

【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25年10月17日(2013.10.17)

【公表番号】特表2013-503644(P2013-503644A)

【公表日】平成25年2月4日(2013.2.4)

【年通号数】公開・登録公報2013-006

【出願番号】特願2012-528067(P2012-528067)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/32	(2006.01)
C 0 7 K	14/82	(2006.01)
C 1 2 N	15/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
G 0 1 N	33/566	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(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)
C 0 7 D	401/04	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/32	
C 0 7 K	14/82	
C 1 2 N	15/00	C
C 1 2 Q	1/68	A
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/496	
G 0 1 N	33/566	
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/574	A
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 D	401/04	

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月29日(2013.8.29)

【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】

配列番号1と少なくとも95%同一である、アミノ酸473でアスパラギン酸以外のアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、突然変異SMOタンパク質をコードしている単離した核酸分子。

【請求項2】

突然変異SMOタンパク質が、アミノ酸473でヒスチジン、グリシン、フェニルアラニン、チロシン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、セリン、スレオニン、メチオニン、グルタミン、またはアスパラギンを含む配列番号2のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離した核酸配列。

【請求項3】

アミノ酸473をコードしている配列が異なるアミノ酸をコードするように変更させる突然変異を含有する、配列番号3の親核酸配列を含む、請求項1に記載の単離した核酸配列。

【請求項4】

アミノ酸473をコードしている配列中に突然変異を取り込んでいる突然変異したSMOタンパク質またはその断片をコードしている核酸と特異的にハイブリダイズできる、核酸プローブであり、前記核酸プローブは、野生型SMO又はその断片をコードする核酸よりも、突然変異SMOタンパク質又はその断片をコードする核酸と示差的に結合する該プローブ。

【請求項5】

突然変異したSMOまたはその前記断片をコードしている前記核酸に相補的である、請求項4に記載のプローブ。

【請求項6】

約10～約50個のヌクレオチドの長さを有する、請求項4に記載のプローブ。

【請求項7】

検出可能な標識をさらに含む、請求項4に記載のプローブ。

【請求項8】

配列番号2と少なくとも95%同一である、アミノ酸473でアスパラギン酸以外のアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、単離した突然変異SMOタンパク質。

【請求項9】

アミノ酸473でアスパラギン酸以外のアミノ酸を含む配列番号2のアミノ酸配列を含む、請求項8に記載の単離した突然変異SMOタンパク質。

【請求項10】

前記アミノ酸配列が、アミノ酸473でヒスチジン、グリシン、フェニルアラニン、チロシン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、セリン、スレオニン、メチオニン、グルタミン、またはアスパラギンを含む、請求項8または9に記載の単離した突然変異SMOタンパク質。

【請求項11】

請求項8または9に記載の突然変異SMOタンパク質と特異的に結合する抗体であり、前記抗体が、位置473にアスパラギン酸を有する野生型SMOと結合しない、該抗体。

【請求項12】

モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、单鎖抗体またはその抗原結合断片である、請求項11に記載の抗体。

【請求項 1 3】

細胞毒性剤とコンジュゲートされている、請求項 1 1 に記載の抗体。

【請求項 1 4】

S M O 活性を阻害する、請求項 1 1 に記載の抗体。

【請求項 1 5】

試料中の突然変異した S M O 遺伝子を検出する方法であり、

前記突然変異した S M O 遺伝子は、変異した S M O タンパク質又はその断片をコードし

前記変異した S M O タンパク質又はその断片は、配列番号 2 の 4 7 3 番目のアミノ酸位置に対応するアミノ酸位置において突然変異を含み、

前記方法は、

前記試料から、S M O の膜貫通ドメイン 6 のカルボキシ末端に対応する核酸を増幅することと、

増幅した核酸の電気泳動移動度を、対応する野生型 S M O 遺伝子またはその断片の電気泳動移動度と比較することとを含む該方法。

【請求項 1 6】

電気泳動移動度がポリアクリルアミドゲル上で決定される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

試料中の少なくとも 1 つの S M O 突然変異を同定する方法であり、

前記試料からの核酸を、アミノ酸 4 7 3 をコードしている配列をアスパラギン酸以外のアミノ酸に変更させる突然変異を取り込んでいる突然変異した S M O タンパク質またはその断片をコードしている核酸と特異的にハイブリダイズできる核酸プローブと接触させることと、前記ハイブリダイゼーションを検出することとを含む、該方法。

【請求項 1 8】

前記プローブが検出可能に標識されている、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記プローブがアンチセンスオリゴマーである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記試料中からの前記核酸の S M O 遺伝子またはその断片を増幅し、前記プローブと接触させる、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

ヒト対象において、G D C - 0 4 4 9 を用いた処置に対して耐性である腫瘍を同定する方法であり、

前記腫瘍の試料中の突然変異した S M O 遺伝子または突然変異した S M O タンパク質の存在を決定することを含み、前記突然変異がアミノ酸 4 7 3 をコードしている S M O 遺伝子中に位置しており、前記突然変異した S M O 遺伝子または突然変異した S M O タンパク質の存在により、前記腫瘍が G D C - 0 4 4 9 を用いた処置に対して耐性であることが示される、該方法。

【請求項 2 2】

化合物を含み、腫瘍を治療する際に使用するための組成物であって、

前記腫瘍は、S M O 遺伝子がコードしているアミノ酸 4 7 3 に位置する突然変異を有してあり、

前記腫瘍は、G D C - 0 4 4 9 を用いた処置に対して感受性がなく、前記化合物は、前記突然変異した S M O と結合する該組成物。

【請求項 2 3】

前記突然変異の存在または非存在を核酸試料の検査によって行う、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記突然変異の存在または非存在をタンパク質試料の検査によって行う、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 25】

アミノ酸473に突然変異が取り込まれている突然変異S M Oタンパク質のシグナル伝達を阻害する化合物についてスクリーニングする方法であり、

前記突然変異S M Oを試験化合物と接触させることと、前記化合物と前記突然変異S M Oとの結合を検出することとを含み、前記試験化合物と突然変異S M Oとの結合により、前記試験化合物が突然変異S M Oの阻害剤であることが示される、該方法。

【請求項 26】

アミノ酸473に突然変異が取り込まれている突然変異S M Oタンパク質のシグナル伝達を阻害する化合物についてスクリーニングする方法であり、

前記突然変異S M Oを発現する細胞を試験化合物と接触させることと、前記細胞中のG1iの活性を検出することとを含み、G1i活性の存在により、前記試験化合物が突然変異S M Oの阻害剤でないことが示される、該方法。

【請求項 27】

化合物を含む癌を処置するための組成物であり、

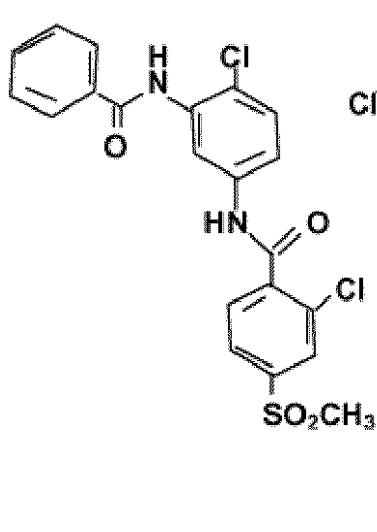
前記化合物は、位置473にアスパラギン酸以外のアミノ酸をもたらす突然変異を有する突然変異S M Oタンパク質と特異的に結合する、該組成物。

【請求項 28】

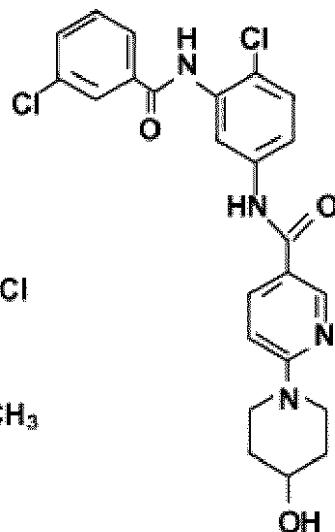
前記化合物が、位置473でアスパラギン酸以外のアミノ酸を有する突然変異S M Oと特異的に結合する抗体である、請求項27に記載の組成物。

【請求項 29】

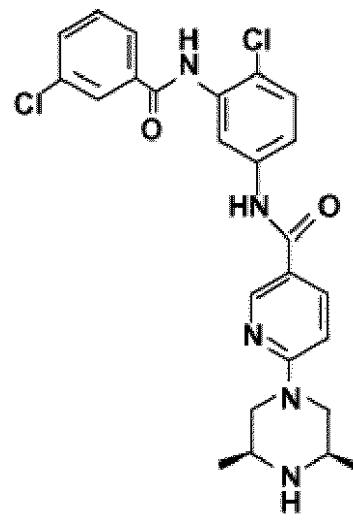
前記化合物が式I、IIおよび/またはIIIの化合物である、請求項27に記載の組成物。

【化1】

式 I



式 II



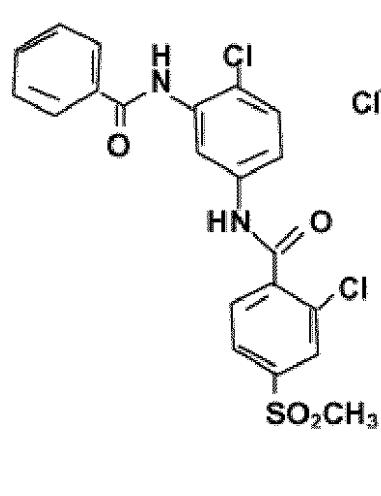
式 III

【請求項 30】

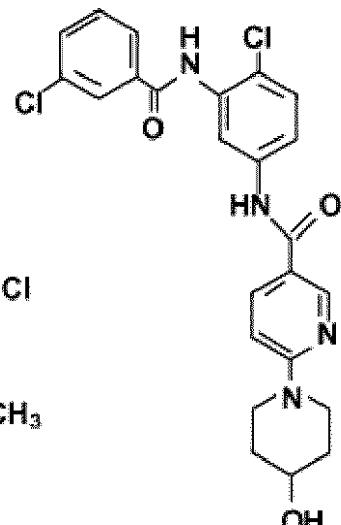
必要とする患者においてS M O阻害剤に対する獲得耐性を遅延させるまたは予防するための組成物であり、以下の化合物を含む該組成物：

(a) 式I、式IIおよび式IIIを有する構造式を有する化合物からなる群から選択されるS M O阻害剤、

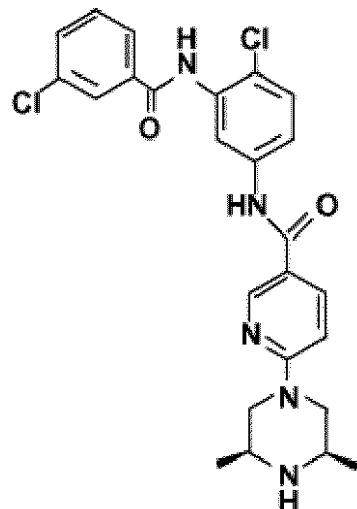
【化 2】



式 I



式 II



式 III

ならびに

(b) PI3K 阻害剤

。