

【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23年5月12日 (2011.5.12)

【公表番号】特表2011-500007(P2011-500007A)

【公表日】平成23年1月6日 (2011.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2011-001

【出願番号】特願2010-528323(P2010-528323)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 Q 1/68 Z

C 1 2 Q 1/68 A

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 5/00 1 0 2

A 0 1 K 67/027

C 1 2 N 15/00 G

C 0 7 K 16/18

A 6 1 K 31/713

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月18日 (2011.3.18)

【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】

A P P 7 7 0 (配列識別番号 3 , 4) (N M _ 0 0 0 4 8 4 . 2) のアイソフォームのヌクレオチド 2 2 1 2 (c . 2 2 1 2 C > T 遷移) に対応するヒトの A P P 遺伝子 (D 8 7 6 7 5) (配列識別番号 1 で示される A P P 遺伝子のエクソン 1 6 および 1 7) の配列コーディングのコードン 6 7 3 におけるチミジンをもつシトシンの、ホモ接合型またはヘテ

口接合型の置き換えに関する研究に基づいて、A の任意のアイソフォームにより形成される アミロイド物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方の異常堆積を特徴とする 病理の危険性を判断するべく、ヒトの生物材料に行われるスクリーニング方法であって、変異では、A の位置 2 (配列識別番号 3 6 , 3 8) に相当する A P P 7 7 0 の残基 6 7 3 (配列識別番号 3 0) において、または、A P P の他のアイソフォームの類似する残基 (配列識別番号 3 2 , 3 4) においてアラニンがバリンに置き換わるスクリーニング方法。

【請求項 2】

A P P 7 7 0 の 請求項 1 の後の変異 (配列識別番号 3 , 4 , 7 , 8 , 1 1 , 1 2) またはコドン 6 7 3 に他の変異 (配列識別番号 5 , 6 , 9 , 1 0 , 1 3 , 1 4) を有する前記ヒトの A P P の様々なアイソフォームの遺伝子によるコーディングにより転写されるメッセンジャー RNA (mRNA) の研究に基づき行われる請求項 1 に記載のスクリーニング方法。

【請求項 3】

A の位置 2 または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 に他の変異 (配列識別番号 3 1 , 3 3 , 3 5) に対応する、Ala673Val 変異 (配列識別番号 3 0 , 3 2 , 3 4) を含む蛋白質 A P P およびそのアイソフォームの少なくとも一方の研究に基づき行われる請求項 1 に記載のスクリーニング方法。

【請求項 4】

前記病理のいずれか一つは、典型的な形態の A D である、または、異型の表現型で表現される請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のスクリーニング方法。

【請求項 5】

内因性ではないプロモータの制御下において、Ala673Val 変異 (配列識別番号 1 , 3 , 4 , 7 , 8 , 1 1 , 1 2) または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異 (配列識別番号 2 , 5 , 6 , 9 , 1 0 , 1 3 , 1 4) またはそのフラグメント (配列識別番号 1 5 から 2 0 , 2 5 から 2 9) を有するヒトの A P P またはそのフラグメントの異なるアイソフォームを備える構造。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の前記構造とともに安定して、または遷移するようにトランスフェクションされることを特徴とする細胞株。

【請求項 7】

Ala673Val 変異または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異またはそのフラグメントを含む、ヒトの A P P またはそのフラグメントの異なるアイソフォームのコードのための D N A 配列またはそのフラグメントを、ホモ接合型またはヘテロ接合型で備える、非ヒトトランスジェニック哺乳類動物。

【請求項 8】

Ala673Val (APP_{673V}) 変異 (配列識別番号 1 , 4 , 8 , 1 2 , 1 5 から 2 0) または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異またはそのフラグメントのコードのための D N A 配列またはそのフラグメント (配列識別番号 2 , 6 , 1 0 , 1 4 , 1 5 から 2 0) を、ホモ接合型 (遺伝子型 APP_{673V}/APP_{673V}) またはヘミ接合型 (遺伝子型 APP₀/APP_{673V}) またはヘテロ接合型 (遺伝子型 APP_{673A}/APP_{673V}) で備える、非ヒト内因性 A P P 用のノックアウトトランスジェニック哺乳類動物。

【請求項 9】

Ala673Val 変異 (または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異またはそのフラグメント) が他の変異と関連している場合の、ヒトの A P P またはそのフラグメントの異なるアイソフォームのコードのための D N A 配列またはそのフラグメントを、ホモ接合型、ヘミ接合型、またはヘテロ接合型で備える請求項 7 または 8 に記載の非ヒトトランスジェニック哺乳類動物。

【請求項 10】

Ala673Val 変異または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異またはそのフラグ

メントが、プレセニリン 1 (P S E N 1) またはプレセニリン 2 (P S E N 2) またはタウ (M A P T) またはそれらの組み合わせを含む遺伝子の変異と関連している場合の、ヒトの A P P またはそのフラグメントの異なるアイソフォームのコードのための D N A 配列またはそのフラグメントを、ホモ接合型、ヘミ接合型、またはヘテロ接合型で備える、請求項 9 に記載の非ヒトトランスジェニック哺乳類動物。

【請求項 1 1】

内因性プロモータの制御下において、内因性の A P P が、ヒトの A P P またはそのフラグメントによるホモログ組み換えにより、Ala673Val 変異または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異またはそのフラグメントで置き換わるノックアウトである請求項 7 に記載の非ヒトトランスジェニック哺乳類動物。

【請求項 1 2】

トランスジェニック動物であって、Ala673Val 変異または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異またはそのフラグメントを有するヒトの A P P またはそのフラグメントを表す任意の動物の臓器であり、シノラブディス・エレガンス、キイロショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ等の請求項 7 から 1 1 のいずれか一項に記載の遺伝子型の特徴を備える、少なくともシー・エレガンス、キイロショウジョウバエおよびゼブラフィッシュ、またはトランスジェニックの真核生物、または原核生物（例えば、大腸菌、イースト、糸状菌等の細菌）を含むトランスジェニック哺乳類動物。

【請求項 1 3】

メッセンジャー R N A (m R N A) またはそのフラグメントであって、Ala673Val 変異または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異 (配列識別番号 5 , 9 , 1 3 , 2 6 , 2 8 , 2 9) を有するヒトの A P P の D N A コーディングに対応する (「 ポジティブな意味での」 m R N A) (配列識別番号 3 , 7 , 1 1 , 2 5 , 2 7 , 2 9) または相補性 (「 ネガティブな意味での」 m R N A) のヌクレオチド配列を備えるメッセンジャー R N A またはそのフラグメント。

【請求項 1 4】

全ての可能性ある用途において R N A 干渉 (R N A i) として知られている技術分野での、Ala673Val 変異または A P P 7 7 0 (配列識別番号 5 , 9 , 1 3 , 2 6 , 2 8 , 2 9) のコドン 6 7 3 における他の変異を有するヒトの A P P の D N A コーディングに対応するヌクレオチド配列を含む R N A またはそのフラグメント (配列識別番号 3 , 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 2 5 から 2 9) の利用。

【請求項 1 5】

少なくとも典型的または非典型的な表現型の A D の散発的または遺伝的な型を含み、ヒトおよび動物の少なくとも一方の臓器および組織における A の任意のアイソフォームから形成された アミロイド状物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方の異常堆積を表すヒトおよび動物の少なくとも一方の病理の診断、予防および処置の少なくとも 1 つに用いられる、医薬組成物の準備用の請求項 1 3 および 1 4 に記載の R N A またはそのフラグメントの利用。

【請求項 1 6】

N 末端が切断されたもの、および C 末端が切断または拡張されたものの少なくとも一方を含む A のアイソフォーム全て、またはその部分配列 (配列識別番号 3 6 から 4 7 , 5 4 から 5 5) を備え、Ala673Val 変異または A P P 7 7 0 のコドン 6 7 3 における他の変異 (配列識別番号 3 6 から 5 5) を備えるヒトの A P P の 非免疫原性のフラグメント。

【請求項 1 7】

右旋性形態の少なくとも 1 つのアミノ酸残基 (配列識別番号 4 8 から 5 3) 、および任意の種類の化学基との結合により変質させられる 1 以上のアミノ酸残基 (配列識別番号 3 6 から 5 5) の少なくとも一方を備える請求項 1 6 に記載のヒトの A P P の非免疫原性のフラグメント。

【請求項 1 8】

少なくとも典型的または非典型的な表現型の A D の散発的または遺伝的な型を含む、

アミロイド物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方のヒトおよび動物の少なくとも一方の臓器および組織への異常堆積を特徴とするヒトおよび動物の少なくとも一方の病理の診断用、予防用および処置用の少なくとも1つに設計される医薬組成物の準備用の、請求項16または17に記載の擬晶化学構造 (minetic chemical structure)、非蛋白質、または部分的な蛋白質。

【請求項19】

アミロイド物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方のヒトおよび動物の少なくとも一方の臓器および組織への異常堆積を特徴とするヒトおよび動物の少なくとも一方の病理の診断、予防および処置の少なくとも1つに有用な機能を実行する特定のサイトへの物質の媒体となりうるキャリアとして機能する分子と接合する請求項16から18のいずれか一項に記載の物質。

【請求項20】

少なくとも典型的または非典型的な表現型のADの散発的または遺伝的な型を含む、アミロイド物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方のヒトおよび動物の少なくとも一方の臓器および組織への異常堆積を特徴とするヒトおよび動物の少なくとも一方の病理の診断用、予防用および処置用の少なくとも1つに設計に利用される医薬組成物の準備における請求項19に記載の物質の利用。

【請求項21】

アミロイド物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方のヒトおよび動物の少なくとも一方の臓器および組織への異常堆積を特徴とするヒトおよび動物の少なくとも一方の病理の診断、予防および処置の少なくとも1つに有用な機能を実行する特定のサイトへ任意の種類の化学化合物の物質の媒体となりうるキャリアである請求項16から18のいずれか一項に記載の物質の利用。

【請求項22】

少なくとも典型的または非典型的な表現型のADの散発的または遺伝的な型を含む、アミロイド物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方のヒトおよび動物の少なくとも一方の臓器および組織への異常堆積を特徴とするヒトおよび動物の少なくとも一方の疾病の病因の研究における請求項16から18のいずれか一項に記載の物質の利用。

【請求項23】

アミロイド物質およびアミロイド状物質の少なくとも一方のヒトおよび動物の少なくとも一方の臓器および組織への異常堆積を特徴とするヒトおよび動物の少なくとも一方の病理の体細胞遺伝子療法における請求項5に記載の構造の利用。

【請求項24】

請求項23に記載の体細胞療法は、キャリアベクター、天然または合成の脂質、ポリマー、または少なくともウィルス性因子（アデノウィルス、アデノ随伴ウィルス、SV40、レトロウィルス等）を含む生物剤を利用して行われる請求項5に記載の構造の利用。

【請求項25】

請求項20に記載の病理の細胞療法に用いられる医薬組成物の準備用に設計された自己細胞の、異種のまたは相同の (xenologous) のトランスフェクションを、前記病理の細胞療法で利用する請求項5に記載の構造の利用。

【請求項26】

請求項6に記載の細胞、および、請求項7から12のいずれか一項に記載の遺伝子組み換えされた臓器の、請求項20に記載の病理の病因の研究、および診断、予防、および処置のモデルとしての利用。

【請求項27】

請求項6に記載の細胞、および、請求項7から12のいずれか一項に記載の遺伝子組み換えされた臓器の、請求項16に記載の蛋白質およびペプチドの少なくとも一方の生成への利用。