【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18年6月15日(2006.6.15)

【公表番号】特表2006-500910(P2006-500910A)
【公表日】平成18年1月12日(2006.1.12)
【年通号数】公開・登録公報2006-002
【出願番号】特願2003-584309(P2003-584309)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ａ０１Ｋ　67/027　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7088　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/435　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/18　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/02　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/02　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/68　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/15　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/50　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/53　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/566　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　15/00　ＺＮＡＡ
Ａ０１Ｋ　67/027
Ａ６１Ｋ　31/7088
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｄ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　27/02
Ｃ０７Ｋ　14/435
Ｃ０７Ｋ　16/18
Ｃ１２Ｐ　21/02　Ｃ
Ｃ１２Ｑ　1/02
Ｃ１２Ｑ　1/68　Ａ
Ｇ０１Ｎ　33/15　Ｚ
Ｇ０１Ｎ　33/50　Ｚ
Ｇ０１Ｎ　33/53　Ｄ
Ｇ０１Ｎ　33/53　Ｍ
Ｇ０１Ｎ　33/566
Ｃ１２Ｎ　15/00　Ｆ
Ｃ１２Ｎ　5/00　Ｂ

【手続補正書】
【提出日】平成18年4月17日(2006.4.17)
【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】
治療有効量で標的遺伝子または遺伝子産物を調節することができる化合物を有する組成物を被験者に投与する方法を有する、中枢神経系（ＣＮＳ）と眼の疾患の両方または一方を治療する方法であって、前記組成物は血液脳関門と血液網膜関門の両方または一方の外に投与されるものである。
【請求項２】
中枢神経系（ＣＮＳ）と眼の疾患の両方または一方を治療する医薬品を調合するため、標的遺伝子または遺伝子産物を調節することができる化合物の使用法であって、前記組成物は血液脳関門と血液網膜関門の両方または一方の外に適用されるように設計するものである。
【請求項３】
請求項１の方法または請求項２の使用法において、前記疾患は眼に関連するものである。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか１つの方法または使用法において、前記疾患は血管新生（ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ）および／または新血管新生（ｎｅｏｖａｓｃｕｌａｒｉｚａｔｉｏｎ）に関連するものである。
【請求項５】
請求項１～４のいずれか１つの方法または使用法において、前記疾患は網膜色素上皮（ＲＰＥ）、神経感覚網膜、および／または脈絡（ｃｈｏｒｉｏｄｅａ）に関連するものである。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか１つの方法または使用法において、前記疾患は滲出型加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）または糖尿病性網膜症である。
【請求項７】
請求項１～６のいずれか１つの方法または使用法において、前記医薬品は眼球の内節に効果的であり（適用される）ように設計されているものである。
【請求項８】
請求項１～７のいずれか１つの方法または使用法において、前記組成物は血液網膜関門の網膜領域の外に適用されるように設計された形である。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか１つの方法または使用法において、前記化合物は前記遺伝子または遺伝子産物のインヒビター（阻害物質）／アンタゴニスト（拮抗物質）である。
【請求項１０】
請求項９の方法または使用法において、前記アンタゴニスト／インヒビターは遺伝子の発現または血管形成と血管新生の両方または一方に関係する遺伝子産物の活性を阻害するものである。
【請求項１１】
請求項９または１０の方法または使用法において、前記アンタゴニスト／インヒビターは前記遺伝子または遺伝子産物の核酸分子、ポリペプチド、抗体、またはリガンド結合分子であるか、これらに由来するものである。
【請求項１２】

請求項９～１１の方法または使用法において、前記アンタゴニスト／インヒビターは前記遺伝子または遺伝子産物のリボザイム、アンチセンス、またはセンス核酸分子である。
【請求項１３】
請求項９～１２のいずれか１つの方法または使用法において、前記アンタゴニスト／インヒビターは実質的にリボヌクレオチドで構成されるものである。
【請求項１４】
請求項１３の方法または使用法において、前記アンタゴニスト／インヒビターは実質的に二本鎖オリゴリボヌクレオチド（ｄｓＲＮＡ）の一部を有するものである。
【請求項１５】
請求項１４の方法または使用法において、前記ｄｓＲＮＡは２１～２３ヌクレオチド長である。
【請求項１６】
請求項１４または１５の方法または使用法において、前記ｄｓＲＮＡ分子は末端３’水酸基を含むものである。
【請求項１７】
請求項１２～１６のいずれか１つの方法または使用法において、前記核酸分子は天然由来ＲＮＡの類似体である。
【請求項１８】
請求項１７の方法または使用法において、１つ以上のヌクレオチドの付加、欠失、置換、または修飾により、前記核酸分子のヌクレオチド配列が前記遺伝子または遺伝子産物のヌクレオチド配列とは異なるものである。
【請求項１９】
請求項１０～１８のいずれか１つの方法または使用法において、前記遺伝子またはそのｃＤＮＡはヌクレオチド配列を有するか、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１～４のいずれか１つから成るグループから選択したアミノ酸配列をコードするものである。
【請求項２０】
請求項１～１９のいずれか１つの方法または使用法において、前記化合物は核酸分子であるか、核酸分子によってコードされ、ＣＮＳまたは眼の細胞に発現されるように設計されるものである。
【請求項２１】
請求項１～２０のいずれか１つの方法または使用法において、前記組成物は、血液脳関門または血液網膜関門の外に適用することで特徴付けられる、適当な担体により、ＣＮＳまたは眼の細胞または組織に導入されるように設計された形態である。
【請求項２２】
請求項１～２１のいずれか１つの方法または使用法において、前記組成物は全身投与またはイオン注入による投与用に設計されているものである。
【請求項２３】
請求項１～２１のいずれか１つの方法または使用法において、前記組成物は球後投与または点眼用に設計されている。
【請求項２４】
請求項１～６のいずれか１つで定義される通り、疾患に関与するポリペプチドをコードした核酸分子を同定、入手する方法であって：
（ａ）ＣＮＳまたは眼性疾患に関連した病的状態の刺激につながるストレス条件下で、細胞、組織、または非ヒト動物を培養・育成する工程と；
（ｂ）前記細胞、組織、または動物のサンプルから核酸及び／若しくはタンパク質を単離する工程と；
（ｃ）少なくとも１つの上述の核酸および／またはタンパク質の発現または活性プロフィールを、対応する非投与細胞、組織、または動物のそれら、及び／若しくは異なるストレス条件で投与された細胞、組織、または動物のそれらと比較する工程と；
（ｄ）異なって発現された少なくとも１つの核酸および／またはタンパク質を決定する工

程であって、それにより前記の少なくとも１つの核酸の発現または活性量の変化、または少なくとも１つの前記タンパク質の活性、または前記タンパク質の局在化変化がＣＮＳまたは眼の疾患に影響していることを示す、決定する工程と、
を有する。
【請求項２５】
請求項２４の方法において、前記ストレス条件は前記細胞、組織、または動物の培養条件が異常に供給されることによって生じるものである。
【請求項２６】
請求項２４または２５の方法において、前記の異常な供給は前記眼の内節の異常な供給である。
【請求項２７】
請求項２４～２６のいずれか１つの方法において、前記方法は細胞培養を基本とした方法である。
【請求項２８】
請求項２７の方法において、前記細胞はＲＰＥ細胞である。
【請求項２９】
請求項２８の方法において、前記細胞は細胞株ＡＲＰＥ－１９などのＲＰＥ由来細胞株に由来するものである。
【請求項３０】
請求項２４～２６のいずれか１つの方法において、前記方法は非ヒト動物を用いて行われるものである。
【請求項３１】
請求項２４～３０のいずれか１つの方法において、前記ストレス条件は例えば酸化的ストレス、低酸素の培養条件、不十分な栄養および／または成長因子、ｐＨ値の変化および／または桿体外節（ＲＯＳ）および／またはＡ２－Ｅの病態生理学的濃度を供給する工程を有するものである。
【請求項３２】
請求項２４～３１のいずれか１つの方法において、核酸の発現を発現アレイおよび／またはリアルタイムＰＣＲにより分析するものである。
【請求項３３】
請求項２４～３２のいずれか１つの方法において、タンパク質発現をイムノブロットアッセイ若しくはＥＬＩＳＡアッセイ、または２Ｄゲル電気泳動若しくはＭＡＬＤＩ－ＴＯＦで分析するものである。
【請求項３４】
請求項３３の方法において、血管新生および／または新血管新生に関与するタンパク質に特異的な抗体が利用されるものである。
【請求項３５】
請求項２４～３４のいずれか１つの方法であって、さらに、前記細胞、組織、または動物の表現型の反応変化を誘導できるかについて、前記細胞、組織、動物中の同定された核酸候補またはコードされたポリペプチドの発現を過剰発現または抑制する方法を有し、前記表現型はＣＮＳまたは眼の疾患に関連するものである。
【請求項３６】
請求項２４～３５のいずれか１つの方法であって、さらに、
（ｅ）ステップ（ａ）の細胞またはその分泌された因子、またはその細胞可溶化物を内皮細胞培養にさらす工程および／または、
（ｆ）細胞増殖、電気生理学的活性、ＤＮＡ合成、細胞成長、細胞遊走、ケモキネシス、走化性、血管の発達、マーカー遺伝子の発現または活性、アポトーシス、生存度のいずれかまたはすべてを分析する工程、
を有するものである。
【請求項３７】

請求項２４～３６のいずれか１つの方法において、前記細胞のサンプルは、前記候補核酸またはコードされたポリペプチドに特異的なインヒビターで処理され；さらに、前記細胞、その分泌された因子、またはその細胞可溶化物が前記表現型の前記反応変化を誘導できなかったか否かを決定する工程を有するものである。

【請求項３８】

請求項３５～３７のいずれか１つの方法または使用法において、前記表現型は血管新生および／または新血管新生、変性性網膜障害のすべてまたはいずれかに関連するものである。

【請求項３９】

請求項３８の方法において、前記インヒビターは請求項１０～１９のいずれか１つで定義されたインヒビターであるものである。

【請求項４０】

請求項２４～３９のいずれか１つの方法であって、さらに前記の少なくとも１つの核酸および／またはタンパク質の配列を同定し、任意に対応するコード遺伝子またはそのｃＤＮＡを同定する工程を有するものである。

【請求項４１】

請求項４０の方法であって、さらに前記遺伝子、ｃＤＮＡ、またはその断片をクローニングする工程を有するものである。

【請求項４２】

請求項２４～４１のいずれか１つの方法により得られる核酸分子。

【請求項４３】

血管新生および／または新血管新生、および／または網膜疾患に関与するポリペプチドをコードした、請求項４２の核酸分子。

【請求項４４】

請求項４２または４３の核酸分子に特異的にハイブリダイズする核酸分子であって、請求項３５～３８のいずれか１つで定義したとおり、表現型の反応変化を誘導することができなくなったタンパク質の変異体をコードする核酸分子。

【請求項４５】

請求項４２～４４のいずれか１つの核酸分子において、この核酸分子はＤＮＡである。

【請求項４６】

請求項４５の核酸分子において、この核酸分子はｃＤＮＡである。

【請求項４７】

請求項４２～６４のいずれか１つの核酸分子において、この核酸分子は哺乳類に由来するものである。

【請求項４８】

請求項４７の核酸分子において、前記哺乳類はマウスまたはヒトである。

【請求項４９】

請求項４２～４８のいずれか１つの核酸分子、またはその相補鎖と特異的にハイブリダイズする、少なくとも１５ヌクレオチド長の核酸分子。

【請求項５０】

請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子を有するベクター。

【請求項５１】

請求項５０のベクターにおいて、前記核酸分子は原核生物または真核生物の宿主細胞の発現を可能にする制御要素と操作可能に結合するものである。

【請求項５２】

請求項５０または５１のベクターを有する宿主細胞。

【請求項５３】

請求項５２の宿主細胞は、細菌、真菌、植物、または動物細胞である。

【請求項５４】

請求項５３の宿主細胞は、哺乳類細胞である。

【請求項５５】
請求項５４の宿主細胞は、ＲＰＥ細胞または神経感覚網膜細胞である。
【請求項５６】
請求項３５～３８のいずれか１つで定義されるとおり、表現型の反応変化を誘導することができるポリペプチドを生産する方法であって、ポリペプチドの発現を可能にする条件下で請求項５２～５５のいずれか１つの宿主細胞を培養する工程と、前記培養で生産されたポリペプチドを回収する工程と
を有するものである。
【請求項５７】
請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子でコードされているか、または請求項５６による方法で得られるポリペプチド。
【請求項５８】
請求項５７のポリペプチドを特異的に認識する抗体。
【請求項５９】
請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子、またはそのような核酸分子に相補的な核酸分子、請求項５０または５１のベクター、請求項５２～５５のいずれか１つの宿主細胞、請求項５７のポリペプチド、請求項５８の抗体のいずれかまたはすべてと、任意に医薬品として認められた担体を有する医薬品。
【請求項６０】
請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子、請求項５０または５１のベクター、請求項５２～５５のいずれか１つの宿主細胞、請求項５７のポリペプチドおよび／または請求項５８の抗体と、任意に適当な検出法とを有する診断構成。
【請求項６１】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患を治療する方法において、有効量の請求項５９の医薬品を被験者に投与する方法を有するものである。
【請求項６２】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患に関与する遺伝子の発現を検出する方法であって、
（ａ）細胞からｍＲＮＡを採取する工程と；
（ｂ）ハイブリダイゼーションの条件下で請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子またはそのフラグメントを有するプローブを用い、そのように採取されたｍＲＮＡをインキュベートする工程と；
（ｃ）プローブにハイブリダイズさせたｍＲＮＡの有無を検出する工程と、
を有するものである。
【請求項６３】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患に関与する遺伝子の発現を検出する方法であって、
（ｄ）前記被験者から細胞サンプルを採取する工程と；
（ｅ）そのように採取された細胞サンプルを請求項５８の抗体と接触させる工程と；
（ｆ）前記遺伝子でコードされたタンパク質に結合した抗体の有無を検出する工程と、
を有するものである。
【請求項６４】
請求項４４の核酸分子によってコードされたタンパク質発現を検出するための、請求項６２～６３の方法。
【請求項６５】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患であるか、またはそのような疾患に罹患しやすい被験者を診断する方法であって：
（ａ）前記疾患に罹患した患者からＤＮＡを単離する工程と；
（ｂ）前記ステップ（ａ）で単離されたＤＮＡを少なくとも１つの制限酵素で消化する工程と；

（ｃ）サイジングゲル上で得られたＤＮＡフラグメントを電気泳動により分離する工程と；
（ｄ）検出可能なマーカーで標識した、請求項４２～４９の何れか１つの核酸分子またはそのフラグメントを有するプローブとともに、前記の得られたゲルをインキュベートする工程と；
（ｅ）前記疾患患者のＤＮＡに特異的なバンドパターンを作ると定義されているプローブとハイブリダイズしたゲル上で、標識バンドを検出する工程と；
（ｆ）ステップ（ａ）～（ｅ）により被験者のＤＮＡを調整し、ゲル上で検出可能な標識バンドを生成する、調整する工程と；
（ｇ）ステップ（ｅ）の疾患患者のＤＮＡに特異的なバンドパターンとステップ（ｆ）の被験者のＤＮＡを比較する工程であって、前記パターンが同一か、異なっているかを決定し、前記パターンが同一の場合は、それによって前記疾患または前記疾患への罹患しやすさを診断する、比較する工程と、
を有するものである。
【請求項６６】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患であるか、そのような疾患に罹患しやすいと、診断する方法であって：
（ａ）診断チップ、プライマー伸長法、一塩基多型、または配列決定の方法により、請求項４２～４９の核酸分子を有する被験者の核酸サンプルを分析する工程と、
（ｂ）前記結果を前記疾患に罹患した患者から得られたサンプルの結果と比較する工程とを有し、
前記発現プロフィールおよび／またはヌクレオチドの配列の同一性は、前記疾患を示すものである。
【請求項６７】
体細胞遺伝子治療により請求項１～６のいずれか１つで定義した被験者の疾患を治療、予防、および／または遅延させる組成物を調整するための、請求項４２～４９のいずれか１つの有効量の前記核酸分子、またはそのような核酸分子に相補的な核酸分子、または請求項５０または５１のベクターの利用法。
【請求項６８】
請求項１～６のいずれか１つで定義されるとおり、被験物質が疾患に関与する核酸分子またはポリペプチドに作用するか否かを決定する方法であって：
（ａ）請求項５７のポリペプチドを発現した細胞とスクリーニングする化合物とを接触させる工程と；
（ｂ）前記化合物が、前記ポリペプチドの発現または活性を調節するか否かを決定する工程と、
を有するものである。
【請求項６９】
請求項６８の方法において、前記ポリペプチドはＧＧＴＢプロモーターの制御下で発現されるものである。
【請求項７０】
請求項６８または６９の方法において、前記被験物質は化学療法剤である。
【請求項７１】
請求項６８～７０のいずれか１つの方法において、前記被験物質は化学療法剤の混合物である。
【請求項７２】
請求項６８～７１のいずれか１つの方法において、前記細胞は単細胞生物または多細胞生物に由来するものである。
【請求項７３】
請求項６８～７２のいずれか１つの方法において、前記細胞は請求項２８、２９、３５、または５２～５５のいずれか１つで定義された細胞である。

【請求項７４】
請求項６８～７３のいずれか１つの方法において、好ましくは第１のスクリーニングで前記被験物質が被験物質の集合を構成し、被験物質の集合となるものである。
【請求項７５】
請求項７４の方法において、前記被験物質の集合は約10^3～約10^5の多様性を持つものである。
【請求項７６】
請求項７４または７５の方法において、前記被験物質の集合の多様性は連続的に減少するものである。
【請求項７７】
請求項６８～７６のいずれか１つの方法において、前記方法は組織または非ヒト動物を構成するものである。
【請求項７８】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患を治療する薬物またはプロドラッグを生産する方法であって：
（ａ）被験化合物または被験化合物の集合を合成する工程と；
（ｂ）前記被験化合物または被験化合物の集合に対して、請求項６８～７７のいずれか１つの方法を実施する工程と；
（ｃ）ステップ（ｂ）の修飾因子またはその誘導体として同定された化合物を生産する工程と、
を有するものである。
【請求項７９】
請求項６８～７８のいずれか１つの方法によって同定、単離、生産された被験物質であって、前記被験物質が、これまで請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患の治療薬として知られていないものものである。
【請求項８０】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患を治療する組成物を調整するため、請求項６８～７８のいずれか１つの方法によって同定、単離、生産された化合物の使用法。
【請求項８１】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患を治療する方法であって、前記疾患に罹患した被験者に、請求項８０の使用法または請求項７８の方法に沿って調整した組成物を投与する方法を有するものである。
【請求項８２】
固体支持体を有し、そこに請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子を１つ以上結合させたチップ。
【請求項８３】
請求項２４～４１または６２～７８のいずれか１つの方法で使用するキットであって、請求項８２のチップ、または請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子、または請求項５８のポリペプチドの発現および／または活性を検出する他の方法を有するものである。
【請求項８４】
請求項６８～７８の方法で同定、単離、生産された化合物を、新薬発見及び薬物またはプロドラッグの調整のリード化合物として使用する方法。
【請求項８５】
請求項１～６のいずれか１つで定義した疾患を治療するため、または請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子またはそのコードされた遺伝子産物を有する遺伝子の調節に反応する、下流遺伝子を同定及び単離するため、被験物質、リード化合物、薬物及びプロドラッグの妥当性を確認するために、請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子または請求項５７のポリペプチドを使用する方法。
【請求項８６】
請求項５７のポリペプチドの異常な発現または活性を示す遺伝子組換え非ヒト動物。

【請求項８７】
請求項８６の非ヒト動物において、前記動物は請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患を再現するものである。
【請求項８８】
請求項８６または８７の動物において、哺乳類である。
【請求項８９】
請求項８６～８８のいずれか１つの遺伝子組換え非ヒト動物を、請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患を治療するため、新薬発見のプロセスに利用する方法。
【請求項９０】
請求項１～６のいずれか１つで定義された疾患を治療するために用いる医薬品であって、１つ以上の二本鎖オリゴヌクレオチド（ｄｓＲＮＡ）を有し、請求項４２～４９のいずれか１つの核酸分子１つ以上の対応するｍＲＮＡのＲＮＡ干渉と、任意に医薬品として認められた担体を介するものである。