

【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23年12月1日(2011.12.1)

【公表番号】特表2011-501672(P2011-501672A)

【公表日】平成23年1月13日(2011.1.13)

【年通号数】公開・登録公報2011-002

【出願番号】特願2010-530102(P2010-530102)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/12	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K	16/18	Z N A
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
A 0 1 K	67/027	
C 1 2 N	5/00	1 0 2
A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月13日(2011.10.13)

【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】

プレグナンX受容体(PXR)タンパク質またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩をスクリーニングする方法であって、該PXR受容体を1つまたは複数の候補化合物と接触させる工程、および該PXR受容体を調整する化合物またはその塩を選択する工程を含む、方法。

【請求項2】

前記候補化合物がリファマイシンアナログを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記調整が、PXRタンパク質またはそのフラグメントのリファマイシンアナログへの結合によって誘導されるシグナル伝達の調整を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記 PXR 受容体が、膜に結合し、トランスジェニックマウス中に存在し、アッセイプレート中に存在し、細胞中に存在し、そして / または人工膜中に存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 PXR タンパク質が、配列アクセシション番号 O75469、Q8SQ01、Q9R1A7、O54915、NP_148934、NP_003880もしくはNP_071285、またはそのフラグメントもしくは改変体によって示されるアミノ酸配列、あるいは配列アクセシション番号 NM_033013、NM_009803、NM_022002、NM_003889、CS618137、CS618135、CS618133、またはそのフラグメントもしくは改変体によって示される核酸を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

CYP3A11、GSTA1、MRP2、およびOATP2が全て上方制御された、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

リファキシミンでの前処理をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

候補化合物での前記 PXR 受容体タンパク質の前処理をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記候補化合物での前処理が、CYP3A 基質ミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさない、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記候補化合物での前処理が、1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} を増加させ、 T_{max} を減少させる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

CYP3A11 が、前記候補化合物での処理後、コントロールと比較して約 1 倍 ~ 約 4 倍増加する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

候補化合物での処理後に GSTA1 mRNA が上方制御される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記上方制御が約 65% ~ 約 200% の範囲である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

候補化合物処理後に腸内 MRP2 mRNA が上方制御される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

PXR 受容体タンパク質またはその活性フラグメントおよびリファマイシンアナログを含む、PXR 受容体またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩をスクリーニングするためのキット。

【請求項 16】

プレグナン X 受容体 (PXR) タンパク質またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩、もしくは PXR タンパク質またはそのフラグメントのリファマイシンアナログへの結合によって誘導されるシグナル伝達を調整する化合物またはその塩を含む、PXR 関連障害を治療するための医薬。

【請求項 17】

プレグナン X 受容体 (PXR) タンパク質またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩を含む、被験体の PXR 関連障害を治療、予防、または緩和するための組成物。

【請求項 18】

前記調整が、PXR タンパク質またはそのフラグメントのリファマイシンアナログへの結合によって誘導されるシグナル伝達の調整を含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 P X R タンパク質が、配列アクセッショング番号 O 7 5 4 6 9、Q 8 S Q 0 1、Q 9 R 1 A 7、O 5 4 9 1 5、N P _ 1 4 8 9 3 4、N P _ 0 0 3 8 8 0 もしくは N P _ 0 7 1 2 8 5、またはそのフラグメントもしくは改変体によって示されるアミノ酸配列あるいは配列アクセッショング番号 N M _ 0 3 3 0 1 3、N M _ 0 0 9 8 0 3、N M _ 0 2 2 0 0 2、N M _ 0 0 3 8 8 9、C S 6 1 8 1 3 7、C S 6 1 8 1 3 5、C S 6 1 8 1 3 3、またはそのフラグメントもしくは改変体によって示される核酸を含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 20】

治療効果を生成するのに有効な量で P X R タンパク質アゴニストを含む、組成物。

【請求項 21】

内因性プレグナン X 受容体 (P X R) 遺伝子のホモ接合性破壊を含む、トランスジェニックマウス。

【請求項 22】

前記マウスがヒト P X R 遺伝子を含む、請求項 2_1 に記載のトランスジェニックマウス。

【請求項 23】

請求項 2_1 に記載のトランスジェニックマウスから単離した細胞または組織。

【請求項 24】

P X R 遺伝子または P X R 遺伝子発現産物の活性を調整することができる薬剤を同定する方法であって、

推定上の薬剤を請求項 2_2 に記載のトランスジェニックマウスに投与する工程、
該薬剤を野生型コントロールマウスに投与する工程、および
該トランスジェニックマウスの生理学的応答をコントロールマウスの応答と比較する工程であって、該トランスジェニックマウスと該コントロールマウスとの間の生理学的応答の相違は、該薬剤が該遺伝子または遺伝子発現産物の活性を調整することができる指標である、工程
を含む、方法。

【請求項 25】

腸疾患活性を有する薬物候補をスクリーニングする方法であって、

配列 N M _ 0 3 3 0 1 3、N M _ 0 0 9 8 0 3、N M _ 0 2 2 0 0 2、N M _ 0 0 3 8 8 9、C S 6 1 8 1 3 7、C S 6 1 8 1 3 5、C S 6 1 8 1 3 3 からなる群から選択される核酸配列によってコードされる P X R 遺伝子、または O 7 5 4 6 9、Q 8 S Q 0 1、Q 9 R 1 A 7、O 5 4 9 1 5、N P _ 1 4 8 9 3 4、N P _ 0 0 3 8 8 0、N P _ 0 7 1 2 8 5、そのフラグメントもしくは改変体を発現する細胞を提供する工程、
該細胞を薬物候補と接触させる工程、および

組織サンプル中の B D ポリヌクレオチドの発現に対する該薬物候補の影響をモニタリングする工程

を含む、方法。

【請求項 26】

P X R ポリペプチドに結合する、単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 27】

前記抗体またはそのフラグメントが固体支持体に付着し、該抗体がモノクローナル抗体であり、該抗体がポリクローナル抗体であり、そして / または該抗体またはそのフラグメントが検出可能な標識をさらに含む、請求項 2_6 に記載の単離抗体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 1】

他の実施形態を以下に開示する。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

プレグナンX受容体(PXR)タンパク質またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩をスクリーニングする方法であって、該PXR受容体を1つまたは複数の候補化合物と接触させる工程、および該PXR受容体を調整する化合物またはその塩を選択する工程を含む、方法。

(項目2)

前記候補化合物がリファマイシンアナログを含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記調整が、PXRタンパク質またはそのフラグメントのリファマイシンアナログへの結合によって誘導されるシグナル伝達の調整を含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記PXR受容体が、膜に結合し、トランスジェニックマウス中に存在し、アッセイプレート中に存在し、細胞中に存在し、そして/または人工膜中に存在する、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記PXRタンパク質が、配列アクセッショ番号O75469、Q8SQ01、Q9R1A7、O54915、NP_148934、NP_003880もしくはNP_071285、またはそのフラグメントもしくは改変体によって示されるアミノ酸配列、あるいは配列アクセッショ番号NM_033013、NM_009803、NM_022002、NM_003889、CS618137、CS618135、CS618133、またはそのフラグメントもしくは改変体によって示される核酸を含む、項目1に記載の方法。

(項目6)

CYP3A11、GSTA1、MRP2、およびOATP2が全て上方制御された、項目1に記載の方法。

(項目7)

リファキシミンでの前処理をさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目8)

候補化合物での前記PXR受容体タンパク質の前処理をさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記候補化合物での前処理が、CYP3A基質ミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさない、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記候補化合物での前処理が、1'-ヒドロキシミダゾラムのC_{m_ax}を増加させ、T_{m_ax}を減少させる、項目8に記載の方法。

(項目11)

CYP3A11が、前記候補化合物での処理後、コントロールと比較して約1倍～約4倍増加する、項目1に記載の方法。

(項目12)

候補化合物での処理後にGSTA1 mRNAが上方制御される、項目1に記載の方法。

(項目13)

前記上方制御が約65%～約200%の範囲である、項目12に記載の方法。

(項目14)

候補化合物処理後に腸内MRP2 mRNAが上方制御される、項目1に記載の方法。

(項目15)

PXR受容体タンパク質またはその活性フラグメントおよびリファマイシンアナログを含む、PXR受容体またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩をスクリーニン

グするためのキット。

(項目16)

プレグナンX受容体(PXR)タンパク質またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩、もしくはPXRタンパク質またはそのフラグメントのリファマイシンアナログへの結合によって誘導されるシグナル伝達を調整する化合物またはその塩を含む、PXR関連障害を治療するための医薬。

(項目17)

プレグナンX受容体(PXR)タンパク質またはそのフラグメントを調整する化合物またはその塩を投与する工程を含む、被験体のPXR関連障害を治療、予防、または緩和する方法。

(項目18)

前記調整が、PXRタンパク質またはそのフラグメントのリファマイシンアナログへの結合によって誘導されるシグナル伝達の調整を含む、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記PXR受容体が、膜に結合し、トランスジェニックマウス中に存在し、アッセイプレート中に存在し、細胞中に存在し、そして/または人工膜中に存在する、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記PXRタンパク質が、配列アクセッション番号O75469、Q8SQ01、Q9R1A7、O54915、NP_148934、NP_003880もしくはNP_071285、またはそのフラグメントもしくは変形体によって示されるアミノ酸配列あるいは配列アクセッション番号NM_033013、NM_009803、NM_022002、NM_003889、CS618137、CS618135、CS618133、またはそのフラグメントもしくは変形体によって示される核酸を含む、項目17に記載の方法。

。

(項目21)

治療効果を生成するのに有効な量でPXRタンパク質アゴニストを含む、組成物。

(項目22)

内因性プレグナンX受容体(PXR)遺伝子のホモ接合性破壊を含む、トランスジェニックマウス。

(項目23)

前記マウスがヒトPXR遺伝子を含む、項目22に記載のトランスジェニックマウス。

(項目24)

項目22に記載のトランスジェニックマウスから単離した細胞または組織。

(項目25)

PXR遺伝子またはPXR遺伝子発現産物の活性を調整することができる薬剤を同定する方法であって、

推定上の薬剤を項目23に記載のトランスジェニックマウスに投与する工程、

該薬剤を野生型コントロールマウスに投与する工程、および

該トランスジェニックマウスの生理学的応答をコントロールマウスの応答と比較する工程であって、該トランスジェニックマウスと該コントロールマウスとの間の生理学的応答の相違は、該薬剤が該遺伝子または遺伝子発現産物の活性を調整することができることの指標である、工程

を含む、方法。

(項目26)

腸疾患活性を有する薬物候補をスクリーニングする方法であって、

配列NM_033013、NM_009803、NM_022002、NM_003889、CS618137、CS618135、CS618133からなる群から選択される核酸配列によってコードされるPXR遺伝子、またはO75469、Q8SQ01、Q9R1A7、O54915、NP_148934、NP_003880、NP_0712

8 5、そのフラグメントもしくは改変体を発現する細胞を提供する工程、

該細胞を薬物候補と接触させる工程、および

組織サンプル中の B D ポリヌクレオチドの発現に対する該薬物候補の影響をモニタリングする工程

を含む、方法。

(項目 2 7)

P X R ポリペプチドに結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 2 8)

前記抗体またはそのフラグメントが固体支持体に付着し、該抗体がモノクローナル抗体であり、該抗体がポリクローナル抗体であり、そして / または該抗体またはそのフラグメントが検出可能な標識をさらに含む、項目 2 7 に記載の単離抗体。