

【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28年8月25日(2016.8.25)

【公表番号】特表2016-502517(P2016-502517A)

【公表日】平成28年1月28日(2016.1.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-006

【出願番号】特願2015-540800(P2015-540800)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
A 6 1 K	31/715	(2006.01)
A 6 1 K	31/7084	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/7052	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	36/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 K	35/74	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/70	(2006.01)
A 6 1 K	31/702	(2006.01)
A 6 1 K	36/06	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/68	A
A 6 1 K	31/715	
A 6 1 K	31/7084	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/7052	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	
A 6 1 K	36/00	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 K	35/74	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/70	
A 6 1 K	31/702	

A 6 1 K	36/06	A
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 N	15/00	G
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月1日(2016.7.1)

【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】

平滑筋細胞への接触用の平滑筋細胞(SMC)の石灰化を阻害するための医薬の製造における、

(i) 平滑筋細胞(SMC)中のソルチリン1の活性もしくは量；または

(ii) 平滑筋細胞中のソルチリン1をコードする核酸の発現

を阻害する化合物の使用。

【請求項2】

前記化合物が、有機または無機小分子；糖類；オリゴ糖；多糖；ペプチド；タンパク質；ペプチド類似体および誘導体；ペプチド模倣体；糖タンパク質、糖ペプチド；抗体およびその抗原結合フラグメント；核酸；核酸類似体および誘導体；細菌、植物、真菌、または動物細胞などの生物学的材料から調製された抽出物；動物組織；天然または合成組成物；ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項1記載の使用。

【請求項3】

前記化合物が、siRNAまたは抗体である、請求項2記載の使用。

【請求項4】

前記化合物が、ソルチリン1をコードする核酸の発現を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%阻害する、請求項1記載の使用。

【請求項5】

前記化合物が、ソルチリン1の活性を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%阻害する、請求項1記載の使用。

【請求項6】

前記化合物が、SMC中のソルチリン1の量を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%低下させる、請求項1記載の使用。

【請求項7】

前記化合物が、組織非特異的アルカリホスファターゼ活性(TNAP)を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%低減する、請求項1記載の使用。

【請求項8】

前記化合物が、リン酸調節エンドペプチダーゼ(PHEX)の発現を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%増加させる、請求項1記載の使用。

【請求項9】

前記化合物が、マトリックスミネラル化を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%低下させる、請求項1記載の使用。

【請求項10】

前記化合物が、マイクロRNA 125bの発現レベルを対照または参照レベルに比べて少なくとも10%増加させる、請求項1記載の使用。

【請求項11】

前記化合物が、ソルチリン1と非特異的アルカリホスファターゼ活性(TNAP)またはカ

ベオリン-1との結合を低下させる、請求項1記載の使用。

【請求項12】

ソルチリン1をコードする核酸がmRNAである、請求項1記載の使用。

【請求項13】

(i) 平滑筋細胞(SMC)中のソルチリン1の活性もしくは量；または

(ii) 平滑筋細胞中のソルチリン1をコードする核酸の発現

を阻害する化合物を、平滑筋細胞とインビトロで接触させる段階を含む、平滑筋細胞(SMC)の石灰化を阻害するための方法。

【請求項14】

接触がインビボである、請求項1記載の使用。

【請求項15】

接触が哺乳動物における、請求項14記載の使用。

【請求項16】

接触がヒトにおける、請求項14記載の使用。

【請求項17】

接触が、石灰化の阻害を必要とする対象における、請求項14記載の使用。

【請求項18】

石灰化が心血管石灰化である、請求項17記載の使用。

【請求項19】

石灰化が、弁または動脈の石灰化である、請求項17記載の使用。

【請求項20】

前記対象が、重症腎不全を有するか、または経カテーテル大動脈弁植え込み術を受けているか、または慢性冠動脈硬化を有するか、または大動脈弁狭窄を有する、請求項17記載の使用。

【請求項21】

前記対象が、慢性腎疾患、血液透析およびII型糖尿病、動静脈グラフト/シャント、動脈および静脈グラフト、組織工学による血管および弁移植片、パジェット病、関節リウマチ、骨粗鬆症、または変形性関節症を含む、ミネラル不均衡またはカルシウム/リン酸障害を有する、請求項17記載の使用。

【請求項22】

石灰化またはそれに起因する臨床的合併症の阻害を必要とする対象への投与用の、該対象における石灰化またはそれに起因する臨床的合併症を阻害するための医薬の製造における、治療有効量の化合物の使用であって、該化合物が、

(i) SMC中のソルチリン1の活性もしくは量；または

(ii) SMC中のソルチリン1をコードする核酸の発現

を阻害する、使用。

【請求項23】

前記化合物が、有機または無機小分子；糖類；オリゴ糖；多糖；ペプチド；タンパク質；ペプチド類似体および誘導體；ペプチド模倣体；糖タンパク質、糖ペプチド；抗体およびその抗原結合フラグメント；核酸；核酸類似体および誘導體；細菌、植物、真菌、または動物細胞などの生物学的材料から調製された抽出物；動物組織；天然または合成組成物；ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項22記載の使用。

【請求項24】

前記化合物がsiRNAまたは抗体である、請求項23記載の使用。

【請求項25】

前記化合物が、ソルチリン1をコードする核酸の発現を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%阻害する、請求項22記載の使用。

【請求項26】

前記化合物が、ソルチリン1の活性を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%阻害する、請求項22記載の使用。

## 【請求項 27】

前記化合物が、SMC中のソルチリン1の量を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%低下させる、請求項22記載の使用。

## 【請求項 28】

前記化合物が、組織非特異的アルカリホスファターゼ活性を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%低減する、請求項22記載の使用。

## 【請求項 29】

前記化合物が、リン酸調節エンドペプチダーゼの発現を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%増加させる、請求項22~28のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 30】

前記化合物が、マトリックスミネラル化を対照または参照レベルに比べて少なくとも10%低下させる、請求項22記載の使用。

## 【請求項 31】

前記化合物が、マイクロRNA 125bの発現レベルを対照または参照レベルに比べて少なくとも10%増加させる、請求項22記載の使用。

## 【請求項 32】

前記化合物が、ソルチリン1と非特異的アルカリホスファターゼ活性(TNAP)またはカベオリン-1との結合を低下させる、請求項22記載の使用。

## 【請求項 33】

ソルチリン1をコードする核酸がmRNAである、請求項22記載の使用。

## 【請求項 34】

投与が、移植、注射、注入、点滴、植え込み術、または経口摂取である、請求項22記載の使用。

## 【請求項 35】

治療有効量が、約1 µg/kg ~ 約150mg/kg体重である、請求項22記載の使用。

## 【請求項 36】

投与が1日1回である、請求項22記載の使用。

## 【請求項 37】

前記対象が哺乳動物である、請求項22記載の使用。

## 【請求項 38】

石灰化が心血管石灰化である、請求項22記載の使用。

## 【請求項 39】

石灰化が、弁または動脈の石灰化である、請求項22記載の使用。

## 【請求項 40】

前記対象が、重症腎不全を有するか、または経カテーテル大動脈弁植え込み術を受けているか、または慢性冠動脈硬化を有するか、または大動脈弁狭窄を有する、請求項22記載の使用。

## 【請求項 41】

前記対象が、慢性腎疾患、血液透析およびII型糖尿病、動静脈グラフト/シャント、動脈および静脈グラフト、組織工学による血管および弁移植、バジェット病、関節リウマチ、骨粗鬆症、または変形性関節症を含む、ミネラル不均衡またはカルシウム/リン酸障害を有する、請求項22記載の使用。

## 【請求項 42】

臨床的合併症が、急性心筋梗塞、卒中などである、請求項22記載の使用。

## 【請求項 43】

対象の生物学的試料を少なくとも1種の分析に供して生物学的試料中のソルチリン1のレベルを決定することを含む、対象における石灰化を決定するためのアッセイ法であって、参照レベルに比べて増加したレベルのソルチリン1が、対象が石灰化を有する、石灰化を発症するリスクを有する、CRDを有する、またはCRDを発症するリスクを有することを示し、少なくとも1種の分析が、ウエスタンブロット、酵素結合吸収アッセイ、質量分析、イ

ムノアッセイ、フローサイトメトリー、免疫組織化学分析、プローブハイブリダイゼーション、プライマー伸長、増幅、配列決定、5'ヌクレアーゼ消化、分子ビーコンアッセイ、DNAチップ分析、オリゴヌクレオチド連結アッセイ、サイズ分析、一本鎖高次構造多型、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、リアルタイム定量PCR、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、アッセイ法。

【請求項44】

ソルチリン1のレベルが、参照または対照レベルよりも少なくとも10%高い、請求項43記載のアッセイ法。

【請求項45】

生物学的試料が血液試料である、請求項43記載のアッセイ法。

【請求項46】

対象から得られた単離された試料であって、上昇したレベルのソルチリン1を含むことが疑われる試料と、

ソルチリン1と反応させるための試薬との組み合わせ。

【請求項47】

単離された試料が血液試料である、請求項46記載の組み合わせ。

【請求項48】

前記試薬が、有機または無機小分子；糖類；オリゴ糖；多糖；ペプチド；タンパク質；ペプチド類似体および誘導体；ペプチド模倣体；糖タンパク質、糖ペプチド；抗体およびその抗原結合フラグメント；核酸；核酸類似体および誘導体；脂質；細菌、植物、真菌、または動物細胞などの生物学的材料から調製された抽出物；動物組織；天然または合成組成物；ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項46記載の組み合わせ。

【請求項49】

前記試薬が、ソルチリン1が作用する基質、ソルチリン1と結合する分子、第2の分子へのソルチリンの結合を阻害する分子、およびそれらの任意の組み合わせである、請求項46記載の組み合わせ。

【請求項50】

前記試薬が、単離された試料中の上昇したレベルのソルチリン1を検出するようにシグナルを発生するための標識をさらに含む、請求項46記載の組み合わせ。

【請求項51】

標識が、放射性標識、発色団、蛍光体、化学発光前駆体、化学発光反応体、またはそれらの組み合わせのうち任意の1種または複数種である、請求項50記載の組み合わせ。

【請求項52】

上昇したレベルが、対照または参照レベルよりも少なくとも10%高い、請求項46記載の組み合わせ。

【請求項53】

(c) 対象から得られた単離された試料であって、上昇したレベルのソルチリン1を含むことが疑われる試料；および

(d) ソルチリン1と反応させるための試薬を含むシステム。

【請求項54】

単離された試料が血液試料である、請求項53記載のシステム。

【請求項55】

前記試薬が、有機または無機小分子；糖類；オリゴ糖；多糖；ペプチド；タンパク質；ペプチド類似体および誘導体；ペプチド模倣体；糖タンパク質、糖ペプチド；抗体およびその抗原結合フラグメント；核酸；核酸類似体および誘導体；脂質；細菌、植物、真菌、または動物細胞などの生物学的材料から調製された抽出物；動物組織；天然または合成組成物；ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項53記載のシ

ステム。

【請求項56】

前記試薬が、ソルチリン1が作用する基質、ソルチリン1と結合する分子、第2の分子へのソルチリンの結合を阻害する分子、およびそれらの任意の組み合わせである、請求項53記載のシステム。

【請求項57】

前記試薬が、単離された試料中の上昇したレベルのソルチリン1を検出するようにシグナルを発生するための標識をさらに含む、請求項53記載のシステム。

【請求項58】

標識が、放射性標識、発色団、蛍光体、化学発光前駆体、化学発光反応体、またはそれらの組み合わせのうち任意の1種または複数種である、請求項53記載のシステム。

【請求項59】

上昇したレベルが、対照または参照レベルよりも少なくとも10%高い、請求項53記載のシステム。

【請求項60】

(d) 対象から少なくとも1つの試験試料を受け取りかつ少なくとも1つの試験試料に少なくとも1種の分析を行って、ソルチリン1またはソルチリン1をコードする核酸のレベルまたは量を決定するように構成された、決定モジュール；

(e) 決定モジュールからのデータ出力を記憶するように構成された、記憶デバイス；  
ならびに

(f) 決定モジュールからのデータ出力に部分的に基づく内容を表示するための表示モジュールであって、該内容が、ソルチリン1の量またはレベルと、任意で石灰化またはCRDの存在または不在を示すシグナルを含む、表示モジュールを含む、少なくとも1つの対象から得られた少なくとも1つの試験試料からデータを得るためのコンピュータシステム。

【請求項61】

コンピュータ上で方法を実行するためのソフトウェアモジュールを定義するためにコンピュータ読み取り可能な命令が記録された、コンピュータ読み取り可能な媒体であって、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体が、

(c) 記憶デバイス上に記憶されたデータを参照データと比較して比較結果を提供するための命令であって、該比較が、上昇したレベルのソルチリン1を同定する、命令；  
ならびに

(d) 決定モジュールからのデータ出力に部分的に基づく内容を表示するための命令であって、該内容が、上昇したレベルのソルチリン1と、任意で石灰化またはCRDの存在または不在を示すシグナルを含む、命令を含む、コンピュータ読み取り可能な媒体。