

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810146321.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2009年3月18日

[11] 公开号 CN 101385722A

[22] 申请日 2004.2.27

[21] 申请号 200810146321.7

分案原申请号 200480011335.8

[30] 优先权

[32] 2003. 2. 27 [33] US [31] 60/451363

[32] 2003. 11. 17 [33] US [31] 60/520958

[32] 2003. 11. 19 [33] US [31] 60/523534

[32] 2004. 2. 26 [33] US [31] 10/787621

[71] 申请人 乔安妮·麦克劳林

地址 加拿大安大略省

[72] 发明人 乔安妮·麦克劳林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹 锋 李连涛

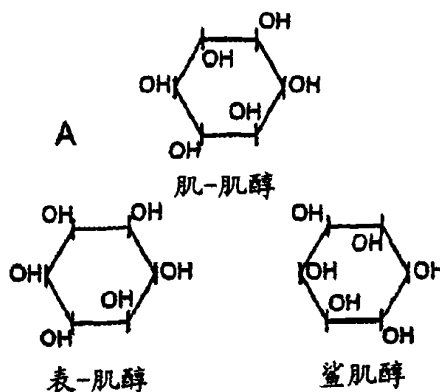
权利要求书2页 说明书51页 附图17页

[54] 发明名称

预防、治疗和诊断蛋白聚集疾病的方法

[57] 摘要

本文公开了预防、治疗或诊断受试者蛋白质折叠或积聚紊乱、或淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存的方法，其包括向所述受试者给药医药有效量的肌醇立体异构体、对映体或其衍生物。



1. 鲨肌醇在制备用于治疗或预防与蛋白质折叠或积聚紊乱、或淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存有关的中枢或外周神经系统或全身性器官的病症的药物中的用途，其中在使用中鲨肌醇以每天约 1mg-约 100mg/kg 受试者体重的剂量给药于受试者。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症导致蛋白质、蛋白质片断和肽以 β -折叠片和/或原纤维和/或聚集体的形式沉淀。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症选自：阿尔茨海默氏病，衰老和衰老型；淀粉样蛋白血管病；轻度认知减退；与阿尔茨海默氏病有关的痴呆；tau 病； α -突触核蛋白病；帕金森病；肌萎缩性脊髓侧索硬化；运动神经元病；痉挛性截瘫；亨廷顿病；脊髓小脑性共济失调；与细胞内和/或神经元内蛋白质与聚谷氨酰胺，聚丙烯酸或由相应基因内的三或四核苷酸单元的病理扩张而引起的其它重复体的聚集有关的神经变性疾病；脑血管疾病；唐氏综合征；伴有创伤后淀粉样 β 肽积聚的头部创伤；与朊病毒有关的疾病；家族性英国痴呆；伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆；英国型大脑淀粉样血管病；伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆；丹麦型大脑淀粉样血管病；具有神经丝抑蛋白包涵体的家族性脑病（FENIB）；淀粉样多神经病；由淀粉样 β 肽导致的包涵体肌炎；家族性芬兰型淀粉样变性；与多发性骨髓瘤相关的全身性淀粉样变性；家族性地中海热；慢性感染和发炎；以及与胰岛淀粉样多肽有关的 II 型糖尿病。

4. 根据权利要求 3 的用途，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是阿尔茨海默氏病。

5. 根据权利要求 3 的用途，其中所述病症是与阿尔茨海默氏病有关的痴呆。

6. 根据权利要求 3 的用途，其中所述病症是轻度认知减退。

7. 鲨肌醇在制备用于治疗患有特征在于认知缺陷和淀粉样蛋白斑神经病理的与淀粉样蛋白质有关疾病的受试者的药物中的用途。

8. 鲨肌醇在制备用于改善认知或延长阿尔茨海默氏病患者寿命的药物中的用途。

9. 鲨肌醇在制备用于抑制患有与淀粉样蛋白质有关疾病和大脑中含有大脑淀粉样蛋白质沉积的受试者中大脑淀粉样蛋白质沉积的药物中的用途。

10. 鲨肌醇在制备用于治疗处于与淀粉样蛋白质有关疾病的症状发生前的晚期的受试者的药物中的用途。

11. 根据权利要求 10 的用途, 其中症状发生前的晚期特征在于明显认知缺陷和淀粉样神经病理。

12. 鲨肌醇在制备用于减少患有阿尔茨海默氏病的受试者中淀粉样蛋白斑负担、淀粉样蛋白积聚或 A β 42 含量之一种或多种的药物中的用途。

13. 鲨肌醇在制备用于逆转患有阿尔茨海默氏病的受试者中淀粉样蛋白积聚、淀粉样蛋白斑神经病理或认知缺陷的药物中的用途。

14. 根据任意前述权利要求的用途, 其中药物包含可药用载体。

15. 根据权利要求 1-14 任一项的用途, 其中在使用中鲨肌醇以每天 10mg-100mg/kg 受试者体重的剂量给药于受试者。

16. 根据权利要求 15 的用途, 其中在使用中鲨肌醇以每天 30mg-70mg/kg 受试者体重的剂量给药于受试者。

17. 根据权利要求 15 的用途, 其中在使用中鲨肌醇以每天 10mg-70mg/kg 受试者体重的剂量给药于受试者。

18. 根据权利要求 1-14 中任一项的用途, 其中在使用中鲨肌醇以每天 1mg-70mg/kg 受试者体重的剂量给药于受试者。

预防、治疗和诊断蛋白聚集疾病的方法

本申请是中国专利申请 200480011335.8 (其为 PCT/CA2004/000272 进入国家阶段的申请, 申请日为 2004 年 2 月 27 日, 发明名称为“预防、治疗和诊断蛋白聚集疾病的方法”) 的分案申请。

相关申请

本申请要求美国临时专利申请系列号 60/451,363、60/520,958 和 60/523, 534 的优先权, 上述申请分别于 2003 年 2 月 27 日、2003 年 11 月 17 日和 2003 年 11 月 19 日提交。

技术领域

本发明涉及治疗阿尔茨海默氏病和其它淀粉样变性病的方法; 更特别地, 本发明涉及在阿尔茨海默氏病和其它淀粉样变性病的治疗性介入中抑制和减少淀粉样原纤维形成的方法。

背景技术

阿尔茨海默氏病的神经病理学特征是淀粉样蛋白沉积物、神经元纤维缠结和选择性神经元损失。淀粉样蛋白沉积物的主要成分是淀粉样蛋白- β (A β), 它是一种 39-43 个残基的肽。由淀粉样蛋白前体蛋白裂解产生的可溶形式的 A β 是代谢的正常产物。阿尔茨海默氏病中残基 1-42 (A β 42) 的重要性突出表现在发现了淀粉样蛋白前体蛋白基因、早老素 1 和早老素 2 基因的密码子 717 突变导致 A β 42 比 A β 1-40 产出增加。这些与成熟斑块和弥散性淀粉样蛋白中存在 A β 42 有关的结果推导出如下假说: 这种产生更多淀粉样蛋白的物质在斑块形成中可能是至关重要的因素。该假说得到了下述事实的支持: 在 PS1 突变的唐氏综合征和伴有淀粉样变性的遗传性脑出血中 A β 42 沉积超过了 A β 40 沉积。

许多体外研究已经证实, A β 可以是神经毒性的或者可以增加神经元受到兴奋毒性、代谢或氧化损伤的易感性。最初, 人们仅仅认为原纤维形式的 A 对神经元是毒性的, 但是更全面的对 A β 结构的表征证

实了 A β 的二聚和小聚集体也是神经毒性的。这些数据提示防止 A β 寡聚将会是预防与 AD 有关的神经变性的合适策略。若干研究已经证实, 利用增加神经元抗性的化合物可在体外消除 A β 导致的神经毒性, 该化合物通过靶向与细胞凋亡有关的细胞途径, 在破坏路径的 A β 诱导之后阻断下游途径, 或者阻断 A β 寡聚和最终的原纤维形成来增加神经元抗性。虽然还有待于阐明起到诱导神经毒性的 A β 位点, 但是已经能通过各种不同的药剂阻断其毒性作用。

在 AD 进程中, A β -原纤维停靠到神经元和胶质细胞膜上可以是早期的可干涉步骤。淀粉样蛋白斑、神经毒性和炎症的形成可能是 A 与含糖基团的分子相互作用直接或间接导致的结果。早期的研究已经证实, A β 与氨基多糖相互作用导致 A β 聚集可能增加其不溶性和斑块持久性。氨基多糖还与神经元毒性和小神经胶质细胞活化有关。另外, 与糖脂如神经节苷脂的相互作用导致稳定化和防止 A β 原纤维形成以及 A β 产生位点。另一方面, 磷脂酰肌醇家族导致加速原纤维的形成。磷脂酰肌醇的头基是肌醇, 它是一种天然存在的简单糖, 与脂质生物合成、信号转导和渗透压的控制有关。

同样值得注意的是, 多种其它人类疾病也证实存在淀粉样蛋白沉积并且通常涉及全身性器官 (即位于中枢神经系统外围的器官或组织), 这些器官伴有导致器官机能障碍或衰竭的淀粉样蛋白积聚。对于阿尔茨海默氏病和“全身性”淀粉样蛋白病, 目前没有治愈或有效的治疗方法, 并且病人通常在发病的 3-10 年内去世。

美国专利 4,847,082 号公开了植酸、植酸盐、植酸的异构体或水解产物用于治疗阿尔茨海默氏病的用途。还公开了植酸或植酸盐的异构体, 其包含六磷酸肌-肌醇酯、六磷酸鲨肌醇酯、六磷酸 D-手性-肌醇酯、六磷酸 L-手性-肌醇酯、六磷酸新-肌醇 (neo-inositol) 酯和六磷酸粘-肌醇 (muco-inositol) 酯构型。植酸是肌醇-六磷酸酯 (IP6)。

美国专利 5,112,814 号公开了植酸及其异构体用于治疗帕金森氏病的用途。与美国专利 4,847,082 号相同, 该专利公开的植酸异构体在六碳肌醇糖上具有六个磷酸酯基。

值得注意的是, 在后续的公开文献中, 研究了肌醇-单磷酸酯、肌醇-1,4-二磷酸酯和肌醇-1,4,5-三磷酸酯抑制淀粉样- β 肽微纤维生成的能力并且发现它们是无效的 (J. Mol. Biol. 278: 183-194, 1998)。

Barak 等人公开了肌醇用于治疗阿尔茨海默氏病 (AD) 的用途。(Prog Neuro-psychoparmacol & Biol Psychiat. 20: 729-735, 2000)。但是, 该参考文献没有公开肌醇异构体的用途。在肌醇治疗 AD 病人和安慰剂(葡萄糖)治疗 AD 病人之间, 在整体认知功能分数(CAMCOG 指数)方面, 肌醇治疗的病人没有显示出明显的差异, 但是 CAMCOG 指数的两个具体亚指标却显示出显著的改善(定向和语言)。

Levine J. 综述了上述 Barak 等人的文章并特别指出肌醇治疗不利于 AD 或 ECT-诱导的认知缺损(Eur Neuropsychopharm. 1997; 7, 147-155, 1997)。

参考上述 Barak 等人的文章, Colodny 等人进一步研究提出肌醇对于阿尔茨海默氏病是无用的, 因此没有公开或建议肌醇异构体的用途(Altern Med Rev 3 (6): 432-47, 1998)。

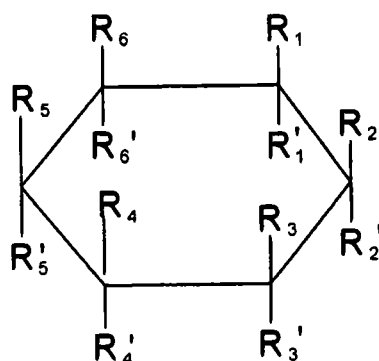
McLaurin 等人公开了肌-肌醇能稳定 A β 42 的小微团(J. Mol. Biol. 278, 183-194, 1998)。此外, McLaurin 等人公开了表-肌醇和鲨肌醇但不是手性-肌醇能诱导 A β 42 发生由无规向 β -结构的结构转变(J Biol Chem. 6月16日; 275 (24):18495-502, 2000; 和 J Struct Biol 130: 259-270, 2000)。另外, 立体异构体均不能诱导 A β 40 的结构转变。电子显微镜显示, 肌醇能稳定 A β 42 的小积聚物。这些参考文献还公开了肌醇-A β 的相互作用产生了一种对神经生长因子分化的 PC-12 细胞和原代人神经元培养物无毒性的复合物。

对阿尔茨海默氏病已经完成了许多工作, 但是当前已知很少的化合物或药剂用于治疗方案以阻止或逆转阿尔茨海默氏病或其它淀粉样变性病中发生的淀粉样蛋白形成、沉积、积聚和/或留存。

因此, 非常需要用于治疗方案的新化合物或药剂以阻止或逆转阿尔茨海默氏病或其它淀粉样变性病中发生的淀粉样蛋白形成、沉积、积聚和/或留存。

发明内容

本发明提供了一种治疗或预防受试者的与蛋白质折叠或积聚紊乱、或淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存有关的中枢或外周神经系统或全身性器官病症的方法, 其包括向所述受试者给药医药有效量的选自下述结构的化合物:

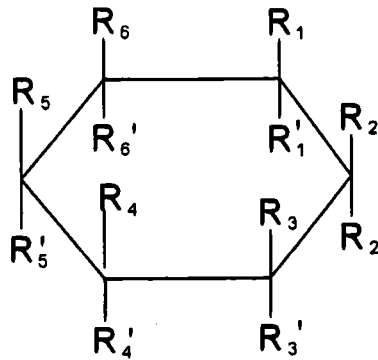


其中，各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团：

- (a) 氢原子；
- (b) NHR_7 ，其中所述 R_7 选自氢； C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基；
- (c) NR_8R_9 ，其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基，并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基；
- (d) OR_{10} ，其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_1 - C_{10} 烷基和 SO_3H ；
- (e) C_5 - C_7 糖基；
- (f) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ；
- (g) SR_{11} ，其中 R_{11} 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基和 O_3H ；
- (h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1 - C_{10} 烷基；和
- (i) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ，

条件是该化合物不是肌-肌醇。

本发明还提供了一种预防受试者异常蛋白质折叠、异常蛋白质积聚、淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存、或淀粉样蛋白脂质相互作用的方法，其包括向所述受试者给药医药有效量的选自下述结构的化合物：

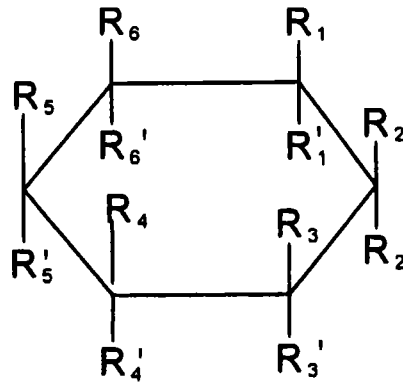


其中，各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团：

- (a) 氢原子；
- (b) NHR_7 ，其中所述 R_7 选自氢； C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基；
- (c) NR_8R_9 ，其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基，并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基；
- (d) OR_{10} ，其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_1 - C_{10} 烷基和 SO_3H ；
- (e) C_5 - C_7 糖基；
- (f) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ；
- (g) SR_{11} ，其中 R_{11} 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基和 O_3H ；
- (h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1 - C_{10} 烷基；和
- (i) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ，

条件是该化合物不是肌-肌醇。

本发明还提供了一种使受试者异常积聚的蛋白质解离和/或使预形成或预沉积的淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白溶解或破裂的方法，其包括向所述受试者给药医药有效量的选自下述结构的化合物：



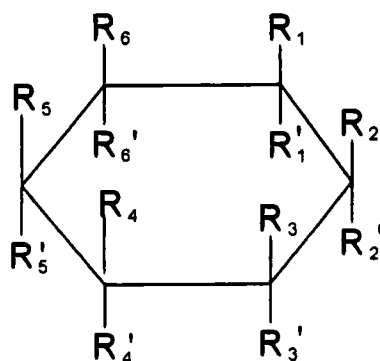
其中，各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团：

- (a) 氢原子；
- (b) NHR_7 ，其中所述 R_7 选自氢； C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基；
- (c) NR_8R_9 ，其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基，并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基；
- (d) OR_{10} ，其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_1 - C_{10} 烷基和 SO_3H ；
- (e) C_5 - C_7 糖基；
- (f) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ；
- (g) SR_{11} ，其中 R_{11} 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基和 O_3H ；
- (h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1 - C_{10} 烷基；和
- (i) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ，

条件是该化合物不是肌-肌醇。

本发明还提供了一种诊断受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白存在的方法，其包括：(a) 向所述受试者给药放射性化合物或标记了足够量的在允许所述化合物与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的条件下发射可检测信号的物质的化合物，如果异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白存在的话；和(b) 检测来自与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤

维或淀粉样蛋白结合的化合物的放射性或信号，由此诊断所述受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白的存在，其中所述化合物具有下述结构：



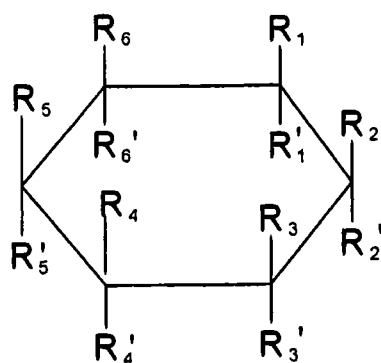
其中，各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团：

- (a) 氢原子；
- (b) NHR_7 ，其中所述 R_7 选自氢； C_2-C_{10} 酰基和 C_1-C_{10} 烷基；
- (c) NR_8R_9 ，其中所述 R_8 是 C_2-C_{10} 酰基或 C_1-C_{10} 烷基，并且所述 R_9 是 C_2-C_{10} 酰基或 C_1-C_{10} 烷基；
- (d) OR_{10} ，其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2-C_{10} 酰基、 C_1-C_{10} 烷基和 SO_3H ；
- (e) C_5-C_7 糖基；
- (f) C_3-C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ；
- (g) SR_{11} ，其中 R_{11} 选自氢、 C_1-C_{10} 烷基和 O_3H ；
- (h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1-C_{10} 烷基；和
- (i) C_3-C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ，

条件是该化合物不是肌-肌醇。

本发明还提供了一种诊断受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白存在的方法，其包括：(a) 收集来自所述受试者的样品；(b) 使所述样品与放射性化合物或标记了在允许所述化合物与异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白

结合的条件下发射可检测信号的物质的化合物接触，如果异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白存在的话；和(c)检测来自与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的化合物的放射性或信号，由此诊断所述受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白的存在，其中所述化合物具有下述结构：



其中，各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团：

- (a) 氢原子；
- (b) NHR_7 ，其中所述 R_7 选自氢； C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基；
- (c) NR_8R_9 ，其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基，并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基；
- (d) OR_{10} ，其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_1 - C_{10} 烷基和 SO_3H ；
- (e) C_5 - C_7 糖基；
- (f) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ；
- (g) SR_{11} ，其中 R_{11} 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基和 O_3H ；
- (h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1 - C_{10} 烷基；和
- (i) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ，
条件是化合物不是肌-肌醇。

附图说明

图 1A 给出了肌-肌醇、表-肌醇和鲨肌醇的结构，同时图 1B-1H 显示了针对 TgCRND8 小鼠进行的莫里斯水迷宫试验的空间参考记忆模型。肌-肌醇治疗没有改变认知功能 (1B)。在 6 月龄时，未治疗的 TgCRND8 (n=10) 相对于非-Tg 对照组 (1C) 和鲨肌醇 (1D) 治疗小鼠显示出认知缺损 (每组 n=10, 未治疗组比治疗组 $p < 0.02$)。表-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的性能与非-Tg 同窝小鼠 (1E) 相比仍然有所损伤，但是鲨肌醇 TgCRND8 小鼠的性能与非-Tg 同窝小鼠的性能相近 (1F)。非-Tg 同窝小鼠的行为不受表-肌醇 (1G) 或鲨肌醇 (1H) 治疗的影响。垂直线条代表标准误差。

图 2A-2I 显示了 6 月龄时表-肌醇和鲨肌醇治疗的 TgCRND8 的斑块沉积和星形神经胶质增生。对照动物在海马状突起 (2A) 和大脑皮层 (2B) 中具有高斑块负荷和星形神经胶质增生。更高的放大图证实星形神经胶质细胞活化不仅仅与斑块负荷有关 (2C)。表-肌醇治疗对淀粉样蛋白沉积有中度的作用，并且减少了星形神经胶质增生 (2D、2E 和 2F)。鲨肌醇治疗明显地减少了淀粉样蛋白沉积和胶质增生 (2G、2H 和 2I)。更高的放大图显示出鲨肌醇治疗小鼠具有较小的平均斑块大小 (2I)。用抗-GFAP 抗体标记星形神经胶质细胞并使用抗-A β 抗体鉴定斑块沉积。定标线条为 450 微米 (A、B、D、E、G、H) 和 94 微米 (C、F、I)。

图 3A-3D 显示了对照和治疗的 TgCRND8 小鼠中 A β 物质 1-42、1-40 和 1-38 与 APP 进展 (3B) 的程度难以区分。用治疗和未治疗的 TgCRND8 小鼠在系列矢状面切片上将血管淀粉样蛋白沉积量化。TgCRND8 小鼠具有显著的血管淀粉样蛋白沉积，这与小的和中等大小的血管有关，鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的负荷量下降 (3A)。与未治疗和表-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠相比 (3C)，鲨肌醇治疗明显地降低了总血管负荷量。平均斑块大小的明显减小 (3D) 说明了鲨肌醇降低了斑块沉积。

图 4 显示了使用莫里斯水迷宫的空间参考记忆模型，在 3 天试验范例中水对 TgCRND8 和非 Tg 小鼠认知功能的作用。

图 5 显示了使用莫里斯水迷宫的空间参考记忆模型，在 3 天试验范例中鲨肌醇对 TgCRND8 和非 Tg 小鼠认知功能的作用。

图 6 显示了使用莫里斯水迷宫的空间参考记忆模型, 在 3 天试验范例中表-肌醇对 TgCRND8 和非 Tg 小鼠认知功能的作用。

图 7 显示了使用莫里斯水迷宫的空间参考记忆模型, 在 3 天试验范例中肌-肌醇对 TgCRND8 和非 Tg 小鼠认知功能的作用。

图 8 显示了使用莫里斯水迷宫的空间参考记忆模型, 在 3 天试验范例中鲨肌醇、表-肌醇和肌-肌醇对 TgCRND8 认知功能(学习期和记忆试验)的作用并且与野生型小鼠进行了比较。

图 9 显示了未治疗的 TgCRND8 小鼠与鲨肌醇、表-肌醇或肌-肌醇治疗的小鼠比较被斑块覆盖的大脑面积百分数。

图 10A 和 10B 显示了用水治疗的 TgCRND8 小鼠的存活率与表-肌醇或肌-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的存活率比较(10A)或与鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的存活率比较(10B)。

图 11 A-D 显示了 6 个月龄的 TgCRND8 小鼠经甘露醇治疗或未治疗的莫里斯水迷宫试验的空间参考记忆模型的结果(A, B)。甘露醇治疗的 TgCRND8 小鼠与未治疗的 TgCRND8 小鼠没有明显的差别($p=0.89$; A)。甘露醇治疗的 TgCRND8 小鼠的性能明显不同于甘露醇治疗的非-Tg 同窝小鼠($p=0.05$; B)。使用定量图像分析法分析蛋白沉积量(C)。当以斑块计数作为总斑块沉积量测定时, 甘露醇治疗的 TgCRND8 小鼠与未治疗的 TgCRND8 小鼠没有区别($p=0.87$)。垂直线条代表标准误差。绘制了甘露醇治疗或未治疗的 TgCRND8 小鼠的 Kaplan- Meier 累积存活率(D)。通过 Tarone-Ware 统计测试得出在两组动物(每组 $n=35$)之间没有显著性差异, $p=0.87$ 。

图 12A 和 B 显示了进行了 3 天试验范例的空间参考记忆试验的治疗研究结果。鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的性能可比得上鲨肌醇治疗的非-Tg 同窝小鼠($p=0.38$; A)。一致地, 治疗 2 个月后, 鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠仍与非-Tg 同窝小鼠没有区别($p=0.67$; B)。

图 13A 和 B 显示了向 5 个月龄的 TgCRND8 小鼠每天给药一次各种剂量的鲨肌醇 1 个月后, CNS 中的 A β 含量。在所有剂量下, 可溶的 A β 42 含量下降并且与未治疗的对照组明显不同(A)。相反, 在所有条件下, 不可溶的 A β 42 没有显著的不同(B)。垂直线条代表标准误差。

图 14 向 TgCRND8 小鼠每天给药一次各种剂量的鲨肌醇 1 个月

后,分析大脑 A β 40 的含量。在所有测试剂量下,没有检测到在未治疗的和鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的可溶 A β 40 含量(A)和不可溶 A β 40 含量(B)之间有所不同。

图 15 显示了与非-转基因同窝小鼠相比,异-肌醇治疗的 6 个月龄的 TgCRND8 小鼠的认知功能。

图 16A-D 显示了鲨肌醇治疗的小鼠在 2 月龄时,TgPS1 \times APP 小鼠中的斑块存积量有所降低。对照动物在海马状突起(A)和大脑皮层(B)中具有高斑块负荷。鲨肌醇治疗明显地降低了淀粉样蛋白存积(C、D)。使用抗-A β 抗体(褐色)鉴定斑块存积。定标线条为 300 μ m。

图 17A-C 显示了在鲨肌醇治疗后 TgPS1 \times APP 小鼠中斑块存积的定量。斑块大脑覆盖百分数(A)、平均斑块大小(B)和斑块计数(C)显著减少。垂直线条代表标准误差。

具体实施方式

本发明公开了某些肌醇立体异构体所具有的与淀粉样蛋白有关的疾病如阿尔茨海默氏病的治疗相关的新颖的、不可预见的且出乎意料的性质。

已经惊奇地发现,肌醇的某些立体异构体及相关的化合物会阻断 A β -诱导的进行性认知衰退和大脑淀粉样蛋白斑病变,并且在 A β 沉积的新生阶段,将其给予人阿尔茨海默氏病的转基因小鼠模型时可提高存活率。

如上述所公开的,以前的数据提示一些(并非全部)肌醇立体异构体可能对体外培养的神经元细胞的淀粉样蛋白聚集有所作用(McLaurin 等人, J.Biol. Chem. 275 (24):18495-18502 (2000))。那些调查没有提供任何方法来预测哪种所研究的立体异构体(肌-肌醇、表-肌醇、鲨肌醇和手性-肌醇)将会具有这种作用,也没有预测任何其它的将会具有这种作用。并且,那些研究不能预测是否任何一种肌醇异构体会在体内对淀粉样蛋白沉积、认知缺陷或寿命有所作用。本发明描述了下述不可预测的结果:在与淀粉样蛋白相关的疾病的动物模型中,仅有某些肌醇立体异构体,特别是鲨肌醇和异-肌醇减少淀粉样蛋白斑负担,改善认知并增长寿命,而其它的被研究的异构体则不具有这种作用。

以前的研究还仅仅提示某些肌醇立体异构体（例如表-肌醇和鲨肌醇）可抑制体外的新生淀粉样蛋白聚集。本发明描述了下述不可预测的结果：鲨肌醇抑制已形成的大脑淀粉样蛋白沉积，并且在活脑中也是如此。以前公开的体外数据对此并没有暗示，该数据认为仅仅作用于培养的某些神经元细胞型，而非活脑的复杂组织，并且仅仅提示肌醇可抑制新生聚集，从而与已形成的疾病无关。

以前的体外数据还提示给药表-肌醇和鲨肌醇还影响淀粉样蛋白 A β 40 含量和 A β 42 含量。本发明的体内剂量研究揭示了下述不可预料的结果：给药异-肌醇或鲨肌醇尤其减少 A β 42 含量，然而对不溶的 A β 42 和可溶或不溶的 A β 40 含量没有影响。

本发明的调查显示出神经胶质活性和炎症的变化，这是新颖的且令人惊讶的，并且不能由以前公开的体内数据预测到。

本发明的调查证实鲨肌醇改善转基因模型动物的寿命，这也是新颖的且令人惊讶的，因为没有阿尔茨海默氏病的药物以前显示出体内可增加存活率和延长寿命。

优选地，本发明的化合物是 1,2,3,4,5,6-环己六醇，更优选选自顺-、表-、异-、粘-、新-、鲨-、D-手性-和 L-手性-肌醇。

还优选化合物 1,2,3,4,5-环己五醇（栎醇），更优选选自表-、vibo-、鲨-、异-、塔罗-、gala-、顺-、粘-、新-、原-栎醇及其对映异构体。

还优选那些选自环己四醇、环己三醇、环己四醇的立体异构体、环己三醇的立体异构体、环己四醇的对映异构体和环己三醇的对映异构体的化合物。

这些化合物还可以是五羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

还优选，这些化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

还优选，这些化合物是三羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。更优选(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

还优选，这些化合物是五羟基环己酮（肌醇单酮）、或其立体异构体或对映异构体，更优选选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮。

任选地，这些化合物是三羟基环己酮或其立体异构体或对映异构

体，如(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

还优选，这些化合物是 O-单甲基-环己六醇或其立体异构体或对映异构体，更优选选自 D-松醇、L-白坚木醇和 D-婆罗醇。

另外，这些化合物可以选自一氨基环己五醇（肌醇胺）、二氨基环己四醇（肌醇二胺）、二氨基环己三醇、其立体异构体、及其对映异构体、和其可药用盐，例如 L-新-肌醇胺、D,L-表-肌醇胺-2、链霉胺和脱氧链霉胺。

还优选，这些化合物是单巯基-环己五醇、或其立体异构体或对映异构体，更优选 1L-1-脱氧-1-巯基-8-O-甲基-手性-肌醇。

本发明的最优选化合物是异-肌醇和鲨肌醇，其中最优选鲨肌醇。如上所示，本发明的肌醇立体异构体不包括肌-肌醇并且还不包括表-肌醇。

即使在淀粉样蛋白病变已经形成数月之后给药，这些化合物也能有效地逆转大脑 A β 积聚和淀粉样蛋白病变。

因此，发现这些化合物有用于治疗或预防受试者中与蛋白质折叠或积聚紊乱、或淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存有关的中枢或外周神经系统或全身性器官的病症。还发现这些化合物可用于预防受试者异常蛋白质折叠、异常蛋白质积聚、淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存、或淀粉样蛋白脂质相互作用，以及使受试者异常积聚的蛋白质解离和/或使预形成或预沉积的淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白溶解或破坏。

优选，所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症导致蛋白质、蛋白质片断和肽以 β -折叠片和/或原纤维和/或聚集体的形式沉淀。更优选，所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症选自：阿尔茨海默氏病，早老和衰老型；淀粉样蛋白血管病；轻度认知减退；与阿尔茨海默氏病有关的痴呆；tau 病； α -突触核蛋白病；帕金森病；肌萎缩性脊髓侧索硬化；运动神经元病；痉挛性截瘫（paraplegia）；亨廷顿病；脊髓小脑性共济失调；弗里德赖希共济失调；与细胞内和/或神经元内蛋白质与聚谷氨酰胺、聚丙烯酸或由相应基因内的三或四核苷酸单元的病理扩张而引起的其它重复体的聚集有关的神经变性疾病；脑血管疾病；唐氏综合征；伴有创伤后淀粉样 β 肽积聚的头部创伤；与朊病毒有关的疾病；家族性英国痴呆；家族性丹麦痴呆；伴有痉挛性共济

失调的早老性痴呆；英国型大脑淀粉样血管病；伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆；丹麦型大脑淀粉样血管病；具有神经丝抑蛋白包涵体的家族性脑病（FENIB）；淀粉样多神经病；由淀粉样 β 肽导致的包涵体肌炎；家族性芬兰型淀粉样变性；与多发性骨髓瘤相关的全身性淀粉样变性；家族性地中海热；慢性感染和发炎；以及与胰岛淀粉样多肽（IAPP）有关的II型糖尿病。

还优选，与阿尔茨海默氏病有关的痴呆是血管性或阿尔茨海默痴呆，并且tau病选自嗜银粒性痴呆（argyrophilic grain dementia）、皮质基质退化、拳击员痴呆、伴有钙化的弥散性神经元纤维缠结、伴有帕金森综合征的额颞痴呆、与朊病毒有关的疾病、哈勒沃登-施帕茨病、肌强直性营养不良、C型尼曼-皮克病、具有神经元纤维缠结的非关岛运动神经元病、皮克病、脑炎后巴金森综合征、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、和仅缠结型痴呆（tangle only dementia）。

还优选， α -突触核蛋白病选自具有向心性多层的圆形小体的痴呆、具有神经胶质细胞质内含物的多系统萎缩症、夏-德综合征、纹状体黑质变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、具有I型脑铁积聚的神经变性、嗅觉异常、和肌萎缩性脊髓侧索硬化。

还优选，运动神经元病与丝状或聚集状的神经微丝和/或超氧化物歧化酶蛋白有关，痉挛性截瘫与伴侣蛋白和/或三联A蛋白的功能缺损有关，而脊髓小脑性共济失调是DRPLA或马-约病。

还优选，与朊病毒有关的疾病选自克罗伊茨费尔特-雅各布病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病、和变种克罗伊茨费尔特-雅各布病，和淀粉样多神经病是老年淀粉样多神经病或全身性淀粉样变性。

更优选，所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是包括家族性或非家族性的帕金森病。最优选，所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是阿尔茨海默氏病。

优选，将本发明化合物以约1mg-约1g/kg受试者体重、优选1mg-约200mg/kg受试者体重、更优选约10mg-约100mg/kg受试者体重、最优选约30mg-约70mg/kg受试者体重的剂量向受试者给药。给药可通过诸如下述的各种方法完成：口服（口服丸剂、口服液或悬浮液）、静脉内、肌内、腹膜内、皮内、经皮、皮下、鼻内、舌下、直肠栓剂

或吸入，其中最优选口服给药。本发明化合物可间隔多种时间进行给药，例如每天一次、每天两次、一周一次、一月一次或持续给药。

优选，本发明化合物与其它治疗剂联合给药，这些治疗剂例如是 β -分泌酶抑制剂、 γ -分泌酶抑制剂（APP-特异性或非特异性）、 ϵ -分泌酶抑制剂（APP-特异性或非特异性）、 β -片状聚集/微纤维生成/ADDL生成（例如 Alzhemed）的其它抑制剂、NMDA 拮抗剂（例如美金刚）、非甾体抗炎化合物（例如布洛芬、西乐葆）、抗氧化剂（例如维生素 E）、激素（例如雌激素）、营养剂和食品补充剂（例如银杏）；乙酰胆碱酯酶抑制剂（例如 donepezil）、毒蕈碱激动剂（例如 AF102B（西维美林，EVOXAC）、AF150（S）和 AF267B）、抗精神病药（例如氟派啶醇、氯氮平、奥氮平）；抗抑郁药，包括三环抗抑郁剂和血清素重摄取抑制剂（例如舍曲林和西酞普兰 Hbr）、基于正调节 neprilysin（一种降解 A β 的酶）的基因治疗和/或药物；基于正调节胰岛素降解酶（一种降解 A β 的酶）的基因治疗和/或药物、疫苗、A β 的免疫治疗和抗体（例如 ELAN AN-1792）、他汀类药物和其它降胆固醇药物（例如洛伐他汀和辛伐他汀）、干细胞和其它基于细胞的治疗剂、磷酸化 TAU 蛋白的激酶（CDK5、GSK3 α 、GSK3 β ）抑制剂（例如氯化锂）、或调节 A β 生成的激酶（GSK3 α 、GSK3 β 、Rho/ROCK 激酶）的抑制剂（例如氯化锂和布洛芬）。

我们认为这些其它治疗剂通过不同的机理起作用，并且对本发明具有相加作用/协同作用。此外，许多其它治疗剂可能具有基于机理的作用和/或其它副作用，这会限制剂量或耐受性，这时可以将它们单独给药。

因为本发明化合物具有在下文中更详细讨论的在活体内结合淀粉样蛋白的能力，所以本发明化合物还有用于使用下述方法来诊断受试者中异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样原纤维或淀粉样蛋白的存在，该方法包括：向所述受试者给药放射性化合物或标记了足够量的在允许所述化合物与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的条件下发射可检测信号的物质的化合物，如果异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白存在的话；和检测来自与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的化合物的放射性或信号，由此诊断异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀

粉样蛋白的存在。

另外，从受试者收集怀疑含有异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样原纤维或淀粉样蛋白的样品，并使所述样品与放射性化合物或标记了在允许所述化合物与异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白结合的条件下发射可检测信号的物质的化合物接触，如果异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白存在的话；并随后检测来自与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的化合物的放射性或信号，由此诊断所述受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白的存在。

优选，所述可检测信号是荧光信号或酶联免疫吸附测定信号，以及所述样品是全血（包括所有的细胞成分）或血浆。

如下文所示，在阿尔茨海默氏病的转基因小鼠模型中，在“症状发生前的晚期”阶段、小鼠出现明显认知缺陷和淀粉样神经病理之前，给予本发明化合物，可以消除大脑内的 A β 积聚、大脑淀粉样蛋白斑沉积和认知衰退。此外，即使在出现认知缺陷和淀粉样蛋白斑神经病理之后给予这些化合物，它们也能有效地逆转淀粉样蛋白沉积和神经病理。重要的是，根据这些化合物调节 A β 单体集合为神经毒性的寡聚物和/或原纤维的能力，由这些化合物的作用机制引导出合理的设计。

本发明化合物的其它优点包括它们通过两种已知的转运体和被动扩散转运到 CNS，从而提供了良好的 CNS 生物利用度。第二，这些化合物被代谢为葡萄糖。第三，作为一类物质，这些化合物通常具有低毒性谱，并且出于不同的目的，以前已经将它们中的一些向人类给药。

实施例 1 - 构建阿尔茨海默氏小鼠模型和给药本发明化合物的方法

如 Janus 等人 (Nature 408 : 979-982 (2000)) 所述，TgCRND8 小鼠是阿尔茨海默氏病的强突变模型。它们在 C3H/B6 远交背景的叙利亚地鼠与朊病毒启动子的调控下表达人淀粉样蛋白前体蛋白 (APP695) 转基因。人 APP695 转基因具有两个突变点，其导致人类患上 AD (K670N/M671L 和 V717F)。从约 3 月龄开始，TgCRND8 小鼠出现进行性空间学习缺陷，并伴随大脑 A β 含量升高和大脑细胞外淀粉样蛋白斑数量增加，这些均与患有 AD 的人类大脑中所见到的情况相似 (C. Janus 等人, Nature 408 : 979-982 (2000))。

将年龄和性别相配的 TgCRND8 小鼠组和非转基因的同窝小鼠组 (每组 n=35) 要么不进行治疗, 要么从约 6 周龄开始按下述的以 30mg/天/鼠的量给药本发明化合物。随后在 4 月龄和 6 月龄时测定这些小鼠的认知功能、大脑 A β 含量、大脑病理和存活率。

预防研究方法

小鼠 - 以 30mg/鼠/天的量给试验组 TgCRND8 小鼠喂食肌-肌醇、表-肌醇和鲨肌醇。在 6 周龄时两组进入研究并在 4 月龄和 6 月龄时分析结果。监测体重、皮毛特征和笼子内行为。所有的试验根据加拿大委员会的动物照料指南进行。

行为测试 - 在非空间预训练之后, 对小鼠进行方位辨别训练 5 天, 每天进行 4 次测试。使用药物或基因型和训练期作为重复测定因素的因素方差分析 (ANOVA) 的混合模型来分析行为数据。

大脑淀粉样蛋白负担 - 取出大脑并且一个脑半球固定于 4% 多聚甲醛中并沿着中央矢状面 (mid saggital plane) 埋入石蜡。为了产生一组系统性均匀的随机切片, 横切整个半球收集 5 μ m 连续切片。间隔 50mm 的切片组用于分析 (10-14 片/组)。用甲酸进行抗原检索之后鉴定出斑块, 并将其用原发抗 A β 抗体 (Dako M-0872)、然后用次级抗原 (Dako StreptABCcomplex/horseradish kit) 孵育。终产物经苏木精进行 DAB 对染而可以观测到。使用与莱卡显微镜和日立 KIP-MU CCD 摄像机连接的 Leco IA-3001 图像分析软件评价淀粉样蛋白斑负担。类似地分析血管负担, 并使用剥离器来测量受侵袭血管的直径。

血浆和大脑 A β 含量 - 在蔗糖缓冲液中将脑半球样品匀浆, 然后要么加入 0.4% 二乙胺/100mM NaCl 用于溶解 A β 含量, 要么加入冷甲酸用于分离总 A β 。中和之后, 稀释样品并使用商购的试剂盒 (BIOSOURCE International) 分析 A β 40 和 A β 42。每个半球分析三次, 记载平均值 \pm 标准差。在所有的部分上进行使用尿素凝胶进行蛋白质斑点分析以分析 A β 物质。使用 6E10 (BIOSOURCE International) 和强化的化学发光 (Amersham) 检测 A β 。

分析大脑中的 APP - 将小鼠脑半球样品在 20mM Tris pH7.4、0.25M 蔗糖、1mM EDTA 和 1mM EGTA、以及蛋白酶抑制剂混合液中匀浆, 与 0.4%DEA (二乙胺)/100mM NaCl 混合并以 109,000Xg

旋转。通过蛋白质印迹使用 mAb 22C11 分析上清液中的 APPs 含量，使用 mAb C1/6.1 分析片状沉淀以测定 APP 全蛋白。

定量神经胶质增生 - 从治疗和对照小鼠的多聚甲醛固定且冷冻的半球上随机选择均匀间隔的五片矢状切片。将切片用抗鼠 GFAP IgG2a (Dako; 1: 50 稀释) 来免疫标记星形神经胶质细胞并且用抗鼠 CD68 IgG2b (Dako; 1: 50 稀释) 来免疫标记小神经胶质细胞。使用安装在 Zeiss Axioscope 2 Plus 显微镜上的 Coolsnap 数码相机 (Photometrics, Tuscon, Arizona) 收集数字图像。使用 Openlab 3.08 图像软件 (Improvision, Lexington MA) 分析图像。

存活率调查 - 通过 Kaplan-Meier 技术评估存活机率，每当出现死亡时计算分析存活机率，从而使其适合小样本量。每个治疗组使用 35 只小鼠用于存活力分析。使用 Tarone-Ware 检测记载各治疗组之间的比较。

实施例 2 - 认知缺失的预防

使用莫里斯水迷宫的空间参考记忆模型，使用 5 天试验范例评估 TgCRND8 小鼠的认知功能。以治疗 (未治疗的，表-肌醇或鲨肌醇) 和基因型 (TgCRND8 与非-Tg) 作为“受试者间”因子，使用混合的方差分析 (ANOVA) 模型来分析由治疗的和未治疗的 TgCRND8 小鼠获得的数据以及由治疗的和未治疗的非-Tg 同窝小鼠获得的数据 (对于所有的组合，n=10)。经表-肌醇或鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的表现明显地比未治疗的 TgCRND8 小鼠好 ($p < 0.02$; 图 1C 和 D)。与治疗的和未治疗的非-Tg 同窝小鼠相比，在训练的前三天，表-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠表现出稍微更缓慢的学习曲线。但是，在训练 4 天之后，表-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与其非-Tg 同窝小鼠之间无统计上的差异 (图 2E)。相反，在所有这些天中，在鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与非-Tg 同窝小鼠之间无差别。因此，这两种立体异构体均抑制认知缺陷的发展，并且实际上，鲨肌醇预防认知缺失达到了使鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与正常小鼠之间无差别这样一种程度。这种改良的性能不是由于对行为系统、运动系统或知觉系统的非特异性作用，因为表-肌醇和鲨肌醇治疗对非-Tg 小鼠的性能没有作用 (图 2G 和 2H)。这种改良的性能也不是由于营养或热量作用，因为治疗组和未治疗组

之间在体重、活动、和皮毛条件方面没有差异。此外，用甘露醇（一种相似分子量的糖）治疗对行为没有作用。在任何治疗组之间性别的影响不显著（ $p=0.85$ ）。

实施例 3 - 大脑 A β 负担的减少和淀粉样神经病理

在小鼠 4 月龄时，未治疗的 TgCRND8 小鼠表达出大量的 A β 40 和 A β 42（表 1）。在 4 月龄时，如实施例 1 所述，表-肌醇治疗组的 A β 40 含量（可溶和不可溶库减小了 $43\pm 2\%$ ； $p\leq 0.05$ ）和 A β 42 含量（可溶库减少了 69%， $p=0.005$ ；不可溶库减少了 28%， $p=0.02$ ）均减少了。但是，这些改进没有持久，在 6 月龄时大脑 A β 含量升高到与在未治疗 TgCRND8 小鼠中所观测的相似含量（表 1）。

相反，在 4 月龄时，鲨肌醇治疗组的总大脑 A β 40 下降了 62%（ $p=0.0002$ ）且总大脑 A β 42 下降了 22%（ $p=0.0096$ ；表 1）。在 6 月龄时，与未治疗的 TgCRND8 小鼠相比，鲨肌醇治疗导致 A β 40 含量减少了 32%（ $p=0.04$ ）和 A β 40 含量减少了 20%（ $p=0.02$ ）。

由于在肌醇治疗之后检测到的 A β 浓度下降，可能是由 A β 外溢流入血浆发生了改变而引起的，因此在 4 月龄和 6 月龄时检测了血浆中的 A β - β 含量（表 1）。TgCRND8 小鼠在 4 月龄时具有高的血浆 A β 浓度并且在 6 月龄时保持恒定，即使是 CNS 斑负荷量在 6 月龄仍然上升时（表 1）。与未治疗 TgCRND8 小鼠相比，表-肌醇或鲨肌醇治疗对血浆 A β 含量均没有任何作用（ $p=0.89$ ）。对此观测现象最俭省的解释是肌醇选择性地改变了 CNS 中的 A β 纤维化，但对 β -或 γ -分泌酶活性、或 A β 清除到血浆的正常机制没有影响。但是，出于两个原因，该观测现象是有重要意义的。首先，在未治疗的 AD 病人中，通常检测血浆和 CSF 中 A β 含量降低作为临床过程进展（Mayeux 等人，Ann. Neurol 46, 412, 2001）。其次，发生了强抗体反应和明显临床反应的 AN1792 免疫研究病人不具有改变的血浆 A β - β 含量（Hock 等人，Neuron 38, 547 2003）。因此，这些结果表明为了获得有效的治疗结果不必要改变血浆 A β 含量。

为了证实肌醇立体异构体对 APP 的表达或蛋白酶解加工没有影响，在肌醇治疗和未治疗的 TgCRND8 小鼠大脑中检测了 APP 全蛋白、sAPP- α 和各种 A β 物质的含量。与我们以前报道的数据一致（McLaurin

等人, *Nat. Med.* 8, 1263, 2002), A β 42、A β 40 和 A β 38 是 TgCRND8 小鼠大脑中的主要物质 (图 3A), 并且无论治疗与否, 未成熟和成熟的糖酵解化 APP 的 CNS 含量 (图 3B) 以及 sAPP- α 的 CNS 含量均难以区分。综合起来, 这些结果表明表-肌醇和鲨肌醇对于 A β 寡聚起着直接且选择性的作用, 但对 APP 加工不起作用。

A β - β 肽负荷量的改变伴随着斑块负担的显著降低 (表 1; 图 2A-2I)。表-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与未治疗 TgCRND8 小鼠相比, 在 4 月龄而非 6 月龄时, 平均斑块直径出现显著下降 (分别为, $95\pm 4.3\mu\text{m}^2$ 对比 $136\pm 15\mu\text{m}^2$, $p = 0.04$; $370\pm 9\mu\text{m}^2$ 对比 $423\pm 22\mu\text{m}^2$, $p = 0.06$)。这些结果表明, 在适中的 A β 含量时, 表-肌醇防止 A β 寡聚, 但是一旦出现较高 A β 浓度, 表-肌醇则不能抑制微纤维生成。在 4 月龄时, 鲨肌醇治疗组的平均斑块直径由 $136\pm 15\mu\text{m}^2$ 减少到 $103\pm 4\mu\text{m}^2$ ($p = 0.01$)。在 6 月龄时, 鲨肌醇治疗 TgCRND8 小鼠组的 A β 肽含量降低, 并伴随有斑块数量减少 20% ($p = 0.005$), 被斑块覆盖的大脑面积减少 35% ($p = 0.015$) 和平均斑块大小减小 ($339\pm 10\mu\text{m}^2$ 对比 $423\pm 21\mu\text{m}^2$, $p = 0.009$)。通过各项测试, 这些结果证实在鲨肌醇治疗之后, 斑块负担下降了。

实施例 4 - 神经胶质活性和炎症的减少

星形神经胶质和小神经胶质的反应是人 AD 和所有的淀粉样蛋白小鼠模型都具有的神经病理特征 (Irizarry 等, J Neuropathol Exp Neurol. 56, 965, 1997; K.D. Bornemann 等, Ann NY Acad Sci. 908, 260, 2000)。因此, 研究了表-肌醇和鲨肌醇对 TgCRND8 小鼠大脑的星形神经胶质增生和小神经胶质增生的治疗作用 (图 3A-3D)。将一系列矢状切片用星形神经胶质细胞标记物神经胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 染色并以星形神经胶质增生所覆盖的大脑面积的百分数来定量。TgCRND8 小鼠在 4 月龄时具有高的基础星形神经胶质增生 ($0.459 \pm 0.048\%$), 到 6 月龄时有轻微增长 ($0.584 \pm 0.089\%$), 并且不受限于斑块面积 (图 2A-2C)。在 6 月龄时, 表-肌醇将星形神经胶质的增生反应降低至 $0.388 \pm 0.039\%$ ($p=0.04$; 图 2D-F) 另一方面, 鲨肌醇更有效地将星形神经胶质的增生反应降低至 $0.269 \pm 0.028\%$ ($p=0.006$; 图 2G-I)。当与年龄和性别相配的未治疗 TgCRND8 小鼠 ($0.31 \pm 0.01\%$; $p<0.001$) 相比时, 鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠还显著地减弱了小神经胶质的活化 ($0.20 \pm 0.008\%$ 大脑面积)。但是, 已证实在 6 月龄时表-肌醇治疗的小鼠的小神经胶质活化没有明显的减少 ($0.248 \pm 0.02\%$; $p=NS$)。这些数据结合起来表明, 鲨肌醇治疗减少了 CNS 中 A β -诱导的炎症反应。

实施例 5 - 血管淀粉样蛋白负荷量

阿尔茨海默氏病的特征在于存在薄壁组织和血管淀粉样蛋白沉积。在 6 月龄的 TgCRND8 小鼠中, 大约有 0.03% 大脑面积与血管淀粉样蛋白有关联。在 6 月龄的表-肌醇治疗组中, 观测不到血管淀粉样蛋白负担的差异 (图 3C)。相反, 鲨肌醇治疗组的血管淀粉样蛋白负担显著地降低了 ($p=0.05$) (图 3C), 并且淀粉样蛋白沉积主要局限于较小的血管, 直径小于 $25\mu\text{m}^2$ ($56 \pm 2\%$ 比 $70 \pm 8\%$, 在未治疗的 TgCRND8 小鼠的小血管中)。与未治疗的小鼠相比, 在鲨肌醇治疗的小鼠中的脑血管斑块的平均尺寸明显减小 (154 ± 16 比 363 ± 34 , $p=0.008$; 图 3D)。

实施例 6 - 存活率改善

TgCRND8 小鼠在第 175 天的存活率为 50%，经鲨肌醇治疗后提高到 72%（每组 n=35，鲨肌醇比对照组 $p < 0.02$ ，图 10B）。使用肌-肌醇治疗没有显著地影响总的存活率（图 10A）。对照试验证实了鲨肌醇治疗的小鼠的存活率的增长并非是热量摄入量增加的间接作用。因而，用鲨肌醇对野生型小鼠进行治疗，其对存活率或其它参数如体重、皮毛状况或笼子内行为没有作用。此外，在肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的体重、皮毛状况或笼子内行为与未治疗的 TgCRND8 小鼠之间没有差异。用甘露糖（一种相似分子量的单糖）进行相似的试验，其对 TgCRND8 小鼠的存活率也没有作用。

实施例 7 - 淀粉样蛋白沉积的治疗和逆转

综上所述，预防研究证实了，鲨肌醇可抑制薄壁组织和血管两者的淀粉样蛋白沉积，从而改善了阿尔茨海默氏病的 TgCRND8 小鼠模型的存活率和认知功能。但是，大多数阿尔茨海默氏病人很可能仅仅在出现症状时和 A β 寡聚、沉积、毒性和斑块形成已经在 CNS 中达到很高水平时才寻求治疗。因此用 5 月龄的 TgCRND8 小鼠开始进行先导性试验。与患 AD 的人大脑相比，这些小鼠具有明显的 A β 和斑块沉积。

治疗研究方法

小鼠 - 以 30mg/鼠/天的量给试验组 TgCRND8 小鼠喂食肌-肌醇、表-肌醇和鲨肌醇。一组在 5 月龄时开始进入研究并在 6 月龄时分析结果。监测体重、皮毛特征和笼子内行为。所有的试验根据加拿大委员会的动物照料指南进行。

存活率调查 - 通过 Kaplan-Meier 技术评估存活机率，每当出现死亡时计算分析存活机率，从而使其适合小样本量。每个治疗组使用 35 只小鼠用于存活率分析。使用 Tarone-Ware 检验记载各治疗组之间的比较。

行为测试 - 逆转研究 - 不经过预训练，让小鼠进入带有隐藏的平台莫里斯水迷宫试验。小鼠每天接受 6 次训练达 3 天。在第四天，从池中取走平台，并且每只小鼠接受一次 30 秒游泳探测试验。在最后一天，对动物进行一次提示试验，以评价游泳能力、视野和普通认知

力。在提示试验中，将平台放置在与测试所用的不同的信号区域并且标记了旗帜。让动物用 60 秒找到平台。没找到平台的动物不用于空间记忆的最终分析。使用药物或基因型和训练期作为重复测定因素的因素方差分析 (ANOVA) 的混合模型来分析行为数据。

大脑淀粉样蛋白负担 - 取出大脑并且将一个脑半球固定于 4% 多聚甲醛中并沿着中央矢状面 (mid sagittal plane) 埋入石蜡。为了产生一组系统性的均匀的随机切片，横切整个半球以收集 5 μ m 连续切片。将间隔 50 μ m 的切片组用于分析 (10-14 片/组)。用甲酸进行抗原检索之后鉴定出斑块，并将其用原发抗 A β 抗体 (Dako M-0872)、然后用次级抗原 (Dako StreptABCcomplex/horseradish kit) 孵育。终产物经苏木精进行 DAB 对染而可以观测到。使用与莱卡显微镜和日立 KIP-MU CCD 摄像机连接的 Leco IA-3001 图像分析软件评价淀粉样蛋白斑的负担量。

血浆和大脑 A β 含量 - 在蔗糖缓冲液中将脑半球样品匀浆，然后要么加入 0.4% 二乙胺/100mM NaCl 用于溶解 A β 含量，要么加入冷甲酸用于分离总 A β 。在中和之后，稀释样品并使用商购的试剂盒 (BIOSOURCE International) 分析 A β 40 和 A β 42。每个半球分析三次，记载平均值 \pm 平均标准误差。

结果和显著性 - 参加逆转研究的所有动物均存活并且没有显示出忧虑或中毒的外在迹象。使用莫里斯水迷宫的空间参考记忆模型，使用 3 天试验范例评估 TgCRND8 小鼠的认知功能 (图 4-8)。以治疗 (用肌-肌醇、表-肌醇或鲨肌醇，未治疗) 和基因型 (TgCRND8 与非-Tg) 作为“受试者间”因子，使用方差分析 (ANOVA) 的混合模型来分析由治疗的和未治疗的 TgCRND8 小鼠获得的数据以及由治疗的和未治疗的非-Tg 同窝小鼠获得的数据 (所有的组合 n=10)。与野生型同窝小鼠相比，TgCRND8 小鼠的能力明显减弱 (图 4)。相反，在所有这些天中，在鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与非-Tg 同窝小鼠之间无差别 (p=0.38; 图 5)。与治疗的非-Tg 同窝小鼠相比，表-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠几乎明显不同 (p=0.07; 图 6)。类似地，肌-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与治疗的非-Tg 同窝小鼠也明显不同 (p=0.05; 图 7)。当比较治疗组之间的里斯水迷宫试验学习期时，所有的小鼠行为相似 (图 8)。相反，鲨肌醇组与非-Tg 同胞小鼠之间无差别 (图 8)。因此，

实际上，鲨肌醇逆转认知缺失达到了使鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与正常小鼠之间无差别这样一种程度。这种改良的性能不是由于对行为系统、运动系统或知觉系统的非特异性作用，因为表-肌醇和鲨肌醇治疗对非-Tg 小鼠的性能没有作用。这种改良的性能也不是由于营养或热量作用，因为在治疗和未治疗组之间的体重、活动、和皮毛条件方面没有差异。

为了确定改善的认知是否与斑块存积量和 A β 负荷减少有关，对大脑组织进行了尸体解剖。认知的变化伴随了斑块存积量和 A β 负荷的相应改变（图 9 和表 2）。肌-肌醇治疗对斑块存积量或 A β 负荷没有影响（图 9 和表 2）。表-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与未治疗的 TgCRND8 小鼠相比，平均斑块直径没有显著的减小（图 9），但是 A β 负荷明显减少（表 2）。这些结果表明，在适中 A β 含量时，表-肌醇防止 A β 寡聚，但是一旦出现较高的 A β 浓度，表-肌醇则不能完全抑制微纤维生成。鲨肌醇治疗组的斑块存积量和 A β 负荷明显减小。通过各项测试，这些结果证实在鲨肌醇治疗之后，斑块存积量下降了。这些结果在作用大小方面比得上 6 个月的预防性研究作用，并进一步支持了鲨肌醇的潜力。

由于在肌醇治疗之后检测到的 A β 浓度下降，可能归因于 A β 外溢流入血浆发生了改变，因此我们检测了血浆中的 A β 含量（表 2）。TgCRND8 小鼠在 6 月龄时具有高的血浆 A β 浓度。与未治疗的 TgCRND8 小鼠相比，肌-肌醇、表-肌醇或鲨肌醇治疗对血浆 A β 含量均没有任何作用（ $p=0.89$ ）。对此观测现象最俭省的解释是肌醇选择性地改变了 CNS 中的 A β 纤维化，但对 β -或 γ -分泌酶活性、或 A β 被清除进入血浆的正常机制没有作用。但是，出于两个原因，该观测现象是有重要意义的。首先，在未治疗的 AD 病人中，通常检测血浆和 CSF 中 A β 含量降低作为临床过程的进展。其次，在发生强抗体反应和明显临床反应的 AN1792 免疫研究病人中不具有改变的血浆 A β 含量。因此，这些结果进一步表明为了获得有效的治疗结果不必要改变血浆 A β 含量。

综上所述，这些数据揭示了在阿尔茨海默氏病的转基因小鼠模型中，在“症状发生前的晚期”阶段、小鼠出现明显的认知缺失和淀粉样神经病理之前，选择的鲨肌醇可以消除大脑内的 A β 积聚、大脑淀粉样

蛋白斑沉积和认知衰退。此外，即使在出现认知缺失和淀粉样蛋白斑神经病理之后给予鲨肌醇，这些化合物也能有效地逆转淀粉样蛋白沉积、神经病理和认知缺失。因此，这些结果表明鲨肌醇在预防疾病和治疗已诊断患有 AD 的病人存在的疾病中是有效的。

表2. 肌醇处理减小了Aβ40和Aβ42的水平

	Aβ40		Aβ42		总的 Aβ	斑块计数	斑块面积 (μm ²)	总的斑块面积/ 总的大脑面积 (%)
	(ng/gm 湿的大脑可溶的)	±平均标准误差	(ng/gm 湿的大脑可溶的)	±平均标准误差				
4个月预防								
对照	75±6	1163±9	273±18	5658±248	7169±284	696±25	100766±7564	0.026±0.004
肌-肌醇	42±6	485±143	174±9	4268±308	4969±434	649±50	91907±7453	0.023±0.004
表-肌醇	43±7*	615±32†	85±7†	4059±179*	4802±176	678±64	65042±5199	0.020±0.001
鲨肌醇	37±5*	437±80†	206±8*	4409±135*	5089±173	598±19*	63847±2895	0.015±0.001*
6个月预防								
对照	187±29	3576±172	626±87	15802±237	20191±211	960±44	411288±11912	0.120±0.001
肌-肌醇	221±19	3436±189	543±71	13289±535	17489±354	927±78	400013±19638	0.100±0.005
表-肌醇	188±24	3668±149	665±39	13943±277†	18464±229	979±32	380456±13498	0.096±0.004
鲨肌醇	105±8*	2453±251†	475±26*	12588±82†	15621±151	774±10†	262379±5373†	0.079±0.013†
1个月治疗								
对照	207±16	4965±457	426±14	14503±1071	20101±854	1441±29	486002±16156	0.159±0.014
肌-肌醇	194±12	4187±226	487±25	15622±675	20490±526	1324±69	469968±35664	0.153±0.088
表-肌醇	264±11	3637±113	540±14	12830±330	17271±415	1342±114	459706±49966	0.134±0.017
鲨肌醇	178±11	3527±241	374±23	11115±647	15194±579	1260±27*	420027±14986*	0.119±0.010*
血浆 Aβ 水平 (pg/ml)								
				6个月预防		1个月治疗		
对照	1018±27		915±59		2287±151			
肌-肌醇	942±30		969±67		2110±174			
表-肌醇	1082±164		952±56		2158±157			
鲨肌醇	952±49		905±55		1980±146			

使用Fisher的PLSD进行方差分析 †p<0.001 和 *p<0.05; IP=在进展中。

实施例 8 - 鲨肌醇的两个月治疗研究

为了确定鲨肌醇治疗疾病的更长效范围,向 5 个月龄的 TgCRND8 小鼠喂食鲨肌醇或不进行治疗达 2 个月(每组 n=10)。用三天的莫里斯水迷宫试验将 7 个月大的经鲨肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠与未治疗的 TgCRND8 小鼠与治疗的非-Tg 同窝小鼠进行比较。使用药物和基因型作为受试者间变量和训练期作为受试者内变量的因素方差分析(ANOVA)的混合模型来分析行为数据。由鲨肌醇治疗 1 个月(图 12A)看出,在经鲨肌醇治疗 2 个月的 TgCRND8 小鼠与鲨肌醇治疗的非-Tg 同窝小鼠之间没有差别(图 12B)。为了将改善的认知力与病理学联系起来,分析了大脑中的 A β 40 和 A β 42 含量(表 3)。在鲨肌醇治疗后,不可溶的 A β 40 和 A β 42 含量均下降了 20%。这些结果证实鲨肌醇在疾病发展期间作用持续。

表 3 肌醇治疗降低了 A β 40 和 A β 42 的含量

	大脑 A β 40		大脑 A β 42		血浆 A β 含量	
	(ng/gm 湿的大脑 \pm 平均标准误差)		(ng/gm 湿的大脑 \pm 平均标准误差)		(pg/ml)	
	可溶的	不可溶的	可溶的	不可溶的	A β 40	A β 42
2 个月治疗	487 \pm 14	6924 \pm 287	764 \pm 51	25827 \pm 1238	5212 \pm 219	3455 \pm 331
对照	395 \pm 60	5703 \pm 612*	688 \pm 28	20818 \pm 1404*	4507 \pm 207	3035 \pm 236

鲨肌醇

使用 Fisher 的 PLSD 进行方差分析, *p<0.05.

实施例 9 - 剂量对患有疾病的 TgCRND8 小鼠病理结果的作用

以 10mg/Kg、30mg/Kg 和 100mg/Kg 的剂量将鲨肌醇溶于水中喂食 5 个月大的 TgCRND8 小鼠每天一次或者不进行治疗。治疗一个月后处死动物并分析病理结果。对所有组的大脑中 A β 含量的分析证实了与未治疗的 TgCRND8 小鼠相比,所有的药物剂量均相同程度地有效降低了可溶的 A β 42 含量(下降 20%, F_{3, 15}=3.1, p=0.07; 图 13A)。单个剂量分析证明了 10mg/Kg 和 30mg/Kg 剂量组显著地区别于未治疗对照组(分别是 p=0.03 和 p=0.02)。所选取的剂量彼此之间没有显著

性差异 ($F_{2, 11}=0.6$, $p=0.57$; 图 13A)。喂食剂量对于不可溶的 A β 42 ($F_{3, 15}=0.69$, $p=0.58$; 图 13B) 或者可溶的和不可溶的 A β 40 (分别是 $F_{3, 15}=0.04$, $p=0.99$ 和 $F_{3, 15}=0.36$, $p=0.79$; 图 14A 和 14B) 没有显著影响。

实施例 10 - 异-肌醇对患有疾病的 TgCRND8 小鼠的治疗作用

为了评估异-肌醇是否也可以有效地预防进一步发展和/或部分逆转已形成的 AD-样表型, 延迟到 5 月龄时才开始治疗 TgCRND8 小鼠。对 TgCRND8 小鼠组和非-转基因同窝小鼠组要么用异-肌醇治疗 28 天, 要么不进行治疗。在这些试验中, 化合物的剂量和口服给药、以及行为和神经化学评估采用与上述治疗试验相同的方式进行。

6 个月龄的异-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠组比未治疗的 TgCRND8 小鼠明显地表现得好 ($F_{1, 13}=0.45$, $p=0.05$; 数据未给出)。6 个月龄的异-肌醇治疗的 TgCRND8 小鼠的认知性能也明显地不同于非-转基因同窝小鼠。肌醇治疗的这种有益效果不是由于对行为系统、运动系统或知觉系统的非特异性作用, 因为肌醇治疗对非-Tg 小鼠的认知性能没有作用 ($F_{1, 12}=0.98$; $p=0.49$)。将治疗与未治疗的 TgCRND8 小鼠的大脑 A β 含量进行了分析, 以确定改善的行为是否与 A β 改变有关联 (表 4)。异-肌醇治疗减少了可溶的 A β 42 (下降 20%, $p<0.05$), 该作用与鲨肌醇所观测到的相似。异-肌醇没有明显地改变不可溶的 A β 42 或 A β 40 (可溶和不可溶库)。A β 42 减少的一种可能的解释是外周 A β 42 的清除, 随后导致血浆 A β 42 的增加。异-肌醇治疗后血浆中 A β 42 含量与未治疗的 TgCRND8 血浆中含量没有差别 (表 5)。与其它肌醇立体异构体一致, 这些结果证明了血浆 A β 含量不受异-肌醇治疗的影响。

表 4. 异-肌醇治疗降低了 A β 42 含量

	大脑 A β 40		大脑 A β 42		血浆 A β 含量
	(ng/gm 湿的大脑 \pm 平均 标准误差)		(ng/gm 湿的大脑 \pm 平均 标准误差)		(pg/ml)
	可溶的	不可溶的	可溶的	不可溶的	
1 个月治疗					
对照	252 \pm 48	4105 \pm 851	666 \pm 39	16448 \pm 2120	2359 \pm 147
异-肌醇	281 \pm 21	3787 \pm 342	547 \pm 47*	16336 \pm 910	2458 \pm 95

使用 Fisher's PLSD 进行方差分析, *p<0.05.

表 5 血液生物化学 - 鲨肌醇剂量研究

	未治疗的	100mg/Kg	30mg/Kg	10mg/Kg	参考水平
	n=4	n=4	n=3	n=5	(Vita-Tech & CCAC)
生物化学					
总蛋白质	46 \pm 2 g/L	49 \pm 2	50 \pm 2.6	50 \pm 3	35-72
白蛋白	35 \pm 0 g/L	31 \pm 1	33 \pm 2	33 \pm 4	25-48
球蛋白	12 \pm 1 g/L	19 \pm 2	17 \pm 1	17 \pm 2	18-82
胆红素	2.4 \pm 1 μ mol/L	1.9 \pm 0	2.0 \pm 1	1.9 \pm 0.6	2-15
ALP	81 \pm 10 U/L	76 \pm 11	81 \pm 10	73 \pm 22	28-94
ALT	42 \pm 4 U/L	38 \pm 4	42 \pm 4	51 \pm 20	28-184
葡萄糖	11 \pm 2 mmol/L	11 \pm 2	12 \pm 2	7 \pm 2	9.7-18.6
尿素	9 \pm 3 μ mol/L	7.4 \pm 1	9 \pm 3	10 \pm 2	12.1-20.6
肌酐	36 \pm 5 μ mol/L	31 \pm 4	35 \pm 5	40 \pm 5	26-88
溶血	正常	正常	正常	正常	
黄疸	正常	正常	正常	正常	
脂血	正常	正常	正常	正常	

实施例 11 - 肌醇治疗不影响血液化学

为了排除肌醇治疗对血液化学和器官功能的任何有害作用, 在鲨肌醇和异-肌醇治疗 1 个月之后对血液进行了分析(表 5 和 6)。治疗组

之间或与未治疗的 TgCRND8 小鼠之间，总蛋白质、白蛋白、球蛋白、胆红素、碱性磷酸酯酶、葡萄糖、尿素和肌酐均没有明显差异。所有的含量均落在了由非-转基因野生型小鼠测定的正常范围内。除了溶血外，还有黄疸和脂血也都正常。这些结果提示异-肌醇和鲨肌醇对血液化学和器官功能没有显示出有害的作用。

表 6 血液生物化学 - 1 个月的治疗研究

	未治疗的 n=4	异-肌醇 n=4	参考水平 (Vita-Tech & CCAC)
生物化学			
总蛋白质	46±2 g/L	48±2	35-72
白蛋白	35±0 g/L	32±2	25-48
球蛋白	12±1 g/L	17±3	18-82
胆红素	2.4±1 μmol/L	2.9±3	2-15
ALP	81±10 U/L	95±16	28-94
ALT	42±4 U/L	44±4	28-184
葡萄糖	11±2 mmol/L	10±3	9.7-18.6
尿素	9±3 mmol/L	18.6±13	12.1-20.6
肌酐	36±5 μmol/L	69±64	26-88
溶血	正常	正常	
黄疸	正常	正常	
脂血	正常	正常	

实施例 12 - 在鲨肌醇对阿尔茨海默氏病的双转基因小鼠模型 PS1×APP 中的预防 AD-样病理学的作用

Tg PS1×APP 小鼠是阿尔茨海默氏病的强化模型，其表达编码两个家族型突变 (M146L 和 L286V) 的突变人 PS1 转基因和编码印地安纳和瑞典家族性突变的人 APP 转基因。经过 30-45 天龄，这些动物发展了强有力的大脑 Aβ 水平的表达和淀粉样蛋白沉积。在预防性试验中，从断奶开始用鲨肌醇治疗 TgPS1×APP 小鼠，并在 2 月龄时评价神经病理学作用 (图 16 和 17)。与未治疗的 TgPS1×APP 小鼠相比，鲨肌醇治疗的 TgPS1×APP 小鼠在 2 月龄时在斑块负担的所有测试中显示出显

著的减少 (斑块覆盖的大脑面积 $\%$ $=0.157\pm 0.007$ 比 $=.065\pm 0.016$, $p<0.001$; 平均斑块大小 $=177\pm 8\mu\text{m}^2$ 比 $149\pm 5\mu\text{m}^2$, $p<0.05$; 斑块计数 3054 ± 324 比 1514 ± 510 , $p<0.01$; 图 17)。这些结果表明在两个强有力的阿尔茨海默氏病模型中, 鲨肌醇防止了淀粉样蛋白沉积。

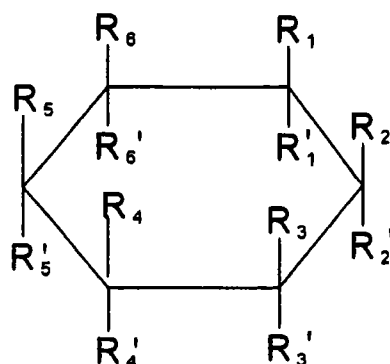
实施例 13 - 增加的热量摄入对 TgCRND8 小鼠的影响

为了排除增加的热量摄入或非特异性作用的贡献, 用相似分子量的单糖 - 甘露醇治疗 TgCRND8 小鼠。在 6 月龄时, 甘露醇治疗的 TgCRND8 小鼠与未治疗的 TgCRND8 小鼠没有差别 (图 11A), 并且与甘露醇治疗的非-Tg 同窝小鼠之间有明显的不同 (图 11B)。甘露醇对非-Tg 小鼠的行为没有作用, 是因为甘露醇治疗的非-Tg 同窝小鼠与未治疗的非-Tg 小鼠没有差别。这些与病理研究有关的结果表明甘露醇没有改变 TgCRND8 小鼠的斑块负荷 (图 11C)。同时对存活率的检测证明了甘露醇对 TgCRND8 小鼠的存活率没有作用 (图 11D)。

虽然已用其具体的实施方式对本发明进行了描述, 但是对于本领域技术人员来说, 众多其它改变和改进以及其它用途是显而易见的。因此, 本发明不局限于本文具体公开的内容, 仅受限于所附权利要求书。

综上, 本发明可涉及如下方面:

1. 一种治疗或预防受试者的与蛋白质折叠或积聚紊乱、或淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存有关的中枢或外周神经系统或全身性器官病症的方法, 其包括向所述受试者给药医药有效量的具有下述结构的化合物:



其中,各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团:

- (a) 氢原子;
- (b) NHR_7 , 其中所述 R_7 选自氢; C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基;
- (c) NR_8R_9 , 其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基, 并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基;
- (d) OR_{10} , 其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_1 - C_{10} 烷基和 SO_3H ;
- (e) C_5 - C_7 糖基;
- (f) C_3 - C_8 环烷基, 其任选地被选自下述的取代基取代: 氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ;
- (g) SR_{11} , 其中 R_{11} 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基和 O_3H ;
- (h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1 - C_{10} 烷基; 和
- (i) C_3 - C_8 环烷基, 其任选地被选自下述的取代基取代: 氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ,

条件是该化合物不是肌-肌醇。

2. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是 1,2,3,4,5,6-环己六醇。
3. 方案 2 的方法, 其中所述化合物选自顺-、表-、异-、粘-、新-、鲨-、D-手性-和 L-手性-肌醇。
4. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是 1,2,3,4,5-环己五醇。
5. 方案 4 的方法, 其中所述化合物是选自表-、vibo-、鲨-、异-、塔罗-、gala-、顺-、粘-、新-、原-栎醇及其对映异构体的栎醇。
6. 方案 1 的方法, 其中所述化合物选自环己四醇、环己三醇、环己四醇的立体异构体、环己三醇的立体异构体、环己四醇的对映异构体和环己三醇的对映异构体的化合物。
7. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是五羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。
8. 方案 7 的方法, 其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮化合物。
9. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是三羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

10. 方案 9 的方法, 其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。
11. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是五羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。
12. 方案 11 的方法, 其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮化合物。
13. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是三羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。
14. 方案 13 的方法, 其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。
15. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是 O-单甲基-环己六醇或其立体异构体或对映异构体。
16. 方案 15 的方法, 其中所述化合物选自 D-松醇、L-白坚木醇和 D-婆罗醇。
17. 方案 1 的方法, 其中所述化合物选自一氨基环己五醇(肌醇胺)、二氨基环己四醇(肌醇二胺)、二氨基环己三醇、其立体异构体及其对映异构体、以及其可药用盐。
18. 方案 17 的方法, 其中所述化合物选自 L-新-肌醇胺、DL-表-肌醇胺-2、链霉胺和脱氧链霉胺。
19. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是单巯基-环己五醇或其立体异构体或对映异构体。
20. 方案 19 的方法, 其中所述化合物是 L-1-脱氧-1-巯基-8-O-甲基-手性-肌醇。
21. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是鲨肌醇。
22. 方案 1 的方法, 其中所述化合物是异-肌醇。
23. 方案 1 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症导致蛋白质、蛋白质片断和肽以 β -折叠片和/或原纤维和/或聚集体的形式沉淀。
24. 方案 23 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症选自: 阿尔茨海默氏病, 早老和衰老型; 淀粉样蛋白血管病; 轻度认知减退; 与阿尔茨海默氏病有关的痴呆; tauo 病; α -突触核蛋白病; 帕金森氏病; 肌萎缩性脊髓侧索硬化; 运动神经元病; 痉挛性截瘫; 亨廷顿病; 脊髓小脑性共济失调; 弗里德赖希共济失调; 与细胞内和/或神经元内蛋白质与聚谷氨酰胺、聚丙烯酸或由相应基因内的

三或四核苷酸单元的病理扩张而引起的其它重复体的聚集有关的神经变性疾病；脑血管疾病；唐氏综合征；伴有创伤后淀粉样 β 肽积聚的头部创伤；与朊病毒有关的疾病；家族性英国痴呆；家族性丹麦痴呆；伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆；英国型大脑淀粉样血管病；伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆；丹麦型大脑淀粉样血管病；具有神经丝抑蛋白包涵体的家族性脑病（FENIB）；淀粉样多神经病；由淀粉样 β 肽导致的包涵体肌炎；家族性芬兰型淀粉样变性；与多发性骨髓瘤相关的全身性淀粉样变性；家族性地中海热；慢性感染和发炎；以及与胰岛淀粉样多肽（IAPP）有关的II型糖尿病。

25. 方案24的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是阿尔茨海默氏病。

26. 方案24的方法，其中所述与阿尔茨海默氏病有关的痴呆是血管性或阿尔茨海默痴呆。

27. 方案24的方法，其中所述tau病选自嗜银粒性痴呆、皮质基底退化、拳击员痴呆、伴有钙化的弥散性神经元纤维缠结、伴有帕金森综合征的额颞痴呆、与朊病毒有关的疾病、哈勒沃登-施帕茨病、强直性肌营养不良、C型尼曼-皮克病、具有神经元纤维缠结的非关岛运动神经元病、皮克病、脑炎后巴金森综合征、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎和仅缠结型痴呆。

28. 方案24的方法，其中所述 α -突触核蛋白病选自具有路易小体的痴呆、具有神经胶质细胞质内含物的多系统萎缩症、夏-德综合征、纹状体黑质变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、具有I型脑铁积聚的神经变性、嗅觉异常和肌萎缩性脊髓侧索硬化。

29. 方案24的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是帕金森病。

30. 方案29的方法，其中所述帕金森病是家族性的。

31. 方案29的方法，其中所述帕金森病是非家族性的。

32. 方案24的方法，其中所述运动神经元病与神经微丝的丝状体或聚集体和/或超氧化物歧化酶蛋白有关。

33. 方案24的方法，其中所述痉挛性截瘫与伴侣蛋白和/或三联A蛋白的功能缺损有关。

34. 方案 24 的方法, 其中所述脊髓小脑性共济失调是 DRPLA 或 马-约病。

35. 方案 24 的方法, 其中所述与朊病毒有关的疾病选自克罗伊茨费尔特-雅各布病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、和变种克罗伊茨费尔特-雅各布病。

36. 方案 24 的方法, 其中所述淀粉样多神经病是老年淀粉样多神经病或全身性淀粉样变性。

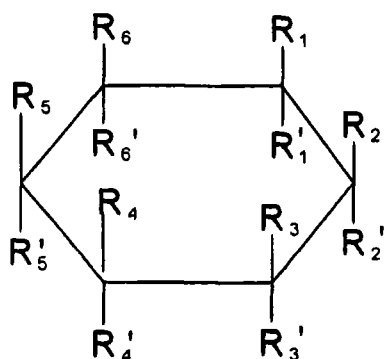
37. 方案 1 的方法, 其中以约 1mg-约 1g/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

38. 方案 37 的方法, 其中以约 1mg-约 200mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

39. 方案 37 的方法, 其中以约 10mg-约 100mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

40. 方案 37 的方法, 其中以约 30mg-约 70mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

41. 一种预防受试者异常蛋白质折叠、异常蛋白质积聚、淀粉样蛋白形成、沉积、积聚或留存、或淀粉样蛋白脂质相互作用的方法, 其包括向所述受试者给药医药有效量的选自下述结构的化合物:



其中, 各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团:

(a) 氢原子;

(b) NHR_7 , 其中所述 R_7 选自氢; C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基;

(c) NR_8R_9 , 其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基, 并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基;

(d) OR_{10} , 其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2-C_{10} 酰基、 C_1-C_{10} 烷基和 SO_3H ;

(e) C_5-C_7 糖基;

(f) C_3-C_8 环烷基, 其任选地被选自下述的取代基取代: 氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ;

(g) SR_{11} , 其中 R_{11} 选自氢、 C_1-C_{10} 烷基和 O_3H ;

(h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1-C_{10} 烷基; 和

(i) C_3-C_8 环烷基, 其任选地被选自下述的取代基取代: 氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ,

条件是該化合物不是肌-肌醇。

42. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是 1,2,3,4,5,6-环己六醇。

43. 方案 42 的方法, 其中所述化合物选自顺-、表-、异-、粘-、新-、鲨-、D-手性-和 L-手性-肌醇。

44. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是 1,2,3,4,5-环己五醇。

45. 方案 44 的方法, 其中所述化合物是选自表-、vibo-、鲨-、异-、塔罗-、gala-、顺-、粘-、新-、原-标醇及其对映异构体的标醇。

46. 方案 41 的方法, 其中所述化合物选自环己四醇、环己三醇、环己四醇的立体异构体、环己三醇的立体异构体、环己四醇的对映异构体和环己三醇的对映异构体。

47. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是五羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

48. 方案 47 的方法, 其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

49. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是三羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

50. 方案 49 的方法, 其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

51. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是三羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

52. 方案 51 的方法, 其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

53. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是三羟基环己酮或其立体异

构体或对映异构体。

54. 方案 53 的方法, 其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

55. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是 O-单甲基-环己六醇或其立体异构体或对映异构体。

56. 方案 55 的方法, 其中所述化合物选自 D-松醇、L-白坚木醇和 D-婆罗醇。

57. 方案 41 的方法, 其中所述化合物选自一氨基环己五醇(肌醇胺)、二氨基环己四醇(肌醇二胺)、二氨基环己三醇、其立体异构体、及其对映异构体、和其可药用盐。

58. 方案 57 的方法, 其中所述化合物选自 L-新-肌醇胺、DL-表-肌醇胺-2、链霉胺和脱氧链霉胺。

59. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是单巯基-环己五醇、或其立体异构体或对映异构体。

60. 方案 59 的方法, 其中所述化合物是 1L-1-脱氧-1-巯基-8-O-甲基-手性-肌醇。

61. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是鲨肌醇。

62. 方案 41 的方法, 其中所述化合物是异-肌醇。

63. 方案 41 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症导致蛋白质、蛋白质片断和肽以 β -折叠片和/或原纤维和/或聚集体的形式沉淀。

64. 方案 63 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症选自: 阿尔茨海默氏病, 早老和衰老型; 淀粉样蛋白血管病; 轻度认知减退; 与阿尔茨海默氏病有关的痴呆; tau 病; α -突触核蛋白病; 帕金森病; 肌萎缩性脊髓侧索硬化; 运动神经元病; 痉挛性截瘫; 亨廷顿病; 脊髓小脑性共济失调; 弗里德赖希共济失调; 与细胞内和/或神经元内蛋白质与聚谷氨酰胺、聚丙烯酸或由相应基因内的三或四核苷酸单元的病理扩张而引起的其它重复体的聚集有关的神经变性疾病; 脑血管疾病; 唐氏综合征; 伴有创伤后淀粉样 β 肽积聚的头部创伤; 与朊病毒有关的疾病; 家族性英国痴呆; 家族性丹麦痴呆; 伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆; 英国型大脑淀粉样血管病; 伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆; 丹麦型大脑淀粉样血管病; 具有神经丝抑蛋白包涵体的家族性脑病 (FENIB); 淀粉样多神经病; 由淀粉样 β

肽导致的包涵体肌炎；家族性芬兰型淀粉样变性；与多发性骨髓瘤相关的全身性淀粉样变性；家族性地中海热；慢性感染和发炎；以及与胰岛淀粉样多肽（IAPP）有关的 II 型糖尿病。

65. 方案 64 的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是阿尔茨海默氏病。

66. 方案 64 的方法，其中所述与阿尔茨海默氏病有关的痴呆是血管性或阿尔茨海默痴呆。

67. 方案 64 的方法，其中所述 tau 病选自嗜银粒性痴呆、皮质基底退化、拳击员痴呆、伴有钙化的弥散性神经元纤维缠结、伴有帕金森综合征的额颞痴呆、与朊病毒有关的疾病、哈勒沃登-施帕茨病、肌强直性营养不良、C 型尼曼-皮克病、具有神经元纤维缠结的非关岛运动神经元病、皮克病、脑炎后帕金森综合征、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、和仅缠结型痴呆。

68. 方案 64 的方法，其中所述 α -突触核蛋白病选自具有路易小体的痴呆、具有神经胶质细胞质内含物的多系统萎缩症、夏-德综合征、纹状体黑质变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、具有 I 型脑铁积聚的神经变性、嗅觉异常、和肌萎缩性脊髓侧索硬化。

69. 方案 24 的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是帕金森病。

70. 方案 69 的方法，其中所述帕金森病是家族性的。

71. 方案 69 的方法，其中所述帕金森病是非家族性的。

72. 方案 64 的方法，其中所述运动神经元病与神经微丝的丝状体或聚集体和/或超氧化物歧化酶蛋白有关。

73. 方案 64 的方法，其中所述痉挛性截瘫与伴侣蛋白和/或三联 A 蛋白的功能缺损有关。

74. 方案 64 的方法，其中所述脊髓小脑性共济失调是 DRPLA 或马-约病。

75. 方案 64 的方法，其中所述与朊病毒有关的疾病选自克罗伊茨费尔特-雅各布病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、和变种克罗伊茨费尔特-雅各布病。

76. 方案 64 的方法，其中所述淀粉样多神经病是老年淀粉样多神

经病或全身性淀粉样变性。

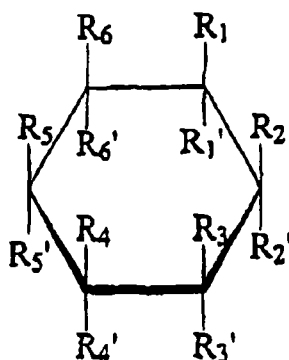
77. 方案 41 的方法, 其中以约 1mg-约 1g/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

78. 方案 77 的方法, 其中以约 1mg-约 200mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

79. 方案 77 的方法, 其中以约 10mg-约 100mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

80. 方案 77 的方法, 其中以约 30mg-约 70mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

81. 一种使受试者异常积聚的蛋白质解离和/或使预形成或预沉积的淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白溶解或破裂的方法, 其包括向所述受试者给药医药有效量的选自下述结构的化合物:



其中, 各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团:

- (a) 氢原子;
- (b) NHR_7 , 其中所述 R_7 选自氢; C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基;
- (c) NR_8R_9 , 其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基, 并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基;
- (d) OR_{10} , 其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_1 - C_{10} 烷基和 SO_3H ;
- (e) C_5 - C_7 糖基;
- (f) C_3 - C_8 环烷基, 其任选地被选自下述的取代基取代: 氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ;
- (g) SR_{11} , 其中 R_{11} 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基和 O_3H ;

(h) 任选地被选自氢、OR₁₀、NHR₇、NR₈R₉和SR₁₁的取代基取代的C₁-C₁₀烷基；和

(i) C₃-C₈环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、OR₁₀、NHR₇、NR₈R₉和SR₁₁，

条件是该化合物不是肌-肌醇。

82. 方案81的方法，其中所述化合物是1,2,3,4,5,6-环己六醇。

83. 方案82的方法，其中所述化合物选自顺-、表-、异-、粘-、新-、鲨-、D-手性-和L-手性-肌醇。

84. 方案81的方法，其中所述化合物是1,2,3,4,5-环己五醇。

85. 方案84的方法，其中所述化合物是选自表-、vibo-、鲨-、异-、塔罗-、gala-、顺-、粘-、新-、原-标醇及其对映异构体的标醇。

86. 方案81的方法，其中所述化合物选自环己四醇、环己三醇、环己四醇的立体异构体、环己三醇的立体异构体、环己四醇的对映异构体和环己三醇的对映异构体。

87. 方案81的方法，其中所述化合物是五羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

88. 方案87的方法，其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1和L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

89. 方案81的方法，其中所述化合物是三羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

90. 方案89的方法，其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

91. 方案81的方法，其中所述化合物是五羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

92. 方案91的方法，其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1和L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

93. 方案81的方法，其中所述化合物是三羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

94. 方案93的方法，其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

95. 方案81的方法，其中所述化合物是O-单甲基-环己六醇或其立体异构体或对映异构体。

96. 方案95的方法，其中所述化合物选自D-松醇、L-白坚木醇和D-婆罗醇。

97. 方案 81 的方法, 其中所述化合物选自一氨基环己五醇(肌醇胺)、二氨基环己四醇(肌醇二胺)、二氨基环己三醇、其立体异构体、及其对映异构体、和其可药用盐。

98. 方案 97 的方法, 其中所述化合物选自 L-新-肌醇胺、DL-表-肌醇胺-2、链霉胺和脱氧链霉胺。

99. 方案 81 的方法, 其中所述化合物是单巯基-环己五醇、或其立体异构体或对映异构体。

100. 方案 99 的方法, 其中所述化合物是 1L-1-脱氧-1-巯基-8-O-甲基-手性-肌醇。

101. 方案 81 的方法, 其中所述化合物是鲨肌醇。

102. 方案 81 的方法, 其中所述化合物是异-肌醇。

103. 方案 81 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症导致蛋白质、蛋白质片断和肽以 β -折叠片和/或原纤维和/或聚集体的形式沉淀。

104. 方案 103 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症选自: 阿尔茨海默氏病, 衰老和衰老型; 淀粉样蛋白血管病; 轻度认知减退; 与阿尔茨海默氏病有关的痴呆; tau 病; α -突触核蛋白病; 帕金森病; 肌萎缩性脊髓侧索硬化; 运动神经元病; 痉挛性截瘫; 亨廷顿病; 脊髓小脑性共济失调; 弗里德赖希共济失调; 与细胞内和/或神经元内蛋白质与聚谷氨酰胺、聚丙烯酸或由相应基因内的三或四核苷酸单元的病理扩张而引起的其它重复体的聚集有关的神经变性疾病; 脑血管疾病; 唐氏综合征; 伴有创伤后淀粉样 β 肽积聚的头部创伤; 与朊病毒有关的疾病; 家族性英国痴呆; 家族性丹麦痴呆; 伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆; 英国型大脑淀粉样血管病; 伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆; 丹麦型大脑淀粉样血管病; 具有神经丝抑蛋白包涵体的家族性脑病(FENIB); 淀粉样多神经病; 由淀粉样 β 肽导致的包涵体肌炎; 家族性芬兰型淀粉样变性; 与多发性骨髓瘤相关的全身性淀粉样变性; 家族性地中海热; 慢性感染和发炎; 以及与胰岛淀粉样多肽(IAPP)有关的 II 型糖尿病。

105. 方案 104 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是阿尔茨海默氏病。

106. 方案 104 的方法, 其中所述与阿尔茨海默氏病有关的痴呆是

血管性或阿尔茨海默痴呆。

107. 方案 104 的方法，其中所述 tau 病选自嗜银粒性痴呆、皮质基质退化、拳击员痴呆、伴有钙化的弥散性神经元纤维缠结、伴有帕金森综合征的额颞痴呆、与朊病毒有关的疾病、哈勒沃登-施帕茨病、肌强直性营养不良、C 型尼曼-皮克病、具有神经元纤维缠结的非关岛运动神经元病、皮克病、脑炎后巴金森综合征、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、和仅缠结型痴呆。

108. 方案 104 的方法，其中所述 α -突触核蛋白病选自具有向心性多层的圆形小体的痴呆、具有神经胶质细胞质内含物的多系统萎缩症、夏-德综合征、纹状体黑质变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、具有 I 型脑铁积聚的神经变性、嗅觉异常、和肌萎缩性脊髓侧索硬化。

109. 方案 84 的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是帕金森病。

110. 方案 109 的方法，其中所述帕金森病是家族性的。

111. 方案 109 的方法，其中所述帕金森病是非家族性的。

112. 方案 104 的方法，其中所述运动神经元病与神经微丝的丝状体或聚集体和/或超氧化物歧化酶蛋白有关。

113. 方案 104 的方法，其中所述痉挛性截瘫与伴侣蛋白和/或三联 A 蛋白的功能缺损有关。

114. 方案 104 的方法，其中所述脊髓小脑性共济失调是 DRPLA 或马-约病。

115. 方案 104 的方法，其中所述与朊病毒有关的疾病选自克罗伊茨费尔特-雅各布病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、和变种克罗伊茨费尔特-雅各布病。

116. 方案 104 的方法，其中所述淀粉样多神经病是老年淀粉样多神经病或全身性淀粉样变性。

117. 方案 81 的方法，其中以约 1mg-约 1g/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

118. 方案 117 的方法，其中以约 1mg-约 200mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

119. 方案 117 的方法，其中以约 10mg-约 100mg/kg 受试者体重的

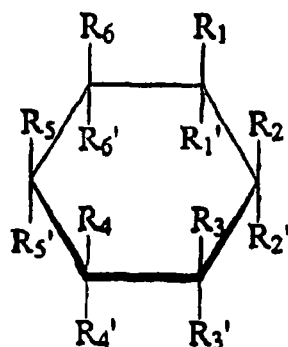
剂量给药所述化合物。

120. 方案 117 的方法，其中以约 30mg-约 70mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

121. 一种诊断受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白存在的方法，其包括：

(a) 向所述受试者给药放射性化合物或标记了足够量的并且在允许所述化合物与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的条件下发射可检测信号的物质的化合物，如果异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白存在的话；和

(b) 检测来自与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的化合物的放射性或信号，由此诊断在所述受试者中异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白的存在，其中所述化合物具有下述结构：



其中，各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团：

- (a) 氢原子；
- (b) NHR_7 ，其中所述 R_7 选自氢； $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 酰基和 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基；
- (c) NR_8R_9 ，其中所述 R_8 是 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 酰基或 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基，并且所述 R_9 是 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 酰基或 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基；
- (d) OR_{10} ，其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基和 SO_3H ；
- (e) $\text{C}_5\text{-C}_7$ 糖基；
- (f) $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ；

(g) SR_{11} , 其中 R_{11} 选自氢、 C_1-C_{10} 烷基和 O_3H ;

(h) 任选被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代的 C_1-C_{10} 烷基; 和

(i) C_3-C_8 环烷基, 其任选地被选自下述的取代基取代: 氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} ,

条件是该化合物不是肌-肌醇。

122. 方案 121 的方法, 其中所述化合物是 1,2,3,4,5,6-环己六醇。

123. 方案 122 的方法, 其中所述化合物选自顺-、表-、异-、粘-、新-、鲨-、D-手性-和 L-手性-肌醇。

124. 方案 121 的方法, 其中所述化合物是 1,2,3,4,5-环己五醇。

125. 方案 124 的方法, 其中所述化合物是选自表-、vibo-、鲨-、异-、塔罗-、gala-、顺-、粘-、新-、原-栎醇及其对映异构体的栎醇。

126. 方案 121 的方法, 其中所述化合物选自环己四醇、环己三醇、环己四醇的立体异构体、环己三醇的立体异构体、环己四醇的对映异构体和环己三醇的对映异构体。

127. 方案 121 的方法, 其中所述化合物是五羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

128. 方案 127 的方法, 其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

129. 方案 121 的方法, 其中所述化合物是三羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

130. 方案 129 的方法, 其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

131. 方案 121 的方法, 其中所述化合物是五羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

132. 方案 131 的方法, 其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

133. 方案 121 的方法, 其中所述化合物是三羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

134. 方案 133 的方法, 其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

135. 方案 121 的方法, 其中所述化合物是 O-单甲基-环己六醇或其立体异构体或对映异构体。

136. 方案 135 的方法, 其中所述化合物选自 D-松醇、L-白坚木醇

和 D-婆罗醇。

137. 方案 121 的方法，其中所述化合物选自一氨基环己五醇（肌醇胺）、二氨基环己四醇（肌醇二胺）、二氨基环己三醇、其立体异构体、及其对映异构体、和其可药用盐。

138. 方案 137 的方法，其中所述化合物选自 L-新-肌醇胺、DL-表-肌醇胺-2、链霉胺和脱氧链霉胺。

139. 方案 121 的方法，其中所述化合物是单巯基-环己五醇、或其立体异构体或对映异构体。

140. 方案 139 的方法，其中所述化合物是 1L-1-脱氧-1-巯基-8-O-甲基-手性-肌醇。

141. 方案 121 的方法，其中所述化合物是鲨肌醇。

142. 方案 121 的方法，其中所述化合物是异-肌醇。

143. 方案 121 的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症导致蛋白质、蛋白质片断和肽以 β -折叠片和/或原纤维和/或聚集体的形式沉淀。

144. 方案 143 的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症选自：阿尔茨海默氏病，衰老和衰老型；淀粉样蛋白血管病；轻度认知减退；与阿尔茨海默氏病有关的痴呆；tau 病； α -突触核蛋白病；帕金森病；肌萎缩性脊髓侧索硬化；运动神经元病；痉挛性截瘫；亨廷顿病；脊髓小脑性共济失调；弗里德赖希共济失调；与细胞内和/或神经元内蛋白质与聚谷氨酰胺、聚丙烯酸或由相应基因内的三或四核苷酸单元的病理扩张而引起的其它重复体的聚集有关的神经变性疾病；脑血管疾病；唐氏综合征；伴有创伤后淀粉样 β 肽积聚的头部创伤；与朊病毒有关的疾病；家族性英国痴呆；家族性丹麦痴呆；伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆；英国型大脑淀粉样血管病；伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆；丹麦型大脑淀粉样血管病；具有神经丝抑蛋白包涵体的家族性脑病（FENIB）；淀粉样多神经病；由淀粉样 β 肽导致的包涵体肌炎；家族性芬兰型淀粉样变性；与多发性骨髓瘤相关的全身性淀粉样变性；家族性地中海热；慢性感染和发炎；以及与胰岛淀粉样多肽（IAPP）有关的 II 型糖尿病。

145. 方案 144 的方法，其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是阿尔茨海默氏病。

146. 方案 144 的方法, 其中所述与阿尔茨海默氏病有关的痴呆是血管性或阿尔茨海默痴呆。

147. 方案 144 的方法, 其中所述 tau 病选自嗜银粒性痴呆、皮质基质退化、拳击员痴呆、伴有钙化的弥散性神经元纤维缠结、伴有帕金森综合征的额颞痴呆、与朊病毒有关的疾病、哈勒沃登-施帕茨病、肌强直性营养不良、C 型尼曼-皮克病、具有神经元纤维缠结的非关岛运动神经元病、皮克病、脑炎后巴金森综合征、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、和仅缠结型痴呆。

148. 方案 144 的方法, 其中所述 α -突触核蛋白病选自具有路易小体的痴呆、具有神经胶质细胞质内含物的多系统萎缩症、夏-德综合征、纹状体黑质变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、具有 I 型脑铁积聚的神经变性、嗅觉异常、和肌萎缩性脊髓侧索硬化。

149. 方案 144 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是帕金森病。

150. 方案 149 的方法, 其中所述帕金森病是家族性的。

151. 方案 149 的方法, 其中所述帕金森病是非家族性的。

152. 方案 144 的方法, 其中所述运动神经元病与丝状或聚集状的神经微丝和/或超氧化物歧化酶蛋白有关。

153. 方案 144 的方法, 其中所述痉挛性截瘫与伴侣蛋白和/或三联 A 蛋白的功能缺损有关。

154. 方案 144 的方法, 其中所述脊髓小脑性共济失调是 DRPLA 或马-约病。

155. 方案 144 的方法, 其中所述与朊病毒有关的疾病选自克罗伊茨费尔特-雅各布病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、和变种克罗伊茨费尔特-雅各布病。

156. 方案 144 的方法, 其中所述淀粉样多神经病是老年淀粉样多神经病或全身性淀粉样变性。

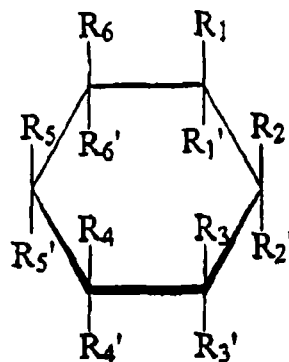
157. 方案 121 的方法, 其中以约 1mg-约 1g/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

158. 方案 157 的方法, 其中以约 1mg-约 200mg/kg 受试者体重的剂量给药所述化合物。

159. 方案 121 的方法，其中所述可检测信号是荧光信号。

160. 方案 121 的方法，其中所述可检测信号是放射性信号。

161. 一种诊断受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白存在的方法，其包括：(a) 收集来自所述受试者的样品；(b) 使所述样品与放射性化合物或标记了在允许所述化合物与异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白结合的条件下发射可检测信号的物质的化合物接触，如果异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白存在的话；和(c) 检测来自与异常折叠或积聚的蛋白质和/或原纤维或淀粉样蛋白结合的化合物的放射性或信号，由此诊断所述受试者异常折叠或积聚的蛋白质和/或淀粉样蛋白原纤维或淀粉样蛋白的存在，其中所述化合物具有下述结构：



其中，各个 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 和 R_6' 独立地选自以下基团：

- (a) 氢原子；
- (b) NHR_7 ，其中所述 R_7 选自氢； C_2 - C_{10} 酰基和 C_1 - C_{10} 烷基；
- (c) NR_8R_9 ，其中所述 R_8 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基，并且所述 R_9 是 C_2 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_{10} 烷基；
- (d) OR_{10} ，其中所述 R_{10} 选自无基团、氢、 C_2 - C_{10} 酰基、 C_1 - C_{10} 烷基和 SO_3H ；
- (e) C_5 - C_7 糖基；
- (f) C_3 - C_8 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、 OH 、 NH_2 、 SH 、 OSO_3H 和 OPO_3H_2 ；
- (g) SR_{11} ，其中 R_{11} 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基和 O_3H ；
- (h) 任选地被选自氢、 OR_{10} 、 NHR_7 、 NR_8R_9 和 SR_{11} 的取代基取代

的 C₁-C₁₀ 烷基；和

(i) C₃-C₈ 环烷基，其任选地被选自下述的取代基取代：氢、OR₁₀、NHR₇、NR₈R₉ 和 SR₁₁，

条件是该化合物不是肌-肌醇。

162. 方案 161 的方法，其中所述化合物是 1,2,3,4,5,6-环己六醇。

163. 方案 162 的方法，其中所述化合物选自顺-、表-、异-、粘-、新-、鲨-、D-手性-和 L-手性-肌醇。

164. 方案 161 的方法，其中所述化合物是 1,2,3,4,5-环己五醇。

165. 方案 164 的方法，其中所述化合物是选自表-、vibo-、鲨-、异-、塔罗-、gala-、顺-、粘-、新-、原-栎醇及其对映异构体。

166. 方案 161 的方法，其中所述化合物选自环己四醇、环己三醇、环己四醇的立体异构体、环己三醇的立体异构体、环己四醇的对映异构体和环己三醇的对映异构体。

167. 方案 161 的方法，其中所述化合物是五羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

168. 方案 167 的方法，其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

169. 方案 161 的方法，其中所述化合物是三羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

170. 方案 169 的方法，其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

171. 方案 161 的方法，其中所述化合物是五羟基环己酮、或其立体异构体或对映异构体。

172. 方案 171 的方法，其中所述化合物是选自鲨肌醇单酮、L-手性-肌醇单酮-1 和 L-表-肌醇单酮的肌醇单酮。

173. 方案 161 的方法，其中所述化合物是三羟基环己酮或其立体异构体或对映异构体。

174. 方案 163 的方法，其中所述化合物是(-)-1-脱氧-鲨肌醇单酮。

175. 方案 161 的方法，其中所述化合物是 O-单甲基-环己六醇或其立体异构体或对映异构体。

176. 方案 175 的方法，其中所述化合物选自 D-松醇、L-白坚木醇和 D-婆罗醇。

177. 方案 161 的方法，其中所述化合物选自一氨基环己五醇（肌

醇胺)、二氨基环己四醇(肌醇二胺)、二氨基环己三醇、其立体异构体、及其对映异构体、和其可药用盐。

178. 方案 177 的方法, 其中所述化合物选自 L-新-肌醇胺、DL-表-肌醇胺-2、链霉胺和脱氧链霉胺。

179. 方案 161 的方法, 其中所述化合物是单巯基-环己五醇、或其立体异构体或对映异构体。

180. 方案 179 的方法, 其中所述化合物是 1L-1-脱氧-1-巯基-8-O-甲基-手性-肌醇。

181. 方案 161 的方法, 其中所述化合物是鲨肌醇。

182. 方案 161 的方法, 其中所述化合物是异-肌醇。

183. 方案 161 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症导致蛋白质、蛋白质片断和肽以 β -折叠片和/或原纤维和/或聚集体的形式沉淀。

184. 方案 183 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症选自: 阿尔茨海默氏病, 早老和衰老型; 淀粉样蛋白血管病; 轻度认知减退; 与阿尔茨海默氏病有关的痴呆; tau 病; α -突触核蛋白病; 帕金森病; 肌萎缩性脊髓侧索硬化; 运动神经元病; 痉挛性截瘫; 亨廷顿病; 脊髓小脑性共济失调; 弗里德赖希共济失调; 与细胞内和/或神经元内蛋白质与聚谷氨酰胺, 聚丙烯氨酸或由相应基因内的三或四核苷酸单元的病理扩张而引起的其它重复体的聚集有关的神经变性疾病; 脑血管疾病; 唐氏综合征; 伴有创伤后淀粉样 β 肽积聚的头部创伤; 与朊病毒有关的疾病; 家族性英国痴呆; 家族性丹麦痴呆; 伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆; 英国型大脑淀粉样血管病; 伴有痉挛性共济失调的早老性痴呆; 丹麦型大脑淀粉样血管病; 具有神经丝抑蛋白包涵体的家族性脑病(FENIB); 淀粉样多神经病; 由淀粉样 β 肽导致的包涵体肌炎; 家族性芬兰型淀粉样变性; 与多发性骨髓瘤相关的全身性淀粉样变性; 家族性地中海热; 慢性感染和发炎; 以及与胰岛淀粉样多肽(IAPP)有关的 II 型糖尿病。

185. 方案 184 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是阿尔茨海默氏病。

186. 方案 184 的方法, 其中所述与阿尔茨海默氏病有关的痴呆是血管性或阿尔茨海默痴呆。

187. 方案 184 的方法, 其中所述 tau 病选自嗜银粒性痴呆、皮质基质退化、拳击员痴呆、伴有钙化的弥散性神经元纤维缠结、伴有帕金森综合征的额颞痴呆、与朊病毒有关的疾病、哈勒沃登-施帕茨病、肌强直性营养不良、C 型尼曼-皮克病、具有神经元纤维缠结的非关岛运动神经元病、皮克病、脑炎后巴金森综合征、朊病毒蛋白大脑淀粉样血管病、进行性皮质下胶质增生、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、和仅缠结型痴呆。

188. 方案 184 的方法, 其中所述 α -突触核蛋白病选自具有向心性多层的圆形小体的痴呆、具有神经胶质细胞质内含物的多系统萎缩症、夏-德综合征、纹状体黑质变性、橄榄体脑桥小脑萎缩、具有 I 型脑铁积聚的神经变性、嗅觉异常、和肌萎缩性脊髓侧索硬化。

189. 方案 184 的方法, 其中所述中枢或外周神经系统或全身性器官的病症是帕金森病。

190. 方案 189 的方法, 其中所述帕金森病是家族性的。

191. 方案 189 的方法, 其中所述帕金森病是非家族性的。

192. 方案 184 的方法, 其中所述运动神经元病与神经微丝的丝状体或聚集体和/或超氧化物歧化酶蛋白有关。

193. 方案 184 的方法, 其中所述痉挛性截瘫与伴侣蛋白和/或三联 A 蛋白的功能缺损有关。

194. 方案 184 的方法, 其中所述脊髓小脑性共济失调是 DRPLA 或马-约病。

195. 方案 184 的方法, 其中所述与朊病毒有关的疾病选自克罗伊茨费尔特-雅各布病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、和变种克罗伊茨费尔特-雅各布病。

196. 方案 184 的方法, 其中所述淀粉样多神经病是老年淀粉样多神经病或全身性淀粉样变性。

197. 方案 161 的方法, 其中所述可检测信号是荧光信号。

198. 方案 161 的方法, 其中所述可检测信号是放射性信号。

199. 方案 161 的方法, 其中所述可检测信号是酶联免疫吸附测定信号。

200. 方案 161 的方法, 其中所述样品是全血。

201. 方案 161 的方法, 其中所述样品是血浆。

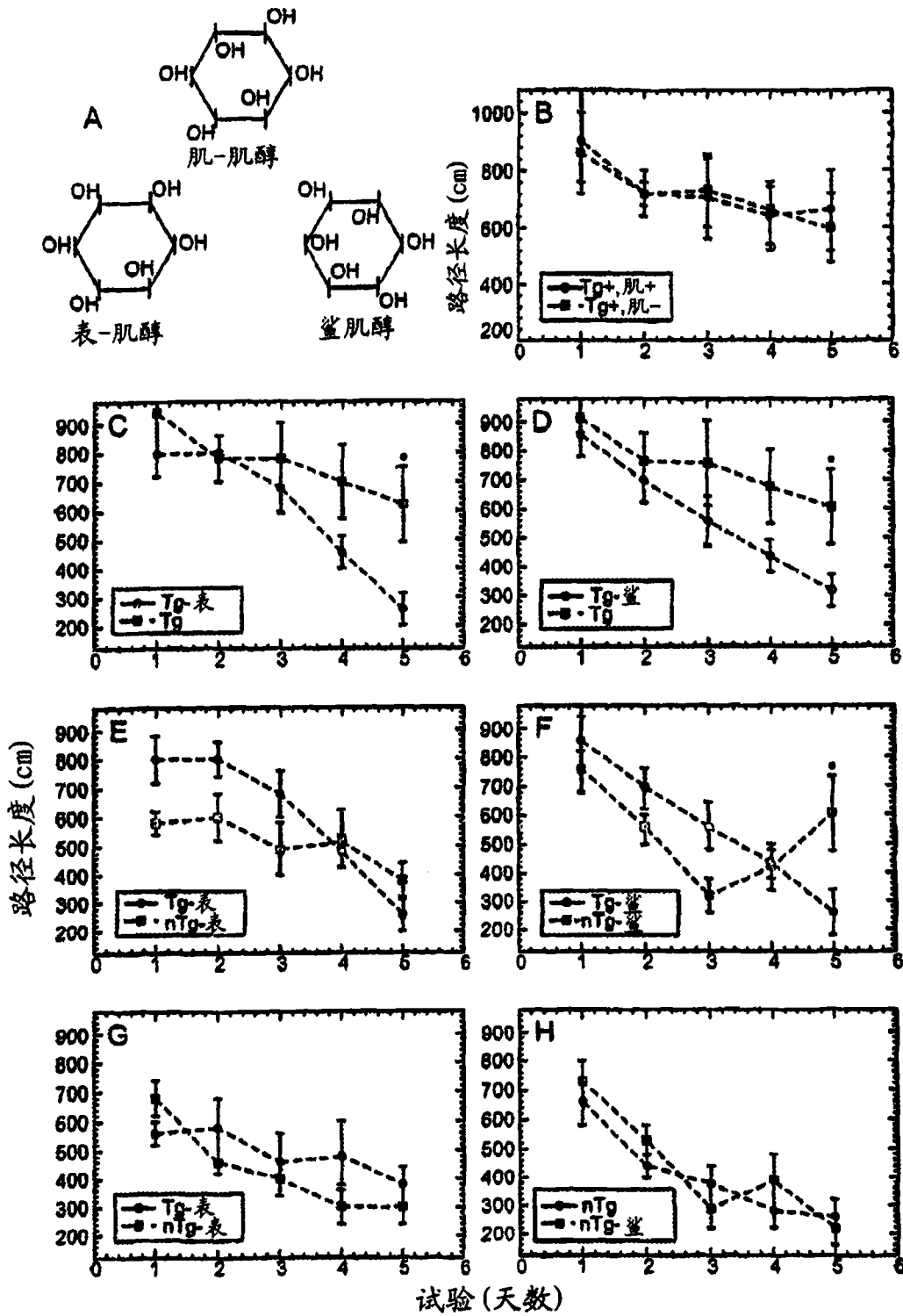


图 1A-1H

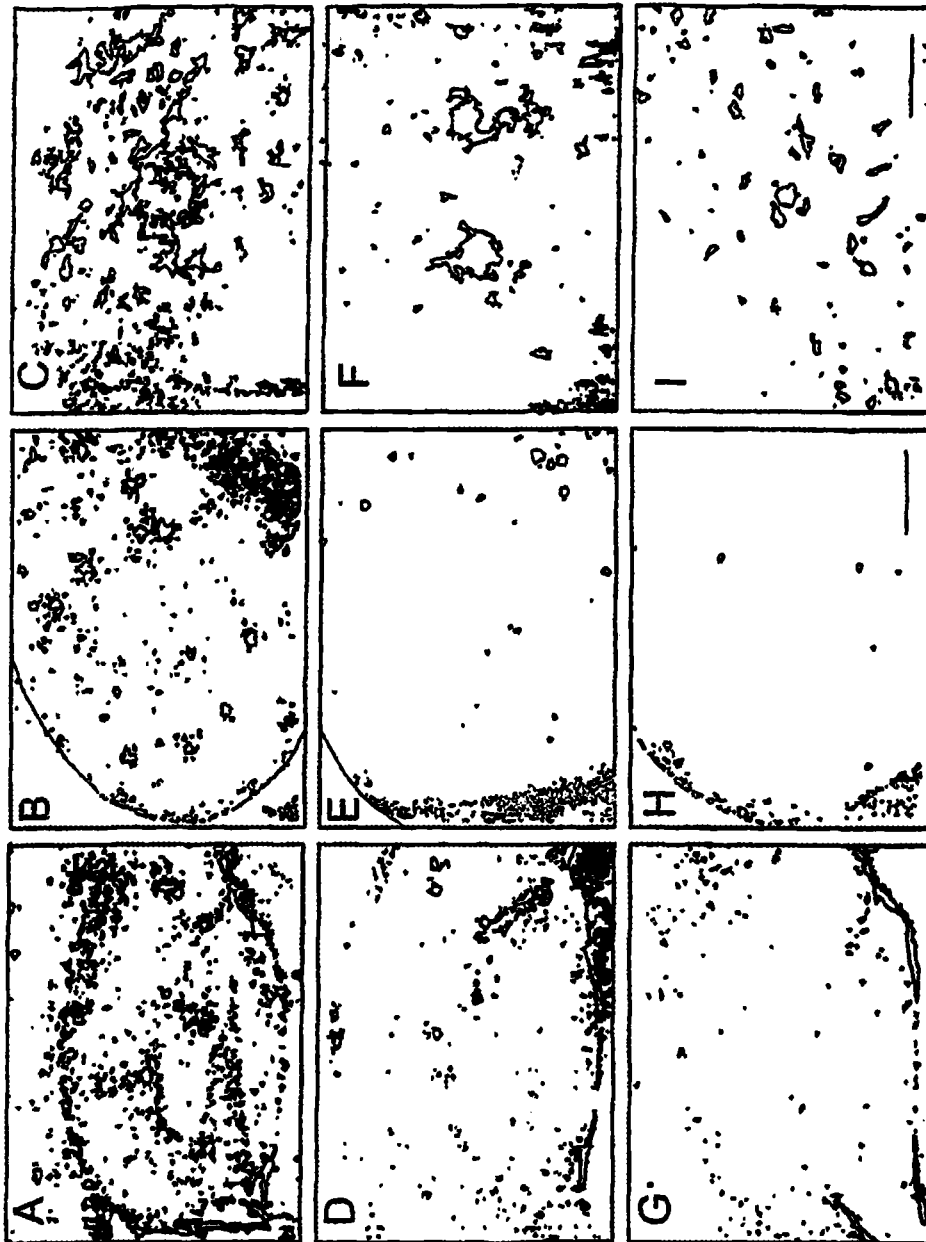


图 2A-2I

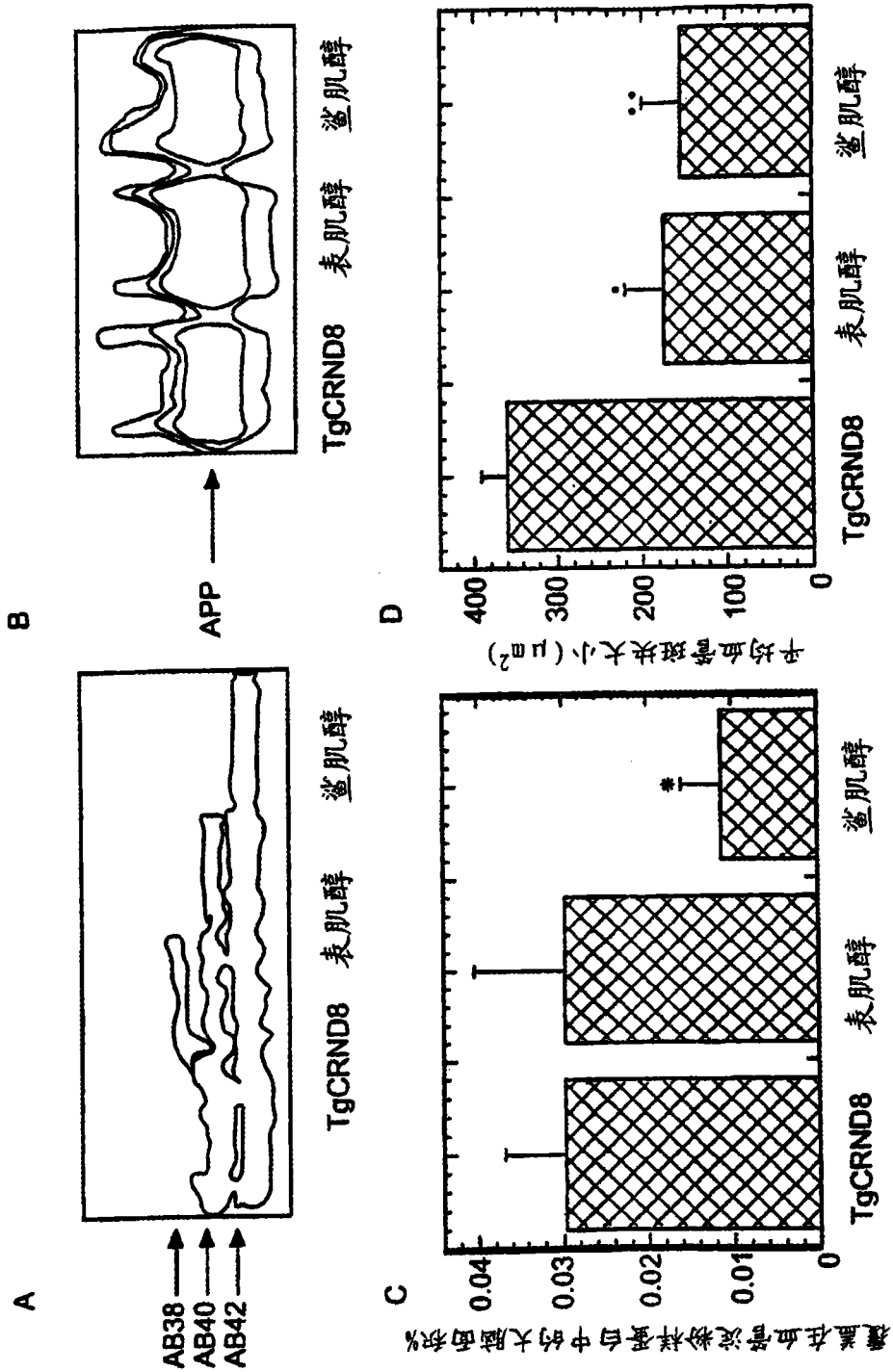
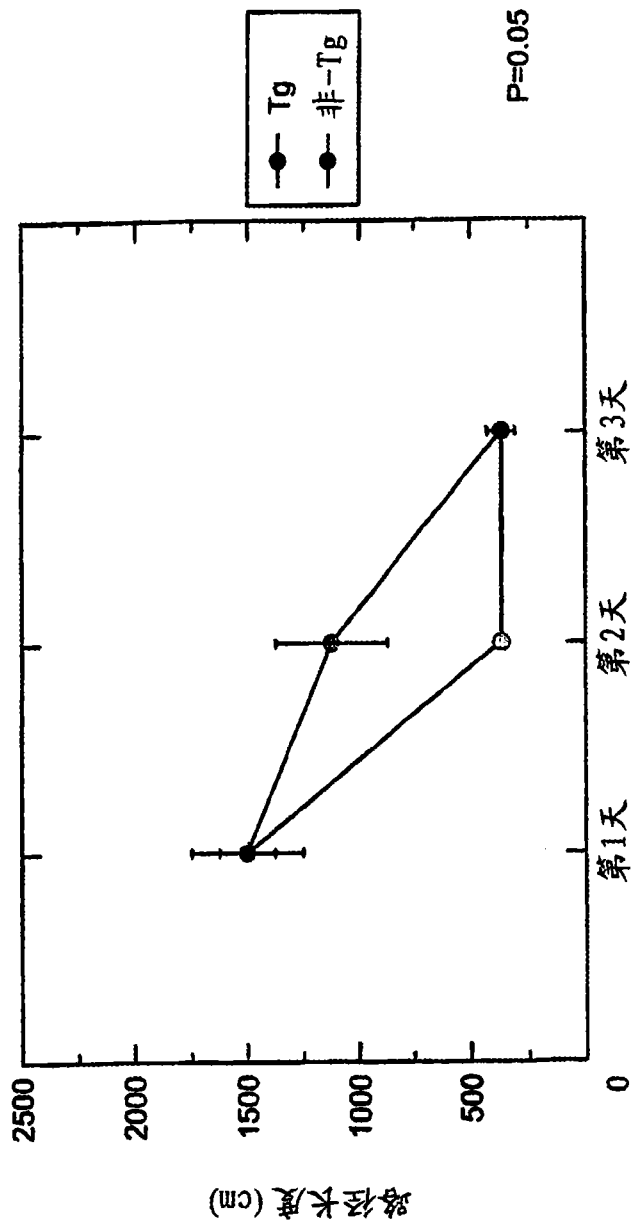
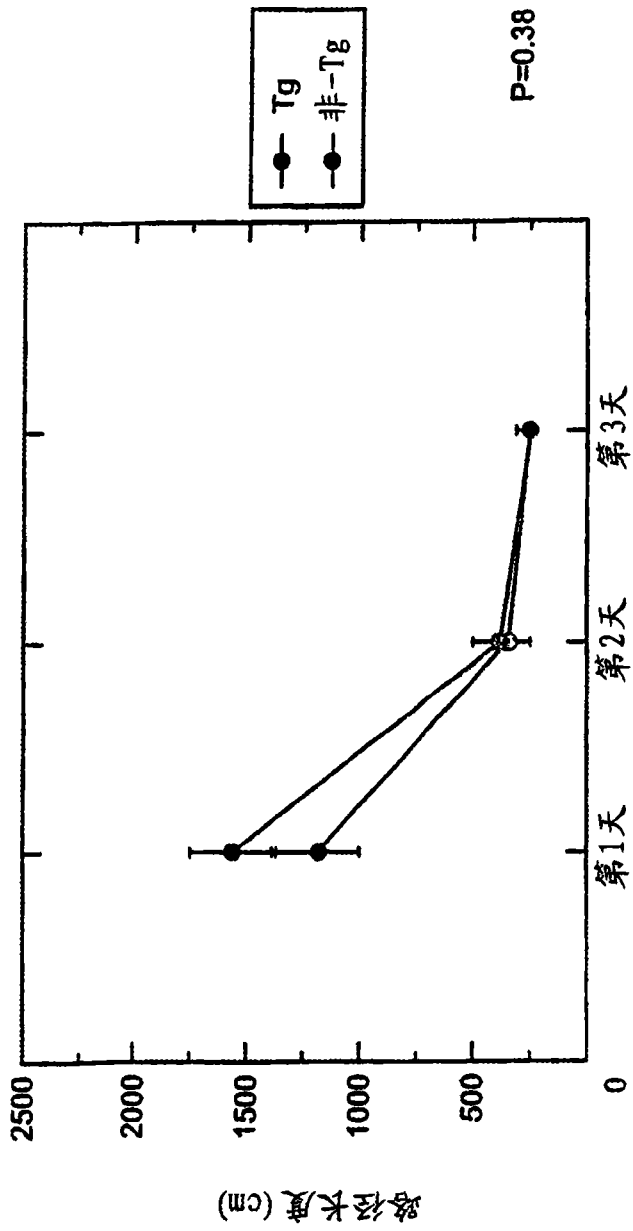


图 3A-3D



试验 误差线条: ± 1 标准误差

图 4



误差线条: ±1标准误差

试验

图 5

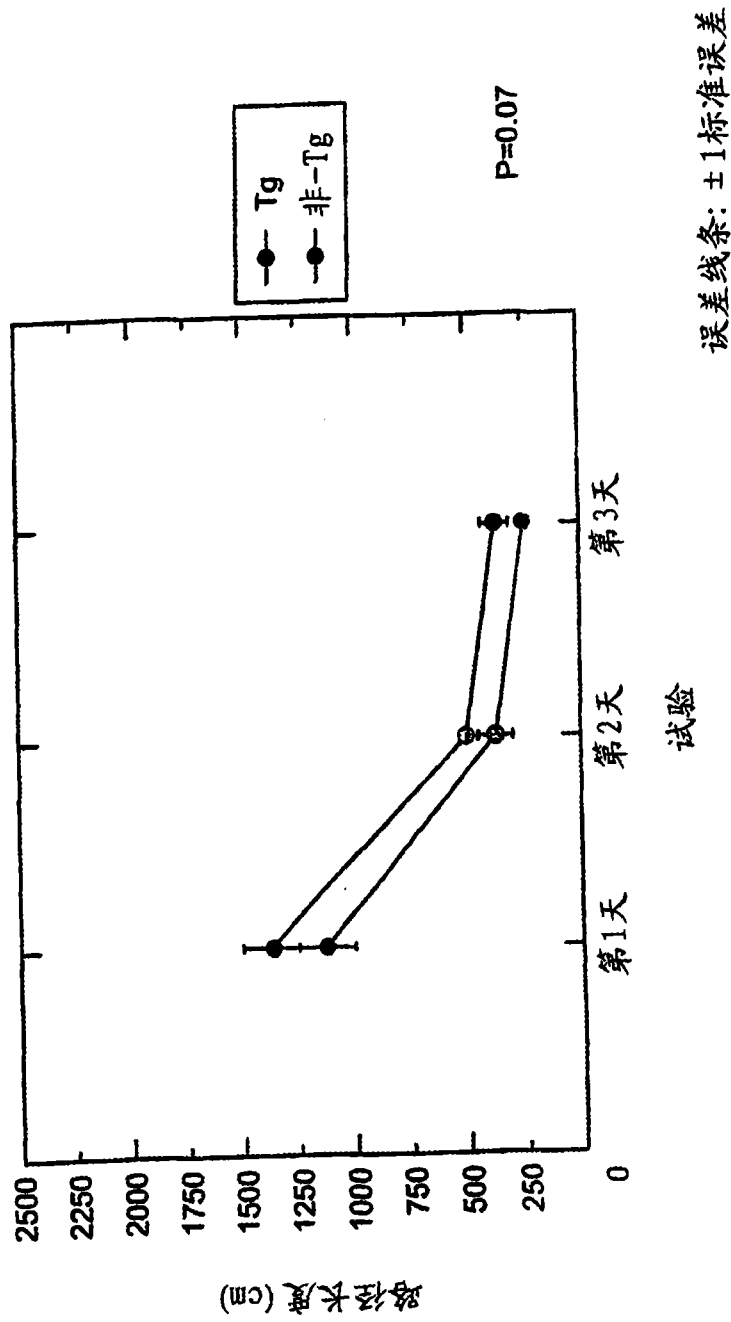


图 6

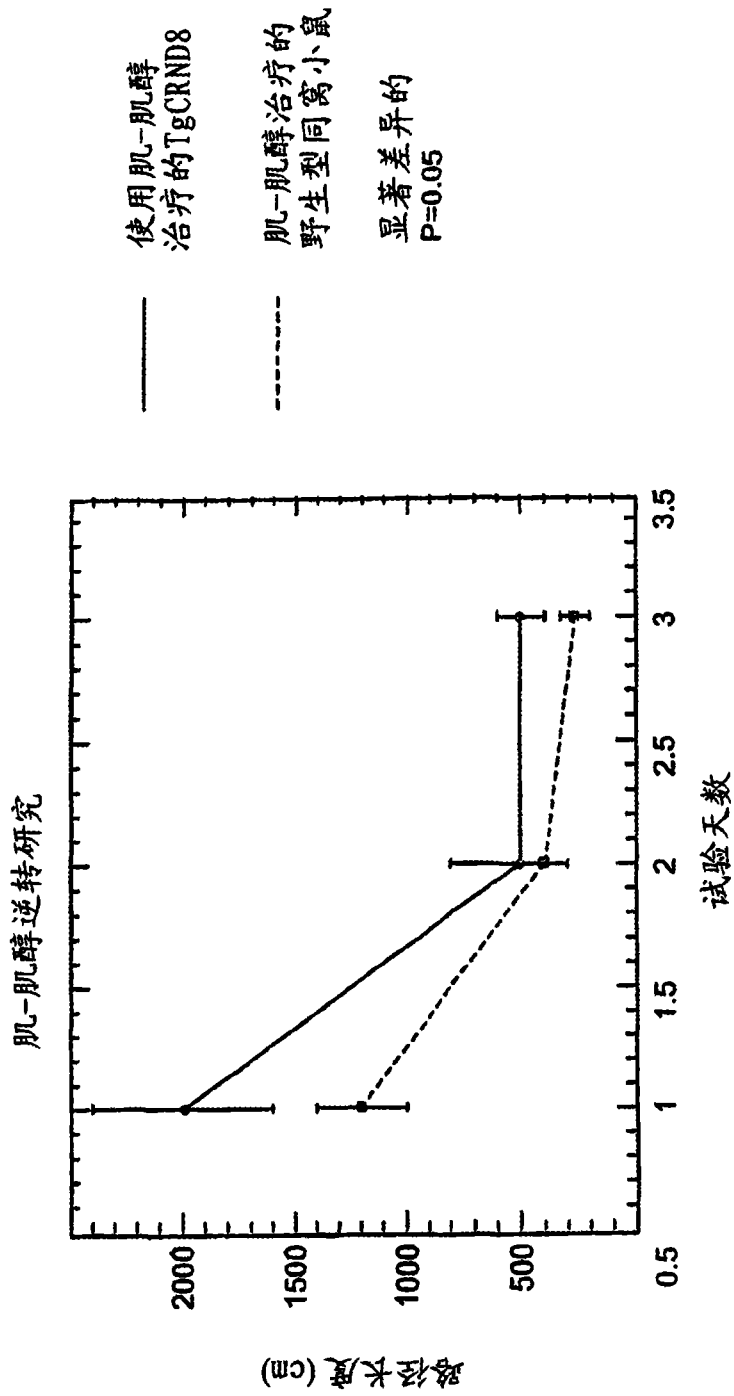


图 7

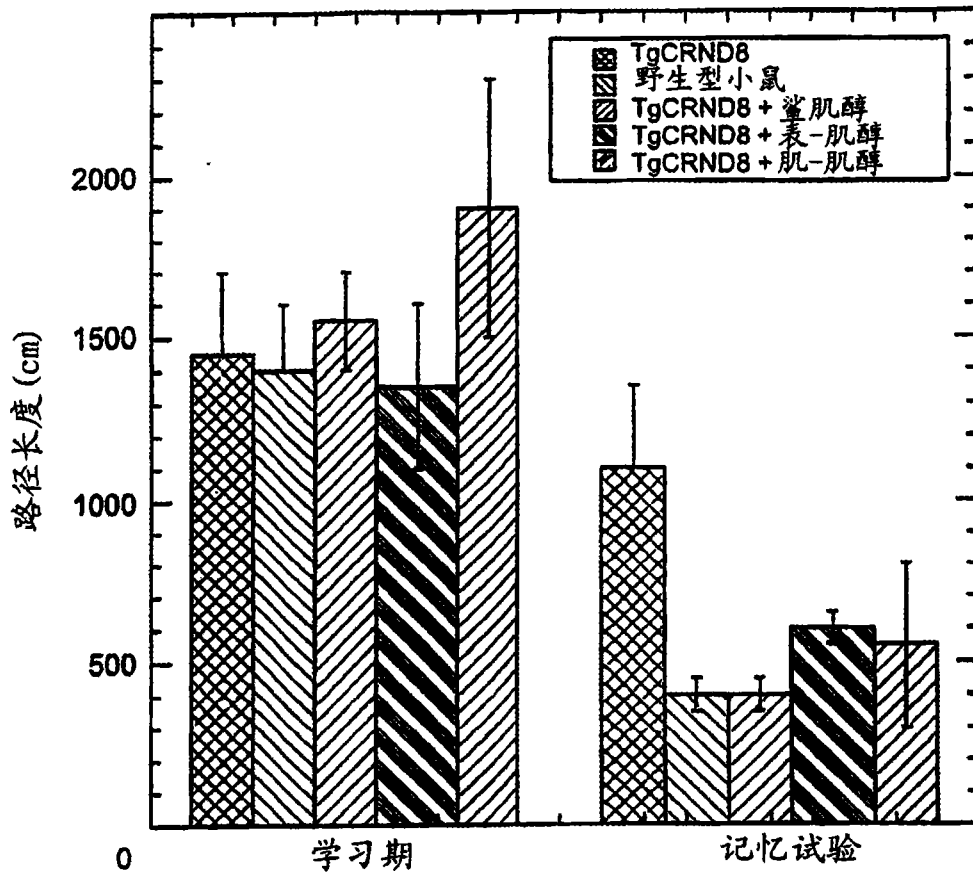


图 8

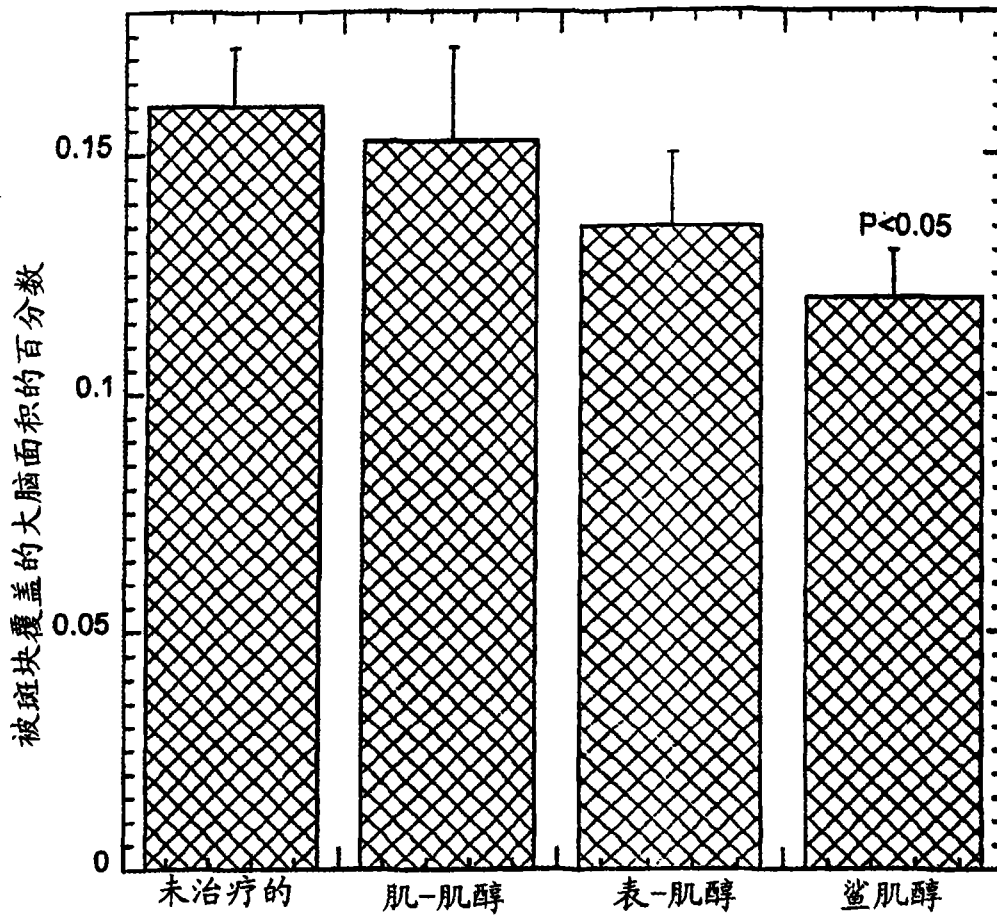


图 9

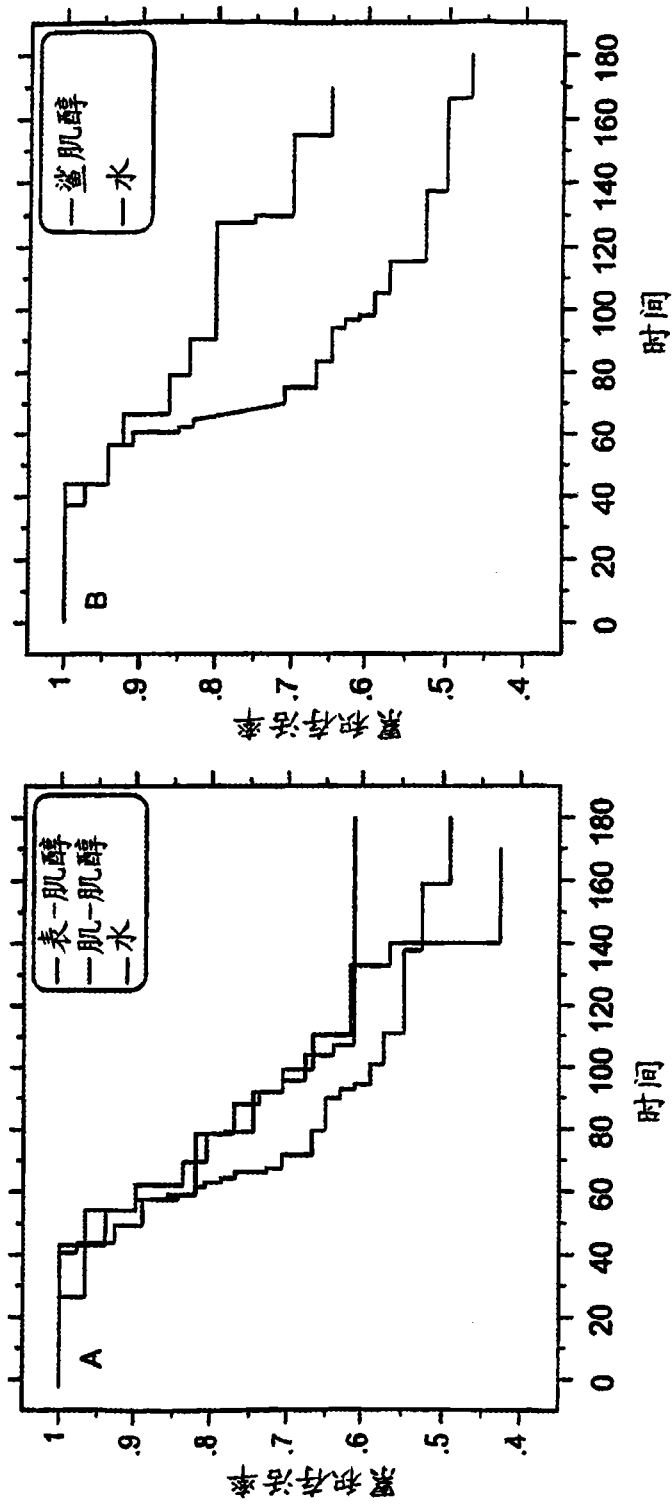


图 10A和10B

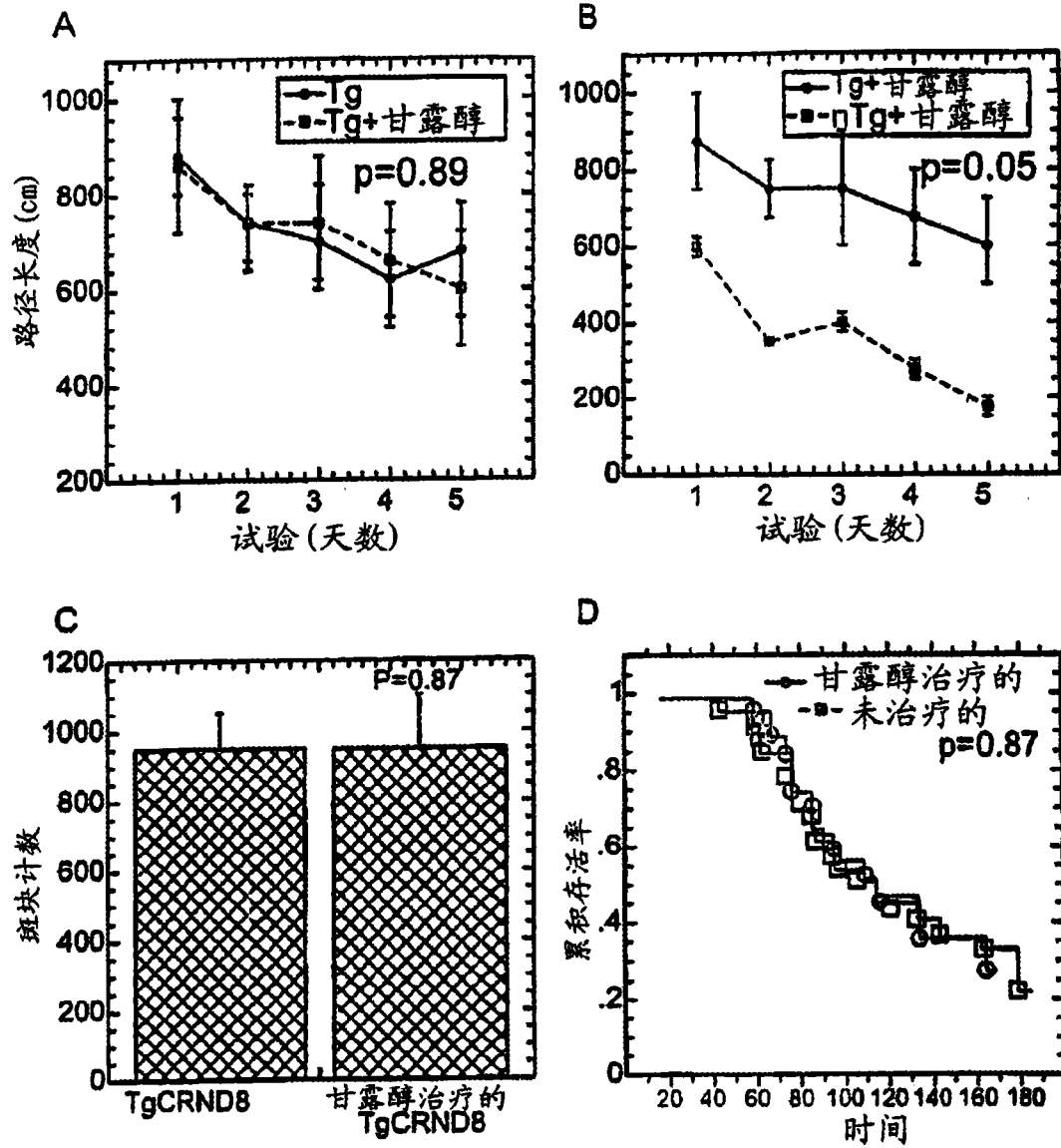


图 11A-11D

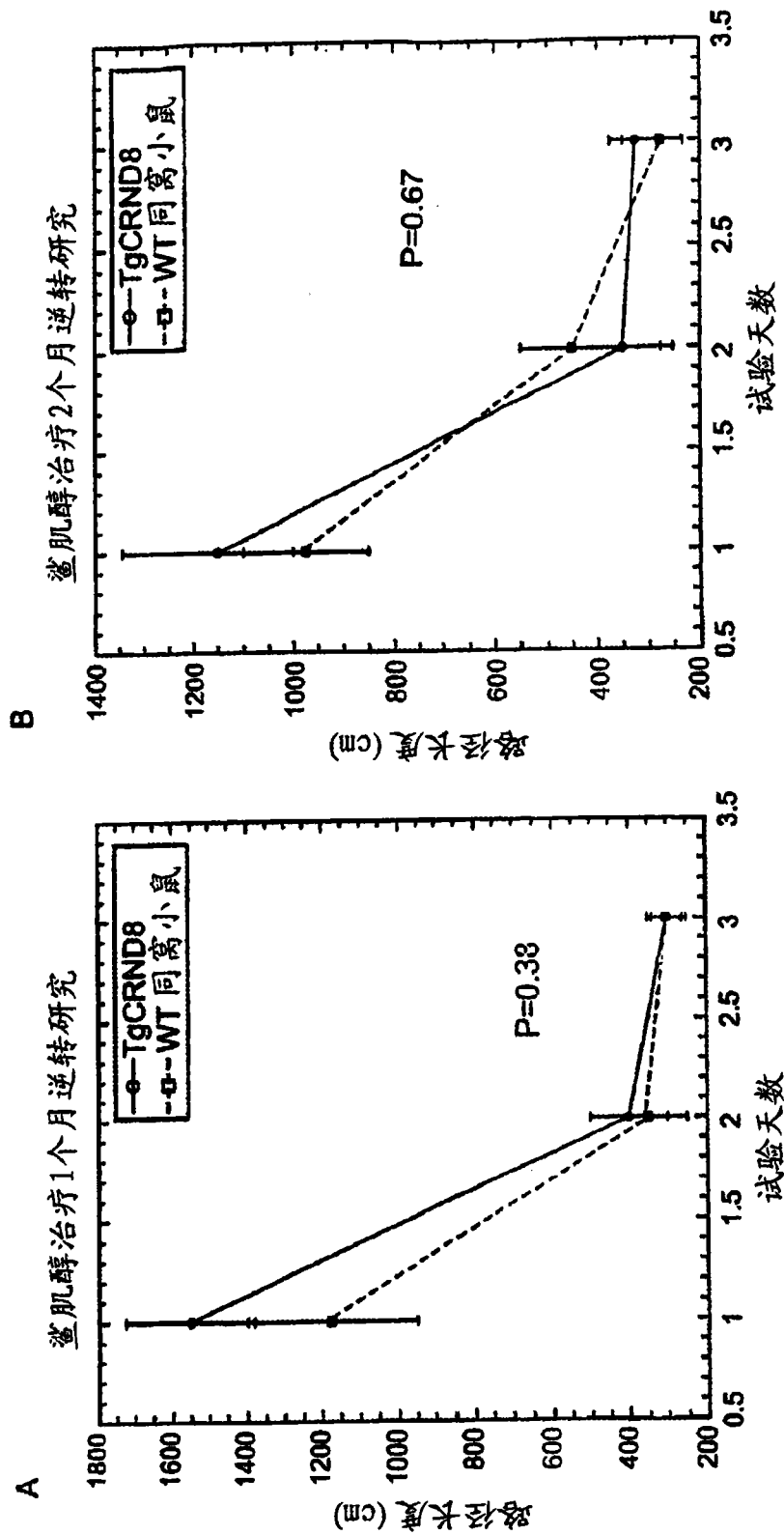


图 12A和12B

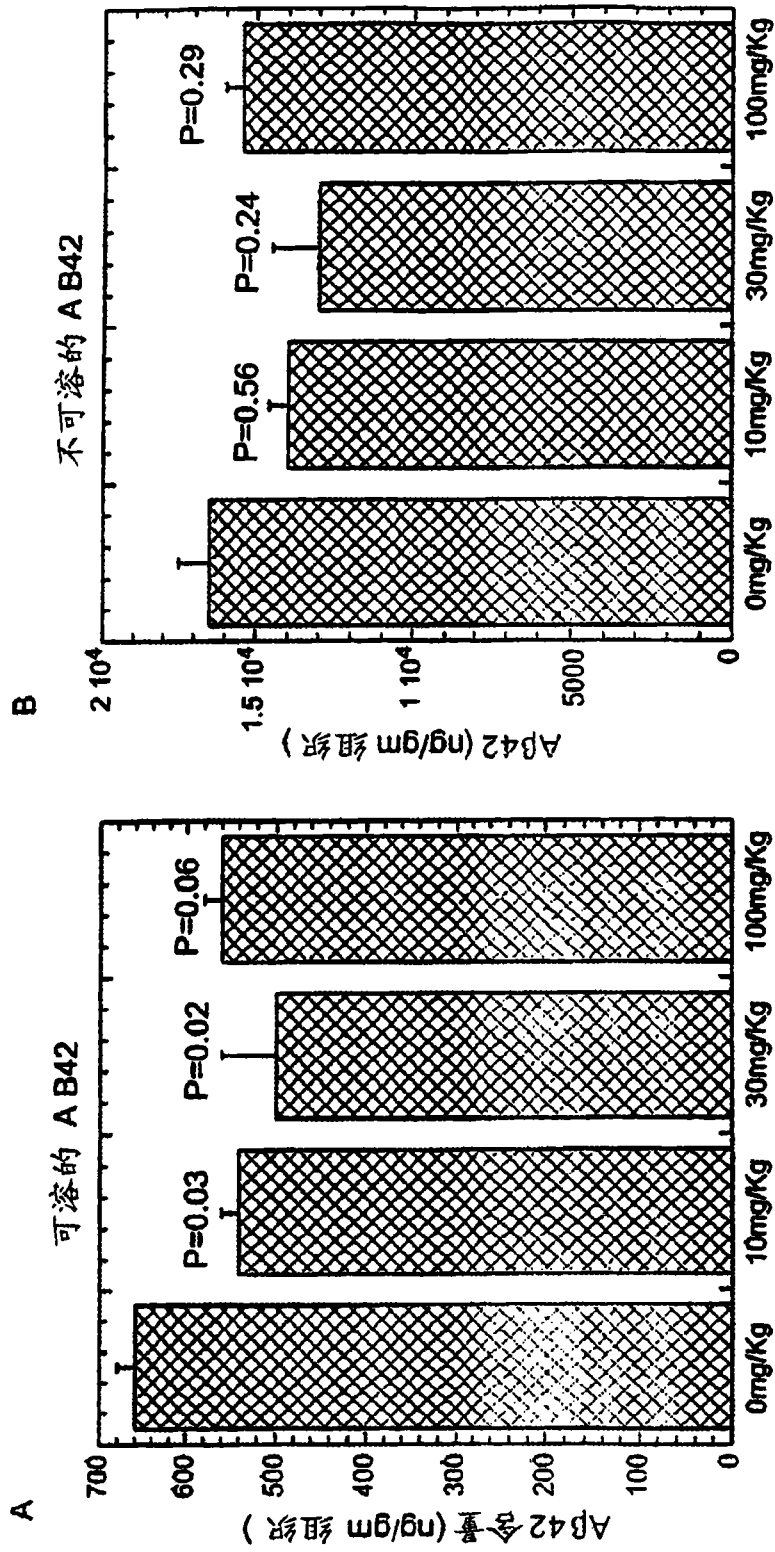


图 13A和13B

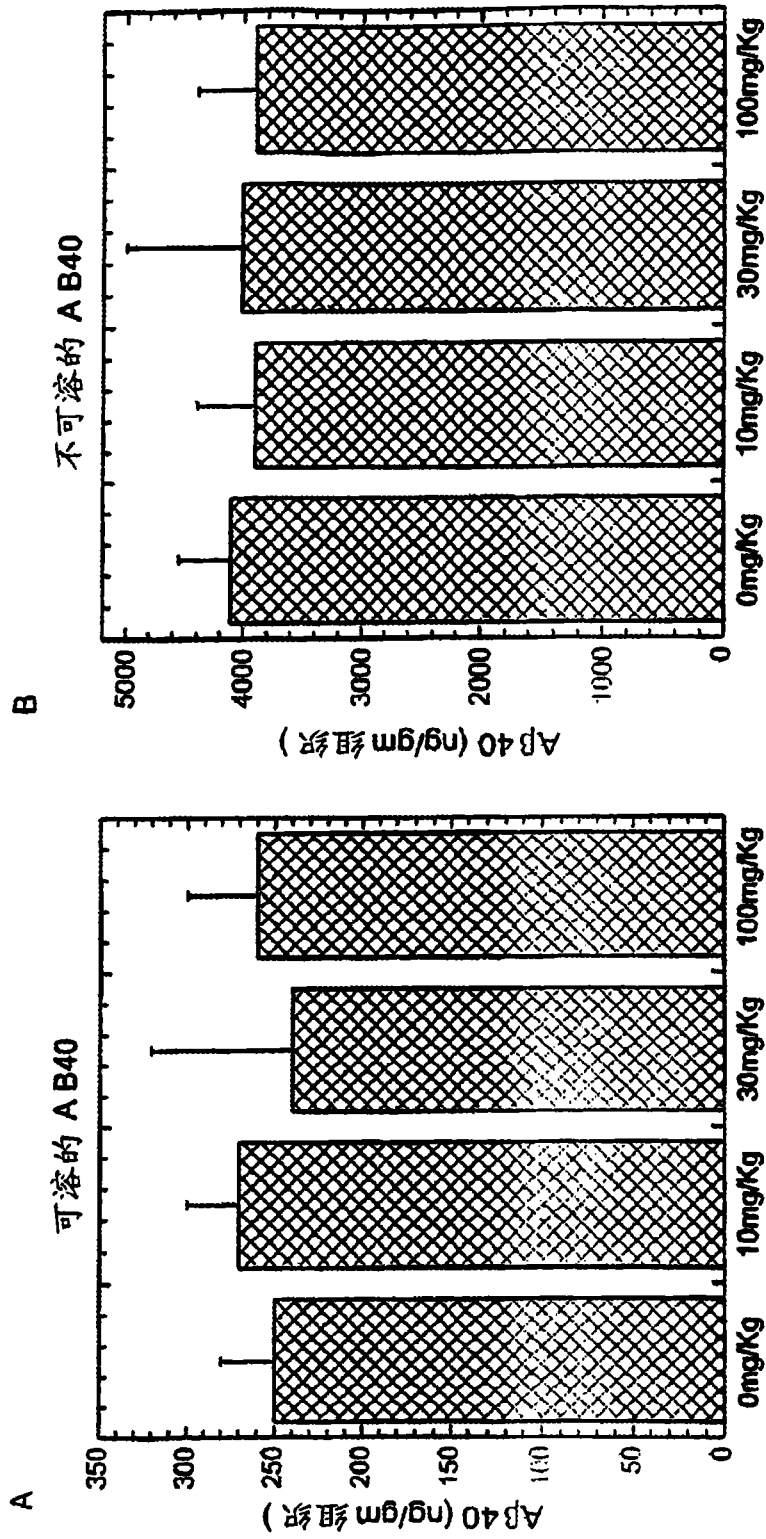


图 14A和14B

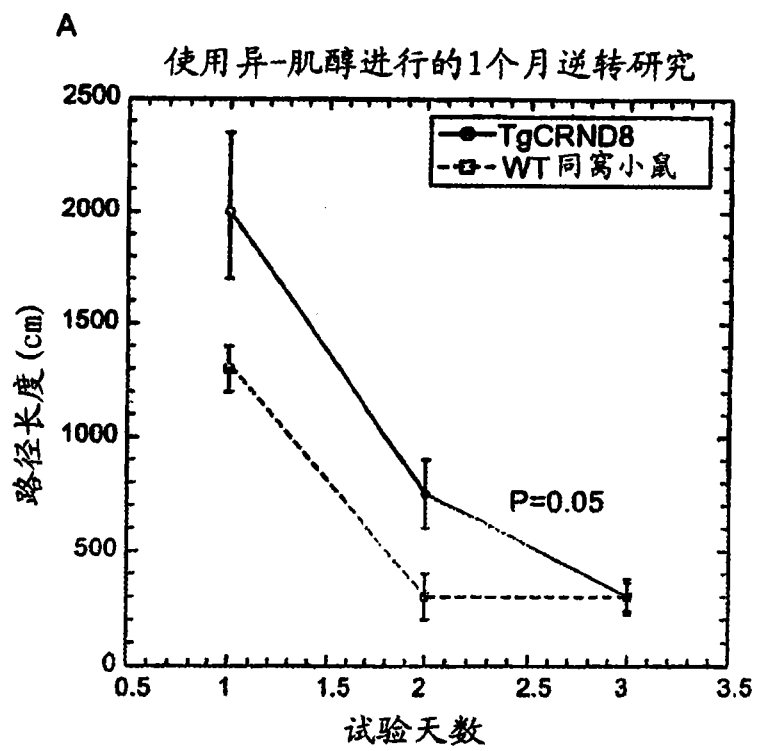


图 15

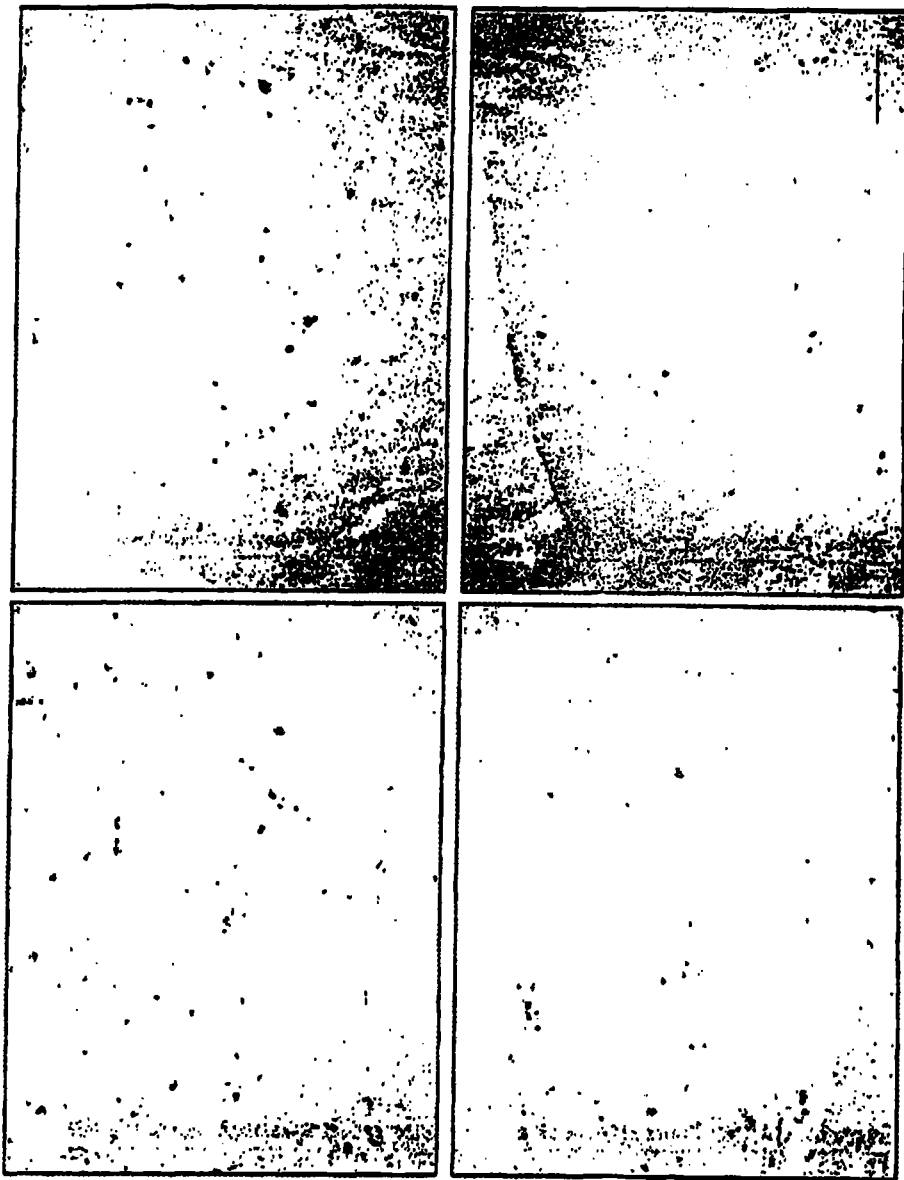


图 16A-16D

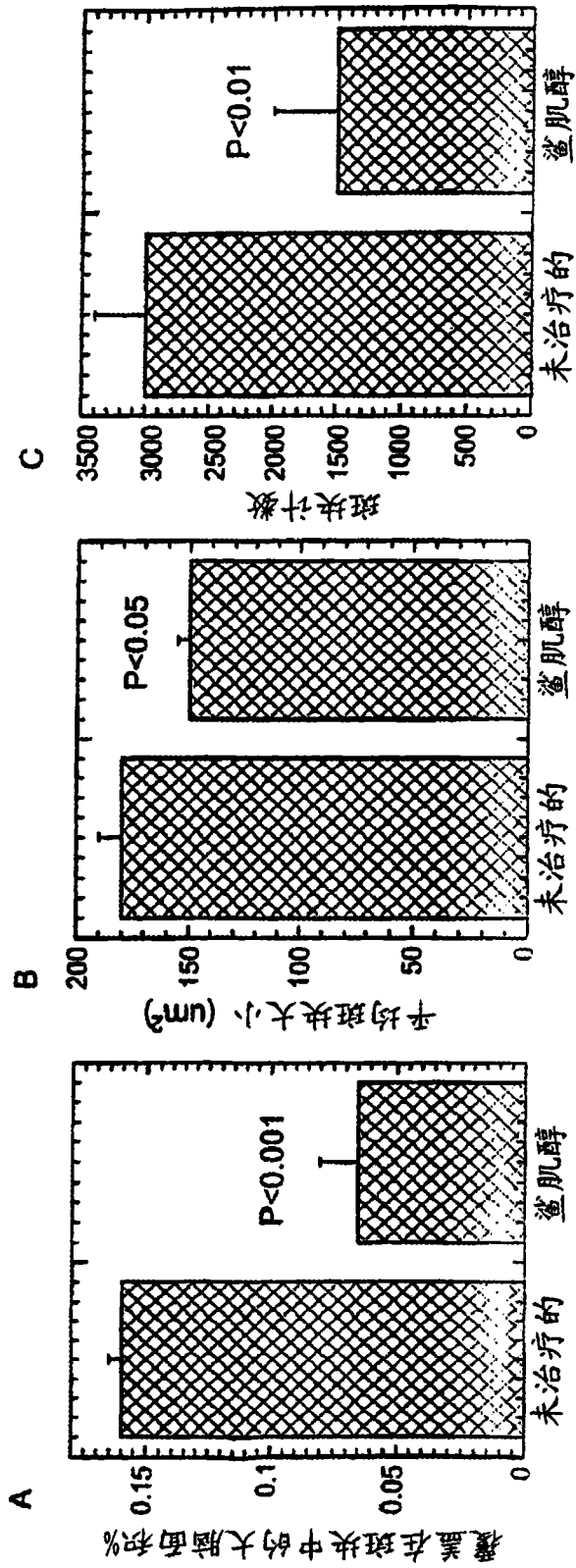


图 17A-17C