

【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28年12月22日(2016.12.22)

【公表番号】特表2016-505514(P2016-505514A)

【公表日】平成28年2月25日(2016.2.25)

【年通号数】公開・登録公報2016-012

【出願番号】特願2015-540267(P2015-540267)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| C 0 7 K | 14/775 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/09 | (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 N | 5/10 | (2006.01) |
| C 1 2 P | 21/02 | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/53 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/02 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 38/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/02 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|-------|
| C 0 7 K | 14/775 | Z N A |
| C 1 2 N | 15/00 | A |
| C 1 2 N | 1/15 | |
| C 1 2 N | 1/19 | |
| C 1 2 N | 1/21 | |
| C 1 2 N | 5/00 | 1 0 1 |
| C 1 2 P | 21/02 | C |
| G 0 1 N | 33/53 | N |
| A 6 1 P | 9/00 | |
| A 6 1 P | 19/02 | |
| A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 13/12 | |
| A 6 1 P | 37/02 | |
| A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 K | 37/02 | |
| A 6 1 P | 1/02 | |

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月31日(2016.10.31)

【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】

哺乳動物被験体の生体液サンプルにおける内因性抗ApoA-I抗体を検出する方法であって、

(a) 哺乳動物被験体由来の生体液サンプルを用意する工程と、

(b) 前記生体液サンプルを、少なくとも1つのアポリポタンパク質A-I (ApoA-I) のエピトープの模倣ペプチドがカップリングされた固体マトリックスと接触させる工程であって、

ここで、前記模倣ペプチドが、配列番号：8またはその変異体、配列番号：9またはその変異体、配列番号：15またはその変異体、配列番号：16またはその変異体、配列番号：17またはその変異体、配列番号：19またはその変異体、配列番号：20またはその変異体、配列番号：25またはその変異体であり、

前記模倣ペプチドの変異体が、前記模倣ペプチドの抗ApoA-I抗体への特異的結合能が損なわれることなく、その配列の1、2、3、4、5または6アミノ酸が置換、欠失、および/または化学修飾されていること以外は、前記模倣ペプチドと同一のアミノ酸配列であり、

前記結合が、前記生体液サンプルに存在する抗ApoA-I抗体が、抗原-抗体相互作用により、少なくとも1つの前記模倣ペプチドに結合するのに十分な条件下でなされる工程と、

(c) 前記固体マトリックスの表面から未結合の抗体を除去する工程と、そして

(d) 前記固体マトリックスに結合している抗原-抗体複合体の存在を検出する工程とを少なくとも含んでなり、

前記複合体の存在により、前記生体液サンプルが内因性抗ApoA-I抗体を含むことが示されることを特徴とする、方法。

【請求項2】

前記抗原抗体複合体の存在が、前記被験体が心血管疾患を患っていることを示す、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記抗原抗体複合体の存在が、前記被験体が、急性胸痛、急性冠症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、重度の頸動脈狭窄症、末期腎疾患または歯周炎を患っていることを示す、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

アポリポタンパク質A-I (ApoA-I) のエピトープの模倣ペプチドであって、当該模倣ペプチドが、

(a) 15～80アミノ酸長のアミノ酸配列を有し、

(b) 下記：

(i) 配列番号：25、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：15、配列番号：16、配列番号：17、配列番号：19、または配列番号：20、

(ii) 配列番号：25、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：15、配列番号：16、配列番号：17、配列番号：19、または配列番号：20の変異体であって、これらの配列は、前記模倣ペプチドの抗ApoA-I抗体への特異的結合能が損なわれることなく、その配列の1、2、3、4、5または6アミノ酸が置換、欠失、および/または化学修飾されていること以外は、前記配列番号：25、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：15、配列番号：16、配列番号：17、配列番号：19、または配列番号：20の配列のいずれか1つと同一のアミノ酸配列である変異体、または

(iii) (i) および/または (ii) のアミノ酸配列の2つの任意の組み合わせのいずれか1つを含むアミノ酸配列

からなり、かつ

(c) 前記(b)のアミノ酸配列の少なくとも2つの非連続アミノ酸間の内部架橋を有し、

さらに、当該模倣ペプチドは、抗ApoA-I抗体に特異的に結合することができるも

のであることを特徴とする、模倣ペプチド。

【請求項 5】

前記 (b) のアミノ酸配列が、配列番号：8、配列番号：9、またはそれらの変異体から選択されるものである、請求項4に記載の模倣ペプチド。

【請求項 6】

前記 (c) の内部架橋が、前記ペプチド配列のn位およびn+4位の2つのアミノ酸Xaa間に形成されるラクタム架橋であり、n位のXaaが、式(I)：-NH-C(H)(R)-C(O)-（式中、Rは、n+4位の後続残基に連結するラクタム架橋-(CH₂)₂-CO-NH-(CH₂)₄-である）の修飾アミノ酸であり、n+4位のXaaが、式(I)：-NH-C(H)(R')-C(O)-（式中、R'は、前記n位のXaaからラクタム架橋に連結する単結合である）の修飾アミノ酸である、請求項5に記載の模倣ペプチド。

【請求項 7】

前記 (c) の内部架橋が、前記ペプチド配列のn位およびn+7位の2つのアミノ酸Xaaを連結する炭化水素ステープルであり、n位のXaaが、式(I)：-NH-C(CH₃)(R)-C(O)-（式中、Rは、n+7位の後続Xaaに連結する炭化水素ステープル-(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₃-である）の修飾アラニンであり、n+7位のXaaが、式(I)：-NH-C(CH₃)(R')-C(O)-（式中、R'は、前記n位のXaaから炭化水素ステープルに連結する単結合である）の修飾アラニンである、請求項4に記載の模倣ペプチド。

【請求項 8】

前記 (c) の内部架橋が、前記ペプチド配列のn位およびn+4位の2つのアミノ酸Xaaを連結する炭化水素ステープルであり、n位のXaaが、式(I)：-NH-C(CH₃)(R)-C(O)-（式中、Rは、n+4位の後続Xaaに連結する炭化水素ステープル-(CH₂)₃-CH=CH-(CH₂)₃-である）の修飾アラニンであり、n+4位のXaaが、式(I)：-NH-C(CH₃)(R')-C(O)-（式中、R'は、前記n位のXaaから炭化水素ステープルに連結する単結合である）の修飾アラニンである、請求項4に記載の模倣ペプチド。

【請求項 9】

請求項4に記載の模倣ペプチドであって、下記(i)～(i v)のいずれか1つである、模倣ペプチド：

(i) b) のアミノ酸配列が配列番号：19を含み、c) の内部架橋が、19位のグルタミン酸(E)および23位のリジン(K)を連結するラクタム架橋であり、前記位置が、b) のアミノ酸配列に関するものである；

(i i) b) のアミノ酸配列が配列番号：15を含み、c) の内部架橋が、16位の(R)-2-(7'-オクテニル)-アラニンおよび23位の(S)-2-(4'-ペンテニル)-アラニンを連結する炭化水素ステープルであり、前記位置が、b) のアミノ酸配列に関するものである；

(i i i) b) のアミノ酸配列が配列番号：16を含み、c) の内部架橋が、13位の(S)-2-(4'-ペンテニル)-アラニンおよび17位の(S)-2-(4'-ペンテニル)-アラニンを連結する炭化水素ステープルであり、前記位置が、b) のアミノ酸配列に関するものである；

(i v) b) のアミノ酸配列が配列番号：17を含み、c) の内部架橋が、9位の(R)-2-(7'-オクテニル)-アラニンおよび16位の(S)-2-(4'-ペンテニル)-アラニンを連結する炭化水素ステープルであり、前記位置が、b) のアミノ酸配列に関するものである。

【請求項 10】

配列番号：9またはその変異体である、請求項4に記載の模倣ペプチド。

【請求項 11】

アセチル化N末端に遊離アミノ基を有し、アミド化C末端に遊離カルボキシ基を有する

、請求項4～10のいずれか一項に記載の模倣ペプチド。

【請求項12】

医薬として用いられる、請求項4～11に記載の模倣ペプチド。

【請求項13】

少なくとも1つの請求項4～11のいずれか一項に記載の模倣ペプチドを含んでなる、医薬組成物。

【請求項14】

ApoA-Iに関連する疾患の予防または治療に用いられる、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記模倣ペプチドが請求項10に記載の模倣ペプチドである、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

心血管疾患用バイオマーカーとして、生体液サンプルにおける抗ApoA-I抗体を検出するためのキットであって、少なくとも1つの請求項4～11のいずれか一項に記載の模倣ペプチド、その変異体、またはそれらの組み合わせを含んでなる、キット。

【請求項17】

模倣ペプチドが請求項4～11のいずれか一項に記載の模倣ペプチドである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。