

【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11月15日(2012.11.15)

【公表番号】特表2012-503990(P2012-503990A)

【公表日】平成24年2月16日(2012.2.16)

【年通号数】公開・登録公報2012-007

【出願番号】特願2011-529329(P2011-529329)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/28

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/337

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月28日(2012.9.28)

【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】

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択される1種類または複数の種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する単離された抗体であって、

(a)

GFTFSHYTLS (SEQ ID NO:1)

を含む重鎖CDR1、

VISGDGSYTTYADSVKG (SEQ ID NO:2)

を含む重鎖CDR2、および

NFIKYVFAN (SEQ ID NO:3) を含む重鎖CDR3 ; ならびに

(b)

SGDNIGSFYVH (SEQ ID NO:7)

を含む軽鎖CDR1、

DKSNRPSG (SEQ ID NO:8) を含む軽鎖CDR2、および

QSYANTLSL (SEQ ID NO:9) を含む軽鎖CDR3、または

SGDKLGKKYAS (SEQ ID NO:4)

を含む軽鎖CDR1、

EKDNRPSG (SEQ ID NO:5) を含む軽鎖CDR2、および

SSFAGNSLE (SEQ ID NO:6) を含む軽鎖CDR3

を含む前記抗体。

【請求項 2】

SGDNIGSFYVH (SEQ ID NO:7)

を含む軽鎖CDR1、

DKSNRPSG (SEQ ID NO:8) を含む軽鎖CDR2、および

QSYANTLSL (SEQ ID NO:9) を含む軽鎖CDR3

を含む、請求項1記載の抗体。

【請求項 3】

SGDKLGKKYAS (SEQ ID NO:4)

を含む軽鎖CDR1、

EKDNRPSG (SEQ ID NO:5) を含む軽鎖CDR2、および

SSFAGNSLE (SEQ ID NO:6) を含む軽鎖CDR3

を含む、請求項1記載の抗体。

【請求項 4】

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択される1種類または複数の種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する単離された抗体であって、

(a) SEQ ID NO:10と少なくとも約80%の配列同一性を有するポリペプチド ; および

(b) SEQ ED NO:14もしくはSEQ ID NO:12と少なくとも約80%の配列同一性を有するポリペプチド

を含む前記抗体。

【請求項 5】

(a) SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を有するポリペプチド ; および

(b) SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を有するポリペプチド

を含む、請求項4記載の抗体。

【請求項 6】

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択される1種類または複数の種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する単離された抗体であって、

(a) ヒトfrizzled受容体における配列

Q(DE/ED)AGLEVHQF(Y/W)PL (SEQ ID NO:24)

の少なくとも一部 ; および/または

(b) ヒトfrizzled受容体における配列

(K/Q)(F/Y)GF(Q/A) (SEQ ID NO:69)

の少なくとも一部

に結合する前記抗体。

【請求項 7】

ヒトfrizzled受容体における配列GLEVHQ(SEQ ID NO:25)の少なくとも一部および/または配列QYGFA(SEQ ID NO:66)の少なくとも一部に結合する、請求項6記載の抗体。

【請求項 8】

ヒトfrizzled受容体がFZD8であり、かつ抗体が、

(a) アミノ酸72(F)、74~75(PL)、78(I)、92(Y)、121~122(LM)、および129~132(WPDR)によって形成される立体構造(conformational)エピトープ；

(b) 配列

QDEAGLEVHQFWPL (SEQ ID NO:67)

からなる領域；ならびに/または

(c) 配列QYGFA(SEQ ID NO:66)からなる領域

の少なくとも一部に結合する、請求項6記載の抗体。

【請求項 9】

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8に特異的に結合する、請求項1~8のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 10】

ヒトfrizzled受容体に特異的に結合する抗体であって、ヒトfrizzled受容体における生物学的結合部位(BBS)の少なくとも一部に結合する前記抗体。

【請求項 11】

競合的結合アッセイにおいて、ヒトFZD1、FZD2、FZD5、FZD7、および/またはFZD8との特異的結合について、SEQ ID NO:10を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO:14またはSEQ ID NO:12を含む軽鎖可変領域を含む第2の抗体と競合する抗体。

【請求項 12】

競合的結合アッセイにおいて、ヒトFZD5および/またはFZD8との特異的結合について、SEQ ID NO:85を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO:86を含む軽鎖可変領域を含む第2の抗体と競合する抗体。

【請求項 13】

ヒトFZD5および/またはFZD8に特異的に結合する単離された抗体であって、

(a)

GFTFSSYYIT (SEQ ID NO:77)

を含む重鎖CDR1；

TISYSSSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:78)

を含む重鎖CDR2；および

SIVFDY(SEQ ID NO:79)を含む重鎖CDR3；ならびに

(b)

SGDALGNRYVY (SEQ ID NO:80)

を含む軽鎖CDR1；

SG(SEQ ID NO:81)を含む軽鎖CDR2；および

GSWDTRPYPKY (SEQ ID NO:82)

を含む軽鎖CDR3

を含む前記抗体。

【請求項 14】

FZD5および/またはFZD8に特異的に結合する抗体であって、

(a) SEQ ID NO:85と少なくとも約80%の同一性を有するポリペプチド；および

(b) SEQ ID NO:86と少なくとも約80%の同一性を有するポリペプチド

を含む前記抗体。

【請求項 15】

ヒトFZD1、FZD2、FZD5、FZD7、および/またはFZD8との特異的結合について、18R5、18R8、18R4605、または18R4805と競合する抗体。

【請求項 16】

ヒトFZD5および/またはFZD8との特異的結合について44R24と競合する抗体。

## 【請求項 17】

モノクローナル抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、または抗体断片である、請求項1～16のいずれか一項記載の抗体。

## 【請求項 18】

アクセッション番号PTA-9541、PTA-9540、PTA-10307、PTA-10309、またはPTA-10311としてATCCに寄託されたプラスミドの配列によってコードされる抗体。

## 【請求項 19】

細胞傷害剤と結合している、請求項1～18のいずれか一項記載の抗体。

## 【請求項 20】

請求項1～18のいずれか一項記載の抗体を産生する、単離された細胞。

## 【請求項 21】

請求項1～18のいずれか一項記載の抗体と、薬学的に許容されるビヒクルとを含む、薬学的組成物。

## 【請求項 22】

請求項1～18のいずれか一項記載の抗体の、癌を治療するための薬剤の製造における使用。

## 【請求項 23】

請求項1～18のいずれか一項記載の抗体の、標準的Wntシグナル伝達を阻害するための薬剤の製造における使用。

## 【請求項 24】

請求項1～18のいずれか一項記載の抗体の、腫瘍成長を阻害するための薬剤の製造における使用。

## 【請求項 25】

第2の抗癌剤を被験体に投与する工程をさらに含む、請求項22～24のいずれか一項記載の抗体の使用。

## 【請求項 26】

第2の抗癌剤が化学療法剤、血管新生阻害剤、Notchシグナル伝達阻害剤、抗Notch抗体、または抗Notchリガンド抗体である、請求項25記載の抗体の使用。

## 【請求項 27】

SEQ ID NO:10～15、SEQ ID NO:85、およびSEQ ID NO:86からなる群より選択される配列を含む、単離されたポリペプチド。

## 【請求項 28】

(a) 請求項27記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；または  
(b) SEQ ID NO:17～22、87～90、92、および94～95からなる群より選択される配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 29】

請求項28記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

本発明の局面または態様が、マーカッシュグループまたは代替物の他のグループで説明された場合、本発明は、列挙されたグループ全体を全体として含む、グループの各メンバーを個々に含む、メイングループの全ての可能性のあるサブグループを含むだけでなく、グループのメンバーの1つまたは複数が存在しないメイングループも含む。本発明はまた、本発明においてグループのメンバーのいずれか1つまたは複数の明確な除外も想定する。

[本発明1001]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択されるヒトfrizzled受容体に特異的に結合する剤であって、

(a) ヒトfrizzled受容体における配列

Q(DE/ED)AGLEVHQF(Y/W)PL (SEQ ID NO:24)

の少なくとも一部；および/または

(b) ヒトfrizzled受容体における配列

(K/Q)(F/Y)GF(Q/A) (SEQ ID NO:69)

の少なくとも一部

に結合する前記剤。

[本発明1002]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択される複数の種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する、本発明1001の剤。

[本発明1003]

ヒトfrizzled受容体における配列GLEVHQ (SEQ ID NO:25)の少なくとも一部に結合する、本発明1001または1002の剤。

[本発明1004]

剤に結合されるヒトfrizzled受容体が、FZD5およびFZD8を含む、本発明1002または1003の剤。

[本発明1005]

競合的結合アッセイにおいて、ヒトFZD1、FZD2、FZD5、FZD7、および/またはFZD8との特異的結合について、SEQ ID NO:10を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO:12またはSEQ ID NO:14を含む軽鎖可変領域を含む抗体と競合する剤。

[本発明1006]

競合的結合アッセイにおいて、ヒトFZD5および/またはFZD8との特異的結合について、SEQ ID NO:85を含む重鎖可変領域およびSEQ ID NO:86を含む軽鎖可変領域を含む抗体と競合する剤。

[本発明1007]

ヒトFZD8に特異的に結合する剤であって、

(a) FZD8における配列GLEVHQ (SEQ ID NO:25)の少なくとも一部；および/または

(b) FZD8における配列QYGF(A) (SEQ ID NO:66)の少なくとも一部

に結合する前記剤。

[本発明1008]

さらにヒトFZD1、FZD2、FZD5、および/またはFZD7に特異的に結合する、本発明1007の剤。

[本発明1009]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、および/またはFZD8を含む3種類またはそれ以上の種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する剤。

[本発明1010]

3種類またはそれ以上の種類のヒトfrizzled受容体が、FZD3、FZD4、FZD6、FZD9、および/またはFZD10をさらに含む、本発明1009の剤。

[本発明1011]

3種類またはそれ以上のヒト受容体がFZD5およびFZD8を含む、本発明1009または1010の剤。

[本発明1012]

3種類またはそれ以上の種類のヒトfrizzled受容体が、FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8を含む、本発明1011の剤。

[本発明1013]

ヒトfrizzled受容体に特異的に結合する剤であって、ヒトfrizzled受容体における生物学的結合部位 (BBS) の少なくとも一部に結合する前記剤。

[本発明1014]

ヒトfrizzled受容体がFZD8であり、かつ剤が、

(a) アミノ酸72(F)、74~75(PL)、78(I)、92(Y)、121~122(LM)、および129~132(WPDR)によって形成される立体構造(conformational)エピトープ；

(b) 配列

QDEAGLEVHQFWPL (SEQ ID NO:67)

からなる領域；ならびに/または

(c) 配列QYGFA (SEQ ID NO:66) からなる領域

の少なくとも一部に結合する、本発明1013の剤。

[本発明1015]

ヒトfrizzled受容体に特異的に結合する剤であって、

(a) ヒトfrizzled受容体がFZD8である場合に、配列

QDEAGLEVHQFWPL (SEQ ID NO:67)

からなるFZD8の領域の少なくとも一部に結合し；かつ

(b) ヒトfrizzled受容体がFZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD9、またはFZD10である場合に、配列

QDEAGLEVHQFWPL (SEQ ID NO:67)

からなるFZD8の領域に対応するヒトfrizzled受容体の領域の少なくとも一部に結合する前記剤。

[本発明1016]

(a) ヒトfrizzled受容体がFZD8である場合に、配列QYGFA (SEQ ID NO:66) からなるFZD8の領域の少なくとも一部にさらに結合し；かつ

(b) ヒトfrizzled受容体がFZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD9、またはFZD10である場合に、配列QYGFA (SEQ ID NO:66) からなるFZD8の領域に対応するヒトfrizzled受容体の領域の少なくとも一部にさらに結合する、本発明1015の剤。

[本発明1017]

ヒトfrizzled受容体に特異的に結合する剤であって、

(a) ヒトfrizzled受容体がFZD8である場合に、配列QYGFA (SEQ ID NO:66) からなるFZD8の領域の少なくとも一部に結合し；かつ

(b) ヒトfrizzled受容体がFZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD9、またはFZD10である場合に、FZD8の領域に対応するヒトfrizzled受容体の領域の少なくとも一部に結合する前記剤。

[本発明1018]

ヒトfrizzled受容体が、FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、本発明1013または1015~1017のいずれかの剤。

[本発明1019]

少なくとも2種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する、本発明1013~1018のいずれかの剤。

[本発明1020]

少なくとも2種類のヒトfrizzled受容体がそれぞれ、FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択される、本発明1019の剤。

[本発明1021]

少なくとも2種類のヒトfrizzled受容体がFZD5およびFZD8を含む、本発明1020の剤。

[本発明1022]

少なくとも3種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する、本発明1019または1021の剤。

[本発明1023]

少なくとも3種類のヒトfrizzled受容体がそれぞれ、FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択される、本発明1022の剤。

[本発明1024]

抗体ではない、本発明1001~1023のいずれかの剤。

[本発明1025]

抗体である、本発明1001～1023のいずれかの剤。

[本発明1026]

ヒトfrizzled受容体に特異的に結合する抗原結合部位を含む、本発明1025の剤。

[本発明1027]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択されるヒトfrizzled受容体に特異的に結合する抗体であって、

(a)

GFTFSHYTLS (SEQ ID NO:1)

、または1個、2個、3個、もしくは4個のアミノ酸置換を含むその変種を含む、重鎖CDR1；

VISGDGSYTTYADSVKG (SEQ ID NO:2)

、または1個、2個、3個、もしくは4個のアミノ酸置換を含むその変種を含む、重鎖CDR2；

および

NFIKYVFAN (SEQ ID NO:3)、または1個、2個、3個、もしくは4個のアミノ酸置換を含むその変種を含む、重鎖CDR3

を含む重鎖可変領域；ならびに/あるいは

(b)

SGDKLGKKYAS (SEQ ID NO:4), SGDNIGSFYVH (SEQ ID NO:7)

、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むSEQ ID NO:4もしくはS

EQ ID NO:7のいずれかの変種を含む、軽鎖CDR1；

EKDNRPSPG (SEQ ID NO:5), DKSNRPSPG (SEQ ID NO:8)

、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むSEQ ID NO:5もしくはS

EQ ID NO:8のいずれかの変種を含む、軽鎖CDR2；および

SSFAGNSLE (SEQ ID NO:6), QSYANTLSL (SEQ ID NO:9)

、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むSEQ ID NO:6もしくはS

EQ ID NO:9のいずれかの変種を含む、軽鎖CDR3

を含む前記抗体。

[本発明1028]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択されるヒトfrizzled受容体に特異的に結合する抗体であって、

(a)

GFTFSHYTLS (SEQ ID NO:1)

を含む重鎖CDR1、

VISGDGSYTTYADSVKG (SEQ ID NO:2)

を含む重鎖CDR2、および

NFIKYVFAN (SEQ ID NO:3)を含む重鎖CDR3；ならびに/または

(b)

SGDNIGSFYVH (SEQ ID NO:7)

を含む軽鎖CDR1、

DKSNRPSPG (SEQ ID NO:8)を含む軽鎖CDR2、および

QSYANTLSL (SEQ ID NO:9)を含む軽鎖CDR3

を含む前記抗体。

[本発明1029]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択されるヒトfrizzled受容体に特異的に結合する抗体であって、

(a)

GFTFSHYTLS (SEQ ID NO:1)

を含む重鎖CDR1、

VISGDGSYTTYADSVKG (SEQ ID NO:2)

を含む重鎖CDR2、および

NFIKYVFAN(SEQ ID NO:3)を含む重鎖CDR3；ならびに/または

(b)

SGDKLGKKYAS (SEQ ID NO:4)

を含む軽鎖CDR1、

EKDNRPSG(SEQ ID NO:5)を含む軽鎖CDR2、および

SSFAGNSLE(SEQ ID NO:6)を含む軽鎖CDR3

を含む前記抗体。

[本発明1030]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択されるヒトfrizzled受容体に特異的に結合するポリペプチドであって、下記のポリペプチドを含むポリペプチド；

(a)SEQ ID NO:10と少なくとも約80%の配列同一性を有するポリペプチド；および/または

(b)SEQ ID NO:12もしくはSEQ ID NO:14と少なくとも約80%の配列同一性を有するポリペプチド。

[本発明1031]

FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8からなる群より選択されるヒトfrizzled受容体に特異的に結合するポリペプチドであって、下記のポリペプチドを含むポリペプチド；

(a)SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を有するポリペプチド；および/または

(b)SEQ ID NO:12もしくはSEQ ID NO:14のアミノ酸配列を有するポリペプチド。

[本発明1032]

抗体である、本発明1030または1031のポリペプチド。

[本発明1033]

FZD5およびFZD8の両方に特異的に結合する、本発明1027～1032のいずれかの抗体またはポリペプチド。

[本発明1034]

ヒトFZD1、FZD2、FZD5、FZD7、およびFZD8に特異的に結合する、本発明1033の抗体またはポリペプチド。

[本発明1035]

ヒトFZD5および/またはFZD8に特異的に結合する抗体であって、

(a)

GFTFSSYYIT (SEQ ID NO:77)

、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むその変種を含む、重鎖CDR1；

TISYSSSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:78)

、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むその変種を含む、重鎖CDR2；および

SIVFDY(SEQ ID NO:79)、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むその変種を含む、重鎖CDR3；ならびに/あるいは

(b)

SGDALGNRYVY (SEQ ID NO:80)

、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むその変種を含む、軽鎖CDR1；

SG(SEQ ID NO:81)、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むその変種を含む、軽鎖CDR2；および

GSWDTRPYPKY (SEQ ID NO:82)

、または1個、2個、3個、もしくは4個の保守的アミノ酸置換を含むその変種を含む、軽鎖CDR3

を含む前記抗体。

[本発明1036]

ヒトFZD5および/またはFZD8に特異的に結合する抗体であって、



(a)

GFTFSSYYIT (SEQ ID NO:77)

を含む重鎖CDR1、

TISYSSSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:78)

を含む重鎖CDR2、および

SIVFDY (SEQ ID NO:79)を含む重鎖CDR3；ならびに/または

(b)

SGDALGNRYVY (SEQ ID NO:80)

を含む軽鎖CDR1、

SG (SEQ ID NO:81)を含む軽鎖CDR2、および

GSWDTRPYPKY (SEQ ID NO:82)

を含む軽鎖CDR3

を含む前記抗体。

[本発明1037]

FZD5および/またはFZD8に特異的に結合するポリペプチドであって、下記のポリペプチドを含むポリペプチド：

(a)SEQ ID NO:85と少なくとも約80%の同一性を有するポリペプチド；および/または

(b)SEQ ID NO:86と少なくとも約80%の同一性を有するポリペプチド。

[本発明1038]

FZD5および/またはFZD8に特異的に結合するポリペプチドであって、下記のポリペプチドを含むポリペプチド：

(a)SEQ ID NO:85のアミノ酸配列を有するポリペプチド；および/または

(b)SEQ ID NO:86のアミノ酸配列を有するポリペプチド。

[本発明1039]

抗体である、本発明1037または1038のポリペプチド。

[本発明1040]

ヒトFZD1、FZD2、FZD5、FZD7、および/またはFZD8との特異的結合について、18R8、18R5、18R4605、または18R4805と競合する抗体。

[本発明1041]

ヒトFZD5および/またはFZD8との特異的結合について44R24と競合する抗体。

[本発明1042]

ヒトfrizzled受容体のアンタゴニストである、本発明1001～1041のいずれかの剤、抗体、またはポリペプチド。

[本発明1043]

IgG1またはIgG2抗体である、本発明1001～1042のいずれかの剤、抗体、またはポリペプチド。

[本発明1044]

抗体断片である、本発明1001～1042のいずれかの剤、抗体、またはポリペプチド。

[本発明1045]

モノクローナル抗体である、本発明1001～1043のいずれかの剤、抗体、またはポリペプチド。

[本発明1046]

ヒト抗体である、本発明1001～1043のいずれかの剤、抗体、またはポリペプチド。

[本発明1047]

ヒト化抗体である、本発明1001～1043のいずれかの剤、抗体、またはポリペプチド。

[本発明1048]

Wntとヒトfrizzled受容体との結合を阻害する、本発明1001～1047のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体。

[本発明1049]

標準的Wntシグナル伝達を阻害する、本発明1001～1048のいずれかの剤、ポリペプチド

、または抗体。

[本発明1050]

腫瘍成長を阻害する、本発明1001～1049のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体。

[本発明1051]

ヒトfrizzled受容体の細胞外ドメインに結合する、本発明1001～1050のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体。

[本発明1052]

ヒトfrizzled受容体のFrdメインに結合する、本発明1051の剤、ポリペプチド、または抗体。

[本発明1053]

約100nMまたはそれ以下の $K_D$ でヒトfrizzled受容体に結合する、本発明1001～1052のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体。

[本発明1054]

アクセッション番号PTA-9540またはPTA-9541としてATCCに寄託されたプラスミドの配列によってコードされる抗体。

[本発明1055]

単離されている、本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体。

[本発明1056]

実質的に純粋な、本発明1055の剤、ポリペプチド、または抗体。

[本発明1057]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体を産生する、単離された細胞。

[本発明1058]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体と、薬学的に許容されるビヒクルとを含む、薬学的組成物。

[本発明1059]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体と、第2の抗癌剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1060]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体と、第2の抗癌剤とを含む、キット。

[本発明1061]

細胞と、本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体とを接触させる工程を含む、細胞における標準的Wntシグナル伝達を阻害する方法。

[本発明1062]

細胞が腫瘍細胞である、本発明1061の方法。

[本発明1063]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体の治療的有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体における腫瘍成長を阻害する方法。

[本発明1064]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体の治療的有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体における癌幹細胞を含む腫瘍の腫瘍形成能を低下させる方法であって、前記剤、ポリペプチド、または抗体の投与によって腫瘍内の癌幹細胞頻度が低下する、前記方法。

[本発明1065]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体の治療的有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体における腫瘍内の細胞を分化させるように誘導する方法。

[本発明1066]

腫瘍が膵臓腫瘍または結腸腫瘍である、本発明1065の方法。

[本発明1067]

腫瘍が、結腸直腸腫瘍、膵臓腫瘍、肺腫瘍、卵巣腫瘍、肝臓腫瘍、乳房腫瘍、腎臓腫瘍、前立腺腫瘍、胃腸腫瘍、黒色腫、子宮頸腫瘍、膀胱腫瘍、グリア芽細胞腫、および頭頸部腫瘍からなる群より選択される腫瘍である、本発明1062～1065のいずれかの方法。

[本発明1068]

腫瘍が、結腸直腸腫瘍、乳房腫瘍、または膵臓腫瘍である、本発明1067の方法。

[本発明1069]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体の治療的有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体における癌を治療する方法。

[本発明1070]

癌が、結腸直腸癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、乳癌、腎臓癌、前立腺癌、胃腸癌、黒色腫、子宮頸癌、膀胱癌、グリア芽細胞腫、および頭頸部癌からなる群より選択される癌である、本発明1069の方法。

[本発明1071]

癌が、結腸直腸癌、乳癌、または膵臓癌である、本発明1070の方法。

[本発明1072]

第2の抗癌剤を被験体に投与する工程をさらに含む、本発明1063～1071のいずれかの方法。

[本発明1073]

第2の抗癌剤が化学療法剤である、本発明1072の方法。

[本発明1074]

化学療法剤が代謝拮抗物質である、本発明1073の方法。

[本発明1075]

化学療法剤がゲムシタピンである、本発明1074の方法。

[本発明1076]

化学療法剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、本発明1072の方法。

[本発明1077]

化学療法剤がイリノテカンである、本発明1076の方法。

[本発明1078]

化学療法剤が有糸分裂阻害剤である、本発明1072の方法。

[本発明1079]

剤がタキサンを含む、本発明1078の方法。

[本発明1080]

タキサンがパクリタキセルである、本発明1079の方法。

[本発明1081]

第2の抗癌剤が血管新生阻害剤である、本発明1072の方法。

[本発明1082]

血管新生阻害剤が抗VEGF抗体である、本発明1081の方法。

[本発明1083]

第2の抗癌剤がNotchシグナル伝達阻害剤である、本発明1072の方法。

[本発明1084]

Notchシグナル伝達阻害剤が抗Notch抗体または抗DLL4抗体である、本発明1083の方法。

[本発明1085]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体の治療的有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体におけるWntシグナル伝達活性化に関連する疾患を治療する方法。

[本発明1086]

Wntシグナル伝達が標準的Wntシグナル伝達である、本発明1085の方法。

[本発明1087]

本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体の治療的有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体における幹細胞および/または前駆細胞のレベルの増加を

特徴とする障害を治療する方法。

[本発明1088]

被験体がヒトである、本発明1063～1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

SEQ ID NO:10～15およびSEQ ID NO:85～86からなる群より選択される配列を含む、単離されたポリペプチド。

[本発明1090]

本発明1089のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、単離されたポリヌクレオチド。

[本発明1091]

SEQ ID NO:17～22、87～90、92、および94～95からなる群より選択される配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

[本発明1092]

(a)SEQ ID NO:17、19、21、87～90、92、および94～95からなる群より選択されるポリヌクレオチド；または

(b)配列SEQ ID NO:10、12、14、および85～86からなる群より選択されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

と高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、単離されたポリヌクレオチド。

[本発明1093]

本発明1090～1092のいずれかのポリヌクレオチドを含むベクター。

[本発明1094]

本発明1090～1092のいずれかのポリヌクレオチドを含む、単離された細胞。

[本発明1095]

剤に曝露された第1の固形腫瘍における1種類もしくは複数の種類の分化マーカーのレベルと、剤に曝露されていない第2の固形腫瘍における1種類もしくは複数の種類の分化マーカーのレベルとを比較する工程を含む、癌幹細胞に対する活性について剤をスクリーニングする方法。

[本発明1096]

(a)第1の固形腫瘍を剤に曝露するが、第2の固形腫瘍を剤に曝露しない工程；

(b)第1の固形腫瘍および第2の固形腫瘍における1種類もしくは複数の種類の分化マーカーのレベルを評価する工程；ならびに

(c)第1の固形腫瘍と第2の固形腫瘍とで、1種類もしくは複数の種類の分化マーカーのレベルを比較する工程

を含む、癌幹細胞に対する活性について剤をスクリーニングする方法。

[本発明1097]

剤が、1種類または複数の種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する、本発明1095または1096の方法。

[本発明1098]

第2の固形腫瘍と比較して、第1の固形腫瘍における1種類もしくは複数の種類の分化マーカーのレベルが増加していることにより、固形腫瘍幹細胞に対する効力が示される、本発明1095または1096の方法。

[本発明1099]

固形腫瘍が膵臓腫瘍である、本発明1095または1096の方法。

[本発明1100]

1種類もしくは複数の種類の分化マーカーが(a)1種類もしくは複数の種類のムチンまたは(b)クロモグラニンA(CHGA)を含む、本発明1099の方法。

[本発明1101]

1種類もしくは複数の種類の分化マーカーがムチン16(Muc16)を含む、本発明1100の方法

[本発明1102]

固形腫瘍が結腸腫瘍である、本発明1095または1096の方法。

[本発明1103]

1種類もしくは複数の種類の分化マーカーがサイトケラチン7を含む、本発明1102の方法。

[本発明1104]

剤が、1種類または複数の種類のヒトfrizzled受容体に特異的に結合する抗体である、本発明1095または1096の方法。

[本発明1105]

間質と、本発明1001～1054のいずれかの剤、ポリペプチド、または抗体の有効量とを接触させる工程を含む、固形腫瘍の間質における筋線維芽細胞活性化を低下させる方法。

[本発明1106]

ヒトfrizzled受容体に特異的に結合し、かつヒトfrizzled受容体のアンタゴニストである抗体の有効量と、腫瘍とを接触させる工程を含む、腫瘍内の細胞を分化させるように誘導する方法。

[本発明1107]

ヒトfrizzled受容体に特異的に結合し、かつヒトfrizzled受容体のアンタゴニストである抗体の有効量と、間質とを接触させる工程を含む、固形腫瘍の間質における筋線維芽細胞活性化を低下させる方法。