

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-531647

(P2008-531647A)

(43) 公表日 平成20年8月14日 (2008.8.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/711 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/711	4 B 0 2 4
<b>A 6 1 K 48/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-557486 (P2007-557486)  
 (86) (22) 出願日 平成18年2月27日 (2006.2.27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年8月27日 (2007.8.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/060306  
 (87) 国際公開番号 W02006/094917  
 (87) 国際公開日 平成18年9月14日 (2006.9.14)  
 (31) 優先権主張番号 M12005A000336  
 (32) 優先日 平成17年3月3日 (2005.3.3)  
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)  
 (31) 優先権主張番号 60/731, 404  
 (32) 優先日 平成17年10月28日 (2005.10.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506004610  
 ゲンチウム エスピーエー  
 イタリア国, 22079 ビラ グアル  
 ジア, ビアザ エックスエックス セッ  
 テンブレ 2  
 (74) 代理人 100085545  
 弁理士 松井 光夫  
 (72) 発明者 イアコベッリ, マッシモ  
 イタリア国, 20152 ミラノ, ビア  
 フォルツェ アーメイト 260/3  
 (72) 発明者 アイスナー, グンター  
 ドイツ国, 81667 ミュンヘン, ステ  
 インストラッセ 79エー

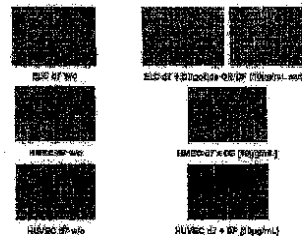
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍作用を有する製剤

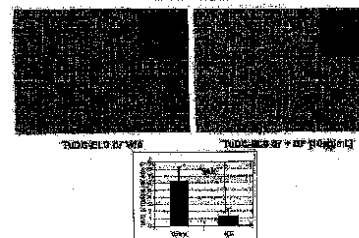
## (57) 【要約】

4000-10000ダルトンの分子量を有するオリゴデオキシリ  
 ボヌクレオチドを抗腫瘍薬として、単独または抗腫瘍作  
 用を有する他の活性成分との組み合わせで使用する方  
 法、が示されている。オリゴチドは、動物および/または  
 植物の組織から、特に哺乳動物の器官からの抽出により  
 作成されうる、あるいは、合成的に作成されうる。治療  
 されうる腫瘍は、好ましくは、多発性骨髄腫または乳がん  
 のような血管新生依存性の腫瘍である。

A  
 Oligotide and DF inhibits tube formation of ELC,  
 but not of HMEC or HUVEC



B  
 DF inhibits tube formation, not transdifferentiation of  
 TMD-REC



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

抗腫瘍作用を有する製剤の製造のために、4000-10000ダルトンの分子量を有するオリゴデオキシリボヌクレオチドを使用する方法。

**【請求項 2】**

該オリゴデオキシリボヌクレオチドが以下の分析パラメーターを有することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

h (濃色効果) < 10

A+T/C+G : 1.100-1.455

A+G/C+T : 0.800-1.160

10

比旋光度 : +30° - +46.8°

**【請求項 3】**

比旋光度が+30° および+46.2° の間にあることを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

該オリゴデオキシリボヌクレオチドが、動物および/または植物の組織から、好ましくは哺乳動物の器官からの抽出により得られることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

該オリゴデオキシリボヌクレオチドが、合成的に得られることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

該製剤が哺乳動物に投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

該哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

該製剤が静脈から投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

該製剤が水溶液であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

該製剤が抗腫瘍作用を有する少なくとも 1 の他の活性成分を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

30

**【請求項 11】**

抗腫瘍作用を有する該他の活性成分が、デフィプロチド、ラパマイシン、パクリタキセル、モノクロタリン、BCNU、および/またはシクロホスファミドから選択されることを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

該製剤が慣用の賦形剤および/または助剤を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

40

本発明の主題は、有効な量のオリゴチド (oligotide) を投与することにより、腫瘍に冒された哺乳動物を治療する方法である。特に、多発性骨髄腫または乳がんのような、血管新生依存性の腫瘍を治療するためにオリゴチドを使用する方法に関する。

**【背景技術】****【0002】**

血管新生は、先在の血管系から新規血管を形成することをもたらす多段階の過程であり、初期段階の腫瘍の成長、侵襲性および転移の進行にとって必要である (20)。血管新生は成体では通常抑制されており、再生、成長および創傷治癒の間だけ一時的に起こるのである。新血管形成がない状況では腫瘍は、臨界体積を超えて、さらなる拡大をすることができない (12)。これを進展させるために、腫瘍は正 (血管新生促進) と負 (血管

50

新生抑制)の調節因子の間の正味の平衡の結果である血管新生の表現型を獲得しなければならない(16)。しかしながら、腫瘍は、血管構築、分化、および機能的な血液供給において非常に異質である(24)。無血管性の血管新生前の腫瘍の大きさにおけるこれらの差は、低酸素状態のさまざまな程度の条件下で生存することを可能とする腫瘍細胞の能力に部分的によるものかもしれない(18)。

#### 【0003】

多発性骨髄腫、また非固形の白血病およびリンパ腫(8)および(21)、さらには乳房(25)、大腸(7)、胃(26)、前立腺(9)、頸部(19)、肝細胞(23)、および非小細胞肺癌(13)でさえ或種の腫瘍の血管新生依存性の証拠は、血管新生の程度(微小血管密度)の測定が、記載された臨床施設における生存のための独立的な予後因子である、という観察からきている(17)。最近の臨床研究では、再び乳がんについて、例えば血管内皮細胞増殖因子 VEGF、VEGF受容体 FLT1、およびメタロプロテナーゼ MMP9の血管新生関連遺伝子は臨床結果にとって重要であるということが明らかとなった(6)。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0004】

##### 定義

本明細書中では、語オリゴチドは、4000-10000ダルトンの分子量を有する任意のオリゴデオキシリボヌクレオチドを指すために用いられる。好ましくは、それは、以下の分析パラメーターを有する任意のオリゴデオキシリボヌクレオチドを指す。

分子量(mw): 4000-10000ダルトン、

濃色効果(h): < 10、

A+T/C+G: 1.100-1.455、

A+G/C+T: 0.800-1.160、

比旋光度: +30° - +46.8°、好ましくは +30° - +46.2°

オリゴチドは、動物および/または植物の組織から、特に、哺乳動物の器官からの抽出により作成されうる、あるいは合成的に作成されうる。好ましくは、抽出により作成される場合は、引用することにより本明細書に組み入れられる(1)、(2)、および(3)に記載された方法に従ってそれは得られる。オリゴチドは、顕著な抗虚血活性を持っているとして知られている。

#### 【0005】

語デフィプロチドは、動物および/または植物の組織からの抽出により得られるだけでなく、合成的にも作成されうるポリデオキシリボヌクレオチドを指す；ポリデオキシヌクレオチドは通常はアルカリ金属塩(一般的には塩化ナトリウム)の形態で用いられ、一般的には約45-50 kDaの分子量を有する(CAS登録番号: 83712-60-1)。好ましくは、デフィプロチドは、引用することにより本明細書に組み入れられる(4)および(5)に記載された物理的/化学的特徴を提示する。

#### 【0006】

我々は、最近、腫瘍血管新生の代替的な経路のモデルを開発した。先在血管系から生じる内皮細胞に加えて、我々は血液由来の内皮細胞もが腫瘍血管系を生じさせうることを提案する。これらの内皮様の細胞(ELC)は特定の培養条件下では腫瘍関連の樹状細胞から分化転換することができる(11)。簡単に言えば、単球が、健康なヒト血液供与者の白血球アフェレーシス産物から傾しゃされ、樹状細胞(DC)分化を刺激するために顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)およびインターロイキン4(IL-4)の存在下で培養される。加えて、これらの細胞は、腫瘍関連の樹状細胞(TuDC)の増殖を促進するために、腫瘍細胞により特異的に放出されたカクテル(M-CSF、IL.6および乳酸、Gottfriedら、既提出原稿)で処理される。

#### 【0007】

これらのTuDC-ELCは、単球マーカー(CD14)と樹状細胞マーカー(CD1a)を失いながら、内皮細胞の表現型(第8因子に関連した抗原、vWF(フォンヴィレブランド因子))を

10

20

30

40

50

獲得する。重要なことに、それらが本当の分化転換産物であることおよび循環内皮前駆細胞 (CD34、CD133) または成熟循環内皮細胞 (CD146) のいずれの混入物でもないことを示すCD34、CD133またはCD146を、それらが発現しない。加えて、それらは、血管新生のインビトロ分析であるMatrigel (商標) 中で管状構造を形成することができる。

#### 【0008】

Matrigel (商標) 分析は、インビトロ血管新生分析では最もよく知られているもののひとつであり、かつ、幅広く用いられている (22)。Matrigel (商標) は、血管の内皮細胞壁の直下に生理的に存在するマトリックスを模倣した細胞外のマトリックスタンパク質の半固体の合成混合物である。顕微鏡のチャンバースライド中の本マトリックス上に問題の細胞が植え付けられると、それらは活性化され管状構造を3-7日中に形成するが、それらが内皮表現型を有する場合のみそうである。従って、本分析は、腫瘍血管系を生じさせる細胞の潜在的な能力を示すのに適している。

10

#### 【0009】

我々のデータは、オリゴチドおよび/またはデフィブロチドが臨床的および亜臨床的な濃度において、マトリゲル (商標) 中で分化転換しているELC (TuDC-ELC) の管形成を阻害することができることを示す。TuDC-ELCおよび成熟した分化した内皮細胞、[“安定な” 対照としてヒト臍帯静脈細胞 (HUVEC) または微小血管内皮細胞 (HMEC)] がオリゴチドまたはデフィブロチド (それぞれ10  $\mu\text{g/ml}$ ) の存在下または不存在下で7日間温置された。重要なことに、デフィブロチドの単独添加後、HUVECおよびHMECはそれらの管形成能に影響されることはなく、これはデフィブロチドおよび/またはオリゴチドが分化転換している内皮細胞のみを標的としていることを示す (図1A)。しかしながら、デフィブロチドが繰り返して添加されたときには、それは、成熟した完全に分化した内皮細胞の血管新生もブロックすることができた (以下を参照)。

20

#### 【0010】

NIHが提供している無料のソフトウェアの助けを借りて (ImageJ、<http://rsb.info.nih.gov/ij/>)、我々はこれらの影響を定量化することができ、管の全長および写真の面積が算定され、次に微小血管密度 (MVD) が全長/面積 [ $\text{pix}^{-1}$ ] として与えられる。DFはTuDC-ELCのMVDを有意に ( $p=0.02$ 、TTEST) 抑制する (図1B)。

#### 【0011】

他の血管新生分析によりこれらのデータを裏づけるために、DFが毎日投与されたときに、Matrigel (商標) 中でのラット大動脈内皮細胞の発芽がほぼ100%で抑えられてたが、これはDFが分化転換に作用するだけでなく、成熟し完全に分化した内皮細胞にも作用することを示している。

30

#### 【0012】

大動脈リング分析は、大血管の内皮細胞を調査する。しかし、しばしば腫瘍血管系は微小血管内皮細胞から成る。従って、第3のインビトロ血管新生分析が、9-11日の培養後の皮膚線維芽細胞層を通じて血管新生する微小血管内皮細胞に基づいて行われた。これらの血管様構造は、その後CD31およびvWFの染色により視覚化されうる。

#### 【0013】

図3 (AおよびB) に示されたように、DFは毎日投与の優位性を有してヒト微小血管内皮細胞の血管新生をブロックすることもできる。興味深いことに、10  $\mu\text{g/ml}$  前後の濃度が最も効果的であるように見える。DFの1回投与では血管新生を有意にブロックすることはできない。

40

#### 【0014】

総合すると、我々のデータは、デフィブロチドおよび/またはオリゴチドは、腫瘍関連の分化転換している内皮細胞の血管新生およびすでに存在している血管系の細胞から生じる血管新生をブロックできることを、強く示している。

#### 【0015】

オリゴチドおよびデフィブロチドがインビボでも血管新生を阻害するかどうか、進行中の研究の主題である。我々は現在、高度に血管新生がなされたヒト胃癌マウスモデル (

50

異種移植系)でのデフィブロチドの効果を調査する背部皮膚チャンバー分析(14)を行っている。最初のデータは、DF処理をされた腫瘍の微小血管密度(MVD)は、対照腫瘍のそれよりも低いということを明白に示している。この一連の実験はしかるべき時に再現されうる。

【0016】

DFが血管新生をブロックできる作用の機構は依然として明らかにされていないが、ウェスタンブロット分析からの予備的な証拠は、マイトーゲン活性化されたタンパク質キナーゼである活性化されたp70S6キナーゼ(p-p70S6)に対してDFが制御する効果を示している。

【0017】

p70S6キナーゼの影響の付加的な証拠が、p70S6キナーゼ阻害剤DRBの存在下または不存在下で温置されたHMEを用いることを伴う別の管形成分析から得られた。

【0018】

同種幹細胞移植(SCT)を受けた患者(p t s.)について利用できる最初の臨床データもある: 17のデフィブロチド処置を受けた患者のコホートにおいて、血清VEGF水準の著しい減少が見られ、これはまたデフィブロチドが腫瘍内皮細胞の発芽に対して増殖因子除去を通じて作用しうることを示している。

【0019】

デフィブロチドおよびオリゴチドは、血管新生依存性の腫瘍の治療にとって強力な候補であり、そして、単独またはラパマイシン(14)のような他の抗血管新生薬剤との組み合わせで用いられうる。興味深いことに、ラパマイシンは、抗血栓性および線維素溶解性のデフィブロチドの同時使用により弱められうるプロトロンビン活性(15)の負の副作用を有する。

【0020】

[参考文献]

1. 米国特許第5646127号明細書
2. 米国特許第5646268号明細書
3. 米国特許第6046172号明細書
4. 米国特許第4985552号明細書
5. 米国特許第5223609号明細書

10

20

30

6. 't Veer, L.J., et al. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 415, 530-536.
7. Abdalla, S.A., et al. (1999) Prognostic relevance of microvessel density in colorectal tumours. *Oncol. Rep.*, 6, 839-842. 10
8. Andersen, N.F., et al. (2005) Syndecan-1 and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival. *Br. J. Haematol.*, 128, 210-217.
9. Bostwick, D.G. & Iczkowski, K.A. (1998) Microvessel density in prostate cancer: prognostic and therapeutic utility. *Semin. Urol. Oncol.*, 16, 118-123. 20
10. Eissner, G., et al. (2002) Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood*, 100, 334-340.
11. Fernandez, P.B., et al. (2001) Dendritic cells derived from peripheral monocytes express endothelial markers and in the presence of angiogenic growth factors differentiate into endothelial-like cells. *Eur. J. Cell Biol.*, 80, 99-110. 30
12. Folkman, J., et al. (1971) Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.*, 133, 275-288. 40
13. Fontanini, G., et al. (1995) Microvessel count predicts metastatic disease and survival in non-small cell lung cancer. *J. Pathol.*, 177, 57-63.

14. Guba, M., et al. (2002) Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.*, 8, 128-135.
15. Guba, M., et al. (2005) Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presence of VEGF. *Blood*. 10
16. Hanahan, D. & Folkman, J. (1996) Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 86, 353-364.
17. Hasan, J., et al. (2002) Intra-tumoural microvessel density in human solid tumours. *Br. J. Cancer*, 86, 1566-1577. 20
18. Helmlinger, G., et al. (1997) Interstitial pH and pO<sub>2</sub> gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nat. Med.*, 3, 177-182.
19. Kainz, C., et al. (1995) Prognostic value of tumour microvessel density in cancer of the uterine cervix stage IB to IIB. *Anticancer Res.*, 15, 1549-1551. 30
20. Morabito, A., et al. (2004) Antiangiogenic strategies, compounds, and early clinical results in breast cancer. *Crit Rev. Oncol. Hematol.*, 49, 91-107.
21. Podar, K. & Anderson, K.C. (2005) The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood*, 105, 1383-1395. 40
22. Staton, C.A., et al. (2004) Current methods for assaying angiogenesis in vitro and in vivo. *Int. J. Exp. Pathol.*, 85, 233-248.

23. Sun, H.C., et al. (1999) Microvessel density of hepatocellular carcinoma: its relationship with prognosis. J.Cancer Res.Clin.Oncol., 125, 419-426.
24. Verheul, H.M., et al. (2004) Are tumours angiogenesis-dependent? J.Pathol., 202, 5-13.
25. Weidner, N., et al. (1992) Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. J.Natl.Cancer Inst., 84, 1875-1887. 10
26. Xiangming, C., et al. (1998) Angiogenesis as an unfavorable factor related to lymph node metastasis in early gastric cancer. Ann.Surg.Oncol., 5, 585-589. 20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 1 】

【図 1 A】オリゴチドおよびDFがELCの管形成を阻害するが、HMECまたはHUVECの管形成は阻害しないことを示す写真である。

【図 1 B】DFが管形成を阻害するが、TuDC-ELCの分化転換は阻害しないことを示す写真およびグラフである。

【図 2】DFが大動脈リング分析においてEC発芽を防ぐことを示す写真およびグラフである。 30

【図 3 A】DFがAngioKit（商標）分析において、ヒト微小血管内皮細胞の血管新生を防ぐことを示す写真である。

【図 3 B】DFがAngioKit（商標）分析において、ヒト微小血管内皮細胞の血管新生を防ぐことを示すグラフである。



【 図 1 A 】

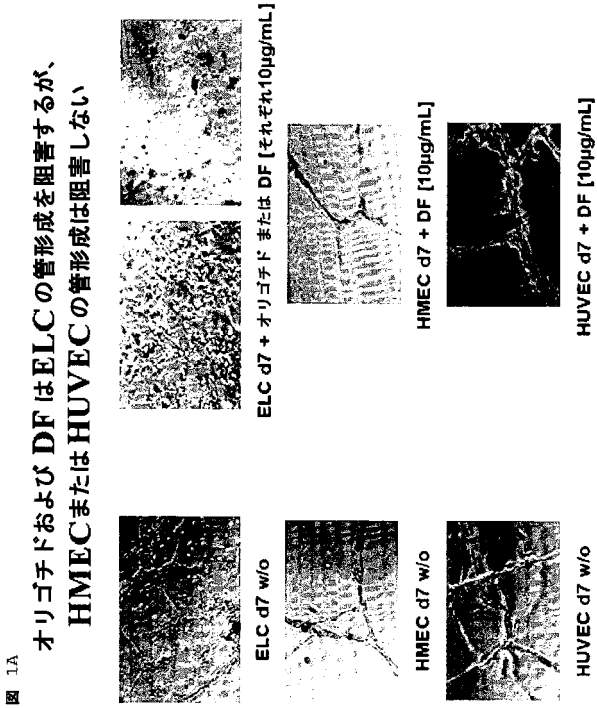


図 1A

【 図 1 B 】

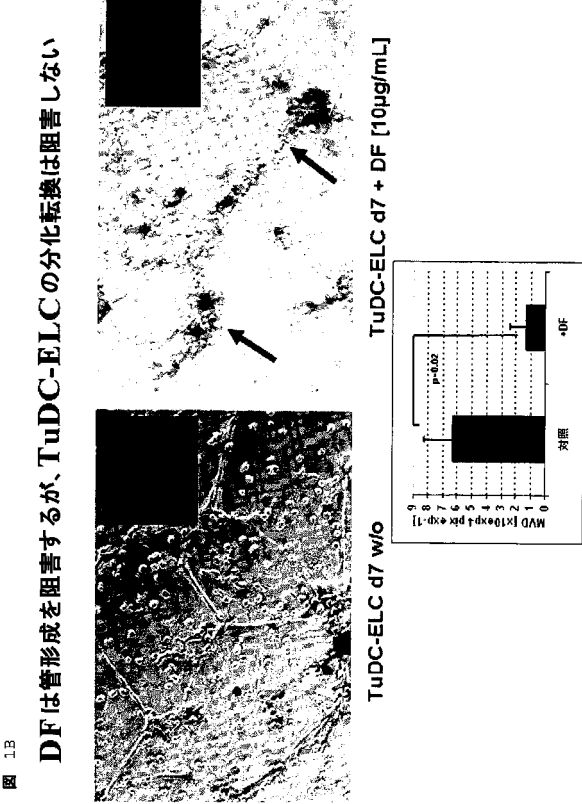


図 1B

【 図 2 】

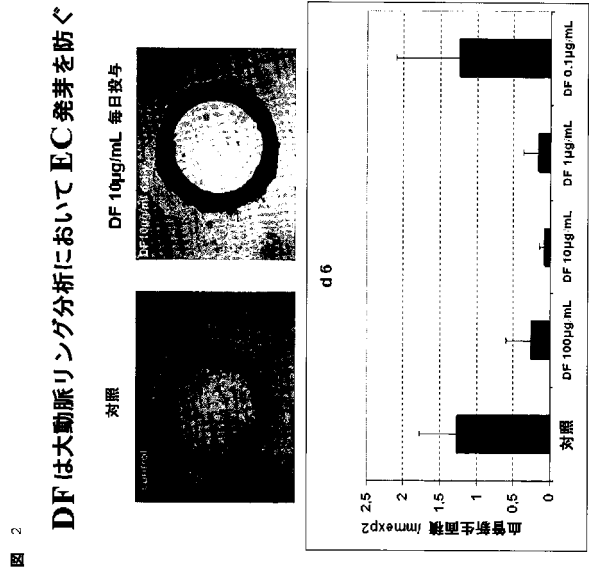


図 2

【 図 3 A 】

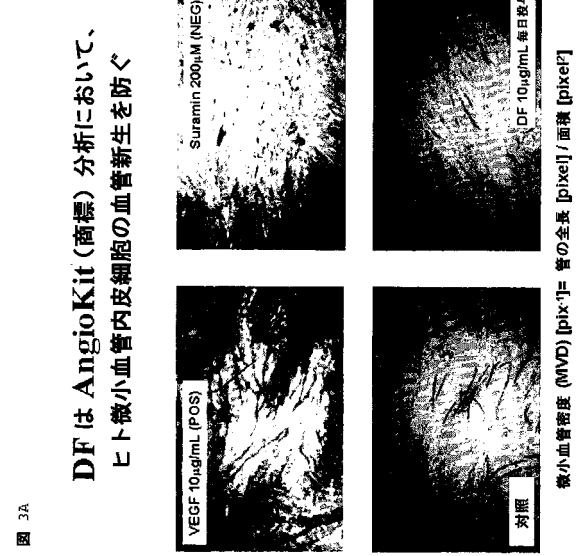
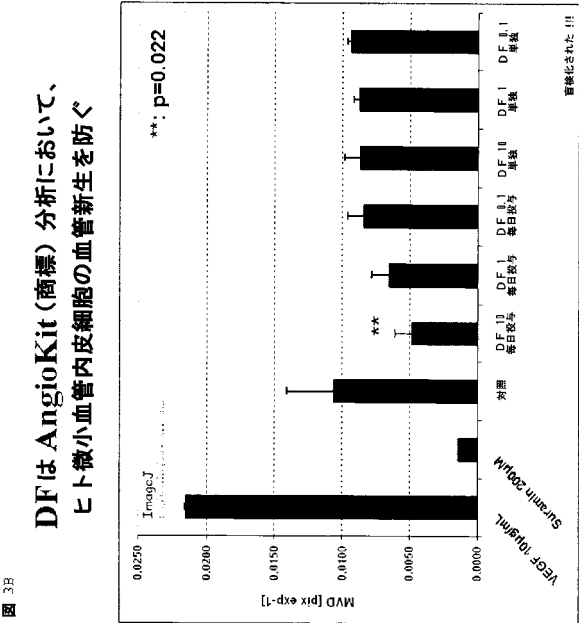


図 3A

【図 3 B】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/060306

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/711 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 40 384 A1 (MAX-DELBRUECK-CENTRUM FUER MOLEKULARE MEDIZIN, 13125 BERLIN, DE) 11 March 1999 (1999-03-11) claims 1,3,7,13	1-12
X	WO 98/48843 A (BURCOGLU, ARSINUR) 5 November 1998 (1998-11-05) claims 1,17-23	1-12
X	WO 98/54313 A (MCGILL UNIVERSITY) 3 December 1998 (1998-12-03) claim 16 page 15 - page 16; table 1	1-12
X	US 5 919 772 A (SZYF ET AL) 6 July 1999 (1999-07-06) claims 1,7,8	1-12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  20 July 2006		Date of mailing of the international search report  25/09/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Albayrak, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/060306

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 558 833 A (CRINOS INDUSTRIA FARMACOBIOLOGICA S.P.A) 8 September 1993 (1993-09-08) claims 1-30 -----	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/060306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19740384	A1	11-03-1999	NONE	
WO 9848843	A	05-11-1998	AU 754242 B2 AU 7160998 A CA 2259041 A1 EP 1202750 A1	07-11-2002 24-11-1998 05-11-1998 08-05-2002
WO 9854313	A	03-12-1998	AU 8125098 A CA 2291595 A1 EP 0985035 A2 JP 2002512508 T US 6221849 B1	30-12-1998 03-12-1998 15-03-2000 23-04-2002 24-04-2001
US 5919772	A	06-07-1999	AT 221914 T AU 700264 B2 AU 1296195 A CA 2177732 A1 DE 69431164 D1 DE 69431164 T2 DK 731835 T3 EP 0731835 A1 ES 2180622 T3 JP 9511125 T PT 731835 T WO 9515378 A1 US 5578716 A	15-08-2002 24-12-1998 19-06-1995 08-06-1995 12-09-2002 08-05-2003 28-10-2002 18-09-1996 16-02-2003 11-11-1997 29-11-2002 08-06-1995 26-11-1996
EP 0558833	A	08-09-1993	AU 655087 B2 AU 2968592 A BE 1008163 A5 BR 9204931 A CA 2083416 A1 CH 685298 A5 CN 1073448 A FR 2684675 A1 GR 92100527 A IL 103757 A IT 1252174 B JP 5247083 A LU 88197 A1 MX 9207137 A1 PT 101113 A US 6046172 A ZA 9208878 A	01-12-1994 10-06-1993 06-02-1996 15-06-1993 10-06-1993 31-05-1995 23-06-1993 11-06-1993 31-03-1994 18-02-1997 05-06-1995 24-09-1993 17-05-1993 01-08-1993 28-02-1994 04-04-2000 22-06-1993

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01) C 1 2 N 15/00 A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 フェルロ, ローラ アイリス  
 イタリア国, 2 0 1 2 1 ミラノ, ピアツェッタ プレラ 2 4 / 6

F ターム(参考) 4B024 AA01 BA80 CA01 DA03  
 4C084 AA13 AA19 MA02 MA17 MA66 NA14 ZB261 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 MA17 MA66 NA14 ZB26  
 ZC75

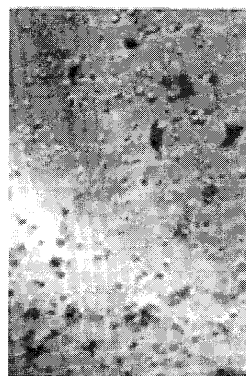
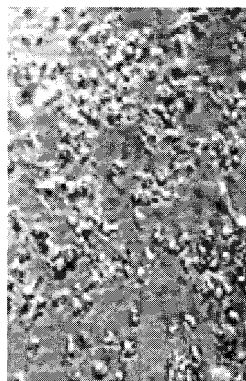
【要約の続き】

A

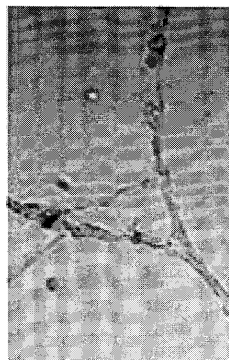
オリゴチドおよび DF は ELC の管形成を阻害するが、  
HMEC または HUVEC の管形成は阻害しない



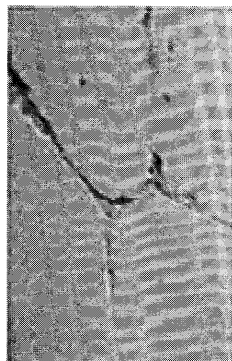
ELC d7 w/o



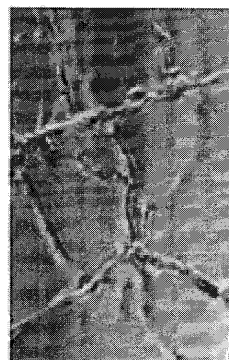
ELC d7 + オリゴチド または DF [それぞれ10 $\mu$ g/mL]



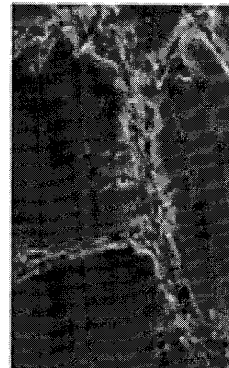
HMEC d7 w/o



HMEC d7 + DF [10 $\mu$ g/mL]



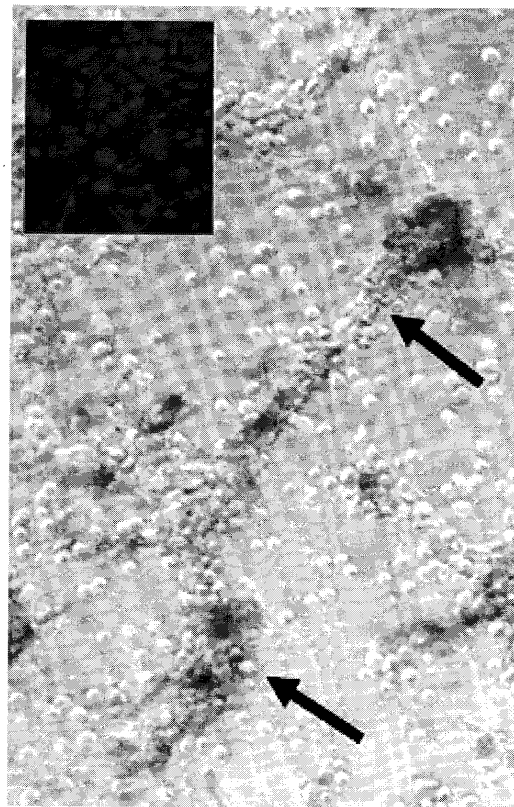
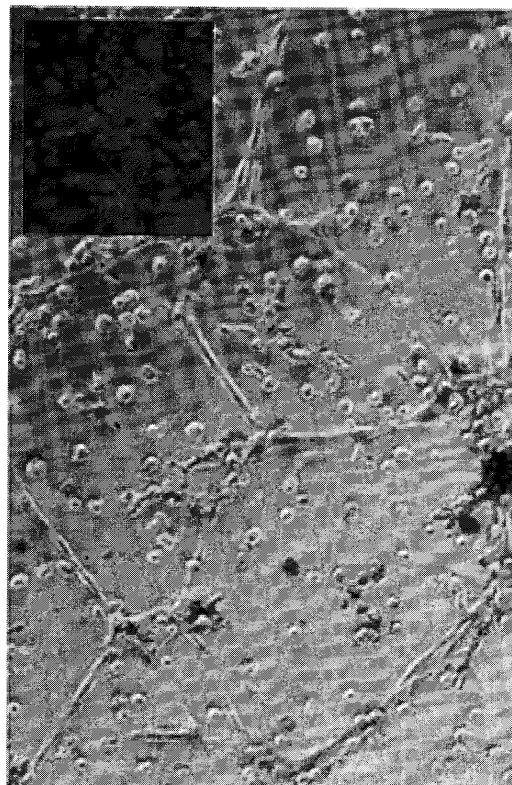
HUVEC d7 w/o



HUVEC d7 + DF [10 $\mu$ g/mL]

B

DFは管形成を阻害するが、TuDC-ELCの分化転換は阻害しない



TuDC-ELC d7 w/o

TuDC-ELC d7 + DF [10µg/mL]

