

【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1部門第1区分

【発行日】平成18年9月21日(2006.9.21)

【公表番号】特表2005-534319(P2005-534319A)

【公表日】平成17年11月17日(2005.11.17)

【年通号数】公開・登録公報2005-045

【出願番号】特願2004-526159(P2004-526159)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	9/14	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 0 1 K	67/027	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	9/14	
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 N	5/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月24日(2006.7.24)

【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】

心臓保護のモジュレーターとして候補化合物を同定する方法であって、該方法は、

(a) 該候補化合物を、GPCRと接触させる工程であって、該レセプターは、以下：

(i) 配列番号2に記載のアミノ酸配列；

(ii) 配列番号2のアミノ酸2～433；

(iii) 配列番号2のアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(iv) 配列番号3に記載のアミノ酸配列；

(v) 配列番号3のアミノ酸2～433；

(vi) 配列番号3のアミノ酸配列であって、配列番号3のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(vii) 配列特異的プライマーである配列番号7および配列番号8を使用するヒトDNAサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(viii) 配列番号5に記載のアミノ酸配列；

(ix) 配列番号6のうちの少なくとも75ヌクレオチド、少なくとも150ヌクレオチド、少なくとも250ヌクレオチド、少なくとも350ヌクレオチド、もしくは少なくとも500ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(x) 配列番号1の相補体もしくは配列番号4の相補体に対してストリンジエントな条件下ハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(xi) 配列番号2に対して少なくとも90%同一性を有するか、配列番号3に対して少なくとも90%同一性を有するか、もしくは配列番号5に対して少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を有する、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；ならびに

(xii) 配列番号2のフラグメントもしくは変形体、配列番号3のフラグメントもしくは変形体、または配列番号5のフラグメントもしくは変形体の、アミノ酸配列；からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで該レセプターは、Gタンパク質に結合する、工程；ならびに

(b) 該レセプター機能性が調整されるか否かを決定する工程；を包含し、ここでレセプター機能性の変化は、該候補化合物が心臓保護のモジュレーターであることの指標である、方法。

【請求項2】

候補化合物をRUP41 GPCRのモジュレーターとして同定する方法であって、該レセプターは、以下：

(a) 配列番号2に記載のアミノ酸配列；

(b) 配列番号2のアミノ酸2～433；

(c) 配列番号2のアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(d) 配列番号3に記載のアミノ酸配列；

(e) 配列番号3のアミノ酸2～433；

(f) 配列番号3のアミノ酸配列であって、配列番号3のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(g) 配列特異的プライマーである配列番号7および配列番号8を使用するヒトDNAサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(h) 配列番号5に記載のアミノ酸配列；

(i) 配列番号6のうちの少なくとも75ヌクレオチド、少なくとも150ヌクレオチド、少なくとも250ヌクレオチド、少なくとも350ヌクレオチド、もしくは少なくとも500ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(j) 配列番号1の相補体もしくは配列番号4の相補体に対してストリンジエントな

条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(k) 配列番号2に対して少なくとも90%同一性を有するか、配列番号3に対して少なくとも90%同一性を有するか、もしくは配列番号5に対して少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を有する、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；ならびに

(1) 配列番号2のフラグメントもしくは改変体、配列番号3のフラグメントもしくは改変体、または配列番号5のフラグメントもしくは改変体の、アミノ酸配列；からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで該レセプターは、Gタンパク質に結合し、

該方法は、

(a') 該候補化合物を該レセプターと接触させる工程；および

(b') 該レセプター機能性が調整されるか否かを決定する工程；を包含し、

ここでレセプター機能性の変化は、該候補化合物が該GPCRのモジュレーターであることの指標である、方法。

【請求項3】

請求項1に記載の方法であって、前記候補化合物は、虚血性心疾患のための薬剤、心血管障害のための薬剤、または心血管機能を変化させるための薬剤として、スクリーニングされる、方法。

【請求項4】

請求項3に記載の方法であって、前記心血管障害は、以下：

(a) 心拍出量低下；および

(b) 静脈圧上昇

からなる群から選択される、方法。

【請求項5】

請求項3に記載の方法であって、前記虚血性心疾患は、以下：

(a) 心筋梗塞；

(b) 心筋梗塞後リモデリング；および

(c) 鶯血性心不全

からなる群から選択される、方法。

【請求項6】

請求項3に記載の方法であって、前記心血管機能が、以下：

(a) 心肥大の減少；

(b) 心臓駆出量の増大；

(c) 心室体積の減少；および

(d) 心筋細胞アポトーシスの減少

からなる群から選択される、方法。

【請求項7】

請求項1に記載の方法であって、さらに、前記レセプター機能性の刺激が、心筋細胞アポトーシスを減少する化合物、または心筋細胞の生存を増加する化合物の指標である、方法。

【請求項8】

請求項1に記載の方法であって、前記候補化合物は、心筋細胞の生存のモジュレーターまたは心筋アポトーシスのモジュレーターとしてスクリーニングされる、方法。

【請求項9】

請求項1または2に記載の方法であって、

前記候補化合物が、前記レセプターのアゴニストもしくは部分アゴニストであるか否かを決定する工程、を包含する、方法。

【請求項 10】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記ヒトDNAは、ヒトゲノムDNAである、方法。

【請求項 11】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記ヒトDNAは、ヒト心臓cDNAまたはヒト脳cDNAである、方法。

【請求項 12】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記レセプターは、組換え体である、方法。

【請求項 13】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記接触させる工程は、候補化合物を、前記組換えレセプターを含む真核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞の膜と、接触させることを包含する、方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法であって、前記真核生物宿主細胞は、酵母宿主細胞、哺乳動物宿主細胞、またはメラニン保有細胞宿主細胞である、方法。

【請求項 15】

請求項 13 に記載の方法であって、前記細胞は、レセプター遺伝子に作動可能に連結された複数のcAMP応答エレメントを含むレポーター系を含む、方法。

【請求項 16】

請求項 13 に記載の方法であって、前記細胞は、シグナルエンハンサーとして使用するための組換えGs共役型Gタンパク質共役型レセプターを含む、方法。

【請求項 17】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記レセプターは、構成的に活性である、方法。

【請求項 18】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記決定する工程は、セカンドメッセンジャーのレベルの測定による、方法。

【請求項 19】

前記セカンドメッセンジャーは、サイクリックAMP(cAMP)、サイクリックGMP(cGMP)、イノシトール三リン酸(IP₃)、ジアシルグリセロール(DAG)、およびCa²⁺からなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記cAMPの細胞内レベルが低下する、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記決定する工程は、メラニン保有細胞アッセイの使用によるか、または前記GPCRを含む膜へのGTP-S結合の測定による、請求項1または請求項2に記載の方法。

【請求項 22】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記決定する工程は、Gq(del)/Gi融合構築物アッセイの使用による、方法。

【請求項 23】

請求項 1 または 請求項 2 に記載の方法であって、

前記候補化合物により引き起こされる前記レセプターの調整を、該レセプターを該レセプターの既知のモジュレーターと接触させることにより引き起こされる該レセプターの第二の調整に対して比較する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記GPCRは、配列番号 3 のアミノ酸配列またはその対立遺伝子改変体を含む、方法。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

前記モジュレーターを薬学的組成物中へ処方する工程、
をさらに包含する、方法。

【請求項 26】

R U P 4 1 G P C R のモジュレーターを作製するためのプロセスであって、以下の工程：

(a) 請求項 1 または請求項 2 に記載の方法に従って、該モジュレーターを同定する工程；および

(b) (a) において同定されたモジュレーターを合成する工程を包含する、プロセス。

【請求項 27】

請求項 1 または請求項 2 に記載の方法に従って同定された、モジュレーター。

【請求項 28】

前記モジュレーターが、アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、およびアンタゴニストからなる群から選択される、請求項 27 に記載のモジュレーターまたは請求項 26 に記載のプロセス。

【請求項 29】

前記モジュレーターは、cAMP の細胞内レベルを低下させる、請求項 27 に記載のモジュレーターまたは請求項 26 に記載のプロセス。

【請求項 30】

組成物を調製する方法であって、該方法は、

R U P 4 1 G P C R のモジュレーターを同定する工程、次いで
キャリアおよび該モジュレーターを混合する工程
を包含し、ここで該モジュレーターは、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法によって同定可能である、方法。

【請求項 31】

薬学的または生理学的に受容可能な組成物であって、請求項 27 ~ 29 のいずれか一項に記載のモジュレーターを含むか、該モジュレーターから本質的になるか、または該モジュレーターからなる、組成物。

【請求項 32】

R U P 4 1 G P C R の活性を調整するためのインビトロ方法であって、該レセプターは

、
(a) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列；

(b) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；

(c) 配列番号 2 のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(d) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；

(e) 配列番号 3 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；

(f) 配列番号 3 のアミノ酸配列であって、配列番号 3 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(g) 配列特異的プライマーである配列番号 7 および配列番号 8 を使用するヒトDN Aサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により增幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(h) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列；

(i) 配列番号 6 のうちの少なくとも 7 5 ヌクレオチド、少なくとも 1 5 0 ヌクレオチド、少なくとも 2 5 0 ヌクレオチド、少なくとも 3 5 0 ヌクレオチド、もしくは少なくとも 5 0 0 ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(j) 配列番号 1 の相補体もしくは配列番号 4 の相補体に対してストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(k) 配列番号2に対して少なくとも90%同一性を有するか、配列番号3に対して少なくとも90%同一性を有するか、もしくは配列番号5に対して少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を有する、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；ならびに

(1) 配列番号2のフラグメントもしくは改変体、配列番号3のフラグメントもしくは改変体、または配列番号5のフラグメントもしくは改変体の、アミノ酸配列；からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで該レセプターは、Gタンパク質に結合し、

該方法は、

該レセプターを、請求項27～29のいずれか1項に記載のモジュレーターと接触させる工程

を包含する、方法。

【請求項33】

請求項32に記載の方法であって、前記接触させる工程は、前記レセプターを含む膜または該レセプターを含む細胞もしくは該レセプターを含む組織への、前記モジュレーターの投与を包含する、方法。

【請求項34】

心血管障害を予防もしくは処置するため、虚血性心疾患を予防もしくは処置するため、または心血管機能における変化をもたらすために、使用するための、哺乳動物RUP41レセプターのアゴニストまたは部分アゴニスト。

【請求項35】

請求項34に記載のアゴニストまたは部分アゴニストであって、前記心血管障害は、以下：

- (a) 心拍出量低下；および
- (b) 静脈圧上昇

からなる群から選択される、アゴニストまたは部分アゴニスト。

【請求項36】

請求項34に記載のアゴニストまたは部分アゴニストであって、前記虚血性心疾患は、以下：

- (a) 心筋梗塞；
- (b) 心筋梗塞後リモデリング；および
- (c) 鶯血性心不全

からなる群から選択される、アゴニストまたは部分アゴニスト。

【請求項37】

請求項34に記載のアゴニストまたは部分アゴニストであって、前記心血管機能は、以下：

- (a) 心肥大の減少；
- (b) 心臓駆出量の増大；
- (c) 心室体積の減少；および
- (d) 心筋細胞アポトーシスの減少

からなる群から選択される、アゴニストまたは部分アゴニスト。

【請求項38】

請求項34～37のいずれか1項に記載のアゴニストまたは部分アゴニストであって、前記哺乳動物RUP41レセプターは、ヒトRUP41レセプターである、アゴニストまたは部分アゴニスト。

【請求項39】

心血管障害を予防もしくは処置するため、虚血性心疾患を予防もしくは処置するため、または心血管機能における変化をもたらすために、使用するための哺乳動物RUP41レセプターの活性化。

【請求項40】

請求項 3 9 に記載の活性化であって、前記心血管障害は、

- (a) 心拍出量低下；および
- (b) 静脈圧上昇

からなる群から選択される、活性化。

【請求項 4 1】

請求項 3 9 に記載の活性化であって、前記虚血性心疾患は、

- (a) 心筋梗塞；
- (b) 心筋梗塞後リモデリング；および
- (c) 鶯血性心不全

からなる群から選択される、活性化。

【請求項 4 2】

請求項 3 9 に記載の活性化であって、前記心血管機能は、

- (a) 心肥大の減少；
- (b) 心臓駆出量の増大；
- (c) 心室体積の減少；および
- (d) 心筋細胞アポトーシスの減少

からなる群から選択される、活性化。

【請求項 4 3】

請求項 3 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の活性化であって、前記哺乳動物 R U P 4 1 レセプターは、ヒト R U P 4 1 レセプターである、活性化。

【請求項 4 4】

心血管障害を予防もしくは処置するため、虚血性心疾患を予防もしくは処置するため、または心血管機能における変化をもたらすために、使用するための、薬学的組成物であって、該組成物は、

哺乳動物 R U P 4 1 レセプターのアゴニストまたは部分アゴニスト、および
薬学的に受容可能なキャリア、

を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 5】

請求項 4 4 に記載の薬学的組成物であって、前記心血管障害は、

- (a) 心拍出量低下；および
- (b) 静脈圧上昇

からなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 4 6】

請求項 4 4 に記載の薬学的組成物であって、前記虚血性心疾患は、

- (a) 心筋梗塞；
- (b) 心筋梗塞後リモデリング；および
- (c) 鶯血性心不全

からなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 4 7】

請求項 4 4 に記載の活性化であって、前記心血管機能は、

- (a) 心肥大の減少；
- (b) 心臓駆出量の増大；
- (c) 心室体積の減少；および
- (d) 心筋細胞アポトーシスの減少

からなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 4 8】

請求項 4 4 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物であって、前記哺乳動物 R U P 4 1 レセプターは、ヒト R U P 4 1 レセプターである、薬学的組成物。

【請求項 4 9】

ノックアウトマウスまたはノックアウトラットを作製する方法であって、ここで該ノック

アウトマウスまたはノックアウトラットは、心血管障害または虚血性心疾患の素因があり、該心血管障害は、心拍出量低下および静脈圧上昇からなる群から選択され、該虚血性心疾患は、心筋梗塞、心筋梗塞後リモデリング、および鬱血性心不全からなる群から選択され、

該方法は、

配列番号5に記載のポリペプチドをコードするマウス遺伝子もしくはその対立遺伝子をノックアウトする工程、または

配列番号6に記載のポリヌクレオチドもしくはその相補体に高いストリンジェンシーでハイブリダイズするラット遺伝子をノックアウトする工程、
を包含する、方法。

【請求項50】

請求項49に記載のノックアウトマウスまたはノックアウトラット。

【請求項51】

候補化合物が、心血管障害または虚血性心疾患の予防または処置について治療効力を有するか否かを同定するために、請求項50に記載のノックアウトマウスまたはノックアウトラットを使用する方法。

【請求項52】

単離されたラットRUP41ポリヌクレオチドまたはその相補体であって、該単離されたラットRUP41ポリヌクレオチドは、以下：

(a) 配列番号6の少なくとも75ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；

(b) 配列番号6の少なくとも150ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；

(c) 配列番号6の少なくとも250ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；

(d) 配列番号6の少なくとも350ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；および

(e) 配列番号6の少なくとも500ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド

からなる群から選択される、ポリヌクレオチドまたはその相補体。

【請求項53】

組換えベクターであって、該組換えベクターは、請求項52に記載の単離されたポリヌクレオチドを含む、組換えベクター。

【請求項54】

請求項53に記載の組換えベクターを含む宿主細胞。

【請求項55】

単離されたラットRUP41ポリペプチドまたは組換えラットRUP41ポリペプチドであって、該ポリペプチドは、

(a) 配列番号6の少なくとも75ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；

(b) 配列番号6の少なくとも150ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；

(c) 配列番号6の少なくとも250ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；

(d) 配列番号6の少なくとも350ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；および

(e) 配列番号6の少なくとも500ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチド；

からなる群から選択される、ポリヌクレオチドによってコードされる、ポリペプチド。

【請求項56】

G P C R 融合タンパク質構築物であって、該構築物は、構成的活性型 G タンパク質共役型レセプターおよび G タンパク質を含み、該レセプターは、以下：

(a) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列；

(b) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；

(c) 配列番号 2 のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(d) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；

(e) 配列番号 3 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；

(f) 配列番号 3 のアミノ酸配列であって、配列番号 3 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(g) 配列特異的プライマーである配列番号 7 および配列番号 8 を使用するヒト D N A サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) により增幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(h) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列；

(i) 配列番号 6 のうちの少なくとも 7 5 ヌクレオチド、少なくとも 1 5 0 ヌクレオチド、少なくとも 2 5 0 ヌクレオチド、少なくとも 3 5 0 ヌクレオチド、もしくは少なくとも 5 0 0 ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチドによりコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(j) 配列番号 1 の相補体もしくは配列番号 4 の相補体に対してストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(k) 配列番号 2 に対して少なくとも 9 0 % 同一性を有するか、配列番号 3 に対して少なくとも 9 0 % 同一性を有するか、もしくは配列番号 5 に対して少なくとも 9 0 % 同一性を有するアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；ならびに

(l) 配列番号 2 のフラグメントもしくは改変体、配列番号 3 のフラグメントもしくは改変体、または配列番号 5 のフラグメントもしくは改変体の、アミノ酸配列；からなる群から選択される R U P 4 1 アミノ酸配列を含む、構築物。

【請求項 5 7】

候補化合物を R U P 4 1 G P C R のリガンドとして同定する方法であって、該レセプターは、以下：

(a) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列；

(b) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；

(c) 配列番号 2 のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(d) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；

(e) 配列番号 3 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；

(f) 配列番号 3 のアミノ酸配列であって、配列番号 3 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(g) 配列特異的プライマーである配列番号 7 および配列番号 8 を使用するヒト D N A サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) により增幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(h) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列；

(i) 配列番号 6 のうちの少なくとも 7 5 ヌクレオチド、少なくとも 1 5 0 ヌクレオチド、少なくとも 2 5 0 ヌクレオチド、少なくとも 3 5 0 ヌクレオチド、もしくは少なくとも 5 0 0 ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチドによりコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(j) 配列番号 1 の相補体もしくは配列番号 4 の相補体に対してストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(k) 配列番号2に対して少なくとも90%同一性を有するか、配列番号3に対して少なくとも90%同一性を有するか、もしくは配列番号5に対して少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を有する、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；ならびに

(1) 配列番号2のフラグメントもしくは改変体、配列番号3のフラグメントもしくは改変体、または配列番号5のフラグメントもしくは改変体の、アミノ酸配列；からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、該方法が、以下の工程：

(a') 該レセプターを、必要に応じて標識される該レセプターの既知のリガンドと、該候補化合物の存在下または不在下で接触させる工程；

(b') 該既知のリガンドと該レセプターとの間の複合体を検出する工程；および

(c') 該化合物の不在下よりも該化合物の存在下で、該複合体がより少量で形成されるか否かを決定する工程

を包含し、ここで、該決定は、該候補化合物が該レセプターのリガンドであることの指標となる、方法。

【請求項58】

虚血性心疾患に対する危険性のある哺乳動物または虚血性心疾患に対して進行する哺乳動物を同定するための放射性画像化因子として候補化合物を同定する方法であって、該方法は、

(a) 該候補化合物を、GPCRと、該レセプターと該候補化合物との間の相互作用を許容する条件下で接触させる工程であって、該レセプターは、

(i) 配列番号2に記載のアミノ酸配列；

(ii) 配列番号2のアミノ酸2～433；

(iii) 配列番号2のアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(iv) 配列番号3に記載のアミノ酸配列；

(v) 配列番号3のアミノ酸2～433；

(vi) 配列番号3のアミノ酸配列であって、配列番号3のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(vii) 配列特異的プライマーである配列番号7および配列番号8を使用するヒトDNAサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(viii) 配列番号5に記載のアミノ酸配列；

(ix) 配列番号6のうちの少なくとも75ヌクレオチド、少なくとも150ヌクレオチド、少なくとも250ヌクレオチド、少なくとも350ヌクレオチド、もしくは少なくとも500ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(x) 配列番号1の相補体もしくは配列番号4の相補体に対してストリンジェントな条件下ハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(xi) 配列番号2に対して少なくとも90%同一性を有するか、配列番号3に対して少なくとも90%同一性を有するか、もしくは配列番号5に対して少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を有する、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；ならびに

(xii) 配列番号2のフラグメントもしくは改変体、配列番号3のフラグメントもしくは改変体、または配列番号5のフラグメントもしくは改変体の、アミノ酸配列；からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程；ならびに

(b) 該レセプターに対する該化合物の結合を検出する工程；

を包含し、該レセプターに対する該化合物の結合は、該化合物が、虚血性心疾患に対する危険性のある哺乳動物または虚血性心疾患に対して進行する哺乳動物を同定するための放射性画像化因子であることの指標である、方法。

【請求項 5 9】

請求項 5 8 に記載の方法であって、前記虚血性心疾患は、

- (a) 心筋梗塞；
- (b) 心筋梗塞後リモデリング；および
- (c) 鶯血性心不全

からなる群から選択される、方法。

【請求項 6 0】

請求項 5 8 または請求項 5 9 に記載の方法であって、前記放射性画像化因子は、経口で生物学的に利用可能である、方法。

【請求項 6 1】

請求項 5 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法であって、正常な結合レベルと比較して減少した前記哺乳動物の心臓に対する前記放射性画像化因子の結合レベルは、該哺乳動物が、前記虚血性心疾患に対する危険性を有するかまたは該虚血性心疾患に対して進行するとの指標である、方法。

【請求項 6 2】

請求項 5 8 ~ 6 1 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記哺乳動物は、ヒトである、方法。

【請求項 6 3】

放射性画像化のための組成物の製造のための、放射性標識された化合物の使用であって、該放射性標識された化合物は、哺乳動物 R U P 4 1 レセプターのモジュレーターおよび哺乳動物 R U P 4 1 レセプターのリガンドからなる群より選択される、使用。

【請求項 6 4】

虚血性心疾患に対する危険性を有する哺乳動物または虚血性心疾患に対して進行する哺乳動物を同定するために放射性画像化において使用するための、放射性標識された化合物であって、該放射性標識された化合物は、哺乳動物 R U P 4 1 レセプターのモジュレーターおよび哺乳動物 R U P 4 1 レセプターのリガンドからなる群より選択される、放射標識された化合物。

【請求項 6 5】

請求項 6 4 に記載の放射標識された化合物であって、前記虚血性心疾患は、

- (a) 心筋梗塞；
- (b) 心筋梗塞後リモデリング；および
- (c) 鶯血性心不全

からなる群から選択される、放射性標識された化合物。

【請求項 6 6】

ヒト R U P 4 1 G P C R についてトランスジェニックである非ヒト哺乳動物であって、該レセプターは、以下：

- (a) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列；
- (b) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；
- (c) 配列番号 2 のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；
- (d) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；
- (e) 配列番号 3 のアミノ酸 2 ~ 4 3 3 ；
- (f) 配列番号 3 のアミノ酸配列であって、配列番号 3 のアミノ酸 3 1 2 位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；ならびに
- (g) 配列特異的プライマーである配列番号 7 および配列番号 8 を使用するヒト D N A サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) により增幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、哺乳動物。

【請求項 6 7】

化合物が心臓保護についての効力を有するか否かを同定するために、請求項 6 6 に記載の

トランスジェニック非ヒト哺乳動物を使用する方法であって、該化合物は、請求項 27～29のいずれか1項に記載のモジュレーターおよび請求項57に記載のリガンドからなる群から選択される、方法。

【請求項 68】

虚血性心疾患のための薬学的因素を同定するために候補化合物をスクリーニングする方法であって、該方法は、G P C R を使用することによって特徴付けられ、該レセプターは、

(a) 配列番号2に記載のアミノ酸配列；

(b) 配列番号2のアミノ酸2～433；

(c) 配列番号2のアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(d) 配列番号3に記載のアミノ酸配列；

(e) 配列番号3のアミノ酸2～433；

(f) 配列番号3のアミノ酸配列であって、配列番号3のアミノ酸312位のフェニルアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(g) 配列特異的プライマーである配列番号7および配列番号8を使用するヒトDN Aサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) により增幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(h) 配列番号5に記載のアミノ酸配列；

(i) 配列番号6のうちの少なくとも75ヌクレオチド、少なくとも150ヌクレオチド、少なくとも250ヌクレオチド、少なくとも350ヌクレオチド、もしくは少なくとも500ヌクレオチドの連続した範囲を含むポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(j) 配列番号1の相補体もしくは配列番号4の相補体に対してストリンジエントな条件下ハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(k) 配列番号2に対して少なくとも90%同一性を有するか、配列番号3に対して少なくとも90%同一性を有するか、もしくは配列番号5に対して少なくとも90%同一性を有するアミノ酸配列を有する、Gタンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；ならびに

(l) 配列番号2のフラグメントもしくは改变体、配列番号3のフラグメントもしくは改变体、または配列番号5のフラグメントもしくは改变体の、アミノ酸配列；からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、方法。

【請求項 69】

請求項68に記載の方法であって、前記G P C Rは、配列番号3のアミノ酸配列またはその対立遺伝子改变体を含む、方法。

【請求項 70】

請求項68または請求項69に記載の方法であって、前記虚血性心疾患は、

(a) 心筋梗塞；

(b) 心筋梗塞後リモデリング；および

(c) 鶯血性心不全

からなる群から選択される、方法。

【請求項 71】

請求項68～70のいずれか1項に記載の方法であって、該方法は、

前記G P C Rのアゴニストを同定する工程、
を包含する、方法。

【請求項 72】

請求項68～70のいずれか1項に記載の方法であって、該方法は、

前記G P C Rの部分アゴニストを同定する工程、
を包含する、方法。

【請求項 73】

請求項 7 1 に記載の方法であって、該方法は、
前記アゴニストを薬学的組成物中に処方する工程、
をさらに包含する、方法。

【請求項 7 4】

請求項 7 2 に記載の方法であって、該方法は、
前記部分アゴニストを薬学的組成物中に処方する工程、
をさらに包含する、方法。