

【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】 VEGF 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 (PP5)、アミロイド前駆体様タンパク 2 (APLP2)、G タンパク質シグナル伝達調節因子-3 (RGS3)、グラビン、アルギニンリッチタンパク質 (ARP)、ダウン症必須領域タンパク-1 (DSCR1)、インスリン誘導遺伝子-1 (INSIG1)、プロゲステロン誘導脱落タンパク (DEPP)、NADH-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖 1 (ND1)、ヘパリン結合 EGF 様成長因子 (HB-EGF)、MKP-1 様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジェン及び結合組織成長因子 (CTGF) 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 (APP)、酵母 VPS 4 1 に類似のヒト遺伝子 (hVPS 4 1 p)、チトクロムオキシダーゼサブユニット I (MTCO1)、NADH-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖 4 (ND4) 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、PP5、APLP2、RGS3、グラビン、ARP、DSCR1、INSIG1、DEPP、ND1、HB-EGF、MKP-1 様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジェン及び CTGF 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、APP、hVPS 4 1 p、MTCO1 及び ND4 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 (APP)、酵母 VPS 4 1 に類似のヒト遺伝子 (hVPS 4 1 p)、チトクロムオキシダーゼサブユニット I (MTCO1)、NADH-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖 4 (ND4) 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、PP5、APLP2、RGS3、グラビン、ARP、DSCR1、INSIG1、DEPP、ND1、HB-EGF、MKP-1 様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジェン及び CTGF 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 (PP5)、アミロイド前駆体様タンパク 2 (APLP2)、G タンパク質シグナル伝達調節因子-3 (RGS3)、グラビン、アルギニンリッチタンパク質 (ARP)、ダウン症必須領域タンパク-1 (DSCR1)、インスリン誘導遺伝子-1 (INSIG1)、プロゲステロン誘導脱落タンパク (DEPP)、NADH-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖 1 (ND1)、ヘパリン結合 EGF 様成長因子 (HB-EGF)、MKP-1 様プロテインチロシンホスファターゼ、オステオニドジェン及び結合組織成長因子 (CTGF) 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プタマー、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、オステオニドジェン、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、オステオニドジェン、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VEGF調節遺伝子をコードするmRNA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23に記載の方法。

【請求項25】 薬剤が、上記少なくとも1種のVEGF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23に記載の方法。

【請求項26】 前記疾病又は疾患が癌又は腫瘍である、請求項23ないし25の何れか1項に記載の方法。

【請求項27】 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、軟骨肉腫及び卵巢上皮癌からなる群から選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項28】 癌が卵巢癌である、請求項27に記載の方法。

【請求項29】 上記少なくとも1種のVEGF調節遺伝子又はポリペプチドが、DSCR-1、ARP及びその組み合わせからなる群から選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】 生物学的サンプル中における少なくとも1種のVEGF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31】 上記少なくとも1種のVEGF調節遺伝子が、DSCR1とARP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30に記載の方法。

【請求項32】 上記サンプルが卵巢腫瘍のサンプルである請求項30に記載の方法。

【請求項33】 VEGF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) PP5、APLP2、RGS3、グラビン、ARP、INSIG1、DEPP、ND1、MKP-1様プロテインチロシンホスファターゼ、APP、hVPS41p、MTCO1、DSCR1、ND4及びオステオニドジェ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34】 VEGF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) PP5、APLP2、RGS3、グラビン、ARP、INSIG1、DEPP、ND1、MKP-1様プロテインチロシンホスファターゼ、APP、hVPS41p、MTCO1、DSCR1、ND4及びオステオニドジェ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35】 薬剤が、小分子、小ペプチド、抗体ないしその誘導体、VEGF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DNAないしRNA、リボザイム、三重鎖DNA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33又は35に記載の方法。

【請求項36】 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VEGF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VEGF調節遺伝子がPP5、APLP2、RGS3、グラビン、ARP、INSIG1、DEPP、ND1、MKP-1様プロテインチロシンホスファターゼ、APP、hVPS41p、MTCO1、DSCR1、ND4及びオステオニドジェ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37】 上記測定が、上記少なくとも1種のVEGF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36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 V E G F 調節遺伝子に対応する m R N A 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 V E G F 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、R N A ポリメラーゼと該遺伝子を含む組成物に接触させ、V E G F 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 V E G F 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 m R N A に対応するポリヌクレオチドとリボソームを含む組成物に接触させ、V E G F 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、ニフェジピン、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。