

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年10月11日(2007.10.11)

【公表番号】特表2003-507389(P2003-507389A)

【公表日】平成15年2月25日(2003.2.25)

【出願番号】特願2001-517554(P2001-517554)

【国際特許分類】

C 07 K 7/18 (2006.01)
A 61 P 7/02 (2006.01)
A 61 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 7/18 Z N A
A 61 P 7/02
A 61 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成19年8月14日(2007.8.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 P A R 1 を発現するヒト細胞においてトロンビンの活性化を阻害するための組成物であって、該組成物は、以下：

式Iおよび式I I からなる群から選択される式のアミノ酸配列を有する少なくとも1つのセグメントを含む一定量の化合物を含み、

ここで、式Iは、以下であり：

A r g - G l y - L y s - Z₄ - C y s (配列番号43)

ここでZ₄は、システィンを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして

ここで、式I I は、以下であり：

A r g - G l y - A s p - Z₄ - C y s (配列番号44)

ここでZ₄は、システィンを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして、

ここで、該化合物は、配列中に最も多くて10個のアミノ酸を含み、トロンビンおよびP A R 1 を発現するヒト細胞の混合物と接触されており、該トロンビンの濃度が、該細胞内での刺激応答連関を誘導するのに有効である、

組成物。

【請求項2】 トロンビンが、トロンビン、トロンビン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 請求項1に記載の組成物であって、該組成物は、トロンビンにより誘導される血小板の凝集を阻害するための組成物であり、ここで、該トロンビンは、トロンビンおよびトロンビンからなる群から選択される、組成物。

【請求項4】 請求項3に記載の組成物であって、前記セグメントが以下：

A r g - G l y - L y s - L e u - C y s (配列番号1)；

A r g - G l y - L y s - T h r - C y s (配列番号2)；

A r g - G l y - L y s - A r g - C y s (配列番号3)；

A r g - G l y - L y s - I l e - C y s (配列番号4)；

A r g - G l y - L y s - T r p - C y s (配列番号5)；

A r g - G l y - L y s - T y r - C y s (配列番号6)；および

Arg - Gly - Lys - Met - Cys (配列番号 7)

からなる群から選択される、組成物。

【請求項 5】 請求項 3 に記載の組成物であって、前記セグメントが以下：

Arg - Gly - Asp - Trp - Cys (配列番号 20) ;

Arg - Gly - Asp - Phe - Cys (配列番号 21) ;

Arg - Gly - Asp - Glu - Cys (配列番号 22) ;

Arg - Gly - Asp - Gln - Cys (配列番号 23) ;

Arg - Gly - Asp - Met - Cys (配列番号 24) ;

Arg - Gly - Asp - Val - Cys (配列番号 25) ;

Arg - Gly - Asp - His - Cys (配列番号 26) ;

Arg - Gly - Asp - Asp - Cys (配列番号 27) ;

Arg - Gly - Asp - Gly - Cys (配列番号 28) ;

Arg - Gly - Asp - Lys - Cys (配列番号 29) ;

Arg - Gly - Asp - Leu - Cys (配列番号 30) ; および

Arg - Gly - Asp - Thr - Cys (配列番号 31)

からなる群から選択される、組成物。

【請求項 6】 線維芽細胞においてトロンビンにより誘導されるカルシウム動員を阻害するための、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】 請求項 6 に記載の組成物であって、前記セグメントが、以下：

Arg - Gly - Lys - Trp - Cys (配列番号 5) ;

Arg - Gly - Lys - Lys - Cys (配列番号 14) ;

Arg - Gly - Lys - Arg - Cys (配列番号 3) ;

Arg - Gly - Lys - His - Cys (配列番号 13) ;

Arg - Gly - Lys - Pro - Cys (配列番号 16) ;

Arg - Gly - Lys - Gln - Cys (配列番号 17) ;

Arg - Gly - Lys - Thr - Cys (配列番号 2) ; および

Arg - Gly - Lys - Asp - Cys (配列番号 9)

からなる群から選択される、組成物。

【請求項 8】 請求項 6 に記載の組成物であって、前記セグメントが、以下：

Arg - Gly - Asp - Asn - Cys (配列番号 32) ;

Arg - Gly - Asp - Trp - Cys (配列番号 20) ;

Arg - Gly - Asp - Phe - Cys (配列番号 21) ;

Arg - Gly - Asp - Lys - Cys (配列番号 29) ;

Arg - Gly - Asp - Met - Cys (配列番号 24) ;

Arg - Gly - Asp - Tyr - Cys (配列番号 35) ; および

Arg - Gly - Asp - Ala - Cys (配列番号 37)

からなる群から選択される、組成物。

【請求項 9】 前記化合物が、配列中に最も多くて 5 個のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】 前記 PAR 1 を発現する細胞が、血小板、内皮細胞、脳細胞、線維芽細胞、および平滑筋細胞からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】 化合物をビオチン化したペプチド NATLDPRSFLLR (配列番号 41) (ビオチン - NAT 12) と結合させる方法であって、該方法は、以下：

式 I および式 II からなる群から選択される式のアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのセグメントを含む化合物を提供する工程であって、

ここで、式 I は、以下であり：

Arg - Gly - Lys - Z₄ - Cys (配列番号 43)

ここで Z₄ は、システインを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして

ここで、式 II は、以下であり：

Arg - Gly - Asp - Z₄ - Cys (配列番号 44)

ここで Z_4 は、システインを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして、ここで、該化合物は、配列中に最も多くて 10 個のアミノ酸を含む、工程；ならびにビオチン化したペプチド NATLDPRSFLLR (配列番号 41) (ビオチン - NAT 12) を該化合物とともにインキュベートする工程、を包含する、方法。

【請求項 12】 請求項 11 に記載の方法であって、前記セグメントが、以下：

Arg - Gly - Lys - Ser - Cys (配列番号 18) ;
 Arg - Gly - Lys - Met - Cys (配列番号 7) ;
 Arg - Gly - Lys - His - Cys (配列番号 13) ;
 Arg - Gly - Lys - Lys - Cys (配列番号 14) ;
 Arg - Gly - Lys - Phe - Cys (配列番号 11) ;
 Arg - Gly - Lys - Leu - Cys (配列番号 1) ;
 Arg - Gly - Lys - Trp - Cys (配列番号 5) ; および
 Arg - Gly - Lys - Val - Cys (配列番号 19)
 からなる群から選択される、方法。

【請求項 13】 請求項 11 に記載の方法であって、前記セグメントは、以下：

Arg - Gly - Asp - Ser - Cys (配列番号 34) ;
 Arg - Gly - Asp - Gly - Cys (配列番号 28) ;
 Arg - Gly - Asp - Glu - Cys (配列番号 23) ;
 Arg - Gly - Asp - Glu - Cys (配列番号 22) ;
 Arg - Gly - Asp - Ile - Cys (配列番号 36) ;
 Arg - Gly - Asp - Pro - Cys (配列番号 38) ;
 Arg - Gly - Asp - Asp - Cys (配列番号 27) ; および
 Arg - Gly - Asp - Tyr - Cys (配列番号 35)
 からなる群から選択される、方法。

【請求項 14】 血小板を含むサンプル中においてトロンビンの活性化を阻害する方法であって、該方法は、以下：

トロンビンおよび血小板を含む溶液を提供する工程であって、ここで、該トロンビンの濃度は、血小板の凝集を引き起こすに有効である、工程；

該血液サンプルと、式 I および式 II からなる群から選択される式のアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのセグメントを含む一定量の化合物とを接触させる工程であって、

ここで、式 I は、以下であり：

Arg - Gly - Lys - Z_4 - Cys (配列番号 43)

ここで Z_4 は、システインを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして

ここで、式 II は、以下であり：

Arg - Gly - Asp - Z_4 - Cys (配列番号 44)

ここで Z_4 は、システインを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして、ここで、該化合物は、配列中に最も多くて 10 個のアミノ酸を含む、工程を包含する、方法。

【請求項 15】 トロンビンが、トロンビン、トロンビン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】 請求項 14 に記載の方法であって、該方法は、トロンビンにより誘導される血小板の凝集を阻害する工程を包含し、ここで、該トロンビンは、トロンビンおよび トロンビンからなる群から選択される、方法。

【請求項 17】 請求項 16 に記載の方法であって、前記セグメントが以下：

Arg - Gly - Lys - Leu - Cys (配列番号 1) ;
 Arg - Gly - Lys - Thr - Cys (配列番号 2) ;
 Arg - Gly - Lys - Arg - Cys (配列番号 3) ;
 Arg - Gly - Lys - Ile - Cys (配列番号 4) ;
 Arg - Gly - Lys - Trp - Cys (配列番号 5) ;

Arg - Gly - Lys - Tyr - Cys (配列番号 6) ; および
 Arg - Gly - Lys - Met - Cys (配列番号 7)
 からなる群から選択される、方法。

【請求項 18】 請求項 16 に記載の方法であって、前記セグメントが以下：

Arg - Gly - Asp - Trp - Cys (配列番号 20) ;
 Arg - Gly - Asp - Phe - Cys (配列番号 21) ;
 Arg - Gly - Asp - Glu - Cys (配列番号 22) ;
 Arg - Gly - Asp - Gln - Cys (配列番号 23) ;
 Arg - Gly - Asp - Met - Cys (配列番号 24) ;
 Arg - Gly - Asp - Val - Cys (配列番号 25) ;
 Arg - Gly - Asp - His - Cys (配列番号 26) ;
 Arg - Gly - Asp - Asp - Cys (配列番号 27) ;
 Arg - Gly - Asp - Gly - Cys (配列番号 28) ;
 Arg - Gly - Asp - Lys - Cys (配列番号 29) ;
 Arg - Gly - Asp - Leu - Cys (配列番号 30) ; および
 Arg - Gly - Asp - Thr - Cys (配列番号 31)
 からなる群から選択される、方法。

【請求項 19】 前記化合物が、配列中に最も多くて 5 個のアミノ酸を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 20】 化合物であって、式 I および式 II からなる群から選択される式のアミノ酸配列を有する少なくとも 1 つのセグメントを含み、

ここで、式 I は、以下であり：

Arg - Gly - Lys - Z₄ - Cys (配列番号 42)

ここで Z₄ は、システィンおよびアスパラギンを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして

ここで、式 II は、以下であり：

Arg - Gly - Asp - Z₄ - Cys (配列番号 44)

ここで Z₄ は、システィンを除く天然に存在する任意のアミノ酸であり；そして、ここで、該化合物は、配列中に最も多くて 10 個のアミノ酸を含む、化合物。

【請求項 21】 請求項 20 に記載の化合物であって、前記式 I のセグメントが以下の

Arg - Gly - Lys - Leu - Cys (配列番号 1) ;
 Arg - Gly - Lys - Thr - Cys (配列番号 2) ;
 Arg - Gly - Lys - Arg - Cys (配列番号 3) ;
 Arg - Gly - Lys - Ile - Cys (配列番号 4) ;
 Arg - Gly - Lys - Trp - Cys (配列番号 5) ;
 Arg - Gly - Lys - Tyr - Cys (配列番号 6) ; および
 Arg - Gly - Lys - Met - Cys (配列番号 7)
 からなる群から選択され、そして

ここで、前記式 II のセグメントは、以下：

Arg - Gly - Asp - Trp - Cys (配列番号 20) ;
 Arg - Gly - Asp - Phe - Cys (配列番号 21) ;
 Arg - Gly - Asp - Glu - Cys (配列番号 22) ;
 Arg - Gly - Asp - Gln - Cys (配列番号 23) ;
 Arg - Gly - Asp - Met - Cys (配列番号 24) ;
 Arg - Gly - Asp - Val - Cys (配列番号 25) ;
 Arg - Gly - Asp - His - Cys (配列番号 26) ;
 Arg - Gly - Asp - Asp - Cys (配列番号 27) ;
 Arg - Gly - Asp - Gly - Cys (配列番号 28) ;

Arg - Gly - Asp - Lys - Cys (配列番号 29) ;
 Arg - Gly - Asp - Leu - Cys (配列番号 30) ; および
 Arg - Gly - Asp - Thr - Cys (配列番号 31)
 からなる群から選択される、
 化合物。

【請求項 22】 請求項 20 に記載の化合物であって、前記式 I のセグメントが、以下：

Arg - Gly - Lys - Trp - Cys (配列番号 5) ;
 Arg - Gly - Lys - Lys - Cys (配列番号 14) ;
 Arg - Gly - Lys - Arg - Cys (配列番号 3) ;
 Arg - Gly - Lys - His - Cys (配列番号 13) ;
 Arg - Gly - Lys - Pro - Cys (配列番号 16) ;
 Arg - Gly - Lys - Glu - Cys (配列番号 17) ; および
 Arg - Gly - Lys - Thr - Cys (配列番号 2) ;
 からなる群から選択され、そして

ここで、前記式 II のセグメントが、以下：

Arg - Gly - Asp - Asn - Cys (配列番号 32) ;
 Arg - Gly - Asp - Trp - Cys (配列番号 20) ;
 Arg - Gly - Asp - Phe - Cys (配列番号 21) ;
 Arg - Gly - Asp - Lys - Cys (配列番号 29) ;
 Arg - Gly - Asp - Met - Cys (配列番号 24) ;
 Arg - Gly - Asp - Tyr - Cys (配列番号 35) ; および
 Arg - Gly - Asp - Ala - Cys (配列番号 37)
 からなる群から選択される、化合物。

【請求項 23】 請求項 20 に記載の化合物であって、前記式 I のセグメントが、以下：

Arg - Gly - Lys - Ser - Cys (配列番号 18) ;
 Arg - Gly - Lys - Met - Cys (配列番号 7) ;
 Arg - Gly - Lys - His - Cys (配列番号 13) ;
 Arg - Gly - Lys - Lys - Cys (配列番号 14) ;
 Arg - Gly - Lys - Phe - Cys (配列番号 11) ;
 Arg - Gly - Lys - Leu - Cys (配列番号 1) ;
 Arg - Gly - Lys - Trp - Cys (配列番号 5) ; および
 Arg - Gly - Lys - Val - Cys (配列番号 19)
 からなる群から選択され、そして

ここで、前記式 II のセグメントが、以下：

Arg - Gly - Asp - Ser - Cys (配列番号 34) ;
 Arg - Gly - Asp - Gly - Cys (配列番号 28) ;
 Arg - Gly - Asp - Glu - Cys (配列番号 23) ;
 Arg - Gly - Asp - Glu - Cys (配列番号 22) ;
 Arg - Gly - Asp - Ile - Cys (配列番号 36) ;
 Arg - Gly - Asp - Pro - Cys (配列番号 38) ;
 Arg - Gly - Asp - Asp - Cys (配列番号 27) ; および
 Arg - Gly - Asp - Tyr - Cys (配列番号 35)
 からなる群から選択される、
 化合物。

【請求項 24】 前記化合物が、配列中に最も多くて 5 個のアミノ酸を含む、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 25】 前記セグメントが、Arg - Gly - Lys - Trp - Cys (配列番号 5) である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項26】 前記セグメントが、Arg-Gly-Asp-Trp-Cys（配列番号20）である、請求項16に記載の方法。

【請求項27】 血栓症を予防するための請求項1に記載の組成物であって、ここで、血栓症は、血小板富化、フィブリン富化、または混合した血小板・フィブリン血栓の形成に起因する脈管の閉塞として規定される、組成物。

【請求項28】 前記セグメントが、Arg-Gly-Lys-Trp-Cys（配列番号5）である、請求項20に記載の化合物。

【請求項29】 前記セグメントが、Arg-Gly-Asp-Trp-Cys（配列番号20）である、請求項20に記載の化合物。