

【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24年1月12日(2012.1.12)

【公表番号】特表2010-508022(P2010-508022A)

【公表日】平成22年3月18日(2010.3.18)

【年通号数】公開・登録公報2010-011

【出願番号】特願2009-534698(P2009-534698)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(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	14/47	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/542	(2006.01)
G 0 1 N	21/78	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 0 7 K	14/47	
A 0 1 K	67/027	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/542	A
G 0 1 N	21/78	C

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月26日(2010.10.26)

【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】

NBS1 のカルボキシ末端アミノ酸配列またはその保存的変異体を含む単離されたペプチドであって、ここで前記ポリペプチドが全長NBS1 を含まない、単離されたペプチド。

【請求項 2】

前記ポリペプチドが、配列番号 1 と少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

前記ポリペプチドが、NBS1 のカルボキシ末端へのATM の結合を阻害する、請求項 1 または請求項 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記ポリペプチドが、NBS1 のカルボキシ末端の 4 ~ 30 個の連続するアミノ酸を含む、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

前記ポリペプチドが、NBS1 (配列番号 1) のアミノ酸 734 ~ 744 を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

前記ポリペプチドが、NBS1 のアミノ酸 734 ~ 754 内に保存的アミノ酸置換を含む、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記ポリペプチドが、配列番号 3 と少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

前記ポリペプチドが、配列番号 3 、配列番号 4 、配列番号 5 、配列番号 6 、配列番号 7 、配列番号 8 、配列番号 9 、および配列番号 10 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

細胞内在化配列をさらに含む、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

前記細胞内在化が、ポリアルギニン、アンテナペディア、TAT 、HIV - Tat 、ペネトラチン (Penetration) 、Antp - 3A (Antp 変異体) 、ブフォリン II (Buforin II) 、トランスポータン (Transportan) 、MAP (両親媒性モデルペプチド) 、K - FGF 、Ku70 、プリオン、pVEC 、Pep - 1 、SynB1 、Pep - 7 、HN - 1 、BGSC (Bis - グアニジニウム - スペルミジン - コレステロール) 、および BGTC (Bis - グアニジニウム - Tren - コレステロール) からなる群から選択されるタンパク質のアミノ酸配列を含む、請求項 9 に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

前記ポリペプチドが、配列番号 35 、配列番号 36 、配列番号 37 、配列番号 38 、配列番号 39 、配列番号 40 、配列番号 41 、および配列番号 42 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

腫瘍特異的ターゲティング配列をさらに含む、請求項 1 ~ 請求項 11 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 13】

前記腫瘍特異的ターゲティング配列が、RGD モチーフ、NGR モチーフ、または G S

Lモチーフを含む、請求項1～2に記載のポリペプチド。

【請求項14】

前記ポリペプチドが、配列番号1～1または配列番号1～2に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1～3に記載のポリペプチド。

【請求項15】

請求項1のポリペプチドをコードする単離核酸。

【請求項16】

コードされたポリペプチドが、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、および配列番号1～10からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1～5に記載の単離核酸。

【請求項17】

配列番号4～3、配列番号4～4、配列番号4～5、配列番号4～6、配列番号4～7、配列番号4～8、配列番号4～9、および配列番号5～0の核酸配列を含む、請求項1～6に記載の単離核酸。

【請求項18】

前記核酸が発現調節配列に作動可能に連結する、請求項1～5～請求項1～7のいずれか1項に記載の単離核酸。

【請求項19】

発現調節配列に作動可能に連結された、請求項1～5～請求項1～7のいずれか1項に記載の核酸を含むベクター。

【請求項20】

前記ベクターがウイルスベクターである、請求項1～9に記載のベクター。

【請求項21】

前記ベクターがアデノウイルスベクターである、請求項2～0に記載のベクター。

【請求項22】

請求項1～5～請求項1～7のいずれか1項に記載の核酸を含む細胞。

【請求項23】

請求項1～9に記載のベクターを含む細胞。

【請求項24】

請求項1～5～請求項1～7のいずれか1項に記載の核酸を含む生物。

【請求項25】

請求項1～9に記載のベクターを含む生物。

【請求項26】

薬学的に許容可能なキャリア中に請求項1～請求項1～4のいずれか1項に記載のポリペプチドを含む組成物。

【請求項27】

薬学的に許容可能なキャリア中に請求項1～5～請求項1～7のいずれか1項に記載の核酸を含む組成物。

【請求項28】

薬学的に許容可能なキャリア中に請求項1～9～請求項2～1のいずれか1項に記載のベクターを含む組成物。

【請求項29】

放射線療法に対する組織の感受性を増加させるための組成物であって、
NBS1のATMとの相互作用を阻害する組成物を含み、前記組成物は、前記組織への照射と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項30】

前記組織が良性腫瘍を含む、請求項2～9に記載の組成物。

【請求項31】

前記組織が癌を含む、請求項2～9に記載の組成物。

【請求項32】

被験体において癌を治療するための組成物であって、
NBS1のATMとの相互作用を阻害する組成物を含み、前記組成物は、前記癌への照射と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項33】

放射線感受性薬を同定するエクソビオでの方法であって、

a) NBS1およびATMポリペプチドを含むサンプルを候補薬剤と接触させる工程、および

b) 前記NBS1とATMポリペプチドとの間の相互作用を検出する工程を含み、コントロールと比較した場合、前記NBS1とATMポリペプチドとの間の相互作用の減少が、前記候補薬剤が放射線感受性であることを示す、方法。

【請求項34】

前記NBS1とATMポリペプチドとの間の相互作用を、蛍光偏光を使用して検出する、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記NBS1またはATMポリペプチドがフルオロフォアを含む、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

請求項1～請求項14のいずれか1項に記載のポリペプチドをポジティブコントロールとして使用する、請求項33～請求項35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項37】

被験体の癌を治療するための組成物であって、

NBS1のATMとの相互作用を阻害する組成物を含み、前記組成物は、抗新生物薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

添付の図面は、本明細書中に組み込まれ、その一部を構成し、開示の方法および組成物のいくつかの実施形態を例示し、その説明と共に、開示の方法および組成物の原理を説明するのに役立つ。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

NBS1のカルボキシ末端アミノ酸配列またはその保存的変異体を含む単離されたペプチドであって、ここでポリペプチドが全長NBS1を含まない、単離されたペプチド。

(項目2)

前記ポリペプチドが、配列番号1と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目1に記載のポリペプチド。

(項目3)

前記ポリペプチドが、NBS1のカルボキシ末端へのATMの結合を阻害する、項目1または項目2に記載のポリペプチド。

(項目4)

前記ポリペプチドが、NBS1のカルボキシ末端の4～30個の連続するアミノ酸を含む、項目1～項目3のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目5)

前記ポリペプチドが、NBS1(配列番号1)のアミノ酸734～744を含む、項目1に記載のポリペプチド。

(項目6)

前記ポリペプチドが、NBS1のアミノ酸734～754内に保存的アミノ酸置換を含

む、項目1～項目5のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目7)

前記ポリペプチドが、配列番号3と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目1～項目6のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目8)

前記ポリペプチドが、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、および配列番号10からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目1～項目7のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目9)

細胞内在化配列をさらに含む、項目1～項目8のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目10)

前記細胞内在化が、ポリアルギニン、アンテナペディア、TAT、HIV-Tat、ペネトラチン(Penetration)、Antp-3A(Antp変異体)、ブフォリンII(Buforin II)、トランスポータン(Transportan)、MAP(両親媒性モデルペプチド)、K-FGF、Ku70、プリオン、pVEC、Pep-1、SynB1、Pep-7、HN-1、BGSC(Bis-グアニジニウム-スペルミジン-コレステロール)、およびBGTc(Bis-グアニジニウム-Tren-コレステロール)からなる群から選択されるタンパク質のアミノ酸配列を含む、項目9に記載のポリペプチド。

(項目11)

前記ポリペプチドが、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、および配列番号42からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目1～項目10のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目12)

腫瘍特異的ターゲティング配列をさらに含む、項目1～項目11のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目13)

前記腫瘍特異的ターゲティング配列が、RGDモチーフ、NGRモチーフ、またはGSLモチーフを含む、項目12に記載のポリペプチド。

(項目14)

前記ポリペプチドが、配列番号11または配列番号12に記載のアミノ酸配列を含む、項目13に記載のポリペプチド。

(項目15)

項目1のポリペプチドをコードする単離核酸。

(項目16)

コードされたポリペプチドが、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、および配列番号10からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目15に記載の単離核酸。

(項目17)

配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、および配列番号50の核酸配列を含む、項目16に記載の単離核酸。

(項目18)

前記核酸が発現調節配列に作動可能に連結する、項目15～項目17のいずれか1項に記載の単離核酸。

(項目19)

発現調節配列に作動可能に連結された、項目15～項目17のいずれか1項に記載の核酸を含むベクター。

(項目20)

前記ベクターがウイルスベクターである、項目19に記載のベクター。

(項目21)

前記ベクターがアデノウイルスベクターである、項目20に記載のベクター。

(項目22)

項目15～項目17のいずれか1項に記載の核酸を含む細胞。

(項目23)

項目19に記載のベクターを含む細胞。

(項目24)

項目15～項目17のいずれか1項に記載の核酸を含む生物。

(項目25)

項目19に記載のベクターを含む生物。

(項目26)

薬学的に許容可能なキャリア中に項目1～項目14のいずれか1項に記載のポリペプチドを含む組成物。

(項目27)

薬学的に許容可能なキャリア中に項目15～項目17のいずれか1項に記載の核酸を含む組成物。

(項目28)

薬学的に許容可能なキャリア中に項目19～項目21のいずれか1項に記載のベクターを含む組成物。

(項目29)

放射線療法に対する組織の感受性を増加させる方法であって、

- a) NBS1のATMとの相互作用を阻害する組成物を組織に投与する工程、および
- b) 前記組織に照射する工程

を含む、方法。

(項目30)

前記組織が良性腫瘍を含む、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記組織が癌を含む、項目29に記載の方法。

(項目32)

被験体において癌を治療する方法であって、

- a) NBS1のATMとの相互作用を阻害する組成物を癌に投与する工程、および
- b) 前記癌に照射する工程

を含む、方法。

(項目33)

放射線感受性薬を同定する方法であって、

- a) NBS1およびATMポリペプチドを含むサンプルを候補薬剤と接触させる工程、および

b) 前記NBS1とATMポリペプチドとの間の相互作用を検出する工程を含み、コントロールと比較した場合、前記NBS1とATMポリペプチドとの間の相互作用の減少が、前記候補薬剤が放射線感受性であることを示す、方法。

(項目34)

前記NBS1とATMポリペプチドとの間の相互作用を、蛍光偏光を使用して検出する、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記NBS1またはATMポリペプチドがフルオロフォアを含む、項目34に記載の方法。

(項目36)

項目1～項目14のいずれか1項に記載のポリペプチドをポジティブコントロールとして使用する、項目33～項目35のいずれか1項に記載の方法。

(項目37)

被験体の癌を治療する方法であって、

a) N B S 1 の A T M との相互作用を阻害する組成物を癌に投与する工程、および

b) 前記癌に抗新生物薬を投与する工程

を含む、方法。