(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7099678号
(P7099678)

(45)発行日　令和4年7月12日(2022.7.12)

(24)登録日　令和4年7月4日(2022.7.4)

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｋ　31/7088(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/7088	
Ａ６１Ｋ　31/7105(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/7105	
Ａ６１Ｋ　31/713(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/713	
Ａ６１Ｋ　39/395(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ

請求項の数　16　（全20頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-502685(P2021-502685)
(86)(22)出願日　令和1年5月15日(2019.5.15)
(65)公表番号　特表2021-517172(P2021-517172A)
(43)公表日　令和3年7月15日(2021.7.15)
(86)国際出願番号　PCT/KR2019/005853
(87)国際公開番号　WO2019/221516
(87)国際公開日　令和1年11月21日(2019.11.21)
審査請求日　令和2年9月29日(2020.9.29)
(31)優先権主張番号　10-2018-0055909
(32)優先日　平成30年5月16日(2018.5.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(73)特許権者　520077986
ゲノム アンド カンパニー
大韓民国 キョンギード ソンナムーシ ブンダンーグ パンギョーロ ２５５番ギル３５、 パンギョーシリコンパーク、ビードン８階
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100211199
弁理士　原田 さやか
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　ユン， ギョン ワン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　活性成分としてＬＲＩＴ２阻害剤を含む、がんを予防又は治療するための医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
活性成分として、
ロイシンリッチ反復免疫グロブリン様ドメイン及び膜貫通ドメイン含有タンパク質２（ＬＲＩＴ２）タンパク質に結合する物質、又は
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質
を含む免疫賦活薬であって、
ＬＲＩＴ２タンパク質に結合する前記物質が、前記ＬＲＩＴ２タンパク質に特異的に結合する中和抗体又はその断片であり、
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質が、前記ＬＲＩＴ２遺伝子のＤＮＡ又はｍＲＮＡに相補的に結合するアンチセンス核酸、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ又はリボザイムである、免疫賦活薬。
【請求項２】
前記ＬＲＩＴ２タンパク質が、配列番号１のアミノ酸配列を有する、請求項１に記載の免疫賦活薬。
【請求項３】
前記抗体又はその断片が、モノクローナル抗体、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’及びＦ（ａｂ）’からなる群から選択されるいずれか１つである、請求項１又は２に記載の免疫賦活薬。
【請求項４】
前記ＬＲＩＴ２遺伝子の前記ＤＮＡが、配列番号２のヌクレオチド配列を有する、請求項

１～３のいずれか一項に記載の免疫賦活薬。
【請求項５】
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質がｓｉＲＮＡであり、前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が、配列番号３、５、７、９、１１及び１３のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つである、請求項１～４のいずれか一項に記載の免疫賦活薬。
【請求項６】
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質がｓｉＲＮＡであり、前記ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖が、配列番号４、６、８、１０、１２及び１４のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つである、請求項１～５のいずれか一項に記載の免疫賦活薬。
【請求項７】
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質がｓｉＲＮＡであり、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号３のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号４のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号５のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号６のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号７のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号８のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号９のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号１０のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号１１のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号１２のヌクレオチド配列であるか、又は
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号１３のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号１４のヌクレオチド配列である、請求項１～６のいずれか一項に記載の免疫賦活薬。
【請求項８】
活性成分として、
ＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又は
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質
を含む、がんを予防又は治療するための医薬組成物であって、
ＬＲＩＴ２タンパク質に結合する前記物質が、前記ＬＲＩＴ２タンパク質に特異的に結合する中和抗体又はその断片であり、
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質が、前記ＬＲＩＴ２遺伝子のＤＮＡ又はｍＲＮＡに相補的に結合するアンチセンス核酸、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ又はリボザイムである、医薬組成物。
【請求項９】
前記ＬＲＩＴ２タンパク質が、配列番号１のアミノ酸配列を有する、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記抗体又はその断片が、モノクローナル抗体、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’及びＦ（ａｂ）’からなる群から選択されるいずれか１つである、請求項８又は９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記ＬＲＩＴ２遺伝子の前記ＤＮＡが、配列番号２のヌクレオチド配列を有する、請求項８～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質がｓｉＲＮＡであり、前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が、配列番号３、５、７、９、１１及び１３のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つである、請求項８～１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質がｓｉＲＮＡであり、前記ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖が、配列番号４、６、８、１０、１２及び１４のヌクレオチド配列のうちのい

ずれか１つである、請求項８～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質がｓｉＲＮＡであり、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号３のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号４のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号５のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号６のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号７のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号８のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号９のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号１０のヌクレオチド配列であるか、
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号１１のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号１２のヌクレオチド配列であるか、又は
前記ｓｉＲＮＡのセンス鎖が配列番号１３のヌクレオチド配列であり、且つアンチセンス鎖が配列番号１４のヌクレオチド配列である、請求項８～１３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記がんが、膀胱がん、骨がん、血液のがん、乳がん、黒色腫、甲状腺がん、副甲状腺がん、骨髄がん、直腸がん、咽頭がん、喉頭がん、肺がん、食道がん、膵がん、結腸直腸がん、胃がん、舌がん、皮膚がん、脳腫瘍、子宮がん、頭部又は頸部のがん、胆嚢がん、口腔がん、結腸がん、肛門周囲がん、中枢神経系腫瘍及び肝がんからなる群から選択されるいずれか１つである、請求項８～１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
がんの予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、ＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質の使用であって、
ＬＲＩＴ２タンパク質に結合する前記物質が、前記ＬＲＩＴ２タンパク質に特異的に結合する中和抗体又はその断片であり、
ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する前記物質が、前記ＬＲＩＴ２遺伝子のＤＮＡ又はｍＲＮＡに相補的に結合するアンチセンス核酸、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ又はリボザイムである、使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、活性成分としてＬＲＩＴ２阻害剤を含む、がんを予防又は治療するための医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｔ細胞は、ヒトの身体の免疫において重要な役割を果たす細胞である。Ｔ細胞は、キラーＴ細胞、ヘルパーＴ細胞、調節性Ｔ細胞及び記憶Ｔ細胞に分けられる。特に、キラーＴ細胞は、細胞表面にＣＤ８を発現し；ヘルパーＴ細胞は、細胞表面にＣＤ４を発現し；調節性Ｔ細胞は、細胞表面にＣＤ４及びＣＤ２５を発現する。
【０００３】
細菌等の抗原が外側から進入した場合、ヘルパーＴ細胞は、サイトカイン等の物質を分泌して、キラーＴ細胞及びＢ細胞を活性化する。活性化されたキラーＴ細胞は、病原体感染細胞を死滅させ、活性化されたＢ細胞は、抗体を分泌して、抗原の活性を阻害する。最近、Ｔ細胞のそのような免疫調節能を活性化することによってがん等の疾患を治療する試みがなされている。
【０００４】
加えて、Ｔ細胞媒介性疾患は、様々な免疫系疾患を代表する疾患として認識される。特に、Ｔ細胞は、自己免疫疾患を引き起こし、永続化させると考えられる。自己抗原に対する

免疫応答は、自己反応性Ｔ細胞の連続的又は周期的活性化によって引き起こされる。加えて、自己反応性Ｔ細胞は、自己免疫疾患において直接的又は間接的に特定される特徴的組織傷害及び組織破壊の原因として注意を引き付けている。

【０００５】

一方で、プログラム細胞死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１：ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ　ｃｅｌｌ　ｄｅａｔｈ　ｌｉｇａｎｄ　１）は、プログラム細胞死－１（ＰＤ－１：ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ　ｃｅｌｌ　ｄｅａｔｈ－１）のリガンドである１型膜貫通タンパク質である。ＰＤ－Ｌ１は、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球、樹状細胞又はマクロファージ等の造血細胞において発現される。ＰＤ－１は、Ｔ細胞の二次的シグナル伝達活性を調節する免疫チェックポイント因子又は免疫モジュレーターとして公知である。加えて、ＰＤ－１は、活性化Ｔ細胞又は樹状細胞等の細胞の表面に発現されたＰＤ－Ｌ１等に結合することによって、Ｔ細胞の増殖を阻害すること及びサイトカインの発現を減少させること等、Ｔ細胞の機能を阻害するように作用することができることが報告されている（Ｋｒｚｙｓｚｔｏｆ　Ｍ．　Ｚａｋら、２０１５）。

【０００６】

最近、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１等の、Ｔ細胞の免疫機能を調節する物質を使用して抗がん剤及び免疫モジュレーターを開発する試みがなされている。

【０００７】

〔発明の概要〕

技術的問題

したがって、免疫細胞の活性を阻害又は増大させることができる物質を研究する過程において、本発明者らは、ＬＲＩＴ２細胞シグナル伝達系は、Ｔ細胞の活性を調節することができ、したがって、本発明を成し遂げたことを特定した。

【０００８】

問題の解決法

一実施形態では、活性成分としてＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質を含む免疫賦活薬が提供される。

【０００９】

加えて、一実施形態では、活性成分としてＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質を含む、がんを予防又は治療するための医薬組成物が提供される。

【００１０】

加えて、一実施形態では、医薬組成物を個体に投与するステップを含む、がんを治療するための方法が提供される。

【００１１】

発明の有益な効果

本発明によるＬＲＩＴ２阻害剤は、免疫細胞の活性を増大させることができ、したがって、免疫賦活薬として使用することができる。加えて、本発明によるＬＲＩＴ２阻害剤は、個体の免疫を増強することができ、したがって、がんを有効に予防又は治療するために使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

【図１】ＬＲＩＴ２がＴ細胞のＣＤ４＋Ｔ細胞への成熟を阻害することを例示するグラフである。

【図２】ＬＲＩＴ２がＴ細胞のＣＤ８＋Ｔ細胞への成熟を阻害することを例示するグラフである。

【図３ａ】肺がん細胞株Ａ５４９及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりの末梢血単核球（ＰＢＭＣ：ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｂｌｏｏｄ　ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ　ｃｅｌｌ）の細胞傷害性（％）を例示するグラフである。

【図３ｂ】肺がん細胞株Ａ５４９及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりの末梢血単核球（ＰＢＭＣ：ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｂｌｏｏｄ ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ）の細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図３ｃ】肺がん細胞株Ａ５４９及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりの末梢血単核球（ＰＢＭＣ：ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｂｌｏｏｄ ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ）の細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図３ｄ】肺がん細胞株Ａ５４９及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりの末梢血単核球（ＰＢＭＣ：ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｂｌｏｏｄ ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ）の細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図４】結腸がん細胞株ＨＣＴ－１１６及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図４ｂ】結腸がん細胞株ＨＣＴ－１１６及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図４ｃ】結腸がん細胞株ＨＣＴ－１１６及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図４ｄ】結腸がん細胞株ＨＣＴ－１１６及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図５ａ】乳がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図５ｂ】乳がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図５ｃ】乳がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図５ｄ】乳がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図６ａ】胃がん細胞株ＭＫＮ－７４及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図６ｂ】胃がん細胞株ＭＫＮ－７４及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図６ｃ】胃がん細胞株ＭＫＮ－７４及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図６ｄ】胃がん細胞株ＭＫＮ－７４及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図７ａ】血液がん細胞株Ｕ９３７及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグ

ラフである。
【図７ｂ】血液がん細胞株Ｕ９３７及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図７ｃ】血液がん細胞株Ｕ９３７及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図７ｄ】血液がん細胞株Ｕ９３７及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２阻害剤（抗体又はｓｉＲＮＡ）で処理した場合に得られた、１群当たりのＰＢＭＣの細胞傷害性（％）を例示するグラフである。
【図８ａ】１群当たりの、ＬＲＩＴ２阻害剤（３種類のｓｉＲＮＡのうちの各々）で処置したマウスにおける腫瘍サイズの変化を例示するグラフである。
【図８ｂ】１群当たりの、ＬＲＩＴ２阻害剤（３種類のｓｉＲＮＡのうちの各々）で処置したマウスにおける腫瘍サイズの変化を例示するグラフである。
【図８ｃ】１群当たりの、ＬＲＩＴ２阻害剤（３種類のｓｉＲＮＡのうちの各々）で処置したマウスにおける腫瘍サイズの変化を例示するグラフである。
【図８ｄ】１群当たりの、ＬＲＩＴ２阻害剤（３種類のｓｉＲＮＡのうちの各々）で処置したマウスにおける腫瘍サイズの変化を例示するグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
〔本発明を行うための最良の様式〕
一実施形態では、活性成分としてロイシンリッチ反復免疫グロブリン様ドメイン及び膜貫通ドメイン含有タンパク質２（ＬＲＩＴ２：ｌｅｕｃｉｎｅ－ｒｉｃｈ ｒｅｐｅａｔ，ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｔｒａｎｓｍｅｍｂｒａｎｅ ｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ２）タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質を含む免疫賦活薬が提供される。
【００１４】
本明細書で使用される場合、「ＬＲＩＴ２」という用語は、「ロイシンリッチ反復免疫グロブリン様ドメイン及び膜貫通ドメイン含有タンパク質２」の略語であり、配列番号１のアミノ酸配列を有するタンパク質であり得る。配列番号１のアミノ酸配列を有するタンパク質は、配列番号２のヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドによってコードされ得る。
【００１５】
本発明では、ＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質は、ＬＲＩＴ２タンパク質に特異的に結合する化合物、アプタマー、ペプチド又は抗体若しくはその断片であり得る。抗体又はその断片は、モノクローナル抗体、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’及びＦ（ａｂ）’からなる群から選択されるいずれか１つであり得る。
【００１６】
本発明では、ＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質は、ＬＲＩＴ２遺伝子のＤＮＡ又はｍＲＮＡに相補的に結合するアンチセンス核酸、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ又はリボザイムであり得る。ＬＲＩＴ２　ｓｉＲＮＡは、配列番号３～１４のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つであり得る。
【００１７】
本発明の一実施形態では、ＬＲＩＴ２を標的化し、その活性を阻害する抗ＬＲＩＴ２抗体又はＬＲＩＴ２　ｓｉＲＮＡが、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）のがん細胞に対する細胞傷害性を増大させることができるかどうかを特定することが意図された。その結果、ＬＲＩＴ２阻害剤で処理したＰＢＭＣとがん細胞株との混合物において、ＰＢＭＣのがん細胞株に対する細胞傷害性は、対照群よりも高いレベルで示された。加えて、本発明の別の実施形態では、ＬＲＩＴ２の活性を阻害するＬＲＩＴ２　ｓｉＲＮＡが、マウスにおいて腫瘍の増殖を阻害するかどうかを特定することが意図された。その結果、ＬＲＩＴ２　ｓｉＲＮ

Ａによる処置によってＬＲＩＴ２がノックダウンされたマウスにおいて、対照群と比較して、著しく阻害された腫瘍増殖速度が示された。上記の結果から分かる通り、ＬＲＩＴ２をターゲティングし、その活性を阻害する抗ＬＲＩＴ２抗体又はＬＲＩＴ２　ｓｉＲＮＡは、ＬＲＩＴ２を遮断又はノックダウンし、その活性又は発現を阻害し、そのため、がんの進行が遅延又は停止される。

【００１８】

加えて、一実施形態では、活性成分としてＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質を含む、がんを予防又は治療するための医薬組成物が提供される。

【００１９】

ＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質は、上記の通りである。医薬組成物は、薬学的に許容できる添加物をさらに含み得る。

【００２０】

本発明では、がんは、膀胱がん、骨がん、血液のがん、乳がん、黒色腫、甲状腺がん、副甲状腺がん、骨髄がん、直腸がん、咽頭がん、喉頭がん、肺がん、食道がん、膵がん、結腸直腸がん、胃がん、舌がん、皮膚がん、脳腫瘍、子宮がん、頭部又は頸部のがん、胆嚢がん、口腔がん、結腸がん、肛門周囲がん、中枢神経系腫瘍及び肝がんからなる群から選択されるいずれか１つであり得るが、これらに限定されない。

【００２１】

本発明による、活性成分としてＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質を含む、がんを予防又は治療するための医薬組成物の好ましい１日用量は、患者の状態、体重、性別、年齢、疾患の重症度及び投与経路によって、０．０１μｇ／ｋｇ～１０ｇ／ｋｇ、好ましくは０．０１ｍｇ／ｋｇ～１ｇ／ｋｇの範囲であり得る。投与は、１日１回又は数回行われ得る。

【００２２】

加えて、一実施形態では、活性成分としてＬＲＩＴ２タンパク質に結合する物質、又はＬＲＩＴ２遺伝子の発現を阻害する物質を含む、がんを予防又は治療するための医薬組成物を個体に投与するステップを含む、がんを治療するための方法が提供される。

【００２３】

投与経路は、静脈内、筋内、皮内、皮下、腹腔内、小動脈内、脳室内、病巣内、くも膜下腔内、局所及びこれらの組合せからなる群から選択されるいずれか１つであり得るが、これらに限定されない。

【実施例】

【００２４】

〔発明の様式〕

以下に、本発明は、以下の実施例によってより詳細に説明される。しかしながら、以下の実施例は、本発明を単に例示することを意図し、本発明の範囲はそれに限定されない。

【００２５】

調製実施例１．緩衝液の調製

実施例で使用される緩衝液を、以下の通り調製した。

【００２６】

１×ＰＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　ｇｉｂｃｏ　１００１０番）を、１５５ｍＭの塩化ナトリウム、２．９６ｍＭのリン酸ナトリウム溶液及び１．０５ｍＭのリン酸カリウム溶液を混合することによって調製した（ｐＨ７．４）。

【００２７】

ＦＡＣＳ緩衝液を、１×ＰＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　ｇｉｂｃｏ　１００１０番）、１０ｍｌの２％ＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　ｇｉｂｃｏ　１６０００－０４４番）及び１ｍｌの１ｍＭ　ＥＤＴＡ（Ｆｉｓｈｅｒ　１５５７５０２０）を混合することによって調製した。

【００２８】

１×ＲＢＣ溶解緩衝液を、１０×ＲＢＣ溶液（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ　４２０３０１番）を、３回蒸留した水中に１：１０で希釈することによって調製した。

【００２９】

１０％ＦＢＳ　ＲＰＭＩ１６４０を、ＲＰＭＩ培地（Ｃｅｌｌｇｒｏｗ　１０－０４０－ＣＶＲ番）、５０ｍｌの１０％ＦＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　ｇｉｂｃｏ　１６０００－０４４番）、５ｍｌの１％抗生物質（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　ｇｉｂｃｏ　１５１４０－１２２番）及び０．５ｍｌの２－メルカプトエタノール（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　ｇｉｂｃｏ　２１９８５－０２３番）を混合することによって調製した。

【００３０】

ＭＡＣＳ緩衝液を、１×ＰＢＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　ｇｉｂｃｏ　１００１０番）、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ：ｂｏｖｉｎｅ　ｓｅｒｕｍ　ａｌｂｕｍｉｎ）（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　８２－１００－６番）及び２ｍｌの２ｍＭ　ＥＤＴＡ（Ｆｉｓｈｅｒ　１５５７５０２０）を混合することによって調製した。

【００３１】

実施例１．ＬＲＩＴ２タンパク質の、Ｔ細胞の増殖及び活性に対する阻害効果の特定

本実施例では、ＬＲＩＴ２タンパク質が、Ｔ細胞の増殖及び活性を阻害するかどうか、したがってがん細胞のＴ細胞媒介性免疫系の回避をもたらすかどうかを特定することが意図された。

【００３２】

実施例１．１．ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の調製

ヒト血液を回収し、ＥＤＴＡ（又はヘパリン）でコーティングした１０ｍＬ管に入れた。ヒト血液を、ＰＢＳと１：１の比で混合した。次いで、フィコール－パックプラス（Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ　ＰＬＵＳ）を５０ｍＬ管に入れ、上記の血液試料をそれに添加した。遠心分離後、ヒトＰＢＭＣを回収した。回収した生成物を遠心分離して、上清を除去した。続いて、ＲＢＣ溶解（１ｘ）緩衝液をそれに添加し、ピペッティングを行い、次いで、結果として生じたものを氷上で３分間維持した。続いて、５０ｍｌの１０％ＦＢＳ　ＲＰＭＩ１６４０をそれに添加し、混合物を遠心分離して、上清を除去した。次いで、ＦＡＣＳ緩衝液をそれに添加し、遠心分離を行って、上清を除去した。その後、５０ｍｌのＭＡＣＳ緩衝液（０．５％ＢＳＡ及び２ｍＭ　ＥＤＴＡを含有するＰＢＳ）をそれに添加し、細胞数をカウントし、遠心分離を行って、上清を除去した。

【００３３】

１×１０^{7}個の細胞当たり４０μｌのＭＡＣＳ緩衝液を使用して、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞を再懸濁した。１０μｌの抗ＣＤ４及び抗ＣＤ８ビオチン抗体の各々を管に入れ、次いで、管を冷蔵庫で５分間維持した。その後、得られた生成物に、１×１０^{7}個の細胞当たり３０μｌのＭＡＣＳ緩衝液を添加した。２０μｌの抗ビオチンマイクロビーズをそれに添加し、混合を行った。続いて、ＬＳカラムを使用してＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞を単離し、それぞれの細胞数をカウントした。

【００３４】

調製したＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の各々を、２×１０^{6}個の細胞当たり１μｌのカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ：ｃａｒｂｏｘｙｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ　ｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌ　ｅｓｔｅｒ）と混合し、各混合物を３７℃で３分間維持した。次いで、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の各々を含有する各管にＦＢＳを添加し、各管を氷上で１０分間維持した。その後、遠心分離を行って、上清を除去した。得られた生成物に、３０ｍｌのＦＡＣＳ緩衝液を添加し、次いで、ピペッティングを行った。遠心分離を行って、上清を除去した。次いで、１０％ＦＢＳ　ＲＰＭＩ１６４０をそれに添加し、次いで、ピペッティングを行った。遠心分離を行って、上清を除去した。その後、得られた生成物を、１０ｍｌの１０％ＦＢＳ　ＲＰＭＩ１６４０と混合し、次いで、細胞数をカウントした。

【００３５】

実施例１．２．ＬＲＩＴ２タンパク質によって引き起こされたＴ細胞活性の阻害の特定

組換えヒトＩｇＧ１タンパク質（カタログ番号１１０－ＨＧ）及び組換えヒトＰＤ－Ｌ１／Ｂ７－Ｈ１タンパク質（カタログ番号１５６－Ｂ７）を、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから購入した。加えて、組換えヒトＬＲＩＴ２タンパク質（カタログ番号８３８８－ＬＲ－０５０）を、Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｃから購入した。

【００３６】

１０μｇ／ｍｌのタンパク質の各々を、それぞれ、２μｇ／ｍｌ、３μｇ／ｍｌ、４μｇ／ｍｌ及び６μｇ／ｍｌの抗ＣＤ３抗体（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、カタログ番号３１７３２５）と混合した。混合物の各々を使用して、９６ウェルプレートを４℃でコーティングし、ＰＢＳによる洗浄を３回行った。実施例１．１で調製したＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の各々を、９６ウェルプレートの各ウェル当たり２×１０^{6}個の細胞の量で２００μｌにて添加し、インキュベーションを行った。抗ＣＤ３抗体を使用したＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化を７２時間行った。ここで、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖を、ＣＦＳＥ染色のレベルによって特定可能であり、ファクスディーバ（ＦＡＣＳＤｉＶａ）ソフトウェア（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用してフローサイトメトリーによって分析した。結果を図１及び２に例示する。

【００３７】

図１及び２は、それぞれフローサイトメトリーによって測定したＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖速度（％）を表す棒グラフである。図１及び２で例示される通り、ＰＤ－Ｌ１で処理した対照群では、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の両方の増殖は、ＩｇＧ１で処理した対照群と比較して阻害されていた。

【００３８】

加えて、ＬＲＩＴ２で処理した群では、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖は、ＩｇＧ１で処理した対照群と比較して著しく阻害されており、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖は、ＰＤ－Ｌ１で処理した対照群と同様のレベルで阻害されていた。これらの結果から、ＬＲＩＴ２のその遮断又はノックダウンによる中和は、ＬＲＩＴ２のＴ細胞増殖に対する阻害能力を減少させ、このようにして、がんの有効な治療を可能にすることを理解することができる。

【００３９】

実施例２．ＰＢＭＣ細胞傷害性アッセイ

本実施例では、ＬＲＩＴ２を、ＬＲＩＴ２阻害剤を使用して中和した場合、ＰＢＭＣが、がん細胞に対する細胞傷害性（殺滅能力）を増大することができるかどうかを特定することを意図した。

【００４０】

実施例２．１．ＰＢＭＣの調製

ヒト血液を回収し、ＥＤＴＡ（又はヘパリン）でコーティングした１０ｍＬ管に入れた。ヒト血液を、ＰＢＳと１：１の比で混合した。次いで、フィコール－パックプラスを５０ｍＬ管に入れ、上記の血液試料をそれに添加した。遠心分離後、ヒトＰＢＭＣを回収した。

【００４１】

１．０μｇ／ｍｌの抗ＣＤ３抗体（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、カタログ番号３１７３２５）を使用して、４℃で９６ウェルプレートをコーティングした。９６ウェルプレートの各ウェルをＰＢＳで３回洗浄し、その後ＰＢＭＣを添加した。以前に得たＰＢＭＣを、１０％ＦＢＳ ＲＰＭＩ１６４０と混合し、９６ウェルプレートの各ウェル当たり６×１０^{5}個の細胞の量で１００μｌにて添加した。抗ＣＤ３抗体によるＰＢＭＣの活性化を７２時間行った。

【００４２】

実施例２．２．がん細胞の調製

肺がん細胞株Ａ５４９（ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＣＬ－１８５）、結腸がん細胞株ＨＣＴ－１１６（ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＣＬ－２４７）、乳がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１（ＡＴＣＣ（登録商標）ＨＴＢ－２６）、胃がん細胞株ＭＫＮ－７４（ＫＣＬＢ８０１０４番）及び白血病細胞株Ｕ９３７（ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１５９３．２）を、各

々、５μＭのＣＦＳＥと混合し、３７℃で５分間維持した。その後、各細胞株を含有する各管にＦＢＳを添加し、各管を氷上で１０分間維持した。続いて、遠心分離を行って、上清を除去した。このようにして得た生成物に、３０ｍｌのＦＡＣＳ緩衝液を添加した。次いで、ピペッティングを行い、遠心分離を行って、上清を除去した。次いで、１０％ＦＢＳ　ＲＰＭＩ１６４０をそれに添加した。次いで、ピペッティングを行い、遠心分離を行って、上清を除去した。このようにして得た生成物を、１０ｍｌの１０％ＦＢＳ　ＲＰＭＩ１６４０と混合し、次いで、細胞数をカウントした。

【００４３】

各種類のがん細胞を、実施例２．１で調製した９６ウェルプレートの各ＰＢＭＣ含有ウェル当たり３×１０^{4}個の細胞／１００μｌで添加し、インキュベーションを行った。

【００４４】

実施例２．３．ＰＢＭＣのがん細胞株に対する細胞傷害性の測定

１０μｇ／ｍＬの抗ヒトＬＲＩＴ２抗体又は５０ｎＭのＬＲＩＴ２　ｓｉＲＮＡを、９６ウェルプレートの各ウェルに添加し、インキュベーションを２４時間行った。以下の表１は、ＬＲＩＴ２を遮断するために４種類の中和抗体を使用する実験群、及び非処理対照群を示し；以下の表２は、ＬＲＩＴ２をノックダウンするために３種類のｓｉＲＮＡを使用する実験群、及び非処理対照群を示す。

【００４５】

【表１】

	ヒト LRIT2 中和抗体
対照群	非処理
群 1	抗ヒト LRIT2 抗体(Biorbyt Ltd., orb185006)
群 2	抗ヒト LRIT2 抗体(Thermo Fisher Scientific, PA5-58105)
群 3	抗ヒト LRIT2 抗体(Atlas Antibodies, HPA037788)
群 4	抗ヒト LRIT2 抗体(Novus Biologicals, NBP1-90876)

【００４６】

【表２】

	ヒト LRIT2 siRNA
対照群	非処理
群 5	センス(5'-GA GCU UAG UGC UUG CAU GA-3') (配列番号 3) アンチセンス(5'-UC AUG CAA GCA CUA AGC UC-3') (配列番号 4)
群 6	センス(5'-CU ACA UUG CAU CGG AUG AA-3') (配列番号 5) アンチセンス(5'-UU CAU CCG AUG CAA UGU AG-3') (配列番号 6)
群 7	センス(5'-UG UGU UGA CAU CUU CUA CU-3') (配列番号 7) アンチセンス(5'-AG UAG AAG AUG UCA ACA CA-3') (配列番号 8)

【００４７】

ＰＢＭＣ及び各がん細胞株の各混合物を、抗体又はｓｉＲＮＡとインキュベートした。２４時間後、溶解した細胞を特定するために、細胞を７－アミノアクチノマイシンＤ（７－ＡＡＤ：７－ａｍｉｎｏａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ　Ｄ；ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．、米国）で染色した。ＣＦＳＥ及び７－ＡＡＤについての染色を、ファクスディーバソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して測定して、ＰＢＭＣの各がん細胞株に対する細胞溶解能を特定した。結果を図３ａ～７ｄに例示する。

【００４８】

具体的には、肺がん細胞株Ａ５４９をＬＲＩＴ２中和抗体又はｓｉＲＮＡで処理した場合に得られた実験結果を、図３ａ～３ｄに例示する。結腸がん細胞株ＨＣＴ－１１６をＬＲＩＴ２中和抗体又はｓｉＲＮＡで処理した場合に得られた実験結果を、図４ａ～４ｄに例示する。乳がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１をＬＲＩＴ２中和抗体又はｓｉＲＮＡで処理した場合に得られた実験結果を、図５ａ～５ｄに例示する。胃がん細胞株ＭＫＮ－７４をＬＲＩＴ２中和抗体又はｓｉＲＮＡで処理した場合に得られた実験結果を、図６ａ～６ｄに例示する。白血病細胞株Ｕ９３７をＬＲＩＴ２中和抗体又はｓｉＲＮＡで処理した場合に得られた実験結果を、図７ａ～７ｄに例示する。

【００４９】

図３ａ～３ｄで例示される通り、肺がん細胞株Ａ５４９及びＰＢＭＣをＬＲＩＴ２中和抗体で処理した場合、抗体の種類によって殺滅能力の点で程度に差があったが、非処理対照群と比較して、顕著に増大した肺がん細胞殺滅能力が示され；肺がん細胞をＬＲＩＴ２ｓｉＲＮＡで処理した場合でも、顕著に増加した肺がん細胞殺滅能力が同様に示された。

【００５０】

ＰＢＭＣが肺がん細胞株に対して増大した殺滅能力を示す上記の結果と同様に、ＬＲＩＴ２をＬＲＩＴ２中和抗体又はｓｉＲＮＡを使用して中和した場合、ＰＢＭＣは、結腸がん細胞株、乳がん細胞株、胃がん細胞株及び白血病細胞株に対しても増大した殺滅能力を示すことが特定された（図４ａ～７ｄ）。

【００５１】

実施例３．腫瘍マウスモデルを使用した実験

本実施例では、ＬＲＩＴ２を、ＬＲＩＴ２阻害剤を使用して中和した場合、マウスにおける腫瘍の増殖が、阻害されるかどうかをインビボで特定することを意図した。

【００５２】

Ｃ５７ＢＬ／６結腸腺癌細胞由来のＭＣ３８細胞株を、５０μｌのＰＢＳ中に２．０×１０^{5}個の細胞の濃度で再懸濁し、６週齢のＣ５７ＢＬ／６雌マウスの側腹部に皮下注射した。以下の表３は、ＬＲＩＴ２をノックダウンするためにｓｉＲＮＡを使用する実験群、及び非処置対照群を示す。

【００５３】

【表３】

	マウス LRIT2 siRNA
対照群	非処置
群 8	センス(5’-CU CUU CAG UUC CUA ACC AA-3’) (配列番号 9) アンチセンス(5’-UU GGU UAG GAA CUG AAG AG-3’) (配列番号 10)
群 9	センス(5’-GU CAC UAU CCA GGU AGG AA-3’) (配列番号 11) アンチセンス(5’-UU CCU ACC UGG AUA GUG AC-3’) (配列番号 12)
群 10	センス(5’-CA GAC AAC UUU CCC GAA GA-3’) (配列番号 13) アンチセンス(5’-UC UUC GGG AAA GUU GUC UG-3’) (配列番号 14)

【００５４】

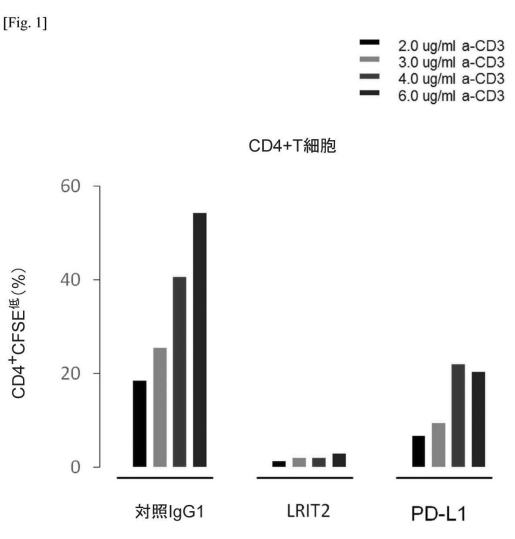
全ての実験群について、ＭＣ３８細胞株の注射後１１日目から開始して、マウスＬＲＩＴ２を標的化する各ｓｉＲＮＡを、マウス腫瘍に５日間の間隔で、全部で３回注射した。具体的には、製造業者の説明書に従って、１０μｇのｓｉＲＮＡを７．５μｌのＰＢＳ中のオリゴフェクトアミン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）と混合し、次いで、混合物を０．５ｍｇ／ｋｇの用量で、マウスにおいて誘導した腫瘍組織に直接注射した。非処置対照群、及びＬＲＩＴ２がノックダウンされた実験群におけるマウスの腫瘍サイズを測定することによって得られた結果を、図８ａ～８ｄに例示する。

【００５５】

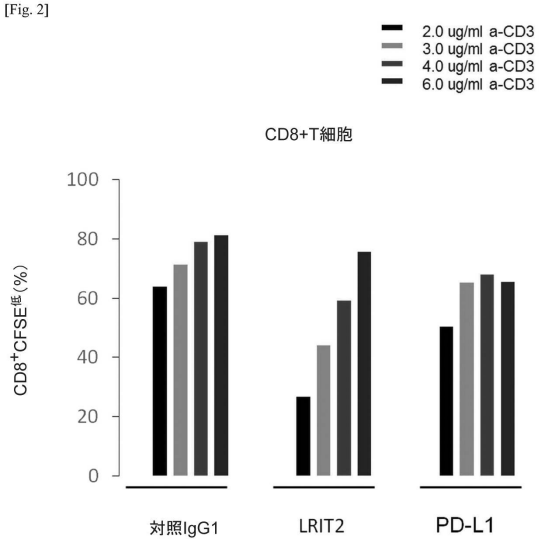
図８ａ～８ｄで例示される通り、非処置対照群では、腫瘍は、マウスにおける生成以来連続的に増殖したことが分かった。他方で、ＬＲＩＴ２がノックダウンされたマウスでは、腫瘍は、非処置対照群と比較して著しく阻害された増殖速度を示すことが分かった。このことは、ＬＲＩＴ２が遮断又はノックダウンされ、その活性又は発現が阻害された場合、がんの進行は遅延又は停止され、がんの発達は阻害されることを示す。したがって、ＬＲＩＴ２阻害剤は、がんを予防及び治療するために有用に使用することができる。

【図面】

【図１】

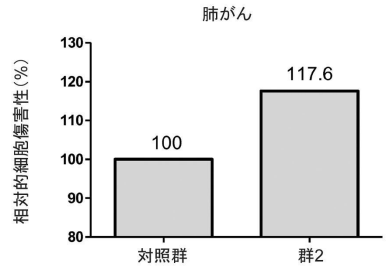


【図２】



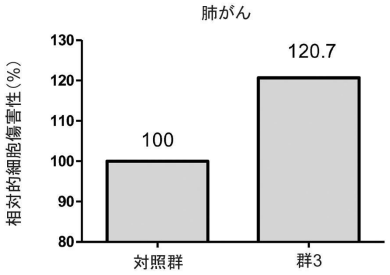
【図３ａ】

[Fig. 3a]



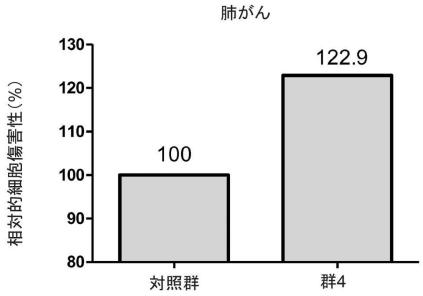
【図３ｂ】

[Fig. 3b]



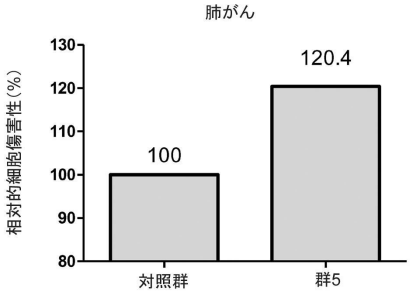
【図３ｃ】

[Fig. 3c]



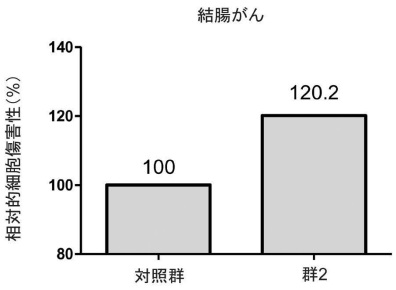
【図３ｄ】

[Fig. 3d]



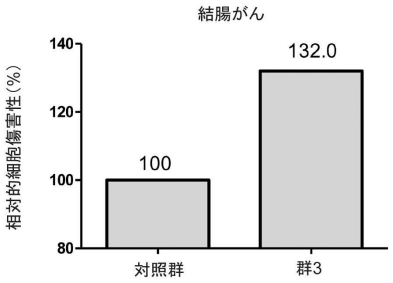
【図４ａ】

[Fig. 4a]



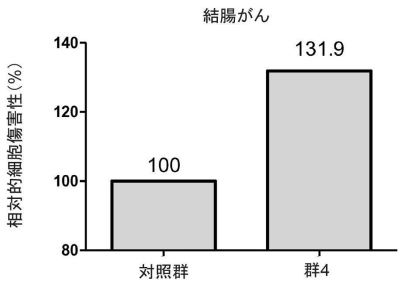
【図４ｂ】

[Fig. 4b]



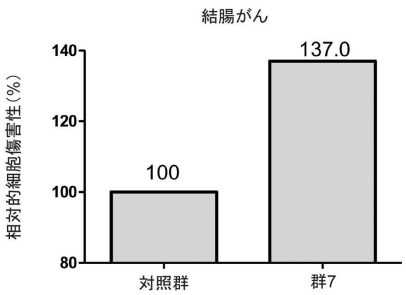
【図４ｃ】

[Fig. 4c]



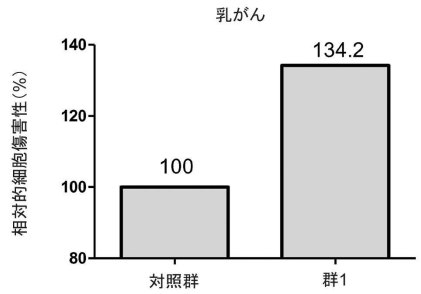
【図４ｄ】

[Fig. 4d]



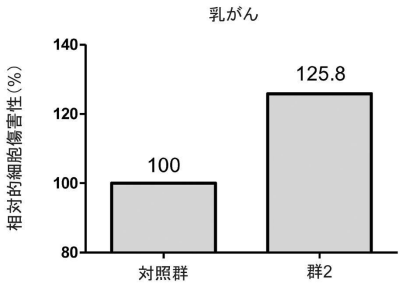
【図５ａ】

[Fig. 5a]



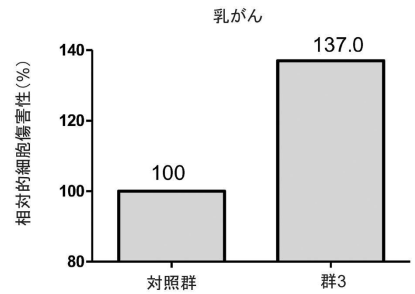
【図５ｂ】

[Fig. 5b]



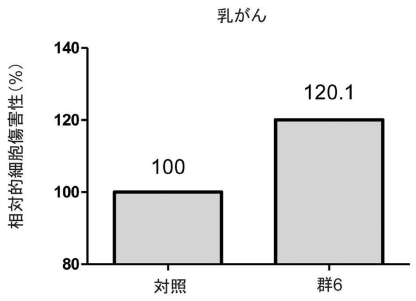
【図５ｃ】

[Fig. 5c]



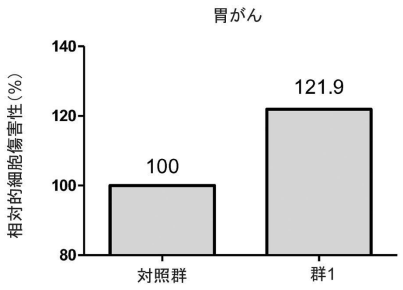
【図５ｄ】

[Fig. 5d]



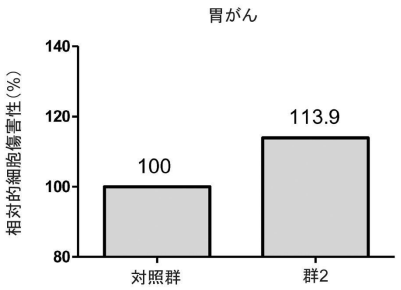
【図６ａ】

[Fig. 6a]



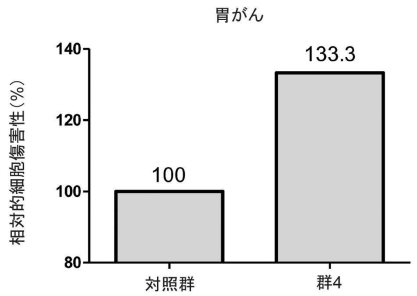
【図６ｂ】

[Fig. 6b]



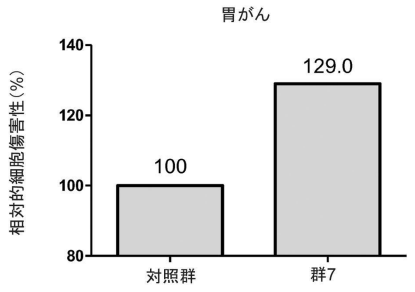
【図６ｃ】

[Fig. 6c]



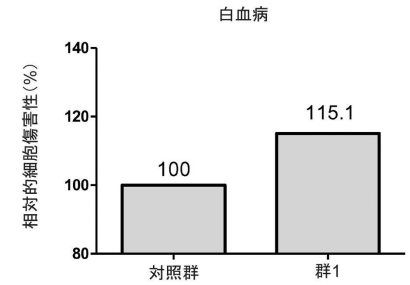
【図６ｄ】

[Fig. 6d]



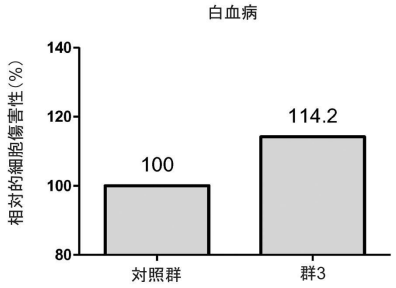
【図７ａ】

[Fig. 7a]



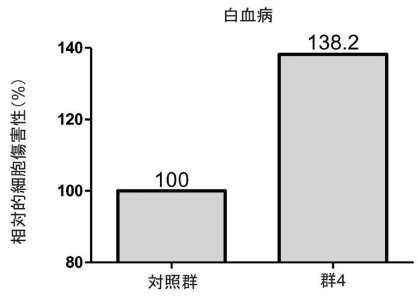
【図７ｂ】

[Fig. 7b]



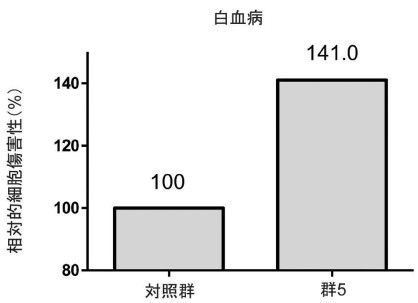
【図７ｃ】

[Fig. 7c]



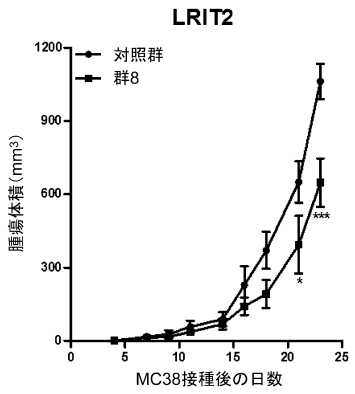
【図７ｄ】

[Fig. 7d]



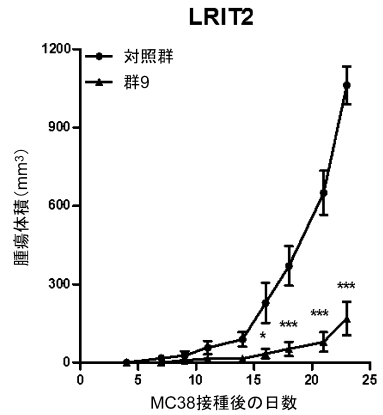
【図８ａ】

[Fig. 8a]



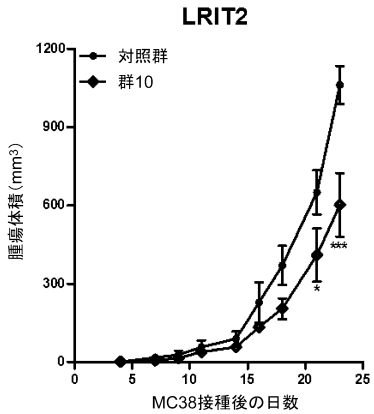
【図８ｂ】

[Fig. 8b]



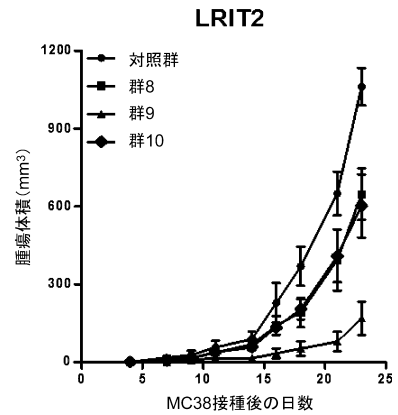
【図８ｃ】

[Fig. 8c]



【図８ｄ】

[Fig. 8d]



【配列表】
0007099678000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	48/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	35/02	
C07K 14/705 (2006.01)		A61P	43/00	111
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	14/705	
C12N 15/113 (2010.01)		C07K	16/28	
C12N 15/115 (2010.01)		C12N	15/113	140Z
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/115	Z
		C12N	15/12	ZNA

大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
(72)発明者 ハウ，ユン キョン
大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
(72)発明者 ジョン，ブーナム
大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
(72)発明者 ソン，ジニョン
大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
(72)発明者 キム，ユン ヨン
大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
(72)発明者 リー，スロ
大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
(72)発明者 チョン，ジュヨン
大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
(72)発明者 ジョン，アルム
大韓民国，キョンギード １３４８６，ソンナムーシ，ブンダンーグ，パンギョーロ，２５３，８０６ーホ，エーードン ８０１
審査官 新留 素子

(56)参考文献 Cell Reports，2018年03月，Vol.22, No.13，pp.3562-3573

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
Ｃ１２Ｎ １５／１２
Ｃ１２Ｎ １５／１１５
Ｃ０７Ｋ １４／７０５
Ｃ０７Ｋ １６／２８
Ｃ１２Ｎ １５／１１３
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）