

【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27年6月18日(2015.6.18)

【公表番号】特表2014-523516(P2014-523516A)

【公表日】平成26年9月11日(2014.9.11)

【年通号数】公開・登録公報2014-049

【出願番号】特願2014-508165(P2014-508165)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
G 0 6 F	19/18	(2011.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/68	Z N A
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	47/48	
C 1 2 Q	1/02	
G 0 6 F	19/18	
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月27日(2015.4.27)

【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】

対象に、Hsp90の阻害剤および癌関係の経路の成分の阻害剤を同時投与することを含む癌を患っている対象を治療する方法であって、

任意に、前記Hsp90の阻害剤が、癌関係の経路の成分との複合体中の、または、該成分と結合する場合に、発癌性Hsp90に優先的に結合する、方法。

【請求項2】

前記癌が慢性骨髄性白血病(CML)であり、前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、m

T O R、I K K、M E K、N F B、S T A T 3、S T A T 5 A、S T A T 5 B、R a f - 1、b c r - a b 1、C A R M 1、C A M K I I もしくはc - M Y Cのいずれかの阻害剤である；または、

前記癌が膵臓癌であり、前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、前記経路もしくは図16および24に示すネットワークのいずれかに示す経路成分の阻害剤である；または、

前記癌が乳癌であり、前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、前記経路もしくは図22に示すネットワークのいずれかに示す経路成分の阻害剤である；または、

前記癌がリンパ腫であり、前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、前記経路もしくは図23に示すネットワークのいずれかにおいて示す経路成分の阻害剤である、

請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、m T O Rの阻害剤、任意にP P 2 4 2、である；または、

前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、クエン酸トファシチニブ(C P - 6 9 0 5 5 0)、A T 9 2 8 3、A G - 4 9 0、I N C B 0 1 8 4 2 4(ルクソリチニブ)、A Z D 1 4 8 0、L Y 2 7 8 4 5 4 4、N V P - B S K 8 0 5、T G 1 0 1 2 0 9およびT G - 1 0 1 3 4 8から選択されるJ A K阻害剤である；または、

前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、P I 3 K阻害剤である；または、

前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、C A R M 1阻害剤である、

請求項2に記載の方法。

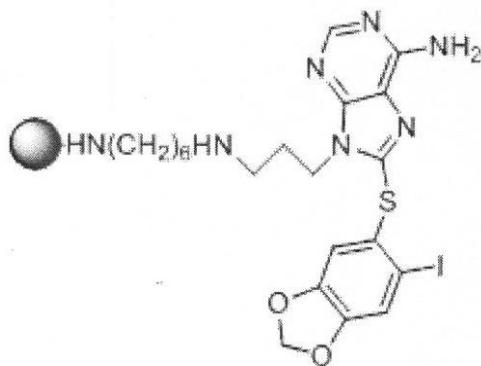
【請求項4】

固体支持体に固定化されたP U - H 7 1。

【請求項5】

次の構造：

【化1】



を有する化合物。

【請求項6】

(a) 対象由来の癌細胞を含有する試料を、H s p 9 0が試料に存在する癌経路成分と結合している場合、かかるH s p 9 0に結合するH s p 9 0の阻害剤と；または、かかるH s p 9 0が試料中のかかる癌経路成分と結合している場合、H s p 9 0に結合するかかるH s p 9 0阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体と、接触させるステップと、

(b) H s p 9 0と結合している経路成分を検出するステップと、

(c) ステップ(b)において検出された経路成分を解析して、ステップ(b)において検出された成分およびかかる経路の追加的な成分を包含する経路を同定するステップと、および、

(d) ステップ(c)において同定された経路または経路成分の阻害剤を選択するステップと、

を含む、癌を患っている対象にH s p 9 0の阻害剤と同時投与するための、癌関係の経

路または癌関係の経路の成分の阻害剤を選択するための方法。

【請求項 7】

前記癌関係の経路が、代謝、遺伝情報処理、環境情報処理、細胞プロセスまたは生物系に関与する経路であり、任意に、表1に収載される経路である；または、

前記癌関係の経路または前記癌関係の経路の成分が、結腸直腸癌、肺癌、甲状腺癌、急性骨髓性白血病および慢性骨髓性白血病を含む白血病、基底細胞がん、メラノーマ、腎細胞がん、膀胱癌、前立腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌を含む肺癌、乳癌、神経芽細胞腫、骨髓増殖性障害、消化管間質性腫瘍を含む消化管癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、肛門癌、グリオーマを含む脳腫瘍、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むリンパ腫ならびに卵巣、子宮頸および子宮内膜癌を含む婦人科癌からなる群から選択される癌に関与し、任意に、前記癌関係の経路の成分および／または経路が図1において同定される；または、

ステップ(a)において、前記対象が、癌関係の経路または癌関係の経路の成分の阻害剤が投与される対象と同一の対象である；または、

ステップ(a)において、前記対象が、癌参照対象である；または、

ステップ(a)において、前記試料が、腫瘍組織を含む；または、

ステップ(a)において、前記試料が、生体液、任意に血液、を含む；または、

ステップ(a)において、前記試料が、破壊された癌細胞、任意に、溶解された癌細胞もしくは超音波処理された癌細胞、を含む、

請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象に投与される前記Hsp90の阻害剤が、ステップ(a)において、用いたHsp90の阻害剤、または、用いたHsp90の阻害剤、Hsp90の阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体、と同一である；または、

前記対象に投与される前記Hsp90の阻害剤が、ステップ(a)において、用いたHsp90の阻害剤、および、用いたHsp90の阻害剤、そのアナログ、ホモログまたは誘導体、とは異なる、

請求項6に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象に投与される前記Hsp90の阻害剤が、PU-H71またはPU-H71の生物活性を有するPU-H71のアナログ、ホモログもしくは誘導体である；または、

PU-H71が、ステップ(a)において用いたHsp90の阻害剤である、もしくは、用いたHsp90の阻害剤、そのアナログ、ホモログもしくは誘導体である；または、Hsp90の阻害剤が、図3に示す化合物からなる群から選択される、

請求項6または8に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ(a)において、Hsp90の阻害剤またはHsp90の阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体が、固体支持体に固定化されている；または、

ステップ(b)において、経路成分の検出が、質量分析の使用を含む；または、

ステップ(c)において、経路成分の解析が、バイオインフォマティクスコンピュータプログラムの使用を含む、

請求項6に記載の方法。

【請求項 11】

前記癌がリンパ腫であり、ステップ(c)において同定される経路成分がSykである；または、

前記癌が慢性骨髓性白血病(CML)であり、ステップ(c)において同定される経路または経路成分が、図15に示すネットワークのいずれかに示す経路または成分であり、任意に、

・ステップ(c)において同定される経路成分が、mTOR、IKK、MEK、NF-B、STAT3、STAT5A、STAT5B、Raf-1、bcr-abl、Btk、

C A R M 1 もしくは c - M Y C である；もしくは、

・ステップ (c) において同定される経路成分が m T O R であり、ステップ (d) において選択される阻害剤が P P 2 4 2 である；もしくは、

・ステップ (c) において同定される経路が、次の経路： P I 3 K / m T O R - 、 N F B - 、 M A P K - 、 S T A T - 、 F A K - 、 M Y C および T G F - に媒介されるシグナル伝達経路から選択される経路である；または、

(a) において、 H s p 9 0 の阻害剤またはかかる H s p 9 0 阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体の結合が、癌経路成分に結合した状態で H s p 9 0 を捕捉する；または、

前記癌がリンパ腫であり、ステップ (c) において同定される経路成分が B t k である；または、

前記癌が臍癌であり、ステップ (c) において同定される経路または経路成分が、図 1 6 のネットワーク 1 ~ 1 0 のいずれかおよび図 2 4 のネットワークに示す経路もしくは経路成分である；または、

ステップ (c) において同定される経路および経路成分が m T O R であり、任意に、ステップ (d) において選択される m T O R の阻害剤が、 P P 2 4 2 である、

請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 2】

(a) 対象由来の癌細胞を含有する試料を、 H s p 9 0 が試料に存在する癌経路成分と結合している場合、かかる H s p 9 0 に結合する H s p 9 0 の阻害剤と；または、かかる H s p 9 0 が試料中の癌経路成分と結合している場合、 H s p 9 0 に結合するかかる H s p 9 0 阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体と、接触させること、

(b) H s p 9 0 と結合している経路成分を検出することとを含み、

これにより癌関係の経路または前記 1 種以上の経路成分を同定する、

癌を患っている対象における癌関係の経路または癌関係の経路の 1 種以上の成分を同定するための方法。

【請求項 1 3】

前記癌関係の経路または癌関係の経路の成分が、結腸直腸癌、臍癌、甲状腺癌、急性骨髓性白血病および慢性骨髓性白血病を含む白血病、基底細胞がん、メラノーマ、腎細胞がん、膀胱癌、前立腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌を含む肺癌、乳癌、神経芽細胞腫、骨髓増殖性障害、消化管間質性腫瘍を含む消化管癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、肛門癌、グリオーマを含む脳腫瘍、滲胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫ならびに卵巣、子宮頸および子宮内膜癌を含む婦人科癌からなる群から選択される癌に関与する；または、

ステップ (a) において、試料が、腫瘍組織を含む；または、

ステップ (a) において、試料が、生体液、任意に血液、を含む；または、

ステップ (a) において、試料が、破壊された癌細胞、任意に、溶解された癌細胞もしくは超音波処理された癌細胞、を含む；

請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 H s p 9 0 の阻害剤が、 P U - H 7 1 または P U - H 7 1 のアナログ、ホモログもしくは誘導体であり、任意に、前記 H s p 9 0 の阻害剤が、図 3 に示す化合物からなる群から選択される、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

ステップ (a) において、 H s p 9 0 の阻害剤または H s p 9 0 の阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体が、固体支持体に固定化されており、任意に、ステップ (b) において、経路成分の検出が、質量分析の使用を含む、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

ステップ (c) において、経路成分の解析が、バイオインフォマティクスコンピュータ

プログラムの使用を含む、請求項 12～15 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 17】**

(a)において、Hsp90 の阻害剤またはかかる Hsp90 阻害剤のアナログ、ホモロジもしくは誘導体の結合が、癌経路成分に結合した状態で Hsp90 を捕捉する、請求項 12 に記載の方法。

**【請求項 18】**

請求項 6 または 12 に記載の方法に有用な、固体支持体に固定化された前記 Hsp90 の阻害剤であり、任意に、該阻害剤が PU-H71 である、阻害剤。

**【請求項 19】**

請求項 12 または 13 に記載の方法に従って癌関係の経路またはかかる経路の 1 種以上の成分を同定することと、次いで、かかる経路またはかかる成分の阻害剤を選択することとを含む、癌関係の経路または癌関係の経路の成分の阻害剤を選択するための方法。

**【請求項 20】**

請求項 19 に記載の方法に従って阻害剤を選択することと、前記阻害剤を前記対象に投与することを含む、対象を治療する方法であって、任意に、対象に前記阻害剤および Hsp90 の阻害剤を投与することをさらに含む、方法。

**【請求項 21】**

前記投与が反復して行われる、請求項 19 または請求項 20 に記載の方法。

**【請求項 22】**

同一対象について少なくとも 2 回行われる、請求項 12 または 19 に記載の方法。

**【請求項 23】**

癌に関する経路の成分であるバイオマーカーの変化を測定することを含む、Hsp90 阻害剤による癌の治療の有効性をモニタリングするための方法であって、任意に、前記バイオマーカーが、請求項 12 に記載の方法により同定される成分である、方法。

**【請求項 24】**

経路の成分であるバイオマーカーの変化をモニタリングすることを含む、Hsp90 阻害剤と、Hsp90 が阻害する癌に関する経路の成分の第 2 の阻害剤と、の両方による癌の治療の有効性をモニタリングするための方法であって、任意に、前記バイオマーカーが、第 2 の阻害剤により阻害される経路の成分である、方法。

**【請求項 25】**

請求項 12 に記載の方法により癌に関する経路の成分を同定することを含む、癌の治療法のための新たな標的を同定するための方法であって、このように同定された成分が、かかる癌に以前には関係付けられていなかった方法。

**【請求項 26】**

前記癌関係の経路の成分の阻害剤が、請求項 6～11 のいずれかの方法により選択される；または、

同時投与が、Hsp90 の阻害剤および癌に関する経路の成分の阻害剤を、同時に、付随的に、逐次的にまたは付属的に投与することを含む；または、

癌に関する経路の成分の阻害剤が Btk もしくは Syk の阻害剤であり、任意に、前記対象が患っている癌がリンパ腫である；または、

前記 Hsp90 の阻害剤が、PU-H71 である、

請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 27】**

固体支持体に固定化された Hsp90 の阻害剤を含む、請求項 6～10 または 12～16 のいずれかに記載の方法を実施するためのキットであり、任意に、対照ビーズ、緩衝溶液および使用説明書をさらに含み、前記 Hsp90 の阻害剤は、任意に、PU-H71 である、キット。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0314

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0314】

次に、追加の正確な(XP) Glideドッキング法を使用して、化合物PU-H71および5(から2FWZ)、NVP-AUY922および10(から2VCI)、ならびに20および27(から3D0B)をそれらのそれぞれの結合部位に柔軟にドッキングした。Glideにより使用される方法についての詳細は他(Pate1ら、2008、Friesnerら、2004、Halgrenら、2004)に記載されているが、使用されるパラメータについての簡単な説明を以下に示す。ファンデルワールス半径についてのスケール係数のデフォルト設定を、リガンドおよびタンパク質のそれぞれについて0.15(0.8のスケール係数)および0.25(1.0のスケール係数)電子以下の絶対部分電荷を有するこれらの原子に適用した。ドッキング実行についての制約は定義しなかった。各ドッキング計算の完了時に、一つのリガンドにつき多めても100個のポーズを生成させた。Glideスコア付け機能(El드리ドジエら、1997)に基づいたトップスコアのドッキングポーズを我々の解析のために使用した。XP Glideドッキング手順を検証するために、結晶結合阻害剤(PU-H71またはNVP-AUY922または27)を結合部位から抽出し、そのそれぞれの結合部位に再びドッキングした。0.098(2FWZ)、0.313(2VCI)および0.149(3D0B)標準偏差から明らかにドッキング時の阻害剤と結晶構造との位置は非常に一致した。従って、この研究により、Hsp90阻害剤についての実験的に観察された結合様式を複製する際のGlideの高いドッキング信頼性およびX線構造を合理的に複製するGlideドッキングについてのパラメータ設定が示唆される。

【表12】

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
GM	15.4
PU-H71	22.4
5	19.8
7	67.1
NVP-AUY922	4.1
10	7.0
SNX-2112	15.1
18	210.1
20	24.7

表8.SKBr3細胞抽出物由来のHsp90に対する結合親和性。

以下に、出願当初の請求項を実施の態様として付記する。

[1] (a) 対象由来の癌細胞を含有する試料を、(i) Hsp90が試料に存在する癌経路成分と結合している場合、かかるHsp90に結合するHsp90の阻害剤と、または(ii)かかるHsp90が試料中のかかる癌経路成分と結合している場合、Hsp90に結合するかかるHsp90阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体と、接触させるステップと、

(b) Hsp90と結合している経路成分を検出するステップと、

(c) ステップ(b)において検出された経路成分を解析して、ステップ(b)におい

て検出された成分およびかかる経路の追加的な成分を包含する経路を同定するステップと、および

(d)ステップ(c)において同定された経路または経路成分の阻害剤を選択するステップとを含む、癌を患っている対象にHsp90の阻害剤と同時投与するための、癌関係の経路または癌関係の経路の成分の阻害剤を選択するための方法。

[2] 癌関係の経路が、代謝、遺伝情報処理、環境情報処理、細胞プロセスまたは生物系に関する経路である、[1]に記載の方法。

[3] 癌関係の経路が、表1に収載されている経路である、[2]に記載の方法。

[4] 癌関係の経路または癌関係の経路の成分が、結腸直腸癌、肺癌、甲状腺癌、急性骨髓性白血病および慢性骨髓性白血病を含む白血病、基底細胞がん、メラノーマ、腎細胞がん、膀胱癌、前立腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌を含む肺癌、乳癌、神経芽細胞腫、骨髓増殖性障害、消化管間質性腫瘍を含む消化管癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、肛門癌、グリオーマを含む脳腫瘍、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むリンパ腫ならびに卵巣、子宮頸および子宮内膜癌を含む婦人科癌からなる群から選択される癌に関する、[1]に記載の方法。

[5] 癌関係の経路の成分および/または経路が、図1において同定される、[4]に記載の方法。

[6] ステップ(a)において、対象が、癌関係の経路または癌関係の経路の成分の阻害剤が投与される対象と同一の対象である、[1]に記載の方法。

[7] ステップ(a)において、対象が、癌参照対象である、[1]に記載の方法。

[8] ステップ(a)において、試料が、腫瘍組織を含む、[1]に記載の方法。

[9] ステップ(a)において、試料が、生体液を含む、[1]に記載の方法。

[10] 生体液が血液である、[9]に記載の方法。

[11] ステップ(a)において、試料が、破壊された癌細胞を含む、[1]に記載の方法。

[12] 破壊された癌細胞が、溶解された癌細胞である、[11]に記載の方法。

[13] 破壊された癌細胞が、超音波処理された癌細胞である、[11]に記載の方法。

[14] 対象に投与されるHsp90の阻害剤が、ステップ(a)において、(a)用いたHsp90の阻害剤、または(b)用いたHsp90の阻害剤、Hsp90の阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体、と同一である、[1]に記載の方法。

[15] 対象に投与されるHsp90の阻害剤が、ステップ(a)において、(a)用いたHsp90の阻害剤、および(b)用いたHsp90の阻害剤、そのアナログ、ホモログまたは誘導体、とは異なる、[1]に記載の方法。

[16] 対象に投与されるHsp90の阻害剤が、PU-H71またはPU-H71の生物活性を有するPU-H71のアナログ、ホモログもしくは誘導体である、[1]、[14]または[15]に記載の方法。

[17] 対象に投与されるHsp90の阻害剤が、PU-H71である、[16]に記載の方法。

[18] PU-H71が、ステップ(a)において用いたHsp90の阻害剤である、または用いたHsp90の阻害剤、そのアナログ、ホモログもしくは誘導体である、[1]、[14]または[15]に記載の方法。

[19] Hsp90の阻害剤が、図3に示す化合物からなる群から選択される、[1]、[14]または[15]に記載の方法。

[20] ステップ(a)において、Hsp90の阻害剤またはHsp90の阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体が、固体支持体に固定化されている、[1]に記載の方法。

[21] ステップ(b)において、経路成分の検出が、質量分析の使用を含む、[1]に記載の方法。

[22] ステップ(c)において、経路成分の解析が、バイオインフォマティクスコ

ンピュータプログラムの使用を含む、[ 1 ] に記載の方法。

[ 23 ] 癌がリンパ腫であり、ステップ( c )において同定される経路成分が S y k である、[ 1 ] に記載の方法。

[ 24 ] 癌が慢性骨髄性白血病( C M L )であり、ステップ( c )において同定される経路または経路成分が、図 15 に示すネットワークのいずれかに示す経路または成分である、[ 1 ] に記載の方法。

[ 25 ] ステップ( c )において同定される経路成分が、m T O R 、 I K K 、 M E K 、 N F B 、 S T A T 3 、 S T A T 5 A 、 S T A T 5 B 、 R a f - 1 、 b c r - a b l 、 B t k 、 C A R M 1 または c - M Y C である、[ 24 ] に記載の方法。

[ 26 ] ステップ( c )において同定される経路成分が m T O R であり、ステップ( d )において選択される阻害剤が P P 2 4 2 である、[ 24 ] に記載の方法。

[ 27 ] ステップ( c )において同定される経路が、次の経路： P I 3 K / m T O R - 、 N F B - 、 M A P K - 、 S T A T - 、 F A K - 、 M Y C および T G F - に媒介されるシグナル伝達経路から選択される経路である、[ 24 ] に記載の方法。

[ 28 ] 癌がリンパ腫であり、ステップ( c )において同定される経路成分が B t k である、[ 1 ] に記載の方法。

[ 29 ] 癌が腋癌であり、ステップ( c )において同定される経路または経路成分が、図 16 のネットワーク 1 ~ 10 のいずれかおよび図 24 のネットワークに示す経路または経路成分である、[ 1 ] に記載の方法。

[ 30 ] ステップ( c )において同定される経路および経路成分が m T O R である、[ 1 ] に記載の方法。

[ 31 ] ステップ( d )において選択される m T O R の阻害剤が、 P P 2 4 2 である、[ 30 ] に記載の方法。

[ 32 ] 対象に、( A ) H s p 9 0 の阻害剤および( B ) 癌関係の経路の成分の阻害剤を同時投与することを含む、癌を患っている対象を治療する方法。

[ 33 ] ( B ) における阻害剤が、[ 1 ] ~ [ 31 ] のいずれか一項に記載の方法により選択される、[ 32 ] に記載の方法。

[ 34 ] 同時投与が、( A ) における阻害剤および( B ) における阻害剤を同時に、付隨的に、逐次的にまたは付属的に投与することを含む、[ 32 ] に記載の方法。

[ 35 ] 対象に、( A ) H s p 9 0 の阻害剤および( B ) B t k の阻害剤を同時投与することを含む、癌を患っている対象を治療する方法。

[ 36 ] 対象に、( A ) H s p 9 0 の阻害剤および( B ) S y k の阻害剤を同時投与することを含む、癌を患っている対象を治療する方法。

[ 37 ] 癌がリンパ腫である、[ 35 ] に記載の方法。

[ 38 ] 対象に、( A ) H s p 9 0 の阻害剤および( B ) m T O R 、 I K K 、 M E K 、 N F B 、 S T A T 3 、 S T A T 5 A 、 S T A T 5 B 、 R a f - 1 、 b c r - a b l 、 C A R M 1 、 C A M K I I または c - M Y C のいずれかの阻害剤、を同時投与することを含む、慢性骨髄性白血病( C M L )を患っている対象を治療する方法。

[ 39 ] ( B ) における阻害剤が、 m T O R の阻害剤である、[ 38 ] に記載の方法。

[ 40 ] ( a ) において、 H s p 9 0 の阻害剤またはかかる H s p 9 0 阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体の結合が、癌経路成分に結合した状態で H s p 9 0 を捕捉する、[ 1 ] に記載の方法。

[ 41 ] 対象に、( A ) H s p 9 0 の阻害剤および( B ) 図 16 および 24 に示すネットワークのいずれかに示す経路または経路成分の阻害剤、を同時投与することを含む、腋癌を患っている対象を治療する方法。

[ 42 ] 対象に、( A ) H s p 9 0 の阻害剤および( B ) 図 22 に示すネットワークのいずれかに示す経路または経路成分の阻害剤、を同時投与することを含む、乳癌を患っている対象を治療する方法。

[ 43 ] 対象に、( A ) H s p 9 0 の阻害剤および( B ) 図 23 に示すネットワーク

のいずれかに示す経路または経路成分の阻害剤、を同時投与することを含む、リンパ腫を患っている対象を治療する方法。

[ 4 4 ] ( B ) における阻害剤が m T O R の阻害剤である、[ 4 1 ]、[ 4 2 ] または [ 4 3 ] に記載の方法。

[ 4 5 ] m T O R の阻害剤が P P 2 4 2 である、[ 4 4 ] に記載の方法。

[ 4 6 ] 対象に C A R M 1 の阻害剤を投与することを含む、慢性骨髄性白血病 ( C M L ) を患っている対象を治療する方法。

[ 4 7 ] ( a ) 対象由来の癌細胞を含有する試料を、( i ) H s p 9 0 が試料に存在する癌経路成分と結合している場合、かかる H s p 9 0 に結合する H s p 9 0 の阻害剤と、または ( i i ) かかる H s p 9 0 が試料中の癌経路成分と結合している場合、H s p 9 0 に結合するかかる H s p 9 0 阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体と、接触させることと、

( b ) H s p 9 0 と結合している経路成分を検出することとを含み、これにより癌関係の経路または前記 1 種以上の経路成分を同定する、癌を患っている対象における癌関係の経路または癌関係の経路の 1 種以上の成分を同定するための方法。

[ 4 8 ] 癌関係の経路または癌関係の経路の成分が、結腸直腸癌、肺癌、甲状腺癌、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病を含む白血病、基底細胞がん、メラノーマ、腎細胞がん、膀胱癌、前立腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌を含む肺癌、乳癌、神経芽細胞腫、骨髄増殖性障害、消化管間質性腫瘍を含む消化管癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、肛門癌、グリオーマを含む脳腫瘍、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫ならびに卵巣、子宮頸および子宮内膜癌を含む婦人科癌からなる群から選択される癌に関与する、[ 4 7 ] に記載の方法。

[ 4 9 ] ステップ ( a ) において、試料が、腫瘍組織を含む、[ 4 7 ] に記載の方法。

[ 5 0 ] ステップ ( a ) において、試料が、生体液を含む、[ 4 7 ] に記載の方法。

[ 5 1 ] 生体液が血液である、[ 5 0 ] に記載の方法。

[ 5 2 ] ステップ ( a ) において、試料が、破壊された癌細胞を含む、[ 4 7 ] に記載の方法。

[ 5 3 ] 破壊された癌細胞が、溶解された癌細胞である、[ 5 2 ] に記載の方法。

[ 5 4 ] 破壊された癌細胞が、超音波処理された癌細胞である、[ 5 2 ] に記載の方法。

[ 5 5 ] H s p 9 0 の阻害剤が、P U - H 7 1 または P U - H 7 1 のアナログ、ホモログもしくは誘導体である、[ 4 7 ] ~ [ 5 4 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 6 ] H s p 9 0 の阻害剤が、P U - H 7 1 である、[ 5 5 ] に記載の方法。

[ 5 7 ] H s p 9 0 の阻害剤が、図 3 に示す化合物からなる群から選択される、[ 4 7 ] ~ [ 5 5 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 8 ] ステップ ( a ) において、H s p 9 0 の阻害剤または H s p 9 0 の阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体が、固体支持体に固定化されている、[ 4 7 ] ~ [ 5 7 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 9 ] ステップ ( b ) において、経路成分の検出が、質量分析の使用を含む、[ 4 7 ] ~ [ 5 8 ] のいずれかに記載の方法。

[ 6 0 ] ステップ ( c ) において、経路成分の解析が、バイオインフォマティクスコンピュータプログラムの使用を含む、[ 4 7 ] ~ [ 5 9 ] のいずれかに記載の方法。

[ 6 1 ] ( a ) において、H s p 9 0 の阻害剤またはかかる H s p 9 0 阻害剤のアナログ、ホモログもしくは誘導体の結合が、癌経路成分に結合した状態で H s p 9 0 を捕捉する、[ 4 7 ] に記載の方法。

[ 6 2 ] 固体支持体に固定化された H s p 9 0 の阻害剤を含む、[ 1 ] ~ [ 2 2 ] または 4 7 ~ 6 0 のいずれかに記載の方法を実施するためのキット。

[ 6 3 ] 対照ビーズ、緩衝溶液および使用説明書をさらに含む、[ 6 2 ] に記載のキット。

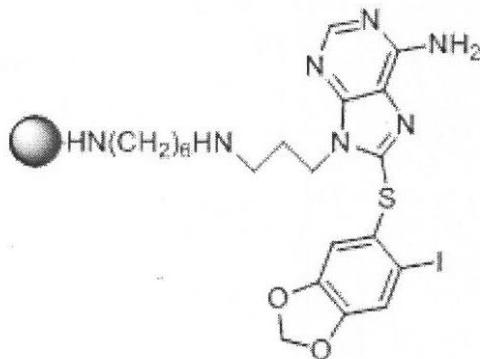
[ 6 4 ] [ 1 ] または [ 4 7 ] に記載の方法に有用な、固体支持体に固定化された H s p 9 0 の阻害剤。

[ 6 5 ] 阻害剤が P U - H 7 1 である、[ 6 4 ] に記載の阻害剤。

[ 6 6 ] 固体支持体に固定化された P U - H 7 1 。

[ 6 7 ] 次の構造：

【化 2 】



を有する化合物。

[ 6 8 ] [ 4 4 ] に記載の方法に従って癌関係の経路またはかかる経路の 1 種以上の成分を同定することと、次いで、かかる経路またはかかる成分の阻害剤を選択することとを含む、癌関係の経路または癌関係の経路の成分の阻害剤を選択するための方法。

[ 6 9 ] [ 6 8 ] に記載の方法に従って阻害剤を選択することと、前記阻害剤を対象に投与することを含む、対象を治療する方法。

[ 7 0 ] 対象に前記阻害剤および H s p 9 0 の阻害剤を投与することをさらに含む、[ 6 9 ] に記載の方法。

[ 7 1 ] 前記投与が反復して行われる、[ 6 8 ] または [ 6 9 ] に記載の方法。

[ 7 2 ] 同一対象について少なくとも 2 回行われる、[ 4 7 ] または [ 6 8 ] に記載の方法。

[ 7 3 ] 癌に関係する経路の成分であるバイオマーカーの変化を測定することを含む、H s p 9 0 阻害剤による癌の治療の有効性をモニタリングするための方法。

[ 7 4 ] バイオマーカーが、[ 4 7 ] に記載の方法により同定される成分である、[ 7 3 ] に記載の方法。

[ 7 5 ] 経路の成分であるバイオマーカーの変化をモニタリングすることを含む、H s p 9 0 阻害剤と、H s p 9 0 が阻害する癌に関係する経路の成分の第 2 の阻害剤と、の両方による癌の治療の有効性をモニタリングするための方法。

[ 7 6 ] バイオマーカーが、第 2 の阻害剤により阻害される経路の成分である、[ 7 5 ] に記載の方法。

[ 7 7 ] [ 4 7 ] に記載の方法により癌に関係する経路の成分を同定することを含む、癌の治療法のための新たな標的を同定するための方法であって、このように同定された成分が、かかる癌に以前には関係付けられていなかった方法。