

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7699378号
(P7699378)

(45)発行日 令和7年6月27日(2025.6.27)

(24)登録日 令和7年6月19日(2025.6.19)

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 K 31/498 (2006.01) A 6 1 K 31/498
A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/28

請求項の数 27 (全65頁)

(21)出願番号	特願2021-514303(P2021-514303)	(73)特許権者	520446425
(86)(22)出願日	令和1年5月15日(2019.5.15)		ロイド ハン ロイ トラン
(65)公表番号	特表2021-524864(P2021-524864 A)		Lloyd Hung Loi Tran
(43)公表日	令和3年9月16日(2021.9.16)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 1 2 3 サンノゼ アレン アヴェニュー 5 9 1 0
(86)国際出願番号	PCT/US2019/032403	(74)代理人	110003971
(87)国際公開番号	WO2019/222339		弁理士法人葛和国际特許事務所
(87)国際公開日	令和1年11月21日(2019.11.21)	(72)発明者	ロイド ハン ロイ トラン
審査請求日	令和4年5月16日(2022.5.16)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 1 2 3 サンノゼ アレン アヴェニュー 5 9 1 0
(31)優先権主張番号	62/671,485	審査官	金子 亜希
(32)優先日	平成30年5月15日(2018.5.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/674,855		
(32)優先日	平成30年5月22日(2018.5.22)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 軽度の認知障害、抑うつ、および精神障害の治療のための治療薬組成物およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

傷害または疾患による損傷の結果として損失されたニューロンを再生させることにより、軽度認知障害を緩和または軽減する方法における使用のための、環状プロリルグリシン(cPG)、または環状(トリ(プロリルグリシン))、または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、またはそれらの組み合わせを含む医薬組成物であって、ここで前記方法は、

a) 軽度認知障害を有し、および前記ニューロンの再生を必要とする対象を提供すること；および

b) 環状プロリルグリシン(cPG)、または環状(トリ(プロリルグリシン))、または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、またはそれらの組み合わせを、新しいニューロンを再生させるのに有効な量で前記対象に投与すること；
を含み、

ここで、前記対象は、軽度認知障害を有し、

前記対象において、前記ニューロンが再生され、

前記cPG化合物が、中枢神経系における神経新生剤として機能し、および前記対象において傷害または疾患による損傷の結果として損失されたニューロンが再生され、それにより前記対象の軽度認知障害が緩和または軽減される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

薬学的に許容される担体を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記 c P G 化合物の前記有効量が、体重 1 k g あたり約 1 μ g から約 1 0 0 m g である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記投与が人工脳脊髄液との組み合わせである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記投与が静脈内投与である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記投与が、神経保護剤、インスリン様成長因子 - I (I G F - I) またはインスリン様成長因子 - I I (I G F - I I) と組み合わせられる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記投与が、抗炎症剤、抗インテグリン 4 サブユニット試薬と組み合わせられる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

必要とする哺乳類の疾患、傷害、または状態によって引き起こされる軽度認知障害を軽減または緩和する方法における使用のための、環状プロリルグリシン (c P G)、または環状 (トリ (プロリルグリシン))、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G)、またはそれらの組み合わせを含む医薬組成物であって、

ここで前記方法が、

a) 疾患、傷害、または状態によって引き起こされる軽度認知障害の軽減または緩和を必要としている哺乳動物を提供すること；

b) 薬学的に有効な量の環状プロリルグリシン (c P G)、または環状 (トリ (プロリルグリシン))、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G)、またはそれらの組み合わせを前記哺乳動物に投与すること；

を含み、

前記疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多発脳梗塞性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管性認知症、退行性認知症、老年期前の認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択され、

前記傷害が、神経毒性傷害、脳低酸素 / 虚血、外傷性脳傷害、冠動脈バイパス手術からなる群から選択され、前記状態が、正常な加齢、加齢性記憶喪失、記憶障害、コリン作動性低機能、脳内血管狭窄または閉塞、神経炎症、軽度認知障害、脳萎縮、前頭側頭葉変性、ピック病、H I V 感染、ダウン症、およびシナプス可塑性の喪失からなる群から選択され、

前記哺乳動物は、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管性認知症、変性由来の認知症、老年期前の認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性を含む疾患、傷害または状態によって引き起こされる軽度認知障害が緩和または軽減される、前記医薬組成物。

【請求項 9】

前記環状プロリルグリシン (c P G)、または環状 (トリ (プロリルグリシン))、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G)、またはそれらの組み合わせは、水溶液と、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤、添加剤、担体またはアジュバントとを含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記環状プロリルグリシン(cPG)、または環状(トリ(プロリルグリシン))、または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、またはそれらの組み合わせは、錠剤またはカプセル中の1種以上の賦形剤、担体、添加剤、アジュバントまたは結合剤をさらに含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記障害が、軽度認知障害、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管性認知症、変性由来の認知症、老年期前の認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性である、請求項8に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

前記環状プロリルグリシン(cPG)、または環状(トリ(プロリルグリシン))、または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、またはそれらの組み合わせが、経口、腹腔内、血管内、末梢循環、皮下、眼窩内、眼球内、髄腔内、膀胱内、外用、輸液、植込み、エアゾール、吸入、癬痕化、カプセル内、筋肉内、経鼻、頬、経皮、肺、直腸、経膈、またはそれらの組み合わせの投与経路により投与される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記薬学的に有効な量が、前記哺乳動物のキログラム質量あたり約0.001ミリグラム(mg/kg)の下限値と、前記哺乳動物の約100mg/kgの上限値とを有する、請求項8に記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

前記軽度認知障害がコリン作動性低機能によって引き起こされる、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記コリン作動性低機能がスコポラミンによって引き起こされる、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記軽度認知障害が、前記哺乳動物の海馬の顆粒細胞層(CA1)におけるグルタミン酸受容体の減少によって引き起こされる、請求項8に記載の医薬組成物。

30

【請求項 17】

前記環状プロリルグリシン(cPG)、または環状(トリ(プロリルグリシン))、または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、またはそれらの組み合わせが、前記哺乳動物の海馬の顆粒細胞層(CA1)におけるAMPA受容体の増加を引き起こす、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記環状プロリルグリシン(cPG)、または環状(トリ(プロリルグリシン))、または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、またはそれらの組み合わせが、前記哺乳動物の海馬の顆粒細胞層(CA1)および錐体細胞層(CA3)領域において、前記cPG化合物によって引き起こされる神経細胞の可塑性を増加させる、請求項8に記載の医薬組成物。

40

【請求項 19】

前記脳低酸素/虚血が外傷性脳損傷によって引き起こされる、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記軽度認知障害が多発脳梗塞性認知症によって引き起こされる、請求項8に記載の医薬組成物。

50

【請求項 2 1】

前記軽度認知障害が冠動脈バイパス手術（C A B G）によって引き起こされる、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

必要とする哺乳動物における疾患、傷害または状態に起因または関連する軽度認知障害の症状を予防する方法における使用のための、環状プロリルグリシン（c P G）、または環状（トリ（プロリルグリシン））、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン（c P M e G）、またはそれらの組み合わせを含む医薬組成物であって、
ここで前記方法が、

a . 疾患、傷害または状態に起因する軽度認知障害の予防を必要とする哺乳類を提供すること；

b . 薬学的に有効な量の環状プロリルグリシン（c P G）、または環状（トリ（プロリルグリシン））、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリンまたは環状グリシル - 2 - メチルプロリン（c P M e G）、またはそれらの組み合わせを前記哺乳動物に投与すること；

を含み、

前記疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多発脳梗塞性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管性認知症、退行性認知症、老年期前の認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 2 3】

必要とする哺乳動物における疾患、傷害、または状態に起因または関連する哺乳動物における神経細胞の成長またはシナプス形成を増加させることにより、軽度認知障害を緩和または軽減する方法における使用のための、環状プロリルグリシン（c P G）、または環状（トリ（プロリルグリシン））、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン（c P M e G）、
またはそれらの組み合わせを含む医薬組成物であって、
ここで前記哺乳動物は、軽度認知障害を有し、

ここで前記方法が、

a . 軽度認知障害を有し、神経細胞の成長またはシナプス形成の増加を必要とする哺乳動物を提供すること；

b . 薬学的に有効な量の環状プロリルグリシン（c P G）、または環状（トリ（プロリルグリシン））、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン（c P M e G）、またはそれらの組み合わせを含む組成物の有効量を前記哺乳動物に投与すること；

を含み、

前記疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多発脳梗塞性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管性認知症、変性由来の認知症、老年期前の認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択され、

ここで、前記哺乳動物における神経細胞の成長またはシナプス形成が増加され、それにより前記哺乳動物の軽度認知障害を緩和または軽減する、

前記医薬組成物。

【請求項 2 4】

神経変性障害、虚血性障害、神経外傷、学習および記憶障害、またはそれらの組み合わせである中枢神経系障害の少なくとも 1 つの症状を示す軽度認知障害を有する患者の神経組織における神経新生を、環状プロリルグリシン（c P G）、または環状（トリ（プロリ

10

20

30

40

50

ルグリシン)、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G)、またはそれらの組み合わせを投与することによって調節する方法における使用のための、環状プロリルグリシン (c P G)、または環状 (トリ (プロリルグリシン)、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン)、または環状グリシル - アルキルプロリンまたは環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G)、またはそれらの組み合わせを含む、医薬組成物であって、その薬剤は、患者における神経新生を調節し、それにより患者の神経組織における神経新生を調節し、およびそれにより患者の軽度認知障害を軽減または緩和する、前記医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記神経系障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病およびパーキンソン障害、ハンチントン病多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、シャイ・ドレーガー症候群、進行性上核麻痺、レビー小体型疾患、脊髄虚血、虚血性脳卒中、脳梗塞、脊髄損傷、がん関連脳・脊髄損傷、多病棟認知症、老人性認知症、軽度認知障害、うつ病、外傷性損傷である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記神経新生の調節が、前記神経組織における G P C R 受容体の活性化によって行われる、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

薬剤が、1日あたり約 0 . 1 m g から約 1 0 m g / k g / 日、約 0 . 5 m g から約 2 0 m g / k g / 日、約 0 . 2 m g から約 4 0 m g / k g / 日、約 5 m g から約 5 0 m g / k g / 日、または約 1 0 m g から約 1 0 0 m g / k g / 日の環状プロリルグリシン (c P G)、または環状 (トリ (プロリルグリシン)、または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリンまたは環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G)、またはそれらの組み合わせの量で投与される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本出願は、2018年5月22日に出願された米国特許出願第 6 2 / 6 7 4 , 8 5 5 号、2018年5月15日に出願された米国特許出願第 6 2 / 6 7 1 , 4 8 5 号、および2018年5月15日に出願された米国特許出願第 6 2 / 6 7 1 , 4 6 6 号の優先権の利益を主張し、これらの各々はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

発明家ロイド・フン・ロイ・トランは、ロイ・Hからの法名変更を反映する。

【技術分野】

【0 0 0 2】

本発明は、一般に、ジケトピペラジンに構造的に関連する新規な環状ジペプチド化合物およびその治療的使用のための方法に関する。特に、本発明は、そのような化合物の神経保護活性および神経新生活性に関する。特に、本発明は、認知障害および関連する神経変性疾患および精神障害の治療および予防における、環状プロリルグリシン (「環状 G P」または「c P G」) および c P G 類似体、および c P G 化合物、薬学的に有効なその類似体、ならびにそれらの医薬組成物の使用に関する。本発明はまた、一般に、神経細胞およびグリア細胞を再生する材料および方法、または損傷した神経細胞およびグリア細胞を修復する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

軽度認知障害 (M C I) とは、年齢や学歴に応じて予想される以上に認知機能が低下している状態をいう。軽度認知障害とは、記憶などの認知機能に障害があり、年齢的には標準を超えているが、認知症の特徴である認知症には至らないものをいう。M C I の有病率は年齢によって異なる。年齢別の M C I 有病率は以下の通りです。60 ~ 64 歳で 6 . 7

10

20

30

40

50

％、65～69歳で8.4％、70～74歳で10.1％、75～79歳で14.8％、80～84歳で25.2％となっている。MCIを持つ人の半数以上が5年以内に認知症に進行する（非特許文献：10.1212/WNL.0000000000004826.:https://en.wikipedia.org/wiki/PubMed_Identifier “\o” PubMed Identifier 29282327.）。

【0004】

認知症は、記憶力や他の思考能力の低下に関連した症状のグループを説明する総合的な用語であり、日常活動を実行する人の能力を低下させるのに十分な重度の。アルツハイマー型認知症は、認知症の60～80％を占めている。脳卒中の後に発症する血管性認知症は、認知症の中で2番目に多いタイプである。しかし、認知症の症状を引き起こす疾患は他にもたくさんあり、甲状腺の問題やビタミン不足などの可逆的なものもある。認知症の症状は様々ですが、以下の中核となる精神機能のうち少なくとも2つが著しく障害されていなければ認知症とは言えません：記憶、コミュニケーション、言語、集中力と注意力、推論力と判断力、視覚知覚です。

10

【0005】

2018年には、米国で550万人以上、世界で5000万人以上がアルツハイマー病に罹患している。参照：アルツハイマー病インターナショナルの世界アルツハイマーレポート2018）今後数十年間のアルツハイマー病の有病率の増加は、先進国と発展途上国を問わず、社会的・医療的システムに大きなプレッシャーをもたらすと予想されている。この病気と関連する疾患の進行や症状を止めたり、実質的に遅らせたり、遅らせたり、そうでなければ改善したり、快適さや緩和ケアを提供したりする治療法に対する長い間のアンメットニーズがある。

20

【0006】

20世紀初頭の先駆的な研究者であるラモン・イ・カハルは、次のように書いている：「脳の機能的な特殊化は、ニューロンに2つの大きな裂け目を課した。発達が終わると、軸索と樹状突起の成長と再生の源泉が取り返しのつかないほどに枯渇してしまうのは、このためである」（非特許文献2（神経中枢の微細な解剖学に関する新しいアイデア））。この仮説は、以前は19世紀後半から20世紀半ばまでさかのぼって神経科学の基本原則とされていたが、今では無効であることが証明された。

【0007】

1966年、AltmanとGopalは、齧歯類の海馬をはじめとする脳の他の領域で、成体哺乳類の神経新生の証拠が発見されたことを示した。彼は、特に嗅球における神経新生の持続性に言及して、前前脳における細胞の増殖と移動が見られる出生後の神経新生のオートラジオグラフィと組織学的研究を報告した（非特許文献3（<https://doi.org/10.1002/cne.901240303>））。

30

【0008】

アルトマンの実験では、無傷の成体哺乳類の脳、神経再生は中枢神経系（CNS）の機能と構造を維持している。チミジン-H3を6日齢と13日齢のラットに腹腔内注射し、その後1時間から60日間生存させた。短期間生存した動物から得られたオートラジオグラフィデータを用いて、局所細胞増殖率を推定した。生存期間の長い動物は、生殖部位から移動チャネルを経て標的部位への新しい細胞の移動を推論し、その分化様式を決定するために使用された。マイクロニューロンの形成と分化は乳児期の間も続いているが、ほとんどの構造物ではその速度は低下している。小脳皮質の外顆粒層では、細胞の増殖が非常に高い速度で継続し、そこから分子層と内部顆粒層に細胞が移動する。

40

【0009】

成体の再生ニューロンが既存の脳回路に統合され、神経障害の改善に寄与することが明らかになっている（非特許文献4）。

【0010】

興味深いことに、神経新生は嗅球や海馬のレベルだけでなく、神経細胞のレベルでも発生していることが観測されている。この点で、このプロセスは、成体マウスの黒質でも発生することが示唆されており、神経変性疾患の治療のための研究の新しい分野を切り開

50

いている (非特許文献 5)。

【 0 0 1 1 】

Guo - li Ming のレビュー論文によると、出生後のラット海馬で神経前駆体が発見されて以来、研究者たちは、ヒトを含むすべての哺乳類の中樞神経系 (CNS) の離散的な領域で、神経前駆体からの活発な神経前駆体が生涯にわたって継続していることを今、しっかりと確立している (非特許文献 6)。

【 0 0 1 2 】

成体神経発生の発生過程と制御については、増殖、運命特定、神経細胞の成熟、標的化、新生神経細胞のシナプス統合などの理解に大きな進展がみられている。

【 0 0 1 3 】

これらの領域で機能的な神経幹細胞 (NSC) を維持する正確なメカニズムは解明されていないが、NSC は特定の病理学的条件に反応して神経細胞やグリアを回復させる能力を示している。

【 0 0 1 4 】

うつ病は、気分が持続的に落ち込んだり、活動への関心が薄れたりして、日常生活に著しい支障をきたすことを特徴とする精神衛生上の障害です。遺伝子、ストレスなどの要因、脳の化学的性質など、多くの要因がうつ病を引き起こす可能性がある。オックスフォード大学の疫学精神医学教授ジョン・ゲッデス氏によると、「うつ病は、私たちが持っている世界的な障害の単一の最大の貢献者であり、人類にとっての大きな課題である」とし、世界で約 3 億 5 0 0 0 万人に影響を与え、2005 年から 2015 年にかけてインスタンスは 20% 近く増加している (世界保健機関 (WHO) と疾病対策センター)。

【 0 0 1 5 】

近年、精神的なうつ病の研究とその治療法の研究に多くの研究努力が費やされている。市販されている多くの薬は、うつ病を改善することができるが、いずれも望ましくない副作用を持っている。最近では、うつ病の重大な副作用の一つとして、自殺が報告されており、これが事実上、精神疾患による死亡原因の唯一のものとなっている。

【 0 0 1 6 】

本発明は、重篤な副作用を伴わないうつ病の治療方法を提供する。この方法によれば、環状プロリルグリニンおよびその薬学的に有効な類似体は、うつ病に苦しんでいる患者の潜在的な治療法として実証されている。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 7 】

【 文献 】 Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius T, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A (January 2018). "Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment - Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology". *Neurology. Special article.* 90 (3): 1-10.

【 文献 】 Ramon y Cajal, Santiago; L. Azoulay (1894). *Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux chez l'homme et chez les vertébrés*

【 文献 】 Altman J. (1966) and D. Gopal. "Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats" *Journal of Comparative Neurology*- Volume 124, Issue 3, June 1965

【 文献 】 Nakatomi H. Kuriu T. Okabe S. Yamamoto S. Hatano O. Kawahara N. Tamura A. Kirino T. Nakafuku M- Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* 110:429-441, 2002

【 文献 】 Zhao M. Momma S. Delfani K. Carlen M. Cassidy R M. Johansson C B. Brismar Brismar H. Shupliakov O. Frisen J. Janson A M (2003) Evidence for n

10

20

30

40

50

eurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. Proc Natl Acad Sci USA 100:7925-7930

【文献】Guo-li Ming H. S. (2005) "Adult Neurogenesis in the Mammalian Central Nervous System". Annu. Rev. Neurosci.28: 223-250.PMID 16022595

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の一態様は、動物およびヒトにおける疾患および傷害の治療および予防に適した環状プロリルグリシン化合物を提供する。環状PGは、cPG、cPG類似体、cPGペプチドミメティクス、および生体内でcPGまたはcPG類似体の形成を促進または引き起こす関連化合物を含む群から選択される。

10

【0019】

cPG類似体の一例は、サイクリック(グリシル-L-プロリル-L-プロリル)であるか、またはサイクリックまたは本明細書ではc(PG)3と称される)と略される。

【0020】

cPG類似体の別の例は、本明細書において「cGAL」と称される環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンである。

【0021】

cPG、c(PG)3、cGAL、および環状グリシル-2-メチル-プロリン、ならびにそれらの薬学的に許容される塩を総称して、本明細書では「cPG化合物」と呼ぶ。

20

【0022】

また、環状グリシル-2-メチル-プロリンは、化合物の環状グリシル-2-アルキルプロリン)群に属する化合物である。

【0023】

さらに、本明細書に開示されているか、または別の方法で当技術分野で知られているcPG化合物、その誘導体、その類縁体、および同様のもののいずれかを、薬学的に許容される塩の形で提供することができる。

【0024】

好ましくは、cPG化合物は、薬学的に許容される担体のような薬学的に許容される組成物中で投与される。

30

【0025】

より好ましくは、組成物は、成長因子および関連誘導体(インスリン様成長因子-I(IGF-I)、インスリン様成長因子-II(IGF-II)、GPE、形質転換成長因子-I1)から選択される化合物と組み合わせて、cPG化合物の治療量をさらに含む。アクチビン、成長ホルモン、神経成長因子、成長ホルモン結合タンパク質、JQF結合タンパク質(特にJGFBP-3)、塩基性線維芽細胞成長因子、酸性線維芽細胞成長因子、hst/Kfgk遺伝子産物、FGF-3、FGF-4、FGF-6、カラチノサイト成長因子、アンドロゲン誘導成長因子。FGFファミリーの追加のメンバーは、例えば、int-2、線維芽細胞成長因子相同因子-1(FHF-1)FHF-2 FHF-3およびFHF-4、カラチノサイト成長因子2、グリア活性化因子、FGF-10およびFGF-16、毛様体神経栄養因子、脳由来成長因子を含む。ニューロトロフィン3、ニューロトロフィン4、骨モルフォジェニックプロテイン2(BMP-2)、グリア細胞株由来の神経栄養因子、活性依存性神経栄養因子、サイトカイン白血病抑制因子、オンコスタチンM、インターロイキン)、
、
、またはコンセンサスインターフェロン、TNF-
。クロメチアゾール;キヌレン酸、マックス、FK506[タクロリムス]、L-スレオ-1-フェニル-2-デカノイルアミノ-3-モルホリノ-1-プロパノール、アンドレノコルチコトロピン-(4-9__アナログ[ORG2766]およびジゾルシピン[MK-801]、セレギリン;グルタミン酸アリ、例えば、NPS1506、GV1505260、MK-801、GV150526.2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ(f)キノキサリン(NBQX)、LY303070およびL

40

50

Y300164のようなAMPAアリ；抗MAdCAM-1 mAb MECA-367のようなアドレシンMAdCAM-1および/またはインテグリン 4受容体（4 1および4 7）に向けられた抗炎症剤（ATCCアクセッション番号HB-9478）、インターフェロン Lbおよびインターフェロンアルファコン-1を含むインターフェロン。

【0026】

好ましくは、cPG化合物は、敗血症性ショック、虚血、サイトカインの投与、サイトカインの過剰発現、潰瘍、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病に起因する疾患および傷害にตอบสนองして生じる細胞損傷または細胞死の治療または予防に使用することができる。糖尿病、関節リウマチ、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、肝硬変、移植拒絶反応、脳脊髄炎、髄膜炎、膵炎、腹膜炎、血管炎、リンパ球性絨毛膜炎系球体腎炎ぶどう膜炎、緑内障、眼瞼炎、カラジオン、アレルギー性眼疾患、角膜潰瘍、角膜炎、白内障、網膜障害、加齢黄斑変性症、視神経炎イレウス、炎症性サイトカインの過剰産生による炎症、出血性ショックアナフィラキシーショック、火傷、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫によって誘導される炎症性サイトカインの過剰生産につながる感染症、血液透析、慢性疲労症候群、脳卒中、がん、炎症性サイトカインの過剰生産に伴う心血管疾患。心臓病、心肺バイパス、虚血・再灌流障害、炎症性サイトカインの過剰産生に伴う虚血・再灌流、中毒性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、悪液質、心筋炎、自己免疫疾患、湿疹、乾癬、心不全、皮膚炎、じんま疹、脳虚血、全身性エリテマトーデス、エイズ、エイズ性認知症、慢性神経変性疾患、慢性疼痛、ブリアピズム、嚢胞性線維症、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症、うつ病。月経前症候群、不安、中毒、片頭痛、ハンチントン病、てんかん、消化管運動障害、肥満、嚔下障害、神経芽細胞腫、マラリア、血液がん、骨髄線維症、肺損傷、移植片対宿主病、頭部損傷中枢神経系外傷、肝炎、腎不全、C型慢性肝炎、パラコート中毒、移植拒絶および保存、生殖能力増強、細菌転座、循環ショック、外傷性ショック、血液透析、二日酔い、およびそれらの2つ以上の組み合わせ。

【0027】

好ましくは、cPG化合物は、神経損傷または疾患によりミエリンが枯渇した哺乳動物における軸索のミエリン化の回復に使用することができる。

【0028】

好ましくは、cPG化合物は、外傷、毒素曝露、窒息または低酸素 - 虚血、周産期低酸素 - 虚血傷害、中枢神経系白質に対する傷害または疾患、急性脳傷害、多発性硬化症を含む慢性神経変性疾患、および急性播種性脳脊髄炎、視神経炎、横筋炎、デヴィック病、白質症を含む脱髄性疾患および障害のために枯渇している骨髄化の回復に使用することができる。非炎症性病変、進行性多焦点性白質脳症、および中枢性乳頭筋融解症などの疾患。

【0029】

好ましくは、cPG化合物は、IGF-1またはインターフェロンと組み合わせて投与することができる。

【0030】

別の関連する態様は、本発明は、少なくとも1つのcPG化合物を投与することにより、傷害および疾患にตอบสนองして細胞損傷または細胞死を治療または予防する方法に関する。

【0031】

好ましくは、cPG化合物は、体重1キログラムあたり約1 μ g～約150mgの間で投与することができる。cPGの投与に適した投与量は、例えば、好ましくは、体重1キログラムあたり約0.1mgから約100mgの間、体重1キログラムあたり約1mgから約100mgの間、体重1キログラムあたり約5mgから約70mgの間、体重1キログラムあたり約10mgから約50mgの間、または体重1キログラムあたり約20mgから約40mgの間で投与することができるが、これらに限定されるものではない。cPGの投与量、投与経路、投与レジームは、疾患、障害、状態によって異なる場合がある。一例として、軽度の認知障害では、アルツハイマー病の場合よりも、同じまたは異なる投与経路を用いた投与量が低い場合がある。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

例えば、軽度の認知障害を有する患者の典型的な投与量は、1日あたり約0.2mgから約1mgの間で経口投与することができる（例えば、1カプセル20mgまたは2カプセルを1日あたり医師の処方箋に基づいて服用する）。一方、より重度のアルツハイマー病または重度の外傷性脳損傷の特許は、1日あたり約50mgから約300mgの範囲で静脈内投与することができる。特定の疾患、障害、または状態に対する投与量、投与経路、およびレジームの特定は、一般的に、または特定の対象または患者に対して評価することができる。

【 0 0 3 3 】

本発明のさらなる態様は、神経損傷または疾患のために修復された骨髄化を必要とする哺乳動物における軸索の骨髄化を修復する方法であって、cPG化合物の治療量を投与することからなる方法に関するものであり、ここで、cPG化合物はcPGからなる。哺乳動物における軸索の骨髄化を回復するのに有効な、c(PG)₃およびcGALのような生物学的に活性なcPGアナログ、生物学的に活性なcPGペプチドミメティック、cPGの濃度を増加させる化合物、またはcPGアナログの濃度を増加させる化合物。本発明の1つの態様において、治療量のcPG化合物を投与することからなる軸索の骨髄化を回復させる方法は、再骨髄化を促進するためにアストロサイトを刺激することからなる。本発明の別の態様において、治療量のcPG化合物を投与することからなる軸索の骨髄化を回復させる方法は、ミエリンを生成するためにオリゴデンドロサイトを刺激することからなる。

【 0 0 3 4 】

本発明のさらに別の態様において、軸索の骨髄化を修復する方法は、修復された骨髄化を必要とする哺乳動物に、IGF-Iまたはインターフェロンから選択される化合物と組み合わせてcPG化合物の治療量を投与することからさらになる。本発明の一態様において、軸索の骨髄化を回復させる方法は、治療量のcPG化合物をIGF-Iまたはインターフェロンと組み合わせて投与して、アストロサイトを刺激して再骨髄化を促進することからなる。本発明の別の態様において、軸索の骨髄化を回復させる方法は、治療量のcPG化合物をIGF-Iまたはインターフェロンと組み合わせて投与して、オリゴデンドロサイトを刺激してミエリンを生成させることからなる。好ましい実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン 1b (Betaseron) からなる。さらなる最も好ましい実施形態では、インターフェロンは、コンセンサスインターフェロン (Infergen (登録商標)、インターフェロンアルファコン-1) からなる。

【 0 0 3 5 】

本発明のさらに別の態様において、傷害および疾患にตอบสนองして細胞の損傷および死を治療または予防する方法は、治療量のcPG化合物、好ましくは、哺乳動物の体重1kgあたり約10μgから約150mgの量のcPGを投与することからなるが、これらに限定されるものではない。cPGの投与に適した量は、例えば、好ましくは、体重1kgあたり約0.1mgから約100mgの間、体重1kgあたり約1mgから約100mgの間、体重1kgあたり約5mgから約70mgの間、体重1kgあたり約10mgから約50mgの間、または体重1kgあたり約20mgから約40mgの間の量であるが、これらに限定されない。cPGの投与量、投与経路、投与レジームは、疾患、障害、状態によって異なる場合がある。一例として、軽度の認知障害では、アルツハイマー病の場合よりも、同じまたは異なる投与経路を用いた投与量が低い場合がある。例えば、軽度の認知機能障害を有する患者の典型的な投与量は、経口投与で1日約10mg～約50mg（1カプセル20mgを1日1カプセル、医師の処方により1日2カプセル服用）であり得る。一方、より重度のアルツハイマー病または重度の外傷性脳損傷の特許は、1日あたり約50mgから約300mgの範囲で静脈内投与することができる。特定の疾患、障害、または状態に対する投与量、投与経路、およびレジームの詳細は、一般的に、または特定の対象または患者に対して評価することができる。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の態様において、軸索の骨髄化を回復させることを必要とする哺乳動物に、軸索の骨髄化を回復させる方法は、哺乳動物の体重1kgあたり約1mgから約10mgのIGF-I、または哺乳動物の体重1kgあたり約1.0μgから約10μgのIGF-Iのインターフェロンと組み合わせた治療量のcPG化合物を投与することをさらに含む。好ましい実施形態では、インターフェロンはインターフェロンである。cPGの投与に適した投与量は、例えば、好ましくは、体重1kgあたり約0.1mg~約100mg、体重1kgあたり約1mg~約100mg、体重1kgあたり約5mg~約70mg、体重1kgあたり約10mg~約50mg、または体重1kgあたり約20mg~約40mgであり得るが、これらに限定されるものではない。cPGの投与量、投与経路、投与レジームは、疾患、障害、状態によって異なる場合がある。一例として、軽度の認知障害は、アルツハイマー病の場合よりも、同じまたは異なる投与経路を使用して、より低い用量を有することができる。例えば、軽度の認知機能障害を有する患者の典型的な投与量は、経口投与される1日あたり約10mg~約40mgであり得る（医師の処方により、1日あたり20mgのカプセルを1カプセルまたは2カプセル服用する）。一方、より重度のアルツハイマー病または重度の外傷性脳損傷の特許は、1日あたり約50mgから約300mgの範囲で静脈内投与することができる。特定の疾患、障害、または状態に対する投与量、投与経路、およびレジームの特定は、一般的に、または特定の対象または患者に対して評価することができる。

10

【0037】

cPG化合物の投与からなる、傷害および疾患にตอบสนองして細胞の損傷および死を治療または予防する方法のさらに好ましい実施形態では、cPG化合物は、哺乳動物の心室へのシャントを介して哺乳動物に投与される。

20

【0038】

cPG化合物の投与からなる、傷害および疾患にตอบสนองして細胞の損傷および死を治療または予防する方法のさらなる好ましい実施形態では、cPG化合物は、末梢投与により哺乳動物に投与される。

【0039】

本発明は、低酸素-虚血性傷害後のミエリン産生を促進するために成熟アストロサイトを刺激する方法であって、哺乳動物のCNSにおけるcPGの活性濃度および/またはcPGの類似体の濃度を増加させるステップを含む、治療方法を提供する。

30

【0040】

最も好ましくは、哺乳動物のCNS内で増加されるIGF-I自体の有効量である。これは、cPG、c(PG)3またはcGALまたはcGMePのようなcPG化合物の直接投与によって効果を得ることができ、実際にはこれが好ましい。しかしながら、IGF-Iの有効量を間接的に増加させる化合物（例えば、患者内で切断されてcPGを放出するプロドラッグ）の投与を排除することはできない。

【0041】

活性化化合物（IGF-Iまたはその類似体またはその模倣体）は、単独で、または好ましいように、医薬組成物の一部として投与することができる。

【0042】

組成物は、CNSに直接投与することができる。後者の投与経路は、例えば、側方脳静脈注射、局所注射、または患者の脳の側方脳静脈内に外科的に挿入されたシャントを含むことができる。

40

【0043】

好都合には、多発性硬化症などの脱髄性疾患の予防または治療において、cPG化合物を投与することにより、オリゴデンドロサイトにおけるミエリン産生の刺激および促進、および成熟アストロサイトによる再髄化の支持、刺激および促進が促進される。

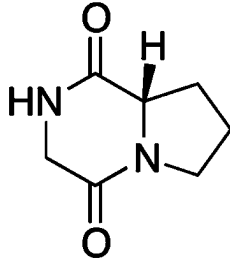
【0044】

本明細書に完全に参照により明示的に組み込まれた米国公開特許出願US20100247483A1に一般に記載されているように、環状プロリルグリシン（「環状PG」ま

50

たは「cPG」)は、以下の構造を有する。

【化1】



10

構造1:環状プロリルグリシン

(この構造および化合物は、NA-831としても知られており、これらの用語は、本明細書において互換性を持って使用される)。

【0045】

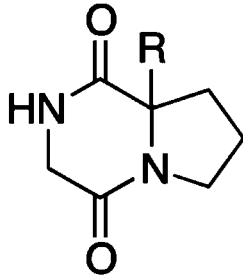
本発明は、cPGと構造的に関連する新規なジケトピペラジンを含む。

【0046】

本発明の1つの態様は、以下に記載される構造式および置換基を有する新規な環状化合物を提供する。

20

【化2】



30

構造2:環状グリシルー2-アシルプロリン、または環状グリシルーアルキルプロリン

(本明細書において「cGAL」と称する)。

【0047】

式中、Rは、飽和分岐、直鎖または環状炭化水素ラジカルを指す「アルキル」であり得る。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、シクロプロピルメチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0048】

式中、Rは、基を参照するアリルであり得る、構造式 $H_2C=CH-CH_2R$ を有する置換基であり、ここで、Rは、分子の残りの部分である。

40

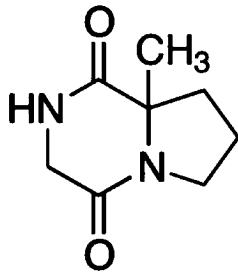
【0049】

Rがメチルである場合、シクログリシル-2-アルキルプロリンを含む本発明の一態様は、(8as)-メチル-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオンであり、これは、シクログリシル-2-メチルプロライムまたはシクロGMePまたはcGMePと称される。

【0050】

50

【化3】



構造3:環状G-2MeP

10

(これは、ポリペプチドの供給者、例えば Bachem Americans, Inc. (Torrance, California, USA) から入手可能である)。

【0051】

一般に、c(PG)3およびcGALは、ペプチドおよび修飾ペプチド合成の技術分野における通常の当業者にはすでによく知られているような方法によって調製することができる。例えば、ボダンツキー(Bodanzsky)を参照のこと。ペプチド合成の原理、ベルリン、ニューヨーク。Springer-Verlag 1993を参照のこと。本発明のジケトピペラジン化合物の合成は、実施例で論じたような固相合成によるものであってもよいし、Merrifieldら(1963 J. Amer. Chem. Soc. : 85, 2149-2156. ジケトピペラジン合成の具体例は、Fischer, 2003, J. Peptide Science. 9: 9-35およびそこに記載されている参考文献に記載されている。当技術分野における通常の技術を有する者は、その技術および利用可能な知識、および本開示を考慮に入れて、本発明の化合物のための1つまたは複数の好適な合成方法を開発することに何ら困難を生じないであろう。

20

【0052】

本願において、化合物の名称および構造および略語が提供される本項に特に限定されないが、様々な化合物は、本明細書に含まれる本発明の全ての態様で使用することができる。例えば、cPGが本明細書中に記載されている場合、cPG化合物およびcGALなどの関連誘導体である本項(および本出願全体)の他のすべての化合物は、本明細書中に記載されている様々な状態の治療方法に限定されるものではないが、本明細書中に記載されている様々な状態の治療方法に限定されるものではない、その部分および他の記載に含まれる。

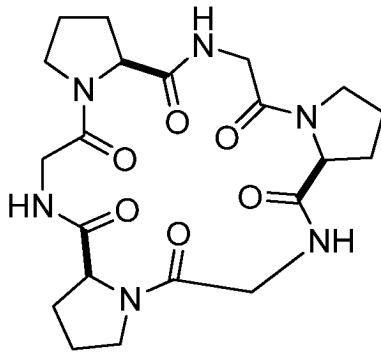
30

【0053】

40

50

【化4】



構造4:環状(グリシル-L-プロリル-L-プロリル)

(1つの可能性のある構造)

【0054】

環状(グリシル-L-プロリル-L-プロリル)の化学合成は、チャールズM.デバーとエルカンR.プラウトによるIsrael Journal of Chemistry, Vol. 12, Nos. 1-2, 1974, pp. 15-29 "CYCLIC Peptides VII: The Synthesis and Characterization of Cyclic Peptides with Repeating Pro-Gly Sequences"に掲載されているように実施された。

【0055】

Cyc/o(グリシル-L-プロリル-グリシル-L-プロリル)の合成

ジメチルホルムアミド(DMF)(20mL、硫酸ナトリウム上で乾燥)に溶解したp-ニトロフェニルエステル塩酸塩(500mg)の溶液を、室温で試薬グレードのピリジン500mLに6時間かけて攪拌しながら滴下添加した。鮮やかな黄色の混合物を室温で48時間にわたって絶えず攪拌した。溶媒を45°のロータリーエバポレーター高真空ポンプシステムにより除去した。残渣を20mLのアセトンで洗浄し、これはp-ニトロフェノールおよび塩酸ピリジンを溶解したが、ペプチド画分を不溶化したままにした。不溶性物質とアセトンをフラスコに移し、アセトンを45°で蒸発させた。次いで、材料を最小のDMFに溶解させた。白色の微結晶沈殿物は、DMFと複合体を形成したCyc/o(グリシル-L-プロリル-グリシル-L-プロリル)(155mg、収率28%)であることが示された。この物質の100mgのメタノール-エーテルからの結晶化により、DMFを含まない結晶性のシクロ(プロ-Gly)₃(55mg)が得られた。

化学分析 C₂₁H₃₀N₆O₆H₂Oのために計算された。C、52.49; H、6.71; N、17.49。元素分析では、C、52.60; H、6.81; N、17.38を発見した。

【0056】

まだ他の態様において、本発明は、疾患、障害、または状態、例えばアルツハイマー病および認知機能の障害などの関連状態を含むがこれらに限定されない、疾患、障害、または状態を治療するために、薬学的に許容される賦形剤または担体、および上記で与えられた構造式を有する環状GPまたはその類似体の治療上有効な量を含む医薬組成物を提供する。

【0057】

さらなる態様では、本発明は、認知障害を有する動物を治療する方法を提供し、この方法は、環状GPまたはその類似体からなる組成物の有効量をその動物に投与することからなる。さらなる態様では、治療される動物はヒトである。

【0058】

本発明の一態様は、一般に、神経疾患および傷害の治療的治療に向けられている。表現

10

20

30

40

50

的には、任意の作用機序に限定されることを望まず、単に任意の作用機序を提案するだけで、本発明者(s)は、本発明が、部分的には、神経新生、特に、神経幹細胞、または前駆細胞の増殖を誘導することに基づくことができることを提案する。本発明の一態様に従って、環状プロリルグリシンおよびその類似体(「cPG化合物」)は、神経細胞における増殖および/または分化を促進および誘導する重要な神経発生調節剤として作用する。

【0059】

「神経新生」は、本明細書において、インビボまたはインビトロでの神経細胞の増殖、分化、遊走、または生存を意味すると定義される。本発明の好ましい態様では、神経細胞は、成体、胎児、または胚性神経幹細胞または前駆細胞であり得る。神経前駆細胞はまた、細胞数の純増加または細胞生存率の純増加を指す。本明細書で使用されるように、「NSC」は、少なくとも、すべての脳幹細胞、すべての脳前駆細胞、およびすべての脳前駆細胞を含むであろう。

10

【0060】

これまでに、cAMPおよび/またはCa²⁺のレベルが増加すると、成体神経幹細胞の増殖が誘発されることが示されている。いくつかのケースでは、この誘導はGタンパク質共役受容体(GPCR)の活性化に続く。GPCRリガンドを介して細胞内のcAMPおよび/またはCa²⁺レベルを増加させることは、成体神経幹細胞の増殖を誘導することができる。

【0061】

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は、Gタンパク質リンク型受容体(GPLR)としても知られており、細胞外の分子を検出し、細胞内のシグナル伝達経路を活性化し、最終的には細胞応答を活性化する受容体の大規模なタンパク質ファミリーを構成している。

20

【0062】

これらの受容体に結合し活性化するリガンドには、光感受性化合物、臭気、フェロモン、ホルモン、神経伝達物質などがあり、その大きさは、低分子からペプチド、大型タンパク質まで様々である。哺乳類の脳内のGPCRは、セロトニン、ドーパミン、GABA、グルタミン酸など、いくつかの異なる神経伝達物質を結合する。Gタンパク質共役型受容体は、多くの疾患に関与しており、現代のすべての医薬品の約34%の標的でもある。

【0063】

本発明の1つの態様は、提案されている機構によって限定されるものではなく、cPGおよびその類似体が、cAMPおよび/またはCa²⁺の細胞内レベルを調節する神経発生調節剤として作用し得ることを含み、cPGは、cAMPを増加させる(例えば、合成を増加させるかまたは分解を減少させることによって)および/またはCa²⁺を増加させる(例えば、流入を増加させるかまたは流出を減少させることによって)ことが可能であることが化学的および生物学的に示されてきた。

30

【0064】

本発明の一態様は、損傷した神経組織の再生を促進するための新規な方法を記載しており、この方法は、神経組織の成長を促進するためにグリア細胞の成長速度を低下させることができる有効量のシクロプロリルグリシン(cPG)およびその類似体を投与することからなる。

40

【0065】

ニューロンはグリア細胞またはアストロサイトに密接に取り囲まれている。ニューロンが損傷または切断された後にニューロンの再生を達成するための困難さの一つは、グリア細胞が増殖して再生ニューロンに対する障壁を形成することである。その結果、予想される接着部位へのニューロンのさらなる移動が阻害され、構造と機能の再生が停止する。アストロサイトや結合組織の癒傷の形成や進行性壊死は、神経細胞の機能再生に悪影響を及ぼすことが観察されている。

【0066】

従って、本発明の一態様は、哺乳動物(例えばヒト)における損傷神経組織の再生を促進する方法であって、有効量のcPG化合物(cPGおよびその類似体)を損傷部位に投

50

与することからなる。

【 0 0 6 7 】

本明細書で提供される実験のいくつかの目的は、ニューロンおよびグリア細胞を再生する方法、または請求されるように損傷したニューロンおよびグリア細胞を修復する方法のためのイネーブメントを提供することである。

【 0 0 6 8 】

本発明の1つの態様は、うつ病および他の心理的障害を治療するために、環状プロリルグリシン (cPG) およびその製薬学的に活性な類似体が、神経細胞の調節剤として作用することを含む。N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(「NMDA受容体」)は、神経細胞に見られるグルタミン酸受容体およびイオンチャネルタンパク質である。NMDA受容体は、3種類のイオントロピー性グルタミン酸受容体のうちの1つであり、他の受容体はAMPA受容体と海稲酸受容体である。NMDA受容体は、グルタミン酸とグリシンが結合すると活性化され、活性化されると正に荷電したイオンが細胞膜を流れるようになる。[Furukawa, Hiroyasu; Singh, Satinder K; Mancussol, Romina; Gouaux, Eric (November 2005). "Subunit arrangement and function in NMDA Receptors". *Nature*. 438 (7065): 185-92. doi: 10.1038/nature04089. PMID 16281028.]

10

【 0 0 6 9 】

NMDA受容体チャネルは、中枢神経系(CNS)の発達過程において、シナプス可塑性やシナプス形成に重要な役割を果たしている。NMDA受容体が過剰に活性化されると、 Ca^{2+} が過剰に流入して興奮毒性を引き起こし、神経変性疾患に関与していることが示唆されている。したがって、NMDA受容体をブロックすることは、理論的には、このような疾患の治療に有用であると考えられます。

20

【 0 0 7 0 】

NMDA受容体は、グリシンとグルタミン酸が結合すると活性化されるイオンチャネルタンパク質受容体です。受容体は、3つの異なるサブユニットによって複数の細胞内タンパク質と相互作用する異性体複合体である。NR1、NR2、NR3の3つのサブユニットによって複数の細胞内タンパク質と相互作用する異性体複合体である。NR1には、1つの遺伝子からの代替スプライシングによって生成された8つの異なるサブユニットがある。NR2サブユニットは4つの異なるNR2サブユニット(A-D)があり、NR3AおよびNR3Bサブユニットが報告されている。6つの別々の遺伝子がNR2とNR3をコードしている。[Loftis J. M., Janowsky A. (2003). "The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications". *Pharmacol Ther.* 97 (1): 55-85. doi: 10.1016/S0163-7258(02)00302-9.]

30

【 0 0 7 1 】

NMDA受容体のアゴニストまたはアロステリックモジュレーター、特にNR2Bサブユニット含有チャネルは、大うつ病性障害の治療薬として研究されている(G. Sanacora, 2008, *Nature Rev. Drug Disc.* 7: 426-437)。NR2Bサブユニットは、学習、記憶、処理、摂食行動などの活動の調節に関与しているだけでなく、人間の錯乱の数に関与している。NMDA受容体に関連する基本的な構造と機能は、NR2Bサブユニットに起因していると考えられる。

40

【 0 0 7 2 】

また、NR2BのN末端ドメインには、アロステリックで非競合的な結合部位が確認されている。NR2サブユニットは、哺乳類の脳の主要な興奮性神経伝達物質受容体の一つであるグルタミン酸の結合部位として機能している。[Yoshimura Y, Ohmura T, Komatsu Y (July 2003). "Two forms of synaptic plasticity with distinct dependence on age, experience, and NMDA receptor subtype in rat visual cortex". *The Journal of Neuroscience*. 23 (16): 6557-66. PMID 12878697].

【 0 0 7 3 】

NR2Bはラットの大脳新皮質の年齢および視覚経験に依存した可塑性と関連しており

50

、NR2B/NR2A比の増加は若い動物の興奮性LTPの強さと直接相関している。このことは、発達する大脳皮質回路の経験依存的な洗練に寄与していると考えられます。

【0074】

NMDA受容体のNR2Bサブユニットの役割は、さまざまな抗うつ薬の作用において実証されている。[Poleszak E, Wlaz P, Szewczyk B, Wlaz A, Kaspersek R, Wrobel A, Nowak G (2011) A complex interaction between glycine/NMDA receptors and serotonergic/noradrenergic antidepressants in the forced swim test in mice. *J Neural Transm* 118: 1535-1546]。

【0075】

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は、Gタンパク質リンク型受容体(GPLR)としても知られており、細胞外の分子を検出し、細胞内のシグナル伝達経路を活性化し、最終的には細胞応答を活性化する受容体の大規模なタンパク質ファミリーを構成している。

10

【0076】

哺乳類の脳内のGPCRは、セロトニン、ドーパミン、GABA、グルタミン酸など、いくつかの異なる神経伝達物質を結合している。Gタンパク質共役型受容体は多くの疾患に関与しており、現代のすべての医薬品の約34%が標的となっている。

【0077】

本発明の1つの態様は、うつ病および他の心理的障害を治療するために、環状プロリルグリシン(cPG)およびその製薬学的に活性な類似体が神経細胞調節剤として作用することを含む。明示的には任意のメカニズムに限定されないが、1つの可能なメカニズムは、cAMPおよび/またはCa²⁺の細胞内レベルの調節である。ここで、cPGは、cAMPを(例えば、合成を増加させるかまたは分解を減少させることによって)および/またはCa²⁺を(例えば、流入を増加させるかまたは流出を減少させることによって)増加させることができることが化学的および生物学的に示されている。

20

【0078】

また、環状プロリルグリシンおよびその薬剤活性アナログは、NR2BのN末端ドメインに選択的に結合することが示されており、ヒトにおける抗うつ反応を持続させる可能性がある。

【0079】

本発明は、環状プロリルグリシン(「cPG」)およびその薬学的に活性な類似体の技術的利点を提供し、これらは一緒に、NR2B受容体に対するリガンドであり、中枢神経系の様々な障害の治療に有用であり得る、cPG化合物として知られている。さらに、cPG化合物は、例えば、それらの作用機序、結合性、阻害効力、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、またはバイオアベイラビリティのうちの1つ以上に関して、医薬的用途に利点を提供する。

30

【0080】

本発明の方法を実施するにあたり、うつ病患者は、適切な投与経路およびレジームを使用して、薬学的に有効な用量レベルで物質の組み合わせを投与される。物質は、活性物質が適切な担体と結合された単一の投与単位の形態で投与されてもよく、または活性物質が適切な担体と個別に結合された別々の投与単位で投与されてもよい。別々に投与する場合、投与は同時投与であってもよいし、選択された時間間隔であってもよい。

40

【0081】

投与は好ましくは経口投与であり、担体または担体はこれを考慮して選択される。このような態様であるが、両物質の投与の他の態様、および個々の材料との混合態様は、本発明の一部であると考えられる。

【0082】

材料の投与量レベルは、使用される特定の材料および治療される患者の状態の重症度によって異なるであろう。環状プロリルグリシン(cPG)は、体重1kgあたり約0.1mg~約10mgの量で使用される。1日あたり約20mgから約80mgの用量で経口投与することが推奨され、医師の処方命令に従って、いくつかの重症例では1日あたり約

50

100mgまでの用量で投与することができる。

【0083】

本発明の医薬組成物は、従来から採用されている医薬用担体と関連した有効成分を利用して調製される。本発明の組成物は、一般に、抗うつ効果を達成するために経口投与することが企図される。これは、錠剤、カプセル剤、粉末、懸濁液、溶液、シロップなどの投与形態のいずれであってもよく、徐放性製剤を含む。本明細書および特許請求の範囲で使用される用語の投与形態は、単一または複数の投与量で投与される物理的に離散的な単位を指し、各単位は、必要な希釈剤、担体またはビヒクルと関連して所定量の活性物質を含む。活性物質の量は、そのようなユニットの1つまたは複数の投与時に所望の治療効果をもたらすように計算された量である。

10

【0084】

粉末は、活性物質を適当な容器サイズに粉碎し、同様に粉碎した希釈剤の医薬用担体、例えばデンプンのような食用炭水化物材料と混合することにより調製される。甘味料、香料、防腐剤、分散剤、着色剤も存在し得る。

【0085】

カプセルは、上記のように粉末混合物を調製し、形成されたゼラチンシースを充填することにより製造される。粉末混合物には、ファイリング操作の前にアジュバントとしてタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの潤滑剤を添加してもよく、流動性を向上させるためにコロイダルシリカなどの滑沢剤を添加してもよく、カプセルを摂取したときの薬剤の有用性を向上させるために崩壊剤または可溶化剤を添加してもよい。

20

【0086】

錠剤は、粉末混合物を調製し、造粒またはスラッグし、滑沢剤および崩壊剤を添加し、圧搾して錠剤とする。粉末混合物は、活性物質を適当に粉碎したものを、デンプン、ショ糖、カオリン、リン酸二カルシウムなどの希釈剤または塩基と混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカシア粘液、またはセルロース系材料またはポリマー系材料の溶液などのバインダーで湿潤させ、スクリーンを通して強制的に造粒することにより調製することができる。造粒の代替として、粉末混合物を錠剤機に通し、得られた不完全に形成されたスラグを顆粒に砕くことができる。顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱物油の添加によって、錠剤形成ダイへの付着を防止するために潤滑化することができる。潤滑された混合物は、その後、圧縮されて錠剤になる。

30

【0087】

薬剤はまた、自由流動性の不活性担体と組み合わせて、造粒またはスラッグのステップを経ることなく、直接錠剤に圧縮することができる。シェラックのシーリングコート、糖またはポリマー材料のコーティング、およびワックスのポリッシュコートからなる保護コーティングを提供することができる。異なる単位用量を区別するために、これらのコーティングに染料を添加することができる。

【0088】

シロップおよびエリキシルのような経口液体製剤は、所定の量、例えばティースプーン1杯が所定量の化合物を含むように、単位用量の形態で調製することができる。シロップは、エリキシルは非毒性のアルコールビヒクルの使用を介して調製されている間に、適切に風味のあるショ糖水溶液に化合物を溶解することによって調製することができる。懸濁液は、薬物を不溶性である非毒性のビヒクル中に分散させることによって調製することができる。

40

【0089】

本発明の1つの重要な実施形態では、特に固体医薬製剤を調製するために、活性薬物の薬剤学的に許容される非毒性の酸付加塩が使用される。このような薬剤学的に許容される非毒性の酸付加塩には、有機酸および無機酸の両方に由来するものが含まれ、例えば、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンサルホン酸、酢酸、乳酸、コハ

50

ク酸、リンゴ酸、マレイン酸、アコニット酸、フタル酸、酒石酸、エンボニック酸、エンエン酸およびそのような酸が挙げられる。

【0090】

本発明は、主に経口投与を想定しているが、他の態様も確かに除外されない。非経口適用のためのアンプルを調製することができ、好ましくは、活性物質の水溶性塩および可能な緩衝物質を水溶液中に含む。

【0091】

活性物質が配合された経口投与用または非経口投与用に設計された液体組成物においては、活性物質の安定性を保証するために注意を払わなければならない。

【0092】

活性物質を別々に投与する場合には、個々の組成物を上記の方法で調製する。これらの個々の組成物は、次に、例えば、複数の離散粒子の中に両方の成分を含む多層錠剤または単一カプセルのように、分離した同一性を維持しながら、そのようにして投与するか、または単一の投与単位に組み合わせて投与することができる。

【0093】

本発明のより良い理解は、以下の実施例および図面を参照して得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】提案されているシス-GPEの環状プロリルグリシンとグルタミン酸への代謝経路を示す図である。

【図2】環状プロリルグリシンが金属イオンを結合するように作用することが提案されているメカニズムを示している。

【図3】小脳微小移植片(microexplant)(P4)におけるグルタミン酸の毒性と環状GPによるレスキュー効果を図示したものである。

【図4】P4-小脳微小移植片内でモニターされた環状GPによる毒性の予防を図示したものである。

【図5】6-OHDA病変後の機能回復に対するcPGの効果を図示したものである。

【図6】プラットフォームに到達するまでの時間を示している。認知機能に対する環状プロリルグリシンの効果を評価するために使用される学習と記憶のモリス水迷路(MWM)モデル。

【図7】cPG、cGMePおよびc(PG)3薬剤溶液の心室下領域におけるBrdU+細胞/300μmへの影響を示すグラフ。

【図8】cPG、c(PG)3、cGMePおよび薬剤溶液の歯状回におけるBrdU+細胞/300μmへの影響を示す。

【図9】集中力・計数力の向上を示したものである。

【図10】短期記憶力の向上を示す図である。

【図11】長期記憶力の向上を説明するための図である。

【図12】オリエンテーションへの影響を説明する図である。

【図13】日常生活動作とセルフケアの改善を説明するための図である。

【図14】感情への影響の説明図である。

【図15】認知能力への影響を説明するための図である。

【発明を実施するための形態】

【0095】

本発明は、その特定の実施形態を参照して説明される。本発明の他の態様は、図面を参照して理解することができる。図面は、上記のテキストおよび添付の図面にも提供されており、以下にさらに提供され、その位置でそれらの説明が提供されている。

【0096】

以下の実施例は、例示のためだけに与えられたものであり、本発明の範囲を限定するものと取られてはならない。

【0097】

10

20

30

40

50

I G F 1 がトリペプチド G P E や d e s I G F に代謝される過程は、驚くべきことにその一部に過ぎないことが分かってきました。

【 0 0 9 8 】

G P E のシス異性体は、さらに分解して環状のプロリルグリシンとグルタミン酸を形成することができる。これを図 1 に示す。

【 0 0 9 9 】

環状 P G 構造は、血液脳関門を横断するのに十分に小さい。

【 0 1 0 0 】

また、図 2 に示すように、 $M g^{2+}$ 、 $C a^{2+}$ 、 $C o^{2+}$ などの金属イオンを結合するためのリガンドを提供することができ、キレート剤として機能することができるような分子構造となっている。

10

【 0 1 0 1 】

エージェントとしての c P G の可能性のある役割は、コンパニオン分解生成物、グルタミン酸によってさらにサポートされている。

【 0 1 0 2 】

グルタミン酸は、脳疾患と関連していることが知られている。(Johnston, G.A.R. in Roberts P.J. et al Editors, Glutamate: Transmitter in the Central Nervous System, John Wiley & Sons, 1981, pp.77-87)。

【 0 1 0 3 】

本明細書で使用されるように、c P G 化合物は、c P G の生物学的活性と類似または同一の生物学的活性を有する化合物であり、c P G 化合物は、c P G、生物学的に活性な c P G 類似体、生物学的に活性な c P G 模倣物、および哺乳動物中の c P G および c P G 類似体の濃度を増加させる化合物からなる。C P G 化合物は、I G F - I 化合物の切り捨て部分などの c P G 分子、および他の化学的および生物学的類似体および模倣物を含む。

20

【 0 1 0 4 】

本明細書で使用されるように、「c P G 類似体」とは、C N S における m G l u R 受容体に効果的に結合し、C N S 神経細胞に対して同等の神経保護効果を促進することができる、c P G の任意の類似体、天然に存在する c P G 類似体、またはその変種を意味する。C P G 類似体の例としては、c (P G) 3 および環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリンまたは環状グリシル - 2 - メチルプロリンが挙げられる。

30

【 0 1 0 5 】

用語「c P G 分子」は、より長い I G F - I 化合物のペプチドフラグメントおよび切り捨てられた部分、ならびに他の化学的および生物学的類似体および模倣体を含み、c P G 化合物は、中性の傷害または疾患に苦しんでいる哺乳動物の治療に使用することができる。特に、c P G 化合物は、神経損傷または疾患に苦しんでいるヒト患者の治療に使用することができる。さらに一般的には、本発明の組成物および方法は、敗血症性ショック、虚血などの傷害または疾患に起因する、神経損傷または潜在的なアポトーシスおよび/または壊死性細胞死に苦しんでいる、ヒト患者などの哺乳動物の治療に使用されることを見いだす。サイトカインの投与、サイトカインの過剰発現、潰瘍、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糖尿病、関節リウマチ、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、肝硬変、移植拒絶、移植拒絶、脳脊髄炎。髄膜炎、膵炎、腹膜炎、血管炎、リンパ球性絨毛膜炎、糸球体腎炎、ぶどう膜炎、緑内障、眼瞼炎、カラジオン、アレルギー性眼疾患、角膜潰瘍、角膜炎、白内障、網膜障害、加齢黄斑変性症、視神経炎イレウス。炎症性サイトカインの過剰産生による炎症、出血性ショック、アナフィラキシーショック、熱傷、細菌・ウイルス・真菌・寄生虫による炎症性サイトカインの過剰産生につながる感染症、血液透析、慢性疲労症候群、脳卒中癌、炎症性サイトカインの過剰産生に伴う心血管疾患、心臓病、心肺バイパス、虚血・再灌流障害、炎症性サイトカインの過剰産生に伴う虚血・再灌流、中毒性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群悪液質、心筋炎、自己免疫疾患、湿疹、乾癬、心不全、皮膚炎、じんま疹、脳虚血、全身性エリテマトーデス、

40

50

エイズ、エイズ性認知症、慢性神経変性疾患、慢性疼痛、プリアピズム、嚢胞性線維症、筋萎縮性側索硬化症。統合失調症、うつ病、月経前症候群、不安、依存症、片頭痛、ハンチントン病、てんかん、消化管運動障害、肥満、嚥下障害、神経芽腫、マラリア、血液がん、骨髄線維症、肺損傷、移植片対宿主病頭部外傷、中枢神経系外傷、肝炎、腎不全、C型慢性肝炎、パラコート中毒、移植拒絶および保存、生殖能力増強、細菌転座、循環ショック、外傷性ショック、血液透析、二日酔い、およびそれらの2つ以上の組み合わせ。

【0106】

さらに、cPGおよびその類似体、例えばc(PG)3およびcGMePは、周産期低酸素 - 虚血性傷害のような急性脳損傷の結果としての白質損傷 (insult) に苦しんでいる哺乳動物を治療するために使用することができるが、これらに限定されるものではない。または、慢性神経損傷または多発性硬化症などの神経変性疾患、または急性播種性脳脊髄炎、視神経炎、横筋炎、デヴィック病、白質症などの炎症性関与を含む他の脱髄性疾患および障害から、非炎症性関与、進行性多巣性白質脳症、中枢性ポンティヌス髄融解症。このような疾患や損傷に苦しんでいる患者は、再骨髄化を開始することができる治療プロトコールによって大きな利益を得ることができる。

10

【0107】

本発明は、外傷、毒素曝露、アフィキシアまたは低酸素 - 虚血の形での損傷に続くミエリン産生の誘導に適用され、癌、ウイルス感染症、自己免疫疾患、神経疾患および傷害、心血管疾患の形での傷害または疾患にตอบสนองするアポトーシスの治療または予防に適用される。

20

【0108】

c(PG)3およびcGALを含むがこれらに限定されないcPGまたはその類縁体を用いた治療は、例えば選択的手術の前などのように、傷害の前に(変更するだけでなく)行うことができる。関連する選択的な手順の例としては、脳の小葉の引っ込みが脳浮腫につながる可能性がある神経外科、または避けられない小さな塞栓が75%のケースのいくつかで脳機能の検出可能な障害につながると言われている弁置換などの心臓の操作が含まれます。

【0109】

薬理学と効用

cPGは、細胞死の過程で抗壊死性および抗アポトーシスとして作用することができる。生体内でのその抗アポトーシス活性および抗壊死活性は、細胞数によって測定することができる。cPGはまた、インビトロで測定することができる (Gudasheva T.A. et al. FEBS Letters, Vol. 391, Issues 1-2, 5 August 1996, pp. 149-152)。CNS損傷は、例えば、永久的な神経学的欠損認知機能の程度、および/または発作障害の傾向によって臨床的に測定され得る。(Rakic L.J et al, in Rakic L.J et al Peptide and Amino Acid Transport Mechanisms in The Central Nervous System, 1988, The Mac Millan Press Ltd. Press Ltd. (London) pp.167-181)。

30

【0110】

医薬組成物およびその投与

本発明の一部としてのcGP自体は、細胞損傷およびプログラムされた死、ならびにミエリン産生の誘導を予防または治療するために使用することができる。通常、これは、患者へのcGPの直接投与によって行われる。所望であれば、cPG化合物およびその類似体の組み合わせを、薬学的に許容される組成物中に投与することができる。

40

【0111】

当業者であれば、他の形態のcPGおよびその類似体の投与を排除する意図が出願人側にはないことを理解するであろう。例として、cPGと担体からなるcPGのプロドラッグを投与することにより、CNSにおけるcPGの有効量を増加させることができ、cPGと担体は、患者内で切断または消化されやすい連結によって連結されている。投与後にcPGを放出するために切断または消化される任意の適切な連結体を採用することができる。

【0112】

50

さらに、cPGレベルは、患者のCNS内から活性なcPGを発現することが可能な細胞株を含むインプラントを介して増加することが想定されている。

【0113】

cPGおよびその類似体のプロドラッグを投与することもできる。その場合、プロドラッグは、対象内で代謝されるか、または他の方法で変化して、cPGを形成する。cPGおよびその類似体、例えば、c(PG)3および環状グリシル-2-アリルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロライムなどが挙げられるが、これらに限定されないは、医薬品または医薬製剤の一部として投与することができる。これには、cPGを薬剤学的に適切な担体、アジュバントまたは賦形剤と組み合わせることが含まれます。担体、アジュバントまたは賦形剤の選択は、もちろん通常、採用される投与経路に依存する。

10

【0114】

投与経路は様々であり、どのような適切な投与経路であってもよい。cPGの利点は、末梢的に投与できることである。すなわち、CNSで効果を発揮するためには、患者のCNSに直接投与する必要はない。

【0115】

当技術分野で知られている任意の末梢経路を採用することができる。これらは、例えば、末梢循環への注射、皮下注射、眼窩内注射、眼科注射、髄腔内注射、膀胱内注射、局所注射、点滴（例えば、制御された放出デバイスまたは浸透圧ポンプまたは皮膚パッチのようなミニポンプを使用する）、移植、エアゾール、吸入、癩痕化、腹腔内注射、カプセル内注射、筋肉内注射、鼻腔内注射、経口注射、頬骨注射、肺注射、直腸注射または膣注射などの非経口経路を含むことができるが、これらに限定されるものではない。本発明の組成物は、上述の神経疾患に対する治療を提供するために、治療上有効な量（例えば、患者の病態を除去または軽減する量）でヒトまたは他の哺乳動物への非経口投与のために製剤化することができる。

20

【0116】

好ましい投与経路としては、皮下注射（例えば、0.9%塩化ナトリウムに溶解したもの）または経口投与（カプセルに入れたもの）の2つが挙げられるが、これらに限定されない。

【0117】

また、場合によっては、患者のCNSにcPG化合物を直接投与することが望ましい場合があることも理解されるであろう。ここでも、これは、任意の適切な直接投与経路によって達成され得る。例としては、側脳静脈注射による投与、または患者の脳の側脳静脈内に外科的に挿入されたシャントを介した投与が挙げられる。

30

【0118】

投与されるべきcPG化合物の有効量の計算は、当技術分野における通常の熟練者の熟練の範囲内であり、当技術分野に熟練した者にとっては日常的なものであろう。言うまでもなく、最終的に投与される量は、投与経路、および治療されるべき神経障害または状態の性質に依存する。好ましくは、cPG化合物は、投与量が中心的に投与される場合には、体重1kgあたり約1μgから約100mgの間で投与される。cPGの投与に適した投与量は、例えば、体重1キログラムあたり約0.1mg~約10mgの間、または体重1キログラムあたり約1mg~約5mgの間で投与される。

40

【0119】

医薬品に含有させるために、cPG化合物は、スイスのブーンドルフのBachem AGのような適切な商業的供給源から得ることができる。あるいは、cPGは、Merrifieldらのステップワイズ固相合成法（1963 J. Amer. Chem. Soc.: 85, 2149-2156）。代替的な合成は、応用Biosystemsモデル430Aのような市販のペプチドシンセサイザーの使用に参与することができる。

【0120】

cGALは、ペプチドおよび類似体の合成の当業者にはよく知られているような方法に

50

よって調製することができる。例。による「ペプチド合成の原理」、Springer-Verlag 1993年発行。

【0121】

C(PG)3は、チャールズM.デバーとエルカンR. Blout, puによる、Israel Journal of Chemistry, Vol. 12, Nos. 1-2, 1974, pp. 15-29, "CYCLIC Peptides VII: The Synthesis and Characterization of Cyclic Peptides with Repeating Pro-Gly Sequences" で公開されている方法によって調製することができる。

【0122】

一般的な命題として、1回の投与量あたり非経口的に投与されるcPG化合物の総薬学的に有効な量は、投与量反応曲線によって測定できる範囲にあるであろう。人は、増加する量のcPG化合物を患者に投与し、患者の血清レベルをcPGについて確認することができる。採用されるべきcPG化合物の量は、これらのcPGの血清レベルに基づいてモルベースで計算することができる。

10

【0123】

具体的には、化合物の適切な投与量を決定するための1つの方法は、体液または血液液などの生体液中のcPGレベルを測定することを伴う。そのようなレベルの測定は、RIAおよびELISAを含む任意の手段によって行うことができる。cPGレベルを測定した後、流体は、単回投与または複数回投与を用いて化合物と接触される。この接触ステップの後、流体中のcPGレベルを再測定する。流体中のcPGレベルが、分子が投与されるべき所望の有効性をもたらすのに十分な量だけ低下した場合、最大の有効性をもたらすように分子の用量を調整することができる。この方法は、インビトロまたはインビボで実施することができる。好ましくは、この方法は、インビボで実施され、すなわち、哺乳動物から流体を抽出し、cPGレベルを測定した後、本明細書の化合物を、単一用量または複数用量を用いて哺乳動物に投与し(すなわち、接触ステップは、哺乳動物への投与によって達成される)、次いで、哺乳動物から抽出された流体からcPGレベルを再測定する。

20

【0124】

本発明の化合物はまた、好適には、徐放性組成物によって投与されてもよい。徐放性組成物の好適な例としては、成形品、例えばフィルム、またはマイクロカプセルの形態の半透過性ポリママトリックスが挙げられる。徐放性マトリックスは、ポリラクチド(米国特許第3,773,919号;EP58,481号)、L-グルタミン酸および-エチル-L-グルタミン酸のコポリマー(Sidmanら、1983)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(Langerら、1981)、エチレンビニルアセテート(Langerら、上掲)、またはポリ-D-()-3-ヒドロキシ酪酸(EP133,988号)を含む。持続放出性組成物はまた、リポソームに捕捉された化合物を含む。化合物を含むリポソームは、それ自体公知の方法によって調製される。DE特許3,218,121号;Epssteinら、1985;Hwangら、1980;EP特許52,322号;EP特許36,676号;EP特許88,046号;EP143,949号;EP142,641号;日本国特許出願第83-118008号;米国特許第4,485,045号および第4,485,045号;ならびにEP102,324号。通常、リポソームは、脂質含有量が約30molパーセント以上のコレステロールであり、選択された割合は最も効果的な治療のために調整されている、小さい(約200オングストロームから約800オングストロームまで)一枚膜タイプのものである。

30

40

【0125】

より長い寿命を有するPEG化ペプチドもまた、例えば、1995年11月30日に発行されたWO95/32003に記載されたコンジュゲート技術に基づいて採用することができる。

【0126】

非経口投与が好ましい場合、化合物は、一般に、単位用量の注射可能な形態(溶液、懸濁液、または乳剤)で、それぞれを所望の濃度で、製薬学的に、または非経口的に受容可能な担体、すなわち、採用される用量および濃度において受容者に無毒であり、かつ製剤

50

の他の成分と適合性のある担体と混合することによって製剤化される。

【0127】

一般に、製剤は、化合物を液体担体または細分化された固体担体またはその両方と接触させることによって調製される。次いで、必要に応じて、所望の製剤に成形する。好ましくは、担体は非経口的な担体であり、より好ましくは、レシipientの血液と等張性の溶液である。このような担体ビヒクルの例としては、水、生理食塩水、リンゲル溶液、緩衝液、ブドウ糖溶液などが挙げられる。また、固定油、オレイン酸エチルなどの非水性ビヒクルを使用してもよい。

【0128】

担体は、等張性および化学的安定性を高める物質などの添加剤をさらに含んでもよい。このような物質は、採用される用量および濃度において、受領者に無毒であり、リン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、および他の有機酸またはそれらの塩などの緩衝剤；アスコルビン酸などの酸化防止剤；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド、例えば、ポリアルギニンまたはトリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ヒドロフリン酸塩などのタンパク質；使用される用量および濃度において、受領者に無毒である。ポリアルギニンまたはトリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン；グルタミン酸、アスパラギン酸、ヒスチジンまたはアルギニンなどのアミノ酸。単糖類、二糖類、およびセルロースまたはその誘導体、グルコース、マンノース、トレハロース、またはデキストリンなどの他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの対イオン；ポリソルベート、ポロキサマー、またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤；および/または中性塩、例えば、以下のようなものが挙げられる。g . , NaCl、KCl、MgCl₂、CaCl₂など。

【0129】

cPG化合物は、典型的には約5.5から約8.0の間のpHでこのようなビヒクルに配合される。錠剤、カプセルなどに組み込まれてもよい典型的なアジュバントとしては、アカシア、コーンスターチ、ゼラチンなどの結合剤；微結晶セルロースなどの賦形剤；コーンスターチやアルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；ショ糖や乳糖などの甘味剤；ペパーミント、ウィンターグリーン、チェリーなどの香料などが挙げられる。剤形がカプセルである場合には、上記の材料に加えて、脂肪油等の液体担体を含有していてもよい。他にも、種々の種類の材料をコーティング剤として使用してもよいし、投与単位の物理的形態の修飾剤として使用してもよい。シロップまたはエリキシルは、活性化化合物、ショ糖のような甘味料、プロピルパラベンのような防腐剤、着色剤、およびチェリーのような香料を含んでもよい。注射用の無菌組成物は、従来の薬学的慣行に従って製剤化することができる。例えば、水またはゴマ油、落花生油、または綿実油のような天然に存在する植物油、またはオレイン酸エチルのような合成脂肪性ビヒクルのようなビヒクルへの活性化化合物の溶解または懸濁が所望され得る。緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤などは、受け入れられた製薬慣行に従って組み込むことができる。

【0130】

治療的投与に使用される化合物は無菌でなければならない。無菌性は、無菌濾過膜（例えば、0.2ミクロンの膜）を通した濾過によって容易に達成される。治療用組成物は、一般に、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針によって穿孔可能なストッパーを有するバイアルに入れられる。

【0131】

化合物は通常、単位用量または複数用量容器、例えば密閉されたガラスアンプルまたはバイアルに、水溶液または再構成のための凍結乾燥製剤として保存されます。凍結乾燥製剤の例として、10mLバイアルに化合物の無菌濾過された1%（w/v）水溶液5mLを充填し、得られた混合物を凍結乾燥する。輸液は、凍結乾燥した化合物を静菌性の注射用水を用いて再構成することにより調製される。

10

20

30

40

50

【0132】

本明細書のcPG化合物と、血中の総cPGを増加させるか、またはcPGの効果を増強する1つ以上の他の適切な試薬との併用療法もまた企図される。これらの試薬は、一般に、本明細書のcPG化合物が生成したcPGを放出することを可能にする。

【0133】

さらに、本発明の一態様には、哺乳動物を治療するために、cPG化合物がペプチドである場合には、cPG化合物をコードする核酸を用いて、遺伝子治療を用いることが含まれる。一般に、遺伝子治療は、哺乳動物におけるcPGレベルを増加させる（または過剰発現させる）ために使用される。cPGペプチドをコードする核酸は、この目的のために使用することができる。アミノ酸配列がわかれば、遺伝子コードの縮退性を利用して複数の核酸分子を生成し、その中から遺伝子治療に用いるものを選択することができる。

10

【0134】

遺伝子治療の目的で核酸（オプションでベクターに含まれる）を患者の細胞に導入するには、インビボとエクシボの2つの主要なアプローチがある。in vivoでの導入では、核酸を患者に直接、通常はcPG化合物を必要とする部位に注入する。ex vivo治療のために、患者の細胞を除去し、核酸をこれらの単離された細胞に導入し、改変された細胞を、直接、または例えば、患者に移植される多孔質膜内にカプセル化して、患者に投与する。例えば、米国特許第4,892,538号および第5,283,187号を参照のこと。

【0135】

生殖可能な細胞に核酸を導入するために利用可能な様々な技術がある。技術は、核酸がin vitroで培養細胞に導入されるか、または目的とする宿主の細胞内でin vivoに導入されるかによって異なる。インビトロでの哺乳類細胞への核酸導入に適した技術としては、リポソーム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、細胞融合、DEAE-デキストラン、リン酸カルシウム沈殿法などが挙げられる。本遺伝子のex vivo送達のために一般的に使用されるベクターは、レトロウイルスである。

20

【0136】

現在好ましいインビボ核酸導入技術は、ウイルスベクター（例えば、アデノウイルス、単純ヘルペスI型ウイルス、またはアデノ随伴ウイルスなど）によるトランスフェクション、および脂質ベースの系（遺伝子の脂質媒介導入のための有用な脂質は、例えば、DOTMA、DOPEおよびDC-Cholである）を含む。いくつかの状況では、核酸源に、標的細胞を標的とする薬剤、例えば、細胞表面膜タンパク質または標的細胞に特異的な抗体、標的細胞上の受容体に対するリガンドなどを提供することが望ましい。リポソームを用いる場合には、エンドサイトーシスに関連する細胞表面膜タンパク質に結合するタンパク質を標的化および/または取り込みを促進するために、例えば、特定の細胞型にトロピックなキャプシドタンパク質またはその断片、サイクリングで内部化を受けるタンパク質の抗体、細胞内局在化を標的とし、細胞内半減期を高めるタンパク質などを使用することができる。受容体媒介エンドサイトーシスの技術は、例えば、Wuら、1987；Wagnerら、1990）によって記載されている。現在知られている遺伝子マーキングおよび遺伝子治療プロトコルのレビューについては、Anderson 1992を参照のこと。また、WO93/25673およびそこに引用された文献も参照のこと。

30

40

【0137】

本発明ではキットも考えられている。典型的なキットは、薬剤学的に許容される緩衝液中のcPG化合物からなるcPG化合物製剤を収容する容器、好ましくはバイアル、および使用者が製剤を使用するように指示する製品インサートまたはラベルのような指示書からなるであろう。

【0138】

本発明の特定の態様は、神経変性状態を伴う加齢に伴う認知障害の治療における、または明らかな神経変性を伴わない認知障害が見出される状況でのcPGの使用を含む。

【0139】

50

そのような他の薬剤は、例えば、成長因子および関連する誘導体、例えば、インスリン様成長因子 - I (I G F - I)、インスリン様成長因子 - I I (I G F - I I)、成長ホルモン、神経成長因子、成長ホルモン結合タンパク質、および/または I G F 結合タンパク質からなる非限定的なグループから選択することができる。

【 0 1 4 0 】

治療への応用

本発明の組成物および方法は、認知障害に苦しんでいるヒト患者などの動物の治療において使用を見出す。さらに一般的には、本発明の組成物および方法は、記憶障害、軽度の認知障害、アルツハイマー病、レビー小体病、前頭側頭葉変性症、血管性認知症、頭部外傷に伴う脳萎縮に起因する認知症を含む認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、またはダウン症候群に苦しんでいるヒト患者および対象などの哺乳動物の治療における使用を見いだすが、これらに限定されない。

10

【 0 1 4 1 】

医薬品組成物とその投与

環状 P G 化合物は、医薬または医薬製剤の一部として投与することができる。これは、本発明の化合物を任意の薬学的に適切な担体、アジュバントまたは賦形剤と組み合わせることを含むことができる。担体、アジュバントまたは賦形剤の選択は、もちろん通常、採用される投与経路に依存する。

【 0 1 4 2 】

一般に、本発明の化合物は、治療される疾患に対する他の従来の治療剤と単独でまたは組み合わせて、当技術分野で知られている通常の様式のいずれかによって、治療上有効な量で投与される。治療上有効な量は、治療される疾患または傷害、その重症度、治療される動物の年齢および相対的な健康状態、化合物（複数可）の効力、および他の要因に応じて変化し得る。環状プロリルグリシンの治療上有効な量は、動物の質量 1 キログラムあたり 0 . 0 1 ~ 1 0 ミリグラムの範囲であり得、 0 . 0 1 ~ 0 . 1 m g / k g のような低用量は、脳脊髄液を介した投与、例えば脳静脈内投与による投与に適しており、 0 . 1 ~ 1 0 m g / k g のような高用量は、経口投与、全身投与（例えば経皮投与）、または非経口投与（例えば静脈内投与）のような方法での投与に適している。当技術分野における通常の技術を有する者は、その技術および本開示を考慮して、不必要な実験を行うことなく、所与の疾患または傷害に対する本発明の化合物の治療上有効な量を決定することができるであろう。

20

30

【 0 1 4 3 】

環状プロリルグリシンおよび c P G 化合物は、当技術分野で知られている任意の末梢経路を介して経口的または末梢的に投与することができる。これらは、例えば、末梢循環への注射、皮下注射、眼窩内注射、眼科注射、髄腔内注射、膀胱内注射、局所注射、静脈内注射、エアゾール注射、吸入注射、癩痕化注射、腹腔内注射、カプセル内注射、筋肉内注射、経鼻注射、頬杖注射、経皮注射、肺注射、直腸注射または経腔注射などの非経口的な経路を含むことができるが、これらに限定されない。

【 0 1 4 4 】

患者の便宜のために、本発明の環状プロリルグリシン化合物および c P G 化合物を経口投与することができる。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物の種類、単位投与量の大きさ、賦形剤の種類、および当技術分野の通常の当業者にはよく知られている他の要因に応じて大きく変化し得る。一般に、最終的な組成物は、体重 5 0 ~ 1 2 0 k g の典型的な成人に対して 5 m g ~ 5 0 m g の c P G、または残部が賦形剤または賦形剤である $1 \times 1 0^{-5} \% \sim 3 \times 1 0^{-4} \text{重量} \% (\% w)$ で構成されてもよい。

40

【 0 1 4 5 】

他の便利な投与経路は、皮下注射または静脈内注入（例えば、活性 c P G は、 0 . 9 % 塩化ナトリウムまたはデキストロースのような生理学的に適合性のある担体に溶解される）、または CNS への直接投与を含む。定位装置および動物の CNS の正確な地図を使用して、化合物を神経損傷の部位に直接注入することができる。

50

【0146】

中枢神経系における化合物の有効量は、本発明の化合物と担体とからなるプロドラッグ形態の化合物の投与によって増加させることができ、ここで、担体は、患者内で切断または消化されやすい連結によって本発明の化合物に結合される。投与後に切断または消化される任意の適切な連結体を採用することができる。

【0147】

ただし、申請者側には、他の行政形態を排除する意図はない。

【0148】

本発明の他の実施形態では、動物における神経機能の回復は、例えば、から選択される別の神経保護剤と組み合わせ、環状プロリルグリシンまたはcPG化合物の治療量を投与することを含むことができる。成長因子および関連する誘導体（インスリン様成長因子-I（IGF-I）、インスリン様成長因子-II（IGF-II）、トランスフォーミング成長因子-1、アクチビン、成長ホルモン、神経成長因子、成長ホルモン結合タンパク質、IGF結合タンパク質、ケラチノサイト成長因子、アンドロゲン誘導成長因子。FGFファミリーの追加のメンバーには、例えば、線維芽細胞成長因子同族体-1（FGF-1）、FGF-2、FGF-3およびFGF-4、ケラチノサイト成長因子2、脳由来成長因子、ニューロトロフィン3、およびニューロトロフィン4が含まれる。他の実施形態の神経保護治療剤は、クロメタゾール、キヌレン酸、セマックス、タクロリムス；グルタミン酸アゴニスト、例えば、NPS1506、GV1505260、MK-801、GV150526；2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ（f）キノキサリン（NBQX）のようなAMPAアリである。抗MAdCAM-1mAb MECA-367（ATCC アクセッション番号HB-9478）などが挙げられる。）

【0149】

環状プロリルグリシン化合物は、好適には、徐放性組成物によって投与することができる。徐放性組成物の好適な例は、例えば、成形品、フィルム、またはマイクロカプセルの形態の半透過性ポリマーマトリックスを含む。

【0150】

非経口投与のために、一実施形態では、環状プロリルグルカインまたはcPG化合物は、一般に、それぞれを所望の純度の程度で、単位用量の注射可能な形態（溶液、懸濁液、またはエマルジョン）で、薬学的に、または非経口的に許容される担体、例えば、採用される用量および濃度において受領者に無毒であり、かつ製剤の他の成分と適合性のある担体と混合することによって製剤化される。

【0151】

一般に、環状プロリルグリシンまたはcPG化合物を液体担体または細分化された固体担体またはその両方と均一かつ親密に接触させることにより、製剤が調製される。次いで、必要に応じて、所望の製剤に成形する。好ましくは、担体は非経口担体であり、鉱石は、好ましくは、レシピエントの血液と等張性の溶液である。このようなキャリアビヒクルの例としては、水、生理食塩水、リンゲル溶液、緩衝液、ブドウ糖溶液などが挙げられる。固定油およびオレイン酸エチルなどの非水性ビヒクルもまた、本明細書において有用である。

【0152】

環状プロリルグリシンまたはcPG化合物は、典型的には4.5から約8のpHでそのようなビヒクルに配合される。前述の賦形剤、担体、または安定化剤の特定の使用は、化合物の塩の形成をもたらすことが理解されるであろう。最終的な調製物は、安定な液体または凍結乾燥固体であってもよい。

【0153】

医薬組成物中の環状プロリルグリシンまたはcPG化合物の製剤はまた、アジュバントを含むことができる。錠剤、カプセルなどに組み込むことができる代表的なアジュバントとしては、アカシア、コーンスターチ、ゼラチンなどの結合剤；微結晶セルロースなどの賦形剤；コーンスターチやアルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑

10

20

30

40

50

沢剤；シヨ糖や乳糖などの甘味剤；ペパーミント、ウインターグリーン、チェリーなどの香料などが挙げられる。剤形が錠剤である場合、環状プロリルグリシンまたはc P G化合物および組成物は、結合剤および任意に、平滑なコーティングを含むことができる。剤形がカプセルである場合、上記の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含んでいてもよい。様々なタイプの他の材料が、コーティングとして、または投与形態の物理的形態の修飾剤として使用されてもよい。シロップまたはエリキシルは、活性化合物、シヨ糖のような甘味料、プロピルパラベンのような防腐剤、着色剤、およびチェリーのような香料を含んでいてもよい。注射用の無菌組成物は、従来の薬学的慣行に従って製剤化することができる。例えば、水またはゴマ油、落花生油、または綿実油のような天然に存在する植物油、またはオレイン酸エチルのような合成脂肪性ビヒクルのようなビヒクルへの活性化合物の溶解または懸濁が所望され得る。

10

【0154】

注射、静脈内投与および他の侵襲的な投与経路のために、環状プロリルグリシンまたはc P G化合物は、好ましくは無菌である。無菌化は、当技術分野で知られている任意の方法、例えば、無菌濾過膜（例えば、0.2ミクロン膜）を介して濾過することによって達成され得る。治療用組成物は、一般に、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針によって穿刺可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグまたはバイアルに入れられる。

【0155】

本発明の好ましい態様

本発明の第一の態様は、傷害または疾患による損傷の結果としてのニューロンおよびグリア細胞の喪失を再生する方法を含み、以下のステップを含む。a)前記再生ニューロンおよびグリア細胞の損失を必要とする対象を提供するステップと、b)前記対象に、環状プロリルグリシン(c P G)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アリルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(c P M e G)、総称してc P G化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)を、新しいニューロンおよびグリアを再生するのに有効な量で投与するステップと、を含む、方法。ここで、前記対象において、ニューロンが再生され、グリア細胞の損失が再生される；ここで、さらに、前記c P G化合物が、中枢神経系における神経新生剤として機能する；および、傷害または疾患による損傷の結果としてのニューロンおよびグリア細胞の損失が再生される、さらなる方法。

20

30

【0156】

ニューロンの再生とは、一般的には、ニューロン、グリア、軸索、ミエリン、またはシナプスの再生または修復を意味する。研究者らは、神経の損傷や変性のプロセスを効果的に制御し、自然修復能力を高め、神経細胞置換や神経リハビリテーションなどの他の再生戦略の有効性を高める微小環境を作り出すための新しいツールを開発している。実験7と実験8では、傷害や病気による損傷の結果として失われた神経細胞とグリア細胞を再生する方法を説明している。

【0157】

本発明の別の態様は、投与が、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の形態である場合を含む。

40

【0158】

本発明のさらなる態様は、ここで、c P G化合物の有効量が、体重1kgあたり約1μg~約100mgであることを含む。

【0159】

本発明のさらなる態様は、投与が人工脳脊髄液と組み合わせて行われる場合を含む。

【0160】

本発明の別の態様は、投与が静脈内投与である場合を含む。

【0161】

本発明のさらなる態様は、投与が、神経保護剤、インスリン様成長因子-I I (I G F

50

- I) またはインスリン様成長因子 - I I I (I G F - I I) と組み合わせられる場合を含む。

【 0 1 6 2 】

投与が抗炎症剤、抗インテグリン 4 サブユニット試薬と組み合わせられる本発明のさらなる態様。

【 0 1 6 3 】

本発明の第二の態様は、傷害または疾患による損傷の結果として損傷を受けたニューロンおよびグリア細胞の損失を修復する方法を含み、以下のステップを含む。a) 前記ニューロンおよびグリア細胞損失の再生を必要とする対象を提供するステップ ; および b) 前記対象に、環状プロリルグリシン (c P G) またはその類似体 (環状 (トリ (プロリルグリシン) または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - アルキルプロリンまたは環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G) 、総称して c P G 化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる) を、新しいニューロンおよびグリアを再生するのに有効な量で投与するステップ ; を含む。ここで、前記ニューロンが再生され、前記グリア細胞の損失が前記対象において再生される ; ここで、前記 c P G が中枢神経系におけるニューロレスキュー剤として機能し、さらにここで、傷害または疾患による損傷の結果として損傷を受けたニューロンおよびグリア細胞の損失が修復される、方法。

【 0 1 6 4 】

損傷したニューロンを修復することは、一般に、ニューロンおよびグリアの損失を防止するために損傷したニューロンを修復するための再構築的技術またはプロセスを指す。本発明は、外傷性、無酸素性、感染性、および免疫学的な副作用に続いて損傷したニューロンおよびグリアを修復することができる方法を記載している。軸索を再生させることができず、死んだニューロンを入れ替えることができないという古い教義は、もはや通用しない。特に、実験 7 と実験 8 では、神経細胞、グリア、薬理的介入による修復過程が記述されている。

【 0 1 6 5 】

本発明の別の態様は、ここで、環状プロリルグリシン (c P G) またはその類似体 (環状 (トリ (プロリルグリシン) または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、または環状グリシル - 2 - アルキルプロリン、または環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G) 、総称して c P G 化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる) が、体重 1 k g あたり約 1 μ g から約 1 0 0 m g であることを含む。

【 0 1 6 6 】

本発明のさらなる態様は、投与が、その薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の形態である場合を含む。

【 0 1 6 7 】

本発明のさらなる態様は、投与が人工脳脊髄液と組み合わせて行われる場合を含む。

【 0 1 6 8 】

本発明の別の態様は、投与が神経保護剤、インスリン様成長因子 - I (I G F - I) またはインスリン様成長因子 - I I I (I G F - I I) と組み合わせられる場合を含む。

【 0 1 6 9 】

本発明のさらなる態様は、本明細書において、投与が抗炎症剤と組み合わせられることを含む。

【 0 1 7 0 】

本発明の第 3 の態様は、疾患、損傷または状態を必要としている哺乳動物における疾患、損傷または状態に起因する認知機能障害を緩和または軽減する方法を含み、以下の工程を含む。a) 疾患、損傷または状態によって引き起こされる認知機能障害の緩和または軽減を必要とする哺乳動物を提供すること ; および b) 前記哺乳動物に、薬剤学的に有効な量の環状プロリルグリシン (c P G) またはその類似体 (環状 (トリ (プロリルグリシン) または環状グリシル - 2 - アリルプロリン、環状グリシル - アルキルプロリンまたは環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c P M e G) 、総称して c P G 化合物またはそれらの

10

20

30

40

50

組み合わせと呼ばれる)を投与すること、からなる方法。ここで、前記疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、老年期前の認知症、老年性認知症、パーキンソン病に関連した認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択され、前記疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症からなる群から選択される。前記傷害が、神経毒性傷害、脳低酸素/虚血、外傷性脳傷害、冠動脈バイパス手術からなる群から選択され、前記状態が正常な老化である場合、加齢に伴う記憶喪失、記憶障害、コリン作動性低機能、脳内血管の狭窄または閉塞、神経炎症、軽度認知障害、脳萎縮、前頭側頭葉変性、ピック病、HIV感染、ダウン症、およびシナプス可塑性の喪失からなる群から選択される場合、さらにさらに、前記哺乳動物が、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性上核麻痺または皮質基底変性を含む疾患、傷害または状態によって引き起こされる認知障害の緩和または軽減のためであるところである。

10

【0171】

認知障害の緩和は、一般的に、記憶、思考、言語、およびその他の思考プロセスに関連する症状を緩和することができる方法を指す。さらに、気分、焦燥感、および他の行動の問題にも役立つことがある。

20

【0172】

本発明の別の態様は、ここで、前記環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物、またはそれらの組み合わせと呼ばれる)が、水溶液と、1種以上の薬学的に許容される賦形剤、添加剤、担体、またはアジュバントとを含むことを含む。

【0173】

本発明のさらなる態様は、前記環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物と呼ばれる)、またはそれらの組み合わせが、錠剤またはカプセル中の1種または複数の賦形剤、担体、添加剤、アジュバントまたは結合剤をさらに含む、ことを含む、ことを含む。

30

【0174】

本発明のさらなる態様は、ここで、障害が、軽度認知障害、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、老年前認知症、老年性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性である場合を含む。

【0175】

本発明の別の態様は、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)が、経口、腹腔内、血管内、末梢循環、皮下、眼窩内、眼球内、脊椎内、膀胱内、外用、点滴、植込み、エアゾール、吸入、癬痕化、カプセル内、筋肉内、経鼻、頬、経皮、肺、直腸、経膈、またはそれらの組み合わせの投与経路により投与される場合を含む。

40

【0176】

本発明の別の態様は、薬学的に有効な量が、前記哺乳動物のキログラム質量(mg/kg)あたり約0.001ミリグラムの下限および約100mg/kgの上限を有すること

50

を含む。

【0177】

本発明のさらなる態様は、認知障害がコリン作動性低機能によって引き起こされる場合を含む。

【0178】

本発明のさらなる態様は、前記認知障害が、前記哺乳動物の海馬の顆粒細胞層（CA1）におけるグルタミン酸受容体の減少によって引き起こされることを含む。

【0179】

本発明の別の態様は、環状プロリルグリシン（cPG）またはその類似体（環状（トリ（プロリルグリシン）または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン（cPMeG）、総称してcPG化合物またはその組み合わせと呼ばれる）が、前記哺乳動物の海馬の顆粒細胞層（CA1）におけるAMPA受容体の増加を引き起こすことを含む。

10

【0180】

本発明のさらなる態様は、ここで、環状プロリルグリシン（cPG）またはその類似体（環状（トリ（プロリルグリシン）または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン（cPMeG））を含む。cPG化合物またはその組み合わせと総称され、前記哺乳動物の海馬の顆粒細胞層（CA1）および錐体細胞層（CA3）領域において、前記cPG化合物によって引き起こされる神経細胞の可塑性の増加を引き起こす。

20

【0181】

本発明のさらなる態様は、外傷性脳損傷によって引き起こされる脳低酸素/虚血を含む。

【0182】

本発明の別の態様では、ここで、認知機能障害が多指腸性認知症によって引き起こされることを含む。

【0183】

本発明のさらなる態様は、ここで、認知障害が冠動脈バイパス手術（CABG）によって引き起こされることを含む。

【0184】

本発明のさらなる態様は、ここで、アルツハイマー病に起因する認知障害、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、老年期前の認知症、老年性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性の核上麻痺または皮質基底変性を含む。

30

【0185】

本発明の第4の態様は、疾患、損傷、または状態によって引き起こされた、またはそれに関連した軽度の認知機能障害の症状を、必要としている哺乳動物において予防する方法を含み、以下を含む。a) 疾患、傷害または状態によって引き起こされる認知機能障害の予防を必要とする哺乳動物を提供すること；b) 環状プロリルグリシン（cPG）またはその類似体（環状（トリ（プロリルグリシン）または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン（cPMeG）、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる）の薬剤学的に有効な量を該哺乳動物に投与すること。ここで、疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連した認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される。

40

【0186】

軽度認知障害の症状を予防することは、一般的には症状の段階を予防し、主に病気のリスクを減らすために行われる行動を指す。一般的に、認知症における予防は、一次予防、二次予防、三次予防と呼ばれている。

50

【 0 1 8 7 】

退行性認知症では、二次予防段階は軽度の認知機能障害の段階に当てはまる。この段階では、症状はあるが、認知症を構成するほど重度ではない。したがって、MCIを有する対象を対象としたcPG化合物の治療は、二次予防試験と考えられる。

【 0 1 8 8 】

三次予防とは、一度発症してしまった病気の進行を食い止めることを目的とした治療法のことを指す。軽度の認知障害を持つ人の障害を軽減し、長期的な予後を改善することを目的としている。

【 0 1 8 9 】

本発明の第5の態様は、疾患、損傷、または状態によって引き起こされた、またはそれに関連した軽度の認知障害の症状を、治療を必要とする哺乳動物において治療する方法を含み、以下を含む。a) 疾患、傷害または状態によって引き起こされる認知機能障害の治療を必要としている哺乳動物を提供すること；b) 環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬剤学的に有効な量を該哺乳動物に投与すること。ここで、疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連した認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される。

【 0 1 9 0 】

軽度認知障害の症状を治療することは、一般に、認知機能、すなわち思考のプロセスを治療することを意味し、学習、読解、会話、筆記などの能力を含むが、これに限定されない。軽度認知障害(MCI)の患者は、日常活動を管理するために必要なこれらの重要な認知能力を保持しているが、最近の出来事や最近取得した情報を記憶することが困難である。長期記憶はそのまま残る傾向がある。特に、実験12、軽度認知障害を有するアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験を参照のこと。

【 0 1 9 1 】

神経細胞は、すべての特殊化された動物の細胞の中で最も古いものの一つです。その構造は、他のクラスの細胞のそれとは似ていません。神経成長発達の中心的な課題は、いかにして軸索と樹状突起を成長させ、適切なパートナーを見つけ、それらと選択的にシナプスを形成して機能的なネットワークを構築するかということです。

【 0 1 9 2 】

本発明の第6の態様は、以下を含む、疾患、損傷、またはそれに関連して引き起こされた、またはそれを必要とする哺乳動物におけるニューロンの成長またはシナプス形成を増加させる方法を含む。a) 神経細胞の成長またはシナプス形成を増加させることを必要とする哺乳動物を提供すること；b) 環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPGと呼ばれる)またはそれらの組み合わせからなる薬学的に有効な量の組成物を哺乳動物に投与すること、を含む。ここで、疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老年期認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される場合

【 0 1 9 3 】

本発明の第7の態様は、疾患、傷害、または状態によって引き起こされる認知障害を軽減または緩和する方法を必要とする哺乳動物に提供する方法を含み、以下を含む。a) 疾患、損傷または状態によって引き起こされる認知機能障害の軽減または緩和を必要とする

10

20

30

40

50

哺乳動物を提供すること；およびb)環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量を該哺乳動物に投与すること。ここで、疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連した認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される。前記傷害が、神経毒性傷害、脳低酸素/虚血、外傷性脳傷害、冠動脈バイパス手術からなる群から選択され、前記状態が正常な老化である場合、加齢に伴う記憶喪失、記憶障害、コリン作動性低機能、脳内血管の狭窄または閉塞、神経炎症、軽度認知障害、脳萎縮、前頭側頭葉変性、ピック病、エイズ感染、ダウン症、およびシナプス可塑性の喪失からなる群から選択される場合、さらにさらに、前記哺乳動物が、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性上核麻痺または皮質基底変性を含む疾患、傷害または状態によって引き起こされる認知障害の緩和または軽減のためであるところである。

10

【0194】

本発明の別の態様は、ここで、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物、またはそれらの組み合わせと呼ばれる)が、水溶液と、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、添加剤、担体、またはアジュバントとから構成されることを含む。

20

【0195】

本発明のさらなる態様は、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物と呼ばれる)、またはそれらの組み合わせが、錠剤またはカプセル中の1つまたは複数の賦形剤、担体、添加剤、アジュバントまたは結合剤からなるものをさらに含む、ことを含む。

30

【0196】

本発明のさらなる態様は、ここで、障害が、軽度認知障害、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、老年前認知症、老年性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性である場合を含む。

【0197】

本発明の別の態様は、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)が経口、腹腔内、血管内、末梢循環、皮下、眼窩内、眼球内、脊椎内、膀胱内、外用、点滴、植込み、エアゾール、吸入、癬痕化、カプセル内、筋肉内、経鼻、頬、経皮、肺、直腸、経膈、またはそれらの組み合わせの投与経路により投与される場合を含む。

40

【0198】

本発明のさらなる態様は、薬学的に有効な量が、前記哺乳動物のキログラム質量(mg/kg)あたり約0.001ミリグラムの下限および約100mg/kgの上限を有することを含む。

【0199】

50

本発明のさらなる態様は、認知障害がコリン作動性低機能によって引き起こされる場合を含む。

【0200】

本発明の別の態様は、コリン作動性低機能がスコポラミンによって引き起こされる場合を含む。

【0201】

本発明のさらなる態様は、ここで、認知障害が、加齢性記憶喪失、認知障害、MCI（「軽度認知障害」）、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に伴う注意欠陥症状、アルツハイマー病に伴う神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、老年期前の認知症、老年性認知症、パーキンソン病に伴う認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性である場合を含む。

10

【0202】

本発明のさらなる態様は、前記認知障害が、前記哺乳動物の海馬の顆粒細胞層（CA1）におけるグルタミン酸受容体の減少によって引き起こされることを含む。

【0203】

本発明の別の態様は、cPG化合物が、前記哺乳動物の海馬の顆粒状細胞層（CA1）におけるAMPA受容体の増加を引き起こすことを含む。

【0204】

本発明のさらなる態様は、ここで、環状プロリルグリシン（cPG）またはその類似体（環状（トリ（プロリルグリシン）または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン（cPMeG））を含む。cPG化合物またはその組み合わせと総称され、前記哺乳類の海馬の顆粒細胞層（CA1）および錐体細胞層（CA3）領域において、前記cPG化合物によって引き起こされる神経細胞の可塑性の増加を引き起こす。

20

【0205】

本発明のさらなる態様は、外傷性脳損傷によって引き起こされる脳低酸素/虚血を含む。

【0206】

本発明の別の態様では、ここで、認知機能障害が多指腸性認知症によって引き起こされることを含む。

【0207】

本発明のさらなる態様は、ここで、認知障害が冠動脈バイパス手術（CABG）によって引き起こされることを含む。

30

【0208】

本発明のさらなる態様は、ここで、アルツハイマー病に起因する認知障害、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、老年期前の認知症、老年性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性の核上麻痺または皮質基底変性を含む。

【0209】

本発明の8つの態様は、疾患、損傷、または状態によって引き起こされた、またはそれに関連した軽度の認知障害の症状を、必要としている哺乳動物において予防する方法を含み、以下を含む。a) 疾患、傷害または状態によって引き起こされる認知機能障害の予防を必要とする哺乳動物を提供すること；およびb) 環状プロリルグリシン（cPG）またはその類似体（環状（トリ（プロリルグリシン）または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン（cPMeG））、総称してcPGと呼ばれ、またはそれらの組み合わせ）の薬剤学的に有効な量を該哺乳動物に投与すること。ここで、疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老年性認知症、パーキンソン病に関連した認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される。

40

50

【0210】

本発明の第9の態様は、治療を必要としている哺乳動物において、疾患、傷害、または状態によって引き起こされた、またはそれに関連した軽度の認知障害の症状を治療する方法を含み、以下を含む。a) 疾患、傷害または状態によって引き起こされる認知機能障害の治療を必要とする哺乳動物を提供すること；およびb) 環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬剤学的に有効な量を該哺乳動物に投与すること。ここで、疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に
10
関連した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連した認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される。

【0211】

本発明の第10の態様は、以下を含む、疾患、損傷、またはそれに関連して引き起こされた、またはそれを必要とする哺乳動物におけるニューロンの成長またはシナプス形成を増加させる方法を含む。a) 神経細胞の成長またはシナプス形成を増加させることを必要とする哺乳動物を提供すること；およびb) 環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、
20
総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量からなる組成物の有効量を哺乳動物に投与することを含む。ここで、疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、レビー小体病、認知症、および多病巣性認知症、記憶喪失、アルツハイマー病に関連した注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連した神経変性、混合血管起源の認知症、変性起源の認知症、前老年期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連した認知症、進行性核上麻痺または皮質基底変性からなる群から選択される。

【0212】

本発明の第11の態様は、神経変性障害、虚血性障害、神経学的外傷、学習および記憶障害、またはそれらの組み合わせである中枢神経系障害の少なくとも1つの症状を示す患者の神経組織における神経新生を、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン)を投与することによって調節する方法を含む。または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物、またはその組み合わせ、またはcPGと同じ、実質的に同じ、または類似の機能を有するその機能性または活性アナログ、変種、誘導体、およびそれらの組み合わせであって、ここで、本剤は、患者における神経新生を調節し、それにより患者の神経組織における神経新生を調節する。
30

【0213】

神経発生とは、神経幹細胞や前駆細胞から新しいニューロンが発生し、成熟し、特殊化し、ニューロンネットワーク内に統合されて機能的になる過程である。神経組織における神経新生の調節とは、一般的にヒトの脳における神経細胞の成長を調節または制御する方法を指す。
40

【0214】

本発明の別の態様は、ここで、神経系の障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病およびパーキンソン障害、ハンチントン病多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、シャイ・ドレーガー症候群、進行性核上麻痺、レビー小体型、脊髄虚血、虚血性脳卒中、脳梗塞、脊髄損傷、がん関連脳・脊髄損傷、多病棟認知症、老人性認知症、軽度認知障害、うつ病、外傷性損傷である場合を含む。

【0215】

本発明のさらなる態様は、前記神経新生の調節が、前記神経組織におけるGPCR受容体の活性化によって行われることを含む。
50

【0216】

本発明のさらなる態様は、本発明のさらなる態様において、本剤が、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物、またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の量で、約0.1mgから約10mg/kg/日、約0.5mgから約20mg/kg/日、約0.2mgから約40mg/kg/日、約5mgから約50mg/kg/日、または約10マイクログラムから約100mg/kg/日。

【0217】

本発明の第12の態様は、神経変性障害、虚血性障害、神経学的外傷、学習および記憶障害、またはそれらの組み合わせである中枢神経系障害の少なくとも1つの症状を示す患者の神経組織における神経新生を調節する方法を含む。前記患者に、前記患者の成人神経幹細胞を増加させ、前記障害の少なくとも1つの症状を軽減するのに十分な量の環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-2-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)を投与することによって、前記患者に、前記障害の少なくとも1つの症状を軽減することができる。

10

【0218】

本発明の別の態様は、ここで、障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病およびパーキンソン障害、ハンチントン病多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、シャイ・ドレーガー症候群、進行性上核麻痺、レビー小体型疾患、脊髄虚血、虚血性脳卒中、脳梗塞、脊髄損傷、がん関連脳・脊髄損傷、多病床性認知症、老人性認知症、認知障害、うつ病、外傷性損傷、またはそれらの組み合わせであることを含む。

20

【0219】

本発明の別の態様は、ここで、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物、またはそれらの組み合わせと呼ばれる)を、1日あたり体重1キログラムあたり約0.01mg/kgから約100mgまで投与することを含む。

30

【0220】

本発明の第13の態様は、対象におけるうつ病または他の心理的障害を治療するための方法を含み、以下を含む。a)うつ病または他の心理的障害の治療を必要としている対象を提供すること；およびb)環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量を対象に投与すること；ここで、対象はうつ病または他の心理的障害の治療を受けることを特徴とする。

【0221】

うつ病の症状は軽度のものから重度のものまで様々で、次のようなものがあります：悲しい気持ちになったり、落ち込んだ気分になったり、かつて楽しんだ活動への興味や喜びがなくなったり、食欲の変化(ダイエットとは無関係の体重減少や増加)、睡眠障害や寝すぎ、エネルギーの喪失や疲労感の増加、思考障害、集中力の低下、決断力の低下、死や自殺の考えなど。

40

【0222】

本発明の別の態様は、ここで、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-2-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物、またはそれらの組み合わせと呼ばれる)が、水溶液と、1つ

50

以上の薬学的に許容される賦形剤、添加剤、担体、またはアジュバントとから構成されることを含む。

【0223】

本発明のさらなる態様は、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリン、または環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物と呼ばれる)、またはそれらの組み合わせが、錠剤またはカプセル中の1つまたは複数の賦形剤、担体、添加剤、アジュバントまたは結合剤からなることをさらに含む。

【0224】

本発明のさらなる態様は、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)が経口、腹腔内、血管内、末梢循環、皮下、眼窩内、眼球内、脊椎内、膀胱内、外用、点滴、植込み、エアゾール、吸入、瘢痕化、カプセル内、筋肉内、経鼻、頬、経皮、肺、直腸、経膈、またはそれらの組み合わせの投与経路により投与される場合を含む。

【0225】

本発明の別の態様は、薬学的に有効な量が、前記哺乳動物のキログラム質量(mg/kg)あたり約0.1ミリigramの下限および約10ミリigram/kgの上限を有することを

【0226】

含む。本発明のさらなる態様は、薬学的に有効な量が、経口的に投与される1日当たり約20mgから約80mgの間であり、かつ医師の処方命令により、いくつかの重篤な症例では1日当たり約100mgまでであり得ることを含む。

【0227】

本発明の第13の態様は、うつ病または他の心理的障害の症状を予防することを必要としている対象に予防する方法を含み、以下を含む。a)うつ病または他の心理的障害の予防を必要としている対象を提供すること；b)環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量を対象に投与すること；ここで、対象がうつ病または他の心理的障害の症状を発症するのを予防することを含む。

【0228】

うつ病の症状を予防することは、一般的に、人の感じ方、考え方、行動に悪影響を及ぼす医学的な病気を予防することを意味する。うつ病は、悲しみの感情や、かつて楽しんでいた活動への興味の喪失を引き起こす。うつ病は、様々な感情的・身体的問題を引き起こし、仕事や家庭での機能を低下させることがある。特に、実験15を参照されたい。

【0229】

本発明の第14の態様は、うつ病または他の心理的障害の治療を必要とする対象におけるうつ病または他の心理的障害の症状を治療する方法を含み、以下を含む。a)うつ病または他の心理的障害の治療を必要としている対象を提供すること；b)環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量を哺乳動物に投与すること；ここで、対象がうつ病または他の心理的障害の症状の治療を受けることを含む。

【0230】

うつ病の症状は軽度のものから重度のものまで様々で、次のようなものがあります：悲

10

20

30

40

50

しい気持ちになったり、落ち込んだ気分になったり、かつて楽しんだ活動への興味や喜びがなくなったり、食欲の変化（ダイエットとは無関係の体重減少や増加）、睡眠障害や寝すぎ、エネルギーの喪失や疲労感の増加、思考障害、集中力の低下、決断力の低下、死や自殺の考えなど。

【0231】

本発明の第15の態様は、精神的に抑うつ状態にある患者を治療するための方法を含み、以下を含む。a) うつ病または他の精神障害の治療を必要とする対象を提供すること。b) 精神的抑うつに苦しんでいる患者に、環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量(例えば、1日あたり20mgから80mgに限定されないが、これらに限定されない)を投与すること;ここで、対象は、精神的抑うつの治療を受けることができる。

10

【0232】

精神的に抑うつ状態にある患者の治療には、通常、小児、青年、若年成人の自殺念慮や行動のリスクを高める市販の抗うつ剤を短期的な試験で使用することが一般的であったが、本発明のcPGは、副作用の少ない有効な抗うつ剤であることが実証されている。本発明において、cPGは、ほとんどまたは全く副作用のない有効な抗うつ剤として機能することが実証されている、実験15を参照のこと。

【0233】

本発明の第16の態様は、うつ病または他の心理的障害の症状を軽減または緩和するための方法を含み、以下を含む、うつ病または他の心理的障害を必要としている対象の症状を軽減または緩和するための方法である。a) うつ病または他の心理的障害の症状を軽減または緩和することを必要としている対象を提供すること; b) 環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、または環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量を哺乳動物に投与すること;ここで、対象がうつ病または他の心理的障害の症状を緩和することを含む。

20

【0234】

本発明の第17の態様は、うつ病または他の心理的障害のカスケードを必要としている対象に介入または予防するための方法を含み、以下を含む。a) うつ病または他の心理的障害の介入または予防を必要としている対象を提供すること; b) 環状プロリルグリシン(cPG)またはその類似体(環状(トリ(プロリルグリシン)または環状グリシル-2-アシルプロリン、環状グリシル-アルキルプロリンまたは環状グリシル-2-メチルプロリン(cPMeG)、総称してcPG化合物またはそれらの組み合わせと呼ばれる)の薬学的に有効な量を哺乳動物に投与すること;ここで、前記対象がうつ病または他の心理的障害の症状を予防することを含む。

30

【0235】

うつ病の治療法は確立されているが、推定では、うつ病患者の大多数が適切なケアを受けていないことが示唆されている。時宜を得た介入は、大うつ病エピソードを持つ人へのケアの連続性モデルの重要な要素である。特に、実験15を参照のこと。

40

【実施例】

【0236】

以下のインビトロおよびインビボでの研究は、認知障害の軽減における環状プロリルグリシンの有効性を実証している。これらは、限定することを意図したものではなく、本発明の他の組成物および方法は、不必要な実験を行うことなく開発することができる。以下の実験はすべて、動物倫理委員会および機関審査委員会によって承認されたガイドラインの下で開発されたプロトコルを使用して実施された。

【0237】

50

環状プロリルグリシンは、バケム（カリフォルニア州トーランス）およびSigma（米国ムーア州セントルイス）のような商業的な供給者から入手可能である。

【0238】

実験1.

サイクリックPGは用量に関連した方法でグルタミン酸誘発の神経細胞死を*in vitro*で予防する。

材料と方法：

小脳細胞培養カバースリップの作成とコーティング

10個のカバースリップを大きなシャーレに入れ、70%アルコールで5分間洗浄した後、ミリポアH₂Oで洗浄した。カバースリップを空気乾燥させ、ポリ-D-リジン（PBS中の1mg/mlストック溶液、90-100μl）でコーティングし、34で2時間インキュベートした。

【0239】

抽出

生後4日目のウイスターラットを用いた。ラットを1分間氷中に置き、頭部を断頭し、氷上で小脳を除去した。小脳組織を、大シャーレに入れた0.65%グルコース補充PBS（10μl 65%ストックD(+)グルコース/1ml PBS）の1mlに入れ、より小さな切片に刻んで、23G（0.4mm）の針を介して1mlのインスリンシリンジでトリチュレートし、大シャーレ上のグルコース溶液に戻して潮吹きした。組織をふるいにかける（125μmの細孔サイズゲイザー）、遠心分離（60gで2分間）を2回行い、無血清BSA補填START V培地（Biochrom）への培地交換を行った。回目の遠心分離ステップは、1mlのSTART V培地で行った。マイクロエクスプローズは、START V培地の500μlに再構成し、氷上に置いた。

【0240】

小脳細胞の培養と固定化

PDLコーティングの2時間後、スライドをミリポアH₂Oで洗浄し、空気乾燥させた。各スライドを小さな35mmシャーレに入れ、V/細胞懸濁液の40μlを添加した。組織は34（沈降期間）で2時間インキュベートした。その後、スタートV中（1ml）をシャーレに添加し、34/5%CO₂/100%湿度で48時間培養した。細胞をPBSで洗浄し、パラホルムアルデヒド（0.4%PFAの500μlが適用された、その後1.2%PFA、その後3%PFAと最終的に4%PFA-すべての固定溶液は、0.2%グルタルアルデヒドを含む）の増加濃度で2~3分間固定した。最後に、マイクロエクスプランツをPBSでリンスした。

【0241】

薬剤の適用

試験1については、10μlの毒素（L-グルタミン酸-100ミリポア水で）をcPG（バケム社製、10mMストックをPBSで調製し、1-100nMの間の最終濃度に希釈したもの）と同時に適用した。試験2については、グルタミン酸処理後6時間後にcPGの投与を遅延させた。

【0242】

結果：

試験1：グルタミン酸処理は小脳ニューロンの85%の喪失をもたらした。サイクリックPGは、グルタミン酸と同時に投与した場合、用量応答的にグルタミン酸誘発性神経細胞死を有意に減少させた（図3）。より低用量のcPG（10~100nM）を投与した処置は、グルタミン酸誘発神経毒性からの有意な回復を示した。

【0243】

試験2：サイクリックPGは、グルタミン酸処理後6時間後に投与した場合、1~100nMの用量範囲で、ピヒクル処理群と比較して有意にグルタミン酸誘導神経毒性からの回復を示した（図4）。

【0244】

10

20

30

40

50

さらに低用量の c P G を投与すると、正常対照群に比べてニューロン数が有意に増加したことから、神経細胞の増殖と分化における c P G の役割が示唆されました。

【 0 2 4 5 】

結論

過剰なグルタミン酸は、活性な N M D A 受容体によって神経細胞の興奮毒性を引き起こす可能性がある。c P G は、直接または間接的な N M D A アゴニストとして作用し、グルタミン酸処理の直後または 6 時間後に投与すると、グルタミン酸誘発性の神経毒性を完全に防ぐことができました。c P G が N M D A 活性を阻害することができる m G l u 2 / 3 受容体をアゴニストすることができることを考えると、c P G の事前ホルモンである G P E は、おそらく m G l u 2 / 3 受容体に対するその抗作用のために、p C R E B の促進において部分的な N M D A 受容体であることが示されている。c P G は、遅延治療として有効であり、神経細胞の増殖を促進することができるので、アポトーシスを受けているニューロンの予防に關与することができる。

10

【 0 2 4 6 】

実験 2 .

サイクリック (t r i (p r o l y l g l y c y l) または c (P G) 3 は、用量に関連した方法で i n v i t r o でのグルタミン酸誘発神経細胞死を抑制する。

材料と方法：(参照により本明細書に組み込まれている実験 1 については上記を参照のこと。)

【 0 2 4 7 】

薬剤の適用

トキシン (L - グルタミン酸 - 1 0 0 m M 、 ミリポア水) 1 0 μ l を、環状 (トリ (プロリルグリシル)) と同時に塗布した。(ニューロバイオメド, S a n J o s e , C a l i f o r n i a) から入手した 1 0 m M のストックを P B S で調製し、最終濃度を 1 - 1 0 0 n M に希釈したものを試験 1 に用いた。試験 2 については、グルタミン酸処理後 6 時間後に環状 (トリ (プロリルグリシル)) の投与を遅延させた。

20

【 0 2 4 8 】

結果：

試験 1 : グルタミン酸投与により小脳神経細胞が 8 5 % 消失した。環状 (トリ (プロリルグリシル)) は、グルタミン酸と同時に投与すると、用量反的にグルタミン酸誘発神経細胞死を 5 7 % 有意に減少させた。より低用量の環状 (トリ (プロリルグリシル)) を用いた治療は (1 0 - 1 0 0 n M) はグルタミン酸誘発性神経毒性からの有意な回復を示した。

30

【 0 2 4 9 】

試験 2 : 環状 (トリ (プロリルグリシル)) は、グルタミン酸処理後 6 時間後に投与した場合、1 - 1 0 0 n M の用量範囲で、グルタミン酸誘発性神経毒性から約 4 3 % の有意な回復を示したが、ビヒクル処理群と比較して改善が見られた。

【 0 2 5 0 】

さらに低用量の環状 (トリ (プロリルグリシル)) を投与した場合も、正常対照群と比較してニューロン数が有意に増加したことから、神経細胞の増殖や分化に c P G が果たす役割が示唆された。

40

【 0 2 5 1 】

実験 3

環状グリシル - 2 - メチルプロリンは、用量に関連した方法でグルタミン酸誘発の神経細胞死を予防する。

材料と方法：(参照により本明細書に組み込まれている実験 1 と実験 2 については上記参照

【 0 2 5 2 】

薬剤の適用

試験 1 について、1 0 μ l の毒素 (L - グルタミン酸 - ミリポア水で 1 0 0 m M) を、環状グリシル - 2 - メチルプロリン (ニューロバイオメド , S a n J o s e C a l i f

50

orniaから入手)、10 mMストックをPBSで調製し、最終濃度が1 - 100 nMの間になるように希釈した)と同時に適用した。試験2については、グルタミン酸処理の6時間後にcPGの投与を遅延させた。

【0253】

結果:

試験1:グルタミン酸処理は小脳ニューロンの85%の喪失をもたらした。環状グリシル-2-メチルプロリンは、グルタミン酸と同時に投与した場合、用量反的にグルタミン酸誘発性神経細胞死を63%有意に減少させた。より低用量の環状グリシル-2-メチルプロリン(10 - 100 nM)を投与した処置は、グルタミン酸誘発神経毒性からの有意な回復を示した。

10

【0254】

試験2:環状グリシル-2-メチルプロリンは、グルタミン酸処理後6時間後に投与した場合、1 - 100 nMの用量範囲でグルタミン酸誘発神経毒性から約58%有意に回復するという改善が、ピヒクル処理群と比較して示されました。

【0255】

さらに低用量の環状グリシル-2-メチルプロリンを投与した場合も、正常対照群に比べてニューロン数が有意に増加したことから、神経細胞の増殖と分化におけるcPGの役割が示唆された。

【0256】

結論

過剰なグルタミン酸は、活性化NMDA受容体によって神経細胞の興奮毒性を引き起こす可能性がある。環状PG類似体である環状(トリ(プロリルグリシル)および環状グリシル-2-メチルプロリンは、直接的または間接的なNMDAアゴニストとして作用することにより、グルタミン酸処理の直後または6時間後に投与された場合、グルタミン酸誘発性神経毒性を有意に防止した。

20

【0257】

cPG化合物は、遅延治療として有効であり、神経細胞の増殖を促進させることができるため、アポトーシスを受ける神経細胞の予防に用いることができるが、これらに限定されない、例えば、環状(トリ(プロリルグリシル))、環状グリシル-2-メチルプロリンなどの環状PGおよびその類縁体を用いることができる。

30

【0258】

実験4

6-オーエイチディーエー誘発後の病変後のcPGの効果。

材料と方法

20匹の雄性ウイスターラット(280~310グラム)を使用した。頭蓋骨を露出させた後、6-オーエイチディーエー(1%アスコルビン酸を含む2μリットル0.9%生理食塩水の塩基中の8μg)は、3%ハロセン麻酔下で座標AP+4.7ミリメートル、R1.6mmv-8ミリメートルを使用して右内側前脳束(MFB)に投与した。6-オーエイチディーエーは、100μリットルのハミルトンシリンジにポリエチレンカテーテルを介して接続された25Gの針を介して注入した。6-オーエイチディーエーを0.5μl/minの速度でマイクロダイアリス注入ポンプで注入した。針は、ゆっくりと引き出される前に、さらに3分間、脳に残っていた。皮膚を2.0シルクで縫合し、ラットを麻酔から回復させた。ラットは、行動テスト中を除いて、すべての回で食べ物と水への自由なアクセスを持つホールディングルームに収容された。

40

【0259】

cPGは生理食塩水に溶解した。4種類の異なる用量のcPG(0、0.1、0.5、1mg/kg、バケム)を病変後2時間後に腹腔内投与した。

【0260】

7日後に、ラットに0.1mg/kgのアボモルフィンを注射し、対側回転数/時間を記録し、コンピュータ化されたロタメーター(セントディエゴインスツルメンツ)を用い

50

て計算した。実験者は治療群からの盲検化を行った。

【0261】

結果：

1 mg の c P G を投与された群 ($n = 5$ 、 154 ± 64) は、ビヒクルを投与された群 ($n = 5$ 、 290 ± 18) と比較して、回転数が減少する傾向を示した。図 5)。

【0262】

実験 5

6 - オーエイチディーエー誘発後の神経膠原病変後の環状 (トリ (プロリルグリシル)) の効果

材料と方法 (実験 1、実験 2、実験 3、実験 4 については上記を参照のこと)。 10

【0263】

環状 (トリ (プロリルグリシル)) を生理食塩水に溶解した。4 種類の異なる用量の環状 (トリ (プロリルグリシル)) 0、0.1、0.5、1 mg / kg、ニューロバイオメッド) を病変後 2 時間後に腹腔内投与した。

【0264】

1 mg のシクロヘキシル (トリ (プロリルグリシル)) で処理した群 ($n = 5$ 、 172 ± 69) では、ビヒクル処理群 ($n = 5$ 、 290 ± 18) に比べて回転数が減少する傾向が見られ、6 - オーエイチディーエー誘発性神経節損傷における機能回復の改善におけるサイクリック (トリ (プロリルグリシル)) の役割が示唆された。

【0265】 20

結論

環状 (トリ (プロリルグリシル)) は、6 - オーエイチディーエー誘発後の神経 - 斜角病変の機能回復を用量依存的に改善した。

【0266】

このデータは、環状 (トリ (プロリルグリシル)) がパーキンソン病や他の神経障害の治療薬として使用できることを示している。

【0267】

実験 6

6 - オーエイチディーエー誘発後の神経膠原病変後の環状グリシル - 2 - メチルプロリンの効果 30

材料と方法 (上記の実験 1 から実験 5 までを参照のこと)。

【0268】

環状グリシル - 2 - メチルプロリン (c G M e P を生理食塩水に溶解した。4 種類の用量の c G M e P (0、0.1、0.5、1 mg / kg、ニューロバイオメド) を病変後 2 時間後に腹腔内投与した。

【0269】

1 mg の c G M e P を投与された群 ($n = 5$ 、 134 ± 69) は、ビヒクルで治療された群 ($n = 5$ 、 292 ± 21) と比較して、回転数が有意に減少する傾向が見られたが、6 - オーエイチディーエー誘発性神経節損傷における機能回復の改善における c G M e P の役割を示唆している。 40

【0270】

結論

環状グリシル - 2 - メチルプロリンは、6 - オーエイチディーエー誘発後の神経 - 斜角病変の機能回復を用量に関連した方法で改善した。

【0271】

このデータは、シクログリシル - 2 - メチルプロリンがパーキンソン病の治療薬として有効であることを示している。

【0272】

実験 7

学習と記憶のモリス水迷路 (M W M) モデルは認知機能上の環状プロリルグリシンの効 50

果を評価するために使用される。

スコポラミン誘発性認知機能障害を有する動物にcPGを投与すると、コリン作動性低下症に苦しむ人々に観察される治療上の改善と同様の臨床的改善が得られます。スコポラミンは、アルツハイマー病に伴うコリン作動性機能低下の動物モデルに一般的に使用されている。スコポラミン治療後に観察される機能障害には、ヒトのアルツハイマー病患者に見られるものが含まれている。このように、スコポラミン治療はヒトの疾患に見られる認知機能障害を合理的に予測することができる。さらに、スコポラミン治療は、神経変性疾患を持たないヒトの認知機能障害を模倣している。

【0273】

本研究の目的は、環状プロリルグリシンを調査し、その影響の認知欠損と情動状態（不安）を評価することであった。

10

【0274】

方法

研究の最初の部分は、モリス水迷路記憶モデルにおける環状プロリルグリシンの急性試験に参与した。MWM試験は、ラットの空間記憶を評価するために最も頻繁に使用される試験の1つであり、一般的に空間記憶に対する疾患や治療の影響を正確に予測することがよく知られている。したがって、MWMテストは、ヒトの対象における疾患や治療の影響を反映している。

【0275】

MWMの標準的な手順に従った。不透明な水を入れた円形のプール（水深80cm×直径150cm）を使用し、温度は20℃に維持した。水面下1cmにプラットフォームを隠し、白旗（10cm×10cm）は、視覚的な手がかりのためのプラットフォームの上20cmと空間的な手がかりのための開始位置との関係で3時の位置のいずれかに配置されていた。実験の1日目から4日目に、ラットは試験の各日（習慣化段階）で6回（60秒ずつ）の試行で記憶獲得試行を受けた。プラットフォームに到達するまでの潜伏時間を記録し、平均潜伏時間の毎日の減少は、隠されたプラットフォームがどこにあったかを学習する能力を測定するために使用されました。

20

【0276】

実験5日目に、正常、非老化ウィスターラットをグループに分け、生理食塩水（N=12）またはスコポラミン（0.5mg/kg、i.p.、N=12）のいずれかを投与して記憶障害を誘発させた。スコポラミンはプローブテスト開始の30分前に投与した。

30

【0277】

スコポラミン処理後10分後、環状プロリルグリシンを10mg/kg（n=16）で経口投与し、ビヒクル処理した動物には、同一の処理プロトコール（n=15）を用いて希釈剤を経口投与した。

【0278】

【表1】

表1:cPGの記憶への影響を調べるために使用された動物

40

	スコポラミン	ビヒクル
ビヒクル	N = 12	N = 12
cPG	N = 16	N = 15

【0279】

次に、cPGの急性効果を、スコポラミン誘発性記憶障害を有する動物と、記憶障害のない年齢をマッチさせた対照動物を用いて試験し、記憶処理に対する直接的な薬理学的効果を決定した。実験群を以下の表1に詳述する。

50

【0280】

5日目に、プラットフォームを取り外した状態でプローブMWM試験を実施した。試験は6回、各試験の最大持続時間は60秒で、試験間に少なくとも5分間の休息をとった。)ラットがプラットフォームの近くを泳いでいる時間は、非空間的な戦略を用いた場合とは対照的に、ラットがプラットフォームの位置を特定するために視覚的および空間的な手がかりにどれだけ依存しているかを示す指標となりました。データはAny-maze (v4.2)ソフトウェアを使用して収集・分析した。

【0281】

行動テストから生成されたデータは、年齢群間の差を決定するために一方向ANOVAを用いて分析された。行動テストの結果の経過を調べるためには、時間点を従属因子として扱う二元配置分散分析を用いた。データ分析にはGraphPad Prism version 3.02を使用した。

10

【0282】

結果

スコポラミンによる処置は、処置した動物の空間記憶の獲得を有意に障害した(4日目のプラットフォームまでの時間はコントロールの約208%)。環状プロリルグリシン(20mg/kg;毎日)は、スコポラミンによって誘発された認知障害を有意に逆転させた(図6)。

【0283】

これらの結果から、NA-831は、学習した水没台を見つける技能(空間記憶)の探索にコリン陽性作用を示し、軽度認知障害のある患者さんにも有効であることが確認されました。

20

【0284】

実験8

プロモデオキシウリジンをを用いたcPGおよびその類似体c(PG)3およびcGMePの試験による神経新生の決定

目的

本実験の目的は、脳室下帯や海馬の歯状回を含む神経原性の高い領域にBrdUを共投与したラットにおいて、cPGとその類縁体であるc(PG)3とcGMePを腹腔内投与した場合の影響を調べることである。

30

【0285】

実験方法

約250~270g(新生児ではない)の雄のウィスターラットを使用した。すべての動物実験は、国内および国際的なガイドラインに準拠して実施した。ケアは、動物のための苦しみを最小限に抑えるために取られた。動物は、研究の開始前に1週間順応させることができました。動物は、通常の明暗期間とケージごとに5匹の動物のグループで標準化された条件の下で収容された。動物は研究期間中、餌と水を自由に摂取できるようにした。

【0286】

雄ウィスターラット(N=10)に、3種類の神経新生調節剤cPG、c(PG)3およびcGMePを0.1%ラット血清アルブミン(RSA)中、10mg/kgで別途腹腔内投与した。陰性対照(n=12)、ピヒクル群には生理食塩水(0.1%RSA中)を注射した。プロモデオキシウリジン(BrdU;50mg/kg)を化合物と共に共投与した。腹腔内注射は12時間間隔で7日間行った。動物は8日目に灌流した。ラットは12時間の明暗レジームで飼育した。灌流では、動物を氷冷リン酸緩衝生理食塩水(PBS)50mlで経頭蓋的に灌流した後、PBS中の4%パラホルムアルデヒド100mlで灌流した。脳は、4で24時間、セクションの前に少なくとも3日間、PBS中の4%パラホルムアルデヒドで除去した後に固定した。経頭蓋注入の手順は、以下の手順で構成されている。

40

【0287】

動物を0.1グラム単位で秤量し、ペントバルビタールナトリウムおよびケタミンノキ

50

シラジンを投与した。動物を、10～15分間加熱したケージに入れた。ラットは、化学ヒュームフード内の発泡スチロール作業面に前足と後足を固定した仰臥位（顔を上向きにして仰向けに寝かせた）で固定した。切開は、ちょうど鎖骨に舟状突起の下から胸郭正中線に沿って外科用ハサミで皮膚を介して行われた。2つの追加の皮膚切開は、横方向に腹側胸郭の基部に沿って吻側突起から行われた。優しく吻側と横方向に皮膚の2つのフラップを反映させ、完全に胸郭フィールドを公開することを確認してください。吻合突起の軟骨を鈍器で把持し、わずかに盛り上げて先の尖ったハサミを挿入した。胸骨と内側肋骨挿入部の間に胸筋と胸郭を切開し、切開部を鎖骨のレベルまで吻合延長した。両側の胸壁からの横隔膜はシザーカットで分離した。反射胸郭は、心臓や他の胸郭臓器を露出させるために横方向に18Gの針でテープまたはピン留めされた。心嚢は穏やかに鈍器で把持し、完全に開いて引き裂かれた。拍動している心臓を鈍性鉗子で固定し、1-2mmの切開を左心室に行った。24G X 25.4mmの動物給餌針バルナス先端（ハーバード装置猫。摂食針は、解剖顕微鏡を使用して大動脈弓の基部にスレッドされた。針の基部は、止血栓を使用して切開部位の上に左心室にクランプした。右心房を直ちにハサミで切開し、血流の最初の兆候でヘパリン化生理食塩水の注入を開始し（ステージ1灌流液）、右心房を出る流体が完全に透明になるまで続けた。生理食塩水灌流液をアルデヒド系固定剤（ステージ2灌流液）に変更し、動物に注入した固定剤の合計20～30mlに変更した。動物を大きな外科用ハサミで断頭した。脳を除去し、パラフィンに埋め込んだ。切片は、凍結ミクロトームを使用して調製し、BrdUの免疫染色前に-20℃で凍結保護剤で保存した。切片は、ビオチン化ヤギ抗マウスIgGとペアになったマウス抗BrdUとBrdUのために免疫染色し、ABCエリートキット（Vector Lab、メーカーの指示に従う）を使用して可視化した。

10

20

【0288】

標準的な顕微鏡技術を用いて、各切片および脳の関連領域におけるBrdU陽性細胞の総数をカウントした。分析および定量化は、増殖性脳領域、脳室下帯、および海馬の歯状回筋について実施した。ここに記載されていない他の実験的詳細は、当技術分野の当業者に知られており、例えば、Pencea V et al. J. Neurosci Sep. 1 (2001). 21 (17): 6706-17に記載されている。

【0289】

結果

特筆すべきは、0.1%RSAで10mg/kgのcPG、c(PG)3およびcGMePを1日2回、BrdUと共投与したラットに腹腔内注入したところ、脳室下帯や海馬の歯状回を含む神経原性の高い領域の新生細胞数（BrdU陽性）が有意に増加した（ノンパラメトリック方向ANOVA）ことであった（図7および図8）。

30

【0290】

結論

以上のことから、cPG、c(PG)3、cGMePは神経幹細胞の増殖効果を示すことが明らかになった。

【0291】

実験9

cPGを用いた損傷神経組織の再生の決定

試験には産後4日目のウイスターラット10匹を用いた。ラットを2群に分け、一方を薬液で処理した5匹の群、他方を0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液で処理した5匹の群に分けた。cPG（バケム社製、0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液に調製した10mM溶液）を含む薬液を0.75mlの容量で1日4回投与し、傷害部位を徹底的に浸水させた。

40

【0292】

脊髄を粉碎した2日後、ラットの硬膜を開き、ポリエチレンチューブは、一端の開口部が直接脊髄の負傷部分の上に横たわるように、椎骨棘と隣接する軟部組織に縫合された。チューブは、その他の端が頭蓋骨の基部に出てくるように、皮下トンネルを通りもたら

50

された。シリンジアダプタは、薬剤を注入するための外部開口部に取り付けられていた。すべての実験は、2つのグループで二重盲検に基づいて行われた：5匹の動物の一方のグループは生理食塩水に10 mMのcPGの薬液で処理され、他方のグループは0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液で処理された。すべての動物の処理は、動物を殺し、組織学的切片を調製した後、14日間継続した。

【0293】

結果

薬物処理した動物では、生理食塩水で処理した動物に比べて、神経線維による病変部への浸潤が大きかった。薬物処理した動物では、神経線維は病変部に大量に入り込み、もはや縦方向には向きを変えず、全方向に無造作に成長していた。線維はしばしばうねるようにして静脈状になっており、3～6本の軸索を含む小さな束になっていることが多かった。軸索の大きさは非常に細かく、そのほとんどが直径3～7ミクロンであった。スライドをコード化してランダム化すると、薬物処理した動物と生理食塩水処理した動物の標本を区別するのに困難はなかった。最も神経の成長が盛んなのは、cPGで処理した動物であった。

10

【0294】

結論

本実施例は、傷害部位に前記組成物を十分に入浴させるか、またはその他の方法で接触させることにより、神経の再生が促進されることを示した。前記組成物を損傷部位に直接投与すると、損傷した神経組織の再生が促進される。

20

【0295】

実験10

環状（グリシル-L-プロリル-L-プロリル）の損傷神経組織の再生

試験には産後4日目のウイスター10匹のラットを用いた。ラットを2群に分け、一方を薬液で処理した5匹の群と、他方を0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液で処理した5匹の群とに分けた。Neurobiomed社（カリフォルニア州サンノゼ）から入手した環状（グリシル-L-プロリル-L-プロリル）またはc(PG)3を10 mM含有する薬剤溶液を、0.0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液で調製した10 mM溶液を0.75 mlの容量で1日4回投与し、傷害部位を徹底的に浸水させた。

【0296】

30

脊髄を粉碎した2日後、ラットの硬膜を開き、ポリエチレンチューブは、一端の開口部が直接脊髄の負傷部分の上に横たわるように、椎骨棘と隣接する軟部組織に縫合された。チューブは、その他の端が頭蓋骨の基部に出てくるように、皮下トンネルを通りもたらされた。シリンジアダプタは、薬剤を注入するための外部開口部に取り付けられていた。すべての実験は、2つの群で二重盲検に基づいていた：5匹の動物の1つの群は、生理食塩水で10 mMのc(PG)3の薬液で処理し、5匹の動物の他の群は、0.9%の塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液で処理した。すべての動物の処理は、動物を殺し、組織学的切片を調製した後、14日間継続した。

【0297】

結果

40

結果は、cPGを用いた上記の実験と同様である。c(PG)で処理した動物では、神経線維は、もはや縦方向には配向しておらず、むしろ全方向に無秩序に成長しているような大量に病変部位に成長していた。線維はしばしばうねるようにして静脈状になり、3～6本の軸索を含む小さな束になっていることが多かった。軸索は非常に細径で、そのほとんどが直径3～7ミクロンであった。

【0298】

スライドをコード化してランダム化したところ、薬物処理した動物と生理食塩水処理した動物の標本を区別することに困難はなかった。最も神経の増殖が盛んなのは、c(PG)3で処理した動物であった。

【0299】

50

損傷部位に前記組成物を十分に浸漬することにより、神経の再生が促進される。前記組成物は、傷害部位に直接投与することも含めて、傷害部位に投与することにより、損傷した神経組織の再生を促進する。

【0300】

実験1.1

環状グリシル - 2 - メチルプロリンの損傷神経組織の再生

試験には産後4日目のウイスター10匹のラットを用いた。ラットを2群に分け、一方を薬液で処理した5匹の群と、他方を0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液で処理した5匹の群とに分けた。環状グリシル - 2 - メチルプロリンを10mM含有する薬液、すなわちcGMeP（ニューロバイオメド社製、0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液に調製した10mM溶液）を1日4回、0.75mlの容量で投与し、傷害部位を徹底的に浸水させた。

10

【0301】

脊髄を粉碎した2日後、ラットの硬膜を開き、ポリエチレンチューブは、一端の開口部が直接脊髄の負傷部分の上に横たわるように、椎骨棘と隣接する軟部組織に縫合された。チューブは、その他の端が頭蓋骨の基部に出てくるように、皮下トンネルを通りもたらされた。シリンジアダプタは、薬剤を注入するための外部開口部に取り付けられていた。すべての実験は、2つの群で二重盲検に基づいて行われた：5匹の動物のうちの1つの群は生理食塩水で10mMのcGMePの薬液で処理され、5匹の動物の他の群は0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）溶液で処理された。すべての動物の処理は、動物を殺し、組織学的切片を調製した後、14日間継続した。

20

【0302】

結果

結果は、cPGを用いた上記の実験と同様である。cGMePで処理した動物では、神経線維は、もはや縦方向には配向していないが、むしろ全方向に無秩序に成長するような大量に病変部位に成長した。線維はしばしばうねるようにして静脈状になっており、3~6本の軸索を含む小さな束になっていることが多かった。軸索は非常に細径で、そのほとんどが直径3~7ミクロンである。

【0303】

スライドをコード化してランダム化したところ、薬物処理した動物と生理食塩水処理した動物の標本を区別することに困難はなかった。最も神経の増殖が盛んなのは、cGMePで処理した動物であった。

30

【0304】

神経の再生は、傷害部位に前記組成物を接触させることによって促進されるが、これに限定されるものではない。前記組成物は、損傷部位に直接投与すると、損傷した神経組織の再生を促進する。

【0305】

実験1.2

軽度の認知障害を有するアルツハイマー病患者を対象とした臨床試験。

軽度認知障害（MCI）とは、年齢や学歴に応じて予想される以上に認知機能が低下している状態をいう。軽度認知障害とは、記憶などの認知機能に障害があり、年齢的には標準を超えているが、認知症の特徴である認知症には至らないものをいう。

40

【0306】

集団ベースの研究では、軽度の認知障害は65歳以上の成人で3%から15%である。MCI患者の半数以上が5年以内に認知症に進行している。

【0307】

認知症が発症してからの治療よりも、この段階での治療の方が最大の効果が得られるので、軽度認知障害の発見は重要です。

【0308】

材料と方法

50

血管由来の軽度認知障害を有するアルツハイマー型認知症患者を対象に、NA-831（別名：環状プロリルグリニン）の無作為化臨床試験を実施した。NA-831は1日1回10mgの1カプセルを12週間にわたって経口投与された。試験に参加したアルツハイマー型認知症患者は32名であった。

【0309】

含有基準

- スクリーニング時の年齢が55～85歳（含む）の男性または女性。
- 自己申告による記憶の不平不満、配偶者または同伴者による必要に応じた裏付け。
- ウェクスラー記憶尺度III（WMS-III）の年齢調整済み論理的記憶Iスコア 5 .
- ミニ精神状態試験（MMSE） 24。
- 疫学研究センター（疫学研究センター-うつ病：CES-D）スコア < 27。
- 正常な甲状腺機能（TSH、T3、T4が正常範囲内と定義されている）。
- 毎回の試験訪問時に8時間以内にアルコール飲料を摂取しないことに同意すること。
- インフォームドコンセントに署名し、CTBとその他のすべてのテストとプロトコルに記載されている手順を完了する意志と能力があること。
- 女性対象は、少なくとも2年間、外科的に無菌であるか、閉経後でなければならない。閉経後2年未満の場合は、卵胞刺激ホルモン（FSH） 40 mIU/mLを得なければならない。

10

【0310】

除外基準

- 重大で未治療の精神疾患や中枢神経系の疾患（統合失調症、パーキンソン病、脳卒中など）があり、試験の評価や手順に支障をきたす可能性がある、または追加のリスクをもたらす可能性がある対象。
- 非合併性うつ病の既往歴のある対象は、以下の場合に参加できる。
- 寛解していて、少なくとも2ヶ月間安定した抗うつ薬を服用している場合。
- 重大な頭部外傷に続き、持続的な神経学的異常または既知の脳構造的異常を有する履歴。
- 過去1年間に脳卒中や一過性脳虚血発作（TIA）、原因不明の意識消失を起こしたことがある方
- 不安定狭心症、心筋梗塞、慢性心不全、または臨床的に有意な伝導異常の既往歴がスクリーニング受診1回目に先立つ1年以内にある。
- 過去1年以内のアルコールまたは物質の乱用または依存の履歴。
- 急性感染性副鼻腔炎
- 鼻中隔の手術による修正、または2年以上前に鼻中隔または「鼻折れ」の手術による修正、または30歳未満で口蓋裂の手術による修正を除いて、鼻または鼻咽頭の外部構造または内部構造の異常の既往歴または存在。
- 認知の率直な鈍化を引き起こすことが知られている薬の使用
- スクリーニング後3ヶ月以内のアルツハイマー型認知症治療薬または治験薬の使用
- 試験の評価に支障をきたすと判断された、または安全性に懸念があると判断された全身疾患の既往歴または現在の重篤な疾患。
- 睡眠時無呼吸症候群の未治療または睡眠時無呼吸症候群の治療歴が3ヶ月未満の方。
- スクリーニング期間前または期間中の30日以内に臨床的に重要な全身疾患または重篤な感染症がある場合
- 慢性疾患のために許可されている薬のうち、スクリーニング訪問1回目の前に少なくとも4週間安定していない用量での使用、またはスクリーニング訪問1回目の前に少なくとも8週間安定していない用量でのAD治療薬の使用。
- 臨床検査値の異常、具体的には以下のような場合。アラントランスアミナーゼ（ALT）またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST） > 2 正常値の上限（ULN）、血液学的検査値が正常値の下限の80%未満、クレアチニンが2 mg/dL以上、そ

20

30

40

50

他の臨床検査値またはバイタルサインが臨床的に重要であると治験責任医師が判断した場合。

- スクリーニング前 30 日以内に治験薬、生物学的製剤、または装置を使用していたこと。

- 過去 3 ヶ月以内に全身麻酔を必要とする手術、または試験期間中に全身麻酔を必要とする手術を計画している。

- 試験手順の禁忌事項

- 認知障害の一因となり、有害事象 (A E) のリスクを高める可能性のある薬剤の使用、または認知検査の実施や試験手続きを完了する能力を損なう可能性のある薬剤の使用。

【 0 3 1 1 】

10

評価

1) 器質性障害患者における向精神薬の臨床薬理作用の統一的評価」に基づいた症状の重症度を評価する尺度で、精神病理学的症状の治療力学や薬剤の向精神作用の特徴を客観的に定量的に把握することができる。

2) ミニ精神状態検査 (M M S E) は、注意力、記憶力、グノーシス、発話力、称賛、計数の各項目の認知機能を評価する神経心理学的検査で構成されている。

3) 認知障害の個々の構成要素の重症度を評価する簡単な認知評価尺度 (B C R S) 。

4) 認知能力スクリーニング試験 (C C S E) とは、方向性、記憶力、計数、物体を推論したりグループ化したりする能力などの認知機能を評価するテストで構成されている。

5) 臨床世界印象尺度 (臨床グローバル印象尺度) は、重症度、「全体的な改善」の程度、治療効果、治療中の副作用の有無、重症度などを調査し、薬剤の治療効果を耐容性、安全性とともに定量的に評価する尺度である。

20

6) 生化学的検査 (A S T、A L T) を含む一般的な血液検査、尿検査からなる検査室分析。

7) E C G の跡。

【 0 3 1 2 】

結果

血管由来の軽度認知障害を有する患者の精神状態は、ミニメンタルステート検査 (M M S E)、簡単な認知評価尺度 (B C R S)、認知能力スクリーニング検査 (C C S E) を含む評価によって定義されたが、これに限定されるものではない。

30

【 0 3 1 3 】

N A - 8 3 1 の患者における治療作用には、神経症様症状や認知障害の減少が含まれている。

【 0 3 1 4 】

その結果を表 2 に示す。

40

50

【表 2】

表2: 軽度認知障害の測定データ

軽度認知障害—臨床測定														
測定	ベースライン 7日目		ベースライン 14日目		ベースライン 21日目		ベースライン 28日目		ベースライン 42日目		ベースライン 56日目		ベースライン 70日目	
	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p	W	p
疲労の増加	17	>0.05	95	0.02	97	0.02	137	0.01	155	0	159	0	162	0.001
不安	22	>0.05	22	>0.05	46	0.02	70	0.02	107	0	110	0	115	0.001
気分の低下	3	>0.05	12	>0.05	22	0.03	23	0.03	23	0	23	0	24	0.03
無気力無関心	19	0.05	41	0.02	57	0.02	59	0.02	61	0	65	0	67	0.02
イライラ感の増加	38	0.02	47	0.02	68	0.01	93	0	109	0	110	0	117	0.001
情緒不安定	23	0.03	58	0.02	69	0.01	118	0.01	139	0	140	0	142	0.001
睡眠障害	37	0.03	47	0.02	70	0.02	70	0.02	82	0	82	0	82	0.01
覚醒障害	21	>0.05	29	0.02	41	0.02	47	0.02	69	0	92	0	95	0.001
日中の眠気	19	>0.05	45	0.02	52	0.02	67	0.01	76	0	109	0	117	0.001
頭痛	28	0.02	49	0.02	98	0	101	0	120	0	121	0	129	0.001
起立性障害	18	>0.05	37	0.02	58	0.02	78	0.01	67	0	78	0	81	0.02
頻脈	29	0.02	28	0.02	35	0.02	45	0.02	53	0	67	0	69	0.01
過剰麻酔	11	>0.05	21	0.03	33	0.04	67	0.01	69	0	78	0	83	0.01
汗をかくこと	12	>0.05	23	>0.05	37	0.02	66	0.01	67	0	67	0	69	0.01
夜行性睡眠の障害	37	0.02	57	0.02	91	0	93	0	104	0	113	0	118	0.001

【0315】

WはWilcoxon符号付き順位検定で、従属性のあるt-検定に相当するノンパラメトリック検定である。これは、同じ参加者の2つのスコアのセットを比較するために使用される。これは、ある時点から別の時点へのスコアの変化を調査したい場合や、個人が2つ以上の条件にさらされている場合に起こる。

【0316】

臨床医は、薬物治療期間の前と後の疲労に関して患者の状態に違いがあったかどうかを理解するためにWilcoxon符号ランク検定を使用した。

【0317】

NA-831は、 $p < 0.01$ で以下の機能を有意に改善することが示されていることに注目されたい：

- 疲労の軽減
- 不安を軽減する
- イライラを軽減する
- ラビリティーの向上
- 夜間の起床時の乱れを減らす
- 日中の眠気を軽減する
- 夜行性睡眠時間の改善

【0318】

NA-831の治療効果の解析は、本試験に参加した全患者を対象に、ミニメンタルステート検査(MMSE)、簡単な認知評価尺度(BCRS)、認知能力スクリーニング検査(CCSE)を含む評価方法で実施された。

【0319】

アルツハイマー病特許におけるNA-831の有効性に関する臨床データは、以下のよう
に要約され、強調されている。

【0320】

NA-831は、患者の集中力と計数能力を向上させることがわかった。グラフでは、
42日目から84日目までの統計データであるブリーフ認知評価尺度の測定を時間に対し
てプロットしたところ、p値は0.01以下となりました。これは、患者の集中力や計数
能力の向上に有意な効果があることを意味している。図9を参照されたい。

【0321】

アルツハイマー型認知症の患者さんの短期記憶力がどんどん悪くなっていくのはよくあ
る症状である。NA-831は短期記憶だけでなく、長期記憶も改善する。図10を参照
されたい。

10

【0322】

また、アルツハイマー型認知症の患者さんの長期記憶力はどんどん悪くなっていきま
す。NA-831は短期記憶だけでなく、長期記憶も改善する。図11を参照されたい。

【0323】

アルツハイマー型認知症の患者さんは、病気の初期段階では自宅にいても方向感覚が失
われていることが多いです。NA-831は、方向感覚を改善し、時間と場所の感覚を回
復させます。図12を参照されたい。

【0324】

アルツハイマー型認知症の患者さんは、病気が進行すると自分で介護ができなくなる。
この薬は、患者の日常生活動作やセルフケアの能力を向上させます。図13を参照され
たい。

20

【0325】

ミニメンタルステート検査(MMSE)は、認知障害を測定するために臨床や研究の場
で広く使用されている30点の質問紙である。NA-831の情動への影響は、1日目の
平均23.5(軽度障害)から84日目の平均29.75(正常)へとMMSEが有意に
改善していることが示された。図14を参照されたい。

【0326】

NA-831は、軽度の認知障害を有する患者に対して高い有効性が認められ、全患者
の92.5%で顕著な改善が認められ、7.5%の患者ではほとんど改善が認められな
かった。図15を参照されたい。

30

【0327】

結論

環状プロリルグリシンは、グルタミン酸誘発性の神経毒性を減少または防止し、神経保
護作用を有し、神経細胞の変性または細胞死を抑制することができることを示している。

【0328】

実験13

静脈内投与後の動物におけるcPGとNR2B-subtype受容体の関係を調べるた
めのアッセイ

本実験では、8~10週齢の雄性CD-1マウス(n=12)を、10%ジメチルアセ
トアミド、40%PEG-400、30%ヒドロキシプロピルベタシクロデキストリン、
30%水からなるビヒクルに環状プロリルグリシン(0.10mg/ml)を加えたもの
を静脈内投与し、投与15分後に断頭法で前脳を採取した。脳サンプルは直ちに凍結し、
-80℃で保存した。

40

【0329】

翌日、投与された脳サンプルを氷上で20~30分間解凍した後、50mM KH₂PO₄
(KOHでpHを7.4に調整)、1mM EDTA、0.005% Triton X
100およびプロテアーゼ阻害剤カクテル(Fischer Scientific)か
らなる低温ホモジナイゼーションバッファー中でポリトロンを用いて10秒間ホモジナ
イズした。粗ホモジネートをDounceホモジナイザー(Thomas Scienti

50

f i c) を用いてさらにホモジナイズし、全動物からのホモジナイズされた膜アリコート
をガッシュ凍結し、さらに使用するまで - 8 0 で保存した。全ホモジナイズ工程は氷上
で行った。

【 0 3 3 0 】

占有率を決定するために、膜ホモジネートを氷上で解凍し、25ゲージの針を用いて針
状ホモジナイズした。ホモジナイズしたメンブレン (6 . 4 m g / m l) を 9 6 ウェルプ
レートに添加し、次いで ^3H R o 2 5 - 6 9 8 1 (6 n M) を添加した。反応混合物を
4 でシェーカー上で5分間インキュベートし、次いでGF / B分画プレート (0 . 5 %
P E I で室温で1時間処理) 上に採取した。分配プレートを50 で30分間乾燥させ、
マイクロシンチレーション20で15分間インキュベートし、卓上マイクロプレートシン
チレーション・ルミネセンスカウンター (パーキンエルマー社製トップカウントモデルN
X T) で読み取った。各投与群または化合物群は4匹の動物で構成された。対照群の動物
にはビヒクルのみを投与した。各動物からの膜をアッセイプレートに3回に分けて添加し
た。非特異的結合は、ビヒクル投与動物からの膜ホモジネートを含むウェルに $10\ \mu\text{M}$ の
R o 2 5 - 6 9 8 1 を添加して決定した。

10

【 0 3 3 1 】

次式を用いて、比カウント (specific count) / 分を各動物に対する化合物の各投与量
での占有率に換算した：

【 数 1 】

$$\% \text{ 占有率 (動物 A) } = \frac{\text{動物Aの比CPM}}{\text{コントロール群からの比CPM}} \times 100$$

20

【 0 3 3 2 】

この方法を用いて、c P G 化合物は $3\text{ mg} / \text{Kg}$ の静脈内投与で93%のNR2B受容
体占有率を示した。薬物濃度は質量分析法により測定した。その結果、血漿中の薬物濃度
は 1074 nM であり、脳組織中の薬物濃度は 1632 nM であった。

【 0 3 3 3 】

その結果、静脈内投与後の動物において、c P G が脳内常駐型NR2Bサブタイプ受容
体を占有し、本化合物およびその類縁体が薬理的に有効であることが明らかになった。

30

【 0 3 3 4 】

実験14：マウス強制水泳試験 (m F S T)

強制水泳試験 (F S T) は、前臨床試験で抗うつ化合物を評価するために使用される動
物モデルである。F S T は、ボルソルトらの方法と同様に、修正を加えて実施した (Pors
olt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening te
st for antidepressants. Arch Int Pharmacodyn Ther 1977; 229:327-36) 。

【 0 3 3 5 】

この実験では、マウスは水で満たされた脱出不可能なシリンダーの中を強制的に泳がさ
れます。この条件では、マウスは最初は逃げようとし、最終的には不動の行動をとるよう
になるが、この行動は受動的なストレス対処戦略、あるいは抑うつ状態に似た行動と解釈
されます。プラスチック製の箱の中にスイムタンクを配置した。各水槽は円柱の高さまで
不透明なプラスチックシートで区切られていた。一度に3匹のマウスを試験対象とした。
水 (水深 20 cm 、 $24 \sim 25$ に維持) を入れたガラス製の円筒 (高さ 46 cm × 直径
 20 cm) の中にマウスを入れて6分間泳がせた。この水位では、マウスの尾は容器の底
に触れない。マウスが水中でもがくことなく受動的に浮いたままで、鼻や頭を水面から浮
かせておくために必要な動きだけをしているときに不動と判定した。不動の持続時間は、
試験の合計6分間の間に評価し、不動の持続時間 (s e c) で表した。各マウスは1回
のみ試験した。各セッションの終了時に、マウスを乾いた布で乾燥させ、低体温を防ぐた
めに保温毛布の上に置かれた自宅のケージに戻した。水は各試験の後に交換した。

40

50

【0336】

FSTで得られた結果を、各実験群の動物の不動時間の算術平均値（秒単位で与えられた）±平均値の標準誤差（SEM）として示した。

【0337】

被験薬が運動活性に影響を及ぼす可能性があり、FSTで偽陽性・偽陰性の影響を受けるリスクを避けるために、動物活動計オプトバリメックス-4オートトラック（コロンバスインスツルメンツ社、米国）を用いて自発的な運動活性を測定した。この装置は、蓋付き透明ケージ4個（43×43×32cm）、4個の赤外線エミッタ（各エミッタは16個のレーザービームを有する）のセット、および動物の動きを監視する4個の検出器から構成されている。それぞれのマウスをケージに10分間入れた。自発的な運動量は、FSTで分析した時間間隔に対応する²分目から⁶分目までの間に評価した。

10

【0338】

さらに、すべての試験セッションはビデオカメラ（Sony Handicam, Model: DCR-HC38E; PAL）で記録され、スコアリングはForced Swim Scan, Version 2.0ソフトウェア（Clever Systems Inc., Reston, Va., USA; Hayashi E, Shimamura M, Kuratani K, Kinoshita M, Hara H. Automated experimental system capturing three behavioral components during murine forced swim test. Life Sci. 2011 Feb. 28; 88(9-10):411-7; および Yuan P, Tragon T, Xia M, Leclair C A, Skoumbourdis A P, Zheng W, Thomas C J, Ffuang R, Austin C P, Chen G, Guitart X. Phosphodiesterase 4 inhibitors enhance sexual pleasure-seeking activity in rodents. Pharmacol Biochem Behav. 2011; 98(3):349-55を参照されたい）。

20

【0339】

泳ぐ30分前に12匹のマウスにシクロプロピルグリシン（濃度0.10mg/ml）を静脈内投与し、6分間の不動時間を記録した。FST終了後、マウスを急速断頭法により安楽死させ、血漿と脳のサンプルを採取し、-80℃で保存した。マウス強制泳動試験では、cPG化合物を生理食塩水（0.90%塩化ナトリウム）ビヒクル中に5ml/kgの投与量で静脈内投与した。化合物は、これらの条件下で1mg/kgで不動時間の統計的に有意な減少を示した。この用量での薬物濃度は血漿中237±128nM、脳内632±173nMであった。NR2B受容体占有率は、上記で報告されたように決定され、73%であると決定された。cPGアナログは、これらの同じ条件下で、1mg/kgでの不動時間の統計的に有意な減少を示した。薬物濃度は、血漿中215nMであった。NR2B受容体占有率は68%と決定された。

30

【0340】

その結果、環状プロリルグリシン（NA-831）化合物は抗うつ作用を示すことがわかった。

【0341】

実験15

臨床試験：大うつ病性障害患者を対象とした環状プロリルグリシン（NA-831）の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、アクティブリファレンス試験

40

序章

環状プロリルグリシン（NA-831）は、抗うつ薬として開発中の新規化合物です。前臨床試験のデータから、これらの親和性は臨床的に有用であり、治療用量での作用機序に関与していると考えられている。NA-831は、ラットの前頭前野および海馬において、セロトニン（5-HT）、ノルアドレナリン、ドーパミン、アセチルコリン、ヒスタミンの細胞外レベルを増加させ、ラットの前頭前野および海馬において、セロトニン（5-HT）、ノルアドレナリン、ドーパミン、アセチルコリン、ヒスタミンの細胞外レベルを増加させる。本臨床試験の目的は、成人大うつ病性障害（MDD）患者を対象に、NA-831の2つの固定用量（20mg/dおよび40mg/d）とプラセボの6週間投与後の有効性、安全性および忍容性を検討することであった。活性基準としてベンラファキ

50

シンXRを使用した。

【0342】

方法

この無作為化二重盲検、固定用量、プラセボ対照、アクティブリファレンス試験では、32例の無作為化患者を、良好な臨床実践 [ICH (1996) 調和型三者間ガイドライン E6: 良好な臨床実践のためのガイドライン (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073122.pdf>)] およびヘルシンキ宣言 [WMA (1964) . ヒトを対象とする医学研究の倫理原則 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>) 世界医師会] の原則に従って募集した。各地の倫理委員会が研究デザインを承認し、資格のある患者は参加前に書面によるインフォームドコンセントを行った。

10

【0343】

資格のある患者は、6週間の二重盲検治療期間中、4つの治療群のいずれかに均等に (1:1:1:1) 無作為に割り付けられた。無作為化された患者さんには、各診察時に1週間分のウォレットカードが渡され、1日2カプセルを毎日同じ時間 (できれば午前中) に経口投与するよう指示されました。NA-831は20mg/日または40mg/日を6週間、ベンラファキシンは75mg/日を6週間投与した。有効性と忍容性は、スクリーニング時、ベースライン時、1、2、3、4、5、6週後に評価した。投与終了後4週間後に安全性フォローアップのために患者に連絡した。

【0344】

20

主な入力基準

DSM-IV-TR基準による現在の大うつ病エピソードを呈するMDD患者は、男女いずれかの外来患者で、年齢が20~65歳 (平均 = 39.7 ± 8.5) (ベースライン訪問時にMontgomery-Asbergうつ病評価尺度 (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979) の合計スコアが30の場合、本研究に含まれた [Montgomery S Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry 134, 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>]).

【0345】

患者は、Mini International Neuropsychiatric Interview [Sheehan DV Lecrubier Y Sheenan KH Amorim P et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Journal of Clinical Psychiatry 59 (Suppl. 20), 22-33, quiz 34-57] を使用して評価して、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV-TR) に定義されているMDD以外の現在の精神疾患を有していた場合、または躁病または低躁病エピソード、精神病的特徴を有する大うつ病を含む統合失調症またはその他の精神病的障害、精神遅滞、器質的な精神障害、または一般的な医学的状態による精神障害の現在または過去の病歴、過去6ヶ月以内の物質乱用障害、臨床的に重要な神経学的障害 (てんかんを含む) の存在または病歴、神経変性疾患、または研究に支障をきたす可能性のあるAxis II障害の存在または病歴を有して場合には、除外された。

30

40

【0346】

また、研究者の臨床的判断に基づいて自殺の危険性が高い患者、MADRSスケールの10項目 (自殺念慮) でスコアが5の患者、正式な行動療法や体系的な心理療法を受けている患者、妊娠中や授乳中の患者、過敏症であることが知られているか、ベンラファキシンに無反応であるか、または現在の抑うつ症状が、少なくとも6週間の間に2回の適切な抗うつ薬治療に抵抗性があると研究者が判断したか、または以前にNA-831に曝露されたことがある人も除外された。

【0347】

また、ベースライン前または試験期間中に以下の向精神薬を2週間以内に服用していた

50

場合も除外された。可逆的または非可逆的なモノアミン酸化酵素阻害剤、SSRI（5週間以内のフルオキセチン）、SNRI、三環系抗うつ薬、精神作用のある漢方薬、抗うつ作用の増強に使用される薬物またはその他の抗うつ薬、経口抗精神病薬および抗躁薬、またはドーパミンアリ、任意の抗不安薬（ベンゾジアゼピンを含む）を服用している場合。および任意の抗痙攣薬、セロトニン作動薬s、麻薬性鎮痛薬または咳止め薬、抗不整脈薬、経口抗凝固薬、プロトンポンプ阻害薬、ステロイド、シサプリド、マクロライド系抗生物質、抗真菌薬、抗高血圧薬、全ての抗炎症薬、抗片頭痛薬、シュドエフェドリン、低脂血症薬、およびインスリンのエピソード的使用。不眠症に対するゾルピデム、ゾピクロン、ザレプロンの時折の使用が認められた。

【0348】

試験中に妊娠した場合、安全性/有効性の観点から患者の最善の利益となると治験責任医師が判断した場合、臨床検査値が正常範囲外で臨床的に有意であった場合、自殺の重大なリスクがあると判断された場合、MADR Sの項目10（自殺念慮）で点数が0点の場合、患者の無作為化コードが破られた場合、参加の同意が取り消された場合、6日以上連続して試験薬を服用しなかった場合、または追跡調査の対象から外れた場合、患者は試験から取り消された。重篤な有害事象（SAE）が発生した場合、患者は試験から取り消される可能性があります。有害事象（AE）が研究中止に寄与した場合は、常にそれが研究中止の主な理由とみなされた。

【0349】

効能評価

患者はベースラインから6週目までMADR Sを用いて評価された。評価者トレーニングは、評価者間の信頼性を高めるために実施され、経験豊富な治験責任医師が監督した。患者を研究に組み入れる前に評価者トレーニングに積極的に参加した治験責任医師のみが患者の評価を行うことができた。患者の評価は、可能な限り、各訪問先で同じ研究者によって評価された。

【0350】

治療への配分

薬物は同一の外観のカプセルとして投与された。ベースラインの訪問時に選択基準を満たした患者が、コンピュータで作成された無作為化リストに従って二重盲検治療に割り付けられた。無作為化リストの詳細は研究者には知られておらず、密封された不透明な封筒に入っていた。各研究部位では、順次登録された患者には、4つのブロックで利用可能な最も低い無作為化番号が割り当てられた。研究者、研究担当者、参加者はすべて、研究期間中、治療の割り当てを盲検化した。

【0351】

分析セット

安全性解析はすべて、試験薬を少なくとも1回以上服用した無作為化された全患者を対象とした全患者群（APTS）に基づいて行われました。すべての有効性解析は、修正されたintent-to-treatセット（ITT）、すなわち完全解析セット（FAS）に基づいて行われ、APTSに含まれるすべての患者さんは、ベースライン後の有効なMADR S総合スコア評価を少なくとも1回受けた患者さんで構成されている。

【0352】

一次有効性解析

4つの仮説が一次有効性解析に含まれており、前の仮説が棄却される限り、有意水準5%の階層的検定法を用いて多重性を完全に調整した。検定の順序は、6週目に20mg投与とプラセボの間で差がない、6週目に40mg投与とプラセボの間で差がない、1週目に20mg投与とプラセボの間で差がない、1週目に40mg投与とプラセボの間で差がない、というものであった。統計モデルは、治療法と部位を固定因子とし、ベースラインのMADR Sスコアを共変量としたMADR S総合スコア（FAS、LOCF）のベースラインからの変化の共分散分析（ANCOVA）とした。主な有効性解析は、ANCOVAとMMRM（リポート測定の混合モデルの両方を用いて、観察例（OC）データに対し

10

20

30

40

50

て繰り返し実施した。

【 0 3 5 3 】

許容範囲の評価

治験責任医師が観察した、または患者から自発的に報告されたすべての副作用（A E）（併発疾患や新たな疾患の変化を含む）を記録した。A Eは、規制活動のための医療辞書（規制活動のための医療辞書バージョン10.0）に準拠した最低レベルの用語を用いてコード化した。ポストホック解析として、FDAに記載されている自殺に関連する可能性のあるA Eについて、安全性データベースを優先タームおよび逐語タームレベルで検索した [Laughren T (2006) 自殺性に関するメモランダム (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-fda.pdf>)]。

10

【 0 3 5 4 】

結果

患者のベースライン特性

A P T Sは32人の患者で構成された（プラセボ、8人；ベンラファキシン、8人；20mg NA - 831、8人；40mg NA - 831、8人）。ベースライン時の患者の人口統計学的または臨床的特徴において、治療群間に臨床的に関連性のある、または統計学的に有意な差は認められなかった（表3）。患者の平均年齢（±S.D.）は39.7 ± 8.5歳、59.4%が女性であった。ベースラインの平均MADR S総合スコアは34.0であり、重度のうつ病患者群であることを示し、平均CGI - Sスコア5.1と一致していた。患者は登録の約10年前に最初のMDEと診断された。各治療群の74%から80%の患者は以前にMDEを発症しており、現在のエピソードは登録の約5ヶ月前に開始されていた。

20

【 0 3 5 5 】

30

40

50

【表 3】

表3: ベースライン患者の特徴

	プラセボ (n=8)	NA-831	NA-831	ベンラファキシン
		20 mg (n=8)	40 mg (n=8)	225 mg (n=8)
女性	5 (62.5%)	5 (62.5%)	5 (50.0%)	5 (62.5%)
年齢(年)				
平均値±SD	40.0 ± 10.7	41.3 ± 8.9	39.6 ± 10.4	38.0 ± 10.3
範囲	21–61	21–62	19–60	20–63
最初の MDE 患者	21.50%	22.50%	23.00%	22.50%
最初の MDE からの年数±SD	10 ± 4	10 ± 3	9 ± 3	11 ± 9
現在の MDE 開始からの日数±SD	165 ± 34	161 ± 39	163 ± 35	160 ± 47
Efficacy のスコア	(n=105)	(n=108)	(n=100)	(n=112)
MADRS トータルスコア±SD	33.4 ± 2.7	34.1 ± 2.6	34.0 ± 2.8	33.2 ± 3.1

全解析セットに基づく: CGI-S、Clinical Global Impression—重症度;

MADRS: Montgomery- Åsberg うつ病評価尺度;

MDE: 大うつ病エピソード;

S.D.: 標準偏差

【0356】

研究からの離脱

様々な理由で試験を中止したのは、プラセボ群 1 名、40 mg NA-831 群 1 名、Venlafaxine 群 2 名の計 4 名のみでした。87% 以上の患者が試験を終了した。

【0357】

有効性

事前に定義された主要評価項目である有効性評価において、NA-831 の両用量は、多剤間対照解析において、6 週目の MADRS 総スコア (FAS、LOCF) のベースラインからの平均変化率 (FAS、LOCF) において、プラセボに対して統計学的に有意 ($p < 0.0001$) に優れており、プラセボとの平均治療差は 7.7 点 (20 mg) および 8.5 点 (40 mg) であった (表 4)。また、ベンラファキシンは 6 週目にも統計学的に有意 ($p < 0.0001$) にプラセボより優れており、プラセボとの平均治療差は 7.2 ポイント (LOCF) であった。MMRM を用いた解析で得られた 6 週目の推定治療差および名目 p 値は、ANCOVA 解析で得られた値と同様であった 5.7 ± 1.3 (20 mg NA-831)、7.8 ± 1.3 (40 mg NA-831)、5.6 ± 1.3 (ベンラファキシン)、いずれも $p < 0.0001$ (表 2)。

【0358】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4: 有効性分析のまとめ

分析	治療群	平均値±SD	プラセボとの差	p 値
LOCF,	プラセボ (n=7)	-14.7 ± 1.0	—	—
ANCOVA	NA-831 20 mg (n=8)	-22.4 ± 1.0	-7.7 ± 1.4	<0.0001
	NA-831 40 mg (n=7)	-23.2 ± 1.0	-8.5 ± 1.4	<0.0001
	ベンラファキシン (n=6)	-21.9 ± 1.0	-7.2 ± 1.4	<0.0001
OC,	プラセボ (n=7)	-16.6 ± 1.0	—	—
ANCOVA	NA-831 20 mg (n=8)	-22.3± 0.9	-5.7± 1.3	<0.0001
	NA-831 40 mg (n=7)	-24.4 ± 1.0	-7.8± 1.3	<0.0001
	ベンラファキシン(n=6)	-22.2± 0.9	-5.6 ± 1.3	<0.0001
MMRM	プラセボ (n=7)	-15.4 ± 1.0	—	—
	NA-831 20 mg (n=8)	-22.3± 0.9	-6.9 ±1.3	<0.0001
	NA-831 40 mg (n=7)	-24.9 ± 1.1	-9.5 ± 1.4	<0.0001
	ベンラファキシン (n=6)	-23.5 ±0.9	-8.1 ±3	<0.0001

FAS: 完全解析セット

LOCF: 最後に観測されたものを繰越す

MADRS: montgomery-A°sberg うつ病評価尺度

MMRM: 混合モデル反復測定

OC: 観察された症例

S.E.: 平均の標準誤差

【 0 3 5 9 】

認容性と安全性

6 週間の治療期間中、プラセボ群では約 6 0 %、ベンラファキシン群では 7 5 % の患者に 1 回以上の A E が認められた。2 0 m g の N A - 8 3 1 群では 1 2 . 5 %、4 0 m g の N A - 8 3 群では 1 2 . 5 % の患者のみが A E を発症していた。

【 0 3 6 0 】

A E が原因で退会した患者は合計 1 0 例 (3 3 . 3 %) で、プラセボ群 1 例 (1 0 %)、N A - 8 3 1 2 0 m g 群 1 例 (1 2 . 5 %)、ベンラファキシン群 2 例 (2 5 %) で退会はなかった。

【 0 3 6 1 】

活性型 N A - 8 3 1 投与群で報告された最も一般的な A E は、軽度の頭痛と口渇であった。ベンラファキシン投与群では、大多数の患者さんが吐き気、激しい頭痛、力の喪失、視界のぼやけ、胸の痛み、心拍の速さや不規則さ、自殺念慮などを報告している。

【 0 3 6 2 】

結論

本試験の目的は、MDD患者を対象としたN A - 8 3 1の有効性、安全性、忍容性を評価することであった。試験方法と患者集団の妥当性を検証する目的で、有効参考薬であるベンラファキシンXRが含まれており、主要な有効性解析において有効性が認められまし

た。NA - 831の両用量は、一次有効性解析においてプラセボと比較して有意な改善を示した。

【0363】

MADR5での活性型治療とプラセボの差は、欧州当局が承認した抗うつ薬の平均16%単位と比較して、32.5%単位の奏効率の臨床的意義のある差となる [Melander H Salomonson T Abadie E van Zwieten-Boot B (2008). A regulatory apologia - A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology* 18, 623-627. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.06.003>]。

【0364】

結論として、本試験におけるNA - 831の6週間の投与は、MDD患者の抑うつ症状や不安症状の軽減に忍容性が高く、効果的であった。

【0365】

本発明は、その特定の実施形態を参照して説明される。本発明の他の特徴および他の実施形態は、当技術分野の当業者であれば、不必要な実験および合理的な成功の可能性なしに製造することができる。それらおよび他の実施形態のすべては、本発明の一部であると考えられる。

【0366】

本発明の利点

環状ペプチド、特にIGF - Iを超える環状ペプチドを用いた本発明によって提供されるいくつかの利点には、以下が含まれる。

【0367】

有効成分は、インビトロでも組換え技術などの他の手段でも合成が容易である。

【0368】

ペプチドは低分子であるため、体内や区画間（血液脳関門、粘膜など）で容易に拡散することができる。投与方法の選択や傷害部位への到達性が向上する。

【0369】

cPG、c(PG)3、cGMePは非常に安定した分子であり、免疫系に課題を与える可能性が低いため、長期間投与してもよいし、予防的に投与してもよい。

【0370】

本発明は、mGluRs、特に2/3を調節することにより、脳障害や変性疾患を予防し、長期的な脳の回復効果をもたらす新規な治療法を提供するものである。

【0371】

IGF - 1誘導を調節する役割を持つcPGは、成長の副作用の可能性が少ない、さらなる神経保護を提供する。

【0372】

結論

環状プロリルグリシンは、グルタミン酸誘発性の神経毒性を減少または防止し、神経保護作用を有し、神経細胞の変性または細胞死を抑制することができることを示している。

【0373】

本発明は、その特定の実施形態を参照して説明される。本発明の他の特徴および他の実施形態は、当技術分野の当業者であれば、不必要な実験および合理的な成功の可能性なしに製造することができる。それらおよび他の実施形態のすべては、本発明の一部であると考えられる。

【0374】

本発明の様々な実施形態が上記に記載されているが、それらは例示の方法で提示されているだけであり、限定ではないことが理解されるべきである。当業者であれば、添付の特許請求の範囲に定義されているように、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、形態および詳細の様々な変更がそこで行われ得ることが理解されるであろう。したがって、本発明の幅および範囲は、上述した例示的な実施形態のいずれによっても制限されるべ

10

20

30

40

50

きではなく、以下の請求項およびその等価物に従って定義されるべきである。

【0375】

本出願で参照される特許文献および科学論文を含むすべての出版物は、参考文献を含め、すべての目的のために、個々の出版物が個別に参考文献として組み込まれている場合と同様の範囲で、その全体が参照により組み込まれている。すべての見出しは読者の便宜のためのものであり、特に指定がない限り、見出しに続く文章の意味を制限するために使用すべきではない。

10

20

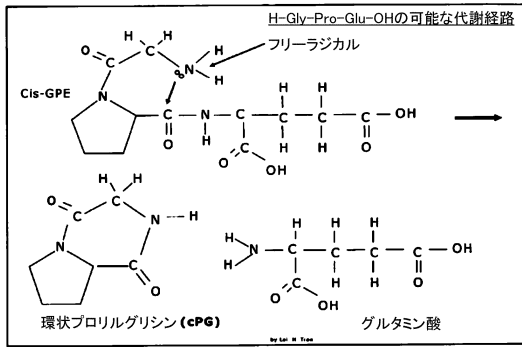
30

40

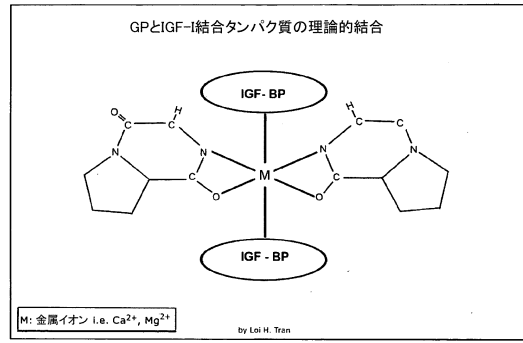
50

【 図 面 】

【 図 1 】

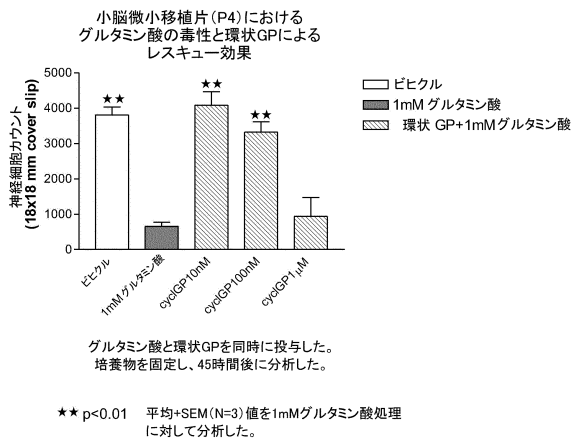


【 図 2 】

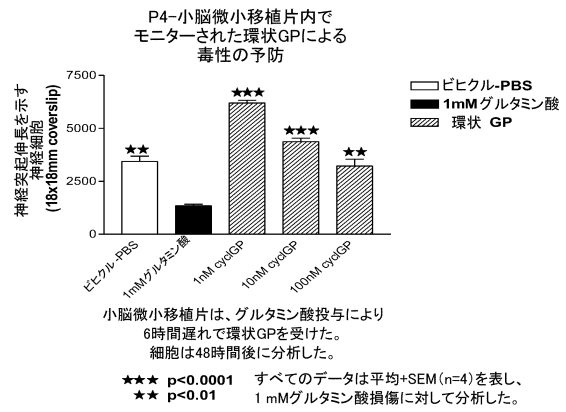


10

【 図 3 】



【 図 4 】



20

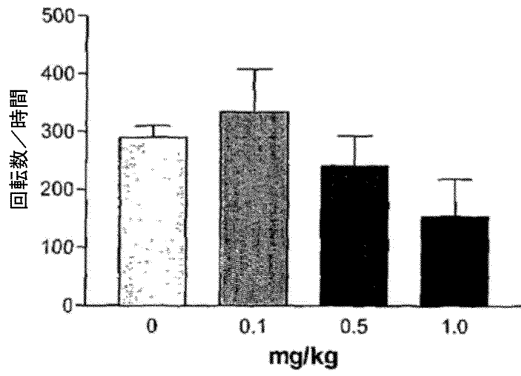
30

40

50

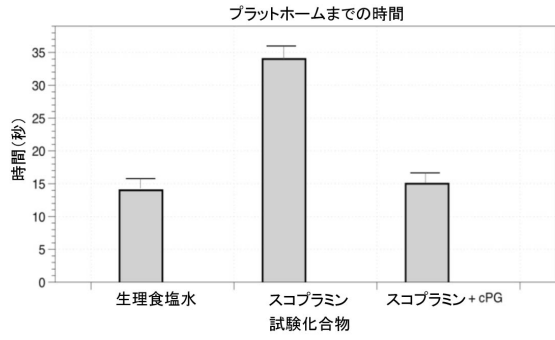
【 図 5 】

6-OHDA病変後の機能回復に対するcPGの効果



【 図 6 】

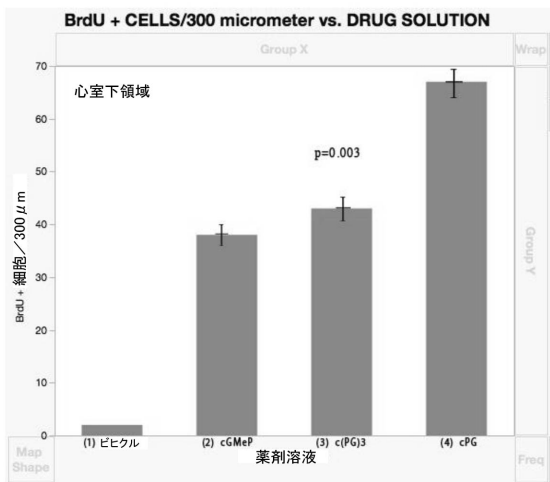
ラットがプラットホームにたどり着くまでの時間



10

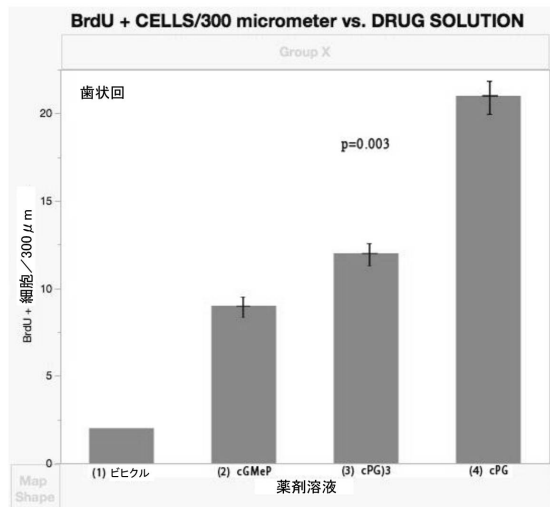
【 図 7 】

cPG, cGMeP, c(PG)3薬剤溶液の心室下領域におけるBrdU+細胞/300μmへの影響



【 図 8 】

cPG, cGMeP, c(PG)3薬剤溶液の歯状回におけるBrdU+細胞/300μmへの影響



20

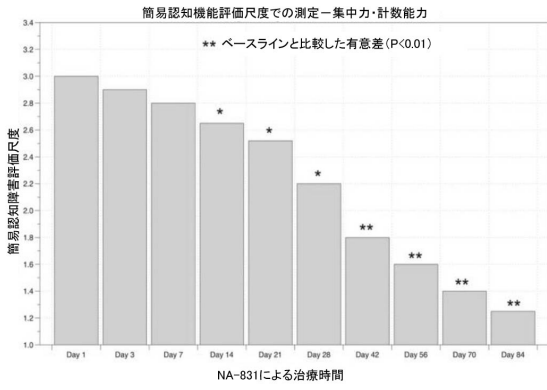
30

40

50

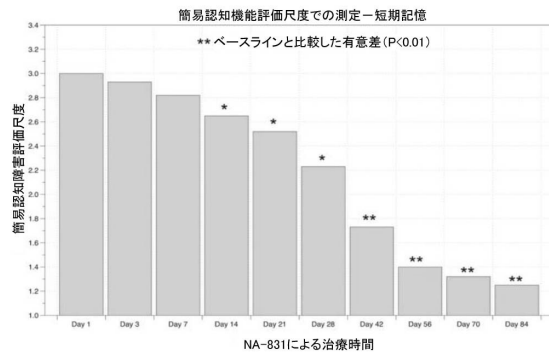
【図 9】

集中力・計数能力の向上



【図 10】

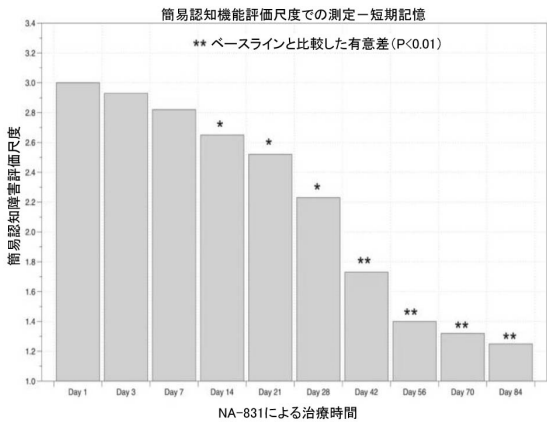
短期記憶力の向上



10

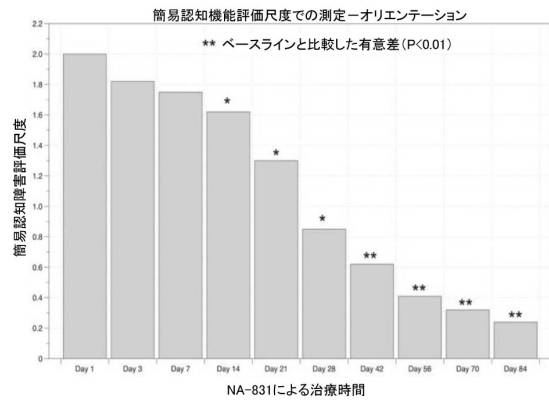
【図 11】

長期記憶力の向上



【図 12】

オリエンテーションへの影響



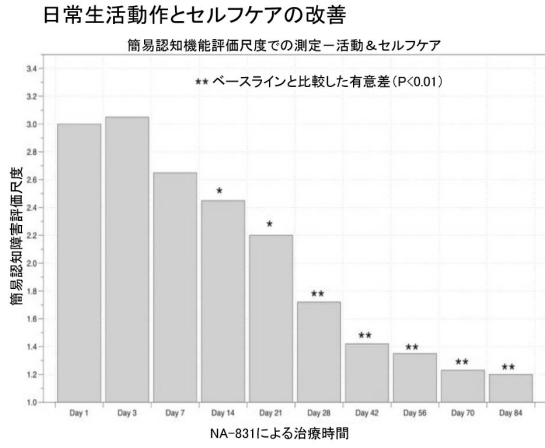
20

30

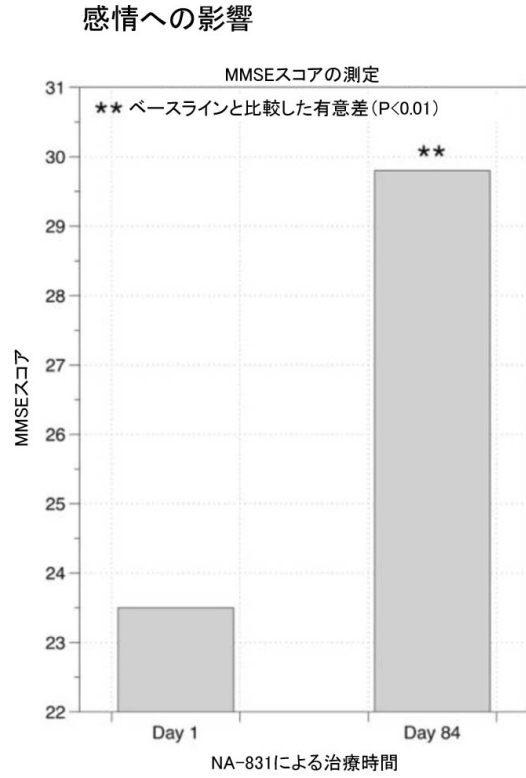
40

50

【 図 1 3 】



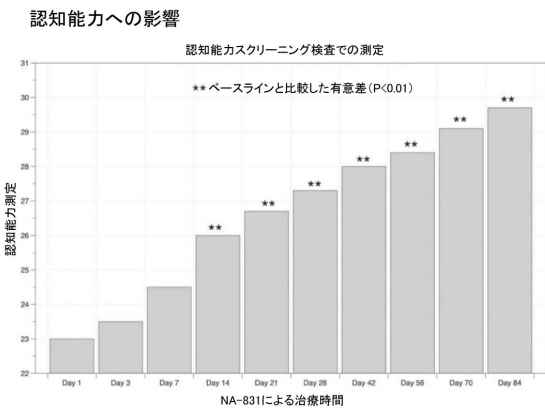
【 図 1 4 】



10

20

【 図 1 5 】



30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/671,466

(32)優先日 平成30年5月15日(2018.5.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(56)参考文献 米国特許出願公開第2015/0306171(US, A1)

米国特許出願公開第2006/0258663(US, A1)

米国特許第7232798(US, B2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80

A61P 1/00 - 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)