(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7292306号
(P7292306)

(45)発行日　令和5年6月16日(2023.6.16)

(24)登録日　令和5年6月8日(2023.6.8)

(51)国際特許分類

Ｇ０１Ｎ　33/68　(2006.01)	Ｇ０１Ｎ	33/68	ＺＮＡ	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｅ	
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	

ＦＩ

請求項の数　12　（全18頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-555818(P2020-555818)
(86)(22)出願日　平成31年4月12日(2019.4.12)
(65)公表番号　特表2021-521437(P2021-521437A)
(43)公表日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(86)国際出願番号　PCT/AU2019/050334
(87)国際公開番号　WO2019/195897
(87)国際公開日　令和1年10月17日(2019.10.17)
審査請求日　令和4年3月31日(2022.3.31)
(31)優先権主張番号　2018901242
(32)優先日　平成30年4月13日(2018.4.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)

(73)特許権者　502386053
バイオノミックス リミテッド
オーストラリア５０６３サウス・オーストラリア、イーストウッド、グリーンヒル・ロード２００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井 陽子
(72)発明者　ティナ・ラブラノス
オーストラリア５０３１サウス・オーストラリア州スバートン、ダルグリッシュ・ストリート３１番、バイオノミックス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　処置に対する応答をモニターする方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、

ａ）対象から採取されたサンプルにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）と組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比を決定すること；ここで、対象はサンプル採取前にＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が投与されている；

ｂ）前記ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比を、対照サンプルにおけるＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較すること；ここで、対照サンプルは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与前に対象から採取されたサンプルである

を含み、ここで、対照サンプルと比較して、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が投与されている対象から採取されたサンプルにおいて発現レベル比が変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す、方法。

【請求項２】

対象が過剰増殖性疾患を患っている、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

過剰増殖性疾患が癌である、請求項２に記載の方法。

【請求項４】

癌が、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、胃癌、肝臓癌または肺癌を包含する癌である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、ＬＧＲ５受容体のアロステリック調節剤である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、ＡＢ１抗体またはそのフラグメントである、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を有効成分として含む医薬組成物であって、請求項１～６のいずれかに記載の方法によってＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して応答性であることが示された対象に投与される、医薬組成物。
【請求項８】
対象において過剰増殖性疾患を処置するための、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
処置される過剰増殖性疾患が癌である、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
処置される癌が、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、胃癌、肝臓癌または肺癌を包含する癌である、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
有効成分として含まれるＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、ＬＧＲ５受容体のアロステリック調節剤である、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
有効成分として含まれるＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、Ａｂ１抗体またはそのフラグメントである、請求項１１に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ファーマコゲノミクスの分野に関する。特に、癌処置に対する対象の応答をモニターする方法における薬力学マーカーの使用を提供する。
【背景技術】
【０００２】
結腸直腸癌は米国において診断される癌のなかで４番目に多い種類の癌であり、２０１７年の症例数は米国だけで約９５０００であった。結腸直腸癌は、米国における癌関連死の原因として、女性では３番目、男性では２番目に多い。結腸直腸癌は、結腸または直腸において発症しうる。症状はしばしば、結腸または直腸の内壁上に生じうるポリープとして始まる。そのようなポリープのいくつかが、時間の経過につれ癌に発展する。
【０００３】
ロイシンリッチリピート含有Ｇタンパク質共役受容体５（ＬＧＲ５）は、活発に分裂する腸幹細胞の表面に見られる７回膜貫通タンパク質で、Ｗｎｔ／β－カテニンシグナル伝達経路のアゴニストである。そのようなＬＧＲ５陽性幹細胞は、延長された寿命を有し、コンスタントなターンオーバーを示し、それゆえ癌を引き起こす変異を獲得する確率が高い。そのような変異は娘細胞に受け継がれ、これが癌を生じうる。ＬＧＲ５はステージＩＶ転移性結腸直腸癌患者において高発現することがわかっており、癌治療の標的とされる。
【０００４】
治療薬を投与される患者の応答をモニターするために、薬力学（ＰＤ）マーカーが用いられうる。患者が治療に適切に応答していないことをＰＤマーカーが示す場合、該治療薬の投与量を増加もしくは減少するか、または投与を中断することができる。したがって、ＬＧＲ５標的化治療に関するＰＤマーカーを開発する必要がある。このアプローチによって、患者が確実に最適な治療を受けられるようにすることができる。適当なＰＤマーカー

の同定は、投与後の作用メカニズムを理解するためにも役立ちうる。
【発明の概要】
【０００５】
本発明は、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法を開示する。
【０００６】
一側面において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；および
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）と組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す、方法、が提供される。
【０００７】
他の一側面において、過剰増殖性疾患を有する対象をＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤で処置する方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること；ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す；および
ｃ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して応答性であることがわかった対象を処置すること
を含む方法、が提供される。
【０００８】
一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は、ＬＧＲ５受容体アゴニストまたはアンタゴニストである。
【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１】図１は、ＡＢ１用量別にグループ分けされた患者において、処置時点毎に群として分析したＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の評価を示すグラフである。Ａ）投与レベル２．５ｍｇ／ｋｇの患者における各時点の血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の平均±ＳＥＭ。Ｂ）投与レベル５ｍｇ／ｋｇの患者における各時点の血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の平均±ＳＥＭ。Ｃ）投与レベル１０ｍｇ／ｋｇの患者における各時点の血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の平均±ＳＥＭ。Ｄ）投与レベル１５ｍｇ／ｋｇの患者における各時点の血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の平均±ＳＥＭ。１５ｍｇ／ｋｇのＡＢ１による処置群において、ベースラインと２２日目の比較、およびベースラインとサイクル２の１日目の比較において有意差が認められた。統計学的分析は、一元ＡＮＯＶＡおよびTukeyの多重比較検定によって行い、ｐ≦０．０５＊、およびｐ≦０．０１＊＊であった。
【図２】図２は、１５ｍｇ／ｋｇのＡＢ１が投与されたＫＲＡＳ野生型とＫＲＡＳ変異型の患者におけるＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の評価を示すグラフである。Ａ）１処置サイクルにわたり分析したＫＲＡＳ野生型群の血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比。Ｂ）１処置サイクルにわたり分析したＫＲＡＳ変異型群の血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比。有意差は、１５ｍｇ／ｋｇのＡＢ１で処置されたＫＲＡＳ変異型群におけるベースラインとサイクル２の１日目の比較においてのみ認められた。統計学的分析は、一元ＡＮＯＶＡおよび

Tukeyの多重比較検定によって行い、ｐ≦０．０５＊、およびｐ≦０．０１＊＊であった。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
本発明は、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法を開示する。
【００１１】
ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；および
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）と組織メタロプロテイナーゼ組織物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す、方法、が提供される。
【００１２】
他の一側面において、過剰増殖性疾患を有する対象をＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤で処置する方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること；ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す；および
ｃ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して応答性であることがわかった対象を処置すること
を含む方法、が提供される。
【００１３】
一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤を対象に投与すること；および
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）と組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤に対して対象が応答性であることを示す、方法、が提供される。
【００１４】
他の一態様において、過剰増殖性疾患を有する対象をＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤で処置する方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤を対象に投与すること；
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること；ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤に対して対象が応答性であることを示す；および

ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達阻害剤に対して応答性であることがわかった対象を処置すること
を含む方法、が提供される。
【００１５】
一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達アゴニストによる処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達アゴニストを対象に投与すること；
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達アゴニストを対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）と組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達アゴニスト投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達アゴニストに対して対象が応答性であることを示す、方法、が提供される。
【００１６】
一態様において、ＬＧＲ５受容体アゴニストによる処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、
ａ）ＬＧＲ５受容体アゴニストを対象に投与すること；
ｂ）ＬＧＲ５受容体アゴニストを対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＬＧＲ５受容体アゴニスト投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＬＧＲ５受容体アゴニストに対して対象が応答性であることを示す、方法、が提供される。
【００１７】
一態様において、過剰増殖性疾患を有する対象をＬＧＲ５受容体アゴニストで処置する方法であって、
ａ）ＬＧＲ５受容体アゴニストを対象に投与すること；
ｂ）ＬＧＲ５受容体アゴニストを対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること；ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＬＧＲ５受容体アゴニスト投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＬＧＲ５受容体アゴニストに対して対象が応答性であることを示す；および
ｃ）ＬＧＲ５受容体アゴニストに対して応答性であることがわかった対象を処置すること
を含む方法、が提供される。
【００１８】
一態様において、ＡＢ１抗体による処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、
ｃ）ＡＢ１抗体を対象に投与すること；
ｂ）ＡＢ１抗体を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＡＢ１抗体投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して低下していることは、ＡＢ１抗体に対して対象が応答性であることを示す、方法、が提供される。
【００１９】
一態様において、過剰増殖性疾患を有する対象をＡＢ１抗体で処置する方法であって、
ａ）ＡＢ１抗体を対象に投与すること；
ｂ）ＡＢ１抗体を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること；ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＡＢ１抗体投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と

比較して低下していることは、ＡＢ１抗体に対して対象が応答性であることを示す；および
ｃ）ＡＢ１抗体に対して応答性であることがわかった対象を処置すること
を含む方法、が提供される。
【００２０】
一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、
ｃ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；および
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）と組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比の変化は、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す、方法、が提供される。
【００２１】
一態様において、過剰増殖性疾患を有する対象をＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤で処置する方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること；ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比の変化は、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す；および
ｃ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して応答性であることがわかった対象を処置すること
を含む方法、が提供される。
【００２２】
一態様において、対象は過剰増殖性疾患を患っている。過剰増殖性疾患は癌でありうる。
【００２３】
用語「癌」および「癌の」は、典型的には、制御されない細胞増殖によって部分的に特徴付けられる哺乳動物の生理学的状態をさすか、またはそれについて述べるものである。本書において、用語「癌」は、初期および末期を包含する非転移性および転移性の癌をさす。用語「前癌」とは、典型的に癌に先行するまたは癌に発展する状態または増殖をいう。「非転移性」とは、良性であるか、または原発部位に留まりリンパもしくは血管系または原発部位以外の組織に浸潤していない癌を意味する。通常、非転移性癌は、ステージ０、ＩまたはIIの任意の癌、および場合によりステージIIIの癌である。「初期癌」とは、浸潤性もしくは転移性でない癌、またはステージ０、ＩもしくはIIの癌として分類される癌を意味する。「末期癌」とは通常、ステージIIIまたはステージIVの癌をさすが、ステージIIの癌またはステージIIの癌のサブステージをもさしうる。当業者は、ステージIIの癌の、初期癌であるか末期癌であるかの分類は、癌の種類によることを理解しうる。
【００２４】
一態様において、癌はＬＧＲ５＋細胞を有する器官の癌である。一態様において、癌はＬＧＲ５＋幹細胞を有する器官の癌である。一態様において、癌はＬＧＲ５＋幹細胞を有する器官の癌からの転移癌である。
【００２５】
一態様において、癌は、例えば肝細胞癌（肝臓癌）および胃癌といった、ＬＧＲ５を過剰発現することが知られ、したがってＬＧＲ５標的化抗体により処置される可能性のある癌である。
【００２６】
一態様において、癌は、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、肝臓癌、胃癌または肺癌を包含する癌である。
【００２７】

いくつかの態様において、癌は、結腸癌、転移性結腸直腸癌、転移性膵臓癌、トリプルネガティブ乳癌、または小細胞肺癌を包含する癌である。

【００２８】

いくつかの態様において、癌は、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、または肺癌を包含する癌である。いくつかの態様において、癌は、ＡＰＣ変異を含む結腸癌、ＫＲＡＳ変異を含む結腸癌、転移性結腸直腸癌、転移性膵臓癌、トリプルネガティブ乳癌、または小細胞肺癌を包含する癌である。

【００２９】

一態様において、癌は結腸直腸癌である。用語「結腸直腸癌」は、結腸癌または直腸癌をさしうる。他の一態様において、癌は、膵臓癌または胃癌である。

【００３０】

用語「投与する」とは、本発明の組成物を対象に接触させるか、適用するか、または提供することをいう。

【００３１】

本書において、用語「処置する」とは、（１）疾患の１つまたはそれ以上の症状の出現を防止または遅延すること；（２）疾患または１つもしくはそれ以上の疾患症状の発症を抑止すること；（３）疾患を軽減すること、すなわち、疾患または少なくとも１つもしくはそれ以上の疾患症状の改善をもたらすこと；および／または（４）１つまたはそれ以上の疾患症状の重篤度の低下をもたらすこと、を意味しうる。

【００３２】

本明細書を通して、用語「対象」とは、ヒトを意味すると理解されるか、または家畜もしくはコンパニオンアニマルでありうる。本発明の方法はヒトの処置用であることが特に意図されるが、イヌおよびネコといったコンパニオンアニマル、ならびにウマ、ウシおよびヒツジといった家畜、または霊長類、ネコ科、イヌ科、ウシ科および有蹄類といった動物園動物の処置を包含する動物の処置にも適用可能である。「対象」は、人、患者または個体を包含し得、任意の年齢または性別のものであり得る。

【００３３】

本書において「発現」とは、ＤＮＡがｍＲＮＡに転写されるプロセス、および／または転写されたｍＲＮＡがその後ペプチド、ポリペプチドもしくはタンパク質に翻訳されるプロセスをさす。ポリヌクレオチドがゲノムＤＮＡ由来である場合、発現は、真核生物細胞におけるｍＲＮＡのスプライシングを包含しうる。

【００３４】

一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は、ＬＧＲ５のアロステリック調節剤である。一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は、ＬＧＲ５受容体阻害剤（またはアンタゴニスト）である。一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は、ＬＧＲ５受容体アンタゴニストである。ＬＧＲ５受容体阻害剤またはアンタゴニストは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達の下流シグナル伝達の低下をもたらしうる。

【００３５】

一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は、ＬＧＲ５受容体アゴニストである。ＬＧＲ５受容体アゴニストは、ＬＧＲ５受容体に結合し、ＬＧＲ５受容体を介してＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達の下流シグナル伝達の増加をもたらしうる。一態様において、ＬＧＲ５受容体アゴニストは、R-Spondinリガンドである。一態様において、ＬＧＲ５受容体アゴニストは、抗ＬＧＲ５抗体またはそのフラグメントである。一態様において、ＬＧＲ５受容体アゴニストは、ＡＢ１抗体またはそのフラグメントである。

【００３６】

一態様において、本発明の方法は、ＡＢ１を１５ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与することを含む。

【００３７】

本書において、用語「抗体」は、合成抗体、モノクローナル抗体、組換えにより作製さ

れた抗体、イントラボディ、多重特異性抗体（二重特異性抗体を包含する）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、合成抗体、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）フラグメント、ジスルフィド架橋Ｆｖ（ｓｄＦｖ）（二重特異性ｓｄＦｖを包含する）、および抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、ならびに前記任意のもののエピトープ結合フラグメントを包含するが、それに限定されない。本書に記載されるいくつかの態様の抗体は、単一の特異性、二重特異性、三重特異性またはより多重の特異性を有しうる。多重特異性抗体は、あるポリペプチドの複数の異なるエピトープに特異的でありうるか、またはポリペプチドと異種エピトープ、例えば異種ポリペプチドもしくは固体支持体材料とに特異的でありうる。

【００３８】

一態様において、抗体は、抗体フラグメント（例えばｓｃＦｖ、ｄｓ－Ｆｖ、ｄｓ－ＳｃＦｖ、ｓｄＡｂおよびディアボディ）である。

【００３９】

本書において、ＬＧＲ５は、ＮＣＢＩ受託番号ＮＰ００３６５８．１のポリペプチドまたはそのフラグメント（ＮＭ００３６６７．２中のコーディングヌクレオチド配列またはそのフラグメントによりコードされる）を包含するヒトＬＧＲ５を包含するが、それに限定されない。ＮＣＢＩ受託番号ＮＰ００３６５８．１のアミノ酸配列および全エントリーならびにＮＭ００３６６７．２のヌクレオチド配列および全エントリーの全部を、参照により本書の一部とする。ここで意図されるＬＧＲ５フラグメントの例は、ＬＧＲ５のエクトドメイン、膜貫通ドメイン、または細胞内ドメイン、およびその一部を包含する。

【００４０】

いくつかの態様は、ＵＳ９５４６２１４Ｂ２（その全体が参照により本書に組み込まれる）に詳細に記載される１８Ｇ７Ｈ６Ａ３および１８Ｇ７Ｈ６Ａ１と称される抗ＬＧＲ５抗体を包含する抗ＬＧＲ５抗体の軽鎖および／または重鎖を生産するハイブリドーマに関する。

【００４１】

さまざまな態様が、ＵＳ９５４６２１４Ｂ２（その全体が参照により本書に組み込まれる）に詳細に記載される１８Ｇ７Ｈ６Ａ３および１８Ｇ７Ｈ６Ａ１と称される抗ＬＧＲ５抗体の任意のものを包含する抗ＬＧＲ５抗体の軽鎖および／または重鎖をコードする核酸分子を含むベクターに関する。

【００４２】

さまざまな態様において、抗体のグリコシル化が改変されうる。例えば、アグリコシル化抗体が作製されうる（すなわち、抗体がグリコシル化を欠く）。例えば標的抗原に対する抗体の親和性を高めるように、グリコシル化が改変されうる。そのような炭水化物改変は、例えば抗体配列中の１つまたはそれ以上のグリコシル化部位の改変によって達成されうる。例えば、１つまたはそれ以上の可変領域フレームワークグリコシル化部位の排除をもたらす１つまたはそれ以上のアミノ酸置換がなされ得、それによって該部位でのグリコシル化が排除され得る。そのようなアグリコシル化により、抗原に対する抗体の親和性が高められうる。

【００４３】

いくつかの態様において、本書に記載される抗ＬＧＲ５抗体は、ＧＹＳＦＴＡＹＷ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１、ＩＬＰＧＳＤＳＴ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２、およびＡＲＳＧＹＹＧＳＳＱＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３を含む。いくつかの態様において、本書に記載される抗ＬＧＲ５抗体は、ＥＳＶＤＳＹＧＮＳＦ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＬＴＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２配およびＱＱＮＡＥＤＰＲＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【００４４】

いくつかの態様において、本書に記載される抗ＬＧＲ５抗体（ＡＢ１と称されるもの）は、ＧＹＳＦＴＡＹＷ（配列番号１）を含む重鎖ＣＤＲ１列、ＩＬＰＧＳＤＳＴ（配列番号２）を含む重鎖ＣＤＲ２、ＡＲＳＧＹＹＧＳＳＱＹ（配列番号３）を含む重鎖ＣＤＲ３

、ＥＳＶＤＳＹＧＮＳＦ（配列番号４）を含む軽鎖ＣＤＲ１、ＬＴＳ（配列番号５）を含む軽鎖ＣＤＲ２、およびＱＱＮＡＥＤＰＲＴ（配列番号６）を含む軽鎖ＣＤＲ３を含む。

【００４５】

一態様において、抗ＬＧＲ５抗体は、

【化１】

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTAYWIEWVRQA
PGKGLEWIGEILPGSDSTNYNEKFKGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAVYYCARSG
YYGSSQYWGQGTLVTVSS （配列番号７）

の配列を有する重鎖可変ドメインを含む。

【００４６】

一態様において、抗ＬＧＲ５抗体は、

【化２】

MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVDSYGNSFMHW
YQQKPGQPPKLLIYLTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTINPVEANDAATYYCQQNAEDP
RTFGGGTKLEIK （配列番号８）

の配列を有する軽鎖可変ドメインを含む。

【００４７】

他の一態様は、抗ＬＧＲ５抗体、例えばＡＢ１の任意の部分における保存的アミノ酸置換の導入を含む。「保存的アミノ酸置換」が、機能的に等価なアミノ酸を置換するアミノ酸置換をいうことは、当分野でよく知られている。保存的アミノ酸変異は、その結果であるペプチドのアミノ酸配列においてサイレントな変化をもたらす。例えば、同様の極性を有する１つまたはそれ以上のアミノ酸は機能的等価物として作用し、ペプチドのアミノ酸配列中にサイレントな変化をもたらす。荷電が中性である置換、およびある残基の、より小さい残基による置換も、それら残基が属性の異なるものであったとしても、「保存的置換」と考えうる（例えばフェニルアラニンの、より小さいイソロイシンによる置換）。

【００４８】

本書において、用語「核酸」、およびポリヌクレオチドといった等価な用語は、任意の長さの重合形態のヌクレオチド、例えばリボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチドまたはペプチド核酸（ＰＮＡ）で、プリンおよびピリミジン塩基、または他の天然の、化学的もしくは生化学的に修飾された、非天然のまたは誘導体化されたヌクレオチド塩基を含むものをさす。核酸は、二本鎖または一本鎖でありうる。一本鎖核酸というとき、センスまたはアンチセンス鎖のことをいうことを包含する。ポリヌクレオチドの骨格は、ＲＮＡまたはＤＮＡに典型的に見られうるように糖およびリン酸基を含みうるか、または修飾もしくは置換された糖もしくはリン酸基を含みうる。ポリヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド、例えばメチル化されたヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログを含みうる。ヌクレオチドの配列中に非ヌクレオチド成分が介在しうる。用語ヌクレオシド、ヌクレオチド、デオキシヌクレオシドおよびデオキシヌクレオチドは全般に、当該ヌクレオシド、ヌクレオチド、デオキシヌクレオシドおよびデオキシヌクレオチドの相補体、フラグメントおよびバリアント、またはそのアナログを包含する。

【００４９】

本書に記載されるＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は、非経口投与されうる。ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は、血流中、組織中、筋肉中、または内部臓器中に直接投与されうる。投与は全身的であり得、例えば注射または点滴によるものでありうる。投与は局所的でありうる。適当な投与方法は、静脈内、動脈内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、網膜下、硝子体内、前房内、筋肉内、滑膜内部および皮下を包含する。適当な投与用デバイスは、有針（マイクロ針を包含する）注射器、無針注射器、

および点滴技術を包含する。

【００５０】

ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤は通常、１つまたはそれ以上の薬学的に許容しうる賦形剤を伴う製剤として投与されうるが、必ずしもその必要はない。用語「賦形剤」は、本開示の化合物、他の脂質成分および生物学的活性物質以外の任意の成分を包含する。賦形剤は、機能的特性（例えば薬物放出速度調節）および／または非機能的特性（調製用の助剤または希釈剤）を製剤に付与しうる。賦形剤の選択は、特定の投与様式、溶解性および安定性に対する賦形剤の効果、ならびに投与形態の性質といった因子に大きく依存しうる。

【００５１】

非経口製剤は典型的には、水性または油性の溶液または懸濁液である。製剤が水性である場合、糖（グルコース、マンニトール、ソルビトール等を包含するがそれに限定されない）、塩、炭水化物および緩衝剤（好ましくはｐＨを３～９とする）といった賦形剤が使用されうるが、適用によっては、製剤は、非水性の無菌溶液で、または無菌パイロジェン不含有水（ＷＦＩ）といった適当なベヒクルと組み合わせて用いられる乾燥形態で、より適切に調製されうる。

【００５２】

用語「サンプル」は、任意の生物学的組織または流体のものでありうる。サンプルは、患者に由来するサンプルでありうる。そのようなサンプルは、血液、血清、血漿、尿、唾液、精液、乳房滲出液、脳脊髄液、涙液、痰、粘液、リンパ、サイトゾル、腹水、胸膜滲出液、腹腔液、羊水、膀胱洗浄液、および気管支肺胞洗浄液、血液細胞（例えば白血球）、組織もしくは生検サンプル（例えば腫瘍生検）、またはそれに由来する細胞を包含するがそれに限定されない。生物学的サンプルは、組織切片、例えば組織学的目的で採取された凍結切片をも包含しうる。

【００５３】

一態様において、方法は、対象から採取されたサンプルにおけるＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１の発現レベルを測定することを伴う。これには、対象から生物学的材料のサンプルを当分野で知られる方法を用いて採取することを伴いうる。ＭＭＰ－１およびＴＩＭＰ－１の発現レベルを測定するステップは、ＥＬＩＳＡ、ウエスタンブロッティング、ＲＩＡ（ラジオイムノアッセイ）、核酸ベース（例えばポリメラーゼ連鎖反応ベースの技術）またはタンパク質ベースのアプタマー技術、ＨＰＬＣ（高性能液体クロマトグラフィー）、ＳＰＲ（表面プラズモン共鳴）、質量分析を包含する適当な手段によって行いうる。その後、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比（ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１）を決定しうる。

【００５４】

一態様において、方法は、対象から、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与の前にサンプルを採取し、該サンプルにおけるＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベルの比を決定することを含む。

【００５５】

他の一態様において、方法は、対象から、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与の後にサンプルを採取し、該サンプルにおけるＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベルの比を決定することを含む。

【００５６】

一態様において、方法は、対象へのＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与後に採取されたサンプルにおけるＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比と、対象へのＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与前に採取されたサンプルにおけるＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比とを比較することを含む。

【００５７】

ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１に加えて、１つまたはそれ以上のさらなるバイオマーカーを測定しうる。

【００５８】
一態様において、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比の変化は、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比の増加である。
【００５９】
一態様において、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比の増加は、対象がＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対し応答性であることを示す。ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１比の増加は、１．１倍、１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、１．６倍、１．７倍、１．８倍、１．９倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１１倍、１２倍、１３倍、１４倍、１５倍、１６倍、１７倍、１８倍、１９倍、２０倍、２１倍、２２倍、２３倍、２４倍、２５倍、２６倍、２７倍、２８倍、２９倍、３０倍、３１倍、３２倍、３３倍、３４倍、３５倍、３６倍、３７倍、３８倍、３９倍、４０倍、４１倍、４２倍、４３倍、４４倍、４５倍、４６倍、４７倍、４８倍、４９倍、５０倍、５１倍、５２倍、５３倍、５４倍、５５倍、５６倍、５７倍、５８倍、５９倍、６０倍、６１倍、６２倍、６３倍、６４倍、６５倍、６６倍、６７倍、６８倍、６９倍、７０倍、７１倍、７２倍、７３倍、７４倍、７５倍、７６倍、７７倍、７８倍、７９倍、８０倍、８１倍、８２倍、８３倍、８４倍、８５倍、８６倍、８７倍、８８倍、８９倍、９０倍、９１倍、９２倍、９３倍、９４倍、９５倍、９６倍、９７倍、９８倍、９９もしくは１００倍またはその間の増加である。
【００６０】
一態様において、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比の変化は、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比の低下である。
【００６１】
一態様において、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比の低下は、対象がＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対し応答性であることを示す。ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１比の低下は、１．１倍、１．２倍、１．３倍、１．４倍、１．５倍、１．６倍、１．７倍、１．８倍、１．９倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１１倍、１２倍、１３倍、１４倍、１５倍、１６倍、１７倍、１８倍、１９倍、２０倍、２１倍、２２倍、２３倍、２４倍、２５倍、２６倍、２７倍、２８倍、２９倍、３０倍、３１倍、３２倍、３３倍、３４倍、３５倍、３６倍、３７倍、３８倍、３９倍、４０倍、４１倍、４２倍、４３倍、４４倍、４５倍、４６倍、４７倍、４８倍、４９倍、５０倍、５１倍、５２倍、５３倍、５４倍、５５倍、５６倍、５７倍、５８倍、５９倍、６０倍、６１倍、６２倍、６３倍、６４倍、６５倍、６６倍、６７倍、６８倍、６９倍、７０倍、７１倍、７２倍、７３倍、７４倍、７５倍、７６倍、７７倍、７８倍、７９倍、８０倍、８１倍、８２倍、８３倍、８４倍、８５倍、８６倍、８７倍、８８倍、８９倍、９０倍、９１倍、９２倍、９３倍、９４倍、９５倍、９６倍、９７倍、９８倍、９９もしくは１００倍またはその間の低下である。
【００６２】
一態様において、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）および組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比は、対象へのＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与後の適当な時間内に決定される。該時間は、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、３０日、３１日、３２日、３３日、３４日、３５日、３６日、３７日、３８日、３９日、４０日、４１日、４２日、４３日、４４日、４５日、４６日、４７日、４８日、４９日、５０日、５１日、５２日、５３日、５４日、５５日、５６日、５７日、５８日、５９日、６０日、６１日、６２日、６３日、６４日、６５日、６６日、６７日、６８日、６９日、７０日、７１日、７２日、７３日、７４日、７５日、７６日、７７日、７８日、７９日、８０日、８１日、８２日、８３日、８４日、８５日、８６日、８７日、８８日、８９日もしくは９０日またはその間でありうる。
【００６３】

本書において、対象を処置する方法も提供される。一態様において、方法は、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤で対象を処置することをさらに含み、ここで、対象はＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に応答性であることがわかっている。

【００６４】

一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤（例えばＡＢ１抗体）での処置に応答性である対象のサブセットを特定する方法が提供される。例えば、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与後のＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比の変化に基づいて、Ｋｒａｓ変異を有する対象の中の特定の対象が、ＡＢ１抗体による処置に特に応答性であることが示される。

【００６５】

一態様において、過剰増殖性疾患を有する対象を処置する方法が提供され、該方法はＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤（例えばＡＢ１抗体）を対象に投与することを含み、ここで、対象はＫｒａｓ変異を有することが確認されている。

【００６６】

一態様において、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤（例えばＡＢ１抗体）による処置の処置有効用量を決定する方法が提供される。これは、ある特定の用量のＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与し、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与後にＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１発現レベル比に変化があるかを調べることによって決定されうる。

【００６７】

本書において、サンプルにおけるマトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）および組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）発現レベルの比を決定するための組成物が提供される。一態様において、抗ＭＭＰ－９抗体およびＴＩＭＰ－１抗体を含む組成物が提供される。抗体は、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１の検出を可能にするよう、１つまたはそれ以上の標識（例えば蛍光標識）と結合されうる。一態様において、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１を増幅し検出するための核酸プライマーを含む組成物が提供される。核酸プライマーは、検出を可能にするよう、１つまたはそれ以上の標識（例えば蛍光標識）と結合されうる。

【００６８】

本書において、サンプルにおけるマトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）および組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）発現レベルの比を決定するためのキットが提供される。一態様において、キットは、抗ＭＭＰ－９抗体または抗ＴＩＭＰ－１抗体を含む１つまたはそれ以上のコンパートメントを含む。抗体は、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１の検出を可能にするよう、１つまたはそれ以上の標識（例えば蛍光標識）と結合されうる。

【００６９】

一態様において、診断アッセイの製作における抗ＭＭＰ－９抗体および抗ＴＩＭＰ－１抗体の使用が提供される。診断アッセイは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤による処置の後の処置における応答のモニタリングのために使用され得、ここで、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１の発現レベル比の変化は、対象がＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に応答性であることを示す。

【００７０】

一態様において、対象における過剰増殖性疾患処置用の医薬の製造における、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤（例えばＡＢ１抗体）の使用が提供される。一態様において、過剰増殖性疾患は癌である。一態様において、癌は、Ｋｒａｓ変異を伴う癌である。

【００７１】

本発明の態様をさらに記載する：

［項１］

ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤による処置に対する対象の応答をモニターする方法であって、

ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ９（ＭＭＰ－９）と組織メタロプロテイナーゼ阻害物質１（ＴＩＭＰ－１）の発現レベルの比を決定すること
を含み、ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して変化していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す、方法。
［項２］
対象が過剰増殖性疾患を患っている、上記項１に記載の方法。
［項３］
過剰増殖性疾患が癌である、上記項１に記載の方法。
［項４］
癌が、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、胃癌、肝臓癌または肺癌を包含する癌である、上記項３に記載の方法。
［項５］
対照サンプルは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与前に対象から採取されるサンプルである、上記項１に記載の方法。
［項６］
ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、ＬＧＲ５受容体のアロステリック調節剤である、上記項１に記載の方法。
［項７］
ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、ＡＢ１抗体またはそのフラグメントである、上記項１に記載の方法。
［項８］
該方法が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤で対象を処置することをさらに含み、ここで、対象はＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に応答性であることがわかっている、上記項１に記載の方法。
［項９］
過剰増殖性疾患を有する対象をＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤で処置する方法であって、
ａ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与すること；
ｂ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤を対象に投与した後に対象から採取されたサンプルにおいて、ＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベルの比を決定すること；ここで、このＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比が、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤投与前のＭＭＰ－９とＴＩＭＰ－１の発現レベル比と比較して増加または低下していることは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して対象が応答性であることを示す；および
ｃ）ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤に対して応答性であることがわかった対象を処置すること
を含む方法。
［項１０］
過剰増殖性疾患が癌である、上記項９に記載の方法。
［項１１］
癌が、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、胃癌、肝臓癌または肺癌を包含する癌である、上記項１０に記載の方法。
［項１２］
対照サンプルは、ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤の投与前に対象から採取されるサンプルである、上記項９に記載の方法。
［項１３］

ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、ＬＧＲ５受容体のアロステリック調節剤である、上記項９に記載の方法。
［項１４］
ＷＮＴ／β－カテニンシグナル伝達調節剤が、Ａｂ１抗体またはそのフラグメントである、上記項１３に記載の方法。
本願において、単数形での記載は、文脈からそうでないことが明らかでない限り、複数のものを包含する。
【００７２】
本明細書および特許請求の範囲を通して、用語「含む」および「含んでいる」といったその変化形は、文脈からそうでない必要がない限り、それに係る整数もしくはステップまたは整数もしくはステップ群を包含すること、そして任意の他の整数もしくはステップまたは整数もしくはステップ群を除外するものではないことを意味すると理解される。
【００７３】
本明細書における、任意の先行文献（またはそれから導かれる情報）または任意の既知の事項の引用は、先行文献（またはそれから導かれる情報）または既知の事項が、本明細書が関連する技術分野における一般的知識の一部をなすものであるとの認識または任意の形の示唆であるとして解釈されるものでも、解釈されるべきものでもない。
【実施例】
【００７４】
材料および方法
患者血漿サンプル採取
各施設の患者において、各週の最初のＡＢ１処置サイクルの投与前時点で採血を行い、その後、後続の各サイクルの１日目の投与前時点で採血を行った。血液をStreck-BCT管に取り、採血から通常２４時間後に、血漿を調製するために１９００ｘｇで１０分間遠心分離した。血漿サンプルを７００μｌのアリコートとして－８０℃で保存した。健常志願者からの対照全血をStreck-BCT管に採取し、患者サンプルと同様に血漿を調製した。
【００７５】
ＭＭＰ－９ ＥＬＩＳＡ
ＭＭＰ－９ＥＬＩＳＡプレートを、製造者の指示書にしたがって使用した。血漿ＭＭＰ－９タンパク質濃度を、作成した標準曲線の傾きを用いて定量した。各ＥＬＩＳＡプレートについて作成された標準曲線を添付書類において示す。各プレートに新鮮な解凍血漿を使用した。健常対照およびさらなるスクリーニング不適格者ベースラインサンプルを、陽性対照として各ＥＬＩＳＡプレートにかけた。製造者の指示書に基づいて、患者血漿を推奨される希釈剤で適当な濃度まで希釈して用いた場合の各ＥＬＩＳＡプレートについて、標準曲線を作成した。初期最適化プレートに基づいて、ＭＭＰ－９検出のために、希釈剤中で１：３００の血漿希釈を用いた。
【００７６】
ＴＩＭＰ－１ ＥＬＩＳＡ
ＴＩＭＰ－１ ＥＬＩＳＡプレートを、製造者の指示書にしたがって使用した。血漿ＴＩＭＰ－１タンパク質濃度を、作成した標準曲線の傾きを用いて定量した。各ＥＬＩＳＡプレートについて作成された標準曲線を添付書類において示す。各プレートに新鮮な解凍血漿を使用した。健常対照および患者Ｓ０３－００６－１からのさらなるスクリーニング不適格者ベースラインサンプルを、陽性対照として各ＥＬＩＳＡプレートにかけた。製造者の指示書に基づいて、患者血漿を推奨される希釈剤で適当な濃度まで希釈して用いた場合の各ＥＬＩＳＡプレートについて、標準曲線を作成した。初期最適化プレートに基づいて、ＴＩＭＰ－１検出のために１：１００の血漿希釈を用いた。
【００７７】
ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比
患者血漿を、ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１タンパク質濃度の決定のために調製した。目的は、まずは、ベースライン、１５日目、２２日目およびサイクル２の１日目（処置前

）の血漿サンプルを分析して、１サイクルの処置の間に起こりうるＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比のインバランスを決定することにあった。また、サイクル２を超えて処置期間が延長された患者が、ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の持続的変化を示すかを決定することにも関心が持たれた。したがって、サイクル２を越えて試験された任意のコホートから選択された患者１、２、５、９、１０および１３を含む患者を評価した。個々のＥＬＩＳＡプレートにおいて血漿ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１濃度を決定し、各患者について各時点でのＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比を計算した（生データは参照エクセルシートに記載される）。毎回患者を経時的に調べ、全てのサンプルは新鮮に解凍し、内部プレート標準曲線に対して分析した。すべての患者コホート（コホート１：２．５ｍｇ／ｋｇ、コホート２：５ｍｇ／ｋｇ、コホート３：１０ｍｇ／ｋｇ、コホート４および拡大コホート：１５ｍｇ／ｋｇ）をGraphpad Prism 7.02を用いて統計学的に分析し、それによりANOVAおよびTukeyの多重比較検定によってｐ≦０．０５で有意差が示された。

【実施例１】

【００７８】

ＡＢ１患者血漿サンプルにおける、可溶性タンパク質ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１のＥＬＩＳＡによる分析を記載する。腫瘍微小環境における変化の指標でありうる、これら２つのタンパク質におけるインバランスがあるかを決定するために、ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比を調べた。ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１の血漿レベル比の統計学的に有意な低下が見られ、これは、１５ｍｇ／ｋｇのＡＢ１による処置の薬力学的効果を、特に、臨床試験における患者の選択のために有用でありうるＫＲＡＳ変異を有する患者において、支持するものである。

【００７９】

ＡＢ１は、結腸直腸癌（ＣＲＣ）患者において高発現することがわかっているＷｎｔ／β－カテニンシグナル伝達アゴニストＬＧＲ５に結合するモノクローナル抗体である。ステージＩＶの転移性ＣＲＣ患者においてｍＡｂでＬＧＲ５を標的化することの結果は知られておらず、本第Ｉ相試験は、安全性および忍容性を示すために実施されたものであり、また、ＡＢ１で処置される患者についての有用な情報を提供するかまたは新規な薬力学（ＰＤ）マーカーを明らかにする方法の、開発の機会を提供するものでもあった。本ＡＢ１試験における患者は全員がステージＩＶ転移性ＣＲＣ患者であったが、治療歴、変異プロファイル、性別、年齢および転移部位は実にさまざまであった。このように変数が多いことは、データ分析の能力にとっては負担であった。

【００８０】

興味深いことに、ＡＢ１で処置された２患者からの患者腫瘍転移組織の遺伝子発現の予備分析により、２２日目のＭＭＰ－９および／またはＴＩＭＰ－１ ｍＲＮＡ発現において変化が示された。ＡＢ１が、処置後ＴＭＥの変化を示唆しうる患者血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比に影響するかが問われた。ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１は、血漿中に高濃度で存在する可溶性タンパク質で、ＥＬＩＳＡにより容易に検出可能である。ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比が、ＡＢ１試験患者において起こりうるインバランス、およびＡＢ１処置が腫瘍微小環境にもたらしうる影響を決定するために調べられた。

【実施例２】

【００８１】

ＥＬＩＳＡによる血漿中のＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１タンパク質濃度

１処置サイクルにわたり、ＡＢ１処置された患者のサンプルにおいて、血漿のＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１タンパク質濃度を比で表した。図１に示されるように、各患者が個々に、第１処置サイクルにわたって追跡され得、ベースライン、２２日目およびサイクル２の１日目（投与前）の主要時点がグラフに示される。ＡＢ１が２．５ｍｇ／ｋｇまたは５ｍｇ／ｋｇの用量（図１Ａ）および１０ｍｇ／ｋｇの用量（図１Ｂ）で投与された患者は、第１処置サイクルにわたって一定したＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比を有したことがわかるが、ＡＢ１が１５ｍｇ／ｋｇの用量で投与された患者は、サイクル２の１日目の時点でＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の低下の傾向を有したことがわかる（図１Ｃ）。

【００８２】
より長期間の処置の間に観察可能な変化があったかを決定するために、３サイクルまたはそれ以上にわたり試験を続けたＡＢ１用量２．５～１５ｍｇ／ｋｇの範囲のコホートからの患者について、血漿中ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１タンパク質濃度を分析した（図１Ｄ）。ＡＢ１処置後の患者において、腫瘍微小環境中のＭＭＰ－９タンパク質分解活性の調節において起こりうる変化を決定するために、ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比を計算した。

【００８３】
ＡＢ１用量１５ｍｇ／ｋｇのコホートは、サイクル２の１日目においてＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の低下を示したので、この患者群をＫＲＡＳ野生型と変異型とにさらに分けた（図２）。ＫＲＡＳ変異型群において、ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比はサイクル２の１日目の時点においてベースラインと比較して有意に低下したが（ｐ＜０．０１）、ＫＲＡＳ野生型群においてはそうではなかった。

【００８４】
結論

本書に記載されるデータに基づけば、１５ｍｇ／ｋｇのＡＢ１で処置された患者は、個々の患者ではなく群として分析されるとき（平均±ＳＥＭ）、ＡＢ１処置の２２日目およびサイクル２の１日目の両方においてＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の低下を示す。この群をさらに分析すると、ＫＲＡＳ変異を有する患者は、観察される血漿ＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１低下の要因保有者であることがわかる。ＥＬＩＳＡによる血漿ＭＭＰ－９およびＴＩＭＰ－１タンパク質濃度の評価ならびにＭＭＰ－９／ＴＩＭＰ－１比の分析は、ＡＢ１処置の薬力学マーカーとして有用であることが示された。

【図面】

【図１】

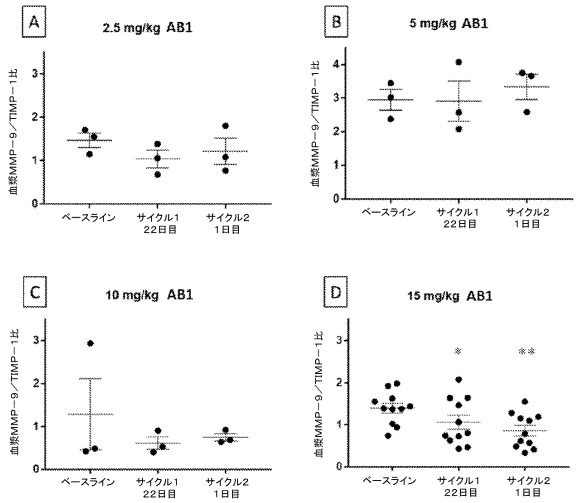


Figure 1

【図２】

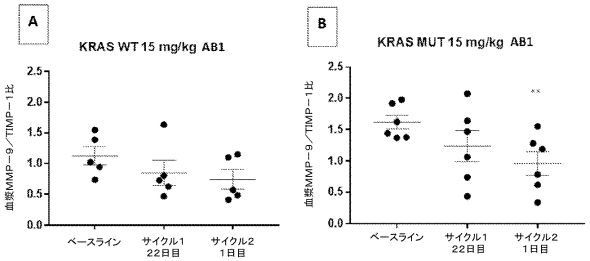


Figure 2

【配列表】

0007292306000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
　　Ｃ１２Ｎ　15/13

・リミテッド内
(72)発明者　クリステン・ジョルジウ
オーストラリア５０３１サウス・オーストラリア州スバートン、ダルグリッシュ・ストリート３１番、バイオノミックス・リミテッド内

審査官　海野 佳子

(56)参考文献　米国特許出願公開第２０１４／０１９９３２４（ＵＳ，Ａ１）
特表２００２－５４１４８１（ＪＰ，Ａ）
Lucidone Promotes the Cutaneous Wound Healing Process via Activation of the Pl3K/AKT, Wnt/beta-Catenin and NF-kappaB SIgnaling Pathways，Biochimica et Biophysica Acta，2017年，Vol.1864，pp.151-168，DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.10.021

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ　３３／４８－３３／９８