

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成27年6月18日 (2015.6.18)

【公表番号】特表2014-513528(P2014-513528A)

【公表日】平成26年6月5日 (2014.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2014-029

【出願番号】特願2014-506501(P2014-506501)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/15 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/28

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月20日 (2015.4.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における p r e - M C I または M C I の検出を補助する方法であって、該方法は、
 a . 前記対象から採取した体液サンプル中のシナプスまたは神経突起の m i R N A のレベルを測定すること、
 b . 前記の対象から採取した同一体液サンプル中のノーマライザー m i R N A のレベルを測定すること、
 c . ステップ (a) および (b) で測定した m i R N A のレベルの比を計算すること、
 d . ステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比を、対応する同年齢コントロール比と比較すること、および
 e . (i) ステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比が、前記の対応する同年齢コントロール比より高い場合、前記対象が p r e - M C I もしくは M C I に罹患していると特定すること、または (i i) ステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比が、前記の対応する同年齢コントロール比より高くない場合、前記対象が p r e - M C I もしくは M C I に罹患していないと特定すること
 を含む、前記方法。

【請求項 2】

対象において p r e - M C I から M C I へ進行する可能性を予測する方法であって、該方法は、

- a . 前記対象から採取した 2 つまたは 3 つ以上の体液サンプル中のシナプスまたは神経突起の m i R N A のレベルを測定すること、ここで該サンプルは時間的な間隔を介して得られたものである、
 - b . 前記の対象から採取した各同一体液サンプル中のノーマライザー m i R N A のレベルを測定すること、
 - c . 前記の対象から採取した各体液サンプルについて、ステップ (a) および (b) で測定した m i R N A のレベルの比を計算すること、
 - d . 前記の対象から採取した各体液サンプルについて、ステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比を、対応する同年齢コントロール比と比較すること、および
 - e . 前記対象から採取した 2 つまたは 3 つ以上の連続して得た体液サンプルにおいて、ステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比が、前記の対応する同年齢コントロール比より高い場合、前記対象における疾患が p r e - M C I から M C I へ進行するであろうと予測すること
- を含む、前記方法。

【請求項 3】

対象における脳老化の検出を補助する方法であって、該方法は、

- a . 前記対象から採取した体液サンプル中のシナプスまたは神経突起の m i R N A のレベルを測定すること、
 - b . 前記対象から採取した同一体液サンプル中のノーマライザー m i R N A のレベルを測定すること、
 - c . ステップ (a) および (b) で測定した m i R N A のレベルの比を計算すること、
 - d . ステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比を、(i) 過去に同一対象から得た対応するコントロール比か、または (i i) 所定の若年スタンダード比と比較すること、および
 - e . ステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比が、前記の対応するコントロール比 (i) または前記所定の若年スタンダード比 (i i) と比較してより高い場合、前記対象が脳老化を受けやすいと特定すること
- を含む、前記方法。

【請求項 4】

対象における p r e - M C I または M C I の処置の有効性を決定する方法であって、該方法は、

- a . 前記処置を開始する前に得た、前記対象から採取した 1 つまたは 2 つ以上の体液サンプル中の少なくとも 1 つのシナプスまたは神経突起の m i R N A のレベルを測定すること、
- b . 前記処置を開始する前に得た、前記対象からの同一体液サンプル中のノーマライザー m i R N A のレベルを測定すること、
- c . 前記処置を開始する前に得た、前記対象から採取した各体液サンプルについて、ステップ (a) および (b) で測定した m i R N A のレベルの比を計算すること、
- d . 前記の処置中または処置後に得た、前記対象から採取した 1 つまたは 2 つ以上の体液サンプル中の同一のシナプスまたは神経突起の m i R N A のレベルを測定すること、
- e . 前記の処置中または処置後に得た、前記対象からの同一体液サンプル中のノーマライザー m i R N A のレベルを測定すること、
- f . 前記の処置中または処置後に得た、前記対象から採取した各体液サンプルについて、ステップ (d) および (e) で測定した m i R N A のレベルの比を計算すること、
- g . ステップ (c) および (f) で計算した m i R N A のレベルの比を比較すること、および
- h . (i) ステップ (f) で計算した m i R N A のレベルの比がステップ (c) で計算した m i R N A のレベルの比より低い場合、前記処置が有効であると決定すること、(i i

ステップ (f) で計算した $miRNA$ のレベルの比がステップ (c) で計算した $miRNA$ のレベルの比より低くない場合、前記処置が有効でないと決定することを含む、前記方法。

【請求項 5】

$pre-MCI$ もしくは MCI の進行を遅らせるか、または処置することに有用な化合物を特定する方法であって、該方法は、

- a. $pre-MCI$ または MCI を有する対象から採取した 1 つまたは 2 つ以上の体液サンプル中の少なくとも 1 つのシナプスまたは神経突起の $miRNA$ のレベルを測定すること、ここで該体液サンプルはテスト化合物投与前に得られたものである、
- b. テスト化合物投与前に得た、前記の対象からの同一体液サンプル中のノーマライザー $miRNA$ のレベルを測定すること、
- c. テスト化合物投与前に得た、前記の対象から採取した各体液サンプルについて、ステップ (a) および (b) で測定した $miRNA$ のレベルの比を計算すること、
- d. テスト化合物の投与の後に得た、前記対象から採取した 1 つまたは 2 つ以上の体液サンプル中の同一のシナプスまたは神経突起の $miRNA$ のレベルを測定すること、
- e. 前記テスト化合物の投与の後に得た、前記の対象からの同一体液サンプル中のノーマライザー $miRNA$ のレベルを測定すること、
- f. 前記テスト化合物の投与の後に得た、前記の対象から採取した各体液サンプルについて、ステップ (d) および (e) で測定した $miRNA$ のレベルの比を計算すること、
- g. ステップ (c) および (f) で計算した $miRNA$ のレベルの比を比較すること、および
- h. (i) ステップ (f) で計算した $miRNA$ のレベルの比が、ステップ (c) で計算した $miRNA$ のレベルの比より低い場合、前記テスト化合物が $pre-MCI$ もしくは MCI の進行を遅らせるか、または処置することに有用であると特定すること、(ii) ステップ (f) で計算した $miRNA$ のレベルの比が、ステップ (c) で計算した $miRNA$ のレベルの比より低くない場合、テスト化合物が $pre-MCI$ もしくは MCI の進行を遅らせるか、または処置することに有用でないと特定することを含む、前記方法。

【請求項 6】

シナプスまたは神経突起の $miRNA$ が、 $miR-128$ 、 $miR-132$ および $miR-874$ からなる「 $miR-132$ ファミリー」から選択され、ノーマライザー $miRNA$ が、 $miR-491-5p$ であるか、あるいはシナプスまたは神経突起の $miRNA$ が、 $miR-134$ 、 $miR-323-3p$ および $miR-382$ からなる「 $miR-134$ ファミリー」から選択され、ノーマライザー $miRNA$ が、 $miR-370$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

MCI と診断された対象において、 MCI から AD の認知症段階への進行を予測またはモニタリングする方法であって、該方法は、

- a. 前記対象から採取した体液サンプル中の $miR-451$ 、 $miR-7$ 、 $miR-125b$ および $miR-16$ の 少なくとも 1 つの レベルを測定すること、
- b. 前記同一体液サンプル中の少なくとも 1 つのシナプスまたは神経突起の $miRNA$ のレベルを測定すること、
- c. ステップ (a) および (b) で測定した $miRNA$ のレベルの比を計算すること、
- d. ステップ (c) で計算した $miRNA$ のレベルの比を、対応する同年齢コントロール比と比較すること、および
- e. ステップ (c) で計算した $miRNA$ のレベルの 少なくとも 1 つの 比が、前記の対応する同年齢コントロール比より高い場合、前記対象における疾患が MCI から AD の認知症段階へ進行するであろうと決定することを含む、前記方法。

【請求項 8】

a. 前記対象から採取した体液サンプル中の mi R - 4 5 1、mi R - 7、mi R - 1 2 5 b および mi R - 1 6 の少なくとも 1 つのレベルを測定すること、
 b. 前記同一体液サンプル中のノーマライザー mi R N A のレベルを測定すること、
 c. ステップ (a) および (b) で測定した mi R N A のレベルの比を計算すること、
 d. ステップ (c) で計算した mi R N A のレベルの比を、対応する同年齢コントロール比と比較すること、および
 e. ステップ (c) で計算した少なくとも 1 つの比が、前記の対応する同年齢コントロール比より高い場合、前記対象における疾患が M C I から A D の認知症段階へ進行するであろうと決定すること

を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ノーマライザー mi R N A が、脳に濃縮されたノーマライザー mi R N A であるか、または、mi R - 4 9 1 - 5 p、mi R - 9、mi R - 1 8 1 a、mi R - 1 2 7、mi R - 3 7 0、mi R - 1 0 b および mi R - 1 4 1 からなる群から選択される、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

(1) (i) mi R - 4 5 1、mi R - 7、mi R - 1 2 5 b および mi R - 1 6 からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (i i) mi R - 4 9 1 - 5 p、mi R - 9、mi R - 1 2 7、mi R - 1 8 1 a、mi R - 1 0 b、mi R - 1 4 1 および mi R - 3 7 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを更に含むか、あるいは

(2) (i) mi R - 7、mi R - 2 5、mi R - 2 6 a、mi R - 2 6 b、mi R - 9 8、mi R - 1 2 4、mi R - 1 2 5 a、mi R - 1 2 5 b、mi R - 1 2 8、mi R - 1 3 2、mi R - 1 3 4、mi R - 1 3 7、mi R - 1 3 8、mi R - 1 4 6、mi R - 1 5 4、mi R - 1 8 2、mi R - 1 8 3、mi R - 2 0 0 b、mi R - 2 0 0 c、mi R - 2 1 8、mi R - 2 9 2 - 5 p、mi R - 2 9 7、mi R - 3 2 2、mi R - 3 2 3 - 3 p、mi R - 3 2 9、mi R - 3 2 5、mi R - 3 3 7、mi R - 3 3 9、mi R - 3 4 5、mi R - 3 5 0、mi R - 3 5 1、mi R - 3 6 9 - 3、mi R - 3 6 9 - 5 p、mi R - 3 8 1、mi R - 3 8 2、mi R - 4 0 9 - 3 p、mi R - 4 2 5、mi R - 4 2 9、mi R - 4 3 3 - 5 p、mi R - 4 4 6、mi R - 4 6 7、mi R - 4 8 3 - 3 p、mi R - 4 8 5 - 5 p、mi R - 4 8 7 b、mi R - 4 9 4、mi R - 4 9 5、mi R - 4 9 6、mi R - 5 4 1、mi R - 5 4 3、mi R - 6 5 6、mi R - 6 6 8、mi R - 8 7 4、mi R - 8 8 9、mi R - 9 3 5 および mi R - 9 3 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (i i) mi R - 1 0 b、mi R - 1 4 1、mi R - 9、mi R - 1 2 7、mi R - 1 8 1 a、mi R - 3 7 0 および mi R - 4 9 1 - 5 p からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを更に含むか、あるいは

(3) (i) mi R - 1 2 8、mi R - 1 3 2、mi R - 8 7 4、mi R - 1 3 4、mi R - 3 2 3 - 3 p、mi R - 3 8 2、mi R - 7 および mi R - 1 2 5 b からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (i i) mi R - 1 0 b、mi R - 1 4 1、mi R - 9、mi R - 1 2 7、mi R - 1 8 1 a、mi R - 3 7 0 および mi R - 4 9 1 - 5 p からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを更に含むか、あるいは

(4) (i) mi R - 1 2 8、mi R - 1 3 2 および mi R - 8 7 4 からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (i i) mi R - 4 9 1 - 5 p、mi R - 9、mi R - 1 8 1 a および mi R - 1 4 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つの mi R N A に特異的なプライマーまたはプローブを更に含むか、あるいは

(5) (i) m i R - 1 3 4、m i R - 3 2 3 - 3 p および m i R - 3 8 2 からなる群から選択される少なくとも 1 つの m i R N A に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (i i) m i R - 3 7 0 または m i R - 1 2 7 の少なくとも 1 つに特異的なプライマーまたはプローブを更に含むか、あるいは

(6) (i) m i R - 7 に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (i i) m i R - 9、m i R - 2 7、m i R - 1 8 1 a、m i R - 3 7 0 および m i R - 4 9 1 - 5 p からなる群から選択される少なくとも 1 つの m i R N A に特異的なプライマーまたはプローブを更に含むか、あるいは

(7) (i) m i R - 1 2 5 b に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (i i) m i R - 9、m i R - 1 8 1 a、m i R - 3 7 0 および m i R - 4 9 1 - 5 p からなる群から選択される少なくとも 1 つの m i R N A に特異的なプライマーまたはプローブを更に含む、

キット。