

【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 18 年 11 月 9 日 (2006.11.9)

【公表番号】特表 2003-525018 (P2003-525018A)

【公表日】平成 15 年 8 月 26 日 (2003.8.26)

【出願番号】特願 2000-576021 (P2000-576021)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (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)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/566

C 1 2 N 5/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 9 月 25 日 (2006.9.25)

【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】治療薬としての使用のための G タンパク質共役受容体のアゴニストおよび部分的アゴニストを同定するために、候補化合物をスクリーニングする方法であって、ここで、該 G タンパク質共役受容体が、

(a) 配列番号 82 のアミノ酸配列；

(b) 配列番号 82 のアミノ酸配列であって、

(i) 配列番号 82 のアミノ酸位置 43 のプロリンのアラニンへの置換；

(i i) 配列番号 82 のアミノ酸位置 97 のリジンのアスパラギンへの置換；および

(i i i) 配列番号 82 のアミノ酸位置 130 のイソロイシンのフェニルアラニンへの置換；

からなる群より選択される 1 個以上のアミノ酸置換を含む、配列番号 82 のアミノ酸配列；

(c) 配列番号 82 のアミノ酸配列であって、ここで、配列番号 82 のアミノ酸配列が、配列番号 82 のアミノ酸位置 43 のプロリンのアラニンへの置換、配列番号 82 のアミノ酸位置 97 のリジンのアスパラギンへの置換；および配列番号 82 のアミノ酸位置 130

0 のイソロイシンのフェニルアラニンへの置換を有する、アミノ酸配列；

(d) 核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされた、Gタンパク質共役受容体のアミノ酸配列であって、該核酸配列は、特異的プライマーである配列番号79および配列番号80を用いて、ヒトDNAサンプルにおいて、PCRを行うことによって得られる配列である、アミノ酸配列；

(e) ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされたGタンパク質共役受容体のアミノ酸配列であって、該ヌクレオチド配列は、厳しい条件下で、配列番号81の相補体とハイブリダイズする、アミノ酸配列；

(f) 配列番号134のアミノ酸配列；

(g) 配列番号134のアミノ酸配列であって、ここで、配列番号134のアミノ酸配列が、

(i) 配列番号134のアミノ酸位置43のアラニンのプロリンへの置換；

(ii) 配列番号134のアミノ酸位置97のアスパラギンのリジンへの置換；および

(iii) 配列番号134のアミノ酸位置130のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換；

からなる群より選択される1個以上のアミノ酸置換を含む、アミノ酸配列；

(h) 配列番号134のアミノ酸配列であって、ここで、配列番号134のアミノ酸配列が、配列番号134のアミノ酸位置43のアラニンのプロリンへの置換、配列番号134のアミノ酸位置97のアスパラギンのリジンへの置換；および配列番号134のアミノ酸位置130のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換を有する、アミノ酸配列；ならびに

(i) 配列番号82から、1個または数個のアミノ酸の欠失、置換、および/または付加によって誘導され、配列番号82のポリペプチドの活性を有する、構成的に活性化されたGタンパク質共役受容体のアミノ酸配列、または配列番号134から、1個または数個のアミノ酸の欠失、置換、および/または付加によって誘導され、配列番号134のポリペプチドの活性を有する、構成的に活性化されたGタンパク質共役受容体のアミノ酸配列

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、方法。

【請求項2】 請求項1に記載の方法であって、前記Gタンパク質共役受容体が、配列番号82のアミノ酸配列を含む、方法。

【請求項3】 請求項1に記載の方法であって、ここで、Gタンパク質共役受容体は、配列番号82のアミノ酸配列を含み、ここで、配列番号82のアミノ酸配列は、

(a) 配列番号82のアミノ酸位置43のプロリンのアラニンへの置換；

(b) 配列番号82のアミノ酸位置97のリジンのアスパラギンへの置換；および

(c) 配列番号82のアミノ酸位置130のイソロイシンのフェニルアラニンへの置換；

からなる群より選択される1個以上のアミノ酸の置換を含む、方法。

【請求項4】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記Gタンパク質共役受容体は、配列番号82のアミノ酸配列を含み、ここで、配列番号82のアミノ酸配列は、配列番号82のアミノ酸位置43のプロリンのアラニンへの置換、配列番号82のアミノ酸位置97のリジンのアスパラギンへの置換；および配列番号82のアミノ酸位置130のイソロイシンのフェニルアラニンへの置換を有する、方法。

【請求項5】 請求項1に記載の方法であって、前記Gタンパク質共役受容体は、核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされたGタンパク質共役受容体のアミノ酸配列を含み、該核酸配列は、特異的プライマーである配列番号79および配列番号80を用いて、ヒトDNAサンプルにおいてPCRを行うことによって得られる配列である、方法。

【請求項6】 請求項1に記載の方法であって、前記Gタンパク質共役受容体は、ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされた、Gタンパク質共役受容体の

アミノ酸配列を含み、該ヌクレオチド配列は、厳しい条件下において配列番号 8 1 の相補体とハイブリダイズする、方法。

【請求項 7】 請求項 1 に記載の方法であって、前記 G タンパク質共役受容体は、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む、方法。

【請求項 8】 請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記 G タンパク質共役受容体は、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含み、ここで、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列は、

(a) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 4 3 のアラニンのプロリンへの置換；

(b) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 9 7 のアスパラギンのリジンへの置換；および

(c) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 1 3 0 のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換；

からなる群より選択される 1 個以上のアミノ酸置換を含む、方法。

【請求項 9】 請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記 G タンパク質共役受容体は、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含み、ここで、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列は、配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 4 3 のアラニンのプロリンへの置換、配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 9 7 のアスパラギンのリジンへの置換、および配列番号 1 3 4 のアミノ酸 1 3 0 のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換を有する、方法。

【請求項 1 0】 請求項 1 に記載の方法であって、前記 G タンパク質共役受容体が、配列番号 8 2 から、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、および / または付加によって誘導され、配列番号 8 2 のポリペプチドの活性を有する、構成的に活性化された G タンパク質共役受容体のアミノ酸配列、または配列番号 1 3 4 から、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、および / または付加によって誘導され、配列番号 1 3 4 のポリペプチドの活性を有する、構成的に活性化された G タンパク質共役受容体のアミノ酸配列である、方法。

【請求項 1 1】 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 G タンパク質共役受容体は、G タンパク質を有する融合タンパク質の一部を形成する、方法。

【請求項 1 2】 請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 G タンパク質共役受容体が組み換え型である、方法。

【請求項 1 3】 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記治療薬が、細胞内 c A M P のレベルを増加させるためのものである、方法。

【請求項 1 4】 前記細胞が、T D A G 8 を含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記治療薬が、末梢血白血球における、細胞内 c A M P のレベルを増加させるためのものである、方法。

【請求項 1 6】 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記治療薬が、末梢血白血球における、細胞内 c A M P のレベルを上昇させることによって、回復される疾患または障害のためのものである、方法。

【請求項 1 7】 請求項 1 6 に記載の方法であって、前記疾患または障害が、炎症性疾患または炎症性障害である、方法。

【請求項 1 8】 前記方法が、前記アゴニストまたは部分的アゴニストを、治療薬として処方する工程を包含する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】 前記方法が、前記候補化合物を、前記 G タンパク質共役レセプターを含む宿主細胞または該宿主細胞の膜に接触させる工程を包含する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】 前記宿主細胞が、哺乳動物細胞である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】 前記宿主細胞が、酵母細胞である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】 末梢血白血球中の c A M P の細胞内レベルを上昇させることによって低減される疾患または障害の処置のための医薬の製造のための、ヒト T D A G 8 のアゴニストまたは部分的アゴニストの使用。

【請求項 2 3】 前記医薬が、炎症性疾患または炎症性障害の処置のためのものである、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】 前記アゴニストまたは部分的アゴニストが、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載されるアゴニストまたは部分的アゴニストである、請求項 2 2 または 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】 末梢血白血球において内在性発現される、Gs 共役 G タンパク質共役受容体により媒介されるシグナル伝達を刺激する化合物を同定するためのプロセスであって、該プロセスが、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のスクリーニングにおいて、該 G タンパク質共役受容体を使用する工程を包含する、プロセス。

【請求項 2 6】 末梢血白血球において、前記 G タンパク質共役受容体により媒介される前記シグナル伝達が、炎症を調節する、請求項 2 5 に記載のプロセス。

【請求項 2 7】 非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体であって、該受容体が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む、受容体。

【請求項 2 8】 非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体であって、該受容体が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含み、ここで、該配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列が、以下：

(a) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 4 3 のアラニンのプロリンへの置換；

(b) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 9 7 のアスパラギンのリジンへの置換；および

(c) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 1 3 0 のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換
からなる群から選択される 1 つ以上のアミノ酸置換を含む、受容体。

【請求項 2 9】 非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体であって、該受容体が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含み、ここで、該配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 4 3 のアラニンのプロリンへの置換、配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 9 7 のアスパラギンのリジンへの置換、および配列番号 1 3 4 のアミノ酸位置 1 3 0 のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換を有する、受容体。

【請求項 3 0】 G タンパク質および G タンパク質共役受容体を含む融合タンパク質であって、ここで、G タンパク質共役受容体が、請求項 2 7 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載される受容体である、融合タンパク質。

【請求項 3 1】 請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の G タンパク質共役受容体もしくは融合タンパク質をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 3 2】 請求項 3 1 に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 3 3】 前記ベクターが、発現ベクターである、請求項 3 2 に記載のベクター。

【請求項 3 4】 請求項 3 2 もしくは 3 3 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 3 5】 前記宿主細胞が、哺乳動物細胞である、請求項 3 4 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 6】 前記宿主細胞が、酵母細胞である、請求項 3 4 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 7】 非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体すなわち GPCR 融合タンパク質を生成するための方法であって、該方法が：

(a) 請求項 3 3 に記載の発現ベクターを宿主細胞にトランスフェクションし、それにより、トランスフェクションされた宿主細胞を生成する工程；および

(b) 該発現ベクターから、非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体すなわち GPCR 融合タンパク質を発現するために十分な条件下で、該トランスフェクションされた宿主細胞を培養する工程
を包含する、方法。

【請求項 3 8】 非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体のアゴニスト、部分的アゴニスト、もしくは反作用薬としての一つ以上の候補化合物を同定するための方法であって、ここで、該受容体が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含み、該方法が、以下の工程：

(a) 該一つ以上の化合物を、宿主細胞もしくは該受容体を発現する宿主細胞の膜と接触させる工程；および

(b) 該受容体の機能を阻害もしくは刺激する、該化合物の能力を測定する工程を包含する、方法。

【請求項 39】 非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体のアゴニスト、部分的アゴニスト、もしくは反作用薬としての一つ以上の候補化合物を同定するための方法であって、該受容体が、配列番号 134 のアミノ酸配列を含み、ここで、該配列番号 134 のアミノ酸が、以下：

(a) 配列番号 134 のアミノ酸位置 43 のアラニンのプロリンへの置換；

(b) 配列番号 134 のアミノ酸位置 97 のアスパラギンのリジンへの置換；および

(c) 配列番号 134 のアミノ酸位置 130 のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換

からなる群から選択される一つ以上のアミノ酸置換を含み、該方法が、以下の工程：

(a') 該一つ以上の化合物を、宿主細胞もしくは該受容体を発現する宿主細胞の膜と接触させる工程；および

(b') 該受容体の機能を阻害もしくは刺激する、該化合物の能力を測定する工程を包含する、方法。

【請求項 40】 非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体のアゴニスト、部分的アゴニスト、もしくは反作用薬としての一つ以上の候補化合物を同定するための方法であって、該受容体が、配列番号 134 のアミノ酸配列を含み、ここで、該配列番号 134 のアミノ酸配列が、配列番号 134 のアミノ酸位置 43 のアラニンのプロリンへの置換、配列番号 134 のアミノ酸位置 97 のアスパラギンのリジンへの置換、および配列番号 134 のアミノ酸位置 130 のフェニルアラニンのイソロイシンへの置換を有し、該方法が、以下の工程：

(a) 該一つ以上の化合物を、宿主細胞もしくは該受容体を発現する宿主細胞の膜と接触させる工程；および

(b) 該受容体の機能を阻害もしくは刺激する、該化合物の能力を測定する工程を包含する、方法。

【請求項 41】 前記方法が、前記アゴニスト、部分的アゴニストまたは反作用薬を、治療薬として処方する工程をさらに包含する、請求項 38 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】 請求項 38 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法であって、ここで、前記宿主細胞が発現ベクターを含み、該発現ベクターが、非内在性であり、構成性に活性化される G タンパク質共役受容体をコードするポリヌクレオチドを含む、方法。

【請求項 43】 前記宿主細胞が哺乳動物細胞である、請求項 38 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】 前記宿主細胞が、酵母細胞である、請求項 38 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】 細胞内 cAMP のレベルを調節する化合物を同定するためのプロセスであって、該プロセスが、請求項 38 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の方法を実施する工程を包含する、プロセス。

【請求項 46】 前記細胞が TDAG8 を含む、請求項 45 に記載のプロセス。

【請求項 47】 末梢血白血球において内在性発現される、Gs 共役 G タンパク質共役受容体により媒介されるシグナル伝達を調節する化合物を同定するためのプロセスであって、該プロセスが、請求項 38 ~ 43 のいずれか 1 項に記載のスクリーニングにおいて、該 G タンパク質共役受容体を使用する工程を包含する、プロセス。

【請求項 48】 末梢血白血球において、前記 G タンパク質共役受容体により媒介される前記シグナル伝達が、炎症を調節する、請求項 47 に記載のプロセス。

【請求項 49】 末梢血白血球において、cAMP の細胞内レベルを上昇させることによって改善される、疾患もしくは障害を処置するために使用するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物が、ヒト TDAG8 のアゴニストまたは部分的アゴニストを含有する、組成物。

【請求項 5 0】 前記薬学的組成物が、炎症性疾患もしくは炎症性障害の処置のためのものである、請求項 4 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 1】 前記アゴニストまたは部分的アゴニストが、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載されるアゴニストまたは部分的アゴニストである、請求項 4 9 または 5 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 2】 末梢血白血球において c A M P の細胞内レベルを上昇させることによって改善される疾患または障害を処置するために使用するための、ヒト T D A G 8 の活性化。

【請求項 5 3】 前記薬学的組成物が、炎症性の疾患または障害の処置のためのものである、請求項 5 2 に記載の活性化。

【請求項 5 4】 末梢血白血球において c A M P の細胞内レベルを上昇させることによって軽減される疾患または障害を処置するために使用するための、ヒト T D A G 8 のアゴニストまたは部分的アゴニスト。

【請求項 5 5】 前記薬学的組成物が、炎症性の疾患または障害の処置のためのものである、請求項 5 4 に記載のアゴニストまたは部分的アゴニスト。

【請求項 5 6】 前記アゴニストまたは部分的アゴニストが、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載されるアゴニストまたは部分的アゴニストである、請求項 5 4 または 5 5 に記載のアゴニストまたは部分的アゴニスト。