

【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28年3月17日 (2016.3.17)

【公表番号】特表2015-516370(P2015-516370A)

【公表日】平成27年6月11日 (2015.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2015-038

【出願番号】特願2014-560445(P2014-560445)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 K 16/22 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/02

C 1 2 N 15/00 G

C 0 7 K 16/22

C 0 7 K 14/47

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 39/395 E

C 1 2 P 21/08

C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月25日 (2016.1.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 3 2 】

したがって、本発明者らは、Lrg1が腫瘍細胞、特に腫瘍細胞増殖に、直接刺激的な影響を及ぼすことができることを実証しただけでなく、一部の腫瘍がそれ自体の内因的なLrg1供給を生じることができることも実証した。さらに本発明者らは、はじめて、腫瘍がLrg1発現を介して免疫応答を調節することができるかもしれないことを示し、Lrg1発現に拮抗することによって腫瘍環境免疫細胞機能を標的とすることは、有望な抗癌治療法とされた。

本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。

- (1) 腫瘍細胞に及ぼす影響によって癌の治療もしくは予防法に使用するための、ロイシンリッチ 2グリコプロテイン1 (Lrg1) のアンタゴニスト。
  - (2) 非血管性細胞に作用する、(1)に記載のLrg1アンタゴニスト。
  - (3) 腫瘍細胞に及ぼす影響が腫瘍細胞増殖のダウンレギュレーションである、(1)または(2)に記載のLrg1アンタゴニスト。
  - (4) Lrg1アンタゴニストが、
    - (a) 腫瘍細胞遊走のダウンレギュレーション；
    - (b) 腫瘍細胞間の細胞間相互作用のダウンレギュレーション；
    - (c) 腫瘍細胞による腫瘍性遺伝子発現のダウンレギュレーション；ならびに
    - (d) 腫瘍細胞に対する抗腫瘍因子から発癌促進因子へのTGF の切替え阻止、から選択される、少なくとも1つの追加の影響を腫瘍細胞に及ぼす、(3)に記載のLrg1アンタゴニスト。
  - (5) 腫瘍細胞に及ぼす影響が、
    - (a) 腫瘍細胞遊走のダウンレギュレーション；
    - (b) 腫瘍細胞間の細胞間相互作用のダウンレギュレーション；
    - (c) 腫瘍細胞による腫瘍性遺伝子発現のダウンレギュレーション；ならびに
    - (d) 腫瘍細胞に対する抗腫瘍因子から発癌促進因子へのTGF の切替え阻止、から選択される、(1)または(2)に記載のLrg1アンタゴニスト。
  - (6) 腫瘍環境免疫細胞機能に及ぼす影響によって癌の治療もしくは予防法に使用するための、ロイシンリッチ 2グリコプロテイン1 (Lrg1) のアンタゴニスト。
  - (7) 前記アンタゴニストが、末梢血単核細胞 (PBMC) 集団内のCD14陽性CD11b陽性細胞のパーセンテージを、アンタゴニストを投与しない対照と比べて低下させる、(6)に記載のLrg1アンタゴニスト。
  - (8) 前記アンタゴニストが、ROR t陽性CD4 T細胞のパーセンテージを、アンタゴニストを投与しない対照と比べて増加させる、(6)または(7)に記載のLrg1アンタゴニスト。
  - (9) 前記アンタゴニストが、TGF もしくはBMPシグナル伝達において、
    - (a) Lrg1とTGF 受容体II (TGF RII) ；および/または
    - (b) Lrg1とTGF 、および/または
    - (c) Lrg1とアクチビン受容体様キナーゼ (ALK) 、および/または
    - (d) Lrg1とエンドグリン；および/または
    - (e) Lrg1とベータグリカン；および/または
    - (f) Lrg1と骨形成タンパク質 (BMP) ；および/または
    - (g) Lrg1と骨形成タンパク質受容体 (BMPR) ；および/または
    - (h) ALKとBMPR、および/または
    - (i) Lrg1とアクチビン受容体II型 (ACVRII) ；および/または
    - (j) エンドグリンとALK；および/または
    - (k) ALKとBMPR；および/または
    - (l) ALKとTGF RII
- との間の相互作用を遮断する、(1)～(8)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニスト。

- (10) 前記アンタゴニストによる前記遮断が、  
(a) エンドグリンとLrg1との間の相互作用を低下させ、それによってALKとTGF 受容体II (TGF RII) との間の相互作用を調節する；および/または  
(b) ペータグリカンとLrg1との間の相互作用を低下させ、それによってALKとTGF RII との間の相互作用を調節する；および/または  
(c) BMP、BMPRおよびALK複合体の形成、もしくは前記複合体によるシグナル伝達を妨害する；および/または  
(d) 非標準的なTGF シグナル伝達を妨害する；および/または  
(e) BMP、ACVRIIおよびALK複合体の形成、もしくは前記複合体によるシグナル伝達を妨害する、  
(9)に記載のLrg1アンタゴニスト。  
(11) Lrg1機能を遮断する、抗体、二本鎖RNA、アンチセンスRNA、アプタマー、またはペプチドもしくはペプチドミメティクスを含む、(1)～(10)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニスト。  
(12) Lrg1の断片である、(11)に記載のアンタゴニストペプチド。  
(13) L1-24 (配列番号3)、L169-192 (配列番号4)、およびL227-252 (配列番号5) の配列、またはそれらの一部を含む、(12)に記載のアンタゴニストペプチド断片。  
(14) Lrg1のアミノ酸227-252からなる、またはそれを含んでなる、(13)に記載のアンタゴニストペプチド断片。  
(15) モノクローナル抗体、またはモノクローナル抗体のフラグメントである、(11)に記載のアンタゴニスト抗体。  
(16) Lrg1のL1-24 (配列番号3)、L169-192 (配列番号4)、またはL227-252 (配列番号5) の配列内のエピトープを特異的に認識する、(15)に記載のアンタゴニストモノクローナル抗体。  
(17) Lrg1のL227-252 (配列番号5) の配列内のエピトープを特異的に認識する、(16)に記載のアンタゴニストモノクローナル抗体。  
(18) 低分子干渉RNA (siRNA) またはマイクロRNA (miRNA) である、(11)に記載のアンタゴニスト二本鎖RNA。  
(19) 増殖のために血管増殖に依存しない癌、または抗血管新生薬もしくは抗血管増殖薬による治療に反応しない癌の治療に使用するための、(1)～(18)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニスト。  
(20) 別の抗癌治療薬と併用して使用するための、(1)～(19)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニスト。  
(21) 他の抗癌治療薬が、細胞毒性薬、化学療法薬、増殖抑制薬、および抗癌モノクローナル抗体から選択される、(20)に記載のLrg1アンタゴニスト。  
(22) 抗血管新生化合物と併用して使用するための、(1)～(21)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニスト。  
(23) 抗血管新生化合物が、血管内皮増殖因子 (VEGF) のアンタゴニスト、アンジオポエチンアンタゴニスト、胎盤増殖因子 (PLGF) のアンタゴニスト、エンドグリンのアンタゴニスト、CD160アンタゴニスト、またはアクチビン受容体様キナーゼ1 (ALK1) のアンタゴニストである、(22)に記載のLrg1アンタゴニスト。  
(24) 前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、(23)に記載のLrg1アンタゴニスト。  
(25) 骨髄腫、白血病、脳腫瘍、乳腺腫瘍、腎臓腫瘍、結腸直腸腫瘍、肺腫瘍、前立腺腫瘍、頭頸部腫瘍、胃腫瘍、膵臓腫瘍、皮膚腫瘍、頸部腫瘍、骨腫瘍、卵巣腫瘍、精巣腫瘍および肝腫瘍から選択される癌の治療に使用するための、(1)～(24)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニスト。  
(26) 静脈内、筋肉内、皮内、眼球内、腹腔内、皮下、脊髄、非経口、局所、表皮、硬膜下、頭蓋内、脳室内、もしくは粘膜投与用である、(1)～(25)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニスト。  
(27) (1)～(26)のいずれかに記載のLrg1アンタゴニストを同定する方法であって、その

方法は

(a) 候補となるアンタゴニストを提供すること、ならびに

(b) 前記の候補アンタゴニストが、腫瘍細胞に及ぼすLrg1の直接的な影響を遮断するか否かを判定すること；

を含み、前記候補アンタゴニストは、腫瘍細胞に及ぼすLrg1の影響を遮断することが観察されれば、Lrg1のアンタゴニストとして同定される、前記方法。

(28) (a) エンドグリンとLrg1；および/または

(b) Lrg1とTGF 受容体II (TGF RII)；および/または

(c) Lrg1とアクチビン受容体様キナーゼ (ALK)、および/または

(d) Lrg1とTGF 、および/または

(e) Lrg1とベータグリカン；および/または

(f) Lrg1と骨形成タンパク質 (BMP)；および/または

(g) Lrg1と骨形成タンパク質受容体 (BMPR)；および/または

(h) ALKとBMPR、および/または

(i) Lrg1とアクチビン受容体II型 (ACVRII)；および/または

(j) エンドグリンとALK；および/または

(k) ALKとBMPR；および/または

(l) ALKとTGF RII

との間の相互作用をLrg1アンタゴニストが遮断する、(27)に記載の方法。

(29) 腫瘍細胞に及ぼす影響による癌の治療もしくは予防のための薬剤の製造における、Lrg1のアンタゴニストの使用。

(30) Lrg1のアンタゴニストの有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、腫瘍細胞に及ぼす影響による癌の治療法。

(31) 腫瘍環境免疫細胞機能に及ぼす影響による癌の治療もしくは予防のための薬剤の製造における、Lrg1のアンタゴニストの使用。

(32) Lrg1のアンタゴニストの有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、腫瘍環境免疫細胞機能に及ぼす影響による癌の治療法。

【手続補正2】

【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】

腫瘍細胞に及ぼす影響による癌の治療もしくは予防のための、ロイシンリッチ 2グリコプロテイン1 (Lrg1) のアンタゴニストを含む医薬組成物であって、該アンタゴニストが、Lrg1に結合する抗体、Lrg1 RNAを標的とする二本鎖RNAもしくはアンチセンスRNA、Lrg1に結合するアプタマー、または全長Lrg1と競合し、したがってLrg1機能を遮断するLrg1のペプチド断片もしくはこのような断片のペプチドミメティクスである、前記医薬組成物。

【請求項2】

非血管性細胞に作用する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

腫瘍細胞に及ぼす影響が腫瘍細胞増殖のダウンレギュレーションである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

Lrg1アンタゴニストが、

(a) 腫瘍細胞遊走のダウンレギュレーション；

(b) 腫瘍細胞間の細胞間相互作用のダウンレギュレーション；

(c) 腫瘍細胞による腫瘍性遺伝子発現のダウンレギュレーション；ならびに

(d) 腫瘍細胞に対する抗腫瘍因子から発癌促進因子へのTGF の切替え阻止、から選択される、少なくとも1つの追加の影響を腫瘍細胞に及ぼす、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

腫瘍細胞に及ぼす影響が、

- (a) 腫瘍細胞遊走のダウンレギュレーション；
- (b) 腫瘍細胞間の細胞間相互作用のダウンレギュレーション；
- (c) 腫瘍細胞による腫瘍性遺伝子発現のダウンレギュレーション；ならびに
- (d) 腫瘍細胞に対する抗腫瘍因子から発癌促進因子へのTGF の切替え阻止、から選択される、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

腫瘍環境免疫細胞機能に及ぼす影響による癌の治療もしくは予防のための、ロイシンリッチ 2グリコプロテイン1 (Lrg1) のアンタゴニストを含む医薬組成物であって、該アンタゴニストが、Lrg1に結合する抗体、Lrg1 RNAを標的とする二本鎖RNAもしくはアンチセンスRNA、Lrg1に結合するアプタマー、または全長Lrg1と競合し、したがってLrg1機能を遮断するLrg1のペプチド断片もしくはこのような断片のペプチドミメティクスである、前記医薬組成物。

【請求項7】

前記アンタゴニストが、末梢血単核細胞 (PBMC) 集団内のCD14陽性CD11b陽性細胞のパーセンテージを、アンタゴニストを投与しない対照と比べて低下させる、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記アンタゴニストが、ROR  $\gamma$  陽性CD4 T細胞のパーセンテージを、アンタゴニストを投与しない対照と比べて増加させる、請求項6または7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記アンタゴニストが、TGF もしくはBMPシグナル伝達において、

- (a) Lrg1とTGF 受容体II (TGF RII)；および/または
- (b) Lrg1とTGF 、および/または
- (c) Lrg1とアクチビン受容体様キナーゼ (ALK)、および/または
- (d) Lrg1とエンドグリン；および/または
- (e) Lrg1とベータグリカン；および/または
- (f) Lrg1と骨形成タンパク質 (BMP)；および/または
- (g) Lrg1と骨形成タンパク質受容体 (BMPR)；および/または
- (h) ALKとBMPR、および/または
- (i) Lrg1とアクチビン受容体II型 (ACVRII)；および/または
- (j) エンドグリンとALK；および/または
- (k) ALKとBMPR；および/または
- (l) ALKとTGF RII

との間の相互作用を遮断する、請求項1～8のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記アンタゴニストによる前記遮断が、

- (a) エンドグリンとLrg1との間の相互作用を低下させ、それによってALKとTGF 受容体II (TGF RII)との間の相互作用を調節する；および/または
- (b) ベータグリカンとLrg1との間の相互作用を低下させ、それによってALKとTGF RIIとの間の相互作用を調節する；および/または
- (c) BMP、BMPRおよびALK複合体の形成、もしくは前記複合体によるシグナル伝達を妨害する；および/または
- (d) 非標準的なTGF シグナル伝達を妨害する；および/または
- (e) BMP、ACVRIIおよびALK複合体の形成、もしくは前記複合体によるシグナル伝達を妨害する、

請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記アンタゴニストペプチド断片が、L1-24（配列番号3）、L169-192（配列番号4）、およびL227-252（配列番号5）の配列、またはそれらの一部の1つ以上を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記アンタゴニストペプチド断片が、Lrg1のアミノ酸227-252からなる、またはそれを含んでなる、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記アンタゴニスト抗体が、モノクローナル抗体、またはモノクローナル抗体のフラグメントである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記アンタゴニストモノクローナル抗体が、Lrg1のL1-24（配列番号3）、L169-192（配列番号4）、またはL227-252（配列番号5）の配列内のエピトープを特異的に認識する、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記アンタゴニストモノクローナル抗体が、Lrg1のL227-252（配列番号5）の配列内のエピトープを特異的に認識する、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記アンタゴニスト二本鎖RNAが、低分子干渉RNA（siRNA）またはマイクロRNA（miRNA）である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

増殖のために血管増殖に依存しない癌、または抗血管新生薬もしくは抗血管増殖薬による治療に反応しない癌の治療のための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか1つに記載のLrg1アンタゴニストを含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

別の抗癌治療薬と併用して使用するための、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

他の抗癌治療薬が、細胞毒性薬、化学療法薬、増殖抑制薬、および抗癌モノクローナル抗体から選択される、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

抗血管新生化合物と併用して使用するための、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

抗血管新生化合物が、血管内皮増殖因子（VEGF）のアンタゴニスト、アンジオポエチンアンタゴニスト、胎盤増殖因子（PLGF）のアンタゴニスト、エンドグリンのアンタゴニスト、CD160アンタゴニスト、またはアクチビン受容体様キナーゼ1（ALK1）のアンタゴニストである、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記VEGFアンタゴニストが抗VEGF抗体である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

骨髄腫、白血病、脳腫瘍、乳腺腫瘍、腎臓腫瘍、結腸直腸腫瘍、肺腫瘍、前立腺腫瘍、頭頸部腫瘍、胃腫瘍、膵臓腫瘍、皮膚腫瘍、頸部腫瘍、骨腫瘍、卵巣腫瘍、精巣腫瘍および肝腫瘍から選択される癌の治療に使用するための、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

静脈内、筋肉内、皮内、眼球内、腹腔内、皮下、脊髄、非経口、局所、表皮、硬膜下、頭蓋内、脳室内、もしくは粘膜投与用である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか1つに記載の医薬組成物。

**【請求項 2 5】**

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか1つに記載のLrg1アンタゴニストを同定する方法であって、その方法は

- (a) 候補となるアンタゴニストを提供すること、ならびに
- (b) 前記の候補アンタゴニストが、腫瘍細胞に及ぼすLrg1の直接的な影響を遮断するか否かを判定すること；

を含み、前記候補アンタゴニストは、腫瘍細胞に及ぼすLrg1の影響を遮断することが観察されれば、Lrg1のアンタゴニストとして同定される、前記方法。

**【請求項 2 6】**

- (a) エンドグリンとLrg1；および/または
- (b) Lrg1とTGF 受容体II (TGF RII)；および/または
- (c) Lrg1とアクチビン受容体様キナーゼ (ALK)、および/または
- (d) Lrg1とTGF 、および/または
- (e) Lrg1とベータグリカン；および/または
- (f) Lrg1と骨形成タンパク質 (BMP)；および/または
- (g) Lrg1と骨形成タンパク質受容体 (BMPR)；および/または
- (h) ALKとBMPR、および/または
- (i) Lrg1とアクチビン受容体II型 (ACVRII)；および/または
- (j) エンドグリンとALK；および/または
- (k) ALKとBMPR；および/または
- (l) ALKとTGF RII

との間の相互作用をLrg1アンタゴニストが遮断する、請求項 2 5 に記載の方法。

**【請求項 2 7】**

腫瘍細胞に及ぼす影響による癌の治療もしくは予防のための薬剤の製造における、Lrg1のアンタゴニストの使用。

**【請求項 2 8】**

腫瘍環境免疫細胞機能に及ぼす影響による癌の治療もしくは予防のための薬剤の製造における、Lrg1のアンタゴニストの使用。