(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4194113号
(P4194113)

(45)発行日　平成20年12月10日(2008.12.10)　(24)登録日　平成20年10月3日(2008.10.3)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 51/00	(2006.01)	A61K	43/00	
A61K 47/42	(2006.01)	A61K	47/42	
G01N 33/53	(2006.01)	A61K	49/02	A
G01N 33/574	(2006.01)	G01N	33/53	D
		G01N	33/574	Z

請求項の数 14　(全 72 頁)

(21)出願番号	特願平7-512781
(86)(22)出願日	平成6年10月26日(1994.10.26)
(65)公表番号	特表平9-506340
(43)公表日	平成9年6月24日(1997.6.24)
(86)国際出願番号	PCT/US1994/012232
(87)国際公開番号	WO1995/011694
(87)国際公開日	平成7年5月4日(1995.5.4)
審査請求日	平成13年9月17日(2001.9.17)
(31)優先権主張番号	08/141,892
(32)優先日	平成5年10月26日(1993.10.26)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	08/305,056
(32)優先日	平成6年9月13日(1994.9.13)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
トーマス・ジェファーソン・ユニバーシティ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州１９１０７，フィラデルフィア，イレブンス・アンド・ウォールナット・ストリーツ（番地なし）
(74)代理人
弁理士　社本　一夫
(74)代理人
弁理士　今井　庄亮
(74)代理人
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人
弁理士　栗田　忠彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】結腸直腸癌細胞に特異的に結合する組成物およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

有効部分に架橋剤とともに結合したＳＴ受容体結合ペプチドまたは抗体から選択されるＳＴ受容体結合部分、ここにおいて有効部分は放射安定性有効剤である、を有するコンジュゲート化合物。

【請求項２】

ＳＴ受容体結合部分がペプチドである、請求項１の化合物。

【請求項３】

ＳＴ受容体結合ペプチドが，配列番号２、配列番号３、配列番号５－５４、ならびにそれらの断片および変異体からなるグループから選択される、請求項１の化合物。

【請求項４】

有効部分が治療剤である、請求項１の化合物。

【請求項５】

有効部分が、メトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、エトポシド、５－４フルオロウラシル、メルファラン、クロランブシル、シス－プラチン、ビンデシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、プロチオニン、マクロモマイシン、１，４－ベンゾキノン誘導体、トレニモン、リシン、リシンＡ鎖、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）外毒素、ジフテリア毒素、クロストリジウム　パーフリンジェンス（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）ホスホリパーゼＣ、ウシ膵臓リボヌクレアーゼ、アメリカヤマゴボウ（ｐｏｋｅｗｅｅｄ）抗ウイルスタンパク質、ア

ブリン、アブリンA鎖、コブラ毒因子、ゲロニン、サポリン、モデシン、ビスクミン、ボルケンシン、アルカリホスファターゼ、ニトロイミダゾール、メトロニダゾールおよびミソニダゾールからなる群から選択される、請求項１の化合物。

【請求項６】

有効部分に架橋剤とともに結合したＳＴ受容体結合ペプチドまたは抗体から選択されるＳＴ受容体結合部分、ここにおいて、前記有効部分は、^{47}Ｓｃ，^{67}Ｃｕ，^{90}Ｙ，^{109}Ｐｄ，^{186}Ｒｅ，^{188}Ｒｅ，^{199}Ａｕ，^{211}Ａｔ，^{212}Ｐｂ，^{212}Ｂ，^{32}Ｐおよび^{33}Ｐ，^{71}Ｇｅ，^{77}Ａｓ，^{103}Ｐｂ，^{105}Ｒｈ，^{111}Ａｇ，^{119}Ｓｂ，^{121}Ｓｎ，^{131}Ｃｓ，^{143}Ｐｒ，^{161}Ｔｂ，^{177}Ｌｕ，^{191}Ｏｓ，^{193M}Ｐｔ，^{197}Ｈｇ，^{43}Ｋ，^{52}Ｆｅ，^{57}Ｃｏ，^{67}Ｃｕ，^{67}Ｇａ，^{68}Ｇａ，^{77}Ｂｒ，^{81}Ｒｂ／^{81M}Ｋｒ，^{87M}Ｓｒ，^{99M}Ｔｃ，^{111}Ｉｎ，^{113M}Ｉｎ，^{127}Ｃｓ，^{129}Ｃｓ，^{197}Ｈｇ，^{203}Ｐｂならびに^{206}Ｂｉからなる群から選択される、

を有する殺菌されたコンジュゲート化合物。

【請求項７】

ＳＴ受容体結合部分がペプチドである、請求項６に記載の殺菌されたコンジュゲート化合物。

【請求項８】

ＳＴ受容体結合ペプチドが，配列番号２、配列番号３、配列番号５－５４、ならびにそれらの断片および変異体からなるグループから選択される、請求項６に記載の殺菌されたコンジュゲート化合物。

【請求項９】

核酸分子に架橋剤とともに結合したＳＴ受容体結合ペプチドまたは抗体から選択されるＳＴ受容体結合部分を有するコンジュゲート化合物。

【請求項１０】

ＳＴ受容体結合部分が抗体である、請求項１の化合物。

【請求項１１】

ＳＴ受容体結合部分が抗体である、請求項６の殺菌されたコンジュゲート化合物。

【請求項１２】

ＳＴ受容体結合部分がペプチドである、請求項９のコンジュゲート化合物。

【請求項１３】

ＳＴ受容体結合ペプチドが配列番号２、配列番号３、配列番号５－５４、ならびにそれらの断片および変異体からなるグループから選択される、請求項９のコンジュゲート化合物。

【請求項１４】

ＳＴ受容体結合部分が抗体である、請求項９のコンジュゲート化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、治療用部分またはイメージ形成部分に結合した、ＳＴ受容体（レセプター）に結合する受容体リガンド部分を含む化合物、ならびに結腸直腸癌、特に転移した腫瘍の検出および治療における用途に関するものである。本発明は、試料中の転移した結腸直腸腫瘍細胞を検出するための、腫瘍が結腸直腸由来のものであるか否かを判定するための、また結腸から得た試料中の結腸直腸腫瘍細胞の侵襲活性の程度を評価するための、組成物およびキットならびに方法に関するものである。本出願は、米国特許出願第０８／１４１，８９２号（１９９３年１０月２６日出願）および米国特許出願第０８／３０５，０５６号（１９９４年９月１３日出願）に関連するものであり、両者の開示事項が本明細書に参考として含まれるものとする。

発明の背景

結腸直腸癌は世界的に３番目に極めて一般的な新生物である。新たに診断された大腸癌の致死率は５０％に接近し、過去４０年間にわたってほとんど改善されていない。これらの死亡の大部分が局所的、領域的および遠方への転移を示している。

手術が結腸直腸癌の治療の支えであるが、再発の頻度が高い。５－フルオロウラシルとレ

バミソールの併用によってわずかな成功が得られてはいるが、結腸直腸癌は化学療法に対して耐性であることが分かっている。手術は生存に対する最大の効果をもたらし、疾患が限定されている若干の患者においては治癒が得られる。しかし手術は大部分の腫瘍を取り除くが、微小な残存疾患を後に残し、これが最終的に再燃をもたらす。

一次疾患、転移性疾患および再発性疾患の早期検出は、結腸直腸癌を伴う個体の予後に重要な効果をもつ可能性がある。初期の段階で診断された大腸癌は、より進行した段階において診断された場合より有意に良好な結果を示す。同様に、早期の転移性疾患または再発性疾患の診断ほど良好な予後をもたらす可能性がある。

現存する放射性治療剤、化学治療剤および生物毒素は有効な細胞毒素であるが、それらは正常細胞と癌細胞を識別せず、不都合な作用および用量を制限する毒性を生じる。過去十年間にわたって、薬剤を腫瘍細胞に対してより特異的に標的を定めるために新しい方法が採用されている。これは、主として腫瘍細胞に存在する抗原に優先的に結合する分子に有効薬剤をコンジュゲートさせることによる。これらのコンジュゲートを全身的に投与し、標的とする腫瘍細胞に特異的に結合させることができる。理論的には標的法は、正常組織において著しい毒性を生じない濃度で、細胞に細胞毒性薬剤を取り込ませることができる。また標的とする腫瘍細胞への選択的な結合は、潜在性腫瘍の検出を容易にし、従ってイメージ形成剤の設計に有用である。分子標的法は主として、腫瘍細胞において選択的に発現する抗原に対して産生されたモノクローナル抗体を用いている。

腫瘍特異性マーカー指向性のモノクローナル抗体を用いるイムノシンチグラフィーが結腸直腸癌の診断に利用されている。^{99}テクネチウムで標識した癌胎児性抗原（ＣＥＡ）に対するモノクローナル抗体が、再発性腫瘍を伴う患者の９４％を同定した。同様に^{111}インジウム標識された抗－ＣＥＡモノクローナル抗体が、通常の方法では診断されなかった再発性結腸直腸癌を伴う患者の８５％の診断に成功した。^{125}ヨウ素標識された抗体は、ｉｎｔｒａｏｐｅｒａｔｉｖｅガンマプローブ走査によって病理学的に確認された再発の８０％以上の位置を判定するのに有効であった。

モノクローナル抗体は、特異的治療剤が結腸直腸癌を標的とするのにも用いられている。症状発現前の研究により、^{90}イットリウムで標識された抗－ＣＥＡ抗体がヌードマウスにおいてヒト結腸癌異種移植を阻害することが証明された。結腸直腸癌細胞に対して産生され、マイトマイシンＣまたはネオカルジノスタチンにカップリングした抗体は、ヌードマウスおよび結腸癌を伴う３人の患者においてヒト結腸癌異種移植に対し抗腫瘍作用を示した。リシン（ｒｉｃｉｎ）毒素Ａ鎖にコンジュゲートしたモノクローナル抗体を用いて、動物において同様な結果が得られた。

モノクローナル抗体の感受性、特異性および不都合な作用プロフィルのため、モノクローナル抗体を基礎とする治療剤を用いて得られた結果はそれらが理想的な標識手段には及ばないことを示した。モノクローナル抗体は腫瘍において選択的に発現した抗原に対して産生されたが、真に癌特異性抗体は同定されていない。新生細胞において発現した大部分の抗原は、正常細胞と比較してこれらの細胞において量的に増加しているとは思われるが、それにもかかわらずそれらの抗原は正常細胞にしばしば存在する。従ってそれらの抗原決定基に対する抗体は非新生組織と反応して著しい毒性を生じる可能性がある。また抗体は比較的大型の分子であり、そのためしばしば患者において免疫反応を誘発する。これらの免疫反応は標的剤（ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）に再暴露された際に著しい毒性を生じる可能性があり、かつ分解および排泄を伴う免疫コンプレックス形成のため、モノクローナル抗体による標的定めが阻害される可能性がある。最後に、腫瘍細胞へのモノクローナル抗体の結合性が低く、運搬された標的剤が検出または細胞毒性を達成するには不十分な量である可能性がある。

転移した結腸直腸癌細胞を特異的に標的としうる組成物が依然として求められている。転移した結腸直腸癌細胞に特異的に結合しうるイメージ形成剤が求められている。転移した結腸直腸癌細胞をイメージ化する改良法が求められている。転移した結腸直腸癌細胞に特異的に結合しうる治療剤が求められている。結腸直腸癌細胞を伴う疑いのある個体、特に転移段階の腸癌細胞を伴う疑いのある個体を治療するための改良法が求められている。

発明の概要

本発明は、ＳＴ受容体結合性部分および放射安定性有効部分（ｒａｄｉｏｓｔａｂｌｅ　ａｃｔｉｖｅ　ｍｏｉｅｔｙ）を含むコンジュゲート化合物に関するものである。

本発明は、薬剤学的に許容しうるキャリヤーまたは希釈剤、ならびにＳＴ受容体結合性部分および放射安定性有効部分を含むコンジュゲート化合物を含む薬剤組成物に関するものである。

本発明は、転移した結腸直腸癌を伴う疑いのある個体を治療する方法であって、薬剤学的に許容しうるキャリヤーまたは希釈剤、ならびに治療用として有効な量の、ＳＴ受容体結合性部分および放射安定性有効部分を含むコンジュゲート化合物を含む薬剤組成物を個体に投与する工程を含む方法に関するものである。

本発明は、薬剤学的に許容しうるキャリヤーまたは希釈剤、ならびにＳＴ受容体結合性部分および放射性有効部分を含むコンジュゲート化合物を含み、コンジュゲート化合物が結腸直腸癌を伴うヒトの治療用または診断用として有効な量で存在する薬剤組成物に関するものである。

本発明は、転移した結腸直腸癌細胞の放射線イメージ形成（ｒａｄｉｏｉｍａｇｉｎｇ）法であって、転移した腸癌細胞を有する疑いのある個体に、薬剤学的に許容しうるキャリヤーまたは希釈剤、ならびにＳＴ受容体結合性部分および放射性有効部分を含むコンジュゲート化合物を含み、コンジュゲート化合物が結腸直腸癌を伴うヒトの診断用として有効な量で存在する薬剤組成物をまず投与し、次いで個体の体内における放射能の局在および蓄積を検出する工程を含む方法に関するものである。

本発明は、転移した結腸直腸癌を伴う疑いのある個体を治療する方法であって、薬剤学的に許容しうるキャリヤーまたは希釈剤、ならびに治療用として有効な量の、ＳＴ受容体結合性部分および放射性有効部分を含むコンジュゲート化合物を含む薬剤組成物を個体に投与する工程を含む方法に関するものである。

本発明は、個体が転移した結腸直腸癌細胞を有するか否かを判定するインビトロ法に関するものである。本発明は、個体から得た非－結腸直腸組織および体液の試料を検査して、結腸直腸腫瘍細胞を含めた結腸直腸細胞に特異的な蛋白質であるＳＴ受容体蛋白質を結腸直腸管外にある細胞が発現するか否かを判定するインビトロ法に関するものである。ＳＴ受容体蛋白質、またはＳＴ受容体蛋白質の発現を示唆する核酸分子の存在は、その個体が転移した結腸直腸癌を伴うことの証拠である。

本発明は、腫瘍細胞が結腸直腸由来のものであるか否かを判定するインビトロ法に関するものである。本発明は、癌を伴う個体が結腸直腸癌を伴うか否かを診断するインビトロ法に関するものである。本発明は、個体から得た腫瘍の試料を検査して、結腸直腸腫瘍細胞を含めた結腸直腸細胞に特異的な蛋白質であるＳＴ受容体蛋白質を該腫瘍細胞が発現するか否かを判定するインビトロ法に関するものである。ＳＴ受容体蛋白質、またはＳＴ受容体蛋白質の発現を示唆する核酸分子の存在は、その個体が結腸直腸癌を伴うことの証拠である。

本発明は、本発明方法を実施するためのインビトロキット、ならびに本発明のこれらのインビトロキットにおける成分として有用な試薬および組成物に関するものである。

発明の好ましい態様の説明

本発明は、米国特許出願第０８／１４１，８９２号（１９９３年１０月２６日出願）および米国特許出願第０８／３０５，０５６号（１９９４年9月１３日出願）に関連するものであり、両者の開示事項が本明細書に参考として含まれるものとする。

本明細書において用いる用語“ＳＴ”および“天然ＳＴ”は互換性をもって用いられ、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）および他の生物により産生されるペプチドである熱安定性毒素（ＳＴ）を表すものとする。ＳＴは１）生物により天然に産生され、２）ＳＴ受容体に結合し、かつ３）ＳＴ誘発性下痢を仲介する一連のシグナルを始動させる、天然ペプチドである。

本明細書において用いる用語“ＳＴ受容体”は、局所的および転移した結腸直腸癌細胞を含めた結腸直腸細胞上に見られる、ＳＴに結合する受容体を表すものとする。正常な個体

においては、ＳＴ受容体は専ら腸の細胞、特に十二指腸、小腸（空腸および回腸）、大腸、結腸（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸およびＳ状結腸）および直腸に見られる。
本明細書において用いる用語“ＳＴ受容体リガンド”は、ＳＴ受容体に特異的に結合する化合物を表すものとする。ＳＴはＳＴ受容体リガンドである。ＳＴ受容体リガンドはペプチドまたは非ペプチドであってもよい。
本明細書において用いる用語“ＳＴ受容体結合性ペプチド”は、ペプチドであるＳＴ受容体リガンドを表すものとする。
本明細書において用いる用語“ＳＴペプチド”は、配列番号：２、配列番号：３、配列番号：５－５４、ならびにそのフラグメントおよび誘導体よりなる群から選択されるＳＴ受容体結合性ペプチドを表すものとする。
本明細書において用いる用語“フラグメント”は、ａ）ＳＴ受容体結合性ペプチドの一部に一致するアミノ酸配列を有し、かつｂ）ＳＴ受容体に結合しうる、ペプチドを表すものとする。
本明細書において用いる用語“誘導体”は、ａ）ＳＴ受容体結合性ペプチドの少なくとも一部に実質的に一致するアミノ酸配列を有し、かつｂ）ＳＴ受容体に結合しうる、ペプチドを表すものとする。
本明細書において用いる用語“実質的に一致する”は、若干の残基が欠失するか、または保存アミノ酸もしくは付加アミノ酸が挿入されていること以外は、ＳＴペプチドのアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を表すものとする。
本明細書において用いる用語“有効物質”は、治療剤またはイメージ形成剤である化合物を表すものとする。
本明細書において用いる用語“放射安定性”は、放射性崩壊を行わない化合物、すなわち放射性でない化合物を表すものとする。
本明細書において用いる用語“治療剤”は、化学治療剤、毒素、放射性治療剤、標的剤または放射線増感剤を表すものとする。
本明細書において用いる用語“化学治療剤”は、細胞と接触した際、および／または細胞に取り込まれた際に、細胞の死滅を引き起こし、細胞分裂を阻害し、または分化を誘導することを含めた作用を細胞に対して生じる化合物を表すものとする。
本明細書において用いる用語“毒素”は、細胞と接触し、および／または細胞に取り込まれた際に、細胞の死滅を生じる化合物を表すものとする。
本明細書において用いる用語“放射性治療剤”は、細胞と接触した際、および／または細胞に取り込まれた際に、細胞の死滅を生じる放射性核種を表すものとする。
本明細書において用いる用語“標的剤”は、他の化合物が結合しうる、および／または他の化合物と反応しうる化合物を表すものとする。標的剤は、結合した標的剤を有する化学治療剤、毒素、酵素、放射性治療剤、抗体またはイメージ形成剤を細胞へ運搬するために、および／または同時投与される有効物質を変換もしくは他の形で変形させ、もしくは増強するために、用いることができる。標的剤は細胞に限局化される第１物質を構成する部分を含有することができ、これが第２物質と接触した際に、目的活性をもつ第３物質に変換されるか、または第２物質を目的活性をもつ物質に変換させる。その結果、この限局化した物質は目的活性をもつ物質が転移した細胞に提示されるのを促進する。
本明細書において用いる用語“放射線増感剤”は、電離線の有害な作用に対する細胞の感受性を高める物質を表すものとする。放射線増感剤は、より少ない線量の放射線を投与し、なおかつ治療上有効な線量を供給するのを可能にする。
本明細書において用いる用語“イメージ形成剤”は、検出可能な化合物を表すものとする。
本明細書において用いる用語“ＳＴ受容体結合性部分”は、コンジュゲート化合物のうちＳＴ受容体リガンドを構成する部分を表すものとする。
本明細書において用いる用語“有効部分”は、コンジュゲート化合物のうち有効物質を構成する部分を表すものとする。
本明細書において用いる用語“コンジュゲート化合物”および“コンジュゲート組成物”

は互換性をもって用いられ、ＳＴ受容体結合性部分および有効部分を含み、ＳＴ受容体に結合しうる化合物を表すものとする。本発明によるコンジュゲート化合物は、ＳＴ受容体リガンドを構成する部分および有効物質を構成する部分を含む。従って本発明のコンジュゲート化合物はＳＴ受容体に特異的に結合することができ、かつ治療剤またはイメージ形成剤である部分を含有する。コンジュゲート組成物は、架橋剤、および／または各部分間のスペーサーとして作用する分子を含むことができる。

本明細書において用いる用語“架橋剤（ｃｒｏｓｓｌｉｎｋｅｒ，ｃｒｏｓｓｌｉｎｋｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）”、“カップリング剤”、“縮合試薬”および“二官能性架橋剤”は互換性をもって用いられ、ＳＴ受容体リガンドと有効物質を結合させ、これによりコンジュゲート化合物を形成する分子基を表すものとする。

本明細書において用いる用語“結腸直腸癌”は、小腸より下方の腸管（すなわち大腸（結腸）－－盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸およびＳ状結腸を含む－－、ならびに直腸）の細胞の癌を特色とする医学的状態としての結腸直腸癌を規定する、十分に受け入れられた医学的定義を表すものとする。そのほか本明細書において用いる用語“結腸直腸癌”は、十二指腸および小腸（空腸および回腸）の細胞の癌を特色とする医学的をさらに含むものとする。本明細書において用いる結腸直腸癌の定義は一般の医学的定義より広いが、十二指腸および小腸の細胞もＳＴ受容体を含有し、従って本発明の化合物を用いる本発明方法に従うので、このように定める。

本明細書において用いる用語“転移”は、ある器官または身体部分に由来する癌細胞が身体の他の部分へ移動して複製し続けるプロセスを表すものとする。転移した細胞はその後腫瘍を形成し、これがさらに転移する可能性がある。従って転移は、癌が最初に起こった身体部分から他の身体部分へ拡散することを表す。本発明は、転移した結腸直腸癌細胞へ有効物質を運搬する方法に関するものである。

本明細書において用いる用語“転移した結腸直腸癌細胞”は、転移してしまった結腸直腸癌細胞、すなわち十二指腸、小腸（空腸および回腸）、大腸（結腸）－－盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸およびＳ状結腸を含む－－、ならびに直腸以外の身体部分に位置する結腸直腸癌細胞を表すものとする。

本明細書において用いる用語“非－結腸直腸試料”および“腸管外試料”は互換性をもって用いられ、結腸直腸組織以外の供給源から得た組織または体液の試料を表すものとする。ある好ましい態様においては、非－結腸直腸試料はリンパ節などの組織の試料である。ある好ましい態様においては、非－結腸直腸試料は由来が確認されていない腺癌など腸管外組織の試料である。ある好ましい態様においては、非－結腸直腸試料は血液試料である。

本明細書において用いる“由来が確認されていない腺癌を伴う個体”は、その由来が確実に同定されていない腫瘍を有する個体を表すものとする。

本明細書において用いる“個体が転移した結腸直腸癌を生じやすい疑いがある”は、転移した結腸直腸癌を発現する特別な危険性のある個体を表すものとする。転移した結腸直腸癌を発現する特別な危険性のある個体の例は、その家族の病歴が家族構成員内の結腸直腸癌の出現率が平均より高いことを示唆している個体、および／または既に結腸直腸癌を発現し、そして有効に治療されており、従って再発（ｒｅｌａｐｓｅ，ｒｅｃｕｒｒｅｎｃｅ）の危険性に直面している個体である。

大腸菌および他の生物により産生されるＳＴは、地方者下痢（ｃｏｕｎｔｒｉｅｓ　ｄｉａｒｒｈｅａ）および旅行者下痢を発現する地方流行性下痢に関与する。ＳＴは、腸管を内張りする粘膜細胞の頂端刷子縁膜（ａｐｉｃａｌ　ｂｒｕｓｈ　ｂｏｒｄｅｒ　ｍｅｍｂｒａｎｅ）にある特異的受容体、すなわちＳＴ受容体に結合することにより、腸分泌を誘発する。ＳＴ受容体へのＳＴの結合は非共有結合であり、濃度依存性かつ飽和性の様式で起こる。ＳＴ－ＳＴ受容体コンプレックスは腸管細胞によりインターナリゼーションされる、すなわち細胞の表面から内部へ輸送されると思われる。ＳＴ受容体へのＳＴの結合がこれらの細胞の頂端膜における一連の生化学反応を始動させ、その結果、腸管細胞を誘発して液体および電解質を分泌させるシグナルを発し、結果的に下痢を生じる。

ＳＴ受容体は、腸管を内張りする粘膜細胞の頂端刷子縁膜にのみ局在するという点で特有である。事実、それらは胎盤性哺乳動物（ｐｌａｃｅｎｔａｌ　ｍａｍｍａｌｓ）の他のいずれの細胞タイプにも見られない。さらにＳＴ受容体はほとんど例外なく頂端膜にのみ局在し、腸管側面の基底外側膜（ｂａｓｏｌａｔｅｒａｌ　ｍｅｍｂｒａｎｅ）にはほとんど見られない。

腸管を内張りする粘膜細胞は緊密な接合により互いに連結し、これにより腸管内容物が血流中へ、また血流の成分が腸管内腔へ通過するのに対するバリヤーを形成する。従ってＳＴ受容体が頂端に位置することによりこれらの受容体は循環系から隔離され従ってそれらは身体の残りの部分から分離された状態で存在する、すなわち本質的に身体の“外側”であると考えることができる。従って身体の残りの部分は腸管の“外側”であると考えることができる。腸管の“外側”に投与された組成物は、正常な状態でＳＴ受容体を発現する唯一の細胞から分離および隔離された状態に維持される。逆の言い方をすれば、腸管の外側の組織から採取した組織試料は、正常な状態ではＳＴ受容体を発現する細胞を含有しない。

結腸直腸癌を伴う個体においては、癌細胞がＳＴ受容体を産生および露呈する細胞に由来する場合が多く、これらの癌細胞はそれらの細胞表面においてＳＴ受容体を産生および露呈し続ける。事実、肺転移巣から単離されたヒト結腸腺癌細胞であるＴ８４細胞は、それらの細胞表面にＳＴ受容体を発現する。同様にヒト結腸腺癌細胞であるＨＴ２９ｇｌｕ－細胞も、ＳＴに対する受容体を発現する。このように、結腸直腸癌を伴う個体においては、若干の転移した腸癌細胞がＳＴ受容体を発現する。

ＳＴ受容体を有する結腸直腸腫瘍の割合を測定するために、ある試みを行った。試験した腫瘍はそれぞれ独立して、外科病理学的標準法により結腸直腸癌であることが確認されている。局所結腸直腸腫瘍および転移した結腸直腸腫瘍（肝臓、肺臓、リンパ節、腹腔、卵巣）を含めて、試験した結腸直腸癌腫はいずれもＳＴ受容体を保有していた。それぞれの場合、受容体の親和性および密度は標的とされやすいものであった。正常な肝臓、リンパ節、腹腔、胆嚢、卵巣、胃、腎臓および肺臓の細胞はＳＴ受容体を保有しないことが認められた。

これらの癌細胞が転移すると、転移した癌細胞はＳＴ受容体を産生および露呈し続ける。転移腫瘍の表面におけるＳＴ受容体の発現は、コンジュゲート組成物の選択的結合に対する標的を提供する。ＳＴ受容体は、ＳＴ受容体リガンドにコンジュゲートした治療剤および診断剤が転移性の結腸直腸癌細胞を確実に特異的に標的とするのを可能にする。

本発明のある態様によれば、個体において結腸直腸腫瘍を検出、イメージ形成または治療する組成物および方法が提供される。

本発明のコンジュゲート組成物は腸内壁を内張りする細胞－－それらの細胞に由来する癌細胞、特にそれらの細胞に由来する転移した癌細胞を含む－－を標的とするのに有用である。腸管の外側に投与される本発明のコンジュゲート組成物、たとえば循環系に投与されたものは、腸管を内張りする細胞から隔離された状態を維持し、腸管の外側にあって腸管に由来する細胞、たとえば転移した結腸直腸細胞にのみ結合するであろう。コンジュゲート組成物は結腸直腸に由来しない細胞には結合しないであろう。従って腸管の外側に投与されたコンジュゲート組成物の有効部分は、腸管に由来する細胞、たとえば転移した結腸直腸細胞へは運搬されるが、他のいずれの細胞にも運搬されないであろう。

本発明の治療用および診断用薬剤組成物には、転移性疾患を特異的に標的とするコンジュゲート化合物が含有される。これらのコンジュゲート化合物は、腸管の細胞以外の身体の正常組織の細胞には結合しないＳＴ受容体結合性部分を含有する。他の組織の細胞はＳＴ受容体を保有しないからである。正常な結腸直腸細胞および限局化した結腸直腸癌細胞と異なり、転移した結腸直腸癌細胞は腸管の外側に投与された物質、たとえば循環系に投与されたものに到達しうる。正常組織中の唯一のＳＴ受容体は腸管粘膜細胞の頂端膜に存在し、これらの受容体は腸管の外側に投与された標的癌に対する化学治療剤およびイメージ形成剤から腸管粘膜バリヤーによって効果的に隔離されている。従って転移した結腸直腸細胞は本発明のコンジュゲート化合物によって、それらの化合物を腸管の外側に導入する

ことにより、たとえばコンジュゲート化合物を含有する薬剤組成物を循環系に投与することにより、標的とすることができる。
当業者は結腸直腸癌および転移した結腸直腸細胞を伴う疑いのある個体を容易に識別することができる。結腸直腸癌を伴うと診断された個体においては、転移を疑い、転移した細胞の根絶を積極的に試みるのが標準的な療法である。本発明はイメージ形成のための薬剤組成物および方法を提供し、これによって転移がより的確に診断されるであろう。さらに本発明は、治療剤を含む薬剤組成物、および転移した結腸直腸癌細胞を特異的に標的とし、かつ排除する方法を提供する。さらに本発明は、治療剤を含む薬剤組成物、および結腸直腸癌細胞を特異的に排除する方法を提供する。
本発明のコンジュゲート組成物を含む薬剤組成物は、限局化した結腸直腸腫瘍、すなわち一次または非転移－結腸直腸腫瘍が粘膜の下層にある基底膜を透過して、大量の血液供給がある粘膜下組織内へ達し、血液に腫瘍が接している場合、これらの腫瘍を伴う個体を診断または治療するために使用しうる。粘膜下組織内にまで透過すると粘膜バリヤーが回避され、その結果、循環系に導入されたコンジュゲート組成物はこれらの腫瘍と相互作用することができる。
本発明はコンジュゲート組成物中のＳＴ受容体結合性部分の利用に依存している。ＳＴ受容体結合性部分は本質的にコンジュゲート組成物の一部であり、ＳＴ受容体に対するリガンドとして作用し、従ってこれらの受容体に特異的に結合する。コンジュゲート組成物は、ＳＴ受容体結合性部分と結合した有効部分をも含有する；有効部分は、細胞をイメージ化し、標的とし、中和し、または死滅させるのに有用な有効物質である。
本発明によれば、ＳＴ受容体結合性部分はコンジュゲート組成物のＳＴ受容体リガンド部分である。ある態様においては、ＳＴ受容体リガンドは天然のＳＴであってもよい。
天然のＳＴは、大腸菌、エルジニア属（Ｙｅｒｓｉｎｉａ）、エンテロバクター属（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ）などを含めた多様な生物から単離されている。天然においては、これらの毒素は一般に、異なる種間を“ジャンプ”しうるプラスミド上にコードされている。数種類の異なる毒素が異なる種において生じることが報告されている。これらの毒素はすべて有意の配列相同性をもち、それらはすべてＳＴ受容体に結合し、かつそれらはすべてグアニル酸シクラーゼを活性化して、下痢を生じる。
ＳＴはクローン化され、また化学的方法で合成されている。クローン化または合成された分子は天然ＳＴに類似の結合特性を示す。大腸菌から単離された天然ＳＴは、１８または１９アミノ酸の長さである。活性を保持する最小のＳＴ“フラグメント”はシステイン６からカルボキシ末端へ向かってシステイン１８（１９アミノ酸形の）にまで及ぶ１３アミノ酸のコアペプチドである。ＳＴ類似体がクローニング法および化学的方法で形成された。結合活性を与える構造決定因子を含む天然のＳＴ構造体の小さなペプチドフラグメントを構築することができる。ＳＴ受容体に結合する構造が確認されると、空間的にその構造を模倣した非ペプチド類似体が設計される。
配列番号：１は、ＳＴ　Ｉａと表示される１９アミノ酸ＳＴをコードするヌクレオチド配列を開示する；Ｓｏ　ａｎｄ　ＭｃＣａｒｔｈｙ（１９８０）Ｐｒｏ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７７：４０１１により報告、これは参考として本明細書に含まれるものとする。
ＳＴ　Ｉａのアミノ酸配列は配列番号：２に開示される。
配列番号：３は、ＳＴ　Ｉ*と表示される、ＳＴ活性を示す１８アミノ酸ペプチドを開示する；Ｃｈａｎ　ａｎｄ　Ｇｉａｎｎｅｌｌａ（１９８１）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ，２５６：７７４４により報告、これは参考として本明細書に含まれるものとする。
配列番号：４は、ＳＴ　Ｉｂと表示される１９アミノ酸ＳＴをコードするヌクレオチド配列を開示する；Ｍｏｓｅｌｙ　ｅｔ　ａｌ．（１９８３）Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．３９：１１６７により報告、これは参考として本明細書に含まれるものとする。
ＳＴ　Ｉｂのアミノ酸配列は配列番号：５に開示される。
ＳＴに対し約５０％の配列相同性をもつグアニリンと呼ばれる１５アミノ酸ペプチドが哺乳動物の腸において同定された（Ｃｕｒｒｉｅ，Ｍ．Ｇ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｐ

ｒｏ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９：９４７－９５１により報告、これは参考として本明細書に含まれる）。グアニリンはＳＴ受容体に結合し、天然ＳＴより約１０－１００倍低い水準でグアニル酸シクラーゼを活性化する。グアニリンは腸においては１５アミノ酸ペプチドとして存在するのではなく、その器官のより大型の蛋白質の一部として存在する可能性がある。げっ歯類由来のグアニリンのアミノ酸配列を配列番号：６として開示する。

配列番号：７は配列番号：２の１８アミノ酸フラグメントである。配列番号：８は配列番号：２の１７アミノ酸フラグメントである。配列番号：９は配列番号：２の１６アミノ酸フラグメントである。配列番号：１０は配列番号：２の１５アミノ酸フラグメントである。配列番号：１１は配列番号：２の１４アミノ酸フラグメントである。配列番号：１２は配列番号：２の１３アミノ酸フラグメントである。配列番号：１３は配列番号：２の１８アミノ酸フラグメントである。配列番号：１４は配列番号：２の１７アミノ酸フラグメントである。配列番号：１５は配列番号：２の１６アミノ酸フラグメントである。配列番号：１６は配列番号：２の１５アミノ酸フラグメントである。配列番号：１７は配列番号：２の１４アミノ酸フラグメントである。

配列番号：１８は配列番号：３の１７アミノ酸フラグメントである。配列番号：１９は配列番号：３の１６アミノ酸フラグメントである。配列番号：２０は配列番号：３の１５アミノ酸フラグメントである。配列番号：２１は配列番号：３の１４アミノ酸フラグメントである。配列番号：２２は配列番号：３の１３アミノ酸フラグメントである。配列番号：２３は配列番号：３の１７アミノ酸フラグメントである。配列番号：２４は配列番号：３の１６アミノ酸フラグメントである。配列番号：２５は配列番号：３の１５アミノ酸フラグメントである。配列番号：２６は配列番号：３の１４アミノ酸フラグメントである。

配列番号：２７は配列番号：５の１８アミノ酸フラグメントである。配列番号：２８は配列番号：５の１７アミノ酸フラグメントである。配列番号：２９は配列番号：５の１６アミノ酸フラグメントである。配列番号：３０は配列番号：５の１５アミノ酸フラグメントである。配列番号：３１は配列番号：５の１４アミノ酸フラグメントである。配列番号：３２は配列番号：５の１３アミノ酸フラグメントである。配列番号：３３は配列番号：５の１８アミノ酸フラグメントである。配列番号：３４は配列番号：５の１７アミノ酸フラグメントである。配列番号：３５は配列番号：５の１６アミノ酸フラグメントである。配列番号：３６は配列番号：５の１５アミノ酸フラグメントである。配列番号：３７は配列番号：５の１４アミノ酸フラグメントである。

配列番号：２７、配列番号：３１、配列番号：３６および配列番号：３７はＹｏｓｈｉｍｕｒａ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．（１９８５）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．１８１：１３８に示されており、これは参考として本明細書に含まれるものとする。

配列番号：３の誘導体である配列番号：３８、配列番号：３９および配列番号：４０はＷａｌｄｍａｎ，Ｓ．Ａ．ａｎｄ　Ｏ’Ｈａｎｌｅｙ，Ｐ．（１９８９）Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．５７：２４２０に示されており、これは参考として本明細書に含まれるものとする。

配列番号：３の誘導体である配列番号：４１、配列番号：４２、配列番号：４３、配列番号：４４および配列番号：４５はＹｏｓｈｉｍｕｒａ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．（１９８５）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．１８１：１３８に示されており、これは参考として本明細書に含まれるものとする。

配列番号：４６はエルジニア・エンテロコリチカ（Ｙ．ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａ）に由来する２５アミノ酸ペプチドであり、ＳＴ受容体に結合する。

配列番号：４７はコレラ菌（Ｖ．ｃｈｏｌｅｒａｅ）に由来する１６アミノ酸ペプチドであり、ＳＴ受容体に結合する。配列番号：４７はＳｈｉｍｏｎｉｓｈｉ，Ｙ．，ｅｔ　ａｌ．ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．２１５：１６５に示されており、これは参考として本明細書に含まれるものとする。

配列番号４８はＹ．ｅｎｔｅｒｏｃｏｌｉｔｉｃａに由来する１８アミノ酸ペプチドであり、ＳＴ受容体に結合する。配列番号４８は、本明細書に援用されるＯｋａｍｏｔｏ，Ｋ

．等のＩｎｆｅｃ．Ｉｍｍｕｎ．５５：２１２１に報告される。配列番号４９は配列番号５の誘導体である。
配列番号５０、配列番号５１、配列番号５２及び配列番号５３は誘導体である。
配列番号５４はヒトからのグアニリン（ｇｕａｎｙｌｉｎ）のアミノ酸配列である。
幾つかの好ましい実施態様では、コンジュゲート化合物は配列番号２、配列番号３、配列番号５～５４及びそのフラグメントと誘導体から成る群から選択されるアミノ酸配列を含むＳＴ結合部分を有する。
当業者は、アミノ酸が欠損及び／又は挿入及び／又は保存的置換された、ＳＴペプチドの実質的に同じアミノ酸配列を有する誘導体を容易に設計し、製造することができる。例えば、アミノ酸置換のＤａｙｈｏｆルールと呼ばれるものに従って（Ｄａｙｈｏｆ，Ｍ．Ｄ．（１９７８）Ｎａｔ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．５巻，増刊号３）、ペプチド配列のアミノ酸残基を匹敵するアミノ酸残基と置換することができる。このような置換は周知であり、各アミノ酸の電荷と構造特徴とに基づく。誘導体は欠損及び／又は挿入及び／又は保存的置換を有するＳＴ受容体結合ペプチドのフラグメントを含む。
幾つかの実施態様では、ＳＴ受容体結合ペプチドはＤアミノ酸を含む。本明細書で用いるかぎり、“Ｄアミノ酸ペプチド”なる用語は、ＳＴ受容体に結合することができるＤアミノ酸を少なくとも１個、好ましくは複数個含むＳＴ受容体結合ペプチド、フラグメント又は誘導体を表す意味である。Ｄアミノ酸ペプチドは分解され難く、そのため長い半減期を有するので、Ｄアミノ酸ペプチドの使用が望ましい。殆ど全てＤアミノ酸を含む又はＤアミノ酸から成るＤアミノ酸ペプチドは、Ｌアミノ酸から構成されるＳＴ受容体結合ペプチドの逆の順序でアミノ酸配列を含む可能性がある。
幾つかの実施態様では、Ｄアミノ酸ペプチドを含むＳＴ受容体結合ペプチドは、ＳＴ受容体に結合するために適当な構造コンホーメーションを有し、維持するようにコンホーメーション的に制限される。組成物は、環状化（circularization）又は所望の折り畳みを容易にする残基を含めて、適当な三次元コンホーメーションを得るために必要な、付加的なアミノ酸残基を含むことができる。
ＳＴ受容体結合部分として用いられるＳＴ受容体リガンドができるだけ小さいことが好ましい。したがって、ＳＴ受容体リガンドが非ペプチド小分子又は、好ましくは２５アミノ酸未満、より好ましくは２０アミノ酸未満の小ペプチドであることが好ましい。幾つかの実施態様では、コンジュゲート組成物のＳＴ受容体結合部分を構成するＳＴ受容体リガンドは１５アミノ酸未満である。１０アミノ酸未満を含むＳＴ受容体結合ペプチドと５アミノ酸未満を含むＳＴ受容体結合ペプチドとが、本発明によるＳＴ結合部分として使用可能である。限定する訳ではないが、例えば抗体、ＦＡｂｓ及びＦ（Ａｂ）$_2$ｓのような、特異的にＳＴ受容体に結合する分子を含めて、ＳＴ受容体結合部分として役立つより大きい分子を含むことも本発明の範囲内である。
ペプチド組成物と非ペプチド組成物の両方を試験して、それらがＳＴ受容体リガンドであるか否か調べるために、又はコンジュゲート組成物を試験して、それらがＳＴ受容体結合活性を有するかどうかを調べるために検定法を用いることができる。特異的にＳＴ受容体に結合するような組成物は競合結合分析によって確認することができる。この競合結合分析は、当業者が容易に入手可能な出発物質を用いて容易に実施することができる、薬理学的分野の標準方法である。競合結合分析、ＳＴ受容体結合分析は特異的にＳＴ受容体に結合する組成物を確認するために有効であると判明している。簡単に言うと、この分析はＳＴ受容体（例えば、ラット腸、ヒト腸からの腸膜（intestinal membrane）、Ｔ８４細胞）の調製物（preparation）を一定濃度（１ｘ１０$^{-10}$Ｍ～５ｘ１０$^{-10}$Ｍ）の^{125}Ｉ－ＳＴ（例えば、ネイティブ（native）ＳＴ　配列番号２、配列番号３又は配列番号５のような、任意のＳＴ受容体リガンドが使用可能である）及び既知濃度の試験化合物と共にインキュベートすることを含む。コントロールとして、ＳＴ受容体の二重の調製物を二倍濃度の^{125}Ｉ－ＳＴと共に試験化合物なしでインキュベートした。分析物を平衡に達するまで（２時間）インキュベートし、受容体に結合した^{125}Ｉ－ＳＴ量を標準方法によって定量す

る。試験化合物の受容体結合能力をその^{125}Ｉ－ＳＴ結合防止（^{125}Ｉ－ＳＴとの競合）能力として測定する。したがって、受容体に結合する試験化合物を含む分析では、受容体に関連した、低い放射能が存在する。任意の分子のＳＴ受容体結合能力を測定するために適当である、この分析法は、当業者が容易に入手可能な出発物質を用いて容易に実施することができる、標準の競合結合分析法である。

ＳＴは標準方法を用いて天然ソースから単離することができる。さらに、ＳＴ受容体結合ペプチドとコンジュゲート組成物又はそのペプチドである部分は、下記の既知方法のいずれかによってルーチンに製造することができる。

ＳＴ受容体結合ペプチドとコンジュゲート組成物又はそのペプチドである部分は、Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄが Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１５：２１４９～２１５４（１９６３）に初めて述べた固相合成方法を用いて製造することができる。他のペプチド合成方法は、例えば、Ｍ．Ｂｏｄａｎｓｚｋｙ等（１９７６），Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，第２版；ＫｅｎｔとＣｌａｒｋ－ＬｅｗｉｓのＳｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２９５～３５８頁，Ａｌｉｔａｌｏ，Ｋ．等編集，Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，（Ａｍｓｔｅｒｄａｍ，１９８５）；並びに当業者に周知の他の参考文献に見いだすことができる。ペプチド合成方法の概要は、本明細書に援用される、Ｊ．ＳｔｕａｒｔとＪ．Ｄ．Ｙｏｕｎｇ，Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｌｉａ，Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ ＩＬ（１９８４）に見いだすことができる。Ｔｈｅ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ、ＩＩ巻，第３版，１０５～２３７頁（Ｎｅｕｒａｔｈ，Ｈ．等編集，Ａｋａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（１９７６））に述べられている溶液方法によるペプチド合成も用いることができる。このような合成に用いるための適当な保護基は、上記文献並びに、本明細書に援用される、Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅのＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（１９７３）に見い出される。一般に、これらの合成方法は、成長するペプチド鎖への１個以上のアミノ酸残基又は適当な保護されたアミノ酸残基の逐次添加を含む。通常、第１アミノ酸残基のアミノ基又はカルボキシル基を選択的に除去可能な、適当な保護基によって保護する。例えばリシンのような、反応性側基を含むアミノ酸に異なる選択的に除去可能な保護基を用いることができる。

１例として固相合成を用いて、保護アミノ酸又は誘導体化アミノ酸をその非保護カルボキシル基又はアミノ基を介して不活性固体サポートに結合させる。次に、アミノ基又はカルボキシル基の保護基を選択的に除去して、適当に保護された相補的（アミノ又はカルボキシル）基を有する、配列中の次のアミノ酸を混合し、固体サポートに既に結合した残基と反応させる。次に、この新たに添加したアミノ酸残基からアミノ又はカルボキシル基の保護基を除去し、次いで、次のアミノ酸（適当に保護された）を加え、これを繰り返す。全ての所望のアミノ酸を適当な配列で結合させた後に、残りの末端基及び側基の保護基（及び固体サポート）を逐次又は同時に除去して、最終的ペプチドを形成する。本発明のペプチドは好ましくはベンジル化又はメチルベンジル化アミノ酸を有さない。このような保護基部分を合成の過程で用いることができるが、ペプチドの使用前に保護基を除去する。他所に述べられるように、コンホーメーションを抑制する分子内結合を形成するために、付加的反応が必要になる場合がある。

ＳＴ受容体結合ペプチドとそのコンジュゲート組成物又はそのペプチド部分も組換えＤＮＡ方法によって製造することができる。所望のペプチドをコードする適当なＤＮＡ配列の供給は、当該技術分野に現在知られた組換え方法を用いたペプチドの製造を可能にする。コーディング配列は天然ソースから得ることができるか、又は広範囲に入手可能な出発物質を用いてルーチン方法によって、合成するか若しくは他のやり方で構成することができる。コーディングＤＮＡを合成的に製造する場合に、ＤＮＡを発現させる予定宿主の既知コドン優先（codon preference）を利用することができる。

自然に生ずるＳＴ受容体結合ペプチドを製造するために、当業者は、周知方法を用いて、

ＳＴ受容体結合ペプチドをコードするＤＮＡ分子をＳＴ受容体結合ペプチドを産生する生物体のゲノムから得て、このＤＮＡ分子を周知の発現系に用いるための、商業的に入手可能な発現ベクター中に挿入することができる。
同様に、当業者は、周知方法を用いて、ＳＴを産生する生物体のゲノムから入手することができるＳＴ受容体結合ペプチド（例えば、配列番号１と配列番号４）をコードするＤＮＡ分子を、トキシン、ペプチドである他の活性剤、又は付加的に、単一ペプチド内のＳＴ受容体結合ペプチドアミノ酸配列に隣接することが望ましい、任意の他のアミノ酸配列をコードするＤＮＡと結合させて、このＤＮＡ分子を周知の発現系に用いるための、商業的に入手可能な発現ベクター中に挿入することができる。
例えば、商業的に入手可能なプラスミドｐＳＥ４２０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，カルフォルニア州，サンジエゴ）を、大腸菌（E.coli）における組換え体産生のために用いることができる。商業的に入手可能なプラスミドｐＹＥＳ２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，カルフォルニア州，サンジエゴ）を、酵母のＳ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ菌株における産生に用いることができる。商業的に入手可能なＭａｘＢａｃ™（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，カルフォルニア州，サンジエゴ）完全なバキュロウイルス発現系を、昆虫細胞における産生に用いることができる。商業的に入手可能なプラスミドｐｃＤＮＡ　Ｉ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，カルフォルニア州，サンジエゴ）を、例えばチャイニーズハムスター卵巣細胞のような、哺乳動物細胞における産生に用いることができる。
当業者は上記その他の商業的に入手可能な発現ベクター及び系を用いることができる、又は周知方法と容易に入手可能な出発物質とを用いてベクターを製造することができる。例えばプロモーター及びポリアデニル化シグナル、好ましくはエンハンサーのような、必要な制御配列（control sequence）を含む発現系は、種々な宿主に関して、容易に入手可能であり、技術上周知である。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ等，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，第2版，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ（１９８９）を参照のこと。したがって、原核系と真核系の両方において所望のタンパク質を製造して、タンパク質の処理形のスペクトルを得ることができる。
最も一般的に用いられる原核系は大腸菌に留まるが、例えばＢ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ及びＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓのような、他の系も有用である。原核系の適当な制御配列はｌａｃプロモーター、ｔｒｐプロモーター、ハイブリッドプロモーター（例えばｔａｃプロモーター）、ラムダファージＰＬプロモーターを含めて、構成プロモーターと誘導プロモーターの両方を含む。一般に、異種（foreign）タンパク質はこれらの宿主において融合タンパク質又は成熟タンパク質として産生される。所望の配列が成熟タンパク質として産生されるときに、得られる配列に必ずしも効果的に除去されないメチオニンを先行させることができる。したがって、本明細書で特許請求するペプチドとタンパク質とに、細菌中で産生するときに、Ｎ－末端Ｍｅｔを先行させることができる。さらに、ペプチドのコーディング配列に、タンパク質の分泌を生じる、作動可能な（operable）シグナルペプチドが先行する構造体（construct）を製造することができる。これに関して原核宿主において産生される場合には、シグナル配列は分泌時に除去される。
広範囲な真核宿主も組換え異種タンパク質の産生のために現在入手可能である。細菌におけるように、所望のタンパク質を直接産生する発現系によって真核宿主を形質転換させることができるが、より一般的には、タンパク質を分泌させるためにシグナル配列を供給する。真核系は、これらが高等生物体のタンパク質をコードするゲノム配列中で起こりうるイントロンを処理することができるという付加的な利点を有する。真核系は例えば、ある種のアミノ酸残基のグリコシル化、カルボキシ末端アミド化（amidation）、酸化若しくは誘導体化、コンホーメーション制御等を生じる、多様な処理機構をも可能にする。
一般に用いられる真核系は、限定する訳ではなく、酵母、真菌細胞、昆虫細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞及び高級植物の細胞を含む。これらの宿主種類の各々に用いるために適合し、操作しやすく、かつ末端配列及びエンハンサーである、適当なプロモーターは、例えばバキュロウイルス　ポリヘドロンプロモーターとして入手可能である。上述したように

、プロモーターは構成型又は誘導型のいずれでもよい。例えば、例えば、哺乳動物系では、重金属イオンの添加によってマウスのメタロチオネンプロモーターを誘導することができる。

所望の宿主に適した発現系を構成するための詳細は当業者に周知である。タンパク質の組換え体産生のために、それをコードするＤＮＡを、選択した発現ベクターに結合させ、それを用いて適当な宿主を形質転換し、そして当該宿主を培養し、異種遺伝子の発現が行われる条件下に維持する。このようにして産生された、本発明のタンパク質を培養物から、細胞を溶解することによって、又は培地から適当に、当業者に周知であるように回収する。

当業者は製造されたタンパク質を周知の方法を用いて単離することができる。

本発明によると、有効部分は治療剤又はイメージ形成剤であることができる。当業者はＳＴ受容体リガンドによって、転移した結腸直腸細胞を特異的に標的として、このようなリガンドに多様な有効剤をコンジュゲートすることができる利益を容易に認識することができる。

ＳＴ受容体結合部分にコンジュゲートさせた場合に、転移した結腸直腸細胞に特異的に運搬される有効部分として有用な化学治療剤は、典型的に、化学合成によって製造される小さい化学的エンティティ（chemical entity）である。化学治療剤は細胞障害薬及び細胞静止薬（cytostatic drug）を含む。化学治療剤は例えば形質転換状態の分化状態（differentiated state）への逆転又は、細胞複製を阻害する効果のような、細胞への他の効果を有するものを含む。化学治療剤の例は、例えばメトトレキセート（アメトプテリン）、ドキソルビシン（アドリマイシン）、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、エトポシド、５－４　フルオロウラシル、メルファラン、クロラムブシル及び他の窒素マスタード（例えば、シクロホスファミド）、シス－プラチン、ビンデシン（及び他のビンカアルカロイド）、マイトマイシン並びにブレオマイシンのような、一般的な細胞障害薬又は細胞静止薬を含む。他の化学治療剤はプロチオニン（大麦粉オリゴペプチド）、マクロマイシン、１，４－ベンゾキノン誘導体及びトレニモンを含む。

トキシンは有効部分として有用である。トキシンをＳＴ受容体結合部分にコンジュゲートする場合には、ＳＴ受容体結合部分によって、コンジュゲート組成物が転移した結腸直腸細胞に特異的に運搬されて、トキシン部分が細胞を殺す。トキシンは、細菌、植物等を含めた種々な生物体の一般に複雑な有害産物である。トキシンの例は、限定する訳ではなく、リシン（ricin）、リシンＡ鎖（リシントキシン）、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素（ＰＥ）、ジフテリア毒素（ＤＴ）、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓホスホリパーゼＣ（ＰＬＣ）、ウシ膵臓リボヌクレアーゼ（ＢＰＲ）、ｐｏｋｅｗｅｅｄ抗ウイルスタンパク質（ＰＡＰ）、アブリン、アブリンＡ鎖（アブリントキシン）、コブラ毒因子（ＣＶＦ）、ゲロニン（ＧＥＬ）、サポリン（ＳＡＰ）、モデシン、ビスクミン及びボルケンシンを含む。上述したように、タンパク質トキシンをＳＴ受容体結合ペプチドと共に用いる場合には、組換えＤＮＡ方法を用いて、コンジュゲート組成物を製造することができる。簡単に言うと、キメラ遺伝子上でＳＴ受容体リガンドとトキシンとをコードする組換えＤＮＡ分子を構成することができる。キメラ遺伝子が発現するときに、ＳＴ受容体結合部分と有効部分とを含む融合タンパク質が産生される。タンパク質トキシンは、非ペプチジル結合によるＳＴ受容体結合ペプチドを有するコンジュゲート組成物を作製するためにも有用である。

さらに、癌の治療のための有効剤を用いる他のアプローチも存在する。例えば、ＳＴ受容体結合部分と、活性酵素である有効部分とを有するコンジュゲート組成物を作製することができる。ＳＴ結合部分はコンジュゲート組成物を腫瘍細胞に特異的に配置する。酵素によって活性薬物に転化することができる不活性プロドラッグを患者に投与する。プロドラッグは腫瘍に配置される酵素によってのみ活性薬物に転化することができる。酵素／プロドラッグ対の例はアルカリホスファターゼ／エトポシドホスフェートを含む。このような場合には、アルカリホスファターゼをＳＴ受容体結合リガンドにコンジュゲートする。コンジュゲート化合物を投与して、転移細胞に配置する。エトポシドホスフェート（プロド

ラッグ）との接触時に、エトポシドホスフェートは癌細胞によって摂取される化学治療剤であるエトポシドに転化する。
放射性増感剤は、放射線に対する細胞の感受性を高める物質である。放射性増感剤の例はニトロイミダゾール、メトロニダゾール及びミソニダゾールを含む（ＤｅＶｉｔａ，Ｖ．Ｔ．Ｊｒ．のＨａｒｒｉｓｏｎ’ｓ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｉｎｔｅｒｎａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，６８頁，ＭｃＧｒａｗ－ＨｉｌｌＢｏｏｋ　Ｃｏ．ニューヨーク，１９８３を参照のこと、これは本明細書に援用される）。有効部分として放射性増感剤を含むコンジュゲート化合物を投与して、転移した細胞に配置させる。個体を放射線に暴露すると、この放射性増感剤は“励起”され、細胞の死亡を惹起する。
放射性核種は放射性療法又はイメージ形成処置に有用である薬剤組成物に用いられる。
放射線療法においてトキシンとして有用な放射性核種の例は、^{47}Ｓｃ、^{67}Ｃｕ、^{90}Ｙ、^{109}Ｐｄ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{199}Ａｕ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ及び^{212}Ｂを含む。当業者によって用いられている他の放射性核種は、^{32}Ｐと^{33}Ｐ、^{71}Ｇｅ、^{77}Ａｓ、^{103}Ｐｂ、^{105}Ｒｈ、^{111}Ａｇ、^{119}Ｓｂ、^{121}Ｓｎ、^{131}Ｃｓ、^{143}Ｐｒ、^{161}Ｔｂ、^{177}Ｌｕ、^{191}Ｏｓ、^{193M}Ｐｔ、^{197}Ｈｇ、全てのβ陰性及び／又はオーガーエミッターを含む。幾つかの好ましい放射性核種は^{90}Ｙ、^{131}Ｉ、^{211}Ａｔ及び^{212}Ｐｂ/^{212}Ｂｉを含む。
本発明によると、有効部分はイメージ形成剤でよい。イメージ形成剤は診断手段並びに転移細胞の位置の確認に用いられる手段として有用である。イメージ形成は当業者に周知の多くの手段によって実施されることができ、このような手段に有用な、適当なイメージ形成剤を周知手段によってＳＴ受容体リガンドにコンジュゲートさせることができる。イメージ形成は例えばラジオシンチグラフィー、核磁気共鳴イメージ形成（ＭＲＩ）又はコンピューター断層装置（ＣＴスキャン）によって実施することができる。最も一般的に用いられる放射性核種イメージ形成剤は放射性ヨウ素とインジウムを含む。ＣＴスキャンによるイメージ形成は例えば鉄キレートのような重金属を用いることができる。ＭＲＩスキャンはガドリニウム又はマンガンのキレートを用いることができる。さらに、酸素、窒素、鉄、炭素又はガリウムの陽電子エミッターを用いる、陽電子放出断層装置（ＰＥＴ）も可能である。イメージ形成手段に有用な放射性核種の例は、^{43}Ｋ、^{52}Ｆｅ、^{57}Ｃｏ、^{67}Ｃｕ、^{67}Ｇａ、^{66}Ｇａ、^{77}Ｂｒ、^{81}Ｒｂ／^{81M}Ｋｒ、^{87M}Ｓｒ、^{99M}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{113M}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{127}Ｃｓ、^{129}Ｃｓ、^{131}Ｉ、^{132}Ｉ、^{197}Ｈｇ、^{203}Ｐｂ及び^{206}Ｂｉを含む。
コンジュゲート組成物は非常に低レベルで非免疫遺伝性又は免疫遺伝性であることが好ましい。したがって、ＳＴ受容体結合ペプチドが小さく、低い免疫遺伝性又は非免疫遺伝性ペプチド又は非ペプチドであることが好ましい。同様に、有効部分が小さく、低い免疫遺伝性又は非免疫遺伝性ペプチド又は非ペプチドであることが好ましい。小ペプチドであるネイティブＳＴが低免疫遺伝性であると判明している（Ｋｌｉｐｓｔｅｉｎ，Ｆ．Ａ．等（１９８２），Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．３７：５５０～５５７；Ｇｉａｎｎｅｌｌａ，Ｒ．Ａ．等（１９８１），Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．３３：１８６；Ｂｕｒｇｅｓｓ，Ｍ．Ｎ．等（１９７８），Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．２１：６０；Ｅｖａｎｓ，Ｄ．Ｇ．等（１９７３），Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．７：８７３；Ｇｙｌｅｓ，Ｃ．Ｌ．（１９７９），Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１６：３１４；及びＳａｃｋ，Ｒ．Ｂ．（１９７５），Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．２９：３３３を参照のこと）。同様に、ネイティブＳＴのフラグメント及びアミノ酸置換誘導体は低免疫遺伝性である。したがって、ＳＴ受容体結合部分としてネイティブＳＴの全て又は一部を含むコンジュゲート組成物は一般に、ネイティブＳＴが低免疫遺伝性である程度に低免疫遺伝性である。ＳＴ受容体リガンドを、当業者によって、過度の実験なしに容易に実施される、多様な周知方法によって有効剤にコンジュゲートさせる。ＳＴ受容体リガンドを有効剤にコンジュゲートさせるために用いられる方法は、ＳＴ受容体リガンドと有効剤の分子性質に依存する。ＳＴ受容体リガンドを有効剤にコンジュゲートさせて、単一分子を形成した後に、コンジュゲート分子が部分の活性を保持することを実証するために分析を実施することができる。上記ＳＴ受容体結合分析をコンジュゲート化合物を用いて実施して、それがＳＴ受

容体に結合することができるかどうかを試験することができる。同様に、有効部分の活性を、有効剤の各自の種類に関して、種々な分析を用いて試験することができる。放射性核種は活性（すなわち、それらの放射能）をコンジュゲーションに関係なく保持する。トキシン、薬物及び標的剤である有効剤に関して、これらの化合物の非コンジュゲート形の活性を実証するための標準分析法を用いて、活性が保持されることを確認することができる。

コンジュゲーションはＳＴ受容体リガンドと有効剤との間で直接達成することができるか、又はＳＴ受容体リガンドと有効剤との間に連結用の中間分子基を与えることができる。各部分に結合部位を与えて、コンジュゲーションを容易にするために、架橋剤が特に有用である。架橋剤は、部分を相互から分離して、一方が他方の活性を妨害することを防止するようにスペーサーとして役立つ付加的分子基を含むことができる。

幾つかの好ましい実施態様では、ＳＴ受容体リガンドペプチドは配列番号２、配列番号３、配列番号５～５４又はこれらのフラグメント又は誘導体である。これらの分子へのコンジュゲーションが各ペプチドのアミノ末端において好ましく実施されることが観察されている。配列番号２、配列番号３、配列番号５～５４と反対の順序でＤアミノ酸配列を含むＳＴ受容体リガンドペプチドでは、コンジュゲーションがカルボキシ末端において好ましく実施される。

当業者はＳＴ受容体リガンドペプチドを化学治療剤に周知方法を用いてコンジュゲートさせることができる。例えば、本明細書に援用される、Ｍａｇｅｒｓｔａｄｔ，Ｍ．，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ａｎｄ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｄｉｓｅａｓｅ．（１９９１）ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＵＳＡ，１１０～１５２頁は、抗体のアミノ酸への種々な細胞静止薬のコンジュゲーションを開示する。このような反応を適用して、化学治療剤をＳＴ受容体結合ペプチドを含めた、ＳＴ受容体リガンドに適当なリンカーによってコンジュゲートさせることができる。例えばＳＴ受容体結合ペプチドのような、遊離アミノ基を有するＳＴ受容体リガンドを有効剤にその基においてコンジュゲートさせることができる。現在癌の治療に用いられている、大抵の化学治療剤は直接タンパク質と化学的架橋を形成しやすい官能基を有する。例えば、メトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、シス－プラチン、ビンデシン、マイトマイシン並びにブレオマイシンでは遊離アミノ基が利用可能であり、メトトレキセート、メルファラン及びクロルアンブシルでは遊離カルボン酸基が利用可能である。これらの官能基（すなわち、遊離のアミノ及びカルボン酸）が、これらの薬物をＳＴの単一遊離アミノ基に直接架橋させることができる、種々なホモ二官能性及びヘテロ二官能性の化学架橋剤の標的である。例えば、配列番号２、配列番号３、配列番号５～５４として、例えばＳＴ受容体結合ペプチドのような遊離アミノ基を有するＳＴ受容体リガンドを、例えばメトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、シス－プラチン、ビンデシン、マイトマイシン並びにブレオマイシンのような、遊離アミノ基を有する有効剤又はアルカリホスファターゼ又はタンパク質若しくはペプチド－ベースドトキシンに架橋させる１方法は、ホモ二官能性スクシニミジルエステルを、好ましくは例えばジスクシニミジルスベレート（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｏ．，イリノイ州，ロックフォード）のような炭素鎖スペーサーと共に用いる。

開裂可能なコンジュゲート化合物が必要な場合には、３，３’－ジチオビス（スルホスクシニミジルプロピオネート；Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｏ．）を用いて、同じプロトコールを利用する。

ＳＴ受容体リガンドペプチドをペプチド－ベースド有効剤（例えば、トキシン）にコンジュゲートさせるために、ＳＴ受容体リガンドとトキシンとを標準ペプチド合成法又は組換えＤＮＡ方法（これらの両方法は当業者によってルーチンに実施可能）によって単一融合タンパク質として製造することができる。或いは、２ペプチド（ＳＴ受容体リガンドペプチドとペプチド－ベースドトキシン）を製造することができる及び／又は別々のペプチドとして単離して、架橋剤を用いてコンジュゲートさせることができる。化学治療剤を含むコンジュゲート組成物と同様に、ＳＴ受容体リガンドペプチドとトキシンとのコンジュゲ

ーションは、ＳＴ受容体結合ペプチドの単一遊離アミノ基を修飾する能力を利用し、この分子の受容体結合能力を保持することができる。
当業者は周知方法を用いて、ＳＴ受容体リガンドペプチドを放射性核種にコンジュゲートさせることができる。例えば、それぞれ本明細書に援用される、Ｍａｇｅｒｓｔａｄｔ，Ｍ．，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ａｎｄ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｄｉｓｅａｓｅ．（１９９１）ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬＡと；Ｂａｒｃｈｅｌ，Ｓ．Ｗ．及びＲｈｏｄｅｓ，Ｂ．Ｈ．（１９８３），Ｒａｄｉｏｉｍａｇｉｎｇ ａｎｄ Ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ（ニューヨーク州，ニューヨーク）は種々な治療用及び診断用放射性核種の抗体アミノ酸へのコンジュゲーションを開示する。このような反応を適用して、放射性核種をＳＴ受容体リガンドペプチドに又は、ＳＴ受容体リガンドペプチドを含めたＳＴ受容体リガンドに、適当なリンカーによってコンジュゲートさせることができる。
本発明は本発明のコンジュゲート化合物と薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤とを含む薬剤組成物を提供する。当業者は本発明の薬剤組成物を製造することができると考えられる。適当なキャリヤーはこの分野の標準的テキストであるＲｅｍｉｎｇｔｏｎのＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ （Ａ．Ｏｓｏｌ）に記載され、このテキストは本明細書に援用される。本発明の方法の実施においては、本発明のコンジュゲート化合物を単独で又は他の診断剤、治療剤若しくは付加的な作用剤と組合せて用いることができる。このような付加的作用剤は例えば着色剤、安定剤、浸透剤（osmotic agent）及び抗菌剤のような賦形剤を含む。
本発明のコンジュゲート組成物は、薬剤学的に受容される非経口的ビヒクルに関連して、例えば、溶液、懸濁液又はエマルジョンとして調製することができる。このようなビヒクルの例は、水、食塩水、リンガー溶液（Ringer’s solution）、デキストロース溶液および５％ヒト血清アルブミンである。このようなビヒクルは等張性を維持する添加剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール）及び化学的安定性を維持する添加剤（例えば、緩衝剤、保存剤）を含むことができる。組成物を一般に用いられる方法によって殺菌する。例えば、注射による投与に適した非経口的組成物は１．５重量％の有効成分を０．９％塩化ナトリウム溶液に溶解することによって調製する。
本発明による薬剤組成物は単回量として又は複数回量として投与することができる。本発明による薬剤組成物は単独治療剤として又は他の治療剤と組合せて投与することができる。本発明の治療は慣習的な治療法と組合せて、連続して又は同時に投与することができる。
本発明による薬剤組成物は、コンジュゲート組成物の標的細胞への到達を可能にする任意の手段によって投与することができる。幾つかの実施態様では、投与経路は静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、腫瘍が存在する器官の血液供給源への局所投与又は腫瘍自体への直接投与から成る群から選択される経路を含む。静脈内投与が好ましい投与形式である。これは注入ポンプを用いて達成することができる。
投与量は、例えば、有効部分の性質；コンジュゲート組成物の性質；薬力学的特徴；その投与形式と経路；レシピエントの年齢、健康状態及び体重；症状の性質と重症度；同時治療の種類；及び治療頻度のような要素に依存して変化する。
コンジュゲート化合物はＳＴ受容体を有する細胞を特異的に標的とするので、化学治療剤又はトキシンを含むコンジュゲート化合物は、化学治療剤又はトキシンが非コンジュゲート有効剤として用いられる場合の用量より低い用量で、好ましくは１００分の１までの有効剤を含む用量で投与される。幾つかの実施態様では、化学治療剤又はトキシンを含むコンジュゲート化合物を、非コンジュゲート有効剤として投与される化学治療剤又はトキシンの用量の１０分の１～１００分の１量の有効剤を有効成分として含む用量で投与する。適当な用量を判定するために、化合物量を重量によってではなくモルで測定することが好ましい。この方法において、種々なＳＴ結合部分の可変な重量はこの算出に影響を与えない。本発明のコンジュゲート組成物におけるＳＴ結合部分対有効部分の１：１比を仮定すると、非コンジュゲート化合物の投与モル数に比べて、低いモル数（好ましくは、１００

分の１モル数まで）のコンジュゲート化合物を投与することができる。
典型的には、化学治療剤コンジュゲートは複数回量に分割されて、静脈内投与される。２０ｇまでのＩＶ／量のメトトレキセートが非コンジュゲート形で典型的に投与される。メトトレキセートを本発明のコンジュゲート化合物の有効部分として投与する場合には、用量が１０分の１～１００分の１に減ぜられる。したがって、各コンジュゲート化合物が１つのＳＴ受容体結合部分にコンジュゲートした１分子のメトトレキセートを含むと仮定すると、コンジュゲート化合物の総投与量の中、約０．２～２．０ｇまでのメトトレキセートが存在し、投与される。幾つかの実施態様では、コンジュゲート化合物の総投与量の中、約２００ｍｇ～２ｇまでのメトトレキセートが存在し、投与される。
メトトレキセートは４５５の分子量を有する。ＳＴペプチド－メトトレキセートコンジュゲート　１モルは、用いるＳＴペプチドに依存して、約１７５５～２９５５の分子量を有する。ＳＴペプチド－メトトレキセートコンジュゲートの有効用量範囲は約１０～１０００ｍｇである。幾つかの実施態様では、５０～５００ｍｇの投与量（dosage）のＳＴペプチド－メトトレキセートコンジュゲートが投与される。幾つかの実施態様では、８０～２４０ｍｇの投与量のＳＴペプチド－メトトレキセートコンジュゲートが投与される。
ドキソルビシンとダウノルビシンとは、それぞれ、約５３５の分子量を有する。したがって、ＳＴペプチド－ドキソルビシンとＳＴペプチド－ダウノルビシンとは、それぞれ、約１８３５～２５５３．５の分子量を有する。各コンジュゲート化合物が１つのＳＴ受容体結合部分にコンジュゲートした１分子のドキソルビシン又はダウノルビシンを含むと仮定すると、ＳＴペプチド－ドキソルビシン又はＳＴペプチド－ダウノルビシンの有効用量範囲は約４０～４０００ｍｇである。幾つかの実施態様では、１００～１０００ｍｇの投与量のＳＴペプチド－ドキソルビシン又はＳＴペプチド－ダウノルビシンコンジュゲートが投与される。幾つかの実施態様では、２００～６００ｍｇの１回量のＳＴペプチド－ドキソルビシン又はＳＴペプチド－ダウノルビシンコンジュゲートが投与される。
トキシン含有コンジュゲート化合物は静脈内投与用に配合される。このアプローチを用いると、トキシン　６ナノモルまで／ｋｇ体重が単回量として投与されて、メラノーマを有する患者に顕著な治療効果を示している（Ｓｐｉｔｌｅｒ，Ｌ．Ｅ．等（１９８７），Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．４７：１７１７）。幾つかの実施態様では、約１１μｇまで／ｋｇ体重のＳＴペプチド－トキシンコンジュゲート化合物が治療のために投与される。
各コンジュゲート化合物がＳＴ受容体結合部分にコンジュゲートした１分子のリシントキシンＡ鎖を含むと仮定すると、リシントキシンＡ鎖を含むコンジュゲート組成物は、リシントキシンＡ鎖の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の１～５００μｇであるような用量で投与される。幾つかの好ましい実施態様では、リシントキシンＡ鎖を含むコンジュゲート組成物は、リシントキシンＡ鎖の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の１０～１００μｇであるような用量で投与される。幾つかの好ましい実施態様では、リシントキシンＡ鎖を含むコンジュゲート組成物は、リシントキシンＡ鎖の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の２～５０μｇであるような用量で投与される。リシントキシンＡ鎖の分子量は３２，０００である。したがって、ＳＴペプチドに結合したリシンＡ鎖を含むコンジュゲート化合物は約３３，３００～３４，５００の分子量を有する。このようなコンジュゲート化合物の投与量範囲は１～５００μｇである。幾つかの実施態様では、このようなコンジュゲート化合物の１０～１００μｇが投与される。幾つかの実施態様では、このようなコンジュゲート化合物の２０～５０μｇが投与される。
各コンジュゲート化合物がＳＴ受容体結合部分にコンジュゲートした１分子のジフテリア毒素Ａ鎖を含むと仮定すると、ジフテリア毒素Ａ鎖を含むコンジュゲート組成物は、ジフテリア毒素Ａ鎖の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の１～５００μｇであるような用量で投与される。幾つかの好ましい実施態様では、ジフテリア毒素Ａ鎖を含むコンジュゲート組成物は、ジフテリア毒素Ａ鎖の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の１０～１００μｇであるような用量で投与される。幾つかの好ましい実施態様では、ジフテリア毒素Ａ鎖を含むコンジュゲート組成物は、ジフテリア毒素Ａ鎖の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の４０～８０μｇであるような用量で投与される。ジ

フテリア毒素Ａ鎖の分子量は６６，６００である。したがって、ＳＴペプチドに結合したジフテリアＡ鎖を含むコンジュゲート化合物は約６７，９００～６９，１００の分子量を有する。このようなコンジュゲート化合物の投与量範囲は１～５００μｇである。幾つかの実施態様では、このようなコンジュゲート化合物の１０～１００μｇが投与される。幾つかの実施態様では、このようなコンジュゲート化合物の４０～８０μｇが投与される。各コンジュゲート化合物がＳＴ受容体結合部分にコンジュゲートした１分子のＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素を含むと仮定すると、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素を含むコンジュゲート組成物は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の０．０１～１００μｇであるような用量で投与される。幾つかの好ましい実施態様では、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素を含むコンジュゲート組成物は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の０．１～１０μｇであるような用量で投与される。幾つかの好ましい実施態様では、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素を含むコンジュゲート組成物は、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素の重量割合がコンジュゲート化合物の総投与重量の０．３～２．２μｇであるような用量で投与される。Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素の分子量は２２，０００である。したがって、ＳＴペプチドに結合したＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素を含むコンジュゲート化合物は約２３，３００～２４，５００の分子量を有する。このような供試コンジュゲート化合物の投与量範囲は０．０１～１００μｇである。幾つかの実施態様では、このようなコンジュゲート化合物の１～１０μｇが投与される。幾つかの実施態様では、このようなコンジュゲート化合物の０．３～２．２μｇが投与される。

イメージ形成剤として有用な薬剤組成物中の放射性同位体である有効部分に結合したＳＴ受容体結合部分を含むコンジュゲート組成物を投与するために、各ＳＴ受容体結合部分は１つの放射性有効部分に結合することが仮定される。放射性同位体の投与量はその放射性同位体に依存する。当業者は有効部分として用いる所定放射性核種の比活性とエネルギーとに基づいて、コンジュゲート化合物の投与量を容易に配合することができる。イメージ形成剤の投与量につき典型的に０．１～１００ミリキューリー、好ましくは１～１０ミリキューリー、最も頻繁には２～５ミリキューリーが投与される。したがって、ＳＴ受容体結合部分と放射性部分とを含むコンジュゲート組成物を包含する、イメージ形成剤として有用な、本発明による薬剤組成物は０．１～１００ミリキューリーを含み、幾つかの実施態様では好ましくは１～１０ミリキューリーを含み、幾つかの実施態様ではより好ましくは２～５ミリキューリーを含む。投与量の例は、投与量あたり^{131}Ｉ＝約０．１～１００ミリキューリー、幾つかの実施態様では、好ましくは１～１０ミリキューリー、幾つかの実施態様では、２～５ミリキューリー、幾つかの実施態様では、約４ミリキューリー；投与量あたり^{111}Ｉｎ＝約０．１～１００ミリキューリー、幾つかの実施態様では、好ましくは１～１０ミリキューリー、幾つかの実施態様では、１～５ミリキューリー、幾つかの実施態様では、約２ミリキューリー；投与量あたり^{99m}Ｔｃ＝約０．１～１００ミリキューリー、幾つかの実施態様では、好ましくは５～７５ミリキューリー、幾つかの実施態様では、１０～５０ミリキューリー、幾つかの実施態様では、約２７ミリキューリーを含む。放射性部分の比活性とＳＴ受容体結合部分の重量とに依存して、重量によって定義される投与量は変化する。ＳＴペプチドは約１３００～２５００の分子量を有する。^{131}Ｉ－ＳＴペプチドの比活性が約２０００Ｃｉ／ミリモルである単一^{131}Ｉに結合したＳＴペプチドを含む薬剤組成物では、０．１～１００ミリキューリーの用量の投与は０．１～１００μｇの^{131}Ｉ－ＳＴペプチドと等価であり、１～１０ミリキューリーの用量の投与は１～１０μｇの^{131}Ｉ－ＳＴペプチドと等価であり、２～５ミリキューリーの用量の投与は２～５μｇの^{131}Ｉ－ＳＴペプチドと等価であり、１～５ミリキューリーの用量の投与は１～５μｇの^{131}Ｉ－ＳＴペプチドと等価である。^{111}Ｉｎ－ＳＴペプチドの比活性が約１Ｃｉ／ミリモルである単一^{111}Ｉｎに結合したＳＴペプチドを含む薬剤組成物では、０．１～１００ミリキューリーの用量の投与は０．２～２００ｍｇの^{111}Ｉｎ－ＳＴペプチドと等価であり、１～１０ミリキューリーの用量の投与は２～２０ｍｇの^{111}Ｉｎ－ＳＴペプチドと等価であり、２～５ミリキューリーの用量の投与は４～１０ｍｇの^{111}Ｉｎ－Ｓ

Ｔペプチドと等価であり、１～５ミリキューリーの用量の投与は２～１０ｍｇの^{111}Ｉｎ－ＳＴペプチドと等価である。
治療剤として有用な薬剤組成物中の放射性同位体である有効部分に結合したＳＴ受容体結合部分を含むコンジュゲート組成物を投与するために、各ＳＴ受容体結合部分は１つの放射性有効部分に結合することが仮定される。放射性同位体の投与量はその放射性同位体に依存する。当業者は有効部分として用いる所定放射性核種の比活性とエネルギーとに基づいて、コンジュゲート化合物の投与量を容易に配合することができる。^{131}Ｉを含む治療剤に関しては、腫瘍部位において腫瘍１ｇにつき１０～１０００ｎＭ、好ましくは５０～５００ｎＭ、より好ましくは約３００ｎＭの^{131}Ｉが望ましい。したがって、約１ｇの腫瘍が存在し、投与量の約０．１％が腫瘍に結合するならば、０．５～１００ｍｇの^{131}Ｉ－ＳＴペプチドコンジュゲート化合物を投与する。幾つかの実施態様では、１～５０ｍｇの^{131}Ｉ－ＳＴペプチドコンジュゲート化合物を投与する。幾つかの実施態様では、５～１０ｍｇの^{131}Ｉ－ＳＴペプチドコンジュゲート化合物を投与する。Ｗｅｓｓｅｌｓ，Ｂ．Ｗ．とＲ．Ｄ．Ｒｏｇｕｓ（１９８４），Ｍｅｄ．Ｐｈｙｓ．１１：６３８及びＫｗｏｋ，Ｃ．Ｓ．等（１９８５），Ｍｅｄ．Ｐｈｙｓ．１２：４０５（これらの両方は本明細書に援用される）は、放射性コンジュゲート化合物を含む、本発明の薬剤組成物の製造に使用可能である、診断用及び治療用コンジュゲートの詳細な投与量算出を開示する。
本発明の１態様は転移結腸直腸癌に罹患したと疑われる個体の治療方法に関する。このような個体は、薬剤学的に受容されるキャリヤー（担体）又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び放射安定性治療剤である有効部分を有するコンジュゲート化合物とを含む薬剤組成物をこのような個体に投与することによって治療することができる。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、有効部分が放射安定性治療剤であり、ＳＴ受容体結合部分がペプチドであるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、有効部分が放射安定性有効剤であり、ＳＴ受容体結合部分が配列番号２、配列番号３、配列番号５～５４及びそれらのフラグメントと誘導体から成る群から選択されるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、有効部分が放射安定性有効剤であり、ＳＴ受容体結合部分が配列番号２、配列番号３、配列番号５、配列番号６及び配列番号５４から成る群から選択されるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、有効部分が放射安定性治療剤であるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、有効部分がメトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、エトポシド、５－４　フルオロウラシル、メルファラン、クロラムブシル、シス－プラチン、ビンデシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、プロチオニン、マクロマイシン、１，４－ベンゾキノン誘導体、トレニモン、リシン、リシンＡ鎖、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素、ジフテリア毒素、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓホスホリパーゼＣ、ウシ膵臓リボヌクレアーゼ、ｐｏｋｅｗｅｅｄ抗ウイルスタンパク質、アブリン、アブリンＡ鎖、コブラ毒因子、ゲロニン、サポリン、モデシン、ビスクミン、ボルケンシン、アルカリホスファターゼ、ニトロイミダゾール、メトロニダゾール及びミソニダゾールから成る群から選択される放射安定性有効剤であるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、ＳＴ受容体結合部分が配列番号２、配列番号３、配列番号５～５４及びそれらのフラグメントと誘導体から成る群から選択され、有効部分がメトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、エトポシド、５－４　フルオロウラシル、メルファラン、クロラムブシル、シス－プラチン、ビンデシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、プロチオニン、マクロマイシン、１

，４－ベンゾキノン誘導体、トレニモン、リシン、リシンＡ鎖、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素、ジフテリア毒素、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓホスホリパーゼＣ、ウシ膵臓リボヌクレアーゼ、ｐｏｋｅｗｅｅｄ抗ウイルスタンパク質、アブリン、アブリンＡ鎖、コブラ毒因子、ゲロニン、サポリン、モデシン、ビスクミン、ボルケンシン、アルカリホスファターゼ、ニトロイミダゾール、メトロニダゾール及びミソニダゾールから成る群から選択される放射安定性有効剤であるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、有効部分がメトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、シスープラチン、ビンデシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、アルカリホスファターゼ、リシンＡ鎖、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素及びジフテリア毒素から成る群から選択される放射安定性有効剤であるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、ＳＴ受容体結合部分及び有効部分を有し、ＳＴ受容体結合部分が配列番号２、配列番号３、配列番号５、配列番号６及び配列番号５４から成る群から選択され、有効部分がメトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、シスープラチン、ビンデシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、アルカリホスファターゼ、リシンＡ鎖、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ外毒素及びジフテリア毒素から成る群から選択される放射安定性有効剤であるコンジュゲート化合物とを含む。本発明の幾つかの実施態様では、薬剤組成物は薬剤学的に受容されるキャリヤー又は希釈剤と、実施例１に記載した放射安定性コンジュゲート化合物とを含む。治療される個体は転移した結腸直腸癌を有すると診断されるか若しくは局在結腸直腸癌を有すると診断されて、まだ検出されない転移がある場合には、プロアクティブに（proactively）治療を受けることができる。薬剤組成物は治療有効量のコンジュゲート組成物を含む。治療有効量は転移した結腸直腸癌に対して細胞障害性又は細胞静止性効果を惹起するために有効であり、個体に対して致命的な副作用を及ぼさない量である。

本発明の一つの様相は、転移した結腸直腸癌に罹患していると思われる個体の治療法に関する。そのような個体は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分（ここで有効部分は放射性である）からなるコンジュゲート化合物を含む、薬剤組成物をその人に投与することにより治療されうる。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分（ここで有効部分は放射性であり、ST受容体結合部分はペプチドである）からなるコンジュゲート化合物を含んでいる。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は放射性であり、ST受容体結合部分はSEQ ID NO:2，SEQ ID NO:3，SEQ ID NO:5-54並びにそれらの断片および誘導体から成るグループから選択される。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は放射性であり、ST受容体結合部分はSEQ ID NO:2，SEQ ID NO:3，SEQ ID NO:5，SEQ ID NO:6，およびSEQ ID NO:54から成るグループから選択される。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は^{47}Sc，^{67}Cu，^{90}Y，^{109}Pd，^{123}I，^{125}I，^{131}I，^{186}Re，^{188}Re，^{199}Au，^{211}At，^{212}Pb，^{212}B，^{32}Pおよび^{33}P，^{71}Ge，^{77}As，^{103}Pb，^{105}Rh，^{111}Ag，^{119}Sb，^{121}Sn，^{131}Cs，^{143}Pr，^{161}Tb，^{177}Lu，^{191}Os，^{193M}Ptならびに^{197}Hgから成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここでST受容体部位はSEQ ID NO:2，SEQ ID NO:3，SEQ ID NO:5-54並びにそれらの断片および誘導体から成るグループから選択され、有効部分は^{47}Sc，^{67}Cu，^{90}Y，^{109}Pd，^{123}I，^{125}I，^{131}I，^{186}Re，^{188}Re，^{199}Au，^{211}At，^{212}Pb，^{212}B，^{32}Pおよび^{33}P，^{71}Ge，^{77}As，^{103}Pb，^{105}Rh，^{111}Ag，^{119}Sb，^{121}

Sn, ^{131}Cs, ^{143}Pr, ^{161}Tb, ^{177}Lu, ^{191}Os, ^{193M}Pt, ^{197}Hg, 全てのβ-および/もしくはオージェ放射物質から成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{109}Pd, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}B, ^{32}Pおよび^{33}P, ^{71}Ge, ^{77}As, ^{103}Pb, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{119}Sb, ^{121}Sn, ^{131}Cs, ^{143}Pr, ^{161}Tb, ^{177}Lu, ^{191}Os, ^{193M}Pt, 並びに^{197}Hgから成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここでST受容体部位はSEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, およびSEQ ID NO:54から成るグループから選択され、有効部分は^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{109}Pd, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{199}Au, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{212}B, ^{32}Pおよび^{33}P, ^{71}Ge, ^{77}As, ^{103}Pb, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{119}Sb, ^{121}Sn, ^{131}Cs, ^{143}Pr, ^{161}Tb, ^{177}Lu, ^{191}Os, ^{193M}Pt, 並びに^{197}Hgから成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、および実施例１に記載された放射性コンジュゲート化合物から成る。治療を受ける個体は、転移した結腸直腸癌を有す、若しくは限局した結腸直腸癌を有すと診断されることもあり、未検出の転移がある事例においては、前もって治療を受ける場合もありうる。該薬剤組成物は、治療上有効な量の該コンジュゲート化合物を含んでいる。治療上有効な量とは、個体に致命的な副作用をもたらすことなく、転移した結腸直腸癌細胞に対して細胞傷害もしくは増殖抑制を効果的に惹起させる量である。

本発明の一つの様相は、転移した結腸直腸癌を罹患していると思われる個体において、ラジオイメージ（radioimaging）により転移した結腸直腸癌細胞を検出する方法に関する。そのような個体は、転移した結腸直腸癌に罹患していると診断され、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分（ここで有効部分は放射性である）からなるコンジュゲート化合物を含む、薬剤組成物を、望ましくは静脈投与により個体に投与し、放射活性の局部的な蓄積若しくは凝集の存在（ST受容体を持つ細胞の存在を示唆する）を検出することによって、転移した結腸直腸癌細胞が検出されるだろう。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分（ここで有効部分は放射性であり、ST受容体結合部分はペプチドである）からなるコンジュゲート化合物を含んでいる。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は放射性であり、ST受容体結合部分はSEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5-54並びにそれらの断片および誘導体から成るグループから選択される。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は放射性であり、ST受容体結合部分はSEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, およびSEQ ID NO:54から成るグループから選択される。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は、鉄キレートなどの放射性重金属、ガドリニウムもしくはマンガンの放射性キレート、酸素、窒素、鉄、炭素、若しくはガリウムの陽電子放射体、^{43}K, ^{52}Fe, ^{57}Co, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{77}Br, ^{81}Rb/^{81M}Kr, ^{87M}Sr, ^{99M}Tc, ^{111}In, ^{113M}In, ^{123}I, ^{125}I, ^{127}Cs, ^{129}Cs, ^{131}I, ^{132}I, ^{197}Hg, ^{203}Pb, 並びに^{206}Biから成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここでST受容体部位はSEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5-54並びにそれらの断片および誘導体から成るグループから選択され、有効部分は、鉄キレートなどの放射性重金属、ガドリニウムもしくはマンガンの放射性キレート、酸素、窒素、鉄、炭素、若しくはガリウムの陽

電子放射体、^{43}K, ^{52}Fe, ^{57}Co, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{77}Br, ^{81}Rb/^{81M}Kr, ^{87M}Sr, ^{99M}Tc, ^{111}In, ^{113M}In, ^{123}I, ^{125}I, ^{127}Cs, ^{129}Cs, ^{131}I, ^{132}I, ^{197}Hg, ^{203}Pb, 並びに^{206}Biから成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここで有効部分は、^{43}K, ^{52}Fe, ^{57}Co, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{77}Br, ^{81}Rb/^{81M}Kr, ^{87M}Sr, ^{99M}Tc, ^{111}In, ^{113M}In, ^{123}I, ^{125}I, ^{127}Cs, ^{129}Cs, ^{131}I, ^{132}I, ^{197}Hg, ^{203}Pb, 及び^{206}Biから成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、ならびにST受容体結合部分及び有効部分からなるコンジュゲート化合物を含んでおり、ここでST受容体部位はSEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, およびSEQ ID NO:54から成るグループから選択され、有効部分は^{43}K, ^{52}Fe, ^{57}Co, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{77}Br, ^{81}Rb/^{81M}Kr, ^{87M}Sr, ^{99M}Tc, ^{111}In, ^{113M}In, ^{123}I, ^{125}I, ^{127}Cs, ^{129}Cs, ^{131}I, ^{132}I, ^{197}Hg, ^{203}Pb, 及び^{206}Biから成るグループから選択される放射性同位体である。本発明のいくつかの態様では、該薬剤組成物は、薬学的に受容可能な担体もしくは希釈液、および実施例１に記載された放射性コンジュゲート化合物から成る。治療を受ける個体は、転移した結腸直腸癌を有す、若しくは限局した結腸直腸癌を有すと診断されることもあり、未検出の転移がある事例においては前もって治療を受ける場合もありうる。該薬剤組成物は、診断上有効な量の該コンジュゲート化合物を含んでいる。診断上有効な量とは、個体に致命的な副作用をもたらすことなく、ST受容体を持つ細胞が限局している体の部分を検出できる量である。

本発明のまた別の様相は、ST受容体結合性リガンドおよび有効部分を含む非コンジュゲート組成物に関する。例えば、リポソームは脂質から成る小胞である。薬剤をこれらの小胞の中央に導入することができる。これらの小胞の外殻はST受容体結合性リガンドを含む。Liposomes第１、２、及び３巻CRC Press Inc.Boca Raton FLA（本明細書中で参考文献に取り入れられている）は、外殻にST受容体リガンドに相当するターゲッティング試薬を含むリポソームに封入された、有効成分の調製を開示している。リポソームのマトリクスにST受容体リガンドを、内部に有効成分を含む非コンジュゲート組成物には、ST受容体がSEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5-54並びにそれらの断片および誘導体から成るグループから選択され、有効成分がメトトレキセート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シトシンアラビノシド、エトポシド、5-4 フルオロウラシル、メルファラン、クロランブシル、シスープラチン、ビンデシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、プロチオニン、マクロモマイシン、1,4-ベンゾキノン誘導体、トレニモン、リチン、リチンA鎖、Pseudomonas外毒素、ジフテリア毒素、Clostridium perfringensホスホリパーゼC、ウシ膵臓リボヌクレアーゼ、ｐｏｋｅｗｅｅｄ抗ウイルス蛋白質、アブリン、アブリンA鎖、コブラ毒性因子、ゲロニン、サポリン、モデシン、ビスクミン、ボルケンシン、アルカリホスファターゼ、ニトロイミダゾール、メトロニダゾールおよびミソニダゾールから成るグループから選択されるような組成物が含まれる。

本発明のまた別の様相は、転移した結腸直腸癌細胞以外の腸管正常細胞などのST受容体を含む細胞に治療用核酸分子を運搬するのに使われるST受容体リガンドから成る、非コンジュゲートおよびコンジュゲート組成物に関する。いくつかの態様では、遺伝子材料が転移した腫瘍細胞に運搬され、免疫系の標的となりうる抗原が産生されるか、または細胞を殺す若しくはその増殖を阻害する蛋白質が産生される。いくつかの態様では、ST受容体リガンドは、欠損している内因性遺伝子と置き換わる、若しくは治療蛋白質をコードする核酸分子をコードする核酸を運搬するのに利用される。従って、いくつかの態様では、ST受容体リガンドを用いて腸管にある細胞に特異的に有効成分を運搬させ、この器官特異的な疾病を治療する。本発明のこの様相によれば、組成物は、欠損遺伝子と置き換わりうる核酸分子を含む。いくつかの態様では、本組成物は、遺伝的欠損を補うために必要なそして／または望まれる遺伝子材料を個体に運搬する、遺伝子治療操作に使われる。

いくつかの態様では、ST受容体リガンドを、運搬体と組み合わせる、または運搬体に取り込ませることによって、その運搬体を特定の標的を持つ運搬体に変換させる。例えば、ST

受容体結合性ペプチドをウイルス粒子の外縁部に挿入して、ST受容体を持つ細胞に特異的なウイルスといったものを作ることもできる。同様に、ウイルスのコート蛋白質を、（ウイルス粒子の外側に露出するか、そうでなければ外側から接近可能な）ST受容体結合活性のあるペプチドを含む融合蛋白質として生産されるように作り替えて、ST受容体を持つ細胞に特異的なウイルスといったものを作ることも可能である。いくつかの態様では、ST受容体リガンドがリポソームの外側に露出するか、さもなければ外側から接近可能なように、ST受容体リガンドをリポソームに挿入するか、そうでなければ取り込ませることにより、ST受容体を持つ細胞を特異的に標的とするようなリポソームを作ることも可能である。

本発明のこの様相によるコンジュゲート若しくは非コンジュゲート組成物中の有効成分は核酸分子である。核酸はRNA若しくは望ましくはDNAであってもよい。いくつかの態様では、核酸分子はアンチセンス分子であるか、または、細胞に存在すると望ましくない蛋白質の産生を阻害するアンチセンス配列をコードする。いくつかの態様では、核酸分子はリボザイム（細胞中に存在すると望ましくない蛋白質の産生を阻害する）をコードする。いくつかの態様では、核酸分子は、細胞において望ましく生産される蛋白質若しくはペプチドをコードする。いくつかの態様では、核酸分子は、標的細胞で欠損した遺伝子の機能的なコピーをコードする。核酸分子は、細胞中でコード配列を発現させるのに必要な調節エレメントを機能可能につなげられていると望ましい。

リポソームは脂質から成る小胞である。ST受容体を有す細胞で発現してほしい蛋白質をコードする遺伝子コンストラクトを、これらの小胞の中央部に導入する。これらの小胞の外殻にはST受容体リガンド（いくつかの態様ではSTペプチドが望ましい）が含まれる。Liposome第１、２、及び３巻CRC Press Inc.Boca Raton FLA（本明細書中で参考文献に取り入れられている）は、外殻に抗体を含むリポソームに封入された、有効成分の調製を開示している。本発明では、例えば、STペプチドのようなST受容体リガンドが外殻中の抗体に対応する。リポソームのマトリクスにST受容体リガンドを、内部に有効成分を含む非コンジュゲート組成物には、ST受容体リガンドがSEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5-54並びにそれらの断片および誘導体から成るグループから選択されるような組成物が含まれる。

例えばある態様では、塩素輸送蛋白質をコードする特定の遺伝子の変異（最終的に多くの組織、特に呼吸器および腸管に機能異常を生み出す）が存在する遺伝病である嚢胞性繊維症は、正しい遺伝子を細胞に運搬するST受容体リガンドを用いた、遺伝子治療技術により治療される。現行の治療は、呼吸器系の変異遺伝子を、気管にある細胞にだけ結合するウイルスを用いてこれらの細胞に直接遺伝子をターゲッティングする事によって、正常遺伝子に置換するよう方向で進められてきた。同様に、ST受容体リガンドを表面に配され、腸管に運搬されるリポソームに、正常遺伝子をパッケージする。ST受容体リガンドは、嚢胞性繊維症の障害を正す正常遺伝子を含むリポソームを、腸管（十二指腸から直腸まで）にある特定の細胞を標的とし、向かわせる。その遺伝子材料がそれらの細胞に取り込まれれば、腸管の嚢胞性繊維症が治癒されるはずである。

また別の態様では、p53腫瘍抑制因子の正常コピーの腸管への運搬は、ST受容体リガンドを用いてなされ、遺伝子を治療に赴かせる。p53腫瘍抑制遺伝子の変異は、腸管の結腸直腸癌の進行に主要な役割を担っていると考えられている。本疾病に対抗する一つのアプローチ法は、この遺伝子の正常コピーを、腸管に、この遺伝子の変異型を発現する細胞に運搬することである。正常なp53腫瘍抑制遺伝子を含む遺伝子コンストラクトを、ST受容体リガンドを含むリポソームに取り込ませる。本組成物は腸管に運搬される。ST受容体結合性リガンドは、腸細胞中のp53抑圧遺伝子の変異により生じた障害を正す正常遺伝子を含むリポソームを、特異的に標的および方向付けする。

遺伝子コンストラクトの調製は当該分野に熟達したものの技術範囲内である。本発明により、そのようなコンストラクトは、本発明のST受容体リガンドを用いることで特異的な標的を持つことが可能となる。本発明の組成物は、運搬体と結合したSTペプチドのようなST受容体リガンド、並びに腸管細胞において産生されてほしい蛋白質のコード配列（細胞での発現に必要な調節配列をうなげられている）から成る遺伝子コンストラクトを含む。腸

管細胞に取り込ませるために、組成物は経口若しくは浣腸によって投与され、これにより組成物は腸管に入りST受容体を含む細胞と接触する。運搬体はST受容体リガンドによってST受容体と結合し、運搬体は細胞内に取り入れられる、またはそうでなければ有効成分／遺伝子コンストラクトが細胞に取り込まれる。いったん取り入れられれば、コンストラクトは治療効果を個体に提供することができる。当該分野の熟達者ならば、経口もしくは浣腸投与用にそのような組成物を容易に処方し、疾病もしくは障害治療に投与すべきそのような組成物の有効量を決定できる。

イメージ用および治療用組成物、システム、方法並びにキットに加え、本発明は、患者および患者試料のin vitroスクリーニング、診断並びに解析に有用な方法、組成物、キットおよび方法に関する。患者及び患者試料のin vitroスクリーニング、診断並びに解析に有用な、本発明の組成物、キットおよび方法を用いて細胞中のST受容体蛋白質発現を検出できる。ここでST受容体を発現する細胞の存在は結腸直腸癌の転移の指標である。さらに、本発明は、細胞中のST受容体蛋白質発現を検出する（ここでST受容体を発現する細胞の存在は、腫瘍が結腸直腸癌由来であることを示唆するそして／または確認する）、患者および患者試料のin vitroスクリーニング、診断並びに解析に有用な方法、組成物、キットおよび方法に関する。本発明の更なる態様では、結腸直腸細胞を視覚化する有用な組成物、キットおよび方法が提供される。結腸組織からの組織試料を解析するそのような組成物、キット、および方法により、結腸直腸腫瘍細胞の固有層への転移若しくは侵入の程度を評価する。

in vitroスクリーニングおよび診断組成物、方法並びにキットは、結腸直腸癌の高リスク群にある個体（例えば、限局した疾病および／若しくは転移した疾病を有すると診断されている個体、並びに／または遺伝学的に疾病と連鎖している個体）を監視するのに利用できる。in vitroスクリーニングおよび診断組成物、方法並びにキットは、限局した結腸直腸癌の治療を受けている、および／もしくは受けたことのある個体を監視し、癌が転移したか否かを決定するのに利用できる。in vitroスクリーニングおよび診断組成物、方法並びにキットは、転移した結腸直腸癌の治療を受けている、および／もしくは受けたことのある個体を監視し、転移した癌が排除されたか否かを決定するのに利用できる。in vitroスクリーニングおよび診断組成物、方法並びにキットは、それ以外の疑わしい個体、即ち遺伝子スクリーニングおよび／もしくは家系図などによって遺伝学的傾向があると同定された個体を監視するのに利用できる。疫学と同様に技術面での遺伝学および発生学の理解の向上は、ある個体が結腸直腸癌にかかる可能性および危険性の評価決定を可能にする。健康に関する家系図および／もしくは遺伝子スクリーニングを用いることで、特定の個人が結腸直腸癌を含めてあるタイプの癌にかかる可能性を評価することが可能である。特定の型の癌にかかる傾向があると同定されたことのある個体は、転移した結腸直腸癌の証拠検出に関して、監視またはスクリーニングすることができる。そのような証拠が発見されると、早期治療がなされ、疾病に対抗することができる。従って、転移した結腸直腸癌にかかる危険にある個体を同定し、試料をそのような個体から分離することができる。本発明は、結腸直腸癌を罹患したことのある親戚を含む健康家系図を持つと同定された個体を監視するのに特に有用である。同様に、本発明は、結腸直腸癌を有すると診断された個体、および特に、転移した結腸直腸癌の治療を受けたことのある個体を含め、治療を受け腫瘍を切除されたことのある、そして／または、さもなければ鎮静中の個体を監視するのに特に有用である。

in vitroスクリーニングおよび診断組成物、方法並びにキットは、腫瘍の解析に利用できる。ST受容体の発現は、細胞型のマーカーであり、確認すべき結腸直腸癌の初期診断を可能にするほか、結腸直腸腫瘍として、起源未確認のアデノカルシノーマの起源同定を可能にする。結腸直腸であると考えられる腫瘍を、本発明の組成物、方法およびキットを用いてそのように確認することができる。本発明を用いて、腫瘍が結腸直腸由来であることを確認することによって結腸直腸癌の診断を確認することができる。同様に、起源未知の腫瘍を、本発明の組成物、方法およびキットを用いて解析して、結腸直腸起源であると同定することができる。本発明を用いて、起源未確認のアデノカルシノーマを罹患する個体か

ら切除された腫瘍サンプル中の結腸直腸腫瘍を同定することができる。
本発明のin vitroスクリーニングおよび診断組成物、キット並びに方法を用いて、結腸組織からの組織試料を解析し、結腸直腸腫瘍細胞の固有層への転移もしくは侵入の程度を評価できる。固有層は、結腸直腸管および人体の残りの部分の間の障壁である（Biley’s Textbook of Histology,第１６版, Coperhavenら, 1975,Williams and Wilkens,バルチモア、メリーランド州、404頁；本明細書中で参考文献に取り入れられている）。固有層の細胞中にST受容体若しくはST受容体蛋白質をコードするmRNAを同定することによって、結腸直腸腫瘍細胞の非結腸直腸組織への侵入／浸潤の程度を評価し、確認することができる。
本発明により、ST受容体蛋白質もしくは該受容体をコードするmRNAに結合する化合物が提供される。体の正常組織は、腸管細胞を除き、ST受容体もしくはST受容体をコードするmRNAを持たない。転移した結腸直腸細胞は、非結腸直腸試料においてST受容体もしくはST受容体をコードするmRNAを検出することによって同定されうる。ST受容体の発現は、細胞型のマーカーであり、腸以外の試料中の結腸直腸転移の同定を可能にする。ST受容体蛋白質もしくはそれをコードするmRNAを用いて、結腸直腸腫瘍細胞の基底膜への侵入の程度を評価するために、管腔の他の細胞から区別して結腸直腸由来の細胞を視覚化させることができる。
本発明のいくつかの態様では、結腸直腸でない組織および体液試料もしくは腫瘍試料をスクリーニングしてST受容体蛋白質の有無を同定することができる。ST受容体／リガンド結合アッセイ、EILSAアッセイおよびウェスタンブロットなどの技法を行うことで試料中にST受容体が存在するか否かを決定できる。
本発明のいくつかの態様では、結腸直腸でない組織および体液試料もしくは腫瘍試料をスクリーニングして、ST受容体蛋白質をコードするmRNAの有無を検出することによって結腸直腸管の外側の細胞にST受容体蛋白質が発現しているかを同定することができる。ST受容体蛋白質をコードするmRNAもしくはそれから作製されるcDNAの存在を、PCR増幅、ノザンブロット（mRNA）、サザンブロット（cDNA）、もしくはオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションなどの技術を用いて決定できる。
本発明のいくつかの態様では、結腸直腸でない組織試料もしくは腫瘍試料を検定して、ST受容体蛋白質の有無を同定できる。ST受容体／リガンド結合もしくは免疫組織化学ブロットなどの技法を組織切片に対して行うことで、試料中にST受容体が存在するか否かを決定できる。
本発明のいくつかの態様では、結腸直腸でない組織試料もしくは腫瘍試料の細胞を検定して、ST受容体蛋白質をコードするmRNAの有無を検出することによって結腸直腸管の外側の細胞にST受容体蛋白質が発現しているかを決定することができる。組織切片からの細胞中でのST受容体蛋白質をコードするmRNAもしくはそれから作製されるcDNAの存在は、in situハイブリダイゼーションなどの技術を用いて決定できる。
結腸直腸でない組織および体液試料中の、もしくは結腸直腸でない組織試料からの細胞上でのST受容体の存在は、結腸直腸腫瘍転移を示唆する。腫瘍試料もしくは腫瘍細胞におけるST受容体の存在は、その腫瘍が結腸直腸結由来であることを示唆する。非結腸直腸組織及び体液試料または非結腸直腸組織試料由来細胞において、ST受容体をコードするmRNAが存在することは、結腸直腸腫瘍の転移を示唆する。腫瘍試料及び腫瘍細胞におけるST受容体をコードするmRNAの存在は、腫瘍が結腸直腸に起源を持つことを示唆する。
本発明のいくつかの様相は、固有層における腫瘍細胞の転移性移動（結腸直腸腫瘍細胞の基底膜への侵入の程度を示す）を評価する方法およびキットを提供する。本発明のいくつかの態様では、固有層の切片を含む組織試料を、結腸直腸腫瘍を切除する外科手術を受けている若しくは術後の回復期にある個体から分離することができる。組織は解析されて、結腸直腸新生物細胞による固有層の基底膜への侵入の程度が決定される。ST受容体蛋白質の有無の同定により、転移を示唆する腫瘍細胞の基底膜への移動評価が確認される。ST受容体／リガンド結合および免疫組織化学アッセイなどの技法を行って、ST受容体が組織試料中の細胞に発現しているか（転移性移動の指標となる）を決定することができる。また

、本発明のいくつかの態様では、固有層を含む組織試料を解析して、ST受容体蛋白質をコードするmRNAの有無を検出することによって、ST受容体蛋白質が組織試料中の細胞に発現しているか（転移性移動を示唆する）が同定される。ST受容体蛋白質をコードするmRNAもしくはそこから作製されるcDNAの存在は、in situハイブリダイゼーションなどの技術を用いて決定できる。

本発明の方法を用いてST受容体の発現を同定することにより、腫瘍からの試料を結腸直腸由来として同定することができる。起源未確認のアデノカルシノーマを罹患している個体から切除された腫瘍試料を試験して、ST受容体蛋白質もしくはST受容体蛋白質をコードするmRNAを有すか否かを決定することができる。試料が腸管から切除されていれば、凍結細胞の切片を検定して、腫瘍細胞がST受容体蛋白質を発現するかを決定することができる。試料が腸の外側の組織から取られている場合、凍結細胞の切片を検定して、腫瘍細胞がST受容体蛋白質を発現するかを決定できる、または、癌でない細胞はST受容体を持たず、従ってバックグラウンドには存在しないことから、試料をホモジナイズして試験することもできる。

試料は、切除した組織、若しくは針生検を含めた生検材料から得てもよい。外科病理用の組織切片調製品を標準技術を用いて凍結、調製することができる。組織切片に対するST結合アッセイにおいて、細胞を固定する前にSTを加える。組織切片に対する免疫組織化学およびin situハイブリダイゼーション結合アッセイを固定した細胞に行う。腸以外の試料を、超音波処理、機械的破壊または界面活性剤溶解などの化学的溶解などの標準技術によりホモジナイズすることができる。血液、尿、リンパ液、脳髄液、羊水、膣液、精液および糞便試料などの人体腫瘍試料もスクリーニングして、そのような腫瘍が結腸直腸に起源を持つかを決定できることも考慮される。

非結腸直腸組織試料は、結腸直腸管、即ち小腸以下の腸管（即ち、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸およびＳ字結腸を含む大腸（結腸）並びに直腸）そして付加的に十二指腸と小腸（空腸および回腸）を除いたいずれの組織から得てもよい。結腸直腸管以外の全ての細胞はST受容体を発現しない。従って、ST受容体蛋白質若しくはST受容体蛋白質をコードするmRNAが非結腸直腸試料において検出されれば、転移性結腸直腸癌細胞の存在が示唆される。いくつかの好適な態様では、組織試料はリンパ節である。

組織試料は、生検針の使用を含め、標準的な外科技術により得ることができる。当該分野の熟達者は、ST受容体蛋白質に関して検定されうる様々な試験試料を容易に理解し、組織試料を得る方法に気づくであろう。

これらの試料をホモジナイズするか、さもなければ、超音波処理、機械的破壊、界面活性剤溶解などの化学的溶解もしくはそれらの組み合わせなどのよく知られた技術によって、ST受容体蛋白質の存在に関してスクリーニングすることができる。

体液試料の例には、血液、尿、リンパ液、脳髄液、羊水、膣液および精液が含まれる。いくつかの好適な態様では、血液が体液試料として使われる。遠心のようにして細胞を体液試料から分離できる。当該分野の熟達者は、ST受容体蛋白質を検定できる種々の試験試料を容易に理解するであろう。試験試料は、シリンジで液を抜き取るような方法、若しくは綿棒によって得ることができる。当該分野の熟達者は、試験試料を得る他の方法を容易に気づくことだろう。

血液試料を用いたアッセイでは、血漿を血液細胞から分離してもよい。血漿を、短縮型蛋白質（ST受容体蛋白質が転移した結腸直腸腫瘍細胞から切断されるか、若しくは抜け落ちた際に血中に放出される）を含めたST受容体蛋白質に関してスクリーニングすることができる。いくつかの態様では、血液細胞画分を転移した結腸直腸腫瘍細胞の存在に関してスクリーニングする。いくつかの態様では、細胞を溶解させ、ST受容体蛋白質若しくはST受容体蛋白質をコードするmRNAの存在（血液細胞により食されうる転移した結腸直腸腫瘍細胞が存在した結果として存在しうる）を検出することによって、血液細胞画分中に存在するリンパ球をスクリーニングする。

管腔組織の解析に関する本発明の様相について、本発明は、外科患者から採取される腫瘍部位およびその近辺の管腔試料を用いて、結腸直腸腫瘍細胞の転移性移動のレベルを評価

するのに有用である。本発明のいくつかの様相は、細胞を特徴付け評価するために外科病理学者により日常的に調製される固定切片である組織試料を解析する方法を、提供する。いくつかの態様では、細胞は固有層由来で、解析されて、結腸直腸腫瘍細胞の転移の度合いが決定され評価される。固有層は、結腸直腸管と人体の残りの部分との間の障壁を表す。固有層細胞におけるST受容体若しくはST受容体蛋白質をコードするmRNAの存在を同定することによって、結腸直腸腫瘍細胞の非結腸直腸組織への侵入／浸潤の程度を評価できる。いくつかの態様では、生検において、または未知の起源を持つアデノカルシノーマとして、細胞を切除し、解析して結腸直腸腫瘍細胞であるかを決定し評価する。いくつかの態様では、細胞を結腸直腸由来と思われる腫瘍から採取し、本発明の方法及び組成物及びキットを用いて、腫瘍細胞の起源同定を確認する。

結腸直腸腫瘍除去の際に、切除もしくは結腸内視鏡などによって固有層の試料を取る。基底膜細胞を含めた試料を凍結させる。ST結合アッセイを行うべきなら、標識したSTを凍結させた切片に接触させ、次いで細胞を固定し染色する。免疫組織化学もしくはin situハイブリダイゼーションを行うべきならば、凍結切片を染色してからアッセイを実行する。当該分野の技術を有するものなら、標準的技術を用いて固有層部分を含む試料を分離し、それらを固定して染色することが容易にできる。ST受容体検出技術に提供される視覚化に加えて、切片をより包括的に解析し、結腸直腸新生物細胞の固有層への侵入レベルを決定することができる。本発明を用いて、限局した結腸直腸腫瘍の進行度を解析し評価することができる。即ち、それらが粘膜層にある基底膜を突き抜けて粘膜下組織へ侵出していれば、一次若しくは非転移性の結腸直腸腫瘍である。

ST受容体蛋白質への露出に応答して産生された抗体を用いて非結腸直腸組織若しくは体液中のST受容体蛋白質の存在を検出することによって、結腸直腸癌転移に罹患している個体を同定するのに、イムノアッセイ法を利用することもできる。さらに、ST受容体蛋白質への露出に応答して産生された抗体を用いて腫瘍試料中のST受容体蛋白質の存在を検出することによって、結腸直腸癌に罹患している個体を同定するのに、イムノアッセイ法を利用することもできる。

抗体はモノクローナル抗体が望ましい。抗体はヒト細胞で作られたST受容体蛋白質に対して作成されたものが望ましい。望ましくは、抗体はST受容体蛋白質の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する。イムノアッセイはよく知られており、その設計は当該分野の熟達者により日常的に行われうるものである。当該分野の熟達者は、ST受容体蛋白質に特異的に結合し、標準技術を用いた本発明の方法及びキットに有用で容易に入手可能な開始材料であるモノクローナル抗体を産生することができる。モノクローナル抗体産生技術は、Harlow,E.とD.Lane,（1988）ANTIBODIES:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor NY（本明細書中にて参考文献に取り入れられている）に概要が記されており、ハイブリドーマ、および、標的蛋白質に特異的に結合するモノクローナル抗体の作製に関する詳細な指導が提供される。抗体に代わりST受容体に特異的に結合するFAbおよびF（Ab）$_2$を含むことは、本発明の範囲内である。

簡単に述べれば、ST受容体をマウスに注射する。マウスの脾臓を取り、脾臓細胞を分離して不死化したマウス細胞に融合させる。融合細胞即ちハイブリドーマを培養して、抗体を分泌する細胞を選択する。抗体を解析し、ST受容体蛋白質に特異的に結合することが分かれば、それを産生するハイブリドーマを培養して抗ST受容体蛋白質特異的抗体を連続的に供給させる。

本発明は、ST受容体蛋白質への暴露に応答して産生された抗体に関する。抗体は好適にはモノクローナル抗体である。抗体は、ヒト細胞で作られたST受容体蛋白質に対して作成されることが望ましい。いくつかの態様では、抗体はST受容体蛋白質の細胞外ドメインに特異的に結合する。いくつかの態様では、抗体は膜貫通ドメインに特異的に結合する。いくつかの態様では、抗体は細胞質ドメインに特異的に結合する。

試験試料における蛋白質の存在の検出手段はルーチンであり、当該分野の熟達者は、よく知られた方法を用いて蛋白質若しくは抗体の有無を検出できる。蛋白質の存在を検出するよく知られた方法は、イムノアッセイである。当該分野の熟達者は、試料中のST受容体蛋

白質の存在を検出するイムノアッセイを実践する多くの方法を容易に理解できる。
いくつかの態様により、イムノアッセイは、試料中の蛋白質をプラスチック表面などの固相支持体に結合させることを含む。次いで、ST受容体蛋白質に選択的に結合する検出可能な抗体を添加する。検出可能な抗体の検出は、ST受容体蛋白質の存在を示唆する。検出可能な抗体は、標識された、または標識されていない抗体であってもよい。標識されていない抗体は、一次抗体に特異的に結合する標識された二次抗体、または標識されたプロテインA（抗体と複合体を形成する蛋白質）を用いて検出されうる非標識二次抗体を用いて検出することができる。種々のイムノアッセイ操作は、Immunoassays for the 80’s,A.Vollerら編, University Park,1981（本明細書にて参考文献に取り入れられている）に記載されている。
固相支持体を試験試料に接触させる単純なイムノアッセイを行ってもよい。試験試料中に存在するいずれの蛋白質も固相支持体に結合し、特定の検出可能な抗体調製品により検出できる。そのような技術はドットブロット、ウェスタンブロットおよび他の同様のアッセイの本質である。
他のイムノアッセイはより複雑であってもよいが、素晴らしい成果を提供できる。典型的かつ好適なイムノ定量アッセイは、固相支持体に結合した第一の抗蛋白質抗体を試験試料と接触させる、蛋白質検出に関する「前向き」アッセイを含む。適当な時間インキュベートした後、固相支持体を洗って結合していない蛋白質を除く。次に、第二の異なる抗蛋白質抗体（第一の抗体により認識されない特定の蛋白質部分に特異的である）を添加する。第二の抗体は検出可能であることが望ましい。検出可能な抗体が、第一の抗体を通じて固相支持体に結合した特定蛋白質と複合体を作れるように、二回目のインキュベーションをした後、固相支持体を再度洗い結合しなかった検出可能な抗体を除く。また、第二の抗体は検出可能でなくてもよい。この場合、第二の抗体に結合する第三の検出可能な抗体を系に加える。このタイプの「前向きサンドイッチ」アッセイは、結合が生じたか否かを決定する単純な「ある／なし」アッセイであるか、検出可能な抗体の量を対照実験から得られる量と比較することにより定量化することができる。このような「二部位」若しくは「サンドイッチ」アッセイは、Wide,Radioimmune Assay Method,Kirkman編, E.& S.Livingstone,Edinburgh,1970,199-206頁（本明細書中で参考文献に取り入れられている）に記載されている。
他のタイプのイムノアッセイは、いわゆる「同時」および「逆向き」アッセイである。同時アッセイは単一のインキュベーション工程（ここで固相支持体に結合した第一の抗体、検出可能な第二の抗体および試験試料を同時に加える）を要す。インキュベーションが完了した後、固相支持体を洗い、結合していない蛋白質を除く。次に、固相支持体に結合している検出可能な抗体の存在を、従来の「前向きサンドイッチ」アッセイでなされるようにして決定する。同時アッセイは、試験試料中の抗体の検出に関しても同様にして適応させることができる。
「逆向き」アッセイは検出可能な抗体溶液を試験試料に段階的に添加し、一定時間インキュベートし、固相支持体に結合した抗体を添加し、さらに一定時間インキュベートすることを含む。固相支持体を従来の様式で洗浄し、結合しなかった蛋白質／抗体複合体ならびに反応しなかった検出可能な抗体を除く。次いで、固相支持体に結合した検出可能な抗体の決定を、「同時」および「前向き」アッセイのようにして行う。逆向きアッセイは、試験試料中の抗体検出に関しても同様にして適応させることができる。
イムノ定量アッセイの第一の要素は、ニトロセルロース若しくは蛋白質を固定できる他の固相支持体に添加できる。試験試料中のST受容体の存在を決定する第一の要素は、抗ST受容体抗体である。「固相支持体」もしくは「支持体」によって、蛋白質に結合できるいずれの材料も意図される。よく知られた固相支持体には、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、デキストラン、ナイロン、アミラーゼ、天然及び改変セルロース、ポリアクリルアミド、アガロース、および磁鉄鉱が含まれる。支持体の性質は、本発明の目的上、ある程度可溶性であっても不溶性であってもよい。支持体の構成は、ビーズのように球形、または試験管の内面もしくは竿の外面のような円柱状であってもよい。また

、表面は板、試験紙などのように平坦であってもよい。当該分野の熟達者は、蛋白質の結合に関して他の多くの適当な「固相支持体」を知るだろうし、あるいは、ルーチン実験の利用によって同じものを確認することができるだろう。望ましい固相支持体は96穴ミクロタイタープレートである。

ST受容体蛋白質の存在を検出するため、検出可能な抗ST受容体抗体が使われる。抗体検出に関してはいくつかの方法が良く知られている。

抗体を検出できるように標識できる一つの方法は、抗体を酵素に連結させ、次いで酵素イムノアッセイ（EIA）もしくは捕獲ELISAなどの酵素連結イムノソルベントアッセイ（ELISA）において抗体を用いることによってである。その酵素を次に基質にさらすと、基質と反応して、例えば、分光光度、蛍光もしくは視覚手段によって検出できる化学分子を作り出す。抗体を検出可能なように標識するのに利用できる酵素には、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ブドウ球菌ヌクレアーゼ、δ-5-ステロイドイソメラーゼ、酵母アルコールデヒドロゲナーゼ、α-グリセロホスフェートデヒドロゲナーゼ、トリオースリン酸イソメーラゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギナーゼ、グルコースオキシダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、リボヌクレアーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、グルコアミラーゼおよびアセチルコリンエステラーゼが含まれるがこれらに限定されない。当該分野の熟達者は、利用可能な他の酵素を容易に気づくであろう。

抗体を検出可能に標識する別の方法は、放射性同位体によるものでラジオイムノアッセイ（RIA）に使われうる（例えば、Work,T.S.ら, Laboratory Techniques and Biochemistry in Molecular Biology,North Holland Publishing Company,N.Y.,1978（本明細書中で参考文献に取り入れられている）を参照）。放射性同位体は、ガンマカウンターもしくはシンチレーションカウンターを用いた手段によって、またはオートラジオグラフィーによって検出することができる。本発明の目的に特に有用なアイソトープは、^{3}H, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S, および^{14}Cである。^{125}Iはアイソトープなら望ましい。当該分野の熟達者は、他の利用可能な放射性同位体に容易に気づくであろう。

蛍光性化合物で抗体を標識する事もできる。蛍光ラベルした抗体を適当な波長の光に当てると、蛍光によりその存在を検出できる。もっとも普遍的に使われる蛍光ラベル化合物は、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o-フタルアルデヒドおよびフルオレスカミンである。当該分野の熟達者は、他の利用可能な蛍光化合物に容易に気づくだろう。

抗体は、^{152}Euあるいはランタノイド族の他の蛍光放射性金属を用いて検出可能な標識を施すことも出来る。これらの金属はジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）あるいはエチレンジアミン四酢酸（EDTA）などの金属キレート剤を用いて、タンパク質特異的な抗体に結合させることが出来る。当業者には、他の蛍光放射性金属ならびに他の金属キレート剤も使えることが容易に理解できるだろう。

抗体は、化学発光性化合物と結合させることによって検出可能な標識を施すことも出来る。化学発光標識された抗体の存在は、化学発光の過程で発せられる発光を検出することで決定される。特に有用な化学発光標識化合物は、ルミノール、イソルミノール、ソレマティックアクリジンエステル（theromatic acridinium ester）、イミダゾール、アクリジン塩及びオキサル酸エステルである。当業者は、他の化学発光化合物もまた使えることを容易に理解できるだろう。

同様に、生物発光性化合物も抗体を標識するために用いることが出来る。生物発光とは、触媒タンパク質が化学発光反応効率を向上させる、生物系で見られる一種の化学発光である。生物発光タンパク質の存在は、発光を検出することにより決定する。標識するために重要な生物発光性化合物は、ルシフェリン、ルシフェラーゼまたはエクオリンである。当業者には、他の生物発光化合物を使えることが容易に理解できるだろう。

タンパク質特異的抗体または断片、あるいは誘導体の検出は、例えば検出標識が放射性γ線発生源である場合、シンチレーションカウンターによって行なうことが出来る。それ以外の方法として、例えば標識が蛍光物質である場合、蛍光光度計で検出してもよい。酵素

標識の場合、その酵素の基質を用いた比色法によって検出することが出来る。基質の酵素反応の度合は、同様にして調製した標準試料と比較することによって検出することも出来る。当業者は、他の適当な検出法も使えることを容易に認識するだろう。
或るロットの抗体の結合活性は、良く知られた方法によって決定することができる。当業者は通常の実験法を適用することで、それぞれの測定に有効でかつ最適なアッセイ条件を決めることが出来るだろう。
アッセイに既知の量のST受容体タンパク質を添加した陽性対照、及びST受容体タンパク質を添加しない陰性対照を、試験アッセイと平行して行なってもよい。当業者は適切な対照実験を行なうために必要な知識を有するだろう。
ST受容体タンパク質は陽性対照のための試薬として常法により生産することができる。当業者は、ST受容体タンパク質を生産し単離する種々の方法を理解するだろう。
「抗体組成物」とは、抗体あるいはタンパク質の検出に必要とされる複数の抗体を示す。例えば、対照試料中のST受容体の検出に用いる抗体組成物は、ST受容体タンパク質に結合する一次抗体ならびに一次抗体に結合する二次抗体、あるいは二次抗体に結合する三次抗体を含む。
ST受容体タンパク質の存在に関して試験試料を調べるために、以下に記載する様な標準的な免疫学的アッセイ法を行なってもよい。ST受容体の細胞外領域あるいは細胞質部分などの特異的領域を認識する一次抗ST受容体タンパク質抗体を、所変量の緩衝液と共に９６穴ミクロタイタープレートに添加する。このプレートを結合が起こるのに充分な時間インキュベーションし、続いて結合しなかった抗体を除くためにPBSで洗浄する。次に試料タンパク質がミクロタイタープレートに非特異的に結合しないように、このプレートをPBS/BSAでブロックする。続いて試験試料をウエルに添加し、結合が起きるために充分な時間、プレートをインキュベーションする。結合しなかったタンパク質を除くためにウエルをPBSで洗浄する。一次抗体によって認識されないST受容体の領域を認識する、標識した抗ST受容体抗体をウエルに加える。このプレートを結合が起こるのに充分な時間インキュベーションし、続いて結合しなかった標識抗ST受容体抗体を除くためにPBSで洗浄する。続いて、結合した標識抗ST受容体抗体の量を標準的な技術によって決定する。
試験試料中のST受容体の検出に有用なキットは、抗ST受容体抗体を含む容器と対照試料を含む１つあるいは複数の容器からなる。対照試料はST受容体タンパク質を含まない１つの対照試料及び／あるいは、ST受容体タンパク質を含むもう一つ別の対照試料を含む。本キットで用いられる抗ST受容体抗体は、検出可能な標識を施すなどすることによって検出できる。もしこの検出可能な抗ST抗体が標識されていない場合、例えば別の容器に入ったいくつかのキットで提供することができる二次抗体またはプロテインＡによってそれを検出することができる。いくつかのキットに追加される構成品は、固形支持体、緩衝液及びアッセイを行なうための説明書を含む。本キットで用いられる抗ST受容体抗体は、ST受容体タンパク質の細胞外ドメインのエピトープに結合するものであることが好ましい。
免疫アッセイ法は、ホモジナイズした組織試料及び体液試料（その中の血漿部分あるいは細胞も含む）において、ST受容体を検出するために有用である。
ウエスタンブロットは、非結腸直腸組織あるいは体液試料中のST受容体タンパク質の存在を検出することにより、結腸直腸癌の転移を被っている患者を同定する方法で用いることができる。ウエスタンブロットはまた、腫瘍が結腸直腸原発であることを同定あるいは確認するため、癌にかかった患者由来の腫瘍試料中のST受容体タンパク質の存在を検出するために用いることができる。ウエスタンブロットは、試料中に存在するどんなST受容体にも結合して試料中の受容体の存在を示すための検出可能な抗ST受容体抗体を用いる。
J.サムブルック（Sambrook）ら、（1989）Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NYによって記述され、本明細書に引用文献として取り入れられているウエスタンブロット技術は、試料を抗体に曝す前に、試料中のタンパク質をゲル電気泳動で分離し、次に分離したタンパク質を抗体で検索するという基本的な相違があるものの免疫アッセイ法と類似したものである。いくつかの好ましい態様では、マトリックスはSDS-PAGEゲルマトリックスであり、またマトリックス中

で分離されたタンパク質は、抗体で検索する前に漉紙などの担体に転移される。上述の抗ST受容体抗体はウエスタンブロット法において有用である。
一般に試料はホモジナイズされており、また細胞はトライトン-Xなどの界面活性剤で溶解されている。次に材料はJ.サムブルックら、（1989）Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NYにおける標準的な技術によって分離される。
ウエスタンブロット法による試験試料中のST受容体の検出に有用なキットは、抗ST受容体抗体を含む容器と、対照試料を含む１つあるいは複数の容器からなる。対照試料はST受容体タンパク質を含まない１つの対照試料及び／あるいは、ST受容体タンパク質を含むもう一つ別の対照試料を含む。本キットで用いられる抗ST受容体抗体は、検出可能な標識を施すなどすることによって検出できる。もしこの検出可能な抗ST抗体が標識されていない場合、例えば別の容器に入ったいくつかのキットで提供することができる二次抗体、あるいはプロテインＡによってそれを検出することができる。いくつかのキットに追加される構成品は、アッセイを行なうための説明書を含む。本キットの抗体は、ST受容体タンパク質の細胞外ドメインのエピトープに結合するものであることが好ましい。
ウエスタンブロット法は、ホモジナイズした組織試料及び体液試料（その中の血漿部分あるいは細胞も含む）において、ST受容体を検出するために有用である。
ST結合アッセイは、非結腸直腸組織あるいは体液試料中のST受容体タンパク質の存在を検出することにより、結腸直腸癌の転移を被っている患者を同定する方法で用いることができる。ST結合アッセイはまた、腫瘍が結腸直腸原発であることを同定あるいは確認するため、癌にかかった患者由来の腫瘍試料中のST受容体タンパク質の存在を検出するために用いることができる。ST受容体結合アッセイでは、存在するどのようなST受容体にも結合し、そのため試料中の受容体の存在を指示する検出可能なST受容体リガンドを用いる。
いくつかの態様では、ST受容体リガンドは本来のSTでもよい。いくつかの態様では、ST受容体リガンドはST受容体結合ペプチドでもよい。いくつかの態様では、ST受容体リガンドはSTペプチドでもよい。
上述のST受容体結合アッセイは、既存の出発材料を用いることにより、通常の知識を有する当業者が容易に実施することが出来る。ST受容体結合アッセイは、種々の方法で実施することができるが、それぞれの方法は基本的には検出可能なST受容体リガンドが試料中の受容体に結合するかを調べることによって、試料中にST受容体タンパク質が存在するかを同定する。簡単に述べると、このアッセイ法は試料を$1x10^{-10}$Mから$5x10^{-10}$Mの^{125}I-STなどの一定量のSTリガンドとともにインキュベーションすることから構成されている。対照として、ST受容体を含むことが分かっている二連の試料を二連の濃度の^{125}I-STとインキュベーションする。平衡に達するまで（例えば２時間）アッセイをインキュベーションし、^{125}I-STが試料中の物質に結合したかを調べるために試料を分析する。^{125}I-ST/試料を、^{125}I-STは通過できるが、ST受容体は通過できない漉紙に通す。従って、もしST受容体が試料中に存在すれば、それは^{125}I-STに結合し、次に漉紙によって捕獲されるだろう。漉紙での^{125}I-STの検出は、試料中にST受容体が存在することを示す。いくつかの好ましい態様では、漉紙はホワットマンGFBガラス漉紙である。対照としては、ST受容体を含むことが分かっている試料、例えばラットの腸由来の腸膜、ヒトの腸、T84細胞、単離ST受容体タンパク質、あるいはST受容体タンパク質をコードするクローン化されたヌクレオチド配列を発現する細胞を利用する。
^{125}Iに結合させる事に加え、STに^{43}K、^{52}Fe、^{57}Co、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{77}Br、^{81}Rb/^{81M}Kr、^{87M}Sr、^{99M}Tc、^{111}In、^{113M}In、^{123}I、^{125}I、^{127}Cs、^{129}Cs、^{131}I、^{132}I、^{197}Hg、^{203}Pb、^{206}Bi、^{47}Sc、^{67}Cu、^{90}Y、^{109}Pd、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{186}Re、^{188}Re、^{199}Au、^{211}At、^{212}Pb、^{212}B、^{32}P及び^{33}P、^{71}Ge、^{77}As、^{103}Pb、^{105}Rh、^{111}Ag、^{119}Sb、^{121}Sn、^{131}Cs、^{143}Pr、^{161}Tb、^{177}Lu、^{191}Os、^{193M}Pt並びに^{197}Hgなどの他の放射性核種を結合することによってSTを検出するか、あるいはそれを蛍光物質または酵素などの他の標識に結合することによって用いる。検出可能な標識をした抗体について上で述べた標識法のそれぞれは、ST受容体リガンドを標識するために応用する事ができ、それゆえまた本明細書におい

て記述されたものと見なす。
キットは陽性及び／あるいは陰性対照、即ちそれぞれST受容体を含む試料とST受容体を含まない試料からなる容器とともに、検出可能なST受容体リガンドを含む容器からなる。検出可能なST受容体リガンドは、標識されていることが好ましい。検出可能なST受容体リガンドは放射性標識されていることが好ましく、^{125}Iで標識されることが好ましい。検出可能なST受容体リガンドは、ST受容体結合ペプチドであることが好ましい。検出可能なST受容体結合ペプチドはSTペプチドであることが好ましい。いくつかの好ましい態様において、STペプチドはSEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、及びSEQ ID NO:54から構成されるグループから選ばれる。いくつかのキットに追加される構成品は、固形支持体、緩衝液及びアッセイを行なうための説明書を含む。
ST受容体結合アッセイは、ホモジナイズした組織試料及び体液試料（その中の血漿部分あるいは細胞も含む）において、ST受容体を検出するために有用である。
ST受容体タンパク質の検出に加えて、本発明の観点は、試料がST受容体を発現する細胞を含むか否か、ヌクレオチド配列に基づく分子的な分析によって決定するさまざまな方法を含んでいる。それを行なうために、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術、ノザンブロット技術、オリゴヌクレオチド・ハイブリダイゼーション技術ならびにin situハイブリダイゼーション技術を含む、いくつかの異なる方法を用いることが出来る。
本発明はST受容体をコードするmRNAを同定する方法で用いるオリゴヌクレオチドプローブ及びプライマー、ならびにそれらの構成要素を含む診断キットに関連するものである。
ST受容体をコードする試料mRNAが存在するかを調べるための、mRNA配列に基づく方法は、ポリメーラゼ連鎖反応技術ならびにノザン及びサザンブロット技術、in situハイブリダイゼーション技術及びオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション技術を含むが、それらに限定されるわけではない。
本明細書で記載される方法は、本発明をどのようにして実施することができるかと云う例であり、発明の範囲を限定するものではない。非結腸直腸試料におけるST受容体をコードする特異的なmRNAの存在を検出する他の配列に基づく方法も、本発明に基づいて用いることができると予想される。非結腸直腸試料由来の遺伝学的材料中でST受容体をコードするmRNAを検出する好ましい方法では、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術を用いる。PCR技術は通常の知識を有する当業者によって日常的に実施されており、診断におけるその利用は良く知られかつ受け入れられている。PCR技術の実施法は「PCR Protocols:A Guide to Methods and Applications」、イニス（Innis）,M.A.ら編、Academic Press,Inc、San Diego、CA（1990）において開示されており、本明細書の参考文献に含まれている。本明細書の参考文献に含まれる米国特許第4,683,202号、米国特許第4,683,195号、米国特許第4,965,188号、米国特許第5,075,216号明細書は、PCRを実施する方法について記載している。PCRは、Perkin Elmer Cetus GENE AMP RNA PCRキット, Part.No.N808-0017を用いて、日常的に実施することができる。
PCR技術では、RNAあるいはDNA分子に存在する配列にハイブリダイゼーションする5’及び3’プライマーを提供し、更に遊離ヌクレオチドと、その遊離ヌクレオチドを用いてプライマー間のヌクレオチド配列に相補的な塩基を加えてDNAの相補鎖を生産する酵素を提供することによって、迅速にDNA配列の多数の複製を生産することができる。酵素によってプライマーに隣接する相補的配列が埋められる。もし5’プライマーと3’プライマーの両方が同一核酸の小断片上のヌクレオチド配列にハイブリダイゼーションすれば、特異的なサイズの二本鎖産物の指数関数的増幅が起こる。もし一方のプライマーのみが核酸断片にハイブリダイゼーションすると、一次関数的な増幅によって種々の長さの一本鎖産物が生産される。
PCRプライマーは通常の知識を有する当業者により、配列情報を用いて日常的方法で設計することが出来る。ST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、本明細書の参考文献に含まれる米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージ（Sauvage）ら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918などにおいて良く知られている。この方法の実施には、試料中の細胞からRNAを抽出し、良く知られる方法と容易に入手可能な出発物質を用いてcDNA

を作製するために試験するかあるいは用いる。
通常の知識を有する当業者は、容易にPCRプライマーを調製することが出来る。１セットのプライマーは通常２つのプライマーを含んでいる。抽出したmRNAあるいはそれから合成したcDNAについてPCRを実施すると、もしST受容体タンパク質をコードするmRNAあるいはcDNAが存在する場合、多数のmRNAまたはcDNAコピーが合成されるだろう。もしST受容体タンパク質をコードするmRNAあるいはcDNAが存在しなければ、PCRは独立した検出可能な産物を生じないだろう。プライマーは一般に8から50ヌクレオチド、好ましくは約15から35ヌクレオチドであり、またさらに好ましくは18から28ヌクレオチドであり、それはST受容体タンパク質をコードするmRNAまたはそれから合成されたcDNAと同一または相補的で、従ってハイブリダイゼーションする。好ましい態様において、プライマーは米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918において記載される、ST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子のそれぞれ15から35ヌクレオチドの断片、さらに好ましくは18から28のヌクレオチド断片である。そのプライマーは増幅されるべき配列にハイブリダイゼーションしなければならない。典型的なプライマーは18から28ヌクレオチド長であり、一般に50%から60%のG+C組成を持つ。プライマーは全体が、それがハイブリダイゼーションする配列に相補的であることが好ましい。プライマーは100塩基対から2000塩基対のPCR産物を生成することが好ましい。しかし、50塩基対から1万塩基対以上の産物を生成することも可能である。もしmRNAを鋳型として用いるなら、プライマーはmRNA配列にハイブリダイゼーションしなければならない。もしcDNAを鋳型として用いるなら、プライマーはcDNAにハイブリダイゼーションしなければならない。細胞外ドメインはST受容体タンパク質の最も特異的な領域である。少なくとも１つのプライマーはST受容体タンパク質の細胞外ドメインに対応するヌクレオチド配列にハイブリダイゼーションする。
いくつかの好ましい態様において、５’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド15から41に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、５’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド20から40に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、５’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド25から43に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、５’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド40から62に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、３’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド350から375に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、３’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド290から308に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、３’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド121から141に基づいて設計される。いくつかの好ましい態様において、３’PCRプライマーは米国特許第5,237,051号明細書記載のST受容体コード配列のヌクレオチド171から196に基づいて設計される。
標準的なPCR実験法に従い、mRNAあるいはcDNAをプライマー、遊離ヌクレオチド及び酵素と混合する。この混合液は一連の温度変化処理を受ける。もしST受容体をコードするmRNAまたはcDNAが存在すれば、即ちもし両方のプライマーが同一の分子上の配列にハイブリダイゼーションすれば、プライマーとその間の相補的配列を含む分子が対数的に増幅されるだろう。増幅されたDNAは、様々な既知の方法によって容易に検出することが出来る。もしST受容体をコードするmRNAまたはcDNAが全く存在しなければ、PCR産物は対数的に増幅されないだろう。従って、PCR技術は試料中のST受容体タンパク質をコードするmRNAを検出するための、極めて容易かつ直接的で信頼性のある方法を提供する。
PCR産物はいくつかの既知の方法によって検出することができる。増幅されたDNAの存在を検出するための好ましい方法は、PCR反応物質をゲル電気泳動で分離し、もし増幅されたDNAが存在すればそれを可視化するために臭化エチジウムでゲルを染色するものである。増幅されたDNAの予想されるサイズに対する標準試料を、対照としてゲルに泳動することが

好ましい。
通常少量のRNAが回収され、それから僅か少量のcDNAが合成される場合のようないくつかの例において、一次PCR反応産物についてPCR反応を実施することが求められるか、または必須である。すなわち、もし一次反応で増幅されたDNAの量を検出することが困難であれば、一次増幅DNAの複数コピーのDNA配列を得るために二次PCRを行なうことが出来る。二次PCR反応では、ネステッド（nested）プライマーセットを用いる。ネステッドプライマーセットは、一次反応で用いた5’プライマーの下流の配列と3’プライマーの上流の配列にハイブリダイゼーションする。
本発明は、ST受容体タンパク質をコードするmRNAまたはcDNAを増幅するPCR法を実施するためのプライマーとして有用なオリゴヌクレオチドを含む。
本発明に従い、非結腸直腸試料中のST受容体をコードするmRNAまたはcDNAの存在の検出法を実施するために有用な診断用キットを構築することが出来る。そのような診断用キットはPCR法を実施するためのプライマーとして有用なオリゴヌクレオチドを含む。本発明による診断用キットは、増幅されたDNAの存在を検出するために用いるゲルで標準試料として泳動するサイズマーカーを入れた容器を含むことが好ましい。サイズマーカーは、ST受容体をコードするmRNAまたはcDNA存在下でプライマーによって合成されるDNAと同じサイズである。
PCRアッセイ法は、ホモジナイズした組織試料及び体液試料中の細胞において、ST受容体をコードするmRNAを検出するために有用である。体液試料中の血漿部分についてのPCRを、ST受容体タンパク質をコードするmRNAを検出するために用いることもできると予想される。
試料がST受容体を発現する細胞を含むかを調べるもう一つ別の方法は、非結腸直腸試料から抽出したmRNAに関するノザンブロット分析である。ノザンブロット分析を実施する技術は、通常の知識を有する当業者によって良く知られており、J.サムブルックら、（1989）Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NYに記載されている。mRNA抽出、電気泳動によるmRNAの分離、ブロッティング、プローブの調製及びハイブリダイゼーションは全て、容易に得られる出発物質を用いて日常的方法で実施することが出来る良く知られた技術である。
mRNAはポリdTカラムを用いて抽出し、抽出物を電気泳動で分離し、例えばニトロセルロース濾紙に転移させる。単離した特定の断片（単数または複数）から作製した標識プローブを、濾紙に固定された相補的な断片の存在を可視化するために用いることが出来る。ノザンブロットでmRNAを同定するために有用なプローブは、ST受容体タンパク質をコードする遺伝子から転写されたmRNAに相補的なヌクレオチド配列を持つ。当業者はそのようなプローブを設計するため、あるいはプローブとして用いることが出来るST受容体遺伝子またはcDNAを単離してクローン化するために、米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918の配列情報を用いることが出来る。プローブはST受容体タンパク質の細胞外ドメインに対応するmRNAの領域にハイブリダイゼーションすることが好ましい。好ましい態様では、プローブは米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.で記載されるように、ST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子の全長クローンまたは断片である。このようなプローブは少なくとも15ヌクレオチドであり、好ましくは30から200ヌクレオチド、更に好ましくは40から100ヌクレオチド断片であり、またST受容体のコード配列全体であるか、更に好ましくは米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918に記載されるST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、核酸分子の18から28ヌクレオチド断片でもよい。好ましいプローブは、ヌクレオチド50からヌクレオチド90のST受容体タンパク質をコードするRNAにハイブリダイゼーションする。
本発明に従い、非結腸直腸試料中のST受容体をコードするmRNAの存在の検出法を実施するために有用な診断用キットを構築することが出来る。そのような診断用キットはそのmRNAにハイブリダイゼーションするプローブとして有用なオリゴヌクレオチドを含む。そのプローブは放射性標識されてもよい。本発明による診断用キットは、ゲルで標準試料として

泳動するサイズマーカーを入れた容器を含むことが好ましい。本発明による診断用キットは、プローブにハイブリダイゼーションする陽性対照を入れた容器を含むことが好ましい。

ノザンブロット分析は、ホモジナイズした組織試料及び体液試料中の細胞において、ST受容体をコードするmRNAを検出するために有用である。体液試料中の血漿部分についてのノザンブロット分析を、ST受容体タンパク質をコードするmRNAを検出するために用いることもできると予想される。

ST受容体タンパク質をコードするmRNAの存在を検出するもう一つの方法は、オリゴヌクレオチド・ハイブリダイゼーション技術である。オリゴヌクレオチド・ハイブリダイゼーション技術は、通常の知識を有する当業者に良く知られている。簡単に説明すると、ST受容体タンパク質をコードするmRNAのヌクレオチド配列にハイブリダイゼーションする特異的ヌクレオチド配列を含む検出可能なプローブを用いる。試料由来のRNAから得られたRNAまたはcDNAを、通常は濾紙あるいはそれに類似したものに固定する。プローブを加え、プローブが固定された遺伝学的物質に完全に相補的であるときにのみハイブリダイゼーションできる条件に維持する。この条件は、ほんの一部のプローブのみが固定された物質にハイブリダイゼーションするほど充分厳しくプローブを洗い落とすものである。この洗われた濾紙上のプローブの検出は相補的配列が存在することを指示する。

オリゴヌクレオチドアッセイで有用なプローブは、少なくとも18ヌクレオチドの相補的DNAでもよく、またST受容体cDNAに相補的な全長の配列と同程度の大きさでもよい。いくつかの好ましい態様では、本発明のプローブは30から200ヌクレオチド、好ましくは40から100ヌクレオチドである。このプローブはST受容体の細胞外ドメインをコードする部分に相補的な配列を含むことが好ましい。

通常の知識を持つ当業者は、米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918において開示される配列情報を用いてmRNA配列に完全に相補的だがゲノム配列には相補的ではないプローブを設計することが出来る。ハイブリダイゼーション条件は完全に相補的ではないハイブリダイゼーションによるバックグラウンドシグナルを最少にするために、日常的な方法で最適化することが出来る。プローブはST受容体タンパク質の細胞外ドメインに対応するヌクレオチド配列を含むmRNAの領域にハイブリダイゼーションすることが好ましい。好ましい態様において、プローブは米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.に記載されるような、ST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子の全長クローンあるいは断片である。そのようなプローブは少なくとも15ヌクレオチドで、好ましくは30から200ヌクレオチド、更に好ましくは40から100ヌクレオチド断片か、ST受容体の全コード配列でもよく、また更に好ましくは米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918に記載されるST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、18から28ヌクレオチドの核酸分子断片である。好ましいプローブは、ST受容体タンパク質をコードするmRNAのヌクレオチド50からヌクレオチド90にハイブリダイゼーションする。

本発明はオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションを実施するためのプローブとして有用な、標識されたオリゴヌクレオチドを含む。即ち、それらはmRNA配列に完全に相補的だがゲノム配列には完全相補的でない。例えば、mRNA配列は異なるエクソンによってコードされる部分を含む。本発明の標識プローブは放射性ヌクレオチドで標識されるか、あるいはそうでなければ容易に入手できる非放射性検出系を用いて検出される。

本発明により、本発明のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション法を実施するために有用な診断用キットを構築することが出来る。そのような診断用キットは、異なるエクソンによってコードされるST受容体の一部をコードする標識オリゴヌクレオチドを含む。本発明によるオリゴヌクレオチド診断用キットの標識プローブは、放射性ヌクレオチドで標識されていることが好ましい。本発明によるオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションに基づく診断用キットは、陽性及び陰性対照となるDNA試料を含むことが好ましい。陽性対照DNA試料はキットのプローブに完全に相補的であり、そのためアッセイ条件下でプロ

ーブがその分子にハイブリダイゼーションするようなヌクレオチド配列を持つ核酸分子を含むものである。陰性対照DNA試料は少なくとも一種類の核酸分子を含むものであり、そのヌクレオチド配列はキットのプローブの配列に部分的に相補的である。通常の知識を有する当業者は、米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918の配列情報を用いてそのようなプローブを設計するか、またはプローブとして利用できるST受容体遺伝子もしくはcDNAを単離してクローン化することが出来るだろう。

オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション技術は、ホモジナイズした組織試料及び体液試料中の細胞において、ST受容体をコードするmRNAを検出するために有用である。体液試料中の血漿部分についてのオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション技術を、ST受容体タンパク質をコードするmRNAを検出するために用いることもできると予想される。

本発明は、転移の程度を調べるために組織試料を評価するin vitroキットに関連し、またそれを実施するために有用な試薬及び組成物に関連するものである。

本発明のいくつかの態様において、粘膜層の一部を含む組織試料が、結腸直腸腫瘍を除くための切除または結腸鏡検査法を含む手術を受けているかあるいはそれから回復している患者から単離することができる。その組織はST受容体タンパク質の存否を同定するために分析される。ST受容体／受容体結合アッセイ及び免疫組織化学法などの技術は、転移が起きていることを示すST受容体が組織試料中の細胞に存在するかを調べるために実施することができる。それ以外に、本発明のいくつかの態様において、組織試料はST受容体タンパク質が転移の生起を示す組織試料中の細胞で発現されているかを、ST受容体タンパク質をコードするmRNAの存否を検出することによって同定するために分析される。ST受容体タンパク質をコードするmRNAあるいはそれから合成されたcDNAの存在は、in situハイブリダイゼーション技術、免疫組織化学法及びin situ ST結合アッセイなどの技術を用いて調べることが出来る。

本発明は腫瘍試料が結腸直腸由来であるか調べるために、それを評価するin vitroキットに関連し、またそれを実施するために有用な試薬及び組成物に関連するものである。本発明のいくつかの態様において、腫瘍試料は結腸の腫瘍、その他の器官の腫瘍を除く手術を受けている、またはそれから回復中の患者、または生検試料から単離することができる。腫瘍試料はST受容体タンパク質の存否を同定するために分析される。ST受容体／リガンド結合アッセイや免疫組織化学法などの技術は、腫瘍試料の細胞中に直腸結腸起源である事を示すST受容体が存在するかを調べるために実施することができる。あるいはそれ以外に、本発明のいくつかの態様において、内腔組織試料は腫瘍試料の細胞で直腸結腸起源を示すST受容体タンパク質が発現さているかを同定するために、ST受容体タンパク質をコードするmRNAの存否を検出することによって分析される。ST受容体タンパク質をコードするmRNAまたはそれから合成されたcDNAの存在は、in situハイブリダイゼーション技術、免疫組織化学法及びin situ ST結合アッセイなどの技術を用いて調べることが出来る。

in situハイブリダイゼーション技術は、通常の知識を有する当業者によって良く知られている。簡単に述べると、細胞を固定し、特異的なヌクレオチド配列を含む検出可能なプローブを固定した細胞に加える。もし細胞が相補的なヌクレオチド配列を含めば、検出可能なプローブがそれらにハイブリダイゼーションするだろう。

オリゴヌクレオチドアッセイで有用なプローブは少なくとも18ヌクレオチドの相補的DNAであり、ST受容体mRNAの相補的配列の完全長であもよい。いくつかの好ましい態様において、本発明のプローブは30から200ヌクレオチドであり、好ましくは40から100ヌクレオチドである。プローブはST受容体の細胞外ドメインをコードする部分に相補的な配列を含むことが好ましい。

通常の知識を持つ当業者は、米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918において開示される配列情報を用いて、ST受容体を発現する細胞を同定するためのin situハイブリダイゼーション技術に有用なプローブを設計することが出来る。プローブはST受容体タンパク質の細胞外ドメインに対応するヌクレオチド配列にハイブリダイゼーションすることが好ましい。ハイブリダイゼーション条件は完全

に相補的ではないハイブリダイゼーションによるバックグラウンドシグナルを最少にするために、日常的な方法で最適化することが出来る。プローブはST受容体タンパク質の細胞外ドメインに対応するヌクレオチド配列を含むmRNAの領域にハイブリダイゼーションすることが好ましい。プローブはST受容体タンパク質の細胞外ドメインに対応するmRNAの領域にハイブリダイゼーションすることが好ましい。好ましい態様において、プローブは米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.に記載されるような、ST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子の全長クローンあるいは断片である。そのようなプローブは少なくとも15ヌクレオチドで、好ましくは30から200ヌクレオチド、更に好ましくは40から100ヌクレオチド断片か、ST受容体の全コード配列でもよく、また更に好ましくは米国特許第5,237,051号明細書及びF.J.サベージら、1991 J.Biol.Chem.266:17912-17918に記載されるST受容体タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、18から28ヌクレオチドの核酸分子断片である。好ましいプローブは、ST受容体タンパク質をコードするmRNAのヌクレオチド50からヌクレオチド90にハイブリダイゼーションする。

プローブは完全に相補的であり、部分的に相補的な配列には良くハイブリダイゼーションしない。本発明のin situハイブリダイゼーションには、蛍光によって検出されるプローブが好ましい。一般的な方法は、プローブをビオチン修飾ヌクレオチドで標識し、次に蛍光物質を付けたアビジンで検出するものである。従って、プローブ自身を蛍光で標識する必要はなく、それに続く蛍光マーカーで検出することが出来る。

本発明は、オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションを実施するためのプローブに有用な標識オリゴヌクレオチドを含む。すなわち、それらはmRNA配列に完全に相補的であるが、ゲノムの配列には祖補的ではない。例えば、mRNA配列は異なるエクソンによってコードされる領域を含む。本発明の標識プローブは放射性ヌクレオチドで標識されるか、あるいは容易に入手できる非放射性検出系で検出される。

本発明は、ST受容体タンパク質を発現する細胞を同定するためのin situハイブリダイゼーションに有用なプローブに関連するものである。

細胞を固定し、プローブをその遺伝物質に加える。プローブは試料中に存在する相補的な核酸配列にハイブリダイゼーションする。その蛍光マーカーのためにプローブを蛍光顕微鏡で見ることが出来る。

本発明により、本発明のin situハイブリダイゼーション法を実施するために有用な診断用キットを構築することが出来る。即ち、それらはmRNA配列に完全に相補的だがゲノム配列には相補的でない。例えば、mRNA配列は異なるエクソンによってコードされる部分を含む。本発明のin situ診断用キットの標識プローブは、蛍光マーカーで標識することが好ましい。

通常の知識を有する当業者は、結腸癌細胞の転移の程度を調べるために、固定した細胞を分析することが出来る。結腸由来の細胞を標識することで、分析法を改善することが出来る。

免疫組織化学的技術はST受容体を有する細胞を同定し、基本的にはそれを染色するために用いることができる。そうした「染色」は転移の分析を可能にする。上述したような抗ST受容体抗体は固定した細胞と接触し、その細胞に存在するST受容体が抗体と反応する。抗体は細胞を染色するために検出可能な標識を施してあるか、または標識した二次抗体またはプロテインＡを用いて検出される。

ST結合アッセイは、細胞切片を初めに凍結し、続いてST結合アッセイを行ない、次に細胞を固定する点を除き免疫組織化学法の代りに実施することができる。

本明細書で述べた腫瘍切片の評価を行なうための技術は、結腸直腸腫瘍細胞の存在を同定するために、リンパ節ならびに他の組織試料の組織切片を分析するために用いることも出来る。試料を調製し、ST受容体の発現を検出するために「染色」することが出来る。

以下の実施例は、本発明を説明するものであり、その制限を意味するものではない。

実施例

実施例１

以下に述べるのは本発明による代表的な化合物である。一連の化合物についての参照番号が以下に挙げられている場合、それらは効率化を図るためのものであり、番号順に並んだ全ての化合物を含む連続したそれぞれの化合物に名称を与えるもので、例えば「3-D1から3-D16」とは、化合物3-D1、3-D2、3-D3、3-D4、3-D5、3-D6、3-D7、3-D8、3-D9、3-D10、3-D11、3-D12、3-D13、3-D14、3-D15、及び3-D16を示すことを意味する。同様に、一連のSEQ ID NO:についての参照番号が以下に挙げられている場合、それらは効率化を図るためのものであり、番号順に並んだ全てのSEQ ID NO:を含む連続したそれぞれのSEQ ID NO:に名称を与えるもので、例えばSEQ ID NO:5からSEQ ID NO:54とは、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、及びSEQ ID NO:54を示すことを意味する。同様に、一連の化合物についての参照番号が以下に挙げられている場合、それらは効率化を図るためのものであり、番号順に並んだ全ての化合物を含む連続したそれぞれの化合物に名称を与えるもので、例えば「5-APから54-AP」とは、化合物5-AP、6-AP、7-AP、8-AP、9-AP、10-AP、11-AP、12-AP、13-AP、14-AP、15-AP、16-AP、17-AP、18-AP、19-AP、20-AP、21-AP、22-AP、23-AP、24-AP、25-AP、26-AP、27-AP、28-AP、29-AP、30-AP、31-AP、32-AP、33-AP、34-AP、35-AP、36-AP、37-AP、38-AP、39-AP、40-AP、41-AP、42-AP、43-AP、44-AP、45-AP、46-AP、47-AP、48-AP、49-AP、50-AP、51-AP、52-AP、53-AP、及び54-APを示すことを意味する。

化合物2-D1はSEQ ID NO:2に結合したメトトレキセート（アメトプテリン）を含む。
化合物2-D2はSEQ ID NO:2に結合したドクソルビシン（アドリマイシン）含む。
化合物2-D3はSEQ ID NO:2に結合したダウノルビシンを含む。
化合物2-D4はSEQ ID NO:2に結合したサイトシンアラビノシドを含む。
化合物2-D5はSEQ ID NO:2に結合したエトポシドを含む。
化合物2-D6はSEQ ID NO:2に結合した5-4フルオロウラシルを含む。
化合物2-D7はSEQ ID NO:2に結合したメルファランを含む。
化合物2-D8はSEQ ID NO:2に結合したクロランブシルを含む。
化合物2-D9はSEQ ID NO:2に結合したシクロホスホアミドを含む。
化合物2-D10はSEQ ID NO:2に結合したシス-白金を含む。
化合物2-D11はSEQ ID NO:2に結合したビンデシンを含む。
化合物2-D12はSEQ ID NO:2に結合したミトマイシンを含む。
化合物2-D13はSEQ ID NO:2に結合したブレオマイシンを含む。
化合物2-D14はSEQ ID NO:2に結合したピューロチオニンを含む。
化合物2-D15はSEQ ID NO:2に結合したマクロモマイシンを含む。
化合物2-D16はSEQ ID NO:2に結合したトレニモンを含む。
化合物3-D1から3-D16は、化合物3-D1から3-D16がそれぞれST受容体結合部分としてSEQ ID NO:2を含む代りにST受容体結合部分としてSEQ ID NO:3を含む事を除き、それぞれ2-D1から2-D16と同様である。
化合物5-D1から5-D16は、化合物5-D1から5-D16がそれぞれST受容体結合部分としてSEQ ID NO:2を含む代りに、ST受容体結合部分としてSEQ ID NO:5を含む事を除き、それぞれ2-D1から2-D16と同様である。
化合物6-D1から6-D16は、化合物6-D1から6-D16がそれぞれST受容体結合部分としてSEQ ID NO:2を含む代りに、ST受容体結合部分としてSEQ ID NO:6を含む事を除き、それぞれ2-D1から2-D16と同様である。

化合物7-D1から7-D16は、化合物7-D1から7-D16がそれぞれST受容体結合部分としてSEQ ID NO:2を含む代りに、ST受容体結合部分としてSEQ ID NO:7を含む事を除き、それぞれ2-D1から2-D16と同様である。

化合物８－Ｄ１から８－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８を含むこと以外は、化合物８－Ｄ１から８－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物９－Ｄ１から９－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９を含むこと以外は、化合物９－Ｄ１から９－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１０－Ｄ１から１０－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０を含むこと以外は、化合物１０－Ｄ１から１０－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１２－Ｄ１から１２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１を含むこと以外は、化合物１２－Ｄ１から１２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１２－Ｄ１から１２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２を含むこと以外は、化合物１２－Ｄ１から１２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１３－Ｄ１から１３－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３を含むこと以外は、化合物１３－Ｄ１から１３－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１４－Ｄ１から１４－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４を含むこと以外は、化合物１４－Ｄ１から１４－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１５－Ｄ１から１５－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５を含むこと以外は、化合物１５－Ｄ１から１５－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１６－Ｄ１から１６－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６を含むこと以外は、化合物１６－Ｄ１から１６－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１７－Ｄ１から１７－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７を含むこと以外は、化合物１７－Ｄ１から１７－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１８－Ｄ１から１８－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８を含むこと以外は、化合物１８－Ｄ１から１８－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。

化合物１９－Ｄ１から１９－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９を含むこと以外は、化合物１９－Ｄ１から１９－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６

と同じである。
化合物２０－Ｄ１から２０－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含むこと以外は、化合物２０－Ｄ１から２０－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２２－Ｄ１から２２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１を含むこと以外は、化合物２２－Ｄ１から２２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２２－Ｄ１から２２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２を含むこと以外は、化合物２２－Ｄ１から２２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２３－Ｄ１から２３－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３を含むこと以外は、化合物２３－Ｄ１から２３－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２４－Ｄ１から２４－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４を含むこと以外は、化合物２４－Ｄ１から２４－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２５－Ｄ１から２５－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５を含むこと以外は、化合物２５－Ｄ１から２５－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２６－Ｄ１から２６－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６を含むこと以外は、化合物２６－Ｄ１から２６－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２７－Ｄ１から２７－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７を含むこと以外は、化合物２７－Ｄ１から２７－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２８－Ｄ１から２８－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８を含むこと以外は、化合物２８－Ｄ１から２８－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２９－Ｄ１から２９－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２９を含むこと以外は、化合物２９－Ｄ１から２９－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３０－Ｄ１から３０－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０を含むこと以外は、化合物３０－Ｄ１から３０－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３２－Ｄ１から３２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１を含むこと以外は、化合物３２－Ｄ１から３２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３２－Ｄ１から３２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ

ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２を含むこと以外は、化合物３２－Ｄ１から３２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３３－Ｄ１から３３－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３を含むこと以外は、化合物３３－Ｄ１から３３－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３４－Ｄ１から３４－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４を含むこと以外は、化合物３４－Ｄ１から３４－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３５－Ｄ１から３５－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３５を含むこと以外は、化合物３５－Ｄ１から３５－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３６－Ｄ１から３６－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３６を含むこと以外は、化合物３６－Ｄ１から３６－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３７－Ｄ１から３７－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３７を含むこと以外は、化合物３７－Ｄ１から３７－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３８－Ｄ１から３８－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８を含むこと以外は、化合物３８－Ｄ１から３８－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物３９－Ｄ１から３９－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３９を含むこと以外は、化合物３９－Ｄ１から３９－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４０－Ｄ１から４０－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４０を含むこと以外は、化合物４０－Ｄ１から４０－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４２－Ｄ１から４２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４１を含むこと以外は、化合物４２－Ｄ１から４２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４２－Ｄ１から４２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４２を含むこと以外は、化合物４２－Ｄ１から４２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４３－Ｄ１から４３－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４３を含むこと以外は、化合物４３－Ｄ１から４３－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４４－Ｄ１から４４－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４４を含むこと以外は、化合物４４－Ｄ１か４４－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と

同じである。
化合物４５－Ｄ１から４５－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４５を含むこと以外は、化合物４５－Ｄ１から４５－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４６－Ｄ１から４６－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６を含むこと以外は、化合物４６－Ｄ１から４６－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４７－Ｄ１から４７－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７を含むこと以外は、化合物４７－Ｄ１から４７－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４８－Ｄ１から４８－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４８を含むこと以外は、化合物４８－Ｄ１から４８－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物４９－Ｄ１から４９－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９を含むこと以外は、化合物４９－Ｄ１から４９－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物５０－Ｄ１から５０－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０を含むこと以外は、化合物５０－Ｄ１から５０－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物５１－Ｄ１から５１８－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１を含むこと以外は、化合物５１－Ｄ１から５１－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物５２－Ｄ１から５２－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２を含むこと以外は、化合物５２－Ｄ１から５２－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物５３－Ｄ１から５３－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３を含むこと以外は、化合物５３－Ｄ１から５３－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物５４－Ｄ１から５４－Ｄ１６がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４を含むこと以外は、化合物５４－Ｄ１から５４－Ｄ１６はそれぞれ化合物２－Ｄ１から２－Ｄ１６と同じである。
化合物２－Ｔ１はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたリシンを含む。
化合物２－Ｔ２はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたリシンＡ鎖（ライシン毒素）を含む。
化合物２－Ｔ３はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ毒素（ＰＥ）を含む。
化合物２－Ｔ４はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたジフテリア毒素（ＤＴ）を含む。
化合物２－Ｔ５はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたClostridium perfringensホスホリパーゼＣ（ＰＬＣ）を含む。

化合物２－Ｔ６はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたウシすい臓リボヌクレアーゼ（ＢＰＲ）を含む。
化合物２－Ｔ７はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたｐｏｋｅｗｅｅｄ坑ウイルスタンパク質（ＰＡＰ）を含む。
化合物２－Ｔ８はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたアブリンを含む。
化合物２－Ｔ９はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたアブリンＡ鎖（アブリン毒素）を含む。
化合物２－Ｔ１０はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたコブラ毒因子（ＣＶＦ）を含む。
化合物２－Ｔ１１はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたゲロニン（ＧＥＬ）を含む。
化合物２－Ｔ１２はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたサポリン（ＳＡＰ）を含む。
化合物２－Ｔ１３はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたモデシンを含む。
化合物２－Ｔ１４はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたビスクミンを含む。
化合物２－Ｔ１５はＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２にコンジュゲートしたボルケンシンを含む。
化合物３－Ｔ１から３－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３を含むこと以外は、化合物３－Ｔ１から３－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物５－Ｔ１から５－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５を含むこと以外は、化合物５－Ｔ１から５－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物６－Ｔ１から６－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：６を含むこと以外は、化合物６－Ｔ１から６－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物７－Ｔ１から７－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：７を含むこと以外は、化合物７－Ｔ１から７－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物８－Ｔ１から８－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８を含むこと以外は、化合物８－Ｔ１から８－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ－１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物９－Ｔ１から９－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：９を含むこと以外は、化合物９－Ｔ１から９－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１０－Ｔ１から１０－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１０を含むこと以外は、化合物１０－Ｔ１から１０－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１１－Ｔ１から１１－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１１を含むこと以外は、化合物１１－Ｔ１から１１－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１２－Ｔ１から１２－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２を含むこ

と以外は、化合物１２－Ｔ１から１２－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１３－Ｔ１から１３－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１３を含むこと以外は、化合物１３－Ｔ１から１３－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１４－Ｔ１から１４－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１４を含むこと以外は、化合物１４－Ｔ１から１４－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１５－Ｔ１から１５－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１５を含むこと以外は、化合物１５－Ｔ１から１５－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１６－Ｔ１から１６－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１６を含むこと以外は、化合物１６－Ｔ１から１６－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１７－Ｔ１から１７－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１７を含むこと以外は、化合物１７－Ｔ１から１７－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１８－Ｔ１から１８－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１８を含むこと以外は、化合物１８－Ｔ１から１８－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物１９－Ｔ１から１９－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１９を含むこと以外は、化合物１９－Ｔ１から１９－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物２０－Ｔ１から２０－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２０を含むこと以外は、化合物２０－Ｔ１から２０－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物２１－Ｔ１から２１－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２１を含むこと以外は、化合物２１－Ｔ１から２１－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物２２－Ｔ１から２２－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２を含むこと以外は、化合物２２－Ｔ１から２２－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物２３－Ｔ１から２３－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２３を含むこと以外は、化合物２３－Ｔ１から２３－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物２４－Ｔ１から２４－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２４を含むこと以外は、化合物２４－Ｔ１から２４－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物２５－Ｔ１から２５－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２５を含むこと以外は、化合物２５－Ｔ１から２５－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物２６－Ｔ１から２６－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２６を含むこと以外は、化合物２６－Ｔ１から２６－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物２７－Ｔ１から２７－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２７を含むこと以外は、化合物２７－Ｔ１から２７－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物２８－Ｔ１から２８－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２８を含むこと以外は、化合物２８－Ｔ１から２８－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物２９－Ｔ１から２９－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２９を含むこと以外は、化合物２９－Ｔ１から２９－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３０－Ｔ１から３０－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３０を含むこと以外は、化合物３０－Ｔ１から３０－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３１－Ｔ１から３１－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３１を含むこと以外は、化合物３１－Ｔ１から３１－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３２－Ｔ１から３２－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２を含むこと以外は、化合物３２－Ｔ１から３２－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３３－Ｔ１から３３－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３３を含むこと以外は、化合物３３－Ｔ１から３３－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３４－Ｔ１から３４－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３４を含むこと以外は、化合物３４－Ｔ１から３４－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３５－Ｔ１から３５－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３５を含むこと以外は、化合物３５－Ｔ１から３５－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３６－Ｔ１から３６－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３６を含むこと以外は、化合物３６－Ｔ１から３６－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物３７－Ｔ１から３７－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３７を含むこ

と以外は、化合物３７－Ｔ１から３７－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物３８－Ｔ１から３８－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３８を含むこと以外は、化合物３８－Ｔ１から３８－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物３９－Ｔ１から３９－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３９を含むこと以外は、化合物３９－Ｔ１から３９－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４０－Ｔ１から４０－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４０を含むこと以外は、化合物４０－Ｔ１から４０－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４１－Ｔ１から４１－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４１を含むこと以外は、化合物４１－Ｔ１から４１－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４２－Ｔ１から４２－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４２を含むこと以外は、化合物４２－Ｔ１から４２－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４３－Ｔ１から４３－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４３を含むこと以外は、化合物４３－Ｔ１から４３－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４４－Ｔ１から４４－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４４を含むこと以外は、化合物４４－Ｔ１から４４－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４５－Ｔ１から４５－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４５を含むこと以外は、化合物４５－Ｔ１から４５－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４６－Ｔ１から４６－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６を含むこと以外は、化合物４６－Ｔ１から４６－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４７－Ｔ１から４７－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４７を含むこと以外は、化合物４７－Ｔ１から４７－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４８－Ｔ１から４８－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４８を含むこと以外は、化合物４８－Ｔ１から４８－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。
化合物４９－Ｔ１から４９－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４９を含むこと以外は、化合物４９－Ｔ１から４９－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物５０－Ｔ１から５０－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５０を含むこと以外は、化合物５０－Ｔ１から５０－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物５１－Ｔ１から５１－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５１を含むこと以外は、化合物５１－Ｔ１から５１－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物５２－Ｔ１から５２－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５２を含むこと以外は、化合物５２－Ｔ１から５２－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物５３－Ｔ１から５３－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５３を含むこと以外は、化合物５３－Ｔ１から５３－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物５４－Ｔ１から５４－Ｔ１５がそれぞれＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２を含む代わりに、ＳＴ受容体結合部分としてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４を含むこと以外は、化合物５４－Ｔ１から５４－Ｔ１５はそれぞれ化合物２－Ｔ１から２－Ｔ１５と同じである。

化合物２－ＡＰ、３－ＡＰおよび５－ＡＰから５４－ＡＰは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合したアルカリホスファターゼを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－ＮＩＺ、３－ＮＩＺおよび５－ＮＩＺから５４－ＮＩＺは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合したニトロイミダゾールを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－ＭＥＺ、３－ＭＥＺおよび５－ＭＥＺから５４－ＭＥＺは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合したメトロニダゾールを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－ＭＩＳ、３－ＭＩＳおよび５－ＭＩＳから５４－ＭＩＳは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合したミソニミダゾールを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{47}Ｓｃ、３－^{47}Ｓｃおよび５－^{47}Ｓｃから５４－^{47}Ｓｃは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{47}Ｓｃを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{67}Ｃｕ、３－^{67}Ｃｕおよび５－^{67}Ｃｕから５４－^{67}Ｃｕは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{67}Ｃｕを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{90}Ｙ、３－^{90}Ｙおよび５－^{90}Ｙから５４－^{90}Ｙは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{90}Ｙを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{109}Ｐｄ、３－^{109}Ｐｄおよび５－^{109}Ｐｄから５４－^{109}Ｐｄは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{109}Ｐｄを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{123}Ｉ、３－^{123}Ｉおよび５－^{123}Ｉから５４－^{123}Ｉは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ

ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{123}Ｉを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{125}Ｉ、３－^{125}Ｉおよび５－^{125}Ｉから５４－^{125}Ｉは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{125}Ｉを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{131}Ｉ、３－^{131}Ｉおよび５－^{131}Ｉから５４－^{131}Ｉは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{131}Ｉを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{132}Ｉ、３－^{132}Ｉおよび５－^{132}Ｉから５４－^{132}Ｉは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{132}Ｉを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{186}Ｒｅ、３－^{186}Ｒｅおよび５－^{186}Ｒｅから５４－^{186}Ｒｅは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{186}Ｒｅを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{188}Ｒｅ、３－^{188}Ｒｅおよび５－^{188}Ｒｅから５４－^{188}Ｒｅは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{188}Ｒｅを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{199}Ａｕ、３－^{199}Ａｕおよび５－^{199}Ａｕから５４－^{199}Ａｕは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{199}Ａｕを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{211}Ａｔ、３－^{211}Ａｔおよび５－^{211}Ａｔから５４－^{211}Ａｔは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{211}Ａｔを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{212}Ｐｂ、３－^{212}Ｐｂおよび５－^{212}Ｐｂから５４－^{212}Ｐｂは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{212}Ｐｂを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{212}Ｂｉ、３－^{212}Ｂｉおよび５－^{212}Ｂｉから５４－^{212}Ｂｉは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{212}Ｂｉを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{203}Ｐｂ、３－^{203}Ｐｂおよび５－^{203}Ｐｂから５４－^{203}Ｐｂは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{203}Ｐｂを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{206}Ｂｉ、３－^{206}Ｂｉおよび５－^{206}Ｂｉから５４－^{206}Ｂｉは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{206}Ｂｉを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{32}Ｐ、３－^{32}Ｐおよび５－^{32}Ｐから５４－^{32}Ｐは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{32}Ｐを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{33}Ｐ、３－^{33}Ｐおよび５－^{33}Ｐから５４－^{33}Ｐは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{33}Ｐを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{71}Ｇｅ、３－^{71}Ｇｅおよび５－^{71}Ｇｅから５４－^{71}Ｇｅは、それぞれＳＥＱ

ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{71}Ｇｅを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{77}Ａｓ、３－^{77}Ａｓおよび５－^{77}Ａｓから５４－^{77}Ａｓは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{77}Ａｓを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{103}Ｐｂ、３－^{103}Ｐｂおよび５－^{103}Ｐｂから５４－^{103}Ｐｂは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{103}Ｐｂを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{105}Ｒｈ、３－^{105}Ｒｈおよび５－^{105}Ｒｈから５４－^{105}Ｒｈは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{105}Ｒｈを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{111}Ａｇ、３－^{111}Ａｇおよび５－^{111}Ａｇから５４－^{111}Ａｇは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{111}Ａｇを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{119}Ｓｂ、３－^{119}Ｓｂおよび５－^{119}Ｓｂから５４－^{119}Ｓｂは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{119}Ｓｂを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{121}Ｓｎ、３－^{121}Ｓｎおよび５－^{121}Ｓｎから５４－^{121}Ｓｎは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{121}Ｓｎを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{131}Ｃｓ、３－^{131}Ｃｓおよび５－^{131}Ｃｓから５４－^{131}Ｃｓは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{131}Ｃｓを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{127}Ｃｓ、３－^{127}Ｃｓおよび５－^{127}Ｃｓから５４－^{127}Ｃｓは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{127}Ｃｓを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{129}Ｃｓ、３－^{129}Ｃｓおよび５－^{129}Ｃｓから５４－^{129}Ｃｓは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{129}Ｃｓを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{143}Ｐｒ、３－^{143}Ｐｒおよび５－^{143}Ｐｒから５４－^{143}Ｐｒは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{143}Ｐｒを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{161}Ｔｂ、３－^{161}Ｔｂおよび５－^{161}Ｔｂから５４－^{161}Ｔｂは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{161}Ｔｂを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{177}Ｌｕ、３－^{177}Ｌｕおよび５－^{177}Ｌｕから５４－^{177}Ｌｕは、それぞれＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５からＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{177}Ｌｕを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。
化合物２－^{191}Ｏｓ、３－^{191}Ｏｓおよび５－^{191}Ｏｓから５４－^{191}Ｏｓは、それぞれＳＥ

ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{191}Ｏｓを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{193m}Ｐｔ、３－^{193m}Ｐｔおよび５－^{193m}Ｐｔから５４－^{193m}Ｐｔは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{193M}Ｐｔを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{197}Ｈｇ、３－^{197}Ｈｇおよび５－^{197}Ｈｇから５４－^{197}Ｈｇは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{197}Ｈｇを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{43}Ｋ、３－^{43}Ｋおよび５－^{43}Ｋから５４－^{43}Ｋは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{43}Ｋを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{52}Ｆｅ、３－^{52}Ｆｅおよび５－^{52}Ｆｅから５４－^{52}Ｆｅは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{52}Ｆｅを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{57}Ｃｏ、３－^{57}Ｃｏおよび５－^{57}Ｃｏから５４－^{57}Ｃｏは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{57}Ｃｏを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{67}Ｇａ、３－^{67}Ｇａおよび５－^{67}Ｇａから５４－^{67}Ｇａは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{67}Ｇａを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{68}Ｇａ、３－^{68}Ｇａおよび５－^{68}Ｇａから５４－^{68}Ｇａは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{68}Ｇａを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{77}Ｂｒ、３－^{77}Ｂｒおよび５－^{77}Ｂｒから５４－^{77}Ｂｒは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{77}Ｂｒを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{81}Ｒｂ、３－^{81}Ｒｂおよび５－^{81}Ｒｂから５４－^{81}Ｒｂは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{81}Ｒｂを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{81m}Ｋｒ、３－^{81m}Ｋｒおよび５－^{81m}Ｋｒから５４－^{81m}Ｋｒは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{81M}Ｋｒを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{87m}Ｓｒ、３－^{87m}Ｓｒおよび５－^{87m}Ｓｒから５４－^{87m}Ｓｒは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{87M}Ｓｒを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{99m}Ｔｃ、３－^{99m}Ｔｃおよび５－^{99m}Ｔｃから５４－^{99m}Ｔｃは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{99M}Ｔｃを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{111}Ｉｎ、３－^{111}Ｉｎおよび５－^{111}Ｉｎから５４－^{111}Ｉｎは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５４に結合した^{111}Ｉｎを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

化合物２－^{113m}Ｉｎ、３－^{113m}Ｉｎおよび５－^{113m}Ｉｎから５４－^{113m}Ｉｎは、それぞれＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：２、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３およびＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：５からＳ

ＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合した^{113M}Ｉｎを含む５１種のコンジュゲート化合物をさして言う。

この実施例に記載されている化合物は、本発明の薬剤組成物を製造するために薬学的に受容できるキャリアー（担体）または希釈液と組み合わされる。本明細書中に記載されている放射安定性化合物は、転移が容易に認められるようになる前の予防法／治療法としての局在した結腸直腸癌と診断された個体の治療を含む、転移した結腸直腸癌の疑いのある個体の治療における治療法としての薬剤組成物において有用である。治療学的に有効な量が存在するときには、本明細書中に記載されている放射安定性化合物は、転移が容易に認められるようになる前の予防法／治療法としての局在した結腸直腸癌と診断された個体の治療を含む、転移した結腸直腸癌の疑いのある個体の治療における治療剤としての薬剤組成物において有用である。診断上有効な量が存在するときには、本明細書中に記載されている放射安定性化合物は、個体中の転移した結腸直腸癌の診断および同定におけるイメージ形成剤としての薬剤組成物として有用である。

実施例2

ST受容体結合ペプチドのような遊離のアミノ基をもつST受容体のリガンド、例えばSEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、およびSEQ ID NOS:5-54と、メトトロキサート、ドクソルビシン、ダウノルビシン、サイトシンアラビノシド、シスープラチン、ビンデシン、マイトマイシンおよびブレオマイシンのような遊離のアミノ基をもつ活性剤、またはアルカリホスファターゼ、または、タンパク質またはペプチド由来の毒素とのクロスリンクのための一つの方法は、ホモ二官能性のスクシニイミジルエステルを、好ましくは、ジスクシニイミジルスベリン酸塩のような炭素鎖スペーサーと共に用いるものである（Pierce Co,Rockford,IL）。アミノ基派生体のこの方法は、生来のSTの機能を保ったまま、生来のSTとビオチン、および究極的にはミクロンスケールのサイズの巨大なアガロースビーズとのクロスリンクに首尾良く利用されてきた（Hughes,M.ら、（1991）Biochem.30:10738;Hakki,S.ら、（1993）Int.J.Biochem.25:557;Almenoff,J.S.ら、（1992）Mol.Micro.8:865;これらはどれも本明細書中に参考文献として組み込まれている）。

ST受容体結合ペプチドのような遊離のアミノ基をもつST結合リガンドを、等モル量の遊離のアミノ基をもつ化学クロスリンク剤および活性剤の存在下で室温で15-30分間インキュベートする。インキュベーションはHPLCによるゲル濾過クロマトグラフィーによって反応物を分離することで終結する。この技術によってコンジュゲート化合物を遊離の活性剤および遊離のST結合リガンド、活性剤-活性剤コンジュゲートおよびST結合リガンド-ST結合リガンドコンジュゲートから分離できる。遊離のアミノ基を通して結合し、1:1の好ましいモル比である均質の調製物が得られる。上で示したように、STペプチドの遊離のアミノ基の合成は受容体結合能を保持する。

実施例3

切断可能なコンジュゲート化合物が必要な場合には、3,3’-ジチオビス（スルホスクシニミジルプロパネート（SPDP）；Pierce,IL.）を用いて上述したのと同様の方法を利用することができるだろう。SPDPは、化合物を他の遊離のアミノ基と結合させるのに利用できると思われるメルカプト基を、遊離のアミノ基から形成する。例えば、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5-54のようなSTペプチドは、N-スクシニミジル-3（2-ピリジルジチオ）-プロピオネート（SPDP,Pharmacia-LKB,NJ）を使用した確立された処理を用いて得られる。STペプチドは5倍モル量のSPDPと共に30分間室温でインキュベートする。ST-ピリジルチオプロピオネートコンジュゲートは、HPLCによるゲル濾過クロマトグラフィーを用いて未反応試料から分離する。タンパク質由来の毒素のような遊離のアミノ基をもつ活性剤は結合のために、室温で4時間ジチオスレイトールで還元して調製する。還元した活性剤は、4℃で36時間、pH8.0で2倍モル量のST受容体リガンド-PDPコンジュゲートと共にインキュベートする。コンジュゲート化合物は、HPLCによるゲル濾過クロマトグラフィーを用いて未反応剤から分離する。

コンジュゲートのためのこの方法はSTペプチドを、ジフテリア毒素A鎖およびPseudomonas外毒素、並びにリシン毒素A鎖を結合させるのに特に有用である（Magerstadt,M.Antibody

Conjugates and Malignant Disease（1991）CRC Press,Boca Raton,USA,pp.110-152;Cawley,D.B.ら、（1980）Cell 22:563;Cumber,A.J.ら、（1985）Meth.Enz.112:207;Gros,O.（1985）J.Immunol.Meth.81:283;Worrel,N.R.ら、（1986）Anti-Cancer Drug Design 1:179;Thorpe,P.E.ら、（1987）Cancer Res.47:5924、これらはどれも本明細書中に参考文献として組み込まれている）。

実施例4

遊離のアミノ基をもつ活性剤は、上述したようにSPDPを用いて生成し、遊離のアミノ基をもちヨード酢酸のスクシニミジルエステル（Pierce Co.,Rockford,IL）で修飾されたSTリガンドと結合する（Magerstadt,M.（1991）Antibody Conjugates And Malignant Disease,CRC Press Boca Raton;Cumber,A.J.ら、（1985）Meth.Enz.112:20、これらは本明細書中に参考文献として組み込まれている）。結合はSTリガンドのアミノ末端に導入されたヨードアセチル基と活性剤に導入されたチオール基の選択的反応に依存する。上記の方法に従って、この方法はホモポリマーの形成を防止する。しかしながら、産物は還元されない中心のチオエーテル結合を介して結合する。

実施例5

遊離のアミノ基をもつST受容体および遊離のアミノ基をもつ活性剤は、イミノチオラン（Pierce,Rockford,IL）を用いたジスルフィド結合を介して結合する（Fitzgerald,D.J.P.ら、（1983）Cell 32:607;Magerstadt,M.（1991）Antibody Conjugates And Malignant Disease,CRC Press,Boca Raton;Bjorn,M.J.ら、（1985）Cancer Res.45:1214;Bjorn,M.J.ら、（1986）Cancer Res.46:3262、これらは本明細書中に参考文献として組み込まれている）。遊離のアミノ基をもつST受容体リガンドはアミノ末端においてイミノチオランで誘導し、活性剤は上述したようにSPDPで誘導する。イミノチオラン誘導ST受容体リガンドとSPDP誘導活性剤との反応の結果、還元可能なジスルフィド結合によって結合が起こる。さらにイミノチオランは、ジスルフィド結合以外の結合を介してこれらのタンパク質を結合させるための多様性を提供する。このように、ヘテロ二官能性試薬スルホスクシニミジル4-（N-マレイミドメチル）シクロヘキサン（Pierce,Rockford,IL）による活性剤の誘導、およびイミノチオラン誘導のST受容体リガンドとの反応は、ジスルフィドを形成しないでこれらのペプチドを結合させるだろう。

実施例6

治療剤である有効部分を含む本発明のコンジュゲート化合物は、in vitroにおいてT84細胞を特異的に阻害する。次の方法は、化学治療剤または毒素である有効部分を含む本発明のコンジュゲート化合物が、in vitroにおいてT84細胞を特異的に阻害することを示すために利用できる。T84細胞の阻害は、T84細胞が^{35}S-ロイシンをタンパク質に、^{3}H-チミジンをDNAに取り込み、コロニーを形成する能力におけるコンジュゲート化合物の効果を測定することによって評価する。タンパク質およびDNAの合成の測定は、in vitroにおけるコンジュゲート化合物の細胞毒性を決定する古典的な方法である。タンパク質合成の阻害は、有効部分として使用した毒素がこの過程の特異的阻害剤であるために測定する。それゆえに、これらの分析はコンジュゲート化合物がT84細胞に結合して中に入るかどうかの最も高感度な測定法である。いくつかの化学治療剤がDNA合成を阻害し、さらにこれは培養液中での細胞の再生の生存率と密接に関連している細胞毒性分析であるために、DNA合成の阻害が測定される。細胞毒性、または正常な細胞の代謝過程の破壊は、常に細胞の生存能と関連しているわけではない。それゆえに、コロニー形成の測定は、腫瘍細胞の生存能を減少させる実験剤の性能を直接測定するもので、それはin vivoにおける生存率に対する治療剤の影響と密接に関連している。コントロールには、コンジュゲート化合物の代わりに、コンジュゲート化合物を形成する活性剤が結合していない非コンジュゲート型、並びにST受容体リガンドが結合していない非コンジュゲート型を用いた同様の分析の実行を含む。試験分析およびコントロール分析で得られた結果が比較される。

コンジュゲート化合物は、確立された方法で単層培養におけるコロニーの形成を測定することによって、in vitroにおけるタンパク質およびDNA合成、並びに生存能および増殖を阻害する活性を測定する（Wilson,A.P.（1987）”Cytotoxicity and viability assays”

, Animal Cell Culture:A Practical Approach.Freshney,R.I.,ed.pp.183-216,IRL Press ,Oxford.これは本明細書中に参考文献として組み込まれている）。
in vitroにおいてタンパク質合成を阻害するコンジュゲート化合物の活性を測定するために、細胞を200μlの培地で1-2×10^5のサブコンフルエントの密度で培養し、37℃で12時間以上かけて分裂細胞の単層をつくらせる。続いて培地を適当な濃度のコンジュゲート化合物を含む新鮮な200μlの培地に換え、さまざまな時間37℃で細胞をインキュベートする。指定のインキュベーション時間の終わりに細胞を培地で2回洗浄し、0.5μCiの$L^{35}S$-メチオニン（800Ci/mmol）を添加した0.5mlのメチオニンを含まない培地中で37℃でインキュベートする。37℃でさらに2時間インキュベーションした後、培地を吸引除去し、1mg/mlのメチオニンを含む培地で細胞を2回洗浄し、それから12%の氷冷したTCAで沈澱させる。遠心によってTCA沈降物に得られた放射活性を、液体シンチレーション分光器で定量する。これらの研究では細胞は対数増殖期に維持されており、分析は３重ウェルを用いて行う。データは試験薬の存在下で観察されるタンパク質合成の割合として未処理の細胞と比較して示される。
in vitroにおいてDNA合成を阻害するコンジュゲート化合物の活性を測定するために、細胞をサブコンフルエントの単層として培養し、上述したような試験薬と共にインキュベートする。インキュベーション時間の終わりに細胞を培地で2回洗浄し、2.5μCiの^{3}H-チミジン（5Ci/mmol）を添加した0.5mlのメチオニンを含まない培地中で37℃でインキュベートする。37℃でさらに1時間インキュベーションした後、細胞をTCAで処理し、沈降物を回収して、放射活性を上述したように定量する。上記のように、細胞は対数増殖期に維持されており、分析は3回同じもので行う。データは試験薬の存在下で観察されるDNA合成の割合として未処理の細胞と比較して示される。
単層培養におけるコロニーの形成を測定することによってコンジュゲート化合物が生存および増殖を阻害する活性を測定するために、細胞は25cm^2フラスコの上にサブコンフルエントの単層として培養し、上述したように接着させる。培地はさまざまな濃度の試験薬を含む培地に換え、さまざまな時間細胞と共にインキュベーションする。インキュベーションの終わりに、細胞をトリプシン消化によって単細胞懸濁液として回収し、6cmプレート当たり100-200コロニーの濃度になるように再培養する。細胞は7日間増殖させ、それからメタノールで固定し、1%クリスタルバイオレットで染色して、コロニーの数を定量する。分析は2回同じもので行い、データは試験薬の存在下で観察されるコロニー形成の割合として未処理の細胞と比較して示される。我々の研究室の結果では、T84細胞がトリプシン（10μg/ml）を用いて40%のプレーティング効率および18時間の倍加時間で単細胞懸濁液になることを明らかにした。
実施例7
^{123}I、^{125}I、^{131}I、および^{132}Iのような放射性ヨウ素は、当技術分野において通常の知識を有する者に良く理解されている標準的な方法を用いて、STペプチドのようなST受容体結合ペプチドに加えることができる（Thompson,M.ら、（1985）Analytical Biochemistry 148:26,これは本明細書中に参考文献として組み込まれている）。放射性ヨウ素は、例えばSEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、またはSEQ ID NO:5のようなSTペプチドにそれぞれチロシン-5、チロシン-4、またはチロシン-5の位置に直接結合させる。
簡単にはSTペプチドはバクテリアでつくられる。例えば、E.coliの株431は培養液で増殖し、その培養液中にSTを分泌する。培養培地はそれから通常の方法を用いて精製する。STは以前に行われているように標準的な技術を用いて固相合成によってもつくることができる（Dreyfus,L.ら、（1983）Infec.Immun.42:539、これは本明細書中に参考文献として組み込まれている）。
10μgのSTペプチドを、ヨウ素ビーズ（Bio Rad Laboratories,CA）およびβ-D-グルコースの存在下で2mCiの放射性INa（Amarsham Corporation,Massachusetts）と反応させる。これらは30分間反応させ、その後産物はSepak逆相カートリッジ（Millipore Corp.,MA）の上でクロマトグラフィーにかけ、続いて20-25%のアセトニトリル勾配を用いたHPLCによってC_{18}逆相カラムで分離する。放射性ヨウ素がチロシン-4に結合したSEQ ID NO:2、SEQ

ID NO:3、またはSEQ ID NO:5を含むコンジュゲート化合物は45分で溶出される。これらの分子は完全な生化学的および薬理学的活性を保持している。

実施例8

^{125}IをSEQ ID NO:13等のSTペプチドにチロシン-4の位置に直接結合させる。

SEQ ID NO:13は上記のように固相合成によってつくられる。10μgのSEQ ID NO:13は、ヨウ素ビーズ（Bio Rad Laboratories,CA）およびβ-D-グルコースの存在下で2mCiの放射性^{125}INa（Amarsham Corporation,Massachusetts）と反応させる。これらは30分間反応させ、その後産物はSepak逆相カートリッジ（Millipore Corp.,MA）の上でクロマトグラフィーにかけ、続いて20-25%のアセトニトリル勾配を用いたHPLCによってC_{18}逆相カラムで分離する。放射性ヨウ素がチロシン-4に結合した^{125}I-SEQ ID NO:13コンジュゲートは45分で溶出される。この分子は完全な生化学的および薬理学的活性を保持している。

診断のイメージ化のための放射性ヨウ素の用量には、典型的な例では患者当たりおよそ4mCiが必要である（Steinstraber,A.ら、（1988）J.Nucl.Med.29:875;Wessels,B.W.およびRogus,R.D.（1984）Med.Phys.11:638;Kwok,C.S.ら、（1985）Med.Phys.12:405）。2000Curies/mmolの特異的活性で標識されたタンパク質、例えばＳＴペプチドには、診断のイメージ化のために患者当たりおよそ10μgの静脈注射される標識ペプチドを必要とするだろう。

実施例9

^{131}IはSEQ ID NO:13等のSTペプチドにチロシン-4の位置に直接結合させる。SEQ ID NO:13は上記のように固相合成によってつくられる。10μgのSEQ ID NO:13は、ヨウ素ビーズ（Bio Rad Laboratories,CA）およびβ-D-グルコースの存在下で2mCiの放射性^{131}INa（Amarsham Corporation,Massachusetts）と反応させる。これらは30分間反応させ、その後産物はSepak逆相カートリッジ（Millipore Corp.,MA）の上でクロマトグラフィーにかけ、続いて20-25%のアセトニトリル勾配を用いたHPLCによってC_{18}逆相カラムで分離する。放射性ヨウ素がチロシン-4に結合した^{131}I-SEQ ID NO:13コンジュゲートは45分で溶出される。この分子は完全な生化学的および薬理学的活性を保持している。

典型的な例では、放射性ヨウ素標識された抗体（分子量＝160,000Da）には、患者の腫瘍のグラム当たり10,000Curies/mmolの特異的活性で標識されたおよそ150nmolのタンパク質（24mg）が必要である（Humm,J.L.（1986）J.Nucl.Med.27:1490）。このように、STペプチドのような2,000Daの分子量で2,000Curies/mmolの特異的活性で標識されたタンパク質には、静脈注射で患者当たりの腫瘍1グラム当たりおよそ3mgが必要であろう。

実施例１０

ある態様において、遊離のアミノ基を持つＳＴ受容体のリガンド、特にＳＴペプチド等のＳＴ受容体結合ペプチドと、タンパク質性毒素のような遊離のアミノ基を持つ活性剤とのカップリングは、２つの分子の間にジスルフィド結合を導入することによって行なわれる。遊離のアミノ末端はＳＴ結合活性に影響を与えずにコンジュゲートを行なう場所として有用であることが分かっているために、この方法は、ＳＴペプチドをコンジュゲートするのに特に有用である。この方法は、遊離のアミノ末端がこのような分子に利用できるため、タンパク質性毒素をコンジュゲートするのに特に有用であり、とりわけＲＴＡコンジュゲートのようなある種のコンジュゲート化合物では、還元すると分離したタンパク質を生じるジスルフィド結合が、モノクローナル抗体で標的される、機能を有するキメラを構築するのに重要であることが示された（マガースタット、Ｍ．（１９９１）抗体のコンジュゲートおよび悪性の病気、ＣＲＣ印刷、ボカ　ラトン；ブジョーン、Ｍ．Ｊ．，ら．（１９８５）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．４５：１２１４；ブジョーン、Ｍ．Ｊ．，ら．（１９８６）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．４６：３２６２；マスホ、Ｙ．，ら．（１９８２）Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．９１：１５８３，各々本明細書中に参考文献として取り入れている）。ある種の毒素は、クロスリンク剤を使用してＳＴペプチドにカップルさせて個々の構成要素間に還元可能なジスルフィド結合はできないが、機能のある細胞毒性を保持する一方、リシンＡ鎖毒素は（例えばシュードモナス毒素が還元可能なジスルフィド結合を必要としないのに対して）毒性のために還元可能なジスルフィド結合を必要とする。

ジスルフィドカップリングは、ヘテロ二官能性剤であるＮ－サクシイミジル－３（２－ピリジルジチオ）－プロポチオネート（ＳＰＤＰ，ファルマシア－ＬＫＢ，ピスカタウエイ、ニュージャージー州）を用いる既に確立された手法を使用して行なわれる（マガースタット、Ｍ．（１９９１）坑体のコンジュゲートおよび悪性の病気、ＣＲＣ印刷、ボカ ラトン；コーリー，Ｄ．Ｂ．ら，（１９８０）Ｃｅｌｌ ２２：５６３；カンバー，Ａ．Ｊ．，ら．（１９８５）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚ．１１２：２０；グロス，Ｏ．，ら．（１９８５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．８１：２８３；ウォーレル，Ｎ．Ｒ．，（１９８６）坑癌剤のデザイン１：１９；ソープ、Ｐ．Ｅ．，ら．（１９８７）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４：５９２４、本明細書中に参考文献として取り入れている）。

ある態様において、脱グリコシル化したリシン（ricin）毒素のＡ鎖（ＲＴＡ；シグマ化学．，セントルイス、ミズーリ州）、ジフテリア毒素Ａ（ＤＴＡ；カルバイオケム、ラジョラ、カリフォルニア州）およびシュードモナス外毒素（ＰＥＡ）を含む毒素を、ＳＴペプチドとコンジュゲートさせて、本明細書中に記載した方法を使用して本発明のコンジュゲート化合物を作製する。グリコシル化した形態のＲＴＡ毒素は、肝細胞に対して特異的な結合を示さないので、脱グリコシル化したＲＴＡ使用する。ＤＴＡは、既に確立された手法を用いてジフテリア毒素から調製した（ミッチェル、Ａ．およびドリックス，Ｊ．（１９７５）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ３６５：１５；カンバー，Ａ．Ｊ．，ら．（１９８５）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚ．１１２；２０７．，どちらも本明細書中に参考文献として取り入れている）。

ある態様において、ＳＴペプチドを、本明細書中に記載した手法によって毒素にコンジュゲートする。例えば、上記に記載した方法で作製するＳＥＱ ＩＤ ＮＯ：３のＳＴペプチド（本明細書中に参考文献として取り入れている、ドレイファス、Ｌ．，ら．（１９８３）Ｉｎｆｅｃ．Ｉｍｍｕｎ．４２：５３９，参照）。

毒素は、ｐＨ８．０の０．４Ｍトリス塩酸、および１ｍＭＥＤＴＡ中にて室温で４時間０．１Ｍジチオスレオトール（ＤＴＴ）で還元することによってカップリング用に調製する。還元した毒素は、ＴＥＳ緩衝液で平衡化したセファデックスＧ－２５カラムで脱塩し、２倍のモル数のＳＴ－ＰＤＰと混合する。反応液を、ＴＥＳでｐＨ８．０に調節し、４℃で３６時間インキュベートする。ＳＴペプチド－毒素コンジュゲートを、０．１Ｍ塩化ナトリウムを含むｐＨ８．０の２０ｍＭ ＴＥＳ中でセファデックスＧ－７５にてゲルフィルトレーションを行い、ＳＴペプチドおよび毒素の未反応産物およびホモポリマーから精製する。クロマトグラフィーを行なった画分を、ＳＴペプチドと毒素との１：１のコンジュゲートの存在を確認するために、非還元条件下で１０％ポリアクリルアミドゲルにてＳＤＳ－ＰＡＧＥを行って調べる。また、ＳＴおよび細胞毒素が還元可能なジスルフィド結合によってカップリングしていることを確認するために、これらのコンジュゲートを還元条件下で１０％ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分析する。コンジュゲートのモル濃度は、これらの試料中の放射活性を定量することによって計算する。

４番目のチロシンを^{125}Ｉ（１０Ｃｉ／ｍｍｏｌ）でトレースラベルしたＳＴを、さまざまな分離およびクロマトグラフィーの段階を通じてコンジュゲートを追跡するために使用し、これによって最終的に精製したコンジュゲート中の細胞毒素に対するＳＴのモル比を計算できる。^{125}ＩでトレースラベルしたＳＴは、ｐＨ７．４のリン酸ナトリウム緩衝液中で室温にて３０分間５倍モル量のＳＰＤＰとともに１ｍｇ／ｍｌをインキュベートすることによって誘導される。ＳＴ－ピリジルチオプロオピネート（ＳＴ－ＰＤＰ）コンジュゲートを、ｐＨ７．４の２０ｍＭ Ｎ－トリス（ヒドロキシメチル）－メチル－２－アミノエタン硫酸（ＴＥＳ）緩衝液で平衡化したセファデックスＧ－２５でクロマトフラフィーを行なって、未反応のクロスリンク剤から精製する。ヒトの腸膜中で、コンジュゲートしたＳＴペプチドの受容体結合活性が保存されていることを、濃度を上昇させたＳＴ－ＰＤＰおよび^{126}Ｉ－ＳＴ（５Ｘ１０^{10}Ｍ）の競争阻害測定にて決定し、この過程によってＳＴ受容体リガンドの機能が破壊されないことを確認した。

上述のカップリング手段は、さまざまな毒素をコンジュゲートするのにいくつかの利点を持つ。第一に、この方法は、ＲＴＡ細胞毒性に重要なコンジュゲート組成物中に還元可能

なジスルフィド結合を導入する。また、この技術は、受容体結合活性に重要な３つのタンパク内ジスルフィド結合を阻害するＤＴＴでＳＴペプチドを量的に還元することを避ける。さらに、ＳＰＤＰで誘導するためにＳＴペプチドのアミノ末端には利用できる基が一つだけ存在し、先の実験から、この基の誘導体はリガンドの結合特性を保持することが示されている。それゆえ、ＳＴが不活性化するような他のコンジュゲーションの形態は、不可能である。さらに、ＰＥＡは、上述の手法を利用して得られる最適な細胞毒性を獲得するためには、ＤＴＴであらかじめ不活性化することが必要である。

毒素を含む機能的なコンジュゲート化合物を作製するためには、分子の受容体への結合および酵素活性が、コンジュゲーションの過程を通じて保存されていることが必須である。それゆえ、一度このようなコンジュゲート化合物が得られたら、これらの機能を保存しているかについて試験する。コンジュゲート化合物のＳＴ受容体結合活性は、上記に記載したように、競争阻害結合測定によって調べる。これらの実験において、コンジュゲート化合物の濃度を増加させて、一定濃度（５Ｘ１０^{10}Ｍ）の^{125}Ｉ－ＳＴおよび平衡化するための腸膜（５０－１００μｇのタンパク質）とともにインキュベートする。非特異的結合を測定するためにコントロールのインキュベーションは、過剰量のラベルしていないＳＴ（５Ｘ１０^{7}Ｍ）を含む。コンジュゲート化合物による放射標識したＳＴの濃度依存的な競合置換を、未処理のＳＴによる競合置換と比較する。置換曲線は、各々のコンジュゲート化合物の親和性（K_D）を測定し、およびこの技術によって測定した未処理のＳＴの親和性と比較するのに使用する。コントロール実験は、受容体結合に関する未処理のＳＴに匹敵するコンジュゲートしていない毒素の能力を評価することを含む。これらの実験は、コンジュゲートした構築物中のＳＴの結合機能が保存されていることを確立する。

コンジュゲート化合物中の毒素活性の保存もまた測定する。ＰＥＡおよびＤＴＡは、伸長因子２（ＥＦ２）のＮＡＤ依存的なＡＤＰリボシル化を触媒して毒性を誘導し、タンパク質合成を阻害する。ＡＤＰリボシル転移酵素活性は、既に確立された測定法を使用して測定する（チャング，Ｄ．Ｗ．およびコリナー，Ｒ．Ｊ．Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．１６：８３２；フィツジェラルド，Ｄ．Ｊ．Ｐ．（１９８７）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚ．１５１：１３９，どちらも本明細書中に参考文献として取り入れている）。反応は、全量５００μｌにて、４０ｍＭ　ＤＴＴ、５０ｍＣｉ^{14}Ｃ－ＮＡＤ、並びに伸長因子２（ＥＦ－２；プロメガ、マディソン、ミズーリ州）を含む２０μｌのウサギ網膜芽細胞抽出液、を含むｐＨ８．２の３０ｍＭトリス塩酸中で実施する。抽出液を添加して反応を開始し、３７度で３０分間インキュベートし、氷で冷やした１２％ＴＣＡを添加して終了する。遠心によって集めたタンパク質の沈澱中の放射活性を、液体シンチレーション分析器によって定量する。ＤＴＡ又はＰＥＡを含むコンジュゲート化合物の、標識したＡＤＰリボースのＥＦ－２への転移を触媒する能力を、同量のコンジュゲートしていない毒素によって触媒されるものと比較する。コントロール実験は、コンジュゲートしていない毒素またはＳＴのＡＤＰリボース転移を触媒する能力、およびコンジュゲートしていない細胞毒素の酵素活性に対するＳＴの効果について調べることを含む。

ＲＴＡは、６０Ｓリボソームサブユニットを触媒的に不活性化してタンパク質合成を阻害する。ＲＴＡを含むコンジュゲート化合物の触媒活性は、既に確立された手法を用いて無細胞系にてタンパク質合成の阻害能力によって測定する（レオナルド、Ｊ．Ｅ．ら．（１９８５）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．４５：５２６３　本明細書中に参考文献として取り入れている）。測定は、全量５０μｌにて、３５μｌのヌクレアーゼで処理したウサギ網膜芽細胞抽出液、メチオニンが欠乏したアミノ酸混合物１ｍＭを１μｌ、０．５μｇ／μｌのブロムモザイクＲＮＡ（プロメガ、マディソン、ミズーリ州）を２μｌ、７μｌの滅菌水またはコンジュゲート溶液、並びに５μＣｉの^{35}Ｓメチオニンを含む。抽出液を添加して反応を開始し、３０℃で３０分インキュベートし、１２％ＴＣＡを添加して終結する。遠心によって集めたタンパク質の沈澱中の放射活性を、液体シンチレーション分析器によって定量する。コントロール実験は、コンジュゲートしていないＲＴＡまたはＳＴペプチドの無細胞系のタンパク質合成を阻害する能力、およびコンジュゲートしていない細胞毒素の阻害活性に対するＳＴペプチドの効果について調べることを含む。

実施例１１
ジサクシイミジルスベリン酸塩（ピース、イリノイ州）のような長鎖炭素スペーサーを伴う、ホモ二官能性クロスリンカーであるサクシイミジルエステルによって、メソトレキセートをＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２に結合させる。ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２を、化学クロスリンク剤および等モル量のメソトレキセート存在中にて室温で１５－３０分インキュベーションする。ＨＰＬＣによるゲル透過クロマトグラフィーによって反応物を分離してインキュベージョンを終結する。この技術は、メソトレキセート／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２コンジュゲートを遊離の薬剤、遊離のＳＴペプチド、薬剤－薬剤コンジュゲートおよびＳＴペプチド－ＳＴペプチドコンジュゲートから分離する。遊離のアミノ基を通じて、好適には１：１のモル比で結合したＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１２－メソトレキセートコンジュゲート均質な調製物が、得られる。ＳＴの遊離のアミノ基を結合しても、受容体結合活性機能を保存している。
実施例１２
^{111}Ｉｎを、キレーターを使用して官能性のアミノ基においてＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３７と結合する。ＳＴペプチドは、ＳＴペプチドのＳＴ受容体への結合活性を変えることなく修飾できるアミノ末端において遊離のアミノ官能基を持つ。
^{111}Ｉｎは、ＥＤＴＡ（エチレンジアミンテトラ酢酸）またはＤＴＰＡ（ジエチルエントリアミンエペタ酢酸）のいずれによっても急速におよび潜在的にキレートされる。ＥＤＴＡはｉｎ　ｖｉｖｏでより不安定なため、ＤＴＰＡがＥＤＴＡよりも好まれる。^{111}Ｉｎ－ＤＴＰＡを、遊離のアミノ基と反応できるＮ－ヒドロキシサクシイミドエステル混合物に変換し、ＳＴと混合し、そして^{111}Ｉｎ－ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３７を含む反応産物をＨＰＬＣで分離した（ブレマー，Ｋ．Ｈ．およびシュワルツ，Ａ．（１９８７）放射性薬剤の安全性およびその効果。クライステンセン，Ｋ．およびノルバイガード、Ｅ．，編集。Ｍａｒｔｉｎｉｕｓ　Ｎｉｊｈｏｆｆ，Ｄｏｒｄｒｅｃｈｔ，オランダ、Ｐ．４３；クレヤレック，Ｇ．Ｅ．，およびタッカー、Ｋ．Ｌ．（１９７７）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．７７：５８１；パキシトン，Ｒ．Ｊ．，ら．（１９８５）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．４５：５６９４；リチャードソン，Ａ．Ｐ．，ら．（１９８６）Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．１４：５６９、各々本明細書中に参考文献として取り入れている）。
実施例１３
^{99m}Ｔｃは、インジウムと同様の方法を使用してＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６とコンジュゲートできる。従って、テクネチウムはＤＴＰＡによってキレート可能であり、Ｎ－ヒドロキシサクシイミド無水化合物のような無水化合物に変換され、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：４６と反応可能である。それからＳＴ－テクネチウムコンジュゲートは、ＨＰＬＣを使用して分離できる（マガースタット，Ｍ．（１９９１）坑体コンジュゲートおよび悪性の病気、ＣＲＣ印刷、ボカ　ラートン；エッケルマン，Ｗ．Ｃ．およびパイク，Ｃ．Ｈ．（１９８６）Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｂｉｏｌ．１４：５６９）。
実施例１４
ジフテリア毒素Ａ鎖（ＤＴＡ）は、標準的な技術で未処理のジフテリア毒素から調製する。ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２をＮ－サクシミニジル－３（２－ピリジルジチオ）－プロピネート（ＳＰＤＰ，ファルマシア－ＬＫＢ，ピスカタウェイ、ニュージャージー州）に結合し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２－ＰＤＰコンジュゲートを既に確立された手法でＨＰＬＣによって精製する。ＤＴＡを、ジチオスレイトールで還元し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２－ＰＤＰとインキュベートする。ＤＴＡ－ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２２は、コンジュゲーションの後にＨＰＬＣにて精製する。
実施例１５
シュードモナス外毒素は、標準的な技術で未処理の源から調製する。ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４をＮ－サクシイミジル－３（２－ピリジルジチオ）－プロピネート（ＳＰＤＰ，ファルマシア－ＬＫＢ，ピスカタウェイ、ニュージャージー州）に結合し、およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４－ＰＤＰコンジュゲートを既に確立された手法でＨＰＬＣによって精製

する。シュードモナス毒素を、ジチオスレイトールで還元し、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４－ＰＤＰとインキュベートする。シュードモナス外毒素－ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４は、コンジュゲーションの後にＨＰＬＣにて精製する。

実施例１６

ジサクシイミジルスベリン酸塩（ピース、イリノイ州）のような長鎖炭素スペーサーを伴う、ホモ二官能性クロスリンカーであるサクシイミジルエステルによって、ドクソラビシンをＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４に結合させる。ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４を、化学クロスリンク剤および等モル量のメソトレキセート存在中にて室温で１５－３０分インキュベーションする。ＨＰＬＣによるゲル透過クロマトグラフィーによって反応物を分離してインキュベーションを終結させる。この技術は、ドクソラビシン／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４コンジュゲートを遊離のドクソラビシン、遊離のＳＴペプチド、薬剤－薬剤コンジュゲートおよびＳＴペプチド－ＳＴペプチドコンジュゲートから分離する。遊離のアミノ基を通じて、好適には１：１のモル比で結合したＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４－ドクソラビシンコンジュゲートの均質な調製物が得られる。ＳＴの遊離のアミノ基を結合しても、受容体結合活性機能を保存している。

実施例１７

ジサクシイミジルスベリン酸塩（ピース、イリノイ州）のような長鎖炭素スペーサーを伴う、ホモ二官能性クロスリンカーであるサクシイミジルエステルによって、ダウノラビシンをＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２に結合させる。ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：３２を、化学クロスリンク剤および等モル量のメソトレキセート存在中にて室温で１５－３０分インキュベーションする。ＨＰＬＣによるゲル透過クロマトグラフィーによって反応物を分離してインキュベーションを終結させる。この技術は、ダウノラビシン／ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４コンジュゲートを遊離のダウノラビシン、遊離のＳＴペプチド、薬剤－薬採コンジュゲートおよびＳＴペプチド－ＳＴペプチドコンジュゲートから分離する。遊離のアミノ基を通じて、好適には１：１のモル比で結合したＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５４－ダウノラビシンコンジュゲート均質な調製物が得られる。ＳＴの遊離のアミノ基を結合しても、受容体結合活性機能を保存している。

配列表

（2）配列情報 SEQ ID NO:1:

（i）配列の特性:

（A）配列の長さ: 57 塩基対

（B）型: 核酸

（C）鎖の数: 二本鎖

（D）トポロジー: 両形態

（ii）配列の種類: cDNA

（ix）特徴:

（A）NAME/KEY: CDS

（B）存在位置: 1..57

（xi）配列: SEQ ID NO:1:

```
AAC AAC ACA TTT TAC TGC TGT GAA CTT TGT TGT AAT CCT GCC TGT GCT     48
Asn Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala
 1               5                  10                  15

GGA TGT TAT                                                      57
Gly Cys Tyr
```

（2）配列情報 SEQ ID NO:2:

（i）配列の特性:

（A）配列の長さ: 19 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: タンパク質
(xi) 配列: SEQ ID NO:2:

Asn Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala

1 5 10 15

Gly Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:3:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:3:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys Asn

(2) 配列情報 SEQ ID NO:4:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 57 塩基対
(B) 型: 核酸
(C) 鎖の数: 二本鎖
(D) トポロジー: 両形態
(ii) 配列の種類: cDNA
(ix) 特徴:
(A) NAME/KEY: CDS
(B) 存在位置: 1..57
(xi) 配列: SEQ ID NO:4:

AAT AGT AGC AAT TAC TGC TGT GAA TTG TGT TGT AAT CCT GCT TGT AAC 48

Asn Ser Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Asn

1 5 10 15

GGG TGC TAT 57

Gly Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:5:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 19 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: タンパク質
(xi) 配列: SEQ ID NO:5:

Asn Ser Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Asn

1 5 10 15

Gly Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:6:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:6:

Pro Asn Thr Cys Glu Ile Cys Ala Tyr Ala Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:7:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:7:

Asn Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala

1 5 10 15

Gly Cys

(2) 配列情報 SEQ ID NO:8:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 17 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:8:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys

(2) 配列情報 SEQ ID NO:9:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 16 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:9:

Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:10:

(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:10:

Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:11:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:11:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:12:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 13 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:12:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:13:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:13:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:14:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 17 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:14:

Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:15:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 16 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:15:

Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:16:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:16:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:17:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:17:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:18:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 17 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:18:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys

(2) 配列情報 SEQ ID NO:19:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 16 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:19:

Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:20:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:20:

Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:21:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:21:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:22:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 13 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:22:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:23:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 17 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:23:

Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10 15

Asn

(2) 配列情報 SEQ ID NO:24:

(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 16 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:24:

Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys Asn

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:25:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:25:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys Asn

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:26:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:26:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Ala Gly Cys Asn

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:27:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:27:

Asn Ser Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr

1 5 10 15

Gly Cys

(2) 配列情報 SEQ ID NO:28:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 17 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:28:

Ser Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly

1 5 10 15

Cys

(2) 配列情報 SEQ ID NO:29:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 16 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:29:

Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:30:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:30:

Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:31:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:31:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:32:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 13 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:32:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:33:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状

(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:33:

Ser Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly

1 5 10 15

Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:34:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 17 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:34:

Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:35:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 16 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:35:

Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:36:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:36:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:37:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:37:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:38:

(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:38:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:39:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:39:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Ala Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:40:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:40:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:41:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 17 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:41:

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys

(2) 配列情報 SEQ ID NO:42:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:42:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr

1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:43:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:43:

Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:44:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:44:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:45:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 13 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:45:

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:46:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 25 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:46:

Gln Ala Cys Asp Pro Pro Ser Pro Pro Ala Glu Val Cys Cys Asp Val

1 5 10 15

Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

20 25

(2) 配列情報 SEQ ID NO:47:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 16 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:47:

Ile Asp Cys Cys Ile Cys Cys Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Leu Asn
1 5 10 15

(2) 配列情報 SEQ ID NO:48:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 18 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:48:

Ser Ser Asp Trp Asp Cys Cys Asp Val Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala
1 5 10 15

Gly Cys

(2) 配列情報 SEQ ID NO:49:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 19 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:49:

Asn Ser Ser Asn Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Thr
1 5 10 15

Gly Cys Tyr

(2) 配列情報 SEQ ID NO:50:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 13 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド
(xi) 配列: SEQ ID NO:50:

Cys Cys Asp Val Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:51:
(i) 配列の特性:
(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直線状
(ii) 配列の種類: ペプチド

(xi) 配列: SEQ ID NO:51:

Cys Cys Asp Val Cys Cys Tyr Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:52:

(i) 配列の特性:

(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直線状

(ii) 配列の種類: ペプチド

(xi) 配列: SEQ ID NO:52:

Cys Cys Asp Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:53:

(i) 配列の特性:

(A) 配列の長さ: 14 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直線状

(ii) 配列の種類: ペプチド

(xi) 配列: SEQ ID NO:53:

Cys Cys Gln Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

(2) 配列情報 SEQ ID NO:54:

(i) 配列の特性:

(A) 配列の長さ: 15 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直線状

(ii) 配列の種類: ペプチド

(xi) 配列: SEQ ID NO:54:

Pro Gly Thr Cys Glu Ile Cys Ala Tyr Ala Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

フロントページの続き

(74)代理人
弁理士 小林 泰
(74)代理人
弁理士 村上 清
(72)発明者 ワルドマン，スコット・エイ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州１９００３，アードモア，ブレッディン・ロード １１９

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 国際公開第９３／００２７０８（WO，Ａ１）
特表平０４－５０３３０７（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０５２３７０５１（ＵＳ，Ａ）
特表昭６３－５０１８７６（ＪＰ，Ａ）
特表平０４－５０３９４５（ＪＰ，Ａ）
特表平０６－５０３３４７（ＪＰ，Ａ）
特表平０６－５１１４６６（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０５１６０７２３（ＵＳ，Ａ）
CURRIE Mark G., Guanylin: An endogenous activator of intestinal guanylate cyclase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, １９９２年, Vol.89, Pages 947-951
WALDMAN Scott A., Influence of a Glycine or Proline Substitution on the Functional Properties of a 14-Amino-Acid, INFECTION AND IMMUNITY, １９８９年, Vol.57, No.8, Pages 2420-2424
SO Magdalene, Nucleotide sequence of the bacterial transposon Tn1681 encoding a heat-stable(ST)toxin and its ident, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, １９８０年, Vol.77, No.7, Pages 4011-4015
CHAN Shung-Kai, Amino Acid Sequence of Heat-stable Enterotoxin Produced by Escherichia coli Pathogenic for Man, The Journal of Biological Chemistry, １９８１年, Vol.256, No.15, Pages 7744-7746
MOSELEY Steve L., Isolation and Nucleotide Sequence Determination of a Gene Encoding a Heat-Stable Enterotoxin of Esch, Infection and Immunity, １９８３年, Vol.39, No.3, Pages 1167-1174
YOSHIMURA Shoko, Essential structure for full enterotoxigenic activity of heat-stable enterotoxin produced by enterot, FEBS LETTERS, １９８５年, Vol.181, No.1, Pages 138-142
SHIMONISHI Yasutsugu, Mode of disulfide bond formation of a heat-stable enterotoxin(STh)produced by a human strain of ente, FEBS LETTERS, １９８７年, Vol.215, No.1, Pages 165-170
OKAMOTO Keinosuke, Substitutions of Cysteine Residues of Escherichia coli Heat-Stable Enterotoxin by Oligonucleotide-Di, Infection and Immunity, １９８７年, Vol.55, No.9, Pages 2121-2125
de SAUVAGE Frederic J., Primary Structure and Functional Expression of the Human Receptor for Escherichia coli Heat-stable, The Journal of Biological Chemistry, １９９１年, Vol.266, Pages 17912-17918
Mitchell B. Cohen, A GRADIENT IN EXPRESSION OF THE ESCHERICHIA COLI HEAT-STABLE ENTEROTOXIN RECEPTOR EXISTS ALONG THE V, BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, １９９２年, Vol.186, No.1, Pages 483-490

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A61K 51/00
A61K 38/00
A61K 39/395
A61K 47/48
A61K 45/00
A61K 48/00
A61K 49/00
BIOSIS(STN)
CA(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)