーション戦略とは別に、病気のメッセージを担うRNAを破壊するリボザイム、すなわち、酵素として活動するRNA分子の運用も記載されている(例えば、Barinaga, *Science* 1993, 262:1512-1514を参照)。好ましい実施態様では、治療される被験者はヒトであ

50

り、治療のアンチセンス核酸、またはその誘導体は、foap-13遺伝子の転写物に向けられる。被験者の中枢神経系、好ましくは脳の細胞をこのようにして治療することが好ましい。細胞侵入は、既知の戦略、例えば、アンチセンス核酸およびその誘導体を、担体粒子と結合させることによって、または、前述の技法によって実行することが可能である。標的とされる治療的オリゴデオキシヌクレオチドの投与戦略は当業者には既知である（例えば、Wickstrom, Trends Biotechnol. 1992, 10:281-287を参照）。ある場合には、搬送は、単に局所塗布によって実行が可能である。それ以外の方法は、アンチセンスRNAの細胞内発現に向けられる。この戦略では、細胞を、体外において、標的核酸の領域に対して相補的なRNAの合成を指令する組み換え遺伝子によって形質変換する。細胞内で発現されるアンチセンスRNAの治療的用法は、その過程において、遺伝子治療と同様である。遺伝子の細胞内発現を2本鎖RNAによって制御しようという最近開発された方法も、これはRNA干渉（RNAi）とも呼ばれているが、核酸療法における、さらに別の効果的な方法である可能性がある（Hannon, Nature 2002, 418:244-251）。

10

20

30

40

50

【0030】

さらに別の好ましい実施態様では、本発明は、前記被験者の中枢神経系、好ましくは脳に、ドナー細胞を、好ましくは移植拒絶を最小化または低減させるように処置されたドナー細胞を移植することを含み、ここで、前記ドナー細胞は、前記単数または複数の薬剤をコードする少なくとも一つの導入遺伝子の挿入によって修飾される。前記導入遺伝子は、ウィルスベクター、特にレトロウィルスベクターによって搬送されてもよい。導入遺伝子は、ドナー細胞中に、導入遺伝子をコードするDNAを非ウィルス性の、物理的トランスフェクションによって、特に、マイクロインジェクションによって挿入することも可能である。導入遺伝子の挿入はまた、電気穿孔、化学的に仲介されるトランスフェクション、特にリン酸カルシウムトランスフェクション、または、リポソーム仲介によるトランスフェクションによって実行することが可能である（Mc. Celland and Pardee, 「発現遺伝学 - 高速高処理法」 Expression Genetics: Accelerated and High-Throughput Methods, Eaton Publishing, Natick, MA, 1999を参照）。

【0031】

好ましい実施態様では、神経変性疾患、特にADを治療・予防するための前記薬剤は、前記被験者、好ましくはヒトに対して、下記の過程を通じて投与が可能な治療タンパクである。その過程とは、前記治療タンパクをコードするDNA片がインビトロにおいてあらかじめ挿入されるよう処置された対象細胞を、前記被験者に導入することで、ここで、前記対象細胞は、前記被験者の体内において、前記治療タンパクの治療的有効量を発現するものとする。前記DNA片は、前記細胞中に、インビトロにおいて、ウィルスベクターによって、特にレトロウィルスベクターによって挿入が可能である。

【0032】

本発明による治療法は、胚性幹細胞、胚性生殖細胞および成人神経幹細胞を用いた治療的クローニング、移植および幹細胞療法を、前述の細胞および遺伝子治療法のいずれかと組み合わせた応用法を含む。幹細胞は全能性であっても、多能性であってもよい。幹細胞は器官特異的であってもよい。病んだ、および/または、損傷した脳細胞または組織を修復するための戦略は、(i)成人組織からドナー細胞を採取することを含む。この細胞の核を、あらかじめ遺伝性物質を除去した未受精卵の中に移植する。体細胞核転送を受けた、胚盤胞段階の細胞から胚性幹細胞が単離される。次に、分化因子の使用によって、幹細胞の、特別な細胞タイプ、好ましくは神経細胞への指向性発達をもたらされる（Lanza et al., Nature Medicine 1999, 9:975-977）。あるいは、(ii)インビトロ拡大と、その後の移植術および移植のために、中枢神経系または骨髄（間葉幹細胞）から単離された成人幹細胞を精製すること、あるいは、(iii)内因性神経幹細胞を直接誘導して、増殖、移動および分化させて機能的神経細胞とすることを含む（Peterson DA., Curr. Opin. Pharmacol. 2002, 2:34-42）。成人神経幹細胞は、損傷または罹患能組織の修復にとって大きな潜在的能力を持つ。なぜなら、成人脳の胚センターは神経損傷や機能不全とは無縁だからである（Colman A., Drug Discovery World 2001, 7:66-71）。

【0033】

好ましい実施態様では、本発明による治療または予防の対象は、ヒト、実験動物、例えば、マウスまたはラット、家畜動物、または、非ヒト霊長類であってもよい。実験動物は、神経変性疾患の動物モデル、例えば、AD型神経病理現象を有するトランスジェニックマウスおよび/またはノックアウトマウスであってもよい。

【0034】

さらに別の局面では、本発明は、(i) foap-13遺伝子、および/または、(ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iv) (i)から(iii)の断片、または誘導體、または変異体から成る群から選ばれる、少なくとも一つの物質の活性、またはレベル、または前記活性と前記レベルの両方のモジュレーター（修飾因子）を特徴とする。 10

【0035】

さらに別の局面では、本発明は、前記モジュレーターと、好ましくは製薬担体とを含む製薬組成物を特徴とする。前記担体とは、モジュレーターと共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはベヒクルを指す。

【0036】

さらに別の局面では、本発明は、製薬組成物において使用される(i) foap-13遺伝子、および/または、(ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iv) (i)から(iii)の断片、または誘導體、または変異体から成る群から選ばれる、少なくとも一つの物質の活性、またはレベル、または前記活性と前記レベルの両方のモジュレーターを特徴とする。 20

【0037】

別の局面では、本発明は、神経変性疾患、特にADを治療または予防するための医薬品調製のための(i) foap-13遺伝子、および/または、(ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iv) (i)から(iii)の断片、または誘導體、または変異体から成る群から選ばれる、少なくとも一つの物質の活性、またはレベル、または前記活性と前記レベルの両方のモジュレーターの使用法を提供する。

【0038】

一つの局面において、本発明はまた、前記製薬組成物の治療的または予防的有効量を充填させた1個以上の容器を含むキットを提供する。 30

【0039】

さらに別の局面では、本発明は、非野生型 foap-13遺伝子配列、またはその断片、または誘導體、または変異体を含む、非ヒト組み換え動物を特徴とする。前記非ヒト組み換え動物の形成は、(i) 前記遺伝子配列と選択可能なマーカー配列とを含む遺伝子標的構築体を供給すること、および(ii) 前記標的構築体を、非ヒト動物の幹細胞に導入すること、および(iii) 前記非ヒト動物幹細胞を非ヒト胚に導入すること、および(iv) 前記胚を、擬似妊娠非ヒト動物に移植すること、および(v) 前記胚を妊娠満期まで発達させること、および(vi) そのゲノムが前記遺伝子配列の修飾体を両対立遺伝子に含む、遺伝的に改変された非ヒト動物を特定すること、および(vii) 工程(vi)の遺伝的に改変された非ヒト動物を繁殖して、そのゲノムが前記内因性遺伝子の修飾体を含む、遺伝的に改変された非ヒト動物を獲得すること、を含み、ここで、前記遺伝子は、不正に発現され、低度に発現され、または過剰に発現され、前記破壊または改変によって、神経変性疾患、特にADを発症する素因を呈する前記非ヒト動物が得られる。このような動物の形成および構築のための戦略および技術は従来分野に通常の技能を持つ当業者には既知である（例えば、Capecchi, Science 1989, 244:1288-1292; Hogan et al., 「マウス胚の操作 - 実験室マニュアル」 Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1994; Jackson and Abbott, 「マウス遺伝学およびトランスジェニック法 - 実験手技」 Mouse Genetics and Transgenics: A Practical Approach, Oxford University Press, Oxford, England, 1999を参照）。神経変性疾患、特 40 50

にアルツハイマー病を研究するための動物モデルとして、このような非ヒト組み換え動物を利用するのは好ましい。このような動物は、神経変性疾患、特にアルツハイマー病を治療するための診断薬および治療薬の開発において、化合物、薬剤、およびモジュレーターをスクリーニング、試験および有効確認するのに有用である可能性がある。

【0040】

別の局面で、本発明は、(i) foap-13遺伝子、および/または、(ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iv) (i)から(iii)の断片、または誘導體、または変異体から成る群から選ばれる1種以上の物質について、神経変性疾患、特にアルツハイマー病、または、関連疾患または障害のモジュレーターを選出するスクリーニング用アッセイを特徴とする。前記スクリーニング法は、(a) 細胞を試験化合物に接触させること、および(b) (i)から(iv)に挙げた1種以上の物質の活性、またはレベル、または活性とレベルの療法を測定すること、および(c) 前記試験化合物に接触していない対照細胞において、前記物質の活性、またはレベル、または活性とレベルの両方を測定し、かつ、工程(b)および(c)の細胞における、物質のレベルを比較することを含み、ここで接触させられた細胞における前記物質の活性および/またはレベルに起こる変化は、前記試験化合物が、前記疾患または障害のモジュレーターであることを示すものとする。

10

【0041】

さらに別の局面において、本発明は、(i) foap-13遺伝子、および/または、(ii) foap-13遺伝子の転写産物、および/または、(iii) foap-13遺伝子の翻訳産物、および/または、(iv) (i)から(iii)の断片、または誘導體、または変異体から成る群から選ばれる1種以上の物質について、神経変性疾患、特にAD、または、関連疾患または障害に対するモジュレーターを選出するスクリーニングアッセイを特徴とする。前記アッセイは、(a) 神経変性疾患あるいは関連疾患または障害の症状を発現する素因を持つ、または、既に発現している試験動物に、試験化合物を投与すること、および(b) (i)から(iv)に挙げた1種以上の物質の活性または/レベルを測定すること、および(c) 同様に、神経変性疾患の症状を発現する素因を持つ、または、既に発現している試験動物であるが、前記のような試験化合物を投与されていない比較対照動物において、前記物質の活性および/またはレベルを測定すること、および(d) 工程(b)および(c)の動物における物質の活性および/またはレベルを比較することを含み、ここで試験動物における物質の活性および/またはレベルに起こる変化は、試験化合物が前記疾患または障害のモジュレーターであることを示す。

20

30

【0042】

ある好ましい実施態様では、前記試験動物および/または前記対照動物は、foap-13遺伝子、またはその断片、または誘導體を、野生型のfoap-13遺伝子転写調節制御要素ではない、転写制御要素の調節下に発現する、非ヒト組み換え動物である。

【0043】

別の実施態様では、本発明は、医薬品を生産する方法を提供する。前記方法は、(i) 前記のスクリーニングアッセイ法によって神経変性疾患のモジュレーターを特定すること、および、(ii) このモジュレーターを製薬担体と混合することを含む。しかしながら、前記モジュレーターは、他の種類のスクリーニングアッセイによっても特定可能である。

40

【0044】

別の局面では、本発明は、一つの化合物について、好ましくは複数の化合物について、リガンドと、foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導體、またはその変異体との間の結合に対する抑制について試験するアッセイを提供する。前記スクリーニングアッセイは、(i) 前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導體、またはその変異体の懸濁液を、複数の容器に添加する工程、および(ii) 前記抑制についてスクリーニングするべき、1種の化合物、または複数種の化合物を、前記複数の容器に添加する工程、および(iii) 検出可能な、好ましくは蛍光標識されたりガンドを前記容器に添加する工程、および(iv) 前記foap-13タンパク質、またはその断片、または誘導體、または変異体、および、前記1種または複数種の化合物、および、前記検出可能な、好ましくは蛍光標

50

識されたりガンドをインキュベートする工程、および(v)前記foap-13タンパク、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体と関連する蛍光の量を測定する工程、および(vi)前記1種以上の化合物による、前記リガンドの、前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体への結合に対する抑制の程度を定量する工程を含む。リガンドと前記foap-13翻訳産物との間の結合抑制を定量するために、前記foap-13翻訳産物、またはその断片、または誘導体、または変異体を人工リポソームに封入して再構成することが好ましい。foap-13翻訳産物を界面活性剤に基づいてリポソームに再構成する方法は詳細に記述されている(Schwarz et al., Biochemistry 1999, 38:9456-9464; Krivosheev and Usanov, Biochemistry-Moscow 1997, 62:1064-1073)。蛍光標識リガンドを利用する代わりに、ある局面では、当業者に既知の、他の任意の検出可能な標識、例えば、放射性ラベルを用い、それに合わせて検出することが好ましい。前記方法は、新規化合物の特定に有用であるばかりでなく、foap-13遺伝子、またはその断片、または誘導体、または変異体の遺伝子産物へのリガンドの結合に対する抑制能力を向上させた、または、他のやり方で最適化された化合物を評価するのにも有用である。蛍光結合アッセイの一つの例は、この場合は搬送粒子の使用によるものであるが、特許出願W000/52451に開示・記載されている。さらに別の例は、特許W002/01226に記載される競合アッセイ法である。本発明のスクリーニングアッセイにとって好適な信号検出法が下記の特許出願に記載されている。すなわち、W096/13744, W098/16814, W098/23942, W099/17086, W099/34195, W000/66985, W001/59436, W001/59416である。

10

【0045】

20

さらに別の実施態様では、本発明は、医薬品を生産するための方法を提供する。前記方法は、(i)リガンドと、foap-13遺伝子の遺伝子産物との間の結合の阻害剤として、前述の結合抑制アッセイによって化合物を特定すること、および、(ii)前記化合物を製薬担体と混合することを含む。しかしながら、前記化合物は、他の種類のスクリーニングアッセイによっても特定可能である。

【0046】

別の局面では、本発明は、一つの化合物について、好ましくは複数の化合物について、前記化合物、foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体に対する結合の程度を定量するアッセイを特徴とする。前記スクリーニングアッセイは、(i)前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体の懸濁液を、複数の容器に添加すること、および(ii)前記結合についてスクリーニングすべき、1種の検出可能な、好ましくは蛍光標識された化合物、または、複数の検出可能な、好ましくは蛍光標識された化合物を、前記複数の容器に添加すること、および(iii)前記foap-13タンパク、またはその断片、または誘導体、または変異体、および、前記1種の、検出可能な、好ましくは蛍光標識された化合物、または前記複数種の、検出可能な、好ましくは蛍光標識された化合物をインキュベートする工程、および(iv)前記foap-13タンパク、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体と関連する好ましくは蛍光の量を測定する工程、および(v)前記1種以上の化合物による、前記foap-13タンパク質、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体に対する結合の程度を定量することを含む。このタイプのアッセイでは、蛍光ラベルを用いるのが好ましいと考えられる。しかしながら、検出可能なものであれば、他の任意のラベルを用いてもよいと思われる。また、このタイプのアッセイでも、本発明に記載されるように、foap-13翻訳産物、またはその断片、または誘導体、または変異体を人工リポソームに封入して再構成することが好ましいと考えられる。前記アッセイ法は、新規化合物の特定に有用であるばかりでなく、foap-13タンパク、またはその断片、または誘導体、または変異体に対する結合力を向上させた、または、他のやり方で最適化させた化合物を評価するのにも有用である。

30

40

【0047】

さらに別の実施態様では、本発明は、医薬品を生産するための方法を提供する。前記方法は、(i) foap-13遺伝子の遺伝子産物に対する結合剤として、前述の結合抑制アッセイによって化合物を特定すること、および、(ii)前記化合物を製薬担体と混合することを含

50

む。しかしながら、前記化合物は、他の種類のスクリーニングアッセイによっても特定可能である。

【0048】

別の実施態様では、本発明は、本明細書でその特許を主張するスクリーニングアッセイによる方法の内のいずれかを用いて入手が可能な医薬品を提供する。さらに別の実施態様では、本発明は、本明細書でその特許を主張するスクリーニングアッセイによる方法の内のいずれかを用いて入手される医薬品を提供する。

【0049】

本発明は、配列番号2に示されるタンパク分子を特徴とする。前記タンパク分子は、神経変性疾患、特にアルツハイマー病検出用の診断標的として使用される、foap-13をコードする遺伝子、またはその誘導体、または変異体の翻訳産物である。

10

【0050】

本発明はさらに、配列番号2に示されるタンパク分子を特徴とする。前記タンパク分子は、神経変性疾患、特にアルツハイマー病を予防、または治療、または改善する試薬または化合物を選出するためのスクリーニング標的として使用される、foap-13をコードする遺伝子、またはその誘導体、または変異体の翻訳産物である。

【0051】

本発明は、免疫原に対して特異的免疫反応性を有する抗体を特徴とする。前記免疫原は、配列番号2のfoap-13遺伝子、またはその断片、またはその誘導体、またはその変異体の翻訳産物である。この免疫原は、前記遺伝子の翻訳産物の、免疫原性または抗原性エピソードまたは部分を含んでもよい。ここで、翻訳産物の前記免疫原性または抗原性部分はポリペプチドであり、前記ポリペプチドは動物において抗体反応を誘発し、かつ前記ポリペプチドは前記抗体によって免疫特異的に結合される。抗体を作成する方法は従来技術において既知である(Harlow et al., 「抗体 - 実験室マニュアル」Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1988を参照)。本発明で使用する「抗体」という用語は、従来技術で知られるあらゆる形態の抗体、例えば、ポリクロナール、モノクロナール、キメラ、組み換え、抗イディオタイプ、ヒト化、または、単一鎖の各抗体、および、それらの断片を含む(Dubel and Breitling, 「組み換え抗体」Recombinant Antibodies, Wiley-Liss, New York, NY, 1999を参照)。本発明の抗体は、例えば、先端技術に基づく各種診断・治療法に有用である(Harlow and Lane, 「抗体を使用する - 実験室マニュアル」Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1999; Edwards R., 「免疫診断学 - 手技」Immunodiagnosics: A Practical Approach, Oxford University Press, Oxford, England, 1999を参照)。そのような先端技術としては、例えば、酵素イムノアッセイ(例、酵素免疫測定法、ELISA)、ラジオイムノアッセイ、化学発光イムノアッセイ、ウェスタンブロット、免疫沈降反応、および、抗体マイクロアレイがある。これらの方法は、foap-13遺伝子、またはその断片、または誘導体、または変異体の翻訳産物の検出を含む。

20

30

【0052】

本発明のある好ましい実施態様では、前記抗体は、被験者から得たサンプル中の細胞の病的状態の検出に用いることが可能である。この方法は、前記細胞を前記抗体によって免疫細胞化学的に染色することを含み、既知の健康状態を示す細胞と比べた場合、前記細胞において生じた染色程度、または染色パターンの変化は、前記細胞の病的状態を示すものとする。好ましくは、この病的状態は、神経変性疾患、特にADに関わる。細胞の免疫化学的染色は、従来技術で既知の、いくつかの異なる実験方法で実行が可能である。しかしながら、細胞の染色程度、細胞全体のまたは細胞内構造の染色パターン、あるいは、細胞表面、または小器官および他の細胞内構造における抗原の局地的分布の計測が、米国特許第6150173号に記載される方法に従って実行される抗体結合自動化検出法を運用するのが好ましいと思われる。

40

【0053】

50

本発明の、その他の特徴および利点は、図面と実施例に関する下記の説明から自ら明らかとなる。但し、図面と実施例は例示のためだけに示されるものであり、いかなる意味でも本開示の残りの部分を限定することを意図するものではない。

【0054】

表1は、7名のAD患者と、5名の、健康な、年齢を合わせた対照個体における前頭皮質に対する、側頭皮質の、foap-13遺伝子の相対的発現レベルを掲げる。この表において、患者は内部参照番号P010, P011, P012, P014, P016, P017, P019 (1.13から2.54倍)、対照個体は内部参照番号C005, C008, C011, C012, C014 (0.89から1.94倍)によって特定される。ドット・スキャターダイアグラムでは、それぞれ、対照サンプル(点)とAD患者サンプル(三角)の前頭皮質調節に対する側頭皮質調節比の個別の値が視覚化されている。示した数値は、本明細書に記述される数式に従って計算された(下記参照)。

10

【実施例】

【0055】

(実施例1)

(i) AD患者の脳組織の解剖

AD患者、および年齢を合わせた対照患者の脳組織を、平均して死後6時間以内に採取し、直ちにドライアイスにて凍結させた。各組織から得たサンプル切片を、診断の組織病理学的確認のために、パラフォルムアルデヒドにて固定した。差分発現分析用脳領域を特定し(図1参照)、RNA抽出を実行するまで-80℃で保存した。

【0056】

20

(ii) 全体mRNAの単離

RNeasyキット(Qiagen)をメーカーのプロトコールに従って用い、全体RNAを死後脳組織から抽出した。正確なRNA濃度およびRNA品質は、Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies)を用い、DNA LabChip systemによって決定した。調製RNAの、さらに別の品質試験、すなわち、部分的変性の排除とDNA汚染試験のために、基準コントロールとして特異的設計のイントロンGAPDHオリゴヌクレオチドおよびゲノムDNAを利用して、メーカー(Roche)によって支給されたプロトコールの記載の通りにLightCycler法によって融解曲線を作成した。

【0057】

(iii) cDNA合成、および、蛍光差分表示(FDD)による発現の異なる遺伝子の特定

30

異なる組織における遺伝子発現の変化を特定するために、我々は、修正型および改良型差分表示(DD)スクリーニング法を用いた。元のDDスクリーニング法は当業者には既知である(Liang and Pardee, Science 1995, 267:1186-7)。この技術は、二つのRNA集団を比較し、一方の集団では発現されるが、他方では発現されない遺伝子クローンを与える。いくつかのサンプルを同時に分析することが可能であり、過剰調節および低調調節の両遺伝子を同じ実験で特定することが可能である。DD法のいくつかの工程を調整・改良すると共に、技術パラメータを修正することによって、例えば、冗長性を増し、全RNA逆転写用の試薬・条件の最適条件を評価し、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)およびその生産物の分離を最適化することによって、再現性が高く、かつ感受性の高い結果が得られる技術が開発された。このDDの応用・改良技術は、von der Kammer等により詳細に記述された(Nucleic Acids Research 1999, 27:2211-2218)。可能な全てのRNA分子の統計的に包括的な分析を実現するために、64本一組の特異的に設計されたランダムプライマーを作成した(標準セット)。さらに、この方法を修正し、蛍光標識プライマーによるDDスラブゲル技術を開発した。本発明では、AD患者および年齢適合対照患者の、注意深く選択された死後脳組織(前頭皮質および側頭皮質)におけるRNA集合を比較した。

40

【0058】

DD分析の開始材料として、前述の通りに(ii)抽出された全RNAを用いた。それぞれ等量の0.05 μgのRNAを、20 μlの反応液においてcDNAに転写させた。反応液は、各0.5 mMのdNTP、1 μlのSensiscript逆転写酵素と1xRTバッファー(Qiagen)、10 UのRNアーゼ阻害剤(Qiagen)、および、1 μMの、1塩基アンカーオリゴヌクレオチドHT₁₁A, HT₁₁G, HT

50

¹¹Cのいずれか一つを含む (Liang et al., *Nucleic Acids Research* 1994, 22:5763-5764; Zhao et al., *Biotechniques* 1995, 18:842-850)。逆転写は37 °Cで60分実行し、最終の変性工程は93 °Cで5分間であった。得られたcDNAの各2 µlについてポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を実行した。PCRのために、対応する1塩基アンカーオリゴヌクレオチド (1 µM) と併用させたCy3標識ランダムDDプライマーの内のいずれか一つ (1 µM)、1xGeneAmp PCRバッファー (Applied Biosystems)、1.5 mM MgCl₂ (Applied Biosystems)、2 µM dNTP-Mix (dATP, dGTP, dCTP, dTTP, Amersham Pharmacia Biotech)、5% DMSO (Sigma)、1U AmpliTaq DNAポリメラーゼ (Applied Biosystems) を、最終的に20 µl容量とした溶液を用いた。PCR条件は下記のように設定した。すなわち、94 °Cで30秒1ラウンド変性用、1 / 秒で40 °Cに冷却、40 °Cで4分プライマーの低ストリンジェンシーアニーリング、1 / 秒で72 °Cに加熱、72 °Cで1分伸長。このラウンドに続いて39サイクルの高ストリンジェンシーアニーリングを行った。すなわち、94 °Cで30秒、1 / 秒で60 °Cに冷却、60 °Cで2分、1 / 秒で72 °Cに加熱、72 °Cで1分である。72 °Cで5分の最終工程を最終サイクルに加えた (PCRサイクラー、Multi Cyclor PTC 200, MJ Research)。8 µl DNA負荷用バッファーを、この20 µl PCR産物標本に加え、5分間変性させ、ゲルに負荷するまで氷上に維持した。各3.5 µlを、スラブゲルシステム (Hitachi Genetic Systems) において2000 V、60 W、30 mAで1時間40分、0.4 mm厚の、6%ポリアクリルアミド (Long Ranger) / 7 M尿素配列決定用ゲル上で分離した。電気泳動の完了後、ゲルを、FMBIO II 蛍光スキャナー (Hitachi Genetic Systems) にて、適当なFMBIO II分析8.0ソフトウェアを用いてスキャンした。フルスケール画像をプリントし、差分発現されたバンドをマークし、ゲルから切り出し、1.5 ml容器に転送し、その上を200 µlの無菌水で被い、抽出まで-20°Cで保存した。

【0059】

DD産物の溶出と再増幅

差分バンドを下記によってゲルから抽出した。すなわち、200 µlのH₂O中で10分煮沸し、氷上に冷却し、上清液からエタノール (Merck) とグリコーゲン / 酢酸ナトリウム (Merck) を用いて-20 °Cで一晩沈殿させ、その後、13,000 rpmにて25分4 °Cで遠心した。ペレットを、氷冷エタノール (80%) で二度洗浄し、10 mMトリス pH 8.3 (Merck) に再懸濁し、10%グリセロール (Merck) に対して室温で1時間0.025 µm VSWP膜 (Millipore) にて透析した。得られた標本を鋳型として再増幅を行った。再増幅は、DD PCRで用いた対応プライマーペア (上記参照) を含む25-µl PCR混合液において同一条件下で15サイクルの高ストリンジェンシーアニーリングとして行った。ただし、下記を例外とする。すなわち、初回ラウンドは94 °C 5分、その後、94 °C 45秒、60 °C 45秒、勾配1 / 秒で70 °Cそこで45秒の工程を15サイクル、最終工程は72 °Cで5分である。

【0060】

DD産物のクローニングと配列決定

再増幅cDNAを、DNA LabChipシステム (Agilent 2100 Bioanalyzer, Agilent Technologies) で分析し、pCR-Blunt II-TOPOベクターに連結し、メーカーの指示の通りに大腸菌Top10F'細胞を形質変換させた (Zero Blunt TOPO PCRクローニングキット、Invitrogen)。クローンされたcDNA断片は、市販の配列決定装置によって配列決定した。foap-13遺伝子に関するこのようなFDD実験の結果を図2に示す。

【0061】

(iv) 定量的RT-PCRによる差分発現の確認

foap-13遺伝子の差分発現が陽性であるという確認を、LightCycler技術 (Roche) を用いて実行した。この技術は、ポリメラーゼ連鎖反応の迅速な熱交代サイクルと同時に、増幅時の蛍光信号のリアルタイム測定を特徴とし、終末点ではなく、変動点を用いることによってRT-PCR産物の確度の高い定量を可能とする。側頭皮質と、前頭皮質のfoap-13 cDNAの比を求めた (相対的定量化)。

【0062】

先ず、foap-13遺伝子に対する特異的プライマー：

5'-TCAGGTGAAGAGTGAGGTTGTCA-3'および

5'-GGCTGCACTCTTGAGGGAGA-3'

によるPCRの効率を決定するために標準曲線を作成した。PCR増幅（95 で1秒、56 で5秒、および、72 で5秒）を20 μlの溶液中で実行した。この溶液は、LightCycler-FastStart DNA Master SYBR Green 1 mix（FastStart Taq DNAポリメラーゼ、反応バッファー、dTTPの代わりにdUTPを含むdNTP混合液、SYBR Green I染料、および、1 mM MgCl₂を含む、Roche）、0.5 μMプライマー、2 μlのcDNAの希釈シリーズ（ヒト全脳cDNA 40, 20, 10, 5, 1および0.5 ngから成る最終濃度、Clontech）、および、使用するプライマーに応じて、さらに3 mM MgCl₂としている。融解曲線分析から、約83 において単一ピークが明らかにされ、プライマー二量体は見られなかった。PCR産物の量とサイズを、DNA LabChipシステム（Agilent 2100 Bioanalyzer, Agilent Technologies）によって求めた。サンプルの電気泳動記録において、foap-13について予想されていた66 bpのところに単一ピークが観察された。

10

【0063】

同様に、前記PCRプロトコルを用いて、定量化のための参考標準として選択された、一組の参照遺伝子のPCR効率を定量した。本発明では、5種類の、このような参照遺伝子の平均値が求められた。すなわち、(1)シクロフィリンB。特異的プライマー5'-ACTGAAGCACTACGGGCCTG-3'および5'-AGCCGTTGGTGTCTTTGCC-3'を用いた。但し、MgCl₂（3 mMではなく追加として1mMを加えた）を例外とする。融解曲線分析から、約87 において単一ピークが明らかにされ、プライマー二量体は見られなかった。PCR産物のアガロースゲル分析を行ったところ、予想されたサイズ（62 bp）の単一バンドが示された。(2) リボソームタンパクS9(RPS9)。特異的プライマー5'-GGTCAAATTTACCCTGGCCA-3'および5'-TCTCATCAAGCGTCAGCAGTTC-3'を用いた（例外：3 mMでなく追加として1mM MgCl₂を加えた）。融解曲線分析から、約85 において単一ピークが明らかにされ、プライマー二量体は見られなかった。PCR産物のアガロースゲル分析を行ったところ、予想されたサイズ（62 bp）の単一バンドが示された。(3)ベータアクチン。特異的プライマー5'-TGGAACGGTGAAGGTGACA-3'および5'-GGCAAGGGACTTCCTGTAA-3'を用いた。融解曲線分析から、約87 において単一ピークが明らかにされ、プライマー二量体は見られなかった。PCR産物のアガロースゲル分析を行ったところ、予想されたサイズ（142 bp）の単一バンドが示された。(4) GAPDH。特異的プライマー5'-CGTCATGGGTGTGAACCATG-3'および5'-GCTAAGCAGTTGGTGGTGCAG-3'を用いた。融解曲線分析から、約83 において単一ピークが明らかにされ、プライマー二量体は見られなかった。PCR産物のアガロースゲル分析を行ったところ、予想されたサイズ（81 bp）の単一バンドが示された。(5)トランスフェリン受容体TRR。特異的プライマー5'-GTCGCTGGTCAGTTCGTGATT-3'および5'-AGCAGTTGGCTGTTGTACCTCTC-3'を用いた。融解曲線分析から、約83 において単一ピークが明らかにされ、プライマー二量体は見られなかった。PCR産物のアガロースゲル分析を行ったところ、予想されたサイズ（80 bp）の単一バンドが示された。

20

30

【0064】

数値計算のために、まず、cDNA濃度の対数を、foap-13と5種の参照標準遺伝子における閾値サイクル数Ctに対してプロットした。全ての遺伝子について標準曲線（すなわち、回帰直線）の勾配と切断点を求めた。第2ステップでは、前頭皮質と側頭皮質のcDNAを平行に分析し、シクロフィリンBに対して正規化した。Ct値を測定し、対応する標準曲線：

40

【数1】

$10^{((Ct \text{ 値} - \text{切断点}) / \text{勾配})} [\text{ng 全脳 cDNA}]$

を用いてng全脳cDNAに対して変換した。

側頭皮質および前頭皮質のfoap-13cDNAの値を、シクロフィリンBに対して正規化し、その比を下式を用いて計算した：

【数 2】

$$\text{比} = (\text{foap-13 側頭葉[ng]} / \text{シクロフィリン B 側頭葉[ng]}) / (\text{foap-13 前頭葉[ng]} / \text{シクロフィリン B 前頭葉[ng]})$$

【0065】

第3ステップでは、前記1組の参照標準遺伝子を平行して分析し、各個別の脳サンプルについて、参照標準遺伝子発現レベルの前頭葉に対する側頭葉の比の平均値を求めた。シクロフィリンBはステップ2および3で分析されており、甲遺伝子の、乙遺伝子に対する比は異なる試行において一定であるから、foap-13の値を、単一遺伝子に対してのみ正規化するのではなく、前記1組の参照基準遺伝子の平均値に対して正規化することが可能であった。計算は、上に示した比を、全ハウスキーピング遺伝子からのシクロフィリンBの偏差で割ることによって実行した。foap-13遺伝子に対するこのようなRT-PCR定量分析の結果を図3に示す。

10

【0066】

(v)免疫組織化学

ヒト脳においてfoap-13を免疫組織化学的に染色するために、凍結切片を、ヒトドナーの死後脳の中心前回からクリオスタット(Leica CM3050S)にて調製し、4%PFAにて20分固定した。PBSにて洗浄後、切片を、ブロッキングバッファー(10%正常ヤギ血清、0.2%トリトンX-100をPBSに溶解したもの)にて30分予備インキュベートし、次に、アフィニティー精製ウサギ抗foap-13抗血清(ブロッキングバッファーにて1:30-40に希釈、特注品、Biogenes、ベルリン、ドイツ)で一晩4でインキュベートした。0.1%トリトンX-100/PBSで3回濯いだ後、切片を、FITC-抱合ヤギ抗ウサギIgG(1%BSA/PBSにて1:150に希釈)で室温で2時間インキュベートし、次に再びPBSで洗浄した。核染色は、切片を、PBSに溶解した5μMのDAPIと3分インキュベートして実行した(青色信号)。ヒト脳のリポフクシンの自動蛍光を阻止するために、切片を、70%エタノールに溶解させた1%Sudan Black Bにて室温で2-10分処理し、次に、70%エタノール、蒸留水およびPBSに順次浸した。切片を、"Vectras hield"マウント溶媒(Vector Laboratories, Burlingame, CA)と共にカバーガラスで被い、倒立顕微鏡(1x81、Olympus Optical)にて観察した。適当なソフトウェア(AnalySi S, Olympus Optical)によってデジタル画像を捕捉した。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0067】

【図1】図1は、ADにおける神経細胞消失および変性に対して選択的感受性を持つ脳領域を示す。主に、側頭葉下部、内嗅皮質、海馬、扁桃核内部の神経細胞が、ADの変性過程の影響を受ける(Terry et al., Annals of Neurology 1981, 10:184-192)。これらの脳領域は、多くは、学習および記憶機能の過程に与る。逆に、前頭皮質、後頭皮質および小脳内の神経細胞は、ADにおける神経変性過程に対してほとんど影響されず保存される。AD患者、および健康で年齢を合わせた対照個体の前頭皮質(F)および側頭皮質(T)から得られた脳組織を、本明細書で開示される実施例に用いた。例示の目的で、正常な健康脳の画像を、Strangeの刊行物から引用した(「脳の生化学と脳障害」Brain Biochemistry and Brain Disorders, Oxford University Press, Oxford, 1992, p.4)。

40

【図2】図2は、蛍光差分表示画面におけるfoap-13遺伝子の差分発現の初期の特定状態を示す。図は、大きな蛍光差分表示ゲル標本から切り出したものを示す。2名の健康な対照被験者および6名のAD患者の前頭皮質(F)と側頭皮質(T)由来のPCR産物を二重に変性ポリアクリルアミドゲルに負荷した(左から右へ)。PCR産物は、個別のcDNAを、対応する1塩基アンカーオリゴヌクレオチドと特異的なCy3標識ランダムプライマーによって増幅して得たものである。矢印は、AD患者において、前頭皮質由来のfoap-13転写物の信号が、側頭皮質由来の信号と比べて、その強度に有意な差が存在する移動位置を示す。この差分発現は、AD患者においては、前頭皮質に比べて側頭皮質にfoap-13遺伝子の転写が過剰調節されていることを反映する。健康な、非AD対照被験者の側頭皮質および前頭皮質から得ら

50

れた信号を互いに比較してみると、信号強度にそのような差は検出されない、すなわち、発現レベルに変化はない。

【図3】図3は、定量的RT-PCR分析による、foap-13遺伝子の差分発現の確認を示す。AD患者（図3a）、および、健康で年齢を合わせた対照個体（図3b）の前頭皮質（F）および側頭皮質（T）から得られたRNAサンプルのRT-PCR産物の定量化を、LightCycler迅速熱サイクル技術を用いて実行した。データは、遺伝子発現レベルに有意差を示さない一組の標準的遺伝子の結合平均値に対して正規化した。前記一組の標準的遺伝子とは、リボソームタンパクS9、トランスフェリン受容体、GAPDHおよびベータアクチンの遺伝子である。図は、サイクル数を、蛍光で測定した増幅物質の量に対してプロットすることによって増幅速度を示している。正常な対照個体の前頭および側頭皮質由来のfoap-13 cDNAの増幅速度は、反応の指数関数期において重複しているのに（図3b、矢印）、一方、ADでは（図3a、矢印）、前頭および側頭皮質から得られたサンプルの曲線は有意に離れており、前頭皮質に対して、側頭皮質においてfoap-13遺伝子発現が過剰調節されていることを示していることに注意されたい。

10

【図4】図4は配列番号1、すなわち、390 bpのfoap-13 cDNA断片のヌクレオチド配列を示す。これは、蛍光差分表示と、それに続くクローニングで特定され、単離されたものである。

【図5】図5は、foap-13 cDNA（GenBankアクセス番号AB028927）のヌクレオチド配列に対する配列番号1の配置を模式図にて示す。白抜き四角はfoap-13の読み枠を示し、細横線は5'と3'の未翻訳領域を示す。

20

【図6】図6は、foap-13 cDNA（GenBankアクセス番号AB028927）のヌクレオチド配列に対する配列番号1の配置を模式図にて示す。

【図7】図7は、配列番号2の、ヒトfoap-13タンパク（NCBI GenBankアクセス番号Q9NSS4、タンパクID BAB82466.1）のアミノ酸配列を開示する。ヒトfoap-13タンパクの全長は、491個のアミノ酸を含む。

【図8】図8は、配列番号3の、ヒトfoap-13 cDNAのヌクレオチド配列を示す。NCBI GenBankの入力番号AB028927によるfoap-13 cDNAの長さは2630塩基対である。

【図9】図9は、foap-13のアミノ酸249から262に対応するペプチドに対して惹起したアフィニティー精製ウサギ抗foap-13抗血清（緑色信号）によって標識した、ヒト大脳皮質切片を示す。foap-13免疫反応性は、皮質の中心前回（CT）と白質（WM）に観察された（図9a、低倍率）。細胞原形質の高い染色強度が、皮質（CT）の錐体細胞および、いくつかのグリア細胞に出現している。ニューロパイルも免疫陽性であった（図9b、高倍率）。foap-13のアミノ酸41から55にマッピングされるペプチドに対して惹起された抗血清を用いた場合にも、同じ免疫染色パターンが得られた。青色信号は、DAPIによって染められた核を示す。

30

【図10】図10の散布図は、それぞれ対照試料（点）およびAD患者試料（三角）における、前頭皮質に対する側頭皮質の調節比を視覚化する。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Evotec NeuroSciences GmbH

<120> Diagnostic and therapeutic use of FOAP-13 polynucleotides and polypeptides for neurodegenerative diseases

<130> 031985wo ME/BM

<140>

<141>

<150> 02019281.1

<151> 2002-08-28

<160> 18

10

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: cDNA fragment of the foap-13 gene

<400> 1

tggttcctgg ctctccctca agagtgcagc cttggctaga gaactcacag ctctgggaaa 60
aagaggagca gacagggttc cctgggcca gtctcagccc agccactgat gctggatgac 120
cttggcctga ccctggctctg gtctcagaat caotittccc atctgtaaaa ttgagatgaa 180
ttttgggtgtt gaaagttctt cctggagcag atgtcctaga aggttttagg aatagtgaca 240
gagtcaggcc accccaaggg ccatgggagc cagctgacct gcttgaccga aggatttctg 300
acagactatc tttggggatg ttttcaagaa gggatataag ttatttactt tgggcattta 360
aaagaaaatt tctctcggga ataattttat 390

20

<210> 2

<211> 491

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Gly Gln Gly Leu Pro Leu His Val Ala Thr Leu Leu Thr Gly
1 5 10 15
Leu Leu Glu Cys Leu Gly Phe Ala Gly Val Leu Phe Gly Trp Pro Ser
20 25 30
Leu Val Phe Val Phe Lys Asn Glu Asp Tyr Phe Lys Asp Leu Cys Gly
35 40 45
Pro Asp Ala Gly Pro Ile Gly Asn Ala Thr Gly Gln Ala Asp Cys Lys
50 55 60
Ala Gln Asp Glu Arg Phe Ser Leu Ile Phe Thr Leu Gly Ser Phe Met
65 70 75 80
Asn Asn Phe Met Thr Phe Pro Thr Gly Tyr Ile Phe Asp Arg Phe Lys
85 90 95

30

Thr Thr Val Ala Arg Leu Ile Ala Ile Phe Phe Tyr Thr Thr Ala Thr
 100 105 110
 Leu Ile Ile Ala Phe Thr Ser Ala Gly Ser Ala Val Leu Leu Phe Leu
 115 120 125
 Ala Met Pro Met Leu Thr Ile Gly Gly Ile Leu Phe Leu Ile Thr Asn
 130 135 140
 Leu Gln Ile Gly Asn Leu Phe Gly Gln His Arg Ser Thr Ile Ile Thr
 145 150 155 160
 Leu Tyr Asn Gly Ala Phe Asp Ser Ser Ser Ala Val Phe Leu Ile Ile
 165 170 175
 Lys Leu Leu Tyr Glu Lys Gly Ile Ser Leu Arg Ala Ser Phe Ile Phe
 180 185 190
 Ile Ser Val Cys Ser Thr Trp His Val Ala Arg Thr Phe Leu Leu Met
 195 200 205
 Pro Arg Gly His Ile Pro Tyr Pro Leu Pro Pro Asn Tyr Ser Tyr Gly
 210 215 220
 Leu Cys Pro Gly Asn Gly Thr Thr Lys Glu Glu Lys Glu Thr Ala Glu
 225 230 235 240
 His Glu Asn Arg Glu Leu Gln Ser Lys Glu Phe Leu Ser Ala Lys Glu
 245 250 255
 Glu Thr Pro Gly Ala Gly Gln Lys Gln Glu Leu Arg Ser Phe Trp Ser
 260 265 270
 Tyr Ala Phe Ser Arg Arg Phe Ala Trp His Leu Val Trp Leu Ser Val
 275 280 285
 Ile Gln Leu Trp His Tyr Leu Phe Ile Gly Thr Leu Asn Ser Leu Leu
 290 295 300
 Thr Asn Met Ala Gly Gly Asp Met Ala Arg Val Ser Thr Tyr Thr Asn
 305 310 315 320
 Ala Phe Ala Phe Thr Gln Phe Gly Val Leu Cys Ala Pro Trp Asn Gly
 325 330 335
 Leu Leu Met Asp Arg Leu Lys Gln Lys Tyr Gln Lys Glu Ala Arg Lys
 340 345 350
 Thr Gly Ser Ser Thr Leu Ala Val Ala Leu Cys Ser Thr Val Pro Ser
 355 360 365
 Leu Ala Leu Thr Ser Leu Leu Cys Leu Gly Phe Ala Leu Cys Ala Ser
 370 375 380
 Val Pro Ile Leu Pro Leu Gln Tyr Leu Thr Phe Ile Leu Gln Val Ile
 385 390 395 400
 Ser Arg Ser Phe Leu Tyr Gly Ser Asn Ala Ala Phe Leu Thr Leu Ala
 405 410 415
 Phe Pro Ser Glu His Phe Gly Lys Leu Phe Gly Leu Val Met Ala Leu

10

20

30


```

ggctctccct caagagtgca gccttggcta gagaactcac agctctggga aaaagaggag 2280
cagacagggg tccctggggc cagtctcagc ccagccactg atgctgggatg accttggcct 2340
gacctgggtc tggctcaga atcacttttc ccactctgtaa aattgagatg aattttggtg 2400
ttgaaagttc ttcttggagc agatgtccta gaaggtttta ggaatagtga cagagtcagg 2460
ccacccaag ggccatggga gccagctgac ctgcttgacc gaaggatttc tgacagacta 2520
tctttgggga tgttttcaag aagggatata agttatttac tttgggcatt taaaagaaaa 2580
ttctctcgg gaataatfff atagaaaaat aaagcttctg tgtctaaggc 2630

```

<210> 4
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: one-base
anchor oligonucleotide

10

<400> 4
httttttttt tta 13

<210> 5
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: one-base
anchor oligonucleotide

<400> 5
httttttttt ttg 13

20

<210> 6
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: one-base
anchor oligonucleotide

<400> 6
httttttttt ttc 13

<210> 7
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer for the
foap-13 gene

<400> 7
tcaggtgaag agtgaggttg tca 23

<210> 8

40

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer for the foap-13 gene

<400> 8

ggctgcactc ttgagggaga

20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer for the cyclophilin B gene

<400> 9

actgaagcac tacgggcctg

20

<210> 10

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer for the cyclophilin B gene

20

<400> 10

agccgttggt gtctttgcc

19

<210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer for the ribosomal protein S9

<400> 11

ggtcaaattt accctggcca

20

30

<210> 12

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer for the ribosomal protein S9

<400> 12

tctcatcaag cgtcagcagt tc

22

40

<210> 13
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: primer for the
 beta-actin gene

<400> 13
 tggaacgggtg aaggtgaca 19

<210> 14
 <211> 19
 <212> DNA 10
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: primer for the
 beta-actin gene

<400> 14
 ggcaagggac ttcctgtaa 19

<210> 15
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: primer for the
 GAPDH gene 20

<400> 15
 cgtcatgggt gtgaacctg 20

<210> 16
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: primer for the
 GAPDH gene

<400> 16
 gctaagcagt tgggtgtgca g 21 30

<210> 17
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: primer for the
 transferrin receptor (TRR)

<400> 17
 gtcgctggtc agttcgtgat t 21 40

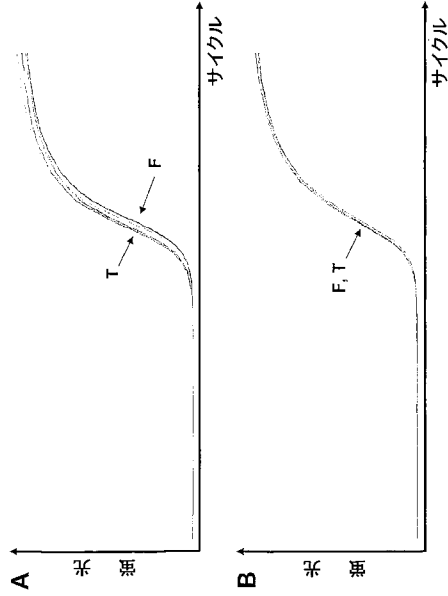
<210> 18
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: primer for the
 transferrin receptor (TRR)

<400> 18
 agcagttggc tgttgtaact ctc 23 50

【 図 3 】

図3: RT-PCR分析により測定したfoap-13遺伝子の発現の差



【 図 4 】

図4: 配列番号 1

長さ: 390 bp

```

1  TGGTTCCTGG  CCTCCCTCA  AGAGTGACG  CITGGCTAGA  GAAGTCACAG
51  CTCTGGGAAA  AAGAGGAGCA  CACAGGGTTC  CCTGCCCCCA  GTCTCAGCCC
101  AGCCACTGAT  GCTGGATGAC  CTGGCCTGA  CCTGGTCTG  GTCTCAGAAT
151  CACTTTTCCC  ATCTGTAAAA  TTGAGATGAA  TTTTGGTGT  GAAAGTCTTT
201  CCTGGAGCAG  ATGTCTTAGA  AGTTTTTAGG  AATAGTGACA  CAGTCAGGCC
251  ACCCCAAGGG  CCATGGGAGC  CAGCTGACCT  GCTTGACCGA  AGGATTTCTG
301  ACAGACTATC  TTTGGGGATG  TTTTCAAGAA  GGGATATAAG  TTAATTTACTT
351  TGGGCATTTA  AAAGAAAATT  TCTCTCGGGA  AATAATTTTAT

```

【 図 5 】

図5: ヒトFOAP-13 mRNAと配列番号1の図式的配列 (GenBank 登録番号 AB028927)



【 図 6 】

図6: ヒトFOAP-13 cDNAの核酸2213-2602と配列番号1の配列 (GenBank 登録番号 AB028927)

```

1  TGGTTCCTGGCTCTCCCTCAAGAGTGCAGCCITGGCTAGAGAACTCACAG  50
2213  TGCTTCTGGCTCTCCCTCAAGAGTGCAGCCITGGCTAGAGAACTCACAG  2262
51  CTCTGGGAAAAGAGGAGCAGACAGGGTTCCCTGGGCCCACTCAGCCC  100
2263  CTCTGGGAAAAGAGGAGCAGACAGGGTTCCCTGGGCCCACTCAGCCC  2312
101  AGCCACTGATGCTGGATGACCTTGGCCTGACCCCTGGTCTCTCAGAAAT  150
2313  AGCCACTGATGCTGGATGACCTTGGCCTGACCCCTGGTCTCTCAGAAAT  2362
151  CACTTTTCCCATCTGTAAAAATTGAGATGAATTTTGGTGTGAAAGTCTTT  200
2363  CACTTTTCCCATCTGTAAAAATTGAGATGAATTTTGGTGTGAAAGTCTTT  2412
201  CCTGGAGCAGATGCTCTAGAAGGTTTTAGGAATAGTGACAGAGTCAGGCC  250
2413  CCTGGAGCAGATGCTCTAGAAGGTTTTAGGAATAGTGACAGAGTCAGGCC  2462
251  ACCCCAAGGGCCATGGGAGCCAGCTGACCTGCTTGACCGAAGGATTTCTG  300
2463  ACCCCAAGGGCCATGGGAGCCAGCTGACCTGCTTGACCGAAGGATTTCTG  2512
301  ACAGACTATCTTTGGGATGCTTTCAAGAAGGGATATAAGTTAATTTACTT  350
2513  ACAGACTATCTTTGGGATGCTTTCAAGAAGGGATATAAGTTAATTTACTT  2562
351  TGGGCATTTAAGAAAATTTCCTCTCGGGAATAATTTTAT  390
2563  TGGGCATTTAAGAAAATTTCCTCTCGGGAATAATTTTAT  2602

```

【 図 7 】

図7:配列番号 2:
ヒトFOAP-13タンパク質のアミノ酸配列

長さ: 491 アミノ酸

```

1  MAGQQLPLHV ATLLTGLLEL LGFAGVLFPGW PSLVFPVKNE DYPKDLGGPD
51  AGPIGNATGQ ADCKAQDERF SLIFLILGSEFM NMFMTFFTYG IPDRFKTTVA
101 RLIAIFFYFTT ATLLIAFTSA GSAVLLFLAM PMLTIGGILF LITNLQIGNL
151 FGQHRSTIIT LYNQAFDSSS AVPLIILKLLY EKGISLRASF IFISVCSTWH
201 VARTPLLMPR GHIPYPLPPN YSYGLCPGNG TTKBEKETAE HENRELQSKX
251 FLSAKEETPG AGQKQELRSF WSYAFSRRFA WHLWLVSIQ LWHYLFIGTL
301 NSLLTNMAGG DMARVSTYTN AFAPTQFVGL CAPWNLGMD RLKQKYQKEA
351 RKTGSSTLAV ALCSTVPSLA LLSLLCLGFA LCASVPILPL QYLTFILQVI
401 SRSFLYSNA AFLTLAPFSE HFQKLFGLVM ALSAVVSLQ FEIFTLIKGS
451 LQNDPFYVNV MFMLAILLTF FHFPLVYREC RTWKESPSAI A
  
```

【 図 8 】

図8:配列番号 3
ヒトFOAP-13 cDNAのヌクレオチド配列

長さ: 2630 bp

```

1  CGGACGGCTG GGGGSAAGGG TGGGCGACC CGTGGGCTCT GCGAGTGTGA
5  AACTGGGAGG GAGGTTAAG CTGGGACGG TATTGAGAT TCAGAGCCAG
10  GAGTCCGCTT TTTCGACTG CTCGGGGGA GGTATTGGA TCAGAGAGAT
15  CACCCGCGA TGGTTTTCC CCGAGCCCTA AA/AA/AA/AA GAGCTACGGG
20  AAAGAAABBB CTTGGCTTGC GAGAGGAATC TTCCAAATCC TCAACCCCA
25  GGCATTACGG GCGTGTGATC CGTCCAGGAG GACAAATGG GATTTAAGA
30  TCCACTCCAC TTCTCTCAT GCGCGGCCAG GGCCTGCCCC TGACCTGGCC
35  CACACTGCTG ACTGSGCTGC TGGGATGCC GGCCTTTGCT GKNCTTCTTT
40  TTGGCTGSCC TTCACTAGTG TTGTCTTCA AGAATGAAGA TTAGCTTAAAG
45  GATCTGTGTG GACCGATGC TGGGCGGATT GGCATGCGA CAGGCGAGGC
50  TGACTTCAAA GCGCAGGATG AGAGTPTCT ACTCACTTU ACCCTGAGGT
55  CTTCTGTGGA CAGCTGATG AGATTGCCA CTGGCTGATY GTTSGAGGG
60  TTCAAGACCA CCTTSGCAGC CTTCAATAGC AATTTTCTT ACACACGGCC
65  CACACTGATC ATACCTTCA CTTCTGCAAG CTCAGCGGT CTGCTCTTCC
70  TGGCCATGCC AATGCTGACC ATTGGGGGAA TCTGTCTT CATCAACCAC
75  CTGCAGATGG GSACTTATT TGGCCAACAC CGTTCAGCA TCATCACTCT
80  GCACAATGGA GCATTTGACT CTTGCTCGGC AGTCTTCTT ATTAATAAGC
85  TCTTTAAGA AAAAGGATC AGCCTCAGCC CTTCTCTAT CTTCCTCTCT
90  GTCTGCAGTA CCGGCAATGT AGCAGGGACT TTCTCTGTA TGCCCGGGG
95  GCACATCCCA TACCACTGC CCCCACACTA CAGTATGSC CTGTCCCTG
100  GATATGGGTC CAAAGAGAA GAGGAGAAA CAGTGAACA TGAAGACAG
105  GAGCAGAGC CAAGAGGAT CTTTCAAGC AAGGAAAGAA CCCCAGGGCC
110  AGGCGAAGAG CAGGAACTCC GCTCTCTGCG GAGTACGCT TTCTCTCGCC
115  GCTTTGCGTG GCACCTGGTG TGGCTGTGTG TGATCACTT CAGGACACTA
120  CTCTTCATGG GCATCTCAA CTTCTGTGTC ACCAATGAG CCGTGGGGA
125  CATGGCAGGA GTCAGCACT ACACAAGATG CTTTGCCTC TATCAATTCG
130  GAGTGTGTG TCGCCCTGG AATGGCTCC TCAATGAGCC GCTTAAAGAG
135  AAGTACCAGA AAGAAAGAG AAAAGAGGT TCTTCACTT TGGGCTGGC
140  CTTCTCTGTC AGGAGGCTTT CCGTGGGCT GACATCTTG CTGTCTGTG
145  GCTTGGGCTT CTGCTGCTCA CTTCCGATCC TGCTCTTCA GAGCTGAGC
150  TPCACCTGTC AAGTGAATC CCGCTCTCT CTTATGSGA GAAAGCGGGC
155  CTTCCTCACC CTTCTTTC CTTCAAGAGA CTTTGGCAAG CTCTTGGGG
160  TGGTATGGC CTTGTCGGCT GTGGTGTCTC TGCTCCAGT CCCCATCTC
165  ACCCTCATCA AAGGCTCCTT TGAGAAAGAC CCAATTCAG TGAATGTAT
170  GTTCATGCTT GCCATTCTC TGACATCTT CCAACCTTT CTGTATATC
175  GGGAAATGCG TACTTGAAGA GAAAGTCCCT CTGCACTGC ATATTCAGA
180  AGCCCTCACT TTTAGCCCC GAGGATGTT TTGTTACTT TCCACCACT
185  TTGAGAGGCT CAGTCCCAA AAGCTTTC CATTCCAGC AAAAAGAAA
190  CACACAGCA CACACACCA AAATAAAGC ACACAAGAC GTCTGCGAG
195  CAGAAAGAA ATCTGATGT CCAAGCAGAT TGATATACA CAGACCAAA
200  GCAAAGSCAT GTGGAATTC TTTATTCAA AACAGAGTG TCTCTTCCA
205  CTTAGCCCTG GCGACCCCT CACTCCAGG GAGATGACT CCGGAGGAA
210  GTGTGCAAC TATTCTTTA GGCTGTTTC CTTCCAGAC CTAATGTGC
215  CTGGATCTC TGCCACGGT TAATTTTCA GGTGANGAT GAGTGTGCA
220  TGGCTTAGC TATGTTCTT GGTCTCTCT CAGGATGCA GCCTTGGCA
225  GAGACTCAC AGCTTGGCA AAAGAGAGG CAGACAGGT TCCCTGGCC
230  CAGTCTAGC CAGGCAATG AAGGAGAGG AGCTTGGCT GAGCTTCTC
235  TGGTCTGGA ATCACTTTT CCACTTTAA AATGAGATG AATTTGGTG
240  TTGAAAGTTC TTCTGGAGC AGATGTCTA GAGGTTTTA GGAATAGTA
245  CAGAGTAGG CCACCCAGC CCCCAGGGA CCGAGCTAC CTCTTACC
250  GAGGATTC TGACAGACIA CTTTGGGGA TTTTTCAGG AAGGALATA
255  ASTTATTAC TTGGGCATC AAAAGAAA TTTCTCTCG GAATATTT
260  ATAGAAAAT AAGGCTCTG TCTTAAGCC
  
```

【 表 10 】

表 1:

試料
差(倍)
(側頭/前頭皮質)

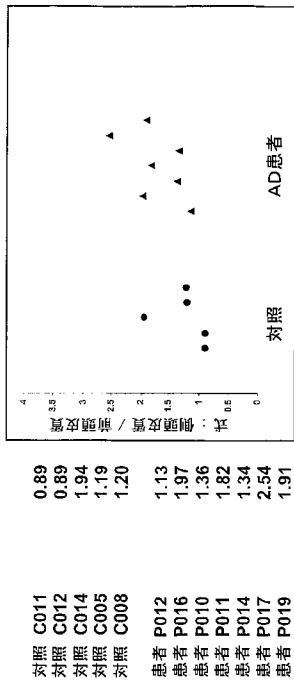
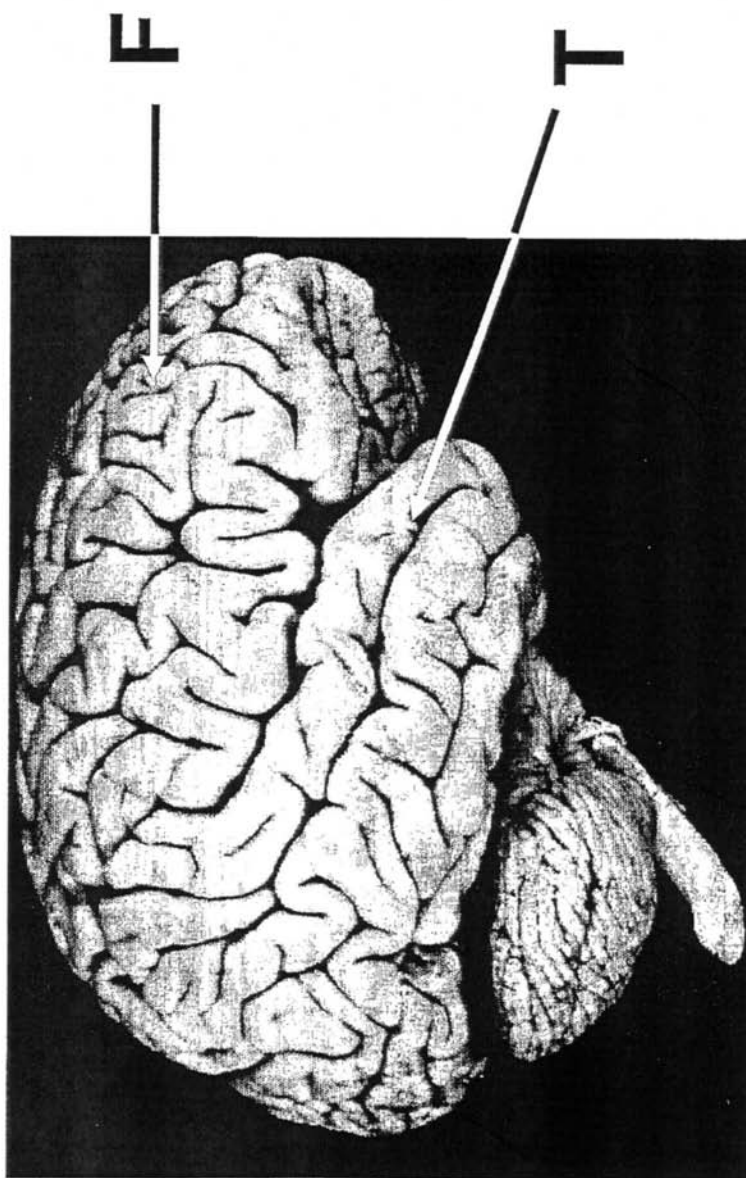


図 10

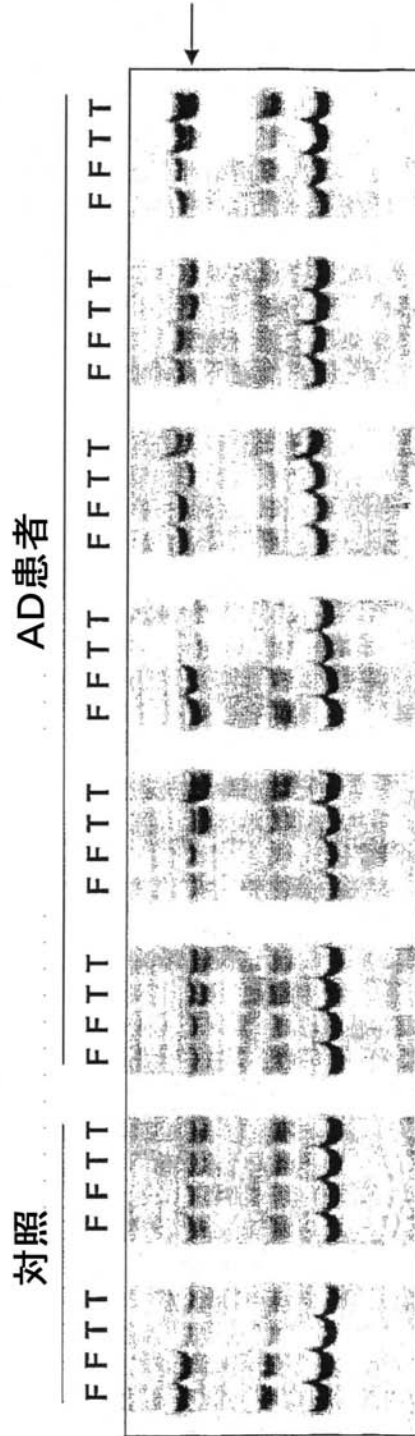
【 図 1 】

図1:アルツハイマー病の病因に関与する遺伝子の特定



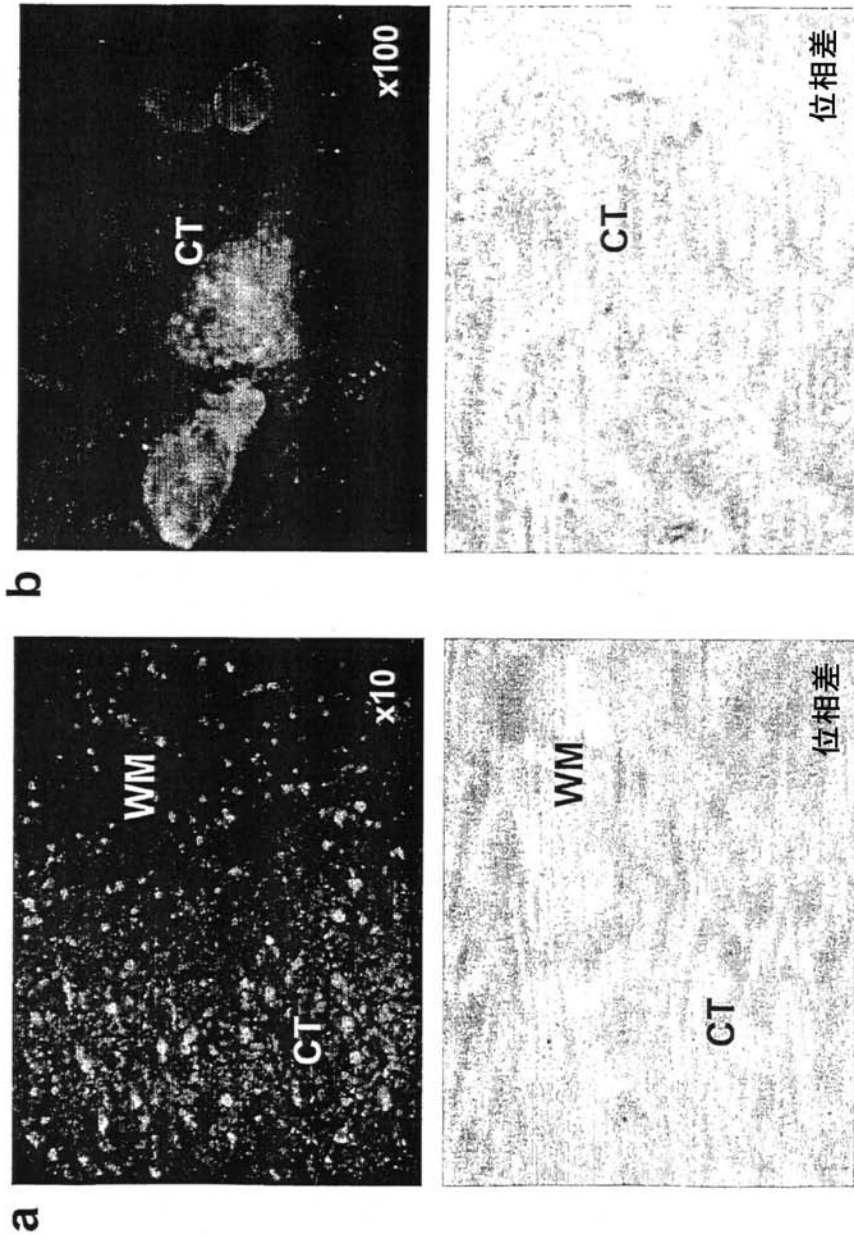
【 図 2 】

図2: 蛍光差分表示画面におけるFOAP-13遺伝子の差分発現の特定



【 図 9 】

図9: 抗FOAP-13抗血清、およびDAPIで標識した
ヒト大脳皮質画像



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12Q1/68 C12N9/10 G01N33/53 A01K67/027 A61P25/00		
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) IPC 7 C12Q		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/49879 A (OERTOFT TORBEN F ;THYKJAER THOMAS (DK); AROS APPLIED BIOTECHNOLOG) 12 July 2001 (2001-07-12) See page 21, page 25 (PR01659) and page 57; claims 27-25. & "UniGene Cluster Hs. 274453; EEG1" [Online] Retrieved from the Internet: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/UniGene/clust.cgi?ORG=Hs&CID=274453&MAXEST=199 [retrieved on 2003-07-21]	3,10-13
X	----- DATABASE GENESEQ [Online] EBI; HUMAN POLYPEPTIDE SEQ. ID NO. 1861 22 October 2001 (2001-10-22), XP002269445 Database accession no. AAM38716 abstract -/--	3,5, 10-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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		"I" 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. "Z" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
25 February 2004	18.06.2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016	Authorized officer Hagenmaier, S	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 03/09437

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& WO 01/53312 A (HYSEQ) 26 July 2001 (2001-07-26) page 1 - page 98; claims 1-28 -----	
X	DATABASE GENESEQ [Online] EBI; LAL ET AL.: "Human membrane associated protein NEMAP-12" XP002270793 Database accession no. AAB74706 abstract ----- -& WO 01/12662 A (INCYTE GENOMICS INC ;PATTERSON CHANDRA (US); AZIMZAI YALDA (US); Y) 22 February 2001 (2001-02-22) See Seq. IDs 12 and 49 the whole document	3,5, 10-13
X	----- STUART R O ET AL: "EEG1, a putative transporter expressed during epithelial organogenesis: comparison with embryonic transporter expression during nephrogenesis." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. RENAL PHYSIOLOGY. UNITED STATES DEC 2001, vol. 281, no. 6, December 2001 (2001-12), pages F1148-F1156, XP002247125 ISSN: 0363-6127 the whole document -----	3,10,11
X	----- [Online] HYPOTHETICAL PROTEIN, FOAP-13 XP002247127 retrieved from SWALL Database accession no. Q9NSS4 abstract -----	10,11
A	----- EP 1 188 839 A (EVOTEC NEUROSCIENCES GMBH) 20 March 2002 (2002-03-20) the whole document -----	
A	----- WO 02/16636 A (EVOTEC NEUROSCIENCES GMBH ;HIPFEL RAINER (DE); KRAPPA RALF (DE); P) 28 February 2002 (2002-02-28) the whole document -----	
A	----- LORING J F ET AL: "A gene expression profile of Alzheimer's disease." DNA AND CELL BIOLOGY. UNITED STATES NOV 2001, vol. 20, no. 11, November 2001 (2001-11), pages 683-695, XP002233087 ISSN: 1044-5498 the whole document -----	
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09437

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>*Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group." NEUROBIOLOGY OF AGING. UNITED STATES 1998 MAR-APR, vol. 19, no. 2, March 1998 (1998-03), pages 109-116, XP002233088 ISSN: 0197-4580 the whole document</p> <p>-----</p>	
A	<p>LI M S ET AL: "Human eosinophil major basic protein, a mediator of allergic inflammation, is expressed by alternative splicing from two promoters." THE BIOCHEMICAL JOURNAL. ENGLAND 1 FEB 1995, vol. 305 (Pt 3), 1 February 1995 (1995-02-01), pages 921-927, XP002057386 ISSN: 0264-6021 the whole document</p> <p>-----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/09437**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7,8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.: 4
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-8, 10-13 (all completely)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP 03/ 09437

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 7,8

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 4

Present claim 4 relates to a product defined by reference to a desirable characteristic or property, namely being a modulator of an activity or a level of at least one substance selected from the group listed in claim 4 under (i)-(iv). The claim covers all products having this characteristic or property, whereas the application does not provide any support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for such products. In the present case, the claim so lacks support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claim also lacks clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search impossible. Consequently, no search has been carried out for claim 4.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/ EP 03/ 09437

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8,10-13 (all completely)

Methods of diagnosing or prognosticating a neurodegenerative disease comprising determining the level and/or activity of a transcription/translation product of the foap-13 gene in a sample; a kit for diagnosing or prognosticating a neurodegenerative disease comprising at least one reagent that selectively detects a transcription/translation product of the foap-13 gene; a recombinant non-human animal comprising a non-native gene sequence coding for foap-13; an assay for screening for a modulator of a neurodegenerative disease using the foap-13 gene or a transcription/translation product of the foap-13 gene; a protein molecule being a translation product of the foap-13 gene; an antibody specifically immunoreactive with such a translation product; use of an antibody specifically immunoreactive with an immunogen, wherein said immunogen is a translation product of the foap-13 gene, for detecting the pathological state of a cell in a sample from a subject.

2. claim: 9 (all completely)

An assay for testing a compound, preferably for screening a plurality of compounds to determine the degree of binding of said compounds to foap-13 protein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09437

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0149879	A	12-07-2001	AU 2153401	16-07-2001
			CA 2396127	12-07-2001
			WO 0149879	12-07-2001
			EP 1246937	09-10-2002
			US 2004058325	25-03-2004
WO 0153312	A	26-07-2001	US 6569662	27-05-2003
			AU 2292401	31-07-2001
			AU 2591801	31-07-2001
			AU 2593601	31-07-2001
			AU 2595501	31-07-2001
			AU 2596501	31-07-2001
			AU 2598301	31-07-2001
			AU 2728401	31-07-2001
			AU 2734401	31-07-2001
			AU 2734801	31-07-2001
			AU 2738501	31-07-2001
			AU 3265701	31-07-2001
			CA 2395443	26-07-2001
			CA 2395731	26-07-2001
			CA 2395736	26-07-2001
			CA 2395749	26-07-2001
			CA 2395763	26-07-2001
			CA 2395770	26-07-2001
			CA 2402563	26-07-2001
			EP 1242596	25-09-2002
			EP 1240178	18-09-2002
			EP 1242580	25-09-2002
			EP 1242443	25-09-2002
			EP 1250346	23-10-2002
			EP 1254256	06-11-2002
			EP 1248848	16-10-2002
			JP 2004508804	25-03-2004
			WO 0153312	26-07-2001
			WO 0153453	26-07-2001
			WO 0153326	26-07-2001
			WO 0153454	26-07-2001
			WO 0153455	26-07-2001
			WO 0153456	26-07-2001
WO 0153466	26-07-2001			
WO 0152616	26-07-2001			
WO 0153500	26-07-2001			
WO 0153515	26-07-2001			
WO 0153485	26-07-2001			
US 2003104529	05-06-2003			
US 2004048249	11-03-2004			
US 2003219744	27-11-2003			
US 2003211987	13-11-2003			
US 2003224379	04-12-2003			
US 2004022786	05-02-2004			
US 2004023870	05-02-2004			
US 6586390	01-07-2003			
US 6465620	15-10-2002			
US 2002146692	10-10-2002			
US 6667391	23-12-2003			
AU 5362001	30-10-2001			
WO 0112662	A	22-02-2001	AU 6906800	13-03-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112662	A	CA 2382015 A1	22-02-2001
		EP 1206543 A2	22-05-2002
		JP 2003527089 T	16-09-2003
		WO 0112662 A2	22-02-2001
		US 2002182671 A1	05-12-2002
		US 2003124649 A1	03-07-2003
EP 1188839	A	20-03-2002	EP 1188839 A1
			20-03-2002
WO 0216636	A	28-02-2002	AU 8983401 A
			04-03-2002
			WO 0216636 A2
			28-02-2002
			EP 1377678 A2
			07-01-2004
			US 2004053265 A1
			18-03-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 16/18	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/68	A
C 1 2 Q 1/68	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/48	P
G 0 1 N 33/48	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/53	Y
G 0 1 N 33/53	A 6 1 K 37/02	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 2G045 AA40 BB14 BB24 BB46 BB50 BB51 CB01 DA36 FA16 FB03
 GB02 GB03 JA01
 4B024 AA01 AA11 BA61 CA01 CA04 CA12 DA02 EA02 EA04 GA01
 GA11 GA12 HA08
 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ53 QR08 QR32 QR42
 QR50 QR55 QR62 QR66 QR72 QR77 QS25 QS28 QS34 QS36
 QS39 QX01
 4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA22 BA23 BA44 CA53 NA14 ZA162
 4H045 AA10 AA11 AA30 BA09 CA40 DA75 EA21 EA50 FA74

专利名称(译)	foap-13多核苷酸和多肽对神经退行性疾病的诊断和治疗用途		
公开(公告)号	JP2005536224A	公开(公告)日	2005-12-02
申请号	JP2004532117	申请日	2003-08-26
[标]申请(专利权)人(译)	埃沃技术神经科学顺GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru霍夫Tsungu		
申请(专利权)人(译)	埃沃技术神经科学顺GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司		
[标]发明人	フォンデルカンマーハイツ ポールナーヨハーネス		
发明人	フォン デル カンマー ハイ ツ ポールナー ヨハーネス		
IPC分类号	A01K67/027 A61K38/00 A61P25/00 A61P25/28 C07K14/435 C07K16/18 C12N9/10 C12N15/09 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/48 G01N33/50 G01N33/53		
CPC分类号	A61P25/00 A61P25/28 C12Q1/6883 C12Q2600/158 G01N33/6896		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A01K67/027 A61P25/28 C07K14/435 C07K16/18 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/48.P G01N33/50.Z G01N33/53.Y A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/BB14 2G045/BB24 2G045/BB46 2G045/BB50 2G045/BB51 2G045/CB01 2G045/DA36 2G045/FA16 2G045/FB03 2G045/GB02 2G045/GB03 2G045/JA01 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA61 4B024/CA01 4B024/CA04 4B024/CA12 4B024/DA02 4B024/EA02 4B024/EA04 4B024/GA01 4B024/GA11 4B024/GA12 4B024/HA08 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR42 4B063/QR50 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR66 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX01 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/BA44 4C084/CA53 4C084/NA14 4C084/ZA162 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA09 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA21 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	2002019281 2002-08-28 EP 60/406303 2002-08-28 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明揭示阿尔茨海默病患者的特定脑区域中foap-13基因表达的失调。基于这一发现，本发明提供了用于确定用于阿尔茨海默氏病的受试者或受试者发展阿尔茨海默氏病的风险的诊断或预后的方法是否已经增加的方法。此外，本发明提供了使用fo-13多核苷酸和多肽治疗阿尔茨海默氏病和相关疾病的治疗或预防方法。还公开了筛选神经退行性疾病调节剂的方法。

Identification of genes Involved in Alzheimer's Disease pathology

