

(19)日本国特許庁（J P）

(12)公表特許公報（A）

(11)特許出願公表番号
特表2003－530325
(P2003－530325A)

(43)公表日 平成15年10月14日(2003.10.14)

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] （参考）
C 0 7 K 14/52		C 0 7 K 14/52	4 B 0 6 3
A 6 1 K 39/395		A 6 1 K 39/395	D 4 B 0 6 4
			N 4 C 0 8 4
45/00		45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求（全 36数） 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001－571761(P2001－571761)	(71)出願人	イーペーエフ ファルマシューティカルス 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 30625 ハノーファー フェオドル リーネン シュトラーセ 31
(86)(22)出願日	平成13年4月2日(2001.4.2)	(72)発明者	フォルスマン ヴォルフ ゲオルク ドイツ連邦共和国 30175 ハノーファー ブリュッヒェルシュトラーセ 5
(85)翻訳文提出日	平成14年9月30日(2002.9.30)	(74)代理人	特許業務法人特許事務所サイクス
(86)国際出願番号	PCT/EP01/03708		
(87)国際公開番号	W001/072830		
(87)国際公開日	平成13年10月4日(2001.10.4)		
(31)優先権主張番号	100 16 013.1		
(32)優先日	平成12年3月31日(2000.3.31)		
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 好ましくは特異的ケモカインレセプター分析、及びケモカインレセプター／リガンド相互作用の助けによる、腫瘍及び炎症細胞の細胞表面プロテオームの調査、並びに腫瘍疾患及び炎症性疾患の治療のための診

(57)【要約】

本発明は、少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド又はケモカインレセプター抗体を好ましくは含む、プロテオーム分析によって得られる薬剤及び診断薬の提供、並びに、更に、少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド、ケモカインレセプター抗体、及び／又は2つの異なるケモカインレセプターの使用に関する。阻害剤として、薬剤は、少なくとも2つのケモカインレセプターのリガンド若しくは抗体、又は表面ケモカインレセプタープロテオームの関連するアルゴリズム、少なくとも1つのケモカインレセプターリガンド、及び／又はケモカインレセプター、ペプチド及び抗体の使用、並びに腫瘍及び炎症性疾患の診断及び治療のためのそれらの使用を含む。同様に、エクトプロテアーゼ、粘着性分子、又は様々なレセプタータイプのような、分析される腫瘍細胞表面プロテオームのクラスターも使用され得る。本発明は、診断及び治療目的のための方法、並びにケモカイン及びそれらの対応するレセプターの医学的及び工業的使用に関し、抗体を含むそれらのアンタゴニストが、転移の広がりを含む癌の成長を阻害すること、及び炎症及び自己免疫疾患を抑制することが見出された。その方法は、ケモカインレセプタープロテオームの疾患に特異的な集合体を通る自己分泌、パラクリン

【特許請求の範囲】

【請求項1】 病理学的プロセスに関連するレセプターの少なくとも2つの異なるリガンドを含む診断薬。

【請求項2】 少なくとも2つのケモカインレセプターリガンドを含む診断薬。

【請求項3】 前記ケモカインレセプターリガンドが、ケモカイン、ケモカイン誘導体、ケモカインレセプターのアゴニスト又はアンタゴニスト、ケモカインレセプターの結合部位の少なくとも一部をブロックする抗体又は抗体フラグメントである請求項2に記載の診断薬。

【請求項4】 前記ケモカインが、C、CC、CXC、CX₃Cケモカイン、それらの薬学的類似体、結合蛋白質、及び記載のケモカインによって特異的レセプターと結合する抗体からなる群から選択される、請求項2又は3に記載の診断薬。

【請求項5】 疾患の診断のための病理学的プロセスに関連するレセプターの少なくとも2つの異なるリガンドの使用。

【請求項6】 少なくとも2つのケモカインレセプターリガンド及び／又は2つの異なるケモカインレセプターが、腫瘍の診断のために使用される、請求項5に記載の使用。

【請求項7】 前記腫瘍が、結腸腫瘍及び前立腺腫瘍からなる群から選択される、請求項6に記載の使用。

【請求項8】 臓器拒絶反応の診断のための少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド及び／又は2つの異なるケモカインレセプターの使用。

【請求項9】 炎症プロセスの診断のための少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド及び／又は2つの異なるケモカインレセプターの使用。

【請求項10】 自己免疫疾患の診断のための少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド及び／又は2つの異なるケモカインレセプターの使用。

【請求項11】 病理学的プロセスに関連するレセプターの少なくとも2つの異なるリガンドの少なくとも1つの阻害剤を含む薬剤。

【請求項12】 少なくとも2つのケモカインレセプターの少なくとも1つの阻害剤を含む、請求項11に記載の薬剤。

【請求項13】 ケモカインレセプターのアンタゴニスト、ケモカインレセプターの結合部位の少なくとも一部をブロックする抗体又は抗体フラグメントを含む、請求項12に記載の薬剤。

【請求項14】 そのような疾患の治療のための病理学的プロセスに関連するレセプターの少なくとも2つの異なるリガンドの阻害剤の使用。

【請求項15】 腫瘍、炎症プロセス、自己免疫疾患、骨髄の疾患の治療のための薬剤を調製するために、少なくとも2つのケモカインレセプターが使用される、請求項14に記載の使用。

【請求項16】 血管系、リンパ系、呼吸管、消化管及び腎臓を含む泌尿生殖管の腫瘍、炎症プロセス、自己免疫疾患に関連する、請求項14に記載の使用。

【請求項17】 前記阻害剤が、ケモカインレセプターのアンタゴニスト、ケモカインレセプターの結合部位の少なくとも一部をブロックし、それによりそれらの機能を調節する抗体又は抗体フラグメントの群から選択される、請求項15及び16に記載の使用。

【請求項18】 前記腫瘍が、結腸腫瘍、前立腺腫瘍、並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の他の腫瘍疾患からなる群から選択される、請求項15～17のいずれかに記載の使用。

【請求項19】 前記炎症プロセスが、喘息性気管支炎、慢性炎症性腸疾患、臓器拒絶並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の更なる炎症プロセスからなる群から選択される、請求項15～17のいずれかに記載の使用。

【請求項20】 前記自己免疫疾患が、リウマチ性関節炎、紅斑性狼瘡、並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の他の慢性疾患からなる群から選択される、請求項15～17のいずれかに記載の使用。

【請求項21】 臓器移植後の臓器拒絶反応の診断のための少なくとも1つのケモカインレセプターリガンド及び／またはケモカインレセプターの使用。

【請求項22】 臓器移植後の臓器拒絶反応を防止するか、又は軽減するための

薬剤を調製するためのケモカインレセプターの阻害剤の使用。

【請求項23】 肝臓、腎臓、脾臓、小腸、並びに胃腸管、呼吸管、泌尿生殖管、心臓血管系、神経内分泌系、及び運動系、並びに血液及び免疫系の他の臓器、組織、及び細胞系の移植後の、請求項22に記載の使用。

【請求項24】 配列番号1～40を有するペプチド。

【請求項25】 ケモカインレセプターに対する抗体を調製するための請求項24に記載のペプチドの使用。

【請求項26】 病理学的プロセスに関連するレセプターを確認するための方法であって、細胞生物学的又は細胞化学的方法を用いて、特に、免疫化学的方法、連続部分又は多数の連続するか若しくは同時に存在する単一部分を用いる免疫組織化学、FACS分析、並びに／又は分子生物学的的方法、特に、PCR、ノーザン分析、及び／若しくはインサイチュハイブリダイゼーション法による転写レベルでのレセプターの発現によって、発現プロファイルが、プロテオームレベルで調べられる方法。

【請求項27】 請求項1～4のいずれかに記載の診断薬が使用される、請求項26に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は、少なくとも2つの異なるケモカイン(chemokine)レセプターリガンド又はケモカインレセプター抗体を好ましくは含む、プロテオーム分析によって得られる薬剤及び診断薬の提供、並びに、更に、少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド、ケモカインレセプター抗体、及び／または2つの異なるケモカインレセプターの使用に関する。その薬剤は、少なくとも2つのケモカインレセプターの阻害剤、リガンド若しくは抗体、又は、表面ケモカインレセプタープロテオームの関連するアルゴリズムの使用、並びに少なくとも1つのケモカインレセプターリガンド及び／又はケモカインレセプター、ペプチド及び抗体の使用、並びに腫瘍疾患及び炎症性疾患の診断及び治療のためのそれらの使用を含む。同様に(By way of analogy)、エクトプロテアーゼ(ectoproteases)、粘着性分子、又は様々なレセプタータイプのような、分析される腫瘍細胞表面プロテオームのクラスターも使用され得る。

【0002】

最近、細胞成長及び細胞移動の調節物質が、診断及び治療において非常に興味深いこと、及び第一及び第二腫瘍並びに冒された臓器が相互作用している間、癌の成長を制御する多数の未知の因子が存在しているようであることが、より一層頻繁に見出されている。驚くべきことに、これら因子は、臨床的に有用かつ重要である。それらは、特に、CC及びCXC型ケモカイン、好ましくは、例えば、HCC-1～HCC-3、及びSDF-1(シュルツークナッペ(Schulz-Knappe) P.ら、J. Exp. Med. 183: 295、1996; パルディゴル(Pardigol) A.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 6308、1998; ナガサワ(Nagasawa) T.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 2305、1994)を含む。従って、最近の研究では、腫瘍細胞の細胞系が、特に、既知のケモカインMCP-1及びRANTESに対するレセプターを有することを示すことができた(ワン(Wang) J.M.ら、Int. J. Cancer 75: 900、1998)。従って、これら腫瘍細胞系は、レセプターの刺激を通して、特異的なケモカインに応答することができる。適当な細胞中に、対応するケモカインペプチドが形成されると、組織及び臓器、自己分泌、パラクリン、内分泌

泌反応が起こることがあり、細胞移動及び細胞増殖に影響を及ぼす。従って、これらケモカインの強い発現が、腎臓において観察されるので、腎臓転移(metastases)は、MCP-1及びRANTESに対するレセプターを有するそれら腫瘍から優先的に形成されると言われている(ワン(Wang) J.M.ら、Int. J. Cancer 75: 900、1998)。更に最近の研究では、特定のケモカインが腫瘍の成長を阻害するので(ワン(Wang) J.M.ら、J. Interferon Cytokine Res. 16: 53、1996)、腫瘍の成長は、ケモカインの投与によってマイナスの(negatively)影響を受け得ることが立証された。腫瘍細胞の移動におけるケモカインの役割が、胸部癌細胞系において観察された(ヤングズ(Youngs) ら、Int. J. Cancer 71: 257、1997)。血管形成の制御も、様々なサイトカインによって、プラス(positively)又はマイナスの影響を受ける。よって、それを通してケモカインSDF-1がその活性を示すケモカインレセプターCXCR4は、胃腸管の血管新生にとって極めて重要である(タチバナ(Tachibana) Kら、Nature 393: 591、1998)。よって、これらの因子は、腫瘍の血管新生のパラクリン制御の範囲内で臨床的に重要であることもあり、それ故、腫瘍の維持にとっても臨床的に重要であることがある。

【0003】

ケモカインシステム及び腫瘍に関して今まで知られていた結果は、常に、個々のケモカインレセプターの観察に基づいている。しかし、そのときまで(in the meantime)、15以上のケモカインレセプターが、40以上の関連するケモカインと共に知られてきているので、ヒトのケモカインシステムは極めて複雑であり、その上冗長である(redundant)。よって、先に適用された診断及び治療方法のアプローチは、ケモカインシステムに基づく特異的診断及び特異的治療を行うには最適ではない。驚くべきことに、本発明により適用された方法によれば、これらの問題の解決法が見出され得るので、ケモカインシステム又は他の腫瘍表面プロテオームクラスターに基づく腫瘍及び炎症性疾患の信頼できる診断及び治療が、初めて可能になる。

【0004】

本発明の1つの目的は、腫瘍及び炎症プロセスの存在の診断を向上させることである。別の目的は、腫瘍及び炎症性疾患の改良された治療法を提供すること

ある。

【0005】

この目的は、本発明による診断薬及び薬剤によって達成される。

【0006】

本発明による診断薬は、病理学的プロセスに関連するレセプターの少なくとも2つの異なるリガンドを含む。

【0007】

好ましくは、本発明による診断薬は、ケモカインレセプター（又は他の腫瘍細胞表面蛋白質）と相互作用する、蛋白質ペプチド構造のような、少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド、即ち、ケモカインレセプターリガンド、ケモカインレセプターアンタゴニスト、及び／又はケモカインレセプター抗体を含む。好ましくは、ケモカインレセプターリガンドは、ケモカイン、ケモカイン誘導体、ケモカインレセプターのアゴニスト又はアンタゴニスト、ケモカインレセプターの結合部位の少なくとも一部をブロックし、驚くべきことに、その結果、腫瘍成長を阻害する抗体又は抗体フラグメントである。

【0008】

より好ましくは、ケモカインは、天然のケモカイン、C、CC、CXC、CX₃C、それらの類似体、結合蛋白質、及び記載のケモカインによって特異的レセプターと結合する抗体からなる群から選択される。

【0009】

本発明により、好ましくは、（1）免疫化学的方法（連続部分又は多数の連続するか若しくは同時に存在する単一部分を用いる免疫組織化学、FACS分析）、及び（2）更に、又は代わりに、分子生物学的方法（PCR又はノーザン分析、インサイチュ(in-situ)ハイブリダイゼーション）による転写レベルでの発現によって、ケモカインレセプターは、第一及び第二腫瘍並びに循環する(circulating)単一細胞中で、対応するケモカインレセプターリガンドを含むプロテオームの全体又は一部として、検出及び分析される。エクトプロテアーゼ、粘着性分子、又は様々なレセプタータイプのような、分析された腫瘍細胞表面プロテオームのクラスターも、本発明によって使用され得る。

【0010】

本発明による診断薬に密接に関連するものは、病理学的プロセスに関連するレセプターを確認するための本発明による方法である。ここで、細胞生物学的又は細胞化学的方法を用いて、特に、免疫化学的方法、連続部分又は多数の連続するか若しくは同時に存在する単一部分を用いる免疫組織化学、FACS分析、及び／又は分子生物学的的方法、特に、PCR、ノーザン分析、及び／又はインサイチュハイブリダイゼーション法による転写レベルでのレセプターの発現によって、発現プロファイルが、プロテオームレベルで調べられる。

【0011】

従って、本発明は、腫瘍の診断的特徴付けのための、各腫瘍タイプ及び個々の腫瘍それぞれによって異なる、少なくとも2つの異なるケモカインレセプターリガンド、及び／または2つの異なるケモカインレセプターの使用にも関する。特に、本発明による方法は、結腸腫瘍及び前立腺腫瘍からなる群からの腫瘍に適用され得る。しかし、本発明による方法は、他の臓器系の腫瘍にも同様に、診断的に、そしてそのため治療的に適用する(approached)ことができる。また、前記の少なくとも2つの異なるケモカインレセプター及び／又は2つの異なるケモカインレセプターリガンドも、臓器の拒絶反応のような炎症プロセスの治療、及び自己免疫疾患の治療のために使用され得る。よって、特に、血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚(skin including integumentary appendages)、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の腫瘍、炎症性疾患、及び自己免疫疾患が診断され得る。

【0012】

一般に知られている診断法とは対照的に、本発明による診断薬は、腫瘍組織の細胞学的特徴付けの拡張を可能にする。これは、診断後の特異的治療の開発にも使用され得る。発見されたケモカインレセプターの（かつ他の腫瘍細胞プロテオームクラスターの類似体による）、関連するケモカインのアンタゴニスト／アゴニスト、及び特異的ケモカインレセプター抗体が、細胞成長に影響を与えるために用いられる。そのようにすると、驚くべきことに、腫瘍細胞死（アポトーシス）の発生の促進が観察される。

【0013】

本発明は、少なくとも2つのケモカインレセプターの少なくとも1つの阻害剤を含む薬剤にも関する。

【0014】

本発明による薬剤は、ケモカインレセプターのアンタゴニスト、ケモカインレセプターの結合部位の少なくとも一部をブロックする抗体又は抗体フラグメントを含むことが好ましい。しかし、天然の抽出物から、合成されたか、又は組み換えによって調製された結合蛋白質から、及び他のペプチド-ペプチドライブラリーから得られる非特異的分子とのケモカインレセプター/リガンド相互作用、好ましくは蛋白質/蛋白質（ペプチド）相互作用は、腫瘍細胞のアポトーシスの驚くべき効果をもたらすにも十分である。

【0015】

本発明による薬剤に使用され得る少なくとも2つのケモカインレセプターの阻害剤は、骨髄及び他の臓器の腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患、移植拒絶反応の治療のための薬剤の調製に使用され得る。よって、特に、血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の腫瘍、炎症性疾患、及び自己免疫疾患が治療され得る。

【0016】

好ましくは、ケモカインレセプターのアンタゴニスト、ケモカインレセプターの結合部位の少なくとも一部をブロックする抗体又は抗体フラグメントからなる群から選択される阻害剤又は蛋白質リガンドが使用される。

【0017】

治療され得る腫瘍は、結腸腫瘍、前立腺腫瘍、並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の他の腫瘍疾患からなる群から特に選択される。

【0018】

治療されるべき炎症プロセスは、喘息性気管支炎、慢性炎症性腸疾患、臓器拒絶並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、

外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の更なる炎症プロセスからなる群から特に選択される。

【0019】

治療されるべき自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎(rheumatoid arthritis)、紅斑性狼瘡(lupus erythematoses)、並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の他の慢性疾患からなる群から特に選択される。

【0020】

患者の血液循環から得られる白血球において特に行われる臓器移植後の臓器拒絶反応の診断において、少なくとも1つのみのケモカインレセプターリガンド及び／または1つのケモカインレセプターの使用も可能である。

【0021】

本発明は更に、臓器移植後、特に、心臓、肝臓、腎臓及び脾臓、並びに胃腸管、呼吸管、泌尿生殖管、心臓血管系、神経内分泌系、及び運動系、並びに血液及び免疫系の他の臓器、組織、及び細胞系の移植後の臓器拒絶反応を防止するか、又は軽減するための薬剤を調製するためのケモカインレセプターの阻害剤の使用に関する。

【0022】

病理学的プロセスにおける新たな因果関係を立証することに加えて、本発明による方法は、診断及び治療目的のためにも使用され得る。例えば、本発明による方法によって、転移の広がりを含む癌の成長を阻害するため、及び炎症及び自己免疫疾患を抑制するために、ケモカイン及びそれらの対応するレセプター、抗体を含むそれらのアンタゴニストの使用が見出された。本発明による方法は、ケモカインレセプタープロテオームの疾患に特異的な集合体(constellation)を通る自己分泌、パラクリン、及び内分泌経路を通して、ケモカインが特異的腫瘍及び炎症細胞に作用することの発見に基づいている。第一及び第二腫瘍並びに特異的炎症細胞は、それらの移動及び増殖行動が制御される。その発現及び調節が局部的に増強されるケモカイン及びケモカインレセプター組成物の存在を診断的に検出することにより、癌の成長、腫瘍の転移の広がり、並びに炎症及び自己免疫疾

患を、決定的に抑制するか、又は完全に予防できる可能性がある。

【0023】

配列番号1～40を有する本発明によるペプチドは、抗体を生成するためのエピトープとして使用され得る。本発明によるこれら配列（番号1～40）は：

【0024】

特異的抗体の調製のために使用されるヒトのケモカインレセプターのN-末端ドメインのアミノ酸配列

【数1】

- 1 CXCR1 X-MSNITDPQMWFDDLNFTGMPPADEDYSPCMLETETLNK-Y
- 2 CXCR2 X-MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSYSTLPPFLD AAPCEPESLEINK-Y
- 3 CXCR3 X-MVLEVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENESDSCCTSPPCPQDFSLNFDR-Y
- 4 CXCR4 X-MEGISIIYSDNYTEEMGSGDYDSMKEPCFREENANFNKI-Y
- 5 CXCR5 X-MNYPLTLEMDLENLEDLFWELDRLDNYNDTSLVENHLCPATGPLMASFKAVFVP-Y
- 4 CXCR6 X-MAEHDYHEDYGFSSFNDSSQEEHQDFLQFSKV-Y
- 5 CCR1 X-METPNTTEDYDTTTEFDYGDATPCQKVNERAFGA-Y
- 6 CCR2 X-MLSTSRSRFIRNTNESGEEVTTFFDYDYGAPCHKFDVKQIGA-Y
- 7 CCR3 X-MTSLDTVETFGTTSYYDDVGLLCEKADTRALMA-Y
- 8 CCR4 X-MNPTDIADTTLDESIYSNYLYESIPKPCTKEGIKAFGE-Y
- 9 CCR5 X-MDYQVSSPIYDINYTTSEPCQKINVKQIAA-Y
- 10 CCR6a X-MSGESMNFSDVFDSSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVQRQFSRL-Y
- 11 CCR6b X-MNFSDVFDSSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVQRQFSRL-Y
- 12 CCR7 X-MDLGKPMKSVLVVALLVIFQVCLCQDEVTDYIGDNTTVDYTLFESLCSKKDVRNFKAW-Y
- 13 CCR8 X-MDYTLDL SVTTVTDYYPDIFSSPCDAELIQTNGK-Y
- 14 CCR9a X-MTPTDFTSPIPNMADDYGSSESTSSMEDYVNFNFDFYCEKNNVRQFASH-Y
- 15 CCR9b X-MADDYGSSESTSSMEDYVNFNFDFYCEKNNVRQFASH-Y
- 16 CCR10 X-MGTEATEQVSWGHYSGDEEDAYS AEPLPELCYKADVQAFSRAFP SVSLTVA-Y
- 17 CCR11 X-MALEQNQSTDY YEEENEMNGTYDYSQYELICIKEDVREFAKV-Y
- 18 XCR1 X-MESSGNPESTTFFYYDLQSQPCENQAWVFAT-Y
- 19 CX3CR1 X-MDQFPESVTENFEYDDLAEACYIGDIVVFGT-Y
- 20 D6 X-MAATASPQPLATEDADSENSSFYYYDYLDEVAFMLCRKDAVVSFGKVFL-Y

【0025】

特異的抗体の調製のために使用されるヒトのケモカインレセプターの第二細胞外ループドメインのアミノ酸配列

【数2】

21 CXCR1 X-RQAYHPNNSPVCYEV LGNDTAKWRM-Y, 特に CFRQAYHPNNSSPV
 22 CXCR2 X-RRTVYSSNVSPACYEDMGNN TANWR-Y, 特に CFRRTVYSSNVSPA
 23 CXCR3 X-LSAHHDERLNATHCQYNFPQVGR-Y, 特に CLSAHHDERLNATH
 24 CXCR4 X-NVSEADDRYICDRFYPNDLWVVVFQ-Y, 特に DRFYPNDLWVVVFQFC
 25 CXCR5 X-KVSQGHNNSLPRCTFSQENQAETHAWFTSR-Y, 特に TFSQENQAETHAWFTSRC
 26 CXCR6 X-PQIIYGNVFNLDKLCGYHDEAI-Y, 特に
 27 CCR1 X-SKTQWEFTHHTCSLHFPHESLREWKL-Y, 特に SLHFPHESLREWKLK
 28 CCR2 X-TKCQKEDSVYVCGPYFPRGWNNFHTIMR-Y, 特に GPYFPRGWNNFHTIMRNC
 29 CCR3 X-YETEELFEETLCSALYPEDTVYSWRHFHTLRM-Y, 特に SALYPEDTVYSWRHFHTLRMTC
 30 CCR4 X-STCYTERNHTYCKTKYSLNSTTWKVLSSLEI-Y, 特に KTKYSLNSTTWKVLSSLEINC
 31 CCR5 X-TRSQKEGLHYTCSSHPYSQYQFWKNFQTLKI-Y, 特に SSHFPYSQYQFWKNFQTLKIVC
 32 CCR6 X-STFVFNQKYNTQGS DVCEPKYQTVSEPIRW-Y, 特に EPKYQTVSEPIRWKC
 33 CCR7 X-PELLYSDLQRSSEQAMRCSLITEHVEA-Y, 特に CPELLYSDLQRSSEQAMR
 34 CCR8 X-YQVASEDGVLCYSFYNNQQLKWKIFTNFKM-Y, 特に YSFYNNQQLKWKIFTNFKMC
 35 CCR9 X-PEILYSQIKEESGIAICTMVYPSDESTKL-Y, 特に CTMVYPSDESTKLK
 36 CCR10 X-SQDQGQREGQRRCLIFPEGLTQTV-Y, 特に FSQDQGQREGQRRRC
 37 CCR11 X-TVNDNARCIPIFPRYLGTSMKA-Y, 特に CIPFPRYLGTSMKA
 38 XCR1 X-HKVLSSGCDYSEL TWYLT SVYQH-Y, 特に DYSEL TWYLT SVYQHC
 39 CX3CR1 X-TKQKENEC LGDYPEVLQEIWVPLRVNVE-Y, 特に LGDYPEVLQEIWVPLRVNVE
 40 D6 X-QTHENPKGVWNCHADFGGHGTIWKLFLRFQQLN-Y, 特に HADFGGHGTIWKLFLRFQQLN

ここで、Xは30個までのアミノ酸のアミノ酸残基又はペプチド残基を意味し、
 Yは30個までのアミノ酸のアミノ酸残基又はペプチド残基を意味する。

【0026】

抗体を調製するために、一般に免疫性ではない本発明によるペプチド（番号1-40による配列）は、蛋白質キャリアーKLH(キーホール・リンペット・ヘモシアニン(keyhole limpet hemocyanin))と結合する。この結合は、ペプチドと末端で結合したシステインを介してMBS(m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシサクシンイミド(hydroxysuccinimide)エステル)によるか、又はカルボジイミドによって直接もたらされる。

【0027】

抗体は、好ましくはマウスやウサギ等の免疫法によって、通常の方法によって得られる。組み換え調製のような、分子生物学的方法によるモノクローナル抗体の調製のための方法も使用され得る。抗体は、既知の方法によって精製され、本草医学的に調製されて(formulated)使用される。

【0028】

更に、細胞調製物、細胞抽出物、特に過剰発現からの膜単離物、人工的にトランスフェクトされたケモカインレセプターを生じる(bearing)細胞が、そのような特異的抗体を生成するために使用された。

【0029】

本発明によれば、これは、抗体を生成するためのエピトープとしての、既知の配列に基づく蛋白質の使用を含んでいた。これら配列は既知である（番号41-63）：

【0030】

【数3】

- 41 CCR1 登録 (ACCESSION) P32246 355 aa
 1 METPNTTEDY DTTTEFDYGD ATPCQKVNER AFGAQLLPPL YSLVFVIGLV GNILVVLVLV
 61 QYKRLKNMST IYLLNLAISD LLFLFTLPFW IDYKLKDDWV FGDAMCKIIS GFYYTGLYSE
 121 IFFIILLTID RYLAIVHAVF ALRARTVTFG VITSIIWAL AILASMPGLY FSKTQWEFTH
 181 HTCSLHFPHE SLREWKLFA LKLNLFGLVL PLLVMIICYT GIIKILLRRP NEKKSKAVRL
 241 IFVIMIIFFL FWTPYNLTIL ISVFQDFLFT HECEQSRHLD LAVQVTEVIA YTHCCVNPVI
 301 YAFVGERFRK YLRQLFHRRV AVHLVKWLFP LSVDRLERVS STSPSTGEHE LSAGF
- 42 CCR2a 登録 P41597 374 aa
 1 MLSTSRSRFI RNTNESGEEV TTFDYDYGA PCHKFDVKQI GAQLLPPLYS LVFIFGFVGN
 61 MLVVLILINC KKLKCLTDIY LLNLAISDLL FLITLPLWAH SAANEWVFGN AMCKLFTGLY
 121 HIGYFGGIF IILLTIDRYL AIVHAVFALK ARTVTFGVVT SVITWLVAVF ASVPGIIFTK
 181 CQKEDSVYVC GPYFPRGWNN FHTIMRNILG LVLPLIMVI CYSGILKTLL RCRNEKKRHR
 241 AVRVIPTIMI VYFLFWTPYN IVILLNTFQE FFGLSNCEST SQLDQATQVT ETLGMTHCCI
 301 NPIIYAFVGE KFRSLFHIAL GCRIAPLQKP VCGGPGVRPG KNVKVTTQGL LDGRGKGKSI
 361 GRAPEASLQD KEGA
- 43 CCR2b 登録 NP_000639 360 aa
 1 MLSTSRSRFI RNTNESGEEV TTFDYDYGA PCHKFDVKQI GAQLLPPLYS LVFIFGFVGN
 61 MLVVLILINC KKLKCLTDIY LLNLAISDLL FLITLPLWAH SAANEWVFGN AMCKLFTGLY
 121 HIGYFGGIF IILLTIDRYL AIVHAVFALK ARTVTFGVVT SVITWLVAVF ASVPGIIFTK
 181 CQKEDSVYVC GPYFPRGWNN FHTIMRNILG LVLPLIMVI CYSGILKTLL RCRNEKKRHR
 241 AVRVIPTIMI VYFLFWTPYN IVILLNTFQE FFGLSNCEST SQLDQATQVT ETLGMTHCCI
 301 NPIIYAFVGE KFRRLSVFF RKHITKRCK QCPVFYRETV DGVSTSTNTPS TGEQEVSAAGL
- 44 CCR3 登録 P51677 355 aa
 1 MTTSLDTVET FGTSYDDV GLLCEKADTR ALMAQFVPPL YSLVFTVGLL GNVVVMILI
 61 KYRRLRIMTN IYLLNLAISD LLFLVTLFW IHYVRGHNWV FGHGMCKLLS GFYHTGLYSE
 121 IFFIILLTID RYLAIVHAVF ALRARTVTFG VITSIVTWGL AVLAALPEFI FYETEELFEE
 181 TLCSALYPED TVYSWRHFHT LRMTIFCLVL PLLVMAICYT GIIKTLLRCP SKKKYKAIRL
 241 IFVIMAVFFI FWTPYNVAIL LSSYQSILFG NDCERSKHLD LVMLVTEVIA YSHCCMNPVI
 301 YAFVGERFRK YLRHFFHRHL LMHLGRYIPF LPSEKLERTS SVSPSTAEPE LSIVF
- 45 CCR4 登録 P51679 360 aa
 1 MNPTDIADTT LDESIYSNYY LYESIPKPCT KEGIKAFGEL FLPPYSLVF VFGLLGNSV
 61 VLVLFKYKRL RSMTDVYLLN LAISDLLFV SLPFWGYAA DQWVFGGLGC KMISWMYLVG
 121 FSYGIFVVML MSIDRYLAIV HAVFSLRART LTYGVITSLA TWSVAVFASL PGFLFSTCYT
 181 ERNHTYCKTK YSLNSTTWKV LSSLEINILG LVIPLGIMLF CYSMIIRTLQ HCKNEKKNKA
 241 VKMIFAVVVL FLGFWTPYNI VLFLETLEVEL EVLQDCTFER YLDYAIQATE TLAHVHCCNL
 301 PIIFYFLGEK FRKYILQLFK TCRGLFVLCQ YCGLLQIYSA DTPSSSYTQS TMDHDLHDAL

【0031】

【数4】

361

46 CCR5 登録 P51681 352 aa

1 MDYQVSSPIY DINYYTSEPC QKINVKQIAA RLLPPLYSLV FIFGFVGNML VILILINCKR
 61 LKSMTDIYLL NLAISDLFFL LTVPFWAHYA AAQWDFGNTM CQLLTGLYFI GFFSGIFFII
 121 LLTIDRYLAV VHAVFALKAR TVTFGVVTSV ITWVAVFAS LPGIIFTRSQ KEGLHYTCSS
 181 HFPYSQYQFW KNFQTLKIVI LGLVLP LLVM VICYSGILKT LLRCRNEKKR HRAVRLIFTI
 241 MIVYFLWAP YNIVLLLNTF QEFFGLNNCS SSNRDQAMQ VTETLGMTHC CINPIIYAFV
 301 GEKFRNYLLV FFQKHIARF CKCCSIFQOE APERASSVYT RSTGEQEISV GL

47 CCR6a 登録 P51684 374 aa

1 MSGESMNFSD VFDSSDYFV SVNTSYYSVD SEMLLCSLQE VRQFSRLFPV IAYS LICVFG
 61 LLGNILVVIT FAFYKKARSM TDVYLLNMAI ADILFVLTLP FWAVSHATGA WVFSNATCKL
 121 LKGIYAINFN CGMLLLTCIS MDRYIAIVQA TKSFR LRSRT LPRSKIICLV VWGLSVIISS
 181 STFVFNQKYN TQGS DVCEPK YQTVSEPIRW KLLMLGLELL FGFFIPLMFM IFCYTFIVKT
 241 LVQAQNSKRH KAIRVIIAVV LVFLACQIPH NMVLLVTAAN LGKMNRSCQS EKLIGYTKTV
 301 TEVLAF LHCC LNPVLYAFIG QKFRNYFLKI LKDLWCVR RK YKSSGFSCAG RYSENISRQT
 361 SETADNDNAS SFTM

48 CCR6b 369 aa

1 MNFSDVFDSS EDYFVSVNTS YYSVDSEMLL CSLQEV RQFS RLFVPIAYSL ICVFGLLGNI
 61 LVVITFAFYK KARSMTDVYL LNMAIADILF VLTLPFWAVS HATGAWVFSN ATCKLLKGIY
 121 AINFNCGMLL LTCISMDRYI AIVQATKSFR LRSRTLPRSK IICLVVWGLS VISSSTFVF
 181 NQKYNTQGS D VCEPKYQTVS EPIRWKLLML GLELLFGFFI PLMFMIFCYT FIVKTLVQAA
 241 NSKRHKAIRV IIAVVLVFLA CQIPHNMVLL VTAANLGKMN RSCQSEKLIG YTKTVTEVLA
 301 FLHCC LNPVL YAFIGQKFRN YFLKILKDLW CVRRKYKSSG FSCAGRYSEN ISRQTSETAD
 361 NDNASSFTM

49 CCR7 登録 P32248 378 aa

1 MDLGKPMKSV LVALLVIFQ VCLCQDEVTD DYIGDNTTVD YTLFESLCSK KDVRNFKAWF
 61 LPIMYSIICF VGLLGNGLVW LTYIYFKRLK TMTDTYLLNL AVADILFLT LPFWAYSAAK
 121 SWVFGVHFCK LIFAIYKMSF FSGMLLLCI SIDRYVAIVQ AVSAHRHRAR VLLISKLSKV
 181 GIWILATVLS IPELLYSDLQ RSSSEQAMRC SLITEHVEAF ITIQVAQMVI GFLVPLLAMS
 241 FCYLVIIRTL LQARNFERNK AIKVIIAVV VFIVFQLPYN GVVLAQTVAN FNITSSTCEL
 301 SKQLNIAYDV TYSLACVRCC VNPFLYAFIG VKFRNDLFKL FKDLGCLSQE QLRQWSSCRH
 361 IRRSSMSVEA ETTTTFSP

50 CCR8 登録 P51685 355 aa

1 MDYTLDSVT TVTDYYPDI FSSPCDAELI QTNGKLLAV FYCLLFVFSL LGNSLVILVL
 61 VVCKKLRSIT DVYLLNLALS DLLFVFSFPF QTYLLDQWV FGTV MCKVVS GFYYIGFYSS

【数5】

121 MFFITLMSVD RYLAVVHAVY ALKVRTIRMG TTLCLAVWLT AIMATIPLLV FYQVASEDGV
 181 LQCYSFYNNQ TLKWKIFTNF KMNILGLLIP FTIFMFCYIK ILHQLKRCQN HNKTKAIRLV
 241 LIVVIASLLF WVPFNVVFLF TSLHSMHILD GCSISQQLTY ATHVTEIISF THCCVNPVIY
 301 AFVGEKFKKH LSEIFQKSCS QIFNYLGRQM PRESCEKSSS CQQHSSRSSS VDYIL

51 CCR9a 登録 XP_003251 369 aa

1 MTPTDFTSPI PNMADDYGSE STSSMEDYVN FNFTDFYCEK NNVRQFASHF LPPLYWLTVI
 61 VGALGNSLVI LVIWYCTRVK TMTDMFLLNL AIADLLFLVT LPFWAIAAAD QWKFQTFMCK
 121 VVNSMYKMNF YSCVLLIMCI SVDRIYIAIQ AMRAHTWREK RLLYSKMVCF TIWVLAALC
 181 IPEILYSQIK EESGIAICTM VYPSDESTKL KSAVLTAKVI LGFFLPFVVM ACCYTHIHT
 241 LIQAKKSSKH KALKVTITVL TVFVLSQFPY NCILLVQTID AYAMFISNCA VSTNIDICFQ
 301 VTQTIAFFHS CLNPVLYVVF GERFRDLVK TLKNGCISQ AQWVSFTRRE GSLKLSSMLL
 361 ETTSGALSL

52 CCR9b 登録 P51686 357 aa

1 MADDYGSEST SSMEDYVNFN FTFYCEKNN VRQFASHFLP PLYWLTVFVG ALGNSLVILV
 61 YWYCTRVKTM TDMFLLNLAI ADLLFLVTLP FWAIAAADQW KFQTFMCKVV NSMYKMNFYS
 121 CVLLIMCISV DRYIAIAQAM RAHTWREKRL LYSKMVCFTI WVLAALCIP EILYSQIKEE
 181 SGIAICTMVY PSDESTKLKS AVLTAKVILG FFLPFVVMAC CYTHIHTLI QAKKSSKHKA
 241 LKVITITVLTV FVLSQFPYNC ILLVQTIDAY AMFISNCAVS TNIDICFQVT QTIAFFHSCL
 301 NPVLYVVGGE RFRDLVKTL KNGCISQAQ WVSFTRREGS LKSSMLLET TSGALSL

53 CCR10 登録 P46092 362 aa

1 MGTEATEQVS WGHYSGDEED AYSAPLPEL CYKADVQAFS RAFQPSVSLT VAALGLAGNG
 61 LVLATHLAAR RAARSPTSAH LLQLALADLL LALTLPFAAA GALQGWSLGS ATCRTISGLY
 121 SASFHAGFLF LACISADRYV AIARALPAGP RPSTPGRAHL VSVIVWLLSL LLALPALLFS
 181 QDGQREGQRR CRLIFPEGLT QTVKGASAVA QVALGFALPL GVMVACYALL GRTLLAARGP
 241 ERRRALRVVV ALVAAFVVLQ LPYSLALLLD TADLLAARER SCPASKRKDV ALLVTSGLAL
 301 ARCGLNPVLY AFLGLRFRQD LRRLLRGSS PSGPQPRRG CRRPRLSSCS APTETHSLSW
 361 DN

54 CCR11 登録 AAF61299 350 aa

1 MALEQNQSTD YYYEENEMNG TYDYSQYELI CIKEDVREFA KVFLPVFLTI VFVIGLAGNS
 61 MVVAIYAYYK KQRTKTDVYI LNLAVADLLL LFTLPFWAVN AVHGWVLGKI MCKITSALYT
 121 LNFVSGMQFL ACISIDRYVA VTKVPSQSGV GKPCWIIICFC VWMAAILLSI PQLVFYTVND
 181 NARCIPIFPR YLGTSMKALI QMLEICIGFV VPFLIMGVCY FITARTLMKM PNIKISRPLK
 241 VLLTVVIVFI VTQLPYNIVK FCRAIDIIYS LITSCNMSKR MDIAIQVTES IALFHSCNLP
 301 ILYVFMGASF KNYVMKVAKK YGSWRRQRQS VEEFPDSEG PTEPTSTFSI

55 CXCR1 登録 P25024 350 aa

【数6】

1 MSNITDPQMW DFDDLNFTGM PPADEDYSPC MLETETLNKY VVIIAYALVF LLSLLGNSLV
 61 MLVILYSRVG RSVTDVYLLN LALADLLFAL TLPIWAASKV NGWIFGTFLC KVVSLKEVN
 121 FYSGILLAC ISVDRYLAIV HATRTLQKR HLVKFVCLGC WGLSMNLSLP FFLFRQAYHP
 181 NNSSPVCYEV LGNDTAKWRM VLRILPHTFG FIVPLFVMLF CYGFTLRTLK KAHMGQKHRA
 241 MRVIFAVVLI FLLCWLPYNL VLLADTLMRT QVIQETCERR NNIGRALDAT EILGFLHSC
 301 NPIIYAFIGQ NFRHGFLKIL AMHGLVSKEF LARHRVTSYT SSSVNVSSNL

56 CXCR2 登録 P25025 360 aa

1 MEDFNMESDS FEDFWKGEDL SNYSYSSTLP PFLDAAPE PESLEINKYF VVIIAYALVF
 61 LSLGNSLVM LVILYSRVGR SVTDVYLLN ALADLLFALT LPIWAASKVN GWIFGTFLCK
 121 VVSLKEVNF YSGILLACI SVDRYLAIVH ATRTLQKRY LVKFICLSIW GLSLLALPV
 181 LLFRRTVYSS NVSPACYEDM GNNTANWRML LRILQSFGE IVPLIMLFC YGFTLRTLK
 241 AHMGQKHRA RVIFAVVLI FLLCWLPYNL VLLADTLMRTQ VIQETCERR HIDRALDATE
 301 ILGILHSCN PLIYAFIGQ FRHGLLKILA IHGLISKDSL PKDSRPSFVG SSSGHTSTTL

57 CXCR3 登録 P49682 368 aa

1 MVLEVSDHQV LNDAEVAALL ENFSSSYDYG ENESDSCCTS PPCQDFSLN FDRAFLPALY
 61 SLLFLLGLLG NGAAVALLS RRTALSSTDY FLLHLAVADT LLVLTPLWA VDAAVQWVFG
 121 SGLCKVAGAL FNINFYAGAL LLACISFDY LNIVHATQLY RRGPPARVTL TCLAVWGLCL
 181 LFALPDFIFL SAHDERLNA THCQYNFPQV GRTALRVLQL VAGFLLPLLV MAYCYAHILA
 241 VLLVSRGQRR LRAMRLVVV VAFALCWTP YHLVVLVDIL MDLGALARNC GRESRVDVAK
 301 SVTSGLYGMH CCLNPLLYAF VGVKFRERMW MLLRLGCPN QRLQRQPS
 SRRDSSWSET
 361 SEASYSGL

58 CXCR4 登録 P30991 352 aa

1 MEGISIYSD NYTEEMGSGD YDSMKEPCFR EENANFNKIF LPTIYSIIFL TGIVGNGLVI
 61 LVMGYQKKLR SMTDKYRLHL SVADLLFVIT LPFWAVDAVA NWYFGNLFCK AVHVIYTVNL
 121 YSSVLILAFI SLDRYLAIVH ATNSQRPRKL LAEKVVYGV WIPALLTIP DFIFANVSEA
 181 DDRYICDRFY PNDLWVVVFQ FQHIMVGLIL PGIVILSCYC IISKLSHSK GHQKRKALKT
 241 TVILILAFFA CWLPYYIGIS IDSFILLEII KQGCEFENTV HKWISITEAL AFFHCCLNPI
 301 LYAFLGAKFK TSAQHALTSV SRGSSLKILS KGKRGGHSSV STESESSSFH SS

59 CXCR5 登録 P32302 372 aa

1 MNYPLTLEMD LENLEDLFE LDRLDNYNDT SLVENHLCPA TEGPLMASFK AVFVPVAYSL
 61 IFLLGVIGNV LVLVILERHR QTRSSTETFL FHLAVADLL VILPFVAE GSVGWVLGTF
 121 LCKTVIALHK VNFYCSSLIL ACIAVDYLA IVHAVHAYRH RRLSIHITC GTIWLVGFL
 181 ALPEILFAKV SQGHNNSLP RCTFSQENQA ETHAWFTSRF LYHVAGFLP MLVMGWCVYG
 241 VVHRLRQAQR RPQRQKAVRV AILVTSIFFL CWSPYHIVIF LDTLARLKAV DNTCKLNGSL
 301 PVAITMCEFL GLAHCCCLNPM LYTFAGVKFR SDSLRLTKL GCTGPASLCQ LFPSWRRSSL

【0034】

【数7】

361 SESENATSLT TF

60 CXCR6 登録 NP_006555 342 aa

1 MAEHDYHEDY GFSSFNDSSQ EEHQDFLQFS KVFLPCMYLV VFVCGLVGNS LVLVISIFYH
61 KLQSLTDVFL VNLPLADLVF VCTLPFWAYA GIHEWVFGQV MCKSLLGIYT INFYTSMLIL
121 TCITVDRFIV VVKATKAYNQ QAKRMTWGKV TSLLIWVISL LVSLPQIIYG NVFNLDKLIC
181 GYHDEAISTV VLATQMTLGF FLPLLTMIVC YSVIIKTLLH AGGFQKHRSL KIIFLVMMAVF
241 LLTQMPFNLM KFIRSTHWEY YAMTSFHYTI MVTEAIAYLR ACLNPVLYAF VSLKFRKNFW
301 KLVKDIGCLP YLGVSHQWKS SEDNSKTFSA SHNVEATSMF QL

61 CX3CR1 登録 P49238 355 aa

1 MDQFPESVTE NFEYDDLAEA CYIGDIVVFG TVFLSIFYSV IFAIGLVGNL LVVFALTNSK
61 KPFSVTDIYL LNLALSDLLF VATLPFWTHY LINEKGLHNA MCKFTTAFFF IGFFGSIFFI
121 TVISIDRYLA IVLAANSMMN RTVQHGVTTIS LGVWAAAILV AAPQFMFTKQ KENECLGDYP
181 EVLQEIWPVL RNVETNFLGF LLPLLIMSYC YFRIIQTLS CKNHKKAKAI KLILLVVIVF
241 FLFWTPYNVM IFLETCLKYD FFPSCDMRKD LRLALSVTET VAFSHCCLNPI LIYAFAGEKF
301 RRYLYHLYGK CLAVLCGRSV HVDFSSSESQ RSRHGSLSS NFTYHTSDGD ALLLL

62 XCR1 登録 P46094 333 aa

1 MESSGNPEST TFFYYDLQSQ PCENQAWVFA TLATTVLYCL VFLLSLVGNS LVLWVLVKYE
61 SLESNTNIFI LNLCLSDLVF ACLLPVWISP YHWGWVLGDF LCKLLNMIFS ISLYSSIFFL
121 TIMTIHRYLS VVSPLSTLRV PTLRCRVLVT MAVWVASILS SILDITIFHKV LSSGCDYSEL
181 TWYLTSVYQH NLFFLLSLGI ILFCYVEILR TLFRRSRKRR HRTVKLIFAI VWAYFLSWGP
241 YNFTLFLQTL FRTQIIRSCE AKQQLEYALL ICRNLAFSHC CFNPVLYVFW GVKFRTHLKH
301 VLRQFWFCRL QAPSPASIPH SPGAFAYEGA SFY

63 D6 登録 XP_003126 384 aa

1 MAATASPQPL ATEDADSENS SFYYYDYLDE VAFMLCRKDA VVSFGKVFLP VFYSLIFVLG
61 LSGNLLLLMV LLRYVPRRRM VEIYLLNLAI SNLLFLVTLP FWGISVAWHW VFGSFLCKMV
121 STLYTINFYS GIFFISCMSL DKYLEIVHAQ PYHRLRTRAK SLLLATIVWA VSLAVSIPDM
181 VFVQTHENPK GVWNCHADFG GHGTIWKFL RFQQNLLGFL LPLLAMIFFY SRIGCVLVRL
241 RPAGQGRALK IAAALVVAFF VLWFPYNLTL FLHTLLDLQV FGNCESVQHL DYALQVTESE
301 AFLHCCFSPI LYAFSSHRFR QYLKAFLAAV LGWHLAPGTA QASLSSCSSES SILTAQEEMT
361 GMNDLGERQS ENYPNKEDVG NKSA

【0035】

治療単位当たり300mg～30mgの量の純粋なケモカインレセプターリガ
ンド、特にケモカイン、ケモカインアゴニスト又はアンタゴニスト、並びにケモ
カイン及びケモカインレセプター抗体を、単一の注射の繰り返し及び／又は永続
的な注射のために、生理食塩水及び／又は注射(infusion)溶液に溶解させるため

に、本発明による薬剤は、適当な本草医学的形態、特に、滅菌したアンプル中でマンニトール又は類似の糖類と共に投与される凍結乾燥した(lyophilized)形態で投与され得る。本発明による薬剤は、生体適合性ミクロスフィア中で、系統的又は局部的に、エアゾールによって、又は静脈内若しくは皮下投与によって薬剤が用いられる、本草医学的投与形態で投与されることが好ましい。

【0036】

本発明によれば、この方法において、以下のアプローチも使用され得る。そのレセプター組成物が調べられるべき腫瘍細胞が、インビトロで並行して成長し、それから得られた細胞も、それらのレセプター組成物が調べられ、かつ、好ましくはタイプHCC-1、HCC-2、MCP-1、RANTES、又はSDF-1のケモカインによって治療される。また、既知の類似体も使用された。修正されたボイデン(Boyden)移動チャンバー法によって、腫瘍細胞が、対応するケモカインレセプターと結合するアゴニストの添加に対して、走化性応答を示すことを立証することができる。アンタゴニスト又はレセプター抗体との事前のインキュベーションによって、それらの移動の障害が確認される。

【0037】

高度に精製された抗体を用いた場合、インビトロ及びインビボモデルの両方において、これらが、腫瘍細胞のアポトーシスを引き起こし得ることを立証することができた。通常の細胞培養法を用いて、細胞系又は除去された腫瘍細胞を成長させると、これらの細胞タイプの細胞表面において、その対応するレセプターが事前に検出されたケモカイン抗体を添加することにより、インビトロにおいて、それらの生存時間は大幅に短縮される。これらの培養された多数の細胞のアポトーシスが観察され得る。

【0038】

驚くべきことに、インビボモデルでも、アポトーシスによる腫瘍細胞の減少が観察され得る。

【0039】

ヌードマウスは不完全な免疫系を有するので、宿主体における転移の広がり様子は、ヌードマウスにおいて、種の間で知られている免疫反応の発生なく、

かつ異質な(foreign)細胞の拒絶なく、調べることができる。ヌードマウスは、それ自体既知の方法で、そのケモカインレセプター分布パターンが分析された、腫瘍細胞又は腫瘍細胞系とともにインキュベートされ、ケモカインによる治療、並びにケモカインアンタゴニスト及び／又はレセプター抗体による治療において、これら細胞の転移の広がりが確認された(checked)。

【0040】

驚くべきことに、ケモカインの添加により腫瘍の成長が調節される間、見出されたレセプターに属するケモカインアンタゴニスト及びレセプター抗体が、転移の広がりを著しく阻害又は防止することがわかる。驚くべきことに、免疫組織化学によって分析された調製物が、腫瘍及び腫瘍周辺の組織において、ケモカイン及びケモカインレセプターの特異的分布を示すこともわかる。よって、更なる選択的ターゲットが確認された。

【0041】

本発明による方法によるこの介入(intervention)は、同じ方法において、抗腫瘍性(antitumoral)ペプチド／蛋白質の分析によって、ケモカイン及びそれらのレセプターのプロテオーム分析を更に拡張することにある。これにより、特に、腫瘍細胞表面プロテオームの更なるクラスターに対向するアンタゴニストを用いるために、診断的及び治療的アプローチが拡張される。これらの効果の増強は、ケモカインレセプターアンタゴニストと抗体との組み合わせによって達成され得る。

【0042】

これらの結果を確認するために、腫瘍細胞系（例えば、好ましくはLNCaP-、PC-3-、DU-145、HT-29-、Caco-2-、T-84-）も、1つ以上のケモカインレセプターとともに、安定的にトランスフェクトされ得る。次いで、肝臓において、レセプターに対応するケモカインが遺伝子移植により過剰発現される動物に、これらの細胞を注射すると、そのような腫瘍細胞は安定するであろう(settle)。よって、そのような変性された細胞は、肝臓において転移を形成することが好ましい。

【0043】

その方法が、炎症（腎臓移植における激しい拒絶）及び自己免疫疾患においてエフェクター細胞の試料中で用いられると、ケモカイン／ケモカインレセプタープロテオーム、特に、ケモカインレセプターC X C R 4及びC C R 5及び／又はC X C R 3の特異的組成物も、腎臓移植片の拒絶において検出され得る。インビトロの実験によって、これらのレセプターに対向する抗体とアンタゴニストとの混合物が、疾患に特異的なエフェクター細胞の移動を強く阻害することも示された。

【0044】

【実施例】

以下に、本発明を実施例によってより詳細に説明する。

実施例1：

ケモカインレセプター（好ましくはC C R及びC X C R）、並びに腫瘍細胞表面プロテオームの他のクラスターに対する特異的抗体の調製

驚くべきことに、ケモカインレセプターに対する特異的抗体の調製のために、合成されたペプチドが、通常の方法によってキャリアー分子と結合し、マウス中に注入される場合に、特に、これらの7-TMDレセプター（7つのトランスメンブレン(transmembrane)ドメイン）の（1）N-末端細胞外、及び（2）第二細胞外ループドメインに対する特異的なアミノ酸配列（表1及び2参照）の使用は、免疫法に特に有用であることが見出された。また、ケモカインレセプターとともにトランスフェクトされるより大きな分子又は細胞系を形成するために、リジンを紹介して結合した多数の抗原性ペプチド(MAP)（表3に記載の配列）も、これら抗体の調製に適している。膜単離物、完全な、若しくは断片化された(fragmented)レセプターを含む細胞抽出物、又は更に凍結乾燥された全調製物が使用される更なる方法として、ケモカインレセプターを生じる、安定的にトランスフェクトされた細胞からの免疫原の使用が、驚くほど有用であることもわかった。

【0045】

ファーマスーティカルズ社(PharmaCeuticals GmbH)の通常の方法(routine)によって行われるモノクローナル抗体の調製のために、マウス（タイプN Z W X N Z B）が使用された。ウェスタン・ブロット及びE L I S Aによって確認さ

れた抗体は、それらが、I P Fファーマスーティカル社(PharmaCeuticals GmbH)の実験室的方法によって高度に精製された場合に、記載の診断的及び治療的目的のために使用され得る。詳細には、ケモカインレセプターのために使用される配列は、配列番号1-63に従って選択されるべきである。

【0046】

実施例2:

第一腫瘍、腫瘍転移、及び単一腫瘍細胞におけるケモカイン及びケモカインレセプターの検出

例えば、肝臓又はリンパ節から除去された腫瘍（例えば、結腸、前立腺）、及びそれらの転移の外科的治療において、腫瘍細胞を、免疫組織化学的方法、並びに更なる分子生物学的方法によって回収して分析することができた。免疫化学的及び分子生物学的分析において、第一腫瘍細胞、転移、及び（患者の血液から得られた）循環する単一細胞が、ケモカイン及びケモカインレセプターの特異的組成物を含んでいることが立証された。この組成物のアルゴリズムは、個々に腫瘍によって非常に特異的であり、驚くべきことに、本発明の方法によって診断されるプロテオームクラスターに基づいて、腫瘍を選択的に治療することができる。驚くべきことに、ケモカインレセプターのアルゴリズムが適していることが好ましい。実験から得られたこれらのアルゴリズムは、本発明により以下のように規定される：

X＝新たに同定されるべきケモカインレセプター

n＝0～∞の更なるケモカインレセプター又は新たに同定されるべきケモカインレセプター

【0047】

【数8】

CCR1 + CCR2 + n	CCR2 + CCR5 + n	CCR3 + CCR8 + n
CCR1 + CCR3 + n	CCR2 + CCR6 + n	CCR3 + CCR9 + n
CCR1 + CCR4 + n	CCR2 + CCR7 + n	CCR3 + CCR10 + n
CCR1 + CCR5 + n	CCR2 + CCR8 + n	CCR3 + CCR11 + n
CCR1 + CCR6 + n	CCR2 + CCR9 + n	CCR3 + CXCR1 + n
CCR1 + CCR7 + n	CCR2 + CCR10 + n	CCR3 + CXCR2 + n
CCR1 + CCR8 + n	CCR2 + CCR11 + n	CCR3 + CXCR3 + n
CCR1 + CCR9 + n	CCR2 + CXCR1 + n	CCR3 + CXCR4 + n
CCR1 + CCR10 + n	CCR2 + CXCR2 + n	CCR3 + CXCR5 + n
CCR1 + CCR11 + n	CCR2 + CXCR3 + n	CCR3 + CXCR6 + n
CCR1 + CXCR1 + n	CCR2 + CXCR4 + n	CCR3 + XCR1 + n
CCR1 + CXCR2 + n	CCR2 + CXCR5 + n	CCR3 + CX3CR1 + n
CCR1 + CXCR3 + n	CCR2 + CXCR6 + n	CCR3 + D6 + n
CCR1 + CXCR4 + n	CCR2 + XCR1 + n	CCR3 + X + n
CCR1 + CXCR5 + n	CCR2 + CX3CR1 + n	
CCR1 + CXCR6 + n	CCR2 + D6 + n	CCR4 + CCR1 + n
CCR1 + XCR1 + n	CCR2 + X + n	CCR4 + CCR2 + n
CCR1 + CX3CR1 + n		CCR4 + CCR3 + n
CCR1 + D6 + n	CCR3 + CCR1 + n	CCR4 + CCR5 + n
CCR1 + X + n	CCR3 + CCR2 + n	CCR4 + CCR6 + n
	CCR3 + CCR4 + n	CCR4 + CCR7 + n
CCR2 + CCR1 + n	CCR3 + CCR5 + n	CCR4 + CCR8 + n
CCR2 + CCR3 + n	CCR3 + CCR6 + n	CCR4 + CCR9 + n
CCR2 + CCR4 + n	CCR3 + CCR7 + n	CCR4 + CCR10 + n

【0048】

【数9】

CCR4 + CCR11 + n	CCR6 + CCR9 + n	CCR8 + CCR6 + n
CCR4 + CXCR1 + n	CCR6 + CCR10 + n	CCR8 + CCR7 + n
CCR4 + CXCR2 + n	CCR6 + CCR11 + n	CCR8 + CCR9 + n
CCR4 + CXCR3 + n	CCR6 + CXCR1 + n	CCR8 + CCR10 + n
CCR4 + CXCR4 + n	CCR6 + CXCR2 + n	CCR8 + CCR11 + n
CCR4 + CXCR5 + n	CCR6 + CXCR3 + n	CCR8 + CXCR1 + n
CCR4 + CXCR6 + n	CCR6 + CXCR4 + n	CCR8 + CXCR2 + n
CCR4 + XCR1 + n	CCR6 + CXCR5 + n	CCR8 + CXCR3 + n
CCR4 + CX3CR1 + n	CCR6 + CXCR6 + n	CCR8 + CXCR4 + n
CCR4 + D6 + n	CCR6 + XCR1 + n	CCR8 + CXCR5 + n
CCR4 + X + n	CCR6 + CX3CR1 + n	CCR8 + CXCR6 + n
	CCR6 + D6 + n	CCR8 + XCR1 + n
	CCR6 + X + n	CCR8 + CX3CR1 + n
CCR5 + CCR1 + n		CCR8 + D6 + n
CCR5 + CCR2 + n		CCR8 + X + n
CCR5 + CCR3 + n	CCR7 + CCR1 + n	
CCR5 + CCR4 + n	CCR7 + CCR2 + n	
CCR5 + CCR6 + n	CCR7 + CCR3 + n	CCR9 + CCR1 + n
CCR5 + CCR7 + n	CCR7 + CCR4 + n	CCR9 + CCR2 + n
CCR5 + CCR8 + n	CCR7 + CCR5 + n	CCR9 + CCR3 + n
CCR5 + CCR9 + n	CCR7 + CCR6 + n	CCR9 + CCR4 + n
CCR5 + CCR10 + n	CCR7 + CCR8 + n	CCR9 + CCR5 + n
CCR5 + CCR11 + n	CCR7 + CCR9 + n	CCR9 + CCR6 + n
CCR5 + CXCR1 + n	CCR7 + CCR10 + n	CCR9 + CCR7 + n
CCR5 + CXCR2 + n	CCR7 + CCR11 + n	CCR9 + CCR8 + n
CCR5 + CXCR3 + n	CCR7 + CXCR1 + n	CCR9 + CCR10 + n
CCR5 + CXCR4 + n	CCR7 + CXCR2 + n	CCR9 + CCR11 + n
CCR5 + CXCR5 + n	CCR7 + CXCR3 + n	CCR9 + CXCR1 + n
CCR5 + CXCR6 + n	CCR7 + CXCR4 + n	CCR9 + CXCR2 + n
CCR5 + XCR1 + n	CCR7 + CXCR5 + n	CCR9 + CXCR3 + n
CCR5 + CX3CR1 + n	CCR7 + CXCR6 + n	CCR9 + CXCR4 + n
CCR5 + D6 + n	CCR7 + XCR1 + n	CCR9 + CXCR5 + n
CCR5 + X + n	CCR7 + CX3CR1 + n	CCR9 + CXCR6 + n
	CCR7 + D6 + n	CCR9 + XCR1 + n
	CCR7 + X + n	CCR9 + CX3CR1 + n
CCR6 + CCR1 + n		CCR9 + D6 + n
CCR6 + CCR2 + n		CCR9 + X + n
CCR6 + CCR3 + n	CCR8 + CCR1 + n	
CCR6 + CCR4 + n	CCR8 + CCR2 + n	
CCR6 + CCR5 + n	CCR8 + CCR3 + n	CCR10 + CCR1 + n
CCR6 + CCR7 + n	CCR8 + CCR4 + n	CCR10 + CCR2 + n
CCR6 + CCR8 + n	CCR8 + CCR5 + n	CCR10 + CCR3 + n

【数10】

CCR10 + CCR4 + n	CXCR1 + CCR2 + n	
CCR10 + CCR5 + n	CXCR1 + CCR3 + n	CXCR3 + CCR1 + n
CCR10 + CCR6 + n	CXCR1 + CCR4 + n	CXCR3 + CCR2 + n
CCR10 + CCR7 + n	CXCR1 + CCR5 + n	CXCR3 + CCR3 + n
CCR10 + CCR8 + n	CXCR1 + CCR6 + n	CXCR3 + CCR4 + n
CCR10 + CCR9 + n	CXCR1 + CCR7 + n	CXCR3 + CCR5 + n
CCR10 + CCR11 + n	CXCR1 + CCR8 + n	CXCR3 + CCR6 + n
CCR10 + CXCR1 + n	CXCR1 + CCR9 + n	CXCR3 + CCR7 + n
CCR10 + CXCR2 + n	CXCR1 + CCR10 + n	CXCR3 + CCR8 + n
CCR10 + CXCR3 + n	CXCR1 + CCR11 + n	CXCR3 + CCR9 + n
CCR10 + CXCR4 + n	CXCR1 + CXCR2 + n	CXCR3 + CCR10 + n
CCR10 + CXCR5 + n	CXCR1 + CXCR3 + n	CXCR3 + CCR11 + n
CCR10 + CXCR6 + n	CXCR1 + CXCR4 + n	CXCR3 + CXCR1 + n
CCR10 + XCR1 + n	CXCR1 + CXCR5 + n	CXCR3 + CXCR2 + n
CCR10 + CX3CR1 + n	CXCR1 + CXCR6 + n	CXCR3 + CXCR4 + n
CCR10 + D6 + n	CXCR1 + XCR1 + n	CXCR3 + CXCR5 + n
CCR10 + X + n	CXCR1 + CX3CR1 + n	CXCR3 + CXCR6 + n
	CXCR1 + D6 + n	CXCR3 + XCR1 + n
	CXCR1 + X + n	CXCR3 + CX3CR1 + n
CCR11 + CCR1 + n		CXCR3 + D6 + n
CCR11 + CCR3 + n		CXCR3 + X + n
CCR11 + CCR4 + n	CXCR2 + CCR1 + n	
CCR11 + CCR5 + n	CXCR2 + CCR2 + n	
CCR11 + CCR6 + n	CXCR2 + CCR3 + n	CXCR4 + CCR1 + n
CCR11 + CCR7 + n	CXCR2 + CCR4 + n	CXCR4 + CCR2 + n
CCR11 + CCR8 + n	CXCR2 + CCR5 + n	CXCR4 + CCR3 + n
CCR11 + CCR9 + n	CXCR2 + CCR6 + n	CXCR4 + CCR4 + n
CCR11 + CCR10 + n	CXCR2 + CCR7 + n	CXCR4 + CCR5 + n
CCR11 + CCR11 + n	CXCR2 + CCR8 + n	CXCR4 + CCR6 + n
CCR11 + CXCR1 + n	CXCR2 + CCR9 + n	CXCR4 + CCR7 + n
CCR11 + CXCR2 + n	CXCR2 + CCR10 + n	CXCR4 + CCR8 + n
CCR11 + CXCR3 + n	CXCR2 + CCR11 + n	CXCR4 + CCR9 + n
CCR11 + CXCR4 + n	CXCR2 + CXCR1 + n	CXCR4 + CCR10 + n
CCR11 + CXCR5 + n	CXCR2 + CXCR3 + n	CXCR4 + CCR11 + n
CCR11 + CXCR6 + n	CXCR2 + CXCR4 + n	CXCR4 + CXCR1 + n
CCR11 + XCR1 + n	CXCR2 + CXCR5 + n	CXCR4 + CXCR2 + n
CCR11 + CX3CR1 + n	CXCR2 + CXCR6 + n	CXCR4 + CXCR3 + n
CCR11 + D6 + n	CXCR2 + XCR1 + n	CXCR4 + CXCR5 + n
CCR11 + X + n	CXCR2 + CX3CR1 + n	CXCR4 + CXCR6 + n
	CXCR2 + D6 + n	CXCR4 + XCR1 + n
	CXCR2 + X + n	CXCR4 + CX3CR1 + n
CXCR1 + CCR1 + n		

【0050】

【数11】

$$\text{CXCR4} + \text{D6} + \text{n}$$

$$\text{CXCR4} + \text{X} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR2} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR3} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR4} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR5} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR6} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR7} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR8} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR9} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR10} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CCR11} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CXCR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CXCR2} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CXCR3} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CXCR4} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CXCR6} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{XCR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{CX3CR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{D6} + \text{n}$$

$$\text{CXCR5} + \text{X} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR2} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR3} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR4} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR5} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR6} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR7} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR8} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR9} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR10} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CCR11} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CXCR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CXCR2} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CXCR3} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CXCR4} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CXCR5} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{XCR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{CX3CR1} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{D6} + \text{n}$$

$$\text{CXCR6} + \text{X} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR1} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR2} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR3} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR4} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR5} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR6} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR7} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR8} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR9} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR10} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CCR11} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CXCR1} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CXCR2} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CXCR3} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CXCR4} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CXCR5} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CXCR6} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{CX3CR1} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{D6} + \text{n}$$

$$\text{XCR1} + \text{X} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR1} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR2} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR3} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR4} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR5} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR6} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR7} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR8} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR9} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR10} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CCR11} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CXCR1} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CXCR2} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CXCR3} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CXCR4} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CXCR5} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{CXCR6} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{XCR1} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{D6} + \text{n}$$

$$\text{CX3CR1} + \text{X} + \text{n}$$

【手続補正書】

【提出日】 平成14年10月16日（2002. 10. 16）

【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】 少なくとも2つのケモカインレセプターに対する少なくとも2つの異なる抗体を含む診断薬。

【請求項2】 腫瘍の診断のために用いられる請求項1に記載の診断薬。

【請求項3】 前記腫瘍が、結腸腫瘍及び前立腺腫瘍からなる群から選択される、請求項2に記載の診断薬。

【請求項4】 臓器拒絶反応、炎症プロセス、又は自己免疫疾患の診断のために用いられる請求項1に記載の診断薬。

【請求項5】 少なくとも2つのケモカインレセプターに対する少なくとも2つの異なる抗体を含む薬剤。

【請求項6】 腫瘍、炎症プロセス、自己免疫疾患、及び骨髄の疾患の治療のために用いられる請求項5に記載の薬剤。

【請求項7】 血管系、リンパ系、呼吸管、消化管、及び腎臓を含む泌尿生殖管の腫瘍、炎症プロセス、自己免疫疾患に関連する、請求項6に記載の薬剤。

【請求項8】 前記腫瘍が、結腸腫瘍、前立腺腫瘍、並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の他の腫瘍疾患からなる群から選択される、請求項6に記載の薬剤。

【請求項9】 前記炎症プロセスが、喘息性気管支炎、慢性炎症性腸疾患、臓器拒絶並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の更なる炎症プロセスからなる群から選択される、請求項6に記載の薬剤。

【請求項10】 前記自己免疫疾患が、リウマチ性関節炎、紅斑性狼瘡、並びに血液系、リンパ系、心臓血管系、神経系、呼吸管、消化管、内分泌系、外皮付加物を含む皮膚、運動系、及び腎臓を含む泌尿生殖管の他の慢性疾患からなる群から選択される、請求項6に記載の薬剤。

【請求項11】 臓器移植後の臓器拒絶反応の診断のために用いられる少なくとも1つのケモカインレセプターリガンド及び／またはケモカインレセプター。

【請求項12】 臓器移植後の臓器拒絶反応を防止するか、又は軽減するために用いられるケモカインレセプターの阻害剤。

【請求項13】 肝臓、腎臓、脾臓、小腸、並びに胃腸管、呼吸管、泌尿生殖管、心臓血管系、神経内分泌系、及び運動系、並びに血液及び免疫系の他の臓器、組織、及び細胞系の移植後に用いられる、請求項12に記載の阻害剤。

【請求項14】 配列番号1～40を有するペプチド。

【請求項15】 ケモカインレセプターに対する抗体を調製するために用いられる請求項14に記載のペプチド。

【請求項16】 病理学的プロセスに関連するレセプターを確認するための方法であって、細胞生物学的又は細胞化学的方法を用いて、特に、免疫化学的方法、連続部分又は多数の連続するか若しくは同時に存在する単一部分を用いる免疫組織化学、FACS分析、及び／又は分子生物学的的方法、特に、PCR、ノーザン分析、及び／又はインサイチュハイブリダイゼーション法による転写レベルでのレセプターの発現によって、ケモカインレセプターの発現プロファイルが、プロテオームレベルで調べられる方法。

【請求項17】 請求項1に記載の診断薬が使用される、請求項16に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. National Application No. PCT/EP 01/03708		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07K16/28 C07K14/54 G01N33/53 A61K39/395 C07K14/52		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07K G01N A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
	Relevant to claim No.	
X	WO 95 07934 A (CHIRON CORP) 23 March 1995 (1995-03-23) See the whole document, in particular fig. 1 and Claims	1-27
X	EP 0 240 975 A (YEDA RES & DEV) 14 October 1987 (1987-10-14) See the whole document, in particular claims (e.g.: 19)	5-23, 25
A	WO 98 06398 A (GLEASON JOHN GERALD ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); WIDDOWSON KATHE) 19 February 1998 (1998-02-19) see the whole document, in particular p.2, l. 33-37	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2001	Date of mailing of the international search report 08.01.02	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Mueller, F	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/03708

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 09062 A (UNIV NEBRASKA ; TALMADGE JAMES E (US)) 28 March 1996 (1996-03-28) the whole document ---	
A	LEHNER T ET AL: "INDUCTION OF INHIBITORY ANTIBODIES TO THE CCR5 CHEMOKINE RECEPTOR AND THEIR COMPLEMENTARY ROLE IN PREVENTING SIV INFECTION IN MACAQUES" EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WEINHEIM, DE, vol. 29, August 1999 (1999-08), pages 2427-2435, XP000985910 ISSN: 0014-2980 the whole document ---	
X	WO 00 00515 A (HYSEQ INC) 6 January 2000 (2000-01-06) see whole doc. esp. claims, Figure 3, Seq id 4, p.34, lines 24-26 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/03708

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-27 in part
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- See supplemental sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet.

On the basis of the result of the preliminary examination under Rule 40.2(e) PCT, no additional fees are to be reimbursed.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 1-27 in part (a search was carried out for seq. ID: 1 and seq. ID: 2 in connection with the invention).
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/03708

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

Continuation of field I.2

Claims nos: 1-27 (in part)

The relevant patent claims nos. 1-27 relate to products and their use, characterised in that they bond to receptors. The patent claims therefore cover all products etc. having the aforementioned peculiarity or property, of which only a small portion are supported by the patent application in the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. Aside from this, the patent claims also lack clarity under the terms of PCT Article 6, in attempting to define the product by its bond to the receptor. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful and complete search encompassing the entire scope of protection sought. The search therefore focussed on parts of the patent claims that seemed to be clear, supported or disclosed according to the aforementioned terms, namely the parts relating to the products of the sequences seq. ID 1-40, to antibodies, diagnostic agents and medicaments derived therefrom and to the use thereof for treating diseases.

A search was therefore carried out for the content of claims 1-27 in connection with the peptide sequence seq. ID1, disclosed in claim no. 24.

The applicant is therefore advised that patent claims, or sections of patent claims relating to inventions for which no international search report was drafted, cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination of subject matter, for which no search has been conducted. This is also the case, irrespective of whether the claims are amended following receipt of the international search report (PCT Article 19) or during any PCT Chapter II procedure whereby the applicant submits new patent claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/03708

The International Searching Authority found that this International Application contains several inventions or groups of inventions, as follows:

1. Claims nos: 1-27 (in part)

Peptide sequence ID1, antibody thereof, diagnostic agent using said sequence and the use thereof for treating diseases.

2. Claims nos: 1-27 (in part)

Peptide sequence ID2, antibody thereof, diagnostic agent using said sequence and the use thereof for treating diseases.

3. Claims nos: 1-27 (in part)

Inventions 3-40 ibid. using the peptide sequences seq. ID 3-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In: International Application No

PCT/EP 01/03708

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9507934	A	23-03-1995	AU 697190 B2	01-10-1998
			AU 7834894 A	03-04-1995
			CA 2171289 A1	23-03-1995
			EP 0719285 A1	03-07-1996
			JP 9502725 T	18-03-1997
			WO 9507934 A2	23-03-1995
EP 0240975	A	14-10-1987	IL 78444 A	25-05-1992
			AU 614487 B2	05-09-1991
			AU 7095887 A	15-10-1987
			CA 1323728 A1	26-10-1993
			DE 3750342 D1	15-09-1994
			DE 3750342 T2	08-12-1994
			DE 240975 T1	25-02-1988
			EP 0240975 A2	14-10-1987
			ES 2061448 T3	16-12-1994
			JP 2577868 B2	05-02-1997
			JP 7070199 A	14-03-1995
			JP 2057731 C	23-05-1996
			JP 7087795 B	27-09-1995
			JP 63017699 A	25-01-1988
			US 4897264 A	30-01-1990
			ZA 8702523 A	25-11-1987
WO 9806398	A	19-02-1998	EP 0939634 A1	08-09-1999
			JP 2000516620 T	12-12-2000
			WO 9806398 A1	19-02-1998
WO 9609062	A	28-03-1996	US 5627156 A	06-05-1997
			AU 3681795 A	09-04-1996
			WO 9609062 A1	28-03-1996
			US 5877276 A	02-03-1999
			US 5912232 A	15-06-1999
WO 0000515	A	06-01-2000	AU 4820399 A	17-01-2000
			WO 0000515 A2	06-01-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 P 5/00		A 6 1 P 5/00	
9/00		9/00	
11/00		11/00	
11/06		11/06	
13/00		13/00	
13/12		13/12	
17/00		17/00	
19/02		19/02	
21/00		21/00	
25/00		25/00	
29/00		29/00	
	1 0 1		1 0 1
35/00		35/00	
37/02		37/02	
37/06		37/06	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 K 16/28		C 0 7 K 16/28	
C 1 2 P 21/08		C 1 2 P 21/08	
C 1 2 Q 1/68		C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	P
			S

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 アーデルマン クヌート
 ドイツ連邦共和国 30625 ハノーファー
 フェオドル リーネン シュトラッセ
 31

(72)発明者 ハイトランド アレクサンドラ
ドイツ連邦共和国 30625 ハノーファー
フェオドル リーネン シュトラーセ
31

(72)発明者 シュポーツベルク ニコライ
ドイツ連邦共和国 30625 ハノーファー
フェオドル リーネン シュトラーセ
31

(72)発明者 フォルスマン ウルフ
ドイツ連邦共和国 31515 ヴンシュトル
フ アン デル ゴルスマー シュトラー
セ 36

F ターム(参考) 4B063 QA19 QA20 QQ08 QQ43 QR08
QR42 QR56 QS25 QS34 QX02
4B064 AG27 CA10 CA20 CC24 DA05
DA14
4C084 AA02 AA03 AA06 AA20 BA44
MA02 MA13 MA17 MA21 MA56
MA66 NA14 ZA012 ZA362
ZA592 ZA662 ZA812 ZA892
ZA942 ZA962 ZB072 ZB082
ZB112 ZB152 ZB262 ZC022
ZC422
4C085 AA13 AA14 BB11 DD62 DD88
EE03 GG02 GG04
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10
CA40 DA75 EA28 EA51 FA72
FA74

(54)【発明の名称】 好ましくは特異的ケモカインレセプター分析、及びケモカインレセプター／リガンド相互作用の助けによる、腫瘍及び炎症細胞の細胞表面プロテオームの調査、並びに腫瘍疾患及び炎症性疾患の治療のための診断薬及び薬剤

专利名称(译)	优选用于借助于特异性趋化因子受体分析和趋化因子受体/配体相互作用来研究肿瘤和炎症细胞的细胞表面蛋白质组，以及用于治疗肿瘤疾病和炎症疾病的诊断剂和药物。		
公开(公告)号	JP2003530325A	公开(公告)日	2003-10-14
申请号	JP2001571761	申请日	2001-04-02
申请(专利权)人(译)	Ipeefu法呢制药扫描GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司		
[标]发明人	フォルスマンヴォルフゲオルク アーデルマンクヌート ハイトラントアレクサンドラ シュポーツベルクニコライ フォルスマンウルフ		
发明人	フォルスマン ヴォルフ ゲオルク アーデルマン クヌート ハイトラント アレクサンドラ シュポーツベルク ニコライ フォルスマン ウルフ		
IPC分类号	G01N33/53 A61K38/00 A61K39/395 A61K45/00 A61P1/00 A61P5/00 A61P9/00 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/00 A61P13/12 A61P17/00 A61P19/02 A61P21/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37 /02 A61P37/06 A61P43/00 C07K14/52 C07K16/28 C12P21/08 C12Q1/68		
CPC分类号	A61K38/00 A61P1/00 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/00 A61P13/12 A61P17/00 A61P19/02 A61P21 /00 A61P25/00 A61P29/00 C07K14/522 C07K16/2866		
FI分类号	C07K14/52 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K45/00 A61P1/00 A61P5/00 A61P9/00 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/00 A61P13/12 A61P17/00 A61P19/02 A61P21/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P29 /00.101 A61P35/00 A61P37/02 A61P37/06 A61P43/00.111 C07K16/28 C12P21/08 C12Q1/68.A G01N33/53.P G01N33/53.S		
F-TERM分类号	4B063/QA19 4B063/QA20 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QR08 4B063/QR42 4B063/QR56 4B063 /QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA05 4B064/DA14 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/AA06 4C084/AA20 4C084/BA44 4C084/MA02 4C084 /MA13 4C084/MA17 4C084/MA21 4C084/MA56 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZA012 4C084 /ZA362 4C084/ZA592 4C084/ZA662 4C084/ZA812 4C084/ZA892 4C084/ZA942 4C084/ZA962 4C084 /ZB072 4C084/ZB082 4C084/ZB112 4C084/ZB152 4C084/ZB262 4C084/ZC022 4C084/ZC422 4C085 /AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/DD62 4C085/DD88 4C085/EE03 4C085/GG02 4C085/GG04 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045 /EA28 4H045/EA51 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	10016013 2000-03-31 DE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明优选地包含至少两种不同的趋化因子受体配体或趋化因子受体抗体，通过蛋白质组分析获得的药剂和诊断，以及至少两种不同的趋化因子受体配体，趋化因子受体抗体和/或 或使用两种不同的趋化因子受体。 作为抑制剂，所述试剂是至少两种趋化因子受体配体或抗体，或表面趋化因子受体蛋白质组的相关算法，至少一种趋化因子受体配体，和/或趋化因子受体，肽和抗体的使用以及肿瘤和炎症。 包括其用于性病的诊断和治疗。 类似地，可以使用要分析的肿瘤细胞表面蛋白质组，例如外蛋白酶，粘附分子或各种受体类型。 本发明涉及用于诊断和治疗目的的方法，以及趋化因子及其相应受体的医学和工业用途，其中趋化因子及其拮抗剂（包括抗体）抑制癌症的生长，包括转移的扩散。 ，并抑制炎症和自身免疫性疾病。 该方法基于以下发现：趋化因子通过疾病的趋化因子受体蛋白质组装配通过自分泌，旁分泌和内分泌途径作用于特定的肿瘤和炎症细胞。 原发性和继发性肿瘤以及特定的炎症细胞的迁移和增殖行为受到调节。 通过诊断性检测表达和调节被局部增强的趋化因子和趋化因子受体组合物的存在，决定性地抑制了癌症的生长，肿瘤转移的扩散以及炎症和自身免疫性疾病。 或者可能是完全可以预防的。

Int	Bonded Application No
-----	-----------------------