

【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11月22日(2012.11.22)

【公表番号】特表2012-507268(P2012-507268A)

【公表日】平成24年3月29日(2012.3.29)

【年通号数】公開・登録公報2012-013

【出願番号】特願2011-533565(P2011-533565)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/37

C 1 2 Q 1/02 Z N A

C 1 2 Q 1/68 Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月4日(2012.10.4)

【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】

メチオニンアミノペプチダーゼ 2 (M e t A P 2) の活性を阻害する化合物をスクリーニングするための方法であって、

(a) 単一の細胞、細胞培養物、組織、器官および非ヒトの哺乳動物の群から選択される、M e t A P 2 および真核生物翻訳伸長因子 1 アルファ (E E F 1 A) を発現する細胞系またはその試料を準備するステップと、

(b) 前記系の少なくとも一部分を、スクリーニングされる化合物と一緒にインキュベートするステップと、

(c) N 末端メチオニン残基を有する E E F 1 A (M e t E E F 1 A) を決定することによって M e t A P 2 阻害を検出するステップと、

を含む方法。

【請求項 2】

(d) 前記化合物の M e t A P 2 タンパク質との特異的な結合を検出するステップ、をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ステップ (c) が、

(c ') M e t E E F 1 A のシグナルの量またはシグナルの変化を、前記系内の M e t E E F 1 A 濃度と相関させるステップと、

(c ' ') 前記 M e t E E F 1 A 濃度を、化合物と一緒にインキュベートしていない細胞系内および / または M e t A P 2 阻害活性を有する標準化合物と一緒にインキュベートした細胞系内の別の M e t E E F 1 A 濃度と比較することによって、M e t A P 2 阻害レベ

ルを検出するステップと、
をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

さらにステップ (c) においてアセチル化された N 末端グリシン残基を有する E E F 1 A (a c G l y E E F 1 A) を決定し、ステップ (c') において、a c G l y E E F 1 A のシグナルの量またはシグナルの変化を系内の a c G l y E E F 1 A 濃度と相関させ、場合によって M e t E E F 1 A 対 a c G l y E E F 1 A の比を決定し、ステップ (c'') において、a c G l y E E F 1 A 濃度および / または M e t E E F 1 A 対 a c G l y E E F 1 A の比を、化合物と一緒にインキュベートしていない細胞系内および / または M e t A P 2 阻害活性を有する標準化合物と一緒にインキュベートした細胞系内の、別の a c G l y E E F 1 A 濃度および / または別の M e t E E F 1 A 対 a c G l y E E F 1 A の比と比較する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

抗増殖性活性、好ましくは抗血管新生活性および / または抗腫瘍活性をもたらす化合物をスクリーニングするための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の、好ましくは請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

増殖性によって引き起こされる障害または状態のための治療用化合物をスクリーニングするための請求項 5 に記載の方法であって、ステップ (a) において、哺乳動物、好ましくは実験哺乳動物を準備し、その M e t E E F 1 A を哺乳動物から採取した生体試料において決定し、ステップ (b) において、前記化合物が該哺乳動物に投与され、ステップ (c) において、該哺乳動物から採取した生体試料中の M e t E E F 1 A を決定することによって治療効果を検出し、 M e t E E F 1 A の増加が、前記化合物に治療効果がある可能性が高いことを示す、方法。

【請求項 7】

ステップ (c) が、
(c') M e t E E F 1 A のシグナルの量またはシグナルの変化を、系内の M e t E E F 1 A 濃度と相関させるステップと、
(c'') 前記 M e t E E F 1 A 濃度を、非増殖性細胞および / または増殖性細胞の系内の別の M e t E E F 1 A 濃度と比較することによって抗増殖性活性のレベルを検出するステップと
をさらに含む、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

M e t A P 2 活性によって引き起こされ、媒介され、かつ / または拡大される がん性疾患の治療の応答の見込みをモニタリングするための方法であって、M e t E E F 1 A を、少なくとも 1 つの M e t A p 2 阻害剤、またはその生理学的に許容できる塩を用いた治療を必要とする哺乳動物から回収した生体試料において決定し、該少なくとも 1 つの M e t A p 2 阻害剤またはその生理学的に許容できる塩を該哺乳動物に投与し、 M e t E E F 1 A の増加が、前記哺乳動物が前記化合物を用いた治療に応答する可能性が高いことを示す、方法。

【請求項 9】

M e t A P 2 活性を 活性化する化合物をスクリーニングするための方法であって、
(a) 単一の細胞、細胞培養物、組織、器官および 非ヒトの哺乳動物の群から選択される、M e t A P 2 を発現する細胞系またはその試料を準備するステップと、
(b) 前記系の少なくとも一部分を、スクリーニングされる化合物と一緒にインキュベートするステップと、
(c) M e t E E F 1 A を決定するステップと、
(c') M e t E E F 1 A のシグナルの量またはシグナルの変化を、前記系内の M e t E E F 1 A 濃度と相関させるステップと、
(c'') 前記 M e t E E F 1 A の濃度を、M e t A P 2 活性を活性化する標準化合物と

一緒にインキュベートした細胞系内の別の *Met EEF 1 A* の濃度と比較することによって *Met A P 2* 活性を検出するステップと、場合によって、

(d) 前記化合物の *Met A P 2* タンパク質との特異的な結合を検出するステップを含む方法。

【請求項 10】

Met A P 2 活性を決定するための方法であって、

(a) 単一の細胞、細胞培養物、組織、器官および非ヒトの哺乳動物の群から選択される、*Met A P 2* を発現する細胞系またはその試料を準備するステップと、

(b) 前記系の少なくとも一部分を、スクリーニングされる化合物と一緒にインキュベートするステップと、

(c) *Met EEF 1 A* を決定し、*Met EEF 1 A* のシグナルの量またはシグナルの変化を系内の *Met EEF 1 A* 濃度と相関させることによって *Met A P 2* 活性を決定するステップであって、*Met A P 2* 活性と *Met EEF 1 A* 濃度が逆比例するステップとを含む方法。

【請求項 11】

Met A P 2 活性の低下を評価するためのバイオマーカーとしての、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む *EEF 1 A 1* および / または配列番号 2 のアミノ酸配列を含む *EEF 1 A 2*、または同じ機能を有する、変異体、突然変異体、アミノ酸配列の部分または少なくとも 85 % 相同な配列、または *EEF 1 A 1* をコードする核酸および / または *EEF 1 A 2* をコードする核酸配列の使用。

【請求項 12】

がん性疾患に罹患している患者が、抗 *Met A P 2* 薬物を用いた治療に対して治療上有利に応答する可能性を予測するための *in vitro* の方法であって、(i) 前記患者の腫瘍組織または血漿の生検組織試料において *Met EEF 1 A* バイオマーカーの発現レベルをタンパク質ベースで測定するステップと、(ii) 前記患者の腫瘍または血漿の組織試料を前記抗 *Met A P 2* 薬物に *ex vivo* で暴露させるステップと、(iii) ステップ (ii) の前記暴露させた組織試料において、ステップ (i) で特定した前記バイオマーカーの発現レベルを測定するとともにステップ (ii) および (iii) で測定された発現レベルの差異を算出するステップとを含み、このステップ (iii) で得られた前記バイオマーカーの発現レベルがステップ (i) と比較して高いことが、前記患者が前記抗 *Met A P 2* 薬物を用いた治療に対して治療上有利に応答する可能性が高いことを示す方法。