

【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27年5月14日(2015.5.14)

【公表番号】特表2014-516407(P2014-516407A)
 【公表日】平成26年7月10日(2014.7.10)
 【年通号数】公開・登録公報2014-037
 【出願番号】特願2014-503629(P2014-503629)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68 Z N A
 G 0 1 N 33/50 Z
 G 0 1 N 33/15 Z
 C 0 7 K 14/47
 C 0 7 K 16/18
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 K 37/02
 C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成27年3月27日(2015.3.27)

【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】

哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療における活性について1種以上の候補化合物をスクリーニングする方法であって、シャペロンタンパク質の三量体/単量体比が前記1種以上の候補化合物の存在下で減少するかどうかを測定することを含み、前記シャペロンタンパク質が、80個以上のアミノ酸残基を含んでおり、かつヒト由来のB r i 2の残基90~243(配列番号2)、ヒト由来のB r i 2のB r i c h o sドメイン(配列番号3)、ヒト由来のB r i 3の残基97~242(配列番号5)、ヒト由来のB r i 3のB r i c h o sドメイン(配列番号6)、ヒト由来のC T p r o s P - C(配列番号8)、およびヒト由来のC T p r o s P - CのB r i c h o sドメイン(配列番号9)からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも70%の同一性を有するアミノ酸配列を含んでいる方法。

【請求項2】

前記シャペロンタンパク質が、200個以下のアミノ酸残基を含んでいる、請求項1に

記載の方法。

【請求項 3】

前記シャペロンタンパク質が、150個以下のアミノ酸残基を含んでいる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来の Bri 2 の残基 90 ~ 243 (配列番号 2)、ヒト由来の Bri 3 の残基 97 ~ 242 (配列番号 5)、およびヒト由来の CTproSP-C (配列番号 8) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来の Bri 2 (配列番号 3)、Bri 3 (配列番号 6) および CTproSP-C (配列番号 9) の Brichos ドメインからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

a) 前記シャペロンタンパク質の既知の三量体 / 単量体比を含む水性混合物を準備する工程；

b) 前記 1 種以上の候補化合物を前記混合物に添加する工程；

c) 前記 1 種以上の候補化合物を前記混合物中の前記シャペロンタンパク質と相互作用させる工程；

d) 前記混合物中の前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比を測定する工程；および

e) 前記 1 種以上の候補化合物が、

e 1) 前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比が前記候補化合物の存在下で減少する場合、前記状態の治療において活性である；または

e 2) 前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比が前記候補化合物の存在下で減少しない場合、前記状態の治療において活性でない
と結論づける工程；

を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記状態に関連するフィブリル化タンパク質のフィブリルの形成が、前記シャペロンタンパク質および前記 1 種以上の活性候補化合物の存在下で減少するかどうかを測定することをさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

f) 前記フィブリル化タンパク質および前記シャペロンタンパク質を含む第 2 の水性混合物を準備する工程；

g) 工程 e 1) において活性とみなされた前記 1 種以上の候補化合物を前記第 2 の混合物に添加して、前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比を減少させる工程；

h) 前記第 2 の混合物中で前記シャペロンタンパク質を前記 1 種以上の候補化合物および前記フィブリル化タンパク質と相互作用させる工程；

i) 前記第 2 の混合物中の前記フィブリル化タンパク質のフィブリルの形成を測定する工程；ならびに

j) 前記 1 種以上の候補化合物が、

j 1) 前記フィブリル化タンパク質のフィブリル形成が前記候補化合物の存在下で減少する場合、前記状態の治療において活性である；または

j 2) 前記フィブリル化タンパク質のフィブリル形成が前記候補化合物の存在下で減少しない場合、前記状態の治療において活性ではない
と結論づける工程

をさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記フィブリル化タンパク質が、A - ペプチド、ADan、ABri および SP-C からなる群から選択される、請求項 7 および 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記フィブリル化タンパク質が、A - ペプチドである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療のための医薬組成物を製造する方法であって、

a) a 1) 請求項 1 ~ 10 の方法のいずれか一つに従って、活性について 1 種以上の候補化合物をスクリーニングすること；または

a 2) 請求項 1 ~ 10 の方法のいずれか一つに従った以前のスクリーニング手順の結果を利用すること

によって活性化化合物を準備する工程；および

b) 前記活性化化合物を 1 種以上の適切な医薬成分と製剤化して、医薬組成物を与える工程

を含む方法。

【請求項 12】

前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記状態が、アルツハイマー病である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療のための候補薬のインビトロターゲットとしての、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のシャペロンタンパク質の三量体の使用。

【請求項 15】

前記候補薬が、前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比の減少における活性についてスクリーニングされる、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、請求項 14 および 15 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 17】

前記状態がアルツハイマー病である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

抗体およびアプタマーからなる群から選択される化合物または化合物の組合せであって、前記化合物または組合せが、シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比を減少させることができ、前記シャペロンタンパク質が、80 個以上のアミノ酸残基を含んでおり、かつヒト由来の Bri 2 の残基 90 ~ 243 (配列番号 2)、ヒト由来の Bri 2 の Brichosドメイン (配列番号 3)、ヒト由来の Bri 3 の残基 97 ~ 242 (配列番号 5)、ヒト由来の Bri 3 の Brichosドメイン (配列番号 6)、ヒト由来の CTproSP-C (配列番号 8)、およびヒト由来の CTproSP-C の Brichosドメイン (配列番号 9) からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 70% の同一性を有するアミノ酸配列を含んでいる、医薬品として使用するための化合物または化合物の組合せ。

【請求項 19】

前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来の Bri 2 の残基 90 ~ 243 (配列番号 2)、ヒト由来の Bri 3 の残基 97 ~ 242 (配列番号 5)、およびヒト由来の CTproSP-C (配列番号 8) からなる群から選択される、請求項 18 に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

【請求項 20】

前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来の Bri 2 (配列番号 3)、Bri 3 (配列番

号6)およびCTproSP-C(配列番号9)のBrichosドメインからなる群から選択される、請求項18に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

【請求項21】

哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療のためのものである、請求項18~20のいずれか一項に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

【請求項22】

前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、請求項21に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

【請求項23】

前記状態がアルツハイマー病である、請求項22に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0173

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0173】

これらの実験は、ヒトproSP-CまたはBri2-BRICHOS含有タンパク質への特異的リガンドの添加が、A-βフィブリル形成を遅延させるそれらの能力を増強させ得ること、およびこのようなりガンドは、本明細書に記載された手法を用いてスクリーニングされ得ることを示す。

【付記】以下に、出願当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

【項1】 哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療における活性について1種以上の候補化合物をスクリーニングする方法であって、シャペロンタンパク質の三量体/単量体比が前記1種以上の候補化合物の存在下で減少するかどうかを測定することを含み、前記シャペロンタンパク質が、80個以上のアミノ酸残基を含んでおり、かつヒト由来のBri2の残基90~243(配列番号2)、ヒト由来のBri2のBrichosドメイン(配列番号3)、ヒト由来のBri3の残基97~242(配列番号5)、ヒト由来のBri3のBrichosドメイン(配列番号6)、ヒト由来のCTproSP-C(配列番号8)、およびヒト由来のCTproSP-CのBrichosドメイン(配列番号9)からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも70%の同一性を有するアミノ酸配列を含んでいる方法。

【項2】 前記シャペロンタンパク質が、200個以下のアミノ酸残基を含んでいる、項1に記載の方法。

【項3】 前記シャペロンタンパク質が、150個以下のアミノ酸残基を含んでいる、項2に記載の方法。

【項4】 前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来のBri2の残基90~243(配列番号2)、ヒト由来のBri3の残基97~242(配列番号5)、およびヒト由来のCTproSP-C(配列番号8)からなる群から選択される、項1に記載の方法。

【項5】 前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来のBri2(配列番号3)、Bri3(配列番号6)およびCTproSP-C(配列番号9)のBrichosドメインからなる群から選択される、項1に記載の方法。

【項6】 a) 前記シャペロンタンパク質の既知の三量体/単量体比を含む水性混合物を準備する工程；

b) 前記1種以上の候補化合物を前記混合物に添加する工程；

c) 前記1種以上の候補化合物を前記混合物中の前記シャペロンタンパク質と相互作用させる工程；

d) 前記混合物中の前記シャペロンタンパク質の三量体/単量体比を測定する工程；お

よび

e) 前記 1 種以上の候補化合物が、

e 1) 前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比が前記候補化合物の存在下で減少する場合、前記状態の治療において活性である；または

e 2) 前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比が前記候補化合物の存在下で減少しない場合、前記状態の治療において活性でない

と結論づける工程；

を含む、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7] 前記状態に関連するフィブリル化タンパク質のフィブリルの形成が、前記シャペロンタンパク質および前記 1 種以上の活性候補化合物の存在下で減少するかどうかを測定することをさらに含む、項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8] f) 前記フィブリル化タンパク質および前記シャペロンタンパク質を含む第 2 の水性混合物を準備する工程；

g) 工程 e 1) において活性とみなされた前記 1 種以上の候補化合物を前記第 2 の混合物に添加して、前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比を減少させる工程；

h) 前記第 2 の混合物中で前記シャペロンタンパク質を前記 1 種以上の候補化合物および前記フィブリル化タンパク質と相互作用させる工程；

i) 前記第 2 の混合物中の前記フィブリル化タンパク質のフィブリルの形成を測定する工程；ならびに

j) 前記 1 種以上の候補化合物が、

j 1) 前記フィブリル化タンパク質のフィブリル形成が前記候補化合物の存在下で減少する場合、前記状態の治療において活性である；または

j 2) 前記フィブリル化タンパク質のフィブリル形成が前記候補化合物の存在下で減少しない場合、前記状態の治療において活性ではない

と結論づける工程

をさらに含む、項 7 に記載の方法。

[項 9] 前記フィブリル化タンパク質が、A - ペプチド、A D a n、A B r i および S P - C からなる群から選択される、項 7 および 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 10] 前記フィブリル化タンパク質が、A - ペプチドである、項 9 に記載の方法。

[項 11] 哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療のための医薬組成物を製造する方法であって、

a) a 1) 項 1 ~ 10 の方法のいずれか一つに従って、活性について 1 種以上の候補化合物をスクリーニングすること；または

a 2) 項 1 ~ 10 の方法のいずれか一つに従った以前のスクリーニング手順の結果を利用すること

によって活性化化合物を準備する工程；および

b) 前記活性化化合物を 1 種以上の適切な医薬成分と製剤化して、医薬組成物を与える工程

を含む方法。

[項 12] 前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

[項 13] 前記状態が、アルツハイマー病である、項 12 に記載の方法。

[項 14] 哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療のための候補薬のインビトロターゲットとしての、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のシャペロンタンパク質の三量体の使用。

[項 15] 前記候補薬が、前記シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比の減少における活性についてスクリーニングされる、項 14 に記載の使用。

[項 16] 前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型

認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、項 1 4 および 1 5 のいずれか一項に記載の使用。

[項 1 7] 前記状態がアルツハイマー病である、項 1 6 に記載の使用。

[項 1 8] 抗体およびアプタマーからなる群から選択される化合物または化合物の組合せであって、前記化合物または組合せが、シャペロンタンパク質の三量体 / 単量体比を減少させることができ、前記シャペロンタンパク質が、80 個以上のアミノ酸残基を含んでおり、かつヒト由来の B r i 2 の残基 9 0 ~ 2 4 3 (配列番号 2)、ヒト由来の B r i 2 の B r i c h o s ドメイン (配列番号 3)、ヒト由来の B r i 3 の残基 9 7 ~ 2 4 2 (配列番号 5)、ヒト由来の B r i 3 の B r i c h o s ドメイン (配列番号 6)、ヒト由来の C T p r o S P - C (配列番号 8)、およびヒト由来の C T p r o S P - C の B r i c h o s ドメイン (配列番号 9) からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 7 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含んでいる、医薬品として使用するための化合物または化合物の組合せ。

[項 1 9] 前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来の B r i 2 の残基 9 0 ~ 2 4 3 (配列番号 2)、ヒト由来の B r i 3 の残基 9 7 ~ 2 4 2 (配列番号 5)、およびヒト由来の C T p r o S P - C (配列番号 8) からなる群から選択される、項 1 8 に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

[項 2 0] 前記シャペロンタンパク質が、ヒト由来の B r i 2 (配列番号 3)、B r i 3 (配列番号 6) および C T p r o S P - C (配列番号 9) の B r i c h o s ドメインからなる群から選択される、項 1 8 に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

[項 2 1] 哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療のためのものである、項 1 8 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

[項 2 2] 前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、項 2 1 に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

[項 2 3] 前記状態がアルツハイマー病である、項 2 2 に記載の使用のための化合物または化合物の組合せ。

[項 2 4] 80 個以上のアミノ酸残基を含み、かつヒト由来の B r i 2 の残基 9 0 ~ 2 4 3 (配列番号 2)、ヒト由来の B r i 2 の B r i c h o s ドメイン (配列番号 3)、ヒト由来の B r i 3 の残基 9 7 ~ 2 4 2 (配列番号 5)、ヒト由来の B r i 3 の B r i c h o s ドメイン (配列番号 6)、ヒト由来の C T p r o S P - C (配列番号 8)、およびヒト由来の C T p r o S P - C の B r i c h o s ドメイン (配列番号 9) からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 7 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、医薬品として使用するためのタンパク質の単量体。

[項 2 5] 哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療において使用するための、項 2 4 に記載のタンパク質単量体。

[項 2 6] 前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、項 2 5 に記載の使用のためのタンパク質単量体。

[項 2 7] 前記状態がアルツハイマー病である、項 2 6 に記載の使用のためのタンパク質単量体。

[項 2 8] そのアミノ酸配列が、ヒト由来の B r i 2 の残基 9 0 ~ 2 4 3 (配列番号 2)、およびヒト由来の B r i 2 の B r i c h o s ドメイン (配列番号 3) からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 7 0 % を有し、但し、前記タンパク質が、ヒト由来の B r i 2 の残基 1 ~ 8 9 に対して少なくとも 7 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含んでおらず、前記タンパク質が、ヒト由来の B r i 2 のヒト残基 2 4 4 ~ 2 6 6 (B r i 2 3) に対して少なくとも 7 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含んでいない、項 2 4 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用のためのタンパク質単量体。

[項 2 9] 前記タンパク質単量体が、200 個以下のアミノ酸残基からなっている、項

24～28のいずれか一項に記載の使用のためのタンパク質単量体。

[項30] 前記タンパク質単量体が、150個以下のアミノ酸残基からなっている、項29に記載の使用のためのタンパク質単量体。

[項31] 前記タンパク質が、ヒト由来のBri2の残基90～243(配列番号2)、ヒト由来のBri3の残基97～242(配列番号5)、およびヒト由来のCTproSP-C(配列番号8)からなる群から選択される、項24～27のいずれか一項に記載の使用のためのタンパク質単量体。

[項32] 前記タンパク質が、ヒト由来のBri2(配列番号3)、Bri3(配列番号6)およびCTproSP-C(配列番号9)のBri chosドメインからなる群から選択される、項24～27のいずれか一項に記載の使用のためのタンパク質単量体。

[項33] 治療的有効量の項24～32のいずれか一項に記載のタンパク質の単量体およびそれらに適切な医薬担体を含む医薬組成物。

[項34] 前記タンパク質の三量体/単量体比を減少させることができる、治療的有効量の化合物または化合物の組合せをさらに含む、項33に記載の医薬組成物。

[項35] 治療的有効量の項18～23のいずれか一項に記載の化合物または化合物の組合せ、およびそれらに適切な医薬担体を含む、医薬組成物。

[項36] 医薬品として使用するための、項33～35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項37] 哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療において使用するための、項36に記載の医薬組成物。

[項38] 前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、項37に記載の使用のための医薬組成物。

[項39] 前記状態がアルツハイマー病である、項38に記載の使用のための医薬組成物。

[項40] 治療を必要としている、ヒトを含む哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態を治療する方法であって、治療的有効量の項24～32のいずれか一項に記載のタンパク質の単量体を前記哺乳動物へ投与することおよび/またはそれに導入することを含む方法。

[項41] 治療的有効量の項24～32のいずれか一項に記載のタンパク質の単量体を前記哺乳動物へ投与することを含む、項40に記載の方法。

[項42] 治療的有効量の項18～23のいずれか一項に記載の化合物または化合物の組合せを前記哺乳動物へ投与することを含む、項40に記載の方法。

[項43] 治療的有効量の項33～39のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記哺乳動物へ投与することを含む、項41に記載の方法。

[項44] 前記状態が、アルツハイマー病、家族性デンマーク型認知症、家族性英国型認知症および間質性肺疾患からなる群から選択される、項40～43のいずれか一項に記載の方法。

[項45] 前記状態がアルツハイマー病である、項44に記載の方法。

[項46] 前記治療が、予防的、緩和的および治癒的治療からなる群から選択される、項40～45のいずれか一項に記載の方法。

[項47] 哺乳動物におけるアミロイドタンパク質フィブリルの形成に関連する状態の治療における使用のための、(i)項24～32のいずれか一項に記載のシャペロンタンパク質の単量体、および/または(ii)前記シャペロンタンパク質の三量体/単量体比を減少させることができる、項18～23のいずれか一項に記載の化合物もしくは化合物の組合せの使用。