

(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2017-500306

(P2017-500306A)

(43) 公表日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 38/00 (2006.01)	A 61 K 37/02	4 C 084
A61P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28	4 C 096
A61P 25/24 (2006.01)	A 61 P 25/24	
A61P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00	
A61P 25/02 (2006.01)	A 61 P 25/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-538538 (P2016-538538)	(71) 出願人	500041019 ノースウェスタン ユニバーシティ アメリカ合衆国 イリノイ 60208, エヴァンストン, クラーク ストリー ト 633
(86) (22) 出願日	平成26年12月15日 (2014.12.15)	(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月28日 (2016.6.28)	(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/070340	(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(87) 國際公開番号	W02015/089503	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 國際公開日	平成27年6月18日 (2015.6.18)	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(31) 優先権主張番号	61/915,835		
(32) 優先日	平成25年12月13日 (2013.12.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脳障害を治療する、またはそれに関連した生物マーカーを同定する方法

(57) 【要約】

本開示は、認知障害を治療し、及び／または生物マーカーを同定する方法に部分的に関する。上記の方法の一態様は、患者における脳活性の測定であるM R I シグナルを生成すること；前記患者の正常または異常な脳状態としての前記シグナルを同定すること；及び前記シグナル同定に基づいたG L Y X - 1 3の有効な量を前記患者に投与することを含む、方法である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

それを必要とする患者における認知障害を治療する、または認知機能及び／または学習を増強する方法であって：

患者における脳活性の測定であるMRIシグナルを生成すること；
前記患者の正常または異常な脳状態としての前記シグナルを同定すること；及び
前記シグナル同定に基づいたGLYX-13の有効な量を前記患者に投与すること、
を含む、前記方法。

【請求項 2】

請求項1の前記方法であって、MRIシグナルを生成することは、機能的磁気共鳴画像法を使用することを含む、前記方法。 10

【請求項 3】

請求項2の前記方法であって、前記機能的磁気共鳴画像法は、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを含む、前記方法。

【請求項 4】

請求項1の前記方法であって、前記脳活性は、神経活性化である、前記方法。

【請求項 5】

請求項4の前記方法であって、前記神経活性化は、前記脳の学習及び／または記憶関連領域における神経活性化である、前記方法。

【請求項 6】

神経活性化、学習または記憶に関連した生物マーカーを同定する、またはこのような障害により感受性の高い患者集団を同定するための方法であって：

動物にGLYX-13を投与すること；
機能的磁気共鳴を使用して前記動物を撮像して、測定可能な活性を作製すること；
前記活性を解析すること；及び
前記活性の結果としての前記生物マーカーを同定すること、
を含む、前記方法。

【請求項 7】

請求項6の前記方法であって、機能的磁気共鳴を使用して測定可能な活性を作製することは、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを使用することを含む、前記方法。 30

【請求項 8】

請求項7の前記方法であって、前記測定可能な活性は、前記動物の前記脳の1つまたは複数の領域における血流及び／または血液酸化における変化を含む、前記方法。

【請求項 9】

請求項6または7の前記方法であって、前記生物マーカーは、前記動物の前記脳の1つまたは複数の領域における血液酸素レベル依存性コントラストシグナルである、前記方法。

【請求項 10】

請求項6の前記方法であって、前記方法は、前記生物マーカーと患者または患者の部分母集団を関連づけることをさらに含む、前記方法。 40

【請求項 11】

請求項6の前記方法であって、前記方法は、以下：(a) GLYX-13が、認知または精神障害を治療するために治療的に有効だろうかどうか決定すること；及び(b)認知または精神障害に罹患する患者または患者の部分母集団における感受性／受容性を決定すること、の一方または両方をさらに含む、前記方法。

【請求項 12】

請求項11の前記方法であって、前記精神障害は、うつ病である、前記方法。

【請求項 13】

請求項11の前記方法であって、前記うつ病は、難治性である、前記方法。 50

【請求項 1 4】

それを必要とする患者における癲癇、A I D S 認知症、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、フリードライヒ病、自閉症、脆弱X染色体症候群、結節性硬化症、注意欠陥障害、オリーブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘導視神経炎、末梢神経障害、脊髄症、虚血性網膜症、緑内障、心停止、行動障害、衝動制御障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動障害、統合失調症、不安症、アヘンの寛解、ニコチン及び／またはエタノール耽溺、脊髄損傷、糖尿病性網膜症、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス症候群、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、早期段階アルツハイマー病を伴う記憶喪失、うつ病状態、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、産後抑うつ、季節性感情障害（S A D）、気分障害、癌または慢性痛などの慢性医学的状態によって生じるうつ病、化学療法、慢性ストレス、双極性障害及び躁うつ性障害からなる群より選択される障害を治療する方法であって：

10

患者における脳活性の測定であるM R I シグナルを生成すること；

前記患者の正常または異常な脳状態としての前記シグナルを同定すること；及び

前記シグナル同定に基づいたG L Y X - 1 3 の有効な量を前記患者に投与すること、を含む、前記方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 の前記方法であって、M R I シグナルを生成することは、機能的磁気共鳴画像法を使用することを含む、前記方法。

20

【請求項 1 6】

請求項 1 5 の前記方法であって、前記機能的磁気共鳴画像法は、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを含む、前記方法。

【請求項 1 7】

癲癇、A I D S 認知症、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、フリードライヒ病、自閉症、脆弱X染色体症候群、結節性硬化症、注意欠陥障害、オリーブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘導視神経炎、末梢神経障害、脊髄症、虚血性網膜症、緑内障、心停止、行動障害、衝動制御障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動障害、統合失調症、不安症、アヘンの寛解、ニコチン及び／またはエタノール耽溺、脊髄損傷、糖尿病性網膜症、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス症候群、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、早期段階アルツハイマー病を伴う記憶喪失、うつ病状態、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、産後抑うつ、季節性感情障害（S A D）、気分障害、癌または慢性痛などの慢性医学的状態によって生じるうつ病、化学療法、慢性ストレス、双極性障害及び躁うつ性障害からなる群より選択される障害に関連した生物マーカーを同定する、またはこのような障害により感受性の高い患者集団を同定するための方法であって：

30

動物にG L Y X - 1 3 を投与すること；

機能的磁気共鳴を使用して前記動物を撮像して、測定可能な活性を作製すること；

前記活性を解析すること、及び

前記活性の結果としての前記生物マーカーを同定すること、

を含む、前記方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 の前記方法であって、機能的磁気共鳴を使用して測定可能な活性を作製することは、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを使用することを含む、前記方法。

40

【請求項 1 9】

請求項 1 8 の前記方法であって、前記測定可能な活性は、前記動物の前記脳の1つまたは複数の領域における血流及び／または血液酸化における変化を含む、前記方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 8 または 1 9 の前記方法であって、前記生物マーカーは、前記動物の前記脳の1つまたは複数の領域における血液酸素レベル依存性コントラストシグナルである、前記方法。

【請求項 2 1】

50

請求項 17 の前記方法であって、前記方法は、前記生物マーカーと患者または患者の部分母集団を関連づけることをさらに含む、前記方法。

【請求項 22】

請求項 17 の前記方法であって、前記方法は、以下：(a) G L Y X - 13 が前記障害を治療するために治療的に有効だろうかどうか決定すること；及び(b) 前記障害に罹患者または患者の部分母集団における感受性／受容性を決定することの一方または両方を含む、前記方法。

【請求項 23】

認知または精神障害に罹患者における治療進歩及び／または治療エンドポイントを追跡するための方法であって、

10

患者における脳活性の測定である M R I シグナルを生成すること；

前記患者の正常または異常な脳状態としての前記シグナルを同定すること；

前記シグナル同定に基づいた G L Y X - 13 の有効量を前記患者に投与すること、を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年12月13日に出願された United States Provisional Application No. 61/915,835 の利益を主張し、それは、その全体が参考により本明細書に援用される。

20

【背景技術】

【0002】

N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体 (NMDAR) は、脳卒中関連脳細胞死、痙攣性疾患及び学習及び記憶を含む神経変性疾患に結びつけられてきた。また、NMDAR は、中枢神経系における正常なシナプス伝達、シナプス可塑性及び興奮毒性を調節するのに中心的役割を果たす。NMDAR は、長期増強 (LTP) にさらに関与する。

30

【0003】

NMDAR は、NMDA、グルタミン酸 (Glu) 及びアスパラギン酸 (Asp) の結合によって活性化される。それは、D-2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸 (D-AP5；D-APV) によって競合的に拮抗され、及びフェニルシクリジン (PCP) 及びMK-801 によって非競合的に拮抗される。最も興味深いことに、NMDAR は、グリシン (Gly) によって同時活性化される (Kozikowski et al., 1990, Journal of Medicinal Chemistry 33: 1561-1571)。グリシンの結合は、NMDAR 複合体上のアロステリック調節部位にて生じ、及びチャネル開放時間の持続時間及び NMDAR チャネルの開放の頻度の両方を増加させる。

30

【0004】

NMDA 調節小分子アゴニスト及びアンタゴニスト化合物は、潜在的な治療上の使用のために開発してきた。たとえば、近年のヒト臨床研究は、うつ病の治療に高い関心の新規の標的として NMDAR を同定した。公知の NMDAR アンタゴニスト CPC-101, 606 及びケタミンを使用して行われたこれらの研究は、難治性うつ病で苦しんでいる患者におけるハミルトンうつ病評価尺度において有意な減少を示した。有効性は有意だったが、これらの NMDAR アンタゴニストを使用する副作用は、重篤であった。また、このような化合物は、学習に対する、または認知障害の治療に対する有用性を有し得る。

40

【0005】

しかし、これらの化合物がどのように作用するかを理解することまたはこのような治療を必要とする患者集団の同定に対する需要は残る。

【0006】

50

近年では、G L Y X - 1 3と呼ばれるN M D A Rの改善された部分アゴニストが報告されてきた。G L Y X - 1 3は、向知性、神経保護及び抗侵害受容性活性を示し、及びインビポで学習、記憶及び認知を増強する。また、G L Y X - 1 3は、迅速作用する、強い、及び持続性の抗うつ活性を示すこと、及びN M D A受容体をターゲットとする他の薬物及び機構と関連する精神異常発現性副作用が無いことが示されている。

【発明の概要】

【0 0 0 7】

一つの態様において、本開示は、それを必要とする患者における認知障害を治療する、または認知機能及び/または学習を増強する方法であって：患者における脳活性の測定であるM R Iシグナルを生成すること；患者の正常または異常な脳状態としてのシグナルを同定すること；及びシグナル同定に基づいたN M D A R部分アゴニスト、たとえばG L Y X - 1 3の有効な量を患者に投与することを含む方法に部分的に関する。いくつかの実施形態は、以下の特徴の1つまたは複数を含むことができ、それは、本明細書において開示した1つまたは複数の他の特徴とさらに組み合わせることができる。M R Iシグナルを生成することは、機能的磁気共鳴画像法を使用することを含むことができ、たとえば、機能的磁気共鳴画像法は、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを含むことができる。脳活性は、神経活性化、たとえば脳の学習及び/または記憶関連領域における神経活性化であることができる。

10

【0 0 0 8】

もう一つの態様において、神経活性化、学習または記憶に関連した生物マーカーを同定する、またはこのような障害により感受性の高い患者集団を同定するための方法であって、N M D A R部分アゴニスト、たとえばG L Y X - 1 3を被験体（たとえば、動物、たとえばヒトまたは齧歯類）に投与すること；機能的磁気共鳴を使用して動物を撮像して、血液酸素レベルなどの測定可能な活性を作製すること；活性を解析すること；及び活性の結果としての生物マーカーを同定することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態は、以下の特徴の1つまたは複数を含むことができ、それは、本明細書において開示した1つまたは複数の他の特徴とさらに組み合わせることができる。機能的磁気共鳴を使用して測定可能な活性を作製することは、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを使用することを含むことができる。測定可能な活性は、動物の脳の1つまたは複数の領域における血流及び/または血液酸化における変化を含むことができる。生物マーカーは、動物の脳の1つまたは複数の領域における血液酸素レベル依存性コントラストシグナルであることができる。方法は、生物マーカーと患者または患者の部分母集団を関連づけることをさらに含むことができる。方法は、以下：(a) G L Y X - 1 3が認知または精神障害を治療するために治療的に有効だろうかどうか決定すること；及び(b) 認知または精神障害（たとえば、うつ病、たとえば、難治性のうつ病）に罹患する患者または患者の部分母集団における感受性/受容性を決定することの一方または両方をさらに含むことができる。

20

【0 0 0 9】

さらなる態様において、それを必要とする患者における癲癇、A I D S認知症、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、フリードライヒ病、自閉症、脆弱X染色体症候群、結節性硬化症、注意欠陥障害、オリーブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘導視神経炎、末梢神経障害、脊髄症、虚血性網膜症、緑内障、心停止、行動障害、衝動制御障害、注意欠陥障害、統合失調症、不安症、アヘンの寛解、ニコチン及び/またはエタノール耽溺、脊髄損傷、糖尿病性網膜症、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス障害、ハンチントン舞踏病、アルツハイマー病、早期段階アルツハイマー病を伴う記憶喪失、うつ病状態、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、産後抑うつ、季節性感情障害(S A D)、気分障害、癌または慢性痛などの慢性医学的状態によって生じるうつ病、化学療法、慢性ストレス、双極性障害及び躁うつ性障害からなる群より選択される障害を治療するための方法であって：患者における脳活性の測定であるM R Iシグナルを生成すること；患者の正常または異常な脳状態としてのシグナルを同定すること；及びシグナル同定に基

30

40

50

づいたN M D A R部分アゴニスト、たとえばG L Y X - 1 3の有効な量を患者に投与すること、を含む方法が提供される。いくつかの実施形態は、以下の特徴の1つまたは複数を含むことができ、それは、本明細書において開示した1つまたは複数のその他の特徴とさらに組み合わさることができる。M R Iシグナルを生成することは、機能的磁気共鳴画像法を使用することを含むことができ、たとえば機能的磁気共鳴画像法は、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを含むことができる。

【0 0 1 0】

さらにもう一つの態様において、癲癇、A I D S認知症、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、フリードライヒ病、自閉症、脆弱X染色体症候群、結節性硬化症、注意欠陥障害、オリーブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘導視神経炎、末梢神経障害、脊髄症、虚血性網膜症、縁内障、心停止、行動障害、衝動制御障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動障害、統合失調症、不安症、アヘンの寛解、ニコチン及び／またはエタノール耽溺、脊髄損傷、糖尿病性網膜症、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス障害、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、早期段階アルツハイマー病を伴う記憶喪失、うつ病状態、大うつ病性障害、気分変調性障害、精神病性うつ病、産後抑うつ、季節性感情障害(S A D)、気分障害、癌または慢性痛などの慢性医学的状態によって生じるうつ病、化学療法、慢性ストレス、双極性障害及び躁うつ性障害からなる群より選択される障害に関する生物マーカーを同定する、またはこのような障害により感受性の高い患者集団を同定するための方法であって、N M D A R部分アゴニスト、たとえばG L Y X - 1 3を被験体(たとえば、動物、たとえばヒトまたは齧歯類)に投与すること；機能的磁気共鳴を使用して動物を撮像して、血液酸素レベルなどの測定可能な活性を作製すること；活性を解析すること；及び活性の結果としての生物マーカーを同定すること、を含む方法が提供される。いくつかの実施形態は、以下の特徴の1つまたは複数を含むことができ、それは、本明細書において開示した1つまたは複数のその他の特徴とさらに組み合わせることができる。機能的磁気共鳴を使用して測定可能な活性を作製することは、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを使用することを含むことができる。測定可能な活性は、動物の脳の1つまたは複数の領域における血流及び／または血液酸化における変化を含むことができる。生物マーカーは、動物の脳の1つまたは複数の領域における血液酸素レベル依存性コントラストシグナルであることができる。方法は、生物マーカーと患者または患者の部分母集団を関連づけることをさらに含むことができる。方法は、以下：(a) G L Y X - 1 3が障害を治療するために治療的に有効だろうかどうか決定すること；及び(b)障害に罹患する患者または患者の部分母集団における感受性／受容性を決定することの一方または両方をさらに含むことができる。

【0 0 1 1】

さらにもう一つの態様において、認知または精神障害に罹患する患者における治療進歩または治療エンドポイントを追跡するための方法であって、患者における脳活性の測定であるM R Iシグナルを生成すること；患者の正常または異常な脳状態としてのシグナルを同定すること；及びシグナル同定に基づいたG L Y X - 1 3の有効な量を患者に投与すること、を含む方法が提供される。いくつかの実施形態は、以下の特徴の1つまたは複数を含むことができ、それは、本明細書において開示した1つまたは複数のその他の特徴とさらに組み合わさることができる。M R Iシグナルを生成することは、機能的磁気共鳴画像法を使用することを含むことができ、たとえば機能的磁気共鳴画像法は、血液酸素レベル依存性コントラストイメージングを含むことができる。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 2】

【図1】実施例2に記述した研究のための研究デザインを要約する流れ図である。

【図2】実施例2に記述した研究のための研究フローを要約する流れ図である。

【図3】実施例2に記述した研究において使用されるアイテムカテゴリー関連タスクのデザインを要約する図である。

【図4】実施例2に記述した研究において実行される第2のレベルの固定された効果解析

10

20

30

40

50

を要約する図である。

【図5】G L Y X - 1 3 及びプラセボ治療された被験体が、サイクル全体の強い、及び相当する学習効果を示すことを示すグラフである。

【図6】学習サイクル全体のB O L D活性化における有意な変化を示す領域の一連のf M R Iイメージを提供する。

【図7 A】同定された領域の中で、6つは、抽出された平均%シグナル変化におけるサイクル交互作用効果によって有意な群を示したことを示す領域の一連のf M R Iイメージを提供し、その全ては、G L Y X - 1 3 対プラセボ治療された個体の中で増強された活性化を示した。

【図7 B】同定された領域の中で、6つは、抽出された平均%シグナル変化におけるサイクル交互作用効果によって有意な群を示したことを示す領域の一連のf M R Iイメージを提供し、その全ては、G L Y X - 1 3 対プラセボ治療された個体の中で増強された活性化を示した。

【図7 C】同定された領域の中で、6つは、抽出された平均%シグナル変化におけるサイクル交互作用効果によって有意な群を示したことを示す領域の一連のf M R Iイメージを提供し、その全ては、G L Y X - 1 3 対プラセボ治療された個体の中で増強された活性化を示した。

【図7 D】同定された領域の中で、6つは、抽出された平均%シグナル変化におけるサイクル交互作用効果によって有意な群を示したことを示す領域の一連のf M R Iイメージを提供し、その全ては、G L Y X - 1 3 対プラセボ治療された個体の中で増強された活性化を示した。

【図7 E】同定された領域の中で、6つは、抽出された平均%シグナル変化におけるサイクル交互作用効果によって有意な群を示したことを示す領域の一連のf M R Iイメージを提供し、その全ては、G L Y X - 1 3 対プラセボ治療された個体の中で増強された活性化を示した。

【図7 F】同定された領域の中で、6つは、抽出された平均%シグナル変化におけるサイクル交互作用効果によって有意な群を示したことを示す領域の一連のf M R Iイメージを提供し、その全ては、G L Y X - 1 3 対プラセボ治療された個体の中で増強された活性化を示した。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 3】

本開示は、神経活性化、学習または記憶に関連した生物マーカーを同定する、またはこのような障害により感受性の高い患者集団を同定するための方法であって、動物にG L Y X - 1 3を投与すること；機能的磁気共鳴を使用して動物を撮像して、血液酸素レベルなどの測定可能な活性を作製すること；活性を解析し、及び活性の結果としての生物マーカーを同定することを含む方法に部分的に関する。

【0 0 1 4】

また、それを必要とする患者における認知障害を治療する、または認知機能及び/または学習を増強する方法であって：患者における脳活性の測定であるM R Iシグナルを生成すること；患者の正常または異常な脳状態としてのシグナルを同定すること；及びシグナル同定に基づいたG L Y X - 1 3の有効な量を患者に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0 0 1 5】

機能的磁気共鳴画像法または機能的M R I(f M R I)は、血流における関連した変化を検出することによって脳活性を測定するM R I技術を使用する機能的神経画像処理方法である。この技術は、脳血流量及び神経活性化が対になるという事実に依存する。脳の領域が使用中であるとき、また、その領域に対する血流は増加する。f M R Iの主要形態は、血液酸素レベル依存的(B O L D)コントラストを使用する。また、f M R Iは、いくつかの実施形態において、E E G及びN I R Sなどの脳生理学のその他の測定と組み合わせ、及び補完させることができる。その他の方法は、主にB O L Dシグナル以外の生物マ

10

20

30

40

50

ーカーを使用してもよい。

【0016】

想定される方法は、自閉症及び／または自閉症スペクトラム障害を治療するための方法またはそれらの生物マーカーを同定するための方法を含む。いくつかの実施形態において、また、自閉症に罹患する患者は、脆弱X染色体症候群、結節性硬化症、先天性風疹症候群及び未治療のフェニルケトン尿症などのもう一つの医学的状態に罹患する。

【0017】

もう一つの実施形態において、同定された化合物を投与することを含む治療の方法またはその生物マーカーを同定する方法であって、障害は：癲癇、AIDS認知症、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、フリードライヒ病、自閉症、脆弱X染色体症候群、結節性硬化症、注意欠陥障害、オリーブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘導視神経炎、末梢神経障害、脊髄症、虚血性網膜症、縁内障、心停止、行動障害及び衝動制御障害からなる群より選択される方法。

10

【0018】

一つの実施形態において、同定された化合物を投与することを含む、それを必要とする患者における注意欠陥障害、ADHD（注意欠陥多動障害）、統合失調症、不安症、アヘンの寛解、ニコチン及び／またはエタノール耽溺（たとえば、このような耽溺を治療する、またはこのような耽溺を取り除く副作用を寛解させる方法）、脊髄損傷、糖尿病性網膜症、外傷性脳損傷、心的外傷後ストレス症候群及び／またはハンチントン舞蹈病を治療する、またはそれらに関連した生物マーカーを同定する、またはこれらの障害の1つまたは複数のための生物マーカーを同定する方法が、本明細書において想定される。たとえば、統合失調症、耽溺（たとえば、エタノールまたはアヘン）、自閉症、ハンチントン舞蹈病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、心的外傷後ストレス症候群及び糖尿病性網膜症に罹患する患者はすべて、変化したNMDA受容体発現または機能に罹患し得る。

20

【0019】

もう一つの実施形態において、開示した方法は、アルツハイマー病、またはたとえば早期段階アルツハイマー病を伴う、たとえば記憶喪失の治療に関する。もう一つの実施形態において、開示した方法は、大うつ病性障害及び気分変調性障害を含む一般的なうつ病状態に關し得る。その他のうつ病状態は、独特の環境下で発症する。このようなうつ病状態は、精神病性うつ病、産後抑うつ、季節性感情障害（SAD）、気分障害、癌または慢性痛などの慢性医学的状態によって生じるうつ病、化学療法、慢性ストレス、心的外傷後ストレス障害及び双極性障害（または躁うつ性障害）を含むが限定されない。難治性うつ病は、三環系抗うつ薬、MAOI、SSRI、並びにダブル及びトリプル吸収阻害剤及び／または不安緩解薬物を含む標準的な薬理学的治療、その上精神療法、電撃療法、迷走神経刺激及び／または経頭蓋磁気刺激などの非薬理学的治療に対して抵抗性であるうつ病に罹患する患者に生じる。治療抵抗性患者または動物（たとえばヒト）は、治療を想定されるか、または1つまたは複数の標準的な薬理学的または非薬理学的治療を受けるにもかかわらず、うつ病の1つまたは複数の症候（たとえば、持続的な不安な、または悲しい感情、無力の感情、絶望、悲観主義）の軽減を経験することができない者として同定される。一定の実施形態において、治療抵抗性患者は、2つの異なる抗うつ薬物での治療を受けているにもかかわらずうつ病の1つまたは複数の症候の軽減を経験することができない者である。その他の実施形態において、治療抵抗性患者は、4つの異なる抗うつ薬物での治療を受けているにもかかわらずうつ病の1つまたは複数の症候の軽減を経験することができない者である。また、治療抵抗性患者は、1つまたは複数の標準的な薬理学的または非薬理学的治療の副作用を許容する気がない、またはできない者として同定され得る。一定の実施形態において、それを必要とする治療抵抗性患者に同定された化合物の有効な量を投与することによって難治性うつ病を治療するための方法が想定される。一つの実施形態において、うつ病を治療する方法は、患者が、たとえば5、6、7、8週間以上または一ヶ月以上うつ病を患ったときに想定される。

30

【0020】

40

50

もう一つの実施形態において、同定された化合物を投与することを含む、それを必要とする患者における障害を治療する方法であって、障害は：癲癇、AIDS認知症、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、フリードライヒ病、自閉症、脆弱X染色体症候群、結節性硬化症、注意欠陥障害、オリーブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘導視神経炎、末梢神経障害、脊髄症、虚血性網膜症、縫内障、心停止、行動障害及び衝動制御障害からなる群より選択される方法が想定される。

【0021】

「治療」は、状態、疾患、障害及び同様のものの改善をもたらす、たとえば少なくなっている、減少する、調節する、または除去する任意の効果を含む。「個体」、「患者」または「被験体」は、交換可能に使用され、及び任意の動物を含み、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、その他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは靈長類及び最も好ましくはヒトを含む。

10

【0022】

用語「有効量」は、研究者、獣医師、医師またはその他の臨床医によって探求されている組織、システム、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発するだろう対象成分、たとえばGLYX-13（またはGLYX-13を含む組成物）の量をいう。

【0023】

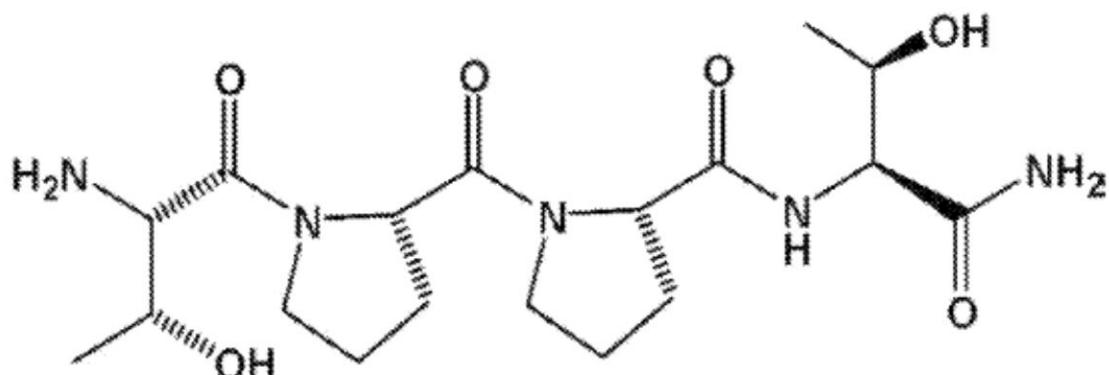
本明細書に使用される用語「GLYXペプチド」は、NMDA受容体部位部分アゴニスト／アンタゴニスト活性を有するペプチドをいう。GLYXペプチドは、本明細書において参照により援用されるU.S. Patent 5,763,393及び4,086,196において記述されたものなどの周知の組換えまたは合成方法によって得られてもよい。いくつかの実施形態において、GLYXは、アミノ酸配列スレオニン-プロリン-プロリン-スレオニン（配列番号：13）またはL-スレオニル-L-プロリル-L-プロリル-L-スレオニンアミドを有するテトラペプチドをいう。いくつかの実施形態において、候補化合物は、GLYX-13及び／または下の化合物と同じマイクロアレイ結果を有する。

20

【0024】

たとえば、GLYX-13は：

30



40

化合物I

として示される化合物をいう。

【0025】

また、GLYX-13の多形、相同体、水和物、溶媒和物、遊離塩基及び／または限定されないが酢酸塩などの適切な塩形態が想定される。ペプチドは、さらにU.S. 5,763,393において記述されるように環化した、または非環化した形態であってもよい。いくつかの実施形態において、GLYX-13類似体は、CH₂、OHまたはNH₂部分の欠失などのスレオニンまたはプロリン基の1つまたは複数における部分の挿入または欠失を含んでいてもよい。その他の実施形態において、GLYX-13は、1つまたは複数の

50

ハロゲン、C₁ - C₃アルキル（任意に、ハロゲンまたはアミノで置換された）、ヒドロキシル及び／またはアミノで任意に置換されてもよい。NMDARのグリシン部位部分アゴニストは、US 5,763,393、US 6,107,271、及びWood et al. , NeuroReport, 19, 1059 - 1061, 2008において開示され、その全体の内容が参照により本明細書において援用される。

【0026】

いくつかの実施形態において、たとえば、成体ヒト治療のために GLYX-13 の治療上有効な量は、1投与あたり約 0.01 mg / kg ~ 約 1000 mg / kg の範囲にあることができる（たとえば、1日あたり約 0.01 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 25 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、約 1 mg / kg ~ 約 100 mg / kg、約 1 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、約 1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg または約 1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、たとえば、週に 1 回、週に 2 回または週に 3 回及び／または本明細書においてどこかに記述されるように）。GLYX-13 の投薬量は、約 1 μg / kg、25 μg / kg、50 μg / kg、75 μg / kg、100 μg / kg、125 μg / kg、150 μg / kg、175 μg / kg、200 μg / kg、225 μg / kg、250 μg / kg、275 μg / kg、300 μg / kg、325 μg / kg、350 μg / kg、375 μg / kg、400 μg / kg、425 μg / kg、450 μg / kg、475 μg / kg、500 μg / kg、525 μg / kg、550 μg / kg、575 μg / kg、600 μg / kg、625 μg / kg、650 μg / kg、675 μg / kg、700 μg / kg、725 μg / kg、750 μg / kg、775 μg / kg、800 μg / kg、825 μg / kg、850 μg / kg、875 μg / kg、900 μg / kg、925 μg / kg、950 μg / kg、975 μg / kg、1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg、10 mg / kg、15 mg / kg、20 mg / kg、25 mg / kg、30 mg / kg、35 mg / kg、40 mg / kg、45 mg / kg、50 mg / kg、60 mg / kg、70 mg / kg、80 mg / kg、90 mg / kg または 100 mg / kg を含むが、限定されない任意の投薬量であってもよい。一定の実施形態において、GLYX-13 は、約 1 ~ 約 10 mg / kg、たとえば、約 5 ~ 約 10 mg / kg、たとえば、約 1 mg / kg、約 5 mg / kg または 10 mg / kg の範囲（たとえば、静脈内用量範囲）で治療的に有効でもよい。

【0027】

いくつかの実施形態において、本明細書において記述した GLYX-13 投薬量のいずれかは、毎日より少なく、たとえば一日おき（たとえば、2日ごと）；週に 1 または 2 回；週に 1、2 または 3 回；週に 2 または 3 回；週に 2 回（たとえば、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごとまたはたとえば、用量の間に約 2 ~ 約 3 日の間隔で投与される）；3 ~ 4 日ごと；週に 1 回；2 週に 1 回（隔週）；月に 2 回；月に 1 回、2 力月に 1 回、3 力月に 1 回、4 力月に 1 回、5 力月に 1 回、6 力月に 1 回またはさらにより少なく投与することができる。一定の実施形態において、GLYX-13 は、週に 1 回、週に 2 回、2 週間に 1 回またはそれらの任意の組み合わせの頻度で投与される。

【0028】

一定の実施形態において、GLYX-13 は、約 1 ~ 約 10 mg / kg、たとえば、約 5 ~ 約 10 mg / kg、たとえば約 1 mg / kg ~ 約 5 mg / kg または 10 mg / kg の範囲（たとえば、静脈内用量範囲）にて投与される、及び／または GLYX-13 は、週に 1 回、2 週に 1 回またはそれらの任意の組み合わせの頻度にて投与される。

【0029】

本開示は、「併用療法」を想定し、それは、これらの治療薬の共働から有益な効果を提供すると意図される特異的治療投与計画の一部として GLYX-13 及び 1 つまたは複数

10

20

30

40

50

のその他の生物活性薬（たとえば、1つまたは複数のその他の抗うつ薬）の有効量を同時投与することを含む（が、限定されない）。組み合わせの有益な効果は、治療薬の組み合わせから生じる薬物動態学的または薬力学的共働を含むが、限定されない。併用療法は、経時的な様式で複数の治療薬の投与、すなわちそれぞれの治療薬が異なる時間に投与される場合、並びに実質的に同時の様式で、これらの治療薬または治療薬の少なくとも2つの投与を包含することが意図される。実質的に同時の投与は、たとえば被験体にそれぞれの治療薬の固定比率を有する単一の錠剤もしくはカプセルもしくは静注溶液または治療薬のそれぞれについて複数の、単一の錠剤、カプセルもしくは静注溶液において投与することによって達成することができる。それぞれの治療薬の経時的な、または実質的に同時の投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路及び粘膜組織を介しての直接吸収を含むが限定されない任意の適切な経路によって遂行されることができる。治療薬は、同じ経路によって、または異なる経路によって投与することができる。たとえば、選択される組み合わせの第1の治療薬（たとえば、GLYX-13）は、組み合わせのその他の治療薬が経口的に投与されてもよい一方で、静脈内注射によって投与されてもよい。あるいは、たとえば全ての治療薬は、経口的に投与されてもよく、または全ての治療薬は、静脈内注射によって投与されてもよい。

10

【0030】

GLYX-13、並びに本発明の任意のその他の薬物（たとえば、1つまたは複数のその他の抗うつ薬）は、当該技術分野において周知のように、これらの使用目的に応じて種々の手段によって投与されてもよい。たとえば、本発明の組成物が経口的に投与されることになっている場合、これらは錠剤、カプセル、顆粒、粉末またはシロップとして製剤化されてもよい。あるいは、本発明の製剤は、注射（静脈内の、筋肉内の、または皮下の）、液滴注入調製または坐薬として非経口的に投与されてもよい。これらの製剤は、従来の手段によって調製されてもよく、及び必要に応じて、組成物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯正薬、可溶化剤、懸濁援助剤、乳化剤またはコーティング薬剤などの任意の従来の添加剤と混合されてもよい。

20

【0031】

いくつかの実施形態において、本明細書においてGLYX-13は、非経口的に患者に投与されてもよく、皮下及び静脈内を含むが限定されない。いくつかの実施形態において、また、本明細書において記述した組み合わせの成分の1つまたは複数は、遅い制御された静脈内注入を経て、または挿入装置からの放出によって投与されてもよい。

30

【0032】

対象の発明の製剤において、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの湿潤薬剤、乳化剤及び滑沢剤並びに着色剤、離型剤、コーティング薬剤、甘味料、香味料及び芳香剤、保存剤並びに抗酸化剤は、製剤化された薬剤において存在してもよい。

【0033】

対象組成物は、経口、局所的（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣、エアロゾル及び/または非経口投与に適していてもよい。製剤は、単位剤形で都合よく存在してもよく、及び薬学の当該技術分野において周知の任意の方法によって調製されてもよい。担体材料と組み合わされて単一の用量を製造し得る組成物の量は、治療される被験体及び投与の特定の様式によって変化する。

40

【0034】

これらの製剤を調製する方法は、担体及び任意に1つまたは複数の副成分と本発明の組成物を関連させる工程を含む。一般に、製剤は、液体担体または微粉固体担体または両方と薬剤を一様に及び親密に関連させることによって調製され、及び次いで、必要に応じて、製品を成形する。

【0035】

経口投与に適した製剤は、それぞれが活性成分としてこれらの対象組成物の予定量を含んで、カプセル、カシェ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤（風味をつけた主成分、通常スコープ及びアカシアまたはトラガントを使用する）、粉末、顆粒または溶液として、水性ま

50

たは非水性液体における懸濁液として、または水中油型または油中水型液体乳剤として、またはエリキシルまたはシロップとして、または香錠（ゼラチン及びグリセリンまたはスクロース及びアカシアなどの不活性な基剤を使用して）としての形態であってもよい。また、本発明の組成物は、巨丸剤、舐剤またはペーストとして投与されてもよい。

【0036】

経口投与のための固体の剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒及び同様のもの）において、対象組成物は、クエン酸ナトリウムまたは二カルシウムホスフェート及び／または以下：（1）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及び／またはケイ酸などの賦形剤または增量材；（2）結合剤、たとえば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアカシアなど；（3）グリセロールなどの湿潤薬；（4）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、一定のシリケート及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（5）パラフィンなどの溶液緩染剤；（6）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（7）湿潤薬剤、たとえば、アセチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなど；（8）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤；（9）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物などの滑沢剤；及び（10）着色剤のいずれかなどの1つまたは複数の薬学的に許容される担体と混合される。また、カプセル、錠剤及び丸剤の場合において、組成物は、緩衝薬を含んでいてもよい。また、類似のタイプの固体の組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、並びに高分子量ポリエチレングリコール及び同様のものを使用して、柔らかい及び硬い充填されるゼラチンカプセルにおける賦形剤として使用してもよい。

10

20

30

40

【0037】

錠剤は、任意に1つまたは複数の副成分で圧縮または成形によって作製されてもよい。圧縮錠剤は、結合剤（たとえば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤（たとえば、デンブングリコール酸ナトリウムまたは架橋されたカルボキシルメチルセルロースナトリウム）及び表面活性または分散剤を使用して調製してもよい。成形された錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切なマシンにおいて成形することによって作製してもよい。糖衣錠、カプセル、丸剤及び顆粒などの錠剤及びその他の固体剤形は、医薬品製剤化する技術において周知の腸溶コーティング及びその他のコーティングなどのコーティング及びシェルで任意に分割されても、または調製してもよい。

【0038】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、ミクロ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含む。対象組成物に加えて、液体剤形は、たとえば水またはその他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤など、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、エチルアセテート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実、落花生、トウモロコシ、胚、オリーブ、ヒマシ、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン、並びにそれらの混合物などの当該技術分野において一般に使用される不活性希釈剤を含んでいてよい。

【0039】

対象組成物に加えて、懸濁液は、たとえばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、巨視的結晶質セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント及びそれらの混合物のような懸濁剤を含んでいてもよい。

【0040】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、1つまたは複数の医薬的に許容される無菌等張水性または非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳剤または使用の直前に無菌の注射

50

可能の溶液または分散液の中に液体状に戻され得る無菌の粉末と組み合わせた対象組成物を含み、それは、抗酸化剤、緩衝液、細菌発育阻止剤、意図されるレシピエントの血液と等張の製剤を与える溶質または懸濁もしくは増粘剤を含んでいてもよい。

【0041】

「薬学的に、または薬理学的に許容される」は、必要に応じて、動物またはヒトに投与されるときに、有害な、アレルギー性の、またはその他の有害反応を起こさない分子実体及び組成物を含む。ヒト投与については、製剤は、生物製剤標準のFDA部署によって必要に応じて無菌、発熱原性、一般的な安全性及び純度標準を満たすべきである。本明細書に使用される用語「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」は、任意の、及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、等張及び吸収遅延薬剤及び同様のものをいい、それは、医薬品投与に適合する。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野において周知である。また、本明細書において記述した組み合わせは、補足的な、さらなる、または増強された治療上の機能を提供する他の活性化合物を含んでいてもよい。本発明の医薬組成物において使用され得る適切な水性及び非水担体の例は、水、エタノール、多価アルコール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及び同様のものなど）及びそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油並びにオレイン酸エチル及びシクロデキストリンなどの注射可能な有機エステルを含む。適当な流動性は、たとえばレシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散剤の場合において必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持されてもよい。

10

20

30

【0042】

開示した化合物は、液体または固体の製剤、たとえば水性または油性懸濁液、溶液、乳剤、シロップ及び／またはエリキシルの部分として提供されてもよい。また、組成物は、使用の前に水またはその他の適切な媒体との構成のための乾燥製品として製剤化されてもよい。このような液体調製は、懸濁剤、乳化剤、非水媒体及び保存剤を含むが限定されない添加剤を含んでいてもよい。懸濁剤は、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル及び硬化食用脂を含むが限定されない。乳化剤は、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン及びアカシアを含むが限定されない。非水媒体は、食用油、扁桃油、分留された椰子油、油性エステル、プロピレングリコール及びエチルアルコールを含むが限定されない。保存剤は、メチルまたはプロピルヒドロキシベンゾアート及びソルビン酸を含むが限定されない。また、想定された化合物は、注射または連続的な注入によるものを含むが限定されない非経口投与のために製剤化されてもよい。注射のための製剤は、油性または水性媒体における懸濁液、溶液または乳剤の形態であってもよく、及び懸濁、安定、分散剤を含むが限定されない製剤薬剤を含んでいてもよい。また、組成物は、無菌の、発熱物質のない水を含むが限定されない適切な媒体での再構成のために粉末形態で提供されてもよい。

40

【0043】

本開示は、複数の態様を有し、以下の限定しない実施例によって例証される。

【実施例】

【0044】

実施例1：海馬及び関連した学習及び記憶領域における神経活性化

GLYX-13をこの化合物が、健康な若年成人の海馬及び関連した学習領域における機能的活性化を変えたかどうかを調査するのに使用した。

【0045】

方法 24人の健康な個体は、5mgのGLYX-13 (n=12) またはプラセボ (n=12) の静脈内注射に対する無作為化の後に機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を受けた。群を人口統計学的要因、推定IQ及び用量容積において対応させた。走査を受ける一方、被験体は、一連の数が割り当てられた2つのカテゴリーの繰り返しサイクルにわたって、彼らが学習したアイテムカテゴリー関連タスクを実行した。血液酸素レベル依存性

50

(B O L D) 活性における変化を正確に実行された試行の間に測定し、及び群間の活性化における相違を学習サイクル全体にわたって比較した。

【 0 0 4 6 】

結果 両方の群は、彼らがカテゴリーメンバーシップを学習したことを示す連続したサイクルにわたってタスク精度を上昇させたことを示した。プラセボと比較して、G L Y X - 1 3 群は、海馬、海馬傍回及び扁桃体並びに上側頭回、中前頭回及び下前頭回を含むその他の領域を含むいくつかの学習及び記憶領域において学習サイクルにわたって活性化を増強したことを示した。プラセボが G L Y X - 1 3 と比較してより大きな活性化を示した領域はなかった。

【 0 0 4 7 】

これらの研究成果は、G L Y X - 1 3 が、ヒトにおける学習に関する神経性領域に機能的に影響し、及びしたがって、有望な認知エンハンサーであり得ることを示唆する。

【 0 0 4 8 】

実施例 2 G L Y X - 1 3 が、健康な若年成人における学習及び記憶関連領域における神経活性化を増強することを示す研究

我々は、プラセボと比較した G L Y X - 1 3 の単一の静脈内投与が、f M R I を受ける間に学習及び記憶タスクを実行する健康な若年成人の中の機能的活性化を変化させたかどうかを調査した。

【 0 0 4 9 】

方法

【 0 0 5 0 】

選択基準 研究に参加する成人被験体のための選択基準は、以下のとおりである (i) 1 8 - 4 0 歳； (i i) 正常な範囲 (8 0 - 1 2 0) であると考慮される範囲内の推定 I Q ；及び (i i i) 第一度近親の中で医学的、神経性もしくは精神医学的病歴または精神医学的疾患の報告された病歴の人がいない。

【 0 0 5 1 】

研究デザイン (無作為化された、単純盲検、並行群) 研究デザインを示すフローチャートを図 1 に示す。初回後 (来診 1) 、患者をその後の来診 (来診 2) における G L Y X - 1 3 (5 m g / k g) またはプラセボの単一の静脈内投与のいずれかに無作為化した。 f M R I 研究は、注入後 2 0 分以内に始めた。被験体は、走査装置において行動タスクを完成し、及び任意の有害作用を評価するために、来診 2 のおよそ 1 週間後に戻った。研究フローを図 2 に示し、及び被験体特徴を表 1 に要約する。

【 0 0 5 2 】

表 1

10

20

30

被験体特徴	G L Y X - 1 3 (n = 2 1)	プラセボ (n = 1 8)	P値(連続的計測のための一方向ANOVAまたはカテゴリー的計測のための χ^2 試験からの有意水準)
年齢(歳)	2 7. 2 (4. 5)	2 5. 2 (5. 0)	0. 2 5
性別 (男性:女性)	1 0 : 1 1	9 : 9	0. 5 2
人種(C a : AA : A s)	1 4 : 4 : 3	1 2 : 4 : 2	0. 9 3
利き手	1 9 : 2	1 6 : 2	0. 7 2
推定IQ	1 0 5. 7 (9. 2)	1 0 6. 8 (8. 8)	0. 7 1
投与量容量 (mL)	5. 9 (0. 8)	5. 9 (1. 1)	0. 8 2
投与量からfMRI 取得時間まで(分)	8 2. 4 (3 4/0)	8 4. 0 (3 3. 8)	0. 8 8

10

20

30

40

50

【0053】

アイテムカテゴリー関連タスク(たとえば、Onur OA, Schlaepfer TE, Kukolja J, Bauer A, Jeung H, Patin A, Oette D-M, Shah NJ, Maier W, Kendrick KM, Fink GR, Hurleran R(2010)を参照されたい)N-メチル-D-アスパラギン酸受容体コアゴニストD-サイクロセリンは、ヒトにおける陳述学習及び海馬活性を容易にする。Birol. Psychiatry, 67, 1205)。被験体に3桁数字の任意の群メンバーシップ(AまたはB)を学習するよう依頼した。視覚フィードバックは、選択(ボタンプレス)の後、即時に提供され、正確なアイテムカテゴリー関連を示した。学ばれる8つのカテゴリーメンバーシップがあり、それは、実行あたり合計64試験について8サイクル(すなわち、7反復)にわたって示された; 3セットの学習実行(異なる3桁数字セットをもつそれぞれ)。図3を参照されたい。

【0054】

イメージ取得 32のチャネルコイルをもつ3T TIM Trioシステム(Siemens Medical Systems)。空間的な整列及び標準化についての高分解能3D T1-強調MPRAGE配列(TE = 3.16ミリ秒、TR = 2400ミリ秒、1×1×1mmボクセル; 8.09分の取得時間)。fMRI(実行あたりEPI配列コントラストを使用してA-P交連と平行して取得される32の軸のイメージからなる収集した189容量(TE = 20ミリ秒、TR = 2000ミリ秒、FOV = 220×206mm、フリップ80、1.7×1.7×3.0mmボクセル); 機能的実行あたり6.40分の取得時間)。

【0055】

機能解析 イベントに関連したfMRI解析をFSL(FMRI Bソフトウェアライブラリ)のFEATツール(脳抽出ツール(BET)を、非脳組織を除去するのに使用し; 高域通過一時的フィルタを100ミリ秒のカットオフで適用し; 機能データを、MCFLIRTを使用してヘッドモーションについて修正し、MN1スペースに転換し、及びFWHM 5mmのガウス核で滑らかにし; 機能データを高分解能構造走査に登録し、及び次いで、標準MN1スペースに転換した)。第1レベルに固定された効果解析を個々の実行で行って、正確な、誤った、及び無応答試行と関連する学習サイクルごとに活性化をモデル化した。第2レベルに固定された効果解析は、正確な試行のために3回の実行全体の学習サイクルについて個々の被験体活性化を組み合わせた。図4を参照されたい。AFNIにおける混合効果メタ解析(MEMMA)を学習サイクルの関数として正確に実行された試

行の間の B O L D 活性化における変化をモデル化するために全脳解析において使用し、それによって、このタスクにおけるカテゴリー学習をサポートする回路を同定した。

【 0 0 5 6 】

結果

行動タスク成績 G L Y X - 1 3 及びプラセボ治療被験体は、サイクル全体の強い、及び相当する学習効果を示す。図 5 を参照されたい。

【 0 0 5 7 】

f M R I 結果 図 6 は、学習サイクル全体の B O L D 活性化における有意な変化を示す領域の一連の f M R I イメージを提供する。図 7 A - 7 F は、同定された領域の中で、6 人が抽出された平均 % シグナル変化におけるサイクル交互作用効果によって有意な群を示したことを示す領域の一連の f M R I イメージを提供し、その全ては、G L Y X - 1 3 対プラセボ治療された個体の中で活性化が増強されたことを示した。

10

【 0 0 5 8 】

相当する成績に照らして、G L Y X - 1 3 の単一の投与を受けた健康な個体は、プラセボを受けた個体と比較してタスクで誘発される回路における B O L D シグナル変化を増強したことを示した。これらの結果は、G L Y X - 1 3 が、健康な個体における学習及び記憶に関わる神経領域に機能的に影響することを示唆する。

20

【 0 0 5 9 】

均等物

本開示の特定の実施形態を考察してきた一方で、上の明細書は、例示的であり限定的でない。本開示の多くのバリエーションは、本明細書の総説により当業者にとって明らかになるだろう。本開示の完全な範囲は、このようなバリエーションとともに、均等物及び明細書のこれらの完全な範囲とともに、特許請求の範囲を参照することによって決定されるべきである。

30

【 0 0 6 0 】

特に明記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用した成分の量、反応条件、パラメーター、記述的な特徴等を表現する全ての数は、用語「約」によって全ての場合において修飾されると理解されるべきである。したがって、特に明記しない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載した数値的パラメーターは、本発明によって得られることが求められる所望の特性に応じて変化し得る近似である。

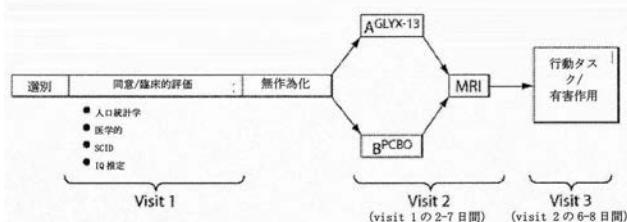
30

【 0 0 6 1 】

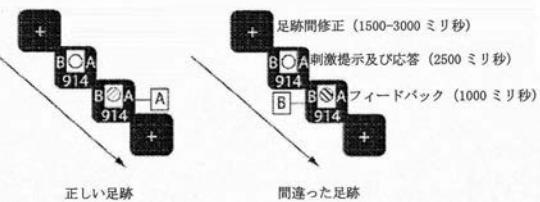
参照による援用

本明細書において言及した全ての刊行物及び特許は、下に収載したこれらの項目を含み、あたかもそれぞれの個々の刊行物または特許が参照により援用されると具体的に及び個々に示されるかのように、これらの全体が参照により本明細書に援用される。矛盾する場合、本明細書に任意の定義を含む本出願が調節するだろう。

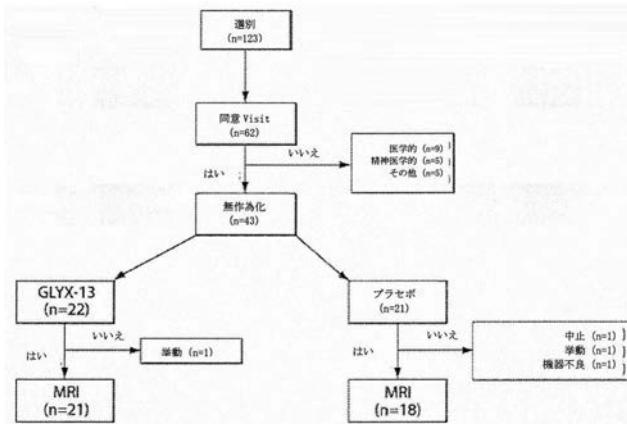
【図1】



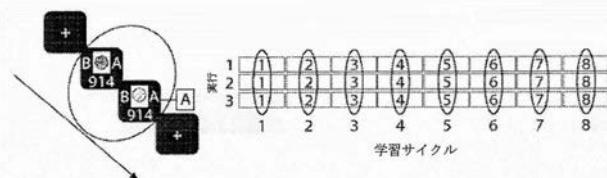
【図3】



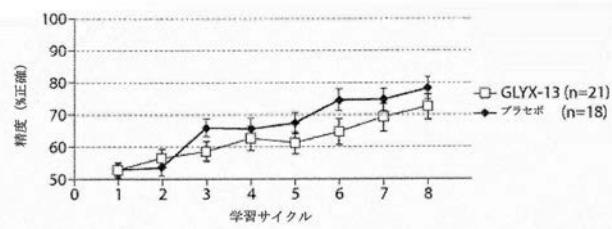
【図2】



【図4】

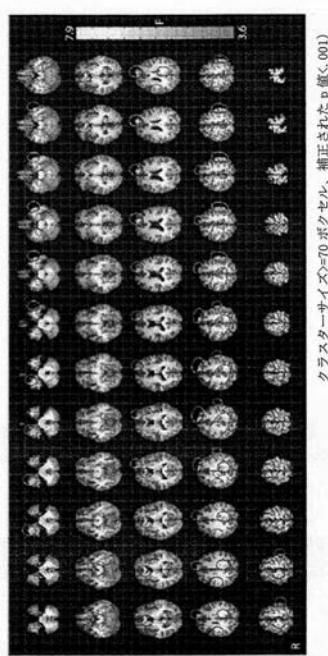


【図5】

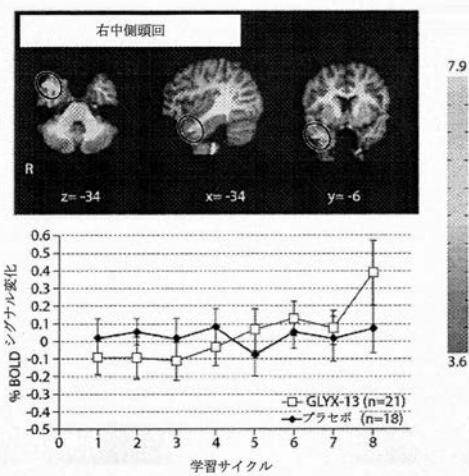


繰り返される測定 ANOVA は、学習サイクル ($F_{(7,31)}=63.7, p<0.0001$)、及び無しの群 ($F_{(1,37)}=1.7, p=.20$)、またはサイクル ($F_{(7,31)}=1.3, p<=.25$) 効果による群の有意な (直線の) 効果を同定した。

【図6】

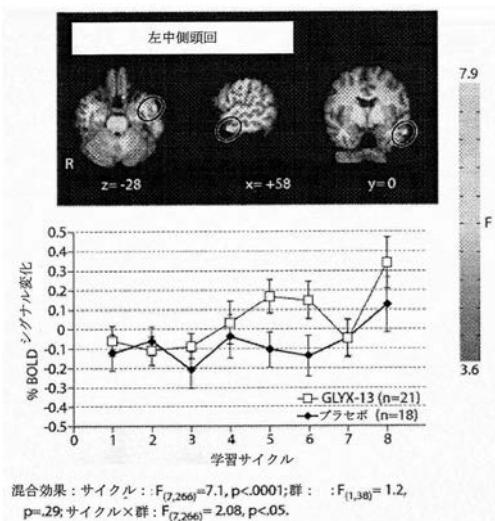


【図7 A】

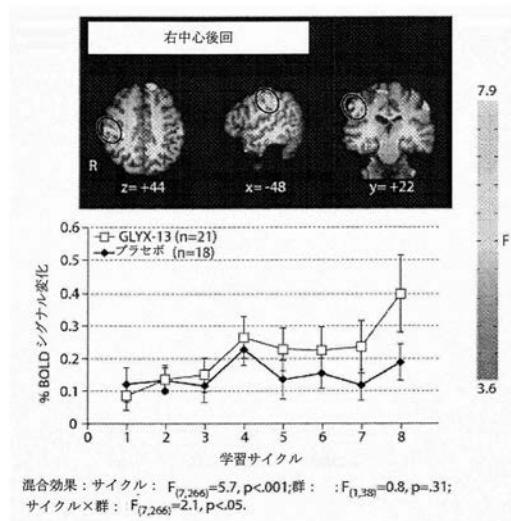


混合効果 : サイクル : $F_{(7,259)}=3.4, p=.002$; 群 : $F_{(1,37)}=0.01, p=.92$; サイクル×群 : $F_{(7,259)}=2.9, p=.007$.

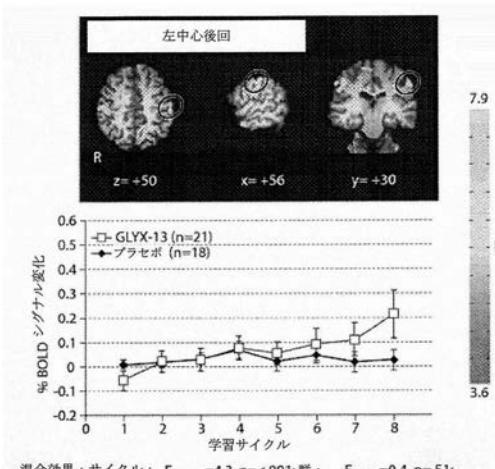
【図7B】



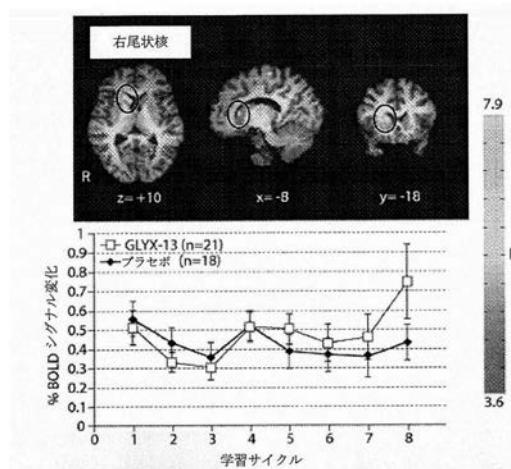
【図7C】



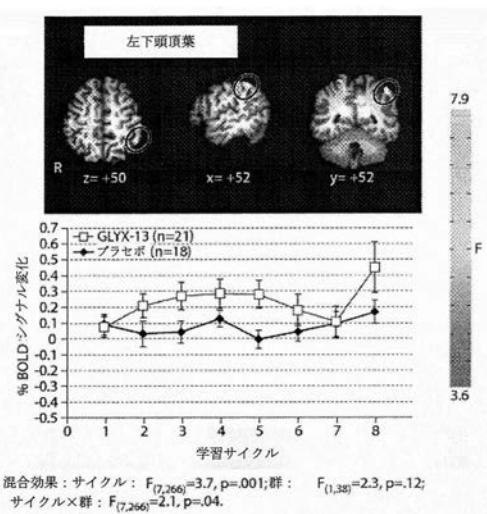
【図7D】



【図7E】



【図 7 F】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US14/70340												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 5/055 (2015.01) CPC - G01R 33/4806 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(8) - A61B 5/055, 5/05 (2015.01) CPC - G01R 33/4806; A61K 38/07; USPC - 600/411; 514/17.6														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Google; Google Scholar; SureChem; PubMed; PubChem; magnetic resonance imaging; functional magnetic resonance imaging; MRI; fMRI; blood-oxygen-level dependent contrast imaging; BOLD; GLYX-13; biomarkers; NMDA receptor antagonist; cognitive disorder; depression; dementia														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2011/044089 A2 (MOSKAL, J) 14 April 2011; paragraphs [0039]-[0043].</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2009/0253982 A1 (WANG, J) 08 October 2009; abstract; paragraphs [0010]-[0011], [0027]-[0029], [0037]-[0043].</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2013/0310323 A1 (NORTHWESTERN UNIVERSITY, J) 21 November 2013; abstract; paragraphs [0037]-[0040], [0047]-[0050].</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2011/044089 A2 (MOSKAL, J) 14 April 2011; paragraphs [0039]-[0043].	1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23	Y	US 2009/0253982 A1 (WANG, J) 08 October 2009; abstract; paragraphs [0010]-[0011], [0027]-[0029], [0037]-[0043].	1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23	A	US 2013/0310323 A1 (NORTHWESTERN UNIVERSITY, J) 21 November 2013; abstract; paragraphs [0037]-[0040], [0047]-[0050].	1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	WO 2011/044089 A2 (MOSKAL, J) 14 April 2011; paragraphs [0039]-[0043].	1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23												
Y	US 2009/0253982 A1 (WANG, J) 08 October 2009; abstract; paragraphs [0010]-[0011], [0027]-[0029], [0037]-[0043].	1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23												
A	US 2013/0310323 A1 (NORTHWESTERN UNIVERSITY, J) 21 November 2013; abstract; paragraphs [0037]-[0040], [0047]-[0050].	1-8, 9/6-7, 10-19, 20/18-19, 21-23												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 22 February 2015 (22.02.2015)		Date of mailing of the international search report 16 MAR 2015												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774												

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05	3 8 0
G 0 1 R 33/48 (2006.01)	G 0 1 N 24/08	5 1 0 Y

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72) 発明者 モスカル ジョーゼフ

アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 2 0 1 エヴァンストン シェリダン ロード 2 7 7 5

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA02 BA10 BA16 BA23 CA59 ZA02 ZA05 ZA06

ZA12 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA33 ZA36 ZC39 ZC412

4C096 AA03 AD14 DA04 DC09 DC18 DC35