

【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23年1月27日(2011.1.27)

【公表番号】特表2010-510772(P2010-510772A)
 【公表日】平成22年4月8日(2010.4.8)
 【年通号数】公開・登録公報2010-014
 【出願番号】特願2009-537721(P2009-537721)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)
 C 1 2 N 15/02 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
 C 0 7 K 14/705
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/00 B
 C 0 7 K 16/28
 C 1 2 P 21/08
 C 1 2 N 15/00 C
 C 0 7 K 16/46
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04
 G 0 1 N 33/574 A

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月16日(2010.11.16)

【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】

S A M - 6 受容体 (S A M - 6 / R) として示される単離又は精製糖蛋白質であって、該 S A M - 6 / R 糖蛋白質が、変性ゲル電気泳動により決定される約 80 ~ 82 キロダルトン (k D a) の範囲の見かけ上の分子量を有し、G r p 78 の炭水化物部分と異なる少なくとも 1 つの窒素 (N) 又は酸素 (O) - 結合炭水化物部分を有し、配列番号 1 に示される G r p 78 とのポリペプチド配列相同性を有する、糖蛋白質。

【請求項 2】

前記糖蛋白質が約 655 個のアミノ酸の配列を含む、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 3】

前記糖蛋白質が約 17 個のアミノ酸の膜貫通ドメインを有する、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 4】

前記糖蛋白質が約 220 個のアミノ酸の細胞外ドメインを有する、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 5】

前記糖蛋白質が約 411 個のアミノ酸の細胞内ドメインを有する、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 6】

前記炭水化物部分が、配列番号 1 のアスパラギン残基、セリン残基又はトレオニン残基に結合される、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 7】

S A M - 6 として示される抗体が前記糖蛋白質に特異的に結合する、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 8】

前記 S A M - 6 抗体が、前記 N 若しくは O - 結合炭水化物部分を含む前記糖蛋白質の一部、又は該 N 若しくは O - 結合炭水化物部分に結合する、請求項 7 に記載の糖蛋白質。

【請求項 9】

グリコシダーゼ酵素による前記糖蛋白質の処理が、該糖蛋白質への S A M - 6 抗体の結合を低減する、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 10】

前記グリコシダーゼ酵素が O - グリコシダーゼを含む、請求項 9 に記載の糖蛋白質。

【請求項 11】

前記グリコシダーゼ酵素が N - グリコシダーゼを含む、請求項 9 に記載の糖蛋白質。

【請求項 12】

前記 N 又は O - 結合炭水化物部分が、1 つ以上のガラクトース、アセチルガラクトース、マンノース、フコース、グルコース、アセチルグルコース、シアル酸、N - アセチルガラクトサミン又は N - アセチルグルコサミンを含む、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 13】

前記糖蛋白質のグリコシダーゼ酵素との接触が、約 1 ~ 5 キロダルトン (k D a) だけ該糖蛋白質の見かけ上の分子量を減少させる、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 14】

エンドグリコシダーゼ H 又はエンドグリコシダーゼ F による処理が、前記糖蛋白質の見かけ上の分子量を減少させる、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 15】

前記糖蛋白質が、新生細胞、癌細胞又は腫瘍細胞上に発現すると特徴づけられる、請求項 1 に記載の糖蛋白質。

【請求項 16】

前記糖蛋白質が、それぞれ、B X P C - 3 (A T C C 寄託番号 C R L - 1 6 8 7) 又は

23132/87 (DSMZ 寄託番号 ACC201) として示される膵臓癌細胞株又は胃癌細胞株上に発現すると特徴づけられる、請求項1に記載の糖蛋白質。

【請求項17】

請求項1に記載の糖蛋白質又は請求項1に記載の糖蛋白質の免疫原性部分配列に特異的に結合する単離又は精製抗体。

【請求項18】

請求項1に記載の糖蛋白質の少なくとも1つのN又はO-結合炭水化物部分を含むエピトープに特異的に結合する単離又は精製抗体。

【請求項19】

請求項1に記載の糖蛋白質へのSAM-6の結合に対して競合するか、又は請求項1に記載の糖蛋白質へのSAM-6の結合を阻害若しくはブロックする抗体。

【請求項20】

ELISAアッセイで決定される、請求項1に記載の糖蛋白質へのSAM-6の結合を阻害又は阻止する抗体。

【請求項21】

低密度リポ蛋白質(LDL)又は酸化LDL(oxLDL)に結合する、請求項17から20のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

【請求項22】

前記糖蛋白質を発現する細胞への前記抗体の結合が、細胞死、溶解又はアポトーシスを刺激又は誘導する、請求項17から21のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

【請求項23】

前記糖蛋白質を発現する新生細胞、癌細胞又は腫瘍細胞への前記抗体の結合が、細胞死、溶解又はアポトーシスを刺激又は誘導する、請求項17から21のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

【請求項24】

BXPc-3又は23132/87細胞への前記抗体の結合が、BXPc-3若しくは23132/87細胞の成長若しくは増殖を阻害し、又はBXPc-3若しくは23132/87の細胞死、溶解若しくはアポトーシスを刺激若しくは誘導する、請求項17から21のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

【請求項25】

N又はO-結合炭水化物部分を含むエピトープに結合しない、請求項17に記載の単離又は精製抗体。

【請求項26】

O-グリコシダーゼによる前記糖蛋白質の処理が、該糖蛋白質への前記抗体の結合を低減する、請求項17に記載の単離又は精製抗体。

【請求項27】

SAM-6の重鎖又は軽鎖可変配列と同一の重鎖又は軽鎖可変配列を有さない、請求項17に記載の単離又は精製抗体。

【請求項28】

配列番号18として示される重鎖可変領域アミノ酸配列のCDR3 (ARDRLAVAGRPFDY; 配列番号17)と100%の同一性を有するCDRを含む重鎖可変配列を含む、請求項17に記載の単離又は精製抗体。

【請求項29】

配列番号18として示される重鎖可変領域アミノ酸配列と100%の同一性を有する重鎖可変配列を含む、請求項17に記載の単離又は精製抗体。

【請求項30】

ポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体である、請求項17に記載の単離又は精製抗体。

【請求項31】

IgG, IgA, IgM, IgE及びIgDから選択される、請求項17に記載の単離

又は精製抗体。

【請求項 3 2】

S A M - 6 の結合親和性の約 $1 \sim 5000$ 倍以内の前記糖蛋白質に対する結合親和性を有する、請求項 1 7 に記載の単離又は精製抗体。

【請求項 3 3】

S A M - 6 の K D 約 10^{-6} M ~ K D 約 10^{-13} M 以内の前記糖蛋白質に対する結合親和性を有する、請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 3 4】

前記糖蛋白質細胞外ドメインに結合する、請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 3 5】

前記糖蛋白質又は免疫原性断片に結合する抗体部分配列を含む、請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 3 6】

前記部分配列が、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、F d、単鎖 F v s (s c F v)、ジスルフィド連結された F v s (s d F v) 及び V_L 若しくは V_H から選択される、請求項 3 5 に記載の抗体。

【請求項 3 7】

S A M - 6 抗体の重鎖又は軽鎖可変領域配列に対して 9 0 % ~ 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又はそれを超える同一性を有さない、請求項 1 7 に記載の抗体。

【請求項 3 8】

請求項 1 に記載の S A M - 6 / R 糖蛋白質又は請求項 1 7 から 3 7 のいずれか一項に記載の抗体及び医薬的に許容可能な担体若しくは賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 9】

処置を必要とする被験体における細胞過剰増殖障害を処置するための組成物であって、該被験体における細胞過剰増殖障害を処置するのに有効な量にて、請求項 1 に記載の S A M - 6 / R 糖蛋白質又は請求項 1 7 から 3 7 のいずれか一項に記載の抗体を含む組成物。

【請求項 4 0】

前記細胞過剰増殖障害が、脳、頭頸部、乳房、食道、口、鼻咽頭、鼻若しくは洞、胃、十二指腸、回腸、空腸、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、甲状腺、膀胱、結腸、直腸、前立腺、子宮、子宮頸部、卵巣、骨髄、リンパ、血液、骨、精巣、皮膚若しくは筋肉又は造血系を冒すか、或いは少なくともその一部に存在する、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記細胞過剰増殖障害が、新生物、腫瘍又は癌を含む、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記新生物、腫瘍又は癌が転移性又は非転移性である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記新生物、腫瘍又は癌が、乳房、肺、甲状腺、頭頸部、鼻咽頭、鼻若しくは洞、脳、脊椎、副腎、甲状腺、リンパ、消化管、口、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、小腸、結腸、直腸、尿生殖路、子宮、卵巣、子宮頸部、膀胱、精巣、陰茎、前立腺、腎臓、脾臓、副腎、肝臓、骨、骨髄、リンパ、血液、筋肉又は皮膚を冒すか、或いは少なくともその一部に存在する、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記新生物、腫瘍又は癌が造血性である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記新生物、腫瘍又は癌が、肉腫、癌腫、腺癌、黒色腫、骨髄腫、芽細胞腫、神経膠腫、リンパ腫又は白血病を含む、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記新生物、腫瘍又は癌が、肺腺癌、肺癌、びまん性若しくは間質性胃癌、結腸腺癌、前立腺腺癌、食道癌、乳癌、脾臓腺癌、卵巣腺癌又は子宮腺癌を含む、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記新生物、腫瘍又は癌が固形又は液性である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記被験体に対して局所、局部又は全身に投与されるものであることを特徴とする、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記処置が、前記細胞過剰増殖障害又は前記新生物、腫瘍若しくは癌と関連する1つ以上の有害身体症状の緩和又は改善をもたらす、請求項 3 9 又は 4 1 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記処置が、新生物、腫瘍若しくは癌の体積を低減もしくは減少させ、新生物、腫瘍若しくは癌の体積の増加を阻害若しくは阻止し、新生物、腫瘍若しくは癌の進行若しくは悪化を阻害し、新生物、腫瘍若しくは癌の細胞溶解若しくはアポトーシスを刺激し、又は新生物、腫瘍若しくは癌の増殖若しくは転移を阻害、低減若しくは減少させる、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記処置が前記被験体の寿命を長くするか、又は延ばす、請求項 3 9 又は 4 1 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記処置が前記被験体の生活の質を改善する、請求項 3 9 又は 4 1 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記被験体が、抗新生物、抗腫瘍、抗癌若しくは免疫増強の処置若しくは治療の候補者であるか、それを受けているか、又はそれを受けたことがある、請求項 3 9 又は 4 1 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

抗細胞増殖又は免疫増強の処置又は治療と組み合わせ投与されるものであることを特徴とする、請求項 3 9 又は 4 1 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記処置又は治療が、外科的切除、放射線治療、放射線療法、化学療法、免疫療法又は温熱療法を含む、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記抗細胞増殖処置又は治療が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、植物抽出物、植物アルカロイド、ニトロソ尿素、ホルモン、ヌクレオシド又はヌクレオチド類似体を含む、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記組成物は、前記抗細胞増殖又は免疫増強の処置又は治療の施行前、その施行と実質的に同時又はその施行後に投与されるものであることを特徴とする、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記被験体が哺乳動物である、請求項 3 9 から 5 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記被験体がヒトである、請求項 5 8 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

望ましくない又は過剰なLDL若しくはoxLDLレベルと関連するか、或いはそれによって引き起こされる障害又は疾患を処置するための組成物であって、被験体における望ましくない又は過剰なLDL若しくはoxLDLレベルと関連するか、或いはそれによって引き起こされる障害又は疾患を処置するのに有効な量にて、SAM-6/R糖蛋白質に特異的に結合する抗体を含む、組成物。

【請求項 6 1】

請求項 1 に記載のポリペプチドを検出又はスクリーニングする方法であって、

a) 請求項 1 に記載のポリペプチドへの抗体の結合を可能にする条件下にて生物学的な物

質又は試料を請求項 1 7 又は 1 8 に記載の抗体と接触させる工程と、

b) 該ポリペプチドへの該抗体の結合をアッセイする工程であって、該ポリペプチドへの該抗体の結合が、請求項 1 に記載のポリペプチドの存在を検出する、工程とを含む、方法。

【請求項 6 2】

新生物、腫瘍若しくは癌を有するか、又はそれを有する危険性が高い被験体の診断を補助する方法であって、

a) 請求項 1 に記載のポリペプチドへの抗体の結合を可能にする条件下にて、該被験体由来の生物学的な物質又は試料を請求項 1 7 又は 1 8 に記載の抗体と接触させる工程と、

b) 該ポリペプチドへの該抗体の結合をアッセイする工程であって、該ポリペプチドへの該抗体の結合が、該被験体が新生物、腫瘍若しくは癌を有するか、又はそれを有する危険性が高いことを示す、工程とを含む方法。

【請求項 6 3】

前記生物学的な物質又は試料がヒトから得られる、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記生物学的な物質又は試料が生検材料を含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

S A M - 6 / R 抗体を作製する方法であって、

a) 変性ゲル電気泳動により決定される約 8 0 ~ 8 2 キロダルトン (k D a) の範囲の見かけ上の分子量、少なくとも 1 つの N 又は O - 結合炭水化物部分を有し、且つ G r p 7 8 に対して少なくとも部分的な配列相同性を有するポリペプチド又はその断片を非ヒト動物に投与する工程と、

b) 該ポリペプチド又はその断片に結合する抗体の発現について該非ヒト動物をスクリーニングする工程と、

c) 該ポリペプチドに結合する抗体を産生する非ヒト動物を選択する工程と、

d) 該選択された非ヒト動物から該抗体を単離する工程と

を含む方法。

【請求項 6 6】

ヒトモノクローナル S A M - 6 / R 抗体を作製する方法であって、

a) 変性ゲル電気泳動により決定される約 8 0 ~ 8 2 キロダルトン (k D a) の範囲の見かけ上の分子量、少なくとも 1 つの N 又は O - 結合炭水化物部分を有し、且つ G r p 7 8 に対して少なくとも部分的な配列相同性を有するポリペプチド又はその断片を、ヒト免疫グロブリンを発現することが可能な非ヒト動物に投与する工程と、

b) 該ポリペプチド又はその断片に結合する抗体を産生する非ヒト動物から脾臓細胞を単離する工程と、

c) 該脾臓細胞を骨髓腫細胞と融合させてハイブリドーマを作製する工程と、

d) ポリペプチド又はその断片に結合するヒトモノクローナル抗体の発現について該ハイブリドーマをスクリーニングする工程と

を含む方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 3】

本発明は、S A M - 6 受容体 (S A M - 6 / R)、即ち、S A M - 6 / R 糖蛋白質に特異的に結合する抗体を作製する方法を更に提供する。一実施形態では、方法は、S A M - 6 受容体 (S A M - 6 / R)、即ち、S A M - 6 / R 糖蛋白質又はその断片を動物に投与する工程と、S A M - 6 受容体 (S A M - 6 / R)、即ち、S A M - 6 / R 糖蛋白質又は

その断片に結合する抗体の発現について動物をスクリーニングする工程と、SAM-6受容体(SAM-6/R)、即ち、SAM-6/R糖蛋白質又はその断片に結合する抗体を産生する動物を選択する工程と、選択動物から抗体を単離する工程とを含む。別の実施形態では、方法は、SAM-6受容体(SAM-6/R)、即ち、SAM-6/R糖蛋白質又はその断片を、ヒト免疫グロブリンを発現することが可能な動物に投与する工程と、SAM-6受容体(SAM-6/R)、即ち、SAM-6/R糖蛋白質又はその断片に結合する抗体を産生する動物から脾臓細胞を単離する工程と、脾臓細胞を骨髓腫細胞と融合させてハイブリドーマを作製する工程と、ポリペプチド又はその断片に結合するヒト抗体の発現についてハイブリドーマをスクリーニングする工程とを含む。特定の態様では、SAM-6受容体(SAM-6/R)、即ち、SAM-6/R糖蛋白質の断片は、N又はO-結合炭水化物部分を有するポリペプチド配列の一部を含む。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

(項目1)

SAM-6受容体(SAM-6/R)として示される単離又は精製糖蛋白質であって、該SAM-6/R糖蛋白質が、変性ゲル電気泳動により決定される約80~82キロダルトン(kDa)の範囲の見かけ上の分子量を有し、Grp78と異なる少なくとも1つの窒素(N)又は酸素(O)-結合炭水化物部分を有し、SAM-6として示される抗体が該糖蛋白質に特異的に結合する、糖蛋白質。

(項目2)

SAM-6受容体(SAM-6/R)として示される単離又は精製糖蛋白質であって、該SAM-6/R糖蛋白質が、変性ゲル電気泳動により決定される約80~82キロダルトン(kDa)の範囲の見かけ上の分子量を有し、Grp78の炭水化物部分と異なる少なくとも1つの窒素(N)又は酸素(O)-結合炭水化物部分を有し、配列番号1に示されるGrp78とのポリペプチド配列相同性を有する、糖蛋白質。

(項目3)

上記糖蛋白質が約655個のアミノ酸の配列を含む、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目4)

上記糖蛋白質が約17個のアミノ酸の膜貫通ドメインを有する、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目5)

上記糖蛋白質が約220個のアミノ酸の細胞外ドメインを有する、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目6)

上記糖蛋白質が約411個のアミノ酸の細胞内ドメインを有する、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目7)

上記炭水化物部分が、配列番号1のアスパラギン残基、セリン残基又はトレオニン残基に結合される、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目8)

SAM-6として示される抗体が上記糖蛋白質に特異的に結合する、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目9)

上記SAM-6抗体が、上記N若しくはO-結合炭水化物部分を含む上記糖蛋白質の一部、又は該N若しくはO-結合炭水化物部分に結合する、項目8に記載の糖蛋白質。

(項目10)

グリコシダーゼ酵素による上記糖蛋白質の処理が、該糖蛋白質へのSAM-6抗体の結合を低減する、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目11)

上記グリコシダーゼ酵素がO-グリコシダーゼを含む、項目10に記載の糖蛋白質。

(項目12)

上記グリコシダーゼ酵素がN - グリコシダーゼを含む、項目10に記載の糖蛋白質。

(項目13)

上記N又はO - 結合炭水化物部分が、1つ以上のガラクトース、アセチルガラクトース、マンノース、フコース、グルコース、アセチルグルコース、シアル酸、N - アセチルガラクトサミン又はN - アセチルグルコサミンを含む、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目14)

上記糖蛋白質のグリコシダーゼ酵素との接触が、約1 ~ 5キロダルトン(kDa)だけ該糖蛋白質の見かけ上の分子量を減少させる、項目1に記載の糖蛋白質。

(項目15)

上記グリコシダーゼ酵素がO - グリコシダーゼを含む、項目14に記載の糖蛋白質。

(項目16)

エンドグリコシダーゼH又はエンドグリコシダーゼFによる処理が、上記糖蛋白質の見かけ上の分子量を減少させる、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目17)

項目2に記載の糖蛋白質の部分配列であって、該部分配列は、N又はO - 結合炭水化物部分を含む項目1に記載の糖蛋白質の一部を含む、部分配列。

(項目18)

少なくとも60%、70%、80%、90%、95%若しくはそれを越える配列番号1との同一性を有するか又は配列番号1の部分配列を有する、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目19)

上記糖蛋白質が、新生細胞、癌細胞又は腫瘍細胞上に発現すると特徴づけられる、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目20)

上記糖蛋白質が、それぞれ、BXP C - 3(ATCC寄託番号CRL - 1687)又は23132/87(DSMZ寄託番号ACC201)として示される膵臓癌細胞株又は胃癌細胞株上に発現すると特徴づけられる、項目2に記載の糖蛋白質。

(項目21)

項目2に記載の糖蛋白質をコードする核酸配列。

(項目22)

配列番号1をコードする核酸配列と少なくとも75 ~ 90%若しくはそれを越えて相補的であるか又は相同的である核酸配列。

(項目23)

Grp78の炭水化物部分と異なる少なくとも1つの窒素(N)又は酸素(O) - 結合炭水化物部分を結合させることが可能な項目1に記載の糖蛋白質又はその部分配列をコードすることが可能な核酸配列であって、約10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 50、50 ~ 100、100 ~ 150、150 ~ 200、200 ~ 250、250 ~ 300、300 ~ 400、400 ~ 500、500 ~ 1000、1000 ~ 2000ヌクレオチド長を有する、核酸配列。

(項目24)

項目21から23のいずれか一項に記載の核酸配列と特異的にハイブリダイズする核酸配列。

(項目25)

項目21に記載の核酸配列と特異的にハイブリダイズし、項目2に記載のポリペプチド配列の発現を低減する、アンチセンスポリヌクレオチド、低分子干渉RNA又はリボザイム核酸。

(項目26)

上記ポリヌクレオチドが、約10 ~ 20、20 ~ 30、30 ~ 50、50 ~ 100、100 ~ 150、150 ~ 200、200 ~ 250、250 ~ 300、300 ~ 400、400 ~ 500、500 ~ 1000、1000 ~ 2000ヌクレオチド長を有し、配列番号1をコードする核酸配列と少なくとも90%相補的又は相同的である、項目25に記載の

アンチセンスポリヌクレオチド。

(項目 27)

発現制御配列を更に含む、項目 21 に記載の核酸。

(項目 28)

項目 2 に記載の糖蛋白質をコードする核酸を含むベクター。

(項目 29)

ウイルスベクター、細菌ベクター、真菌ベクター又は哺乳動物ベクターを含む、項目 28 に記載のベクター。

(項目 30)

項目 28 に記載の核酸又はベクターで形質転換された宿主細胞。

(項目 31)

真核細胞である、項目 30 に記載の宿主細胞。

(項目 32)

項目 21 又は 28 に記載の核酸又はベクターで安定又は一過性に形質転換される、項目 30 に記載の宿主細胞。

(項目 33)

過剰増殖細胞、不死化細胞、新生細胞、腫瘍細胞又は癌細胞である、項目 30 に記載の宿主細胞。

(項目 34)

項目 1 若しくは 2 に記載の糖蛋白質又は項目 1 若しくは 2 に記載の糖蛋白質の免疫原性部分配列に特異的に結合する単離又は精製抗体。

(項目 35)

項目 2 に記載の糖蛋白質の少なくとも 1 つの N 又は O - 結合炭水化物部分を含むエピートに特異的に結合する単離又は精製抗体。

(項目 36)

項目 2 に記載の糖蛋白質への SAM - 6 の結合に対して競合するか、又は項目 2 に記載の糖蛋白質への SAM - 6 の結合を阻害若しくはブロックする抗体。

(項目 37)

ELISA アッセイで決定される、項目 2 に記載の糖蛋白質への SAM - 6 の結合を阻害又は阻止する抗体。

(項目 38)

ELISA アッセイで決定される、項目 1 に記載の糖蛋白質への SAM - 6 の結合の少なくとも 50 % を阻害する抗体。

(項目 39)

低密度リポ蛋白質 (LDL) 又は酸化 LDL (oxLDL) に結合する、項目 34 から 38 のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

(項目 40)

上記糖蛋白質を発現する細胞への上記抗体の結合が、細胞死、溶解又はアポトーシスを刺激又は誘導する、項目 34 から 39 のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

(項目 41)

上記糖蛋白質を発現する新生細胞、癌細胞又は腫瘍細胞への上記抗体の結合が、細胞死、溶解又はアポトーシスを刺激又は誘導する、項目 34 から 39 のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

(項目 42)

BXP C - 3 又は 23132 / 87 細胞への上記抗体の結合が、BXP C - 3 若しくは 23132 / 87 細胞の成長若しくは増殖を阻害し、又は BXP C - 3 若しくは 23132 / 87 の細胞死、溶解若しくはアポトーシスを刺激若しくは誘導する、項目 34 から 39 のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

(項目 43)

上記糖蛋白質を発現する細胞への上記抗体の結合が、カスパーゼの活性化を引き起こす

、項目34から39のいずれか一項に記載の単離又は精製抗体。

(項目44)

上記カスパーゼが、カスパーゼ3、カスパーゼ8又はカスパーゼ9を含む、項目43に記載の単離又は精製抗体。

(項目45)

N又はO-結合炭水化物部分を含むエピトープに結合しない、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目46)

O-グリコシダーゼによる上記糖蛋白質の処理が、該糖蛋白質への上記抗体の結合を低減する、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目47)

SAM-6の重鎖及び軽鎖配列と同一の重鎖及び軽鎖配列を有さない、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目48)

SAM-6の重鎖又は軽鎖可変配列と同一の重鎖又は軽鎖可変配列を有さない、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目49)

配列番号18として示される重鎖可変領域アミノ酸配列のCDR3 (ARDRLAVA GRPFDY; 配列番号17)と100%の同一性を有するCDRを含む重鎖可変配列を含む、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目50)

配列番号18として示される重鎖可変領域アミノ酸配列と100%の同一性を有する重鎖可変配列を含む、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目51)

ポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体である、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目52)

IgG, IgA, IgM, IgE及びIgDから選択される、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目53)

上記IgGが、IgG1, IgG2, IgG3又はIgG4である、項目52に記載の抗体。

(項目54)

IgMを含む、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目55)

SAM-6の結合親和性の約1~5000倍以内の上記糖蛋白質に対する結合親和性を有する、項目34に記載の単離又は精製抗体。

(項目56)

SAM-6のKD約 10^{-6} M~KD約 10^{-13} M以内の上記糖蛋白質に対する結合親和性を有する、項目34に記載の抗体。

(項目57)

上記糖蛋白質細胞外ドメインに結合する、項目34に記載の抗体。

(項目58)

上記糖蛋白質を発現している細胞に特異的に結合する、項目34から57のいずれか一項に記載の抗体。

(項目59)

上記糖蛋白質又は免疫原性断片に結合する抗体部分配列を含む、項目34に記載の抗体。

(項目60)

上記部分配列が、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、Fd、単鎖Fvs (sc

F_v)、ジスルフィド連結されたF_vs (s d F_v)及びV_L若しくはV_Hから選択される、項目59に記載の抗体。

(項目61)

SAM-6抗体の重鎖又は軽鎖可変領域配列に対して90%~95%、96%、97%、98%、99%又はそれを超える同一性を有さない、項目34に記載の抗体。

(項目62)

上記SAM-6/R糖蛋白質又は抗体が異種ドメインを更に含む、項目1若しくは2に記載のSAM-6/R糖蛋白質又は項目34から61のいずれか一項に記載の抗体。

(項目63)

上記異種ドメインが、検出可能な標識、タグ又は細胞傷害剤を含む、項目62に記載のSAM-6/R糖蛋白質又は抗体。

(項目64)

上記検出可能な標識又はタグが、酵素；酵素基質；リガンド；受容体；放射性核種；T7-タグ、His-タグ、myc-タグ、HA-タグ若しくはFLAG-タグ；高電子密度試薬；エネルギー伝達分子；常磁性標識；フルオロフォア；発色団；化学発光剤；及び生物発光剤を含む、項目63に記載のSAM-6/R糖蛋白質又は抗体。

(項目65)

項目34に記載の抗体及び項目2に記載の糖蛋白質を検出するための取扱説明書を含むキット。

(項目66)

項目1若しくは2に記載のSAM-6/R糖蛋白質又は項目34に記載の抗体及び項目2に記載の糖蛋白質に結合する抗体で処置可能な状態を処置するための取扱説明書を含むキット。

(項目67)

上記取扱説明書が、望ましくない細胞増殖又は過剰増殖を処置するためのものである、項目66に記載のキット。

(項目68)

上記取扱説明書が、新生物、腫瘍又は癌を処置するためのものである、項目66に記載のキット。

(項目69)

抗細胞増殖又は免疫増強処置若しくは治療剤を更に含む、項目66に記載のキット。

(項目70)

抗新生物剤、抗癌剤又は抗腫瘍剤を更に含む、項目66に記載のキット。

(項目71)

上記取扱説明書がラベル又は添付文書上にある、項目66に記載のキット。

(項目72)

製品を更に含む、項目66に記載のキット。

(項目73)

上記製品が、抗体、抗細胞増殖又は免疫増強処置若しくは治療剤を被験体の局所、局部又は全身に送達するためのものである、項目72に記載のキット。

(項目74)

項目1または2に記載のSAM-6/R糖蛋白質又は項目34から61のいずれか一項に記載の抗体及び医薬的に許容可能な担体若しくは賦形剤を含む医薬組成物。

(項目75)

処置を必要とする被験体における細胞過剰増殖障害を処置するための方法であって、該被験体における細胞過剰増殖障害を処置するのに有効な量にて、項目1若しくは2に記載のSAM-6/R糖蛋白質又は項目34から61のいずれか一項に記載の抗体を該被験体に投与する工程を含む方法。

(項目76)

上記細胞過剰増殖障害が、脳、頭頸部、乳房、食道、口、鼻咽頭、鼻若しくは洞、胃、

十二指腸、回腸、空腸、肺、肝臓、膵臓、腎臓、副腎、甲状腺、膀胱、結腸、直腸、前立腺、子宮、子宮頸部、卵巣、骨髄、リンパ、血液、骨、精巣、皮膚若しくは筋肉又は造血系を冒すか、或いは少なくともその一部に存在する、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 7)

上記細胞過剰増殖障害が、新生物、腫瘍又は癌を含む、項目 7 5 に記載の方法。

(項目 7 8)

上記新生物、腫瘍又は癌が転移性又は非転移性である、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

上記新生物、腫瘍又は癌が、乳房、肺、甲状腺、頭頸部、鼻咽頭、鼻若しくは洞、脳、脊椎、副腎、甲状腺、リンパ、消化管、口、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、小腸、結腸、直腸、尿生殖路、子宮、卵巣、子宮頸部、膀胱、精巣、陰茎、前立腺、腎臓、膵臓、副腎、肝臓、骨、骨髄、リンパ、血液、筋肉又は皮膚を冒すか、或いは少なくともその一部に存在する、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 0)

上記新生物、腫瘍又は癌が造血性である、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 1)

上記新生物、腫瘍又は癌が、肉腫、癌腫、腺癌、黒色腫、骨髄腫、芽細胞腫、神経膠腫、リンパ腫又は白血病を含む、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 2)

上記新生物、腫瘍又は癌が、肺腺癌、肺癌、びまん性若しくは間質性胃癌、結腸腺癌、前立腺腺癌、食道癌、乳癌、膵臓腺癌、卵巣腺癌又は子宮腺癌を含む、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 3)

上記新生物、腫瘍又は癌が、I, II, III, IV 又は V 期の転移性又は非転移性の腫瘍又は癌を含む、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 4)

上記新生物、腫瘍又は癌が進行的に悪化している、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 5)

上記新生物、腫瘍又は癌が寛解期にある、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 6)

上記新生物、腫瘍又は癌が固形又は液性である、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 7)

上記抗体を上記被験体に対して局所、局部又は全身に投与する、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 8)

上記処置が、上記細胞過剰増殖障害又は上記新生物、腫瘍若しくは癌と関連する 1 つ以上の有害身体症状の緩和又は改善をもたらす、項目 7 5 又は 7 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

上記処置が、新生物、腫瘍若しくは癌の体積を低減もしくは減少させ、新生物、腫瘍若しくは癌の体積の増加を阻害若しくは阻止し、新生物、腫瘍若しくは癌の進行若しくは悪化を阻害し、新生物、腫瘍若しくは癌の細胞溶解若しくはアポトーシスを刺激し、又は新生物、腫瘍若しくは癌の増殖若しくは転移を阻害、低減若しくは減少させる、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 9 0)

上記処置が上記被験体の寿命を長くするか、又は延ばす、項目 7 5 又は 7 7 に記載の方法。

(項目 9 1)

上記処置が上記被験体の生活の質を改善する、項目 7 5 又は 7 7 に記載の方法。

(項目 9 2)

上記被験体が、抗新生物、抗腫瘍、抗癌若しくは免疫増強の処置若しくは治療の候補者

であるか、それを受けているか、又はそれを受けたことがある、項目 75 又は 77 に記載の方法。

(項目 93)

抗細胞増殖又は免疫増強の処置又は治療を上記患者に施す工程を更に含む、項目 75 又は 77 に記載の方法。

(項目 94)

上記処置又は治療が、外科的切除、放射線治療、放射線療法、化学療法、免疫療法又は温熱療法を含む、項目 93 に記載の方法。

(項目 95)

上記抗細胞増殖処置又は治療が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、植物抽出物、植物アルカロイド、ニトロソ尿素、ホルモン、ヌクレオシド又はヌクレオチド類似体を含む、項目 93 に記載の方法。

(項目 96)

上記抗細胞増殖処置又は治療が、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン A、プレドニゾロン、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、ブスルファン、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、チオグアニン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、AZT、5-アザシチジン(5-AZC)及び5-アザシチジン関連化合物、プレオマイシン、アクチノマイシン D、ミトラマイシン、マイトマイシン C、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾトシン、ヒドロキシウレア、シスプラチン、ミトタン、プロカルバジン、ダカルバジン、タキソール、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ドキシソルピシン並びにジプロモマンニトールから選択される、項目 93 に記載の方法。

(項目 97)

上記免疫増強処置又は治療が、リンパ球、形質細胞、マクロファージ、樹状細胞、NK 細胞又は B 細胞を含む、項目 93 に記載の方法。

(項目 98)

上記免疫増強処置又は治療が、抗体、細胞増殖因子、細胞生存因子、細胞分化因子、サイトカイン又はケモカインを含む、項目 93 に記載の方法。

(項目 99)

上記免疫増強処置又は治療が、IL-2、IL-1、IL-1、IL-3、IL-6、IL-7、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、IFN-、IL-12、TNF-、TNF、MIP-1、MIP-1、RANTES、SDF-1、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、エオタキシン、エオタキシン-2、I-309/TCA3、ATAC、HCC-1、HCC-2、HCC-3、LARC/MIP-3、PARC、TARC、CK、CK6、CK7、CK8、CK9、CK11、CK12、C10、IL-8、GRO、GRO、ENA-78、GCP-2、PBP/CTAPIII-TG/NAP-2、Mig、PBSF/SDF-1及びリンホタクチンから選択される、項目 93 に記載の方法。

(項目 100)

上記抗体を、上記抗細胞増殖又は免疫増強の処置又は治療の施行前、その施行と実質的に同時又はその施行後に投与する、項目 93 に記載の方法。

(項目 101)

上記被験体が哺乳動物である、項目 75 から 100 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 102)

上記被験体がヒトである、項目 101 に記載の方法。

(項目 103)

上記被験体が、細胞過剰増殖障害の処置若しくは治療を受けているか、又はそれを受けたことがある、項目 75 から 100 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 104)

望ましくない又は過剰な LDL 若しくは oxLDL レベルと関連するか、或いはそれに

よって引き起こされる障害又は疾患を処置するための方法であって、被験体における望ましくない又は過剰なLDL若しくはoxLDLレベルと関連するか、或いはそれによって引き起こされる障害又は疾患を処置するのに有効な量にて、SAM-6/R糖蛋白質に特異的に結合する抗体を該被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目105)

項目1又は2に記載のポリペプチドを検出又はスクリーニングする方法であって、

a) 項目1又は2に記載のポリペプチドへの抗体の結合を可能にする条件下にて生物学的な物質又は試料を項目34又は35に記載の抗体と接触させる工程と、

b) 該ポリペプチドへの該抗体の結合をアッセイする工程であって、該ポリペプチドへの該抗体の結合が、項目1又は2に記載のポリペプチドの存在を検出する、工程とを含む、方法。

(項目106)

上記ポリペプチドが細胞又は組織上に存在する、項目105に記載の方法。

(項目107)

上記生物学的な物質又は試料が哺乳動物被験体から得られる、項目105に記載の方法。

(項目108)

項目34又は35に記載の抗体がSAM-6抗体と異なる、項目105に記載の方法。

(項目109)

新生物、腫瘍若しくは癌を有するか、又はそれを有する危険性が高い被験体を診断する方法であって、

c) 該被験体由来の生物学的な物質又は試料を提供する工程と、

d) 項目1又は2に記載のポリペプチドへの抗体の結合を可能にする条件下にて該生物学的な物質又は試料を項目34又は35に記載の抗体と接触させる工程と、

e) 該ポリペプチドへの該抗体の結合をアッセイする工程であって、該ポリペプチドへの該抗体の結合が、該被験体が新生物、腫瘍若しくは癌を有するか、又はそれを有する危険性が高いと診断する、工程と

を含む方法。

(項目110)

上記生物学的な物質又は試料がヒトから得られる、項目109に記載の方法。

(項目111)

上記生物学的な物質又は試料が生検材料を含む、項目109に記載の方法。

(項目112)

生物学的な物質又は試料が、肺、膵臓、胃、乳房、食道、卵巣又は子宮の生検材料を含む、項目109に記載の方法。

(項目113)

項目34又は35に記載の抗体がSAM-6抗体と異なる、項目109に記載の方法。

(項目114)

SAM-6受容体(SAM-6/R)として示される糖蛋白質に特異的に結合する抗体を作製する方法であって、

a) 変性ゲル電気泳動により決定される約80~82キロダルトン(kDa)の範囲の分子量、少なくとも1つのO-結合炭水化物部分を有し、且つGrp78に対して少なくとも部分的な配列相同性を有するポリペプチド、又はその断片を動物に投与する工程と、

b) 該ポリペプチドに結合する抗体の発現について該動物をスクリーニングする工程と、

c) 該ポリペプチド又はその断片に結合する抗体を産生する動物を選択する工程と、

d) 該選択された動物から該抗体を単離する工程と

を含む方法。

(項目115)

SAM-6/R抗体を作製する方法であって、

a) 変性ゲル電気泳動により決定される約80~82キロダルトン(kDa)の範囲の見

かけ上の分子量、少なくとも1つのN又はO - 結合炭水化物部分を有し、且つGrp78
に対して少なくとも部分的な配列相同性を有するポリペプチド又はその断片を動物に投与
する工程と、

b) 該ポリペプチド又はその断片に結合する抗体の発現について該動物をスクリーニング
する工程と、

c) 該ポリペプチドに結合する抗体を産生する動物を選択する工程と、

d) 該選択された動物から該抗体を単離する工程と

を含む方法。

(項目116)

ヒトモノクローナルSAM-6/R抗体を作製する方法であって、

a) 変性ゲル電気泳動により決定される約80~82キロダルトン(kDa)の範囲の見
かけ上の分子量、少なくとも1つのN又はO - 結合炭水化物部分を有し、且つGrp78
に対して少なくとも部分的な配列相同性を有するポリペプチド又はその断片を、ヒト免疫
グロブリンを発現することが可能な動物に投与する工程と、

b) 該ポリペプチド又はその断片に結合する抗体を産生する動物から脾臓細胞を単離する
工程と、

c) 該脾臓細胞を骨髓腫細胞と融合させてハイブリドーマを作製する工程と、

d) ポリペプチド又はその断片に結合するヒトモノクローナル抗体の発現について該ハイ
ブリドーマをスクリーニングする工程と

を含む方法。

(項目117)

上記断片が、N又はO - 結合炭水化物部分を含む項目1又は2に記載のポリペプチド配
列の一部を含む、項目114から116のいずれか一項に記載の方法。