

(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2008-504551

(P2008-504551A)

(43) 公表日 平成20年2月14日(2008.2.14)

(51) Int.Cl.

G 0 1 N 33/573 (2006.01)

F I

G O 1 N 33/573

A

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2007-518700 (P2007-518700)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月1日 (2005.7.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年2月28日 (2007.2.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/002592
 (87) 国際公開番号 W02006/003414
 (87) 国際公開日 平成18年1月12日 (2006.1.12)
 (31) 優先権主張番号 0414894.6
 (32) 優先日 平成16年7月2日 (2004.7.2)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

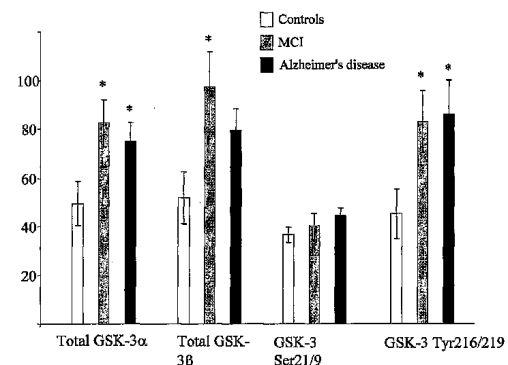
(71) 出願人 500532757
 キングス カレッジ ロンドン
 K I N G S C O L L E G E L O N D O N
 イギリス国, WC 2 R 2 L S ロンドン
 , ストランド (番地なし)
 (74) 代理人 100100549
 弁理士 川口 嘉之
 (74) 代理人 100090516
 弁理士 松倉 秀実
 (74) 代理人 100106622
 弁理士 和久田 純一
 (74) 代理人 100089244
 弁理士 遠山 勉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病のバイオマーカー

(57) 【要約】

被検者から採取されたサンプルにおける細胞又は体液の G S K - 3 レベルを測定することを含むアルツハイマー病の診断用の検査である。当該検査は、比較的 non-invasive なアルツハイマー病の診断方法を提供し、軽度の認知機能障害を有するどの個体がアルツハイマー病を発症するかを予測するに有用であり得る。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検者から採取されたサンプルにおける細胞又は体液の G S K - 3 レベルを測定することを含む、アルツハイマー病を予測又は診断する方法。

【請求項 2】

G S K - 3 アイソタイプの総量が測定され、対照と比較されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

活性型 G S K - 3 及び不活性型 G S K - 3 の両方のレベルが測定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

G S K - 3 タンパク質又は G S K - 3 活性の 20 % 増大を検出することにより、アルツハイマー病が陽性と判定される、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

被検者が軽度の認識機能障害であると診断されていることを特徴とする、前記いずれかの請求項に記載の方法。

【請求項 6】

検査されるサンプルが血清又は血漿である、前記いずれかの請求項に記載の方法。

【請求項 7】

アルツハイマー病の予測又は診断用の検査において使用するキットであって、

G S K - 3 に対する抗体、

活性型 G S K - 3 に対する抗体

の少なくとも一方を含有することを特徴とする、キット。

【請求項 8】

G S K - 3 に対する抗体が抗 G S K - 3 / であり、活性型 G S K - 3 に対する抗体が抗 G S K - 3 / T y r 2 1 6 / 2 1 9 である、請求項 7 に記載のキット。

【請求項 9】

不活性型 G S K - 3 に対する抗体をさらに含有する、請求項 7 又は 8 に記載のキット。

【請求項 10】

不活性型 G S K - 3 に対する抗体が抗 G S K - 3 / S e r 2 1 / 9 である、請求項 9 に記載のキット。

【請求項 11】

アルツハイマー病の予測又は診断用の検査において使用する抗 G S K - 3 抗体又は抗不活性型 G S K - 3 抗体。

【請求項 12】

アルツハイマー病の予測又は診断用の検査において使用するキットの製造における、抗 G S K - 3 抗体、抗不活性型 G S K - 3 抗体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルツハイマー病の診断、及び、より具体的にはこの疾病の信頼できる早期診断に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (A D) は、英国だけで 600,000 を超える人々がかかる悲惨な病気である。 A D 及びそれに関連する疾患の分子レベルでの理解は進んでいるものの、臨床評価の進歩はそれに見合ったものになっていない。数少ない治療可能な意識混濁の原因を排除するための補助的な検査を伴う臨床的面接によって診断が行われる。 A D の予防又は緩和のために特異的治療法が考え出されるにつれて、この疾病の診断における制限は臨床的により深い関連を持つことになると考えられ、さらに、治療の効率的な評価及び利用

10

20

30

40

50

を大幅に遅らせる可能性がある。

【 0 0 0 3 】

疾病を緩和すると想定される療法の臨床試験を早期の認知症を患う人々を対象に行うことができれば、これらの臨床試験はより一層進展することになる。AD及び他の疾患では認知度の低下に先行して神経病理学的変性が生じる（この変性は何年も前に始まる）との証拠があるため、疾病の緩和療法がおそらくは事実上の二次的予防法であろう。しかし、確定した認知症の鑑別診断が難しい一方で、完全な認知症候群の発症に先行する神経変性プロセスを確実に検出することは現在のところ不可能である。認知症の前駆期の独自のマーカーが存在せず（明らかに認知力が落ちている場合でさえ）、自覚的な記憶障害を伴うどの個体が完全な認知症へと進行するかを予測するのは困難である。

10

【 0 0 0 4 】

変化の測定にもまた、非常に問題がある。したがって、AD及びそれに関連する疾患において、3つの評価分野（鑑別診断、早期診断、及び変化の測定）の全ては現在ほとんど臨床的評価に限られ、バイオマーカーは使用されていない。アルツハイマー病協会及び国立老化研究所は疾病状態に対する独自のマーカーの差し迫った必要性を認めており、これらが主催するコンセンサスグループは成功するバイオマーカーの基準を策定した。バイオマーカーは、80%を超える感度及び特異性を有する一方、「信頼性があり、再現性があり、非侵襲的であり、実行が簡単であり、且つ安価である」ことが理想的であろう。そのようなマーカーは未だ得られていない。

【 0 0 0 5 】

20

AD及び前頭側頭型認知症（FTD）は、高度にリン酸化されたタウタンパク質の凝集体によって特徴付けられるタウオパシーとして知られる疾患群の一種である。様々なタウキナーゼが同定され、その中ではグリコゲンシンターゼキナーゼ-3（GSK-3）及びCDK5が最も良い候補であると思われる。しかし、これら両者がインビトロでタウをリン酸化することは示されているが、そのどちらかがインビボで修飾されるという証拠は、ニューロン及び遺伝子組み換えモデルにおいてはわずかしかな存在しない。GSK-3は神経原線維変化と共局在化することが示されており、CDK5の前駆体であるp25は死後のAD脳に過剰に存在することが示されている。しかし、このような死後研究は、これらの所見が神経変性の原因なのかあるいは結果なのかという疑問を提起するものであり、このことは治療との直接的な関連を有する重要な問題である。

30

【 0 0 0 6 】

Bhatら(2004; Journal of Neurochemistry 89, 1313-1317)は、中枢神経系の疾病の治療のための薬剤ターゲットとしてGSK-3を論じている。彼らは、総GSK-3レベルの増大がAD脳において常に観察されたわけではないと述べているが、活性型のGSK-3がAD脳において増加することを示唆している。それにもかかわらず、彼らはGSK-3の阻害がADの治療に有用である可能性を示唆し続けている。

【 0 0 0 7 】

ADを含む様々な疾病の治療においてGSK-3阻害剤を利用することも、Eldar-Finkelmanによって論じられている(2002; Trends in Molecular Medicine 8, 126-132)。

【 0 0 0 8 】

40

しかし、これまでにGSK-3がADの好適な予測マーカー又は診断マーカーとして示唆されたことは全くない。

【 0 0 0 9 】

実験室ベースのADの診断学的検査を行うためのこれまでの試み
脳脊髄液（CSF）におけるタンパク質の変化

AD患者のCSFでは、高齢の対照と比較して、様々なタンパク質が異なっていることが示されている。1,100人を超えるAD患者を含む25を超える研究において、ELISAによるCSFにおけるタウの定量化が大規模に実施されている。これらの研究では、タウの量はADにおいて有意に且つ大幅に上昇している。ADにおける他のCSFの研究は、アミロイド前駆タンパク質（APP）の代謝産物もまた、ADにおいては変化する

50

という証拠を提供している。これらに示されるように、可溶性A P Pは、A P Pの病原性変異の徴候を示すキャリア及び散発性A Dにおいて減少するが、海綿状脳症においても低い。A 1 - 4 2 ペプチド、及び、全ての研究においてというわけではないが幾つかの研究ではA 1 - 4 0 ペプチドもまた、認知症において減少している。このように、C S Fに関する研究により、A Dにおいて変化するキータンパク質（タウの増加及びA の減少）のみならず、さらに、A Dの病態生理と結びついていると推定される他の多くのタンパク質もまた変化することが明らかにされた。しかし、早期の変化に対して敏感であることが示されたものも、A Dと他の神経変性疾病とを区別することが示されたものもない。しかし、これらの全ての研究におけるより基本的な問題は、腰椎穿刺が侵襲的検査であり、早期診断又は変化のモニタリングのいずれかを目的とした日常的な検査においてはその使用が制限されると考えられる点において生じるものである。A Dにおける診断マーカーは、血清、血漿又は尿の分析に基づく検査の創出を伴う場合にのみ、臨床的に有効なものとなる。

10

20

30

40

50

【0010】

血清又は血漿におけるタンパク質変化

他の研究が血清又は血漿におけるタンパク質変化又は細胞変化の可能性を調査している。血清内のタウ免疫反応性を検出した研究はあるものの、認知症との関連性は認められなかった。A 4 2 は、A Dの血清においては上昇するということが或る研究において報告されているが、この所見と、C S Fにおいては対応して減少するというところを両立させることは困難であり、より多くの研究が必要である。おそらく、A Dにおける末梢マーカー（peripheral marker）の最も古い報告は、血小板膜の流動性の変化に関する報告（異論がないとはいえないが、依然として興味深い発見である）であった。

【0011】

W O 2 0 0 4 / 0 2 7 4 2 9 は、血中のグルタミン合成酵素を検査することによる、M C I の患者の間でA Dを診断する方法及びA D診断用のキットを開示している。グルタミン合成酵素は星状細胞特異的であるため、それは単に神経損傷の指標であるかもしれない。

【0012】

したがって、末梢サンプルのみの検査を伴う、新規のA D診断検査又は予測検査の必要性が存在する。

【発明の開示】

【0013】

本発明の第1の態様によれば、被検者から採取されたサンプルにおける細胞又は体液のG S K - 3 レベルを測定することを含むA Dを予測又は診断する方法が提供される。

【0014】

G S K - 3 とA Dとの関連性は立証されており、この酵素を検査できることは、この検査が容易に実行され所望の診断を提供することを意味する。

【0015】

G S K - 3 アイソタイプの総量が測定され、対照と比較され得る。このことは、被検者がA Dであるかどうか、あるいはA Dを発症する可能性があるかどうかについての指標を提供し得る。

【0016】

好ましくは、活性型及び不活性型G S K - 3 の両方のレベルが測定される。活性型G S K - 3 の増大がA Dの可能性を示す一方、不活性型G S K - 3 のレベルは変わらないままである。

【0017】

好ましくは、G S K - 3 タンパク質又はG S K - 3 活性の20%の増大を検出することにより、A D陽性であると判定される。このことは、A Dであること、又は今後A Dを発症する可能性があることを示し得る。

【0018】

前述のいずれかの請求項に記載された方法において、ヒト被検者は軽度認識障害（MCI）と診断されている。この検査は、MCI患者がADを発症しやすいかどうかを評価するのに特に有用であり得る。

【0019】

前述のいずれかの請求項に記載された方法において、検査されるサンプルは血清又は血漿である。このことにより、侵襲的手段を必要としない、GSK-3の存在を検査する特に簡易な方法が可能になる。

【0020】

本発明の第2の態様によれば、GSK-3に対する抗体及び活性型GSK-3に対する抗体の少なくとも一方を含む、アルツハイマー病の予測又は診断用の検査において使用されるキットが提供される。

10

【0021】

これらの抗体により、GSK-3及び/又は活性型GSK-3のレベルの測定が可能になる。

【0022】

好ましくは、GSK-3に対する抗体は抗GSK-3 / であり、活性型GSK-3に対する抗体は抗GSK-3 / Tyr216/219である。

【0023】

上記キットは、不活性型GSK-3に対する抗体（抗GSK-3 / Ser21/9であることが好ましい）をさらに含んでもよい。

20

【0024】

本発明の第3の態様によれば、アルツハイマー病の診断又は予測用の検査において使用される抗GSK-3抗体又は抗不活性型GSK-3抗体が提供される。

【0025】

本発明の第4の態様によれば、アルツハイマー病の診断又は予測用の検査に使用するキットの製造における、抗GSK-3抗体、抗不活性型GSK-3抗体の使用が提供される。

【0026】

AD用バイオマーカーへの取り組み

GSK-3はタウキナーゼであるため、ADの発症機序に關与する可能性がある。しかし、死後のAD脳におけるGSK-3の研究では一貫性のある結果は認められておらず、他のデータはCDK5等の他のタウキナーゼがより重要かもしれないことを示唆している。しかし、別の見解は、タウのリン酸化の変化は疾病の経過に対して全て二次的なものであって、一次的なものではないことを示唆している。早期ADにおけるGSK-3のレベル、及び血液細胞等の入手容易な材料におけるGSK-3タンパク質及びGSK-3活性のマーカーがバイオマーカーとして機能する可能性を検討した。ADにおける末梢サンプル中のGSK-3の研究がこれまでに行われたことはない。しかし、GSK-3タンパク質及びGSK-3活性は、他の病態における末梢サンプルにおいて測定されている。GSK-3は、これまでに総合失調症において検査され、矛盾する結果が得られている（Nadri他(2002) Psychiatry Research 112, 51-57）。総合失調症とアルツハイマー病との関係は知られていない。

30

40

【0027】

この研究においては、GSK-3タンパク質の総量（当該酵素のアルファアイソフォーム及びベータアイソフォームの両方）及び活性型酵素（Tyr216/219でリン酸化される）及び不活性型酵素（Ser9/21でリン酸化される）のレベルを比較した。白血球の粗抽出物をサンプルとして使用して、GSK-3を標準的な定量的ウエスタンブロッティング法を用いて分析した。

【実施例】

【0028】

実際的な応用

50

方法

被検者： ADを患う人々（NINCDS - AD R D Aによりprobableとされる）を老年精神科（Old Age Psychiatry services）を通じて特定した。正常な高齢者を南ロンドンのGPに基づく年齢／性別の登録を通じて特定した。全ての被検者は、既知の体系的且つ有効な手順を用いて評価した。調査された被検者は、AD（ $n = 27$ ）、軽度認識障害（一般にAD前駆症状であるとみなされる）（ $n = 16$ ）及び正常な対照（ $n = 15$ ）であった。

【0029】

サンプル： 静脈血をBD vacutainer K3Eの15%チューブに採取する。血液は3,000rpmで8分間遠心分離し、血漿を等分し、 -70°C で保存する。残った軟膜（buffy coat）をP200ピペットを用いて注意深く回収する（多少の赤血球が入ってもよい）。軟膜を無菌のマイクロチューブに移し、使用まで -20°C で保存する。

10

【0030】

分析： 軟膜サンプルを解凍し、15ml容のファルコンチューブ中の10mlの赤血球溶解緩衝液（10mM Tris、5mM MgCl_2 、及び10mM NaCl（pH 7.6））に加えて、氷上で30分間放置する。次いで、溶解したサンプルを2,800rpmで10分間遠心分離し、上清を除去する。さらに10mlの溶解緩衝液を加え、チューブをボルテックスして、その後さらに20分間氷上に放置する。

【0031】

サンプルをもう一度、2,800rpmで10分間遠心分離し、上清を除去する。得られたペレットに300 μl の2 \times サンプル緩衝液を加え、ファルコンチューブからマイクロチューブに移して、 100°C で10分間加熱する。

20

【0032】

ウエスタンブロット分析のために、溶解したサンプル10 μl を10%SDS-PAGEゲルにローディングし、150Vで60分間分離させる。タンパク質は担体へ移し、次いでブロットして、総タンパク質に対する標準化のための α -アクチンAC-15抗体（Sigma）、総GSK-3タンパク質に対するGSK-3 β 抗体（Bioquote）、不活性型GSK-3に対するGSK-3 β Ser21/9抗体、及び活性型GSK-3に対するGSK-3 β Tyr216/219抗体（Signal Transduction）を用いて4 $^{\circ}\text{C}$ で一晩プローブする。バンドは、化学発光ウエスタン検出キット（Amersham）で検出した。ブロット像は次いでBio-Rad GS710スキャナーを用いてスキャンされ、免疫反応を示すバンドの光学密度をBio-Rad Quantity One画像解析システムを用いて定量した。

30

【0033】

結果

結果を図1に示す。GSK-3タンパク質（アルファアイソフォーム及びベータアイソフォームの両方）及びGSK-3活性（Tyr216/219のリン酸に特異的な抗体により表される）が、正常な高齢者の対照と比べてMCI及びADにおいて高くなっている（ $p < 0.05$ ）。不活性型GSK-3のレベル（Ser21/9抗体により表される）は変化しない。およそ20%又はそれ以上のGSK-3タンパク質又はGSK-3活性の測定値は、ADの存在又はADの今後の発症の可能性の指標である。

40

【0034】

結論

これらのデータは、アルツハイマー病において、また、重要なことには、MCIの前駆状態において、総タンパク質の増加及び不活性型酵素に対する活性型酵素の増加の両方により、循環白血球においてGSK-3の活性が増大することを示している。

【0035】

上記方法は、例えば酵素免疫測定法（ELISA）を含む他の免疫学的検出方法を開発することによって改良され得る。そのようなアプローチはそれら自体が臨床学的用途にすぐに役立つものである。したがって、白血球又はリンパ球等の末梢サンプルにおけるGS

50

K - 3 タンパク質及び GSK - 3 活性の測定は、アルツハイマー病並びにそれに関連する認知症の効果的な診断、早期検出及び病期診断を可能にする。

【 0 0 3 6 】

GSK - 3 タンパク質及び GSK - 3 活性の評価は、AD を患う人々を AD と混同される恐れのある他の病気（例えば、うつ病もしくは不安神経症、又は血管性認知症もしくはレヴィー小体認知症等の認知症を引き起こす他の疾患などの、記憶障害を伴う可能性のある他の病気）と区別するための早期の診断的マーカー検査として用いることができる。これはまた、MCI 患者が認知症に進行する可能性があるかどうかを決定すること、又は治療に応じた疾病の進行をモニタリングすることに役立ち得る（現在のところ、症候性のマーカーのみが利用可能である）。従って、このマーカーは疾病の緩和のために考案された治療の効果をモニタリングすることを助け、臨床試験において疾病の緩和を示す代用マーカーとして使用することができる。これはまた、どの AD 患者が最も治療への反応性がありそうかを予測する手助けとなり得る。

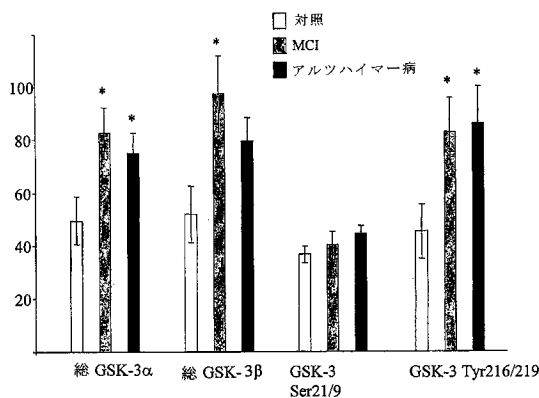
10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 7 】

【 図 1 】 図 1。

【 図 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte nal Application No PC../JB2005/002592
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N33/68		
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) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEROY KARELLE ET AL: "The active form of glycogen synthase kinase-3beta is associated with granulovacuolar degeneration in neurons in Alzheimer's disease" ACTA NEUROPATHOLOGICA, vol. 103, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 91-99, XP002359896 ISSN: 0001-6322 the whole document ----- -/--	1-5,7-12
<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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 January 2006		Date of mailing of the international search report 23/01/2006
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) 340-3016		Authorized officer Pinheiro Vieira, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC 1, GB2005/002592

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FERRER I ET AL: "Glycogen synthase kinase-3 is associated with neuronal and glial hyperphosphorylated tau deposits in Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration." ACTA NEUROPATHOLOGICA, vol. 104, no. 6, December 2002 (2002-12), pages 583-591, XP002359897 ISSN: 0001-6322 the whole document	1-5,7-12
X	HYE A ET AL: "Proteomics in the early diagnosis of Alzheimer's disease." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACT VIEWER AND ITINERARY PLANNER, vol. 2003, 2003, pages Abstract No. 202.24 URL-http://sf, XP009056561 & 33RD ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF NEUROSCIENCE; NEW ORLEANS, LA, USA; NOVEMBER 08-12, 2003 abstract	1-6
X	BEASLEY CLARE ET AL: "Glycogen synthase kinase-3beta immunoreactivity is reduced in the prefrontal cortex in schizophrenia" NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 302, no. 2-3, 20 April 2001 (2001-04-20), pages 117-120, XP002359899 ISSN: 0304-3940 the whole document	1-5,7, 11,12
X	PEI JIN-JING ET AL: "Distribution of active glycogen synthase kinase 3beta (GSK-3beta) in brains staged for Alzheimer disease neurofibrillary changes" JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY, vol. 58, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 1010-1019, XP009059157 ISSN: 0022-3069 the whole document	1-5,7-12
E	WO 2005/108582 A (GARVAN INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH; SCHOFIELD, PETER; KWOK, JOHN) 17 November 2005 (2005-11-17) the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No.
PC 1 / JP 2005/002592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005108582 A	17-11-2005	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ラブストーン, サイモン

イギリス ロンドン SE5 8AF デ クレスピグニー パーク インスティテュート オブ
サイキアトリー デパートメント オブ オールド エイジ サイキアトリー アンド ニュー
ロサイエンス