

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-532896(P2004-532896A)

【公表日】平成16年10月28日(2004.10.28)

【年通号数】公開・登録公報2004-042

【出願番号】特願2003-507548(P2003-507548)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 1 2 N 5/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/06 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 3/10

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

C 1 2 N 5/00 D

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月27日(2005.6.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

人間の患者のI型糖尿病の病状に関する情報を提供するための診断方法であって、該患者のTリンパ球を含むサンプルと、式I：

$$Z_1 - X_{-1} - X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{+1} - Z_2 ; \quad (I)$$

ここに

X_{-1} は、それぞれの場合に独立して任意のアミノ酸から選択、又は非存在；

$X_1 \sim X_8$ は、任意のアミノ酸；

X_9 は、L e u、I l e又はV a l；

X_{+1} は、任意のアミノ酸、又は非存在；

Z_1 は、H₂N-、RHN-又はRRN-；

Z_2 は、-C(O)OH、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NHR、又は-C(O)NRR；

Rは、それぞれの場合に独立して、(C₁-C₆)アルキル基、(C₁-C₆)アルケニル基、(C₁-C₆)アルキニル基、置換(C₁-C₆)アルキル基、置換(C₁-C₆)

アルケニル基又は置換 ($C_1 - C_6$) アルキニル基から選択；

記号「-」は、共有結合；

X_{-1} と X_{+1} とは同時には存在しない

で表される診断エピトープを含む診断化合物とを接触させることを含むと共に、該診断化合物は、該診断エピトープが K L Q V F L I V L (H T V - 1) 又は K L N E R L A K L (H T V - 5) である場合のアフィニティと少なくとも同じ大きさのアフィニティで前記 T リンパ球と結合する

方法。

【請求項 2】

X_1 は、Thr、His、Glu、Gln、Asn、Arg、Ser 及び Lys 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

X_2 は、Leu、Met、Ile、Phe、Ala、Gly、Val 及び Trp 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の方法。

。

【請求項 4】

X_3 は、Thr、His、Glu、Gln、Asp、Asn、Arg、Ser、Gly 及び Lys 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 5】

X_4 は、Phe、Val 及び Glu 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 6】

X_5 は、Glu、Phe 及び Arg 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 7】

X_6 は、Leu、Val 及び Phe 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 8】

X_7 は、Ile、Val、Leu、Phe、Cys、Met 及び Ala 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 9】

X_8 は、Val 及び Lys 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 10】

X_9 は、Leu、Ile 及び Val 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 9 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 11】

X_{-1} は、非存在であることを特徴とする請求項 1 ~ 10 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 12】

X_{+1} は、非存在であることを特徴とする請求項 1 ~ 11 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 13】

X_1 は Lys、 X_2 は Leu、 X_3 は、Ser、 X_6 は Val、 X_7 は、Ala、 X_8 は、Val 及び X_9 は Leu；又は

X_1 は Thr、 X_6 は Asn、 X_7 は Leu、及び X_9 は Leu；又は

X_1 は Asn、 X_2 は Leu、 X_6 は Leu、 X_7 は Phe 及び X_9 は Val；又は

X_1 は Asn、 X_3 は Thr、 X_6 は Phe、及び X_9 は Leu；又は

X_2 は Leu、 X_7 は Phe 及び X_9 は Leu；又は

X_1 は His、 X_2 は Leu、 X_4 は Glu、 X_6 は Leu 及び X_9 は Val

である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記エピトープは、K L Q V F L I V L (配列番号 1)、K L P A V L L I L (配列番号 3)、K L N E R L A K L (配列番号 2)、Q V F L I V L S V (配列番号 6)、G I L K L Q V F L (配列番号 7)、F L I V L S V A L (配列番号 8) 及び V L S V A L N H L (配列番号 9) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

第 1 時点で実行され、及び第 2 時点で繰り返されることを特徴とする請求項 1 ~ 1 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 T リンパ球は、細胞障害性リンパ球であることを特徴とする請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記化合物は、クラス I 主要組織適合性複合体分子と併せて提供されることを特徴とする請求項 1 ~ 1 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記クラス I 主要組織適合性複合体分子は、H L A * 0 2 0 1 又は H 2 - K d であることを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記クラス I 主要組織適合性複合体分子は、多量体であることを特徴とする請求項 1 7 又は 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記多量体は、四量体であることを特徴とする請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記サンプルは、末梢血サンプルであることを特徴とする請求項 1 ~ 2 0 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

I 型糖尿病の動物モデルを提供するための動物の処置方法であって、式 I :

$$Z_1 - X_{-1} - X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{+1} - Z_2 ; \quad (I)$$

ここに

X_{-1} は、それぞれの場合に独立して任意のアミノ酸から選択、又は非存在；

$X_1 \sim X_8$ は、任意のアミノ酸；

X_9 は、L e u、I l e 又は V a l；

X_{+1} は、任意のアミノ酸、又は非存在；

Z_1 は、 $H_2 N-$ 、 $R H N-$ 又は $R R N-$ ；

Z_2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、又は $-C(O)NRR$ ；

R は、それぞれの場合に独立して、例えば $(C_1 - C_6)$ アルキル基、 $(C_1 - C_6)$ アルケニル基、 $(C_1 - C_6)$ アルキニル基、置換 $(C_1 - C_6)$ アルキル基、置換 $(C_1 - C_6)$ アルケニル基又は置換 $(C_1 - C_6)$ アルキニル基から選択可能；

記号「-」は、共有結合；

X_{-1} と X_{+1} とは同時には存在しない

で表される免疫原性エピトープを含む免疫原性化合物によって前記動物を処置することを含むと共に、該免疫原性化合物は、該免疫原性エピトープが K L P A V L L I L (MTV - 1) である場合のアフィニティと少なくとも同じ大きさのアフィニティで該動物からの T リンパ球と結合する

方法。

【請求項 2 3】

前記動物は齧歯類であり、及び前記免疫原性エピトープは K L P A V L L I L (配列番号 3) であることを特徴とする請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 24】

前記動物は、マウスであることを特徴とする請求項 22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記マウスは、非肥満性糖尿病マウスであることを特徴とする請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

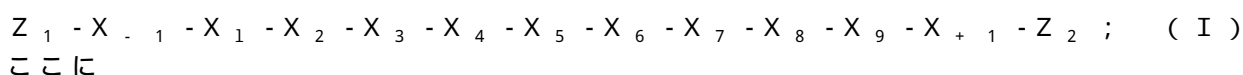
前記エピトープは、IAPPリーダーペプチドの8～10アミノ酸から本質的に構成されることを特徴とする請求項 1 又は 22 に記載の方法。

【請求項 27】

ベータ島細胞で発現されるタンパク質のリーダー配列の部分から本質的に構成されることを特徴とする請求項 1 又は 22 に記載の方法。

【請求項 28】

I型糖尿病を有する被検体からの自己反応性Tリンパ球と結合する実質的に純粋な化合物であって、式I：



X_{-1} は、それぞれの場合に独立して任意のアミノ酸から選択、又は非存在；

$X_1 \sim X_8$ は、任意のアミノ酸；

X_9 は、Leu、Ile又はVal；

X_{+1} は、任意のアミノ酸、又は非存在；

Z_1 は、 H_2N- 、 $RHN-$ 又は $RRN-$ ；

Z_2 は、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、又は $-C(O)NRR$ ；

Rは、それぞれの場合に独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基、 $(C_1 - C_6)$ アルケニル基、 $(C_1 - C_6)$ アルキニル基、置換 $(C_1 - C_6)$ アルキル基、置換 $(C_1 - C_6)$ アルケニル基又は置換 $(C_1 - C_6)$ アルキニル基から選択；

記号「-」は、共有結合；

X_{-1} と X_{+1} とは同時には存在しない

で表されるエピトープを有すると共に、該エピトープがKLQVFLIVL(HTV-1)、KLNERLAKL(HTV-5)又はKLPAVLLIL(MTV1)である場合のアフィニティと少なくとも同じ大きさのアフィニティで前記Tリンパ球と結合する化合物。

【請求項 29】

X_1 は、Thr、His、Glu、Gln、Asn、Arg、Ser及びLys又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

X_2 は、Leu、Met、Ile、Phe、Ala、Gly、Val及びTrp又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 又は 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

X_3 は、Thr、His、Glu、Gln、Asp、Asn、Arg、Ser、Gly及びLys又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 ～ 30 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

X_4 は、Phe、Val及びGlu又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 ～ 31 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

X_5 は、Glu、Phe及びArg又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 ～ 32 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

X_6 は、L e u、V a l 及び P h e 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

X_7 は、I l e、V a l、L e u、P h e、C y s、M e t 及び A l a 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 4 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

X_8 は、V a l 及び L y s 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

X_9 は、L e u、I l e 及び V a l 又はそれらのアナログからなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 6 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

X_{+1} は、非存在であることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

X_{+1} は、非存在であることを特徴とする請求項 2 8 ~ 3 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

X_1 は L y s、 X_2 は L e u、 X_3 は、S e r、 X_6 は V a l、 X_7 は、A l a、 X_8 は、V a l 及び X_9 は L e u ; 又は

X_1 は T h r、 X_6 は A s n、 X_7 は L e u、及び X_9 は L e u ; 又は

X_1 は A s n、 X_2 は L e u、 X_6 は L e u、 X_7 は P h e 及び X_9 は V a l ; 又は

X_1 は A s n、 X_3 は T h r、 X_6 は P h e、及び X_9 は L e u ; 又は

X_2 は L e u、 X_7 は P h e 及び X_9 は L e u ; 又は

X_1 は H i s、 X_2 は L e u、 X_4 は G l u、 X_6 は L e u 及び X_9 は V a l

である請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

前記エピトープは、前記エピトープは、K L Q V F L I V L (配列番号 1)、K L P A V L L I L (配列番号 3)、K L N E R L A K L (配列番号 2)、Q V F L I V L S V (配列番号 6)、G I L K L Q V F L (配列番号 7)、F L I V L S V A L (配列番号 8) 及び V L S V A L N H L (配列番号 9) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

前記 T リンパ球は、細胞障害性リンパ球であることを特徴とする請求項 2 8 ~ 4 1 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

前記化合物は、クラス I 主要組織適合性複合体分子と併せて提供されることを特徴とする請求項 2 8 ~ 4 2 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

前記クラス I 主要組織適合性複合体分子は、H L A * 0 2 0 1 又は H 2 - K d であることを特徴とする請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

前記クラス I 主要組織適合性複合体分子は、多量体であることを特徴とする請求項 4 3 又は 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

前記多量体は、四量体であることを特徴とする請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

I 型糖尿病に対し免疫優性であると共に、膵ベータ細胞リーダーペプチドに由来しかつクラス I 主要組織適合性複合体結合モチーフを含む実質的に純粋な化合物。

【請求項 48】

前記クラスⅠ主要組織適合性複合体結合モチーフは、Val、Leu又はIle残基に対するLeu、Met、Ile、Phe、Ala、Gly、Val又はTrp残基5アミノ酸N末端を含むことを特徴とする請求項47に記載の化合物。

【請求項 49】

前記膵ベータ細胞リーダーペプチドは、膵ベータ細胞で優先的に発現されるタンパク質の部分であることを特徴とする請求項47に記載の化合物。

【請求項 50】

Ⅰ型糖尿病に対し免疫優性であると共に、KLQVFLIVL（配列番号1）、KLPAVLLIL（配列番号3）、又はKLNERLAKL（配列番号2）と実質的に同一なアミノ酸配列から本質的に構成される実質的に純粋な化合物。

【請求項 51】

Ⅰ型糖尿病に対し免疫優性であると共に、IAPPリーダーペプチドの8～10アミノ酸から本質的に構成されるか、又は1又は2の保存的アミノ酸置換だけ前記IAPPリーダーペプチドと異なることを特徴とする実質的に純粋な化合物。

【請求項 52】

請求項28～51の何れか一項に記載の化合物と生理学的に容認可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 53】

Ⅰ型糖尿病を治療するための薬剤を処方するための請求項28～51の何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 54】

免疫応答を調節する処置の必要なヒト患者において免疫応答を調節するための薬剤を処方するための請求項28～51の何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 55】

前記治療化合物は、抗原提示細胞と共に供されることを特徴とする請求項53又は54に記載の使用。

【請求項 56】

前記抗原提示細胞は、RMAS-Kd、P815細胞、脾臓細胞からなる群から選択されることを特徴とする請求項55に記載の使用。

【請求項 57】

前記抗原提示細胞は、前記治療化合物を外因的に獲得することを特徴とする請求項55又は56に記載の使用。

【請求項 58】

前記抗原提示細胞は、前記化合物をコードするヌクレオチド配列を発現することを特徴とする請求項55又は56に記載の使用。

【請求項 59】

請求項28～51の何れか一項に記載の化合物を含むと共に、Ⅰ型糖尿病を診断又は治療するための該化合物の使用説明書を備えた製品。

【請求項 60】

請求項28～51の何れか一項の化合物と結合するTリンパ球を単離することを含むTリンパ球の単離方法。

【請求項 61】

請求項60の方法によって単離されたTリンパ球。

【請求項 62】

請求項60のTリンパ球からのTCRと結合する化合物を単離することを含むⅠ型糖尿病において免疫原性である化合物の同定方法。

【請求項 63】

KLQVFLIVL（配列番号1）、KLPAVLLIL（配列番号3）、KLNERLAKL（配列番号2）、QVFLIVLSV（配列番号6）、GILKLQVFL（配

列番号 7)、FLIVLSVAL (配列番号 8) 及び VLSVALNHL (配列番号 9) からなる群から選択されるエピトープと特異的に結合する単離された T リンパ球。

【請求項 64】

請求項 28 ~ 51 の何れか一項に記載の化合物に特異的に結合する単離抗体又は TCR

【請求項 65】

I 型糖尿病を治療するための薬剤を処方するための請求項 64 の単離抗体又は TCR の使用。