

【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20年5月8日(2008.5.8)

【公表番号】特表2004-501608(P2004-501608A)

【公表日】平成16年1月22日(2004.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2004-003

【出願番号】特願2001-568372(P2001-568372)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/48	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 0 1 K	67/027	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/48	Z
C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 N	5/00	A
C 1 2 N	5/00	B

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月21日(2008.3.21)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 V E G F 調節遺伝子ポリペプチドの活性を調節することができる治療用分子を含んでなる、血管形成の調節のための医薬。

【請求項2】 上記血管形成の調節が血管形成の増大であり、上記活性の調節が、ネキシン、胎盤タンパク5 (P P 5)、アミロイド前駆体様タンパク2 (A P L P 2)、Gタンパク質シグナル伝達調節因子-3 (R G S 3)、グラビン、アルギニンリッチタンパク質 (A R P)、ダウン症必須領域タンパク-1 (D S C R 1)、インスリン誘導遺伝子-1 (I N S I G 1)、プロゲステロン誘導脱落タンパク (D E P P)、N A D H-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖1 (N D 1)、ヘパリン結合E G F様成長因子 (H B - E G F)、M K P - 1様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジエン及び結合組織成長因子 (C T G F) からなる群から選択される少なくとも1種のポリペプチドの活性を増加させることを含む、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】 上記血管形成の調節が血管形成の低減であり、上記活性の調節が、アミロイド前駆体タンパク (A P P)、酵母V P S 4 1に類似のヒト遺伝子 (h V P S 4 1 p)、チトクロムオキシダーゼサブユニットI (M T C O 1)、N A D H-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖4 (N D 4) からなる群から選択される少なくとも1種のポリペプチドの活性を増加させることを含む、請求項1に記載の医薬。

【請求項4】 上記血管形成の調節が血管形成の低減であり、上記活性の調節が、ネキシン、P P 5、A P L P 2、R G S 3、グラビン、A R P、D S C R 1、I N S I G 1、D E P P、N D 1、H B - E G F、M K P - 1様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジエン及びC T G F からなる群から選択される少なくとも1種のポリペプチドの活性を減少させることを含む、請求項1に記載の医薬。

【請求項5】 上記血管形成の調節が血管形成の増大であり、上記活性の調節が、A P P、h V P S 4 1 p、M T C O 1及びN D 4からなる群から選択される少なくとも1種のポリペプチドの活性を減少させることを含む、請求項1に記載の医薬。

【請求項6】 アミロイド前駆体タンパク (A P P)、酵母V P S 4 1に類似のヒト遺伝子 (h V P S 4 1 p)、チトクロムオキシダーゼサブユニットI (M T C O 1)、N A D H-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖4 (N D 4) からなる群から選択される少なくとも1種のポリペプチドの活性を増加させることができる治療用分子を含む、腫瘍又は癌を治療するための医薬。

【請求項7】 ネキシン、P P 5、A P L P 2、R G S 3、グラビン、A R P、D S C R 1、I N S I G 1、D E P P、N D 1、H B - E G F、M K P - 1様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジエン及びC T G F からなる群から選択される少なくとも1種のポリペプチドの活性を減少させることができる治療用分子を含む、腫瘍又は癌を治療するための医薬。

【請求項8】 腫瘍又は癌が、肺腺癌、管性乳癌、腎臓細胞上皮癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、骨肉腫、軟骨肉腫及び卵巣上皮癌からなる群から選択される、請求項6又は7に記載の医薬。

【請求項9】 ネキシン、胎盤タンパク5 (P P 5)、アミロイド前駆体様タンパク2 (A P L P 2)、Gタンパク質シグナル伝達調節因子-3 (R G S 3)、グラビン、アルギニンリッチタンパク質 (A R P)、ダウン症必須領域タンパク-1 (D S C R 1)、インスリン誘導遺伝子-1 (I N S I G 1)、プロゲステロン誘導脱落タンパク (D E P P)、N A D H-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖1 (N D 1)、ヘパリン結合E G F様成長因子 (H B - E G F)、M K P - 1様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジエン及び結合組織成長因子 (C T G F) からなる群から選択される少なくとも1種

のポリペプチドの活性を増加させることができる治療用分子を含む、心筋梗塞又は創傷を治療するための医薬。

【請求項 10】 A P P、h V P S 4 1 p、M T C O 1 及びN D 4 からなる群から選択される少なくとも 1 種のポリペプチドの活性を減少させることができる治療用分子を含む、心筋梗塞又は創傷を治療するための医薬。

【請求項 11】 創傷がただれ、潰瘍又は切開を含む、請求項 9 又は 10 に記載の医薬。

【請求項 12】 上記活性の増加が、上記少なくとも 1 種のポリペプチドの発現を増加させることを含む、請求項 2、3、6 又は 9 のいずれか一に記載の医薬。

【請求項 13】 治療用分子が、上記少なくとも 1 種のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 2、3、6、9 又は 12 のいずれか一に記載の医薬。

【請求項 14】 上記活性の減少が、上記少なくとも 1 種のポリペプチドの発現を減少させることを含む、請求項 4、5、7 又は 10 のいずれか一に記載の医薬。

【請求項 15】 上記治療用分子が、上記少なくとも 1 種のポリペプチドをコードする内因性ポリヌクレオチドの少なくとも一部に対してアンチセンスなポリヌクレオチドを含む、請求項 4、5、7 又は 10 のいずれか一に記載の医薬。

【請求項 16】 治療用分子が、上記少なくとも 1 種のポリペプチドのアンタゴニストを含む、請求項 4、5、7 又は 10 のいずれか一に記載の医薬。

【請求項 17】 アンタゴニストが、上記少なくとも 1 種のポリペプチドに選択的に結合するアブタマー、又は上記少なくとも 1 種のポリペプチドに選択的に結合する抗体ないしは抗体断片を含む、請求項 16 に記載の医薬。

【請求項 18】 上記少なくとも 1 種のポリペプチドが、ネキシン、P P 5、A P L P 2、R G S 3、グラビン、A R P、D S C R 1、I N S I G 1、D E P P、M K P - 1 様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジエン、A P P、h V P S 4 1 p、M T C O 1 及びN D 4 からなる群から選択される、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 19】 配列番号：3 又は配列番号：22 と少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチド。

【請求項 20】 請求項 19 に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドの相補鎖。

【請求項 21】 請求項 20 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 22】 請求項 21 に記載のベクターを含む単離された細胞。

【請求項 23】 被検体における少なくとも 1 種のV E G F 調節遺伝子の発現の変化に関連する疾病又は疾患を検出する方法であって、上記少なくとも 1 種の遺伝子がネキシン、胎盤タンパク 5 (P P 5)、アミロイド前駆体様タンパク 2 (A P L P 2)、G タンパク質シグナル伝達調節因子-3 (R G S 3)、グラビン、アルギニンリッチタンパク質 (A R P)、ダウン症必須領域タンパク-1 (D S C R 1)、インスリン誘導遺伝子-1 (I N S I G 1)、プロゲステロン誘導脱落タンパク (D E P P)、N A D H - ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖 1 (N D 1)、M K P - 1 様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジエン、アミロイド前駆体タンパク (A P P)、酵母V P S 4 1 に類似のヒト遺伝子 (h V P S 4 1 p)、チトクロムオキシダクターゼサブユニット I (M T C O 1)、及びN A D H - ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖 4 (N D 4) からなる群から選択されるものであり、

a ) 被検体からの生物学的サンプルを上記少なくとも 1 種のV E G F 調節遺伝子又はポリペプチドの存在を検出することができる薬剤と接触させ；そして

b ) 生物学的サンプル中の上記少なくとも 1 種のV E G F 調節遺伝子又はポリペプチドの量を検出し、このときこの遺伝子又はポリペプチドの量の増加又は低減が上記少なくとも 1 種のV E G F 調節遺伝子又はポリペプチドの発現の変化に関連する疾病又は疾患を示す

ことを含む方法。

【請求項 24】 薬剤が、上記少なくとも 1 種のV E G F 調節遺伝子又は上記少なく

とも 1 種の V E G F 調節遺伝子をコードする m R N A にハイブリダイズすることができる標識されたプローブである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】 薬剤が、上記少なくとも 1 種の V E G F 調節遺伝子ポリペプチドに結合することができる抗体である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】 前記疾病又は疾患が癌又は腫瘍である、請求項 2 3 ないし 2 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】 腫瘍又は癌が、肺腺癌、管性乳癌、腎臓細胞上皮癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、骨肉腫、軟骨肉腫及び卵巣上皮癌からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】 癌が卵巣癌である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】 上記少なくとも 1 種の V E G F 調節遺伝子又はポリペプチドが、D S C R - 1 、 A R P 及びその組み合わせからなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】 生物学的サンプル中における少なくとも 1 種の V E G F 調節遺伝子の発現を、コントロールサンプル中における上記少なくとも 1 種の遺伝子の発現と比較することを含む、腫瘍の臨床病期を決定する方法。

【請求項 3 1】 上記少なくとも 1 種の V E G F 調節遺伝子が、D S C R 1 と A R P からなる群から選択される少なくとも一のメンバーを含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】 上記サンプルが卵巣腫瘍のサンプルである請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】 V E G F 調節遺伝子によってコードされる少なくとも 1 種のポリペプチドの発現又は活性に対するアンタゴニストである薬剤を同定する方法であって、

a ) P P 5 、 A P L P 2 、 R G S 3 、グラビン、 A R P 、 I N S I G 1 、 D E P P 、 N D 1 、 M K P - 1 様プロテインチロシンホスファターゼ、 A P P 、 h V P S 4 1 p 、 M T C O 1 、 D S C R 1 、 N D 4 及びオステオニドジエンからなる群から選択されるポリペプチドを発現する単離された細胞又は組織を薬剤と接触させ；そして

b ) 接触させた細胞又は組織による該ポリペプチドの発現又は活性の変化を検出し、このとき該ポリペプチドの発現又は活性を低減する薬剤がアンタゴニストとして同定されることを含む方法。

【請求項 3 4】 V E G F 調節遺伝子によってコードされる少なくとも 1 種のポリペプチドの発現又は活性のアゴニストである薬剤を同定する方法であって、

a ) P P 5 、 A P L P 2 、 R G S 3 、グラビン、 A R P 、 I N S I G 1 、 D E P P 、 N D 1 、 M K P - 1 様プロテインチロシンホスファターゼ、 A P P 、 h V P S 4 1 p 、 M T C O 1 、 D S C R 1 、 N D 4 及びオステオニドジエンからなる群から選択されるポリペプチドを発現する単離された細胞又は組織を薬剤と接触させ；そして

b ) 接触させた細胞又は組織による該ポリペプチドの発現又は活性の変化を検出し、このとき該ポリペプチドの発現又は活性を増加する薬剤がアゴニストとして同定されることを含む方法。

【請求項 3 5】 薬剤が、小分子、小ペプチド、抗体ないしその誘導体、 V E G F 調節遺伝子によってコードされるポリペプチドに極めて関連性の強いポリペプチド、アンチセンス D N A ないし R N A 、リボザイム、三重鎖 D N A らせん、及び核酸アプタマーからなる群から選択される、請求項 3 3 又は 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 6】 腫瘍発生の可能性について組織サンプルをスクリーニングする方法であって、少なくとも 1 種の V E G F 調節遺伝子の発現を測定することを含み、このとき上記少なくとも 1 種の V E G F 調節遺伝子が P P 5 、 A P L P 2 、 R G S 3 、グラビン、 A R P 、 I N S I G 1 、 D E P P 、 N D 1 、 M K P - 1 様プロテインチロシンホスファターゼ、 A P P 、 h V P S 4 1 p 、 M T C O 1 、 D S C R 1 、 N D 4 及びオステオニドジエンからなる群から選択されるポリペプチドをコードする方法。

【請求項 3 7】 上記測定が、上記少なくとも 1 種の V E G F 調節遺伝子によってコードされるポリペプチドの量を測定することである、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 38】 上記の発現の測定が、上記少なくとも 1 種の VEGF 調節遺伝子に  
対応する mRNA の量を測定することである、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 39】 化合物の VEGF 調節遺伝子の転写の上方制御又は下方制御の活性  
を測定する方法であって、該化合物を、RNA ポリメラーゼと該遺伝子を含有する組成物  
に接触させ、VEGF 調節遺伝子転写の量を測定することを含む方法。

【請求項 40】 化合物の VEGF 調節遺伝子の翻訳の上方制御又は下方制御の活性  
を測定する方法であって、該化合物を、該遺伝子の mRNA に対応するポリヌクレオチド  
トリボソームを含有する組成物に接触させ、VEGF 調節遺伝子翻訳の量を測定すること  
を含む方法。

【請求項 41】 上記組成物が細胞中にある、請求項 39 又は 40 に記載の方法。

【請求項 42】 上記化合物がカルシウムチャネル調節因子である、請求項 39 ない  
し 41 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】 上記カルシウムチャネル調節因子が、ニカルジフィン、ニフェジビ  
ン、ベラパミル及びジルチアゼムからなる群から選択される、請求項 42 に記載の方法。