

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-514489
(P2025-514489A)

(43)公表日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088	4 C 0 8 4	
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 0 7 K	14/47	4 C 0 8 6	
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	4 C 0 8 7	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 H 0 4 5
C 1 2 N	15/864(2006.01)	C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全12頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-564848(P2024-564848)				(71)出願人 516131876
(86)(22)出願日	令和5年5月2日(2023.5.2)				テンブル ユニバーシティー オブ ザ コ
(85)翻訳文提出日	令和6年12月10日(2024.12.10)				モンウェルス システム オブ ハイアー
(86)国際出願番号	PCT/US2023/020659				エデュケーション
(87)国際公開番号	WO2023/215266				アメリカ合衆国 1 9 1 2 2 ペンシルベ
(87)国際公開日	令和5年11月9日(2023.11.9)				ニア州 フィラデルフィア ブロード ス
(31)優先権主張番号	63/337,914				トリート アンド モンゴメリー アベニ
(32)優先日	令和4年5月3日(2022.5.3)				ュー
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				(74)代理人 100102978
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ				弁理士 清水 初志
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),				(74)代理人 100205707
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(				弁理士 小寺 秀紀
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,				(74)代理人 100160923
		FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		(74)代理人 100119507	弁理士 山口 裕孝
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 脳におけるBAG3およびタンパク質品質管理

(57)【要約】
BAG3タンパクは、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、レビー小体病、血管性認知症、混合型認知症、および例えば慢性外傷性脳症(CTE)を併発した外傷性脳損傷の処置において使用される。治療的に有効なBAG3組成物、BAG3の使用、およびBAG3処置方法が説明される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Bcl2 関連アタノジーン 3 (BAG3) ポリペプチドまたはその活性断片の発現を脳または中枢神経系にもたらし、それによって脳または中枢神経系の神経変性疾患を処置するかまたはそのリスクを低下させるために、脳または中枢神経系の神経変性疾患を有するかまたは有するリスクがある対象に、BAG3 ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはその活性断片を投与する段階を含む、脳または中枢神経系の神経変性疾患を処置する方法。

【請求項 2】

脳または中枢神経系の神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、レビー小体病、血管性認知症、または混合型認知症である、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

Bcl2 関連アタノジーン 3 (BAG3) ポリペプチドまたはその活性断片の発現を脳または中枢神経系にもたらし、それによって外傷性脳損傷を処置するかまたはそれを有するリスクを低下させるために、外傷性脳損傷を有するかまたは有するリスクがある対象に、BAG3 ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはその活性断片を投与する段階を含む、外傷性脳損傷を処置する方法。

【請求項 4】

外傷性脳損傷が、慢性外傷性脳症 (CTE) を併発した外傷性脳損傷である、請求項 3 記載の方法。

20

【請求項 5】

BAG3 ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはその活性断片の発現または量が、正常対照と比べて、脳または中枢神経系の細胞または組織において増大される、請求項 1～3 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

BAG3 ポリヌクレオチドが、BAG3 ポリペプチドまたはその活性断片の発現のための発現ベクターを含む、請求項 1～3 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記発現ベクターが発現制御エレメントをさらに含む、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

発現制御エレメントがプロモーターまたはエンハンサーを含む、請求項 7 記載の方法。

30

【請求項 9】

プロモーターまたはエンハンサーが、誘導性のプロモーターもしくはエンハンサー、構成的なプロモーターもしくはエンハンサー、バイシストロン性のプロモーターもしくはエンハンサー、または組織特異的なプロモーターもしくはエンハンサーを含む、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

発現制御エレメント、プロモーター、またはエンハンサーが、脳または中枢神経系において活性である、請求項 7 または 8 記載の方法。

【請求項 11】

脳または中枢神経系において活性である発現制御エレメント、プロモーター、またはエンハンサーが、表 1 に示される発現制御エレメント、プロモーター、またはエンハンサーより選択される、請求項 10 記載の方法。

40

【請求項 12】

発現制御エレメントがサイトメガロウイルス (CMV) プロモーターを含む、請求項 7 記載の方法。

【請求項 13】

前記発現ベクターが血液脳関門を通過する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 14】

BAG3 ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはその活性断片が、血液脳関門を通過して

50

送達されることができ、または脳もしくは中枢神経系に直接投与される、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

前記発現ベクターが、ウイルスベクター、プラスミド、または酵母ベクターを含む、請求項6記載の方法。

【請求項16】

ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、アデノウイルスベクター、レンチウイルスベクター、コクサッキーウイルスベクター、サイトメガロウイルスベクター、レトロウイルスベクター、またはエプスタイン・バーウイルスベクターを含む、請求項15記載の方法。

【請求項17】

AAVベクターが、AAVカプシドタンパク質を含む組換えAAV(rAAV)粒子と、BAG3ポリペプチドまたはその活性断片をコードするポリヌクレオチドを含むベクターゲノムとを含む、請求項16記載の方法。

【請求項18】

前記ベクターゲノムが、1つまたは複数のAAV逆方向末端反復配列(ITR)、イントロン、終止コドン、またはポリA配列をさらに含む、請求項17記載の方法。

【請求項19】

AAVカプシドタンパク質またはAAV ITRが、

(i) AAV1、AAV2、AAV3、AAV-3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、Rh10、Rh74、もしくはAAV-F VP1のカプシド配列に対して70%もしくは70%超の同一性を有する、カプシド配列、および/または

(ii) AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、Rh10、Rh74、もしくはAAV-2i8のAAV ITR配列に対して70%もしくは70%超の同一性を有する、ITRを含む、請求項17または18記載の方法。

【請求項20】

前記AAV ITRが、BAG3ポリペプチドまたはその活性断片をコードする前記ポリヌクレオチドの5'末端または3'末端に隣接する、請求項18または19記載の方法。

【請求項21】

BAG3ポリヌクレオチド、BAG3ポリペプチド、その活性断片、BAG3ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、またはBAG3ポリヌクレオチドを含むウイルスベクターが、薬学的組成物中に含まれる、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

BAG3ポリヌクレオチド、BAG3ポリペプチド、その活性断片、BAG3ポリヌクレオチドを含む発現ベクター、またはBAG3ポリヌクレオチドを含むウイルスベクターが、マイクロベシクル、ナノベシクル、またはナノ粒子中に含まれる、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

前記発現ベクターまたはウイルスベクターが脳皮質を標的とする、請求項6～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項24】

Bcl2関連アポトーシス3(BAG3)ポリヌクレオチド、ポリペプチド、および/またはBAG3を誘導する作用物質を含む、組成物。

【請求項25】

前記作用物質が、正常対照と比べて、標的細胞または標的組織におけるBCL2関連アポトーシス3(BAG3)分子、そのタンパク質またはペプチドの発現または量を調節する、請求項24記載の組成物。

【請求項26】

前記作用物質が、BAG3タンパク質またはその活性断片を発現する発現ベクター、オリ

10

20

30

40

50

ゴヌクレオチド、またはそれらの組合せを含む、請求項24記載の組成物。

【請求項27】

前記発現ベクターがプロモーターをさらに含み、該プロモーターが、誘導性プロモーター、構成的プロモーター、バイシストロン性プロモーター、または組織特異的プロモーターを含む、請求項26記載の組成物。

【請求項28】

前記発現ベクターが、ウイルスベクター、プラスミド、または酵母ベクターを含む、請求項26記載の組成物。

【請求項29】

前記ベクターが血液脳関門を通過する、請求項26記載の組成物。

10

【請求項30】

BAG3またはBAG3を誘導する作用物質が、血液脳関門を通過して送達されることができるか、または直接投与される、請求項24記載の組成物。

【請求項31】

前記作用物質が、タンパク質またはそのペプチド、ペプチドミメティック、小分子、有機化合物または無機化合物、合成化合物または天然化合物を含む、請求項24記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願

本出願は、2022年5月3日に出願された米国仮特許出願第63/337,914号に対して優先権を主張する。すべての本文、表、配列表、および図面を含む、上記出願の内容全体が、参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

政府の支援

本発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金第HL91799号のもとで、政府の支援を受けてなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0003】

発明の分野

30

本発明の態様は、外傷性損傷を含む、脳、中枢神経系、神経系の疾患または障害におけるBAG3のタンパク質品質管理を対象とする。

【背景技術】

【0004】

背景

BAG3は、強化された自食作用および低減されたアポトーシスを介してタンパク質品質管理を制御することによって、心臓において重要な役割を果たす。ごく最近、本発明者らは、死亡または入院を必要とする心不全悪化のいずれかのリスクのほぼ2倍の上昇をもたらした、アフリカ系祖先の個体においてのみ見出されたBAG3の機能的変異の群を同定した。

40

【発明の概要】

【0005】

概要

本発明の態様は、外傷性損傷を含む、脳、中枢神経系、神経系の疾患または障害におけるBAG3のタンパク質品質管理を対象とする。例には、パーキンソン病、アルツハイマー病、および慢性外傷性脳症を併発した外傷性脳損傷が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0006】

本発明の態様は、提示された理論的局面に基づかずに実施され得る。さらに、理論的局面は、出願人は提示される理論に拘泥する意図がないことを理解した上で、提示される。

50

【0007】

本明細書において開示されるすべての遺伝子、遺伝子名、および遺伝子産物は、本明細書において開示される組成物および方法が適用可能である任意の種に由来するホモログに相当することが意図される。したがって、この用語は、ヒトおよびマウスに由来する遺伝子および遺伝子産物を含むが、それらに限定されるわけではない。特定の種に由来する遺伝子または遺伝子産物が開示される場合、この開示は、例示的であることのみを意図し、それが現れる文脈が明確に示さない限り、限定として解釈されるべきではないことが理解される。したがって、例えば、いくつかの態様においては哺乳動物の核酸配列およびアミノ酸配列に関する、本明細書において開示される遺伝子は、他の哺乳動物、魚類、両生類、爬虫類、および鳥類を非限定的に含む他の動物に由来する相同および/またはオルソログな遺伝子および遺伝子産物を包含することが、意図される。好ましい態様において、遺伝子または核酸配列はヒト由来である。

10

【発明を実施するための形態】

【0008】

定義

本明細書において使用される専門用語は、特定の態様を説明することのみを目的としており、本発明を限定することは意図しない。本明細書において使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈において特に指示がない限り、複数形もまた含むことが意図される。さらに、「含んでいる(including)」、「含む(includes)」、「有している(having)」、「有する(has)」、「伴う(with)」という用語またはそれらの変形が、詳細な説明および/または特許請求の範囲のいずれかにおいて使用される場合、このような用語は、「含んでいる(comprising)」という用語と同様に包括的であることが意図される。

20

【0009】

本明細書において使用される場合、「BAG3」、「BAG3分子」、「BCL2関連アタノジーン3(BAG3)遺伝子」、「BCL2関連アタノジーン3(BAG3)分子」は、すべてのファミリーメンバー、変異体、cDNA配列、対立遺伝子、断片、種、コード配列および非コード配列、センスポリヌクレオチド鎖およびアンチセンスポリヌクレオチド鎖などを含む(HGNC (939) Entrez Gene (9531) Ensembl (ENSG00000151929) OMIM (603883) UniProtKB (095817))。同様に、「BAG3」、「BAG3分子」、「BCL2関連アタノジーン3(BAG3)分子」はまた、BAG3ポリペプチドまたはその活性断片、タンパク質、バリエーション、派生物なども意味する。したがって、「分子」という用語は、BAG3の核酸配列およびアミノ酸配列の両方を包含する。

30

【0010】

本明細書において使用される場合、「含んでいる(comprising)」、「含む(comprise)」、または「含まれる(comprised)」という用語、およびそれらの変形は、品目、組成物、装置、方法、プロセス、システムなどの定義または説明された要素に関して、包含的またはオープンエンドであり、追加の要素を許容することを意図しており、それによって、定義または説明された品目、組成物、装置、方法、プロセス、システムなどが、それらの指定された要素、—または必要に応じて、それらの等価物—を含むこと、および他の要素も、含まれ得、定義された品目、組成物、装置、方法、プロセス、システムなどの範囲/定義に依然として含まれ得ることを示す。

40

【0011】

「約(about)」または「およそ(approximately)」という用語は、当業者によって決定されるような特定の値についての許容される誤差範囲内を意味し、これは、その値がどのように測定または決定されるか、すなわち、測定システムの限界に、ある程度依存する。例えば、「約」は、当技術分野における実践に従って、1以内の標準偏差または1を超える標準偏差を意味し得る。あるいは、「約(about)」は、所与の値から20%まで、好ましくは10%まで、より好ましくは5%まで、およびさらにより好ましくは1%までの範囲を意味することができる。あるいは、特に生物学的なシステムまたはプロセスに関して

50

、この用語は、ある値から10倍以内、好ましくは5倍以内、およびより好ましくは2倍以内を意味することができる。特定の値が本出願および特許請求の範囲に記載されている場合、別段の定めがない限り、その特定の値について許容される誤差範囲内を意味する「約」という用語が想定されるべきである。

【0012】

「任意の」または「任意で」とは、続いて説明される状況が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、したがって、その説明は、その状況が起こる場合および起こらない場合を含む。

【0013】

「発現ベクター」という用語は、本明細書において使用される場合、転写されることが可能な遺伝子産物の少なくとも一部をコードする核酸配列を含むベクターを意味する。いくつかの場合において、RNA分子は、次に、タンパク質、ポリペプチド、またはペプチドに翻訳される。他の場合において、例えば、アンチセンス分子、siRNA、およびリボザイムなどの生産において、これらの配列は翻訳されない。発現ベクターは、様々な制御配列を含むことができる。制御配列とは、機能的に連結されたコード配列を特定の宿主生物において転写し、場合によっては翻訳するのに必要な核酸配列を意味する。転写および翻訳を取り仕切る制御配列に加えて、ベクターおよび発現ベクターは、他の機能を果たす核酸配列もまた含んでよい。

【0014】

「組換えウイルスベクター」とは、1つまたは複数の異種の遺伝子産物または配列を含むウイルスベクターを意味する。多くのウイルスベクターは、パッケージングに関連するサイズ制限を示すため、異種の遺伝子産物または配列は、典型的には、ウイルスゲノムの1つまたは複数の部分を置換することによって導入される。このようなウイルスは、複製欠損になり、(例えば、複製および/またはカプシド形成に必要な遺伝子産物を有するヘルパーウイルスまたはパッケージング細胞株を用いることによって)、欠失した機能がウイルス複製およびカプシド形成の間に途中で提供されることを必要とする可能性がある。送達されるポリヌクレオチドがウイルス粒子の外側で保有されている改変ウイルスベクターもまた、説明されている(例えば、Curriel, D T, et al., PNAS 88: 8850-8854, 1991を参照されたい)。

【0015】

「調節する」という用語は、本明細書において具体化される化合物の前述の活性のいずれかを、例えば、増大させる、増強する、増大させる、刺激する(アゴニストとして作用する)、促進する、低下させる、低減させる、抑制する、妨害する、または拮抗する(アンタゴニストとして作用する)ことを意味する。調節によって、活性を、ベースライン値と比べて、例えば1倍、2倍、3倍、5倍、10倍、100倍を超えるまで、増大させることができる。また、調節によって、ベースライン値を下回るまで活性を低下させることもできる。

【0016】

本明細書において使用される場合、「作用物質」という用語は、疾患または他の医学的状态を予防、改善、または処置する能力がある、任意の分子、化学的実体、組成物、薬物、治療物質、化学療法剤、または生物学的物質を包含することを意図している。この用語は、低分子化合物、アンチセンス試薬、siRNA試薬、抗体、酵素、ペプチド、有機分子または無機分子、および天然化合物または合成化合物などを含む。作用物質は、臨床試験中、臨床試験前の検査中、またはFDA承認後の任意の段階で、本発明の方法に従ってアッセイすることができる。

【0017】

本明細書において定義されるように、化合物または作用物質の「治療的有效」量(すなわち有効投与量)は、治療的に(例えば臨床的に)望ましい結果をもたらすのに十分な量を意味する。組成物は、1日に1回または複数回から、1週間に1回または複数回(1日おきに1回を含む)、投与され得る。当業者は、疾患または障害の重症度、以前の処置、対象の

10

20

30

40

50

全体的健康状態および/または年齢、ならびに存在する他の疾患を非限定的に含むいくつかの因子が、対象を効果的に処置するのに必要とされる投与量およびタイミングに影響し得ることを理解すると考えられる。さらに、本発明の化合物の治療的有効量による対象の処置は、単回処置または一連の処置を含むことができる。

【0018】

「処置」とは、疾患の発症を予防することまたは疾患の病態もしくは症状を変更することを意図して行われる介入である。したがって、「処置」とは、治療的処置と予防的または防止的な措置の両方を意味する。「処置」はまた、緩和ケアとして指定されてもよい。処置を必要とする者には、障害を既に有する者、ならびに障害が予防されるべき者が含まれる。したがって、ある状態、障害、または病態を「処置すること」またはその「処置」は、(1)その状態、障害、もしくは病態に苦しんでいるかまたは罹患しやすい可能性があるが、その状態、障害、もしくは病態の臨床症状または準臨床的症状をまだ経験もせず示してもいないヒトまたは他の哺乳動物において生じるその状態、障害、または病態の臨床症状の出現を防ぐことまたは遅らせること;(2)その状況、障害、または病態を抑制すること、すなわち、その疾患の発症もしくはその再発(維持処置の場合)または少なくとも1種のその臨床症状もしくは準臨床的症状を阻止すること、軽減すること、または遅らせること、あるいは(3)その疾患を緩和すること、すなわち、その状況、障害、もしくは病態、またはその臨床症状もしくは準臨床的症状のうちの少なくとも1つの軽減を引き起こすこと、を含む。処置される対象に対する恩典は、統計学的に有意であるか、または患者もしくは医師には少なくとも認知可能である。

10

20

【0019】

詳細な説明

タウおよび α -シヌクレインが疾患において何らかの役割を果たすことは公知であるが、BAG3が脳からそれらを除く際に極めて重要な役割を果たす可能性は、本発明以前には明らかにされていなかった。さらに、BAG3の機能損失バリエーションを有する個体は、タンパク質品質管理の異常に関連付けられている脳疾患のリスクが高いという概念もまた、これまでに示されていない。最後に、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびCTEの治療物質としてのBAG3の使用は、これまで取り組まれたことはない。

【0020】

特定の態様において、作用物質は、正常対照と比べて、標的細胞または標的組織におけるBCL2関連アタノジン3(BAG3)分子、そのタンパク質またはペプチドの発現または量を調節し、BAG3タンパク質もしくはその活性断片を発現する発現ベクター、オリゴヌクレオチド、またはそれらの組合せを含む。

30

【0021】

特定の態様において、作用物質は、BAG3の発現を誘導する。特定の態様において、作用物質は、タンパク質またはそのペプチド、ペプチドミメティック、小分子、有機化合物または無機化合物、合成化合物または天然化合物を含む。

【0022】

Bcl-2関連アタノジン3(BAG3)は、BCL2関連アタノジン3;MFM6;Bcl-2結合タンパク質Bis;CAIR-1;ドッキングタンパク質CAIR-1;BAGファミリー分子シャペロン制御因子3;BAG-3;BCL2結合アタノジン3;またはBISとしても公知であり、HSP70への結合についてHip-1と競合する細胞保護的ポリペプチドである。BAG3のNCBI参照アミノ酸配列は、Genbankのアクセッション番号NP_004272.2; Public GI:14043024において見出すことができる。BAG3のNCBI参照核酸配列は、Genbankのアクセッション番号NM_004281.3 GI:62530382において見出すことができる。他のBAG3アミノ酸配列には、例えば、095817.3 GI:12643665; EAW49383.1 GI:119569768; EAW49382.1 GI:119569767;およびCAE55998.1 GI:38502170が非限定的に含まれる。本発明のBAG3ポリペプチドは、機能性を保持しているならば、本明細書に記載されるポリペプチドのバリエーションであることができる。

40

【0023】

50

(表 1) 中枢神経系(CNS)における発現を駆動する例示的な遺伝子プロモーター¹

皮質層	皮質介在 ニューロン	神経ペプチド/ 神経調節物質	広範囲の 脳発現	局所的に 豊富
A930038C07Rik	Calb2	Adcyap1	Dcx	Camk2a
Chrna2	Cck	Agrp	Eno2	Cart
Chrb4	Cort	Avp	Gfap	Cdhr1
Ctgf	Crh	Chat	Nefh	Cnnm2
Cux2	Dlx1	Dbh	Nes	Cyp39a1
Cux2	Dlx5	Gal	Otof	Dbx1
Cux2	Erb4	Gnrh1	Slc17a8	Drd1a
Efr3a	Gad2	Hdc	Snap25	Drd2
Etv1	Nkx2-1	Ins2	Syn1	Drd3
Gng7	Nos1	Kiss1	Vamp2	Emx1
Gpr26	Pvalb	Oxt		Esr1
Grp	Pvalb	Penk		Gabra6
Htr2a	Slc32a1	Pmch		Gabrr3
Nr5a1	Sst	Pomc		Grik4
Ntsr1	Tac1	Slc6a3		Grm2
Nxph4	Tac2	Slc6a4		Kcnc2
Otof	Vip	Slc18a2		Lepr
Rasgrf2		Th		Lhx6
Rbp4		Ucn3		Lypd6
Rorb				Mybpc1
Scnn1a				Nefl
Sim1				Ntrk1
Six3				Oxtr
Syt6				Pcdh9
Trib2				Pcp2
Wfs1				Pdzk1p1
				Plxnd1
				Pnmt
				Ppp1r17
				Prkd
				Satb2
				Sim1
				Slc6a5
				Slc17a6
				Slc17a7
				Syn1
				Syt17
				Tlx3
				Vipr2
				Wnt3a

10

20

30

40

1. Harris J. et al. Anatomical characterization of Cre driver mice for neural circuit mapping and manipulation. Front Neural Circuits. 2014;8. doi:10.3389/fncir.2014.00076の表を一部変更した表

【実施例】

【0024】

タンパク質品質管理の異常は、アルツハイマー病、慢性外傷性脳症を併発する外傷性脳損傷、およびパーキンソン病の病理生物学的性質において重要であると考えられている。BAG3の異常が、これらの中枢神経系疾患の病理生物学的性質の一因であり、場合によっ

50

ては治療標的となる可能性があるかどうかについて、仮説を立てた。さらに、これらの中枢神経系疾患の発症が、BAG3に変異を有する個体において、より多い可能性があるかどうかについても、仮説を立てた。BAG3は、主に心臓および骨格筋に存在し、脳におけるその役割はほとんど注目されてこなかったことが、通常は想定される。

【0025】

実験の結果は、BAG3が脳の神経変性疾患に関与し、重要な治療標的として役立ち得るという仮説を支持するものであった:(1)BAG3レベルは、以前の報告とは対照的に、実際にマウスの脳において高レベルで発現され、脳内レベルは、心臓において見出されるレベルに匹敵する;(2)BAG3は、タウおよび α -シヌクレイン(それぞれ、アルツハイマー病/C TEおよびパーキンソン病において重要な役割を果たすペプチド)の両方と強固に結合する;ならびに(3)アフリカ系祖先の個体において見出される共通の(>1%)機能損失遺伝子バリエーションは、これらの疾患を引き起こすペプチドに結合できない。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/020659																											
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - A61K 38/17; A61K 48/00; A61P 25/28; C12N 15/864 (2023.01) ADD. CPC - INV. - A61K 38/17; C12N 15/864; A61K 9/0085; A61K 48/00; A61P 25/28 (2023.05) ADD. - A61K 2121/00 (2023.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																													
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document																													
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X ---</td> <td>US 2017/0016066 A1 (TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 19 January 2017 (19.01.2017) entire document</td> <td>1, 5-9, 12-18, 24-31 ---</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>X ---</td> <td>US 2019/0183971 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 20 June 2019 (20.06.2019) entire document</td> <td>3 ---</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2009/0306182 A1 (LEONE et al.) 10 December 2009 (10.12.2009) entire document</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2022/0023350 A1 (FIGENE LLC) 27 January 2022 (27.01.2022) entire document</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020/150377 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 23 July 2020 (23.07.2020) entire document</td> <td>1-9, 12-18, 24-31</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2023/069744 A1 (TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION et al.) 27 April 2023 (27.04.2023) entire document</td> <td>1-9, 12-18, 24-31</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X ---	US 2017/0016066 A1 (TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 19 January 2017 (19.01.2017) entire document	1, 5-9, 12-18, 24-31 ---	Y		2	X ---	US 2019/0183971 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 20 June 2019 (20.06.2019) entire document	3 ---	Y		4	Y	US 2009/0306182 A1 (LEONE et al.) 10 December 2009 (10.12.2009) entire document	2	Y	US 2022/0023350 A1 (FIGENE LLC) 27 January 2022 (27.01.2022) entire document	4	A	WO 2020/150377 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 23 July 2020 (23.07.2020) entire document	1-9, 12-18, 24-31	P, X	WO 2023/069744 A1 (TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION et al.) 27 April 2023 (27.04.2023) entire document	1-9, 12-18, 24-31
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																											
X ---	US 2017/0016066 A1 (TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 19 January 2017 (19.01.2017) entire document	1, 5-9, 12-18, 24-31 ---																											
Y		2																											
X ---	US 2019/0183971 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 20 June 2019 (20.06.2019) entire document	3 ---																											
Y		4																											
Y	US 2009/0306182 A1 (LEONE et al.) 10 December 2009 (10.12.2009) entire document	2																											
Y	US 2022/0023350 A1 (FIGENE LLC) 27 January 2022 (27.01.2022) entire document	4																											
A	WO 2020/150377 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 23 July 2020 (23.07.2020) entire document	1-9, 12-18, 24-31																											
P, X	WO 2023/069744 A1 (TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION et al.) 27 April 2023 (27.04.2023) entire document	1-9, 12-18, 24-31																											
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																													
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																													
Date of the actual completion of the international search 14 June 2023		Date of mailing of the international search report JUL 17 2023																											
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300																											

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/020659

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10, 11, 19-23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 15/86 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 K 38/16 (2006.01)
 A 6 1 K 35/761 (2015.01)
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)

C 1 2 N 15/86 Z
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 K 38/16
 A 6 1 K 35/761
 A 6 1 K 35/76

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
 ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
 O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
 R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW
 ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL
 ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433
 弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396
 弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072
 弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741
 弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926
 弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 フェルドマン アーサー エム.
 アメリカ合衆国 1 9 0 9 6 ペンシルベニア州 ウィンウッド ナイツブリッジ 1 3 6

(72)発明者 マイヤーズ ヴァレリー
 アメリカ合衆国 2 2 2 0 1 バージニア州 アーリントン クラレンドン ブールバード 2 0 0 0
 ユニット 4 0 3

F ターム (参考) 4C084 AA13 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20
 4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20
 4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 EA20 FA74