

【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、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、方法であって、該第 2 のガンマセクレターゼ基質が、

式：

[J M D C 4] - X 1 - X 2 - X 3 - X 4 - [T M D] (式 I I)

[式中、

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

配列を含んでなり、ここで J M D は 4 つの C 末端ペプチドを欠いており；

[T M D] 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；

X 1、X 2、X 3 および 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 2】

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 1 記載の方法。

【請求項 3】

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 1 記載の方法。

【請求項 4】

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 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 X 1 - X 2 - X 3 - X 4 が、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 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 [T M D] 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 [J M D C 4] 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 I I 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 GLEEERESVG PLREDFSLSS GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L VML (配列番号16)；

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

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

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

(e) (C99-APP-(G25S): LEDAEFRHDS GYEVHHQKLV FFAEDVSSNK GAIIGLMVGG VVIATVIVIT L VML (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 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、p75 NTFR、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、p75 NTFR、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ぞれによって産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 GLEEEERESVG 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 VVIATVIV
IT LVML (配列番号100) ;

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

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

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

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

【請求項 2 4】

X 2 がセリンであり、X 4 がリジンである、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 5】

X 2 がロイシンであり、X 4 がセリンである、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

JMD が、APP、APLP2、Notch, erbB4、チロシナーゼ、p75NTR、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 4 記載の方法。

【請求項 2 7】

[TMD] が、APP、APLP2、Notch, erbB4、チロシナーゼ、p75NTR、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 4 記載の方法。