

【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9月28日(2006.9.28)

【公表番号】特表2005-539031(P2005-539031A)

【公表日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-050

【出願番号】特願2004-529471(P2004-529471)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 38/27 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

C 1 2 N 9/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/08

A 6 1 K 37/48

A 6 1 K 37/36

A 6 1 K 37/24

C 1 2 N 9/00

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成18年8月14日(2006.8.14)

【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】

哺乳動物eNOSポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含んでなる、重症肢虚血(CLI)の治療のための医薬組成物。

【請求項2】

前記eNOSポリペプチドがヒトeNOSポリペプチドである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前期ヒトeNOSポリペプチドのアミノ酸配列が配列番号:1である請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記eNOSポリペプチドが哺乳動物細胞内でリン酸化されているヒトeNOSのーアミノ酸残基に対応する位置に少なくとも1つの変異を含む請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記eNOSポリペプチドが配列番号:1のアミノ酸残基495に対応する位置に変異を含む請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記eNOSポリペプチドが配列番号:1のアミノ酸残基1177に対応する位置に変異を含む請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記eNOSポリペプチドが配列番号:1のアミノ酸残基495に対応する位置に第1変異を、またアミノ酸残基1177に対応する位置に第2変異を、それぞれ含む請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記eNOSポリペプチドが配列番号:1のアミノ酸残基495に対応する位置に第1変異を、アミノ酸残基1177に対応する位置に第2変異を、またアミノ酸残基2に対応する位置に第3変異を、それぞれ含む請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項9】

アミノ酸残基495に対応する位置の変異がAla、Val、LeuまたはIleへのアミノ酸置換である請求項6、7または8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

アミノ酸残基1177に対応する位置の変異がAspへのアミノ酸置換である請求項6、7または8に記載の医薬組成物。

【請求項11】

アミノ酸残基2に対応する位置の変異がAlaへのアミノ酸置換である請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記eNOSポリペプチドのリン酸化の度合いが基準ポリペプチドに比して加減されている請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記eNOSポリペプチドが基準ポリペプチドに比してカルモジュリンに対する結合アフィニティーを高めている請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記eNOSポリペプチドの $\text{Ca}^{++}$ -カルモジュリン仲介刺激で $\text{Ca}^{++}$ 依存性が基準eNOSポリペプチドに比して低下している請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記eNOSポリペプチドが基準eNOSポリペプチドに比して、より高いeNOS活性を有する請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記活性がNOの生成である請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記活性が還元酵素活性である請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記基準ポリペプチドのアミノ酸配列がヒトeNOSのアミノ酸配列であるか、またはヒトeNOSのアミノ酸配列に由来する請求項12、13、14、15、16または17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記基準ポリペプチドのアミノ酸配列が配列番号:1であるか、または配列番号:1に由来する請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記eNOSポリペプチドのアミノ酸配列がヒトeNOSのアミノ酸配列と実質的に相同である請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記eNOSポリペプチドのアミノ酸配列が配列番号:1のアミノ酸配列と95~99%の配列相同性を有する請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記ポリヌクレオチドがeNOSポリペプチドをコードする核酸配列を含む組換えベクターであり、該核酸配列は該eNOSが細胞中で発現するように、少なくとも1つの調節配列に作

用可能に連結されている請求項 1 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記核酸配列がプロモーターに作用可能に連結されている請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記組換えベクターがウイルスベクターである請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記ウイルスベクターがアデノウイルスベクターである請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記治療が患者細胞中のeNOS活性を調節するステップを含む請求項 1 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

細胞が内皮細胞である請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

細胞が骨髓由来細胞である請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

患者へのポリヌクレオチドの投与前、投与中または投与後に、1つまたは複数の血管新生因子を投与するステップをさらに含む請求項 1 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記血管新生因子がHGF、VEGF、FGF、内皮成長因子、上皮成長因子、血小板由来成長因子、TGF-アルファ、TGF-ベータ、PDGF、TNA-アルファまたはIGF、De1-1からなる血管新生因子群より選択される請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

投与が患者細胞へのポリヌクレオチドのex vivo導入を含む請求項 1 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

投与が患者の病変組織へのポリヌクレオチドのデリバリーを含む請求項 1 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

投与が患者の末梢血管系へのポリヌクレオチドのデリバリーを含む請求項 1 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

患者肢筋への筋内注射または動脈内注射用である請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

eNOSポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含んでなる血管新生の治療のための医薬組成物であって、該eNOSポリペプチドが哺乳動物細胞内でリン酸化されている哺乳動物eNOSの一アミノ酸残基に対応する位置に少なくとも1つの変異を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3 6】

eNOSポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含んでなる微小血管機能障害の治療のための医薬組成物であって、該eNOSポリペプチドが哺乳動物細胞内でリン酸化されている哺乳動物eNOSの一アミノ酸残基に対応する位置に少なくとも1つの変異を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3 7】

eNOSポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含んでなる重症肢虚血(CLI)の治療のための医薬組成物であって、該eNOSポリペプチドが哺乳動物細胞内でリン酸化されている哺乳動物eNOSの一アミノ酸残基に対応する位置に少なくとも1つの変異を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記eNOSポリペプチドが配列番号:1のアミノ酸残基495に対応する位置に変異を含み、

また該変異はAla、Val、LeuまたはIleへのアミノ酸置換である請求項35、36または37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記eNOSポリペプチドが配列番号:1のアミノ酸残基1177に対応する位置に変異を含み、また該変異はAspへのアミノ酸置換である請求項35、36または37に記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記eNOSポリペプチドが、

(i) アミノ酸残基495に対応する位置に、Ala、Val、LeuまたはIleへのアミノ酸置換である第1変異を、また

(ii) 配列番号:1のアミノ酸残基1177に対応する位置に、Aspへのアミノ酸置換である第2変異を、

それぞれ含む請求項1、35、36または37に記載の医薬組成物。

【請求項41】

前記eNOSポリペプチドが、

(i) アミノ酸残基495に対応する位置に、Ala、Val、LeuまたはIleへのアミノ酸置換である第1変異を、

(ii) 配列番号:1のアミノ酸残基1177に対応する位置に、Aspへのアミノ酸置換である第2変異を、また

(iii) 配列番号:1のアミノ酸残基2に対応する位置に、Alaへのアミノ酸置換である第3変異を、

それぞれ含む請求項1、35、36または37に記載の医薬組成物。