

【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19年11月29日(2007.11.29)

【公表番号】特表2003-510078(P2003-510078A)

【公表日】平成15年3月18日(2003.3.18)

【出願番号】特願2001-526947(P2001-526947)

【国際特許分類】

C 12 N	15/09	(2006.01)
A 61 K	31/7088	(2006.01)
A 61 K	31/7115	(2006.01)
A 61 K	31/712	(2006.01)
A 61 K	31/7125	(2006.01)
A 61 K	35/76	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	48/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 K	14/47	(2006.01)
C 07 K	16/18	(2006.01)
C 12 N	1/15	(2006.01)
C 12 N	1/19	(2006.01)
C 12 N	1/21	(2006.01)
C 12 P	21/08	(2006.01)
C 12 Q	1/02	(2006.01)
G 01 N	33/15	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)

【F I】

C 12 N	15/00	Z N A A
A 61 K	31/7088	
A 61 K	31/7115	
A 61 K	31/712	
A 61 K	31/7125	
A 61 K	35/76	
A 61 K	45/00	
A 61 K	48/00	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	43/00	1 2 1
C 07 K	14/47	
C 07 K	16/18	
C 12 N	1/15	
C 12 N	1/19	
C 12 N	1/21	
C 12 P	21/08	
C 12 Q	1/02	
G 01 N	33/15	Z
G 01 N	33/50	Z
C 12 N	5/00	A
A 61 P	35/00	

【手続補正書】**【提出日】**平成19年9月27日(2007.9.27)**【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】 単離された核酸分子であって、以下：

- (a) 配列番号2または配列番号4のアミノ酸配列をコードする核酸分子、
- (b) (a)の対立遺伝子改変体、および
- (c) (a)または(b)の相補体、

からなる群より選択される、単離された核酸分子。

【請求項2】 前記単離された核酸分子が配列番号2をコードする、請求項1に記載の単離された核酸分子。

【請求項3】 前記単離された核酸分子が配列番号4をコードする、請求項1に記載の単離された核酸分子。

【請求項4】 前記単離された核酸分子が配列番号1または配列番号3のヌクレオチド配列を含む、請求項1に記載の単離された核酸分子。

【請求項5】 単離されたP-糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメントであって、配列番号2のアミノ酸12、24、30、74、78、86、89、90、91、92、95、97、99、102、103、104、185、324、363、518、635、650、656、659、677、730、738、742、745、761、765、835、851、921、967、1003、1027、1038、1048、1103、1128、1168および1277ならびに配列番号4のアミノ酸93、94および95からなる群より選択されるカニクイザルP-糖タンパク質の少なくとも1つのアミノ酸を含み、ここで、該P-糖タンパク質は、カニクイザルP-糖タンパク質の少なくとも1つのアミノ酸以外はヒトP-糖タンパク質に同一であり、そしてここで、該P-糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメントは、少なくとも10アミノ酸長である、単離されたP-糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメント。

【請求項6】 前記ヒトP-糖タンパク質が、配列番号5および配列番号6の群から選択される、請求項5に記載の単離されたP-糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメント。

【請求項7】 単離されたP-糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメントであって、配列番号2のアミノ酸3、6、8、10、13、17、19、20、21、26、30、36、38、48、52、56、64、74、78、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、98、100、101、102、103、104、105、106、110、113、145、190、197、210、231、319、324、327、345、363、395、451、455、456、468、473、494、518、530、631、641、642、648、650、655、656、664、665、672、673、674、675、683、687、689、691、692、694、701、705、715、729、730、734、742、743、745、754、757、765、835、912、918、921、940、941、944、966、967、968、970、972、981、1008、1015、1023、1024、1048、1093、1096、1103、1128、1142、1146、1147、1156、1160、1163、1166、1150および1271ならびに配列番号4のアミノ酸93および94からなる群より選択されるカニクイザルP-糖タンパク質の少なくとも1つのアミノ酸を含み、ここで、該P-糖タンパク質は、カニクイザルP-糖タンパク質の少なくとも1つのアミノ酸以外はイヌ

P - 糖タンパク質に同一であり、そしてここで、該 P - 糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメントは、少なくとも 10 アミノ酸長である、単離された P - 糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメント。

【請求項 8】 前記イヌ P - 糖タンパク質が、配列番号 7 および配列番号 8 の群から選択される、請求項 7 に記載の単離された P - 糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメント。

【請求項 9】 請求項 5 または請求項 7 に記載の単離された P - 糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメントであって、ここで、該ポリペプチドまたはそのフラグメントのアミノ酸配列は、配列番号 2 、配列番号 2 のフラグメント、配列番号 4 および配列番号 4 のフラグメントからなる群より選択されるアミノ酸配列である、単離された P - 糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメント。

【請求項 10】 請求項 5 ~ 9 のいずれかに記載の単離された P - 糖タンパク質ポリペプチドまたはそのフラグメントをコードする、単離された核酸分子。

【請求項 11】 プロモーターに作動可能に連結された、請求項 1 に記載の単離された核酸分子を含む、発現ベクター。

【請求項 12】 プロモーターに作動可能に連結された、請求項 10 に記載の単離された核酸分子を含む、発現ベクター。

【請求項 13】 請求項 11 に記載の発現ベクターを用いて形質転換されたかまたはトランスフェクトされた、宿主細胞。

【請求項 14】 請求項 12 に記載の発現ベクターを用いて形質転換されたかまたはトランスフェクトされた、宿主細胞。

【請求項 15】 ヒト P - 糖タンパク質を結合セズ、請求項 5 に記載の単離されたポリペプチドを選択的に結合する因子。

【請求項 16】 前記因子がポリペプチドである、請求項 15 に記載の因子。

【請求項 17】 請求項 16 に記載の因子であって、ここで、前記ポリペプチドは、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、F_ab 抗体フラグメント、F(a b)₂ 抗体フラグメントおよび C D R 3 領域を含む抗体フラグメントからなる群より選択される、因子。

【請求項 18】 請求項 1 または請求項 10 に記載の単離された核酸分子を選択的に結合する因子であって、ここで、該因子は、配列番号 1 のヌクレオチド 88 ~ 111 またはヌクレオチド 100 ~ 117 からなる核酸分子を結合しない、因子。

【請求項 19】 化合物のバイオアベイラビリティを予測する方法であって、該方法は、以下：

第 1 の P - 糖タンパク質による試験化合物の膜貫通輸送を測定する工程、該第 1 の P - 糖タンパク質および第 2 の P - 糖タンパク質による該試験化合物の膜貫通輸送を比較し、該試験化合物のバイオアベイラビリティを予測する工程であって、ここで、該第 1 の P - 糖タンパク質および該第 2 の P - 糖タンパク質による相対的な輸送量または輸送速度は、該試験化合物のバイオアベイラビリティを予測する、工程、を包含する、方法。

【請求項 20】 前記第 1 の P - 糖タンパク質が、イヌ P - 糖タンパク質および靈長類 P - 糖タンパク質からなる群より選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】 前記第 1 の P - 糖タンパク質が、請求項 5 または請求項 7 に記載のポリペプチドである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】 前記第 2 の P - 糖タンパク質が、ヒト P - 糖タンパク質である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】 哺乳動物細胞中の P - 糖タンパク質トランスポーター活性を阻害するための方法であって、該方法は、該哺乳動物細胞を、該哺乳動物細胞における P - 糖タンパク質トランスポーター活性を阻害するに有効な量の請求項 18 に記載の因子と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 24】 被験体中の薬物のバイオアベイラビリティを増加するための組成物

であって、該組成物は、薬物のバイオアベイラビリティを増加するに有効な量で請求項18に記載の因子を含む、組成物。

【請求項25】 前記組成物が前記薬物を投与する前の投与に適切である、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】 前記組成物が前記薬物との同時の投与に適切である、請求項24に記載の組成物。

【請求項27】 細胞中のP-糖タンパク質トランスポーター活性を増加するための方法であって、該方法は、該細胞を、請求項1に記載の核酸分子および請求項10に記載の核酸分子からなる群より選択される分子と、該細胞におけるP-糖タンパク質トランスポーター活性を増加するに有効な量で接触させる工程を包含する、方法。

【請求項28】 P-糖タンパク質トランスポーター活性と関連する疾患の処置において有用な薬理学的因素に関するリード化合物を同定するための方法であって、該方法は、以下：

請求項5または請求項7に記載のP-糖タンパク質を含む、細胞または他の膜包囲空間を提供する工程；

該細胞または他の膜包囲空間を、候補薬理学的因素の非存在下でP-糖タンパク質トランスポーター活性の第1の量をもたらす条件下で、該候補薬理学的因素と接触させる工程；

該P-糖タンパク質トランスポーター活性に対する該薬理学的因素の効果の尺度として、P-糖タンパク質トランスポーター活性の第2の量を決定する工程であって、ここで、該第1の量よりも少ないP-糖タンパク質トランスポーター活性の第2の量は、該候補薬理学的因素がP-糖タンパク質トランスポーター活性を減少する薬理学的因素に関するリード化合物であることを示し、そしてここで、該第1の量よりも多いP-糖タンパク質トランスポーター活性の第2の量は、該候補薬理学的因素がP-糖タンパク質トランスポーター活性を増加する薬理学的因素に関するリード化合物であることを示す、工程、を包含する、方法。

【請求項29】 請求項28に記載の方法であって、該方法は、検出可能な化合物で前記細胞または他の膜包囲空間を充填する工程であって、ここで、該化合物は、前記P-糖タンパク質トランスポーター活性の尺度として検出される工程をさらに包含する、方法。

【請求項30】 P-糖タンパク質を選択的に結合する化合物を同定するための方法であって、

請求項5または請求項7に記載のP-糖タンパク質を化合物と接触させる工程、該化合物の該P-糖タンパク質への結合を決定する工程、を包含する、方法。

【請求項31】 前記P-糖タンパク質のP-糖タンパク質トランスポーター活性に対する前記化合物の効果を決定する工程をさらに包含する、請求項30に記載の方法。

【請求項32】 前記P-糖タンパク質のATPase活性に対する前記化合物の効果を決定する工程をさらに包含する、請求項30に記載の方法。

【請求項33】 P-糖タンパク質のATPase活性を決定するための方法であって、該方法は、以下：

請求項12もしくは請求項14に記載の宿主細胞、またはその膜画分を、試験薬物と接触させる工程、および

該P-糖タンパク質のATPase活性を測定する工程、を包含する、方法。

【請求項34】 前記ATPase活性を測定する工程が、異なる時間に少なくとも2回実施される、請求項33に記載の方法。

【請求項35】 P-糖タンパク質による化合物の膜貫通輸送を決定するための方法であって、該方法は、以下：

請求項12または請求項14に記載の宿主細胞、またはその膜画分を、試験薬物と接触

させる工程、および

頂端側から側底側の方向および側底側から頂端側の方向からなる群より選択される少なくとも1つの輸送方向の傾斜条件下において、該試験薬物の輸送を測定する工程、を包含する、方法。

【請求項36】前記試験薬物の輸送を測定する工程が、異なる時間に少なくとも2回実施される、請求項35に記載の方法。