

【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 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/48 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

C 1 2 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 (A D) 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) A D 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 P K C 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 P K C 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 P K C 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、血球細胞または類粘膜細胞から選択され、および、前記第 1 の P K C アイソザイムが P K C - および P K C - 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、A D 患者由来の末梢細胞中の第 2 の P K C 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 P K C 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 P K C アイソザイムのレベルに対する比率であり、前記第 2 の P K C アイソザイムが P K C - 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 P K C アイソザイムインデックスを生じさせ、

前記 P K C 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、P K C アイソザイムインデックスが、次の式 I：

【数 1】

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

によって表される P K C 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、P K C アイソザイムインデックスが、次の式 I I :

【数 2】

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

によって表される P K C 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、P K C アイソザイムインデックスが、次の式 I I I :

【数 3】

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

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される方法。

【請求項 5】

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

【数 4】

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

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 (P K C) 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 (A D) 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 P K C 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 P K C 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 P K C 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、血球細胞または類粘膜細胞から選択され、および、前記第 1 の P K C アイソザイムが P K C - および P K C - から選択され；

i 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前記第 2 の P K C 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 P K C 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 P K C アイソザイムのレベルに対する比率であり、前記第 2 の P K C アイソザイムが P K C - であり；および

i i i) P K C アイソザイムインデックスを、次の式 I I :

【数 5】

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

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。