

【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21年2月19日(2009.2.19)

【公表番号】特表2008-526188(P2008-526188A)

【公表日】平成20年7月24日(2008.7.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-029

【出願番号】特願2007-548837(P2007-548837)

【国際特許分類】

C 1 2 N	7/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	7/00	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	31/704	

【手続補正書】

【提出日】平成20年12月22日(2008.12.22)

【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】

細胞の耐性を逆転させるためのウイルス、好ましくはアデノウイルスの使用であって、前記ウイルスが、Y B - 1 依存的様式で複製する、使用。

【請求項 2】

細胞の耐性を逆転させるための薬剤の製造におけるウイルス、好ましくはアデノウイルスの使用であって、前記ウイルスが、Y B - 1 依存的様式で複製する、使用。

【請求項 3】

細胞の薬剤感受性を回復させるためのウイルス、好ましくはアデノウイルスの使用であって、前記ウイルスが、Y B - 1 依存的様式で複製する、使用。

【請求項 4】

細胞の薬剤感受性を回復させるための薬剤の製造におけるウイルス、好ましくはアデノウイルスの使用であって、前記ウイルスが、Y B - 1 依存的様式で複製する、使用。

【請求項 5】

細胞が動物細胞、好ましくは哺乳動物細胞、より好ましくはヒト細胞である、請求項1～4のいずれか一項記載の使用。

【請求項 6】

前記細胞が腫瘍細胞である、請求項5記載の使用。

【請求項 7】

前記細胞が医薬的に活性な1つ以上の薬剤および/または放射線に対して耐性または非感受性である、請求項5または6記載の使用。

【請求項 8】

前記医薬的に活性な薬剤が細胞増殖抑制剤である、請求項7記載の使用。

【請求項 9】

A B C トランスポーター、特にA B C トランスポーターの発現を抑制するためのウイルス、好ましくはアデノウイルスの使用であって、前記ウイルスが、Y B - 1 依存的様式で複製する、使用。

【請求項 10】

前記耐性がA B C トランスポーターによって媒介されることを特徴とする、請求項1～8のいずれか一項記載の使用。

【請求項 11】

前記耐性が多剤耐性またはポリ耐性、特に細胞増殖抑制剤および/または放射線に対して多剤耐性またはポリ耐性であることを特徴とする、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

疾患、特に腫瘍疾患の治療用薬剤の製造におけるウイルス、好ましくはアデノウイルスの使用であって、疾患に関する細胞またはその一部が耐性であり、特にA B C トランスポーターによって媒介される耐性および/または多剤耐性またはポリ耐性、好ましくは細胞増殖抑制剤および/または放射線に対する多剤耐性またはポリ耐性を有し、前記ウイルスが、Y B - 1 依存的様式で複製する、使用。

【請求項 13】

前記アデノウイルスの投与が、さらなる医薬的に活性な薬剤および/または放射線の有効性をもたらすか、または有効性を増大させる、前記処置が、アデノウイルスおよび、さらなる医薬的に活性な薬剤の投与、またはアデノウイルスの投与および処置される前記細胞または生物に対する放射線を含むことを特徴とする請求項12に記載の使用。

【請求項 14】

前記さらなる医薬的に活性な薬剤の投与および/または放射線が、前記アデノウイルスの有効性をもたらすか、または有効性を増大させ、前記処置が、前記アデノウイルスおよび、さらなる医薬的に活性な薬剤の投与、またはアデノウイルスの投与および処置される前記細胞または生物の照射を含むことを特徴とする請求項12に記載の使用。

【請求項 15】

前記A B C トランスポーターが、M R P およびM D R 、特にM D R - 1 を含む群より選択される、請求項9～14のいずれか一項記載の使用。

【請求項 16】

前記アデノウイルスが、前記薬学的に活性な薬剤の投与前の少なくとも前記処置の初期に投与されることを特徴とする、請求項13記載の使用。

【請求項17】

前記アデノウイルスが、前記処置の初期に、少なくとも放射線の前に投与されることを特徴とする、請求項13記載の使用。

【請求項18】

前記アデノウイルスが、前記さらなる医薬的に活性な薬剤の投与の前または照射の前約1～3日、好ましくは約1～2日に投与されることを特徴とする、請求項16または17記載の使用。

【請求項19】

前記耐性が、細胞増殖抑制剤および／または放射線に対する耐性であることを特徴とする、請求項1～18のいずれか一項記載の使用。

【請求項20】

前記さらなる医薬的に活性な薬剤が、細胞増殖抑制剤を含む群から選択されることを特徴とする、請求項12～19のいずれか一項記載の使用。

【請求項21】

前記放射線が、腫瘍疾患の照射において使用される放射線であることを特徴とする、請求項12～19のいずれか一項記載の使用。

【請求項22】

前記照射が、用量で、および照射療法を用いて行われ、および／または前記さらなる医薬的に活性な薬剤が、用量で、または患者の治療計画に従って投与され、前記患者が、免疫抑制された患者、血液像が不良または病的である患者、腎臓の数値が不良または病的な患者を含む群から選択されることを特徴とする、請求項12～21のいずれか一項記載の使用。

【請求項23】

前記照射が、線量で、または放射線療法の計画に従って実施され、および／または前記さらなる医薬的に活性な薬剤が、用量で、または疾患を患有患者に関する治療計画に従って投与され、疾患に関する前記細胞またはその一部が、耐性ではないことを特徴とする、請求項12～22のいずれか一項記載の使用。

【請求項24】

前記アデノウイルスの投与が、前記さらなる医薬的に活性な薬剤の投与または照射の必要条件となることを特徴とする、請求項14～23のいずれか一項記載の使用。

【請求項25】

前記アデノウイルスが、ウイルス、核酸、ベクター、複製系、薬剤、または医薬的組成物として存在することを特徴とする、請求項1～24のいずれか一項記載の使用。

【請求項26】

前記アデノウイルスが、E1Aマイナスであることを特徴とする、請求項1～25のいずれか一項記載の使用。

【請求項27】

前記アデノウイルスが、腫瘍退縮アデノウイルスであることを特徴とする、請求項1～26のいずれか一項記載の使用。

【請求項28】

前記ウイルス、好ましくはアデノウイルスが、核内にYB-1を欠く細胞内において複製欠損であり、前記ウイルスが、癌遺伝子または癌遺伝子産生物、特に癌遺伝子タンパク質をコードしており、これが少なくとも1つのウイルス性遺伝子、好ましくはアデノウイルス性遺伝子をトランス活性化させ、前記遺伝子がE1B55kDa、E4orf6、E4orf3およびE3ADPを含む群から選択される、請求項1～27のいずれか一項記載の使用。

【請求項29】

前記ウイルス、特にアデノウイルスが、核内にYB-1を有する細胞において複製する

ことを特徴とする、請求項 2 8 記載の使用。

【請求項 3 0】

前記ウイルス性癌遺伝子タンパク質が、E 1 A であり、および / または前記癌遺伝子が、E 1 A および / または癌遺伝子タンパク質 E 1 A をコードする前記遺伝子であることを特徴とする、請求項 2 8 ~ 2 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 1】

前記ウイルス性癌遺伝子タンパク質 E 1 A が、機能的 R b 腫瘍抑制遺伝子産生物に結合できることを特徴とする、請求項 3 0 記載の使用。

【請求項 3 2】

前記ウイルス性癌遺伝子タンパク質 E 1 A が、機能的 R b 腫瘍抑制遺伝子産生物に結合できないことを特徴とする、請求項 3 0 記載の使用。

【請求項 3 3】

前記ウイルス性癌タンパク質 E 1 A が、前記核への Y B - 1 の局在化を誘導しないことを特徴とする、請求項 3 0 ~ 3 2 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 4】

前記薬剤が、その細胞が R b 陽性または R b 陰性である患者用であることを特徴とする、請求項 2 8 ~ 3 3 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 5】

前記細胞が、R b 陰性であり、前記細胞核が Y B - 1 陽性、好ましくは細胞周期とは無関係に前記核内において Y B - 1 陽性であることを特徴とする、請求項 2 8 ~ 3 4 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 6】

前記細胞が、p 5 3 陽性または p 5 3 陰性であることを特徴とする、請求項 2 8 ~ 3 5 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 7】

前記癌遺伝子タンパク質が、野生型癌遺伝子タンパク質 E 1 A と比較して、1 つ以上の突然変異または欠失を示し、前記欠失が、好ましくは C R 3 ストレッチの欠失、N 末端の欠失、および C 末端の欠失を含む群から選択される欠失であることを特徴とする、請求項 2 8 ~ 3 6 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 8】

前記 E 1 A 癌遺伝子タンパク質が、R b に結合できることを特徴とする、請求項 3 7 記載の使用。

【請求項 3 9】

前記癌遺伝子タンパク質が、前記野生型の癌遺伝子タンパク質と比較して、1 つ以上の突然変異または欠失を含み、前記欠失が好ましくは C R 1 領域および / または C R 2 領域の欠失であることを特徴とする、請求項 2 8 ~ 3 8 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 0】

前記癌遺伝子タンパク質 E 1 A が、R b に結合できないことを特徴とする、請求項 3 9 記載の使用。

【請求項 4 1】

前記ウイルス性癌遺伝子タンパク質、好ましくは E 1 A が、組織特異的プロモーターおよび / または腫瘍特異的プロモーターの制御下にあることを特徴とする、請求項 2 8 ~ 4 0 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 2】

前記ウイルス、特にアデノウイルスが、Y B - 1 をコード化することを特徴とする、請求項 2 8 ~ 4 1 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 3】

Y B - 1 が、組織特異的プロモーターおよび / または腫瘍特異的プロモーターの制御下にあることを特徴とする、請求項 4 2 記載の使用。

【請求項 4 4】

前記ウイルス、好ましくはアデノウイルスが、少なくとも1つのタンパク質をコードしており、前記タンパク質が、E 4 or f 6、E 4 or f 3、E 1 B 5 5 k およびアデノウイルス E 3 A D P タンパク質を含む群から選択されることを特徴とする、請求項28～43のいずれか一項記載の使用。

【請求項45】

前記細胞が、前記核内にY B - 1を含み、好ましくは前記腫瘍を形成する前記細胞またはその一部が、前記核内にY B - 1を有することを特徴とする、請求項28～44のいずれか一項記載の使用。

【請求項46】

前記腫瘍が、前記核内へのY B - 1の輸送の誘導後に前記核内にY B - 1を含むことを特徴とする、請求項28～45のいずれか一項記載の使用。

【請求項47】

前記核内へのY B - 1の前記輸送が、照射、細胞増殖抑制剤の投与、および温熱療法を含む群から選択される少なくとも1つの処置によってトリガーされることを特徴とする、請求項46記載の使用。

【請求項48】

前記処置が、細胞、器官、または生物、好ましくは処置を必要とする生物、より好ましくは前記疾患を患っている生物に対して施されることを特徴とする、請求項47記載の使用。

【請求項49】

前記ウイルス、好ましくはアデノウイルスが、Ad 24、d 1922-947、E 1 Ad / 01 / 07、d 11119 / 1131、CB 016、d 1520 および機能的なRb腫瘍抑制遺伝子産生物に結合できるウイルス性癌遺伝子の発現を欠くウイルスを含む群から選択されることを特徴とする、請求項28～48のいずれか一項記載の使用。

【請求項50】

前記複製が、E 2後期プロモーターの活性化を通じてY B - 1によって制御され、好ましくは前記活性化がE 2後期プロモーターの活性化を通じて主に制御されるように前記ウイルス、好ましくはアデノウイルスが、設計されている、請求項28～49のいずれか一項記載の使用。

【請求項51】

前記ウイルスが、トランス遺伝子をコード化する核酸を含む、請求項28～50のいずれか一項記載の使用。

【請求項52】

前記ウイルスが、トランス遺伝子の翻訳産物および/または転写産物を含む、請求項28～50のいずれか一項記載の使用。

【請求項53】

前記核酸が、トランス遺伝子またはトランス遺伝子をコード化する核酸を含む、請求項51～52のいずれか一項記載の使用。

【請求項54】

前記トランス遺伝子が、プロドラッグ遺伝子、サイトカインおよびサイトカイン遺伝子、アポトーシス誘導遺伝子、腫瘍抑制遺伝子、メタロプロテイナーゼ阻害遺伝子および血管形成抑制遺伝子を含む群から選択される、請求項51～53のいずれか一項記載の使用。

【請求項55】

前記トランス遺伝子が、s i R N Aの核酸、アプタマーの核酸、アンチセンス分子の核酸、およびリボザイムの核酸を含む群から選択され、前記s i R N A、アプタマー、アンチセンス分子、および/またはリボザイムが標的分子をターゲットにする、請求項51～54のいずれか一項記載の使用。

【請求項56】

前記標的分子が、耐性関連因子、抗アポトーシス因子、癌遺伝子、血管形成因子、D N

A合成酵素、DNA修復酵素、増殖因子、増殖因子の受容体、転写因子、メタロプロテイナーゼ、好ましくはマトリクスメタロプロテイナーゼキナーゼ、およびウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子を含む群から選択される、請求項55記載の使用。

【請求項57】

前記薬剤が、さらに少なくとも1つの医薬的に活性な薬剤を含む、請求項1～56のいずれか一項記載の使用。

【請求項58】

前記医薬的に活性な薬剤が、サイトカイン、メタロプロテイナーゼ阻害剤、血管形成阻害剤、細胞増殖抑制剤、細胞周期阻害剤、プロテアソーム阻害剤、組換え抗体、シグナル伝達系の阻害剤、およびタンパク質キナーゼの阻害剤を含む群から選択される、請求項57記載の使用。

【請求項59】

前記薬剤が、少なくとも2つの薬剤の組み合わせを含み、前記薬剤のそれぞれが細胞増殖抑制剤を含む群から個別かつ無関係に選択されることを特徴とする、請求項1～58のいずれか一項記載の使用。

【請求項60】

少なくとも2つの前記薬剤が、異なる標的分子をターゲットにすることを特徴とする、請求項58記載の使用。

【請求項61】

少なくとも2つの前記薬剤が、異なる作用機序を介して活性であることを特徴とする、請求項60記載の使用。

【請求項62】

少なくとも1つの薬剤が、ウイルスが複製する細胞の感染性を増大させることを特徴とする、請求項59～61のいずれか一項記載の使用。

【請求項63】

少なくとも1つの薬剤が、前記細胞成分の有効性に影響を及ぼし、好ましくは前記成分の有効性を増大させ、前記成分がウイルスの取り込みを媒介することを特徴とする、請求項59～62のいずれか一項記載の使用。

【請求項64】

少なくとも1つの薬剤が、YB-1の前記核内への輸送を媒介し、好ましくはYB-1の核内への輸送を増大させることを特徴とする、請求項59～63のいずれか一項記載の使用。

【請求項65】

少なくとも1つの薬剤が、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項59～64のいずれか一項記載の使用。

【請求項66】

前記ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、トリコスタチンA、FR901228、MS-27-275、NVP-LAQ824、PXD101、アピシジン、およびスクリプタイドを含む群から選択されることを特徴とする、請求項65の使用。

【請求項67】

少なくとも1つの薬剤が、トリコスタチンA、FR901228、MS-27-275、NVP-LAQ824、PXD101、アピシジン、およびスクリプタイドを含む群から選択されることを特徴とする、請求項59～65のいずれか一項記載の使用。

【請求項68】

少なくとも1つの薬剤が、トポイソメラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項59～67のいずれか一項記載の使用。

【請求項69】

前記トポイソメラーゼ阻害剤が、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、DX-895If、SN-38、9-アミノカンプトテシン、9-ニトロカンプトテシン、ダウノルビシン、およびエトポシドを含む群から選択されることを特徴とする、請求項68記

載の使用。

【請求項 7 0】

前記薬剤が、トリコスタチンAおよびイリノテカンを含むことを特徴とする、請求項1～69のいずれか一項記載の使用。

【請求項 7 1】

前記ウイルス、特に請求項1～70のいずれか一項記載のウイルスが、該薬剤中の少なくとも2つの薬剤から分離されることを特徴とする、請求項1～70のいずれか一項記載の使用。

【請求項 7 2】

少なくとも1単位用量の前記ウイルスが、少なくとも1単位用量の1つまたは少なくとも2つの薬剤から分離されることを特徴とする、請求項71記載の使用。

【請求項 7 3】

前記ウイルス、好ましくはアデノウイルスが、E1Aタンパク質を含む群から選択される第二タンパク質より前に、E1Bタンパク質およびE4タンパク質を含む群から選択される第一タンパク質を発現する、請求項1～27のいずれか一項記載の使用。

【請求項 7 4】

前記第一タンパク質が、E1Bタンパク質、好ましくはE1B55kDタンパク質であることを特徴とする、請求項73記載の使用。

【請求項 7 5】

前記第一タンパク質が、E4タンパク質、好ましくはE4orf6タンパク質であることを特徴とする、請求項73記載の使用。

【請求項 7 6】

前記第一タンパク質が、E1Bタンパク質およびE4タンパク質の組み合わせ、好ましくはE1B55kDタンパク質およびE4orf6タンパク質の組み合わせであることを特徴とする、請求項73～75のいずれか一項記載の使用。

【請求項 7 7】

前記E1Aタンパク質が、E1A12Sタンパク質であることを特徴とする、請求項73～76のいずれか一項記載の使用。

【請求項 7 8】

前記ウイルスが、E1Bタンパク質、E4タンパク質およびE1Aタンパク質を含む群から選択されるタンパク質をコード化する少なくとも1つの核酸を含み、少なくとも1つのタンパク質が、野生型アデノウイルス内において前記タンパク質発現を制御するプロモーターとは異なるプロモーターの制御下にある、請求項1～27のいずれか一項記載の使用、および/または好ましくは請求項73～77のいずれか一項で定義されるアデノウイルス。

【請求項 7 9】

前記少なくとも1つのタンパク質が、E1Bタンパク質、好ましくはE1B55kDタンパク質であることを特徴とする、請求項78記載の使用。

【請求項 8 0】

前記少なくとも1つのタンパク質が、E4タンパク質、好ましくはE4orf6タンパク質であることを特徴とする、請求項78または79記載の使用。

【請求項 8 1】

前記少なくとも1つのタンパク質が、E1Aタンパク質、好ましくはE1A12Sタンパク質であることを特徴とする、請求項78～80のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8 2】

前記少なくとも1つのタンパク質が、E1Bタンパク質およびE4タンパク質の組み合わせ、好ましくはE1B55kDタンパク質およびE4orf6タンパク質の組み合わせであることを特徴とする、請求項78～81のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8 3】

前記少なくとも1つのタンパク質が、E1Bタンパク質およびE1Aタンパク質の組み

合わせ、好ましくは E 1 B 5 5 k D タンパク質および E 1 A 1 2 S タンパク質の組み合わせであることを特徴とする、請求項 7 8 ~ 8 1 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8 4】

前記少なくとも 1 つのタンパク質が、E 4 タンパク質および E 1 A タンパク質の組み合わせ、好ましくは E 4 o r f 6 タンパク質および E 1 A 1 2 S タンパク質の組み合わせであることを特徴とする、請求項 7 8 ~ 8 1 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8 5】

前記少なくとも 1 つのタンパク質が、E 1 B タンパク質、E 4 タンパク質、および E 1 A タンパク質の組み合わせ、好ましくは E 1 B 5 5 k D タンパク質、E 4 o r f 6 タンパク質、および E 1 A 1 2 S タンパク質の組み合わせであることを特徴とする、請求項 7 8 ~ 8 1 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8 6】

前記 E 1 B タンパク質の発現が、プロモーターによって制御されており、前記プロモーターが腫瘍特異的プロモーター、器官特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、異種プロモーター、およびアデノウイルスプロモーターを含む群から選択され、前記アデノウイルスプロモーターが、E 1 B プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 7 8 ~ 8 5 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8 7】

前記 E 4 タンパク質の発現が、プロモーターによって制御されており、前記プロモーターが腫瘍特異的プロモーター、器官特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、異種プロモーター、およびアデノウイルスプロモーターを含む群から選択され、前記アデノウイルスプロモーターが、E 4 プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 7 8 ~ 8 6 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 8 8】

前記アデノウイルスプロモーターが、E 1 A プロモーターである、請求項 8 6 または 8 7 記載の使用。

【請求項 8 9】

前記 E 1 A タンパク質の発現が、プロモーターによって制御されており、前記プロモーターが腫瘍特異的プロモーター、器官特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、異種プロモーター、およびアデノウイルスプロモーターを含む群から選択され、前記アデノウイルスプロモーターが、E 1 A プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 7 8 ~ 8 8 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 0】

前記 E 1 A タンパク質の発現が、Y B - 1 で制御されているか、または Y B - 1 で調節可能であることを特徴とする、請求項 8 6 ~ 8 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 1】

前記 E 1 A タンパク質の発現を制御するプロモーターが、前記アデノウイルスの E 2 後期プロモーターであることを特徴とする、請求項 8 6 ~ 9 0 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 2】

前記 E 4 タンパク質、好ましくは E 4 o r f 6 タンパク質、および前記 E 1 B タンパク質、好ましくは E 1 B 5 5 k d タンパク質が、同一または共通のプロモーターの制御下にあることを特徴とする、請求項 7 3 ~ 9 1 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 3】

前記ウイルスが、少なくとも 1 つのアデノウイルスのタンパク質を介して核内に Y B - 1 を供給するか、または少なくとも 1 つのアデノウイルスのタンパク質を介して核内への Y B - 1 の供給を媒介しており、好ましくは前記アデノウイルスのタンパク質が、E 1 A とは異なることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項記載、および / または好ましくは請求項 7 3 ~ 9 2 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 4】

前記ウイルスが、少なくとも 1 つのアデノウイルスのタンパク質を介してアデノウイル

スの複製のための Y B - 1 を供給するか、または少なくとも 1 つのアデノウイルスのタンパク質を介してアデノウイルスの複製のための Y B - 1 の供給を媒介しており、好ましくは前記アデノウイルスのタンパク質が、 E 1 A とは異なることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項記載および / または好ましくは請求項 7 3 ~ 9 3 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 5】

前記アデノウイルスのタンパク質が、 E 4 o r f 6 および E 1 B 5 5 k d の複合体であることを特徴とする、請求項 9 3 または 9 4 記載の使用。

【請求項 9 6】

前記アデノウイルスの核酸が、少なくとも 1 つの機能的に不活性なアデノウイルス領域を 含み、前記領域が、 E 1 領域、 E 3 領域、 E 4 領域、そしてこれらの組み合わせを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項記載、および / または好ましくは請求項 7 3 ~ 9 5 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 7】

前記領域が、 E 1 領域であることを特徴とする、請求項 9 6 記載の使用。

【請求項 9 8】

前記領域が、 E 3 領域であることを特徴とする、請求項 9 6 または 9 7 記載の使用。

【請求項 9 9】

前記領域が、 E 4 領域であることを特徴とする、請求項 9 6 ~ 9 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 1 0 0】

前記領域が、 E 1 領域、 E 3 領域 および E 4 領域を含むことを特徴とする、請求項 9 8 ~ 9 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 1 0 1】

前記ウイルスが、少なくとも 1 つの発現力セットを 含み、前記発現力セットが、少なくとも 1 つのプロモーターおよびアデノウイルスのタンパク質をコード化する核酸を 含み、前記アデノウイルスのタンパク質が、 E 1 B タンパク質、好ましくは E 1 B 5 5 k D タンパク質であることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項記載、および / または好ましくは請求項 7 3 ~ 9 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 1 0 2】

前記プロモーターが、 E 1 B プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 1 0 1 記載の使用。

【請求項 1 0 3】

前記プロモーターが、腫瘍特異的プロモーター、器官特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、異種プロモーター、およびアデノウイルスプロモーターを含む群から選択され、前記プロモーターが前記 E 1 B プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 1 0 2 記載の使用。

【請求項 1 0 4】

前記ウイルスが、少なくとも 1 つの発現力セットを 含み、前記発現力セットが、少なくとも 1 つのプロモーターおよびアデノウイルスのタンパク質をコード化する核酸を 含み、前記アデノウイルスのタンパク質が E 4 タンパク質、好ましくは E 4 o r f 6 タンパク質であることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項記載、および / または好ましくは請求項 7 3 ~ 1 0 3 のいずれか一項記載のアデノウイルス。

【請求項 1 0 5】

前記プロモーターが、前記 E 4 プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 1 0 4 記載の使用。

【請求項 1 0 6】

前記プロモーターが、腫瘍特異的プロモーター、器官特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、異種プロモーター、およびアデノウイルスプロモーターを含む群から選択され、前記アデノウイルスプロモーターが前記 E 4 プロモーターとは異なることを特徴と

する、請求項 105 記載の使用。

【請求項 107】

前記プロモーターが、前記 E 1 A プロモーターであることを特徴とする、請求項 101 ~ 106 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 108】

前記ウイルスが、少なくとも 1 つの発現力セットを含み、前記発現力セットは少なくとも 1 つのプロモーターおよびアデノウイルスのタンパク質をコード化する核酸を含み、前記アデノウイルスのタンパク質が E 1 A タンパク質、好ましくは E 1 A 1 2 S タンパク質であることを特徴とする、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項記載、および / または好ましくは請求項 73 ~ 107 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 109】

前記プロモーターが、前記 E 1 A プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 108 記載の使用。

【請求項 110】

前記プロモーターが、腫瘍特異的プロモーター、器官特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、異種プロモーター、およびアデノウイルスプロモーターを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 109 記載の使用。

【請求項 111】

前記アデノウイルスが、核酸を含み、前記核酸が Y B - 1 をコード化することを特徴とする、請求項 73 ~ 110 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 112】

Y B - 1 をコードする前記核酸が、プロモーターの制御下にあり、好ましくは該プロモーターが E 2 後期プロモーターであることを特徴とする、請求項 111 記載の使用。

【請求項 113】

Y B - 1 をコード化する前記核酸が、プロモーターの制御下にあり、該プロモーターがそれぞれ Y B - 1 依存性であり、そして Y B - 1 の制御下にあることを特徴とする、請求項 111 または 112 記載の使用。

【請求項 114】

Y B - 1 をコード化する前記核酸が、E 1 A タンパク質をコードする核酸、好ましくは E 1 A 1 2 S タンパク質をコード化する核酸を含む発現力セットの一部であることを特徴とする、請求項 107 ~ 113 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 115】

E 1 A タンパク質をコード化する前記核酸が、I R E S 配列を介して Y B - 1 をコード化する核酸から分離されることを特徴とする、請求項 114 記載の使用。

【請求項 116】

前記 E 4 タンパク質、好ましくは E 4 o r f 6 タンパク質をコード化する前記核酸、および前記 E 1 B タンパク質、好ましくは E 1 B 5 5 k D タンパク質をコード化する前記核酸が、発現力セットに含まれ、好ましくは 2 つのコード配列が I R E S 配列によって分離されることを特徴とする請求項 101 ~ 115 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 117】

前記発現力セットのプロモーターが、腫瘍特異的プロモーター、器官特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、異種プロモーター、およびアデノウイルスプロモーターを含む群から選択され、前記アデノウイルスのプロモーターが前記 E 4 プロモーターおよび E 1 B プロモーターとは異なり、好ましくは前記野生型 E 4 プロモーターおよび野生型 E 1 B プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 116 記載の使用。

【請求項 118】

前記ウイルスが、プロモーターおよび核酸配列を含む発現力セットを含み、前記核酸配列がアプタマー、リボザイム、アプタザイム、アンチセンス分子および s i R N A を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 73 ~ 117 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 119】

前記ウイルスが、プロモーターおよび核酸配列を含む発現力セットを含み、前記核酸配列がコード化核酸であり、前記核酸がペプチド、ポリペプチド、タンパク質、アンチカリシン、抗体および抗体断片を含む群から選択される分子をコード化することを特徴とする、請求項73～117のいずれか一項記載の使用。

【請求項120】

前記ウイルスが、発現力セットを含み、前記発現力セットがプロモーターおよび核酸配列を含み、前記核酸配列がアポトーシス誘導遺伝子、プロドラッグ遺伝子、プロテアーゼインヒビター、腫瘍抑制遺伝子、サイトカインおよび血管形成抑制剤を含む群から選択されることを特徴とする、請求項73～117のいずれか一項記載の使用。

【請求項121】

前記ウイルスが、組換えアデノウイルスであることを特徴とする、請求項73～120のいずれか一項記載の使用。

【請求項122】

前記ウイルスが、アデノウイルス突然変異体であることを特徴とする、請求項73～121のいずれか一項記載の使用。

【請求項123】

前記ウイルスが、複製能を欠損していることを特徴とする、請求項73～122のいずれか一項記載の使用。

【請求項124】

前記ウイルスが、脱調節YB-1を含む細胞内か、または前記核内にYB-1を有する細胞内において複製可能であることを特徴とする、請求項123記載の使用。

【請求項125】

前記細胞が、細胞周期とは無関係に核内にYB-1を含むことを特徴とする、請求項124記載の使用。

【請求項126】

前記薬剤が、少なくとも1つのさらなる医薬的に活性な薬剤を含むことを特徴とする、請求項73～125のいずれか一項記載の使用。

【請求項127】

前記薬剤が、さらなる医薬的に活性な薬剤と一緒に投与されるか、またはそれが意図されていることを特徴とする、請求項73～125のいずれか一項記載の使用。

【請求項128】

前記さらなる医薬的に活性な薬剤が、サイトカイン、メタロプロテイナーゼ阻害剤、血管形成抑制剤、細胞増殖抑制剤、チロシンキナーゼ阻害剤、細胞周期阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、シグナル伝達系の阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、および組換え抗体を含む群から選択されることを特徴とする、請求項73～127のいずれか一項記載の使用。

【請求項129】

前記薬剤が、少なくとも2つの薬剤の組み合わせを含み、各薬剤が細胞増殖抑制剤を含む群から個別かつ無関係に選択されることを特徴とする、請求項73～128のいずれか一項記載の使用。

【請求項130】

少なくとも2つの薬剤が、異なる標的分子をターゲットにすることを特徴とする、請求項129記載の使用。

【請求項131】

少なくとも2つの薬剤が、異なる作用機序を介して活性であることを特徴とする、請求項130記載の使用。

【請求項132】

少なくとも1つの薬剤が、前記ウイルスが複製する細胞の感染性を増大させることを特徴とする、請求項129～131のいずれか一項記載の使用。

【請求項133】

前記薬剤が、細胞成分の有効性に影響を及ぼし、好ましくは成分の有効性を増大させ、前記成分が前記ウイルスの取り込みを媒介することを特徴とする、請求項129～132のいずれか一項記載の使用。

【請求項134】

前記薬剤が、YB-1の前記核内への輸送を媒介する、好ましくはYB-1の前記核内への輸送を増大させることを特徴とする、請求項129～133のいずれか一項記載の使用。

【請求項135】

前記薬剤が、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項129～134のいずれか一項記載の使用。

【請求項136】

前記ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、トリコスタチンA、FR901228、MS-27-275、NVP-LAQ824、PXD101、アピシジン、およびスクリプタイトを含む群から選択されることを特徴とする、請求項135の使用。

【請求項137】

少なくとも1つの薬剤が、トリコスタチンA、FR901228、MS-27-275、NVP-LAQ824、PXD101、アピシジン、およびスクリプタイトを含む群から選択されることを特徴とする、請求項127～135のいずれか一項記載の使用。

【請求項138】

少なくとも1つの薬剤が、トポイソメラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項127～137のいずれか一項記載の使用。

【請求項139】

前記トポイソメラーゼ阻害剤が、カンプトテシン、SN-38、トポテカン、DX-8951f、イリノテカン、9-アミノカンプトテシン、9-ニトロカンプトテシン、エトポシド、およびダウノルビシンを含む群から選択されることを特徴とする、請求項138の使用。

【請求項140】

前記薬剤が、トリコスタチンAおよびイリノテカンを含むことを特徴とする、請求項65～131のいずれか一項記載の使用。

【請求項141】

前記ウイルスが、
- 機能的な野生型E1領域の欠損、および
- ウィルス感染させた細胞のYB-1核内輸送用トランスポーター
を含むことを特徴とする、請求項1～27のいずれか一項記載の使用。

【請求項142】

前記ウイルスが、タンパク質IXをコード化する核酸を発現しており、タンパク質IXを発現することを特徴とする、請求項141記載の使用。

【請求項143】

機能的な野生型E1A領域の前記欠損が、E1Aマイナスであることを特徴とする、請求項141または142のいずれかに記載の使用。

【請求項144】

機能的な野生型E1領域の前記欠損が、E1Bマイナスであることを特徴とする、請求項141～143のいずれか一項記載の使用。

【請求項145】

野生型E1領域の前記欠損が、E1B55kマイナスおよび/またはE1B19kマイナスおよび/またはタンパク質IXマイナスであることを特徴とする、請求項144記載の使用。

【請求項146】

前記トランスポーターが、前記ウイルスによって供給されるトランスポーター、好ましくは異種トランスポーターであることを特徴とする、請求項141～145のいずれか一

項記載の使用。

【請求項 147】

前記トランスポーターが、ウイルスのトランスポーターであることを特徴とする、請求項146記載の使用。

【請求項 148】

前記トランスポーターが、前記E4orf6タンパク質を含むことを特徴とする、請求項141～147のいずれか一項記載の使用。

【請求項 149】

前記トランスポーターが、前記E1B55kタンパク質を含むことを特徴とする、請求項141～148のいずれか一項記載の使用。

【請求項 150】

前記トランスポーターが、前記E4orf4およびE1B55kからなる複合体を含むことを特徴とする、請求項146～148のいずれか一項記載の使用。

【請求項 151】

前記トランスポーターが、前記核酸によってコード化されており、該核酸がプロモーターの制御下にあることを特徴とする、請求項146～150のいずれか一項記載の使用。

【請求項 152】

前記トランスポーターが、少なくとも2つの因子からなる複合体であり、各因子が核酸によってコード化されており、両方の核酸が共通のプロモーターの制御下にあることを特徴とする、請求項151記載の使用。

【請求項 153】

前記2つのコード化核酸が、発現レベルを調節するエレメントを介して連結されており、前記エレメントが、好ましくはIRESを含む群から選択されることを特徴とする、請求項152記載の使用。

【請求項 154】

前記トランスポーターが、少なくとも2つの因子から構成される複合体であり、各因子が核酸によってコード化されており、両方の核酸がそれぞれ自己のプロモーターによって制御されていることを特徴とする、請求項151記載の使用。

【請求項 155】

前記プロモーターが、前記E4プロモーター、特にアデノウイルスのE4プロモーターとは異なり、また前記E1Bプロモーター、特にアデノウイルスE1Bプロモーターとは異なることを特徴とする、請求項151～154のいずれか一項記載の使用。

【請求項 156】

前記プロモーターが、前記E4プロモーター、E1Bプロモーターとは異なり、そして好ましくは前記E2後期プロモーターとも異なるという条件下で、組織特異的プロモーター、腫瘍特異的プロモーター、ウイルスプロモーター、CMVプロモーターを含む群から選択され、特にアデノウイルスプロモーターであることを特徴とする、請求項151～155のいずれか一項記載の使用。

【請求項 157】

前記トランスポーターをコード化する前記核酸が、E1B55kの3'においてE1B55kの3'-UTRを含むことを特徴とする、請求項141～156のいずれか一項記載の使用。

【請求項 158】

野生型E1領域の前記欠損が、E1B55k陽性である場合、前記トランスポーターをコード化する前記核酸が、E1B55kをコード化する核酸を含まないことを特徴とする、請求項141～157のいずれか一項記載の使用。

【請求項 159】

前記トランスポーターをコード化する前記核酸が、E1B55kおよびE1B19kをコード化することを特徴とする、請求項141～157のいずれか一項記載の使用。

【請求項 160】

前記トランスポーターをコード化する前記核酸が、タンパク質IXもコード化することを特徴とする、請求項159記載の使用。

【請求項161】

E1B55kおよびE1B19kをコード化する前記核酸が、プロモーターの制御下にあることを特徴とする、請求項159または160記載の使用。

【請求項162】

E1B55kおよび/またはE1B19kおよび/またはタンパク質IXをコード化する前記核酸が、プロモーターの制御下にあり、前記プロモーターが好ましくはE1A依存的プロモーターとは異なり、より好ましくは前記核酸がE1B55k、E1B19kおよびタンパク質IXをコード化することを特徴とする、請求項159または160記載の使用。

【請求項163】

機能的な野生型E1領域の前記欠損が、E1A13Sマイナスおよび/またはE1A12Sマイナスであることを特徴とする、請求項141～162のいずれか一項記載の使用。

【請求項164】

機能的な野生型E1領域の前記欠損が、E1A13Sマイナスであることを特徴とする、請求項141～163のいずれか一項記載の使用。

【請求項165】

野生型E1領域の前記欠損が、好ましくはE1A13SマイナスおよびE1A12Sマイナスであり、前記ウイルスがE1A12Sタンパク質をコード化する核酸を含み、前記核酸が好ましくは異種核酸であることを特徴とする、請求項141～164のいずれか一項記載の使用。

【請求項166】

E1A12Sタンパク質をコード化する前記核酸が、プロモーターの制御下にあり、前記プロモーターが好ましくはYB-1依存的プロモーターであり、より好ましくはE2後期プロモーター、腫瘍特異的プロモーター、および組織特異的プロモーターを含む群から選択されることを特徴とする、請求項165記載の使用。

【請求項167】

前記トランスポーターをコード化する前記核酸が、E4orf6およびE1B55kをコード化することを特徴とする、請求項166記載の使用。

【請求項168】

E1A12Sをコード化する前記核酸および前記タンパク質IXをコード化する前記核酸が、共通のプロモーターの制御下にあり、好ましくは両方のコード化核酸が、発現調節エレメントを介して互いに連結されており、前記エレメントはより好ましくはIRESを含む群から選択されることを特徴とする、請求項166または167記載の使用。

【請求項169】

前記E1A12S領域をコード化する前記核酸および前記タンパク質IXをコード化する前記核酸が、それぞれ任意のプロモーターの制御下にあり、前記プロモーターが、好ましくは同一のプロモーターであることを特徴とする、請求項165～168のいずれか一項記載の使用。

【請求項170】

前記プロモーターが、YB-1依存的プロモーターであり、好ましくは前記E2後期プロモーター、前記MDRプロモーター、および前記DNAポリメラーゼプロモーターを含む群から選択されることを特徴とする、請求項168または169記載の使用。

【請求項171】

前記ウイルスが、YB-1をコード化する核酸を含むことを特徴とする、請求項141～170、特に請求項165～170のいずれか一項記載の使用。

【請求項172】

前記E1A12Sタンパク質をコード化する前記核酸および前記YB-1をコードする

前記核酸が、共通のプロモーターの制御下にあり、両方のコード化核酸が発現調節エレメントによって互いに連結されており、前記エレメントは好ましくはIRESを含む群から選択されることを特徴とする、請求項171記載の使用。

【請求項173】

YB-1をコード化する前記核酸および前記E1A12Sタンパク質をコード化する前記核酸が、それぞれ任意のプロモーターの制御下にあり、前記プロモーターが好ましくは同一のプロモーターであることを特徴とする、請求項171記載の使用。

【請求項174】

前記プロモーターが、YB-1依存的プロモーターであり、好ましくは前記E2後期プロモーター、前記MDRプロモーター、および前記DNAポリメラーゼプロモーターを含む群から選択されることを特徴とする、請求項171～173のいずれか一項記載の使用。

【請求項175】

前記E1A12Sをコード化する前記核酸が、前記E3領域またはE4領域内にクローニングされることを特徴とする、請求項164～174のいずれか一項記載の使用。

【請求項176】

前記E1A12Sをコード化する前記核酸およびタンパク質IXをコード化する前記核酸またはYB-1をコード化する前記核酸が、前記E3領域またはE4領域内にクローニングされることを特徴とする、請求項174～175のいずれか一項記載の使用。

【請求項177】

タンパク質IXをコード化する前記核酸の発現が、E1Bとは異なるプロモーター、E1B19kまたはE1A12Sによって制御されることを特徴とする、請求項141～176のいずれか一項記載の使用。

【請求項178】

前記ウイルスが、好ましくは前記E3領域内にクローニングされた少なくとも1つのトランス遺伝子を含むことを特徴とする、請求項141～177のいずれか一項記載の使用。

【請求項179】

前記ウイルスが、好ましくは前記E4領域内にクローニングされた少なくとも1つのトランス遺伝子を含むことを特徴とする、請求項178記載の使用。

【請求項180】

前記ウイルスが、前記RGDモチーフをコード化する核酸を含む、請求項141～179のいずれか一項記載の使用。

【請求項181】

さらに前記MLP遺伝子および/または前記E2A遺伝子およびE1B遺伝子および/またはE3遺伝子および/またはE4遺伝子を含む、請求項141～180のいずれか一項記載の使用。

【請求項182】

前記ウイルスが、前記核内にYB-1を含まない細胞内において複製能を欠損していることを特徴とする、請求項141～181のいずれか一項記載の使用。

【請求項183】

前記ウイルスが、前記核内にYB-1を含む、特に細胞周期とは無関係に前記核内にYB-1を含む前記細胞内において複製可能であることを特徴とする、請求項141～182のいずれか一項記載の使用。

【請求項184】

前記ウイルスが、YB-1が調節解除された様式で存在する細胞内において複製可能であることを特徴とする、請求項141～182のいずれか一項記載の使用。

【請求項185】

前記薬剤が、少なくとも1つの医薬的に活性な薬剤をさらに含む、請求項141～184のいずれか一項記載の使用。

【請求項 186】

前記医薬的に活性な薬剤が、サイトカイン、メタロプロテイナーゼ阻害剤、血管形成抑制剤、細胞増殖抑制剤、細胞周期阻害剤、プロテアソーム阻害剤、組換え抗体、シグナル伝達系およびタンパク質キナーゼに対する阻害剤を含む群から選択される、請求項185記載の使用。

【請求項 187】

前記薬剤が、少なくとも2つの薬剤の組み合わせを含み、各薬剤は細胞増殖抑制剤を含む群から個別かつ無関係に選択されることを特徴とする、請求項185または186記載の使用。

【請求項 188】

少なくとも2つの薬剤が、異なる標的分子をターゲットにすることを特徴とする、請求項187記載の使用。

【請求項 189】

少なくとも2つの薬剤が、異なる作用機序を介して活性であることを特徴とする、請求項188記載の使用。

【請求項 190】

少なくとも1つの薬剤が、前記ウイルスが複製する細胞の感染性を増大させることを特徴とする、請求項187～189のいずれか一項記載の使用。

【請求項 191】

少なくとも1つの薬剤が、前記細胞成分の有効性に影響を及ぼし、好ましくは前記成分の有効性を増大させ、前記成分がウイルスの取り込みを媒介することを特徴とする、請求項186～189のいずれか一項記載の使用。

【請求項 192】

前記薬剤が、YB-1の前記核内への輸送を媒介する、好ましくはYB-1の前記核内への輸送を増大させることを特徴とする、請求項186～190のいずれか一項記載の使用。

【請求項 193】

少なくとも1つの薬剤が、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項187～192のいずれか一項記載の使用。

【請求項 194】

前記ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、トリコスタチンA、FR901228、MS-27-275、NVP-LAQ824、PXD101、アピシジン、およびスクリプタイトを含む群から選択されることを特徴とする、請求項191～193のいずれか一項記載の使用。

【請求項 195】

前記薬剤が、トリコスタチンA、FR901228、MS-27-275、NVP-LAQ824、PXD101、アピシジン、およびスクリプタイトを含む群から選択されることを特徴とする、請求項187～193のいずれか一項記載の使用。

【請求項 196】

少なくとも1つの薬剤が、トポイソメラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項187～195のいずれか一項記載の使用。

【請求項 197】

前記トポイソメラーゼ阻害剤が、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、DX-895If、SN-38、9-アミノカンプトテシン、9-ニトロカンプトテシン、ダウノルビシン、およびエトポシドを含む群から選択されることを特徴とする、請求項196の使用。

【請求項 198】

前記薬剤が、トリコスタチンAおよびイリノテカンを含むことを特徴とする、請求項185～187のいずれか一項記載の使用。

【請求項 199】

前記ウイルス、特に請求項1～198のいずれか一項記載のウイルスを前記少なくとも2つの薬剤から分離することを特徴とする、請求項187～198のいずれか一項記載の使用。

【請求項200】

少なくとも1単位用量の前記ウイルスを少なくとも1単位用量の1つの薬剤または少なくとも2つの薬剤から分離することを特徴とする、請求項191記載の使用。