

【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24年8月23日(2012.8.23)

【公表番号】特表2012-501625(P2012-501625A)

【公表日】平成24年1月26日(2012.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2012-004

【出願番号】特願2011-517416(P2011-517416)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 5/00 1 0 2

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/4745

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成24年7月6日(2012.7.6)

【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】

(a) ヒトNotch2の上皮細胞成長因子(EGF)反復10に特異的に結合する、ヒトNotch2の細胞外ドメインの非リガンド結合領域;および/または

(b) ヒトNotch3のEGF反復9に特異的に結合する、ヒトNotch3の細胞外ドメインの非リガンド結合領域

に特異的に結合する単離された抗体。

【請求項 2】

ヒトNotch2および/またはヒトNotch3のアンタゴニストである、請求項1記載の抗体。

【請求項 3】

リガンドのヒトNotch2および/またはヒトNotch3への結合を阻害する、請求項1または2記載の抗体。

【請求項 4】

(a)ヒトNotch2のEGF反復10の中にある配列HKGAL(SEQ ID NO:28)の少なくとも一部に結合する;かつ/または

(b)ヒトNotch3のEGF反復9の中にある配列HEDAI(SEQ ID NO:29)の少なくとも一部に結合する、

請求項1～3のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 5】

ヒトNotch2および/またはヒトNotch3の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に特異的に結合する単離された抗体であって、以下を含む、抗体:

(a)SSSGMS(SEQ ID NO:5)を含む重鎖CDR1、

VIASSGSNTYYADSVKG(SEQ ID NO:6)

を含む重鎖CDR2、およびSIFYTT(SEQ ID NO:51)を含む重鎖CDR3;ならびに

(b)

RASQSVRSNYLA(SEQ ID NO:8)

を含む軽鎖CDR1、GASSRAT(SEQ ID NO:9)を含む軽鎖CDR2、およびQQYSNFPI(SEQ ID NO:10)を含む軽鎖CDR3。

【請求項 6】

ヒトNotch2および/またはヒトNotch3の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に特異的に結合する単離された抗体であって、以下を含む、抗体:

(a)SSSGMS(SEQ ID NO:5)を含む重鎖CDR1、

VIASSGSNTYYADSVKG(SEQ ID NO:6)

を含む重鎖CDR2、およびGIFFAI(SEQ ID NO:7)を含む重鎖CDR3;ならびに

(b)

RASQSVRSNYLA(SEQ ID NO:8)

を含む軽鎖CDR1、GASSRAT(SEQ ID NO:9)を含む軽鎖CDR2、およびQQYSNFPI(SEQ ID NO:10)を含む軽鎖CDR3。

【請求項 7】

以下を含む、請求項1～6のいずれか一項記載の抗体:

(a)SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:14、もしくはSEQ ID NO:20と少なくとも約90%の配列同一性を有する重鎖可変領域;および

(b)SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:19と少なくとも約90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域。

【請求項 8】

(a)SEQ ID NO:50を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO:13を含む軽鎖可変領域;または

(b)SEQ ID NO:14を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO:13を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項7記載の抗体。

【請求項 9】

組換え抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、二重特異性抗体、単一特異性抗体、抗体断片、IgG1抗体、またはIgG2抗体である、請求項1～8のいずれか一項記載の抗体。

## 【請求項 1 0】

ATCCにPTA-10170として寄託されたポリヌクレオチドまたはATCCにPTA-9547として寄託されたポリヌクレオチドによってコードされる抗体。

## 【請求項 1 1】

請求項1～10のいずれか一項記載の抗体とヒトNotch2および/またはヒトNotch3の細胞外ドメインの非リガンド結合領域との特異的結合において競合する、単離された抗体。

## 【請求項 1 2】

SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:2、およびSEQ ID NO:4からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチド。

## 【請求項 1 3】

請求項12記載のポリペプチドをコードするかまたは請求項1～11のいずれか一項記載の抗体をコードするヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 4】

SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:15、およびSEQ ID NO:17からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 5】

ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、またはSEQ ID NO:60の配列を有するポリヌクレオチドにハイブリダイズする、単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 6】

請求項13～15のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

## 【請求項 1 7】

(a)請求項1～11のいずれか一項記載の抗体を含むか、もしくは請求項1～11のいずれか一項記載の抗体を産生するか；

(b)請求項12記載のポリペプチドを含むか、もしくは請求項12記載のポリペプチドを産生するか；

(c)請求項13～15のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを含むか；または

(d)請求項16記載のベクターを含む、  
細胞。

## 【請求項 1 8】

請求項1～11のいずれか一項記載の抗体を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 1 9】

癌の治療用の医薬の製造のための請求項1～11のいずれか一項記載の抗体の使用。

## 【請求項 2 0】

癌が、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、または黒色腫である、請求項19記載の抗体の使用。

## 【請求項 2 1】

癌の治療が抗体および第2の治療剤の投与を含む、請求項19または20記載の抗体の使用。

## 【請求項 2 2】

前記第2の治療剤が化学療法剤、第2の抗体、または抗血管形成剤である、請求項21記載の抗体の使用。

## 【請求項 2 3】

腫瘍成長を阻害する医薬の製造のための請求項1～11のいずれか一項記載の抗体の使用。

## 【請求項 2 4】

腫瘍が、結腸直腸腫瘍、乳房腫瘍、膵臓腫瘍、または黒色腫である、請求項23記載の抗体の使用。

## 【請求項 2 5】

腫瘍の腫瘍形成能を低下させる医薬の製造のための請求項1～11のいずれか一項記載の抗体の使用。

【請求項26】

腫瘍が、結腸直腸腫瘍、乳房腫瘍、膵臓腫瘍、または黒色腫である、請求項25記載の抗体の使用。

【請求項27】

腫瘍内の癌幹細胞の頻度を低下させる、請求項25または26記載の抗体の使用。

【手続補正2】

【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】

本発明の局面または態様が、マーカッシュグループ、あるいは「および/または」もしくは「または」によって分けられる代替物のグループを含むが、これに限定されない、代替物の他のグループで説明された場合、本発明は、列挙されたグループ全体を全体として含む、グループの各メンバー個々に含む、メイングループの全ての可能性のあるサブグループを含むだけでなく、グループのメンバーの1つまたは複数が存在しないメイングループも含む。本発明はまた、本発明においてグループのメンバーのいずれか1つまたは複数の明確な除外も想定する。例えば、「Xおよび/またはY」などの言葉は、「X」のみ、「Y」のみ、ならびに「X」と「Y」をあわせて含む。

[本発明1001]

ヒトNotch2のEGF反復10に特異的に結合する、ヒトNotch2の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に特異的に結合する単離された抗体。

[本発明1002]

ヒトNotch2のアンタゴニストである、本発明1001の抗体。

[本発明1003]

リガンドのヒトNotch2への結合を阻害する、本発明1002の抗体。

[本発明1004]

リガンドが、DLL4、JAG1、および/またはJAG2である、本発明1003の抗体。

[本発明1005]

ヒトNotch2のシグナル伝達を阻害する、本発明1002～1004のいずれかの抗体。

[本発明1006]

K<sub>D</sub>が約1nMまたはそれ以下でヒトNotch2に結合する、本発明1001～1005のいずれかの抗体。

[本発明1007]

EGF反復10の外側にあるどのヒトNotch2領域にも結合しない、本発明1001～1006のいずれかの抗体。

[本発明1008]

Notch2のEGF反復10の中にある配列HKGAL(SEQ ID NO:28)の少なくとも一部に結合する、本発明1001～1007のいずれかの抗体。

[本発明1009]

さらに、少なくとも1つのさらなるヒトNotch受容体に特異的に結合する、本発明1001～1008のいずれかの抗体。

[本発明1010]

ヒトNotch2およびさらなるヒトNotch受容体の両方の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に結合する抗原結合部位を含む、本発明1009の抗体。

[本発明1011]

さらなるヒトNotch受容体がヒトNotch3である、本発明1010の抗体。

[本発明1012]

さらに、ヒトNotch3の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に特異的に結合し、ヒトNotch3のEGF反復9に特異的に結合する、本発明1001～1008のいずれかの抗体。

[本発明1013]

ヒトNotch3のEGF反復9およびNotch2のEGF反復10の両方に結合する抗原結合部位を含む、本発明1012の抗体。

[本発明1014]

ヒトNotch3のアンタゴニストである、本発明1012または1013の抗体。

[本発明1015]

リガンドのヒトNotch3への結合を阻害する、本発明1014の抗体。

[本発明1016]

リガンドが、DLL4、JAG1、および/またはJAG2である、本発明1015の抗体。

[本発明1017]

ヒトNotch3のシグナル伝達を阻害する、本発明1014～1016のいずれかの抗体。

[本発明1018]

$K_D$ が約1nMまたはそれ以下でヒトNotch3に結合する、本発明1012～1017のいずれかの抗体。

[本発明1019]

EGF反復9の外側にあるどのヒトNotch3領域にも結合しない、本発明1012～1018のいずれかの抗体。

[本発明1020]

ヒトNotch3のEGF反復9に特異的に結合する、ヒトNotch3の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に特異的に結合する単離された抗体。

[本発明1021]

ヒトNotch3のアンタゴニストである、本発明1020の抗体。

[本発明1022]

リガンドのヒトNotch3への結合を阻害する、本発明1021の抗体。

[本発明1023]

リガンドが、DLL4、JAG1、および/またはJAG2である、本発明1022の抗体。

[本発明1024]

ヒトNotch3のシグナル伝達を阻害する、本発明1021～1023のいずれかの抗体。

[本発明1025]

$K_D$ が約1nMまたはそれ以下でヒトNotch3に結合する、本発明1020～1024のいずれかの抗体。

[本発明1026]

EGF反復9の外側にあるどのヒトNotch3領域にも結合しない、本発明1020～1025のいずれかの抗体。

[本発明1027]

Notch3のEGF反復9の内側にある配列HEDA1 (SEQ ID NO:29)の少なくとも一部に結合する、本発明1020～1026のいずれかの抗体。

[本発明1028]

さらに、少なくとも1つのさらなるヒトNotch受容体のEGF反復10に特異的に結合する、本発明1020～1027のいずれかの抗体。

[本発明1029]

ヒトNotch3およびさらなるヒトNotch受容体の両方の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に結合する抗原結合部位を含む、本発明1028の抗体。

[本発明1030]

ATCCに59R1またはPTA-9547として寄託されたポリヌクレオチドによってコードされる抗体。

[本発明1031]

ヒトNotch2および/またはNotch3に特異的に結合する抗体であって、以下を含む、抗体：

(a)SSSGMS(SEQ ID NO:5)を含む重鎖CDR1、または1個、2個、3個、もしくは4個の保存的アミノ酸置換を含む、その変種;

(b)

VIASSGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:6)

を含む重鎖CDR2、または1個、2個、3個、もしくは4個の保存的アミノ酸置換を含む、その変種;および

(c)SIFYTT(SEQ ID NO:51)もしくはGIFFAI (SEQ ID NO:7)のいずれかを含む重鎖CDR3、または1個、2個、3個、もしくは4個の保存的アミノ酸置換を含む、その変種。

[本発明1032]

重鎖CDR1がSSSGMS(SEQ ID NO:5)を含み、重鎖CDR2が

VIASSGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:6)

を含み、かつ重鎖CDR3がSIFYTT(SEQ ID NO:51)を含む、本発明1031の抗体。

[本発明1033]

ヒトNotch2および/またはNotch3に特異的に結合する抗体であって、以下を含む、抗体:SSSGMS(SEQ ID NO:5)を含む重鎖CDR1、

VIASSGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:6)

を含む重鎖CDR2、および

(G/S)(I/S)F(F/Y)(A/P)(I/T/S/N) (SEQ ID NO:30)

を含む重鎖CDR3。

[本発明1034]

重鎖CDR3が、

GIFFAI (SEQ ID NO:7), SIFYPT (SEQ ID NO:22), SSFFAS (SEQ ID NO:23), SSFYAS (SEQ ID NO:24), SSFFAT (SEQ ID NO:25), SIFYPS (SEQ ID NO:26), および SSFFAN (SEQ ID NO:27)

からなる群より選択される、本発明1033の抗体。

[本発明1035]

(a)

RASQSVRSNYLA (SEQ ID NO: 8)

を含む軽鎖CDR1、または1個、2個、3個、もしくは4個の保存的アミノ酸置換を含む、その変種;

(b)GASSRAT (SEQ ID NO:9)を含む軽鎖CDR2、または1個、2個、3個、もしくは4個の保存的アミノ酸置換を含む、その変種;および

(c)QQYSNFP I (SEQ ID NO:10)を含む軽鎖CDR3、または1個、2個、3個、もしくは4個の保存的アミノ酸置換を含む、その変種

をさらに含む、本発明1031~1034のいずれかの抗体。

[本発明1036]

軽鎖CDR1が、

RASQSVRSNYLA (SEQ ID NO: 8)

を含み、軽鎖CDR2がGASSRAT (SEQ ID NO:9)を含み、かつ/または軽鎖CDR3がQQYSNFP I (SEQ ID NO:10)を含む、本発明1035の抗体。

[本発明1037]

ヒトNotch2および/またはNotch3の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に特異的に結合する抗体であって、以下を含む、抗体:

(a)SSSGMS(SEQ ID NO:5)を含む重鎖CDR1、

VIASSGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:6)

を含む重鎖CDR2、およびSIFYTT (SEQ ID NO:51)もしくはGIFFAI (SEQ ID NO:7)を含む重鎖CDR3;ならびに/または

(b)

RASQSVRSNYLA (SEQ ID NO:8)

を含む軽鎖CDR1、GASSRAT (SEQ ID NO:9)を含む軽鎖CDR2、およびQQYSNFPI (SEQ ID NO:10)を含む軽鎖CDR3。

[本発明1038]

(a)SSSGMS (SEQ ID NO:5)を含む重鎖CDR1、

VIASSGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:6)

を含む重鎖CDR2、およびSIFYTT (SEQ ID NO:51)を含む重鎖CDR3;ならびに

(b)

RASQSVRSNYLA (SEQ ID NO:8)

を含む軽鎖CDR1、GASSRAT (SEQ ID NO:9)を含む軽鎖CDR2、およびQQYSNFPI (SEQ ID NO:10)を含む軽鎖CDR3

を含む、本発明1037の抗体。

[本発明1039]

(a)SSSGMS (SEQ ID NO:5)を含む重鎖CDR1、

VIASSGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:6)

を含む重鎖CDR2、およびGIFFAI (SEQ ID NO:7)を含む重鎖CDR3;ならびに

(b)

RASQSVRSNYLA (SEQ ID NO:8)

を含む軽鎖CDR1、GASSRAT (SEQ ID NO:9)を含む軽鎖CDR2、およびQQYSNFPI (SEQ ID NO:10)を含む軽鎖CDR3

を含む、本発明1037の抗体。

[本発明1040]

ヒトNotch2および/またはNotch3に特異的に結合する抗体であって、以下を含む、抗体:

(a)SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:14、もしくはSEQ ID NO:20と少なくとも約90%の配列同一性を有する重鎖可変領域;および/または

(b)SEQ ID NO:13またはSEQ ID NO:19と少なくとも約90%の配列同一性を有する重鎖可変領域。

[本発明1041]

(a)SEQ ID NO:50もしくはSEQ ID NO:14と少なくとも約95%の配列同一性を有する重鎖可変領域;および/または

(b)SEQ ID NO:13と少なくとも約95%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む、本発明1040の抗体。

[本発明1042]

(a)SEQ ID NO:50を含む重鎖可変領域;および/または

(b)SEQ ID NO:13を含む軽鎖可変領域を含む、本発明1041の抗体。

[本発明1043]

(a)SEQ ID NO:14を含むポリペプチド;および/または

(b)SEQ ID NO:13を含むポリペプチドを含む、本発明1041の抗体。

[本発明1044]

ヒトNotch2に特異的に結合する、本発明1031～1043のいずれかの抗体。

[本発明1045]

さらに、ヒトNotch3に特異的に結合する、本発明1044の抗体。

[本発明1046]

ヒトNotch2のEGF反復10および/またはヒトNotch3のEGF反復9に結合する、本発明1031～1043のいずれかの抗体。

[本発明1047]

本発明1030～1043のいずれかの抗体とヒトNotch2および/またはNotch3との特異的結合において競合する、単離された抗体。

[本発明1048]

ヒトNotch2および/またはNotch3のアンタゴニストである、本発明1030～1043のいずれかの抗体。

[本発明1049]

2種類またはそれ以上のヒトNotch受容体の細胞外ドメインの非リガンド結合領域に特異的に結合する単離された抗体であって、2種類またはそれ以上のヒトNotch受容体が、Notch2、Notch1、またはNotch4を含む場合、抗体はNotch2、Notch1、またはNotch4のEGF10に特異的に結合し、かつ2種類またはそれ以上のヒトNotch受容体がNotch3を含む場合、抗体はNotch3のEGF9に結合する、抗体。

[本発明1050]

2種類またはそれ以上のヒトNotch受容体のアンタゴニストである、本発明1049の抗体。

[本発明1051]

2種類またはそれ以上のヒトNotch受容体がNotch1およびNotch4の両方を含む、本発明1049または1050の抗体。

[本発明1052]

腫瘍成長を阻害する、本発明1001～1051のいずれかの抗体。

[本発明1053]

組換え抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、または抗体断片である、本発明1001～1052のいずれかの抗体。

[本発明1054]

二重特異性抗体である、本発明1001～1053のいずれかの抗体。

[本発明1055]

単一特異性抗体である、本発明1001～1053のいずれかの抗体。

[本発明1056]

IgG1またはIgG2抗体である、本発明1001～1055のいずれかの抗体。

[本発明1057]

本発明1001～1056のいずれかの抗体を含む、または本発明1001～1056のいずれかの抗体を産生する、細胞。

[本発明1058]

本発明1001～1056のいずれかの抗体を含む、薬学的組成物。

[本発明1059]

細胞と、有効量の本発明1011～1043、1045～1048、または1052～1056のいずれかの抗体とを接触させる工程を含む、細胞におけるNotch3シグナル伝達を阻害する方法。

[本発明1060]

細胞と、有効量の本発明1001～1019、1030～1048、または1052～1056のいずれかの抗体とを接触させる工程を含む、細胞におけるNotch2シグナル伝達を阻害する方法。

[本発明1061]

有効量の本発明1001～1048または1052～1056のいずれかの抗体を被験体に投与する工程を含む、被験体における血管形成を阻害する方法。

[本発明1062]



周皮細胞および/または血管平滑筋細胞の機能を調整することによって、血管形成を阻害する方法である、本発明1061の方法。

[本発明1063]

血管形成が腫瘍血管形成である、本発明1061または1062の方法。

[本発明1064]

有効量の本発明1001～1056のいずれかの抗体を被験体に投与する工程を含む、被験体における腫瘍成長を阻害する方法。

[本発明1065]

有効量の本発明1001～1056のいずれかの抗体を被験体に投与する工程を含む、被験体における腫瘍の腫瘍形成能を低下させる方法。

[本発明1066]

腫瘍内の癌幹細胞の頻度を低下させる、本発明1065の方法。

[本発明1067]

腫瘍が、結腸直腸腫瘍、乳房腫瘍、膵臓腫瘍、または黒色腫である、本発明1064、1065、または1066の方法。

[本発明1068]

有効量の本発明1001～1048または1052～1056のいずれかの抗体を被験体に投与する工程を含む、被験体における血管形成関連疾患を治療する方法。

[本発明1069]

有効量の本発明1001～1056のいずれかの抗体を被験体に投与する工程を含む、被験体における癌を治療する方法。

[本発明1070]

癌が、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、または黒色腫である、本発明1069の方法。

[本発明1071]

治療有効量の第2の剤を被験体に投与する工程をさらに含み、該第2の剤が抗癌剤および/または抗血管形成剤である、本発明1061～1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

第2の剤が化学療法剤である、本発明1071の方法。

[本発明1073]

化学療法剤が、パクリタキセル、ゲムシタビン、またはイリノテカンである、本発明1072の方法。

[本発明1074]

第2の剤が血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のアンタゴニストまたはVEGF受容体のアンタゴニストである、本発明1071の方法。

[本発明1075]

第2の剤が抗DLL4抗体である、本発明1071の方法。

[本発明1076]

被験体がヒトである、本発明1061～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、およびSEQ ID NO:49からなる群より選択される配列を含む、ポリペプチド。

[本発明1078]

本発明1077のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1079]

SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:15、およびSEQ ID NO:17からなる群より選択される配列を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1080]

ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、またはSEQ ID NO:60の配列を有するポリヌクレオチドにハイブリダイズする、ポリヌクレオチド。

[本発明1081]

本発明1078～1080のいずれかのポリヌクレオチドを含む、ベクター。

[本発明1082]

ヒトNotch2および/またはNotch3のアンタゴニストの有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体において血管形成を阻害する方法。

[本発明1083]

周皮細胞および/または血管平滑筋細胞の機能を調整することによって、血管形成を阻害する方法である、本発明1082の方法。

[本発明1084]

血管形成が腫瘍血管形成である、本発明1082または1083の方法。

[本発明1085]

アンタゴニストが抗体である、本発明1082～1084のいずれかの方法。

[本発明1086]

アンタゴニストが抗体でない、本発明1082～1084のいずれかの方法。

[本発明1087]

アンタゴニストがヒトNotch3アンタゴニストである、本発明1082～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

アンタゴニストがヒトNotch2アンタゴニストでもある、本発明1087の方法。

[本発明1089]

血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のアンタゴニストまたはVEGF受容体のアンタゴニストを被験体に投与する工程をさらに含む、本発明1082～1088のいずれかの方法。