

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成19年7月5日(2007.7.5)

【公表番号】特表2004-511253(P2004-511253A)

【公表日】平成16年4月15日(2004.4.15)

【年通号数】公開・登録公報2004-015

【出願番号】特願2002-536334(P2002-536334)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/40	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	9/64	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/37	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
G 0 1 N	21/77	(2006.01)
G 0 1 N	21/78	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/566	(2006.01)
G 0 1 N	33/577	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 0 1 K	67/027	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	

A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 K	16/40	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	9/64	Z
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/37	
C 1 2 Q	1/68	A
G 0 1 N	21/77	Z
G 0 1 N	21/78	C
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	P
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/566	
G 0 1 N	33/577	B
G 0 1 N	33/68	
C 1 2 N	5/00	A
A 6 1 K	37/02	
C 1 2 P	21/08	

**【誤訳訂正書】****【提出日】**平成19年5月21日(2007.5.21)**【誤訳訂正1】****【訂正対象書類名】**明細書**【訂正対象項目名】**特許請求の範囲**【訂正方法】**変更**【訂正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】** 単離したポリペプチドであって、

(a) 配列番号2のアミノ酸残基234～1791からなるか、または、

(b) ポリペプチド(a)と少なくとも95%同一であるが、

(b1) アミノ末端から1～10残基の欠失またはアミノ末端への1～10残基の付加、および/または、

(b2) カルボキシ末端から1～10残基の欠失またはカルボキシ末端への1～10残基の付加、および/または、

(b3) 1またはそれ以上の保存的置換、の点でのみ(a)のポリペプチドと異なっているものであり、

該ポリペプチドがインシュリン様成長因子結合蛋白5型(IGFBP-5)に対して蛋白分解活性を有する、ポリペプチド。

**【請求項2】** ポリペプチドがリコンビナントポリペプチドである、請求項1に記載のポリペプチド。**【請求項3】** ポリペプチドがヒトタンパク質または該ポリペプチドと天然で関連している他のタンパク質を含んでいない、請求項1に記載のポリペプチド。**【請求項4】** ポリペプチドが(b)のポリペプチドである、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項 5】 ポリペプチドが 1 またはそれ以上の保存的置換によってのみ、(a) のポリペプチドと異なるアミノ酸配列を含む、請求項 4 に記載のポリペプチド。

【請求項 6】 ポリペプチドが配列番号 2 のアミノ酸 234 ~ 1791 からなる、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】 単離したポリペプチドであって、

(1) (a) 配列番号 2 のアミノ酸残基 234 ~ 1791 と同一であるか、または、

(b) 成熟 PAPP-A2 (配列番号 2 の残基 234 ~ 1791) の断片であって、長さが少なくとも 5 アミノ酸であり、ここで該断片は、

(i) インシュリン様成長因子結合蛋白 5 型 (IGFBP-5) に対して蛋白分解活性を有し、および/または、

(ii) 成熟 PAPP-A2 を認識する抗体またはその結合断片によって認識され、ここで該断片は配列番号 2 の次の領域の少なくとも 1 つを含むものである : Cys-403 ~ Cys-499、Cys-828 ~ Cys-881、Cys-1048 ~ Cys-1115、Cys-1390 ~ Cys-1396、Cys-1459 ~ Cys-1464、Cys-1521 ~ Cys-1525、Cys-1590 ~ Cys-1595、Cys-1646 ~ Cys-1653、Cys-1729 ~ Cys-1733；または、

(2) (1) のポリペプチドと免疫原運搬蛋白または融合の検知または精製を促進するために使用され得るタグとの融合からなる、ポリペプチド。

【請求項 8】 (1) (b) の断片である、請求項 7 に記載のポリペプチド。

【請求項 9】 成熟 PAPP-A2 (配列番号 2 のアミノ酸残基 234 ~ 1791) の断片であり、長さが少なくとも 17 アミノ酸である、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 10】 配列番号 2 のアミノ酸残基 234 ~ 1791 残基からなるポリペプチド (成熟 PAPP-A2) の、少なくとも 1169 の連続したアミノ酸を含む、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 11】 伸長した亜鉛結合コンセンサス配列 (配列番号 2 のアミノ酸 733 ~ 743)、LNR1 (配列番号 2 のアミノ酸 586 ~ 612)、LNR2 (配列番号 2 のアミノ酸 619 ~ 644)、LNR3 (配列番号 2 のアミノ酸 1733 ~ 1758)、SCR1 (配列番号 2 のアミノ酸 1396 ~ 1459)、SCR2 (配列番号 2 のアミノ酸 1464 ~ 1521)、SCR3 (配列番号 2 のアミノ酸 1525 ~ 1590)、SCR4 (配列番号 2 のアミノ酸 1595 ~ 1646)、SCR5 (配列番号 2 のアミノ酸 1653 ~ 1729)、および成熟 PAPP-A2 のすべてのシステイン残基を含む、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 12】 断片の長さが少なくとも 50 アミノ酸である、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 13】 単離したポリペプチドであって、(i) 配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 22 および (ii) (a) 配列番号 2 のアミノ酸 234 ~ 1791 からなる配列と (b) (a) と少なくとも 95 % 同一である配列からなる群から選択される配列を含み、ここで該ポリペプチドまたは配列 (ii) を含む該ポリペプチドの開裂断片はインシュリン様成長因子結合蛋白 5 型 (IGFBP-5) に対して蛋白分解活性を有する、ポリペプチド。

【請求項 14】 単離したポリペプチドであって、(i) 配列番号 2 のアミノ酸 23 ~ 233 および (ii) (a) 配列番号 2 のアミノ酸 234 ~ 1791 からなる配列と (b) (a) と少なくとも 95 % 同一である配列からなる群から選択される配列を含み、ここで該ポリペプチドまたは配列 (ii) を含む該ポリペプチドの開裂断片はインシュリン様成長因子結合蛋白 5 型 (IGFBP-5) に対して蛋白分解活性を有する、ポリペプチド。

【請求項 15】 単離したポリペプチドであって、(i) 配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 233 および (ii) (a) 配列番号 2 のアミノ酸 234 ~ 1791 からなる配列と (b) (a) と少なくとも 95 % 同一である配列からなる群から選択される配列を含み、ここで該ポリペプチドまたは配列 (ii) を含む該ポリペプチドの開裂断片はインシュリン様増殖因子成長蛋白 5 型 (IGFBP-5) に対して蛋白分解活性を有する、ポリペプチド。

【請求項 16】 細胞内タンパク質分解によって生じる成熟 PAPP-A2 の断片である、請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 17】 配列番号2のアミノ酸配列からなる、請求項13～15のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 18】 付加が1～5アミノ酸残基であるか、欠失が2～5アミノ酸残基である、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項 19】 成熟PAPP-A2(配列番号2の234～1791)の断片である、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項 20】 単離したポリペプチドであって、

(a) 配列番号2のアミノ酸残基234～1791からなるか、または

(b) (a)のポリペプチドと16以下の挿入および/または欠失および/または置換で異なり、ここで該ポリペプチドがインシュリン様成長因子結合蛋白5型(IGFBP-5)に対して蛋白分解活性を有する、ポリペプチド。

【請求項 21】 単離したポリペプチドであって、

(a) 配列番号2のアミノ酸残基234～1791からなるか、または

(b) (a)のポリペプチドと少なくとも99%同一であり、1548～1568アミノ酸からなる、ポリペプチド。

【請求項 22】 請求項1～21のいずれかに記載のポリペプチドをエンコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 23】 請求項22に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 24】 請求項1～21のいずれかに記載のポリペプチドまたは請求項22に記載のポリヌクレオチドもしくは請求項23に記載のベクターを含む、非ヒト宿主細胞。

【請求項 25】 請求項1に記載のポリペプチドに対して特異的な結合親和性を有する、抗体。

【請求項 26】 該抗体がモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体からなる群から選ばれる、請求項25に記載の抗体。

【請求項 27】 該抗体がモノクローナル抗体である、請求項26に記載の抗体。

【請求項 28】 請求項1に記載のポリペプチドに対して特異性を有する抗体の生成法であって、当該方法が、

- i ) 非ヒト宿主生体を提供し、
  - ii ) その宿主生体を請求項1に記載のポリペプチドを用いて免疫し、そして
  - iii ) 当該抗体を得る、
- ことからなるステップを含む、方法。

【請求項 29】 請求項2に記載のポリペプチドの生成法であって、当該方法が、

- i ) 好適な非ヒト宿主生体を提供し、
  - ii ) ステップi )で提供された宿主生体を、請求項22に記載のポリヌクレオチド、または請求項23に記載のベクターを用いてトランスフェクトまたは形質転換し、
  - iii ) ステップii )で得られた宿主生体を該ポリヌクレオチドまたはベクターによりエンコードされたポリペプチドの発現に好適な条件下で培養し、そして必要に応じて
  - iv ) 宿主生体による組み換え発現の結果生じるポリペプチドを、その宿主生体から単離する、
- ことからなるステップを含む、方法。

【請求項 30】 該宿主生体が、非ヒト哺乳類細胞である、請求項25または26に記載の方法。

【請求項 31】 アンチセンス法を用いて、非ヒト細胞中のまたはイン・ビトロでPAPP-A2の発現を阻害および/または減少させる方法であって、当該方法が、

- i ) 請求項22に記載のポリヌクレオチドを提供し、
- ii ) ステップi )において提供される当該ポリヌクレオチドを用いて、PAPP-A2を発現可能な細胞をトランスフェクトまたは形質転換し、
- iii ) ステップii )において得られた細胞を、PAPP-A2の発現に関与する当該細胞において、ステップi )で提供されたポリヌクレオチドの相補的なポリヌクレオチドへ

のハイブリダイゼーションに好適な条件下で培養し、そして

iv) 当該細胞において PAPP-A2 の発現を阻害および / または減少させる、ことからなるステップを含む、方法。

【請求項 32】 該アンチセンスポリヌクレオチドおよび該相補的なポリヌクレオチドが、別々のポリヌクレオチド分子から同時発現される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】 個体から得た生物学的サンプルにおける PAPP-A2 を検出または PAPP-A2 量を測定する方法であって、当該方法が、

i) 当該個体から生物学的サンプルを得て、

ii) そのサンプルについて、

a) 請求項 1 に記載のポリペプチド；および / または

b) PAPP-A2 発現に由来する mRNA 形態のポリヌクレオチド、および / または

c) 好ましくは IGF-BP-5、その誘導体の開裂、または PAPP-A2 に対する他の任意の好適な基質を検出することによる、PAPP-A2 特異的プロテアーゼ活性、を検出することによりサンプル中の PAPP-A2 を検出する、

ことからなるステップを含む、方法。

【請求項 34】 該方法が、ステップ ii) で検出された PAPP-A2 または PAPP-A2 量を、

i) 予め決められた PAPP-A2 の量および / または濃度；および / または

ii) 予め決められた PAPP-A2 mRNA の量および / または濃度；および / または

iii) 予め決められた PAPP-A2 特異的プロテアーゼ活性、  
からなる群から選ばれる、予め決められた値と比較することからなるステップを更に含む、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】 該予め決められた値が、当該個体の正常な健康状態を示す、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】 該生物学的サンプルが、血液、尿、胸腔内液、口腔洗浄液、組織バイオパシー、および卵胞液からなる群から選ばれる、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】 該 PAPP-A2 量が、PAPP-A2 特異的プロテアーゼ活性として測定される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 38】 該 PAPP-A2 量が、PAPP-A2 蛋白の量として測定される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 39】 該 PAPP-A2 量が、PAPP-A2 のメッセンジャー RNA の量として測定される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 40】 該 PAPP-A2 蛋白量が、免疫化学的分析により測定される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】 該 PAPP-A2 蛋白量が、少なくとも 1 つのモノクローナル抗体により検出される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】 該 PAPP-A2 蛋白が、少なくとも 1 つ異なる成分、好ましくはポリペプチドを含む複合体において検出される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 43】 該 PAPP-A2 が、PAPP-A2 单量体として検出される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 44】 該 PAPP-A2 が、PAPP-A2 二量体として検出される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 45】 生物学的サンプルにおける請求項 22 に記載のポリヌクレオチドの発現検出法であって、当該方法が：

i) 請求項 22 に記載のポリヌクレオチドを含有する可能性のある生物学的サンプルを提供し、そして

ii) その生物学的サンプルを、i) 請求項 22 に記載のポリヌクレオチドに相補的な、そして ii) それとハイブリダイズ可能な、鎖を含むポリヌクレオチドと接触させ、そして

iii) ハイブリダイゼーションが起こさせ、そして  
iv) ステップiii)で得られたハイブリダイゼーション複合体を検出する、  
ことからなるステップを含み、  
該ハイブリダイゼーション複合体の存在が、請求項1に記載のポリヌクレオチド、または  
そのフラグメントの生物学的サンプルにおける発現を示している、方法。

【請求項46】 PAPP-A2のプロテアーゼ活性を阻害する薬剤の同定法であつて、当該方法が、

i) a) 請求項1に記載のポリペプチド、およびb) 当該ポリペプチドに対して予め決められた基質、およびc) 可能性のある阻害剤をインキュベートし、そして  
ii) 該基質の蛋白分解が阻害されるかどうかを決定する、  
ことからなるステップを含む、方法。

【請求項47】 該基質が、ポリペプチドを含む、請求項46に記載の方法。

【請求項48】 該基質が、内部でクエンチングした蛍光性ペプチドを含む、請求項47に記載の方法。

【請求項49】 該基質が、IGFBP-5またはそのフラグメントを含むか、あるいはそれから本質的に構成される、請求項47に記載の方法。

【請求項50】 PAPP-A2のプロテアーゼ活性を増強する薬剤の同定法であつて、当該方法が、

i) a) 請求項1に記載のポリペプチド、およびb) 当該ポリペプチドに対して予め決められた基質、およびc) 可能性のある増強剤をインキュベートし、そして  
ii) 該基質の蛋白分解が促進されるかどうかを決定する、  
ことからなるステップを含む、方法。

【請求項51】 該基質が、ポリペプチドを含む、請求項50に記載の方法。

【請求項52】 該基質が、内部でクエンチングした蛍光性ペプチドを含む、請求項51に記載の方法。

【請求項53】 該基質が、IGFBP-5またはそのフラグメントを含むか、あるいはそれから本質的に構成される、請求項51に記載の方法。

【請求項54】 i) 請求項1に記載のポリペプチド、またはii) 請求項46に記載の方法で同定された阻害剤、または請求項50に記載の方法で同定された増強剤を含む、薬剤。

【請求項55】 PAPP-A2またはPAPP-A2と他の蛋白との複合体の精製法であつて、当該方法が、

i) 請求項1に記載のポリペプチドに対して特異的な結合親和性を有するポリクローナルまたはモノクローナル抗体を提供し、そして

ii) PAPP-A2をアフィニティーコロマトグラフィーを用いて精製する、  
ことからなるステップを含む、方法。

【請求項56】 個体における病態または当該病態の素因の診断用薬剤であつて、当該診断が、

a) 当該個体からの体液サンプルを提供し；そして  
b) 当該体液サンプル中のPAPP-A/proMBP、PAPP-A2/proMBP、PAPP-A/PAPP-A2、PAPP-A/PAPP-A2/proMBP、proMBP/ANG、およびproMBP/ANG/C3dgからなる群から選ばれる複合体の量を測定し；そして

c) 病態または病態の素因を判定（予め決められた値より上または下の複合体量が病態または病態の素因を示す）する、  
ことからなるステップを含む、薬剤。

【請求項57】 哺乳類の胎児における病態または当該病態の素因の診断用薬剤であつて、当該診断が、

a) 当該胎児の母親からの体液サンプルを提供し；そして  
b) 当該体液サンプル中のPAPP-A/proMBP、PAPP-A2/proMBP、PAPP-A/proMBP、PAPP-A2/proMBP、proMBP/ANG

P P - A / P A P P - A 2 、 P A P P - A / P A P P - A 2 / proM B P 、 proM B P / A N G 、 および proM B P / A N G / C 3 d g からなる群から選ばれる複合体の量を測定し；そして

c ) 病態または病態の素因を判定（予め決められた値より上または下の複合体量が病態または病態の素因を示す）する、  
ことからなるステップを含む、薬剤。

【請求項 5 8】 該病態が、ダウン症、子癡前症、および不安定狭心症および心筋梗塞を含む急性冠症候群からなる群から選ばれる、請求項 5 7 または 5 8 に記載の薬剤。

【請求項 5 9】 該複合体が、P A P P - A / proM B P であって、該病態が、ダウン症、および不安定狭心症および心筋梗塞を含む急性冠症候群から選ばれる、請求項 5 7 または 5 8 に記載の薬剤。

【請求項 6 0】 該複合体が、proM B P / A N G であって、該病態が、ダウン症である、請求項 5 7 または 5 8 に記載の薬剤。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 1 3】

該 c D N A および組み換え P A P P - A 2 蛋白は、P A P P - A 2 機能に影響を及ぼす化合物を同定するのにも使用され得る。P A P P - A 2 アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはアンチセンスミメティクスは、臨床上 P A P P - A 2 蛋白の発現を減少させ、それにより P A P P - A の効果にアンタゴニストとして作用するために有益となり得る。同様に、P A P P - A 2 コード化配列は、遺伝子治療に対して、ターゲット細胞中に P A P P - A 2 を導入し、それにより P A P P - A 2 の効果を促進させるために使用可能である。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 6 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 6 0】

P A P P - A 2 抗体アフィニティカラムは、抗体をゲル支持体、たとえばN - ヒドロキシスクシンイミドで予め活性化されているゲル支持体Affigel-10 (Biorad) に添加して、該抗体をアガロースグルビーズ支持体と共有結合を形成させることにより作成することができます。該抗体は、スペーサーアームによりアミド結合を介して該ゲルに結合される。残りの活性化エステルが、その後 1 M エタノールアミン H C 1 (pH 8) でクエンチングされる。そのカラムを、水、次いで 0.23 M グリシン H C 1 (pH 2.6) で洗浄して、いかなる非共役型抗体または外来蛋白をも除去する。次に、そのカラムをリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.3) 中で平衡化し、P A P P - A 2 または P A P P - A 2 フラグメントを含有する細胞培養上清または細胞抽出物をそのカラムにゆっくりと通過させる。次に、そのカラムを洗浄し、蛋白を溶出する。精製された P A P P - A 2 蛋白を次に、リン酸緩衝生理食塩水で透析する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 8】

医療用具

本発明は、患者の体内配置（例えは移植）用医療用具も特徴としており、それは P A P

P - A 2 プロテアーゼ活性を阻害または活性化する薬剤を含む。好適な薬剤は、本明細書に記載の方法を用いて容易に同定される。用具は、該薬剤を含んだり、あるいは該試薬をコートすることが可能である。阻害剤の非制限的な例としては、抗 - PAPP - A 2 ポリクローナルまたはモノクローナルといった抗体、あるいは 1,10 - フェナントロリンといったメタロプロテアーゼ阻害剤が挙げられる。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0129

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0129】

共有結合性または凝集性の機能的等価物およびその誘導体は、イムノアッセイにおける試薬として、またはアフィニティー精製法に有益である。例えば、本発明に記載の PAPP - A 2 のフラグメントは、それ自身既知の方法により臭化シアン活性化セファロースに共有結合することにより不可溶化され、抗 PAPP - A 2 抗体または細胞表面レセプターのアッセイまたは精製に使用されるグルタルアルデヒド架橋を用いてまたは用いないでポリオレフィン表面に吸着され得る。フラグメントは、検出可能な基で標識化、例えばクロラミン T 法による放射性ヨウ素化される、希土類キレートに共有結合される、または例えば診断アッセイに使用する別の蛍光部分と共に役され得る。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0133

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0133】

本発明による PAPP - A 2 のフラグメントのホモ二量体およびヘテロ二量体を含む二量体を含むオリゴマーも提供され、本発明の範疇に該当する。PAPP - A 2 の機能的等価物および変異体が、他のアミノ酸配列を有する、または天然の PAPP - A 2 配列を有するホモ二量体またはヘテロ二量体として生成可能である。ヘテロ二量体としては、いかなる生物活性をも有するまたは示す必要がない免疫反応性 PAPP - A 2 フラグメントならびに PAPP - A 2 フラグメントを含有する二量体である。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0135

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0135】

多細胞生体由来の細胞培養物は、好ましい宿主細胞である。原則として、脊椎動物培養由来であろうと無脊椎動物培養由来であろうと任意の真核細胞培養物が高等であるほど有効である。例えば有益な宿主細胞株は、V E R O および H e L a 細胞、チャイニーズハムスター卵巣 ( C H O ) 細胞株、および W I 3 8 、 B H K 、 C O S - 7 、 2 9 3 および M D C K 細胞株である。好ましい宿主細胞は、内因性の PAPP - A 2 を合成することが知られている真核細胞である。当該宿主細胞の培養物は、フラグメントの起源として単離および使用され得、あるいは成育状態を促進または阻害することを目的とする治療法、あるいはヒトまたは動物の身体に関して実施される診断方法を含む治療的処置法において使用され得る。