

【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23年6月16日 (2011.6.16)

【公表番号】特表2009-536526(P2009-536526A)

【公表日】平成21年10月15日 (2009.10.15)

【年通号数】公開・登録公報2009-041

【出願番号】特願2009-510083(P2009-510083)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 0 7 K 14/46 (2006.01)

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 0 1 K 67/027

C 0 7 K 14/46

C 1 2 Q 1/37

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 39/395 N

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月27日 (2010.4.27)

【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】

ゼブラフィッシュ B c 1 - 2 関連 ( B 2 R ) マルチドメインアポトーシス促進性ポリペ

プチドまたはゼブラフィッシュ B 2 R B H 3 のみのアポトーシス促進性ポリペプチドである、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド、またはその改変体。

【請求項 2】

ゼブラフィッシュ B 2 R B H 3 のみのアポトーシス促進性ポリペプチドをコードする、配列番号 2、6、8 および 10 から選択されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、またはその改変体。

【請求項 3】

配列番号 2、6、8 および 10 から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる 1 つ以上のポリヌクレオチドを欠失している、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 4】

配列番号 2、6、8 および 10 から選択される 1 つ以上のポリヌクレオチドの発現が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上のポリヌクレオチドの発現と比べて調節されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 5】

前記発現が増加している、請求項 4 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 6】

前記発現が減少している、請求項 4 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 7】

配列番号 1、5、7 および 9 から選択される 1 つ以上のポリペプチドが、発現されない、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 8】

配列番号 1、5、7 および 9 から選択される 1 つ以上のポリペプチドの発現が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上のポリペプチドの発現と比べて調節されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 9】

前記発現が増加している、請求項 8 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 10】

前記発現が減少している、請求項 8 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 11】

1 つ以上の内在性ゼブラフィッシュアポトーシス促進性 (ZPA) 遺伝子が、改変体 ZPA 遺伝子または別の生物由来の ZPA 遺伝子対応物で置換されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 12】

前記対応物が、哺乳動物のものである、請求項 11 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 13】

前記対応物が、ヒトのものである、請求項 11 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 14】

前記内在性 ZPA 遺伝子のすべてが、別の生物由来の ZPA 遺伝子対応物で置換されている、請求項 11 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 15】

1 つ以上の内在性内因性アポトーシス経路遺伝子が、内因性アポトーシス経路遺伝子改変体または別の生物由来の内因性アポトーシス経路遺伝子対応物で置換されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 16】

前記対応物が、哺乳動物のものである、請求項 15 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 17】

前記対応物が、ヒトのものである、請求項 15 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 18】

前記内在性内因性アポトーシス経路遺伝子のすべてが、別の生物由来の内因性アポトーシス経路遺伝子対応物で置換されている、請求項 15 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 19】

前記 1 つ以上の内在性 ZPA 遺伝子が、配列番号 2、6、8 および 10 から選択される、請求項 11 または請求項 15 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

【請求項 20】

請求項 3 ~ 19 のいずれかに記載のゼブラフィッシュを含む、アポトーシスについてのモデル系。

【請求項 21】

配列番号 2、6、8 および 10 から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリヌクレオチドを含む、アポトーシスについてのインビトロモデル系。

【請求項 22】

アポトーシスについての前記モデル系が、内因性アポトーシス経路についてのモデル系である、請求項 20 または請求項 21 に記載のモデル系。

【請求項 23】

配列番号 1、5、7 および 9 から選択される 1 つ以上のポリペプチドを含む、インビトロアポトーシスモデル系。

【請求項 24】

前記モデル系が、内因性アポトーシス経路についてのモデル系である、請求項 23 に記載のアポトーシスモデル系。

【請求項 25】

前記モデル系が、外因性アポトーシス経路についてのモデル系である、請求項 23 に記載のアポトーシスモデル系。

【請求項 26】

ZPA ポリペプチドに結合する化合物を同定する方法であって、ZPA ポリペプチドを化合物と接触させる工程および該化合物が該 ZPA ポリペプチドに結合するか否かを判定する工程を含む、方法。

【請求項 27】

ZPA ポリペプチドの活性を調節する化合物を同定するための方法であって、ZPA ポリペプチドを化合物と接触させる工程および該化合物が該 ZPA ポリペプチドの活性を調節するか否かを判定する工程を含む、方法。

【請求項 28】

アポトーシスを減少させるかまたは妨害するための薬剤を同定するための方法であって、少なくとも 1 つの薬剤をゼブラフィッシュに投与する工程およびアポトーシスが減少するかまたは妨害されるか否かを判定する工程を含む、方法。

【請求項 29】

前記少なくとも 1 つの薬剤を投与する前に、前記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシスの存在または量を測定する工程をさらに含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記少なくとも 1 つの薬剤を投与する前に、前記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシスを刺激する工程をさらに含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記薬剤が、内因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを減少させるかまたは妨害する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 32】

前記薬剤が、外因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを減少させるかまたは妨害する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

前記ゼブラフィッシュにおける 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現および / または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現または活性と比べて増加する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 34】

1 つ以上の ZPA タンパク質が、前記ゼブラフィッシュにおいて発現されない、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 35】

前記ゼブラフィッシュにおいて 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現および / または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現および / または活性と比べて減少する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 36】

前記薬剤が、抗体、抗体フラグメント、アプタマーおよび低分子から選択される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 37】

前記ゼブラフィッシュが、幼生ゼブラフィッシュである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 38】

前記判定工程が、細胞生存率の顕微鏡検査を含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 39】

前記判定工程が、カスパーゼ活性化を測定する工程を含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 40】

アポトーシスを開始および / または刺激するための薬剤を同定するための方法であって、少なくとも 1 つの薬剤をゼブラフィッシュに投与する工程およびアポトーシスが開始または増加するか否かを判定する工程を含む、方法。

【請求項 41】

前記少なくとも 1 つの薬剤を投与する前に、前記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシスの存在または量を測定する工程をさらに含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記少なくとも 1 つの薬剤を投与する前に、前記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシスを妨害する工程および / または減少させる工程をさらに含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

前記薬剤が、内因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを開始および / または刺激する、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 44】

前記薬剤が、外因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを開始および / または刺激する、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 45】

前記ゼブラフィッシュにおける 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現および / または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現または活性と比べて増加する、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 46】

1 つ以上の ZPA タンパク質が、前記ゼブラフィッシュにおいて発現されない、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 47】

前記ゼブラフィッシュにおいて 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現および / または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上の ZPA タンパク質の発現および / または活性と比べて減少する、請求項 40 に記載の方法。

**【請求項 48】**

前記薬剤が、抗体、抗原に結合する抗体フラグメント、アプタマーおよび低分子から選択される、請求項 40 に記載の方法。

**【請求項 49】**

前記ゼブラフィッシュが、幼生ゼブラフィッシュである、請求項 40 に記載の方法。

**【請求項 50】**

前記判定工程が、細胞生存率の顕微鏡検査を含む、請求項 40 に記載の方法。

**【請求項 51】**

前記判定工程が、カスパーゼ活性化を測定する工程を含む、請求項 40 に記載の方法。

**【請求項 52】**

アポトーシス関連障害を処置するための組成物であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドを含む、組成物。

**【請求項 53】**

アポトーシス関連障害を処置するための組成物であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドのアンタゴニストを含む、組成物。

**【請求項 54】**

前記アンタゴニストが、アプタマー、抗体、抗原に結合する抗体フラグメントおよび低分子から選択される、請求項 53 に記載の組成物。

**【請求項 55】**

アポトーシス関連障害を処置するための組成物であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドのアゴニストを含む、組成物。

**【請求項 56】**

アポトーシス関連障害を処置するための組成物であって、配列番号 2、6、8 および 10 のポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの群から選択される少なくとも 1 つのポリペプチドを含む、組成物。

**【請求項 57】**

前記アポトーシス関連障害が、細胞増殖性障害、ウイルス性アポトーシス障害、自己免疫障害、血液学的障害および神経障害から選択される、請求項 52 ~ 56 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 58】**

アポトーシスを妨害するかまたは減少させるための薬剤を同定するためのインビトロでの方法であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドを該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも 1 つのポリペプチドの活性を阻止するかまたは低下させる能力を測定する工程を含む、方法。

**【請求項 59】**

アポトーシスを開始または刺激するための薬剤を同定するためのインビトロでの方法であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドを該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも 1 つのポリペプチドの活性を刺激するかまたは増加させる能力を測定する工程を含む、方法。

**【請求項 60】**

アポトーシスを妨害するかまたは減少させるための薬剤を同定するためのインビトロでの方法であって、配列番号 2、6、8 および 10 から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリヌクレオチドを含む細胞を該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも 1 つのポリペプチドの発現を妨害するかまたは低下させる能力を測定する工程を含む、方法。

## 【請求項 6 1】

アポトーシスを開始または刺激するための薬剤を同定するためのインビトロでの方法であって、配列番号 2、6、8 および 10 から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリヌクレオチドを含む細胞を該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも 1 つのポリペプチドの発現を刺激するかまたは増加させる能力を測定する工程を含む、方法。

## 【請求項 6 2】

配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされるポリペプチドまたはそれらに対するアゴニストを含む、アポトーシスを増加させるための組成物。

## 【請求項 6 3】

配列番号 1、5、7 および 9 のうちの 1 つ以上のアンタゴニストを含む、アポトーシスを減少させるかまたは妨害するための組成物。

## 【請求項 6 4】

前記アンタゴニストが、抗体、抗原に結合する抗体フラグメント、アプタマーおよび低分子から選択される、請求項 6 3 に記載の組成物。

## 【請求項 6 5】

配列番号 2、6、8 および 10 のうちの 1 つ以上の発現を減少させるかまたは阻害する薬剤を含む、アポトーシスを減少させるかまたは妨害するための組成物。

## 【請求項 6 6】

薬学的に許容可能なキャリアをさらに含む、請求項 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の組成物。

## 【請求項 6 7】

処置を必要とする被験体においてアポトーシス関連障害を処置するための組成物であって、請求項 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の組成物を含む、組成物。

## 【請求項 6 8】

前記アポトーシス関連障害が、細胞増殖性障害、ウイルス性アポトーシス障害、自己免疫障害、血液学的障害および神経障害から選択される、請求項 6 7 に記載の組成物。

## 【請求項 6 9】

アポトーシス関連障害またはアポトーシス関連障害に対する素因の存在または重症度を検出する方法であって、該アポトーシス関連障害を発症する危険性のある被験体由来のサンプルにおいて Z P A ポリペプチドホモログの存在または量を検出する工程を含む、方法。

## 【請求項 7 0】

アポトーシス関連障害またはアポトーシス関連障害に対する素因の存在または重症度を検出する方法であって、該アポトーシス関連障害を発症する危険性のある被験体由来のサンプルにおいて Z P A ポリヌクレオチドホモログの発現の存在または量を検出する工程を含む、方法。

## 【請求項 7 1】

請求項 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の組成物および使用についての指示を備えた、キット。

## 【請求項 7 2】

請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれかに記載のインビトロアポトーシスモデル系および使用についての指示を備えた、キット。

## 【請求項 7 3】

( a ) 請求項 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の組成物、( b ) 前記組成物を含んでいる容器；および( c ) アポトーシス関連障害の処置における該組成物の使用について言及している、該容器に固定されたラベルまたは該容器内に含まれた添付文書を備えた、製品。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 6 】

ある特定の実施形態において、本発明はまた、任意の有用な組み合わせで、本明細書中に記載される化合物および組成物についてのキットおよび製品も提供する。1つの実施形態において、本発明の組成物のうちの1つ以上および使用についての指示を備えたキットが提供される。1つの局面において、その使用は、治療上の使用である。別の局面において、その使用は、診断上の使用である。別の局面において、その使用は、研究上の使用である。別の実施形態において、インビトロ内因性アポトーシス経路モデル系およびその使用についての指示を備えたキットが提供される。1つの局面において、その使用は、診断上の使用である。別の局面において、その使用は、研究上の使用である。別の実施形態において、ゼブラフィッシュ内因性アポトーシス経路モデル系およびその使用についての指示を備えたキットが提供される。1つの局面において、その使用は、診断上の使用である。別の局面において、その使用は、研究上の使用である。別の実施形態において、本発明は、(a) 1つ以上のZPAポリペプチド、アゴニストおよびアンタゴニストを含む組成物、(b) 前記組成物を含んでいる容器；および(c) アポトーシス関連障害の処置におけるその組成物の使用について言及している、その容器に固定されたラベルまたはその容器内に含められた添付文書を備えた製品を提供する。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

(項目1)

ゼブラフィッシュBcl-2関連(B2R)マルチドメインアポトーシス促進性ポリペプチドまたはゼブラフィッシュB2R BH3のみのアポトーシス促進性ポリペプチドである、配列番号1、5、7および9から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド、またはその改変体。

(項目2)

ゼブラフィッシュB2R BH3のみのアポトーシス促進性ポリペプチドをコードする、配列番号2、6、8および10から選択されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、またはその改変体。

(項目3)

配列番号2、6、8および10から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる1つ以上のポリヌクレオチドを欠失している、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目4)

配列番号2、6、8および10から選択される1つ以上のポリヌクレオチドの発現が、野生型ゼブラフィッシュにおける該1つ以上のポリヌクレオチドの発現と比べて調節されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目5)

上記発現が増加している、項目4に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目6)

上記発現が減少している、項目4に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目7)

配列番号1、5、7および9から選択される1つ以上のポリペプチドが、発現されない、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目8)

配列番号1、5、7および9から選択される1つ以上のポリペプチドの発現が、野生型ゼブラフィッシュにおける該1つ以上のポリペプチドの発現と比べて調節されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目9)

上記発現が増加している、項目8に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目10)

上記発現が減少している、項目 8 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 1)

1 つ以上の内在性ゼブラフィッシュアポトーシス促進性 (ZPA) 遺伝子が、改変体 ZPA 遺伝子または別の生物由来の ZPA 遺伝子対応物で置換されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 2)

上記対応物が、哺乳動物のものである、項目 1 1 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 3)

上記対応物が、ヒトのものである、項目 1 1 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 4)

上記内在性 ZPA 遺伝子のすべてが、別の生物由来の ZPA 遺伝子対応物で置換されている、項目 1 1 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 5)

1 つ以上の内在性内因性アポトーシス経路遺伝子が、内因性アポトーシス経路遺伝子改変体または別の生物由来の内因性アポトーシス経路遺伝子対応物で置換されている、トランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 6)

上記対応物が、哺乳動物のものである、項目 1 5 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 7)

上記対応物が、ヒトのものである、項目 1 5 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 8)

上記内在性内因性アポトーシス経路遺伝子のすべてが、別の生物由来の内因性アポトーシス経路遺伝子対応物で置換されている、項目 1 5 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 1 9)

上記 1 つ以上の内在性 ZPA 遺伝子が、配列番号 2、6、8 および 10 から選択される、項目 1 1 または項目 1 5 に記載のトランスジェニックゼブラフィッシュ。

(項目 2 0)

項目 3 ~ 19 のいずれかに記載のゼブラフィッシュを含む、アポトーシスについてのモデル系。

(項目 2 1)

配列番号 2、6、8 および 10 から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリヌクレオチドを含む、アポトーシスについてのインビトロモデル系。

(項目 2 2)

アポトーシスについての上記モデル系が、内因性アポトーシス経路についてのモデル系である、項目 2 0 または項目 2 1 に記載のモデル系。

(項目 2 3)

配列番号 1、5、7 および 9 から選択される 1 つ以上のポリペプチドを含む、インビトロアポトーシスモデル系。

(項目 2 4)

上記モデル系が、内因性アポトーシス経路についてのモデル系である、項目 2 3 に記載のアポトーシスモデル系。

(項目 2 5)

上記モデル系が、外因性アポトーシス経路についてのモデル系である、項目 2 3 に記載のアポトーシスモデル系。



(項目 26)

ZPAポリペプチドに結合する化合物を同定する方法であって、ZPAポリペプチドを化合物と接触させる工程および該化合物が該ZPAポリペプチドに結合するか否かを判定する工程を含む、方法。

(項目 27)

ZPAポリペプチドの活性を調節する化合物を同定するための方法であって、ZPAポリペプチドを化合物と接触させる工程および該化合物が該ZPAポリペプチドの活性を調節するか否かを判定する工程を含む、方法。

(項目 28)

アポトーシスを減少させるかまたは妨害するための薬剤を同定するための方法であって、少なくとも1つの薬剤をゼブラフィッシュに投与する工程およびアポトーシスが減少するかまたは妨害されるか否かを判定する工程を含む、方法。

(項目 29)

上記少なくとも1つの薬剤を投与する前に、上記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシスの存在または量を測定する工程をさらに含む、項目28に記載の方法。

(項目 30)

上記少なくとも1つの薬剤を投与する前に、上記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシスを刺激する工程をさらに含む、項目28に記載の方法。

(項目 31)

上記薬剤が、内因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを減少させるかまたは妨害する、項目28に記載の方法。

(項目 32)

上記薬剤が、外因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを減少させるかまたは妨害する、項目28に記載の方法。

(項目 33)

上記ゼブラフィッシュにおける1つ以上のZPAタンパク質の発現および/または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該1つ以上のZPAタンパク質の発現または活性と比べて増加する、項目28に記載の方法。

(項目 34)

1つ以上のZPAタンパク質が、上記ゼブラフィッシュにおいて発現されない、項目28に記載の方法。

(項目 35)

上記ゼブラフィッシュにおいて1つ以上のZPAタンパク質の発現および/または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該1つ以上のZPAタンパク質の発現および/または活性と比べて減少する、項目28に記載の方法。

(項目 36)

上記薬剤が、抗体、抗体フラグメント、アプタマーおよび低分子から選択される、項目28に記載の方法。

(項目 37)

上記ゼブラフィッシュが、幼生ゼブラフィッシュである、項目28に記載の方法。

(項目 38)

上記判定工程が、細胞生存率の顕微鏡検査を含む、項目28に記載の方法。

(項目 39)

上記判定工程が、カスパーゼ活性化を測定する工程を含む、項目28に記載の方法。

(項目 40)

アポトーシスを開始および/または刺激するための薬剤を同定するための方法であって、少なくとも1つの薬剤をゼブラフィッシュに投与する工程およびアポトーシスが開始または増加するか否かを判定する工程を含む、方法。

(項目 41)

上記少なくとも1つの薬剤を投与する前に、上記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシ

スの存在または量を測定する工程をさらに含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

上記少なくとも 1 つの薬剤を投与する前に、上記ゼブラフィッシュにおいてアポトーシスを妨害する工程および / または減少させる工程をさらに含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 3)

上記薬剤が、内因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを開始および / または刺激する、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 4)

上記薬剤が、外因性アポトーシス経路を介してアポトーシスを開始および / または刺激する、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 5)

上記ゼブラフィッシュにおける 1 つ以上の Z P A タンパク質の発現および / または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上の Z P A タンパク質の発現または活性と比べて増加する、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 6)

1 つ以上の Z P A タンパク質が、上記ゼブラフィッシュにおいて発現されない、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 7)

上記ゼブラフィッシュにおいて 1 つ以上の Z P A タンパク質の発現および / または活性が、野生型ゼブラフィッシュにおける該 1 つ以上の Z P A タンパク質の発現および / または活性と比べて減少する、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 8)

上記薬剤が、抗体、抗原に結合する抗体フラグメント、アプタマーおよび低分子から選択される、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 9)

上記ゼブラフィッシュが、幼生ゼブラフィッシュである、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 5 0)

上記判定工程が、細胞生存率の顕微鏡検査を含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 5 1)

上記判定工程が、カスパーゼ活性化を測定する工程を含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

アポトーシス関連障害を処置する方法であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドを患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 5 3)

アポトーシス関連障害を処置する方法であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドのアнтаゴニストを患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 5 4)

上記アンタゴニストが、アプタマー、抗体、抗原に結合する抗体フラグメントおよび低分子から選択される、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

アポトーシス関連障害を処置する方法であって、配列番号 1、5、7 および 9 から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも 1 つのポリペプチドのアゴニストを患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 5 6)

アポトーシス関連障害を処置する方法であって、配列番号 2、6、8 および 10 のポリヌクレオチド配列によってコードされるポリペプチドの群から選択される少なくとも 1 つのポリペプチドを患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 5 7)

上記アポトーシス関連障害が、細胞増殖性障害、ウイルス性アポトーシス障害、自己免疫障害、血液学的障害および神経障害から選択される、項目52～56のいずれかに記載の方法。

(項目58)

アポトーシスを妨害するかまたは減少させるための薬剤を同定するための方法であって、配列番号1、5、7および9から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも1つのポリペプチドを該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも1つのポリペプチドの活性を阻止するかまたは低下させる能力を測定する工程を含む、方法。

(項目59)

アポトーシスを開始または刺激するための薬剤を同定するための方法であって、配列番号1、5、7および9から選択されるアミノ酸配列によってコードされる少なくとも1つのポリペプチドを該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも1つのポリペプチドの活性を刺激するかまたは増加させる能力を測定する工程を含む、方法。

(項目60)

アポトーシスを妨害するかまたは減少させるための薬剤を同定するための方法であって、配列番号2、6、8および10から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる少なくとも1つのポリヌクレオチドを含む細胞を該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも1つのポリペプチドの発現を妨害するかまたは低下させる能力を測定する工程を含む、方法。

(項目61)

アポトーシスを開始または刺激するための薬剤を同定するための方法であって、配列番号2、6、8および10から選択されるヌクレオチド配列によってコードされる少なくとも1つのポリヌクレオチドを含む細胞を該薬剤と接触させる工程および該薬剤が該少なくとも1つのポリペプチドの発現を刺激するかまたは増加させる能力を測定する工程を含む、方法。

(項目62)

配列番号1、5、7および9から選択されるアミノ酸配列によってコードされるポリペプチドまたはそれらに対するアゴニストを含む、アポトーシスを増加させるための組成物。

(項目63)

配列番号1、5、7および9のうちの1つ以上のアンタゴニストを含む、アポトーシスを減少させるかまたは妨害するための組成物。

(項目64)

上記アンタゴニストが、抗体、抗原に結合する抗体フラグメント、アプタマーおよび低分子から選択される、項目63に記載の組成物。

(項目65)

配列番号2、6、8および10のうちの1つ以上の発現を減少させるかまたは阻害する薬剤を含む、アポトーシスを減少させるかまたは妨害するための組成物。

(項目66)

薬学的に許容可能なキャリアをさらに含む、項目62～65のいずれかに記載の組成物。

(項目67)

処置を必要とする被験体においてアポトーシス関連障害を処置する方法であって、該被験体に項目62～65のいずれかに記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目68)

上記アポトーシス関連障害が、細胞増殖性障害、ウイルス性アポトーシス障害、自己免疫障害、血液学的障害および神経障害から選択される、項目67に記載の方法。

(項目69)

アポトーシス関連障害またはアポトーシス関連障害に対する素因の存在または重症度を検出する方法であって、該アポトーシス関連障害を発症する危険性のある被験体において

Z P A ポリペプチドホモログの存在または量を検出する工程を含む、方法。

( 項目 7 0 )

アポトーシス関連障害またはアポトーシス関連障害に対する素因の存在または重症度を  
検出する方法であって、該アポトーシス関連障害を発症する危険性のある被験体において  
Z P A ポリヌクレオチドホモログの発現の存在または量を検出する工程を含む、方法。

( 項目 7 1 )

項目 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の組成物および使用についての指示を備えた、キット  
。

( 項目 7 2 )

項目 2 1 ~ 2 5 のいずれかに記載のインビトロアポトーシスモデル系および使用につい  
ての指示を備えた、キット。

( 項目 7 3 )

( a ) 項目 6 2 ~ 6 5 のいずれかに記載の組成物、( b ) 上記組成物を含んでいる容器 ;  
および ( c ) アポトーシス関連障害の処置における該組成物の使用について言及している  
、該容器に固定されたラベルまたは該容器内に含まれた添付文書を備えた、製品。