

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和5年1月25日(2023.1.25)

【国際公開番号】WO2020/150290  
 【公表番号】特表2022-517117(P2022-517117A)  
 【公表日】令和4年3月4日(2022.3.4)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-039  
 【出願番号】特願2021-540587(P2021-540587)

【国際特許分類】

10

- A 6 1 K 45/00(2006.01)
- C 1 2 Q 1/02(2006.01)
- C 1 2 Q 1/68(2018.01)
- C 1 2 Q 1/686(2018.01)
- A 6 1 K 31/7088(2006.01)
- A 6 1 K 48/00(2006.01)
- A 6 1 P 25/00(2006.01)
- A 6 1 P 21/02(2006.01)
- A 6 1 P 25/28(2006.01)
- A 6 1 P 21/00(2006.01)
- A 6 1 P 29/00(2006.01)
- A 6 1 P 25/16(2006.01)
- A 6 1 P 17/02(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- G 0 1 N 33/50(2006.01)
- G 0 1 N 33/15(2006.01)
- G 0 1 N 33/68(2006.01)
- C 1 2 N 15/113(2010.01)
- C 1 2 N 5/0793(2010.01)

20

【F I】

30

- A 6 1 K 45/00
- C 1 2 Q 1/02
- C 1 2 Q 1/68
- C 1 2 Q 1/686 Z
- A 6 1 K 31/7088
- A 6 1 K 48/00
- A 6 1 P 25/00
- A 6 1 P 21/02
- A 6 1 P 25/28
- A 6 1 P 21/00
- A 6 1 P 29/00
- A 6 1 P 25/16
- A 6 1 P 17/02
- A 6 1 P 43/00 1 2 1
- G 0 1 N 33/50 Z
- G 0 1 N 33/15 Z
- G 0 1 N 33/68
- G 0 1 N 33/50 P
- C 1 2 N 15/113 Z Z N A
- C 1 2 N 5/0793

40

50

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年1月13日(2023.1.13)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

TAR DNA結合タンパク質43(TDP-43)の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置すること、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させることを必要とする対象の神経細胞における、前記疾患もしくは前記状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための組成物であって、前記組成物が、STMN2タンパク質のレベルの低減を補正する薬剤を含み、前記組成物が、前記神経細胞に接触させられることを特徴とし、前記薬剤が、標的転写物のポリアデニル化部位を標的としない、前記組成物。

10

【請求項2】

前記薬剤が、STMN2 RNA転写物、プレRNA転写物、または新生RNA転写物に特異的に結合する、請求項1に記載の組成物。

20

【請求項3】

前記薬剤が、不完全な(abortive)STMN2 RNA転写物、プレRNA転写物、または新生RNA転写物に特異的に結合する、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記薬剤が、潜在性エクソン(cryptic exon)をコードするSTMN2 RNA配列、プレRNA配列、または新生RNA配列に特異的に結合する、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】

前記薬剤が、5'スプライス部位、3'スプライス部位、または通常のTDP-43結合部位を標的とするように設計される、請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項6】

前記薬剤が、1つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、請求項1~5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

前記薬剤が、小分子またはオリゴヌクレオチドである、請求項1~6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記薬剤が、正常長STMN2プレmRNAもしくはmRNA、またはタンパク質をコードするSTMN2プレmRNAもしくはmRNAを回復させる、請求項1~8のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項10】

前記薬剤が、JNK阻害剤である、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

前記薬剤が、JNKの小分子阻害剤、JNKの発現を低減させるように設計されたオリゴヌクレオチド、またはJNKを阻害するように設計された遺伝子治療薬からなる群から選択される、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記対象が、ニューロンの成長及び修復の改善を示す、請求項1~11のいずれか1項

50

に記載の組成物。

【請求項 13】

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、封入体筋炎 (IBM)、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 16】

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記疾患または前記状態が、神経細胞における TDP - 43 の突然変異したかまたは低減したレベルに関連する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、第 2 の薬剤と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 19】

前記第 2 の薬剤が、神経変性疾患を処置するために投与される、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記第 2 の薬剤が、外傷性脳損傷を処置するために投与される、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記第 2 の薬剤が、STMN2 である、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記第 2 の薬剤が、JNK 阻害剤である、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 23】

TAR DNA 結合タンパク質 43 (TDP - 43) の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置すること、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させることを必要とする対象の神経細胞における、前記疾患もしくは前記状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための組成物であって、前記組成物が、STMN2 RNA への潜在性エクソンの包含を抑制または防止する薬剤を含み、前記組成物が、前記神経細胞に接触させられることを特徴とし、前記薬剤が、標的転写物のポリアデニル化部位を標的としない、前記組成物。

40

【請求項 24】

前記薬剤が、潜在性エクソンをコードする STMN2 RNA 配列、プレ RNA 配列、または新生 RNA 転写物配列に特異的に結合する、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記薬剤が、5' スプライス部位、3' スプライス部位、または通常の TDP - 43 結合部位を標的とするように設計される、請求項 23 または 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記薬剤が、1 つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、請求項 23 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

50

前記薬剤が、オリゴヌクレオチドまたは小分子である、請求項 23 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記薬剤が、正常長 STMN2 プレ mRNA もしくは mRNA、またはタンパク質をコードする STMN2 プレ mRNA もしくは mRNA を回復させる、請求項 23 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記薬剤が、潜在性スプライシングを抑制する、請求項 23 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の組成物。 10

【請求項 31】

前記薬剤が、STMN2 タンパク質の分解を防止するかまたは遅延させる、請求項 23 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記対象が、ニューロンの成長及び修復の改善を示す、請求項 23 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、請求項 23 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の組成物。 20

【請求項 34】

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型認知症 (FTD)、封入体筋炎 (IBM)、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項 23 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 35】

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、請求項 23 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、請求項 23 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の組成物。 30

【請求項 37】

前記疾患または前記状態が、神経細胞における TDP-43 の突然変異したかまたは低減したレベルに関連する、請求項 23 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 38】

前記組成物が、第 2 の薬剤と組み合わせて前記対象にされることを特徴とする、請求項 23 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記第 2 の薬剤が、神経変性疾患を処置するために投与される、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記第 2 の薬剤が、外傷性脳損傷を処置するために投与される、請求項 38 に記載の組成物。 40

【請求項 41】

前記第 2 の薬剤が、STMN2 である、請求項 38 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 42】

前記第 2 の薬剤が、JNK 阻害剤である、請求項 38 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 43】

不完全な STMN2 RNA 配列または変化した STMN2 RNA 配列に結合し、正 50

常な完全長STMN2 RNAまたはタンパク質をコードするSTMN2 RNAの発現を回復させる薬剤であって、

前記STMN2 RNA配列のポリアデニル化部位に結合しない、前記薬剤。

【請求項44】

前記不完全なSTMN2 RNA配列または前記変化したSTMN2 RNA配列が、TDP-43の機能が減退するかまたはTDP病変が生じる際に発生し、かつ存在量が増加する、請求項43に記載の薬剤。

【請求項45】

潜在性エクソンをコードするSTMN2 mRNA配列、プレmRNA配列、または新生RNA配列に特異的に結合し、STMN2 RNAへの潜在性エクソンの包含を抑制または防止する薬剤であって、

10

前記STMN2 mRNA配列、前記プレmRNA配列、または前記新生RNA配列のポリアデニル化部位に結合しない、前記薬剤。

【請求項46】

前記薬剤が、オリゴヌクレオチド、タンパク質、または小分子である、請求項43～45のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項47】

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項43～46のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項48】

20

前記薬剤が、5'スプライス部位、3'スプライス部位、または通常のTDP-43結合部位を標的とするように設計される、請求項43～47のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項49】

前記薬剤が、1つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、請求項43～48のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項50】

薬剤を含む医薬組成物であって、

前記薬剤が、STMN2タンパク質の分解を防止するかまたは遅延させ、前記薬剤が、標的転写物のポリアデニル化部位に結合しない、前記医薬組成物。

【請求項51】

30

前記薬剤が、オリゴヌクレオチド、タンパク質、または小分子である、請求項50に記載の医薬組成物。

【請求項52】

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項50または51に記載の医薬組成物。

【請求項53】

前記薬剤が、5'スプライス部位、3'スプライス部位、または通常のTDP-43結合部位を標的とするように設計される、請求項50～52のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項54】

40

前記薬剤が、1つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、請求項50～53のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項55】

オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、

前記オリゴヌクレオチドが、潜在性エクソンをコードするSTMN2 mRNA配列、プレmRNA配列、または新生RNA配列に特異的に結合し、薬剤が、前記STMN2 mRNA配列、前記プレmRNA配列、または前記新生RNA配列のポリアデニル化部位に結合しない、前記医薬組成物。

【請求項56】

前記オリゴヌクレオチドが、STMN2 RNAへの潜在性エクソンの包含を抑制また

50

は防止する、請求項 55 に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

前記オリゴヌクレオチドが、潜在性スプライシングを抑制する、請求項 55 または 56 に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

前記オリゴヌクレオチドが、5' スプライス部位、3' スプライス部位、または通常の TDP-43 結合部位を標的とする、請求項 55 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

前記オリゴヌクレオチドが、1 つ以上のスプライス部位を標的とする、請求項 55 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 60】

前記オリゴヌクレオチドが、正常な完全長 STMN2 RNA またはタンパク質をコードする STMN2 RNA の発現を回復させる、請求項 55 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 61】

前記オリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 55 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 62】

神経変性疾患を処置するための薬剤をさらに含む、請求項 50 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 63】

外傷性脳損傷を処置するための薬剤をさらに含む、請求項 50 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 64】

プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーを処置するための薬剤をさらに含む、請求項 50 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 65】

遺伝子治療薬として STMN2 をさらに含む、請求項 50 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 66】

JNK 阻害剤をさらに含む、請求項 50 ~ 65 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 67】

対象の神経細胞における TDP-43 の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための、候補薬剤を同定するための 1 つ以上の試験薬剤をスクリーニングする方法であって、

低減したかもしくは突然変異した TDP-43 レベルまたは誤局在化した TDP-43 を有する神経細胞を提供すること、

前記細胞を前記 1 つ以上の試験薬剤と接触させること、

前記接触させた細胞が STMN2 タンパク質のレベルの増加を有するか否かを判定すること、及び 40

前記接触させた細胞が STMN2 タンパク質のレベルの増加を有する場合に、前記試験薬剤を候補薬剤として同定すること、

を含む、前記方法。

【請求項 68】

前記接触させた細胞が STMN2 タンパク質のレベルの増加を有するか否かを判定するステップが、前記接触させた細胞中の STMN2 タンパク質レベルを測定することを含む、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

前記接触させた細胞中の前記 STMN2 タンパク質レベルが、ELISA アッセイを使 50

用して測定される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記接触させた細胞が S T M N 2 タンパク質のレベルの増加を有するか否かを判定するステップが、前記接触させた細胞の形態または機能を評価することを含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記接触させた細胞の形態または機能が、免疫プロテオミクス及び/または免疫細胞化学を使用して評価される、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 7 3】

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )、前頭側頭型認知症 ( F T D )、封入体筋炎 ( I B M )、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項 6 7 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、請求項 6 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 7 6】

対象の神経細胞における T D P - 4 3 の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための、候補薬剤を同定するための 1 つ以上の試験薬剤をスクリーニングする方法であって、

低減したかもしくは突然変異した T D P - 4 3 レベルまたは誤局在化した T D P - 4 3 を有する神経細胞を提供すること、

前記細胞を前記 1 つ以上の試験薬剤と接触させること、

前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中に潜在性エクソンを有するか否かを判定すること、及び 30

前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中の潜在性エクソンのレベルの低下を有する場合に、前記試験薬剤を候補薬剤として同定すること、

を含む、前記方法。

【請求項 7 7】

前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中に潜在性エクソンを有するか否かを判定するステップが、R T - P C R、q P C R、または R N A S e q を使用して前記接触させた細胞を評価して、前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中に潜在性エクソンを有するか否かを同定することを含む、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、請求項 7 6 または 7 7 に記載の方法 40

【請求項 7 9】

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )、前頭側頭型認知症 ( F T D )、封入体筋炎 ( I B M )、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項 7 6 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、請求項 7 6 または 7 7 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、請求 50

項 7 6 または 7 7 に記載の方法。

【請求項 8 2】

対象の神経細胞における T D P - 4 3 の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための、候補薬剤を同定するための 1 つ以上の試験薬剤をスクリーニングする方法であって、

低減したかもしくは突然変異した T D P - 4 3 レベルまたは誤局在化した T D P - 4 3 を有する神経細胞を提供すること、

前記細胞を前記 1 つ以上の試験薬剤と接触させること、

前記接触させた細胞が正常な完全長 S T M N 2 R N A またはタンパク質をコードする S T M N 2 R N A を発現するか否かを判定すること、及び

前記接触させた細胞が正常な完全長 S T M N 2 R N A またはタンパク質をコードする S T M N 2 R N A を発現する場合に、前記試験薬剤を候補薬剤として同定すること、

を含む、前記方法。

【請求項 8 3】

対象から得た試料における S T M N 2 タンパク質のレベルの変化を検出する方法であって、

前記 S T M N 2 タンパク質のレベルが変化しているか否かを検出すること、

を含む、前記方法。

【請求項 8 4】

前記対象が、筋萎縮性側索硬化症を有する、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記対象が、外傷性脳損傷を有する、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 6】

S T M N 2 レベルが変化しているか否かを検出することが、参照試料と比較して前記 S T M N 2 レベルが低下しているか否かを判定することを含む、請求項 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記 S T M N 2 レベルが変化しているか否かを検出することが、E L I S A を使用することを含む、請求項 8 3 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記試料が、生体液試料である、請求項 8 3 ~ 8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 9】

試料中の S T M N 2 潜在性エクソンを検出するためのアッセイであって、生体液試料からエクソソーム R N A を抽出すること、

前記抽出したエクソソーム R N A を c D N A に変換すること、及び

前記 c D N A をアッセイすること、を含み、

前記 S T M N 2 潜在性エクソソームの転写物の有無を検出する、前記アッセイ。

【請求項 9 0】

前記アッセイが、q P C R アッセイである、請求項 8 9 に記載のアッセイ。

【請求項 9 1】

試料を処理する方法であって、生体液試料からエクソソーム R N A を抽出すること、及び

前記抽出したエクソソーム R N A を c D N A に変換すること、

を含む、前記方法。

【請求項 9 2】

アッセイを使用して前記 c D N A を評価することをさらに含む、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記アッセイが、q P C R アッセイである、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

10

20

30

40

50

前記生体液試料が、脳脊髄液試料である、請求項 9 1 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 0】

本明細書の実施形態または態様は、本明細書に記載の任意の薬剤、組成物、物品、キット、及び/または方法を対象とし得る。任意の 1 つ以上の実施形態または態様は、適切な場合はいつでも、任意の 1 つ以上の他の実施形態または態様と自由に組み合わせることができることが企図される。例えば、相互に矛盾しない 2 つ以上の薬剤、組成物、物品、キット、及び/または方法の任意の組み合わせが提供される。本明細書における任意の場所の用語に関する任意の説明または例示は、別途示されないかまたは明白に明らかでない限り、そのような用語が本明細書中に現れる場合はいつでも（例えば、そのような用語が関連する任意の態様または実施形態において）適用され得ることが理解されよう。

10

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

T A R D N A 結合タンパク質 4 3 ( T D P - 4 3 ) の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置すること、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させることを必要とする対象の神経細胞における、前記疾患もしくは前記状態を処置するか、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させる方法であって、

20

前記神経細胞を S T M N 2 タンパク質のレベルの低減を補正する薬剤に接触させることを含み、前記薬剤が、標的転写物のポリアデニル化部位を標的としない、前記方法。

(項目 2)

前記薬剤が、S T M N 2 R N A 転写物、プレ R N A 転写物、または新生 R N A 転写物に特異的に結合する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記薬剤が、不完全な ( a b o r t i v e ) S T M N 2 R N A 転写物、プレ R N A 転写物、または新生 R N A 転写物に特異的に結合する、項目 2 に記載の方法。

30

(項目 4)

前記薬剤が、潜在性エクソン ( c r y p t i c e x o n ) をコードする S T M N 2 R N A 配列、プレ R N A 配列、または新生 R N A 配列に特異的に結合する、項目 2 に記載の方法。

(項目 5)

前記薬剤が、5' スプライス部位、3' スプライス部位、または通常の T D P - 4 3 結合部位を標的とするように設計される、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記薬剤が、1 つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 7)

前記薬剤が、小分子またはオリゴヌクレオチドである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8)

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記薬剤が、正常長 S T M N 2 プレ m R N A もしくは m R N A、またはタンパク質をコードする S T M N 2 プレ m R N A もしくは m R N A を回復させる、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0)

50

前記薬剤が、JNK阻害剤である、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記薬剤が、JNKの小分子阻害剤、JNKの発現を低減させるように設計されたオリゴヌクレオチド、またはJNKを阻害するように設計された遺伝子治療薬からなる群から選択される、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記対象が、ニューロンの成長及び修復の改善を示す、項目1～11のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型認知症(FTD)、封入体筋炎(IBM)、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、項目1～13のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目17)

前記疾患または前記状態が、神経細胞におけるTDP-43の突然変異したかまたは低減したレベルに関連する、項目1～16のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

有効量の第2の薬剤を前記対象に投与することをさらに含む、項目1～17のいずれか1項に記載の方法。

(項目19)

前記第2の薬剤が、神経変性疾患を処置するために投与される、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記第2の薬剤が、外傷性脳損傷を処置するために投与される、項目18に記載の方法。

(項目21)

前記第2の薬剤が、STMN2である、項目18～20のいずれか1項に記載の方法。

(項目22)

前記第2の薬剤が、JNK阻害剤である、項目18～21のいずれか1項に記載の方法。

(項目23)

TAR DNA結合タンパク質43(TDP-43)の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置すること、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させることを必要とする対象の神経細胞における、前記疾患もしくは前記状態を処置するか、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させる方法であって、

前記神経細胞をSTMN2 RNAへの潜在性エクソンの包含を抑制または防止する薬剤に接触させることを含み、前記薬剤が、標的転写物のポリアデニル化部位を標的としない、前記方法。

(項目24)

前記薬剤が、潜在性エクソンをコードするSTMN2 RNA配列、プレRNA配列、または新生RNA転写物配列に特異的に結合する、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記薬剤が、5'スプライス部位、3'スプライス部位、または通常のTDP-43結合部位を標的とするように設計される、項目23または24に記載の方法。

(項目26)

10

20

30

40

50

前記薬剤が、1つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、項目23～25のいずれか1項に記載の方法。

(項目27)

前記薬剤が、オリゴヌクレオチドまたは小分子である、項目23～26のいずれか1項に記載の方法。

(項目28)

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記薬剤が、正常長STMN2プレmRNAもしくはmRNA、またはタンパク質をコードするSTMN2プレmRNAもしくはmRNAを回復させる、項目23～28のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

前記薬剤が、潜在性スプライシングを抑制する、項目23～29のいずれか1項に記載の方法。

(項目31)

前記薬剤が、STMN2タンパク質の分解を防止するかまたは遅延させる、項目23～30のいずれか1項に記載の方法。

(項目32)

前記対象が、ニューロンの成長及び修復の改善を示す、項目23～31のいずれか1項に記載の方法。

(項目33)

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、項目23～32のいずれか1項に記載の方法。

(項目34)

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、前頭側頭型認知症(FTD)、封入体筋炎(IBM)、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、項目23～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目35)

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、項目23～32のいずれか1項に記載の方法。

(項目36)

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、項目23～32のいずれか1項に記載の方法。

(項目37)

前記疾患または前記状態が、神経細胞におけるTDP-43の突然変異したかまたは低減したレベルに関連する、項目23～36のいずれか1項に記載の方法。

(項目38)

有効量の第2の薬剤を前記対象に投与することをさらに含む、項目23～37のいずれか1項に記載の方法。

(項目39)

前記第2の薬剤が、神経変性疾患を処置するために投与される、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記第2の薬剤が、外傷性脳損傷を処置するために投与される、項目38に記載の方法。

(項目41)

前記第2の薬剤が、STMN2である、項目38～40のいずれか1項に記載の方法。

(項目42)

前記第2の薬剤が、JNK阻害剤である、項目38～41のいずれか1項に記載の方法。

(項目43)

不完全なSTMN2 RNA配列または変化したSTMN2 RNA配列に結合し、正常な完全長STMN2 RNAまたはタンパク質をコードするSTMN2 RNAの発現

10

20

30

40

50

を回復させる薬剤であって、

前記 S T M N 2 RNA 配列のポリアデニル化部位に結合しない、前記薬剤。

(項目 4 4)

前記不完全な S T M N 2 RNA 配列または前記変化した S T M N 2 RNA 配列が、T D P - 4 3 の機能が減退するかまたは T D P 病変が生じる際に発生し、かつ存在量が増加する、項目 4 3 に記載の薬剤。

(項目 4 5)

潜在性エクソンをコードする S T M N 2 mRNA 配列、プレ mRNA 配列、または新生 RNA 配列に特異的に結合し、S T M N 2 RNA への潜在性エクソンの包含を抑制または防止する薬剤であって、

前記 S T M N 2 mRNA 配列、前記プレ mRNA 配列、または前記新生 RNA 配列のポリアデニル化部位に結合しない、前記薬剤。

(項目 4 6)

前記薬剤が、オリゴヌクレオチド、タンパク質、または小分子である、項目 4 3 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

(項目 4 7)

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

(項目 4 8)

前記薬剤が、5' スプライス部位、3' スプライス部位、または通常の T D P - 4 3 結合部位を標的とするように設計される、項目 4 3 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

(項目 4 9)

前記薬剤が、1 つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、項目 4 3 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

(項目 5 0)

薬剤を含む医薬組成物であって、

前記薬剤が、S T M N 2 タンパク質の分解を防止するかまたは遅延させ、前記薬剤が、標的転写物のポリアデニル化部位に結合しない、前記医薬組成物。

(項目 5 1)

前記薬剤が、オリゴヌクレオチド、タンパク質、または小分子である、項目 5 0 に記載の医薬組成物。

(項目 5 2)

前記薬剤が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 5 0 または 5 1 に記載の医薬組成物。

(項目 5 3)

前記薬剤が、5' スプライス部位、3' スプライス部位、または通常の T D P - 4 3 結合部位を標的とするように設計される、項目 5 0 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 5 4)

前記薬剤が、1 つ以上のスプライス部位を標的とするように設計される、項目 5 0 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 5 5)

オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、

前記オリゴヌクレオチドが、潜在性エクソンをコードする S T M N 2 mRNA 配列、プレ mRNA 配列、または新生 RNA 配列に特異的に結合し、薬剤が、前記 S T M N 2 mRNA 配列、前記プレ mRNA 配列、または前記新生 RNA 配列のポリアデニル化部位に結合しない、前記医薬組成物。

(項目 5 6)

前記オリゴヌクレオチドが、S T M N 2 RNA への潜在性エクソンの包含を抑制または防止する、項目 5 5 に記載の医薬組成物。

(項目 5 6)

10

20

30

40

50

(項目 57)

前記オリゴヌクレオチドが、潜在性スプライシングを抑制する、項目 55 または 56 に記載の医薬組成物。

(項目 58)

前記オリゴヌクレオチドが、5' スプライス部位、3' スプライス部位、または通常の TDP - 43 結合部位を標的とする、項目 55 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 59)

前記オリゴヌクレオチドが、1 つ以上のスプライス部位を標的とする、項目 55 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 60)

前記オリゴヌクレオチドが、正常な完全長 STMN2 RNA またはタンパク質をコードする STMN2 RNA の発現を回復させる、項目 55 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 61)

前記オリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 55 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 62)

神経変性疾患を処置するための薬剤をさらに含む、項目 50 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 63)

外傷性脳損傷を処置するための薬剤をさらに含む、項目 50 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 64)

プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーを処置するための薬剤をさらに含む、項目 50 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 65)

遺伝子治療薬として STMN2 をさらに含む、項目 50 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 66)

JNK 阻害剤をさらに含む、項目 50 ~ 65 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 67)

対象の神経細胞における TDP - 43 の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための、候補薬剤を同定するための 1 つ以上の試験薬剤をスクリーニングする方法であって、

低減したかもしくは突然変異した TDP - 43 レベルまたは誤局在化した TDP - 43 を有する神経細胞を提供すること、

前記細胞を前記 1 つ以上の試験薬剤と接触させること、

前記接触させた細胞が STMN2 タンパク質のレベルの増加を有するか否かを判定すること、及び

前記接触させた細胞が STMN2 タンパク質のレベルの増加を有する場合に、前記試験薬剤を候補薬剤として同定すること、

を含む、前記方法。

(項目 68)

前記接触させた細胞が STMN2 タンパク質のレベルの増加を有するか否かを判定するステップが、前記接触させた細胞中の STMN2 タンパク質レベルを測定することを含む、項目 67 に記載の方法。

(項目 69)

前記接触させた細胞中の前記 STMN2 タンパク質レベルが、ELISA アッセイを使用して測定される、項目 68 に記載の方法。

(項目 70)

10

20

30

40

50

前記接触させた細胞が S T M N 2 タンパク質のレベルの増加を有するか否かを判定するステップが、前記接触させた細胞の形態または機能を評価することを含む、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記接触させた細胞の形態または機能が、免疫プロテオミクス及び/または免疫細胞化学を使用して評価される、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、項目 6 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 3)

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )、前頭側頭型認知症 ( F T D )、封入体筋炎 ( I B M )、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、項目 6 7 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 4)

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、項目 6 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 5)

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、項目 6 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 6)

対象の神経細胞における T D P - 4 3 の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための、候補薬剤を同定するための 1 つ以上の試験薬剤をスクリーニングする方法であって、

低減したかもしくは突然変異した T D P - 4 3 レベルまたは誤局在化した T D P - 4 3 を有する神経細胞を提供すること、

前記細胞を前記 1 つ以上の試験薬剤と接触させること、

前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中に潜在性エクソンを有するか否かを判定すること、及び

前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中の潜在性エクソンのレベルの低下を有する場合に、前記試験薬剤を候補薬剤として同定すること、

を含む、前記方法。

(項目 7 7)

前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中に潜在性エクソンを有するか否かを判定するステップが、R T - P C R、q P C R、または R N A S e q を使用して前記接触させた細胞を評価して、前記接触させた細胞が S T M N 2 R N A 中に潜在性エクソンを有するか否かを同定することを含む、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記疾患または前記状態が、神経変性疾患である、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記疾患または前記状態が、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S )、前頭側頭型認知症 ( F T D )、封入体筋炎 ( I B M )、パーキンソン病、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、項目 7 6 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 0)

前記疾患または前記状態が、外傷性脳損傷である、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記疾患または前記状態が、プロテアソーム阻害剤誘導性ニューロパチーである、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 2)

対象の神経細胞における T D P - 4 3 の機能性の減退に関連する疾患もしくは状態を処置するための、または前記疾患もしくは前記状態の可能性を低減させるための、候補薬剤

10

20

30

40

50

を同定するための1つ以上の試験薬剤をスクリーニングする方法であって、  
 低減したかもしくは突然変異したTDP-43レベルまたは誤局在化したTDP-43  
 を有する神経細胞を提供すること、  
 前記細胞を前記1つ以上の試験薬剤と接触させること、  
 前記接触させた細胞が正常な完全長STMN2 RNAまたはタンパク質をコードする  
 STMN2 RNAを発現するか否かを判定すること、及び  
 前記接触させた細胞が正常な完全長STMN2 RNAまたはタンパク質をコードする  
 STMN2 RNAを発現する場合に、前記試験薬剤を候補薬剤として同定すること、  
 を含む、前記方法。

(項目83)

対象におけるSTMN2タンパク質のレベルの変化を検出する方法であって、  
 前記対象から試料を得ること、及び  
 前記STMN2タンパク質のレベルが変化しているか否かを検出すること、  
 を含む、前記方法。

(項目84)

前記対象が、筋萎縮性側索硬化症を有する、項目83に記載の方法。

(項目85)

前記対象が、外傷性脳損傷を有する、項目83に記載の方法。

(項目86)

STMN2レベルが変化しているか否かを検出することが、参照試料と比較して前記S  
 TMN2レベルが低下しているか否かを判定することを含む、項目83～85のいずれか  
 1項に記載の方法。

(項目87)

前記STMN2レベルが変化しているか否かを検出することが、ELISAを使用する  
 ことを含む、項目83～86のいずれか1項に記載の方法。

(項目88)

前記試料が、生体液試料である、項目83～87のいずれか1項に記載の方法。

(項目89)

試料中のSTMN2潜在性エクソンを検出するためのアッセイであって、  
 生体液試料を得ること、

前記生体液試料からエクソソームRNAを抽出すること、

前記抽出したエクソソームRNAをcDNAに変換すること、及び

前記cDNAをアッセイすること、を含み、

前記STMN2潜在性エクソソームRNAの転写物の有無を検出する、前記アッセイ。

(項目90)

前記アッセイが、qPCRアッセイである、項目89に記載のアッセイ。

(項目91)

試料を処理する方法であって、

生体液試料を得ること、

前記生体液試料からエクソソームRNAを抽出すること、及び

前記抽出したエクソソームRNAをcDNAに変換すること、

を含む、前記方法。

(項目92)

アッセイを使用して前記cDNAを評価することをさらに含む、項目91に記載の方法。

(項目93)

前記アッセイが、qPCRアッセイである、項目92に記載の方法。

(項目94)

前記生体液試料が、脳脊髄液試料である、項目91～93のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50