

【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 12 Q	1/68	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)
G 01 N	33/15	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 12 Q	1/68	A
G 01 N	33/50	P
G 01 N	33/50	Z
G 01 N	33/53	M
G 01 N	33/15	Z
A 61 K	45/00	
A 61 P	25/28	
C 12 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 - 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 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 - 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 - 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 - 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】

p r e - M C I もしくはM C I 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 . p r e - M C I またはM C I 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m i R N A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-m i R N A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m i R N A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m i R N A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-m i R N A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、前記テスト化合物がp r e - M C I もしくはM C I 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、(i 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くない場合、テスト化合物がp r e - M C I もしくはM C I 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m i R N Aが、m i R - 1 2 8 、m i R - 1 3 2 およびm i R - 8 7 4 からなる「m i R - 1 3 2 ファミリー」から選択され、ノーマライザ-m i R N Aが、m i R - 4 9 1 - 5 p であるか、あるいは

シナプスまたは神経突起のm i R N Aが、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「m i R - 1 3 4 ファミリー」から選択され、ノーマライザ-m i R N Aが、m i R - 3 7 0 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】

M C I と診断された対象において、M C I からA D 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m i R - 4 5 1 、m i R - 7 、m i R - 1 2 5 b およびm i 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、

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 . ステップ(c)で計算したm i R N A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、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 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ノーマライザーミ RNA 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、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ノーマライザーミ RNA が、脳に濃縮されたノーマライザーミ RNA であるか、または、miR - 491 - 5p、miR - 9、miR - 181a、miR - 127、miR - 370、miR - 10b および miR - 141 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) miR - 451、miR - 7、miR - 125b および miR - 16 からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (ii) miR - 491 - 5p、miR - 9、miR - 127、miR - 181a、miR - 10b、miR - 141 および miR - 370 からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA 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) miR - 7、miR - 25、miR - 26a、miR - 26b、miR - 98、miR - 124、miR - 125a、miR - 125b、miR - 128、miR - 132、miR - 134、miR - 137、miR - 138、miR - 146、miR - 154、miR - 182、miR - 183、miR - 200b、miR - 200c、miR - 218、miR - 292 - 5p、miR - 297、miR - 322、miR - 323 - 3p、miR - 329、miR - 325、miR - 337、miR - 339、miR - 345、miR - 350、miR - 351、miR - 369 - 3、miR - 369 - 5p、miR - 381、miR - 382、miR - 409 - 3p、miR - 425、miR - 429、miR - 433 - 5p、miR - 446、miR - 467、miR - 483 - 3p、miR - 485 - 5p、miR - 487b、miR - 494、miR - 495、miR - 496、miR - 541、miR - 543、miR - 656、miR - 668、miR - 874、miR - 889、miR - 935 および miR - 939 からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (ii) miR - 10b、miR - 141、miR - 9、miR - 127、miR - 181a、miR - 370 および miR - 491 - 5p からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA 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) miR - 128、miR - 132、miR - 874、miR - 134、miR - 323 - 3p、miR - 382、miR - 7 および miR - 125b からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (ii) miR - 10b、miR - 141、miR - 9、miR - 127、miR - 181a、miR - 370 および miR - 491 - 5p からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA 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) miR - 128、miR - 132 および miR - 874 からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (ii) miR - 491 - 5p、miR - 9、miR - 181a および miR - 141 からなる群から選択される少なくとも 1 つの miRNA 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) miR-134、miR-323-3p および miR-382 からなる群から選択される少なくとも1つのmiRNAに特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (ii) miR-370 または miR-127 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) miR-7 に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (ii) miR-9、miR-27、miR-181a、miR-370 および miR-491-5p からなる群から選択される少なくとも1つのmiRNA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) miR-125b に特異的なプライマーまたはプローブを含み、任意に (ii) miR-9、miR-181a、miR-370 および miR-491-5p からなる群から選択される少なくとも1つのmiRNA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。