

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】平成20年7月31日(2008.7.31)

【公表番号】特表2008-503712(P2008-503712A)

【公表日】平成20年2月7日(2008.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2008-005

【出願番号】特願2007-515968(P2007-515968)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/50 Z N A Z

G 0 1 N 33/15 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 5/14

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月13日(2008.6.13)

【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】

軟骨細胞の同化刺激作用を誘導する化合物の同定方法であって、

化合物を、配列番号 55 ~ 82 及び 198 ~ 391 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドと接触させることと、

軟骨細胞の同化刺激作用に係る化合物 - ポリペプチドの特性を測定することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記ポリペプチドがインビトロ無細胞調製物内にある、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記ポリペプチドが哺乳動物細胞に存在する、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記特性が、前記ポリペプチドに対する前記化合物の結合親和性である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記特性が、軟骨細胞の同化刺激作用の指標となる生化学的マーカーを産生する生物学的経路の活性化である、請求項 3 記載の方法。

【請求項 6】

前記指標が、コラーゲン I 型、アルファ - 1 (c o l 2 1) 及びアグリカンからなる群から選択される、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記ポリペプチドが、配列番号 55 ~ 82 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記化合物が、市販のスクリーニングライブラリーの化合物、並びに配列番号 55 ~ 82 及び 198 ~ 391 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドと結合親和性を有する化合物からなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

前記化合物がファージディスプレイライブラリー又は抗体断片ライブラリーのペプチドである、請求項 2 記載の方法。

【請求項 10】

アンチセンスポリヌクレオチド、リボザイム及び低分子干渉 RNA (s i R N A) からなる群から選択される、軟骨細胞の同化刺激作用を誘導する薬剤であって、配列番号 55 ~ 82 及び 198 ~ 391 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする天然ポリヌクレオチド配列と相補的であるか、又はそれから操作された核酸配列を含む、前記薬剤。

【請求項 11】

ポリペプチドが、配列番号 55 ~ 82 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む請求項 10 記載の薬剤。

【請求項 12】

哺乳動物細胞のベクターが前記薬剤を発現する、請求項 11 記載の薬剤。

【請求項 13】

前記ベクターがアデノウイルス、レトロウイルス、アデノ関連ウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス又はセンダイウイルスのベクターである、請求項 12 記載の薬剤。

【請求項 14】

前記アンチセンスポリヌクレオチド及び前記 s i R N A が、センス鎖に相補的な 17 ~ 25 ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖が、配列番号 55 ~ 82 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする核酸配列の 17 ~ 25 の連続したヌクレオチドから選択される、請求項 10 記載の薬剤。

【請求項 15】

前記 s i R N A が前記センス鎖をさらに含む、請求項 14 記載の薬剤。

【請求項 16】

前記センス鎖が、配列番号 1 ~ 28 からなる群から選択される核酸配列の 17 ~ 25 の連続したヌクレオチドから選択される、請求項 15 記載の薬剤。

【請求項 17】

前記 siRNA が、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖を接続するループ領域をさらに含む、請求項 16 記載の薬剤。

【請求項 18】

前記ループ領域が、配列番号 83 で定義される核酸配列を含む、請求項 17 記載の薬剤。

【請求項 19】

前記薬剤が、配列番号 84 ~ 197 からなる群から選択されるポリヌクレオチドに相補的な核酸配列を含むアンチセンスポリヌクレオチド、リボザイム又は siRNA である、請求項 18 記載の薬剤。

【請求項 20】

請求項 10 に記載の薬剤の治療的有効量を医薬として許容し得る担体との混合物中に含む、軟骨細胞の同化刺激作用を増強する、医薬組成物。

【請求項 21】

軟骨の全身的又は局所的減少を伴う疾患を患っている、又はその疾患に感受性である対象における、軟骨の全身的又は局所的減少を伴う疾患の治療及び / 又は予防のための、請求項 20 記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記疾患が、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風関節炎、敗血性又は感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛性ジストロフィー、ティーツェ症候群又は肋骨軟骨炎、線維筋痛症、骨軟骨炎、神経性又は神経障害性関節炎、関節症、変形性骨関節炎風土病、ムセレニ (Mseleni) 病、ハンディゴデュ (Handigodu) 病、線維筋痛症から生じた変性症、全身性エリテマトーデス、強皮症、強直性脊椎炎、遺伝性軟骨融解、軟骨形成不全、偽軟骨異形成、小耳症、無耳症及び骨幹端軟骨異形成症からなる群から選択される、請求項 21 記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記疾患が骨関節炎である、請求項 22 記載の医薬組成物。

【請求項 24】

平均軟骨厚の減少を伴う疾患の治療及び / 又は予防のための医薬品の製造における、請求項 10 ~ 19 記載の薬剤の使用。

【請求項 25】

前記疾患が、骨関節炎、悪性の高カルシウム血症、多発骨髄腫、副甲状腺機能亢進及び甲状腺機能亢進症からなる群から選択される、請求項 24 記載の使用。

【請求項 26】

前記疾患が骨関節炎である、請求項 25 記載の使用。

【請求項 27】

軟骨細胞が再分化するのに十分な時間、脱分化した軟骨細胞を、配列番号 1 ~ 28 からなる群から選択されるポリヌクレオチドに相補的な核酸配列を含むポリヌクレオチド配列と接触させ、それによって軟骨基質を生成することを含む、軟骨組織のインビトロ産生方法。

【請求項 28】

軟骨細胞及び脱分化軟骨細胞の混合物を基質に適用して、細胞基質を形成することと、前記細胞を、配列番号 84 ~ 197 からなる群から選択されるポリヌクレオチドに相補的な核酸配列を含むポリヌクレオチド配列と接触させ、それによって連続的軟骨基質を生成することとを含む、請求項 27 記載の方法。

【請求項 29】

対象において平均軟骨厚の全身的又は局所的減少を伴う病的状態又はその病態に対する感受性を診断するための方法であって、前記対象から得られる生体試料中に存在する配列

番号 55 ~ 82 及び 198 ~ 391 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドの第 1 の量を測定することと、前記第 1 の量を健康者集団で測定されるポリペプチド量の範囲と比較することとを含み、健康者で測定した量の範囲と比較した前記生体試料中のポリペプチドの量の増加は前記病的状態の存在を示すものである、前記方法。

【請求項 30】

軟骨細胞の脱分化を伴う病的状態の診断方法であって、

ゲノム DNA 試料中において配列番号 1 ~ 28 の遺伝子のいずれか 1 つの核酸配列を決定する段階と、

段階 (a) の配列と健康な対象の核酸配列とを比較する段階と、

病的状態に関連するいかなる違いも確認する段階を含む、前記方法。

【請求項 31】

軟骨細胞の脱分化を伴う病的状態の診断方法であって、

試料中において配列番号 55 ~ 82 のポリペプチドのいずれか 1 つの量を測定する段階と、

段階 (a) で測定した量と健康体の試料における前記ポリペプチドの量とを比較する段階とを含み、

前記健康体の試料と比較して増加していることが前記病的状態の開始又は存在を示す、前記方法。

【請求項 32】

前記病的状態が骨関節炎である、請求項 31 記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0112】

本発明の手段及び方法を使用して治療できる軟骨細胞の同化刺激作用に関与した疾患の例には、限定はしないが、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風関節炎、敗血性又は感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛性ジストロフィー、ティーツェ症候群又は肋骨軟骨炎、線維筋痛症、骨軟骨炎、神経性又は神経障害性関節炎、関節症、変形性骨関節炎風土病のような風土病型関節炎、ムセレニ (Mseleni) 病及びハンディゴデュ (Handigodu) 病、線維筋痛症から生じた変性症、全身性エリテマトーデス、強皮症及び強直性脊椎炎が含まれる。さらに、遺伝性軟骨融解、軟骨形成不全及び偽軟骨異形成を含む先天性軟骨奇形に罹患した人々は、軟骨細胞の同化刺激作用を引き起こす治療計画から利益を得るようであり、したがって、これらの疾患も、本発明の方法及び手段を使用することによって治療できる。先天性軟骨奇形関連疾患の非限定的な例は、小耳症、無耳症及び骨幹端軟骨異形成症である。