

【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20年10月2日(2008.10.2)

【公表番号】特表2004-507251(P2004-507251A)

【公表日】平成16年3月11日(2004.3.11)

【年通号数】公開・登録公報2004-010

【出願番号】特願2002-522514(P2002-522514)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/203 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 31/07 (2006.01)

A 6 1 K 31/11 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 31/203

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 5/02

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 31/07

A 6 1 K 31/11

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月10日(2008.7.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

異常 W n t シグナル伝達により特徴付けられる腫瘍の治療における使用のための医薬であって、

該腫瘍において標的タンパク質の発現を誘導するレチノイドの有効量を含み、  
該腫瘍細胞における標的タンパク質の発現が、未処理腫瘍細胞と比較して、レチノイドの存在下で上昇し；かつ、

該腫瘍細胞における標的タンパク質の発現が、以下の細胞と比較して、上昇する医薬：

( a ) W n t - 1 の発現を欠き、レチノイドで処理された細胞、

(b) Wnt-1を発現しているが、レチノイドで処理されていない細胞、もしくは、  
(c) (a)に記載の細胞及び(b)に記載の細胞。

【請求項2】

異常Wntシグナル伝達により特徴付けられる腫瘍の治療における使用のための医薬であって、

レチノイド及び抗腫瘍剤の有効量を含み、

前記抗腫瘍剤がレチノイド処理により上昇するタンパク質の発現を標的とし；

該腫瘍細胞における標的タンパク質の発現が、未処理腫瘍細胞と比較して、レチノイドの存在下で上昇し；かつ、

該腫瘍細胞における標的タンパク質の発現が、以下の細胞と比較して、上昇する医薬：

(a) Wnt-1の発現を欠き、レチノイドで処理された細胞、

(b) Wnt-1を発現しているが、レチノイドで処理されていない細胞、もしくは、

(c) (a)に記載の細胞及び(b)に記載の細胞。

【請求項3】

さらにWnt-1を含む、請求項1又は2の医薬。

【請求項4】

前記標的タンパク質が細胞表面タンパク質である、請求項1ないし3の何れか一項の医薬。

【請求項5】

前記標的タンパク質が、対応する正常細胞と比較して、腫瘍細胞で過剰発現している、請求項1ないし4の何れか一項の医薬。

【請求項6】

前記標的タンパク質が、4-1BBリガンド、エフリンb1、ISLR、オートタキシン、M-ras、もしくはZO-1を含む、請求項1ないし5の何れか一項の医薬。

【請求項7】

前記レチノイドがレチノイン酸を含む、請求項1ないし6の何れか一項の医薬。

【請求項8】

前記腫瘍がヒト癌である、請求項1ないし7の何れか一項の医薬。

【請求項9】

前記ヒト癌が、卵巣癌、子宮体癌、ウィルムス腎臓腫瘍、結腸癌、乳癌、前立腺癌、胃癌、肺癌、肝細胞癌、又はメラノーマを含む、請求項8の医薬。

【請求項10】

前記レチノイドが、前記抗腫瘍剤の投与前、前記抗腫瘍剤と同時、あるいは、前記抗腫瘍剤の投与後に投与される、請求項1ないし9の何れか一項の医薬。

【請求項11】

前記抗腫瘍剤が、抗体、アンチセンス分子、リボザイム、もしくはトリプルヘリックス分子である、請求項1ないし10の何れか一項の医薬。

【請求項12】

前記抗腫瘍剤が、抗体、もしくはその抗体断片である、請求項11の医薬。

【請求項13】

前記抗体が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv断片、ダイアボディー、一本鎖抗体分子、もしくは、抗体断片から形成される多特異性抗体、である、請求項12の医薬。

【請求項14】

前記抗体がキメラ抗体である、請求項11の医薬。

【請求項15】

前記抗体がヒト抗体もしくはヒト化抗体である、請求項11の医薬。

【請求項16】

前記抗体又は抗体断片が、細胞傷害性剤とコンジュゲートしている、請求項11ないし15の何れか一項の医薬。

【請求項17】

前記細胞傷害性剤が毒素である、請求項 16 の医薬。

【請求項 18】

前記毒素がメイタンシノイドである、請求項 17 の医薬。

【請求項 19】

前記抗体又は抗体断片が、CHO 細胞又は微生物で産生される、請求項 11 ないし 18 の何れか一項の医薬。

【請求項 20】

化学療法剤をさらに含む、請求項 1 ないし 19 の何れか一項の医薬。

【請求項 21】

腫瘍治療の遺伝子標的を同定する方法であって、

- (a) Wnt プロトオンコジーンを発現している単離細胞をレチノイドと接触させ；
- (b) 前記細胞の遺伝子発現プロファイルを決定し；
- (c) 以下の細胞における発現と比較して、前記レチノイド処理により、発現が上昇する遺伝子を、腫瘍治療の標的として同定することを含む方法：
  - (i) Wnt - 1 の発現を欠き、レチノイドで処理された細胞、
  - (ii) Wnt - 1 を発現しているが、レチノイドで処理されていない細胞、もしくは、
  - (iii) (i) に記載の細胞及び (ii) に記載の細胞。

【請求項 22】

前記単離細胞が、前記 Wnt プロトオンコジーンを条件的に発現するように操作されている、請求項 21 の方法。

【請求項 23】

前記 Wnt プロトオンコジーンが Wnt - 1 である、請求項 21 又は 22 の方法。

【請求項 24】

前記 Wnt - 1 の発現を誘導し、Wnt - 1 シグナル伝達及びレチノイド処理によって相乗的に発現が上昇する遺伝子を、腫瘍治療の標的として同定することをさらに含む、請求項 21 ないし 23 の何れか一項の方法。

【請求項 25】

前記単離細胞が腫瘍細胞である、請求項 21 ないし 24 の何れか一項の方法。

【請求項 26】

前記腫瘍細胞が、凍結腫瘍試料、もしくは、パラフィン包埋、ホルマリン固定腫瘍試料由来である、請求項 24 の方法。

【請求項 27】

遺伝子発現プロファイルが、逆転写酵素 PCR (RT - PCR) 解析、インサイツハイブリダイゼーション、もしくはノーザンブロットングにより決定される、請求項 21 の方法。

【請求項 28】

Wnt 経路タンパク質の異常発現により特徴付けられる腫瘍を診断する方法であって、

- (a) 患者から得られた単離生物学的試料をレチノイドと接触させ；
  - (b) 未処理の腫瘍試料と比較して、レチノイド処理された単離生物学的試料中の標的タンパク質の発現の上昇を検出することを含み、
- 以下の細胞と比較して、該単離生物学的試料中における該標的タンパク質の発現が上昇している方法：
- (i) Wnt - 1 の発現を欠き、レチノイドで処理された細胞、
  - (ii) Wnt - 1 を発現しているが、レチノイドで処理されていない細胞、もしくは、
  - (iii) (i) に記載の細胞及び (ii) に記載の細胞。

【請求項 29】

腫瘍細胞が、Wnt、APC、 $\beta$ -カテニン、グリコーゲンシンターゼ 3、TCF / LEF、WISP 及びそれらの組み合わせからなる群から選択される Wnt - 1 経路タンパク質の発現により特徴付けられるかどうかを決定することをさらに含む、請求項 28 の方法。

## 【請求項 30】

前記タンパク質が細胞表面タンパク質である、請求項 28 又は 29 の方法。

## 【請求項 31】

前記タンパク質が、4 - 1BB リガンド、エフリン b 1、ISLR、オートタキシン、M - r a s 及び Z O - 1 からなる群から選択される、請求項 28 ないし 30 の何れか一項の方法。

## 【請求項 32】

前記腫瘍試料中の発現の上昇を検出することが、抗体もしくは抗体断片を用いてタンパク質の発現を検出することを含む、請求項 28 ないし 31 の何れか一項の方法。

## 【請求項 33】

前記抗体断片が、F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>、及び、F v 断片、ダイアボディー、一本鎖抗体分子、及び抗体断片からなる群から選択される、請求項 32 の方法。

## 【請求項 34】

前記抗体もしくは抗体断片が、検出可能に標識されている、請求項 32 又は 33 の方法。

## 【請求項 35】

前記検出可能な標識が、放射性核種、蛍光団、酵素、及びタンパク質からなる群から選択される、請求項 34 の方法。

## 【請求項 36】

前記腫瘍試料中の標的タンパク質の発現の上昇を検出することが、該標的タンパク質をコードする核酸の発現を検出することを含む、請求項 28 ないし 33 の何れか一項の方法。

## 【請求項 37】

標的タンパク質をコードする核酸の発現が、プローブもしくはプライマーを用いて検出される、請求項 36 の方法。

## 【請求項 38】

前記腫瘍がヒト癌である、請求項 21 ないし 37 の何れか一項の方法。

## 【請求項 39】

前記ヒト癌が、卵巣癌、子宮体癌、ウィルムス腎臓腫瘍、結腸癌、乳癌、前立腺癌、胃癌、肺癌、肝細胞癌、及びメラノーマからなる群から選択される、請求項 38 の方法。

## 【請求項 40】

哺乳動物対象における異常 W n t シグナル伝達により特徴付けられる腫瘍を診断するためのキットであって、

レチノイドと、腫瘍抗原を検出することのできる薬剤とを含み、

前記腫瘍抗原の発現が、未処理腫瘍細胞と比較して、レチノイドにより上昇し；かつ、

該腫瘍細胞における標的タンパク質の発現が、以下の細胞と比較して、上昇しているキット：

( a ) W n t - 1 の発現を欠き、レチノイドで処理された細胞、

( b ) W n t - 1 を発現しているが、レチノイドで処理されていない細胞、もしくは、

( c ) ( a ) に記載の細胞及び ( b ) に記載の細胞。

## 【請求項 41】

前記哺乳動物対象から得られた生物学的試料を前記レチノイン酸と接触させ、前記タンパク質を検出するための指示書をさらに含む、請求項 40 のキット。

## 【請求項 42】

前記腫瘍抗原が、4 - 1BB リガンド、エフリン b 1、ISLR、オートタキシン、M - r a s、もしくは Z O - 1 を含んでなる、請求項 40 又は 41 のキット。

## 【請求項 43】

検出薬剤が、抗体、抗体断片、アンチセンス分子、リボザイム、もしくはトリプルヘリックス分子である、請求項 40 ないし 42 の何れか一項のキット。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【0145】

クローンDNA 148389-2827-1は、ヌクレオチド位置186-188に見かけの翻訳開始部位、そしてヌクレオチド位置2160-2162に見かけの停止コドンを含む（図6、配列番号：4）。予測されるポリペプチド前駆体は658アミノ酸長である（図7、配列番号：5）。図7に示す完全長PRO19578配列は、約72583ダルトンの推定分子量及び約9.36のpIを有する。図7（配列番号：5）に示す完全長PRO19578配列の分析によって、重要なポリペプチドドメインに関する位置が上記のようにおおよそである、図7に示す種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。注目すべきことは、ヒトとそれに相当するマウス配列の間で保存されている9の潜在的な膜貫通ドメイン及び14のシステイン残基の存在である。マウスStra6が3の潜在的N-結合グリコシル化部位を有する一方で、ヒトPRO19578（天然ヒトStra6）ポリペプチドは1を有している。クローンDNA 148389-2827-1は、2000年2月23日にATCCへ寄託され、ATCC寄託番号PTA-1405が付与されている。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0239

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0239】

## 材料の寄託

次の材料をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション, 10801 ユニバーシティ ブルバード, マナサッス, バージニア, 20110-2209 アメリカ合衆国 (ATCC) に寄託した:

材料	ATCC寄託番号	寄託日
DNA148380-2827	PTA-1181	2000年1月11日
DNA148389-2827-1	<u>PTA-1405</u>	2000年2月23日