(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3549266号
(P3549266)
(45)発行日　平成16年8月4日(2004.8.4)　(24)登録日　平成16年4月30日(2004.4.30)

(51)Int.Cl.[7]	F I		
C12N 15/09	C12N	15/00	A
A61K 31/70	A61K	31/70	
A61K 48/00	A61K	48/00	
A61P 35/00	A61P	35/00	
C12N 5/10	C12N	5/00	B

請求項の数 19　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願平6-278334
(22)出願日　平成6年10月18日(1994.10.18)
(65)公開番号　特開平7-184654
(43)公開日　平成7年7月25日(1995.7.25)
審査請求日　平成13年10月18日(2001.10.18)
(31)優先権主張番号　93116854:6
(32)優先日　平成5年10月19日(1993.10.19)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　590004198
ベーリンガー　インゲルハイム　インターナショナル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国　デー６５０７　インゲルハイムアム　ライン　(番地なし)
(74)代理人　100059959
弁理士　中村　稔
(74)代理人　100067013
弁理士　大塚　文昭
(74)代理人　100065189
弁理士　宍戸　嘉一
(74)代理人　100096194
弁理士　竹内　英人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】転写因子ＩＲＦ－１　により形質転換細胞の表現型を逆転させる方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
インターフェロン制御因子１(IRF-1)をコードする核酸を含む、癌遺伝子c-mycまたはfosBを発現する形質転換細胞の表現型の逆転剤。
【請求項２】
核酸がベクターに挿入されている、請求項１記載の逆転剤。
【請求項３】
ベクターが発現ベクターである、請求項２記載の逆転剤。
【請求項４】
ベクターがウイルスベクターである、請求項２記載の逆転剤。
【請求項５】
核酸が遺伝子移入ビークルに組み込まれている、請求項１記載の逆転剤。
【請求項６】
遺伝子移入ビークルがレトロウイルスである、請求項５記載の逆転剤。
【請求項７】
核酸が、エンドソーム溶解剤及びDNA 結合剤からなる結合体と複合化されている、請求項５記載の逆転剤。
【請求項８】
エンドソーム溶解剤が不活化したアデノウイルスである、請求項７記載の逆転剤。
【請求項９】

DNA結合剤がポリリジンである、請求項７記載の逆転剤。
【請求項１０】
IRF-1をコードする核酸を含有する、癌遺伝子c-mycまたはfosBを発現する癌細胞を含む癌の治療用医薬組成物。
【請求項１１】
医薬組成物が癌の遺伝子治療用である、請求項１０記載の医薬組成物。
【請求項１２】
核酸が遺伝子移入ビークルに組み込まれている、請求項１０又は１１記載の医薬組成物。
【請求項１３】
遺伝子移入ビークルがウイルスである、請求項１２記載の医薬組成物。
【請求項１４】
ウイルスがレトロウイルスである、請求項１３記載の医薬組成物。
【請求項１５】
核酸が、エンドソーム溶解剤及びDNA 結合剤からなる結合体と複合化されている、請求項１０又は１１記載の医薬組成物。
【請求項１６】
エンドソーム溶解剤が不活化したアデノウイルスである、請求項１５記載の医薬組成物。
【請求項１７】
DNA 結合剤がポリリジンである、請求項１５記載の医薬組成物。
【請求項１８】
IRF-1をコードする核酸を癌遺伝子c-mycまたはfosBを発現する形質転換細胞に移入することを特徴とする、in vitroまたはヒトを除く動物において形質転換細胞の表現型を逆転する方法。
【請求項１９】
IRF-1を含む、癌遺伝子c-mycまたはfosBを発現する癌細胞を含む癌の治療用医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、形質転換された細胞の表現型を逆転（ｒｅｖｅｒｓｅ） するために転写因子であるインターフェロン制御因子（ＩＲＦ－１）又はＩＲＦ－１ のコード情報（ｃｏｄｉｎｇ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）を含む核酸分子を使用することに関する。
【０００２】
【従来技術】
転写活性化物質であるインターフェロン制御因子（ＩＲＦ－１） 及びその拮抗的リプレッサーであるＩＲＦ－２ は、１型のインターフェロン（ＩＮＦ） 及びＩＦＮ－誘導遺伝子の調節物質であることが確認されている。ＩＲＦ－２ の過剰発現により形質転換されたＮＩＨ ３Ｔ３ 細胞に、ＩＲＦ－１ は抗癌活性（ａｎｔｉ－ｏｎｃｏｇｅｎｉｃ ａｃｔｉｖｉｔｙ） を示すことがこれまでに示されている。実際、ＩＲＦ－２ 遺伝子がＮＩＨ ３Ｔ３ 細胞において過剰発現した時、その細胞は形質転換し、ヌードマウスにおいて腫瘍形成性を増すことを示した。しかしながら、この形質転換された表現型は、ＩＲＦ－１ 遺伝子の随伴性過剰発現（ｃｏｎｃｏｍｉｔａｎｔ ｏｖｅｒｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ）により逆転した（ハラダ（Ｈａｒａｄａ）ら著、Ｓｉｅｎｃｅ ２５９、９７１ ～９７４ 頁、１９９３年） 。ヒトＩＲＦ－１ 遺伝子は、白血病あるいは前白血病状態の脊髄形成異常症候群の患者にしばしば欠如した領域である染色体５ｑ３１．１にあることが分かっている（ウィルマン（Ｗｉｌｌｍａｎ） ら著、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５９ 、９６８ ～９７１ 頁、１９９３年） 。
【０００３】
【発明の内容】
驚くべきことに、本発明により、形質転換されたＩＲＦ－１ による表現型の逆転は、その天然のアンタゴニストであるＩＲＦ－２ により形質転換された細胞に限定されるので

はなく、癌遺伝子により形質転換された細胞においても達成されることが見出された。従って、本発明は、腫瘍細胞において形質転換された表現型をより一般的に逆転することを可能にするものである。ＩＲＦ－１　及びＩＲＦ－１　をコードする核酸を癌の治療、特に遺伝子治療に応用することができる。

【０００４】

従って、本発明は、形質転換された細胞、特に該細胞が癌遺伝子を発現するとき、その表現型を逆転するために、インターフェロン制御因子１（ＩＲＦ－１）又はそれらの生物活性変異体又はそれらの断片のコード情報を含む核酸を使用することに関する。好ましくは、該癌遺伝子はｃ－ｍｙｃ　又はｆｏｓＢである。該細胞が腫瘍サプレッサー遺伝子の発現の欠如により特徴づけられることがさらに好ましい。該核酸は発現ベクターに組み込まれると好都合である。それは、例えば、ウイルスベクター、好ましくはレトロウイルスベクター、例えばｐＤＧ　であってもよい。本発明の好ましい態様は、インターフェロン制御因子１（ＩＲＦ－１）又はそれらの生物活性変異体又はそれらの断片のコード情報を含有する核酸の、形質転換された細胞又は癌細胞への遺伝子移入（ｇｅｎｅ　ｔｒａｎｓｆｅｒ）　である。遺伝子移入のビークルとしては、好適なレトロウイルスを使用できる。しかし、他の好ましい態様において、核酸分子を、エンドソーム溶解剤（ｅｎｄｏｓｏｍｏｌｙｔｉｃａｌ　ａｇｅｎｔ）　及びＤＮＡ　結合剤からなる複合体と複合化する（以下を参照されたい）。好ましくは、エンドソーム溶解剤は不活性化したアデノウイルスであり、ＤＮＡ　結合剤はポリリジンである。さらに、本発明は、癌の治療用医薬組成物の製造のため、特に医薬組成物が癌の遺伝子治療に適している時に、ＩＲＦ－１　又はそれらの生物活性変異体又はそれらの断片のコード情報を含む核酸を使用することに関する。さらなる態様において、本発明は、ＩＲＦ－１　又はそれらの生物活性変異体又はそれらの断片のコード情報を含む核酸を含むことを特徴とする、癌の治療用医薬組成物に関する。その核酸は、調節配列を含んでもよい。一つの好ましい態様において、ＩＲＦ－１　のコード情報を、エンドソーム溶解剤及びＤＮＡ　結合剤からなる複合体と複合化した核酸分子に組み込む。好ましくは、該エンドソーム溶解剤は、不活性化アデノウイルス又はアデノウイルス粒子である。好ましくは、ＤＮＡ　結合剤は、ポリリジンである。他の態様において、本発明は、癌の治療用医薬組成物の製造用のＩＲＦ－１　ポリペプチド又はそれらの生物活性変異体又はそれらの断片を使用すること及びＩＲＦ－１　ポリペプチド又はそれらの生物活性変異体又はそれらの断片を含む医薬組成物に関する。さらに、本発明は、形質転換細胞の表現型を逆転する方法であって、ＩＲＦ－１　又はそれらの生物活性変異体又はそれらの断片のコード情報を含有する核酸を該細胞に移入することを特徴とする方法に関する。本発明のＩＲＦ－１　は、処理されるべき形質転換細胞又は癌細胞と同じ種由来のものが好ましい。もしヒトの細胞が処理されるべきならば、ＩＲＦ－１　は、好ましくはヒトＩＲＦ－１　である。ＩＲＦ－１　、例えばマウス由来のＩＲＦ－１　（ミヤモト（Ｍｉｙａｍｏｔｏ）ら著、Ｃｅｌｌ　５４　、９０３　～９１３　頁、１９８８年）　又はヒト由来のＩＲＦ－１　（マルヤマ（Ｍａｒｕｙａｍａ）ら著、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．　１７、３２９２頁、１９８９年、ＥＰ　０３５９９９８）　のコード情報を含む核酸分子をどのように製造するかについては、当技術分野において当業者に公知である。さらに、当業者は、変異体又は断片をコードする核酸分子をどのように生成するかということ及びそのような変異体又は断片が親分子の生物活性をさらに示すか否かを試験する方法を知っている。従って、そのような変異体及び断片は、本発明に包含される。さらに、遺伝子を発現することができる核酸へＩＲＦ－１　に関するコード情報をどのように統合するかということ及びＩＲＦ－１　遺伝子を標的細胞に発現させる方法において細胞にそのような核酸分子をどのように導入するかということを、当技術分野から当業者は知っている。本発明をどのように実行できるかを以下のより詳細な例により説明する。

【０００５】

本発明の発明者は、ｃ－ｍｙｃ　遺伝子又はｆｏｓＢ遺伝子のいずれかにより形質転換したラットのＲａｔ　１　細胞の表現型を逆転することを試みた。これら２つの遺伝子は周

知の癌遺伝子であり、それらの性質はよく研究されてきた（シロキ（Ｓｈｉｒｏｋｉ）ら著、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．６、４３７９～４３８６頁、１９８６年、ナカベップ（Ｎａｋａｂｅｐｐｕ）ら著、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１３、４１５７～４１６６頁、１９９３年）。感染によりネズミＩＲＦ－１を発現するレトロウイルスであるｐＤＧＩＲＦ１を、あらかじめ構築した（ハラダ（Ｈａｒａｄａ）ら著、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５９、９７１～９７４頁、１９９３年）。ｃ－ｍｙｃ－形質転換３Ｙ１細胞又はｆｏｓＢ－形質転換Ｒａｔ－１Ａ細胞、Ｒｍｙｃ Ｙ１及びＲａｔ－１Ａ（ＦｏｓＢ）は、それぞれ共に、ラット又はヌードマウスにおいて足場非依存性成長（ａｎｃｈｏｒａｇｅ－ｉｎｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｇｒｏｗｔｈ）及び腫瘍形成性の増加を示す（シロキ（Ｓｈｉｒｏｋｉ）ら著、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．６、４３７９～４３８６頁、１９８６年；ナカベップ（Ｎａｋａｂｅｐｐｕ）ら著、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１３、４１５７～４１６６頁、１９９３年）。各細胞５×10^5個を、ハラダらにより使用された方法を正確に使用して感染多重度（ｍ．ｏ．ｉ）１０で、ｐＤＧＩＲＦ－１ウイルスにより感染させ、その後限界希釈をして単一のクローンを得た。１又は２週間後、これらの細胞のクローンは、形質転換した表現型を失った。実際、これらのウイルス性感染細胞は、最初のＲａｔ １細胞とは区別のできない形態に変化しており（図１、２）、ヌードマウスにおいて腫瘍形成可能性を失った（表１）。対照的に、そのような変化は、コントロールのレトロウイルスｐＧＤを同様に感染することによっては得られなかった（図１、２）。従って、このような観察結果は、少なくとも２つの異なる癌遺伝子により形質転換された細胞において腫瘍サプレッサーとしてＩＲＦ－１が広く機能することを明らかに示している。また、本発明者は、これらの逆転した細胞に発現した癌遺伝子のメッセンジャーＲＮＡのレベルは、最初の形質転換細胞と本質的に同じままであることを観察した。従って、ＩＲＦ－１遺伝子の発現の結果として観察された細胞の表現型の逆転は、癌遺伝子の発現に使用したプロモーターの阻害によるものではない。その結果は、癌細胞の幾つかは、これらの表現型をここに示したように完全にあるいは部分的に抑制することができることを示すものである。故に、本発明は、癌、特に活性化された癌遺伝子を含むか又は腫瘍のサプレッサー遺伝子の発現が欠如していることにより特徴づけられる癌の、遺伝子治療用の腫瘍サプレッサー遺伝子として期待されるＩＲＦ－１の将来的な開発に非常に重要である。ＩＲＦ－１遺伝子の移入は、現在使用されるレトロウイルスによって達成されるだけでなく、他の手段によっても達成することができる、即ち、本発明は、ＩＲＦ－１発現レトロウイルスの使用に制限されるのではなく、むしろ腫瘍細胞の抑制においてＩＲＦ－１遺伝子の移入の一般的な重要性を指摘するものである。本発明の使用に適合することが可能な遺伝子移入システム及び臨床プロトコールの観察は、文献に見出すことができる（モーガン及びアンダーソン（Ｍｏｒｇａｎ ｅｔ Ａｎｄｅｒｓｏｎ）著、Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２、１９１～２１７頁、１９９３年；ローマー及びフレッドマン（Ｒｏｅｍｅｒ ｅｔ Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ）、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２０８、２１１～２２５頁、１９９２年）。

【０００６】

本発明に関連して好都合に使用することができる遺伝子移入システムは、最近開発されてきた（クリール（Ｃｕｒｉｅｌ）ら著、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８、８８５０～８８５４頁、１９９１年；クリールら著、Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．６、２４７～２５２頁、１９９２ａ；ツァトロウカル（Ｚａｔｌｏｕｋａｌ）ら著、Ａｎｎ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．６６０、１３６～１５３頁、１９９２年；コッテン（Ｃｏｔｔｅｎ）ら著、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９、６０９４～６０９８頁、１９９２年；ワーグナー（Ｗａｇｎｅｒ）ら著、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９、６０９９～６１０３頁、１９９２年；クリールら著、Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ３、１４７～１５４頁、１９９２ｂ）。それは、インターナリゼーションにより挿入された後、エンドソームの内容物を排出するというアデノウイルスの性質

に基づいている。アデノウイルスは、インターナライズしたＤＮＡ　のリソソーム崩壊を阻止するので、アデノウイルスの使用は遺伝子の移入の効率を増す。アデノウイルスを、ポリリジンとの結合により改質することができる。ポリリジンは生理的条件下においてカチオン性であるため、得られる結合体はＤＮＡ　、例えば静電的相互作用によりＩＲＦ－１　をコードするＤＮＡ　と複合化することができる。アデノウイルス－ポリリジン結合体を使用し、トランスフェリン－ポリリジン結合体と一緒にＤＮＡ　を複合化することができ、その結果としてアデノウイルス－ポリリジン／トランスフェリン－ポリリジン／ＤＮＡ　の三重複合体になる（ワーグナー（Ｗａｇｎｅｒ）ら著、ｌｏｃ．ｃｉｔ．、１９９２年）。そのような複合体は、アデノウイルス及び／又はトランスフェリンに特異的なレセプターに結合でき、その後、インターナライズする。エンドサイトーシスの後、アデノウイルスはエンドソームの膜の破壊を生じ、その内容物は細胞質に排出される。ＩＲＦ－１－コードＤＮＡ　は、細胞の核に入ることが可能であり、ここでＩＲＦ－１　はエピゾームに局在化したＤＮＡ　により主に発現する。

【０００７】

【表１】

表１：IRF-1 を過剰発現するRmycY1及びRat-1A(FosB)細胞の成長特性

細　胞	メチルセルロースゲルにおける成長効率（%）*	腫瘍形成性+	
		注射あたりの腫瘍数	潜状期間（週）
RmycY1	２８，２６	６／６	３～４
3Y1	０，　０	０／６	
myc-IRF1-1	＜１，＜１	０／２	
myc-IRF1-2	＜１，＜１	０／２	
myc-IRF1-3	＜１，＜１	０／２	
myc-IRF1-4	＜１，＜１	０／２	
myc-C-1	３２，３４	２／２	３～４
myc-C-2	３０，２８	２／２	３～４
Rat-1A(FosB)	２４，２８	４／４	２～４
Rat-1A	０，　０	０／４	
FosB-IRF1-1	＜１，＜１	０／２	
FosB-IRF1-2	＜１，＜１	０／２	
FosB-IRF1-3	＜１，＜１	０／２	
FosB-IRF1-4	＜１，＜１	０／２	
FosB-C-1	２６，２５	２／２	３～４
FosB-C-2	１８，２２	２／２	３～４

【０００８】

＊　細胞（５×１０^{5}）を培地に溶解した１．３　％メチルセルロースゲルと混合し、０．５３％アガロース及び培地を含むアガロース床に置いた（ハラダ（Ｈａｒａｄａ）ら著

、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５９　、９７１　～９７４　頁、１９９３年）　。＋　４～６週のヌードマウス（ＢＡＬＢ／ｃ　ｎｕ／ｎｕ）を、両方のフランク（ｆｒａｎｋ）　に２×１０^{6}　細胞を用いて皮下注射し、ハラダらの文献に記載されたように腫瘍を記録した。

【０００９】

図面の説明

図１は、ＩＲＦ－１　のレトロウイルスによる導入に従って表現型を逆転したｃ－ｍｙｃ－形質転換３Ｙ１　細胞の形態の写真である。すべて、細胞は１０％ウシ胎児血清を含有するダルベッコ改質イーグル培地（Ｄｕｌｂｅｃｃｏ　ｍｏｄｉｆｉｅｄ　Ｅａｇｌｅ　ｍｅｄｉｕｍ）　において写真を撮った（倍率、ｘ１００）。３Ｙ１－ｃ－ｍｙｃ；　ｃ－ｍｙｃ－　形質転換３Ｙ１　細胞（ＲｍｙｃＹ１）、３Ｙ１；非形質転換ラット３Ｙ１　細胞、ｍｙｃ－ＩＲＦ１－１及びｍｙｃ－ＩＲＦ１－２；　ｐＧＤＩＲＦ１　感染ＲｍｙｃＹ１細胞クローン、ｍｙｃ－Ｃ－１　及びｍｙｃ－Ｃ－２；コントロールウイルスｐＧＤ　（ハラダ（Ｈａｒａｄａ）ら著、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５９　、９７１　～９７４　頁、１９９３年）　感染ＲｍｙｃＹ１細胞クローン。図２は、ＩＲＦ－１　のレトロウイルスによる導入に従って表現型を逆転したｆｏｓＢ形質転換Ｒａｔ－１Ａ細胞の形態の写真である。すべて、細胞は１０％ウシ胎児血清を含有するダルベッッコ改質イーグル培地において写真を撮った（倍率、ｘ１００　）。Ｒａｔ－１Ａ－ＦｏｓＢ；ｆｏｓＢ形質転換Ｒａｔ－１Ａ細胞（Ｒａｔ－１Ａ（ＦｏｓＢ））、Ｒａｔ－１Ａ；　非形質転換Ｒａｔ－１Ａ細胞、ＦｏｓＢ－ＩＲＦ１－１　及びＦｏｓＢ－ＩＲＦ１－２；ｐＧＤＩＲＦ１　感染Ｒａｔ－１Ａ（ＦｏｓＢ）細胞クローン、ＦｏｓＢ－Ｃ－１及びＦｏｓＢ－Ｃ－２；　ｐＧＤ感染Ｒａｔ－１Ａ（ＦｏｓＢ）細胞クローン。

【００１０】

【実施例】

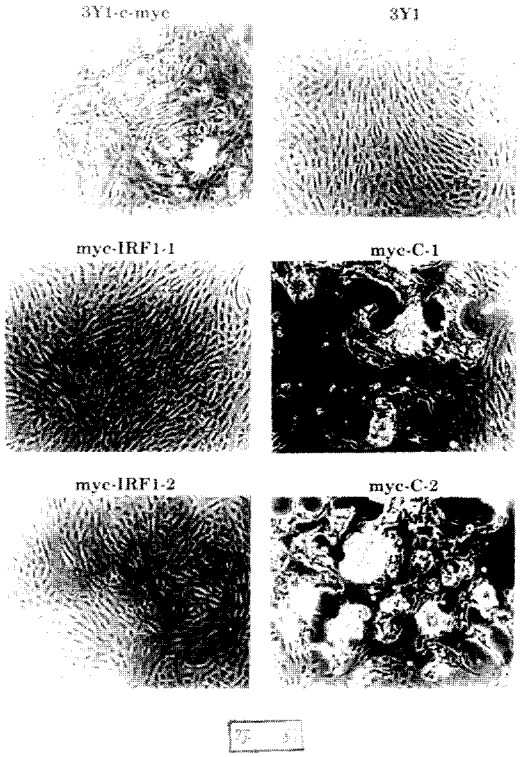
感染においてネズミのＩＲＦ－１　を発現するレトロウイルスｐＤＧＩＲＦ１　をあらかじめ記載されたように構築した（ハラダら著、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５９　、９７１　～９７４　頁、１９９３年）　。この目的のため、マウスＩＲＦ－１　ｃＤＮＡ（ミヤモトら著、Ｃｅｌｌ５４、９０３　～９１３　頁、１９８８年）　を、ｐＧＤ　ベクター（ダーレイ（Ｄａｌｅｙ）　ら著、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４７　、８２４　頁、１９９０年）　に挿入した。ＤＮＡ　構築物をψ２　細胞（マン（Ｍａｎｎ）ら著、Ｃｅｌｌ　３３　、１５３　頁、１９８３年）　にトランスフェクトし、続いて高い力価（～１ミリリットル当たり１０^{6}　コロニー形成単位）のウイルスを培地に放出した。それらをＮＩＨ　３Ｔ３　細胞にｎｅｏ　耐性を与える能力について分析した。ＩＲＦ－１　タンパクの発現を、ゲル－　シフト（ｇｅｌ－ｓｈｉｆｔ）　分析により確認した。ｃ－ｍｙｃ－形質転換３Ｙ１　細胞又はｆｏｓＢ－　形質転換Ｒａｔ－１Ａ細胞、ＲｍｙｃＹ１及びＲａｔ－１Ａ（ＦｏｓＢ）は、ラット又はヌードマウスにおいて足場非依存性成長及び増加した腫瘍形成性を、それぞれ、共に示した（シロキら著、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．６　、４３７９～４３８６頁、１９８６年；ナカベップら著、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１３、４１５７～４１６６頁、１９９３年）　。各細胞５×１０^{5}　個を、ハラダらにより使用された方法を正確に使用して、感染多重度（ｍ．ｏ．ｉ）１０　でｐＤＧＩＲＦ－１ウイルスにより感染させ、続いて限界希釈して単一のクローンを得た。形態学的調査及び腫瘍形成性試験（ヌードマウスモデル）を標準的な方法により行った。１又は２週間の後、これらの細胞のクローンは形質転換された表現型を失っていた。

【図面の簡単な説明】

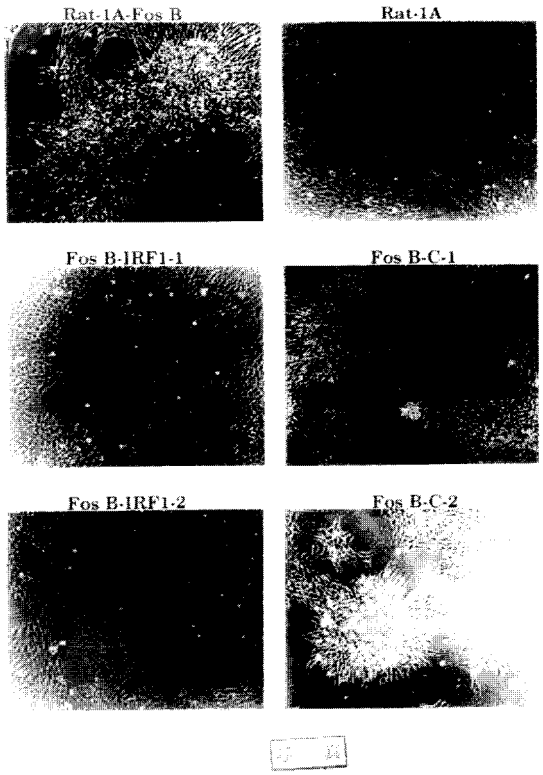
【図１】ＩＲＦ－１　のレトロウイルスによる導入に従って表現型を逆転したｃ－ｍｙｃ－形質転換３Ｙ１　細胞の形態の写真である。

【図２】ＩＲＦ－１　のレトロウイルスによる導入に従って表現型を逆転したｆｏｓＢ形質転換Ｒａｔ－１Ａ細胞の形態の写真である。

【図１】


3Y1-c-myc
3Y1
myc-IRF1-1
myc-C-1
myc-IRF1-2
myc-C-2

【図２】


Rat-1A-Fos B
Rat-1A
Fos B-IRF1-1
Fos B-C-1
Fos B-IRF1-2
Fos B-C-2

フロントページの続き

(74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(72)発明者 谷口 維紹
大阪府茨木市美穂ケ丘１９ Ａ－２０７

審査官 高堀 栄二

(56)参考文献 特表平０８－５０１６９１（ＪＰ，Ａ）
Science,Vol.259,No.5097(1993.Feb.)p.971-974
Mol.Cell.Biol.,Vol.6,No.12(1986)p.4379-4386
Mol.Cell.Biol.,Vol.13,No.7(1993.Jul.)p.4157-4166

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}, ＤＢ名)
JSTPlus(JOIS)
BIOSIS/WPI(DIALOG)
PubMed