

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) **公表特許公報** ( A ) (11)特許出願公表番号

**特表2003 - 511087**

(P2003 - 511087A)

(43)公表日 平成15年3月25日 (2003.3.25)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード ( 参考 )
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 45/00		A 6 1 P 25/28	4 B 0 2 4
A 6 1 P 25/28		C 0 7 K 14/47	4 B 0 6 4
C 0 7 K 14/47		16/18	4 B 0 6 5
16/18		C 1 2 N 1/16	4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 20数 ) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 530589(P2001 - 530589)

(86) (22)出願日 平成12年10月13日 (2000.10.13)

(85)翻訳文提出日 平成14年4月10日 (2002.4.10)

(86)国際出願番号 PCT/CA00/01233

(87)国際公開番号 W001/027630

(87)国際公開日 平成13年4月19日 (2001.4.19)

(31)優先権主張番号 60/159,095

(32)優先日 平成11年10月13日 (1999.10.13)

(33)優先権主張国 米国 (US)

(71)出願人 ザ ユニバーシティ オブ ブリティッシュ  
コロンビア  
カナダ国 ブイ6ティー 1ゼット3 ブリテ  
イッシュ コロンビア, バンクーバー,  
ヘルス サイエンスーズ モール 2194,  
ユニバーシティ - インダストリー リエゾ  
ン オフィス

(72)発明者 スナッチ, テランス ピー .  
カナダ国 ブイ6エス 1ゼット3 ブリテ  
イッシュ コロンビア, バンクーバー, ユ  
ニバーシティ ブールバード 6174, ルー  
ム 237

(74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニューロンの活性を調節する化合物を同定する方法

(57)【要約】

P / Q型イオンチャネルのカルボキシ末端に近位の特異的なアミノ酸配列は、ホーマータンパク質との結合を介して、シタキシン - 1 Aをコードする遺伝子の発現を媒介することが示された。P / Q型カルシウムイオンチャネルのこの領域は、中枢神経系を調節する化合物のスクリーニングアッセイに使用し得るペプチドを提供する。スクリーニングアッセイにおけるこのペプチドの使用は、シナプス前領域において利用可能であるシタキシン - 1 Aのレベルを調節し、このようにして学習、記憶、および疼痛のような機能を調節するために使用され得る化合物の同定を可能にする。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 学習および記憶に影響を与える化合物を同定するための方法であって、該方法は、

候補化合物を、P/Qカルシウムイオンチャネルのカルボキシ末端に近接するホーマー結合部位を含むペプチドと接触させる工程であって、該ペプチドが該カルボキシ末端に由来する44アミノ酸までの配列および44アミノ酸以下の配列を含む、工程；および

該化合物が該ペプチドと結合するか否かを決定する工程；

(ここで、該ペプチドと結合する候補化合物は、学習または記憶に影響を与える化合物として同定される)

を包含する、方法。

【請求項2】 前記接触させる工程は、前記ペプチドと結合することが既知であるリガンドの存在下であり、そして、前記決定する工程は、前記候補化合物が該リガンドを置換する能力を評価する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記ペプチドがアミノ酸配列PLMFを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 前記PLMF配列が、前記P/Qイオンチャネル中の該配列PLMFの、20アミノ酸まで上流および/または下流に隣接する、請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記ペプチドが、ペプチド

【化1】

1966-YYRQSKAKKL QAMREEQDRT PLMFQRMEPP SPTQEGGPGQ NALP-2009

またはPLMFを含むそのフラグメントと少なくとも90%の相同性である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 請求項1に記載の方法に従って同定される、学習または記憶を調節する化合物。

【請求項7】 有効な量の請求項6に記載の化合物を含有する、学習または

記憶を調節する薬学的組成物。

【請求項8】 P/Qカルシウムイオンチャネルのカルボキシ末端に近接するホーマー結合部位を含むペプチドであって、該ペプチドは、該カルボキシ末端に由来する44アミノ酸までの配列および44アミノ酸以下の配列を含み、そして配列PLMFを含む、ペプチド。

【請求項9】 前記配列PLMFは、哺乳動物のP/Qカルシウムイオンチャネル中の該配列PLMFのすぐ上流および/またはすぐ下流の配列に対応する20アミノ酸までの配列が隣接する、請求項8に記載のペプチド。

【請求項10】 前記ペプチドが、ペプチド

【化2】

1966-YYRQSKAKKLQAMREEQDRT PLMFQRMEPPSPTQEGGPGQNALP-2009

またはPLMFを含むそのフラグメントと少なくとも90%の相同性である、請求項8に記載のペプチド。

【請求項11】 請求項9に記載のペプチドと特異的に免疫反応性の、抗体。

【請求項12】 請求項10に記載のペプチドと特異的に免疫反応性の、抗体。

【請求項13】 P/Qカルシウムイオンチャネルのカルボキシ末端に近接するホーマー結合部位を含むペプチドのための発現系であって、該ペプチドは、該カルボキシ末端に由来する44アミノ酸までの配列および44アミノ酸以下の配列を含み、そして配列PLMFを含み、該発現系は、発現をもたらす配列と作動可能に連結される、該ペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、発現系。

【請求項14】 請求項13に記載の発現系を含む、細胞。

【請求項15】 配列PLMFを含むペプチドを生成するための方法であって、該ペプチドが生成する条件下で請求項14に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項16】 請求項15に記載の方法により獲得される、前記ペプチド

を提示する細胞。

【請求項17】 前記ペプチドが、該ペプチドのための発現系を含む、組換え細胞として提供される、請求項1に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

(関連の出願の相互参照)

本願は、1999年10月13日に出願された仮出願60/159,095号(その内容を本明細書中で参照として援用する)から、米国特許法第119条(e)の下において優先権を主張する。

**【0002】**

(技術分野)

本発明は、神経伝達および薬物探査の分野に関する。

**【0003】**

(背景技術)

本明細書で参照として援用する米国特許第6,090,631号および同第5,623,051号は、シntaxin(syntaxin)およびSNAP-25タンパク質と結合するP/Q型カルシウムイオンチャネルおよびN型カルシウムイオンチャネルの領域を記載する。これらの領域は、これらのチャネルのサブユニットのドメインIIとドメインIIIとの間に位置する。シntaxinおよびSNAP-25は、神経伝達物質の放出に必要なシナプス前小胞のドッキングを媒介するタンパク質である。これらの文書に記載されているように、これらのシntaxin/SNAP-25結合領域は、これらの領域が、シntaxinおよび/またはSNAP-25と結合するのをブロックし、このようにして神経伝達を阻害する化合物をスクリーニングするために使用され得る。

**【0004】**

神経ネットワークを通してのシグナル伝達を取り巻く条件は、様々な生理的応答(疼痛の認知、学習、記憶などが挙げられる)にはっきりと影響を及ぼす。神経伝達レベルの調節およびシナプス前部環境の条件の調節は、主に神経系内で生理的に深い影響を有する。神経伝達に影響を及ぼす主要なカルシウムイオンチャネルは、これらN型チャネルおよびP/Q型チャネルである。P/Q型チャネルは、中枢神経系(CNS)のシナプス前終末に最も影響を及ぼし、一方、N型チャネルは末梢神経系を支配するようである。従って、P/Q型チャネルは、記憶

や疼痛のようなCNS機能に特に重要である。

【0005】

一般的にカルシウムイオンチャネルは、<sub>1</sub>サブユニットで構成されており、<sub>1</sub>サブユニットは、任意でさらなるサブユニットと会合するが、単独で機能し得る。現在の用語によると、N型チャネルは<sub>1B</sub>サブユニットを含み、一方、P/Qチャネルは<sub>1A</sub>サブユニットから構成される。

【0006】

記憶、学習および疼痛を含む中枢神経系の機能に対してより強力な制御を可能にするために、シナプス前部環境を制御し得る化合物を提供することは、明らかに望ましい。本発明は、この制御のための機構を提供する。以下に示されるように、<sub>1A</sub>サブユニットの特異的な領域は、Xiao, B.ら、Cur. Opin. in Neurobiol. (2000) 10:370-374、およびTu, J. C.ら、Neuron (1998) 21:717-726の論文に記載されている、公知のホーマー(Homer)タンパク質と結合する配列を含む。これらの論文中の開示は、本明細書中で参照として援用される。これらの論文中に示されるように、このホーマータンパク質は、シグナル伝達および神経伝達に重要な多数の標的と結合する。プロリンリッチであるコンセンサス配列もまた記載されている。

【0007】

(発明の開示)

本発明は、シンタキシン-1Aをコードする遺伝子の発現を引き起こす現象のカスケードを担うP/Qカルシウムイオンチャネルに特異的なペプチド領域の同定に属する。従ってスクリーニングアッセイにおけるこのペプチドの使用は、シナプス前領域において利用可能であるシンタキシン-1Aのレベルを調節し、このようにして学習、記憶、および疼痛のような機能を調節するために使用され得る化合物の同定を可能にする。

【0008】

本明細書中において本出願人の発見に従うと、P/Qイオンチャネルを通じたカルシウムの流れは、モデル細胞系で、および神経細胞中それ自身で、特異的に

シンタキシンをコードする遺伝子の発現をもたらす。現在、P/QカルシウムイオンチャンネルのC末端から約200アミノ酸の、特異的な4個のアミノ酸配列は、このチャンネルが、細胞内カルシウムイオンの保持に影響を及ぼすことが公知のタンパク質であるホーマーと相互作用するための部位であることが見出されている。そしてこの相互作用は、P/Qカルシウムイオンチャンネルが、シンタキシン-1Aをコードする遺伝子の発現をもたらす能力に、必須である。

#### 【0009】

従って、1つの局面において、本発明は、学習および記憶のような中枢神経系の機能に影響を及ぼす化合物を同定する方法を指向し、その方法には、候補化合物を、P/Qカルシウムイオンチャンネルのカルボキシ末端に近位して存在するホーマーに対する結合部位を含むペプチドと接触させる工程、およびこの化合物が前記ペプチドと結合するかどうか決定する工程を包含する。このペプチドと結合する化合物は中枢神経系(CNS)の機能に影響を及ぼす化合物として同定される。このスクリーニングアッセイは、単にこの化合物の結合能を評価することによる簡単な様式で行い得る。より一般的には、このペプチドと結合することが既知であるリガンドの結合を阻害するこの候補化合物の能力(ホーマーがそのようにして結合する能力を含む)が、この結合を評価するために使用され得る。

#### 【0010】

別の局面において、本発明は、さらなるアミノ酸に隣接している結合部位の配列(代表的にはネイティブのイオンチャンネル中の結合部位に隣接しているアミノ酸)を含むペプチド、およびこの領域に免疫特異性である抗体に向けられる。他の局面において、本発明は、そのように同定された化合物、およびこれらの化合物を用いてCNSの機能を調節する方法に向けられる。

#### 【0011】

(発明を実施する様式)

本出願人は、P/Q型カルシウムイオンチャンネルを選択的に通過するカルシウムの流入が、小胞のドッキング、融合および神経伝達物質放出の媒介において中心的な役割を果たしているシナプス前部のタンパク質であるシンタキシン-1Aの発現を、活性化する要因となることを示す。出願人は、最初のカルシウムイオ

ンシグナルが、細胞内の貯蓄からのカルシウムイオンを通じて増幅され、CaMK II / IV、PKA、およびMAPKKを含む多くの補因子に依存するリン酸化を経て作用することを証明している。シンタキシン - 1 Aは、P / Q型カルシウムイオンチャネルと相互作用し、チャネルの有用性を減少させるので、シンタキシン - 1 Aをコードする遺伝子の発現は、活性依存性フィードバック経路により調節される。

#### 【0012】

出願人は、最初の細胞外カルシウムシグナルと、細胞内の貯蓄から放出されるカルシウムとの相互作用が、公知のタンパク質であるホーマーと、P / Q型イオンチャネルのC末端に近位の特異的なアミノ酸配列との結合により媒介されること、およびこの相互作用が、他の公知のカルシウムイオンチャネルと正反対にP / Q<sub>1A</sub>サブユニットに特異的であることをここに示す。この結合部位の同定により、CNS活性を調節する重要な化合物に対するスクリーニングツールとして、この部位を含むペプチドの使用が可能となる。

#### 【0013】

そのようなスクリーニングアッセイを実施するための方法は、当該分野において周知である。代表的には、標的のペプチドは、適当な宿主細胞中で組換えられて産生され、宿主細胞の表面に提示されるか、または固体支持体とカップリングする。そのようなカップリングは、共有結合であり得るか、または非共有性の吸着を通じて成され得る（例えば、ヒスチジンタグを提供し、そして生じる融合タンパク質を金属キレートを通じて固体支持体に結合することによる）。当該分野で、このペプチドのアッセイ可能な形式を提供するための、広範な種々の方法が公知である。実際、所望のペプチドが比較的短い場合、固体支持体上で直接合成することが、このペプチドを提供する1つの便利な方法である。

#### 【0014】

結合に必要とされる特異的な部位は、4つのアミノ酸配列PLMFである。しかし、このアッセイを実用的および特異的にするために、このテトラペプチドのN末端およびC末端の一方または両方に、付加的なアミノ酸配列を含むことが望ましい。そのような付加的なアミノ酸配列の好ましい実施形態は、このネイティ

プのイオンチャネルに存在する配列である。代表的には、必要とされるテトラペプチドの上流および/または下流の20アミノ酸に広がる配列、より好ましくは上流および/または下流の15アミノ酸に広がる配列、または上流および/または下流の10アミノ酸もしくは5アミノ酸もしくは2アミノ酸に広がる配列でさえも、採用される。

【0015】

このテトラペプチド(テトラペプチド自体は太字かつ下線の活字を有する)を含む配列は、以下のようである:

【0016】

【化3】

1966-Y YRQSKAKKL QAMREEQDRT **PLMFQR**MEPP SPTQEGGPGQ  
NALP-2009

。

【0017】

この配列は、ヒトP/Q型カルシウムチャネルをコードする対立遺伝子の1つに由来する。同様の配列が、他の哺乳動物種の対応するP/Qチャネルに含まれること、およびこれらの種由来のペプチド、ならびに上記に示される配列の対立遺伝子の変異体由来のペプチドが本発明の方法に用いられ得ることが、理解されている。一般的に、上記に示される配列由来の配列を含むペプチド(上記に示される配列と少なくとも90%相同である、好ましくは95%相同である、より好ましくは97%相同である、そしてより好ましくは99%相同であるペプチド)、またはその必要とされるテトラペプチドを含む程度の長さのそのフラグメントを用いることが、好ましい。

【0018】

一旦このペプチドが利用できるように、好ましくは細胞上または固体支持体上に提示されれば、このアッセイを実施する方法は、当該分野で周知である。上記のように、化合物は、それらに標識を提供することによるか、または例えば、ペプチド自体が標識されており、その標識によるシグナルの検出可能性が、結合状

態または非結合状態にあるペプチドにより影響を受ける同種のアッセイを用いることにより、直接的に結合が評価され得る。あるいは、およびおそらくより便利には、この結合は、この化合物がこのP/Qペプチドと結合することで公知のリガンド、およびこのテトラペプチドのその特異性に必須の部分と結合することで公知のリガンドの結合を阻害する能力により、評価され得る。このような「リガンド」には、このエピトープに特異的な抗体（単鎖Fv領域、Fabフラグメントなどのような多様な形態の抗体を含む）、ネイティブのリガンドであるホーマータンパク質、または、実際には、これまでにこの部位に結合することが決定されたいかなる化合物も、含む。このような公知のリガンドの結合の阻害に関する広範な種々の検出方法が公知である。代表的には、競合する公知のリガンドは標識され、固体支持体（このペプチドがこのように支持されている場合）に結合した標識の減少により、そのような阻害の評価が提供される。標識として、蛍光標識、色素標識、酵素標識、放射性同位元素標識などが挙げられ得る。繰り返すと、同種のアッセイは便利であり得る。例えば、ペプチドおよび競合リガンドの両方が標識を含む蛍光消光アッセイが公知である。本発明は、標的として用いるペプチドの性質に帰属し、このスクリーニングアッセイの特定の設計に帰属しない。

#### 【0019】

このスクリーニングにより同定される化合物は、これらの化合物を投与された被検体の神経経路におけるシグナル伝達の状態に、明らかに影響を及ぼす。この被検体は、ラット、マウスおよびウサギのような、学習および記憶のパターンを研究するために用いられる実験動物であり得る。この被検体はまた、記憶における障害を改変することが望まれるヒト被検体、または他のいくつかの生理的な障害を緩和することが望まれるヒト被検体であり得る。そのような化合物の被検体への投与は、標準的な手順により、そして本明細書中で参照として援用する、Remington's Pharmaceutical Science、最新版(Mack Publishing Co., Easton, PA)中のような処方物を用いる。従って、例えば、本発明の方法を用いて同定された化合物は、特異的にCNSベースの状態、または他の神経学的ベースの状態のマウスモデ

ルに投与され得、そしてこのモデルにおけるこのような化合物の効果は、この状態に関連する機構を解明する。

#### 【0020】

本出願人は、以下に示すように、イオンチャネルP/Qのカルシウムイオン輸送を介した、シタキシン-1Aの発現の上昇についての性質を本明細書中で実証する：

初めに、HEK293細胞中でのヒト<sub>1A</sub>(P/Q型)カルシウムチャネルの一過性の発現は、負の定常状態の不活性化を引き起こすことが示され、これは次にはシタキシンとの対応する相互作用を示唆した。このことは、この定常状態の不活性化を移動させるが、電流活性化の電圧依存性に影響を及ぼさない、ボツリヌス毒素C1とインキュベーションすることによって確認された。さらに、これらの結果は、予想通り、アンチセンスシタキシン構築物の存在により影響を受けた。

#### 【0021】

さらに、シタキシン-1Aタンパク質の存在が、この<sub>1A</sub>P/Q型カルシウムチャネルをトランスフェクトしたHEK293細胞中で検出されたが、シタキシン-1Aは、HEK293細胞中で内因的に発現されなかったことが示された；シタキシン-1Aに対応するmRNAもまた検出されたが、この細胞がアクチノマイシンD中でインキュベートされた場合、阻害された。シタキシン-1Aはこれらの細胞中で産生される唯一のSNAREタンパク質であった；シタキシン1B、SNAP-25、シナプトフィシン、VAMP、およびシナプトグミンは検出されなかった。

#### 【0022】

カルシウムイオンチャネル<sub>2</sub>または<sub>1B</sub>サブユニットをトランスフェクトしたHEK293細胞中での、シタキシン-1Aの産生に対する証拠はなかった。<sub>1B</sub>(N型)；<sub>1C</sub>(L型)；<sub>1E</sub>(新規型)；および<sub>1G</sub>ならびに<sub>11</sub>のT型チャネルをトランスフェクトした細胞はまた、シタキシン-1AのmRNAの産生を引き起こさなかった。可能性は(シタキシン-1A産生を誘導する際のP/Q型チャネルの特異性)、適当なコントロールを用いることによって排

除された。

【0023】

多様な選択されたP/Q型チャネルのアンタゴニストの存在下で、シンタキシン-1AのmRNAまたはタンパク質の産生は、検出されなかった。

【0024】

トランスフェクトしたHEK293細胞中でのP/Q型チャネルの存在が増大した細胞内カルシウムイオン濃度を引き起こしたことが、確認された。10nM~2μMの濃度のイオノマイシン(これは非特異的に細胞内カルシウムイオン濃度を増大させる)が、細胞内カルシウムイオン依存性活性化の別個の上限および下限を規定した(50nM~200nMのレベルで最大の活性化が起こる)ので、この細胞内の増大したカルシウムイオン濃度がシンタキシン-1Aの産生を引き起こしたようである。

【0025】

シンタキシン-1A遺伝子の発現が、P/Qイオンチャネルによって媒介されるカルシウムの流れにより特異的に誘導されることが確立されたので、出願人は、細胞内カルシウム濃度を変化させる薬剤を用いて、引き続き伝達経路を解明した。未トランスフェクト細胞および、BAPTA-AMおよびEGTA-AMの両方の<sub>1A</sub>トランスフェクト細胞中で、タプシカルギン(thapsigargin)刺激のシンタキシン-1A発現の適用は、カルシウム依存性のシンタキシン-1Aの誘導をブロックした。カフェインまたはカルバコールのいずれかは、リアノジン感受性貯蔵およびIP<sub>3</sub>感受性貯蔵からのカルシウム放出を急速に活性化し、未トランスフェクト細胞でのシンタキシン-1AのmRNAレベルを刺激した。これは、これらの貯蔵のいずれかからの放出をブロックする薬剤を用いることで阻害された。一般的に先行のデータは、別個のレベルのバジル<sub>1A</sub>特異的なカルシウム流入が、細胞内貯蔵からの二次的なカルシウム放出を介したシンタキシン-1Aの発現を誘導することを示唆している。<sub>1A</sub>トランスフェクト細胞中のシンタキシン-1Aの発現は、チロシンキナーゼ、カルモジュリン活性またはCaMK II/IVもしくはPKA活性をブロックすることで公知の化合物を用いて阻害され得た。PKAのアクチベーターは、<sub>1A</sub>トランスフェクショ

ンの非存在下でさえもシタキシンmRNAを誘導した。プロテインキナーゼCの活性化は、発現を誘導しなかった。伝達経路の一部はまた、トランスフェクトしたHEK細胞中でリン酸化CREBのレベルがアップレギュレートされることが決定されたように、転写因子CREBを含み得る。

#### 【0026】

HEK293トランスフェクト細胞における先行の結果は、ニューロンの内因性P/Q型チャネルと関連した。シタキシン-1Aは、小脳顆粒細胞において基礎的に発現されるが、これは、カルシウムP/Q型チャネルを特異的に阻害することが公知のアガトキシンIVAにより阻害される。N型またはL型チャネルのインヒビターは、カルシウム依存性のシタキシン-1Aの発現をブロックしなかった。アガトキシンIVA中でタプシガルギンと共にインキュベートされたこれらの小脳顆粒細胞の処理により、シタキシン-1Aの発現は回復した。

#### 【0027】

シタキシン-1Aの発現は、貯蔵からのリアノジンのインヒビター（またはIP<sub>3</sub>のインヒビター）誘導カルシウム放出のインヒビター、CaMKキナーゼI/IVのインヒビター、およびPKAのインヒビターまたはMAPKKを含むHEK293細胞中でシタキシン-1Aの発現を阻害したのと同じ薬剤によって阻害された。

#### 【0028】

要約すると、P/Q型の選択的なカルシウムの流入は、シタキシン-1Aの発現を誘導するが、小胞の融合および神経伝達物質の放出に関連する他のSNAREタンパク質の発現は誘導しない。それは堅固な空間的および時間的なカルシウム依存性の制御下にあるようであり、細胞内カルシウムの貯蔵との関連により明らかに媒介される。

#### 【0029】

さらに、出願人は、伝達経路における最初の重大な工程（これは、ホーマータンパク質のC末端に近位の<sub>1A</sub>チャネルサブユニット中の特異的部位への結合である）を同定した。この部位を含むペプチドの利用可能性により、神経経路を解

明する上で有用な化合物、および一般的にCNS（特に学習および記憶に関与するもの）の処置障害を含む、被検体のCNSの調節をする上で有用な化合物の同定を可能にする。

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年12月19日(2001.12.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】削除

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

一般的にカルシウムイオンチャネルは、<sub>1</sub>サブユニットで構成されており、<sub>1</sub>サブユニットは、任意でさらなるサブユニットと会合するが、単独で機能し得る。

現在の用語によると、N型チャネルは<sub>1B</sub>サブユニットを含み、一方、P/Qチャネルは<sub>1A</sub>サブユニットから構成される。<sub>1A</sub>サブユニットをコードするDNA配列は、WO 95 04822およびZhuchenko, O.ら、(1997) Nature Genetics 15:62-68に記載される。

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/CA 00/01233
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/68 C07K14/705		
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 G01N C07K		
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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 15149 A (UNIV WASHINGTON) 23 May 1996 (1996-05-23)	1-4
A	the whole document & US 6 090 631 A 18 July 2000 (2000-07-18) cited in the application & US 5 623 051 A cited in the application	5-8
Y	TU J C ET AL: "HOMER BINDS A NOVEL PROLINE-RICH MOTIF AND LINKS GROUP 1 METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS WITH IP3 RECEPTORS" NEURON,US,CAMBRIDGE, MA, vol. 21, October 1998 (1998-10), pages 717-726, XP000857914 cited in the application	1-4
A	abstract page 719	5-8
---		
-/--		
<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		*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
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*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
*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)		*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
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*G* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
21 May 2001	07/06/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Gundlach, B	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CA 00/01233

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	XIAO B ET AL: "HOMER REGULATES THE ASSOCIATION OF GROUP 1 METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS WITH MULTIVALENT COMPLEXES OF HOMER-RELATED, SYNAPTIC PROTEINS" NEURON,US,CAMBRIDGE, MA, vol. 21, October 1998 (1998-10), pages 707-716, XP000857915 cited in the application the whole document	1-8
X	WO 95 04822 A (SALK INST BIOTECH IND) 16 February 1995 (1995-02-16) the whole document	8
X	ZHUCHENKO O ET AL: "AUTOSOMAL DOMINANT CEREBELLAR ATAXIA (SCA6) ASSOCIATED WITH SMALL POLYGLUTAMINE EXPANSIONS IN THE ALPHA1A-VOLTAGE-DEPENDENT CALCIUM CHANNEL" NATURE GENETICS,US,NEW YORK, NY, vol. 15, 7 January 1997 (1997-01-07), pages 62-69, XP002912380 ISSN: 1061-4036 the whole document	8
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199806 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1998-056555 XP002167930 & JP 09 299092 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 25 November 1997 (1997-11-25) abstract	8

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 6,7

Present claims 6 and 7 relate to compound or methods involving such compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely being identifiable by the screening method of claim 1.

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for no such compounds. In the present case, the claims so lack 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 claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds 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 over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the screening methods per se.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/CA 00/01233

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9615149 A	23-05-1996	US 5623051 A	22-04-1997
		AT 193542 T	15-06-2000
		AU 4282396 A	06-06-1996
		CA 2206110 A	23-05-1996
		DE 69517331 D	06-07-2000
		DE 69517331 T	04-01-2001
		EP 0791013 A	27-08-1997
		JP 10509945 T	29-09-1998
		US 6090631 A	18-07-2000
		WO 9504822 A	16-02-1995
AU 3390499 A	19-08-1999		
AU 707793 B	22-07-1999		
AU 7632294 A	28-02-1995		
EP 0716695 A	19-06-1996		
GB 2284814 A, B	21-06-1995		
JP 9509041 T	16-09-1997		
US 6096514 A	01-08-2000		
US 6090623 A	18-07-2000		
JP 9299092 A	25-11-1997	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)	
C 1 2 N	1/16	C 1 2 N	1/19	4 H 0 4 5
	1/19		1/21	
	1/21	C 1 2 P	21/02	C
	5/10	G 0 1 N	33/15	Z
C 1 2 P	21/02		33/50	Z
G 0 1 N	33/15		33/53	D
	33/50	C 1 2 N	15/00	Z N A A
	33/53		5/00	A
F タ-ム (参考)	2G045 AA40 DA36 FB03			
	4B024 AA01 AA11 BA44 BA80 CA04			
	DA02 DA05 DA11 EA02 EA03			
	EA04 FA02 GA01 GA11 HA01			
	HA11			
	4B064 AG01 AG26 CA01 CA19 CA20			
	CC24 DA01 DA13			
	4B065 AA01X AA57X AA87X AA90Y			
	AB01 AB02 BA01 BA08 CA24			
	CA25 CA44 CA46			
	4C084 AA17 NA14 ZA152			
	4H045 AA30 BA19 CA40 DA00 DA75			
	EA20 EA50 FA34 FA72 FA74			

专利名称(译)	鉴定调节神经元活性的化合物的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003511087A</a>	公开(公告)日	2003-03-25
申请号	JP2001530589	申请日	2000-10-13
[标]申请(专利权)人(译)	英属哥伦比亚大学		
申请(专利权)人(译)	不列颠哥伦比亚大学		
[标]发明人	スナッチテランスピー		
发明人	スナッチ, テランスピー.		
IPC分类号	G01N33/50 A61K45/00 A61P25/28 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/16 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12P21/02 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/68		
CPC分类号	A61P25/28 G01N33/6872 G01N2333/70571 G01N2500/04		
FI分类号	A61K45/00 A61P25/28 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/16 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/DA36 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA44 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/EA02 4B024/EA03 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/GA01 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA11 4B064/AG01 4B064/AG26 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA87X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AB02 4B065/BA01 4B065/BA08 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA152 4H045/AA30 4H045/BA19 4H045/CA40 4H045/DA00 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA34 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	60/159095 1999-10-13 US		
其他公开文献	JP2003511087A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

已经显示, 靠近P/Q型离子通道羧基末端的特定氨基酸序列可通过与荷马蛋白结合来介导编码Syntaxin-1A的基因的表达。P/Q型钙离子通道的这一区域提供了可用于筛选测定中枢神经系统化合物的肽。在筛选分析中使用此肽可调节突触前区域中可用的syntaxin-1A的水平, 从而调节可用于调节诸如学习, 记忆和疼痛等功能的化合物的水平。允许识别。

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
	Relevant to claim No.	
Y	NO 96 15149 A (UNIV WASHINGTON) 23 May 1996 (1996-05-23) the whole document	1-4
A	& US 6,090,631 A 18 July 2000 (2000-07-18) cited in the application & US 5,622,051 A cited in the application	5-8
Y	TU J C ET AL: "HOMER BINDS A NOVEL PROLINE-RICH MOTIF AND LINKS GROUP 1 METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS WITH IP3 RECEPTORS" NEURON, US, CAMBRIDGE, MA, vol. 21, October 1998 (1998-10), pages 717-726, XP000857914 cited in the application	1-4
A	abstract page 719	5-8
	--- --/--	
<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	** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the applicant but cited to demonstrate the nature of the prior art	
"E" earlier document not published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel in view of the document	
"F" document which may contain disclosure of priority claims or which may contain the substantive scope of an invention	"Y" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to be novel in view of the document	
"O" document referred to in an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to be novel in view of the document	
"P" document published prior to the international filing date but after the priority date claimed	"S" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of making of the international search report	
21 May 2001	07/06/2001	
Name and mailing address of the ISA Consulting Patent Office, P.O. Box 1000, Washington, D.C. 20540, USA Tel: +1-703-205-2044, Tx: 201-601-8900 Fax: +1-703-205-3016	Authorized officer Gundlach, B	