

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年8月14日 (2008.8.14)

【公表番号】特表2008-504297(P2008-504297A)

【公表日】平成20年2月14日 (2008.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2008-006

【出願番号】特願2007-518365(P2007-518365)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 3/02 1 0 9

A 6 1 K 35/76

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月23日 (2008.6.23)

【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】

乏突起神経膠細胞の増殖、分化または生存を促進するためのインビトロでの方法であって、前記乏突起神経膠細胞と、

( i ) 可溶性 S p 3 5 ポリペプチド；

( i i ) S p 3 5 抗体またはそのフラグメント；

( i i i ) S p 3 5 アンタゴニストポリヌクレオチド；および

( i v ) 前記 S p 3 5 アンタゴニストのうちの 2 つまたはそれ以上の組み合わせから成る群より選択される S p 3 5 アンタゴニストを含む組成物の有効量とを接触させることを含む方法。

## 【請求項 2】

乏突起神経膠細胞によって媒介されるニューロンの髄鞘形成を促進するためのインビトロでの方法であって、ニューロンおよび乏突起神経膠細胞の混合物と、

( i ) 可溶性 S p 3 5 ポリペプチド；

( i i ) S p 3 5 抗体またはそのフラグメント；

( i i i ) S p 3 5 アンタゴニストポリヌクレオチド；および

( i v ) 前記 S p 3 5 アンタゴニストのうちの 2 つまたはそれ以上の組み合わせから成る群より選択される S p 3 5 アンタゴニストを含む組成物とを接触させることを含む方法。

## 【請求項 3】

哺乳動物における髄鞘形成不全、脱髄、ミエリン破壊、乏突起神経膠細胞死または乏突起神経膠細胞の分化不足に関連する疾患、障害または損傷を治療するための薬学的組成物であって、

( i ) 可溶性 S p 3 5 ポリペプチド；

( i i ) S p 3 5 抗体またはそのフラグメント；

( i i i ) S p 3 5 アンタゴニストポリヌクレオチド；および

( i v ) 前記 S p 3 5 アンタゴニストのうちの 2 つまたはそれ以上の組み合わせから成る群より選択される S p 3 5 アンタゴニストを含む、薬学的組成物。

## 【請求項 4】

前記 S p 3 5 アンタゴニストが、可溶性 S p 3 5 ポリペプチドを含む、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、S p 3 5 膜貫通ドメインおよび S p 3 5 細胞質ドメインを欠く、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 6】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、

( i ) S p 3 5 L R R ドメインまたはそのフラグメント、変異体もしくは誘導体、

( i i ) S p 3 5 塩基性領域 C 末端から L R R までのドメインまたはそのフラグメント、変異体もしくは誘導体、および

( i i i ) S p 3 5 免疫グロブリン ( I g ) ドメインまたはそのフラグメント、変異体もしくは誘導体を含む、請求項 4 または 5 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 7】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、S p 3 5 I g ドメイン、S p 3 5 塩基性領域、S p 3 5 膜貫通ドメイン、および S p 3 5 細胞質ドメインを欠く、請求項 4 または請求項 5 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 8】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、

( i ) 配列番号 2 のアミノ酸 1 から 33；

( i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 1 から 35；

( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 34 から 64；

( i v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 6 4 ;  
 ( v ) 配列番号 2 のアミノ酸 6 6 から 8 9 ;  
 ( v i ) 配列番号 2 のアミノ酸 9 0 から 1 1 3 ;  
 ( v i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 1 1 4 から 1 3 7 ;  
 ( v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 1 3 8 から 1 6 1 ;  
 ( i x ) 配列番号 2 のアミノ酸 1 6 2 から 1 8 5 ;  
 ( x ) 配列番号 2 のアミノ酸 1 8 6 から 2 0 9 ;  
 ( x i ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 1 0 から 2 3 3 ;  
 ( x i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 3 4 から 2 5 7 ;  
 ( x i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 5 8 から 2 8 1 ;  
 ( x i v ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 8 2 から 3 0 5 ;  
 ( x v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 0 6 から 3 2 9 ;  
 ( x v i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 3 0 から 3 5 3 ;  
 ( x v i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 3 から 4 1 6 ;  
 ( x v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 4 1 7 から 4 2 4 ;  
 ( x i x ) 配列番号 2 のアミノ酸 4 1 9 から 4 9 3 ;  
 ( x x ) 配列番号 2 のアミノ酸 4 9 4 から 5 5 1 ;  
( x x i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 8 9 ;  
( x x i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 1 1 3 ;  
( x x i v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 1 3 7 ;  
( x x v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 1 6 1 ;  
( x x v i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 1 8 5 ;  
( x x v i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 2 0 9 ;  
( x x v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 2 3 3 ;  
( x x i x ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 2 5 7 ;  
( x x x ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 2 8 1 ;  
( x x x i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 3 0 5 ;  
( x x x i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 3 2 9 ;  
( x x x i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 3 5 3 ;  
( x x x i v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 4 1 6 ;  
( x x x v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 4 2 4 ;  
( x x x v i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 4 9 3 ;  
( x x x v i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 5 1 ;  
( x x x v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 0 ;  
( x x x v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 1 ;  
( x x i x x ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 2 ;  
( x l ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 3 ;  
( x l i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 4 ;  
( x l i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 5 ;  
( x l i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 6 ;  
( x l i v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 7 ;  
( x l v ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 8 ;  
( x l v i ) 配列番号 2 のアミノ酸 3 6 から 5 3 9 ;

( x l v i i ) 前記いずれかのポリペプチドフラグメントの変異体または誘導体 ; および

( x l v i i i ) 前記いずれかのポリペプチドフラグメントのうちの少なくとも 2 つの組み合わせ

から成る群より選択されるポリペプチドフラグメントを含む、請求項 3 から 7 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸残基 3 4 ~ 5 3 2 を含む、請求項 4 または 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 0】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、S p 3 5 I g ドメインまたはそのフラグメント、変異体もしくは誘導体を含む、請求項 4 または 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 1】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸 4 1 7 ~ 4 9 3 を含む、請求項 1 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、

( i ) I T X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> ( 配列番号 6 ) ;

( i i ) A C X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> ( 配列番号 7 ) ;

( i i i ) V C X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> ( 配列番号 8 ) ;

( i v ) S P X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> ( 配列番号 9 ) ;

( v ) S P R K H ( 配列番号 1 0 ) ;

( v i ) S P R K K ( 配列番号 1 1 ) ;

( v i i ) S P R K R ( 配列番号 1 2 ) ;

( v i i i ) S P K K H ( 配列番号 1 3 ) ;

( i x ) S P H K H ( 配列番号 1 4 ) ;

( x ) S P R R H ( 配列番号 1 5 ) ;

( x i ) S P R H H ( 配列番号 1 6 ) ;

( x i i ) S P R R R ( 配列番号 1 7 ) ;

( x i i i ) S P H H H ( 配列番号 1 8 ) ;

( x i v ) S P K K K ( 配列番号 1 9 ) ;

( x v ) L S P R K H ( 配列番号 6 1 ) ;

( x v i ) W L S P R K H ( 配列番号 8 9 ) ;

( x v i i ) G S G C L S P R K H ( 配列番号 5 8 ) ;

( x v i i i ) C L S P R K H C ( 配列番号 7 8 ) ;

( x i x ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> R K H ( 配列番号 2 3 ) ;

( x x ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> R R R ( 配列番号 2 4 ) ;

( x x i ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> K K K ( 配列番号 2 5 ) ;

( x x i i ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> H H H ( 配列番号 2 6 ) ;

( x x i i i ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> R K K ( 配列番号 2 7 ) ;

( x x i v ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> R K R ( 配列番号 2 8 ) ;

( x x v ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> K K H ( 配列番号 2 9 ) ;

( x x v i ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> H K H ( 配列番号 3 0 ) ;

( x x v i i ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> R R H ( 配列番号 3 1 ) ;

( x x v i i i ) X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> R H H ( 配列番号 3 2 ) ;

( x x i x ) R R A R I R D R K ( 配列番号 3 3 ) ;

( x x x ) K K V K V K E K R ( 配列番号 3 4 ) ;

( x x x i ) R R L R L R D R K ( 配列番号 3 5 ) ;

( x x x i i ) R R G R G R D R K ( 配列番号 3 6 ) ; および

( x x x i i i ) R R I R A R D R K ( 配列番号 3 7 ) ;

から成る群より選択されるペプチド配列を含み、この場合、

X <sub>1</sub> は、リシン、アルギニン、ヒスチジン、グルタミンまたはアスパラギンであり、X <sub>2</sub> は、リシン、アルギニン、ヒスチジン、グルタミンまたはアスパラギンであり、X <sub>3</sub> は、リシン、アルギニン、ヒスチジン、グルタミンまたはアスパラギンであり、X <sub>4</sub> は、任意のアミノ酸であり、そして X <sub>5</sub> は、任意のアミノ酸である、請求項 4 または 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 3】

前記ペプチド配列が、I T P K R R (配列番号 20) ; A C H H K (配列番号 21) ; および V C H H K (配列番号 22) からなる群より選択される、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、環状ペプチドである、請求項 4 から 13 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、非相同なポリペプチドをさらに含む、請求項 4 から 14 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記非相同なポリペプチドが、抗体 I g ポリペプチド、血清アルブミンポリペプチド、ターゲットィングポリペプチド、レポーターポリペプチド、1 個以上のシステイン残基および精製助長性ポリペプチドから成る群より選択される、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記非相同なポリペプチドが、免疫グロブリン F c、ヒト血清アルブミンまたはそれらのフラグメント、およびヒスチジンタグからなる群より選択される、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記可溶性 S p 3 5 ポリペプチドが、ポリマーにコンジュゲートしている、請求項 4 から 17 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記 S p 3 5 アンタゴニストが、S p 3 5 抗体またはそのフラグメントを含む、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記 S p 3 5 抗体またはそのフラグメントが、

( i ) 配列番号 2 のアミノ酸 66 から 89 ;

( i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 66 から 113 ;

( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 66 から 137 ;

( i v ) 配列番号 2 のアミノ酸 90 から 113 ;

( v ) 配列番号 2 のアミノ酸 114 から 137 ;

( v i ) 配列番号 2 のアミノ酸 138 から 161 ;

( v i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 162 から 185 ;

( v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 186 から 209 ;

( i x ) 配列番号 2 のアミノ酸 210 から 233 ;

( x ) 配列番号 2 のアミノ酸 234 から 257 ;

( x i ) 配列番号 2 のアミノ酸 258 から 281 ;

( x i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 282 から 305 ;

( x i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 306 から 329 ;

( x i v ) 配列番号 2 のアミノ酸 330 から 353 ;

( x v ) 配列番号 2 のアミノ酸 34 から 64 ;

( x v i ) 配列番号 2 のアミノ酸 363 から 416 ;

( x v i i ) 前記いずれかのポリペプチドフラグメントの変異体または誘導体 ; および

( x v i i i ) 前記いずれかのポリペプチドフラグメントまたはその変異体もしくは誘導体のうちの少なくとも 2 つの組み合わせ

から成る群より選択されるポリペプチドフラグメントを含むエピトープに特異的に結合する、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記 S p 3 5 抗体またはそのフラグメントが、乏突起神経膠細胞の成長または分化の阻害を阻止する、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 22】

前記 S p 3 5 抗体またはそのフラグメントが、C N S ニューロンの脱髄もしくは髄鞘形成不全を阻止する、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 23】

前記 S p 3 5 抗体が、約  $5 \times 10^{-2}$  M 未満の解離定数  $K_D$  を特徴とする親和性で S p 3 5 の少なくとも 1 つのエピトープに結合する、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 24】

前記 S p 3 5 抗体が、S p 3 5 の少なくとも 1 つのエピトープに結合し、ここで該エピトープが配列番号 2 の少なくとも 5 個のアミノ酸を含む、請求項 19 から 23 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 25】

前記 S p 3 5 アンタゴニストが、

( i ) アンチセンスポリヌクレオチド；

( i i ) リボザイム；

( i i i ) 短鎖干渉 RNA ( small interfering RNA ) ( si RNA ) ；および

( i v ) 短鎖ヘアピン RNA ( small - hairpin RNA ) ( sh RNA ) から成る群より選択される S p 3 5 アンタゴニストポリヌクレチドである、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 26】

前記 S p 3 5 アンタゴニストポリヌクレオチドが、S p 3 5 mRNA のコーディング部分に相補的な塩基を少なくとも 10 含むアンチセンスポリヌクレオチドである、請求項 25 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 27】

前記 S p 3 5 アンタゴニストが、ヌクレオチド配列：

【化 1】

TGATCGTCAT CCTGCTAGAC TTCAAGAGAG

TCTAGCAGGA TGACGATCTT TTTTC

( 配列番号 40 ) を含む sh RNA である、請求項 28 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 28】

前記疾患、障害または損傷が、多発性硬化症 ( MS )、進行性多病巣性白質脳症 ( PML )、脳脊髄炎 ( EPL )、橋中央ミエリン分解 ( CPM )、副腎白質ジストロフィー、アレキサンダー病、ペリツェウス・メルツバッハー病 ( PMZ )、ウォラー変性、視神経炎、横断脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症 ( ALS )、ハンチングトン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、照射後損傷、化学療法の神経合併症、卒中、急性虚血性視神経症、ビタミン E 欠乏症、ビタミン E 単独欠乏性症候群、AR、バッセン・コーンツバイク症候群、マルキアファーマ・ビニャーミ症候群、変染色性白質ジストロフィー、三叉神経痛およびベル麻痺から成る群より選択される、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 29】

前記疾患、障害または損傷が、多発性硬化症 ( MS ) である、請求項 28 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 30】

( a ) 発現制御配列への作動可能な連結により前記 S p 3 5 アンタゴニストをコードするポリヌクレオチドで前記乏突起神経膠細胞をトランスフェクトすること、および ( b ) 前記 S p 3 5 アンタゴニストを発現させることを含む、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載のインビトロでの方法。

## 【請求項 3 1】

発現制御配列に作動可能に連結された前記 S p 3 5 アンタゴニストをコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 2】

前記ポリヌクレオチドを含む培養宿主細胞を含む、請求項 3 1 に記載の薬学的組成物であって、該培養宿主細胞が前記 S p 3 5 アンタゴニストを発現する、薬学的組成物。

## 【請求項 3 3】

前記培養宿主細胞が、治療すべき哺乳動物に由来する、請求項 3 2 に記載の薬学的組成物。