

【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6月18日 (2015.6.18)

【公表番号】特表2014-523871(P2014-523871A)

【公表日】平成26年9月18日 (2014.9.18)

【年通号数】公開・登録公報2014-050

【出願番号】特願2014-514917(P2014-514917)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/071	(2010.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/50	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/82	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
C 1 2 N	5/00	2 0 2 A
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/68	A
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/50	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	3/04	
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/68	
C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/82	

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月20日 (2015.4.20)

【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】

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させるための組成物であって、
肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質を、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるのに有効な量で含む、組成物。

【請求項 2】

被験体における、内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害を処置するまたは予防するための組成物であって、
肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質を、該被験体において、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させ、かつ内因性インスリンのレベルを増加させるのに有効な量で含む、組成物。

【請求項 3】

被験体における、内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するための組成物であって、
肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質を、該被験体において、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させ、かつ内因性インスリンのレベルを増加させるのに有効な量で含む、組成物。

【請求項 4】

被験体における膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるまたは被験体における糖尿病を処置するもしくは予防するための組成物であって、
肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) もしくはその機能的な部分または T D 2 6 をコードする核酸もしくはその機能的な部分である作用物質を、該被験体における内因性インスリンのレベルを増加させるのに有効な量で含む、組成物。

【請求項 5】

前記作用物質が、前記被験体における内因性 T D 2 6 の前記レベルまたは活性を増加させる、請求項 1、2、または 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

前記作用物質が、T D 2 6 の発現を増加させる、請求項 1、2、または 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

前記作用物質が、T D 2 6 の分泌を増加させる、請求項 1、2、または 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記作用物質が、T D 2 6 タンパク質またはその機能的な部分である、請求項 1、2、3、または 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の完全なアミノ酸配列と天然のシグナルペプチド配列とを含まない、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の 1 つ以上の機能的なまたはインタクトなドメインを欠くペプチドを含む、請求項 8 または 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なまたはインタクトな L P L ドメインを欠くペ

プチドを含む、請求項 8、9、または 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

前記機能的な部分が、TD26 の機能的なまたはインタクトな CCD ドメインを欠くペプチドを含む、請求項 8、9、10、または 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

前記機能的な部分が、TD26 の機能的なまたはインタクトな IVS を欠くペプチドを含む、請求項 8、9、10、11、または 12 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

前記機能的な部分が、配列番号 1 のアミノ酸 22 ~ 76 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 48 ~ 76 のペプチド、および配列番号 1 のアミノ酸 77 ~ 135 のペプチドからなる群から選択されるペプチドを含む、請求項 8 または 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

前記作用物質が、TD26 タンパク質または TD26 の機能的な部分をコードする核酸である、請求項 1、2、3、または 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 16】

前記核酸が、TD26 の前記完全なアミノ酸配列と天然のシグナルペプチドとを含まない、前記 TD26 タンパク質の機能的な部分をコードする、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記核酸が、TD26 の 1 つ以上の機能的なまたはインタクトなドメインを欠く、前記 TD26 タンパク質の機能的な部分をコードする、請求項 15 または 16 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 18】

前記核酸が、TD26 の機能的なまたはインタクトな LPL ドメインを欠く、前記 TD26 タンパク質の機能的な部分をコードする、請求項 15、16、または 17 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 19】

前記核酸が、TD26 の機能的なまたはインタクトな CCD ドメインを欠く、前記 TD26 タンパク質の機能的な部分をコードする、請求項 15、16、17、または 18 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 20】

前記核酸が、TD26 の機能的なまたはインタクトな IVS を欠く、前記 TD26 タンパク質の機能的な部分をコードする、請求項 15、16、17、18、または 19 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 21】

前記機能的な部分が、配列番号 1 のアミノ酸 22 ~ 76 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 48 ~ 76 のペプチド、および配列番号 1 のアミノ酸 77 ~ 135 のペプチドからなる群から選択されるペプチドをコードする核酸を含む、請求項 15 または 16 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

前記 TD26 タンパク質が、シグナル配列を欠く、請求項 8 または 15 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 23】

前記機能的な部分が、TD26 タンパク質のコイルドコイルドメインを含む、請求項 8、15、または 22 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 24】

前記 TD26 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のすべてまたは部分を含む、請求項 8、15、22、または 23 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 25】

前記 TD26 タンパク質が、1 つ以上の天然に存在するアミノ酸変異を含む、請求項 8

または 15 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 26】

前記 T D 26 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 1 のアミノ酸 22 ~ 198、配列番号 2、または配列番号 3 に対して少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 8 または 15 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 27】

前記核酸が、配列番号 14 または配列番号 15 のすべてまたは部分を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記核酸が、1 つ以上の一塩基多型を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記核酸が、配列番号 14 または配列番号 15 に対して少なくとも 80 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記作用物質が、インスリン受容体アンタゴニストである、請求項 1、2、または 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 31】

前記作用物質が、S 661、S 661 の機能的な部分、S 961、S 961 の機能的な部分、R B 537、および R B 537 の機能的な部分からなる群から選択される、請求項 1、2、3、または 30 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 32】

前記作用物質が、ベータ細胞増殖を引き起こすのに十分な用量で含まれ、かつ S 961、S 961 の機能的な部分、S 661、および S 661 の機能的な部分からなる群から選択される、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記作用物質が、ベータ細胞増殖を引き起こすのに十分な用量で含まれ、かつ配列番号 16、配列番号 16 の機能的な部分、配列番号 17、および配列番号 17 の機能的な部分からなる群から選択される、請求項 1、2、3、または 30 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 34】

前記作用物質が、配列番号 16 に対して少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を有するペプチドおよび配列番号 17 に対して少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を有するペプチドからなる群から選択されるペプチドである、請求項 1、2、3、または 18 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 35】

前記障害が、糖尿病、メタボリックシンドローム、グルコース不耐性、および肥満からなる群から選択される、請求項 2 または 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 36】

前記障害が、I 型糖尿病または II 型糖尿病である、請求項 2 または 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 37】

前記糖尿病が、1 型糖尿病または 2 型糖尿病である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 38】

ベータ細胞の増殖を増大させることが、前記被験体においてベータ細胞量の増加を引き起こす、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 39】

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させるための組成物であって、インスリン受容体アンタゴニストを含む、組成物。

【請求項 40】

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させる医薬の製造のためのインスリン受容体アンタゴニストの使用。

【請求項 4 1】

糖尿病の処置のための、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させることができる候補作用物質を同定する方法であって、該候補作用物質が、前記インスリン受容体に拮抗する能力を評価するステップを含む、方法。

【請求項 4 3】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる候補治療剤を同定する方法であって、該方法は、適した細胞を試験作用物質と接触させるステップおよび T D 2 6 のレベルまたは活性に対する、該試験作用物質の効果を決定するステップを含み、T D 2 6 レベルまたは活性を増加させる試験作用物質が、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる候補治療剤である、方法。

【請求項 4 4】

内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害の処置のための候補治療剤を同定する方法であって、該方法は、適した細胞を試験作用物質と接触させるステップおよび T D 2 6 のレベルまたは活性に対する、該試験作用物質の効果を決定するステップを含み、T D 2 6 レベルまたは活性を増加させる試験作用物質が、内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害の処置のための候補治療剤である、方法。

【請求項 4 5】

内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するための候補治療剤を同定する方法であって、該方法は、適した細胞を試験作用物質と接触させるステップおよび T D 2 6 のレベルまたは活性に対する、該試験作用物質の効果を決定するステップを含み、T D 2 6 レベルまたは活性を増加させる試験作用物質が、内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するための候補治療剤である、方法。

【請求項 4 6】

T D 2 6 のレベルまたは活性に対する前記試験作用物質の効果を決定するステップが、T D 2 6 の遺伝子発現レベルに対する、該試験作用物質の効果を決定することによって評価される、請求項 4 3、4 4、または 4 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 7】

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させるのに使用するための、肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質を含む組成物。

【請求項 4 8】

被験体における内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害を処置するまたは予防するのに使用するための、肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質を含む組成物。

【請求項 4 9】

被験体における内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するのに使用するための、肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質を含む組成物。

【請求項 5 0】

ベータ細胞増殖を増大させるのにまたは糖尿病、特に 1 型もしくは 2 型糖尿病を処置するもしくは予防するのに使用するための、T D 2 6 タンパク質もしくはその機能的な部分または T D 2 6 タンパク質もしくは T D 2 6 の機能的な部分をコードする核酸である作用物質を含む組成物。

【請求項 5 1】

前記作用物質が、T D 2 6 タンパク質またはその機能的な部分を含む、請求項 4 7、4 8、4 9、または 5 0 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記作用物質が、T D 2 6 タンパク質またはその機能的な部分をコードする核酸である、請求項 4 7、4 8、4 9、または 5 0 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記 T D 2 6 タンパク質が、シグナル配列を欠く、請求項 5 1 または 5 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記機能的な部分が、T D 2 6 タンパク質のコイルドコイルドメインを含む、請求項 5 1、5 2、または 5 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記 T D 2 6 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 1 9 8、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のすべてまたは部分を含む、請求項 5 1、5 2、5 3、または 5 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記 T D 2 6 タンパク質が、1 つ以上の天然に存在するアミノ酸変異を含む、請求項 5 1 または 5 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記 T D 2 6 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 1 9 8、配列番号 2、または配列番号 3 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 5 1 または 5 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記核酸が、配列番号 1 4 または配列番号 1 5 のすべてまたは部分を含む、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記核酸が、1 つ以上の一塩基多型を含む、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記核酸が、配列番号 1 4 または配列番号 1 5 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記作用物質が、インスリン受容体アンタゴニストである、請求項 4 7、4 8、または 4 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記作用物質が、S 6 6 1、S 6 6 1 の機能的な部分、S 9 6 1、S 9 6 1 の機能的な部分、R B 5 3 7、および R B 5 3 7 の機能的な部分からなる群から選択される、請求項 4 7、4 8、4 9、または 6 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記作用物質が、ベータ細胞の増殖を引き起こす用量で前記被験体に投与され、かつ S 9 6 1、S 9 6 1 の機能的な部分、S 6 6 1、および S 6 6 1 の機能的な部分からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記作用物質が、ベータ細胞の増殖を引き起こす用量で前記被験体に投与され、かつ配列番号 1 6、配列番号 1 6 の機能的な部分、配列番号 1 7、および配列番号 1 7 の機能的

な部分からなる群から選択されることを特徴とする、請求項47、48、49、61、または62のいずれかに記載の組成物。

【請求項65】

前記作用物質が、配列番号16に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸配列を有するペプチドおよび配列番号17に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸配列を有するペプチドからなる群から選択されるペプチドである、請求項47、48、49、61、または62のいずれかに記載の組成物。

【請求項66】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるための、または内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害を処置するもしくは予防するための、または被験体における内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するもしくは予防するための、または1型もしくは2型糖尿病を処置するための医薬の製造のための、TD26タンパク質もしくはその機能的な部分またはTD26タンパク質もしくはその機能的な部分をコードする核酸の使用。

【請求項67】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる医薬の製造のためのS961またはその機能的な部分の使用であって、好ましくは、TD26のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させることもなく一過性にのみ増加させるだけでもない、使用。

【請求項68】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる医薬の製造のためのS661またはその機能的な部分の使用であって、好ましくは、TD26のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させることもなく一過性にのみ増加させるだけでもない、使用。

【請求項69】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるRB537またはその機能的な部分を含む組成物であって、好ましくは、TD26のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させることもなく一過性にのみ増加させるだけでもない、組成物。

【請求項70】

サンプル中のTD26レベルを、試験個体におけるTD26関連障害の指標とする方法であって、該方法は、
該試験個体から得られるサンプルにおけるTD26レベルを決定するステップを含み、正常個体におけるTD26レベルと比較して、該試験個体において増加しているまたは減少しているTD26レベルが、TD26関連障害を示す、方法。

【請求項71】

サンプル中のTD26レベルを、個体におけるTD26関連障害の指標とする方法であって、該方法は、
該個体からのサンプルにおけるTD26レベルを検出するステップを含み、該個体における以前のTD26レベルと比較して増加しているまたは減少しているTD26レベルが、TD26関連障害を示す、方法。

【請求項72】

前記TD26レベルが、減少しており、前記TD26関連障害が、ベータ細胞増殖の減少、内因性インスリンのレベルの低下、および内因性インスリンに対する感受性の低下のうちの1つ以上によって特徴付けられる、請求項70または71のいずれかに記載の方法。

【請求項73】

前記TD26レベルが、減少しており、前記TD-26関連障害が、1型または2型糖

尿病である、請求項 7 0 ~ 7 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 4】

ベータ細胞増殖を増大させる、S 9 6 1 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

【請求項 7 5】

ベータ細胞増殖を増大させる、S 6 6 1 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

【請求項 7 6】

ベータ細胞増殖を増大させる、R B 5 3 7 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

【請求項 7 7】

そのシグナルペプチドを欠く T D 2 6 の完全なアミノ酸配列を含まず、かつベータ細胞増殖を増大させる、T D 2 6 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

【請求項 7 8】

T D 2 6 ペプチドの機能的な部分または該機能的な部分をコードする核酸を含む組成物であって、該機能的な部分が、ベータ細胞増殖を増大させることができる、組成物。

【請求項 7 9】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の天然のシグナルペプチド配列も T D 2 6 の完全なアミノ酸配列もヌクレオチド配列も含まない、または該機能的な部分が、そのシグナルペプチドを欠く T D 2 6 の完全なアミノ酸配列も、そのシグナルペプチドを欠く T D 2 6 の完全なアミノ酸配列をコードする核酸も含まない、請求項 7 8 に記載の組成物。

【請求項 8 0】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の 1 つ以上の機能的なもしくはインタクトなドメインを欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、請求項 7 8 または 7 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8 1】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なもしくはインタクトな L P L ドメインを欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、請求項 7 8、7 9、または 8 0 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8 2】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なもしくはインタクトな C C D ドメインを欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、請求項 7 8、7 9、8 0、または 8 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8 3】

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なもしくはインタクトな I V S を欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、請求項 7 8、7 9、8 0、8 1、または 8 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8 4】

前記機能的な部分が、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 7 6 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 4 8 ~ 7 6 のペプチド、および配列番号 1 のアミノ酸 7 7 ~ 1 3 5 のペプチドからなる群から選択されるペプチドまたは該ペプチドのいずれかをコードする核酸を含む、請求項 7 8 に記載の組成物。

【請求項 8 5】

T D 2 6 ポリペプチドの 1 つ以上の機能的なドメインを含む組成物であって、T D 2 6 ポリペプチドの該 1 つ以上の機能的なドメインが、ベータ細胞増殖を増大させる、組成物。

【請求項 8 6】

T D 2 6 ポリペプチドの 1 つ以上の機能的なドメインをコードする 1 つ以上の核酸を含む組成物であって、T D 2 6 の該 1 つ以上の機能的なドメインが、ベータ細胞増殖を増大

させる、組成物。

【請求項 87】

配列番号 1 のアミノ酸 22 ～ 76 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 48 ～ 76 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 77 ～ 135 のペプチド、およびその組み合わせからなる群から選択される、ベータ細胞の増殖を増大させるペプチドまたは該ペプチドのいずれかをコードする核酸を含む組成物。

【請求項 88】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるための、S961またはその機能的な部分を含む組成物であって、好ましくは、TD26のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させることもなく一過性にのみ増加させるだけでもない、組成物。

【請求項 89】

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるための、S661またはその機能的な部分を含む組成物であって、好ましくは、TD26のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させることもなく一過性にのみ増加させるだけでもない、組成物。

【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】

本発明の態様がすべて、本明細書において記載される他の態様と組み合わせ可能であり、単に簡潔さのために、すべての可能な組み合わせおよび並べ換えが、網羅的に列挙されるとは限らないことが理解される。特に定義されない限り、本明細書において使用される技術用語および科学用語はすべて、本発明が属する当技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において記載されるものに類似するまたはそれと等価である方法および材料が、本発明の実施において使用することができるが、適した方法および材料は、説明的な目的のために下記に記載される。本明細書において言及される刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献はすべて、それらの全体が参照によって明確に組み込まれる。矛盾する場合、本明細書が、定義を含めて、優先する (control)。本明細書において記載される材料、方法、および実施例は、単に説明的なものにすぎず、限定的となるように意図されない。本発明の他の特徴および利点は、以下の詳述される記載および特許請求の範囲から明らかであり、また、それによって包含される。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させる方法であって、肝細胞癌関連タンパク質 TD26 (TD26) のレベルまたは活性を増加させる、有効量の作用物質を該被験体に投与し、それによって、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるステップを含む、

方法。

(項目 2)

被験体における、内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害を処置するまたは予防するための方法であって、

肝細胞癌関連タンパク質 TD26 (TD26) のレベルまたは活性を増加させる、有効量の作用物質を該被験体に投与し、それによって、該被験体において、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させ、かつ内因性インスリンの該レベルを増加させるステップを含む、

方法。

(項目 3)

被験体における、内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するための方法であって、

肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる、有効量の作用物質を該被験体に投与し、それによって、該被験体において、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させ、かつ内因性インスリンの該レベルを増加させるステップを含む、
方法。

(項目 4)

被験体における膵臓ベータ細胞の増殖を増大させるまたは被験体における糖尿病を処置するもしくは予防するための方法であって、

肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) もしくはその機能的な部分または T D 2 6 をコードする核酸もしくはその機能的な部分である、有効量の作用物質を該被験体に投与し、それによって、該被験体における内因性インスリンの該レベルを増加させるステップを含む、

方法。

(項目 5)

前記作用物質が、前記被験体における内因性 T D 2 6 の該レベルまたは活性を増加させる、項目 1、2、または 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 6)

前記作用物質が、T D 2 6 の発現を増加させる、項目 1、2、または 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 7)

前記作用物質が、T D 2 6 の分泌を増加させる、項目 1、2、または 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 8)

前記作用物質が、T D 2 6 タンパク質またはその機能的な部分である、項目 1、2、3、または 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の完全なアミノ酸配列と天然のシグナルペプチド配列とを含まない、項目 8 に記載の方法。

(項目 1 0)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の 1 つ以上の機能的なまたはインタクトなドメインを欠くペプチドを含む、項目 8 または 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なまたはインタクトな L P L ドメインを欠くペプチドを含む、項目 8、9、または 1 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なまたはインタクトな C C D ドメインを欠くペプチドを含む、項目 8、9、1 0、または 1 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なまたはインタクトな I V S を欠くペプチドを含む、項目 8、9、1 0、1 1、または 1 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 4)

前記機能的な部分が、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 7 6 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 4 8 ~ 7 6 のペプチド、および配列番号 1 のアミノ酸 7 7 ~ 1 3 5 のペプチドからなる群から選択されるペプチドを含む、項目 8 または 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 5)

前記作用物質が、T D 2 6 タンパク質または T D 2 6 の機能的な部分をコードする核酸である、項目 1、2、3、または 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 6)

前記核酸が、T D 2 6 の前記完全なアミノ酸配列と天然のシグナルペプチドとを含まな

い、前記 T D 2 6 タンパク質の機能的な部分をコードする、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記核酸が、T D 2 6 の 1 つ以上の機能的なまたはインタクトなドメインを欠く、前記 T D 2 6 タンパク質の機能的な部分をコードする、項目 1 5 または 1 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 8)

前記核酸が、T D 2 6 の機能的なまたはインタクトな L P L ドメインを欠く、前記 T D 2 6 タンパク質の機能的な部分をコードする、項目 1 5、1 6、または 1 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 9)

前記核酸が、T D 2 6 の機能的なまたはインタクトな C C D ドメインを欠く、前記 T D 2 6 タンパク質の機能的な部分をコードする、項目 1 5、1 6、1 7、または 1 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 0)

前記核酸が、T D 2 6 の機能的なまたはインタクトな I V S を欠く、前記 T D 2 6 タンパク質の機能的な部分をコードする、項目 1 5、1 6、1 7、1 8、または 1 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 1)

前記機能的な部分が、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 7 6 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 4 8 ~ 7 6 のペプチド、および配列番号 1 のアミノ酸 7 7 ~ 1 3 5 のペプチドからなる群から選択されるペプチドをコードする核酸を含む、項目 1 5 または 1 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 2)

前記 T D 2 6 タンパク質が、シグナル配列を欠く、項目 8 または 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 3)

前記機能的な部分が、T D 2 6 タンパク質のコイルドコイルドメインを含む、項目 8、1 5、または 2 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 4)

前記 T D 2 6 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のすべてまたは部分を含む、項目 8、1 5、2 2、または 2 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 5)

前記 T D 2 6 タンパク質が、1 つ以上の天然に存在するアミノ酸変異を含む、項目 8 または 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 6)

前記 T D 2 6 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 1 9 8、配列番号 2、または配列番号 3 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 8 または 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 7)

前記核酸が、配列番号 1 4 または配列番号 1 5 のすべてまたは部分を含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記核酸が、1 つ以上の一塩基多型を含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記核酸が、配列番号 1 4 または配列番号 1 5 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記作用物質が、インスリン受容体アンタゴニストである、項目 1、2、または 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 1)

前記作用物質が、S 6 6 1、S 6 6 1の機能的な部分、S 9 6 1、S 9 6 1の機能的な部分、R B 5 3 7、およびR B 5 3 7の機能的な部分からなる群から選択される、項目1、2、3、または30のいずれかに記載の方法。

(項目32)

前記作用物質が、ベータ細胞増殖を引き起こすのに十分な用量で前記被験体に投与され、かつS 9 6 1、S 9 6 1の機能的な部分、S 6 6 1、およびS 6 6 1の機能的な部分からなる群から選択される、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記作用物質が、ベータ細胞増殖を引き起こすのに十分な用量で前記被験体に投与され、かつ配列番号16、配列番号16の機能的な部分、配列番号17、および配列番号17の機能的な部分からなる群から選択される、項目1、2、3、または30のいずれかに記載の方法。

(項目34)

前記作用物質が、配列番号16に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸配列を有するペプチドおよび配列番号17に対して少なくとも80%同一であるアミノ酸配列を有するペプチドからなる群から選択されるペプチドである、項目1、2、3、または18のいずれかに記載の方法。

(項目35)

前記障害が、糖尿病、メタボリックシンドローム、グルコース不耐性、および肥満からなる群から選択される、項目2または3のいずれかに記載の方法。

(項目36)

前記障害が、I型糖尿病またはII型糖尿病である、項目2または3のいずれかに記載の方法。

(項目37)

前記糖尿病が、1型糖尿病または2型糖尿病である、項目4に記載の方法。

(項目38)

ベータ細胞の増殖を増大させることが、前記被験体においてベータ細胞量の増加を引き起こす、項目1に記載の方法。

(項目39)

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させる方法であって、有効量のインスリン受容体アンタゴニストを、該被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目40)

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させるインスリン受容体アンタゴニストの使用。

(項目41)

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させる医薬の製造のためのインスリン受容体アンタゴニストの使用。

(項目42)

糖尿病の処置のための、項目39、40、または41のいずれかに記載の使用。

(項目43)

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させることができる候補作用物質を同定する方法であって、
該候補作用物質が、前記インスリン受容体に拮抗する能力を評価するステップを含む、方法。

(項目44)

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる候補治療剤を同定する方法であって、
適した細胞を試験作用物質と接触させるステップおよび
T D 2 6のレベルまたは活性に対する、該試験作用物質の効果を決定するステップを含み

、

T D 2 6 レベルまたは活性を増加させる試験作用物質が、膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる候補治療剤である、

方法。

(項目 4 5)

内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害の処置のための候補治療剤を同定する方法であって、

適した細胞を試験作用物質と接触させるステップおよび

T D 2 6 のレベルまたは活性に対する、該試験作用物質の効果を決定するステップを含み、

T D 2 6 レベルまたは活性を増加させる試験作用物質が、内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害の処置のための候補治療剤である、

方法。

(項目 4 6)

内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するための候補治療剤を同定する方法であって、

適した細胞を試験作用物質と接触させるステップおよび T D 2 6 のレベルまたは活性に対する、該試験作用物質の効果を決定するステップを含み、

T D 2 6 レベルまたは活性を増加させる試験作用物質が、内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するための候補治療剤である、

方法。

(項目 4 7)

T D 2 6 のレベルまたは活性に対する前記試験作用物質の効果を決定するステップが、T D 2 6 の遺伝子発現レベルに対する、該試験作用物質の効果を決定することによって評価される、項目 4 4、4 5、または 4 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 8)

膵臓ベータ細胞の増殖を、その必要のある被験体において増大させるのに使用するための、肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質。

(項目 4 9)

被験体における内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害を処置するまたは予防するのに使用するための、肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質。

(項目 5 0)

被験体における内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するまたは予防するのに使用するための、肝細胞癌関連タンパク質 T D 2 6 (T D 2 6) のレベルまたは活性を増加させる作用物質。

(項目 5 1)

ベータ細胞増殖を増大させるのにまたは糖尿病、特に 1 型もしくは 2 型糖尿病を処置するもしくは予防するのに使用するための、T D 2 6 タンパク質もしくはその機能的な部分または T D 2 6 タンパク質もしくは T D 2 6 の機能的な部分をコードする核酸である作用物質。

(項目 5 2)

前記作用物質が、T D 2 6 タンパク質またはその機能的な部分を含む、項目 4 8、4 9、5 0、または 5 1 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 5 3)

前記作用物質が、T D 2 6 タンパク質またはその機能的な部分をコードする核酸である、項目 4 8、4 9、5 0、または 5 1 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 5 4)

前記 T D 2 6 タンパク質が、シグナル配列を欠く、項目 5 2 または 5 3 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 5 5)

前記機能的な部分が、T D 2 6 タンパク質のコイルドコイルドメインを含む、項目 5 2、5 3、または 5 4 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 5 6)

前記 T D 2 6 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 1 9 8、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のすべてまたは部分を含む、項目 5 2、5 3、5 4、または 5 5 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 5 7)

前記 T D 2 6 タンパク質が、1 つ以上の天然に存在するアミノ酸変異を含む、項目 5 2 または 5 3 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 5 8)

前記 T D 2 6 タンパク質が、配列番号 1、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 1 9 8、配列番号 2、または配列番号 3 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 5 2 または 5 3 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 5 9)

前記核酸が、配列番号 1 4 または配列番号 1 5 のすべてまたは部分を含む、項目 5 3 に記載の作用物質。

(項目 6 0)

前記核酸が、1 つ以上の一塩基多型を含む、項目 5 3 に記載の作用物質。

(項目 6 1)

前記核酸が、配列番号 1 4 または配列番号 1 5 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、項目 5 3 に記載の作用物質。

(項目 6 2)

前記作用物質が、インスリン受容体アンタゴニストである、項目 4 8、4 9、または 5 0 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 6 3)

前記作用物質が、S 6 6 1、S 6 6 1 の機能的な部分、S 9 6 1、S 9 6 1 の機能的な部分、R B 5 3 7、および R B 5 3 7 の機能的な部分からなる群から選択される、項目 4 8、4 9、5 0、または 6 2 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 6 4)

前記作用物質が、ベータ細胞の増殖を引き起こす用量で前記被験体に投与され、かつ S 9 6 1、S 9 6 1 の機能的な部分、S 6 6 1、および S 6 6 1 の機能的な部分からなる群から選択される、項目 6 3 に記載の作用物質。

(項目 6 5)

前記作用物質が、ベータ細胞の増殖を引き起こす用量で前記被験体に投与され、かつ配列番号 1 6、配列番号 1 6 の機能的な部分、配列番号 1 7、および配列番号 1 7 の機能的な部分からなる群から選択される、項目 4 8、4 9、5 0、6 2、または 6 3 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 6 6)

前記作用物質が、配列番号 1 6 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を有するペプチドおよび配列番号 1 7 に対して少なくとも 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を有するペプチドからなる群から選択されるペプチドである、項目 4 8、4 9、5 0、6 2、または 6 3 のいずれかに記載の作用物質。

(項目 6 7)

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる医薬の製造のためのまたは内因性インスリンのレベルの低下と関連する障害を処置するもしくは予防するためのまたは被験体における、内因性インスリンに対する抵抗性と関連する障害を処置するもしくは予防するためのまたは 1 型もしくは 2 型糖尿病を処置するための、T D 2 6 タンパク質もしくはその機能的な部分または T D 2 6 タンパク質もしくはその機能的な部分をコードする核酸の使用。

(項目 6 8)

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる医薬の製造のための S 9 6 1 またはその機能的な部分の使用であって、好ましくは、T D 2 6 のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させないまたは一過性にのみ増加させる、使用。

(項目 6 9)

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる医薬の製造のための S 6 6 1 またはその機能的な部分の使用であって、好ましくは、T D 2 6 のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させないまたは一過性にのみ増加させる、使用。

(項目 7 0)

膵臓ベータ細胞の増殖を増大させる R B 5 3 7 またはその機能的な部分の使用であって、好ましくは、T D 2 6 のレベルまたは活性を増加させることによって、好ましくは、血中グルコースレベルを著しく増加させないまたは一過性にのみ増加させる、使用。

(項目 7 1)

試験個体における T D 2 6 関連障害を診断する方法であって、該試験個体から得られるサンプルにおける T D 2 6 レベルを決定するステップを含み、正常個体における T D 2 6 レベルと比較して、該試験個体において増加しているまたは減少している T D 2 6 レベルが、T D 2 6 関連障害を示す、

方法。

(項目 7 2)

個体における T D 2 6 関連障害を診断する方法であって、該個体からのサンプルにおける T D 2 6 レベルを検出するステップを含み、該個体における以前の T D 2 6 レベルと比較して増加しているまたは減少している T D 2 6 レベルが、T D 2 6 関連障害を示す、

方法。

(項目 7 3)

前記 T D 2 6 レベルが、減少しており、前記 T D 2 6 関連障害が、ベータ細胞増殖の減少、内因性インスリンのレベルの低下、および内因性インスリンに対する感受性の低下のうちの 1 つ以上によって特徴付けられる、項目 7 1 または 7 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 4)

前記 T D 2 6 レベルが、減少しており、前記 T D - 2 6 関連障害が、1 型または 2 型糖尿病である、項目 7 1 ~ 7 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 5)

ベータ細胞増殖を増大させる、S 9 6 1 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

(項目 7 6)

ベータ細胞増殖を増大させる、S 6 6 1 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

(項目 7 7)

ベータ細胞増殖を増大させる、R B 5 3 7 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

(項目 7 8)

そのシグナルペプチドを欠く T D 2 6 の完全なアミノ酸配列を含まず、かつベータ細胞増殖を増大させる、T D 2 6 核酸配列またはアミノ酸配列の機能的な部分からなる作用物質を含む組成物。

(項目 7 9)

T D 2 6 ペプチドの機能的な部分または該機能的な部分をコードする核酸を含む組成物であって、該機能的な部分が、ベータ細胞増殖を増大させることができる、組成物。

(項目 8 0)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の天然のシグナルペプチド配列と T D 2 6 の完全なアミ

ノ酸配列もしくはヌクレオチド配列とを含まない、または該機能的な部分が、そのシグナルペプチドを欠く T D 2 6 の完全なアミノ酸配列と、そのシグナルペプチドを欠く T D 2 6 の完全なアミノ酸配列をコードする核酸とを含まない、項目 7 9 に記載の組成物。

(項目 8 1)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の 1 つ以上の機能的なもしくはインタクトなドメインを欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、項目 7 9 または 8 0 のいずれかに記載の組成物。

(項目 8 2)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なもしくはインタクトな L P L ドメインを欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、項目 7 9、8 0、または 8 1 のいずれかに記載の組成物。

(項目 8 3)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なもしくはインタクトな C C D ドメインを欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、項目 7 9、8 0、8 1、または 8 2 のいずれかに記載の組成物。

(項目 8 4)

前記機能的な部分が、T D 2 6 の機能的なもしくはインタクトな I V S を欠くペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含む、項目 7 9、8 0、8 1、8 2、または 8 3 のいずれかに記載の組成物。

(項目 8 5)

前記機能的な部分が、配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 7 6 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 4 8 ~ 7 6 のペプチド、および配列番号 1 のアミノ酸 7 7 ~ 1 3 5 のペプチドからなる群から選択されるペプチドまたは該ペプチドのいずれかをコードする核酸を含む、項目 7 9 に記載の組成物。

(項目 8 6)

T D 2 6 ポリペプチドの 1 つ以上の機能的なドメインを含む組成物であって、T D 2 6 ポリペプチドの該 1 つ以上の機能的なドメインが、ベータ細胞増殖を増大させる、組成物

。

(項目 8 7)

T D 2 6 ポリペプチドの 1 つ以上の機能的なドメインをコードする 1 つ以上の核酸を含む組成物であって、T D 2 6 の該 1 つ以上の機能的なドメインが、ベータ細胞増殖を増大させる、組成物。

(項目 8 8)

配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 7 6 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 4 8 ~ 7 6 のペプチド、配列番号 1 のアミノ酸 7 7 ~ 1 3 5 のペプチド、およびその組み合わせからなる群から選択される、ベータ細胞の増殖を増大させるペプチドまたは該ペプチドのいずれかをコードする核酸を含む組成物。ベータ細胞。