

【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20年10月23日(2008.10.23)

【公表番号】特表2008-513465(P2008-513465A)

【公表日】平成20年5月1日(2008.5.1)

【年通号数】公開・登録公報2008-017

【出願番号】特願2007-532444(P2007-532444)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/131 (2006.01)
 A 6 1 K 31/192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/575 (2006.01)
 A 6 1 K 31/155 (2006.01)
 A 6 1 P 5/50 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00 Z N A
 A 6 1 K 45/06
 A 6 1 K 31/131
 A 6 1 K 31/192
 A 6 1 K 31/575
 A 6 1 K 31/155
 A 6 1 P 5/50
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 C 1 2 Q 1/02
 C 1 2 Q 1/68 A
 G 0 1 N 33/50 Z
 G 0 1 N 33/15 Z
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月4日(2008.9.4)

【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】

E R ストレスを低減することが知られている薬剤を含有してなる、肥満、インスリン抵抗性、高血糖症及び2型糖尿病から成る群より選択される疾患を治療する又は予防するための医薬組成物。

【請求項2】

抗糖尿病薬、抗肥満薬、抗異常脂質血症薬、抗アテローム性動脈硬化症薬及び抗高血圧薬から成る群より選択される薬剤を更に包含する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記抗糖尿病薬が、ピグアニド、メトホルミン、スルホニル尿素、インスリン、インスリンの類似体、P P A R g アゴニスト、メグリチニド及びD P P - I V 阻害剤から成る群より選択され；

前記抗肥満薬が、腓リパーゼ阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン作動性食欲抑制薬、末梢作用薬、中枢作用薬及び熱産生剤から成る群より選択され；

前記抗異常脂質血症薬又は抗アテローム性動脈硬化症薬が、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、ナイアシン、抗血小板薬、A C E 阻害剤、アスピリン、アスピリンの類似体及びM C P - 1 阻害剤から成る群より選択され；

前記抗高血圧薬が、利尿薬、遮断薬、C a ⁺ ² チャネル遮断薬、A C E 阻害剤及びA T - I I 阻害剤から成る群より選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

投与の工程が、経口、非経口又は静脈内に投与することを包含する、請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】

E R ストレスを低減することが知られている薬剤が、化学シャペロンである、請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記化学シャペロンが、グリセロール、D₂O、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリシンベタイン(ベタイン)、グリセロールホスホコリン(GPC)、メチルアミン及びトリメチルアミンN-オキシド(TMAO)から成る群より選択される、請求項5に記載の医薬組成物。

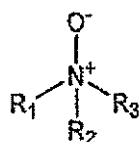
【請求項7】

前記化学シャペロンが、トリメチルアミンN-オキシド(TMAO)又はその誘導体、塩、若しくは異性体である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項8】

E R ストレスを低減することが知られている薬剤が、式：

【化001】



(式中、R₁、R₂及びR₃は、それぞれ独立して水素、ハロゲン又は低級C₁-C₆アルキルである)

で表される化合物であるか、又は医薬的に許容され得るその塩若しくはその混合物である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

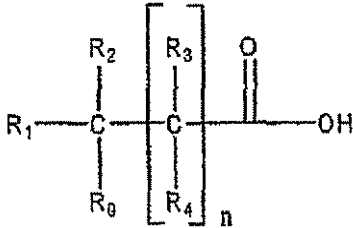
【請求項 9】

E R ストレスを低減することが知られている薬剤が、フェニル酪酸 (P B A) 又はその誘導体、塩若しくは異性体である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

E R ストレスを低減することが知られている薬剤が、式：

【化 002】



(式中、

n は、1 又は 2 であり；

R_0 は、アリール、ヘテロアリール又はフェノキシであり、前記アリール及びフェノキシは、置換されていないか、又はそれぞれ独立して、1 個又はそれ以上のハロゲン、ヒドロキシ又は低級アルキルで置換されており；

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、H、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキル又はハロゲンであり；及び

R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して、H、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲンである)

で表される化合物であるか、又は医薬的に許容され得るその誘導体若しくは塩である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

R_0 が、フェニル、ナフチル又はフェノキシであり、前記フェニル、ナフチル及びフェノキシが、置換されていないか、又はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ又は 1 ~ 4 個の炭素原子の低級アルキルの 1 ~ 4 個の部分で置換されており；

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立して、H、ヒドロキシ、1 ~ 2 個の炭素原子の低級アルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子の低級直鎖又は分枝鎖アルキル又はハロゲンであり；及び

R_3 及び R_4 が、それぞれ独立して、H、1 ~ 2 個の炭素原子の低級アルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子の低級直鎖又は分枝鎖アルキル又はハロゲンである、

請求項 10 に記載の医薬組成物。

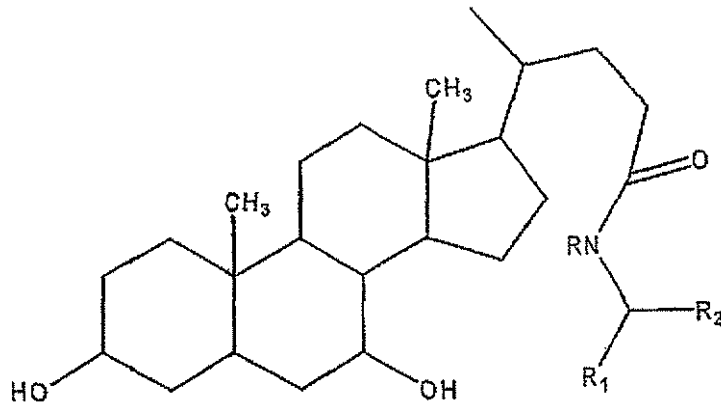
【請求項 12】

E R ストレスを低減することが知られている薬剤が、タウロウルソデオキシコール酸 (T U D C A) 又はその誘導体、塩若しくは異性体である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

E R ストレスを低減することが知られている薬剤が、式：

【化 0 0 3】



(式中、Rは、-H又はC₁-C₄アルキルであり；

R₁は、-CH₂-SO₃R₃であり、及びR₂は、-Hであるか；又はR₁は、-COOHであり、及びR₂は、-CH₂-CH₂-CONH₂、-CH₂-CONH₂、-CH₂-CH₂-SCH₃又は-CH₂-S-CH₂-COOHであり；及び

R₃は、-H又は塩基性アミノ酸残基である)

で表される化合物であるか、又は医薬的に許容され得るその塩若しくは誘導体である、請求項1~4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項14】

スクリーニングする薬剤を、提供する工程；

前記薬剤を、細胞と接触させる工程；及び

ERストレスマーカーが低下するかどうかを測定する工程；

を含有してなる、肥満、インスリン抵抗性若しくは糖尿病を治療する若しくは予防するため、インスリン作用若しくはインスリン受容体シグナル伝達を調節するため、又はERストレスを低減するための薬剤をスクリーニングする方法。

【請求項15】

ERストレスマーカーが、スプライシングされた形態のXBP-1、PERKのリン酸化状態、eIF2のリン酸化、GRP78/BIPのmRNAレベル、GRP78/BIPのタンパク質レベル及びJNK活性から成る群より選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記細胞が、哺乳動物細胞である、請求項14又は15に記載の方法。

【請求項17】

前記細胞が、ERストレスを経験している、請求項14~16のいずれかに記載の方法。

【請求項18】

請求項14~17のいずれかに記載の方法により同定される化合物。

【請求項19】

請求項18に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項20】

(1) ERストレスを低減することが知られている薬剤、及び(2)抗糖尿病薬、抗肥満薬、抗異常脂質血症薬、抗アテローム性動脈硬化症薬及び抗高血圧薬から成る群より選択される薬剤、を含有する医薬組成物。

【請求項21】

少なくとも1つのERストレスマーカーの発現レベルを測定する方法の指示書を含有してなるインスリン抵抗性、高血糖症若しくは2型糖尿病のリスクの診断における使用のためのキット。

【請求項22】

前記ERストレスマーカーが、スプライシングされた形態のXBP-1、PERKのリン酸化状態を測定する方法の指示書を含有するキット。

ン酸化状態、e I F 2 のリン酸化、G R P 7 8 / B I P の m R N A レベル、G R P 7 8 / B I P のタンパク質レベル及び J N K 活性から成る群より選択される、請求項 2 1 に記載のキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 2】

ノーザンブロット分析：トリゾール試薬 (Invitrogen, Carlsbad, CA) を用いてマウス肝臓から全 R N A を単離し、1 % のアガロースゲルによって分離して、その後 B r i g h t S t a r P l u s ナイロン膜 (Ambion, Austin, TX) に移した。G R P 7 8 c D N A プローブを、以下のプライマーを用いた R T - P C R によってマウス肝全 c D N A から作製した：5 ' - T G G A G T T C C C C A G A T T G A A G - 3 ' 及び 5 ' - C C T G A C C C A C C T T T T T C T C A - 3 ' 。D N A プローブを、ランダムプライムド D N A 標識キット (Roche, Indianapolis, IN) を使用して 32 P - d C T P で標識した。製造者のプロトコール (Ambion, Austin, TX) に従ってハイブリダイゼーションを実施し、V e r s a D o c I m a g i n g S y s t e m 3 0 0 0 (BioRad, Hercules, CA) によって視覚化した。