

【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 A p o A - 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 (A p o A - 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： 1 5 またはその変異体、配列番号： 1 6 またはその変異体、配列番号： 1 7 またはその変異体、配列番号： 1 9 またはその変異体、配列番号： 2 0 またはその変異体、配列番号： 2 5 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 A p o A - 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 A p o A - 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 A p o A - 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 (A p o A - 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) 1 5 ~ 8 0 アミノ酸長のアミノ酸配列を有し、

(b) 下記：

(i) 配列番号： 2 5、配列番号： 8、配列番号： 9、配列番号： 1 5、配列番号： 1 6、配列番号： 1 7、配列番号： 1 9、または配列番号： 2 0、

(i i) 配列番号： 2 5、配列番号： 8、配列番号： 9、配列番号： 1 5、配列番号： 1 6、配列番号： 1 7、配列番号： 1 9、または配列番号： 2 0 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 A p o A - 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： 2 5、配列番号： 8、配列番号： 9、配列番号： 1 5、配列番号： 1 6、配列番号： 1 7、配列番号： 1 9、または配列番号： 2 0 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

(i i i) (i) および / または (i i) 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 A p o A - 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)： $-NH-C(H)(R)-C(O)-(式中、Rは、n+4位の後続残基に連結するラクタム架橋-(CH_2)_2-CO-NH-(CH_2)_4-$ 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)： $-NH-C(CH_3)(R)-C(O)-(式中、Rは、n+7位の後続Xaaに連結する炭化水素ステープル-(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_3-$ である)の修飾アラニンであり、 $n + 7$ 位の Xaa が、式 (I)： $-NH-C(CH_3)(R')-C(O)-(式中、R'は、前記n位のXaaから炭化水素ステープルに連結する単結合である)の修飾アラニンである、請求項 4 に記載の模倣ペプチド。$

【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)： $-NH-C(CH_3)(R)-C(O)-(式中、Rは、n+4位の後続Xaaに連結する炭化水素ステープル-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_3-$ である)の修飾アラニンであり、 $n + 4$ 位の Xaa が、式 (I)： $-NH-C(CH_3)(R')-C(O)-(式中、R'は、前記n位のXaaから炭化水素ステープルに連結する単結合である)の修飾アラニンである、請求項 4 に記載の模倣ペプチド。$

【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) ~ (iv) 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；

(ii) 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；

(iii) 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；

(iv) 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 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の模倣ペプチド。

【請求項 1 2】

医薬として用いられる、請求項 4 ~ 1 1 に記載の模倣ペプチド。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つの請求項 4 ~ 1 1 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 1 4】

A p o A - 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 1 3 に記載の医薬
組成物。

【請求項 1 5】

前記模倣ペプチドが請求項 1 0 に記載の模倣ペプチドである、請求項 1 4 に記載の医薬
組成物。

【請求項 1 6】

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 A p o A - 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 ~ 1 1 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 1 7】

模倣ペプチドが請求項 4 ~ 1 1 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。