

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年8月3日(2006.8.3)

【公表番号】特表2002-511415(P2002-511415A)

【公表日】平成14年4月16日(2002.4.16)

【出願番号】特願2000-543144(P2000-543144)

【国際特許分類】

C 07 J	69/00	(2006.01)
A 61 K	31/56	(2006.01)
A 61 K	31/58	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 J	71/00	(2006.01)

【F I】

C 07 J	69/00	
A 61 K	31/56	
A 61 K	31/58	
A 61 P	17/00	
A 61 P	35/00	
A 61 P	43/00	
A 61 P	43/00	1 1 1
C 07 J	71/00	

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月12日(2006.6.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 精製有機化合物を含有する、動物においてヘッジホッグ-patched経路の異常活性化を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750amu未満の分子量を有し、smoothenedと相互作用し、さらにヘッジホッグ機能獲得、patched機能喪失、またはsmoothened機能獲得を軽減することを特徴とする組成物。

【請求項2】 精製有機化合物を含有する、patched機能喪失表現型またはsmoothened機能獲得表現型を有する細胞の改変された増殖状態を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750amu未満の分子量を有し、かつsmoothenedと相互作用することを特徴とする組成物。

【請求項3】 イン・ビトロで細胞に前記化合物を接触させることを特徴とする請求項2記載の組成物。

【請求項4】 イン・ビボで細胞に前記化合物を接触させることを特徴とする請求項2記載の組成物。

【請求項5】 治療または化粧適用の一部として投与されることを特徴とする請求項1または2記載の組成物。

【請求項6】 神経組織の調節、骨および軟骨形成および修復、精子形成の調節、平滑筋の調節、原始腸に由来する肺、肝臓および他の器官の調節、造血機能の調節、皮膚および

毛髪成長の調節等よりなる群から選択される疾患を治療するために投与されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 7】 上皮細胞の異常増殖を阻害するために皮膚への局所製剤として適用されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 8】 基底細胞癌の増殖を阻害するために患者に投与されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 9】 精製有機化合物を含有する、動物において異常な発毛を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 10】 精製有機化合物を含有する、ヘッジホッグタンパク質に感受性を有する細胞における異常な細胞増殖を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有しあつ smoothened と相互作用する精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 11】 異常な細胞増殖を阻害することが、基底細胞癌を治療することを含むことを特徴とする請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】 異常な細胞増殖を阻害することが、髄芽細胞腫を治療することを含むことを特徴とする請求項 10 記載の組成物。

【請求項 13】 精製有機化合物を含有する、イン・ビトロで細胞においてヘッジホッグタンパク質によってもたらされるパラクリンおよび / またはオートクリンシグナルを阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

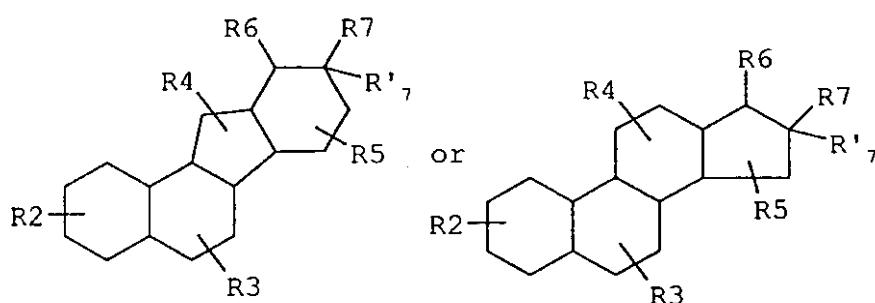
【請求項 14】 精製有機化合物を含有する、臍臓細胞の増殖および / または分化を調節するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 15】 精製有機化合物を含有する、異常なヘッジホッグ媒介シグナル伝達によって特徴付けられる疾患を有すると診断された患者においてヘッジホッグタンパク質によってもたらされるシグナルを阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 16】 局所投与用に製剤化されることを特徴とする請求項 9 から 15 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 17】 前記化合物が、下記一般式(I)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および / またはそのセコ - 、ノル - またはホモ - 誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項 1 から 16 いずれか 1 項記載の組成物。

【化 1】



一般式 I

[式中、原子価および安定性が許容するごとく、

R2、R3、R4 および R5 は、各々が結合した環に対する 1 以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール

、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R_8$ を表し；

R₆、R₇およびR'、R'は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R_8$ を表し、あるいは、

R₆およびR₇、またはR'、R'は一緒になって、例えば、置換されているまたは置換されていない環または多環を形成し、但し、R₆、R₇、またはR'、R'のうちの少なくとも1つは存在し、第一級もしくは第二級アミンを含み；

R₈はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；mは0から8の整数である。】

【請求項18】 R₂およびR₃が、各出現につき、-OH、アルキル、-O-アルキル、-C(O)-アルキル、または-C(O)-R₈であり；

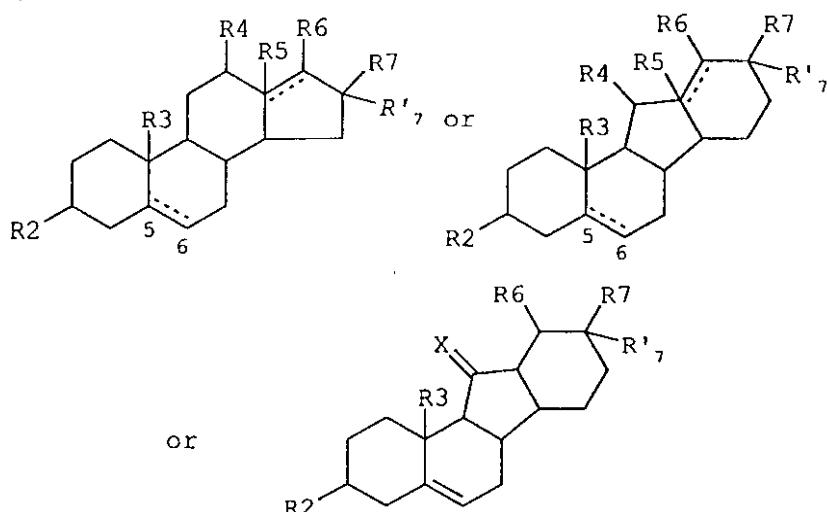
R₄が、各出現につき、存在しないか、あるいは-OH、=O、アルキル、-O-アルキル、-C(O)-アルキル、または-C(O)-R₈を表し；

R₆、R₇、およびR'、R'は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミン、イミン、アミド、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、エーテル、チオエーテル、エステル、または $-(CH_2)_m-R_8$ を表し、あるいはR₇およびR'、R'は一緒になってペルヒドロフロ[3,2-b]ピリジン、ピラノピペリジン、キノリン、インドール、ピラノピロール、ナフチリジン、チオフラノピペリジン、またはチオピラノピペリジンのごときフラノピペリジンを形成し、但し、R₆、R₇、またはR'、R'のうち少なくとも1つは存在し、第一級アミンまたは第二級アミンを含み；

R₈はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環であることを特徴とする請求項17記載の組成物。

【請求項19】 前記化合物が、下記一般式(II)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化2】



[式中、R₂、R₃、R₄およびR₅は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア

リール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R6、R7およびR'7は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表すか、あるいは、

R6およびR7、またはR'7は一緒にになって、例えば、置換されているまたは置換されていない環または多環を形成し、但し、R6、R7、またはR'7のうちの少なくとも1つは存在し、第一級もしくは第二級アミンを含み；

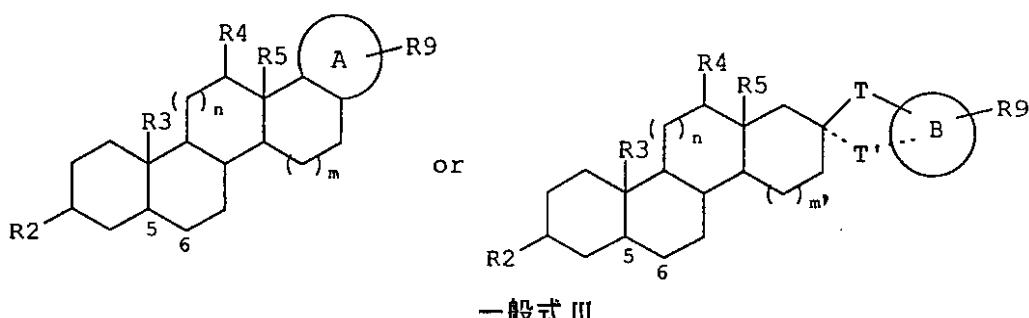
R8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

XはOまたはSを表し；

mは0から8の整数である。】

【請求項20】前記化合物が、下記一般式(III)、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化3】



[式中、R2、R3、R4およびR5は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

AおよびBは単環または多環基を表し；

Tは1-10結合長さのアルキル、アミノアルキル、カルボキシル、エステル、アミド、エーテルまたはアミン結合を表し；

T'は存在しないか、あるいは1-3結合長さのアルキル、アミノアルキル、カルボキシル、エステル、アミド、エーテルまたはアミン結合を表し、ここで、もしTおよびT'が一緒に存在すれば、TおよびT'は環AまたはBと一緒にになって5-8環原子の共有結合閉環を形成し；

R8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

R9は環AまたはBに対する1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル

、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

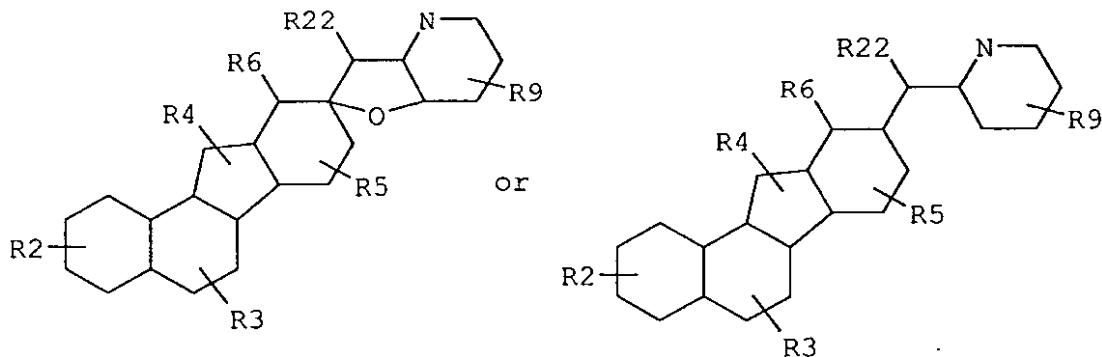
m は0から8の整数であり；

n および m' は、独立して、0、1または2を表し；

但し、AおよびR9、またはT、T'、BおよびR9は一緒になって少なくとも1個の第一級または第二級アミンを含む。】

【請求項21】前記化合物が、下記一般式(IV)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化4】



一般式IV

[式中、R2、R3、R4およびR5は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R6は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

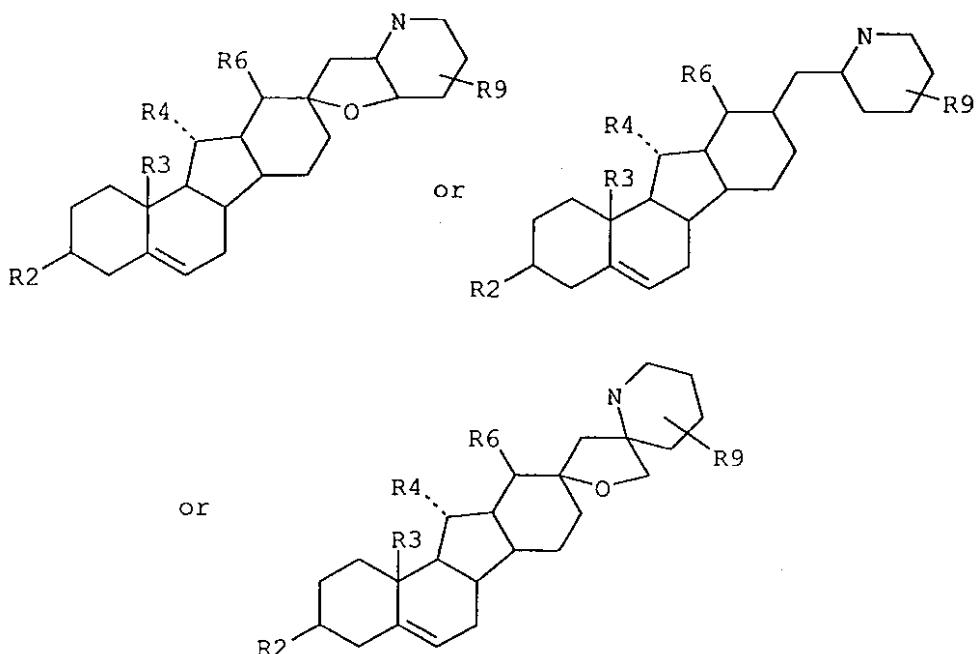
R9は1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、カルボキシル、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R22は存在しないか、あるいはアルキル、アルコキシルまたは-OHを表し；

m は0から8の整数である。】

【請求項22】前記化合物が、下記一般式(V)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化5】

一般式V

[式中、R₂、R₃およびR₄は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

R₆は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

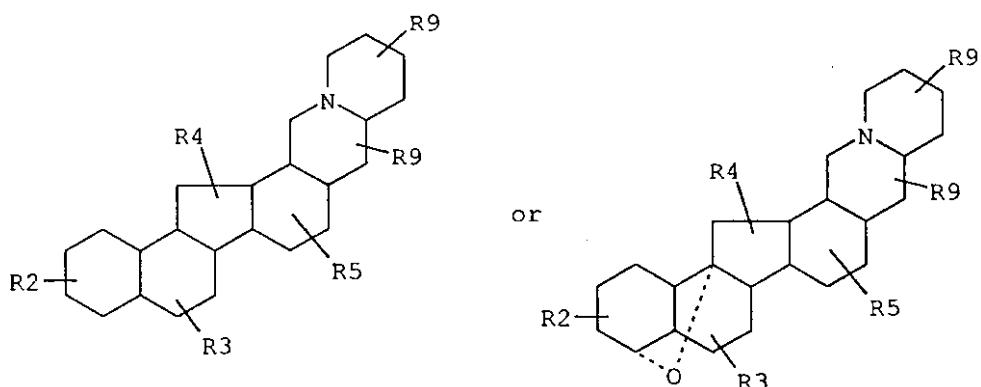
R₈はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

R₉は1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

mは0から8の整数である。]

【請求項23】 前記化合物が、下記一般式(VI)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化6】

一般式 VI

[式中、R₂、R₃、R₄およびR₅は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

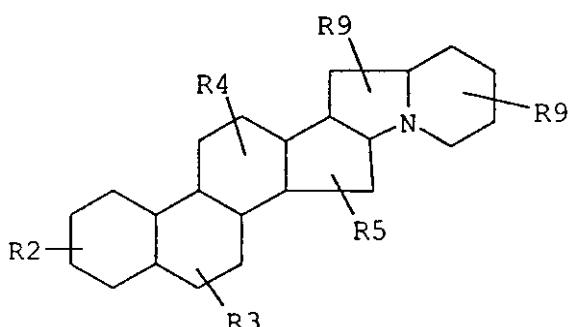
R₈はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

R₉は1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

mは0から8の整数である。]

【請求項24】 前記化合物が、下記一般式(VII)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化7】

一般式 VII

[式中、R₂、R₃、R₄およびR₅は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

R₈ はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；R₉ は1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシリ、=O、=S、アルコキシリ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシリ、カルボキシアミド、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；mは0から8の整数である。】

【請求項25】前記ステロイドアルカロイドが、アルドステロン、アンドロスタン、アンドロステン、アンドロステンジオン、アンドロステロン、コレカルシフェロール、コレスタン、コール酸、コルチコステロン、コルチゾール、酢酸コルチゾール、コルチゾン、酢酸コルチゾン、デオキシコルチコステロン、ジギトキシゲニン、エルゴカルシフェロール、エルゴステロール、エステラジオール-17-、エステラジオール-17-、エストリオール、エストラン、エストロン、ヒドロコルチゾン、ラノステロール、リトコール酸、メストラノール、-メタゾン、プロドニソン、プレグナン、プレグネノロン、プロゲステロン、スピロノラクトン、テストステロン、トリアムシノロンおよびその誘導体の生物学的活性を実質的に妨害しないことを特徴とする請求項17から24いずれか1項記載の組成物。

【請求項26】前記ステロイドアルカロイドが、核ホルモン受容体に特異的に結合しないことを特徴とする請求項17から24いずれか1項記載の組成物。

【請求項27】前記ステロイドアルカロイドが、エストロゲンまたはテストロン受容体に特異的に結合しないことを特徴とする請求項17から24いずれか1項記載の組成物。

【請求項28】前記ステロイドアルカロイドが、治療濃度においてエストロゲン活性を持たないことを特徴とする請求項17から24いずれか1項記載の組成物。

【請求項29】前記化合物が、1mM以下のED50でヘッジホッグ媒介シグナル伝達を阻害することを特徴とする請求項1から24いずれか1項記載の組成物。

【請求項30】前記化合物が、1μM以下のED50でヘッジホッグ媒介シグナル伝達を阻害することを特徴とする請求項1から24いずれか1項記載の組成物。

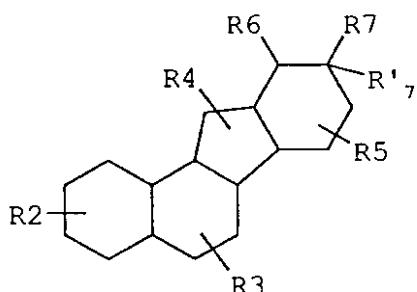
【請求項31】前記化合物が、1nM以下のED50でヘッジホッグ媒介シグナル伝達を阻害することを特徴とする請求項1から24いずれか1項記載の組成物。

【請求項32】ヘッジホッグ経路の異常活性化を有する細胞の増殖を防ぐための医薬を製造する方法であって、

医薬的に許容される賦形剤中にヘッジホッグシグナル伝達経路の阻害剤であるステロイドアルカロイドを製剤化して滅菌医薬を形成する工程を含み、

前記ステロイドアルカロイドが、750amu未満の分子量を有しあつsmoothenedと相互作用し、さらに下記一般式で表されるか、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする方法。

【化8】



[式中、原子価および安定性が許容するごとく、

R₂、R₃、R₄およびR₅は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各

出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R_8$ を表し；

R₆、R₇およびR'、R'は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、イミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R_8$ を表し、あるいは、

R₆およびR₇、またはR₇およびR'、R'は一緒になって、例えば、置換されているまたは置換されていない環または多環を形成し、但し、R₆、R₇、またはR'、R'のうちの少なくとも1つは存在し、第一級もしくは第二級アミンを含み；

R₈はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

mは0から8の整数である。】

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

(発明の概要)

本発明は、ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する方法および試薬に関する。例えば、本発明は、ヘッジホッグ蛋白質に感受性の細胞を、ヘッジホッグ蛋白質に対する該細胞の感受性を減少させるのに十分な量のステロイドアルカロイド、または他の小分子に接触させることを含むヘッジホッグ蛋白質によって生産されたパラクリンおよび/またはオートクリンシグナルを阻害する方法および試薬を利用する。他の態様において、本発明は、細胞を、成長状態を調節する、例えば、正常ptc経路に作動するまたはsmoothened活性に拮抗するのに十分な量の、ステロイドアルカロイドまたは他の小分子のごときptcアゴニストと接触させることを含む、ptc機能喪失またはsmoothened機能獲得から得られた異常成長状態を阻害する方法および試薬を利用する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

いざれかの特定の理論に拘束せらるつもりはないが、ヘッジホッグシグナリングを阻害するジェルビンおよび他のステロイドアルカロイドの能力は、patchedまたはsmoothened-媒介シグナル伝達経路と相互作用する、あるいはptcおよび/またはsmoothened-媒介シグナル伝達経路を活性化する蛋白質の能力に干渉するかかる分子の能力によるものであり得る。例えば、主題の阻害剤は、patchedヘッジホッグ受容体のステロール感知ドメインと相互作用でき、あるいはヘッジホッグ蛋白質、例えば、コレステロール-修飾蛋白質の能力に少なくとも干渉でき、その受容体、または受容体に会合した他の分子、またはヘッジホッグ-媒介シグナル伝達に関与する蛋白質と相互作用することができる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

かくして、本発明の方法は、例えば、広い範囲の細胞、組織および器官の修復および/または機能的効率の調節において、シグナル経路の s m o o t h e n e d または下流成分の活性化を阻害することによるごとくして、ヘッジホッグシグナル経路に拮抗するステロイドアルカロイド、および他の小分子の使用を含み、神経組織の調節、骨および軟骨形成および修復、精子形成の調節、平滑筋の調節、原始腸に由来する肺、肝臓および他の器官の調節、ホメオスタシス機能の調節、皮膚および毛髪成長の調節の範囲の治療および化粧適用を有する。従って、本発明の方法および組成物は、主題の阻害剤の使用を含み、全てのかかる使用につき、ヘッジホッグ蛋白質のアンタゴニストを含むことができる。さらに、主題の方法は、培養で供される細胞（イン・ビトロ）、または全動物における細胞（イン・ビボ）で行うことができる。例えば、PCT出願WO 95/18856およびWO 96/17924（その明細書を出典明示して本明細書の一部とみなす）に対して行うことができる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

好ましい具体例において、主題の方法は、ヘッジホッグの機能獲得、p t c 機能喪失または s m o o t h e n e d 機能獲得の表現型を有する上皮細胞を治療するためのものであり得る。例えば、主題の方法は基底細胞癌または他の増殖性障害を治療または予防するのに使用することができる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

用語「s m o o t h e n e d 機能獲得」とは、p t c 遺伝子の異常修飾または突然変異、または遺伝子の増大したレベルをいい、その結果、細胞とヘッジホッグ蛋白質との接触、例えば、ヘッジホッグ経路の異常活性化に似た表現型となる。いずれかの特定の理論に拘束されるつもりはないが、p t c は細胞に直接的にシグナル付与できず、むしろヘッジホッグシグナリングにおいて p t c の下流に位置したもう1つの膜結合蛋白質である s m o o t h e n e d と相互作用する (Marigoら(1996) Nature 384: 177-179)。遺伝子 s m o はショウジョウバエにおける各セグメントの正しいパターンニングに必要なセグメント-極性遺伝子である (A l c e d o ら, (1996) C e l l 86: 221-232)。s m o のヒトホモログが同定されている。例えば、Stoneら(1996) Nature 384: 129-134 および GenBank 受託番号 U84401 参照。s m o o t h e n e d 遺伝子はヘテロトリマー G 蛋白質がカッティングされた受容体；すなわち、7-膜貫通領域の特徴を持つ一体化膜蛋白質をコードする。この蛋白質は D r o s o p h i l a F r i z z l e d (Fz) 蛋白質、無翼経路のメンバーに対する相同性を示す。s m o は H h シグナルの受容体をコードすると元来考えられている。しかしながら、この示唆は、p t c につき H h 受容体が得られた証拠として引き続いて否認された。かくして、S m o を発現する細胞は H h に結合せず、S m o は H h と直接相互作用しないことを示す (Nusse(1996) Nature 384: 119-120)。むしろ、その受容体 P T C H に対する S o n i c ヘッジホッグ (S

HH) の結合は、smoothened (SMO) 7 - スパン膜貫通蛋白質のPTCHによって正常阻害を妨げると考えられる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

最近、smoothened 突然変異の活性化が散在性基底細胞癌 (Xieら(1998) Nature 391:90-2) および中枢神経系の原始神経外胚葉 (Reifeinergerら(1998) Cancer Res 58:1798-803) で起こることが報告されている。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

用語「ヘッジホッグアンタゴニスト」とは、ヘッジホッグシグナリング経路に拮抗する化合物をいう。かくして、該用語はヘッジホッグ - 媒介シグナル伝達、ならびにptc¹°f またはsmog°f 突然変異に由来するものごときヘッジホッグ - 独立性シグナルの阻害剤を含む。本発明の意味において、かかるアンタゴニストは、ステロール輸送の阻害を介するごときコレステロールホメオスタシスを破壊する能力（例えば、クラス2阻害剤）、ヘッジホッグ受容体部位に結合し、ヘッジホッグの受容体への同時結合を阻害する、あるいは非競合的および/またはアロステリック効果によって、結合するヘッジホッグに対する細胞の応答を阻害する、あるいはptc¹°f またはsmog°f の効果を阻害する、例えば、野生型表現型に似た表現型に逆行する能力のような特徴を有するジェルビンの能力を模倣する化合物を含むことができる。かくして、該用語はptcアゴニストおよびsmoothenedアンタゴニストを含む。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

用語「ptcアゴニスト」とは、標的遺伝子の抑制転写に対するごときptcの生物活性を増強したまたは再降伏する剤をいう。好ましいptcアゴニストを用いて、ptc機能喪失および/またはsmoothened機能獲得を克服することができ、後者はsmoothenedアンタゴニストという。