

【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9月7日(2006.9.7)

【公表番号】特表2003-531565(P2003-531565A)

【公表日】平成15年10月28日(2003.10.28)

【出願番号】特願2000-576019(P2000-576019)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 45/00

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/566

C 1 2 N 5/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月21日(2006.7.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 内因性ヒトGタンパク質共役受容体(GPCR)の構成的に活性のある非内因性の変種を作製するための方法であって、該内因性GPCRは、膜貫通6領域及び細胞内ループ3領域を含んでなり、該方法は：

(a) 膜貫通6領域内のプロリン残基を含む内因性ヒトGPCRを選択すること；

(b) カルボキシ末端～アミノ末端の向きに、工程(a)のプロリン残基から16番目の内因性アミノ酸残基を同定すること；

(c) 工程(b)の同定されたアミノ酸残基を非内因性アミノ酸残基に改変して該内因性ヒトGPCRの非内因性の変種を作製すること；及び

(d) 該内因性GPCRによって誘導されるシグナルと比較した場合の該非内因性の変種に関して測定した細胞内シグナルにおける差を測定することにより、工程(c)の内因性ヒト

GPCRの非内因性の変種が構成的に活性であるかどうかを決定すること、を含んでなる方法。

【請求項2】 非内因性の構成的に活性化されたヒトGタンパク質共役受容体に対する逆アゴニスト、アゴニスト及び部分アゴニストよりなる群から選択される化合物を直接同定する方法であって、該受容体が膜貫通6領域及び細胞内ループ3領域を含んでなり、該方法は、請求項1に記載の工程(a)～(d)を含み、さらに

(e)工程(d)で同定された非内因性の構成的に活性のあるGPCRと候補化合物とを接触させること；及び

(f)該接触させた受容体での化合物効能の測定により、該化合物が該受容体の逆アゴニスト、アゴニストまたは部分アゴニストであるかどうかを決定すること、の工程を含んでなる方法。

【請求項3】 膜貫通6領域中の該プロリン残基からカルボキシ末端～アミノ末端の向きに2残基であるアミノ酸残基がトリプトファンである請求項1の方法。

【請求項4】 カルボキシ末端～アミノ末端の向きに、前記プロリン残基から16番目の内因性アミノ酸残基がリシン残基に改変されている請求項1～3のいずれか1項の方法。

【請求項5】 カルボキシ末端～アミノ末端の向きに、前記プロリン残基から16番目の内因性アミノ酸残基がアラニン残基に改変されている請求項1～3のいずれか1項の方法。

【請求項6】 カルボキシ末端～アミノ末端の向きに、前記プロリン残基から16番目の内因性アミノ酸残基がアルギニン残基に改変されている請求項1～3のいずれか1項の方法。

【請求項7】 カルボキシ末端～アミノ末端の向きに、前記プロリン残基から16番目の内因性アミノ酸残基がヒスチジン残基に改変されている請求項1～3のいずれか1項の方法。

【請求項8】 内因性ヒトGタンパク質共役受容体(GPCR)の構成的に活性のある非内因性の変種を作製するための方法であって、該内因性GPCRは、膜貫通6領域及び細胞内ループ3領域を含んでなり、該方法は：

(a)ポリヌクレオチドを提供することであって、該ポリヌクレオチドは、内因性ヒトGPCRをコードし、該内因性GPCRは、膜貫通6領域および細胞内ループ3領域を含み、該膜貫通6領域はプロリン残基を含むこと；

(b)カルボキシ末端～アミノ末端の向きに、工程(a)のGPCRの該プロリン残基から16番目の内因性アミノ酸残基に対応する、該ポリヌクレオチドのコドンと同定すること；

(c)工程(b)の同定されたコドンで非内因性アミノ酸残基をコードするように改変して非内因性ポリヌクレオチドを提供すること；

(d)該非内因性ポリヌクレオチドを宿主細胞において発現し、それにより、該内因性ヒトGPCRの非内因性の変種を提供すること；および

(e)該内因性GPCRによって誘導されるシグナルと比較した場合の該非内因性の変種に関して測定した細胞内シグナルにおける差を測定することにより、工程(d)の内因性ヒトGPCRの非内因性の変種が構成的に活性であるかどうかを決定すること、を含んでなる方法。

【請求項9】 膜貫通6領域中の該プロリン残基からカルボキシ末端～アミノ末端の向きに2残基であるアミノ酸残基がトリプトファンである請求項8の方法。

【請求項10】 工程(b)の同定されたコドンがリシンをコードするコドンに改変されている請求項8または請求項9の方法。

【請求項11】 工程(b)の同定されたコドンがアラニンをコードするコドンに改変されている請求項8または請求項9の方法。

【請求項12】 工程(b)の同定されたコドンがアルギニンをコードするコドンに改変されている請求項8または請求項9の方法。

【請求項13】 工程(b)の同定されたコドンがヒスチジンをコードするコドンに

改変されている請求項 8 または請求項 9 の方法。

【請求項 14】 直接同定された化合物が逆アゴニストである請求項 2 の方法。

【請求項 15】 直接同定された化合物がアゴニストである請求項 2 の方法。

【請求項 16】 直接同定された化合物が部分アゴニストである請求項 2 の方法。

【請求項 17】 前記化合物を製薬学的組成物中に調合する工程 (g) をさらに含んでなる請求項 2 の方法。