

【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29年4月6日 (2017.4.6)

【公表番号】特表2016-518325(P2016-518325A)

【公表日】平成28年6月23日 (2016.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-038

【出願番号】特願2016-501401(P2016-501401)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/495 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/76 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/416 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/495 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/76

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/21

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 41/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 15/08

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月3日(2017.3.3)

【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】

改変のないものと比べて切断を増加させるために、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりに非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、配列番号：1の残基448～452の間の少なくとも1つのアミノ酸の改変との組み合わせを含む、組換えミューラー管抑制物質(MIS)タンパク質であって、配列番号：1のアミノ酸残基に対応する野生型MISタンパク質と比べて、インビトロにおいて、増加した切断および増加した生産の収率を有する、組換えMISタンパク質。

【請求項 2】

2つのモノマーを含むホモダイマーであり、各モノマーが、(i)配列番号：1のアミノ酸残基26～451を含み、配列番号：1の残基450がQからRに変更される、組換えMISタンパク質のN末端ドメイン；および(ii)配列番号：1のアミノ酸残基452～560を含み、任意で、配列番号：1の残基452がSからRに変更される、組換えMISタンパク質のC末端ドメインを含む、請求項1記載の組換えMISタンパク質。

【請求項 3】

前記非MISリーダー配列が、アルブミンリーダー配列、組織型プラスミノーゲンアクティベータープロペプチドに融合したイムノグロブリンシグナルペプチド(IgSP-tPA)、マウスイムノグロブリンシグナルペプチド(IgSP)、MPIF-1シグナル配列

(MKVSVAAALSCLMLVTALGSQA (SEQ ID NO: 15))

、スタニオカルシン(stanniocalcin)シグナル配列

(MLQNSAVLLLLVISASA (SEQ ID NO:16))

、インベルターゼシグナル配列

(MLLQAFLFLLAGFAAKISA (SEQ ID NO:17))

、酵母接合因子アルファシグナル配列(K.ラクトイス(K. lactis)キラー毒素リーダー配列)、ハイブリッドシグナル配列

(MKWVSFISLLFLFSSAYSRSLEKR, (SEQ ID NO:18))

、HSA/MF -1 ハイブリッドシグナル配列

(MKWVSFISLLFLFSSAYSRSLEDKR (SEQ ID NO:19))

、K.ラクトイスキラー/MF -1融合リーダー配列

(MNIFYIFLFLLSFVQGSLEDKR (SEQ ID NO:20))

、イムノグロブリンIgシグナル配列

(MGWSCILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:21))

、フィブリンB前駆体シグナル配列

(MERAAPSRRVPLPLLLLGLLALLAAGVDA (SEQ ID NO:22))

、クラスレリン前駆体シグナル配列

(MMKTLFFFVGLLLTWESGQVLG (SEQ ID NO: 23))

、およびインスリン様成長因子結合タンパク質4シグナル配列

(MLPLCLVAALLLAAGPGPSLG (SEQ ID NO:24))

、またはその機能的フラグメントもしくはバリエーションからなる群から選択される、請求項1記載の組換えMISタンパク質。

【請求項 4】

前記HSAリーダー配列が、配列番号：6もしくはそれに少なくとも80%相同であるバリ

アントのアミノ酸配列を含むか、または配列番号：6もしくはそれに少なくとも80%相同であるパリアントの少なくとも10アミノ酸を含む、請求項3記載の組換えMISタンパク質。

【請求項5】

前記HSAリーダー配列のパリアントが、
MKWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO: 13);

MKWVTFISLLFLFSSAYSRGVFRR (SEQ ID NO: 6); MKWVSFISLLFLFSSAYS (SEQ ID
NO:14)

からなる群から選択される、請求項3記載の組換えMISタンパク質。

【請求項6】

(i) その改変がないものと比べて切断を増加させるための、QからRへの配列番号：1
のアミノ酸450の改変；または

(ii) その改変がないものと比べて切断を増加させるための、SからRへの配列番号：1
のアミノ酸452の改変

の少なくとも1つを含む、請求項1記載の組換えMISタンパク質。

【請求項7】

配列番号：2のアミノ酸配列もしくはその機能的フラグメントを含むか、または配列番
号：2のアミノ酸25～559と少なくとも85%の同一性のアミノ酸配列を有し、配列番号：
2が配列番号：2の位置449にR残基を有する組換えMISタンパク質を含む、請求項1記載
の組換えMISタンパク質。

【請求項8】

配列番号：4の核酸配列、または配列番号：4の核酸配列と少なくとも90%の配列同一
性の配列によりコードされる、請求項7記載の組換えMISタンパク質。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか一項記載の組換えMISタンパク質と、薬学的に許容可能な担体
とを含む、薬学的組成物。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか一項記載の組換えMISタンパク質をコードするポリヌクレオチ
ド。

【請求項11】

前記ヌクレオチドが、配列番号：4の配列、または配列番号：4の核酸配列と少なくと
も95%の配列同一性の配列を有する、請求項10記載のポリヌクレオチド。

【請求項12】

請求項10または11記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項13】

前記ベクターがウイルスベクターまたは発現ベクターである、請求項12記載のベクタ
ー。

【請求項14】

前記ウイルスベクターが、アデノウイルスベクター、ポックスウイルスベクター、また
はレンチウイルスベクターからなる群から選択される、請求項13記載のベクター。

【請求項15】

前記核酸配列が、配列番号：4の核酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する組換
えMISタンパク質またはそのフラグメントをコードし、かつ、前記核酸配列が、組織また
は細胞型特異的プロモーターに作用可能に連結されている、請求項12記載のベクター。

【請求項16】

請求項13～15のいずれか一項記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項17】

癌を有する対象を治療するための医薬の製造における、請求項1～8のいずれか一項記
載の組換えMISタンパク質の使用であって、該癌を有する対象の治療が、該組換えMISタン

パク質の対象への投与を含み、ここで、該組換えMISタンパク質が、改変のないものと比べて切断を増加させるために、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、配列番号：1の残基448～452の間の少なくとも1つのアミノ酸の改変との組み合わせを含み、かつ、該組換えMISタンパク質が、配列番号：1のアミノ酸残基に対応する野生型MISタンパク質と比べて、インビトロにおいて、増加した切断および増加した生産の収率を有する、使用。

【請求項18】

癌を治療または予防するための使用準備された形態の請求項1～8のいずれか一項記載の組換えMISタンパク質の製造における、請求項10または11記載のポリヌクレオチドの使用であって、該組換えMISタンパク質が、改変のないものと比べて切断を増加させるために、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、配列番号：1の残基448～452の間の少なくとも1つのアミノ酸の改変との組み合わせを含み、かつ、該組換えMISタンパク質が、配列番号：1のアミノ酸残基に対応する野生型MISタンパク質と比べて、インビトロにおいて、増加した切断および増加した生産の収率を有する、使用。

【請求項19】

前記組換えMISタンパク質が、2つのモノマーを含むホモダイマーであり、各モノマーが、(i)配列番号：1のアミノ酸残基26～451を含み、配列番号：1の残基450がQからRに変更される、組換えMISタンパク質のN末端ドメイン；および(ii)配列番号：1のアミノ酸残基452～560を含み、任意で、配列番号：1の残基452がSからRに変更される、組換えMISタンパク質のC末端ドメインを含む、請求項17または18記載の使用。

【請求項20】

前記組換えMISタンパク質が、その改変がないものと比べて切断を増加させるために、QからRへの配列番号：1のアミノ酸450の改変を含む、請求項17または18記載の使用。

【請求項21】

前記癌が、乳癌、肺がん、頭部および頸部癌、膀胱癌、胃癌、神経系の癌、骨肉腫、骨髄癌、脳腫瘍、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、胃腸癌、歯肉癌、腎臓癌、肝臓癌、鼻咽頭癌、卵巢癌、前立腺癌、皮膚癌、胃がん、精巣癌、舌癌、メラノーマ、眼メラノーマ、子宮癌、MISレセプターII(MISRII)タンパク質を発現する癌、または化学療法耐性もしくは多剤耐性癌からなる群から選択される、請求項17または18記載の使用。

【請求項22】

請求項1～8のいずれか一項記載の組換えMISタンパク質と、薬学的に許容可能な担体とを含む、キット。

【手続補正2】

【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】

本明細書に開示される技術の別の態様は、本明細書に開示される組換えMISタンパク質、または本明細書に開示される組換えMISタンパク質の翻訳後プロセッシングにより生産されるMISタンパク質の調製物、ならびに薬学的に許容可能な担体を含むキットに関する。特定の実施形態において、キットは、任意に、癌の治療またはアンドロゲン依存性疾患の治療のための組換えMISタンパク質の使用の説明書を含み得る。

[本発明1001]

改変のないものと比べて切断を増加させるために、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、配列番号：1の残基447～451の間の少なくとも1つのアミノ酸の改変と、の組み合わせを含む組換えミューラー管抑制物質(MIS)タンパク質であって、該組換えMISタンパク質が、配列番号：1のアミノ酸残基に対応する野生型MISタンパク質と比べて、インビトロにおいて、増加し

た切断および増加した生産の収率を有する、組換えMISタンパク質。

[本発明1002]

前記組換えMISタンパク質が、タグタンパク質をさらに含む、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1003]

前記組換えMISタンパク質が、改変のないものと比べて切断を増加させるために、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりに少なくとも非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、配列番号：1の残基447～451の間の少なくとも1つのアミノ酸の改変と、を含む、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1004]

前記非MISリーダー配列が、アルブミンリーダー配列またはその機能的フラグメントである、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1005]

前記アルブミンリーダー配列が、ヒト血清アルブミン（HSA）リーダー配列またはその機能的フラグメントである、本発明1004の組換えMISタンパク質。

[本発明1006]

前記HSAリーダー配列が、配列番号：6またはそれに少なくとも80%相同であるバリエーションのアミノ酸配列を含む、本発明1005の組換えMISタンパク質。

[本発明1007]

前記HSAリーダー配列のフラグメントが、配列番号：6またはそれに少なくとも80%相同であるバリエーションの少なくとも10アミノ酸を含む、本発明1005の組換えMISタンパク質。

[本発明1008]

前記HSAリーダー配列が、配列番号：6またはそれに少なくとも80%相同であるバリエーションの少なくとも15アミノ酸を含む、本発明1005の組換えMISタンパク質。

[本発明1009]

前記HSAリーダー配列が、配列番号：6またはそれに少なくとも80%相同であるバリエーションの少なくとも11アミノ酸を含む、本発明1005の組換えMISタンパク質。

[本発明1010]

前記HSAリーダー配列のフラグメントが、

MKWVTFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO: 13);

MKWVTFISLLFLFSSAYSRGVFRR (SEQ ID NO: 6); MKWVSFISLLFLFSSAYS (SEQ ID NO:14)

からなる群から選択される、本発明1005の組換えMISタンパク質。

[本発明1011]

前記非MISリーダー配列が、組織型プラスミノゲンアクティベータープロペプチドに融合したイムノグロブリンジグナルペプチド（IgSP-tPA）、ネズミイムノグロブリンジグナルペプチド（IgSP）、MPIF-1シグナル配列

(MKVSVAAALSCLMLVTALGSQA (SEQ ID NO: 15))

、スタニオカルシン（stanniocalcin）シグナル配列

(MLQNSAVLLLLVISASA (SEQ ID NO:16))

、インベルターゼシグナル配列

(MLLQAFLLLAGFAAKISA (SEQ ID NO:17))

、酵母接合因子アルファシグナル配列（K. lactis（K. lactis）キラートキシンリーダー配列）、ハイブリッドシグナル配列

(MKWVSFISLLFLFSSAYSRSLDKR, (SEQ ID NO:18))

、HSA/MF -1 ハイブリッドシグナル配列

(MKWVSFISLLFLFSSAYSRSLDKR (SEQ ID NO:19))

、K. lactis キラー / MF -1融合リーダー配列

(MNIFYIFLLSFVQGS�DKR (SEQ ID NO:20))

、イムノグロブリンIgシグナル配列

(MGWSCILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:21))

、フィブリンB前駆体シグナル配列

(MERAAPSRRVPLPLLLLGGGLALLAAGVDA (SEQ ID NO:22))

、クラスτεリン前駆体シグナル配列

(MMKTLFFFVGLLLTWESGQVLG (SEQ ID NO: 23))

、およびインスリン様成長因子結合タンパク質4シグナル配列

(MLPLCLVAALLLAAGPGPSLG (SEQ ID NO:24))

、またはこれらのフラグメントからなる群から選択される、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1012]

その改変がないものと比べて切断を増加させるためにQからRへの配列番号：1のアミノ酸449の改変を含む、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1013]

その改変がないものと比べて切断を増加させるためにSからRへの配列番号：1のアミノ酸451の改変をさらに含む、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1014]

前記タグがFLAGタグである、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1015]

前記FLAGタグが、アミノ酸配列

DYKDDDDK (SEQ ID NO: 8)

、またはその機能的フラグメントもしくはバリエーションを含む、本発明1014の組換えMISタンパク質。

[本発明1016]

前記FLAGタグが、配列番号：1のアミノ酸残基451の後、配列番号：1のアミノ酸残基452の前に位置する、本発明1014の組換えMISタンパク質。

[本発明1017]

前記FLAGタグが、配列番号：1のアミノ酸残基451～452の間に位置する、本発明1014の組換えMISタンパク質。

[本発明1018]

配列番号：2のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1019]

配列番号：3のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む、本発明1001の組換えMISタンパク質。

[本発明1020]

配列番号：4の核酸配列によりコードされる、本発明1018の組換えMISタンパク質。

[本発明1021]

配列番号：5の核酸配列によりコードされる、本発明1019の組換えMISタンパク質。

[本発明1022]

本発明1001～1021のいずれかの組換えMISタンパク質と、薬学的に許容可能な担体と、を含む薬学的組成物。

[本発明1023]

本発明1001～1021のいずれかの組換えMISタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

[本発明1024]

前記ヌクレオチドが、配列番号：4、または配列番号：4の核酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するヌクレオチドに対応する、本発明1023のポリヌクレオチド。

[本発明1025]

前記ヌクレオチドが、配列番号：5、または配列番号：5の核酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するヌクレオチドに対応する、本発明1023のポリヌクレオチド。

[本発明1026]

本発明1023～1025のいずれかのポリヌクレオチドを含むベクター。

[本発明1027]

前記ベクターがウイルスベクターまたは発現ベクターである、本発明1026のベクター。

[本発明1028]

前記発現ベクターが、pcDNA3.1または細菌（たとえば大腸菌）もしくはバクテリオファージのためのcDNAもしくはゲノムベクターである、本発明1027のベクター。

[本発明1029]

前記ウイルスベクターが、アデノウイルスベクター、ポックスウイルスベクター、およびレンチウイルスベクターからなる群から選択される、本発明1027のベクター。

[本発明1030]

前記核酸配列が、配列番号：4または配列番号：5の核酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する組換えMISタンパク質またはその機能的フラグメントをコードし、かつ、前記核酸配列が、組織または細胞型特異的プロモーターに作用可能に連結されている、本発明1026～1029のいずれかのベクター。

[本発明1031]

本発明1001の組換えヒトMISタンパク質の翻訳後プロセッシングにより生産されたヒトMISタンパク質。

[本発明1032]

本発明1026～1030のいずれかのベクターを含む宿主細胞。

[本発明1033]

本発明1026～1030のいずれかのベクターと、薬学的に許容可能な担体と、を含む薬学的組成物。

[本発明1034]

本発明1001～1021のいずれかの組換えヒトMISタンパク質から生産されたヒトMISタンパク質の精製された調製物。

[本発明1035]

癌を有する対象を治療するための方法であって、該方法は、組換えMISタンパク質を含む組成物を投与する段階を含み、ここで、該組換えMISタンパク質は、改変のないものと比べて切断を増加させるために、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、配列番号：1の残基447～451の間の少なくとも1つのアミノ酸の改変と、の組み合わせを含み、かつ、該組換えMISタンパク質は、配列番号：1のアミノ酸残基に対応する野生型MISタンパク質と比べて、インビトロにおいて、増加した切断および増加した生産の収率を有する、方法。

[本発明1036]

前記組換えMISタンパク質が、タグタンパク質をさらに含む、本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記組換えMISタンパク質が、改変のないものと比べて切断を増加させるために、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの少なくとも非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、配列番号：1の残基447～451の間の少なくとも1つのアミノ酸の改変と、を含む、本発明1035の方法。

[本発明1038]

前記非MISリーダー配列が、アルブミンリーダー配列またはその機能的フラグメントである、本発明1035の方法。

[本発明1039]

前記アルブミンリーダー配列が、ヒト血清アルブミン（HSA）リーダー配列またはその機能的フラグメントである、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記組換えMISタンパク質が、その改変がないものと比べて切断を増加させるためにQからRへの配列番号：1のアミノ酸449の改変を含む、本発明1035の方法。

[本発明1041]

前記タグが、配列番号：8のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むFLAGタグである、本発明1035の方法。

[本発明1042]

前記癌が、MIS応答性II癌である、本発明1035の方法。

[本発明1043]

前記癌が、卵巣癌である、本発明1035の方法。

[本発明1044]

前記癌が、化学療法耐性または多剤耐性癌である、本発明1035の方法。

[本発明1045]

前記組換えMISタンパク質の投与が、付加的な剤の投与または癌治療の前、間または後に行われる、本発明1035の方法。

[本発明1046]

前記癌が、ミューラー管阻害物質レセプターII (MISRII) を発現する、本発明1035の方法。

[本発明1047]

前記ミューラー管阻害物質 (MIS) レセプターの発現が、前記対象から得られた生物学的試料において測定される、本発明1046の方法。

[本発明1048]

前記生物学的試料が、癌もしくは腫瘍組織試料または癌細胞もしくは腫瘍細胞である、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記生物学的試料が、パイオプシー組織試料である、本発明1047の方法。

[本発明1050]

前記癌が、卵巣癌細胞、外陰上皮癌細胞、子宮頸癌細胞、子宮内膜腺癌細胞、および卵巣腺癌細胞である、本発明1035の方法。

[本発明1051]

前記癌が、乳癌、肺がん、頭部および頸部癌、膀胱癌、胃癌、神経系の癌、骨肉腫、骨髄癌、脳腫瘍、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、胃腸癌、歯肉癌、腎臓癌、肝臓癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、前立腺癌、皮膚癌、胃がん、精巣癌、舌癌、メラノーマ、眼メラノーマ、または子宮癌からなる群から選択される、本発明1035の方法。

[本発明1052]

前記癌が、パクリタキセルまたはドキソルビシン耐性癌である、本発明1044の方法。

[本発明1053]

前記投与が、静脈内、皮膚内、筋肉内、動脈内、病巣内、経皮、もしくは皮下であるか、またはエアロゾル投与による、本発明1035の方法。

[本発明1054]

前記投与が予防的投与である、本発明1035の方法。

[本発明1055]

前記投与が治療的投与である、本発明1035の方法。

[本発明1056]

前記対象が哺乳動物である、本発明1035の方法。

[本発明1057]

前記対象がヒトである、本発明1056の方法。

[本発明1058]

少なくとも1つの付加的な剤が、前記組換えヒトMISの投与と組み合わせて（たとえば前、間、または後に）、対象に投与される、本発明1035の方法。

[本発明1059]

前記付加的な剤が、治療剤または化学療法剤である、本発明1058の方法。

[本発明1060]

前記化学療法剤が、パクリタキセル、シスプラチン、ドキソルビシン、ラパマイシン、およびピラゾロアントロンからなる群から選択される、本発明1059の方法。

[本発明1061]

前記化学療法剤が、放射線治療剤である、本発明1059の方法。

[本発明1062]

前記化学療法剤が、ピラゾロアントロンである、本発明1059の方法。

[本発明1063]

前記ピラゾロアントロンが、アントラ(1,9-cd)ピラゾール-6(2H)-オン(SP600125)またはその機能的誘導体もしくは機能的類似体である、本発明1062の方法。

[本発明1064]

癌の治療のための化学療法剤の投与量を減少させる方法であって、該方法は、治療的有効量の組換えMISタンパク質を対象に投与する段階を含み、ここで、該組換えMISタンパク質は、配列番号：1のアミノ酸449のQからRへの改変と、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、の組み合わせを含み、かつ、該組換えMISタンパク質の存在下での化学療法剤の治療的有効量が、該化学療法剤のみの治療的有効量と比べて少ない、方法。

[本発明1065]

前記組換えMISタンパク質が、タグタンパク質をさらに含む、本発明1064の方法。

[本発明1066]

癌を治療するための薬剤の製造のための組換えMISタンパク質の使用であって、該組換えMISタンパク質は、配列番号：1のアミノ酸449のQからRへの改変と、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、の組み合わせを含み、かつ、前記癌が、ミュー管抑制物質(MIS)レセプターを発現する、使用。

[本発明1067]

前記組換えMISタンパク質が、タグタンパク質をさらに含む、本発明1066の使用。

[本発明1068]

前記ミュー管阻害物質(MIS)レセプターが、MISタイプIIレセプターまたはその相同体もしくは機能的フラグメントである、本発明1066の使用。

[本発明1069]

パッケージング材料と、本発明1001～1021のいずれかの組換えMISタンパク質を含む薬学的組成物と、を含む製造品であって、該パッケージング材料は、該薬学的組成物が、ミュー管阻害物質(MIS)レセプターを発現する癌を治療し、またはそのリスクを軽減するために、十分な投与量で十分な期間、投与することができることを示すラベルを含む、製造品。

[本発明1070]

癌を患う対象を治療する方法であって、該方法は、対象から得られた生物学的試料においてミュー管阻害物質レセプターII(MISR II)の発現および/または活性を評価する段階を含み、ここで、臨床医がその結果を検討し、その結果がMISR IIの発現および/または活性の存在を示す場合に、臨床医が本発明1022または1033の薬学的組成物での治療を対象に指示する、方法。

[本発明1071]

前記生物学的試料が、組織試料である、本発明1070の方法。

[本発明1072]

前記組織試料が、癌もしくは腫瘍組織試料または癌細胞もしくは腫瘍細胞である、本発明1071の方法。

[本発明1073]

前記生物学的試料が、バイオプシー組織試料である、本発明1071の方法。

[本発明1074]

前記癌が、卵巣癌細胞、外陰上皮癌細胞、子宮頸癌細胞、子宮内膜腺癌細胞、および卵

巣腺癌細胞である、本発明1070の方法。

[本発明1075]

前記癌が、乳癌、肺がん、頭部および頸部癌、膀胱癌、胃癌、神経系の癌、骨肉腫、骨髄癌、脳腫瘍、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、胃腸癌、歯肉癌、腎臓癌、肝臓癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、前立腺癌、皮膚癌、胃がん、精巣癌、舌癌、メラノーマ、眼メラノーマ、または子宮癌である、本発明1070の方法。

[本発明1076]

必要とする対象において1または複数のアンドロゲンの血漿血清レベルを減少させるための組換えMISタンパク質の使用であって、該組換えMISタンパク質は、配列番号：1のアミノ酸449のQからRへの改変と、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、の組み合わせを含む、使用。

[本発明1077]

前記組換えMISタンパク質が、タグタンパク質をさらに含む、本発明1076の使用。

[本発明1078]

1または複数のアンドロゲンがテストステロンである、本発明1076の使用。

[本発明1079]

前記必要とする対象が、良性前立腺肥大を有する、本発明1076の使用。

[本発明1080]

前記必要とする対象が、前立腺癌を有する、本発明1076の使用。

[本発明1081]

前記必要とする対象が、多嚢胞卵巣疾患、および/または思春期早発症を有する、本発明1076の使用。

[本発明1082]

前記必要とする対象が、良性前立腺過形成(BPH)、前立腺癌、精巣癌、アンドロゲン依存性アクネ、男性型はげ頭症、思春期早発症、高アンドロゲン血症、多毛症、男性化、多嚢胞性卵巣症候群(POCS)、高アンドロゲン血症(HA)、およびインスリン抵抗性(IR)、ならびに黒色表皮(AN)(HIAR-AN)症候群、卵巣卵胞膜細胞増殖症、卵胞成熟抑制、閉鎖症、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症、ならびにアンドロゲン生産性腫瘍からなる群から選択される疾患または障害を有する、本発明1076の使用。

[本発明1083]

アンドロゲン依存性を特徴とする疾患または障害を治療するための方法であって、該方法は、本発明1022または1033の薬学的組成物の有効量を対象に投与する段階を含み、ここで、該薬学的組成物は、対象の血漿血清中の少なくとも1のアンドロゲンのレベルを減少させ、アンドロゲン依存性を特徴とする疾患または障害の少なくとも1の症状の減少を引き起こす、方法。

[本発明1084]

対象において1または複数のアンドロゲンの血漿レベルを減少させるための方法であって、該方法は、有効量の組換えMISタンパク質を投与する段階を含み、ここで、該組換えMISタンパク質は、配列番号：1のアミノ酸449のQからRへの改変と、配列番号：1のアミノ酸1～25のMISリーダー配列の代わりの非MISリーダー配列またはその機能的フラグメントと、の組み合わせを含み、ここで、該組換えMISタンパク質は、対象において1または複数のアンドロゲンの血漿血清レベルを減少させる、方法。

[本発明1085]

前記組換えMISタンパク質が、タグタンパク質をさらに含む、本発明1084の方法。

[本発明1086]

前記対象が、アンドロゲン依存性を特徴とする疾患または障害を有する、本発明1084の方法。

[本発明1087]

前記疾患または障害が、良性前立腺過形成(BPH)、前立腺癌、精巣癌、アンドロゲン依存性アクネ、男性型はげ頭症、思春期早発症、高アンドロゲン血症、多毛症、男性化、多

嚢胞性卵巣症候群(POCS)、高アンドロゲン血症(HA)、およびインスリン抵抗性(IR)、ならびに黒色表皮(AN) (HIAR-AN)症候群、卵巣卵胞膜細胞増殖症、卵胞成熟抑止、閉鎖症、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症、ならびにアンドロゲン生産性腫瘍からなる群から選択される、本発明1084～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

本発明1001～1021のいずれかの組換えMISタンパク質と、薬学的に許容可能な担体と、含むキット。

[本発明1089]

癌の治療またはアンドロゲン依存性疾患の治療のための組換えMISタンパク質の使用の説明書を任意にさらに含む、本発明1088のキット。