

【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22年6月17日(2010.6.17)

【公表番号】特表2009-536182(P2009-536182A)

【公表日】平成21年10月8日(2009.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2009-040

【出願番号】特願2009-508423(P2009-508423)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/47 Z N A

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

G 0 1 N 33/15

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/68

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月20日(2010.4.20)

【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】

ACPAと該ACPAにより認識されるシトルリン化抗原との免疫複合体でインビトロで活性化されたマクロファージにより産生されるTNF- の量を減少させることができ、以下のペプチド：

a) 配列 X_1 PAPPPISGGGY X_2 AX X_3 (配列番号 1)(ここで、 X_1 、 X_2 及び X_3 は各々シトルリル残基又はアルギニル残基を表し、残基 X_2 又は X_3 の少なくとも一方はシトルリル残基である)により規定されるペプチド；

b) 配列GPX X_1 VVEX X_2 HQSACKDS(配列番号 2)(ここで、 X_1 及び X_2 は各々シトルリル残基又はアルギニル残基を表し、残基 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はシトルリル残基である)により規定されるペプチド；

c) 配列SGIGTLDGFX X_1 HX X_2 HPD(配列番号 3)(ここで、 X_1 及び X_2 は各々シトルリル残基又はアルギニル残基を表し、残基 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はシトルリル残基である)により規定されるペプチド；

d) 配列VDIDIKIX X_1 SCX X_2 GSCS(配列番号 4)(ここで、 X_1 及び X_2 は各々シトルリル残基又は

アルギニル残基を表し、残基 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はシトルリル残基である)により規定されるペプチド；

e) 配列 X_1 GHAKSX $_2$ PVX $_3$ GIHTS(配列番号5)(ここで、 X_1 、 X_2 及び X_3 は各々シトルリル残基又はアルギニル残基を表し、残基 X_1 、 X_2 又は X_3 の少なくとも1つはシトルリル残基である)により規定されるペプチド；

f) 上記ペプチドa)～e)の1つの、少なくとも1つのシトルリル残基を含む少なくとも5つの連続アミノ酸を含んでなるペプチド

から選択されることを特徴とする、医薬としての使用のためのシトルリン化ペプチド。

【請求項2】

以下：

- 配列番号1の配列(ここで、少なくとも X_3 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド；

- 配列番号2の配列(ここで、少なくとも X_2 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド；

- 配列番号3の配列(ここで、少なくとも X_2 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド；

- 配列番号4の配列(ここで、少なくとも X_1 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド；

- 配列番号5の配列(ここで、少なくとも X_3 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド

からなる群より選択されることを特徴とする、請求項1に記載の医薬としての使用のためのシトルリン化ペプチド。

【請求項3】

以下：

- 配列番号1の配列(ここで、 X_1 、 X_2 及び X_3 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列を含んでなる少なくとも16アミノ酸のペプチド；

- 配列番号2の配列(ここで、 X_1 及び X_2 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド；

- 配列番号3の配列(ここで、 X_1 及び X_2 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド；

- 配列番号4の配列(ここで、 X_1 及び X_2 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも5つの連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド；

- 配列番号5の配列(ここで、 X_1 、 X_2 及び X_3 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド、又は該配列の前記シトルリル残基を含有する少なくとも10の連続アミノ酸のフラグメントを含んでなるペプチド

からなる群より選択されることを特徴とする、請求項2に記載の医薬としての使用のためのシトルリン化ペプチド。

【請求項4】

配列番号1の配列(ここで、 X_1 、 X_2 及び X_3 はシトルリル残基である)により規定されるペプチド及び配列番号2の配列(ここで、 X_1 及び X_2 はシトルリル残基である)により規定されるペプチドから選択されることを特徴とする、請求項3に記載の医薬としての使用のためのシトルリン化ペプチド。

【請求項 5】

末端カルボキシル(COOH)官能基がカルボキサミド(CONH₂)官能基で置換されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬としての使用のためのシトルリン化ペプチド。

【請求項 6】

炎症性疾患の治療における使用のためであることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬としての使用のためのシトルリン化ペプチド。

【請求項 7】

前記炎症性疾患が慢性関節リウマチであることを特徴とする、請求項 6 に記載の医薬としての使用のためのシトルリン化ペプチド。

【請求項 8】

a) 抗シトルリン化ペプチド自己抗体(ACPA)を該ACPAと反応性のシトルリン化ペプチド抗原と、該ACPAと該シトルリン化抗原との免疫複合体の形成を可能にする条件下で接触させ；

b) a) で形成した前記免疫複合体をマクロファージと、該免疫複合体による該マクロファージの活性化を可能にする条件下で接触させ、該マクロファージにより産生される少なくとも 1 つの炎症促進性サイトカインの量を決定し；

c) 工程 a) 及び工程 b) を繰返し(ここで、該両工程の一方及び/又は他方の工程は試験分子の存在下で繰り返される)；

d) 産生される炎症促進性サイトカインの量を前記試験分子の非存在下と存在下とで比較すること

を含んでなることを特徴とする、分子の炎症調整特性をインビトロで評価する方法。

【請求項 9】

- 前記試験分子の各々を用いて請求項 8 に記載の方法を実施し；

- マクロファージにより産生される炎症促進性サイトカインの量を改変し得る分子を選択すること

を含んでなることを特徴とする、炎症調整分子を選択する方法。

【請求項 10】

抗炎症性分子を選択する方法であり、マクロファージにより産生される炎症促進性サイトカインの量を減少させ得る分子を選択することを含んでなることを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記シトルリン化ペプチド抗原が、シトルリン化フィブリノゲン、シトルリン化フィラグリン、シトルリン化ビメンチン及びそれらのシトルリン化フラグメント並びにそれらの混合物を含んでなる群より選択されることを特徴とする、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

定量される前記炎症促進性サイトカインがTNF- α であることを特徴とする、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。