

【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5月18日(2006.5.18)

【公表番号】特表2005-520834(P2005-520834A)

【公表日】平成17年7月14日(2005.7.14)

【年通号数】公開・登録公報2005-027

【出願番号】特願2003-576974(P2003-576974)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 Q	1/02	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月20日(2006.3.20)

【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】

小細胞肺癌の細胞集団の細胞の増殖を阻害する方法であって、該集団をCXCR4インヒビターと接触させることを含む、方法。

【請求項2】

小細胞肺癌の細胞集団を受容体チロシンキナーゼインヒビターと接触させることをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

受容体チロシンキナーゼインヒビターがc-Kintインヒビターである、請求項2に記

載の方法。

【請求項 4】

小細胞肺癌の対象を処置する方法であって、CXCR4インヒビターを該対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5】

受容体チロシンキナーゼインヒビターを対象に投与することをさらに含む、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

受容体チロシンキナーゼインヒビターがc-Ki tインヒビターである、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

対象での小細胞肺癌の転移を阻害する方法であって、CXCR4インヒビターを該対象に投与することを含む、方法。

【請求項 8】

受容体チロシンキナーゼインヒビターを対象に投与することをさらに含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

受容体チロシンキナーゼインヒビターがc-Ki tインヒビターである、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

CXCR4インヒビターが、小細胞肺癌を処置するために用いられ得るか否かを決定する方法であって、

a) 肺癌細胞試料を採取すること；および

b) 細胞がCXCR4を発現するか否かを決定すること；

これにより、CXCR4が発現する場合、CXCR4インヒビターが小細胞肺癌を処置するために用いられ得ることが決定されること、
を含む、方法。

【請求項 11】

CXCR4インヒビターと受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、小細胞肺癌を処置するために用いられ得るか否かを決定する方法であって、

a) 肺癌細胞試料を採取すること；および

b) 該細胞が、CXCR4、および該受容体チロシンキナーゼインヒビターで阻害される受容体チロシンキナーゼを発現するか否かを決定すること；

これにより、CXCR4および受容体チロシンキナーゼが発現する場合、CXCR4インヒビターと受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、小細胞肺癌を処置するために用いられ得ることが決定されること、
を含む、方法。

【請求項 12】

受容体チロシンキナーゼインヒビターがc-Ki tインヒビターである、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

CXCR4インヒビターが、小細胞肺癌の増殖または転移を阻害するために用いられ得るか否かを決定する方法であって、

a) 肺細胞試料を採取すること；および

b) 該細胞がCXCR4を発現するか否かを決定すること；

これにより、CXCR4が発現する場合、CXCR4インヒビターが、小細胞肺癌の増殖または転移を阻害するために用いられ得ることが決定されること、
を含む、方法。

【請求項 14】

CXCR4インヒビターと受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、小細胞肺

癌の増殖または転移を阻害するために用いられ得るか否かを決定する方法であって、

a) 肺細胞試料を採取すること；および

b) 該細胞が、 CXCR4、および該受容体チロシンキナーゼインヒビターで阻害される受容体チロシンキナーゼを発現するか否かを決定すること；

これにより、 CXCR4 および受容体チロシンキナーゼが発現する場合、 CXCR4 インヒビターと受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、小細胞肺癌の増殖または転移を阻害するために用いられ得ることが決定されること、

を含む、方法。

【請求項 15】

受容体チロシンキナーゼインヒビターが c - Kit インヒビターである、請求項 1_4 に記載の方法。

【請求項 16】

CXCR4 インヒビターと受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せでの処置が、小細胞肺癌の患者で続けられるべきか、または中止されるべきかを決定する方法であって、

a) 処置期間中、腫瘍細胞を含む 2 つ以上の試料を患者から採取すること；

b) 腫瘍細胞での CXCR4 の活性レベルを決定すること；

c) 腫瘍細胞での c - Kit の活性レベルを決定すること；および

d) CXCR4 および / または c - Kit の活性レベルが処置中増加しない場合、処置を続けること、

を含む、方法。

【請求項 17】

対象の処置方法で使用するための、 CXCR4 インヒビター。

【請求項 18】

小細胞肺癌の細胞集団の細胞の増殖を阻害すること、小細胞肺癌の細胞集団の細胞の移動または運動を阻害すること、小細胞肺癌の細胞集団の細胞の接着を調節すること、小細胞肺癌の細胞集団の形態的变化を阻害すること、小細胞肺癌の対象を処置すること、または対象での小細胞肺癌の転移を阻害すること、の様な方法で使用するための製剤または医薬組成物のための、 CXCR4 インヒビターの使用。

【請求項 19】

対象の処置方法、好ましくは、小細胞肺癌の細胞集団の細胞の増殖を阻害すること、小細胞肺癌の細胞集団の細胞の移動または運動を阻害すること、小細胞肺癌の細胞集団の細胞の接着を調節すること、小細胞肺癌の細胞集団の形態的变化を阻害すること、小細胞肺癌を処置すること、または小細胞肺癌の転移を阻害すること、の様な方法で同時、併用、別々、または連続使用するための、 (a) CXCR4 インヒビター、および (b) 特に、 c - Kit インヒビターの様な受容体チロシンキナーゼインヒビターを含む組合せ (ここで、有効成分 (a) および (b) は、それぞれの場合で遊離形または医薬的に許容される塩の形で存在する)。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

従って、1つの実施態様において、本発明は、小細胞肺癌の細胞集団での細胞増殖、細胞移動または運動、および形態的变化を阻害する方法を提供し、これは、該集団を CXCR4 インヒビターと接触させることを含む。別の実施態様において、本発明は、小細胞肺癌の細胞集団での細胞接着を調節する方法を提供し、これは、該集団を CXCR4 インヒビターと接触させることを含む。好ましい実施態様において、小細胞肺癌の細胞集団での PI3 - K 活性は、ダウンレギュレートされる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

ケモカインは、造血細胞の様々なサブセットを、そのGタンパク質共役受容体との相互作用により、ホームスペシフィックな解剖学的部位へ向けるサイトカイン様小ペプチドである (Rossi, D. and Zlotnick, A. (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18:217-42; Zlotnick, A. and Yoshie, O. (2000) *Immunity* 12:121-7)。CXCR4は、7回膜貫通型のGタンパク質共役受容体であり、かつヒト免疫不全ウイルス(HIV)の受容体としても知られている (Bleul, C.C. et al. (1996) *Nature* 382:829-3; Feng, Y. et al. (1996) *Science* 272:872-7; Nagasawa, T. et al. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:14726-9)。CXCR4の天然のリガンドであるSDF-1は、造血前駆細胞に対する走化活性を有するCXCCケモカインファミリーのメンバーである (Aiuti, A. et al. (1997) *J. Exp. Med.* 185:111-20; Jo, D.Y. et al. (2000) *J. Clin. Invest.* 105:101-11; Nagasawa, T. et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:2305-9; Nagasawa, T. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:14726-9)。これまで、ケモカイン受容体およびサイトカイン受容体との相互作用の役割は、SCLCの様な固形腫瘍のためのものであるとは明らかになつていなかつた。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

本発明の別の態様は、SCLCの対象を処置する方法に関する。該方法は、処置が生じるよう、CXCR4モジュレーターおよび/またはc-Kitモジュレーターを対象に投与する段階を含む。好ましい実施態様において、CXCR4モジュレーターで処置される対象は、CXCR4を発現するSCLC細胞を有する。さらに好ましい実施態様において、CXCR4モジュレーターおよびc-Kitモジュレーターで処置される対象は、CXCR4およびc-Kit共に発現するSCLC細胞を有する。本明細書で用いられる用語「処置する」または「処置」は、少なくとも1つのSCLCの有害事象、または症状(例えば、腫瘍量、腫瘍サイズ、腫瘍細胞の増殖、遊走、運動、接着、および/または形態的変化)の改善または緩和に言及する。

【手続補正5】

【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】

従つて、別の実施態様において、本発明の単離核酸分子は、少なくとも15ヌクレオチド長であり、かつ配列番号:1または3のヌクレオチド配列、または配列番号:1または3のヌクレオチド配列と、約60%、好ましくは、少なくとも約70%、より好ましくは、少なくとも約80%、さらにより好ましくは、少なくとも約90%、そして最も好ましくは、少なくとも約95%、またはそれ以上相同なヌクレオチド配列を含む核酸分子とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする。他の実施態様において、核酸分子は、少なくとも30、50、100、250、または500ヌクレオチド長である。本明細書で用いられる用語「ストリンジエントな条件下でハイブリダイズする」は、互いに少なくとも60%相同なヌクレオチド配列が、典型的には、互いにハイブリダイズしたままである

、ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件について記載されることが意図されている。好ましくは、該条件は、互いに少なくとも約 65%、より好ましくは、少なくとも約 70%、そしてなおより好ましくは、少なくとも約 75%、またはそれ以上相同な配列が、典型的には、互いにハイブリダイズしたままであるようなものである。該ストリンジエントな条件は、当該技術分野の技術者に知られており、そして *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6 でも見出される。ストリンジエントなハイブリダイゼーション条件の好ましい非制限的な例は、6 × 塩化ナトリウム / クエン酸ナトリウム (SSC) 中、約 45° でのハイブリダイゼーション、続いて、0.2 × SSC、0.1% SDS 中、55 ~ 65° での 1 回またはそれ以上の洗浄である。好ましくは、ストリンジエントな条件下で、配列番号 : 1 または配列番号 : 3 の配列とハイブリダイズする本発明の単離核酸分子は、天然に存在する核酸分子に対応する。本明細書で用いられる「天然に存在する」核酸分子は、天然で生じるヌクレオチド配列を有する（すなわち、天然タンパク質をコード化する）RNA または DNA 分子を意味する。1 つの実施態様において、核酸は、天然ヒト CXCR4 または c-Kint をコード化する。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

従って、本発明の別の態様は、CXCR4 または c-Kint 活性に必須でないアミノ酸残基の変化を含有する CXCR4 または c-Kint タンパク質をコード化する核酸分子に関する。アミノ酸配列が配列番号 : 2 および 4 と異なる該 CXCR4 および c-Kint タンパク質は、本明細書で記載の CXCR4 または c-Kint 活性の少なくとも 1 つを依然保持している。1 つの実施態様において、単離核酸分子は、配列番号 : 2 または 4 のアミノ酸と少なくとも約 60% 相同なアミノ酸配列を含み、かつ増殖または転移を調節できるタンパク質をコード化するヌクレオチド配列を含む。好ましくは、核酸分子によりコード化されるタンパク質は、配列番号 : 2 または 4 のアミノ酸配列と、少なくとも約 70% 相同、好ましくは、少なくとも約 80 ~ 85% 相同、さらにより好ましくは、少なくとも約 90%、そして最も好ましくは、少なくとも約 95% 相同である。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

上記の CXCR4 または c-Kint タンパク質コード化核酸分子に加えて、本発明の別の態様は、それに対するアンチセンスである単離核酸分子に関する。「アンチセンス」核酸は、タンパク質コード化「センス」核酸に相補的、すなわち、2 本鎖 cDNA 分子のコード鎖に相補的であるか、または mRNA 配列に相補的なヌクレオチド配列を含む。従つて、アンチセンス核酸は、センス核酸と水素結合し得る。該アンチセンス核酸は、CXCR4 または c-Kint コード鎖全体と、またはその一部のみと相補的であり得る。1 つの実施態様において、アンチセンス核酸分子は、CXCR4 または c-Kint コード化ヌクレオチド配列のコード鎖の「コード領域」に対するアンチセンスである。用語「コード領域」は、アミノ酸残基に翻訳されるコドンを含むヌクレオチド配列の領域を意味する（すなわち、配列番号 : 1 のコード領域全体が、ヌクレオチド 89 ~ 1144 を含み、かつ配列番号 : 4 のコード領域全体が、ヌクレオチド 22 ~ 2949 を含む）。別の実施態様において、アンチセンス核酸分子は、CXCR4 または c-Kint コード化ヌクレオチド配列のコード鎖の「非コード領域」に対するアンチセンスである。用語「非コード領域」は、アミノ酸に翻訳されない、コード領域に隣接する 5' および 3' 配列を意味する（すな

わち、5'および3'非翻訳領域としても言及される)。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

他の実施態様において、CXCR4またはc-Ki_tタンパク質は、配列番号：2または4のアミノ酸配列と実質的に相同であり、かつ上記の段落Iで詳細に記載された天然の対立遺伝子バリエーションまたは変異誘発により、アミノ酸配列は異なるが、配列番号：2または4のタンパク質の機能活性を維持している。従って、別の実施態様において、CXCR4またはc-Ki_tタンパク質は、配列番号：2または4のアミノ酸配列と、少なくとも約50%、好ましくは、少なくとも約60%、より好ましくは、少なくとも約70%、なにより好ましくは、少なくとも約80%、さらにより好ましくは、少なくとも約90%、そして最も好ましくは、少なくとも約95%、またはそれ以上相同なアミノ酸配列を含むタンパク質である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

従って、本発明の別の態様は、抗CXCR4またはc-Ki_t抗体の使用に関する。本明細書で用いられる用語「抗体」は、免疫グロブリン分子、および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、CXCR4またはc-Ki_tの様な抗原と特異的に結合する(免疫反応する)抗原結合部位を含有する分子を意味する。免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分の例は、ペプシンの様な酵素で抗体を処理することにより生成され得る、F(ab)およびF(ab')₂フラグメントを含む。本発明は、CXCR4またはc-Ki_tと結合するポリクローナルおよびモノクローナル抗体を提供する。本明細書で用いられる用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、CXCR4またはc-Ki_tの特定のエピトープと免疫反応できる抗原結合部位の1種類のみを含有する抗体の調製物を意味する。従って、該モノクローナル抗体組成物は、典型的には、特に、それが免疫反応するCXCR4またはc-Ki_tタンパク質に対する1つの結合親和性を示す。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0147】

従って、本発明は、薬物、例えば、化学療法剤を用いて、SCLCの増殖または転移が阻害され得るか、否かを決定する方法を提供し、これは、次の段階

a) 肺癌細胞試料を採取すること;

b) 該細胞がCXCR4を発現するか否かを決定すること;

これにより、該薬物を用いて、CXCR4が発現する小細胞肺癌の増殖または転移が阻害され得ることが決定されること、

を含む。さらなる実施態様において、方法は、細胞がc-Ki_tを発現するか否かを決定すること、これにより、薬物を用いて、CXCR4およびc-Ki_tが発現する小細胞肺癌の増殖または転移が阻害され得るかが決定されること、を含む。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 9】

C X C R 4 および / または c - K i t の活性レベルを用いて、 S C L C が、行われている処置（例えば、化学療法処置）に対して抵抗性となるか否かが評価され得る。 S C L C は、もはや処置に応答して、細胞の活性特性が変化しない場合、 C X C R 4 または c - K i t の活性レベルが、増加されるだろう。従って、別の実施態様において、本発明は、 C X C R 4 インヒビターでの処置が、 S C L C 患者で続けられるべきか、または中止されるべきかを決定する方法を提供し、これは、

- a) 処置期間中に、細胞を含む 2 以上の試料を患者から採取すること；
- b) 該細胞の C X C R の活性レベルを決定すること；および
- c) C X C R 4 の活性が、治療中増加しない場合、処置を続けること、
を含む。別の実施態様において、本発明は、 C X C R 4 インヒビターと受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せでの処置が、小細胞肺癌の患者で続けられるべきか、または中止されるべきかを決定する方法を提供し、これは、
 - a) 処置期間中に、細胞を含む 2 以上の試料を患者から採取すること；
 - b) 該細胞の C X C R 4 の活性レベルを決定すること；
 - c) 該細胞の c - K i t の活性レベルを決定すること；および
 - d) 処置中、 C X C R 4 および / または c - K i t の活性レベルが増加しない場合、処置を続けること、
を含む。