【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３部門第２区分
【発行日】平成25年6月27日(2013.6.27)

【公表番号】特表2012-526824(P2012-526824A)
【公表日】平成24年11月1日(2012.11.1)
【年通号数】公開・登録公報2012-045
【出願番号】特願2012-510932(P2012-510932)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/198　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/192　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/222　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/122　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/194　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7008　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7076　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7084　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/455　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4415　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/51　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/43　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/525　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/15　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/50　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｋ　31/198
Ａ６１Ｋ　31/192
Ａ６１Ｋ　31/222
Ａ６１Ｋ　31/122
Ａ６１Ｋ　31/194
Ａ６１Ｋ　31/7008
Ａ６１Ｋ　31/7076
Ａ６１Ｋ　31/7084
Ａ６１Ｋ　31/455
Ａ６１Ｋ　31/4415
Ａ６１Ｋ　31/51
Ａ６１Ｋ　37/48
Ａ６１Ｋ　31/525
Ｇ０１Ｎ　33/15　Ｚ
Ｇ０１Ｎ　33/50　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】平成25年5月10日(2013.5.10)
【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】
哺乳動物の腫瘍性障害を処置する、腫瘍性障害の症状を緩和する、腫瘍性障害の進行を阻害する、または腫瘍性障害を予防するための製薬組成物であって、少なくとも１つの環境影響因子（ｅｎｖ影響因子）の治療的有効量を含み、環境影響因子が哺乳動物の癌性細胞において、正常な生理学的条件下にて哺乳動物の正常細胞中で観察されたレベルに向かって、解糖からミトコンドリア酸化的リン酸化への細胞代謝エネルギーシフトを選択的に誘発する、製薬組成物。
【請求項２】
環境影響因子が哺乳動物の非癌性細胞において、解糖からミトコンドリア酸化的リン酸化への細胞代謝エネルギーシフトを実質的に誘発しない、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項３】
哺乳動物がヒト（または非ヒト哺乳動物）である、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項４】
環境影響因子が、コエンザイムＱ１０、またはその代謝産物またはイソプレニル反復を有さないもしくは少なくとも１つのイソプレニル反復を有する類似体を含むその類似体ではない、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項５】
腫瘍性障害がコエンザイムＱ１０またはその代謝産物もしくはその類似体による処置に応答性または感受性である、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項６】
環境影響因子が癌性細胞中でアポトーシスまたは細胞死機構を誘導する、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項７】
環境影響因子が癌性細胞中で血管新生を阻害する、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項８】
環境影響因子が癌性細胞中の微小環境内で免疫関連要素の調節を誘導する、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項９】
環境影響因子が癌性細胞中で細胞周期制御の変化を誘導する、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項１０】
環境影響因子が：
（ａ）ベンゾキノンまたはベンゾキノン環の生合成を容易にする少なくとも１つの分子、ならびに
（ｂ）イソプレノイドユニットの合成および／またはイソプレノイドユニットのベンゾキノン環への結合を容易にする少なくとも１つの分子を含む、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項１１】
ベンゾキノン環の生合成を容易にする前記少なくとも１つの分子が：Ｌ－フェニルアラニン、ＤＬ－フェニルアラニン、Ｄ－フェニルアラニン、Ｌ－チロシン、ＤＬ－チロシン、Ｄ－チロシン、４－ヒドロキシ－フェニルピルビン酸、３－メトキシ－４－ヒドロキシマンデル酸（バニリンマンデル酸またはＶＭＡ）、バニリン酸、ピリドキシン、またはパンテノールを含む、請求項１０に記載の製薬組成物。
【請求項１２】
イソプレノイドユニットの合成および／またはイソプレノイドユニットのベンゾキノン環への結合を容易にする前記少なくとも１つの分子が：酢酸フェニル、４－ヒドロキシベンゾエート、メバロン酸、アセチルグリシン、アセチル－ＣｏＡ、またはファルネシルを

含む、請求項１０に記載の製薬組成物。
【請求項１３】
環境影響因子が：
（ａ）Ｌ－フェニルアラニン、Ｌ－チロシン、および４－ヒドロキシフェニルピルビン酸の１つ以上；ならびに
（ｂ）４－ヒドロキシベンゾエート、酢酸フェニル、およびベンゾキノンの１つ以上；を含む、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項１４】
環境影響因子が：
（ａ）Ｂｃｌ－２発現を阻害するおよび／もしくはカスパーゼ－３発現を増進する；ならびに／または
（ｂ）細胞増殖を阻害する、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項１５】
環境影響因子が多次元細胞内分子（ＭＩＭ）である、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項１６】
ＭＩＭが：アルファケトグルタル酸塩／アルファケトグルタル酸、リンゴ酸塩／リンゴ酸、コハク酸塩／コハク酸、グルコサミン、アデノシン、アデノシン２リン酸、グルクロニド／グルクロン酸、ニコチン酸、ニコチン酸ジヌクレオチド、アラニン／フェニルアラニン、ピリドキシン、チアミン、またはフラビンアデニンジヌクレオチドから選択される、請求項１５に記載の製薬組成物。
【請求項１７】
環境影響因子がエピメタボリックシフターである、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項１８】
エピメタボリックシフターが：トランスアルドラーゼ、トランスケトラーゼ、スクシニルＣｏＡシンターゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、またはリボフラビンから選択される、請求項１７に記載の製薬組成物。
【請求項１９】
環境影響因子がグルコースの嫌気的使用を下方調節して、ミトコンドリア酸化的リン酸化を上方調節する、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項２０】
環境影響因子が、ヒトにおける全身循環中で見出される優勢型とは異なる型で処方される、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項２１】
腫瘍性障害が白血病、リンパ腫、黒色腫、癌腫および肉腫から成る群より選択される、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項２２】
追加の治療剤とともに投与されるか、または処置レジメンと同時に使用される、請求項１に記載の製薬組成物。
【請求項２３】
腫瘍性障害の処置を必要とする哺乳動物の癌性細胞においてグルコースの嫌気的使用（解糖）を選択的に遮断して、ミトコンドリア酸化的リン酸化を増強するための製薬組成物であって、少なくとも１つの環境影響因子の治療的有効量を含み、環境影響因子が前記哺乳動物の癌性細胞においてグルコースの嫌気的使用を選択的に遮断して、ミトコンドリア酸化的リン酸化を正常な生理学的条件下で哺乳動物の正常細胞において観察されるレベルに向かって増強する、製薬組成物。
【請求項２４】
環境影響因子がさらに、
（１）正の倍率変化を有する表２～４および６～２８に示す遺伝子から成る群より選択される１つ以上の遺伝子の発現を上方調節し；ならびに／または
（２）負の倍率変化を有する表２～４および６～２８に示す遺伝子から成る群より選択

される１つ以上の遺伝子の発現を下方調節する、請求項２３に記載の製薬組成物。
【請求項２５】
環境影響因子が、ＨＮＦ４－アルファ、Ｂｃｌ－ｘｌ、Ｂｃｌ－ｘＳ、ＢＮＩＰ－２、Ｂｃｌ－２、Ｂｉｒｃ６、Ｂｃｌ－２－Ｌ１１、ＸＩＡＰ、ＢＲＡＦ、Ｂａｘ、ｃ－Ｊｕｎ、Ｂｍｆ、ＰＵＭＡ、ｃＭｙｃ、トランスアルドラーゼ１、ＣＯＱ１、ＣＯＱ３、ＣＯＱ６、プレニルトランスフェラーゼ、４－ヒドロベンゾエート、好中球サイトゾル因子２、一酸化窒素シンターゼ２Ａ、スーパーオキシドディスムターゼ２、ＶＤＡＣ、Ｂａｘチャネル、ＡＮＴ、シトクロムｃ、複合体１、複合体ＩＩ、複合体ＩＩＩ、複合体ＩＶ、Ｆｏｘｏ３ａ、ＤＪ－１、ＩＤＨ－１、Ｃｐｔ１ＣおよびカムキナーゼＩＩから成る群より選択される１つ以上の遺伝子の発現をさらに調節する、請求項２３に記載の製薬組成物。
【請求項２６】
腫瘍性障害が白血病、リンパ腫、黒色腫、癌腫および肉腫から成る群より選択される、請求項２３～２５のいずれか１項に記載の製薬組成物。
【請求項２７】
外科手術、放射線療法、ホルモン療法、抗体療法、成長因子を用いた療法、サイトカイン、および化学療法から成る群より選択される処置レジメンと同時に使用される、請求項２３～２５のいずれか１項に記載の製薬組成物。
【請求項２８】
哺乳動物の腫瘍性障害を処置する、腫瘍性障害の症候を緩和する、腫瘍性障害の進行を阻害する、または腫瘍性障害を予防するために有効な環境影響因子を同定する方法であって：
（１）腫瘍性障害の癌細胞を含む罹患した生物試料、および癌細胞を含まない正常な生物試料を取得すること；
（２）罹患した生物試料および正常な生物試料を候補環境影響因子と接触させること；
（３）罹患した生物試料および正常な生物試料中に存在する、正の倍率変化を有するおよび／または負の倍率変化を有する、表２～４および６～２８に挙げられたマーカーから成る群より選択される、１つ以上のマーカーの発現レベルを決定すること；
（４）罹患した生物試料および正常な生物試料中の１つ以上のマーカーの発現レベルを比較すること；
を含み、
有効な環境影響因子が、罹患した生物試料中で正の倍率変化を有する１つ以上のマーカーの発現レベルを上昇させるおよび／または負の倍率変化を有する１つ以上のマーカーの発現レベルを低下させるが、正常な生物試料中では実質的に上昇／低下させない候補環境影響因子として同定される、方法。
【請求項２９】
請求項２８に記載の方法によって同定された少なくとも１つの環境影響因子（ｅｎｖ影響因子）を含む、哺乳動物の腫瘍性障害を処置する、腫瘍性障害の症候を緩和する、腫瘍性障害の進行を阻害する、または腫瘍性障害を予防するための製薬組成物。
【請求項３０】
哺乳動物の腫瘍性障害を処置する、腫瘍性障害の症候を緩和する、腫瘍性障害の進行を阻害する、または腫瘍性障害を予防するために有効な環境影響因子を同定する方法であって：
（１）腫瘍性障害の癌細胞を含む罹患した生物試料、および癌細胞を含まない正常な生物試料を取得すること；
（２）罹患した生物試料および正常な生物試料を候補環境影響因子と接触させること；
（３）候補環境影響因子との接触前後の罹患した生物試料および正常な生物試料中の解糖およびミトコンドリア酸化的リン酸化のレベルを決定すること；
を含み、
有効な環境影響因子が、罹患した生物試料中でミトコンドリア酸化的リン酸化のレベルを上昇させるおよび／または解糖のレベルを低下させるが、正常な生物試料中では実質的

に上昇および／または低下させない候補環境影響因子として同定される、方法。
【請求項３１】
請求項３０に記載の方法によって同定された少なくとも１つの環境影響因子（ｅｎｖ影響因子）を含む、哺乳動物の腫瘍性障害を処置する、腫瘍性障害の症候を緩和する、腫瘍性障害の進行を阻害する、または腫瘍性障害を予防するための製薬組成物
。
【請求項３２】
解糖のレベルがＥＣＡＲとして測定され、および／またはミトコンドリア酸化的リン酸化のレベルがＯＣＲとして測定される、請求項３０に記載の方法または請求項３１に記載の製薬組成物。
【請求項３３】
ｅｎｖ影響因子がコエンザイムＱ１０でない、請求項２３に記載の製薬組成物。
【請求項３４】
多次元細胞内分子を同定する方法であって：
（１）細胞を内因性分子と接触させること；
（２）細胞微小環境プロフィールに対する内因性分子の効果を監視すること；
（３）細胞微小環境プロフィールに対して変化を誘導する内因性分子を同定すること；
を含み、これにより多次元細胞内分子を同定する、方法。
【請求項３５】
（１）罹患した細胞および正常な対照細胞の細胞微小環境プロフィールに対する内因性分子の効果を比較すること；
（２）罹患した細胞の細胞微小環境プロフィールに対する変化を、正常な対照細胞と比較して示差的に発する内因性分子を同定すること；
をさらに含む、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
細胞微小環境プロフィールに対する効果がｍＲＮＡ、タンパク質、脂質および代謝産物から成る群より選択される細胞分子のレベルまたは活性の変化を測定することによって監視される、請求項３４または３５に記載の方法。
【請求項３７】
エピメタボリックシフターを同定する方法であって：
（１）示差的疾患状態を提示する２つ以上の細胞または組織の分子プロフィールを比較すること；
（２）レベルの変化が疾患状態に相関する分子プロフィールから分子を同定すること；
（３）分子を細胞に導入すること；
（４）細胞の代謝性状態をシフトさせる分子の能力を評価すること；
を含み、細胞の代謝性状態をシフトすることができる分子がエピメタボリックシフターとして同定される、方法。
【請求項３８】
分子プロフィールが代謝産物プロフィール、脂質プロフィール、タンパク質プロフィールまたはＲＮＡプロフィールから成る群より選択される、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
分子が正常な細胞の健康または増殖に悪影響を及ぼさない、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
腫瘍性障害の処置に有効である薬剤を同定する方法であって：
（１）候補環境影響因子を提供すること；
（２）細胞の代謝状態をシフトさせる候補環境影響因子の能力を決定すること；
（３）候補環境影響因子が腫瘍性障害の処置に有効か否かを決定すること；
を含み、細胞の代謝状態をシフトすることができ、腫瘍性障害の処置に有効である候補環境影響因子が腫瘍性障害の処置に有効な薬剤として同定される、方法。
【請求項４１】

細胞の代謝状態のシフトがｍＲＮＡ発現、タンパク質発現、脂質レベル、代謝産物レベル、生体エネルギー分子のレベル、細胞エネルギー特性、ミトコンドリア機能およびミトコンドリア数の１つ以上の変化を測定することによって決定される、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

請求項３４～４１のいずれか１項に記載の方法によって同定された薬剤を含む組成物。

【請求項４３】

哺乳動物のＣｏＱ１０反応性障害を処置する、ＣｏＱ１０反応性障害の症状を緩和する、ＣｏＱ１０反応性障害の進行を阻害する、またはＣｏＱ１０反応性障害を予防するための製薬組成物であって、少なくとも１つの環境影響因子（ｅｎｖ影響因子）の治療的有効量を含み、環境影響因子が哺乳動物の疾患細胞において、正常な生理学的条件下にて哺乳動物の正常細胞中で観察された解糖およびミトコンドリア酸化的リン酸化のレベルに向かって、細胞代謝エネルギーシフトを選択的に誘発する、製薬組成物。

【請求項４４】

ＣｏＱ１０反応性障害が腫瘍性障害である、請求項４３に記載の製薬組成物。