

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成21年3月19日 (2009.3.19)

【公表番号】特表2008-534017(P2008-534017A)

【公表日】平成20年8月28日 (2008.8.28)

【年通号数】公開・登録公報2008-034

【出願番号】特願2008-504393(P2008-504393)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A C

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 5/00 B

A 0 1 K 67/027

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

G 0 1 N 33/574 D

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月27日 (2009.1.27)

【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】

D K K L - 1 スプライス産物のエピトープを特異的に結合する単離された抗体。

## 【請求項 2】

前記 D K K L - 1 スプライス産物が D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 3】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 4】

前記抗体が、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体、またはこれらの断片である、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 5】

配列番号 4 または配列番号 6 の配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するポリペプチドに結合する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 6】

配列番号 4 または配列番号 6 の配列を有するポリペプチドに結合する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 7】

癌細胞の増殖を対照と比較して少なくとも 30 % 抑制する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 8】

癌細胞の成長を対照と比較して少なくとも 30 % 抑制する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 9】

- カテニンシグナル伝達および W n t シグナル伝達を対照と比較して少なくとも 30 % 抑制する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 10】

前記抗体が A D C C 活性を示す、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 11】

前記抗体が、強化された A D C C 活性を示すように改変される、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 12】

前記抗体が標識される、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 13】

前記標識が酵素、放射性同位体、またはフルオロフォアである、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 14】

前記抗体が、細胞傷害性または治療用薬剤に結合体化される、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 15】

前記抗体が、少なくとも  $1 \times 10^8$  K a の親和性で D K K L - 1 スプライス産物に結合する、請求項 1 に記載の抗体。

## 【請求項 16】

請求項 1 に記載の抗体を生成する単離細胞。

## 【請求項 17】

請求項 1 に記載の抗体を生成するハイブリドーマ。

## 【請求項 18】

請求項 1 に記載の抗体を生成する非ヒト遺伝子組換え動物。

## 【請求項 19】

D K K L - 1 スプライス産物調節因子、および  
1 つまたは複数の薬学的に許容可能な担体  
を含む組成物であって、

該 D K K L - 1 スプライス産物調節因子は、

配列番号 3 または配列番号 5 の単離二本鎖 R N A ( d s R N A ) ;

配列番号 3 または配列番号 5 の配列の少なくとも 10 個の連続するヌクレオチドを含む単離オリゴヌクレオチド ; または

D K K L - 1 スプライス産物のエピトープを特異的に結合する抗体である組成物。

【請求項 20】

前記 D K K L - 1 スプライス産物が D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗体が、検出可能な標識をさらに含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

D K K L - 1 スプライス産物が、配列番号 4 または配列番号 6 の配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するポリペプチド配列を有する、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 24】

D K K L - 1 イソ型 2 が配列番号 4 のポリペプチド配列を有する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 25】

D K K L - 1 イソ型 3 が、配列番号 6 のポリペプチド配列を有する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 26】

癌または癌症状を治療する必要がある患者の癌または癌症状を治療するための組成物であって、

請求項 19 の D K K L - 1 スプライス産物調節因子を含む組成物。

【請求項 27】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が、D K K L - 1 を発現する癌細胞の成長を、細胞の成長を測定するインビトロアッセイで少なくとも 30 % 抑制する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が、D K K L - 1 を発現する癌細胞の増殖を、細胞の増殖を測定するインビトロアッセイで少なくとも 30 % 抑制する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記 D K K L - 1 スプライス産物が D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が、1 つまたは複数の - カテニンシグナル伝達および W n t シグナル伝達を、対照と比較して少なくとも 30 % 抑制する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が、D K K L - 1 スプライス産物の発現を、対照と比較して少なくとも 30 % 抑制する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が、配列番号 13、14 および 15 から成る群から選択された配列を有するオリゴヌクレオチドである、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記オリゴヌクレオチドが、アンチセンスまたは R N A i オリゴヌクレオチドである、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が、配列番号 3 もしくはその相補体の配列、または配列番号 5 もしくはその相補体にハイブリダイズ可能な配列を含む二本鎖 R N A であ

る、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子がモノクローナル抗体である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記癌が卵巣癌、肺癌、肝臓癌、子宮頸癌、結腸癌、乳癌、またはリンパ腫である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記肺癌が中皮腫または非小細胞肺癌である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記乳癌が、導管腺癌、小葉腺癌、および転移性腺癌から成る群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 39】

従来の癌治療物質と組み合わせて使用されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 40】

化学療法、放射線療法、または外科手術のうちの 1 つまたは複数による前記患者の治療と組み合わせて使用されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 41】

患者における D K K L - 1 スプライス産物に関連する生物活性を改変するための組成物であって、

請求項 19 に記載の D K K L - 1 スプライス産物調節因子を含む組成物。

【請求項 42】

前記 D K K L - 1 スプライス産物が、D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が、D K K L - 1 イソ型 2 またはイソ型 3 に選択的に結合するモノクローナル抗体である、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記患者が、卵巣癌、肺癌、肝臓癌、子宮頸癌、結腸癌、乳癌、またはリンパ腫の 1 つまたは複数を有するか、またはそれらに罹りやすいことを特徴とする、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 45】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子が抗体であり、かつ該 D K K L - 1 スプライス産物調節因子がインビボ治療抗体遺伝子導入を介して前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 46】

癌患者を治療するための請求項 19 に記載の組成物であって、

患者サンプルにおける D K K L - 1 スプライス産物の差次的発現の有無が検出され、該サンプル中における D K K L - 1 スプライス産物の差次的発現の存在は、D K K L - 1 療法の候補である患者を示し、

該患者が D K K L - 1 療法の候補者である場合、治療上効果的な量の該組成物が該患者に投与されることを特徴とする、  
組成物。

【請求項 47】

D K K L - 1 スプライス産物の差次的発現が、D K K L - 1 スプライス産物の R N A を測定することによって検出されることを特徴とする、請求項 46 に記載の組成物。

【請求項 48】

前記 D K K L - 1 スプライス産物の差次的発現が、D K K L - 1 スプライス産物を測定す

ることによって検出されることを特徴とする、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

従来の癌治療用物質と組み合わせて使用されることを特徴とする、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記 D K K L - 1 スプライス産物が、D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

D K K L - 1 スプライス産物を発現する細胞の集団内の癌細胞表現型を抑制する方法であって、

該癌細胞表現型を抑制する上で効果的な量の請求項 1 9 に記載の D K K L - 1 スプライス産物調節因子を該集団に投与するステップを含む方法。

【請求項 5 2】

前記癌細胞表現型が細胞の増殖、癌細胞の成長、癌細胞の移動、癌細胞の転移、腫瘍原性、および癌細胞の生存である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記癌細胞が、卵巣癌、肺癌、肝臓癌、子宮頸癌、結腸癌、乳癌、またはリンパ腫から成る群から選択される、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 4】

サンプル中で D K K L - 1 スプライス産物を発現する 1 つまたは複数の癌細胞を検出する方法であって、

該サンプルを、画像化剤に結合された請求項 1 9 の D K K L - 1 スプライス産物調節因子を含む組成物と接触させるステップと、

該サンプル中の該画像化剤の局在を検出するステップとを含む方法。

【請求項 5 5】

前記 D K K L - 1 スプライス産物調節因子がモノクローナル抗体である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記画像化剤が、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{K}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{57}\text{Co}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{87}\text{MSr}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{MTc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{127}\text{Cs}$ 、 $^{129}\text{Cs}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{132}\text{I}$ 、 $^{197}\text{Hg}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、または  $^{206}\text{Bi}$  である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

癌インヒビターを特定する方法であって、該癌は、対照と比較した D K K L - 1 スプライス産物の過剰発現により特徴付けられ、該方法は、

D K K L - 1 スプライス産物を発現する細胞を候補化合物に接触させるステップと、

D K K L - 1 スプライス産物の下流マーカーが抑制されているか否かを決定するステップであって、下流マーカーの抑制が癌インヒビターを示すステップとを含む方法。

【請求項 5 8】

前記下流マーカーが W n t または - カテニンである、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

D K K L - 1 スプライス産物調節因子をスクリーニングする方法であって、

D K K L - 1 スプライス産物を発現する細胞をテスト化合物と接触させるステップと、

W n t 経路の構成要素の活性を測定するステップであって、ここで、該 W n t 経路の構成要素の活性が、対照と比較して調節される場合、該テスト化合物が D K K L - 1 スプライス産物調節因子である、ステップと

を含む方法。

**【請求項 60】**

D K K L - 1 スプライス産物調節因子に対する患者の感受性を決定する方法であって、  
該患者の癌サンプルにおける D K K L - 1 スプライス産物の差次的発現の証拠を検出するステップ

を含み、D K K L - 1 スプライス産物の差次的発現の証拠が、該 D K K L - 1 スプライス産物調節因子に対する該患者の感受性を示す、

方法。

**【請求項 61】**

前記 D K K L - 1 スプライス産物が D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 60 に記載の方法。

**【請求項 62】**

前記 D K K L - 1 スプライス産物の差次的発現の証拠が、前記患者の癌サンプル中における D K K L - 1 スプライス産物の上方制御である、請求項 60 に記載の方法。

**【請求項 63】**

D K K L - 1 スプライス産物を含むサンプルから D K K L - 1 スプライス産物を精製する方法であって、

a) 固体支持体に結合する請求項 1 に記載の抗体を含む親和性マトリックスを提供するステップと、

b) 該サンプルを該親和性マトリックスと接触させて、親和性マトリックス - D K K L - 1 スプライス産物複合体を形成するステップと、

c) 該親和性マトリックス - D K K L - 1 スプライス産物複合体を該サンプルの残りから分離するステップと、

d) 該 D K K L - 1 スプライス産物を該親和性マトリックスから解放するステップとを含む方法。

**【請求項 64】**

前記 D K K L - 1 スプライス産物が D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 63 に記載の方法。

**【請求項 65】**

細胞毒性または診断用薬を、D K K L - 1 スプライス産物を発現する 1 つまたは複数の細胞に送達する方法であって、該方法は、

請求項 1 に記載の抗体またはその断片に結合体化する該細胞毒性または診断用薬を提供するステップと、

該細胞を該抗体 - 薬剤または断片 - 薬剤の結合体に曝露するステップとを含む方法。

**【請求項 66】**

前記 D K K L - 1 スプライス産物が D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 65 に記載の方法。

**【請求項 67】**

前記細胞毒性薬が化学療法薬である、請求項 65 に記載の方法。

**【請求項 68】**

癌患者の予後を決定するのを支援するための方法であって、

該患者のサンプル中の野生型 D K K L - 1 発現産物と D K K L - 1 スプライス産物発現産物の比率を決定するステップであって、該野生型 D K K L - 1 発現産物と D K K L - 1 スプライス産物発現産物の比率が、該癌患者の予後を決定するために使用される、ステップ

を含む方法。

**【請求項 69】**

前記野生型 D K K L - 1 が、配列番号 1 の配列を有する核酸によってコードされる、請求項 68 に記載の方法。

**【請求項 70】**

前記野生型 D K K L - 1 が配列番号 2 の配列を有する、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記 D K K L - 1 スプライス産物が D K K L - 1 イソ型 2 または D K K L - 1 イソ型 3 である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 2】

野生型 D K K L - 1 の発現産物：D K K L - 1 スプライス産物の発現産物の比率が少なくとも 2 : 1 であることが、予後が良好な患者を示す、請求項 6 8 に記載の方法。