

【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27年4月9日 (2015.4.9)

【公表番号】特表2014-508763(P2014-508763A)

【公表日】平成26年4月10日 (2014.4.10)

【年通号数】公開・登録公報2014-018

【出願番号】特願2013-555565(P2013-555565)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/705 Z N A

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 5/00 1 0 2

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/04

【手続補正書】

【提出日】平成27年2月19日 (2015.2.19)

【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】

修飾 - ヘリックスドメインを含む水溶性 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) ポリペプチドの変異体であって、

(a) 前記修飾 - ヘリックスドメインは、フェニルアラニン、イソロイシン、バリンおよびロイシンからなる群から選択される G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の前記 - ヘリックスドメイン内にて、複数の疎水性アミノ酸残基が疎水性、親水性アミノ酸残基と置換したアミノ酸配列を含み、

(b) 前記ポリペプチド変異体の pI は対応する天然の GPCR ポリペプチドの pI と実質的に同一であることを特徴とする、変異体。

【請求項 2】

前記変異体は前記天然の G タンパク質共役型受容体 (GPCR) ポリペプチドの生物活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の変異体。

【請求項 3】

前記生物活性がリガンド結合であることを特徴とする、請求項 2 に記載の変異体。

【請求項 4】

前記生物活性が前記天然の GPCR の天然のリガンドに対する結合親和性と少なくとも実質的に類似していることを特徴とする、請求項 3 に記載の変異体。

【請求項 5】

前記疎水性アミノ酸残基が - ヘリックス位置 b、c および f に位置することを特徴とする、請求項 1 または 4 に記載の変異体。

【請求項 6】

前記疎水性アミノ酸残基が - ヘリックス位置 a、d、e および g で置換しないことを特徴とする、請求項 1 または 4 に記載の変異体。

【請求項 7】

複数のロイシンがグルタミン (Q) と置換し、かつ / または複数のイソロイシンがスレオニン (T) と置換し、かつ / または複数のバリンがスレオニン (T) と置換し、かつ / または複数のフェニルアラニンがチロシン (Y) と置換することを特徴とする、請求項 1 または 4 に記載の変異体。

【請求項 8】

膜貫通ドメインでの - ヘリックス位置 b、c および f における前記ロイシンが全て又は実質的に全て置換し、かつ / または膜貫通ドメインでの - ヘリックス位置 b、c および f における前記イソロイシンが全て又は実質的に全て置換し、かつ / または膜貫通ドメインでの - ヘリックス位置 b、c および f における前記バリンが全て又は実質的に全て置換し、かつ / または複数のフェニルアラニンがチロシンに置換していることを特徴とする、請求項 7 に記載の変異体。

【請求項 9】

前記天然膜タンパク質の前記 - ヘリックスドメインの 1 つ以上のロイシン残基がグルタミン (Q) に置換し、前記タンパク質の前記 - ヘリックスドメインの 1 つ以上のイソロイシンおよび / またはバリン残基がスレオニン (T) に置換し、前記天然膜タンパク質の前記 - ヘリックスドメインの 1 つ以上のフェニルアラニン残基がチロシン (Y) と置換していることを特徴とする、請求項 1 または 4 に記載の変異体。

【請求項 10】

前記 - ヘリックスドメインの疎水面性面に存在する前記疎水性アミノ酸残基の 10 % ~ 100 % が置換していることを特徴とする、請求項 1 に記載の変異体。

【請求項 11】

前記 - ヘリックスドメインの前記疎水性アミノ酸残基の少なくとも約 15 %、または

約 25 %、または約 50 %、または約 70 % が置換していることを特徴とする、請求項 10 に記載の変異体。

【請求項 12】

前記 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、下記を含む群から選択される、請求項 1 に記載の変異体：プリン受容体 (P2Y<sub>1</sub>、P2Y<sub>2</sub>、P2Y<sub>4</sub>、P2Y<sub>6</sub>)、M<sub>1</sub> および M<sub>3</sub> ムスカリン性アセチルコリン受容体、トロンビンに対する受容体 [プロテアーゼ活性化受容体 (PAR) - 1、PAR - 2]、トロンボキサン (TXA<sub>2</sub>)、スフィンゴシン - 1 - リン酸 (S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub> および S1P<sub>5</sub>)、リゾホスファチジン酸 (LPA<sub>1</sub>、LPA<sub>2</sub>、LPA<sub>3</sub>)、アンジオテンシン II (AT<sub>1</sub>)、セロトニン (5-HT<sub>2c</sub> および 5-HT<sub>4</sub>)、ソマトスタチン (sst<sub>5</sub>)、エンドセリン (ETA および ETB)、コレシストキニン (CKK<sub>1</sub>)、V<sub>1a</sub> バソプレシン受容体、D<sub>5</sub> ドパミン受容体、fMLP ホルミルペプチド受容体、GAL<sub>2</sub> ガラニン受容体、EP<sub>3</sub> プロスタノイド受容体、A<sub>1</sub> アデノシン受容体、<sub>1</sub> アドレナリン受容体、BB<sub>2</sub> ボンベシン受容体、B<sub>2</sub> ブラジキニン受容体、カルシウム感知受容体、ケモカイン受容体、KSHV - ORF74 ケモカイン受容体、NK<sub>1</sub> タキキニン受容体、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 受容体、プロテアーゼ活性化受容体、神経ペプチド受容体、アデノシン A<sub>2B</sub> 受容体、P2Y プリン受容体、代謝グルタミン酸受容体、GRK5、GPCR - 30、および CXCR4。

【請求項 13】

前記 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、C - X - C ケモカイン受容体型 4 (CXCR4) であることを特徴とする、請求項 1 に記載の変異体。

【請求項 14】

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) を活性因子とする障害または疾患に罹患した哺乳類を治療する方法であって、請求項 1 に記載の水溶性ポリペプチド変異体を哺乳類に有効量投与することを含む方法。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の有効量の変異体、および薬学的に許容可能な希釈液または担体を含む医薬組成物。

【請求項 16】

少なくとも 1 つの膜貫通ドメインが配列番号 3, 4, 5, 6, 7, 8 または 9 からなる群から選択されるタンパク質と置換した水溶性の G タンパク質共役型受容体 (GPCR) ポリペプチド変異体。

【請求項 17】

修飾 - ヘリックスドメインを含む水溶性の G タンパク質共役型受容体 (GPCR) ポリペプチド変異体であって、

(a) 天然膜タンパク質の前記 - ヘリックスドメインにおける 1 つ以上のロイシン残基がグルタミン (Q) と置換し、前記タンパク質の前記 - ヘリックスドメインにおける 1 つ以上のイソロイシンおよび / またはバリン残基がスレオニン (T) と置換し、前記天然膜タンパク質の前記 - ヘリックスドメインにおける 1 つ以上のフェニルアラニン残基がチロシン (Y) と置換し；

(b) 前記疎水性アミノ酸残基は - ヘリックス位 b, c および f に位置し；かつ

(c) - ヘリックス位 a, d, e および g に存在する前記疎水性アミノ酸残基は置換していないことを特徴とする、変異体。