

【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】令和 3 年 4 月 22 日 (2021.4.22)

【公表番号】特表 2020-515248 (P2020-515248A)

【公表日】令和 2 年 5 月 28 日 (2020.5.28)

【年通号数】公開・登録公報 2020-021

【出願番号】特願 2019-552004 (P2019-552004)

【国際特許分類】

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 0 1 K 67/027

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 3 月 9 日 (2021.3.9)

【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】

ヒト A P O E 4 p およびマウス T r e m 2 p の発現を伴う、非家族性遅発型アルツハイマー病に関係する 1 つまたは複数の症状または徴候を特徴とする遺伝子改変マウスであって、前記マウスのゲノムが、1) プロモーターに動作可能に連結されたヒト A P O E 4 タンパク質 (A P O E 4 p) をコードする D N A 配列、および 2) プロモーターに動作可能に連結された、p . R 4 7 H 変異を有するマウス T r e m 2 タンパク質 (T r e m 2 p) をコードする D N A 配列を含み、前記マウスが、ヒト A P O E 4 p およびマウス T r e m 2 p を発現する、遺伝子改変マウス。

【請求項 2】

前記 A P O E 4 p が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むか、または前記 A P O E 4 p が、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で配列番号 2 とハイブリダイズする核酸の相補体によりコードされる、請求項 1 に記載の遺伝子改変マウス。

【請求項 3】

前記マウス T r e m 2 p が、配列番号 3 のアミノ酸配列を含むか、または前記マウス T r e m 2 p が、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で配列番号 4 とハイブリダイズする核酸の相補体によりコードされる、請求項 1 に記載の遺伝子改変マウス。

【請求項 4】

前記マウスのゲノムが、1) プロモーターに動作可能に連結されたヒト A P O E 4 タンパク質 (A P O E 4 p) をコードする D N A 配列、および 2) プロモーターに動作可能に連結された、p . R 4 7 H 変異を有するマウス T r e m 2 タンパク質 (T r e m 2 p) を

コードするDNA配列を含む、B6(SJL)-Apo^e^{tm1.1}(APOE*4)Adiuj Trem2^{em1}Adiuj/Jマウスであり、前記マウスが、APOE4pをコードするDNA配列について、およびTrem2pをコードするDNA配列についてホモ接合性であり、ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pを発現する、請求項1に記載の遺伝子改変マウス。

【請求項5】

アルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法であって、

請求項1～4のいずれか一項に記載の遺伝子改変マウスに化合物を投与するステップと

、
非家族性遅発型アルツハイマー病に係る、ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pの発現を伴う1つまたは複数の症状または徴候の処置に対する前記化合物の作用をマウスにおいて評価するステップと

を含む、方法。

【請求項6】

前記化合物の作用を評価するステップが、請求項1～4のいずれか一項に記載の遺伝子改変マウスに対する前記化合物の作用を、対照と比較することを含む、請求項5に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

【請求項7】

前記対照が、

ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pを発現しないマウスに前記化合物を投与するステップと、

前記化合物の作用を前記マウスにおいて評価するステップと

を含む、請求項6に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

【請求項8】

前記対照が、

野生型C57BL/6Jマウスに前記化合物を投与するステップと、

前記化合物の作用を前記野生型C57BL/6Jマウスにおいて評価するステップとを含む、請求項6または7に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

【請求項9】

前記対照が、

APOE3発現マウスに前記化合物を投与するステップと、

前記化合物の作用を前記APOE3発現マウスにおいて評価するステップと

を含む、請求項6または7に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

【請求項10】

ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pの発現を伴う、実質的に本明細書に記載される非家族性遅発型アルツハイマー病に係る1つまたは複数の症状または徴候を特徴とする遺伝子改変マウス。

【請求項11】

実質的に本明細書に記載されるアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

【請求項12】

APOE4pおよびTrem2pを発現する遺伝子改変マウスを作製する方法であって

遺伝子改変をマウスゲノム内に導入し、APOE4pおよびTrem2pを発現する前記遺伝子改変マウスを作製するステップ

を含み、前記遺伝子改変マウスが、ヒトAPOE4タンパク質(APOE4p)をコードする核酸配列に動作可能に連結されたプロモーター、およびp.R47H変異を有するマウスTrem2タンパク質(Trem2p)をコードする核酸配列に動作可能に連結されたプロモーターを含み、

前記遺伝子改変マウスが、ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pを発現する、方法。

【請求項13】

ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pの発現を伴う、非家族性遅発型アルツハイマー病に係る1つまたは複数の症状または徴候を特徴とする遺伝子改変マウスを作製する方法であって、

i) ヒトAPOE4をコードするDNA配列をそのゲノムに有する第1の改変マウスを作製するステップと、

ii) p.R47Hに変異を有するマウスTrem2pタンパク質をコードするDNA配列をそのゲノムに有する第2の改変マウスを作製するステップと、

iii) i)の前記第1の改変マウスの近交系統を、ii)の前記第2の改変マウスの近交系統と交雑するステップと

を含み、前記交雑から得られた前記遺伝子改変マウスが、ヒトAPOE4pおよびR47H変異を含むマウスTrem2pを発現する、方法。

【請求項14】

遺伝子改変マウスを作製する方法であって、近交マウス系統であるB6(SJL)-Apoe^{tm1.1}(APOE*4)Adp^{mc}/J(APOE*4KI(JAX))を、近交マウス系統であるC57BL/6J-Trem2^{em1}Adp^{mc}/J(Trem2R47HKI(JAX))と交雑するステップを含み、前記遺伝子改変マウスが、ヒトAPOE4pおよびR47H変異を含むマウスTrem2pを発現する、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0210

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0210】

本明細書に記載の遺伝子改変マウスおよび使用方法は、現在のところ、例示的な好ましい実施形態の代表的なものであり、本発明の範囲を限定することを意図しない。その範囲内の变化や他の使用は、当業者であれば思いつくものと予想される。このような変化および他の使用は、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を逸脱することなくなされ得る。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pの発現を伴う、非家族性遅発型アルツハイマー病に係る1つまたは複数の症状または徴候を特徴とする遺伝子改変マウスであって、前記マウスのゲノムが、1)プロモーターに動作可能に連結されたヒトAPOE4タンパク質(APOE4p)をコードするDNA配列、および2)プロモーターに動作可能に連結された、p.R47H変異を有するマウスTrem2タンパク質(Trem2p)をコードするDNA配列を含み、前記マウスが、ヒトAPOE4pおよびマウスTrem2pを発現する、遺伝子改変マウス。

(項目2)

前記APOE4pが、配列番号1のアミノ酸配列を含むか、または前記APOE4pが、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で配列番号2とハイブリダイズする核酸の相補体によりコードされる、項目1に記載の遺伝子改変マウス。

(項目3)

前記マウス Trem2 p が、配列番号 3 のアミノ酸配列を含むか、または前記マウス Trem2 p が、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で配列番号 4 とハイブリダイズする核酸の相補体によりコードされる、項目 1 に記載の遺伝子改変マウス。

(項目 4)

前記マウスのゲノムが、1) プロモーターに動作可能に連結されたヒト APOE 4 タンパク質 (APOE 4 p) をコードする DNA 配列、および 2) プロモーターに動作可能に連結された、p. R47H 変異を有するマウス Trem2 タンパク質 (Trem2 p) をコードする DNA 配列を含む、B6 (SJL) - Apoetm1.1 (APOE*4) Adij Trem2em1 Adij / J マウスであり、前記マウスが、APOE 4 p をコードする DNA 配列について、および Trem2 p をコードする DNA 配列についてホモ接合性であり、ヒト APOE 4 p およびマウス Trem2 p を発現する、項目 1 に記載の遺伝子改変マウス。

(項目 5)

アルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法であって、

項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の遺伝子改変マウスに化合物を投与するステップと、非家族性遅発型アルツハイマー病に関係する、ヒト APOE 4 p およびマウス Trem2 p の発現を伴う 1 つまたは複数の症状または徴候の処置に対する前記化合物の作用をマウスにおいて評価するステップとを含む、方法。

(項目 6)

前記化合物の作用を評価するステップが、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の遺伝子改変マウスに対する前記化合物の作用を、対照と比較することを含む、項目 5 に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

(項目 7)

前記対照が、ヒト APOE 4 p およびマウス Trem2 p を発現しないマウスに前記化合物を投与するステップと、

前記化合物の作用を前記マウスにおいて評価するステップとを含む、項目 6 に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

(項目 8)

前記対照が、野生型 C57BL / 6 J マウスに前記化合物を投与するステップと、前記化合物の作用を前記野生型 C57BL / 6 J マウスにおいて評価するステップとを含む、項目 6 または 7 に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

(項目 9)

前記対照が、APOE 3 発現マウスに前記化合物を投与するステップと、前記化合物の作用を前記 APOE 3 発現マウスにおいて評価するステップとを含む、項目 6 または 7 に記載のアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。

(項目 10)

ヒト APOE 4 p およびマウス Trem2 p の発現を伴う、実質的に本明細書で記載される非家族性遅発型アルツハイマー病に関係する 1 つまたは複数の症状または徴候を特徴とする遺伝子改変マウス。

(項目 11)

実質的に本明細書で記載されるアルツハイマー病の処置における使用のための化合物についてスクリーニングするための方法。