

【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17年3月10日(2005.3.10)

【公表番号】特表2001-500475(P2001-500475A)

【公表日】平成13年1月16日(2001.1.16)

【出願番号】特願平10-505472

【国際特許分類第7版】

C 0 7 K 7/50

A 6 1 K 38/00

A 6 1 P 15/18

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00

C 1 2 N 5/06

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/53

【F I】

C 0 7 K 7/50

A 6 1 P 15/18

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 N 5/00 E

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月8日(2004.7.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 手続補正書

平成16年7月8日

特許庁長官 殿

## 1. 事件の表示



平成10年特許願第505472号

## 2. 補正をする者

住所 カナダ国 エイチ3エイ 1ビー1 ケベック, モントリオール,  
シャープブルック ストリート ウエスト 845

名称 マクギル ユニバーシティ

## 3. 代理人

住所 〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号  
クリスタルタワー15階

氏名 (7828) 弁理士 山本 秀策



電話 (大阪) 06-6949-3910

## 4. 補正対象書類名

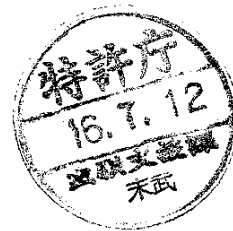
請求の範囲

## 5. 補正対象項目名

請求の範囲

## 6. 補正の内容

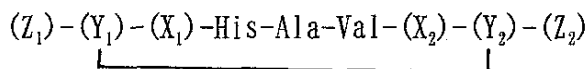
請求の範囲を別紙のとおり補正します。



## 請求の範囲

1. 配列His-Ala-Valを含む環状ペプチドであって、カドヘリン媒介性細胞接着を調節する環状ペプチド。

2. 以下の式を有する請求項1に記載の環状ペプチド：



ここで、 $X_1$ および $X_2$ は任意であり、存在する場合、独立して、アミノ酸残基およびペプチド結合により連結されたその組合せ、からなる群から選択され、そして $X_1$ および $X_2$ は独立して0～10残基の大きさの範囲であって、 $X_1$ および $X_2$ に含まれる残基の合計は1～12の範囲であり；

$Y_1$ および $Y_2$ は、独立してアミノ酸残基からなる群から選択され、そして残基 $Y_1$ と $Y_2$ との間に共有結合が形成され；

$Z_1$ および $Z_2$ は任意であり、そして存在する場合、独立して、アミノ酸残基およびペプチド結合により連結されたその組合せ、からなる群から選択される。

3.  $Z_1$ が存在せず、そして $Y_1$ がN-アセチル基を含むか、 $Z_2$ が存在せず、そして $Y_2$ がC末端アミド基を含むか、 $Y_1$ および $Y_2$ がジスルフィド結合を介して共有結合されるか、 $Y_1$ および $Y_2$ がアミド結合を介して共有結合されるか、または $Y_1$ および $Y_2$ がチオエーテル結合を介して共有結合される、請求項2に記載の環状ペプチド。

4.  $Y_1$ および $Y_2$ がジスルフィド結合を介して共有結合され、かつ、 $Y_1$ および $Y_2$ が各々独立して、ペニシラミン、 $\beta$ ,  $\beta$ -テトラメチレンシステイン、 $\beta$ ,  $\beta$ -ペンタメチレンシステイン、 $\beta$ -メルカプトプロピオン酸、 $\beta$ ,  $\beta$ -ペンタメチレン- $\beta$ -メルカプトプロピオン酸、2-メルカプトベンゼン、2-メルカプトアニリン、2-メルカプトプロリン、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項3

に記載の環状ペプチド。

5.  $Y_1$ および $Y_2$ がジスルフィド結合を介して共有結合され、かつ、 $Y_1$ および $Y_2$ がシステイン残基またはその誘導体である、請求項3に記載の環状ペプチド。

6. 配列Cys-His-Ala-Val-Cys（配列番号8）を含む、請求項5に記載の環状ペプチド。

7. N-アセチル基またはC末端アミド基をさらに含む、請求項6に記載の環状ペプチド。

8. Cys-Ala-His-Ala-Val-Asp-Ile-Cys（配列番号10）、Cys-Ser-His-Ala-Val-Cys（配列番号12）、Cys-His-Ala-Val-Ser-Cys（配列番号14）、Cys-Ala-His-Ala-Val-Asp-Cys（配列番号16）およびCys-Ser-His-Ala-Val-Ser-Ser-Cys（配列番号18）からなる群から選択される配列を含む、請求項5に記載の環状ペプチド。

9.  $Y_1$ および $Y_2$ がアミド結合を介して共有結合されており、かつ該アミド結合が末端官能基間で形成されるか、または、該アミド結合が残基の側鎖間で形成されるか、または、該アミド結合が、1つの末端官能基と1つの残基側鎖との間に形成される、請求項3に記載の環状ペプチド。

10. 請求項3に記載の環状ペプチドであって、 $Y_1$ および $Y_2$ がアミド結合を介して共有結合されており、かつ、

(a)  $Y_1$ がリジン、オルニチン、およびそれらの誘導体からなる群から選択され、そして $Y_2$ がアスパラギン酸、グルタミン酸、およびそれらの誘導体からなる群から選択される；あるいは

(b)  $Y_2$ がリジン、オルニチン、およびそれらの誘導体からなる群から選択され、そして $Y_1$ がアスパラギン酸、グルタミン酸、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、

環状ペプチド。

1 1.  $Y_1$ および $Y_2$ がアミド結合を介して共有結合されており、かつ、配列Lys-His-Ala-Val-Asp（配列番号20）またはAla-His-Ala-Val-Asp-Ile（配列番号44）を含む、請求項3に記載の環状ペプチド。

1 2.  $Y_1$ および $Y_2$ が、各々トリプトファンまたはその誘導体であって、前記共有結合が $\delta_1\delta_1$ -ジトリプトファン、またはそれらの誘導体を生成する、請求項2に記載の環状ペプチド。

1 3. 標的化薬剤、薬物、固体支持体、または検出可能なマーカーに結合した、請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチド。

1 4. 前記固体支持体がポリマーマトリックスである、請求項1 3に記載の環状ペプチド。

1 5. 前記固体支持体が、プラスチックディッシュ、プラスチックチューブ、縫合糸、メンブラン、超薄型フィルム、バイオリアクター、および微粒子からなる群から選択される、請求項1 4に記載の環状ペプチド。

1 6. 古典的なカドヘリンではない接着分子の結合部位を含む分子に結合した、請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチド。

1 7. 薬学的に受容可能なキャリアとともに、請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドを含む、薬学的組成物。

1 8. 薬物をさらに含む、請求項1 7に記載の組成物。

1 9. 前記薬物が前記環状ペプチドに結合している、請求項1 8に記載の組成物。

2 0．前記環状ペプチドが徐放処方物中に存在する、請求項1 7に記載の組成物。

2 1．請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドとカドヘリン発現細胞とを接触させる工程を包含する、細胞接着を調節する方法。

2 2．前記カドヘリンが、E-カドヘリンおよびN-カドヘリンからなる群から選択されるか、または、該カドヘリンが、P-カドヘリン、R-カドヘリン、および細胞接着認識配列HAVを含有する他のカドヘリンからなる群から選択される、請求項2 1に記載の方法。

2 3．前記細胞が、上皮細胞、内皮細胞、神経細胞、腫瘍細胞およびリンパ球からなる群から選択される、請求項2 1に記載の方法。

2 4．前記環状ペプチドが細胞接着を阻害する、請求項2 1に記載の方法。

2 5．哺乳動物における所望されない細胞接着を低減させる方法において使用するための請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドであって、該方法は該ペプチドを哺乳動物に投与する工程を包含する、ペプチド。

2 6．哺乳動物の経皮薬物送達を増強する方法において使用するための請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドであって、該方法は、上皮細胞を横切って薬物の通過を可能にするに十分な条件および時間で、哺乳動物の該上皮細胞を該ペプチドおよび該薬物と接触させる工程を包含する、ペプチド。

2 7．前記環状ペプチドが前記動物の血流を通過する、請求項2 6に記載のペプチド。

2 8．哺乳動物の腫瘍への薬物送達を増強する方法において使用するための請求

項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

2 9. 前記組成物が前記腫瘍へ投与される、請求項 2 8 に記載の組成物。

3 0. 前記腫瘍が膀胱ガン、卵巣ガン、および黒色腫からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の組成物。

3 1. 前記組成物が注射により、局所的に、全身に、投与される、請求項 2 8 に記載の組成物。

3 2. 哺乳動物のガンを処置する方法において使用するための請求項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は該組成物をガンに罹患した哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

3 3. 前記ガンが悪性腫瘍、白血病、および黒色腫からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

3 4. 哺乳動物の腫瘍細胞の転移を阻害する方法において使用するための請求項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

3 5. 哺乳動物の血管新生を阻害する方法において使用するための請求項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

3 6. 哺乳動物の脳への薬物送達を増強する方法において使用するための請求項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

37. 前記組成物が注射により投与される、請求項21に記載の組成物。

38. 前記環状ペプチドが細胞接着を増強する、請求項21に記載の組成物。

39. 哺乳動物の創傷治癒を促進する方法において使用するための、請求項14に記載の環状ペプチドであって、該方法は、該ペプチドを哺乳動物の創傷に接触させる工程を包含する、ペプチド。

40. 哺乳動物に移植された外来組織の接着を促進する方法において使用するための、請求項14に記載の環状ペプチドであって、該方法は、該ペプチドを哺乳動物の外来性組織の移植部位に接触させる工程を包含する、ペプチド。

41. 前記外来性組織が皮膚移植片または器官移植である、請求項40に記載のペプチド。

42. 請求項1～12のいずれか1つに記載の環状ペプチドとカドヘリン発現細胞を接触させる工程を包含する、カドヘリン発現細胞においてアポトーシスを誘導する方法。

43. 請求項1～12のいずれか1つに記載の環状ペプチドとニューロンを接触させる工程を包含する、神経突起の外延を促進および／または指向する方法。

44. 哺乳動物の脊髄損傷を処置する方法において使用するための、請求項17に記載の組成物であって、該方法は、該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

45. 哺乳動物の脊髄損傷を処置する方法において使用するための、請求項14に記載の環状ペプチドであって、該方法は、該ペプチドを哺乳動物に投与する工

程を包含する、ペプチド。

4 6. 哺乳動物中の脱随性神経学的疾患を処置する方法において使用するための、請求項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は、該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

4 7. 前記疾患が多発性硬化症である、請求項 4 6 に記載の組成物。

4 8. 哺乳動物の免疫系を調節する方法において使用するための、請求項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は、該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

4 9. 哺乳動物における妊娠を防止する方法において使用するための、請求項 3 0 に記載の組成物であって、該方法は、該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

5 0. 前記投与工程が膈内または子宮内である、請求項 4 9 に記載の組成物。

5 1. 哺乳動物の血管透過性を増大させる方法において使用するための請求項 1 7 に記載の組成物であって、該方法は、該組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、組成物。

5 2. カドヘリン媒介性細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する方法であって、以下の工程：

(a) 神経突起の外延を可能にするに十分な条件および時間で、候補の環状ペプチドの存在および非存在下でN-カドヘリンを発現する細胞の単層においてニューロンを培養する工程；

(b) 該ニューロンの平均の神経突起長を決定する工程；および

(c) 候補の環状ペプチドの存在下で培養したニューロンの該平均の神

経突起長と、候補の環状ペプチドの非存在下で培養したニューロンについての該平均の神経突起長とを比較し、それから細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する工程、  
を包含する方法。

5.3. カドヘリン媒介性細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する方法であって、以下の工程：

(a) 細胞接着を可能にするに十分な条件および時間で、候補の環状ペプチドの存在および非存在下でカドヘリンを発現する細胞を培養する工程；および

(b) 該細胞間の細胞接着の程度を視覚的に評価し、それから細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する工程、  
を包含する方法。

5.4. 前記細胞が内皮細胞、上皮細胞、およびガン細胞からなる群から選択される、請求項5.3に記載の方法。

5.5. カドヘリン媒介性細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する方法であって、以下の工程：

(a) 細胞接着を可能にするに十分な条件および時間で、候補の環状ペプチドの存在および非存在下でNRK細胞を培養する工程；および

(b) 候補の環状ペプチドの存在下で培養された細胞の細胞表面E-カドヘリンのレベルを、候補の環状ペプチドの非存在下で培養された細胞のレベルと比較し、それから細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する工程、  
を包含する方法。

5.6. カドヘリン媒介性細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する方法であって、以下の工程：

(a) 候補の環状ペプチドの存在および非存在下で試験マーカーと皮膚

の上皮表面とを接触させる工程；および

(b) 候補の環状ペプチドの非存在下で皮膚を通して通過する試験マーカ一量と候補の環状ペプチドの存在下で該皮膚を通して通過する試験マーカ一量とを比較し、それから細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する工程、を包含する方法。

5 7．前記皮膚がヒトの皮膚である、請求項5 6に記載の方法。

5 8．カドヘリン媒介性細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する方法であって、以下の工程：

(a) 候補の環状ペプチドと血管とを接触させる工程；および

(b) 候補の環状ペプチドの非存在下で血管について観察される血管新生の所定の程度と該血管の血管新生の程度を比較し、それから細胞接着を調節し得る環状ペプチドを同定する工程、を包含する方法。

5 9．哺乳動物の皮膚を介して薬物を投与するためのキットであって、

(a) 皮膚のパッチ；および

(b) 請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドを含むキット。

6 0．前記皮膚パッチが前記環状ペプチドで含浸される、請求項5 9に記載のキット。

6 1．薬物をさらに含む、請求項6 0に記載のキット。

6 2．請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドに結合する抗体とカドヘリン発現細胞とを接触させる工程を包含する、細胞接着を調節する方法。

6 3. 哺乳動物中のカドヘリン発現細胞に対して薬物を標的化する方法であって、請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドに結合する抗体を哺乳動物に投与する工程を包含し、該抗体が薬物に結合している、方法。

6 4. サンプル中のカドヘリン発現細胞の存在を検出する方法であって、以下の工程：

(a) 抗体－カドヘリン複合体の形成を可能にするに十分な条件および時間で、請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドに結合する抗体とサンプルとを接触させる工程；および

(b) 抗体－カドヘリン複合体のレベルを検出し、それからサンプル中のカドヘリン発現細胞の存在を検出する工程、  
を包含する方法。

6 5. 前記抗体が支持体材料に結合している、請求項6 4に記載の方法。

6 6. 前記抗体が検出可能なマーカーに結合している、請求項6 4に記載の方法。

6 7. 前記検出可能なマーカーが蛍光マーカーであり、前記検出工程が蛍光活性化細胞ソーティングを用いて実施される、請求項6 6に記載の方法。

6 8. サンプル中のカドヘリン発現細胞の存在を検出するキットであって：

(a) 請求項1～1 2のいずれか1つに記載の環状ペプチドに結合する抗体；および

(b) 検出試薬、  
を含むキット。