

【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3部門第2区分

【発行日】平成18年3月9日(2006.3.9)

【公表番号】特表2005-526711(P2005-526711A)

【公表日】平成17年9月8日(2005.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2005-035

【出願番号】特願2003-560027(P2003-560027)

【国際特許分類】

C 0 7 H	5/06	(2006.01)
A 2 3 L	1/30	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	31/702	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
C 0 7 H	3/02	(2006.01)
C 0 8 B	37/00	(2006.01)
C 1 2 P	19/26	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/715	(2006.01)
C 1 2 R	1/01	(2006.01)

【F I】

C 0 7 H	5/06	C S P
A 2 3 L	1/30	Z
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	31/702	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
C 0 7 H	3/02	
C 0 8 B	37/00	Z
C 1 2 P	19/26	
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	37/20	
C 1 2 P	19/26	

C 1 2 R 1:01  
C 1 2 Q 1/02  
C 1 2 R 1:01

【手続補正書】

【提出日】平成18年1月20日(2006.1.20)

【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

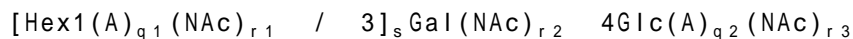
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：



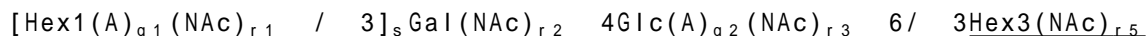
(式中、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$ および $s$ は各々独立に0または1であるが、但し、 $r_2$ および $q_2$ の少なくとも一方は1であり、

Hex1はガラクトース(Gal)、グルコース(Glc)またはマンノース(Man)であり、  
Aはウロン酸型の単糖残基またはウロン酸誘導体である。)

で表されるオリゴ糖配列あるいはヘリコバクター ピロリに対する結合能を有する該オリゴ糖配列の類似体または誘導体を含む、ヘリコバクター ピロリに対する結合性物質であって、対象物におけるヘリコバクター ピロリの存在によって生じる病態の予防または治療に用いるヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項2】

該オリゴ糖配列が、その還元末端に  $6\text{Hex3}(\text{NAc})_{r_5}$  構造または  $3\text{Hex3}(\text{NAc})_{r_5}$  構造をさらに含む下記式で表されることを特徴とする、請求項1に記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。



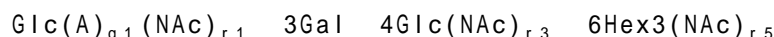
(式中、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$ 、 $s$ 、Hex1およびAは請求項1において定義したとおりであり、

$r_5$ は0または1であり、

Hex3はマンノース(Man)、ガラクトース(Gal)またはグルコース(Glc)である。)

【請求項3】

下記式：



(式中、 $q_1$ 、 $r_1$ 、 $r_3$ および $r_5$ は各々独立に0または1であり、

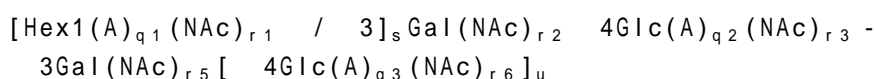
Aはウロン酸型の単糖残基またはウロン酸誘導体であり、

Hex3はマンノース(Man)、ガラクトース(Gal)またはグルコース(Glc)である。)

で表されるオリゴ糖配列あるいはヘリコバクター ピロリに対する結合能を有する該オリゴ糖配列の類似体または誘導体を含む、ヘリコバクター ピロリに対する結合性物質であって、対象物におけるヘリコバクター ピロリの存在によって生じる病態の予防または治療に用いるヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項4】

該オリゴ糖配列が、その還元末端に  $3\text{Gal}(\text{NAc})_{r_5} [ 4\text{Glc}(\text{A})_{q_3}(\text{NAc})_{r_6} ]_u$  構造をさらに含む下記式で表されることを特徴とする、請求項1に記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

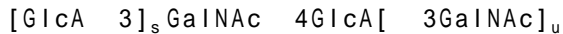


(式中、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$ 、 $s$ 、Hex1およびAは請求項1において定義したとおりであり、

q 3、r 5、r 6 および u は各々独立に 0 または 1 である。)

【請求項 5】

該オリゴ糖配列が、下記式で表される天然型コンドロイチン配列であることを特徴とする、請求項 1 に記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。



(式中、s および A は請求項 1 で定義したとおりであり、u は 0 または 1 であるが、但し、s と u のいずれかは 1 である。)

【請求項 6】

下記式からなる群より選ばれる少なくとも 1 種のオリゴ糖配列を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

Glc 3GalNAc 4Glc,  
 Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc 4Glc,  
 Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc 4Glc,  
 Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc,  
 Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc,  
 Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc 4Glc 3GalNAc,  
GlcA 3GalNAc 4GlcA,  
GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA,  
GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA,  
GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA,  
GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA,  
GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA,  
GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA,  
GalNAc 4GlcA 3GalNAc,  
GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc,  
GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc 4GlcA 3GalNAc,  
GalNAc 4Glc, そして  
GalNAc 4GlcA 。

【請求項 7】

該結合性物質が、多糖またはその結合体、に結合していることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項 8】

該結合性物質が糖脂質であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項 9】

該結合性物質が、少なくとも 2 種のオリゴ糖鎖を含有するオリゴマー分子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項 10】

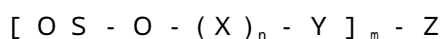
該結合性物質が、担体に結合していることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項 11】

該結合性物質が、ヘリコバクター ピロリに対して有効な抗生物質に共有結合していることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質またはその混合物あるいはヘリコバクター ピロリに対する結合能を有する結合性物質の類似体または誘導体であって、該結合性物質は、下記式で表される構造体である。



(式中、m は 1 以上の整数であり、n は 0 または 1 であり；

O S はオリゴ糖配列であり；

O は酸素原子であり；

X は単糖残基またはオリゴ糖残基であり；

Y はスペーサー、末端結合基あるいは該 O または該 X と Z の間の結合であり；

Z はオリゴ糖または多価の担体であり；

該 O S の Glc 還元末端または GlcNAc 還元末端は、該末端の C 1 位の酸素原子によって、該 Y および所望により該 X を介して該 Z に結合している。）

【請求項 13】

ヘリコバクター ピロリに対する結合または阻害に用いることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項 14】

薬剤として用いることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質を用いることを特徴とする、ヘリコバクター ピロリに対する結合能または阻害能を有する組成物の製造方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質を用いることを特徴とする、ヘリコバクター ピロリの存在によって生じる病態の治療用の医薬組成物の製造方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質を包含する、ヘリコバクター ピロリの存在によって生じる病態の治療用の医薬組成物。

【請求項 18】

慢性表在性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腺癌、ヒトの胃における非ホジキンリンパ腫、肝臓病、膵臓病、皮膚病、心臓病または自己免疫性胃炎、悪性貧血および非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）関連胃疾患を含む自己免疫疾患の治療あるいは乳幼児突然死症候群の予防に用いることを特徴とする、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質を用いた、ヘリコバクター ピロリの感染によって生じる病態の診断方法。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質を包含する栄養補助剤または栄養補助組成物。

【請求項 21】

乳幼児食品用であることを特徴とする、請求項 20 に記載の栄養補助剤または栄養補助組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質を用いることを特徴とする、バクテリア性付着因子の同定方法。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質または請求項 22 の方法によって同定されたバクテリア性付着因子を用いることを特徴とする、ヘリコバクター ピロリに対するワクチンの製造方法。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 12 のいずれかのヘリコバクター ピロリ結合性物質を用いることを特徴とする、ヘリコバクター ピロリの型の同定方法。

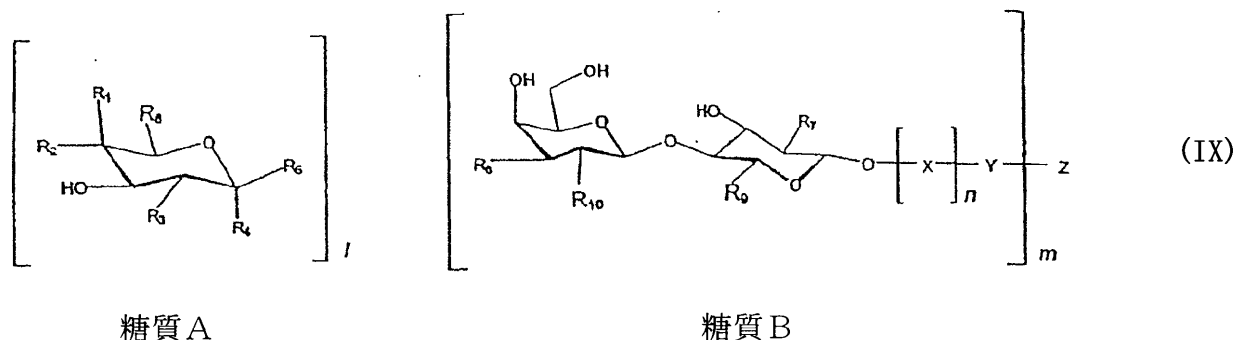
【請求項 25】

ヘリコバクター ピロリ結合アッセイに用いることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

## 【請求項 26】

下記式 (IX) で表されるオリゴ糖配列を含む、ヘリコバクター ピロリ結合性物質。

## 【化 1】



(式中、

m は 1 であり、l と n は各々独立に 0 または 1 であり；R<sub>1</sub> が H で R<sub>2</sub> が OH であるか、R<sub>1</sub> が OH で R<sub>2</sub> が H であるか、あるいは R<sub>1</sub> が H で R<sub>2</sub> がモノサッカリジル基またはオリゴサッカリジル基であり；R<sub>3</sub> は各々独立に -OH、アセトアミド基 (-NHCOCH<sub>3</sub>) またはアセトアミド類似体基であり；R<sub>7</sub> はアセトアミド基 (-NHCOCH<sub>3</sub>) またはアセトアミド類似体基であるが、但し、l が 1 である場合には、R<sub>4</sub> は -H であり、R<sub>5</sub> は R<sub>6</sub> と結合し、糖質 B との間に -アノマー グリコシド結合を形成するための酸素原子であるか、R<sub>5</sub> は -H であり、R<sub>4</sub> は R<sub>6</sub> と結合し、糖質 B との間に -アノマー グリコシド結合を形成するための酸素原子であり、l が 0 である場合には、R<sub>6</sub> は糖質 B に結合した -OH であり；

X はラクトシル残基、ガラクトシル残基、ポリ-N-アセチル-ラクトサミニル残基、あるいは O-グリカンオリゴ糖配列または N-グリカンオリゴ糖配列の一部である、単糖残基またはオリゴ糖残基であり；

Y はスペーサー、末端結合基あるいは該 O または該 X と Z の間の結合であり；

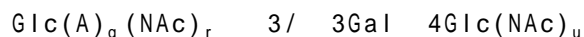
Z はオリゴ価または多価の担体であり、糖質 B の C 1 位と糖残基 X またはスペーサー Y との間の酸素結合 (-O-) は炭素結合 (-C-)、窒素結合 (-N-) または硫黄結合 (-S-) に置換することができ；

R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は各々独立に カルボン酸アミド、ヒドロキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>-OH) またはカルボン酸基またはそれらの エステル であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>10</sub> は各々独立に ヒドロキシシル基、アセトアミド基、アセトアミド基を模倣する基、O-アセチル基または O-アルキル基である。)

## 【請求項 27】

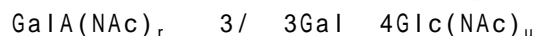
下記式のいずれかで表されるオリゴ糖配列、あるいはヘリコバクター ピロリに対する結合能を有する該オリゴ糖配列の類似体または誘導体を含む、ヘリコバクター ピロリ結合性物質。



(式中、q、r および u は各々独立に 0 または 1 であり、

A はウロン酸型の単糖残基またはウロン酸誘導体であるが、

但し 3 結合が含まれる場合には、q と r は同時に 0 または 1 である。)そして

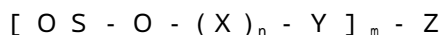


(式中、r および u は各々独立に 0 または 1 であり、

Aはウロン酸型の単糖残基またはウロン酸誘導体である。)

【請求項28】

請求項1～11のいずれかにおいて定義されているオリゴ糖配列あるいはヘリコバクターピロリに対する結合能を有する該オリゴ糖配列の類似体または誘導体を包含する、ヘリコバクターピロリ結合性を有する非酸性多価物質であって、該オリゴ糖配列が、請求項12において定義されている下記式で表される構造体の一部であることを特徴とするヘリコバクターピロリ結合性非酸性多価物質。



(式中、m、n、OS、O、X、Zは請求項12において定義した通りであり；

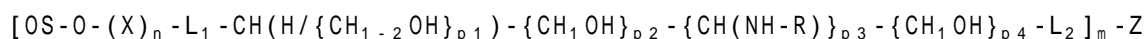
Yは親水性スパーサーである。)

【請求項29】

該親水性スパーサーが可とう性親水性スパーサーであることを特徴とする、請求項28に記載のヘリコバクターピロリ結合性非酸性多価物質。

【請求項30】

該構造体が、 $L_1-CH(H/\{CH_{1-2}OH\}_{p1})-\{CH_1OH\}_{p2}-\{CH(NH-R)\}_{p3}-\{CH_1OH\}_{p4}-L_2$ をYとして用いる下記式で表されることを特徴とする、請求項28に記載のヘリコバクターピロリ結合性非酸性多価物質。



(式中、

OSおよびXは請求項12において定義した通りであり；

$L_1$ および $L_2$ は結合基あって、各々独立に酸素原子、窒素原子、硫黄原子または炭素原子である結合原子あるいは置換基を形成する結合に含まれる2つの原子を包含し、該置換基を形成する結合は-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>-、-N-、-N(COCH<sub>3</sub>)-、-CO-NH-または-NH-CO-で表されるアミド基、-N-N-(ヒドラジン誘導体)、あるいは-O-Nまたは-N-Oで表されるアミノオキシ結合であり；

$L_1$ は該Xの還元末端のC1位に結合した結合基であり、nが0の場合には、 $L_1$ は-O-を置換して、該OSの還元末端のC1位に直接結合しており；

p1、p2、p3およびp4は各々独立に0～7の整数であるが、p1、p2、p3およびp4の少なくとも1つが1であり；

$\{CH_{1-2}OH\}_{p1}$ が分岐構造を表す場合には、末端基となるCH<sub>1-2</sub>OHはCH<sub>2</sub>OHであり、p1が1を超える場合には、該末端基をスパーサーである該Yの残りの部分に結合させるための第二級アルコール基である-CHOH-が存在し；

Rはアセチル基(-COCH<sub>3</sub>)、C<sub>1-4</sub>アシル基を有するアミド構造、アミンを形成するC<sub>1-4</sub>アルキル基または水素原子であり；

mは1を超える整数であり；

Zは多価の担体である。)

【請求項31】

下記式で表されるオリゴ糖配列を非還元末端として含むヘリコバクターピロリ結合性物質およびヘリコバクターピロリに対する結合能を有する該結合性物質の類似体または誘導体。



(式中、q、rおよびuは各々独立に0または1であり、

Aはウロン酸型の単糖残基またはウロン酸誘導体であるが、

該オリゴ糖配列はGal 3Gal 4Glc/GlcNAcではない。)

【請求項32】

バクテリア、毒素またはウイルスの結合用である、請求項27～31のいずれかに記載のヘリコバクターピロリ結合性物質。

【請求項33】

薬剤用である、請求項27～31のいずれかに記載のヘリコバクターピロリ結合性物質。

## 【請求項 3 4】

該オリゴ糖配列が、その還元末端からGalNAc、GlcNAc、GalまたはGlcに 1 - 6 結合していることを特徴とする、請求項 3 1 ~ 3 3のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。

## 【請求項 3 5】

該オリゴ糖配列が下記式で表されることを特徴とする、請求項 3 1 ~ 3 3のいずれかに記載のヘリコバクター ピロリ結合性物質。



(式中、q、r および A は請求項 3 1 において定義した通りである。)

## 【請求項 3 6】

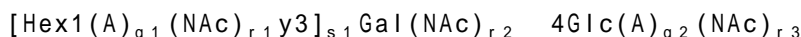
請求項 1 ~ 1 2のいずれかで定義したオリゴ糖配列のヒドロキシル基およびアセトアミド基からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を他の置換基に修飾して、修飾オリゴ糖配列を得、そして

修飾オリゴ糖配列の中からヘリコバクター ピロリに対する結合性または阻害性を示すものを検出する

ことを包含する、ヘリコバクター ピロリ結合性物質のスクリーニング方法。

## 【請求項 3 7】

下記式で表されることを特徴とする、ヘリコバクター ピロリ結合性物質。



(式中、q 1、q 2、r 1、r 2、r 3 および s 1 は各々独立に 0 または 1 であるが、r 2 および q 2 の少なくとも一方は 1 であり；

A はウロン酸型の単糖残基またはウロン酸誘導体であり；

Hex1 はガラクトース (Gal) またはグルコース (Glc) であり、A 基および / または N A c 基によってさらに修飾されていてもよく；

y は末端単糖残基のアノマー構造を示す または を表すが、

但し、

q 1 および q 2 の少なくとも一方が 1 である場合には、A はグルクロンアミドを表し、

s 1 が 0 である時、q 2 が 1 であり、且つ r 2 が 0 であるか、q 2 と r 2 と r 3 が同時に 1 であるか、q 2 と r 2 が同時に 1 であり、且つ r 3 は 0 であり、この場合も A はグルクロンアミドを表し、

s 1 が 1 である時、r 2 は 1 であり、q 1 および q 2 の少なくとも一方は 1 であるが、但し、上記式で表される分子は 2 個の非誘導化 結合グルクロン酸単位を含有しない。)

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 0

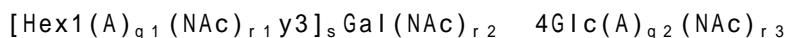
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 0】

## 発明の概要

本発明は、下記式で表されるオリゴ糖配列あるいは該オリゴ糖配列の類似体または誘導体を含む、ヘリコバクター ピロリを結合または阻害するための、ヘリコバクター ピロリ結合性物質またはレセプターに関する。



(式中、q 1、q 2、r 1、r 2、r 3 および s は各々独立に 0 または 1 であるが、但し、q 1、r 2 および q 2 の少なくとも一種が 1 であり；

Hex1 はヘキソース構造、好ましくはガラクトース (Gal)、グルコース (Glc) またはマンノース (Man) であり、最も好ましくは Gal または Glc であり、A 基および / または N A c 基によってさらに修飾されていてもよく；

y は末端単糖残基のアノマー構造を示す または を表す。)

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

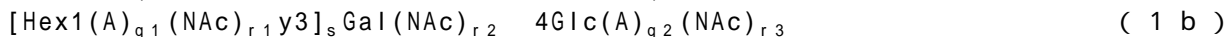
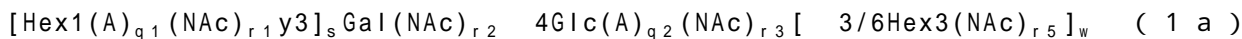
【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

好ましい構造の新規なヘリコバクター ピロリ結合性オリゴ糖配列は、下記式(1a)、または式(1a)中のwが0である最小構造を示す下記式(1b)のいずれかで表される、末端三糖または末端二糖からなる構造を含むものである。



(式中、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$ 、 $r_5$ 、sおよびwは各々独立に0または1であるが、但し、wが0の場合には、 $r_2$ 、 $q_1$ (sが1である場合)および $q_2$ の少なくとも一つが1であり、好ましくは $r_2$ および $q_2$ の少なくとも一つが1であり；

Hex1およびHex3はヘキソース構造、好ましくはガラクトース(Gal)、グルコース(Glc)またはマンノース(Man)であり、最も好ましくはGalまたはGlcであり、A基および/またはNAc基によってさらに修飾されていてもよく；

yは末端単糖残基のアノマー構造を示す または を表す。)

本発明は、上記ヘリコバクター ピロリ結合性オリゴ糖配列、あるいはヘリコバクター ピロリに対する結合能を有する該オリゴ糖配列の類似体または誘導体からなる、ヘリコバクター ピロリを結合または阻害する物質を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本発明の一つの態様は、下記式(2)~(4)でそれぞれ表される好ましいオリゴ糖配列あるいはヘリコバクター ピロリに対する結合能を有する該オリゴ糖配列の類似体または誘導体を含む、ヘリコバクター ピロリを結合または阻害する物質またはレセプターである。



(式中、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $q_3$ 、 $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$ 、 $r_5$ 、 $r_6$ 、sおよびuは各々独立に0または1であり；

Hex1およびHex3はヘキソース構造、好ましくはマンノース(Man)、ガラクトース(Gal)またはグルコース(Glc)であり、最も好ましくはGalまたはGlcであり、A基および/またはNAc基によってさらに修飾されていてもよく；

yは末端単糖残基のアノマー構造を示す または を表すが、

但し、

uが1である場合には、 $r_2$ 、 $q_2$ 、 $q_3$ および $r_5$ の少なくとも一つが1であり、好ましくは $r_2$ および $q_2$ の少なくとも一つが1である。)

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更



## 【補正の内容】

## 【0030】

本発明の一つの態様は、下記式(5)で表される好ましいオリゴ糖配列あるいはヘリコバクター ピロリに対する結合能を有する該オリゴ糖配列の類似体または誘導体を含む、ヘリコバクター ピロリを結合または阻害する物質またはレセプターである。

$$[\text{Hex1}(\text{A})_{q_1}(\text{NAc})_{r_1}\text{y3}]_s\text{Gal}(\text{NAc})_{r_2}\text{4Glc}(\text{A})_{q_2}(\text{NAc})_{r_3}\text{3/6}\{\text{B}\}_v\text{Hex3}(\text{NAc})_{r_5} \quad (5)$$
  
(式中、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$ 、 $r_5$ 、 $s$ 、および $v$ は各々独立に0または1であるが、 $r_2$ および $q_2$ の少なくとも一方は1であり；

Hex1、Hex2およびHex3はヘキソース構造、好ましくはマンノース(Man)、ガラクトース(Gal)またはグルコース(Glc)であり、最も好ましくはGalまたはGlcであり、A基および/またはNAc基によってさらに修飾されていてもよく；

Bは分岐構造であるHex2(NAc)<sub>r4</sub>3(式中、 $r_4$ は0または1である)を表し、 $v$ が0の場合には不在であり、 $v$ が1の場合には存在し；

yは末端単糖残基のアノマー構造を示す または を表す。)

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

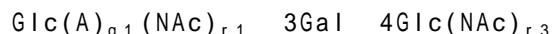
【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0038】

下記式で表される構造からなる、末端HNK-1型配列が好ましい。



(式中、 $q_1$ 、 $r_1$ および $r_3$ は各々独立に0または1である。)

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

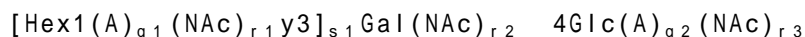
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0062】

好ましい結合性物質

さらに本発明は、多様な治療用途および他の用途に有用な、下記式で表される新規な結合性物質に関する。



(式中、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$ 、 $r_5$ および $s_1$ は各々独立に0または1であり；

Hex1はヘキソース構造、好ましくはガラクトース(Gal)またはグルコース(Glc)であり、A基および/またはNAc基によってさらに修飾されていてもよく；

yは末端単糖残基のアノマー構造を示す または を表すが、

但し、

$s_1$ が0である場合には、 $q_2$ が1であり、且つAはアミドを表し、

$s_1$ が1である時、 $q_1$ および $q_2$ が共に1である場合には、上記式で表される分子は2個の結合グルクロン酸単位を含有せず、 $q_1$ が1であり、 $q_2$ が0である場合には、yは を表すか、 $r_2$ は1であり、

Aは好ましくはグルクロン酸アミド、グルクロン酸メチルアミドまたはグルクロン酸エチルアミドを表す。)

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 0 9 6 】

式 (IX) において、 $R_9$  は好ましくはヒドロキシメチル基またはカルボン酸アミドであるが、 $R_8$  について記載したような誘導化に用いることもできる。

$R_3$  はヒドロキシル基、アセトアミド基、アセトアミド基を模倣する基 (例えば、 $C_{1-6}$  アルキルアミド、アリールアミド、または (N - エチル基や N - メチル基が好ましい) 2 級アミン)、O - アセチル基または O - アルキル基 (例えば、O - エチル基や O - メチル基) である。 $R_7$  および  $R_{10}$  は  $R_3$  と同じであるが、より好ましくは、アセトアミド基またはアセトアミド模倣基である。 $R_2$  も好ましくは Gal 4 - 末端を模倣した六員環構造を含有する。

## 【 手 続 補 正 9 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 1 2 2

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 1 2 2 】

本発明によると、親水性スパーサーは、1つまたは複数の - CHOH - および / またはアセトアミド基である - NHCOCH<sub>3</sub> やアルキルアミド基などのアミド側鎖を含有する可とう性鎖であることが好ましい。ヒドロキシル基および / またはアセトアミド基は *in vivo* における酵素的加水分解からスパーサーを保護する。可とう性という用語は、スパーサーが可とう性の結合を有し、可とう性ではない環構造を形成しないことを意味する。本発明において還元的アミン化反応によって得られた還元単糖残基は、可とう性親水性スパーサーの例である。可とう性親水性スパーサーはネオ糖脂質や多価結合体の非特異的結合を防止するために最適である。これは、例えば、医薬や機能性食品におけるバイオアッセイおよび生物活性において必須な最適活性である。

## 【 手 続 補 正 1 0 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 1 2 3

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 1 2 3 】

可とう性親水性リンカーを有する結合体は下記式 (10) で表される。

$[OS-O-(X)_n-L_1-CH(H/\{CH_{1-2}OH\}_{p1})-\{CH_1OH\}_{p2}-\{CH(NH-R)\}_{p3}-\{CH_1OH\}_{p4}-L_2}]_m-Z$  (10)  
(式中、

OS はヘリコバクター ピロリ結合性オリゴ糖配列であり、X は単糖残基またはオリゴ糖残基であり；

$L_1$  および  $L_2$  は結合基あって、各々独立に酸素原子、窒素原子、硫黄原子または炭素原子である結合原子あるいは置換基を形成する結合に含まれる2つの原子を包含し、該置換基を形成する結合は - O - 、 - S - 、 - CH<sub>2</sub> - 、 - N - 、 - N (COCH<sub>3</sub>) - 、 - CO - NH - または - NH - CO - で表されるアミド基、 - N - N - (ヒドラジン誘導体)、あるいは - O - N または - N - O で表されるアミノオキシ結合であり；

$L_1$  は該 X の還元末端の1位炭素に結合した結合基であり、n が0の場合には、 $L_1$  は - O - を置換して、該 OS の還元末端の1位炭素に直接結合しており；

p 1、p 2、p 3 および p 4 は各々独立に0～7の整数であるが、p 1、p 2、p 3 および p 4 の少なくとも1つが1であり；

$\{CH_{1-2}OH\}_{p1}$  が分岐構造を表す場合には、末端基となる CH<sub>1-2</sub>OH は CH<sub>2</sub>OH であり、p 1 が1を超える場合には、該末端基をスパーサーである該 Y の残りの部分に結合させるための第二級アルコール基である - CHOH - が存在し；

R は好ましくはアセチル基 (- COCH<sub>3</sub>)、 $C_{1-4}$  アシル基 (好ましくは親水性の基、例えばヒドロキシアルキル基) を有するアミド構造、水素原子、またはアミンを形成する  $C_{1-4}$  アルキル基であるか、または R が Z に連結する結合であり、 $L_2$  は糖鎖末端基の1つ

または2つの原子であり；

mは1を超える整数であり；

Zは多価の担体である。）

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0125】

式(10)に示した可とう性親水性スペーサーを有する好ましい多価構造体には、次のヘリコバクターピロリ結合性オリゴ糖配列が含まれる：(OS) 1-3がGal 4Glc(red)-Zに結合したもの、OS 6GlcNAc(red)-ZおよびOS 6GalNAc(red)-Z。式中、"(red)"は還元末端単糖および多価担体Zのアミン基の還元的アミン化によって得られたアミン結合構造である。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0139】

グリコスフィンゴ脂質類 - 図1のAおよびBに示した実験に用いた純粋なグリコスフィンゴ脂質は、(Karlsson, 1987)の記載に従って、表1に示した原料の全酸性画分または全非酸性画分から調製した。一般的に、個々のグリコスフィンゴ脂質は全グリコスフィンゴ脂質画分のアセチル化(Handa, 1963)によって得られ、ケイ酸カラムクロマトグラフィを繰り返すことで分離し、次いでマスペクトル分析(Samuelsson *et al.*, 1990)、NMR(Falk *et al.*, 1979a,b,c; Koerner Jr *et al.*, 1983)および分解的手法(degradative procedures)(Yang and Hakomori, 1971; Stellner *et al.*, 1973)によって特徴付けた。ウサギ胸腺由来の糖脂質については後述する。