

【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 17 年 1 月 27 日 (2005.1.27)

【公表番号】特表 2004-512010 (P2004-512010A)

【公表日】平成 16 年 4 月 22 日 (2004.4.22)

【年通号数】公開・登録公報 2004-016

【出願番号】特願 2001-571702 (P2001-571702)

【国際特許分類第 7 版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

C 0 7 K 14/00

C 1 2 N 5/10

G 0 1 N 33/15

G 0 1 N 33/50

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 14/00

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

C 1 2 N 5/00 Z C C B

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成 14 年 11 月 14 日 (2002.11.14)

【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】

哺乳類細胞中のインスリン活性を調節する方法であって、前記細胞に対して、I R に結合し且つアミノ酸配列 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ を含むアミノ酸配列を投与することを含み、ここで X_1 、 X_2 、 X_4 、および X_5 は芳香族アミノ酸であり、 X_3 は何れかの極性アミノ酸である方法。

【請求項 2】

$X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ を含むアミノ酸配列であって、 X_1 、 X_2 、 X_4 、および X_5 は芳香族アミノ酸であり、 X_3 は何れかの極性アミノ酸であり、また前記アミノ酸配列は I G F - 1 R に結合するアミノ酸配列。

【請求項 3】

図 1 - A ~ 図 1 - O に列記したアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列。

【請求項 4】

I G F - 1 R に対する結合がバックグラウンド以下であるように I R に特異的に結合するアミノ酸配列であって、該アミノ酸配列は $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ を含み、ここで X_1 、 X_2 および X_5 はフェニルアラニンおよびチロシンからなる群から選択され、 X_3 はアスパラギン酸、グルタミン酸、グリシンおよびセリンからなる群から選択され、 X_4 はトリプトファン、チロシンおよびフェニルアラニンからなる群から選択されるアミノ酸配列。

【請求項 5】

哺乳類細胞におけるインスリン活性を調節する方法であって、I R に結合し且つアミノ酸配列 $X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13}$ を含むアミノ酸配列を前記細胞に投与することを含み、ここで X_6 および X_7 は芳香族アミノ酸またはグルタミンであり、 X_8 、 X_9 、 X_{11} および X_{12} は何れのアミノ酸であってもよく、 X_{10} および X_{13} は疎水性アミノ酸である方法。

【請求項 6】

$X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13}$ を含むアミノ酸配列であって、ここで X_6 および X_7 は芳香族アミノ酸またはグルタミンであり、 X_8 、 X_9 、 X_{11} および X_{12} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{10} および X_{13} は疎水性アミノ酸であり、また前記アミノ酸配列は I G F - 1 R に結合するアミノ酸配列。

【請求項 7】

下記からなる群から選択されるアミノ酸配列。

【化 1】

**SFYEAHQLLGV,
NSFYEARMLSS,
SLNFYDALQLLA,
SSNFYQALMLLS,
SDGFYNAIELLS,
HETFYSMIRSLA,
HDPFYSMMKSLL および
WSDFYSYFQGLD**

【請求項 8】

$X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13}$ を含むアミノ酸配列であって、ここで X_6 および X_7 は芳香族アミノ酸またはグルタミンであり、 X_8 、 X_9 、 X_{11} および X_{12} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{10} および X_{13} は疎水性アミノ酸であり、また前記アミノ酸配列は I G F - 1 R に対する結合がバックグラウンド以下であるように I R に結合するアミノ酸配列。

【請求項 9】

哺乳類由来の I R の部位 1 に結合する方法であって、I R に結合し且つ配列 $X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} X_{21}$ を含むアミノ酸配列に I R を接触させることを含み、ここで X_{14} 、 X_{17} および X_{18} は疎水性アミノ酸であり、 X_{15} 、 X_{16} および X_{19} は何れのアミノ酸であってもよく、また X_{20} および X_{21} は芳香族アミノ酸である方法。

【請求項 10】

哺乳類由来の I G F - 1 R の部位 1 に結合する方法であって、I R に結合し且つ配列 $X_4 X_{15} X_{16} X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} X_{21}$ を含むアミノ酸配列に I G F - 1 R を接触させることを含み、ここで X_{14} 、 X_{17} および X_{18} は疎水性アミノ酸であり、 X_{15} 、 X_{16} および X_{19} は何れのアミノ酸であってもよく、また X_{20} and X_{21} は芳香族アミノ酸である方法。

【請求項 11】

哺乳類細胞由来の I R の部位 1 に結合するアミノ酸配列であって、該配列は $X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} X_{21}$ を含み、ここで X_{14} 、 X_{17} および X_{18} は疎水性アミノ酸であり、 X_{15} 、 X_{16} および X_{19} は如何なるアミノ酸であってもよく、また X_{20} および X_{21} は芳香族アミノ酸であるアミノ酸配列。

【請求項 12】

I R への結合がバックグラウンド以下であるように、哺乳類細胞由来の I R の部位 1 に結合するアミノ酸配列であって、該配列は $X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} X_{21}$ を含み、ここで X_{14} 、 X_{17} および X_{18} は疎水性アミノ酸であり、 X_{15} 、 X_{16} および X_{19} は如何なるアミノ酸であってもよく、また X_{20} および X_{21} は芳香族アミノ酸であるアミノ酸配列。

【請求項 13】

哺乳類細胞由来の I R の部位 2 に結合する方法であって、前記細胞を、 $X_{22} X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} X_{28} X_{29} X_{30} X_{31} X_{32} X_{33} X_{34} X_{35} X_{36} X_{37} X_{38} X_{39} X_{40} X_{41}$ を含み、ここで X_{22} 、 X_{25} 、 X_{26} 、 X_{28} 、 X_{29} 、 X_{30} 、 X_{33} 、 X_{34} 、 X_{35} 、 X_{37} 、 X_{38} 、 X_{40} および X_{41} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{23} は何れかの疎水性アミノ酸であり、 X_{27} は極性アミノ酸であり、 X_{31} は芳香族アミノ酸であり、 X_{32} は小アミノ酸であり、位置 $X_{24} \sim X_{27}$ には少なくとも一つのシステインが位置し、また X_{39} または X_{40} には一つのシステインが位置するアミノ酸配列。

【請求項 14】

I R に結合するアミノ酸配列であって、前記アミノ酸配列は $X_{22} X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} X_{28} X_{29} X_{30} X_{31} X_{32} X_{33} X_{34} X_{35} X_{36} X_{37} X_{38} X_{39} X_{40} X_{41}$ を含み、ここで X_{22} 、 X_{25} 、 X_{26} 、 X_{28} 、 X_{29} 、 X_{30} 、 X_{33} 、 X_{34} 、 X_{35} 、 X_{37} 、 X_{38} 、 X_{40} および X_{41} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{23} は何れかの疎水性アミノ酸であり、 X_{27} は極性アミノ酸であり、 X_{31} は芳香族アミノ酸であり、 X_{32} は小アミノ酸であり、位置 $X_{24} \sim X_{27}$ には少なくとも一つのシステインが位置し、また X_{39} または X_{40} には一つのシステインが位置するアミノ酸配列。

【請求項 15】

哺乳類細胞におけるインスリン活性を調節する方法であって、前記細胞に対して、I R に結合し且つアミノ酸配列 $X_{42} X_{43} X_{44} X_{45} X_{46} X_{47} X_{48} X_{49} X_{50} X_{51} X_{52} X_{53} X_{54} X_{55} X_{56} X_{57} X_{58} X_{59} X_{60} X_{61}$ を含むアミノ酸配列を投与することを含み、ここで X_{42} 、 X_{43} 、 X_{44} 、 X_{45} 、 X_{53} 、 X_{55} 、 X_{56} 、 X_{58} 、 X_{60} および X_{61} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{43} 、 X_{46} 、 X_{49} 、 X_{50} および X_{54} は疎水性アミノ酸であり、 X_{47} および X_{59} はシステインであり、 X_{48} は極性アミノ酸であり、 X_{51} 、 X_{52} および X_{57} は小アミノ酸である方法。

【請求項 16】

I R に結合するアミノ酸配列であって、該アミノ酸配列は $X_{42} X_{43} X_{44} X_{45} X_{46} X_{47} X_{48} X_{49} X_{50} X_{51} X_{52} X_{53} X_{54} X_{55} X_{56} X_{57} X_{58} X_{59} X_{60} X_{61}$ を含み、ここで X_{42} 、 X_{43} 、 X_{44} 、 X_{45} 、 X_{53} 、 X_{55} 、 X_{60} および X_{61} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{43} 、 X_{46} 、 X_{49} 、 X_{50} および X_{54} は疎水性アミノ酸であり、 X_{47} および X_{59} はシステインであり、 X_{48} は極性アミノ酸であり、 X_{52} 、 X_{52} および X_{57} は小アミノ酸であるアミノ酸配列。

【請求項 17】

哺乳類細胞におけるインスリン活性を調節する方法であって、 $X_{62} X_{63} X_{64} X_{65} X_{66} X_{67} X_{68} X_{69} X_{70} X_{71} X_{72} X_{73} X_{74} X_{75} X_{76} X_{77} X_{78} X_{79} X_{80} X_{81}$ を含むアミノ酸配列を前記細胞に投与することを含み、ここで X_{62} 、 X_{65} 、 X_{66} 、 X_{68} 、 X_{69} 、 X_{71} 、 X_{73} 、 X_{76} 、 X_{77} 、 X_{78} 、 X_{80} および X_{81} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{63} 、 X_{70} および X_{74} は疎水性アミノ酸であり、 X_{64} は極性アミノ酸であり、 X_{67} および X_{75} は芳香族アミノ酸であり、 X_7

2 および X_{79} はシステインある方法。

【請求項 18】

I R に結合するアミノ酸配列であって、該アミノ酸配列は $X_{62} X_{63} X_{64} X_{65} X_{66} X_{67} X_{68} X_{69} X_{70} X_{71} X_{72} X_{73} X_{74} X_{75} X_{76} X_{77} X_{78} X_{79} X_{80} X_{81}$ を含み、ここで X_{62} 、 X_{65} 、 X_{66} 、 X_{68} 、 X_{69} 、 X_{71} 、 X_{73} 、 X_{76} 、 X_{77} 、 X_{78} 、 X_{80} および X_{81} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{63} 、 X_{70} および X_{74} は疎水性アミノ酸であり、 X_{64} は極性アミノ酸であり、 X_{67} および X_{75} は芳香族アミノ酸であり、 X_{72} および X_{79} はシステインあるアミノ酸配列。

【請求項 19】

哺乳類細胞におけるインスリン活性を調節する方法であって、I R に結合し且つ $H X_{82} X_{83} X_{84} X_{85} X_{86} X_{87} X_{88} X_{89} X_{90} X_{91} X_{92}$ を含むアミノ酸配列を前記細胞に投与することを含み、ここで X_{82} はプロリンまたはアラニンであり、 X_{83} は小アミノ酸であり、 X_{84} はロイシン、セリンおよびスレオニンからなる群から選択され、 X_{85} は極性アミノ酸であり、 X_{86} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{87} は脂肪族アミノ酸であり、 X_{88} 、 X_{89} および X_{90} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{91} および X_{92} は脂肪族アミノ酸である方法。

【請求項 20】

I R に結合するアミノ酸配列であって、該アミノ酸配列は $H X_{82} X_{83} X_{84} X_{85} X_{86} X_{87} X_{88} X_{89} X_{90} X_{91} X_{92}$ を含み、ここで X_{82} はプロリンまたはアラニンであり、 X_{83} は小アミノ酸であり、 X_{84} はロイシン、セリンおよびスレオニンからなる群から選択され、 X_{85} は極性アミノ酸であり、 X_{86} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{87} は脂肪族アミノ酸であり、 X_{88} 、 X_{89} および X_{90} は何れのアミノ酸でもよく、 X_{91} および X_{92} は脂肪族アミノ酸であるアミノ酸配列。

【請求項 21】

哺乳類細胞におけるインスリン活性を調節する方法であって、 $X_{104} X_{105} X_{106} X_{107} X_{108} X_{109} X_{110} X_{111} X_{112} X_{113} X_{114}$ を含むアミノ酸配列を前記細胞に投与することを含み、ここで $X_{106} \sim X_{111}$ の少なくとも一つのアミノ酸はトリプトファンであり、 X_{104} および X_{114} は両者共に小アミノ酸であり、 X_{105} は何れかのアミノ酸であり、少なくとも X_{104} 、 X_{105} 、 X_{106} の一つおよび $X_{112} X_{113} X_{114}$ の一つはシステイン残基である方法。

【請求項 22】

哺乳類細胞におけるインスリン活性を調節する方法であって、図 8 に列記した群から選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を、前記細胞に投与することを含む方法。

【請求項 23】

I R に結合し且つ $X_{104} X_{105} X_{106} X_{107} X_{108} X_{109} X_{110} X_{111} X_{112} X_{113} X_{114}$ を含むアミノ酸配列であって、ここで $X_{106} \sim X_{111}$ の少なくとも一つのアミノ酸はトリプトファンであり、 X_{104} および X_{114} は両者共に小アミノ酸であり、 X_{105} は何れかのアミノ酸であり、少なくとも X_{104} 、 X_{105} 、 X_{106} の一つおよび $X_{112} X_{113} X_{114}$ の一つはシステイン残基であるアミノ酸配列。

【請求項 24】

哺乳類細胞由来の I R に結合し、且つ図 8 に列記した群から選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列。

【請求項 25】

哺乳類細胞にインスリンアゴニスト活性を与える方法であって、前記細胞に、D Y K D L C Q S W G V R I G W L A G L C P K K を含むアミノ酸配列を投与することを含む方法。

【請求項 26】

哺乳類細胞におけるインスリン活性を調節する方法であって、図 9 ~ 図 11 に列記した群から選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を、前記細胞に投与することを含む方法。

【請求項 27】

D Y K D L C Q S W G V R I G W L A G L C P K Kを含むアミノ酸配列。

【請求項 28】

図 9 ~ 図 11 に列記した群から選択されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列。

【請求項 29】

独立に I R に結合する少なくとも二つのアミノ酸配列を含み、これら配列の少なくとも一つはインスリンまたはその断片ではないアミノ酸配列。

【請求項 30】

部位 1 および / または部位 2 で I R に結合し、且つインスリン、I G F またはそれらの断片ではないアミノ酸配列をコードする核酸配列。

【請求項 31】

I G F - 1 受容体に結合する化合物を同定するためのキットであって、I G F - 1 受容体と、部位 1 または部位 2 で前記受容体に結合する式 1 ~ 式 10 から選択されるアミノ酸配列または図 9 ~ 図 11 のアミノ酸配列とを含むキット。

【請求項 32】

I R 受容体に結合する化合物を同定するためのキットであって、I R と、部位 1 または部位 2 で前記 I R に結合する式 1 ~ 式 11 から選択されるアミノ酸配列または図 9 および図 11 のアミノ酸配列とを含むキット。

【請求項 33】

部位 1 で I G F - 1 受容体に特異的に結合する I G F アゴニストであるアミノ酸配列（但し、該アミノ酸配列は I G F - 1、インスリンまたはそれらの断片ではない）と、薬学的に許容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物。

【請求項 34】

部位 1 で I R 受容体に特異的に結合するインスリンアゴニストであるアミノ酸配列と、薬学的に許容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物（但し、前記アミノ酸配列はインスリン、I G F またはそれらの断片ではない）。

【請求項 35】

糖尿病を治療する方法であって、治療を必要としている個体に対して、部位 1 で I R に結合するインスリンアゴニストである治療的有効量のアミノ酸配列を投与することを含む方法（但し、前記アミノ酸配列はインスリン、I G F またはそれらの断片ではない）。

【請求項 36】

I G F 感受性の腫瘍を有する患者を治療する方法であって、治療を必要としている個体に対して、治療的有効量の I G F - 1 R アンタゴニストであるアミノ酸配列を投与することを含む方法（但し、前記アミノ酸配列はインスリン、I G F またはそれらの断片ではない）。

【請求項 37】

I R に結合する化合物をスクリーニングする方法であって：

i) 表面に I R またはその断片を固定化することと；

i i) 前記 I R またはその断片を、I R に結合する式 1 ~ 式 10 または図 10 ~ 図 11 から選択される既知量のラベルされたアミノ酸配列およびスクリーニングすべき化合物と共に、前記ラベルされたアミノ酸の I R への結合を与える条件下でインキュベートすることと；

i i i) I R に結合した前記ラベルされたアミノ酸配列の量を測定することと；

i v) 結合したラベルされたペプチドの量から、前記化合物が I R に対して競争的に結合したかどうかを決定することを含む方法。

【請求項 38】

請求項 242 に記載の方法により同定された I R の部位 1 または部位 2 に結合できるアミノ酸配列であって、インスリン、I G F またはその断片ではないアミノ酸配列。

【請求項 39】

I G F - 1 R に結合する化合物をスクリーニングする方法であって：

- i) 表面に I G F - 1 R またはその断片を固定化することと；
- i i) 前記 I G F - 1 R またはその断片を、I R に結合する式 1 ~ 式 10 または図 10 ~ 図 11 から選択される既知量のラベルされたアミノ酸配列およびスクリーニングすべき化合物と共に、前記ラベルされたアミノ酸の I G F - 1 R への結合を与える条件下でインキュベートすることと；
- i i i) I G F - 1 R に結合した前記ラベルされたアミノ酸配列の量を測定することと；
- i v) 結合したラベルされたペプチドの量から、前記化合物が I G F - 1 R に対して競争的に結合したかどうかを決定することを含む方法。

【請求項 40】

請求項 247 に記載の方法により同定された I G F - 1 R の部位 1 または部位 2 に結合できるアミノ酸配列であって、インスリン、I G F またはその断片ではないアミノ酸配列。

【請求項 41】

$W X_{123} G Y X_{124} W X_{125} X_{126}$ を含むアミノ酸配列であって、ここで X_{123} はプロリン、グリシン、セリン、アルギニン、アラニンまたはロイシンであり、 X_{124} は何れかのアミノ酸であり、 X_{125} は疎水性アミノ酸であり、 X_{126} は何れかのアミノ酸であるアミノ酸配列。

【請求項 42】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 1 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 43】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 2 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 44】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 3 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 45】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 4 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 46】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 5 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 47】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 6 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 48】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 7 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 49】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 8 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 50】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 9 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。

【請求項 51】

複数のメンバーを含む組換えペプチドライブラリーであって、該メンバーの大多数が式 10 のアミノ酸配列からなるペプチドライブラリー。