

【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8月10日(2006.8.10)

【公表番号】特表2006-506329(P2006-506329A)

【公表日】平成18年2月23日(2006.2.23)

【年通号数】公開・登録公報2006-008

【出願番号】特願2004-516828(P2004-516828)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7016 (2006.01)
A 2 3 C 9/152 (2006.01)
A 2 3 L 1/00 (2006.01)
A 2 3 L 3/3472 (2006.01)
A 6 1 K 8/60 (2006.01)
A 6 1 K 8/00 (2006.01)
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/702 (2006.01)
A 6 1 K 31/7032 (2006.01)
A 6 1 K 47/48 (2006.01)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/12 (2006.01)
A 6 1 P 3/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
C 0 7 H 7/027 (2006.01)
C 0 8 B 37/08 (2006.01)
C 1 2 Q 1/04 (2006.01)
G 0 1 N 33/569 (2006.01)
B 0 1 D 39/00 (2006.01)
C 0 7 H 3/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7016
A 2 3 C 9/152
A 2 3 L 1/00 F
A 2 3 L 3/3472
A 6 1 K 7/00 F
A 6 1 K 7/16
A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 31/702
A 6 1 K 31/7032
A 6 1 K 47/48
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 31/04
C 0 7 H 7/027
C 0 8 B 37/08 Z
C 1 2 Q 1/04

G 0 1 N 33/569 F
 B 0 1 D 39/00 A
 C 0 7 H 3/06

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月22日(2006.6.22)

【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

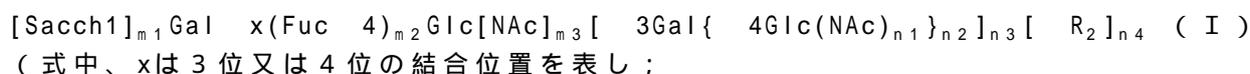
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも2種の化合物の精製画分を包含する治療用の医薬組成物であって、該化合物は、下記式(I)及び(II)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列であるか又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物であり、該医薬組成物が下記式(I)で表される病原体レセプターを1種だけ包含する場合にのみ、下記式(II)で表される少なくとも1種のアルファ-ヘキソースレセプターを共に包含することを特徴とする医薬組成物。



Sacch1はGlcNAc 3、Gal 3、GalNAc 4、Gal 4又はNeu5X 3/6であり、式中のXはAc又はGcであり；

n1、n2、n3、n4、m1、m2及びm3は各々独立に0又は1であるが、但し、xが3位、m1が0、且つm3が1の場合にのみ、m2は1でもよく、Sacch1がNeu5X 3、Gal 3、GalNAc 4又はGal 4である場合にのみ、m3は0でもよく、n4が1の場合には、m3とn3は共に0であり、n4が0の場合には、m1、m2及びn3のいずれかが1であり；

R₂は、ヒドロキシ脂肪酸を含むセラミド又はヒドロキシ脂肪酸を含むセラミドの類似体であり；そして

Sacch1がGal 3又はGalNAc 4であり、式(I)で表されるレセプターが少なくとも2種包含される場合には、レセプターは互いに式(I)中のSacch1、x、m2及びn4から選ばれる少なくとも1種が異なり、2つのシアル酸レセプター又は2つのネオラクトレセプターが包含されることはない。)



(式中、HexはGal又はManであり、nは0又は1であり、p及びrはMan残基間の3位又は6位の結合位置を表すが、

但し、HexがManの場合には、pが3位でrが6位であるか、pが6位でrが3位であり、HexがGalの場合には、pが4位でnは0であるが、この時、式(II)で表されるレセプターが上記式(I)で表されるGal 4Galレセプターと共に包含されることはない。)

【請求項2】

該病原体阻害性オリゴ糖配列の末端活性化配列がGal 4である場合には、該医薬組成物は部分エピトープであるGal 4Galを包含してもよく、所望により、下記式：



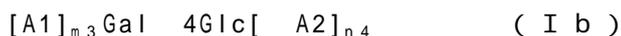
(式中、nは0又は1である。)

で表されるオリゴ糖配列を含むマンノースレセプターを更に包含することを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

該化合物が下記式(Ib)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列であるか又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物であり、

少なくとも2種の該化合物の精製画分を包含することを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。



(式中、 $m3$ 及び $n4$ は各々独立に0又は1であり；

$A1$ は、 $GalNAc\ 4$ 、 $Gal\ 4$ 、 $Neu5X\ 3$ 、 $Neu5X\ 6$ 、 $GalNAc\ 3Gal\ 4$ 、 $Gal\ 3GalNAc\ 4$ 、 $Gal\ 4GlcNAc\ 3$ 、 $GlcNAc\ 3Gal\ 4GlcNAc$ 、 $Gal\ 3GlcNAc\ 3$ 、 $Neu5X\ 3Gal\ 4GlcNAc\ 3$ 、 $Neu5X\ 6Gal\ 4GlcNAc\ 3$ 及び $Gal\ 3(Fuc\ 3)GlcNAc\ 3$ からなる群より選ばれる天然型非還元末端活性化配列であり、式中の X は Ac 又は Gc であり；そして、

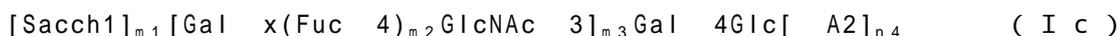
$A2$ は、ヒドロキシ脂肪酸を含むセラミド又はヒドロキシ脂肪酸を含むセラミドの類似体である。)

【請求項4】

式(Ib)中の $A1$ が、 $Gal\ 4$ 、 $Neu5X\ 3$ 、 $Neu5X\ 6$ 、 $Gal\ 4GlcNAc\ 3$ 及び $Gal\ 3GlcNAc\ 3$ からなる群より選ばれる配列であることを特徴とする、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

該化合物が下記式(Ic)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列であるか又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物であり、少なくとも2種の該化合物の精製画分を包含することを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。



(式中、 x は3位又は4位の結合位置を表し；

$Sacch1$ は $GlcNAc\ 3$ 、 $Gal\ 3$ 、 $GalNAc\ 4$ 、 $Gal\ 4$ 又は $Neu5X\ 3/6$ であり、式中の X は Ac 又は Gc であり；

$n4$ 、 $m1$ 、 $m2$ 及び $m3$ は各々独立に0又は1であるが、

但し、 x が3位の場合にのみ、 $m2$ は1でもよく、

$Sacch1$ が $GlcNAc\ 3$ の場合には、 $m3$ は1であり、 x は4位であり、

$m1$ が1の場合又は $n4$ が1の場合にのみ、 $m3$ は0でもよく、

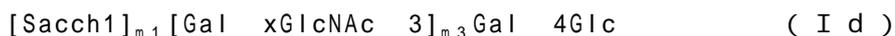
$n4$ が0の場合には、 $m1$ 又は $m3$ が1であり；そして

$A2$ は、ヒドロキシ脂肪酸を含むセラミド又はヒドロキシ脂肪酸を含むセラミドの類似体であるが；

但し、該医薬組成物が包含する少なくとも2種のレセプターは互いに式(Ic)中の $Sacch1$ 、 x 、 $m2$ 及び $n4$ から選ばれる少なくとも1種が異なる。)

【請求項6】

該化合物が下記式(Id)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列であるか又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物であり、少なくとも2種の化合物の精製画分を包含することを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。



(式中、 x は3位又は4位の結合位置を表し；

$Sacch1$ は $Gal\ 4$ 、 $Neu5X\ 3$ 又は $Neu5X\ 6$ であり、式中の X は Ac 又は Gc であり；そして

$m1$ 及び $m3$ は各々独立に0又は1であるが、但し、 $m1$ 又は $m3$ が1であり；

但し、該医薬組成物が包含する少なくとも2種のレセプターは互いに式(Id)中の $Sacch1$ 及び x から選ばれる少なくとも1種が異なる。)

【請求項7】

該オリゴ糖配列が、 $Gal\ 4Gal\ 4Glc$ 、 $NeuNAc\ 3Gal\ 4Glc$ 、 $NeuNAc\ 6Gal\ 4Glc$ 、 $NeuNAc\ 3Gal\ 4GlcNAc$ 、 $NeuNAc\ 6Gal\ 4GlcNAc$ 、 $Gal\ 4GlcNAc\ 3Gal\ 4Glc$ 及び $Gal\ 3GlcNAc\ 3Gal\ 4Glc$ からなる群より選ばれる配列であることを特徴とする、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

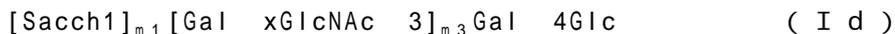
シアリル化オリゴ糖を含有するウシ乳の画分を、少なくとも一種の中性オリゴ糖と共に用いることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

該病原体阻害性オリゴ糖配列が、グロボオリゴ糖、ネオラクトオリゴ糖及びシアリルオリゴ糖からなる群より選ばれる 2 種の異なるオリゴ糖からなる混合物を含むことを特徴とする、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

下記式 (I d) で表される一価型のオリゴ糖を 1 つ用いることを特徴とする、毒素非産生性下痢原性大腸菌によって生じるヒト疾患に対する治療用医薬組成物の製造方法。



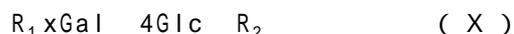
(式中、xは3位又は4位の結合位置を表し；

Sacch1はGal 4、Neu5X 3又はNeu5X 6であり、式中のXはAc又はGcであり；そしてm1及びm3は各々独立に0又は1であるが、但し、m1又はm3は1である。)

【請求項 11】

少なくとも2種の化合物の精製画分を包含する治療用の医薬組成物であって、該化合物は病原体阻害性オリゴ糖配列であるか又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物であり、該病原体阻害性オリゴ糖配列は下記 (a) ~ (h) の病原体レセプターからなる群より選ばれる少なくとも2種であることを特徴とする医薬組成物。

(a) 下記式 (X) で表されるラクトシルセラミドレセプター：



(式中、xは3位又は4位の結合位置を表し；

R₂は、ヒドロキシ脂肪酸を含むセラミド又はヒドロキシ脂肪酸を含むセラミドの類似体であり；そして、

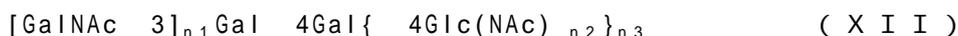
R₁は、Gal 、Gal 、GalNAc 、GlcNAc 、還元末端にGal 、Gal 、GalNAc 又はGlcNAc を有する更に長いオリゴ糖、あるいはNeu5X であり、式中のXはAc又はGcであるが、但し、R₁がGlcNAc 又はNeu5X の場合には、xは3位を表す。)

(b) 下記式 (X I) で表されるガングリオレセプター：



(式中、n1、n2及びn3は各々独立に0又は1であるが、但し、n1又はn3は1であり、且つ、オリゴ糖配列にシアル酸は結合していない。)

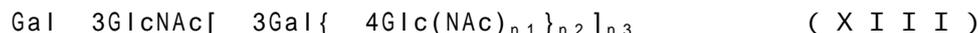
(c) 下記式 (X I I) で表されるGal 4Galレセプター：



(式中、n1、n2及びn3は各々独立に0又は1であり；そして

GalNAc残基は、所望により、他の単糖残基により置換されている。)

(d) 下記式 (X I I I) で表されるラクトレセプター：



(式中、n1、n2及びn3は各々独立に0又は1である。)

(e) 下記式 (X I V) で表されるネオラクトレセプター：



(式中、n1、n2、n3及びn4は各々独立に0又は1であり、n1が1の場合には、非還元末端GlcNAcは単糖残基又はオリゴ糖によって置換することができる。)

(f) 下記式 (X V) で表されるフコシルレセプター：



(式中、n1、n2、及びn3は各々独立に0又は1である。)

(g) 下記式 (X V I) で表されるシアル酸レセプター：



(式中、XはAc又はGcであり、従ってシアル酸残基はNeu5Ac又はNeu5Gcであり；

n1及びn2は各々独立に0又は1であり；

pは3位又は6位の結合位置を表し；そして

r及びsはいずれも3位又は4位の結合位置を表すが、但し、rが3位である場合にはsは4位であり、rが4位である場合にはsは3位である。）

(h) 下記式(XVII)で表されるマンノースレセプター：



(式中、 n_1 は0又は1であり；そして

p及びrはMan残基間の3位又は6位の結合位置を表すが、但し、pが3位である場合にはrは6位であり、pが6位である場合にはrは3位である。）

【請求項12】

該ラクトシルセラミドレセプター(a)が、ラクトシルセラミド、ヒドロキシ脂肪酸を含むラクトシルセラミド、3位炭素原子が修飾されたガラクトース残基を有するラクトシルセラミド及びイソグロボトリアシルセラミドからなるレセプターオリゴ糖配列群より選ばれることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

該ガングリオレセプター(b)が、Gal₃GalNAc₄Gal₄Glc、Gal₃GalNAc₄Gal、Gal₃GalNAc、GalNAc₄Gal及びGalNAc₄Gal₄Glcからなるレセプターオリゴ糖配列群より選ばれることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

該Gal₄Galレセプター(c)が、Gal₄Gal₄Glc、Gal₄Gal₄GlcNAc及びGal₄Galからなるレセプターオリゴ糖配列群より選ばれることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項15】

該ラクトレセプター(d)を表す式(XIII)において、 n_3 が1であることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項16】

該ラクトレセプター(d)が、Gal₃GlcNAc₃Gal、Gal₃GlcNAc₃Gal₄Glc、Gal₃GlcNAc₃Gal₄GlcNAc及びGal₃GlcNAc₃Gal₃GlcNAcからなるレセプターオリゴ糖配列群より選ばれることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項17】

該ネオラクトレセプター(e)を表す式(XIV)において、還元末端GlcNAcが単糖残基Gal₄又はオリゴ糖GlcNAc₃Gal₄で置換されているか、あるいは n_1 又は n_4 が1であることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項18】

該ネオラクトレセプター(e)が、GlcNAc₃Gal₄GlcNAc、Gal₄GlcNAc₃Gal、Gal₄GlcNAc₃Gal₄Glc、Gal₄GlcNAc₃Gal₄GlcNAc、GlcNAc₃Gal₄GlcNAc₃Gal₄Glc及びGlcNAc₃Gal₄GlcNAc₃Gal₄GlcNAcからなるレセプターオリゴ糖配列群より選ばれることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項19】

該フコシルレセプター(f)を表す式(XV)において、 n_3 が1であることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項20】

該フコシルレセプター(f)が、ルイスa構造を有するレセプターオリゴ糖配列であることを特徴とする、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項21】

該ルイスa構造を有するオリゴ糖配列が、Gal₃(Fuc₄)GlcNAc₃Gal、Gal₃(Fuc₄)GlcNAc₃Gal₄GlcNAc及びGal₃(Fuc₄)GlcNAc₃Gal₄Glcからなるオリゴ糖配列群より選ばれることを特徴とする、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

該シアル酸レセプター(g)が、Neu5X₃Gal₃(Fuc₄)GlcNAc構造、Neu5X₃Gal₄(Fuc₃)GlcNAc構造、Neu5X₃Gal₄(Fuc₃)Glc構造、

Neu5X 3Gal 3GlcNAc構造、Neu5X 3Gal 4GlcNAc構造、Neu5X 3Gal 4Glc構造、Neu5X 6Gal 4GlcNAc構造又はNeu5X 6Gal 4Glc構造を有するオリゴ糖配列であることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

該マンノースレセプター (h) が、Man 3 (Man 6) Man 結合体であることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

該化合物の少なくとも一種が、一価の型であることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

該化合物の少なくとも一種が、多価の担体に結合していることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

一価型の化合物が、グリコシルアミン、グリコシルアミド、メチルグリコシド、並びに他の N - グリコシド、C - グリコシド及び S - グリコシドを含むグリコシド類から選ばれる 1 種であることを特徴とする、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

該多価の担体が、炭水化物担体又は粒状担体であることを特徴とする、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

該炭水化物担体が可溶性であることを特徴とする、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

該炭水化物担体が、レセプターオリゴ糖配列を含む細菌由来の多糖又はその部分であることを特徴とする、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

該粒状担体が、炭水化物粒子、合成樹脂粒子又は細胞であることを特徴とする、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

該炭水化物担体が、抗原性又は免疫促進性の炭水化物結合体であることを特徴とする、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

該病原体阻害性オリゴ糖配列が、免疫細胞又は免疫防御タンパク質に病原体を結合するものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

該医薬組成物が、消化器系感染症の予防又は治療用であることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

該消化器系感染症が下痢の病因となることを特徴とする、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

該消化器系感染症が、旅行者下痢、小児下痢、持続性下痢、水様下痢、出血性大腸炎又は溶血性尿毒症症候群の病因となることを特徴とする、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

該感染症が、EPEC (腸管病原性大腸菌)、ETEC (毒素原性大腸菌)、EHEC (腸管出血性大腸菌)、EIEC (腸管侵入性大腸菌) 又はEAEC (腸管凝集性大腸菌) によるものであることを特徴とする、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

該感染症が、Vibrio choleraeを含むビブリオ属細菌、Campylobacter jejuniを含むカンピロバクター属細菌、エントアメーバ属原虫を含む腸内寄生真核生物、Salmonella typ

himuriumを含むサルモネラ属細菌、シゲラ属細菌、アエロモナス属細菌、人畜共通感染性ヘリコバクター属細菌、リステリア属細菌又はロタウイルスによるものであることを特徴とする、請求項33～35のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項38】

該感染症の病因を診断していないことを特徴とする、請求項33～37のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項39】

少なくとも2種の化合物の精製画分を包含する組成物を用いた消化器系感染症の予防又は治療用薬剤の製造方法であって、該化合物は上記式(I)及び(II)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列であるか又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物であり、式(I)で表される病原体レセプターを1種だけ用いる場合にのみ、式(II)で表される少なくとも1種のアルファ-ヘキソースレセプターを共に用いることを特徴とする製造方法。

【請求項40】

該医薬組成物が、肺疾患の予防又は治療用であることを特徴とする、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項41】

該医薬組成物をヒトの治療に用いることを特徴とする、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項42】

該医薬組成物を動物の治療に用いることを特徴とする、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項43】

Fuc 2Gal、Fuc 3GlcNAc、Fuc 3Glc、NeuNAc 8NeuNAc、Fuc 2Gal 3/4GlcNAc、Fuc 2Gal 4Glc、Fuc 2Gal 4(Fuc 3)Glc、Gal 4(Fuc 3)GlcNAc、Fuc 2Gal 3/4(Fuc 4/3)GlcNAc及びガングリオ系ガングリオシドからなる群より選ばれる少なくとも1種のオリゴ糖配列を含むオリゴ糖を更に包含することを特徴とする、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項44】

少なくとも2種の化合物の精製画分を包含する消化器系感染症の予防又は治療用の栄養補助組成物又は栄養補助剤であって、該化合物は、上記式(I)及び(II)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列であるか又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物であり、該栄養補助組成物又は栄養補助剤が式(I)で表される病原体レセプターを1種だけ包含する場合にのみ、式(II)で表される少なくとも1種のアルファ-ヘキソースレセプターを共に包含することを特徴とする栄養補助組成物又は栄養補助剤。

【請求項45】

プロバイオティック微生物又はプレバイオティック化合物を更に包含することを特徴とする、請求項44に記載の栄養補助組成物又は栄養補助剤。

【請求項46】

病原体レセプターを包含する請求項1～9のいずれかの医薬組成物をろ過材の一部として用いる、液状の食物、飲料及び水から病原体をろ過により除去する方法。

【請求項47】

病原体レセプターを包含する請求項1～9のいずれかの医薬組成物を用いた、上記式(I)及び(II)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれるオリゴ糖配列の少なくとも3種に結合する病原体の診断方法。

【請求項48】

該病原体が、少なくとも4種に結合する病原体であることを特徴とする、請求項47に記載の診断方法。

【請求項49】

該病原体が、EPEC（腸管病原性大腸菌）、ETEC（毒素原性大腸菌）、EHEC（腸管出血性大腸菌）、EIEC（腸管侵入性大腸菌）又はEAEC（腸管凝集性大腸菌）であることを特徴とする、請求項47又は48に記載の方法。

【請求項50】

該病原体が、EPEC（腸管病原性大腸菌）、ETEC（毒素原性大腸菌）、EHEC（腸管出血性大腸菌）、EIEC（腸管侵入性大腸菌）、EAEC（腸管凝集性大腸菌）、Vibrio choleraeを含むピブリオ属細菌、Campylobacter jejuniを含むカンピロバクター属細菌、エントアメーバ属原虫を含む腸内寄生真核生物、Salmonella typhimuriumを含むサルモネラ属細菌、シゲラ属細菌、アエロモナス属細菌、人畜共通感染性ヘリコバクター属細菌、リステリア属細菌及びロタウイルスからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項47又は48に記載の方法。

【請求項51】

請求項1～9のいずれかの医薬組成物を用いて食品の表面を被覆することを特徴とする、食品の安全性を向上させるための方法。

【請求項52】

消化器系感染症の治療を必要とする対象生物に薬学的に有効な量の組成物を投与することを特徴とする消化器系感染症の治療方法であって、該組成物は病原体阻害性オリゴ糖配列である化合物及び該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物からなる群より選ばれる少なくとも2種の化合物の精製画分を包含し、該化合物は、それぞれ感染組織に存在する炭水化物レセプターに結合する病原体を阻害することを特徴とする治療方法。

【請求項53】

該組成物が、請求項1～9のいずれかの医薬組成物であることを特徴とする、請求項52に記載の治療方法。

【請求項54】

上記式(X)、(XI)、(XIII)、(XIV)及び(XV)でそれぞれ表される病原体レセプター(a)、(b)、(d)、(e)及び(f)からなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列である化合物又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物を包含する、患者の胃腸管にEHEC（腸管出血性大腸菌）が存在することによって生じる下痢の予防又は治療用の医薬組成物。

【請求項55】

上記式(X)、(XI)、(XII)、(XIV)及び(XVI)でそれぞれ表される病原体レセプター(a)、(b)、(c)、(e)及び(g)からなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列である化合物又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物を包含する、患者の胃腸管にEPEC（腸管病原性大腸菌）が存在することによって生じる下痢の予防又は治療用の医薬組成物。

【請求項56】

上記式(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)及び(XVII)でそれぞれ表される病原体レセプター(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)及び(g)からなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列である化合物又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物を包含する、患者の胃腸管にETEC（毒素原性大腸菌）が存在することによって生じる下痢の予防又は治療用の医薬組成物。

【請求項57】

上記式(XII)、(XIII)、(XIV)、(XVI)及び(XVIII)でそれぞれ表される病原体レセプター(c)、(d)、(e)、(g)及び(h)からなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列である化合物又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物を包含する、患者の胃腸管にEAEC（腸管凝集性大腸菌）が存在することによって生じる下痢の予防又は治療用の医薬組成物。

【請求項58】

上記式(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)及び(XVIII)でそれぞれ表される病原体レセプター(c)、(d)、(e)、(f)、(g)及び(h)

h) からなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列である化合物又は該病原体阻害性オリゴ糖配列を含有する化合物を包含する、患者の胃腸管にEIEC(腸管侵入性大腸菌)が存在することによって生じる下痢の予防又は治療用の医薬組成物。

【請求項59】

ラクトレセプター、ネオラクトレセプター、フコシルレセプター、マンノースレセプター及びシアル酸レセプターからなる群より選ばれるタンパク質結合レセプターを用いた、病原体の結合を分析又は診断する方法。

【請求項60】

ラクトレセプター、ネオラクトレセプター、フコシルレセプター、マンノースレセプター及びシアル酸レセプターからなる群より選ばれるタンパク質結合レセプターを用いた、プロバイオティックな細菌又は微生物の結合を分析又は診断する方法。

【請求項61】

ラクトレセプター、ネオラクトレセプター、フコシルレセプター、マンノースレセプター及びシアル酸レセプターからなる群より選ばれるタンパク質結合レセプターを用いた、類似オリゴ糖物質を探索又は設計する方法。

【請求項62】

該タンパク質結合レセプターが、ラクトレセプター、ネオラクトレセプター、フコシルレセプター、マンノースレセプター及びシアル酸レセプターからなる群より選ばれるタンパク質結合レセプターのO-グリカンコア構造又はN-グリカンコア構造の少なくとも一部を含むことを特徴とする、請求項59～61に記載の方法。

【請求項63】

該タンパク質結合レセプターが、ヒトの腸、胃又は喉頭の上皮に存在する非還元末端オリゴ糖配列を含むことを特徴とする、請求項59～61に記載の方法。

【請求項64】

上記式(I)又は(II)で表される病原体レセプターであるオリゴ糖配列からなる群より選ばれる少なくとも2種の異なる種類のオリゴ糖配列を含有する可溶性多価物質であって、該可溶性多価物質が式(I)で表される病原体レセプターを1種だけ包含する場合にのみ、式(II)で表される少なくとも1種のアルファ-ヘキソースレセプターを共に包含することを特徴とする可溶性多価物質。

【請求項65】

上記式(I)又は(II)で表される病原体レセプターであるオリゴ糖配列からなる群より選ばれる少なくとも2種の異なる種類のオリゴ糖配列を含有する乳児用ミルクであって、該乳児用ミルクが式(I)で表される病原体レセプターを1種だけ包含する場合にのみ、式(II)で表される少なくとも1種のアルファ-ヘキソースレセプターを共に包含することを特徴とする乳児用ミルク。

【請求項66】

上記式(I)又は(II)で表される病原体レセプターであるオリゴ糖配列からなる群より選ばれる少なくとも2種の異なる種類のオリゴ糖配列を含有する食品保存剤であって、該食品保存剤が式(I)で表される病原体レセプターを1種だけ包含する場合にのみ、式(II)で表される少なくとも1種のアルファ-ヘキソースレセプターを共に包含することを特徴とする食品保存剤。

【請求項67】

上記式(I)及び(II)で表される病原体レセプターからなる群より選ばれるオリゴ糖配列を少なくとも1種含有する口腔衛生製品であって、該口腔衛生製品が式(I)で表される病原体レセプターを1種だけ包含する場合にのみ、式(II)で表される少なくとも1種のアルファ-ヘキソースレセプターを共に包含することを特徴とする口腔衛生製品。

【請求項68】

オリゴ糖配列を少なくとも2種含有することを特徴とする、請求項67に記載の口腔衛生製品。

【請求項 69】

該製品が、練り歯磨、洗口液、タブレット及びチューイングガムからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項 67 又は 68 に記載の口腔衛生製品。

【請求項 70】

上記式 (I) 及び (II) で表される病原体レセプターからなる群より選ばれるオリゴ糖配列を少なくとも 1 種含有する局所用製品、洗剤又は化粧品であって、該局所用製品、洗剤又は化粧品が式 (I) で表される病原体レセプターを 1 種だけ包含する場合にのみ、式 (II) で表される少なくとも 1 種のアルファ - ヘキソースレセプターを共に包含することを特徴とする局所用製品、洗剤又は化粧品。

【請求項 71】

少なくとも 2 種の異なる種類のオリゴ糖配列を含有することを特徴とする、請求項 71 に記載の局所用製品、洗剤又は化粧品。

【請求項 72】

練り歯磨き、洗口液、タブレット及びチューイングガムからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項 70 又は 71 に記載の局所用製品、洗剤又は化粧品。

【請求項 73】

請求項 1 ~ 9 のいずれかの医薬組成物を、生体外における病原体の非診断的な阻害又は凝集に用いる方法。

【請求項 74】

該病原体が大腸菌であることを特徴とする、請求項 73 に記載の方法。

【請求項 75】

該医薬組成物の包含するオリゴ糖配列の 1 つが、Man、NeuNAc、Gal、Gal、Fuc 及び GlcNAc からなる群より選ばれる非還元ピラノース型単糖残基を含み、且つ、該オリゴ糖配列に対応する部分オリゴ糖配列で置換されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の治療用の医薬組成物。

【請求項 76】

シアル酸オリゴ糖を包含する治療用のポリシアル酸組成物であって、該シアル酸オリゴ糖の少なくとも 95% が 10 シアル酸残基未満のオリゴ糖であることを特徴とするポリシアル酸組成物。

【請求項 77】

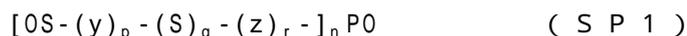
請求項 76 に記載のポリシアル酸組成物を用いた、消化器系感染症の予防又は治療用の薬剤の製造方法。

【請求項 78】

該感染症が、病原性大腸菌及び人畜共通感染性ヘリコバクター属細菌からなる群より選ばれる細菌によるものであることを特徴とする、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 79】

下記式 (SP1) で表される下痢原性大腸菌阻害物質。



(式中、P0はオリゴマー状又はポリマー状の担体構造であり；

OSは上記式 (I) 及び (II) で表される病原体レセプターからなる群より選ばれる病原体阻害性オリゴ糖配列であり；

nは 1 以上の整数であって、担体 P0 に共有結合しているオリゴ糖残基の数を表し、

Sはスペーサー基であり；

p、q及びrは、各々独立に 0 又は 1 であるが、但し、pとrの少なくとも一方が 0 ではなく；

y及びzは結合基であり、yとzの少なくとも一方は O - ヒドロキシルアミン残基 (-O-NH - 又は -O-N=) であって、yが O - ヒドロキシルアミン残基の場合には、その窒素原子が O S に結合し、zが O - ヒドロキシルアミン残基の場合には、その窒素原子が P0 に結合し、O - ヒドロキシルアミン残基ではない y 又は z が存在する場合には、それは化学的に選択される結合基である。)

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

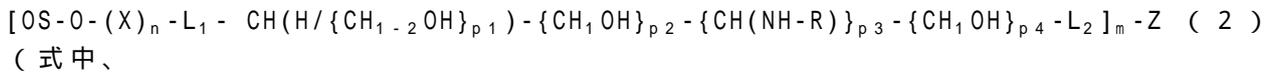
【補正対象項目名】0355

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0355】

可とう性親水性リンカーを有する結合体は以下の一般式(2)で表される。



L_1 及び L_2 は結合基あって、各々独立に酸素原子、窒素原子、硫黄原子又は炭素原子である結合原子あるいは置換基を形成する結合に含まれる2つの原子を包含し、該結合基を形成する結合は-O-、-S-、-CH₂-、-NH-、-N(COCH₃)-、-CO-NH-又は-NH-CO-で表されるアミド基、-N=N-(ヒドラジン誘導体)、あるいは-O-NH-又は-NH-O-で表されるヒドロキシルアミン結合などであり；

OSは本発明のオリゴ糖配列であり；

Xは単糖であり；

L_1 は該Xである単糖の還元末端のC1位に結合した結合基であり、nが0の場合には、 L_1 は該Xの-O-を置換して、該OSの還元末端のC1位に直接結合しており；

p_1 、 p_2 、 p_3 及び p_4 は各々独立に0~7の整数であるが、 p_1 、 p_2 、 p_3 及び p_4 の少なくとも1つが1であり；

$\{CH_{1-2}OH\}_{p_1}$ が分岐構造を表す場合には、末端基となる $CH_{1-2}OH$ は CH_2OH であり、 p_1 が1を超える場合には、該末端基をスパーサーの残りの部分に結合させるための第二級アルコール基である-CHOH-が存在し；

Rは好ましくはアセチル基(-COCH₃)、Zに連結する結合又は C_{1-4} アシル基(好ましくは親水性の基、例えばヒドロキシアルキル)を包含する類似体形成基であり、Rが結合である場合には L_2 は糖鎖末端基の1つ又は2つの原子であり、該 C_{1-4} アシル基はアミド構造、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を形成するアミンを含み；

mは1を超える整数であり；

Zは多価の担体である。))

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0401

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0401】

グロボトリオース、ラクト-N-ネオテトラオースと6'-シアリルラクトースとの混合物による阻害

下痢原性大腸菌による薄層プレート上のグリコスフィンゴ脂質への結合を可溶性オリゴ糖が干渉する能力は、クロマトグラムに結合させる前に細菌をグロボテトラオースと6'-シアリルラクトースとの混合物とインキュベートすることで更に検討した。結果を図6に示す。細菌をオリゴ糖混合物とインキュベートすることで、グロボトリアシルセラミド、NeuNgc 3ネオラクトヘキサオシルセラミド(糖鎖中にネオラクト エピトープを有する)及びNeuGc 3ネオラクトテトラオシルセラミドへの結合が同時に阻害された。データは1つの分子内に存在する2つのエピトープに対する同時阻害を示した。更に、NeuGc 3ネオラクトテトラオシルセラミドに対する結合は6'-シアリルラクトースによって阻害されることが判明し、これは同じ細菌性接着因子が 3-結合シアル酸及び 6-結合シアル酸に結合することを示す。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0404

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0404】

結合特異性の選択的な切断

研究の過程において、下痢原性大腸菌を長期に渡って継代培養した際には、1種以上の結合特異性が選択的に失われるという現象に直面した。これは図7に例示されており、イソグロボトリアオシルセラミド(レーン4)に対する結合が失われるものの、ガングリオテトラオシルセラミド(レーン5)及びグロボテトラオシルセラミド(レーン6)に対する結合は保持されていることから、イソグロボテトラオシルセラミド/ラクトシルセラミド結合性接着因子の負の調節を示唆している。イソグロボシルセラミドは活性ヒドロキシ脂肪酸を含有し、活性ヒドロキシ脂肪酸はラクトシルセラミドファミリーの活性を付与している。しかし、この結合性の切断(switch-off)には特異的なパターンは見られない、即ち、異なる結合特異性が異なる実験で損失した。本発明者らは、結合特異性の比較的無作為な損失を観測した。どの結合特異性も失われることがあるので、本発明においては、少なくとも2種の一価又は多価の本発明による阻害剤を使用することが好ましい。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0423

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0423】

O-ヒドロキシアミンキトサン鎖とラクトースとの反応生成物は、NMR分光分析で特徴付けた。NMRスペクトルから、 α -アノマーグリコシド構造(4.136 ppmのGlc H1シグナル)と二重結合を有するオキシム構造(7.690 ppmのGlc H1シグナルと4.626 ppmのH2シグナル)の両方が観測された。4.560 ppm及び4.512 ppmのシグナルは共にH1に帰属し、3.054 ppmのシグナルはGlcN骨格のH2プロトンに帰属した。4.479 ppmのシグナルはラクトース残基のGalのH1シグナルに対応する。4.163 ppmのシグナル及び4.449 ppmのシグナルはアミノオキシ酢酸で形成したスパーサー分子に帰属され、それぞれ閉環グリコシド型スパーサーのCH₂プロトン及び二重結合型スパーサーのCH₂プロトンに対応した。ラクト-N-ネオテトラオースをポリマー状の担体に結合するとほぼ同一のデータが得られ、更に末端N-アセチルラクトサミンに帰属するシグナルも分析することができた。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図5-2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図5-2】図5-1の結果をデンストメトリーで定量して作製した結合カーブ。図5-1の(A)と(B)のオートラジオグラムをNIHのイメージプログラムで解析した。図中の白丸は、グロボトリアオシルセラミドへの結合を表し(図5-1の(A))、黒丸はオリゴ糖とインキュベートした後のグロボトリアオシルセラミドへの結合を表す(図5-1の(B))。図中の白い四角は、NeuGc-ネオラクトヘキサオシルセラミドへの結合を表し(図5-1の(A))、黒い四角はオリゴ糖とインキュベートした後のNeuGc-ネオラクトヘキサオシルセラミドへの結合を表す(図5-1の(B))。図中の白い三角は、NeuGc-ネオラクトテトラオシルセラミドへの結合を表し(図5-1の(A))、黒い三角はオリゴ糖とインキュベートした後のNeuGc-ネオラクトテトラオシルセラミドへの結合を表す(図5-1の(B))。