

【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 19 年 5 月 10 日 (2007.5.10)

【公表番号】特表 2006-519610 (P2006-519610A)

【公表日】平成 18 年 8 月 31 日 (2006.8.31)

【年通号数】公開・登録公報 2006-034

【出願番号】特願 2006-507095 (P2006-507095)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (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 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 9/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/713

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 29/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 19/08

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月12日(2007.3.12)

【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】

単離された核酸化合物であって、少なくとも、E p h B 4 転写物に生理的条件下でハイブリダイズして、細胞におけるE p h B 4 の発現を低下させる部分を含む、当該単離された核酸化合物。

【請求項2】

E p h B 4 転写物が、図62に示したヌクレオチド配列を有する、請求項1に記載の単離された核酸化合物。

【請求項3】

図62に示した核酸配列の500ヌクレオチド以下よりなる領域に相補的なヌクレオチド配列を含む、請求項1に記載の単離された核酸化合物。

【請求項4】

前記の領域が、図62に示した配列の少なくとも8個の隣接するヌクレオチドを有する、請求項3に記載の核酸化合物。

【請求項5】

前記の領域が、図62に示した配列のコード配列内にある、請求項3に記載の核酸化合物。

【請求項6】

生理的条件下で細胞と接触させた場合に、5マイクロモルの濃度で、該細胞におけるE p h B 4 の発現を、50%以上阻害する、請求項1に記載の核酸化合物。

【請求項7】

単離された核酸化合物であって、生理的条件下でE p h r i n B 2 転写物にハイブリダイズして、細胞におけるE p h r i n B 2 の発現を低下させる部分を含む当該単離された核酸化合物。

【請求項8】

E p h r i n B 2 転写物が、図64に示したヌクレオチド配列を有する、請求項7に記載の単離された核酸化合物。

【請求項9】

図64に示した核酸配列の500ヌクレオチド以下よりなる領域と相補的なヌクレオチド配列を含む、請求項7に記載の単離された核酸化合物。

【請求項10】

前記の領域が、図64に示した配列の少なくとも8個の隣接するヌクレオチドを有する、請求項9に記載の核酸化合物。

【請求項11】

前記の領域が、図64に示したコード配列内にある、請求項9に記載の核酸化合物。

【請求項12】

約14～50ヌクレオチド長である、請求項1又は7に記載の核酸化合物。

【請求項13】

一本鎖である、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 14】

二本鎖である、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 15】

DNA 分子であり、適宜、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 16】

RNA 分子であり、適宜、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 17】

DNA 鎖及び RNA 鎖を含み、適宜、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 18】

アンチセンス核酸化合物である、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 19】

アンチセンス核酸化合物が、約 15 ~ 30 ヌクレオチド長である、請求項 18 に記載の核酸化合物。

【請求項 20】

アンチセンス核酸化合物を、表 6 に列記した配列から選択する、請求項 18 に記載の核酸化合物。

【請求項 21】

アンチセンス核酸化合物を、表 8 に列記した配列から選択する、請求項 18 に記載の核酸化合物。

【請求項 22】

アンチセンス核酸化合物が、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 18 に記載の核酸化合物。

【請求項 23】

アンチセンス核酸化合物が、アルキルホスホネート、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホルアミデート、ホスフェートエステル、カルバメート、アセトアミデート、カルボキシルメチルエステル、カーボネート、及びホスフェートトリエステルよりなる群から選択する少なくとも一つのヌクレオチド間結合を有する、請求項 22 に記載の核酸化合物。

【請求項 24】

改変されたアンチセンス核酸化合物が、少なくとも一つの 2' - O - アルキル化リボヌクレオチドを含む、請求項 22 に記載の核酸化合物。

【請求項 25】

RNA i 構築物である、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 26】

RNA i 構築物が、dsRNA であり、適宜、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 25 に記載の核酸化合物。

【請求項 27】

RNA i 構築物が、ヘアピン RNA であり、適宜、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 25 に記載の核酸化合物。

【請求項 28】

RNA i 構築物の二本鎖部分が、約 21 ~ 23 ヌクレオチド長である、請求項 25 に記載の核酸化合物。

【請求項 29】

RNA i 構築物が、表 7 に列記した配列から選択する配列を有する RNA 鎖を含み、適宜、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 25 に記載の核酸化合物。

。

【請求項 30】

RNAi 構築物が、表 9 に列記した配列から選択する配列を有する RNA 鎖を含み、適宜、少なくとも一つの改変された主鎖又は塩基部分を含む、請求項 25 に記載の核酸化合物。

【請求項 31】

RNAi 構築物が、少なくとも一つの主鎖又は塩基部分を含む、請求項 25 に記載の核酸化合物。

【請求項 32】

改変された RNAi 構築物が、アルキルホスホネート、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホルアミデート、ホスフェートエステル、カルバメート、アセトアミデート、カルボキシルメチルエステル、カーボネート、及びホスフェートトリエステルよりなる群から選択する少なくとも一つのヌクレオチド間結合を有する、請求項 31 に記載の核酸化合物。

【請求項 33】

改変された RNAi 構築物が、少なくとも一つの 2' - O - アルキル化リボヌクレオチドを含む、請求項 31 に記載の核酸化合物。

【請求項 34】

酵素的核酸である、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 35】

酵素的核酸が、リボザイムである、請求項 34 に記載の核酸化合物。

【請求項 36】

酵素的核酸が、DNA 酵素である、請求項 34 に記載の核酸化合物。

【請求項 37】

生理的条件下で細胞と接触させた場合に、5 マイクロモルの濃度で、該細胞における EphrinB2 の発現を、50% 以上阻害する、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物。

【請求項 38】

核酸化合物及び製薬上許容しうるキャリアーを含む医薬組成物であって、該核酸化合物を、下記よりなる群から選択する、当該医薬組成物：

(a) 生理的条件下で EphB4 転写物にハイブリダイズして、細胞における EphB4 の発現を低下させる核酸化合物；及び

(b) 生理的条件下で EphrinB2 転写物にハイブリダイズして、細胞における EphrinB2 の発現を低下させる核酸化合物。

【請求項 39】

核酸化合物を、RNAi 構築物及びアンチセンス核酸化合物よりなる群から選択する、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

下記の方法において使用する医薬を製造するための核酸化合物の利用：

細胞における EphB4 の発現を阻害する方法であって、該細胞を、有効量の請求項 1 に記載の核酸化合物と接触させることを含む当該方法。

【請求項 41】

下記の方法において使用する医薬を製造するための核酸化合物の利用：

細胞における EphrinB2 の発現を阻害する方法であって、該細胞を、有効量の請求項 7 に記載の核酸化合物と接触させることを含む当該方法。

【請求項 42】

核酸化合物を、RNAi 構築物及びアンチセンス核酸化合物よりなる群から選択する、請求項 40 又は 41 に記載の利用。

【請求項 43】

下記の方法において使用する医薬を製造するための核酸化合物の利用：

患者における腫瘍の成長速度を低下させる方法であって、該腫瘍の成長速度を低下させるのに十分な量の核酸化合物を投与することを含み、該核酸化合物を、下記よりなる群か

ら選択する、当該方法：

(a)生理的条件下でE p h B 4 転写物にハイブリダイズして、細胞におけるE p h B 4 の発現を低下させる核酸化合物；及び

(b)生理的条件下でE p h r i n B 2 転写物にハイブリダイズして、細胞におけるE p h r i n B 2 の発現を低下させる核酸化合物。

【請求項 4 4】

腫瘍が、E p h B 4 及び / 又はE p h r i n B 2 を発現する少なくとも一つの癌細胞を含む、請求項 4 3 に記載の利用。

【請求項 4 5】

下記の方法において使用する医薬を製造するための核酸化合物の利用：

癌を患っている患者を治療する方法であって、該患者に、下記よりなる群から選択する核酸分子を投与することを含む当該方法：

(a)生理的条件下でE p h B 4 転写物にハイブリダイズして、細胞におけるE p h B 4 の発現を低下させる核酸化合物；及び

(b)生理的条件下でE p h r i n B 2 転写物にハイブリダイズして、細胞におけるE p h r i n B 2 の発現を低下させる核酸化合物。

【請求項 4 6】

核酸化合物が、アンチセンス核酸化合物である、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 4 7】

核酸化合物が、R N A i 構築物である、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 4 8】

核酸化合物を、製薬上許容しうるキャリアーと配合する、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 4 9】

癌細胞が、匹敵する組織からの非癌性細胞と比較して一層高レベルのE p h B 4 を発現する、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 5 0】

癌細胞が、匹敵する組織からの非癌性細胞と比較して一層高レベルのE p h r i n B 2 を発現する、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 5 1】

腫瘍が、転移性腫瘍である、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 5 2】

腫瘍を、大腸癌、乳癌、中皮腫、前立腺癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、及び白血病よりなる群から選択する、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 5 3】

腫瘍が、血管形成依存性腫瘍である、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 5 4】

腫瘍が、血管形成非依存性腫瘍である、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 5 5】

癌細胞を阻害する少なくとも一種の追加の抗癌化学療法剤を、核酸化合物と相加的又は相乗の様式で更に含んでいる、請求項 4 5 に記載の利用。

【請求項 5 6】

下記の方法において使用する医薬を製造するための核酸化合物の利用：

血管形成関連疾患を患っている患者を治療する方法であって、該患者に、血管形成を阻害するのに十分な量の核酸化合物を投与することを含み、該核酸化合物を下記よりなる群から選択する当該方法：

(a)生理的条件下でE p h B 4 転写物にハイブリダイズして、細胞におけるE p h B 4 の発現を低下させる核酸化合物；及び

(b)生理的条件下でE p h r i n B 2 転写物にハイブリダイズして、細胞におけるE p h r i n B 2 の発現を低下させる核酸化合物。

【請求項 5 7】

核酸化合物が、アンチセンス核酸化合物である、請求項 5 6 に記載の 利用。

【請求項 5 8】

核酸化合物が、RNAi 構築物である、請求項 5 6 に記載の 利用。

【請求項 5 9】

核酸化合物を、製薬上許容しうるキャリアーと配合する、請求項 5 6 に記載の 利用。

【請求項 6 0】

血管形成関連疾患を、血管形成依存性の癌、良性腫瘍、炎症性疾患、慢性関節リウマチ及び乾癬、眼の血管形成性疾患、オスラー - ウェバー症候群、心筋血管形成、プラーク新血管新生、毛細管拡張症、血友病患者関節、血管線維腫、傷肉芽化、傷の治癒、毛細血管拡張性乾癬硬皮症、化膿性肉芽腫、冠状動脈側枝、虚血肢血管形成、ルベオーシス、関節炎、糖尿病性新血管新生、骨折、脈管形成、及び造血よりなる群から選択する、請求項 5 6 に記載の 利用。

【請求項 6 1】

血管形成を阻害する少なくとも一種の追加の抗血管形成剤を、核酸化合物と相加的又は相乗の様式で更に含んでいる、請求項 5 6 に記載の 利用。

【請求項 6 2】

癌を治療するための医薬の製造における、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物の利用。

【請求項 6 3】

血管形成関連疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 又は 7 に記載の核酸化合物の利用。

【請求項 6 4】

下記の方法において使用する医薬を製造するための核酸化合物の利用：

癌を患っている患者を治療する方法であって、下記を含む当該方法：

(a) EphB4 及び / 又は EphrinB2 を発現する複数の癌細胞を有する腫瘍を患者において同定し；そして

(b) 該患者に、下記よりなる群から選択する核酸化合物を投与する：

(i) 生理的条件下で EphB4 転写物にハイブリダイズして、細胞における EphB4 の発現を低下させる核酸化合物；及び

(ii) 生理的条件下で EphrinB2 転写物にハイブリダイズして、細胞における EphrinB2 の発現を低下させる核酸化合物。

【請求項 6 5】

下記の方法において使用する医薬を製造するための核酸化合物の利用：

癌を患っている患者を治療する方法であって、下記を含む当該方法：

(a) EphB4 及び / 又は EphrinB2 の遺伝子の遺伝子増幅を有する複数の癌細胞を有する腫瘍を患者において同定し；そして

(b) 該患者に、下記よりなる群から選択する核酸化合物を投与する：

(i) 生理的条件下で EphB4 転写物にハイブリダイズして、細胞における EphB4 の発現を低下させる核酸化合物；及び

(ii) 生理的条件下で EphrinB2 転写物にハイブリダイズして、細胞における EphrinB2 の発現を低下させる核酸化合物。

【請求項 6 6】

下記の方法において使用する薬剤を製造するための核酸化合物の利用：

EphrinB2 又は EphB4 発現のインヒビターによる治療に適した腫瘍を同定する方法であって、該方法は、腫瘍細胞において、下記の特徴の少なくとも一つを検出することを含み：

(a) EphB4 タンパク質及び / 又は mRNA の発現；

(b) EphrinB2 タンパク質及び / 又は mRNA の発現；

(c) EphB4 遺伝子の遺伝子増幅；及び

(d) EphrinB2 遺伝子の遺伝子増幅、

特徴 (a) ~ (d) の少なくとも一つを有する腫瘍細胞が、EphrinB2 又は EphB

4 発現のインヒビターによる治療に適している、上記の方法。

【請求項 67】

E p h r i n B 2 又は E p h B 4 発現のインヒビターを、下記よりなる群から選択する、請求項 66 に記載の 利用：

(i) 生理的条件下で E p h B 4 転写物にハイブリダイズして、細胞における E p h B 4 の発現を低下させる核酸化合物；及び

(i i) 生理的条件下で E p h r i n B 2 転写物にハイブリダイズして、細胞における E p h r i n B 2 の発現を低下させる核酸化合物。