

【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 8 月 2 日 (2007.8.2)

【公表番号】特表 2007-515942 (P2007-515942A)

【公表日】平成 19 年 6 月 21 日 (2007.6.21)

【年通号数】公開・登録公報 2007-023

【出願番号】特願 2006-533390 (P2006-533390)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(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	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 0 1 K	67/027	
C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	16/18	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	48/00	

A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月23日(2007.5.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号：1又は配列番号：3のヌクレオチド配列を含む単離した核酸分子。

【請求項2】

少なくとも1つの発現調節配列に実施可能に連結している、請求項1に記載の単離した核酸分子。

【請求項3】

請求項2の核酸分子でトランスフォーム又はトランスフェクトした宿主細胞。

【請求項4】

配列番号：1又は配列番号：3に記載した核酸配列、又はその相補体に高度にストリンジェントな条件下で特異的にハイブリダイズする単離した核酸分子。

【請求項5】

配列番号：2のアミノ酸配列を含むタンパク質、又は配列番号：2のアミノ酸配列の活性な断片をコードする単離した核酸分子。

【請求項6】

少なくとも1つの発現調節配列に実施可能に連結している、請求項5に記載の単離した核酸分子。

【請求項7】

請求項6の単離した核酸分子でトランスフォーム又はトランスフェクトした宿主細胞。

【請求項8】

体細胞及び生殖細胞が配列番号：1又は配列番号：3のヌクレオチド配列を含むDNAを含有するヒト以外のトランスジェニック動物。

【請求項9】

請求項4の単離した核酸によってコードされたアミノ酸配列を含む単離したタンパク質。

【請求項10】

配列番号：2のアミノ酸配列又はその活性な断片を含む単離したタンパク質。

【請求項11】

配列番号：１若しくは配列番号：３のヌクレオチド配列、又はその断片に相補的なヌクレオチド配列を含む単離した核酸分子であって、細胞における該核酸分子の発現がGITRLの生産の減少に帰着する、前記単離した核酸分子。

【請求項１２】

少なくとも１つの発現調節配列に実施可能に連結している、請求項１１に記載の単離した核酸分子。

【請求項１３】

配列番号：１若しくは配列番号：３のヌクレオチド配列、又はその断片を含む核酸分子に対応するmRNAに相補的なアンチセンス・オリゴヌクレオチドであって、GITRLの発現を阻害する、前記アンチセンス・オリゴヌクレオチド。

【請求項１４】

配列番号：１若しくは配列番号：３のヌクレオチド配列、又はその断片を含む核酸分子に対応するsiRNA分子であって、GITRLの発現を阻害する、前記siRNA分子。

【請求項１５】

請求項１０のタンパク質に特異的に結合することができる単離した抗体。

【請求項１６】

GITRL活性を中和する、請求項１５に記載の抗体。

【請求項１７】

ATCC番号PTA-5336の5F1、又はATCC番号PTA-5337の10F12である、請求項１６に記載の抗体。

【請求項１８】

GITRLとGITRとの相互作用を阻害することができる試験化合物をスクリーニングする方法であって、下記の工程：

GITRLとGITRを含有する試料を化合物と接触させ；そして

試料中のGITRLとGITRとの相互作用が、化合物と接触していない試料中のGITRLとGITRとの相互作用と比較して減少するかどうかを決定することを含み、それによって、化合物と接触した試料中のGITRLとGITRとの相互作用の減少がGITRLとGITRとの相互作用を阻害する化合物として同定する、前記方法。

【請求項１９】

GITRLとGITRとの相互作用を増大又は模倣することができる試験化合物をスクリーニングする方法であって、下記の工程：

GITRLとGITRを含有する試料を化合物と接触させ；そして

試料中のGITRLとGITRとの相互作用が、化合物と接触していない試料中のGITRLとGITRとの相互作用と比較して減少するかどうかを決定することを含み、それによって、化合物と接触した試料中のGITRLとGITRとの相互作用の増加がGITRLとGITRとの相互作用を増大又は模倣する化合物として同定する、前記方法。

【請求項２０】

患者における自己免疫障害、炎症性疾患、又は移植拒絶を診断する方法であって、下記の工程：

患者由来の試料中のGITRL遺伝子産物の試験量を検出し；そして

その試験量と対照試料中のGITRL遺伝子産物の正常量とを比較する

ことを含み、それによって、正常量を有意に上回る試験量が自己免疫障害、炎症性疾患、又は移植拒絶の診断において陽性の指標を提供する、前記方法。

【請求項２１】

患者における癌又は感染症を診断する方法であって、下記の工程：

患者由来の試料中のGITRL遺伝子産物の試験量を検出し；そして

その試験量と対照試料中のGITRL遺伝子産物の正常量とを比較する

ことを含み、それによって、正常量を有意に下回る試験量が癌又は感染症の診断の陽性の

指標を提供する、前記方法。

【請求項 22】

G I T R アнтаゴニストを含む、自己免疫障害、炎症性疾患、又は移植拒絶の危険にある患者、又はそれを持っていると診断された患者を治療するための医薬組成物。

【請求項 23】

C D 4 <sup>+</sup> C D 2 5 <sup>+</sup> 制御性 T 細胞による抑制に対する患者のエフェクター T 細胞の感受性を維持するように、G I T R アнтаゴニストを含む、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

G I T R アнтаゴニストが、中和抗 G I T R L 抗体、中和抗 G I T R 抗体、G I T R L を含有する融合タンパク質、G I T R の活性な断片を含有する融合タンパク質、拮抗性 ( a n t a g o n i s t i c ) 小分子、アンチセンス G I T R L 核酸分子、及び s i R N A G I T R L 核酸分子から成る群から選択される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

自己免疫障害又は炎症性疾患が、慢性関節リウマチ、脳脊髄炎、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫胃炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬及び他の炎症性皮膚病、I 型糖尿病、喘息、アレルギー、並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患から成る群から選択される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

自己免疫障害が多発性硬化症である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

G I T R アゴニストを含む、癌又は炎症性疾患の危険にある患者、又はそれに罹患していると診断された患者を治療するための医薬組成物。

【請求項 28】

G I T R アゴニストが患者におけるエフェクター T 細胞に同時刺激性シグナルを提供し、及びエフェクター T 細胞を患者における C D 4 <sup>+</sup> C D 2 5 <sup>+</sup> 制御性 T 細胞による抑制にほとんど感受性でないようにするように G I T R アゴニストを含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

G I T R アゴニストが、G I T R L、G I T R L の活性な断片、G I T R L を含有する融合タンパク質、G I T R L の活性な断片を含有する融合タンパク質、及び作動性 ( a g o n i s t i c ) G I T R 抗体から成る群から選択される、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

エフェクター T 細胞を含有する細胞群に G I T R アゴニストを投与することを含む、該細胞群の増殖を誘導する方法。

【請求項 31】

G I T R アゴニストが、G I T R L、G I T R L の活性な断片、G I T R L を含有する融合タンパク質、G I T R L の活性な断片を含有する融合タンパク質、及び作動性 G I T R 抗体から成る群から選択される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

エフェクター T 細胞が C D 4 <sup>+</sup> T 細胞又は C D 8 <sup>+</sup> T 細胞である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

エフェクター T 細胞を含有する細胞群に G I T R アнтаゴニストを投与することを含む、該細胞群の増殖を阻害する方法。

【請求項 34】

G I T R アнтаゴニストが、中和抗 G I T R L 抗体、中和抗 G I T R 中性抗体、G I T R を含有する融合タンパク質、G I T R の活性な断片を含有する融合タンパク質、拮抗性小分子、アンチセンス G I T R L 核酸分子、及び s i R N A G I T R L 核酸分子から成る群から選択される、請求項 33 に記載の方法。

## 【請求項 35】

エフェクター T 細胞が CD 4<sup>+</sup> T 細胞又は CD 8<sup>+</sup> T 細胞である、請求項 33 に記載の方法。

## 【請求項 36】

エフェクター T 細胞を含む細胞群に GITR アゴニストを投与することを含む、CD 4<sup>+</sup> CD 25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞の存在下で該細胞群の抑制を遮断する方法。

## 【請求項 37】

GITR アゴニストがエフェクター T 細胞に同時刺激性シグナルを提供し、及びエフェクター T 細胞を CD 4<sup>+</sup> CD 25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞による抑制にほとんど感受性でないようにするように GITR アゴニストを投与することを含む、請求項 36 に記載の方法。

## 【請求項 38】

GITR アゴニストが、GITRL、GITRL の活性化断片、GITRL を含有する融合タンパク質、GITRL の活性化断片を含有する融合タンパク質、及び作動性 GITR 抗体から成る群から選択される、請求項 36 に記載の方法。

## 【請求項 39】

エフェクター T 細胞が CD 4<sup>+</sup> T 細胞又は CD 8<sup>+</sup> T 細胞である、請求項 36 に記載の方法。

## 【請求項 40】

エフェクター T 細胞を含む細胞群に GITR アンタゴニストを投与することを含む、CD 4<sup>+</sup> CD 25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞の存在下で該細胞群を抑制する方法。

## 【請求項 41】

CD 4<sup>+</sup> CD 25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞による抑制に対するエフェクター T 細胞の感受性を維持するように、GITR アンタゴニストを投与することを含む、請求項 40 に記載の方法。

## 【請求項 42】

GITR アンタゴニストが、中和抗 GITRL 抗体、中和抗 GITR 抗体、GITR を含有する融合タンパク質、GITR の活性化断片を含有する融合タンパク質、拮抗性小分子、アンチセンス GITRL 核酸分子、及び siRNA GITRL 核酸分子から成る群から選択される、請求項 40 に記載の方法。

## 【請求項 43】

エフェクター T 細胞が CD 4<sup>+</sup> T 細胞又は CD 8<sup>+</sup> T 細胞である、請求項 40 に記載の方法。

## 【請求項 44】

エフェクター T 細胞群を 得て、GITR アゴニストで該細胞群を 処置した細胞群 を含む、癌又は感染症を治療するための 医薬組成物。

## 【請求項 45】

GITR アゴニストが、GITRL、GITRL の活性化断片、GITRL を含有する融合タンパク質、GITRL の活性化断片を含有する融合タンパク質、作動性小分子、及び作動性抗 GITR 抗体から成る群から選択される、請求項 44 に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 46】

患者が癌に罹患しており、かつ、前記処置した細胞群が腫瘍ワクチンとして用いられる、請求項 44 に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 47】

GITR アゴニスト及び薬学的に受容可能な担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 48】

GITR アゴニストが、GITRL、GITRL の活性化断片、GITRL を含有する融合タンパク質、GITRL の活性化断片を含有する融合タンパク質、作動性小分子、及び作動性抗 GITR 抗体から成る群から選択される、請求項 47 に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 49】

GITR アンタゴニスト及び薬学的に受容可能な担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 50】

G I T R アンタゴニストが、中和抗 G I T R L 抗体、中和抗 G I T R 抗体、G I T R を含有する融合タンパク質、G I T R の活性な断片を含有する融合タンパク質、拮抗性小分子、アンチセンス G I T R L 核酸分子、及び s i R N A G I T R L 核酸分子から成る群から選択される、請求項 49 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

G I T R アゴニスト、並びにウイルス抗原、細菌抗原、真菌抗原、寄生虫抗原、癌抗原、腫瘍関連抗原、及びそれらの断片から成る群から選択される抗原を含むワクチンアジュバント。

【請求項 52】

G I T R アゴニストが、G I T R L、G I T R L の活性な断片、G I T R L を含有する融合タンパク質、G I T R L の活性な断片を含有する融合タンパク質、作動性小低分子、及び作動性抗 G I T R 抗体から成る群から選択される、請求項 51 に記載のワクチンアジュバント。

【請求項 53】

G I T R アンタゴニスト、並びに自己抗原、アミロイドペプチドタンパク質、アロ抗原、移植抗原、アレルゲン、及びそれらの断片から選択される抗原を含むワクチンアジュバント。

【請求項 54】

G I T R アンタゴニストが、中和抗 G I T R L 抗体、中和抗 G I T R 抗体、G I T R を含有する融合タンパク質、G I T R の活性な断片を含有する融合タンパク質、拮抗性小分子、アンチセンス G I T R L 核酸分子、及び s i R N A G I T R L 核酸分子から成る群から選択される、請求項 53 に記載のワクチンアジュバント。