

【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20年8月14日(2008.8.14)

【公表番号】特表2008-513354(P2008-513354A)

【公表日】平成20年5月1日(2008.5.1)

【年通号数】公開・登録公報2008-017

【出願番号】特願2007-522632(P2007-522632)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/55	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
C 0 7 K	14/54	Z N A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/55	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	39/00	Z
A 6 1 K	37/66	Z
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月26日(2008.6.26)

【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】

癌を処置するための組成物であって、該組成物はOX-2/CD200またはOX-2/CD200レセプターに結合する部分を含むポリペプチド融合分子を含み、該組成物は癌に罹患している被験体に対して投与され、

i) CD200とCD200レセプターとの間の相互作用を妨害して、それによりCD200の免疫抑制効果を阻害し、かつ

ii) 癌細胞を殺す

ことを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記組成物は、OX-2/CD200に結合する抗体を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物は、OX-2/CD200に結合するモノクローナル抗体を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物は、OX-2/CD200レセプターに結合する抗体を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記組成物は、OX-2/CD200レセプターに結合するモノクローナル抗体を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記癌に罹患している被験体が、CLL患者である、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記融合分子が、毒素を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記融合分子が、高エネルギー放射線エミッターを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記融合分子が、細胞傷害性T細胞活性またはNK細胞活性を増強するサイトカインもしくはケモカインを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

前記融合分子が、T細胞を誘引するケモカインを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

癌を処置するための組成物であって、

CD200に結合する抗体を含み；該組成物は、

a) CD200とそのレセプターとの間の相互作用を遮断し、

b) CD200を発現する癌細胞を殺す

ことを特徴とする、組成物。

【請求項12】

癌を処置するための組成物であって、

CD200に結合する抗体を含み；該組成物は、

a) CD200とそのレセプターとの間の相互作用を遮断し、

b) 該癌に対する細胞傷害性T細胞活性またはNK細胞活性を増強する

ことを特徴とする、組成物。

【請求項13】

前記細胞傷害性T細胞活性またはNK細胞活性の増強が、IL-2、IL-12、IL-18、IL-13、およびIL-5からなる群より選択されるサイトカインと融合したCD200に結合する抗体によって達成される、請求項12に記載の癌を処置するための組成物。

【請求項14】

癌を処置するための組成物であって、

CD200に結合する抗体を含み；該組成物は、

a) CD200とそのレセプターとの間の相互作用を遮断し、

b) T 細胞を腫瘍細胞に誘引する  
ことを特徴とする、組成物。

【請求項 15】

T 細胞誘引が、MIG、IP-10 および I-TAC からなる群より選択されるケモカインと融合した CD200 に結合する抗体によって達成される、請求項 14 に記載の癌を処置するための組成物。

【請求項 16】

OX-2 / CD200 抗原を保持する細胞を標的とする第一の部分と；  
細胞の死を促進する第二の部分と；  
を含む、融合分子。

【請求項 17】

前記第一の部分が、OX-2 / CD200 に結合する抗体を含む、請求項 16 に記載の融合分子。

【請求項 18】

前記第一の部分が、OX-2 / CD200 に結合するモノクローナル抗体を含む、請求項 16 に記載の融合分子。

【請求項 19】

癌を処置するための組成物であって、該組成物は、

(i) CD200 と CD200 レセプターとの間の相互作用を妨害して、それにより CD200 の免疫抑制効果を阻害し、かつ  
(ii) 補体媒介性細胞傷害または抗体依存性細胞傷害によって癌細胞を殺す  
ことを特徴とする、組成物。

【請求項 20】

(i) CD200 と CD200 レセプターとの間の相互作用を妨害して、それにより CD200 の免疫抑制効果を阻害し、かつ (ii) 補体媒介性細胞傷害または抗体依存性細胞傷害によって癌細胞を殺す、抗体。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の抗体と、薬学的に受容可能なキャリアとを含む、組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、配列番号 5、12 および 13 からなる群より選択される配列を有する軽鎖 CDR1 領域を含む抗体を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物が、配列番号 21 および 23 からなる群より選択される配列を有する軽鎖 CDR2 領域を含む抗体を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物が、配列番号 29、37 および 38 からなる群より選択される配列を有する軽鎖 CDR3 領域を含む抗体を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記組成物が、配列番号 50、55 および 56 からなる群より選択される配列を有する重鎖 CDR1 領域を含む抗体を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物が、配列番号 69、74 および 75 からなる群より選択される配列を有する重鎖 CDR2 領域を含む抗体を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物が、配列番号 88、93 および 94 からなる群より選択される配列を有する重鎖 CDR3 領域を含む抗体を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記第一の部分が、配列番号 5、12、13、21、23、29、37、38、50、55、56、69、74、75、88、93 および 94 からなる群より選択される 1 つ以上のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 16 に記載の融合分子。

**【請求項 2 9】**

前記組成物が、ヒト化抗体を含む、請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 0】**

前記組成物が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 1】**

前記抗体が、ヒト化抗体を含む、請求項 11 ~ 15 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 2】**

前記抗体が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 11 ~ 15 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 3】**

前記抗体が、ヒト化抗体を含む、請求項 17 ~ 18 のいずれかに記載の融合分子。

**【請求項 3 4】**

前記抗体が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 17 ~ 18 のいずれかに記載の融合分子。

**【請求項 3 5】**

前記組成物が、ヒト化抗体を含む、請求項 22 ~ 27 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 6】**

前記組成物が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 22 ~ 27 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 7】**

前記抗体が、ヒト化抗体を含む、請求項 21 に記載の組成物。

**【請求項 3 8】**

前記抗体が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 21 に記載の組成物。

**【請求項 3 9】**

前記ポリペプチドが、ヒト化抗体を含む、請求項 28 に記載の融合分子。

**【請求項 4 0】**

前記ポリペプチドが、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 28 に記載の融合分子。

**【請求項 4 1】**

配列番号 111 ~ 199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、CD200 を発現する細胞に結合する抗体。

**【請求項 4 2】**

配列番号 111、114、118、133、136、140、141、149、155、162、163、165、174、181、187、188、189、195 および 199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 41 に記載の抗体。

**【請求項 4 3】**

配列番号 200 ~ 211 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 41 に記載の抗体。

**【請求項 4 4】**

前記抗体が、ヒト化抗体を含む、請求項 41 に記載の抗体。

**【請求項 4 5】**

前記抗体が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 41 に記載の抗体。

**【請求項 4 6】**

癌を処置するための組成物であって、該組成物は、

CD200 を発現する細胞に結合する抗体を含み、該抗体は、1 つ以上の Th1 サイトカインの生成を促進するのに十分な量で存在する、組成物。

**【請求項 4 7】**

前記抗体が、配列番号 111～199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記抗体が、配列番号 111、114、118、133、136、140、141、149、155、162、163、165、174、181、187、188、189、195 および 199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記抗体が、配列番号 200～211 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記抗体が、ヒト化抗体を含む、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記抗体が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記癌が、CLL である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

腫瘍細胞を殺すための組成物であって、該組成物は、

Cd200 を発現する細胞に結合する抗体を含み、該抗体は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害を引き起こすのに十分な量で存在する、組成物。

【請求項 5 4】

前記抗体が、配列番号 111～199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記抗体が、配列番号 111、114、118、133、136、140、141、149、155、162、163、165、174、181、187、188、189、195 および 199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記抗体が、配列番号 200～211 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記抗体が、ヒト化抗体を含む、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記抗体が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記癌が、CLL である、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

OX-2 / Cd200 抗原を保持する細胞を標的とする第一の部分であって、配列番号 111～199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む第一の部分と；  
細胞の死を促進する第二の部分と；  
を含む、融合細胞。

【請求項 6 1】

前記第一の部分が、配列番号 111、114、118、133、136、140、141、149、155、162、163、165、174、181、187、188、189、195 および 199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 6 0 に記載の融合分子。

【請求項 6 2】

前記第一の部分が、配列番号 200～211 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、請求項 6 1 に記載の融合分子。

【請求項 6 3】

配列番号 111～199 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む抗体と、薬学的に受容可能なキャリアとを含む、組成物。

【請求項 6 4】

前記抗体が、ヒト化抗体を含む、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記抗体が、Fv、scFv、Fab' および  $F(ab')_2$  を含む、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 6】

癌を処置するための組成物であって、該組成物は、

CD200 を発現する細胞に結合する抗体を含み、該抗体は、1つ以上の Th1 サイトカインの生成を促進するのに十分な量、かつ補体媒介性細胞傷害または抗体依存性細胞傷害を引き起こすのに十分な量で存在する、組成物。

【請求項 6 7】

配列番号 200～211 からなる群より選択されるポリペプチド配列を含む、CD200 を発現する細胞に結合するキメラ抗体。

【請求項 6 8】

癌細胞によって発現される分子の免疫調節効果を評価するための方法であって、

非ヒト被験体に対して、癌細胞によって自然に発現された分子、癌細胞およびリンパ球を投与する工程；および

該癌細胞の増殖の速度をモニターする工程；  
を包含し、

該癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して、該癌細胞の増殖速度に何らかの変化が観察された場合に、該分子は免疫調節効果を有すると見なされる、方法。

【請求項 6 9】

前記癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して該癌細胞の増殖の速度の低下が観察される場合に、前記分子は、免疫増強性であると見なされる、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して該癌細胞のより高い増殖速度が観察される場合に、前記分子は、免疫抑制性であると見なされる、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記癌細胞によって自然に発現される分子が、該化合物を自然に発現する細胞を注射することによって投与される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記癌細胞によって自然に発現される分子が、該分子を発現するように操作された細胞を注射することによって投与される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記癌細胞によって発現される分子をデータベースから同定する工程をさらに包含する、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記癌細胞によって発現される分子を実験的に同定する工程をさらに包含する、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記リンパ球が、ヒトである、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記ヒトリンパ球が、末梢血リンパ球（PBL）、T細胞、B細胞、および樹状細胞からなる群より選択される、請求項7\_5に記載の方法。

【請求項 7\_7】

前記リンパ球が、ヒト末梢血リンパ球（PBL）である、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 7\_8】

前記投与されるリンパ球の数が、癌細胞の増殖速度を低下させるのには不十分である、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 7\_9】

前記投与されるリンパ球の数が、投与される癌細胞の数よりも少ない、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_0】

前記投与されるリンパ球の数が、約100万細胞～約200万細胞である、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_1】

前記投与されるリンパ球の数が、癌細胞の増殖速度を低下させるのに十分である、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_2】

前記投与されるリンパ球の数が、投与される癌細胞の数以上である、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_3】

前記投与されるリンパ球の数が、約500万細胞～約1,000万細胞である、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_4】

前記癌細胞の投与が、RajiおよびNamalwaからなる群より選択される少なくとも1つのリンパ腫細胞株を前記被験体に対して注射することを包含する、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_5】

前記被験体が、免疫不全マウスである、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_6】

前記投与されるリンパ球の数が、前記癌細胞の増殖を減速するのに十分であり、前記癌細胞により発現される分子は、前記癌細胞およびリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して観察される癌細胞の増殖速度が高い場合に、免疫抑制性であると見なされる、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_7】

前記投与されるリンパ球の数が、癌細胞の増殖を減速するのに不十分であり、前記癌細胞によって発現される分子は、前記癌細胞およびリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して観察される癌細胞の増殖速度が低い場合に、免疫増強性であると見なされる、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_8】

リンパ球および癌細胞のみを对照被験体に投与することによって、前記癌細胞の増殖速度を判定する工程；

をさらに包含する、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 8\_9】

前記癌細胞によって発現される分子を投与する前に、リンパ球および癌細胞のみを前記被験体に対して投与することによって、前記癌細胞の増殖速度を判定する工程；

をさらに包含する、請求項6\_8に記載の方法。

【請求項 9\_0】

化合物の免疫調節効果を評価するための方法であって、

非ヒト被験体に対して、評価される化合物、癌細胞およびリンパ球を投与する工程；および

前記癌細胞の増殖の速度をモニターする工程；  
を包含し、

該癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して、該癌細胞の増殖速度に何らかの変化が観察された場合に、該化合物は、免疫調節効果を有すると見なされる、方法。

【請求項 9 1】

前記癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して前記癌細胞の増殖の速度の低下が観察される場合に、前記化合物は、免疫増強性であると見なされる、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記化合物の存在下での前記癌細胞の増殖速度が、前記癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与される場合の増殖速度よりも高い場合に、該化合物は、免疫抑制性であると見なされる、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記評価される化合物が、抗体である、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記癌細胞の投与が、前記被験体に対して、R A J I およびN a m a l w a からなる群より選択される少なくとも 1 つのリンパ腫細胞株を注射することを包含する、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記投与される癌細胞が、免疫抑制分子を発現する、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記投与される癌細胞が、C D 2 0 0 を発現する、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 7】

C D 2 0 0 の発現が、前記投与される癌細胞によってアップレギュレートされる、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記リンパ球が、ヒトである、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記ヒトリンパ球が、末梢血リンパ球 (P B L ) 、T 細胞、B 細胞、および樹状細胞からなる群より選択される、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記リンパ球が、ヒト末梢血リンパ球 (P B L ) である、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

前記投与されるヒトP B L の数が、投与される癌細胞の数よりも少ない、請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記投与されるヒトP B L の数が、約 1 0 0 万細胞 ~ 約 2 0 0 万細胞である、請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記投与されるヒトP B L の数が、投与される癌細胞の数以上である、請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

前記投与されるヒトP B L の数が、約 5 0 0 万細胞 ~ 約 1 , 0 0 0 万細胞である、請求項 1 0 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記被験体が、免疫不全マウスである、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

前記投与されるリンパ球の数が、前記癌細胞のみと投与された場合に該癌細胞の増殖速度を減速するのに十分であり、前記化合物は、該化合物の存在下での該癌細胞の増殖速度が

、前記癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度よりも大きい場合に、免疫抑制性であると見なされる、請求項9\_0に記載の方法。

【請求項107】

前記投与されるリンパ球の数が、前記癌細胞のみと投与された場合に該癌細胞の増殖速度を減速するのには不十分であり、前記化合物は、前記癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して該癌細胞の増殖の速度の低下が観察される場合に、免疫増強性であると見なされる、請求項9\_0に記載の方法。

【請求項108】

化合物の免疫調節効果を評価するための方法であって、

評価される化合物、癌細胞および約 $2 \times 10^6$ 個未満のリンパ球を、非ヒト被験体に対して投与する工程；および

該癌細胞の増殖の速度をモニターする工程；  
を包含し、

該癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与された場合の増殖速度と比較して該癌細胞の増殖の速度の低下が観察される場合に、該化合物は、免疫増強性であると見なされる、方法。

【請求項109】

前記投与される癌細胞が、免疫抑制分子を発現する、請求項1\_0\_8に記載の方法。

【請求項110】

前記投与される癌細胞が、CD200を発現する、請求項1\_0\_8に記載の方法。

【請求項111】

CD200の発現が、前記投与される癌細胞によってアップレギュレートされる、請求項1\_0\_8に記載の方法。

【請求項112】

化合物の免疫調節効果を評価するための方法であって、

評価される化合物、癌細胞および約 $5 \times 10^6$ 個のリンパ球を非ヒト被験体に対して投与する工程；および

該癌細胞の増殖の速度をモニターする工程；  
を包含し、

該化合物の存在下での該癌細胞の増殖の速度が、該癌細胞およびドナーリンパ球のみが投与される場合の増殖速度よりも高い場合に、該化合物は、免疫抑制性であると見なされる、方法。

【請求項113】

前記投与される癌細胞が、免疫抑制分子を発現する、請求項1\_1\_2に記載の方法。

【請求項114】

前記投与される癌細胞が、CD200を発現する、請求項1\_1\_2に記載の方法。

【請求項115】

CD200の発現が、前記投与される癌細胞によってアップレギュレートされる、請求項1\_1\_2に記載の方法。