

【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7月17日(2008.7.17)

【公表番号】特表2008-500838(P2008-500838A)

【公表日】平成20年1月17日(2008.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2008-002

【出願番号】特願2007-515472(P2007-515472)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	9/127	
C 1 2 Q	1/68	A

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月30日(2008.5.30)

【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】

生理的条件下でb c 1 - 2 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項2】

該オリゴヌクレオチドが、配列番号2、3、7、1438、およびその相補体からなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

追加のオリゴヌクレオチドをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

追加のオリゴヌクレオチドが、配列番号2、3、7、1438、およびその相補体からなる群から選択され、ここで追加のオリゴヌクレオチドは、第一のオリゴヌクレオチドとは異なる、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

追加のオリゴヌクレオチドが、c - k i - R a s、c - H a - R a s、c - m y c、H e r - 2 およびT G F - からなる群から選択される遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項3に記載の組成物。

【請求項6】

配列番号 1 のヌクレオチド 1 ~ 4 0 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 1 6 1 ~ 3 5 0 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 4 0 1 ~ 5 9 0 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 5 0 ~ 8 0 6 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 8 0 6 ~ 1 3 0 0 の間および配列番号 1 のヌクレオチド 1 0 0 2 ~ 1 2 6 0 の間、およびその相補体からなる群から選択される位置で、b c 1 - 2 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 7】

b c 1 - 2 遺伝子を発現でき、増殖可能な細胞に、オリゴヌクレオチドを導入するための、b c 1 - 2 遺伝子のプロモーター領域とハイブリダイズするオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

導入により、細胞の増殖低下がもたらされる、請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

細胞が、膵臓癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、白血病、前立腺癌、リンパ腫、卵巢癌および黒色腫からなる群から選択される癌細胞である、請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 10】

細胞が動物中に存在する、請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

動物がヒトである、請求項 10 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチドおよび試験化合物を含有する組成物。

【請求項 13】

試験化合物が公知の化学療法剤である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチドおよび細胞に導入するための薬物送達系を含む組成物。

【請求項 15】

薬物送達系がリポソームを含んでいる、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 16】

b c 1 - 2 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドが、配列番号 2、3、7、1 4 3 8、およびその相補体からなる群から選択される、請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 17】

b c 1 - 2 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする該オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 のヌクレオチド 1 ~ 4 0 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 1 6 1 ~ 3 5 0 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 4 0 1 ~ 5 9 0 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 5 0 ~ 8 0 6 の間、配列番号 1 のヌクレオチド 8 0 6 ~ 1 3 0 0 の間および配列番号 1 のヌクレオチド 1 0 0 2 ~ 1 2 6 0 の間、ならびにその相補体からなる群から選択される位置でハイブリダイズする、請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 18】

c - k i - R a s 遺伝子のプロモーター領域に生理的条件下でハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 19】

オリゴヌクレオチドが、配列番号 4 7、4 8、5 0、5 3、およびその相補体からなる群から選択される、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

追加のオリゴヌクレオチドをさらに含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 21】

追加のオリゴヌクレオチドが c - H a - R a s、c - m y c、H e r - 2、T G F - および b c 1 - 2 からなる群から選択される遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズ

する、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

配列番号46のヌクレオチド1から289の間、配列番号46のヌクレオチド432から658の間、およびその相補体からなる群から選択される位置で、c-ki-Ras遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項23】

c-ki-Ras遺伝子を発現でき、増殖可能な細胞にオリゴヌクレオチドを導入するための、c-ki-Ras遺伝子のプロモーター領域とハイブリダイズするオリゴヌクレオチド。

【請求項24】

導入により、細胞の増殖低下がもたらされる、請求項23に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項25】

細胞が、脾臓癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、白血病、前立腺癌、リンパ腫、卵巣癌および黒色腫から選択される癌細胞である、請求項23に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項26】

細胞が動物に存在する、請求項23に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項27】

動物がヒトである、請求項26に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項28】

請求項23に記載のオリゴヌクレオチドおよび化学療法剤を含む試験化合物を含有する組成物。

【請求項29】

オリゴヌクレオチドが、配列番号46のヌクレオチド1から289の間、配列番号46のヌクレオチド432から658の間、およびその相補体からなる群から選択される位置でc-ki-Ras遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項23に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項30】

生理的条件下でc-myc遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項31】

該オリゴヌクレオチドが、配列番号110、111、112、113、114、115およびその相補体からなる群から選択される、請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

追加のオリゴヌクレオチドをさらに含む、請求項30に記載の組成物。

【請求項33】

追加のオリゴヌクレオチドが、配列番号110、111、112、113、114および115、およびその相補体からなる群から選択され、ここで追加のオリゴヌクレオチドは第一のオリゴヌクレオチドとは異なる、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

追加のオリゴヌクレオチドが、c-ki-Ras、c-Ha-Ras、bcl-2、Her-2およびTGF-からなる群から選択される遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項32に記載の組成物。

【請求項35】

配列番号108のヌクレオチド3から124の間、配列番号108のヌクレオチド165から629の間、およびその相補体からなる群から選択される位置で、c-myc遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、オリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項36】

c-myc遺伝子を発現でき、増殖可能な細胞にオリゴヌクレオチドを導入するための、c-myc遺伝子のプロモーター領域とハイブリダイズする、オリゴヌクレオチド。

【請求項 3 7】

導入により、細胞への増殖低下がもたらされる、請求項3 6に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 8】

細胞が、臍臓癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、白血病、前立腺癌、リンパ腫、卵巣癌および黒色腫からなる群から選択される癌細胞である、請求項3 6に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 9】

細胞が動物に存在する、請求項3 6に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 4 0】

動物がヒトである、請求項3 9に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 4 1】

請求項3 6に記載のオリゴヌクレオチドおよび化学療法剤を含む試験化合物を含有する組成物。

【請求項 4 2】

請求項3 6に記載のオリゴヌクレオチドおよび細胞に導入するための薬物送達系を含む組成物。

【請求項 4 3】

オリゴヌクレオチドが、配列番号 108 のヌクレオチド 3 から 124 の間、および配列番号 108 のヌクレオチド 165 から 629 の間、およびその相補体からなる群から選択される位置で、c - m y c 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項3 6に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 4 4】

オリゴヌクレオチドが、配列番号 110、111、112、113、114、115、およびその相補体からなる群から選択される、請求項3 6に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 4 5】

生理的条件下で c - H a - r a s 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 4 6】

オリゴヌクレオチドが、配列番号 67、68、69、71、73、74、76、78、84、160、161、162、およびその相補体からなる群から選択される、請求項4 5に記載の組成物。

【請求項 4 7】

追加のオリゴヌクレオチドをさらに含む、請求項4 5に記載の組成物。

【請求項 4 8】

追加のオリゴヌクレオチドが、c - k i - R a s、c - m y c、b c l - 2、H e r - 2 および T G F - からなる群から選択される遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項4 7に記載の組成物。

【請求項 4 9】

配列番号 66 のヌクレオチド 21 から 220 の間、配列番号 66 のヌクレオチド 233 から 860 の間、配列番号 66 のヌクレオチド 1411 から 1530 の間、および配列番号 66 のヌクレオチド 1631 から 1722 の間、およびその相補体からなる群から選択される位置で、c - H a - r a s 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 5 0】

c - H a - r a s 遺伝子を発現でき、増殖可能な細胞にオリゴヌクレオチドを導入するための、c - H a - r a s 遺伝子のプロモーター領域とハイブリダイズするオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 1】

導入により、遺伝子の増殖低下がもたらされる、請求項5 0に記載のオリゴヌクレオチ

ド。

【請求項 5 2】

細胞が、膵臓癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、白血病、前立腺癌、リンパ腫、卵巣癌および黒色腫からなる群から選択される癌細胞である、請求項5 0に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 3】

細胞が動物に存在する、請求項5 0に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 4】

動物がヒトである、請求項5 3に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 5】

請求項5 0に記載のオリゴヌクレオチドおよび化学療法剤を含む試験化合物を含有する組成物。

【請求項 5 6】

オリゴヌクレオチドが、配列番号6 6のヌクレオチド2 1～2 2 0の間、配列番号6 6のヌクレオチド2 3 3～8 6 0の間、配列番号6 6のヌクレオチド1 4 1 1～1 5 3 0の間および配列番号6 6のヌクレオチド1 6 3 1～1 7 2 2の間、およびその相補体からなる群から選択される位置で、c - H a - r a s遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項5 0に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 7】

生理的条件下でH e r - 2遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 5 8】

オリゴヌクレオチドが、配列番号3 1、3 2、3 5、3 6、3 7、3 8、およびその相補体からなる群から選択される、請求項5 7に記載の組成物。

【請求項 5 9】

追加のオリゴヌクレオチドをさらに含む、請求項5 7に記載の組成物。

【請求項 6 0】

追加のオリゴヌクレオチドが、c - k i - R a s、c - H a - R a s、b c l - 2、c - m y cおよびT G F -からなる群から選択される遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項5 9に記載の組成物。

【請求項 6 1】

配列番号2 9のヌクレオチド2 0 5から3 4 4の間、および配列番号2 9のヌクレオチド3 8 2から4 3 5の間、およびその相補体からなる群から選択される位置でH e r - 2遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 6 2】

H e r - 2遺伝子を発現でき、増殖可能な細胞にオリゴヌクレオチドを導入するための、H e r - 2遺伝子のプロモーター領域とハイブリダイズするオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 3】

導入により、細胞の増殖低下がもたらされる、請求項6 2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 4】

細胞が、膵臓癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、白血病、前立腺癌、リンパ腫、卵巣癌および黒色腫からなる群から選択される癌細胞である、請求項6 2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 5】

細胞が動物に存在する、請求項6 2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 6】

動物がヒトである、請求項6 5に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 7】

請求項6 2に記載のオリゴヌクレオチドおよび化学療法剤を含む試験化合物を含有する

組成物。

【請求項 6 8】

オリゴヌクレオチドが、配列番号：29のヌクレオチド205-344の間、配列番号：29のヌクレオチド382-435の間、およびその相補体からなる群から選択される、請求項62に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 9】

配列番号134、136、139、140、141、142、143および144、およびその相補体からなる群から選択されるオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 7 0】

生理的条件下でTGF- 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 7 1】

追加のオリゴヌクレオチドをさらに含む、請求項70に記載の組成物。

【請求項 7 2】

追加のオリゴヌクレオチドは、c-ki-Ras、c-Ha-Ras、bcl-2、Her-2およびc-mycからなる群から選択される遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする、請求項71に記載の組成物。

【請求項 7 3】

配列番号131のヌクレオチド1から90の間、配列番号131のヌクレオチド175から219の間、配列番号131のヌクレオチド261から367の間、配列番号131のヌクレオチド431から930の間、配列番号131のヌクレオチド964から1237の間、およびその相補体からなる群から選択される位置で、TGF- 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 7 4】

TGF- 遺伝子を発現でき、増殖可能な細胞にオリゴヌクレオチドを導入するための、TGF- 遺伝子のプロモーター領域とハイブリダイズするオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 5】

導入により、細胞の増殖低下がもたらされる、請求項74に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 6】

細胞が、膵臓癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、白血病、前立腺癌、リンパ腫、卵巣癌および黒色腫からなる群から選択される癌細胞である、請求項74に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 7】

細胞が動物に存在する、請求項74に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 8】

動物がヒトである、請求項77に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 9】

オリゴヌクレオチドが、配列番号131のヌクレオチド1から90の間、配列番号131のヌクレオチド175から219の間、配列番号131のヌクレオチド261から367の間、配列番号131のヌクレオチド431から930の間、配列番号131のヌクレオチド964から1237の間、およびその相補体からなる群から選択される、請求項74に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 0】

請求項74に記載のオリゴヌクレオチドおよび化学療法剤を含む試験化合物を含有する組成物。

【請求項 8 1】

bcl-2遺伝子のプロモーター領域に生理的条件下でハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含み、該オリゴヌクレオチドが配列番号1438である組成物。

【請求項 8 2】

細胞が癌細胞である、請求項7に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 3】

癌細胞が前立腺癌細胞またはリンパ腫細胞である、請求項8 2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 4】

細胞が対象者中に存在する、請求項7に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 5】

公知の化学療法剤をさらに含む、請求項8 1に記載の組成物。

【請求項 8 6】

化学療法剤が、ドセタキセル((2R,3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン, N-tert-ブチルエステル, 5,20-エポキシ-1,2,4,7,10,13-ヘキサヒドロキシタックス-11-エン-9-オン4-アセテート2-ベンゾエート, トリヒドレートとの13-エステル)である、請求項8 5に記載の組成物。

【請求項 8 7】

リポソームがカルジオリピンを基にしたカチオン性リポソームである、請求項1 5に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 8】

カルジオリピンを基にしたカチオン性リポソーム製剤がN E O P H E C T I Nである、請求項8 6に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8 9】

リポソームが、N-[1-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムメチル-サルフェート(D O T A P)を含む、請求項1 5に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 0】

N E O P H E C T I Nおよびオリゴヌクレオチドが、6:1の充填比で存在する、請求項8 7に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 1】

公知の化学療法剤が、ドセタキセル((2R,3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン, N-tert-ブチルエステル, 5,20-エポキシ-1,2,4,7,10,13-ヘキサヒドロキシタックス-11-エン-9-オン4-アセテート2-ベンゾエート, トリヒドレートとの13-エステル)である、請求項1 3に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 2】

配列番号1438の核酸配列を有するオリゴヌクレオチドおよびリポソームを含む医薬組成物。

【請求項 9 3】

リポソームがカルジオリピンを基にしたカチオン性リポソームである、請求項9 1に記載の組成物。

【請求項 9 4】

カルジオリピンを基にしたカチオン性リポソーム製剤がN E O P H E C T I Nである、請求項9 2に記載の組成物。

【請求項 9 5】

リポソームが、N-[1-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムメチル-サルフェート(D O T A P)を含む、請求項9 0に記載の組成物。

【請求項 9 6】

N E O P H E C T I Nおよびオリゴヌクレオチドが、6:1の充填比で存在する、請求項9 3に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

いくつかの実施態様において、本発明は、生理的条件下で、b c 1 - 3 遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズする第一のオリゴヌクレオチド（例えば、配列番号 1438、3、7、8 または 9）を含む組成物を提供する。いくつかの実施態様において、第一のオリゴヌクレオチドにおけるシトシン塩基の少なくとも 1 つが、5 - メチルシトシンである。いくつかの実施態様において、第一のオリゴヌクレオチドにおけるシトシン塩基の全てが、5 - メチルシトシンである。いくつかの好ましい実施態様において、b c 1 - 2 遺伝子のプロモーター領域への第一のオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションにより、b c 1 - 2 遺伝子の発現が阻害される。いくつかの実施態様において、b c 1 - 2 遺伝子は細胞の染色体上に存在し、b c 1 - 2 遺伝子のプロモーター領域と第一のオリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーションは、該細胞の増殖を低下させる。いくつかの実施態様において、該組成物は、第二のオリゴヌクレオチドをさらに含む。いくつかの実施態様において、第二のオリゴヌクレオチドにおけるシトシン塩基の少なくとも 1 つ（例えば全て）が、5 - メチルシトシンである。いくつかの実施態様において、第二のオリゴヌクレオチドは、配列番号 3、7、8 または 9 を含み、第一のオリゴヌクレオチドとは異なる（例えば、第二のオリゴヌクレオチドが、配列番号 3 を有していれば、第一のオリゴヌクレオチドは、配列番号 3 以外の配列を有するなど）。いくつかの実施態様において、第二のオリゴヌクレオチドは、第二の遺伝子のプロモーター領域にハイブリダイズし、該第二の遺伝子は b c 1 - 2 ではない。いくつかの実施態様において、第二の遺伝子は、発癌遺伝子（例えば、c - k i - R a s、c - H a - R a s、c - m y c、H e r - 2、または T G F - ）である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0264

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0264】

M A B L 2 オリゴヌクレオチドは、B c 1 - 2 [5 ' - C A X G C A X G X G C A T C C C X G C C X G T G - 3 '] (配列番号：3) のプロモーター領域に標的化する。Pho - M a b l - 2 は、M A B L - 2 [5 ' - C A C G C A C G C G C A T C C C C G C C G T G - 3 '] (配列番号：1438) の非メチル化バージョンである。W S U - F S C C L - ヒト B 細胞リンパ腫（低度の濾胞性開裂中細胞型リンパ腫）から由来。実験プロトコルを表 2 に示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0286

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0286】

実施例 10 腫瘍成長のインビボ抑制

本実施例では、ヒト前立腺癌モデルにおいて本発明のオリゴヌクレオチド類のインビボ送達による腫瘍成長の阻害を説明する。

1) 種々の血管新生状態で無作為化された異種移植を用いて i . v . 投与された P N T 1 0 0 に対する P C - 3 前立腺異種移植腫瘍応答を調査した。この実験は、5 日間の一日用量が 1 m g / k g の P N T 1 0 0 による 2 ステップのネオフェクチン製剤により実施された。この投薬措置でマウスの全てが、注目すべき毒性応答なしに生存した。

I I) W S U - D L C L 2 異種移植の i . v . P N T 1 0 0 試験：非ホジキンリンパ腫モデル（N H L）における P N T 1 0 0 - ネオフェクチンの i . v . 送達および有効性を

確立するために、二次的試験を実施した。該試験は、5日間の一日の用量が5mg/kgのPNT100を投与するために計画し、特定のコホートにおいて、ビンクリスチンとの併用療法を計画した。PNTの1回の用量後、PNT100およびPNT-Cを注射した動物（スクランブル化対照）において顕著な体重損失が見られた。このデータにより、PNT100とPNT-Cとの併用療法の実質的な効果が示されている。WSU-DLCL2移植20日後の腫瘍負荷量を示す結果から、PNT-100単独、およびビンクリスチンとの併用により、マウスにおける腫瘍が退縮することが示された。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0288

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0288】

【図1】bcl-2遺伝子の核酸配列（配列番号1）を示している。

【図2】本発明のいくつかの実施態様に用いられたbcl-2に対するアンチジーンの配列を示している。Xは、メチル化Cヌクレオチドを表す。

【図3】c-erbB-2（Her-2）遺伝子の核酸配列（配列番号29）を示している。

【図4】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-erbB-2に対するアンチジーンの配列を示している。Xは、メチル化Cヌクレオチドを表す。

【図5】c-ki-Ras遺伝子の核酸配列（配列番号46）を示している。

【図6】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-ki-Rasに対するアンチジーンの配列を示している。Xは、メチル化Cヌクレオチドを表す。

【図7】c-Ha-Ras遺伝子の核酸配列（配列番号66）を示している。

【図8】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-Ha-Rasに対するアンチジーンの配列を示している。Xは、メチル化Cヌクレオチドを表す。

【図9】c-myC遺伝子の核酸配列（配列番号108）を示している。

【図10】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-myCに対するアンチジーンの配列を示している。Xは、メチル化Cヌクレオチドを表す。

【図11】TGF-遺伝子の核酸配列（配列番号131）を示している。

【図12】本発明のいくつかの実施態様に用いられたTGF-に対するアンチジーンの配列を示している。Xは、メチル化Cヌクレオチドを表す。

【図13】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-ki-Rasに対するアンチジーンによる細胞増殖の発現阻害を示している。

【図14】本発明のいくつかの実施態様に用いられたbcl-2に対するアンチジーンによる細胞増殖の発現阻害を示している。

【図15】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-erbB-2に対するアンチジーンによる細胞増殖の発現阻害を示している。

【図16】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-Ha-Rasに対するアンチジーンによる細胞増殖の発現阻害を示している。

【図17】本発明のいくつかの実施態様に用いられたc-myCに対する抗原による細胞増殖の発現阻害を示している。

【図18】本発明のいくつかの実施態様に用いられたTGF-に対するアンチジーンによる細胞増殖の発現阻害を示している。

【図19】c-ki-Rasに対するアンチジーンによる細胞増殖の発現阻害の用量応答曲線を示している。

【図20】bcl-2に対する抗原によるFSCCL細胞（A）およびMCF-7細胞（B）の細胞増殖の発現阻害の用量応答曲線を示している。

【図21】c-erbB-2に対する抗原による細胞増殖の発現阻害の用量応答曲線を示している。

【図22】c-Ha-Rasに対するアンチジーンによる細胞増殖の発現阻害の用量応答曲線を示している。

【図23】c-mycに対する抗原による細胞増殖の発現阻害の用量応答曲線を示している。

【図24】TGF- β に対するアンチジーンによるT47D細胞(A)およびMDA-MB-231細胞(B)の細胞増殖の発現阻害の用量応答曲線を示している。

【図25】c-ki-Rasに対するアンチジーンの代表的変異体を示している。

【図26】bcl-2に対する抗原の代表的変異体を示している。

【図27】c-erbB-2に対するアンチジーンの代表的変異体を示している。

【図28】c-ha-rasに対するアンチジーンの代表的変異体を示している。

【図29】c-mycに対するアンチジーンの代表的変異体を示している。

【図30】TGF- β に対するアンチジーンの代表的変異体を示している。

【図31】Bcl-2を標的化した非メチル化オリゴヌクレオチドによるリンパ腫細胞の阻害を示している。

【図32】本発明の組成物による治療後、PC-3 GFP前立腺癌皮下モデルにおける腫瘍の平均腫瘍体積を示している。

【図33】本発明の組成物による治療後、PC-3 GFP前立腺癌皮下モデルにおける腫瘍の平均体重を示している。

【図34】本発明の組成物による治療後、PC-3 GFP前立腺癌皮下モデルにおける腫瘍の平均腫瘍体積を示している。

【図35】本発明の組成物による治療後、PC-3 GFP前立腺癌皮下モデルにおける腫瘍の平均最終腫瘍体積を示している。