

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02019/131989

発行日 令和2年12月24日 (2020.12.24)

(43) 国際公開日 令和1年7月4日 (2019.7.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

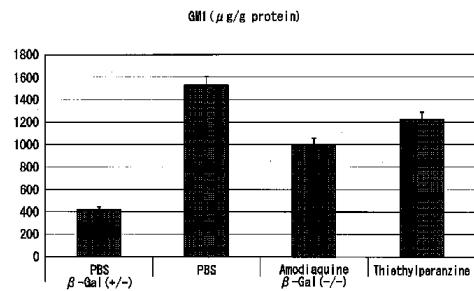
出願番号 特願2019-562499 (P2019-562499)	(71) 出願人 504159235 国立大学法人 熊本大学 熊本県熊本市中央区黒髪二丁目39番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2018/048411	
(22) 国際出願日 平成30年12月28日 (2018.12.28)	
(31) 優先権主張番号 特願2017-254888 (P2017-254888)	(74) 代理人 100106909 弁理士 棚井 澄雄
(32) 優先日 平成29年12月28日 (2017.12.28)	(74) 代理人 100126664 弁理士 鈴木 慎吾
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	(74) 代理人 100188558 弁理士 飯田 雅人
	(74) 代理人 100189337 弁理士 宮本 龍
	(72) 発明者 江良 択実 熊本県熊本市中央区本荘二丁目2番1号 国立大学法人熊本大学発生医学研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤、及びGM1 ガングリオシドーシス予防用又は治療用組成物

(57) 【要約】

アモジアキン、アカセチン、スルファメラジン、ウンゲリン、アミオダロン、セルチンドール、デルコリン、ペルフェナジン、アルチアジド、ジエチルスチルベストロール、チエチルペラジン、ハルモール、スキムミアニン、スクシニルサルファチアゾール、フィラルピン、カナバニン、ハルマリン、トリヘキシフェニジル、フルオキセチン、ロバスタチン、ハロペリドール、プレニルアミン乳酸、プロムペリドール、コンボルバミン、及びミグルスタット、並びに、これらの薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Amodiaquine (アモジアキン)、Acacetin (アカセチン)、Sulfamerazine (スルファメラジン)、Ungerine (ウンゲリン)、Amiodarone (アミオダロン)、Sertindole (セルチンドール)、Delcorine (デルコリン)、Perphenazine (ペルフェナジン)、Althiazide (アルチアジド)、Diethylstilbestrol (ジエチルスチルベストロール)、Thiethylperazine (チエチルペラジン)、Harmol (ハルモール)、Skimmianine (スキムミアニン)、Succinylsulfathiazole (スクシニルサルファチアゾール)、Fillalbin (フィラルビン)、Canavanine (カナパニン)、Harmaline (ハルマリン)、Trihexyphenidyl (トリヘキシフェニジル)、Fluoxetine (フルオキセチン)、Lovastatin (ロバスタチン)、Haloperidol (ハロペリドール)、Prenylamine lactate (プレニルアミン乳酸)、Bromperidol (ブロムペリドール)、Convolamine (コンボルバミン)、及びMiglustat (ミグルスタット)、並びに、これらの薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とするGM1ガングリオシドシス予防剤又は治療剤。

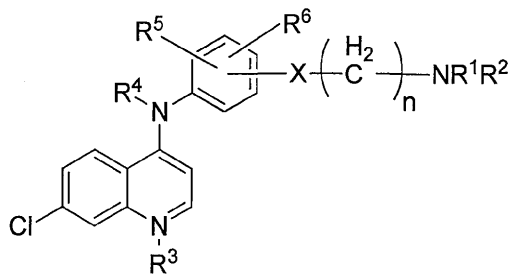
10

【請求項 2】

下記一般式(1)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1ガングリオシドシス予防剤又は治療剤。

【化 1】

20



(1)

[一般式(1)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1~5のアルキル基、アリール基、アラルキル基、又はシクロアルキル基を表す。 X は、単結合、又は2価の連結基を表す。 n は、0、1、又は2を表す。 R^3 は、水素原子、炭素数1~5のアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 R^4 は、水素原子、又は炭素数1~5のアルキル基を表す。 R^5 は、水素原子、水酸基、炭素数1~5のアルキル基、又は炭素数1~5のアルコキシ基を表す。 R^6 は、水素原子、水酸基、シアノ基、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。]

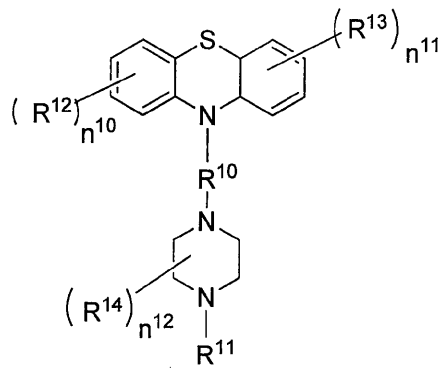
30

【請求項 3】

下記一般式(2)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1ガングリオシドシス予防剤又は治療剤。

40

【化 2】



10

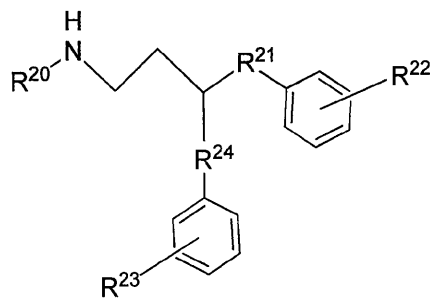
[一般式(2)中、 R^{10} は、単結合又は2価の連結基を表す。 R^{11} は、水素原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 R^{12} 及び R^{13} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 n^{10} 及び n^{11} は、それぞれ独立して、0~4の整数を表す。 R^{12} 及び R^{13} が、それぞれ複数存在する場合、互いに同じでも異なってもよい。 R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、又は炭素数1~5のアルコキシ基を表す。 n^{12} は、0~4の整数を表す。 R^{14} が、複数存在する場合、互いに同じでも異なってもよい。]

20

【請求項 4】

下記一般式(3)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【化 3】



30

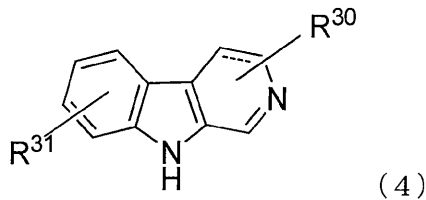
[一般式(3)中、 R^{20} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 R^{21} 及び R^{24} は、それぞれ独立して、単結合又は2価の連結基を表す。 R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のハロアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基を表す。]

40

【請求項 5】

下記一般式(4)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【化4】



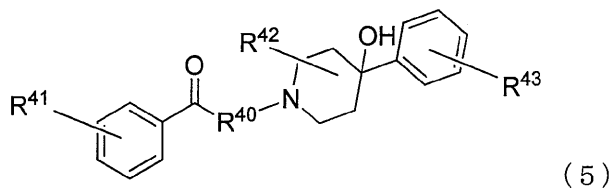
[一般式(4)中、 R^{30} 及び R^{31} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、又はアラルキル基を表す。実線と点線の二重線部分は単結合又は二重結合を表す。]

10

【請求項6】

下記一般式(5)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【化5】



20

[一般式(5)中、 R^{40} は、単結合又は2価の連結基を表す。 R^{41} ~ R^{43} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、又はアラルキル基を表す。]

【請求項7】

請求項1~6のいずれか一項に記載のGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤及び薬学的に許容される担体を含有する、GM1ガングリオシドーシス予防用又は治療用組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤、及びGM1ガングリオシドーシス予防用又は治療用組成物に関する。

本願は、2017年12月28日に、日本に出願された特願2017-254888号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

【背景技術】

【0002】

GM1ガングリオシドは、糖脂質の一種であり、細胞のシグナル伝達などに関与する分子である。このGM1が関与する疾患として、GM1ガングリオシドーシスが知られている。

40

【0003】

GM1ガングリオシドーシスはライソゾーム病の1つであり、GM1ガングリオシドの加水分解に関与する酵素の欠損・異常によって、GM1が特に神経系(脳)に蓄積してしまう先天性代謝異常症である。

GM1ガングリオシドーシスは、発症時期と臨床経過により、乳児型、若年型、成人型に分類される。特に乳児型は生後3~6ヶ月までに発達の遅れが見られ、生後1年を過ぎるまでにほとんどの患児が、除脳硬直など重度の神経障害を示すようになり、通常3~4歳までに死亡する。

【0004】

50

GM1 ガングリオシドーシスに対する治療剤開発において、例えば、非特許文献1では、GM1 ガングリオシドーシス予防剤として、カスパーゼ阻害剤である Z - Y V A D - F M K が提案されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特表2016-533770号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

GM1 ガングリオシドーシスに対する治療剤は、現在のところ見つかっておらず、新規治療剤の開発が望まれている。

【0007】

そこで本発明は、新たなGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤、及びGM1 ガングリオシドーシス予防用又は治療用組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明者らは、GM1 ガングリオシド（以下、「GM1」ともいう。）患者由来iPS細胞から分化させた神経幹細胞を用いたスクリーニング系により化合物を見出し、本発明を完成させた。

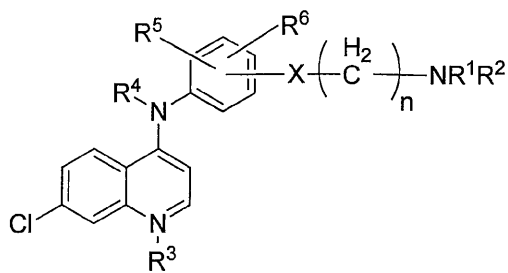
すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] Amodiaquine（アモジアキン）、Acacetin（アカセチン）、Sulfamerazine（スルファメラジン）、Ungerine（ウンゲリン）、Amiodarone（アミオダロン）、Sertindole（セルチンドール）、Delcorine（デルコリン）、Perphenazine（ペルフェナジン）、Althiazide（アルチアジド）、Diethylstilbestrol（ジエチルstilbestrol）、Thiethylperazine（チエチルペラジン）、Harmol（ハルモール）、Skimmianine（スキムミアニン）、Succinylsulfathiazole（スクシニルサルファチアゾール）、Fillalbin（フィラルビン）、Canavanine（カナバニン）、Harmaline（ハルマリン）、Trihexyphenidyl（トリヘキシフェニジル）、Fluoxetine（フルオキセチン）、Lovastatin（ロバスタチン）、Haloperidol（ハロペリドール）、Prenylamine lactate（プレニルアミン乳酸）、Bromperidol（ブロムペリドール）、Convolamine（コンボルバミン）、及びMiglustat（ミグルスタット）、並びに、これらの薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

[2] 下記一般式(1)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【0009】

【化1】



【0010】

[一般式(1)中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1~5のアルキル基、アリール基、アラルキル基、又はシクロアルキル基を表す。Xは、単結合、又は

10

20

30

40

50

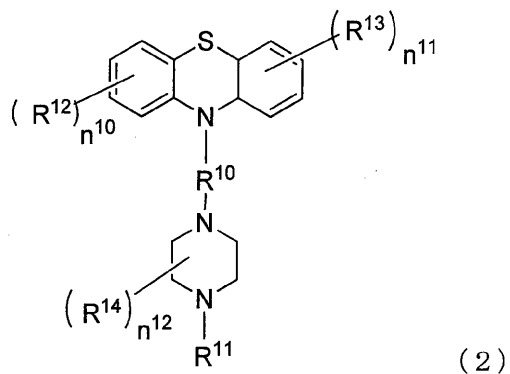
2 価の連結基を表す。n は、0、1、又は 2 を表す。R³ は、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。R⁴ は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基を表す。R⁵ は、水素原子、水酸基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、又は炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基を表す。R⁶ は、水素原子、水酸基、シアノ基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。]

[3] 下記一般式 (2) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とする GM 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【 0 0 1 1 】

10

【 化 2 】



20

【 0 0 1 2 】

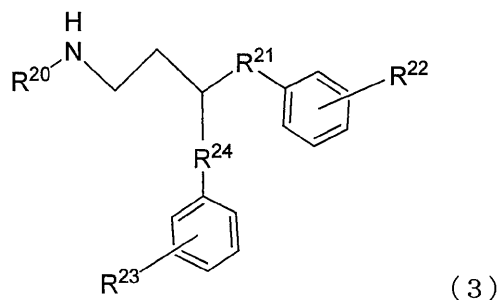
[一般式 (2) 中、R¹⁰ は、単結合又は 2 価の連結基を表す。R¹¹ は、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。R¹² 及び R¹³ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。n¹⁰ 及び n¹¹ は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数を表す。R¹² 及び R¹³ が、それぞれ複数存在する場合、互いに同じでも異なってもよい。R¹⁴ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、又は炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基を表す。n¹² は、0 ~ 4 の整数を表す。R¹⁴ が、複数存在する場合、互いに同じでも異なってもよい。]

30

[4] 下記一般式 (3) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とする GM 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



40

【 0 0 1 4 】

[一般式 (3) 中、R²⁰ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。R²¹ 及び R²²

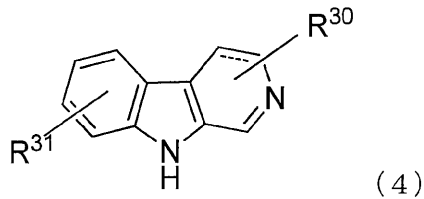
50

⁴ は、それぞれ独立して、単結合又は 2 価の連結基を表す。R^{2 2} 及び R^{2 3} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のハロアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基を表す。]

[5] 下記一般式 (4) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とする GM 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



10

【 0 0 1 6 】

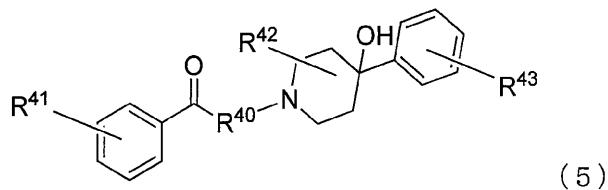
[一般式 (4) 中、R^{3 0} 及び R^{3 1} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、又はアラルキル基を表す。実線と点線の二重線部分は単結合又は二重結合を表す。]

20

[6] 下記一般式 (5) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とする GM 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】



30

【 0 0 1 8 】

[一般式 (5) 中、R^{4 0} は、単結合又は 2 価の連結基を表す。R^{4 1} ~ R^{4 3} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、又はアラルキル基を表す。]

[7] [1] ~ [6] のいずれか一つに記載の GM 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤及び薬学的に許容される担体を含有する、GM 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療用組成物。

40

【 発明の効果 】

【 0 0 1 9 】

本発明により、新たな GM 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤を提供することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 0 】

【 図 1 】 健常者及び GM 1 患者由来の神経幹細胞における GM 1 蓄積を比較した図である。

【 図 2 】 GM 1 抑制化合物を用いた場合の GM 1 蓄積の様子を示した図である。

【 図 3 】 GM 1 抑制化合物を用いた場合の GM 1 蓄積の様子を示した図である。

【 図 4 】 GM 1 抑制化合物を腹腔内投与した場合の GM 1 モデルマウスの脳切片における

50

G M 1 蓄積への影響を調べた図である。

【図 5】 G M 1 抑制化合物を腹腔内投与した場合の G M 1 モデルマウスの脳における G M 1 ガングリオシド量を比較した結果を示した図である。

【図 6】 ガングリオシドの合成及び分解過程を示した図である。

【図 7】 Amodiaquine又はThiethylperanzineを添加した、正常(201B7)及び疾患由来 (A138 #1-3)のiPS細胞から分化して得られた神経幹細胞における各酵素遺伝子の発現量の解析結果である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

[G M 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤]

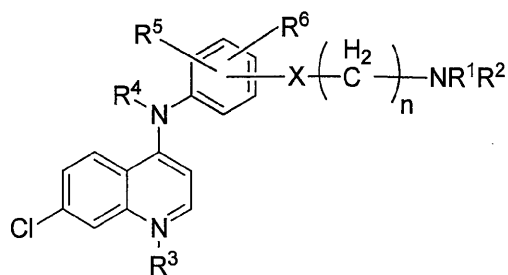
1 実施形態において、本発明は、Amodiaquine (アモジアキン)、Acacetin (アカセチン)、Sulfamerazine (スルファメラジン)、Ungerine (ウンゲリン)、Amiodarone (アミオダロン)、Sertindole (セルチンドール)、Delcorine (デルコリン)、Perphenazine (ペルフェナジン)、Althiazide (アルチアジド)、Diethylstilbestrol (ジエチルスチルベストロール)、Thiethylperazine (チエチルペラジン)、Harmol (ハルモール)、Skimmianine (スキムミアニン)、Succinylsulfathiazole (スクシニルサルファチアゾール)、Fillaalbin (フィラルビン)、Canavanine (カナバニン)、Harmaline (ハルマリン)、Trihexyphenidyl (トリヘキシフェニジル)、Fluoxetine (フルオキセチン)、Lovastatin (ロバスタチン)、Haloperidol (ハロペリドール)、Prenylamine lactate (プレニルアミン乳酸)、Bromperidol (ブロムペリドール)、Convolamine (コンボルバミン)、及びMiglustat (ミグルスタット)、並びに、これらの薬学的に許容される塩、又はこれらの溶媒和物からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する G M 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤を提供する。

【 0 0 2 2 】

また、1 実施形態において、本発明は、下記一般式 (1) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する G M 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤を提供する。

【 0 0 2 3 】

【化 6】



(1)

【 0 0 2 4 】

[一般式 (1) 中、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、アリール基、アラルキル基、又はシクロアルキル基を表す。X は、単結合、又は 2 価の連結基を表す。n は、0、1、又は 2 を表す。R³ は、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。R⁴ は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基を表す。R⁵ は、水素原子、水酸基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、又は炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基を表す。R⁶ は、水素原子、水酸基、シアノ基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。]

【 0 0 2 5 】

R¹ 及び R² における、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、tert - ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられる。

R¹ 及び R² におけるアリアル基としては、炭素数 6 ~ 18 であるものが好ましく、炭素数 6 ~ 10 であるものがより好ましく、具体的にはフェニル基が特に好ましい。

R¹ 及び R² におけるアラルキル基としては、炭素数 1 ~ 5 のアルキレン基と上記 R¹ 及び R² におけるアリアル基とが結合したものが好ましい。

R¹ 及び R² におけるシクロアルキル基としては、炭素数 3 ~ 8 のモノシクロアルカンから 1 個の水素原子を除いた基が好ましく、具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等が挙げられる。

【0026】

X における 2 価の連結基としては、アルキレン基、-O-、-C(=O)-、-NH-、-S-、-S(=O)₂-、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0027】

R³ における炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、アラルキル基、アリアル基、及びシクロアルキル基としては、R¹ 及び R² において上述したものと同様のものが挙げられる。

R⁴ における炭素数 1 ~ 5 のアルキル基としては、R¹ 及び R² において上述したものと同様のものが挙げられる。

【0028】

R⁵ における炭素数 1 ~ 5 のアルキル基としては、R¹ 及び R² において上述したものと同様のものが挙げられる。

R⁵ における炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基としては、-OR の R の部分が、R¹ 及び R² において上述した炭素数 1 ~ 5 のアルキル基と同様のものが挙げられる。

20

【0029】

R⁶ における炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、アラルキル基、アリアル基、シクロアルキル基としては、R¹ 及び R² において上述したものと同様のものが挙げられる。

R⁶ における炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基としては、R⁵ において上述したものと同様のものが挙げられる。

【0030】

上述した中でも、X としては、単結合が好ましく、n は 1 が好ましく、R³ ~ R⁵ は水素原子が好ましい。

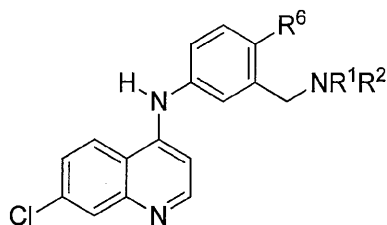
【0031】

本実施形態の GM1 ガングリオシドース予防剤又は治療剤としては、下記一般式 (1-1) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、好ましい。

30

【0032】

【化7】



(1-1)

40

【0033】

[一般式 (1-1) 中、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、アリアル基、アラルキル基、又はシクロアルキル基を表す。X は、単結合、又は 2 価の連結基を表す。R⁶ は、水素原子、水酸基、シアノ基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、アラルキル基、アリアル基、又はシクロアルキル基を表す。]

【0034】

上述した中でも、R⁶ としては、水酸基が好ましく、R¹ 及び R² としては、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基が好ましい。

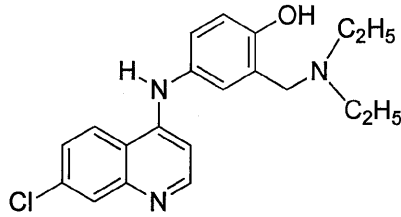
50

【0035】

本実施形態のGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤としては、下記式(1-1-1)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、特に好ましい。

【0036】

【化8】



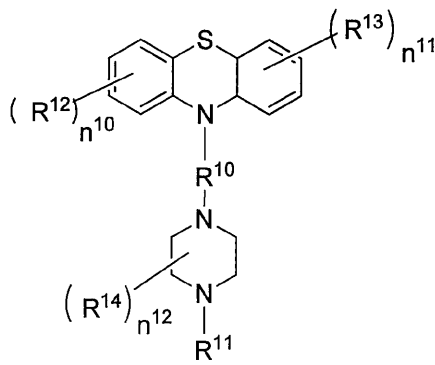
10

【0037】

また、1実施形態において、本発明は、下記一般式(2)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤を提供する。

【0038】

【化9】



20

【0039】

[一般式(2)中、 R^{10} は、単結合又は2価の連結基を表す。 R^{11} は、水素原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 R^{12} 及び R^{13} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 n^{10} 及び n^{11} は、それぞれ独立して、0~4の整数を表す。 R^{12} 及び R^{13} が、それぞれ複数存在する場合、互いに同じでも異なってもよい。 R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、又は炭素数1~5のアルコキシ基を表す。 n^{12} は、0~4の整数を表す。 R^{14} が、複数存在する場合、互いに同じでも異なってもよい。]

30

40

【0040】

R^{10} における2価の連結基としては、Xにおいて上述したものと同様のものが挙げられる。

R^{11} における炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、アラルキル基、アリール基、及びシクロアルキル基としては、 R^5 において上述したものと同様のものが挙げられる。

R^{11} における炭素数1~5のヒドロキシアルキル基としては、アルキル基の部分が、 R^1 及び R^2 において上述したものと同様のものが挙げられる。

R^{12} 及び R^{13} における炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、及びシクロアルキル

50

基としては、 R^{11} において上述したものと同様のものが挙げられる。

R^{12} 及び R^{13} におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

R^{12} 及び R^{13} における炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基としては、アルキル基の部分が、 R^1 及び R^2 において上述したものと同様のものが挙げられる。

R^{14} におけるハロゲン原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、及び炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基としては、 R^{12} 及び R^{13} において上述したものと同様のものが挙げられる。

【0041】

上述した中でも、 R^{13} 及び R^{14} としては、水素原子が好ましく、 n^{10} は 1 が好ましい。

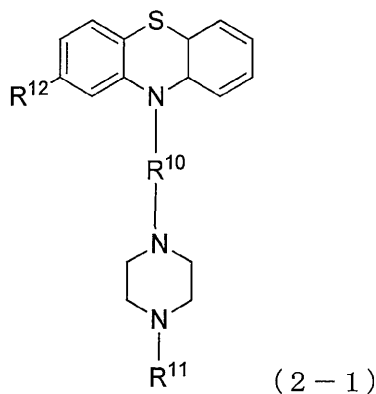
10

【0042】

本実施形態の GM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤としては、下記一般式 (2-1) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、好ましい。

【0043】

【化10】



20

【0044】

[一般式 (2-1) 中、 R^{10} は、単結合又は 2 価の連結基を表す。 R^{11} は、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のチオアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 5 のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。]

30

【0045】

上述した中でも、 R^{10} としては、アルキレン基が好ましい。 R^{10} におけるアルキレン基としては、炭素数 1 ~ 5 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から 1 個の水素原子を除いた基が好ましい。炭素数 1 ~ 5 のアルキル基としては、 R^1 及び R^2 において上述したものと同様のものが挙げられる。

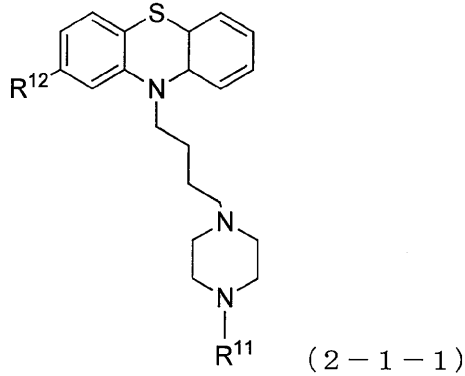
40

【0046】

本実施形態の GM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤としては、下記一般式 (2-1-1) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、更に好ましい。

【0047】

【化 1 1】



10

【0048】

[一般式(2-1-1)中、 R^{11} は、水素原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。]

【0049】

上述した中でも、 R^{11} としては、炭素数1~5のアルキル基、又は炭素数1~5のヒドロキシアルキル基が好ましい。 R^{12} としては、ハロゲン原子、又は炭素数1~5のチオアルキル基が好ましい。

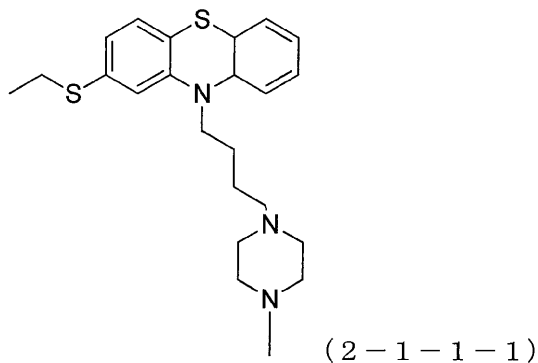
20

【0050】

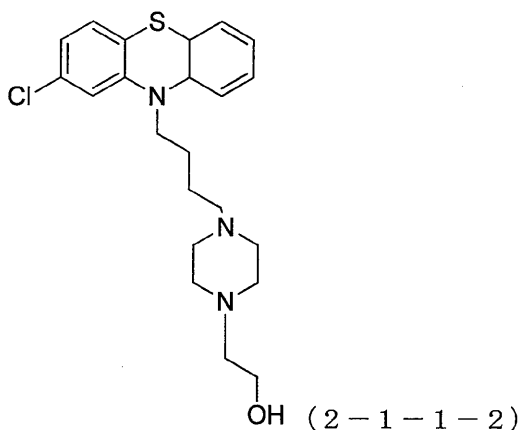
本実施形態のGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤としては、下記式(2-1-1-1)又は(2-1-1-2)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、特に好ましい。

【0051】

【化 1 2】



30



40

【0052】

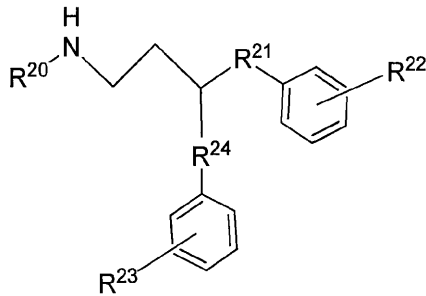
また、1実施形態において、本発明は、下記一般式(3)で表される化合物、その薬学

50

的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤を提供する。

【0053】

【化13】



10

【0054】

[一般式(3)中、 R^{20} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、又はシクロアルキル基を表す。 R^{21} 及び R^{24} は、それぞれ独立して、単結合又は2価の連結基を表す。 R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のハロアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基を表す。]

20

【0055】

R^{20} における、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、アラルキル基、アリール基、及びシクロアルキル基としては、 R^{12} において上述したものと同様のものが挙げられる。

R^{21} 及び R^{24} における2価の連結基としては、Xにおいて上述したものと同様のものが挙げられる。

R^{22} 及び R^{23} における、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、及び炭素数1~5のヒドロキシアルキル基としては、 R^{12} において上述したものと同様のものが挙げられる。

30

R^{22} 及び R^{23} における、炭素数1~5のハロアルキル基としては、フッ化アルキル基、塩化アルキル基、臭化アルキル基が挙げられ、 R^1 及び R^2 において上述したアルキル基から、少なくとも1つの水素原子がハロゲン原子に置き換えられたものが挙げられる。

【0056】

上述した中でも、 R^{20} としては、炭素数1~5のアルキル基、又はアラルキル基が好ましい。 R^{20} におけるアラルキル基としては、炭素数1~5のアルキレン基とフェニル基とが結合したものが好ましい。

R^{21} 及び R^{24} としては、単結合又は-O-が好ましい。

R^{22} 及び R^{23} としては、水素原子又はトリフルオロメチル基が好ましい。

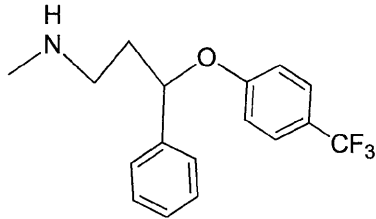
40

【0057】

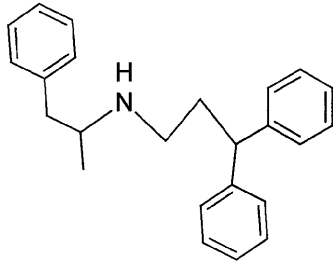
本実施形態のGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤としては、下記式(3-1)又は(3-2)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、特に好ましい。

【0058】

【化 1 4】



(3-1)



(3-2)

10

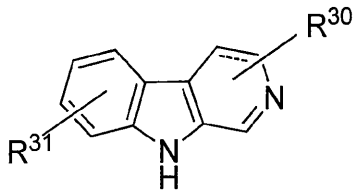
【0059】

また、1実施形態において、本発明は、下記一般式(4)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するGM1ガングリオシド-シス予防剤又は治療剤を提供する。

【0060】

20

【化 1 5】



(4)

【0061】

[一般式(4)中、 R^{30} 及び R^{31} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、又はアラルキル基を表す。実線と点線の二重線部分は単結合又は二重結合を表す。]

30

【0062】

R^{30} 及び R^{31} において、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、及びアラルキル基としては、 R^{12} において上述したものと同様のものが挙げられる。

【0063】

上述した中でも、 R^{30} 及び R^{31} としては、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、水酸基が好ましい。

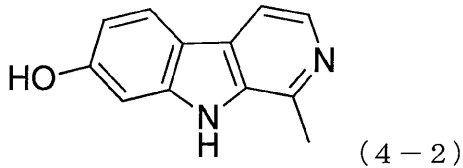
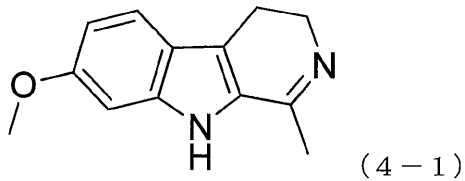
【0064】

40

本実施形態のGM1ガングリオシド-シス予防剤又は治療剤としては、下記式(4-1)又は(4-2)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、特に好ましい。

【0065】

【化16】



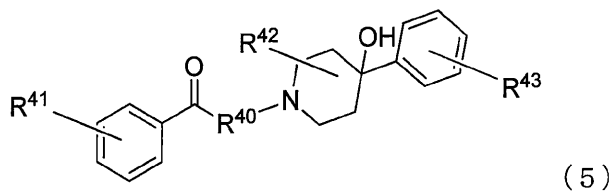
10

【0066】

また、1実施形態において、本発明は、下記一般式(5)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するGM1ガングリオシド-シス予防剤又は治療剤を提供する。

【0067】

【化17】



20

【0068】

[一般式(5)中、 R^{40} は、単結合又は2価の連結基を表す。 $R^{41} \sim R^{43}$ は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、又はアラルキル基を表す。]

【0069】

R^{40} における2価の連結基としては、Xにおいて上述したものと同様のものが挙げられる。

30

$R^{41} \sim R^{43}$ におけるハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のチオアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数1~5のヒドロキシアルキル基、及びアラルキル基としては、 R^{12} において上述したものと同様のものが挙げられる。

【0070】

上述した中でも、 R^{40} としては、アルキレン基が好ましい。 R^{40} におけるアルキレン基としては、炭素数1~5の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基から1個の水素原子を除いた基が好ましい。炭素数1~5の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基としては、 R^1 及び R^2 において上述したものと同様のものが挙げられる。

$R^{41} \sim R^{43}$ としては、水素原子、ハロゲン原子が好ましい。

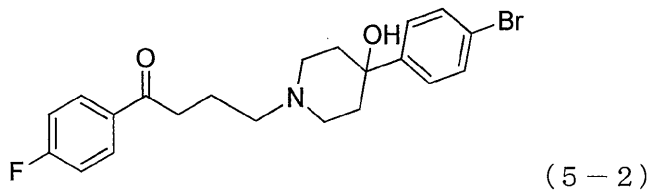
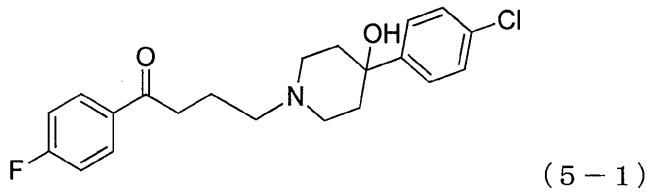
40

【0071】

本実施形態のGM1ガングリオシド-シス予防剤又は治療剤としては、下記式(5-1)又は(5-2)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することが、特に好ましい。

【0072】

【化 1 8】



10

【0073】

本発明のGM1ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤としては、上記化合物をフリー体の形態で用いてもよく、薬学的に許容される塩の形態で用いてもよい。また、フリー体の溶媒和物の形態で用いてもよく、塩の溶媒和物の形態で用いてもよい。

【0074】

塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等が挙げられる。溶媒和物としては、薬学的に許容される溶媒和物であれば特に制限されず、例えば、水和物、有機溶媒和物等が挙げられる。

20

【0075】

[GM1ガングリオシドーシスの予防用又は治療用組成物]

1実施形態において、本発明は、上記のGM1ガングリオシドーシスの予防剤又は治療剤、及び薬学的に許容される担体を含む、GM1ガングリオシドーシスの予防用又は治療用組成物を提供する。

【0076】

本実施形態のGM1ガングリオシドーシスの予防用又は治療用組成物は、例えば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等の形態で経口的に、あるいは、注射剤、坐剤、皮膚外用剤等の形態で非経口的に投与することができる。

30

【0077】

薬学的に許容される担体としては、通常医薬組成物の製剤に用いられるものを特に制限なく用いることができる。より具体的には、例えば、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、アラビアゴム等の結合剤；デンプン、結晶性セルロース等の賦形剤；アルギン酸等の膨化剤；水、エタノール、グリセリン等の注射剤用溶剤；ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤等の粘着剤等が挙げられる。薬学的に許容される担体は、1種を単独で又は2種以上を混合して用いることができる。

40

【0078】

本実施形態のGM1ガングリオシドーシスの予防用又は治療用組成物は、更に添加剤を含んでもよい。添加剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤；ショ糖、乳糖、サッカリン、マルチトール等の甘味剤；ペパーミント、アカモノ油等の香味剤；ベンジルアルコール、フェノール等の安定剤；リン酸塩、酢酸ナトリウム等の緩衝剤；安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等の溶解補助剤；酸化防止剤；防腐剤等が挙げられる。

添加剤は、1種を単独で又は2種以上を混合して用いることができる。

【0079】

(投与方法)

50

G M 1 ガングリオシドーシスの予防剤又は治療剤、又は G M 1 ガングリオシドーシスの予防用又は治療用組成物の投与方法は特に限定されず、患者の症状、体重、年齢、性別等に応じて適宜決定すればよい。例えば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等は経口投与される。また、注射剤は、単独で、又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて、動脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与される。皮膚外用剤は、患部に塗布、貼付又はスプレーされる。

【 0 0 8 0 】

(投与量)

G M 1 ガングリオシドーシスの予防剤又は治療剤、又は G M 1 ガングリオシドーシスの予防用又は治療用組成物の投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり、一概には決定できないが、経口投与の場合には、例えば 1 日あたり $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ 、例えば 1 日あたり $0.01 \sim 2000 \text{mg}$ の有効成分を投与すればよい。また、注射剤の場合には、例えば 1 日あたり $0.1 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$ 、例えば 1 日あたり $0.001 \sim 200 \text{mg}$ の有効成分を投与すればよい。また、坐剤の場合には、例えば 1 日あたり $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ 、例えば 1 日あたり $0.01 \sim 2000 \text{mg}$ の有効成分を投与すればよい。また、皮膚外用剤の場合には、例えば 1 日あたり $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ 、例えば 1 日あたり $0.01 \sim 2000 \text{mg}$ の有効成分を投与すればよい。

【 0 0 8 1 】

[その他の実施形態]

一実施形態において、本発明は、G M 1 ガングリオシドーシスの予防又は治療のための、Amodiaquine (アモジアキン)、Acacetin (アカセチン)、Sulfamerazine (スルファメラジン)、Ungerine (ウンゲリン)、Amiodarone (アミオダロン)、Sertindole (セルチンドール)、Delcorine (デルコリン)、Perphenazine (ペルフェナジン)、Althiazide (アルチアジド)、Diethylstilbestrol (ジエチルスチルベストロール)、Thiethylperazine (チエチルペラジン)、Harmol (ハルモール)、Skimmianine (スキムミアニン)、Succinylsulfathiazole (スクシニルサルファチアゾール)、Fillalbin (フィラルビン)、Canavanine (カナバニン)、Harmaline (ハルマリン)、Trihexyphenidyl (トリヘキシフェニジル)、Fluoxetine (フルオキセチン)、Lovastatin (ロバスタチン)、Haloperidol (ハロペリドール)、Prenylamine lactate (プレニルアミン乳酸)、Bromperidol (ブロムペリドール)、Convolamine (コンボルバミン)、Miglustat (ミグルスタット)、及び前記一般式 (1) ~ (5) で表される化合物からなる群から選ばれる化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を提供する。

【 0 0 8 2 】

一実施形態において、本発明は、Amodiaquine (アモジアキン)、Acacetin (アカセチン)、Sulfamerazine (スルファメラジン)、Ungerine (ウンゲリン)、Amiodarone (アミオダロン)、Sertindole (セルチンドール)、Delcorine (デルコリン)、Perphenazine (ペルフェナジン)、Althiazide (アルチアジド)、Diethylstilbestrol (ジエチルスチルベストロール)、Thiethylperazine (チエチルペラジン)、Harmol (ハルモール)、Skimmianine (スキムミアニン)、Succinylsulfathiazole (スクシニルサルファチアゾール)、Fillalbin (フィラルビン)、Canavanine (カナバニン)、Harmaline (ハルマリン)、Trihexyphenidyl (トリヘキシフェニジル)、Fluoxetine (フルオキセチン)、Lovastatin (ロバスタチン)、Haloperidol (ハロペリドール)、Prenylamine lactate (プレニルアミン乳酸)、Bromperidol (ブロムペリドール)、Convolamine (コンボルバミン)、Miglustat (ミグルスタット)、及び前記一般式 (1) ~ (5) で表される化合物からなる群から選ばれる化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、予防又は治療を必要とする患者に投与することを含む、G M 1 ガングリオシドーシスの予防又は治療方法を提供する。

【 0 0 8 3 】

一実施形態において、本発明は、G M 1 ガングリオシドーシスの予防剤又は治療剤、又

はGM1ガングリオシドーシスの予防用又は治療用組成物を製造するためのAmodiaquine (アモジアキン)、Acacetin (アカセチン)、Sulfamerazine (スルファメラジン)、Ungerine (ウンゲリン)、Amiodarone (アミオダロン)、Sertindole (セルチンドール)、Delcorine (デルコリン)、Perphenazine (ペルフェナジン)、Althiazide (アルチアジド)、Diethylstilbestrol (ジエチルスチルベストロール)、Thiethylperazine (チエチルペラジン)、Harmol (ハルモール)、Skimmianine (スキムミアニン)、Succinylsulfathiazole (スクシニルサルファチアゾール)、Fillalbin (フィラルビン)、Canavanine (カナバニン)、Harmaline (ハルマリン)、Trihexyphenidyl (トリヘキシフェニジル)、Fluoxetine (フルオキセチン)、Lovastatin (ロバスタチン)、Haloperidol (ハロペリドール)、Prenylamine lactate (プレニルアミン乳酸)、Bromperidol (ブロムペリドール)、Convallamine (コンボルパミン)、Miglustat (ミグルスタット)、及び前記一般式(1)~(5)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物の使用を提供する。

10

【実施例】

【0084】

以下、実験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

【0085】

[実験例 1]

[皮膚由来線維芽細胞の樹立]

倫理委員会に承認されたプロトコールにより、インフォームドコンセントの下、GM1ガングリオシドーシス患者及び健常者の皮膚生検の外植片から線維芽細胞を樹立した。

患者及び健常者からの皮膚試料を細かく刻み、10%ウシ胎児血清(FBS)を添加したDMEM培地で培養した。線維芽細胞が出現したことを確認した後、初期化遺伝子を導入するために線維芽細胞を増殖させた。

20

【0086】

[iPS細胞の樹立及び維持]

N. Fusaki, H. Ban, A. Nishiyama, K. Saeki, M. Hasegawa, Proc. Jpn. Acad. Ser., B. Phys. Biol. Eci., 85, 348 (2009)に記載される方法により、樹立したヒト由来線維芽細胞からiPS細胞を樹立した。

具体的には、感染1日前に、6ウェルプレートにおいて、1ウェル当たり 5×10^5 個のヒト線維芽細胞を播種し、その後、Oct3/4遺伝子、Sox2遺伝子、Klf4遺伝子、及びc-Myc遺伝子を含むセンダイウイルス(SeV)ベクターを、MOI(multiplicity of infection)3にて、細胞に感染させた。Oct3/4遺伝子、Sox2遺伝子、Klf4遺伝子、及びc-Myc遺伝子を含むSeVベクターについては、N. Fusaki, H. Ban, A. Nishiyama, K. Saeki, M. Hasegawa, Proc. Jpn. Acad. Ser., B. Phys. Biol. Eci., 85, 348 (2009)に記載される方法に従い作製した。感染7日後、感染させた線維芽細胞を、トリプシンを用いて回収し、60mmのシャーレ当たり 5.4×10^4 個の細胞、又は100mmのシャーレ当たり $1 \sim 2 \times 10^5$ 個の細胞をMMC処理したMEFフィーダー細胞上に播種した。翌日、ヒトiPS細胞培地に置き換え、感染30日後まで培養を継続し、コロニーを回収した。

30

40

【0087】

20%のKNOCKOUT(商標)血清置換物(KSR, インビトロゲン)、2mMのL-グルタミン、 1×10^{-4} Mの非必須アミノ酸(NEAA, シグマ)、 1×10^{-4} Mの2-メルカプトエタノール(シグマ)、0.5%のペニシリンとストレプトマイシン(日本, ナカライテスク)、及び5ng/mLの基本線維芽細胞増殖因子(bFGF, 和光, 日本)を添加したDMEM/F12(シグマ)を含有するヒトiPS培地を用いて、マイトマイシンC(MMC)処理したMEFフィーダー細胞上で、ヒトiPS細胞を維持した。

【0088】

[神経幹細胞(Neural Stem Cell:NSC)への分化]

50

分化誘導開始の前日に、Geltrex(Thermo Fisher Scientific)をコーティングした6穴プレートに、ヒトiPS細胞を $2.5 \times 10^5 \sim 3 \times 10^5$ 個/ウェルの密度で播種し、ヒトiPS培地で培養した。翌日(誘導開始日:Day 0)、ヒトiPS培地を除去して、PSC Neural Induction Medium(Thermo Fisher Scientific)に入れ替えた。引き続き、2日に1回の頻度で、PSC Neural Induction Mediumにて培地交換を行いながら、培養開始後7日目(Day 7)まで培養を行い、NSCを誘導した。誘導されたNSCは、培地を除き、StemPro Accutase Cell Dissociation Reagent(Thermo Fisher Scientific)を用いて細胞をはがし、Neural Expansion Medium(Thermo Fisher Scientific)に細胞を懸濁後、Geltrexにてコーティングした100mm細胞培養用シャーレへ播種した。この時点の細胞をPNSC(継代数ゼロのNSC)とし、以後、適宜この培地にてNSCを増やし、実験に使用した。

10

【0089】

[実験例2]

< FITC-CTBを用いたGM1蓄積の可視化 >

健常者およびGM1ガングリオシドーシス患者由来iPS細胞から誘導した神経幹細胞を、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、0.1% TritonX-100/PBSにて透過処理し、1% BSA溶液にてブロッキングを行った。その後、FITC-CTB(GM1ガングリオシドを特異的に染色する試薬)と抗Nestin抗体(神経幹細胞に特異的に発現している分子:神経幹細胞のマーカー)を用いて、多重染色を行った。図1に結果を示す。

Nestin染色においては、健常者、GM患者、いずれのNSCにおいても強い染色が認められ、神経幹細胞への分化が確認された(図1,下段)。一方、FITC-CTBにおいては、健常者ではほとんど染色が認められなかったが、GM1患者においては、強い染色が認められた(図1,上段)。

20

これらの結果から、GM1患者由来神経幹細胞では、GM1が蓄積していることが確認された。

【0090】

[実験例3]

< イメージングサイトメーターを用いた薬剤スクリーニングによる化合物の評価 >

以下の要領で、GM1ガングリオシドーシス治療剤のスクリーニングを行った。

96ウェルプレートをGeltrexにてコーティング後、Neural Expansion Mediumに懸濁した、健常者およびGM1ガングリオシドーシス患者由来iPS細胞から誘導した神経幹細胞を、 5×10^4 /ウェルの密度で播種した。その後、既知薬剤ライブラリーの化合物を、各々のウェルに最終濃度 $5 \mu\text{M}$ になるように添加し、72時間培養を行った。その後、4%パラホルムアルデヒドにて固定、0.1% TritonX-100/PBSにて透過処理、1% BSA溶液にてブロッキングを行い、FITC-CTB(GM1ガングリオシドを特異的に染色する試薬)、Hoechst 33342(細胞の核を染色する試薬)、CellMask(細胞膜を染色する試薬)を使い、蛍光染色した。

30

各ウェルの蛍光強度を、イメージングサイトメーター(IN Cell Analyzer 6000)を用いて画像を取得し、IN Cell Developer Toolbox プロトコルを用いて、細胞当たりのGM1ガングリオシド量を算出した。

40

表1に検討を行った化合物の結果を示す。

【0091】

【表 1】

Compound Name	Comments	GM1 accumulation (%)
Amodiaquine dihydrochloride dihydrate	Antimalarial, Heme polymerase inhibitor, Schizonticide	16.83736026
Thiethylperazine maleate	Antiemetic, adrenergic antagonist	16.85138567
Sulfamerazine	Antibacterial, Inhibitor of folic acid synthesis	17.03440890
Ungerine nitrate	Sedative, Enhancer of analgesics	17.36768776
Amiodarone hydrochloride	Antiarrhythmic, Na ⁺ -channel blocker, Antianginal, K ⁺ -channel blocker, Non-competitive beta-adrenergic blocker	21.31707824
Sertindole	Antipsychotic	23.97221777
Delcorine	Antiarrhythmic, Nicotinic ligand, Hypotensive	24.28350616
Perphenazine	Antipsychotic, Dopamine antagonist, Tranquilizer	25.89101795
Althiazide	Diuretic, Na ⁺ -Cl ⁻ -transport inhibitor, Antihypertensive	31.11239360
Diethylstilbestrol	Estrogen, Antineoplastic	31.23824793
Acacetin	Antioxidant, Inhibitor of topoisomerase I, Antitumor agent, Inhibitor of glutathione reductase	31.35048887
Harmol hydrochloride monohydrate	Anxiolytic, Liver conjugation probe	34.48043792
Skimmianine	Sedative, 5-HT ligand, Anticonvulsant	37.60694168
Succinylsulfathiazole	Antibacterial, Inhibitor of folic acid synthesis	37.63117478
Fillalbin	Tropane alkaloid	40.66893369
Canavanine sulfate monohydrate (L,+)	Anticancer agent, Nitric oxide inducible synthetase inhibitor, Hypocholesterolemiant	43.11514126
Harmaline hydrochloride dihydrate	Antihelminthic, Monoamine oxidase inhibitor, Antimalarial, Vasorelaxant	45.67007687
Miglustat	Inhibitor of glucosylceramide synthase	52.72368500
Trihexyphenidyl-D,L Hydrochloride	Antiparkinsonian, Anticholinergic	54.37458264
Fluoxetine hydrochloride	Antidepressant, 5-HT uptake inhibitor	57.79212899
Lovastatin	Antihypercholesterolemic, HMG CoA reductase inhibitor	60.79971522
Haloperidol	Antipsychotic, Dopamine antagonist, Neuroleptic, Alpha antagonist, Antiemetic	65.56089756
Prenylamine lactate	Vasodilator, Calcium channel blocker	68.01129453
Bromperidol	Antipsychotic, Dopamine antagonist	68.94978044
Convolamine hydrochloride	Vasodilator, Cholinergic ligand, Local anesthetic, Hypotensive	70.32706820

【0092】

検討を行った化合物のうち、GM1抑制化合物としてヒットしたいいくつかの化合物における薬剤処理後の神経幹細胞の染色像を、図2、図3に示す。

ヒットした化合物においては、薬剤を添加していない例(図2b・下段, 図3e・下段)と比較して、CTBの蛍光が低下しており、GM1の蓄積が抑制されていることが確認

10

20

30

40

50

された（図 2 c ならびに d , 図 3 f から g、いずれも下段）。

【 0 0 9 3 】

[実験例 4]

< G M 1 抑制化合物投与後の G M 1 ガングリオシドーシスモデルマウスの脳における、G M 1 ガングリオシド量の変化 >

G M 1 ガングリオシドーシスモデルマウス（B K O マウス： -Galactosidaseの完全欠損マウス、 - G a l (- / -) へ、出生後P9からP15の6日間、Amodiaquine (40mg/kg)、Thiethylperanzine (6mg/kg)を、1日2回、腹腔内に投与した。なお、陽性対象として、薬液にP B Sを用い、同様の操作を行った。また、陰性対象として、薬液にP B S、マウスとして - G a l (+ / -) のものを用いて、同様の操作を行った。その後、マウス脳をOCTコンパウンドにて包埋し、5 μ mの厚さで切片を作製した。切片は4 %パラホルムアルデヒドにて固定後、1 % B S A 溶液にてブロッキングを行い、Alexa Fluor488-CTB、Hoechst 33342にて蛍光染色を行った。また、マウス脳を、Svennerholm and Fredmanの抽出法に基づいてスフィンゴ脂質を分画・精製し、試料とし、これらの試料をAgilent6460 Triple Quadrupole LC/MSにて解析し、脳内G M 1を定量した。蛍光染色の結果を図4に示す。

10

【 0 0 9 4 】

陰性対象では、CTBの蛍光がほとんど見られなかった（図 4 a ・上段）。一方、陽性対象では、CTBの蛍光が強く、GM1の蓄積が確認された（図 4 b ・上段）。一方で、G M 1 抑制化合物による処理を行ったいずれにおいても、CTBの蛍光は強く抑制されており、G M 1 の蓄積が抑制されていることが確認された（図 4 c , d , いずれも上段）。G M 1 の定量結果を図5に示す。

20

【 0 0 9 5 】

陰性対象と比較して、陽性対象では、G M 1 ガングリオシド量の増加が確認された。一方、薬液処理したいずれにおいても、陽性対象と比べて、G M 1 ガングリオシド量が低下していることが確認された。

【 0 0 9 6 】

[実験例 5]

< G M 1 抑制化合物添加によるオートファジーへの影響 >

ガングリオシドの合成及び分解過程を図6に示す。GM1、GM2、GM3の各ガングリオシドは、単糖及びN-アセチルノイラミン酸の連続的付加により生成される。また、ガングリオシドの分解は、ライソゾーム中のグリコシダーゼが段階的に作用することにより行われる。図6における(1)～(7)は、各反応において作用する酵素を示している。

30

図7は、NEU1 及び -GLUの発現が候補化合物による処理により増加することを示している。正常(201B7)及び疾患由来 (A138 #1-3)のiPS細胞から分化して得られた神経幹細胞をウェルに播種し、Amodiaquine又はThiethylperanzineを5 μ Mになるようにそれぞれ添加し、72時間培養を行った。培養後、RNAを単離し、各酵素遺伝子の発現量の解析を行った。図7中、- は、無添加サンプルを示し、amoは、Amodiaquine添加サンプルを示し、thieは、Thiethylperanzine添加サンプルを示す。

本結果により、G M 1 抑制化合物の作用により、ライソゾーム中におけるガングリオシドの分解を促進し、オートファジーを活性化させることが示唆された。

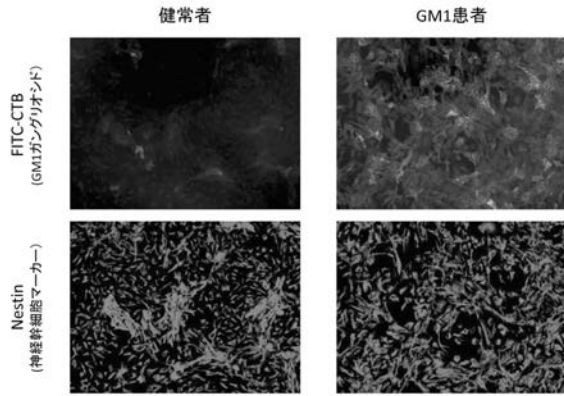
40

【 産業上の利用可能性 】

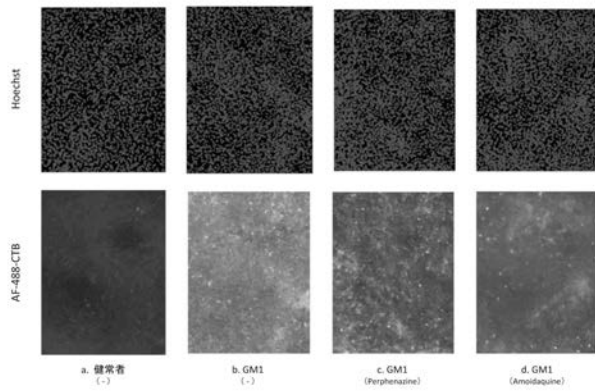
【 0 0 9 7 】

本発明により、新たなG M 1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤を提供することができる。

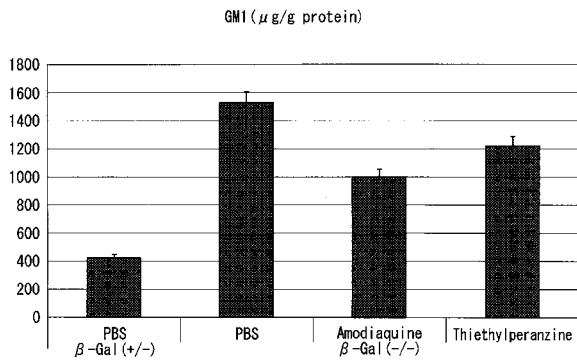
【 図 1 】



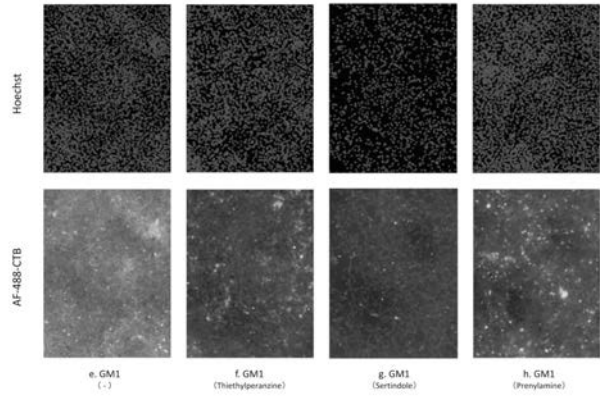
【 図 2 】



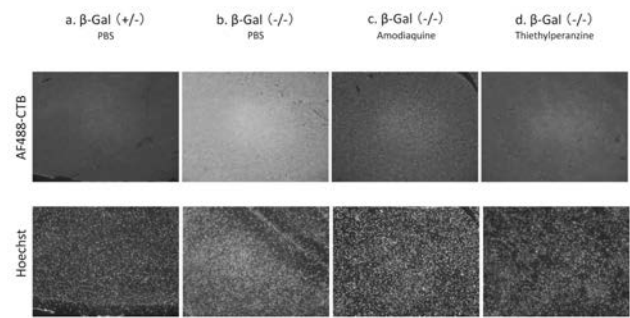
【 図 5 】



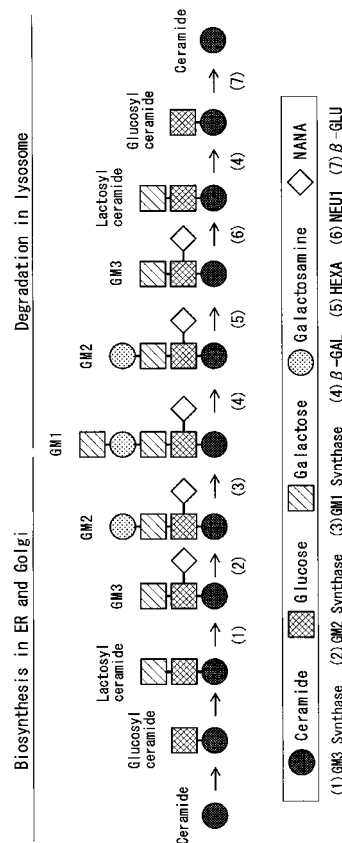
【 図 3 】

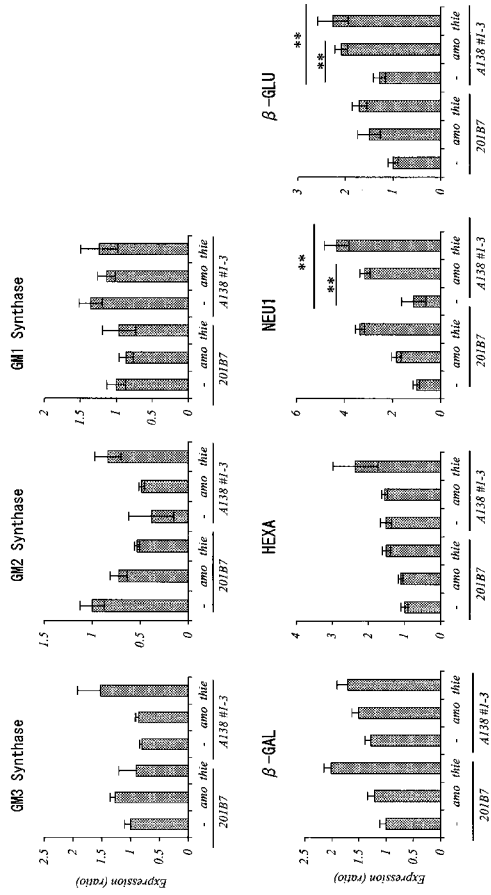


【 図 4 】



【 図 6 】





【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2018/048411
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. see extra sheet 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) Int.Cl. A61K31/4706, A61K31/137, A61K31/138, A61K31/343, A61K31/366, A61K31/381, A61K31/426, A61K31/437, A61K31/4453, A61K31/4515, A61K31/454, A61K31/47, A61K31/54, A61K31/5415, A61K31/635, A61P3/00, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019 Registered utility model specifications of Japan 1996-2019 Published registered utility model applications of Japan 1994-2019 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/083736 A1 (KUMAMOTO UNIVERSITY) 11 June 2015, claims & US 2017/0216342 A1 (claims)	1, 2, 7
A	JP 2016-533770 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY) 04 November 2016, examples & US 2016/0068580 A1 (examples) & WO 2016/035934 A1	1, 2, 7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "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 March 2019 (14.03.2019)		Date of mailing of the international search report 02 April 2019 (02.04.2019)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/048411

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4706(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/138(2006.01)i,
A61K31/343(2006.01)i, A61K31/366(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/426(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4453(2006.01)i,
A61K31/4515(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i,
A61K31/54(2006.01)i, A61K31/5415(2006.01)i, A61K31/635(2006.01)i,
A61P3/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/048411

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.:
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:
See extra sheet

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.: 1, 2, 7 (parts)

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/048411

<Continuation of Box III>

Claim 1 has the common technical feature of a GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent.

However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents 1 and 2, and thus cannot be said to be a special technical feature. In addition, there do not exist other identical or corresponding special technical features between these inventions.

Thus, the 22 inventions included in claim 1 do not satisfy the requirement of unity.

Thus, the 22 inventions are classified as inventions 1-22.

- Invention 1: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing amodiaquine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 2: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing acacetin and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 3: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing sulfamerazine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 4: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing ungelin and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 5: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing amiodarone and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 6: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing sertindole and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 7: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing delcorine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 8: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing perphenazine or thiethylperazine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 9: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing althiazide and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 10: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing diethylstilbestrol and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 11: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing harmol or harmaline and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 12: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing skimmianine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 13: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing succinylsulfathiazole and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 14: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing phyllalbine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 15: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing canavanine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/048411

- Invention 16: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing trihexyphenidyl and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 17: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing fluoxetine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 18: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing rosuvastatin and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 19: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing haloperidol or bromperidol and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 20: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing prenylamine lactate and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 21: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing convolvamine and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.
- Invention 22: GM1 ganglioside prophylactic agent or therapeutic agent containing miglustat and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as effective ingredients.

In addition, the invention in claim 2 is classified as invention 1, the invention in claim 3 is classified as invention 8, the invention in claim 4 is classified as invention 20, the invention in claim 5 is classified as invention 11, and the invention in claim 6 is classified as invention 19.

In addition, claim 7 referring to claims 1-6 is classified as inventions 1-22 (corresponding parts).

Document 1: WO 2015/083736 A1 (KUMAMOTO UNIVERSITY) 11 June 2015, claims & US 2017/0216342 A1 (claims)

Document 2: JP 2016-533770 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY) 04 November 2016, examples & US 2016/0068580 A1 (examples) & WO 2016/035934 A1

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 4 8 4 1 1									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/4706, A61K31/137, A61K31/138, A61K31/343, A61K31/366, A61K31/381, A61K31/426, A61K31/437, A61K31/4453, A61K31/4515, A61K31/454, A61K31/47, A61K31/54, A61K31/5415, A61K31/635, A61P3/00, A61P43/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2019年										
日本国実用新案登録公報	1996-2019年										
日本国登録実用新案公報	1994-2019年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
A	WO 2015/083736 A1 (国立大学法人 熊本大学) 2015.06.11, 特許請求の範囲 & US 2017/0216342 A1 (特許請求の範囲)	1, 2, 7									
A	JP 2016-533770 A (コリア リサーチ インスティテュート オブ バイオサイエンス アンド バイオテクノロジー) 2016.11.04, 実施例 & US 2016/0068580 A1 (実施例) & WO 2016/035934 A1	1, 2, 7									
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 14.03.2019		国際調査報告の発送日 02.04.2019									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 磯部 洋一郎	4C 4432								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452									

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 4 8 4 1 1

発明の属する分野の分類

A61K31/4706(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/138(2006.01)i,
A61K31/343(2006.01)i, A61K31/366(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/426(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4453(2006.01)i,
A61K31/4515(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i,
A61K31/54(2006.01)i, A61K31/5415(2006.01)i, A61K31/635(2006.01)i,
A61P3/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

国際調査報告	国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 4 8 4 1 1
第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)	
<p>法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。</p>	
第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)	
<p>次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。 特別ページ参照。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。</p> <p style="padding-left: 40px;">請求項 1、2 及び 7 (一部)</p> <p>追加調査手数料の異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。</p>	

<第III欄の続き>

請求項1は、GM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤であるという共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、文献1及び2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

したがって、この請求項に含まれる、以下の22の発明は、単一性を満たさない。

よってこれらを、発明1-22に区分する。

- ・発明1：アモジアキン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明2：アカセチン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明3：スルファメラジン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明4：ウンゲリン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明5：アミオダロン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明6：セルチンドール、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明7：デルコリン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明8：ペルフェナジン又はチエチルペラジン、並びにそれらの薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明9：アルチアジド、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明10：ジエチルスチルベストロール、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明11：ハルモール又はハルマリン、並びにそれらの薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明12：スキムミアニン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明13：スクシニルサルファチアゾール、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明14：フィラルビン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明15：カナバニン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明16：トリヘキシルフェニジル、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

<特別ページに続く>

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2018/048411

- ・発明17：フルオキセチン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明18：ロバスタチン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明19：ハロペリドール又はプロムペリドール、並びにそれらの薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明20：プレニルアミン乳酸、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明21：コンボルバミン、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。
- ・発明22：ミグルスタット、及びその薬学的に許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とするGM1 ガングリオシドーシス予防剤又は治療剤。

また、請求項2に係る発明は上記発明1に、請求項3に係る発明は上記発明8に、請求項4に係る発明は上記発明20に、請求項5に係る発明は上記発明11に、請求項6に係る発明は上記発明19にそれぞれ区分する。

さらに、請求項1-6を引用する請求項7については、対応する発明1-22に区分される。

文献1：WO 2015/083736 A1 (国立大学法人 熊本大学) 2015.06.11, 特許請求の範囲 & US 2017/0216342 A1 (特許請求の範囲)

文献2：JP 2016-533770 A (コリア リサーチ インスティテュート オブ バイオサイエンス アンド バイオテクノロジー) 2016.11.04, 実施例 & US 2016/0068580 A1 (実施例) & WO 2016/035934 A1

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4515 (2006.01)	A 6 1 K 31/4515	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/54 (2006.01)	A 6 1 K 31/54	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 梶原 隆太郎

熊本県熊本市中央区本荘1丁目1番地1号 国立大学法人熊本大学医学部附属病院内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA06 BA17 BB02 BC21 BC28 BC38 BC82 BC89
 CB05 DA20 DA26 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZC37
 ZC51
 4C206 AA01 AA02 FA09 FA10 FA21 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZC37
 ZC51

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。