

【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24年3月29日(2012.3.29)

【公表番号】特表2010-520209(P2010-520209A)

【公表日】平成22年6月10日(2010.6.10)

【年通号数】公開・登録公報2010-023

【出願番号】特願2009-551748(P2009-551748)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/06 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 19/00

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月28日(2011.2.28)

【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】

PSD-95のNMDA受容体への結合を阻害する活性ペプチドおよびキメラペプチドの細胞への取り込みを促進する内部移行ペプチドを含み、かつtatペプチド

YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:1)

に比べてN型カルシウムチャネルに結合する能力が低い、単離キメラペプチドまたはそのペプチド模倣体。

【請求項2】

活性ペプチドがT/SXV/L (SEQ ID NO:14)を含むアミノ酸配列を有し、かつ内部移行ペプチドが

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列であって、XがFである、アミノ酸配列 (SEQ ID NO:135)を有する、請求項1記載の単離キメラペプチド。

【請求項3】

FGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO:19)または

FGRKKRRQRRRKLSSIETDV (SEQ ID NO:16)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1記載の単離キメラペプチド。

【請求項4】

キメラペプチドまたはそのペプチド模倣体の有効量を含む、卒中または他のCNSへの傷害を有するかまたはそのリスクが高い患者における卒中または他のCNSへの傷害の損傷効果の治療に用いるための薬学的組成物であって、キメラペプチドが、T/SXV/L (SEQ ID NO:14)を含むアミノ酸配列を有する活性ペプチドとXGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)を含むアミノ酸配列であって、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない、アミノ酸配列を有する内部移行ペプチドとを含む、薬学的組成物。

【請求項5】

NMDA受容体へのPSD-95の結合を阻害する活性ペプチドの細胞への取り込みを促進する内部移行ペプチドを提供する段階；および

内部移行ペプチドのN型カルシウムチャネルへの結合を決定する段階であって、結合の程度が内部移行ペプチドの臨床使用において起こりうる副作用の指標である、段階を含む、内部移行ペプチドの起こりうる副作用を評価する方法。

【請求項6】

活性物質とキメラ物質の細胞への取り込みを促進する内部移行ペプチドとを含む単離キメラ物質であって、該内部移行ペプチドが、tatペプチド

YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:1)

に比べてN型カルシウムチャネルに結合する能力が低い、tatペプチドの変異体である、物質。

【請求項7】

内部移行ペプチドが

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列であって、XがFである、アミノ酸配列 (SEQ ID NO:135)を有する、請求項6記載の単離キメラ物質。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本発明は、疾患を治療するのに有効な細胞内活性を有する活性物質で疾患を治療する方法であって、活性物質の有効量をその疾患を有する、または感受性の患者に投与する段階を含む方法において、活性物質が

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列を有するtat変異体ペプチドに連結しており、ここでXはY以外のアミノ酸であるか、または存在しない改善をさらに提供する。

[請求項1001]

PSD-95のNMDA受容体への結合を阻害する活性ペプチドおよびキメラペプチドの細胞への取り込みを促進する内部移行ペプチドを含み、かつtatペプチド

YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:1)

に比べてN型カルシウムチャンネルに結合する能力が低い、単離キメラペプチドまたはそのペプチド模倣体。

[請求項1002]

内部移行ペプチドがtatペプチドの変異体である、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1003]

活性ペプチドがNMDA受容体のC末端からの3～25アミノ酸からなるアミノ酸配列またはPSD-95受容体からのPDZドメイン1および/もしくは2を有する、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1004]

活性ペプチドがT/SXV/L (SEQ ID NO:14)を含むアミノ酸配列を有し、かつ内部移行ペプチドが

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列を有する単離キメラペプチドであって、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1005]

XがFである (SEQ ID NO:135)、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1006]

Xが存在しない (SEQ ID NO:136)、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1007]

内部移行ペプチドが

GRKKRRQRRRP (SEQ ID NO:3)

からなる、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1008]

GRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO:4)

からなるアミノ酸配列を有する、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1009]

活性ペプチドが

[E/D/N/Q]-[S/T]-[D/E/Q/N]-[V/L] (SEQ ID NO:5)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1010]

活性ペプチドが

ESDV (SEQ ID

NO:6), ESEV (SEQ ID NO:7), ETDV (SEQ ID NO:8), ETEV (SEQ ID NO:9), DTDV (SEQ

ID NO:10), DTEV (SEQ ID NO:11)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1011]

活性ペプチドが

KLSSIESDV (SEQ ID NO:12)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1012]

活性ペプチドが

KLSSIETDV (SEQ ID NO:13)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1013]

FGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO:19) または

FGRKKRRQRRRKLSSIETDV (SEQ ID NO:16)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1014]

FGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO:19)

または**FGRKKRRQRRRKLSSIETDV (SEQ ID NO:16)**

からなるアミノ酸配列を有する、請求項1001記載の単離キメラペプチド。

[請求項1015]

N型カルシウムチャネルに対し10nMよりも大きいKdを有する単離キメラペプチド。

[請求項1016]

請求項1001記載の単離キメラペプチドまたはそのペプチド模倣体、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

[請求項1017]

患者にキメラペプチドまたはそのペプチド模倣体の有効量を投与する段階を含む、卒中または他のCNSへの傷害を有するかまたはそのリスクが高い患者における卒中の損傷効果を治療する方法であって、キメラペプチドが、T/SXV/L (SEQ ID NO:14)を含むアミノ酸配列を有する活性ペプチドとXGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)を含むアミノ酸配列を有する内部移行ペプチドとを含み、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない、方法。

[請求項1018]

XがFである (SEQ ID NO:135)、請求項1017記載の方法。

[請求項1019]

Xが存在しない (SEQ ID NO:136)、請求項1017記載の方法。

[請求項1020]

内部移行ペプチドが

GRKKRRQRRRPQ (SEQ ID NO:15)

からなる、請求項1017記載の方法。

[請求項1021]

キメラペプチドが

GRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO:4)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1022]

活性ペプチドが

[E/D/N/Q]-[S/T]-[D/E/Q/N]-[V/L] (SEQ ID NO:5)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1023]

活性ペプチドが

ESDV (SEQ ID NO:6), ESEV

(SEQ ID NO:7), ETDV (SEQ ID NO:8), ETEV (SEQ ID NO:9), DTDV (SEQ ID NO:10),

DTEV (SEQ ID NO:11)

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1017記載の方法。

[請求項1024]

活性ペプチドが

KLSSIESDV (SEQ ID NO:12)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1025]

活性ペプチドが

KLSSIETDV (SEQ ID NO:13)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1026]

キメラペプチドが

FGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO:19) または
FGRKKRRQRRRKLSSIETDV (SEQ ID NO:16)

を含むアミノ酸配列を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1027]

キメラペプチドが

FGRKKRRQRRRKLSSIESDV (SEQ ID NO:19) または
FGRKKRRQRRRKLSSIETDV (SEQ ID NO:16)

からなるアミノ酸配列を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1028]

有効用量がペプチドまたはペプチド模倣体0.05～500mg、任意に0.1～100mg、0.5～50mg、または1～20mgの1回用量である、請求項1017記載の方法。

[請求項1029]

患者が虚血性卒中を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1030]

患者が出血性卒中を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1031]

患者が、N型カルシウムチャネルによって仲介される副作用に対して正常よりも高い感受性を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1032]

患者が、正常または正常よりも低い血圧を有する、請求項1017記載の方法。

[請求項1033]

NMDA受容体へのPSD-95の結合を阻害する活性ペプチドの細胞への取り込みを促進する内部移行ペプチドを提供する段階；および

内部移行ペプチドのN型カルシウムチャネルへの結合を決定する段階であって、結合の程度が内部移行ペプチドの臨床使用において起こりうる副作用の指標である、段階を含む、内部移行ペプチドの起こりうる副作用を評価する方法。

[請求項1034]

内部移行ペプチドが、試験ペプチドが活性ペプチドの取り込みを促進するかどうかを調べるために、試験ペプチドをスクリーニングすることによって提供される、請求項1033記載の方法。

[請求項1035]

活性物質とキメラ物質の細胞への取り込みを促進する内部移行ペプチドとを含む単離キメラ物質であって、該内部移行ペプチドが、tatペプチド

YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:1)

に比べてN型カルシウムチャネルに結合する能力が低い、tatペプチドの変異体である、物質。

[請求項1036]

活性物質が表5に示す活性物質である、請求項1035記載の単離キメラ物質。

[請求項1037]

内部移行ペプチドが

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列を有し、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない、請求項1035記載の単離キメラ物質。

[請求項1038]

XがFである (SEQ ID NO:135)、請求項1037記載の単離キメラ物質。

[請求項1039]

Xが存在しない (SEQ ID NO:136)、請求項1037記載の単離キメラ物質。

[請求項1040]

内部移行ペプチドが

GRKKRRQRRRP (SEQ ID NO:3)

からなる、請求項1037記載の単離キメラ物質。

[請求項1041]

N型カルシウムチャンネルに対し10nMよりも大きいkDを有する、請求項1037記載の単離キメラ物質。

[請求項1042]

請求項1035記載の単離キメラ物質および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項1043]

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列を有する単離内部移行ペプチドであって、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない、ペプチド。

[請求項1044]

XがFである (SEQ ID NO:135)、請求項1043記載の単離内部移行ペプチド。

[請求項1045]

Xが存在しない (SEQ ID NO:136)、請求項1043記載の単離内部移行ペプチド。

[請求項1046]

GRKKRRQRRRP (SEQ ID NO:3)

からなる、請求項1043記載の単離内部移行ペプチド。

[請求項1047]

N型カルシウムチャンネル遮断物質に対し10nMよりも大きいKdを有する、請求項1043記載の単離内部移行ペプチド。

[請求項1048]

細胞を内部移行ペプチドに連結した活性物質と接触させる段階を含む、活性物質の細胞への取り込みを促進する方法であって、

内部移行ペプチドのN型カルシウムチャンネルに結合する能力を決定するために内部移行ペプチドをスクリーニングする改善。

[請求項1049]

活性物質に連結した内部移行ペプチドを含むキメラ物質において、内部移行ペプチドが、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列を有する、改善。

[請求項1050]

神経疾患を有するかまたは神経疾患に対し感受性の患者にその疾患に対する薬学的活性を有する活性物質の有効量を投与する段階を含む、神経疾患を治療する方法において、活性物質が、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列を有するtat変異体ペプチドに連結している、改善。

[請求項1051]

活性物質の有効量を疾患を有するかまたは疾患に対して感受性の患者に投与する段階を含む、疾患を治療するのに有効な細胞内活性を有する活性物質によって疾患を治療する方法において、

活性物質が、XがY以外のアミノ酸であるかまたは存在しない

XGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2)

を含むアミノ酸配列を有するtat変異体ペプチドに連結している、改善。