

【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】平成22年7月1日(2010.7.1)

【公表番号】特表2010-501479(P2010-501479A)

【公表日】平成22年1月21日(2010.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2010-003

【出願番号】特願2009-524014(P2009-524014)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/551 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/167

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/12

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 9/10

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月13日(2010.4.13)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

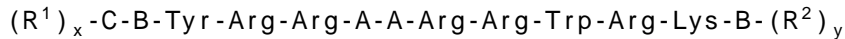
【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

他の態様では、本発明は、被験者の学習および記憶を改善する方法を提供する。この方法は、その必要のある患者に治療上有効量の式III:



(配列番号1)で示される化合物およびその保存的修飾変異体(conservatively modified variations)を投与することを含む。ただし、上記式中、 $R^1$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、 $R^2$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、Aは、グリシンまたはアラニンを表し、Bは、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンを表し、Cは、セリンまたはトレオニンを表し、かつxおよびyは、独立して選択されてゼロまたは1に等しい。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

他の態様では、本発明は、被験者の神経可塑性を改善する方法を提供する。この方法は、その必要のある患者に治療上有効量の式III:



(配列番号1)で示される化合物およびその保存的修飾変異体を投与することを含む。ただし、上記式中、 $R^1$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、 $R^2$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、Aは、グリシンまたはアラニンを表し、Bは、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンを表し、Cは、セリンまたはトレオニンを表し、かつxおよびyは、独立して選択されてゼロまたは1に等しい。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

他の態様では、本発明は、被験者のアルツハイマー病を治療する方法を提供する。この方法は、その必要のある患者に治療上有効量の式III:



(配列番号1)で示される化合物およびその保存的修飾変異体を投与することを含む。ただし、上記式中、 $R^1$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、 $R^2$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、Aは、グリシンまたはアラニンを表し、Bは、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンを表し、Cは、セリンまたはトレオニンを表し、かつxおよびyは、独立して

選択されてゼロまたは1に等しい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

いくつかの実施形態では、本発明に係る方法は、その必要のある患者に治療上有効量の式III:



(配列番号2)で示される化合物を投与することを含む。ただし、上記式中、 $R^1$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、 $R^2$ は、1~約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、独立して、天然に存在するアミノ酸およびアミノ酸類似体よりなる群から選択される}を含むアミノ酸配列であり、Aは、グリシンまたはアラニンを表し、Bは、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンを表し、Cは、セリンまたはトレオニンを表し、かつxおよびyは、独立して選択されてゼロまたは1に等しい。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

他の実施形態では、本発明は、その必要のある患者に治療上有効量の式III:



(配列番号3)で示される化合物およびその保存的修飾変異体を投与することを含む方法を提供する。ただし、上記式中、xおよびyはゼロである。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

【図1】図1は、ファスジル、ヒドロキシファスジル、Y-27632、およびH-1152Pについて阻害剤の薬動学的挙動をまとめた表を示している。

【図2】図2は、ヒトにおけるファスジルおよびラットにおけるヒドロキシファスジルについて用量比較データをまとめた表を示している。経口ファスジルは、典型的には1回40~80mgの用量で1日3回患者に投与される。平均体重を55kgと仮定すると、これは、1回あたり0.7~1.4mgまたは1日あたり2.1~4.2mgの用量に等しい。

【図3】図3は、ヒドロキシファスジルの投与後における作業記憶が正しくない場合をまとめた表を示している。学習指数は、次式:  $\text{学習指数} = (\text{誤り回数}_{\text{初期}} - \text{誤り回数}_{\text{後期}}) / \text{誤り回数}_{\text{初期}}$  により計算される。

【図4】図4は、ヒドロキシファスジルの投与後における作業記憶が正しい場合をまとめた表を示している。値は、学習指数を求める上式を用いて計算されたものである。

【図5】図5は、ヒドロキシファスジルの投与により作業記憶が改善されることを示している。

【図6】図6は、ヒドロキシファスジルで治療された動物の海馬における「記憶分子」転写産物の変化を明らかにした発現プロファイルを示している。組織源は全海馬である。

【図7】図7は、フェンレチニドが作業記憶を改善することを示している。1グループあた

り6匹のラットであった。

【図8】図8は、ヒトおよびラットにおけるフェンレチニドについて用量比較データをまとめた表を示している。

【図9】図9は、KIBRA相互作用経路を示している。

【図10】図10は、KIBRA関連経路に由来するKIBRA由来標的およびアクチベーター化合物またはその類似体（セラミド類似体）を示している（それぞれ出てくる順に配列番号4～7）。

【図11A】図11Aは、モーリス水迷路で測定したときにファスジルが参照記憶能力を改善することを示している。若齢および老齢の媒体グループが示されている。スコアは、モーリス水迷路中の隠れた台の位置を突き止めるべく泳いだ距離がインチ単位で表されている。データは、1日合計5回行った実験全体にわたりまとめて、平均±S.D.として表されている。

【図11B】図11Bは、モーリス水迷路で測定したときにファスジルが参照記憶能力を改善することを示している。若齢および老齢の媒体グループが示されている。スコアは、モーリス水迷路中の隠れた台の位置を突き止めるべく泳いだ距離がインチ単位で表されている。データは、4日の検査日全体の実験にわたりまとめて、平均±S.D.として表されている。

【図12】図12は、ファスジルが記憶能力を改善することを示している。

【図13】図13は、KIBRAとアルツハイマー病との関連を示すとともに、最も有意な関連を示すハプロタイプブロックがSNP rs1707014を含有することを示している。

【図14】図14は、マウス海馬で発現を示す遺伝的標的のin situハイブリダイゼーションを示している。

【図15】図15は、脳活性化の有意な増大を有するT対立遺伝子非保有者をT対立遺伝子保有者と比較して示す記憶想起中の内側側頭葉の機能的磁気共鳴イメージング（fMRI）マップを示している。

【図16】図16は、ヒドロキシファスジルの投与により作業記憶が改善されることを示している。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

本発明に係る方法に有用な化合物は、式III：



（配列番号1）で示される化合物およびその保存的修飾変異体をも包含する。 $R^1$ は、1～約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸またはアミノ酸類似体である}を含むアミノ酸配列である。 $R^2$ は、1～約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸またはアミノ酸類似体である}を含むアミノ酸配列である。Aは、グリシンまたはアラニンを表し、Bは、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンを表し、Cは、セリンまたはトレオニンを表し、かつxおよびyは、独立して選択されてゼロまたは1に等しい。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

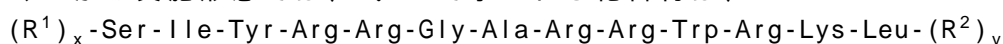
【補正対象項目名】0100

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0100】

いくつかの実施形態では、式IIIで示される化合物は、



(配列番号2) およびその保存的修飾変異体である。 $R^1$ は、1～約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸またはアミノ酸類似体である}を含むアミノ酸配列である。 $R^2$ は、1～約40個のアミノ酸{ここで、各アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸またはアミノ酸類似体である}を含むアミノ酸配列である。Aは、グリシンまたはアラニンを表し、Bは、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンを表し、Cは、セリンまたはトレオニンを表し、かつxおよびyは、独立して選択されてゼロまたは1に等しい。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

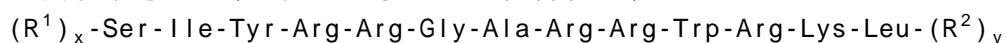
【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

他の実施形態では、式IIIで示される化合物は、



(配列番号3) およびその保存的修飾変異体である。ただし、上記式中、xおよびyはゼロである。