

【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6部門第1区分

【発行日】平成29年3月23日(2017.3.23)

【公開番号】特開2016-197112(P2016-197112A)

【公開日】平成28年11月24日(2016.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-065

【出願番号】特願2016-118888(P2016-118888)

【国際特許分類】

G 01 N 33/68 (2006.01)

C 12 Q 1/48 (2006.01)

【F I】

G 01 N 33/68

C 12 Q 1/48 Z

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月16日(2017.2.16)

【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】

アルツハイマー病(AD)の治療または予防のための1以上の医薬候補の開発に有用なリード化合物をスクリーニングする方法であって、

i) AD患者由来の末梢細胞を試験化合物と接触させ、Aペプチドの不在下と、Aペプチドの存在下での、第1のPKCアイソザイムのタンパク質レベルを決定し、第1の比率を生成し、

ここで、前記第1の比率は、前記Aペプチドの不在下での前記第1のPKCアイソザイムのレベルの、前記Aペプチドの存在下での前記第1のPKCアイソザイムのレベルに対する比率であり、前記末梢細胞は皮膚細胞、皮膚線維芽細胞、血球細胞または頸粘膜細胞から選択され、および、前記第1のPKCアイソザイムがPKC-およびPKC-から選択され；

i i) 末梢細胞を試験化合物と接触させ、Aペプチドの不在下と、Aペプチドの存在下での、AD患者由来の末梢細胞中の第2のPKCアイソザイムのタンパク質レベルを決定して、第2の比率を生成し、

ここで、前記第2の比率は、Aペプチドの不在下での第2のPKCアイソザイムのレベルの、Aペプチドの存在下での第2のPKCアイソザイムのレベルに対する比率であり、前記第2のPKCアイソザイムがPKC-であり、および；

i i i) 前記第1の比率を前記第2の比率で割ることによってPKCアイソザイムインデックスを生じさせ、

前記PKCアイソザイムインデックスが、試験化合物の存在下で、試験化合物の非存在下で測定された同じインデックスと比較して増加していることにより、アルツハイマー病の治療または予防のために有用であるリード化合物を同定すること；

を含む方法。

【請求項2】

請求項1に記載の方法であって、PKCアイソザイムインデックスが、次の式I：

【数1】

$$\frac{[PKC-\alpha]/[PKC-\alpha]_{A\beta}}{[PKC-\gamma]/[PKC-\gamma]_{A\beta}} = PKC-\alpha \text{ インデックス} \quad (\text{式 } 1)$$

によって表されるPKCアイソザイムの定常状態レベルを用いて生成される方法。

【請求項3】

請求項1に記載の方法であって、PKCアイソザイムインデックスが、次の式II:

【数2】

$$\frac{[PKC-\epsilon]/[PKC-\epsilon]_{A\beta}}{[PKC-\gamma]/[PKC-\gamma]_{A\beta}} = PKC-\epsilon \text{ インデックス} \quad (\text{式 } 2)$$

によって表されるPKCアイソザイムの定常状態レベルを用いて生成される方法。

【請求項4】

請求項1に記載の方法であって、PKCアイソザイムインデックスが、次の式III:

【数3】

$$\frac{[p-PKC-\alpha]/[p-PKC-\alpha]_{A\beta}}{[p-PKC-\gamma]/[p-PKC-\gamma]_{A\beta}} = p-PKC-\alpha \text{ インデックス} \quad (\text{式 } 3)$$

によって表されるPKCアイソザイムのリン酸化レベルを用いて生成される方法。

【請求項5】

請求項1に記載の方法であって、PKCアイソザイムインデックスが、次の式IV:

【数4】

$$\frac{[p-PKC-\epsilon]/[p-PKC-\epsilon]_{A\beta}}{[p-PKC-\gamma]/[p-PKC-\gamma]_{A\beta}} = p-PKC-\epsilon \text{ インデックス} \quad (\text{式 } 4)$$

によって表されるPKCアイソザイムのリン酸化レベルを用いて生成される方法。

【請求項6】

請求項1に記載の方法であって、試験化合物が、プロテインキナーゼC(PKC)活性化因子である方法。

【請求項7】

候補対象におけるアルツハイマー病(AD)の存在または不在を決定する方法であって

i) Aペプチドの不在下およびAペプチドの存在下で、候補対象由来の末梢細胞中の第1のPKCアイソザイムのタンパク質レベルを決定して、第1の比率を生成し、

ここで、前記第1の比率は、前記Aペプチドの不在下での前記第1のPKCアイソザイムのレベルの、前記Aペプチドの存在下での前記第1のPKCアイソザイムのレベルに対する比率であり、前記末梢細胞は皮膚細胞、皮膚線維芽細胞、血球細胞または頬粘膜細胞から選択され、および、前記第1のPKCアイソザイムがPKC-およびPKC-から選択され；

ii) Aペプチドの不在下およびAペプチドの存在下で、候補対象由来の末梢細胞中の前記第2のPKCアイソザイムのタンパク質レベルを決定して、第2の比率を生成し

ここで、前記第2の比率は、前記Aペプチドの不在下での前記第2のPKCアイソザイムのレベルの、前記Aペプチドの存在下での前記第2のPKCアイソザイムのレベルに対する比率であり、前記第2のPKCアイソザイムがPKC-であり；および

iii) PKCアイソザイムインデックスを、次の式II:

【数5】

$$\text{II} \quad \frac{[p-PKC-x]/[p-PKC-x]_{A\beta}}{[p-PKC-z]/[p-PKC-z]_{A\beta}} = p-PKC-x \text{ インデックス}$$

によって表される P K C アイソザイムのリン酸化レベルを用いて生成し、
ここで、「x」は前記第1のP K C アイソザイムを表し、「z」は前記第2のP K C アイソザイムを表し、AはAペプチドと接触した細胞を表し、および、p-P K C - x および p-P K C - z はリン酸化されたP K C アイソザイムを表し；

ここで、前記候補対象由来の細胞のp-P K C - x インデックスは、非A D 対照対象由来の細胞のp-P K C - x インデックスと比較され、アルツハイマー病の存在または不在を決定し、

ここで、p-P K C - x インデックスが1以上である場合にアルツハイマー病の診断を示す；

ことを含む方法。

【請求項8】

前記非A D 対照対象の細胞が、同じ細胞腫であり、年齢が一致した非A D 対照対象由来である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記候補対象の細胞からのP K C - インデックスが、前記非A D 対照対象の細胞からの前記P K C - インデックスよりも低い場合に、A D を示す、請求項7に記載の方法。

【請求項10】

前記候補対象の細胞からのP K C - インデックスが、前記非A D 対照対象の細胞からの前記P K C - インデックスよりも低い場合に、A D を示す、請求項7に記載の方法。