

【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 0 7 K 7/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 7/02 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 K 7/18 Z N A

A 6 1 P 7/02

A 6 1 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 - Z<sub>4</sub> - C y s ( 配列番号 4 3 )

ここで Z<sub>4</sub> 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 I I は、以下であり：

A r g - G l y - A s p - Z<sub>4</sub> - C y s ( 配列番号 4 4 )

ここで Z<sub>4</sub> 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 個のアミノ酸を含み、トロンピンおよび 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鎖を誘導するのに有効である、組成物。

【請求項 2】 トロンピンが、 トロンピン、 トロンピン、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、トロンピ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、該トロンピンは、 トロンピンおよび トロンピ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ニ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 - Z<sub>4</sub> - Cys (配列番号 43)

ここで Z<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> - 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-NAT12）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 - Z<sub>4</sub> - Cys (配列番号 42)

ここで Z<sub>4</sub> は、システイ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 - Z<sub>4</sub> - Cys (配列番号 44)

ここで Z<sub>4</sub> 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、  
 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：

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 - Gln - 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 I I 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 I I 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 - Gln - 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、A r g - G l y - A s p - T r p - C y s ( 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、A r g - G l y - L y s - T r p - C y s ( 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、A r g - G l y - A s p - T r p - C y s ( 配列番号 20 ) である、請求項 20 に記載の化合物。