

【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9月1日(2011.9.1)

【公表番号】特表2010-533478(P2010-533478A)

【公表日】平成22年10月28日(2010.10.28)

【年通号数】公開・登録公報2010-043

【出願番号】特願2010-516305(P2010-516305)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/37	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/66	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/37	Z N A
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/66	
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成23年7月13日(2011.7.13)

【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】

化合物が基質特異的にガンマセクレターゼを阻害するか否かを決定するための方法であつて、

(a) ガンマセクレターゼ開裂部位を含んでなる第1のガンマセクレターゼ基質と、化合物およびガンマセクレターゼとを、ガンマセクレターゼ活性が可能な条件下で接触させること；

(b) 別途、ガンマ開裂部位を含んでなる第2のガンマセクレターゼ基質と、化合物およびガンマセクレターゼとを、ガンマセクレターゼ活性が可能な条件下で接触させること；

(c) 第1の基質および第2の基質のガンマ開裂部位でのガンマセクレターゼ活性の量を測定すること；

(d) 工程(a)でのガンマ開裂部位でのガンマセクレターゼ活性の量と、工程(b)でのガンマ開裂部位でのガンマセクレターゼ活性の量とを比較し、工程(a)でのガンマ開裂部位でのガンマセクレターゼ活性の量が、工程(b)での量と相違する場合、その化合物がガンマセクレターゼを基質特異的に阻害していると決定すること

を含む、方法であつて、該第2のガンマセクレターゼ基質が、

式：

[JMD C 4] - X1 - X2 - X3 - X4 - [TMD] (式II)

[式中、

JMD C 4は、ガンマセクレターゼ基質の膜近傍ドメイン(JMD)配列のアミノ酸

配列を含んでなり、ここでJMDは4つのC末端ペプチドを欠いており；

[TMD]は、ガンマセクレターゼ基質の膜貫通ドメイン配列を含んでなり；

X1、X2、X3およびX4は、独立して任意のアミノ酸から選択される]
を含んでなる、方法。

【請求項2】

X1はS、T、G、P、Q、R、V、L、N、P、A、K、E、I、F、H、WおよびDから選択され；

X2は任意のアミノ酸であり；

X3はS、N、D、P、E、R、T、F、I、K、L、V、G、W、HおよびAから選択され；

X4は任意のアミノ酸である、

請求項1記載の方法。

【請求項3】

X1はS、T、G、P、Q、R、V、L、N、P、A、K、E、I、F、H、WおよびDから選択され；

X3はS、N、D、P、E、R、T、F、I、K、L、V、G、W、HおよびAから選択され；

X2およびX4はL、I、H、E、V、A、S、T、D、N、P、K、QおよびRから選択される、請求項1記載の方法。

【請求項4】

X1はS、T、G、P、Q、RおよびDから選択され；

X2は任意のアミノ酸であり；

X3はS、N、D、PおよびAから選択され；

X4は任意のアミノ酸である、請求項1記載の方法。

【請求項5】

第2のガンマセクレターゼ基質のX1-X2-X3-X4が、GLNK、SLSS、GSNK、GSNS、PPAQ、SSNK、GSSK、QHAR、QASR、TTDN、RDST、DVDRまたはQIPPEを含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項6】

第2のガンマセクレターゼ基質の[TMD]が配列番号13を含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項7】

第2のガンマセクレターゼ基質の[JMD C4]が配列番号3～5および7～12から選択される、請求項1記載の方法。

【請求項8】

式IIで示される第2のガンマセクレターゼ基質が、以下からなる群から選択される配列を含んでなる請求項1記載の方法：

(a) (C99GVP-APLP2): LEDAEFRHDS GLEERESVG PLREDFSLSS GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L VML (配列番号16)；

(b) (C99GVP-NOTCH1): LEDAEFRHDS GPYKIEAVQS ETVEPPPPAQ GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号17)；

(c) (C99GVP-SREBP1): LEDAEFRHDS GAKPEQRPSL HSRGMLDRSR GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号18)；

(d) (C99APPD4-APLP2): LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVSLSS GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号42)；

(e) (C99-APP-(G25S)): LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVSSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号43)；

(f) C99-APP-(S26L): LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVGLNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L VML (配列番号44)；

(g) C99-APP-(N27S): LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVGSSK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L

VML (配列番号45)

(h) C99-APP-(K28S) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVGGSNS GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L
VML (配列番号46)

(i) (C99APP 4-NOTCH1) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVPPAQ GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号100) ;

(j) (C99APP 4-SREBP1) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVDRSR GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号101) ;

(k) (C99GVP-APLP2-gsnk) : LEDAEFRHDS GLEEEERESVG PLREDFGSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号19) ;

(l) (C99GVP-NOTCH1-gsnk) : LEDAEFRHDS GPYKIEAVQS ETVEPPGSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号20) ; および

(m) (C99GVP-SREBP1-gsnk) : LEDAEFRHDS GAKPEQRPSL HSRGMLGSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号21)。

【請求項9】

X 2 がセリンであり、X 4 がリジンである、請求項1記載の方法。

【請求項10】

X 2 がロイシンであり、X 4 がセリンである、請求項1記載の方法。

【請求項11】

第1のガンマセクレターゼ基質がAPPである、請求項1記載の方法。

【請求項12】

JMDが、APP、APLP2、Notch, erbB4、チロシナーゼ、p75NTFR、SCNB2、n-カドヘリンおよびCD44からなる群から選択されるガンマセクレターゼ基質の膜近傍ドメインを含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項13】

[TMD]が、APP、APLP2、Notch, erbB4、チロシナーゼ、p75NTFR、SCNB2、n-カドヘリンおよびCD44からなる群から選択されるガンマセクレターゼ基質の膜貫通ドメインを含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項14】

化合物が、第2のガンマセクレターゼ基質と比較して、第1のガンマセクレターゼ基質のガンマセクレターゼ活性を選択的に阻害するか否かを決定するための方法であって、

(a) ガンマセクレターゼ開裂部位を含んでなる第1のガンマセクレターゼ基質と、種々の濃度の化合物およびガンマセクレターゼとを、ガンマセクレターゼ活性が可能な条件下で接触させること；

(b) 別途、ガンマセクレターゼ開裂部位を含んでなる第2のガンマセクレターゼ基質と、種々の濃度の化合物およびガンマセクレターゼとを、ガンマセクレターゼ活性が可能な条件下で接触させること；

(c) 種々の化合物濃度で第1および第2のガンマセクレターゼ基質のそれによつて產生した細胞内ドメイン (ICD) を測定し、第1のガンマセクレターゼ基質に対する化合物の効果の第1の用量応答曲線と、第2のガンマセクレターゼ基質に対する化合物の効果の第2の用量応答曲線とを作成すること；および

(d) 第1と第2の用量応答曲線を比較すること

を含んでなり、ここで、

第1のガンマセクレターゼ基質は、式II：

[JMD C4] - X1 - X2 - X3 - X4 - [TMD]

[式中、

[JMD C4]は、ガンマセクレターゼ基質の膜近傍ドメイン (JMD) 配列のアミノ酸配列を含み、ここでJMDは4つのC末端ペプチドを欠いており；

[TMD]は、ガンマセクレターゼ基質の膜貫通ドメイン配列を含んでなり；

X1 - X2 - X3 - X4は、独立して任意のアミノ酸から選択される]
を含んでなり、

第2のガンマセクレターゼ基質は、式ⅠⅠ：

[J M D C 4] - X 1 - X 2 - X 3 - X 4 - [T M D]

[式中、X 1 - X 2 - X 3 - X 4 は、独立して任意のアミノ酸から選択される]
を含んでなる、方法。

【請求項15】

X 1 は S、T、G、P、Q、R、V、L、N、P、A、K、E、I、F、H、W および
D から選択され；

X 2 は任意のアミノ酸であり；

X 3 は S、N、D、P、E、R、T、F、I、K、L、V、G、W、H および A から選
択され；

X 4 は任意のアミノ酸である、請求項14記載の方法。

【請求項16】

X 1 は S、T、G、P、Q、R、V、L、N、P、A、K、E、I、F、H、W および
D から選択され；

X 3 は S、N、D、P、E、R、T、F、I、K、L、V、G、W、H および A から選
択され；

X 2 および X 4 は L、I、H、E、V、A、S、T、D、N、P、K、Q および R から
選択される、請求項14記載の方法。

【請求項17】

X 1 は S、T、G、P、Q、R および D から選択され；

X 2 は任意のアミノ酸であり；

X 3 は S、N、D、P および A から選択され；

X 4 は任意のアミノ酸である、請求項14記載の方法。

【請求項18】

第1のガンマセクレターゼ基質の X 1 - X 2 - X 3 - X 4 が第2のガンマセクレターゼ
基質に由来し、第2のポリペプチドの X 1 - X 2 - X 3 - X 4 と異なる、請求項14記載
の方法。

【請求項19】

第1の用量応答曲線と比較して、第2の用量応答曲線における高濃度側へのシフトは、
その化合物が、第2のガンマセクレターゼ基質と比較して、第1のガンマセクレターゼ基
質に対して選択的であることを示している、請求項14記載の方法。

【請求項20】

第1および第2のガンマセクレターゼ基質の X 1 - X 2 - X 3 - X 4 は、G L N K、S
L S S、G S N K、G S N S、P P A Q、S S N K、G S S K、Q H A R、Q A S R、T
T D N、R D S T、D V D R または Q I P E から独立に選択される、請求項14記載の
方法。

【請求項21】

第1および第2のガンマセクレターゼ基質の [T M D] が配列番号13を含んでなる、
請求項14記載の方法。

【請求項22】

第1および第2のガンマセクレターゼ基質の [J M D C 4] が配列番号3～5および
7～12から独立に選択される、請求項14記載の方法。

【請求項23】

式ⅠⅠで示されるガンマセクレターゼ基質が、以下からなる群から選択される配列を含
んでなる請求項14記載の方法：

(a) (C99GVP-APLP2): LEDAEFRHDS GLEERESVG PLREDFSLSS GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L
VML (配列番号16) ;

(b) (C99GVP-NOTCH1): LEDAEFRHDS GPYKIEAVQS ETVEPPPPAQ GAIIGLMVGG VVIATVIVIT
LVML (配列番号17) ;

(c) (C99GVP-SREBP1): LEDAEFRHDS GAKPEQRPSL HSRGMLDRSR GAIIGLMVGG VVIATVIVIT

LVML (配列番号18) ;
(d) (C99APPD4-APLP2) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVSLSS GAIIGLMVGG VVIATVIVIT
LVML (配列番号42) ;
(e) (C99-APP-(G25S)) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVSSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT
LVML (配列番号43)
(f) C99-APP-(S26L) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVGLNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L
VML (配列番号44)
(g) C99-APP-(N27S) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVGSSK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L
VML (配列番号45)
(h) C99-APP-(K28S) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVGSNS GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L
VML (配列番号46)
(i) (C99APP 4-NOTCH1) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVPPAQ GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号100) ;
(j) (C99APP 4-SREBP1) : LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVDRSR GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号101) ;
(k) (C99GVP-APLP2-gsnk) : LEDAEFRHDS GLEEERESVG PLREDFGSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号19) ;
(l) (C99GVP-NOTCH1-gsnk) : LEDAEFRHDS GPYKIEAVQS ETVEPPGSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号20) ; および
(m) (C99GVP-SREBP1-gsnk) : LEDAEFRHDS GAKPEQRPSL HSRGMLGSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT LVML (配列番号21)。

【請求項24】

X2がセリンであり、X4がリジンである、請求項14記載の方法。

【請求項25】

X2がロイシンであり、X4がセリンである、請求項14記載の方法。

【請求項26】

JMDが、APP、APLP2、Notch, erbB4、チロシナーゼ、p75NTFR、SCN2、n-カドヘリンおよびCD44からなる群から選択されるガンマセクレターゼ基質の膜近傍ドメインを含んでなる、請求項14記載の方法。

【請求項27】

[TMD]が、APP、APLP2、Notch, erbB4、チロシナーゼ、p75NTFR、SCN2、n-カドヘリンおよびCD44からなる群から選択されるガンマセクレターゼ基質の膜貫通ドメインを含んでなる、請求項14記載の方法。