

【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3部門第2区分
 【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-535397(P2004-535397A)
 【公表日】平成16年11月25日(2004.11.25)
 【年通号数】公開・登録公報2004-046
 【出願番号】特願2002-589036(P2002-589036)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (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 0 7 K 14/705 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 G 0 1 N 33/15 Z
 G 0 1 N 33/50 Z
 G 0 1 N 33/566
 C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】平成17年5月17日(2005.5.17)

【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】

骨格筋のジヒドロピリジン受容体ポリペプチドのフラグメントを含む組成物であって、該ペプチドは、配列番号1～10のいずれか一つに示されるペプチド及びR K R R Kモチーフの少なくとも5個の連続アミノ酸残基を含むペプチド、又はその機能性誘導体、相同体もしくは類似体である、前記組成物。

【請求項2】

フラグメントが、ペプチド配列：

Thr Ser Ala Gln Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu
Glu Xaa Xaa Arg Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa
Xaa (配列番号1)及びRKRKKモチーフ、

の少なくとも5個の連続アミノ酸残基を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

ペプチド配列が以下のペプチド配列：

(i) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Lys Gly
Leu (配列番号3)

(ii) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Arg Gly
Leu (配列番号4)

(iii) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Arg Gly
Leu (配列番号2)

(iv) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ala Arg Gly
Leu (配列番号8)

(v) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Xaa Gly
Leu (配列番号9)

(vi) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ala Xaa Gly
Leu (配列番号10)

のいずれか一つ、又はその機能性誘導体、相同体もしくは類似体に相当する、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

ペプチドが、少なくとも10個の連続アミノ酸残基を含む、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

フラグメントが塩基性荷電フラグメントである、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

さらに製薬上許容しうるアジュバント、溶媒、賦形剤又は担体を含む、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

心リアノジン受容体カルシウムチャンネルの活性を調節するための組成物であって、心リアノジンチャンネルを、前記心リアノジンチャンネルの活性を調節するに足る量の組成物と接触させる、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

心リアノジンカルシウムチャンネルのペプチド又は非ペプチドモジュレーターを同定するための組成物であって：

(i) ある量の組成物を、機能性心リアノジンカルシウムチャンネルの存在下、カルシウムチャンネルの活性が調節されるのに適当な条件下でインキュベートして該チャンネルの活性を測定し；

(ii) 候補のペプチド又は非ペプチド化合物を、前記機能性心リアノジンカルシウムチャンネルの存在下、カルシウムチャンネルの活性が前記組成物によって調節されるのに適当な条件下でインキュベートして該チャンネルの活性を測定し；そして、

(iii) (i)及び(ii)における活性を比較する；

請求項1ないし6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

調節がアップレギュレーションである、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

フラグメントが、約 1 nM ~ 約 10 μ M の範囲の濃度で適用される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

調節がダウンレギュレーションである、請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

フラグメントが、約 10 μ M を上回る濃度で適用される、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

心リアノジンカルシウムチャンネルの候補アゴニスト又はアンタゴニストを同定するための、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

心リアノジンチャンネルが開口しているか又は高いチャンネル開口確率を有しているかどうかを決定するための組成物であって、心リアノジンチャンネルを、ある量の組成物に、リアノジンへの結合が起こるに足る時間及び条件下で接触させ、前記ペプチドのリアノジンへの結合を測定することを含み、前記ペプチドのリアノジンへの結合は高いチャンネル開口確率を示し、ペプチドのチャンネルポアへの非特異的なペプチドの結合は低いチャンネル開口確率を示す、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

患者における心機能不全を治療するための組成物であって、有効量の組成物を、増強された心収縮が起こるに足る時間及び条件下で投与し、それによって前記心機能不全を矯正する、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

心機能不全が、心筋収縮不全、虚血性心疾患、敗血症のような全身性炎症状態、心肥大（カルシウム過負荷）、催不整脈性右室異形成 2 型（ARVD2）、及び薬物（例えばコカイン）性心筋症のような心筋症、心筋梗塞、律動異常、鬱血性心不全、又は心臓発作である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

心リアノジンカルシウムチャンネルの活性を調節し、それによってカルシウムシグナリングの欠陥を調節するための、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

カルシウムシグナリングの欠陥が、慢性心肥大、拡張型心筋症又は心不全を誘発する、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

収縮力を増強し、さらに収縮期に細胞内カルシウム濃度（すなわち $[Ca^{2+}]_i$ ）を増加させ、さらに拡張期に $[Ca^{2+}]_i$ を減少させることができる用量として投与されるのに適した組成物である、請求項 17 又は 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

ペプチド又はその相同体、類似体、もしくは誘導体が、収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ に比べて収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ に少なくとも約 3% 又は 5% の増加を誘導する、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

ペプチド又はその相同体、類似体、もしくは誘導体が、拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ に比べて拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ に少なくとも約 3% 又は 5% の減少を誘導する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

それぞれ収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ 又は拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ に比べて、少なくとも約 10% 又は 15%、前記収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ が増加し、又は拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ が減少する、請求項 20 又は 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

投与されたペプチドが、心収縮の効率に改善をもたらす、請求項 17 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

心収縮が、投与後 0.5 ~ 1.0 時間以内にプレロード・リクルータブル・ストローク・ワークの少なくとも約 5 % 又は 10 % の増加を誘導することによって増強される、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

心収縮が、約 15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、55 %、60 % 又は 70 % 増強される、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

非ヒト動物において心リアノジン受容体カルシウムチャンネルの活性を調節する方法であって、心リアノジンチャンネルを、前記リアノジンチャンネルの活性を調節するに足る量の、RKRKモチーフを含んでなる骨格筋のジヒドロピリジン受容体ポリペプチドのフラグメント又はその機能性誘導体、相同体もしくは類似体と接触させることを含む方法。

【請求項 27】

前記心リアノジンカルシウムチャンネルの活性を測定する追加のステップを含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

非ヒト動物において、心リアノジンカルシウムチャンネルのペプチド又は非ペプチドモジュレーターを同定する方法であって、

(i) 心リアノジンチャンネルの活性を調節する量の、RKRKモチーフを含んでなる骨格筋のジヒドロピリジン受容体ポリペプチドのフラグメント又はその機能性相同体、類似体もしくは誘導体を、機能性心リアノジンカルシウムチャンネルの存在下、カルシウムチャンネルの活性が調節されるのに適当な条件下でインキュベートして該チャンネルの活性を測定し；

(ii) 候補のペプチド又は非ペプチド化合物を、前記機能性心リアノジンカルシウムチャンネルの存在下、カルシウムチャンネルの活性が前記ジヒドロピリジン受容体ポリペプチドのフラグメント又はその相同体、類似体もしくは誘導体によって調節されるのに適当な条件下でインキュベートして該チャンネルの活性を測定し；そして、

(iii) (i) 及び (ii) における活性を比較する；

ことを含む方法。

【請求項 29】

調節がアップレギュレーションである、請求項 26 又は 28 に記載の方法。

【請求項 30】

フラグメントが約 1 nM ~ 約 10 μM の範囲の濃度で適用される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

調節がダウンレギュレーションである、請求項 26 又は 28 に記載の方法。

【請求項 32】

フラグメントが約 10 μM を上回る濃度で適用される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

フラグメントが、ペプチド配列：

Thr Ser Ala Gln Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu
Glu Xaa Xaa Arg Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa

Xaa (配列番号 1) 及び RKRKモチーフ、

の少なくとも 5 個の連続アミノ酸残基を含む、請求項 26 ないし 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

ペプチド配列が以下のペプチド配列：

(i) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Lys Gly
Leu (配列番号3)

(ii) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Arg Gl
y Leu (配列番号4)

(iii) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala G
lu Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Arg G
ly Leu (配列番号2)

(iv) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Gl
u Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ala Arg Gl
y Leu (配列番号8)

(v) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Xaa Gly
Leu (配列番号9)

(vi) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Gl
u Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ala Xaa Gl
y Leu (配列番号10)

のいずれか一つ、又はその機能性誘導体、相同体もしくは類似体に相当する、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

ペプチドが、少なくとも10個の連続アミノ酸残基を含む、請求項26ないし34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

フラグメントが塩基性荷電フラグメントである、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

(i) 非ヒト動物において、心リアノジンカルシウムチャンネルの候補アゴニスト又はアンタゴニストを同定し；

(ii) 実際に心リアノジンチャンネルを活性化又は阻害する(i)の化合物を決定し；

(iii) (ii)のどの化合物がRKRKモチーフを含んでなる配列番号1~10のいずれか一つより前記心リアノジンカルシウムチャンネルに対して高い結合親和性を有しているかを決定し；そして、

(iv) 場合により、(iii)の化合物と前記心リアノジンカルシウムチャンネル間の相互作用部位を決定することを含むプロセス。

【請求項38】

非ヒト動物において、心リアノジンチャンネルが開口しているか又は高いチャンネル開口確率を有しているかどうかを決定する方法であって、前記方法は、心リアノジンチャンネルを、ある量の、RKRKモチーフを含んでなる骨格筋のジヒドロピリジン受容体ポリペプチドのフラグメントに、リアノジンへの結合が起こるに足る時間及び条件下で接触させ、前記ペプチドのリアノジンへの結合を測定することを含み、前記ペプチドのリアノジンへの結合は高いチャンネル開口確率を示し、ペプチドのチャンネルポアへの非特異的なペプチドの結合は低いチャンネル開口確率を示す方法。

【請求項39】

非ヒト動物患者における心機能不全の治療法であって、有効量の、RKRKモチーフを含んでなる骨格筋のジヒドロピリジン受容体ポリペプチドのフラグメントを、増強された心収縮が起こるに足る時間及び条件下で投与し、それによって前記心機能不全を矯正することを含む方法。

【請求項 40】

心機能不全が、心筋収縮不全、虚血性心疾患、敗血症のような全身性炎症状態、心肥大（カルシウム過負荷）、催不整脈性右室異形成 2 型（ARVD2）、及び薬物（例えばコカイン）性心筋症のような心筋症、心筋梗塞、律動異常、鬱血性心不全、又は心臓発作である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

フラグメントが、ペプチド配列：

Thr Ser Ala Gln Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu
Glu Xaa Xaa Arg Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa
Xaa（配列番号 1）及び RKRKモチーフ、

の少なくとも 5 個の連続アミノ酸残基を含む、請求項 39 又は 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記ペプチド配列が以下のペプチド配列：

(i) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Lys Gly
Leu（配列番号 3）

(ii) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Arg Glu
Leu（配列番号 4）

(iii) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Arg Gly
Leu（配列番号 2）

(iv) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ala Arg Gly
Leu（配列番号 8）

(v) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ser Xaa Gly
Leu（配列番号 9）

(vi) Thr Ser Ala Gln Lys Ala Lys Ala Glu
Glu Arg Lys Arg Arg Lys Met Ala Xaa Gly
Leu（配列番号 10）

のいずれか一つ、又はその機能性誘導体、相同体もしくは類似体に相当する、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

ペプチドが、少なくとも 10 個の連続アミノ酸残基を含む、請求項 39 ないし 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

フラグメントが塩基性荷電フラグメントである、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

非ヒト動物において心リアノジンカルシウムチャンネルの活性を調節し、それによってカルシウムシグナリングの欠陥を調節するための、配列番号 1 ~ 10 のいずれか一つ及び RKRKモチーフに示したペプチドの少なくとも 5 個の連続アミノ酸残基を含む骨格筋のジヒドロピリジン受容体ペプチドのフラグメント、又はその機能的相同体、類似体、もしくは誘導体の使用。

【請求項 46】

ペプチドが、少なくとも 10 個の連続アミノ酸残基を含む、請求項 45 に記載の使用。

【請求項 47】

カルシウムシグナリングの欠陥が、慢性心肥大、拡張型心筋症又は心不全を誘発する、請求項 45 又は 46 に記載の使用。

【請求項 48】

ペプチド又はその相同体、類似体、もしくは誘導体が、収縮力を増強し、さらに収縮期に細胞内カルシウム濃度（すなわち $[Ca^{2+}]_i$ ）を増加させ、さらに拡張期に $[Ca^{2+}]_i$ を減少させることができる用量として投与される、請求項 45 又は 46 に記載の使用。

【請求項 49】

ペプチド又はその相同体、類似体、もしくは誘導体が、収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ に比べて収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ に少なくとも約 3% 又は 5% の増加を誘導する、請求項 48 に記載の使用。

【請求項 50】

ペプチド又はその相同体、類似体、もしくは誘導体が、拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ に比べて拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ に少なくとも約 3% 又は 5% の減少を誘導する、請求項 48 に記載の使用。

【請求項 51】

それぞれ収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ 又は拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ に比べて、少なくとも約 10% 又は 15%、前記収縮期の $[Ca^{2+}]_i$ が増加し、又は拡張期の $[Ca^{2+}]_i$ が減少する、請求項 49 又は 50 に記載の使用。

【請求項 52】

投与されたペプチドが、心収縮の効率に改善をもたらす、請求項 45 ないし 49 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 53】

心収縮が、投与後 0.5 ~ 1.0 時間以内にプレロード・リクルーダブル・ストローク・ワークの少なくとも約 5% 又は 10% の増加を誘導することによって増強される、請求項 52 に記載の使用。

【請求項 54】

心収縮が、約 15%、20%、30%、40%、50%、55%、60% 又は 70% 増強される、請求項 53 に記載の使用。