

【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12月6日(2012.12.6)

【公表番号】特表2012-508025(P2012-508025A)

【公表日】平成24年4月5日(2012.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2012-014

【出願番号】特願2011-535731(P2011-535731)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 1 2 N	15/02	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	5/0793	(2010.01)
C 1 2 N	5/0735	(2010.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
G 0 1 N	33/50	Z N A Z
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/15	Z
C 1 2 N	15/00	C
C 1 2 N	15/00	G
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	5/00	1 0 2
C 1 2 N	5/00	2 0 2 S
C 1 2 N	5/00	2 0 2 C

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月16日(2012.10.16)

【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】

細胞中のCrip1oのシグナル伝達を阻害して前記細胞の増殖を低減するための組成物であって、Crip1oとGRP78との間の複合体の形成を阻害するのに有効である

量の選択的 G R P 7 8 / C r i p t o 標的化合物を含む組成物。

【請求項 2】

前記複合体の形成が、a) 抗 G R P 7 8 抗体、b) C r i p t o の G R P 7 8 結合ドメインまたは C F C ドメイン中のエピトープと結合する抗体、またはc) 天然 G R P 7 8 のアミノ酸 1 9 ~ 6 8 を欠く G R P 7 8 変異体によって阻害される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記抗体が前記 G R P 7 8 の N - 2 0 エピトープと結合する抗 G R P 7 8 抗体である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗体がヒトまたはヒト化モノクローナル抗体である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記抗体が二重特異性抗体である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記抗体をレポーター分子と結合体化させる、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記レポーター分子が放射リガンドまたは蛍光標識である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

抗体が抗 G R P 7 8 s c F v 、 F ( a b ) または F ( a b ) <sub>2</sub> である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記標的化合物が s h R N A 、 s i R N A 、または s i N A である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記標的化合物が配列番号 5 または配列番号 4 を含む s h R N A である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記標的化合物が天然 G R P 7 8 のアミノ酸 1 9 ~ 6 8 を欠く G R P 7 8 変異体である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 12】

天然 G R P 7 8 のアミノ酸 1 9 ~ 6 8 を欠く前記 G R P 7 8 変異体が 1 9 ~ 6 8 G R P 7 8 である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物が全身に、局部に、局所に、非経口に、静脈内に、腹腔内に、吸入によって、または腫瘍内に投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記細胞が乳房、結腸、胃、脾臓、肺、卵巣、子宮内膜、精巣、膀胱、前立腺、頭部、首、子宮頸部、胃腸、胆嚢または副腎皮質の細胞である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

被験体中の過剰増殖性疾患を処置するための請求項 1 に記載の組成物であって、前記細胞が癌性、前癌性、または悪性細胞である、組成物。

【請求項 16】

前記過剰増殖性疾患が癌である、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記癌が乳癌、結腸癌、胃癌、脾臓癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、精巣癌、膀胱癌、前立腺癌、頭頸部癌、子宮頸部癌、胆嚢癌または副腎皮質癌からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物が前記被験体に第二の癌療法と組み合わせて投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記第二の癌療法が化学療法、放射線療法、遺伝子療法、免疫療法または外科手術である、請求項18に記載の組成物。

**【請求項 20】**

前記第二の癌療法が化学療法である、請求項19に記載の組成物。

**【請求項 21】**

前記化学療法がタキソール、シスプラチン、またはカルボプラチンである、請求項20に記載の組成物。

**【請求項 22】**

ニューロン細胞への幹細胞の分化を促進するための請求項1に記載の組成物であって、前記細胞が幹細胞であり、CripptoとGRP78との間の前記複合体の形成の阻害がニューロン細胞への前記細胞の分化を促進する、組成物。

**【請求項 23】**

前記細胞がヒト胚幹細胞である、請求項22に記載の組成物。

**【請求項 24】**

前記ヒト胚幹細胞がH9またはBG02である、請求項23に記載の組成物。

**【請求項 25】**

前記幹細胞が誘導多能性幹細胞(iPSC)である、請求項23に記載の組成物。

**【請求項 26】**

Crippto / GRP78複合体形成の阻害剤をスクリーニングするin vitroでの方法であって、

a) 候補モジュレーターを得ること、

b) 前記候補モジュレーターとCripptoおよびGRP78とを接触させること、ならびに

c) Crippto / GRP78複合体の形成を測定することを含み、前記候補モジュレーターの存在下でのCrippto / GRP78複合体の形成の低下またはCrippto / GRP78複合体シグナル伝達の低下が、前記候補モジュレーターがCrippto / GRP78複合体形成の阻害剤であることを示す方法。

**【請求項 27】**

ヒト化モノクローナル抗GRP78抗体であって、前記抗体がGRP78中のN-20エピトープと結合し、前記結合がCrippto / GRP78複合体の形成を阻害する、抗体。

**【請求項 28】**

請求項27に記載の抗体を含む、医薬組成物。

**【請求項 29】**

前記医薬組成物が非経口、静脈内、または腫瘍内投与用に製剤化される、請求項28に記載の医薬組成物。

**【手続補正2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明のさらに別の態様はヒト化モノクローナル抗GRP78抗体に関するものであり、この抗体はGRP78中のN-20エピトープと結合し、前記結合はCrippto / GRP78複合体の形成を阻害する。抗体は医薬組成物中に含まれる可能性があり、医薬組成物は非経口、静脈内、または腫瘍内投与用に製剤化することができる。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

細胞中のCripptoのシグナル伝達を阻害して前記細胞の増殖を低減するための方法

であって、C r i p t oとG R P 7 8の間の複合体の形成を阻害するのに有効である量の選択的G R P 7 8 / C r i p t o標的化合物と前記細胞とを接触させて、それによって前記細胞の増殖を低減することを含む方法。

(項目2)

前記複合体の形成が、a)抗G R P 7 8抗体、b)C r i p t oのG R P 7 8結合ドメインまたはC F Cドメイン中のエピトープと結合する抗体、またはc)天然G R P 7 8のアミノ酸19～68を欠くG R P 7 8変異体によって阻害される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記抗体が前記G R P 7 8のN-20エピトープと結合する抗G R P 7 8抗体である、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記抗体がヒトまたはヒト化モノクローナル抗体である、項目2に記載の方法。

(項目5)

前記抗体が二重特異性抗体である、項目2に記載の方法。

(項目6)

前記抗体をレポーター分子と結合体化させる、項目2に記載の方法。

(項目7)

前記レポーター分子が放射リガンドまたは蛍光標識である、項目6に記載の方法。

(項目8)

抗体が抗G R P 7 8 s c F v、F (a b)またはF (a b)2である、項目2に記載の方法。

(項目9)

前記標的化合物がs h R N A、s i R N A、またはs i N Aである、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記標的化合物が配列番号5または配列番号4を含むs h R N Aである、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記標的化合物が天然G R P 7 8のアミノ酸19～68を欠くG R P 7 8変異体である、項目2に記載の方法。

(項目12)

天然G R P 7 8のアミノ酸19～68を欠く前記G R P 7 8変異体が 19～68 G R P 7 8 である、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記投与が全身、局部、局所、非経口、静脈内、腹腔内、吸入によるもの、または腫瘍内である、項目1に記載の方法。

(項目14)

前記細胞が乳房、結腸、胃、脾臓、肺、卵巣、子宮内膜、精巣、膀胱、前立腺、頭部、首、子宮頸部、胃腸、胆嚢または副腎皮質の細胞である、項目1に記載の方法。

(項目15)

前記細胞が癌性、前癌性、または悪性細胞であり、前記方法が被験体中の過剰増殖性疾患を処置する方法としてさらに定義される、項目1に記載の方法。

(項目16)

前記過剰増殖性疾患が癌である、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記癌が乳癌、結腸癌、胃癌、脾臓癌、肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、精巣癌、膀胱癌、前立腺癌、頭頸部癌、子宮頸部癌、胆嚢癌または副腎皮質癌からなる群から選択される、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記被験体に第二の癌療法を施すことを含む、項目16に記載の方法。

(項目19)

前記第二の癌療法が化学療法、放射線療法、遺伝子療法、免疫療法または外科手術である、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記第二の癌療法が化学療法である、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記化学療法がタキソール、シスプラチン、またはカルボプラチンである、項目20に記載の方法。

(項目22)

ニューロン細胞への幹細胞の分化を促進する方法としてさらに定義され、前記細胞が幹細胞であり、CripptoとGRP78の間の前記複合体の形成の阻害がニューロン細胞への前記細胞の分化を促進する、項目1に記載の方法。

(項目23)

前記細胞がヒト胚幹細胞である、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記ヒト胚幹細胞がH9またはBG02である、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記幹細胞が誘導多能性幹細胞(iPSC)である、項目23に記載の方法。

(項目26)

Crippto / GRP78複合体形成の阻害剤をスクリーニングする方法であって、

a)候補モジュレーターを得ること、

b)前記候補モジュレーターとCripptoおよびGRP78とを接触させること、ならびに

c)Crippto / GRP78複合体の形成を測定することを含み、前記候補モジュレーターの存在下でのCrippto / GRP78複合体の形成の低下またはCrippto / GRP78複合体シグナル伝達の低下が、前記候補モジュレーターがCrippto / GRP78複合体形成の阻害剤であることを示す方法。

(項目27)

ヒト化モノクローナル抗GRP78抗体であって、前記抗体がGRP78中のN-20エピトープと結合し、前記結合がCrippto / GRP78複合体の形成を阻害する、抗体。

(項目28)

前記抗体が医薬組成物中に含まれる、項目26に記載の抗体。

(項目29)

前記医薬組成物が非経口、静脈内、または腫瘍内投与用に製剤化される、項目28に記載の組成物。