

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-518187(P2005-518187A)

【公表日】平成17年6月23日(2005.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2005-024

【出願番号】特願2003-526954(P2003-526954)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)
A 6 1 K 35/76 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 K 14/47 (2006.01)
C 0 7 K 16/18 (2006.01)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
C 1 2 Q 1/44 (2006.01)
G 0 1 N 33/15 (2006.01)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K 35/76
A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 48/00
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 43/00 1 0 1
A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00 1 1 5
C 0 7 K 14/47
C 0 7 K 16/18
C 1 2 Q 1/02
C 1 2 Q 1/44 Z T D
G 0 1 N 33/15 Z
G 0 1 N 33/50 Z
A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成17年8月30日(2005.8.30)

【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】

G のホスデューシン結合部位に結合することが可能な作用物質の医薬的有効量を含む、心臓、心筋または心筋細胞の収縮能を増大する医薬組成物。

【請求項 2】

前記作用物質がポリペプチドである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

前記ポリペプチドが活性ホスデューシン、活性 N 末端欠失ホスデューシン、または活性ホスデューシンもしくは活性 N 末端欠失ホスデューシンの機能保存性変異体である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

前記ポリペプチドが N 末端欠失ホスデューシンまたはその機能保存性変異体である請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

前記ポリペプチドが天然ホスデューシンの少なくとも 30 ~ 60 個の N 末端アミノ酸を欠く請求項 4 記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポリペプチドが天然ホスデューシンの 217 ~ 231 個のアミノ酸を含む請求項 2 記載の組成物。

【請求項 7】

前記ポリペプチドがアミノ酸配列 F L N E Y G L L を含む請求項 2 記載の組成物。

【請求項 8】

前記作用物質が G に対する抗体である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

前記作用物質がアプタマーとして機能する核酸である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】

前記作用物質が非ポリペプチド薬である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】

前記作用物質が N 末端欠失ホスデューシンの G 上の結合部位に結合する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

G のホスデューシン結合部位に結合することが可能なポリペプチドまたは核酸をコードするベクターの医薬的有効量を含む、心臓、心筋または心筋細胞の収縮能を増大する医薬組成物。

【請求項 13】

前記ベクターが請求項 3 に記載するポリペプチドをコードする請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】

アンチセンスメカニズムにより G コンポーネントの発現を抑制する核酸の医薬的有効量を含む、心臓、心筋または心筋細胞の収縮能を増大する医薬組成物。

【請求項 15】

(a) 配列番号 2 のアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその機能保存性変異体、
(b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、天然ホスデューシンの少なくとも 50 個の N 末端アミノ酸を欠くポリペプチド、および

(c) 配列番号 2 のアミノ酸配列と比較した場合、少なくとも 80 % 同一のアミノ酸配列を有するポリペプチド
の群から選択される、活性 N 末端欠失ホスデューシン。

【請求項 16】

(a) 配列番号 1 の配列を有する核酸または遺伝暗号の縮重に基づく任意の変異体、
(b) その相補鎖が高緊縮条件下で配列番号 1 の核酸配列を有する核酸とハイブリダイズする核酸、および

(c) 配列番号 1 の配列と少なくとも 80 % 同一の配列を有する核酸の群から選択される、活性 N 末端欠失ホスデューシンをコードする核酸。

【請求項 17】

請求項 16 に記載するヌクレオチド配列を含むベクター。

【請求項 18】

アデノウイルスベクターである請求項 17 記載のベクター。

【請求項 19】

体細胞遺伝子療法に有用なガットレス (gutless) ベクターである請求項 18 記載のベクター。

【請求項 20】

G のホスデューシン結合部位に結合することが可能な抗体またはアプタマー。

【請求項 21】

ホスデューシン結合部位で G と結合することが可能な化合物を同定する方法であって、

(a) 所定濃度の G および所定濃度のホスデューシン、N 末端欠失ホスデューシンまたはその機能保存性変異体を含む混合物を、前記ホスデューシン、N 末端欠失ホスデューシンまたはその機能保存性変異体の G との結合を可能にする条件下でインキュベートする工程、

(b) G と結合できる可能性がある所定濃度の試験化合物の存在下において、前記工程 (a) に記載する条件下で前記工程 (a) に記載する混合物をインキュベートする工程、および

(c) 前記工程 (a) における混合物より高い濃度で、前記工程 (b) における混合物中にホスデューシン、前記 N 末端欠失ホスデューシンまたは前記 G と結合しない前記変異体を提供する試験化合物を選択する工程を含む方法。

【請求項 22】

前記工程 (b) が、前記試験化合物を前記工程 (a) に記載する混合物に添加することにより実行される請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

筋細胞の収縮能を増大する化合物を同定する方法であって、

(a) 好ましくは アドレナリン作動性受容体アゴニストによる、刺激後の単離筋細胞の収縮能を測定する工程、

(b) 前記工程 (a) と同様に単離筋細胞の収縮能を測定する工程であって、その際、前記筋細胞がその収縮能を増大する可能性がある試験化合物に曝露される工程、および

(c) 前記工程 (a) におけるよりも前記工程 (b) においてより高い収縮能を生じる試験化合物を選択する工程

を含む方法。

【請求項 24】

前記筋細胞が心筋細胞である請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

心筋の収縮能を増大する化合物を同定する方法であって、請求項 23 記載の方法が請求項 21 記載の方法の工程 (c) において選択される化合物を用いて実行される方法。

【請求項 26】

請求項 21 ~ 25 のいずれか記載の方法により得られたか、または得ることが可能な化合物。

【請求項 27】

心臓の筋細胞の収縮能を増大する方法であって、ホスデューシン、その機能保存性変異

体またはそれをコードする核酸を投与することを含む方法。

【請求項 28】

G 媒介性プロセスを抑制する化合物を同定する方法であって、

(i) 所定濃度で G および G 媒介性プロセスの下流コンポーネントを含む混合物をインキュベートする工程であって、その際、前記コンポーネントが前記混合物中で G 媒介性プロセスにより制御される工程、

(ii) G 、 G 媒介性プロセスの前記下流コンポーネントおよび G 媒介性プロセスを抑制する可能性がある試験化合物を含む混合物を、前記工程 (i) と同様の条件下でインキュベートする工程、および

(iii) 前記 G 媒介性プロセスにおいて G を抑制する試験化合物を選択する工程を含む方法。

【請求項 29】

前記コンポーネントがホスホリパーゼ C であり、前記混合物がさらにホスファチジルイノシトールを含有し、そして前記抑制がホスホリパーゼ C の酵素活性により定まる請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

細胞における G 媒介性プロセスを抑制する化合物を同定する方法であって、

(i) G タンパク質結合受容体のアゴニストとともに細胞をインキュベートし、G 媒介性プロセスのコンポーネントの量または活性によるシグナルを測定する工程、

(ii) 前記アゴニストおよび G 媒介性プロセスを抑制する可能性がある試験化合物とともに細胞を前記工程 (i) と同様の条件下でインキュベートし、前記 G 媒介性プロセスの前記コンポーネントの量または活性による上記シグナルを測定する工程、および

(iii) 前記工程 (i) におけるよりも前記工程 (ii) においてより低い前記コンポーネントの量または活性を生じる試験化合物を選択する工程を含む方法。

【請求項 31】

前記コンポーネントが、その活性がその酵素活性により定まるホスホリパーゼ C である請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

前記コンポーネントがブラジキニン B 1 受容体である請求項 30 記載の方法。

【請求項 33】

前記細胞が筋細胞、好ましくは心筋である、請求項 30 記載の細胞における G 媒介性プロセスを抑制する化合物を同定する方法。

【請求項 34】

筋細胞の収縮能を増大する化合物を同定する方法であって、

(i) ホスデュシンの G タンパク質複合体への結合部位の三次元構造を定める一組の原子座標を得る工程、

(ii) 前記工程 (i) で得られた原子座標を用いて合理的薬剤設計を実施することにより試験化合物を選択する工程であって、該選択はコンピューターモデリングを伴って実施される工程、

(iii) 前記試験化合物を筋細胞と接触させる工程、および

(iv) 前記筋細胞が所定の収縮能を示す所定条件下で収縮能を測定する工程を含み、

その非存在下と比較して試験化合物の存在下でより高い収縮能が認められる場合に収縮能を増大する化合物として試験化合物が同定される方法。

【請求項 35】

G 媒介性プロセスの阻害剤として用いるための化合物を同定する方法であって、

(i) ホスデュシンの G タンパク質複合体への結合部位の三次元構造を定める一

組の原子座標を得る工程、

(i i) 前記工程 (i) で得られた原子座標を用いて合理的薬剤設計を実施することにより試験化合物を選択する工程であって、該選択はコンピューターモデリングを伴って実施される工程、

(i i i) G 媒介性プロセスの測定を可能にする混合物中で、前記試験化合物を G と接触させる工程、および

(i v) G 媒介性プロセスを測定する工程

を含み、

その非存在下と比較して試験化合物の存在下で G 媒介性プロセスの活性の減少が認められる場合に G 媒介性プロセスを抑制する化合物として試験化合物が同定される方法。

【請求項 36】

G と結合できる可能性がある化合物を同定するためのスクリーニングキットであって、標識されていてもよい活性 N 末端欠失ホスデューションおよび G を含むスクリーニングキット。