

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-522828

(P2006-522828A)

(43) 公表日 平成18年10月5日(2006.10.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 G	2 G 0 5 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/7012 (2006.01)	A 6 1 K 31/7012	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/39 (2006.01)	A 6 1 K 39/39	
G 0 1 N 21/78 (2006.01)	G 0 1 N 21/78 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-509902 (P2006-509902)	(71) 出願人	399026731
(86) (22) 出願日	平成16年4月9日 (2004.4.9)		スローン - ケタリング・インスティテ
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月30日 (2005.11.30)		ュート・フォー・キャンサー・リサーチ
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/011122		アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100
(87) 国際公開番号	W02004/091507		21、ニューヨーク、ヨーク・アベニュー
(87) 国際公開日	平成16年10月28日 (2004.10.28)		1275
(31) 優先権主張番号	60/461,622	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成15年4月9日 (2003.4.9)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096183
			弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 最適な癌用多価ワクチン

(57) 【要約】

本発明は、a)適切な癌細胞系を選択するステップと、b)前記癌細胞系の表面上の抗原発現を検出するステップとを含み、発現される抗原は多価ワクチンに使用される、癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法も提供する。本発明は、a)適切な癌細胞系を選択するステップと、b)免疫原性の検出は多価ワクチンに使用されるステップとを含む、癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法も提供する。本発明は、特定された多価ワクチンの様々な使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法であって、

- a) 適切な癌細胞系を選択するステップと、
- b) 前記細胞系の表面上の抗原発現を検出するステップと、

を含み、発現された前記抗原は前記多価ワクチンに使用される方法。

【請求項2】

前記抗原の発現を特異抗体によって検出する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項2に記載の方法。

10

【請求項4】

前記発現を蛍光活性化細胞選別装置によって検出する、請求項2または3に記載の方法。

【請求項5】

癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法であって、

- a) 適切な癌細胞系を選択するステップと、
- b) 前記細胞系の表面上の抗原の免疫原性を検出するステップと、

を含み、前記免疫原性を示す前記抗原は前記多価ワクチンに使用される方法。

【請求項6】

前記抗原の免疫原性を補体依存性細胞傷害アッセイによって決定する、請求項5に記載の方法。

20

【請求項7】

前記癌が小細胞肺癌である、請求項1、2、3、4、5または6に記載の方法。

【請求項8】

請求項1、2、3、4、5、6または7に記載の方法によって特定される最適な組合せ。

【請求項9】

GM2、フコシルGM1、Globo Hおよびポリシアル酸を含むが、GD2もGD3も含まない小細胞肺癌用多価ワクチン。

【請求項10】

シアリル路易斯^aをさらに含む、請求項9に記載のワクチン。

【請求項11】

前記抗原がコンジュゲートされている、請求項9に記載のワクチン。

30

【請求項12】

前記抗原がコンジュゲートされている、請求項10に記載のワクチン。

【請求項13】

前記抗原がキーホールリンペットヘモシアニンにコンジュゲートしている、請求項11に記載のワクチン。

【請求項14】

前記抗原がキーホールリンペットヘモシアニンにコンジュゲートしている、請求項12に記載のワクチン。

【請求項15】

適切なアジュバントを含む、請求項9、10、11、12、13または14に記載のワクチン。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、最適な癌用多価ワクチンに関する。

【0002】

本願は、その内容を参照により本願に援用する、2003年4月9日に出願された米国出願第60/461,622号の利益を主張するものである。

【0003】

本願は、NIH Grant No. P01CA33049による一部補助を受けた。したがって、米国政府は

50

、本発明に一定の権利を有することができる。

【0004】

本発明を通して、様々な参考文献が引用される。これらの出版物の全体の開示は、本発明が関係する現況技術をより十分に記述するために参照により本願に援用される。

【背景技術】

【0005】

発明の背景

小細胞肺癌(SCLC)生検材料は、これまで、30種類の標的抗原候補に対するモノクローナル抗体(mAb)を用いてスクリーニングされ、最も広範に、すなわち、生検材料の>60%において癌細胞の>50%に発現される標的抗原が特定されてきた(1-3)。糖脂質GM2、フコシルGM1、sLe^aおよびglobo H、ならびに胎児性NCAM上のポリシアル酸(polySA)がこれらの判定基準を満たした。さらに2種類の糖脂質GD2およびGD3もSCLC上に一般的に存在していることが別の研究者によって記述されており(4、5)、抗イディオタイプワクチンターゲットングGD3を用いた多施設無作為化第三相試験が現在進行中である。これらはすべて、キーホールリンペットヘモシニアン(KLH)にコンジュゲートさせ、免疫アジュバントQS-21と混合したときに、患者において一貫して免疫原性となることが実証された細胞表面抗原である(6、7、8、9、10)(試験されていないシアリルルイス(sialyl Lewis)^a(sLe^a)を除く)。これらはすべて、SCLCに対する抗体誘導多価ワクチンに混合するための優れた候補である。

10

【0006】

GM2、フコシルGM1、Globo HおよびpolySAは、生検材料を用いた免疫組織化学による本発明者らの初期スクリーニングにおいては、SCLC細胞表面抗原のうち最も広範囲に認められた。これら4種類の抗原は、SCLC細胞表面に対する多価ワクチンに混合される第一選択であった。この4価コンジュゲートワクチンを調製する前に、これらの抗原に対する抗体の混合物が個々の抗体よりも細胞表面反応性が高いことを確認し、追加の抗原を混合することによってSCLCに対する細胞表面反応性がより高くなるかどうかを明らかにすることが望まれた。2つの関連する関心事があった。第1に、SCLC細胞系は、補体活性化および補体依存性細胞傷害(CDC)に対して耐性があることが示され、患者のSCLCが補体ターゲットングおよび細胞傷害性に対して耐性があることが示唆された。第2に、細胞表面からの距離が遠いためにCDCに対して低質の標的であることを本発明者らが知っているpolySAに対する抗体は(17)、他の抗原に対するmAbによって媒介されるCDCを妨害するであろう。このため、これら7種類の標的抗原に対するモノクローナル抗体を個々に、または異なる組合せでプールして用いて、10種類のSCLC細胞系をフローサイトメトリーおよび補体依存性細胞傷害(CDC)によって試験した。これらの同じ抗原をワクチン接種された患者からの血清で見られる反応性レベルに匹敵する蛍光活性化細胞選別装置アッセイ(FACS)による反応性レベルを示す、最適よりわずかに低いmAb濃度を使用した。

20

30

【発明の開示】

【0007】

発明の概要

本明細書に開示される発明は、様々な癌に対する単一の多価ワクチンの最適な組合せを決定する一般的方法を提供する。本発明は、最適な組合せを特定するシステムを提供する。

40

【0008】

本発明は、a)癌細胞系を選択するステップと、b)前記癌細胞系の表面上の抗原発現を検出するステップとを含み、発現される抗原を多価ワクチンに使用する、癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法も提供する。

【0009】

本発明は、さらに、a)適切な癌細胞系を選択するステップと、b)前記細胞系の表面上の抗原の免疫原性を検出するステップとを含み、前記免疫原性を示す抗原は多価ワクチンに使用される、癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法も提供する。

【0010】

50

最後に、本発明は、癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを提供する。一実施形態においては、本発明は、GM2、フコシルGM1、Globo Hおよびポリシアル酸を含む小細胞肺癌用4価ワクチンを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

発明の詳細な説明

本明細書に開示される発明は、様々な癌に対する多価ワクチン用の抗原の最適な組合せを決定する一般的な方法を提供する。文献においては、多数の抗原が癌細胞表面で発現されると記載されている。ワクチンに使用すべき抗原の設計において、本発明は、最適な組合せを特定するシステムを提供する。

10

【0012】

本発明は、a)適切な癌細胞系を選択するステップと、b)前記癌細胞系の表面上の抗原発現を検出するステップとを含み、発現される抗原は多価ワクチンに使用される、癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法も提供する。

【0013】

国際特許出願第PCT/US02/21348号(国際公開第W0 03/003985号A2、2003年1月16日)は、糖脂質抗原、多糖抗原、ムチン抗原、グリコシル化ムチン抗原および適切なアジュバントを含む群から選択される少なくとも2種類のコンジュゲート抗原を含む多価ワクチンを開示する。PCT/US02/21348は、以下、すなわち、グリコシル化MUC-1-32mer、Globo H、GM2、Le^y、Tn(c)、sTN(c)およびTF(c)の少なくとも2種類を含む多価ワクチンも提供する。

20

【0014】

本発明は、前記ワクチンの組合せを予測し最適化するin vitroのシステムを提供する。

【0015】

一実施形態においては、多価ワクチンの最適な確認の前記特定に2種類以上の癌細胞系が使用される。別の実施形態においては、抗原の発現は、特異抗体によって検出する。さらに別の実施形態においては、抗体はモノクローナル抗体である。別の実施形態においては、発現は、蛍光活性化細胞選別装置(FACS)によって検出される。

【0016】

本発明は、さらに、a)適切な癌細胞系を選択するステップと、b)前記細胞系の表面上の抗原の免疫原性を検出するステップとを含み、前記免疫原性を示す抗原は多価ワクチンに使用される、癌に対する多価ワクチンの最適な組合せを特定する方法も提供する。

30

【0017】

本明細書において使用される免疫原性とは、ある物質に対して免疫応答を惹起することができるその物質の特性を意味し、その物質がその物質に対する免疫応答をどのくらい惹起できるかの指標である。この応答は、細胞性応答および液性応答を含む。

【0018】

一実施形態においては、抗原の免疫原性は、補体依存性細胞傷害アッセイによって決定される。別の実施形態においては、癌は小細胞肺癌である。

【0019】

本発明は、さらに、上記方法による最適な組合せの特定を提供する。

40

【0020】

本発明は、GM2、フコシルGM1、Globo Hおよびポリシアル酸およびGD2またはGD3を含む小細胞肺癌用多価ワクチンも提供する。一実施形態においては、ワクチンはさらにシアリルルイス^aも含む。

【0021】

一実施形態においては、抗原はコンジュゲートされている。さらに別の実施形態においては、抗原は、キーホールリンペットヘモシアニンにコンジュゲートしている。

【0022】

さらに別の実施形態においては、上記ワクチンは適切なアジュバントを含む。適切なアジュバントは、ワクチンの免疫原性を増大させることができるべきである。さらに別の実

50

施形態においては、アジュバントは、サポニン系アジュバントである。

【0023】

サポニン系アジュバントとしては、QS21、GPI-0100などが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【0024】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することによってより良く理解されるはずであるが、当業者には、詳述された具体的実験が説明のためのものであって、以下の特許請求の範囲によって定義されている本明細書に記載の発明を限定するものではないことが容易に理解されるはずである。

【0025】

実験の詳細

小細胞肺癌(SCLC)生検材料は、これまで、30種類の標的抗原候補に対するモノクローナル抗体を用いてスクリーニングされ、最も広範に、すなわち、生検材料の>60%において癌細胞の>50%に発現される標的抗原が特定されてきた。糖脂質GM2、フコシルGM1、sLe^a、globo Hおよび胎児性NCAM上のポリシアル酸がこれらの判定基準を満たした。先行研究は、GM2(4、12)、フコシルGM1(4、11、12)およびpolySA(13、14)を用いて実施された。さらに2種類の糖脂質GD2およびGD3もSCLC上に一般的に存在していることが別の研究者によって記述されており(4、5)、抗イディオタイプワクチンターゲットングGD3を用いた多施設無作為化第三相試験(16)が現在進行中である。これらはすべて、KLHにコンジュゲートさせ免疫アジュバントQS-21と混合したときに、患者において一貫して免疫原性となることが示された細胞表面抗原である。これらはすべて、SCLCに対する抗体誘導多価ワクチンに混合するための優れた候補である。

【0026】

GM2、フコシルGM1、Globo HおよびpolySAは、生検材料を用いた免疫組織化学による本発明者らの初期スクリーニングにおいて、SCLC細胞表面抗原のうち最も広範囲に認められた。これら4種類の抗原は、SCLCに対する多価ワクチンに混合される第一選択であった。これら4種類のコンジュゲートを混合して単一の多価ワクチンにする前に、これらの抗原に対する抗体の混合物が個々の抗体よりも細胞表面反応性が高いことを確認し、追加の抗原を混合することによってSCLCに対する細胞表面反応性が高くなるかどうかを確認し、最適な組合せを特定することが望まれた。2つの関連する関心事があった。第1に、SCLC細胞系は、補体活性化および補体依存性細胞傷害(CDC)に対して耐性があることが示され、患者のSCLCが補体ターゲットングおよび細胞傷害性に対して耐性があることが示唆された。第2に、細胞表面からの距離が遠いためにCDCに対して低質の標的であり、それによって他の抗原に対するmAbによって媒介されるCDCを妨害することが知られているpolySAに対する抗体である。このため、これら7種類の標的抗原に対するモノクローナル抗体を個々に、また異なる組合せでプールして用いて、10種類のSCLC細胞系をフローサイトメトリーによって試験した。これらの同じ抗原をワクチン接種された患者からの血清で見られる反応性レベルに匹敵するFACSによる反応性レベルを示す、最適よりわずかに低いmAb濃度を使用した。

【0027】

細胞系：すべての細胞系をAmerican Type Culture Collection(ATCC)(Manassas, VA)から購入した。これらの細胞系を表1および表2に示す。各々の起源は、胸水から生ずるH82、H187およびH196ならびに骨髄生検から生ずるH211およびH345を除いて、ATCCによって、肺小結節の生検から得られたSCLCとして記載されている。SHP77は、大きい細胞変異体SCLCとして記載されている。

【0028】

モノクローナル抗体(mAb)：7種類のmAbに対する標的抗原、これらのmAbの出所およびFACS試験に使用された濃度を以下に記載する。

【0029】

GM2、mAb PGNX. Progenics Pharmaceuticals Inc.(Tarrytown, NY)、腹水 0.5 μl/ml

10

20

30

40

50

。フコシルGM1、mAb F12、Dr. Thomas Brezicka(Goteborg、Sweden)、0.1 μ g/ml。Globo H、mAb VK9、Kenneth Lloyd(MSKCC)、20 μ g/ml。ポリシアル酸、mAb 5A5、Urs Rutishauer(MSKCC)、腹水 0.1 μ g/ml。GD2、mAb 3F8、Dr. Nai-Kong Cheung(MSKCC)、0.4 μ g/ml。GD3、mAb R24、Dr. Paul Chapman(MSKCC)、0.4 μ g/ml。sLe^a、mAb 19.9、Signet(Dedham、MA)から購入された、上清 0.05 μ l/ml。これらのmAb、濃度およびmAbサブクラスを表1に記載する。これらのmAbによって認識される抗原を図1に示す。

【0030】

蛍光活性化細胞選別装置(FACS)アッセイ: 10種類のSCLC細胞系を標的として使用した。2 \times 10⁵細胞/管の単細胞懸濁液を3%ウシ胎児血清のPBS溶液で洗浄し、1:20希釈mAb 20 μ lと一緒に氷上で30分間インキュベートした。細胞を3%FCSのPBS溶液で2回洗浄した後に、20 μ lの1:15ウサギ抗ヒトIgGまたはFITC標識IgMを添加した。この懸濁液を混合し、30分間インキュベートし、洗浄した。陽性集団パーセントおよび染色細胞の平均蛍光強度をFACS Scan(Becton-Dickinson、CA)を用いて分析した(8、9)。二次抗体のみに陽性の細胞のパーセントは1%に設定した。

10

【0031】

補体依存性細胞傷害(CDC)および抗体依存性細胞傷害(ADCC): 補体依存性細胞傷害は、以前に記述された2時間の51クロム放出アッセイ(10)によって、10 μ g/mlのMoAbとヒト補体を用いて10種類の細胞系について評価した。約10⁷個の細胞を100 μ CiのNa₂⁵¹CrO₄(New England Nuclear、Boston、MA)を含む3%HSAで37 $^{\circ}$ Cで2時間標識し、15分ごとに振とうした。この細胞を4回洗浄し、10⁶生細胞/mlの濃度にした。標識細胞50 μ lを、ワクチン接種前もしくはワクチン接種後の未希釈血清50 μ lまたは媒体のみと96ウェルの丸底プレート(Corning、New York、NY)中で混合し、振とう機上で4 $^{\circ}$ Cで45分間インキュベートした。3%HSAで1:5希釈されたヒト補体(Sigma Diagnostics、St. Louis、MO)を100 μ l/ウェルで添加し、37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした。プレートを100gで3分間回転させ、各ウェルから得られた100 μ l一定分量の上清を線計数器によって読み取り、放出された⁵¹Crの量を測定した。すべての試料はトリPLICATEで実施し、最大放出および補体の非存在下における自然放出の対照ウェルを含んだ。

20

【0032】

自然放出(補体のみと一緒にインキュベートされた標的細胞によって放出された量)は、実験放出値と最大放出値の両方から差し引いた。最大放出は、1%Triton X-100と一緒に2時間インキュベーションした後に標的細胞によって放出された放射エネルギーであった。比放出(specific release)パーセントは、補正実験放出/補正最大放出として計算された。CD55およびCD59によって媒介される障害に対抗するために、25~150 μ g/mlの濃度の抗CD55および抗CD59を、mAbまたはmAbプールを含むCDCアッセイウェルに添加した。CD55に対するmAbクローンBRIC 216およびCD59に対するmAb MEM-43は、Serotec Inc.(Raleigh、N.C.)から購入した。

30

【0033】

FACSによって示される細胞表面反応性

表1に要約した濃度で使用した7種類のモノクローナル抗体に対する細胞表面反応性は、10種類のSCLC細胞系において1%から90%を超える範囲となった。mAbのうち2種類は(GM2を認識するPGNXおよびpolySAを認識する5A5)は、10種類のSCLC細胞系のうち6種類において50%以上の陽性細胞を生じた。それ以外のmAbは、5種類以下の細胞系と同等の反応性を示した。一方、抗体が、同じ濃度の抗体を用いて異なる組合せでプールされたときには、10種類の細胞系のうち9種類が50%以上の陽性細胞を示した。

40

【0034】

フコシルGM1、GM2、globoHおよびポリシアル酸に対するmAbを含む組合せ(4種類のmAbプール)が最適であった。GD2、GD3およびシアリルルイス^Aに対する抗体を添加してもさらに影響を及ぼすことはほとんどなかった。DMS79、H187などの一部の細胞系は、7種類のmAbのうち6種類と強い陽性を示したが、SHP77、H211およびH82またはH196などの他の細胞系は、わずか0、1または2種類のmAbに対して陽性であった。しかし、抗体を異なる組合せで

50

プールすると、SHP77のみが50%未満の陽性細胞を発現し続けた。4種類のmAbのプールを用いた10種類の細胞系に対するFACSによる細胞表面反応性を図2にさらに詳細に示す。細胞系SHP77を除いて、強い細胞表面反応性がすべての細胞系に対して示された。

【表 1】

表1:FACSによって示された10種類のSCLC細胞系上の細胞表面抗原に対するmAbの反応性

抗原	モノクローナル抗体	クラス/ブクラス	濃度	DMS-79	H69	H187	H345	N417	SHF77	H211	H82	H524	HI96
				% (+)	% (+)	% (+)	% (+)	% (+)	% (+)	% (+)	% (+)	% (+)	% (+)
FucoGm1	F12	IgG3	0.1ug/ml	96%	21%	66%	12%	1%	1%	10%	1%	1%	1%
GD2	3F8	IgG3	4ug/ml	20%	68%	66%	38%	12%	1%	3%	58%	98%	37%
GD3	R24	IgG3	4ug/ml	12%	70%	30%	39%	2%	2%	4%	42%	75%	2%
GM2	PGNX - 腹水	IgM	0.5ul/ml	54%	13%	90%	1%	99%	2.5%	27%	86%	90%	81%
PolySA	5A5 - 腹水	IgM	0.1ul/ml	99%	58%	90%	99%	88%	46%	25%	15%	86%	2%
GloboH	VK9	IgG3	20ug/ml	96%	30%	99%	10%	41%	6%	34%	10%	12%	68%
シリアルLeA	CA19 9 - supe	IgG1	0.05ul supe	97%	88%	4%	14%	1%	5%	1%	1%	1%	1%
7 [°] -M1 = FucoGM1, GM2, GloboH				99%	44%	99%	25%	99%	25%	54%	74%	59%	96%
7 [°] -M2 = FucoGM1, GM2, GloboH, PolySA				99%	50%	99%	99%	99%	30%	54%	88%	83%	96%
7 [°] -M3 = FucoGM1, GM2, GloboH, PolySA, シリアルLeA				99%	52%	99%	98%	99%	46%	44%	90%	90%	98%
7 [°] -M4 = FucoGM1, GM2, GloboH, GD2, GD3, PolySA				99%	67%	99%	99%	99%	25%	40%	91%	96%	94%
7 [°] -M5 = FucoGM1, GM2, GloboH, GD2, GD3, PolySA, シリアルLeA				99%	79%	99%	99%	99%	35%	50%	92%	98%	94%

CDCによって示される細胞表面反応性

ヒト補体を用いた補体依存性細胞傷害(CDC)アッセイによれば、GM2に対するPGNXでは10種類の細胞系のうち5種類において、フコシル化GM1、GD2およびGD3に対するmAbでは10種類の細胞系のうち3~4種類において溶解性が30%以上であり、ポリシアル酸、globoHおよびシアリルLe^Aに対するmAbではどの細胞系も溶解性が30%以上ではなかったことが実証された(表2)。フコシル化GM1、GM2、globoHおよびポリシアル酸を含む4種類の抗体のプールは、10種類の細胞系のうち9種類に対して細胞傷害性が30%を超えた。これは、GD2およびGD3に対する抗体の添加によってわずかに増加したが、それでも1種類の細胞系H345は、同じプールを用いてH345細胞の99%がFACSによる強い反応性を有するにもかかわらず細胞傷害性が30%未満であった。H345は別として、FACSとCDCはかなり密接に相関し、HSP77、H211などの一部は予想よりも強いCDCを示した。

【表 2】

表2:10種類のSCLC細胞系上の細胞表面抗原に対するmAbを用いた補体依存性細胞傷害

抗原	モノクローナル抗体	クラス/サブクラス	濃度	DMS-79 溶解性 %	H69 溶解性 %	H187 溶解性 %	H345 溶解性 %	N417 溶解性 %	SHP77 溶解性 %	H211 溶解性 %	H82 溶解性 %	H524 溶解性 %	HI96 溶解性 %
FucoGM1	F12	IgG3	1.25ug/ml	81%	34%	69%	1%	0%	0%	6%	0%	32%	4%
GD2	3F8	IgG3	1.25ug/ml	10%	16%	3%	4%	59%	0%	0%	43%	62%	3%
GD3	R24	IgG3	10ug/ml	3%	28%	3%	8%	38%	0%	0%	66%	53%	0%
GM2	PGNX - 腹水	IgM	2.5ul/ml	32%	1%	3%	0%	79%	52%	0%	50%	51%	27%
PolySA	5A5 - 腹水	IgM	2.5ul/ml	6%	0%	0%	1%	9%	0%	0%	2%	11%	3%
GloboH	VK9	IgG3	18.75ug/ml	47%	1%	21%		20%	0%	0%	5%	12%	0%
シリアル LeA	CA19.9 - supe	IgG1	50ul/ml	1%	1%	6%	0%	25%	17%	0%	0%	0%	3%
7 [°] -11 = FucoGM1, GM2, GloboH				92%	46%	57%	5%	84%	48%	45%	80%	50%	27%
7 [°] -12 = FucoGM1, GM2, GloboH, PolySA				93%	51%	47%	4%	93%	62%	68%	81%	55%	33%
7 [°] -13 = FucoGM1, GM2, GloboH, PolySA, シリアル LeA				85%	51%	56%	4%	86%	48%	51%	83%	55%	34%
7 [°] -14 = FucoGM1, GM2, GloboH, GD2, GD3, PolySA				95%	61%	57%	12%	93%	64%	83%	84%	89%	36%
7 [°] -15 = FucoGM1, GM2, GloboH, GD2, GD3, PolySA, シリアル LeA				84%	61%	52%	7%	100%	54%	64%	86%	95%	32%

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

CD55およびCD59の細胞表面発現

CD55は10種類のうち3種類の細胞系(SHP77、H524およびH196)上で強く発現され、CD59はH211およびH82以外のすべての細胞系上で強く発現された。これら2種類の補体の抵抗因子の発現と補体依存性細胞傷害レベルの間には明確な相関はなかった(表3)。H345は、多数の強いCD59陽性細胞系の1つであったが、CD55に対しては適度に陽性であるに過ぎなかった。H345は、細胞表面においてこれらのmAbによって認識される優勢な抗原がポリシアル酸であるので、CDCによって陰性であったのかもしれない。それでも、補体溶解におけるこの明白な補体耐性細胞系に対するCD55およびCD59の役割を探究するために、抗CD55または抗CD59mAbの存在下でCDCアッセイが実施された(表3参照)。抗CD55と抗CD59の両方とも(この2つの組合せも)、H345に対して検出可能な補体細胞傷害性をそれ自体で媒介することができなかった。しかし、4種類のmAbのプールによって媒介されたCDCは、100 μ g/mlの抗CD55の存在下で5%から15%に増加し、100 μ g/mlの抗CD59の存在下で70%に増加した(図3)。

【表 3】

表3: 10種類のSCLC細胞系上のCD55およびCD59発現とFACSおよびCDC反応性との相関

mAbs	濃度	DMS-79	H69	H187	H345	N417	SHP77	H211	H82	H524	H196
		%/平均	%/平均	%/平均	%/平均	%/平均	%/平均	%/平均	%/平均	%/平均	%/平均
抗CD55	0.1µg	1%/6	4%/17	46%/13	31%/7	3%/5	86%/25	1%/13	13%/159	99%/76	97%/46
抗CD59	0.1µg	99%/107	96%/126	96%/82	100%/177	100%/203	100%/160	1%/13	19%/166	100%/110	100%/160
FACS-グループ2		99%	49%	99%	99%	99%	30%	54%	88%	83%	96%
FACS最適グループ		99%	79%	99%	99%	99%	46%	54%	92%	98%	96%
CDC-グループ2		93%	51%	47%	4%	93%	62%	68%	81%	55%	33%
CDC最適グループ		95%	61%	57%	12%	100%	64%	83%	86%	95%	36%

【 0 0 3 7 】

10

20

30

40

50

結論

SCLCの生検によって、多種多様な細胞炭水化物表面抗原が示される。フコシルGM1、GM2、ポリシアル酸、globo H、シアリルLe^a、GD2およびGD3は、このうち最も広範に発現される。これらは各々、活性抗体または受動抗体(passive antibody)が介在するSCLCの免疫療法の優れた標的であるが、これらの抗原のうちどれもSCLC生検材料の70%または80%を超えて発現されることはこれまで示されていない。これは、これらの抗原のいくつかに対する多価ワクチンを構築することに焦点を絞る根拠となっている。しかし、どの抗原か、すべてが必要か、これらの抗原の一部に対して誘導された抗体は、他の抗原に対して誘導された抗体の影響を損なうだろうか、抗体のプールは、すべてのSCLCを標的にすることができるか。これらの疑問には、これらの7種類の異なる細胞表面抗原に対するmAbの反応性を、10種類のSCLC細胞系のパネル上でフローサイトメトリーを用いて試験することによって対処した。使用したmAbの濃度は、これらの抗原に対するKLHコンジュゲートワクチンを接種された患者において得られる反応性の力価(6~10、17、26)に匹敵する、ELISAおよびFACSによる反応性の力価が得られるように選択した。生検材料、すなわち今回はこれら10種類の細胞系上でこれらのmAbによって最も広範に認識された4種類の抗原は、フコシル化GM1、GM2、globoHおよびポリシアル酸であった。FACSによって50%以上の陽性細胞を示す細胞系の数は、この抗体プールを利用すると10種類のうち9種類に増加した。残りの細胞系も陽性であり、30%の陽性細胞を示した。GD2、GD3およびシアリルLe^aに対する抗体を添加してもさらに影響を及ぼすことはほとんどなかった。これらの結果に基づいて、本発明者らは、本発明者らがSCLCに対して構築中である多価ワクチンに混合するために、フコシル化GM1、GM2、globoHおよびポリシアル酸を選択した。しかし、polySA-KLHコンジュゲートワクチンを用いた以前の臨床試験において、ポリシアル酸に対する抗体は、CDCを媒介することができなかった。したがって、本発明者らは、これら4種類の標的抗原の選択について、polySAに対する抗体がそれ以外の3種類の抗原に対する抗体によって媒介されるCDCを妨害しないことを、補体依存性細胞傷害アッセイによって確認したいと考えた。

10

20

30

40

50

【0038】

癌細胞が補体依存性細胞傷害を逃れる機序は、いくつか記述されている(20~22)。C3コンバーターのレベルで干渉するCD55および膜侵襲複合体の構築を妨害するCD59は、補体活性化抵抗因子のうち最も広範に研究されている。腫瘍細胞は、抗原がムチンなどの長い分子上にあるときには、細胞表面における強力なFACS反応性にもかかわらずCDCを回避することが報告された。これは、モノクローナル抗体およびワクチンによって誘導されたMUC1に対する抗体を用いて最初に検出されたが(23)、最近、ポリシアル酸に対する抗体を用いても検出された(17)。CDC耐性は、サルモネラ・ミネソタ(*Salmonella minnesota*)、サルモネラ・モンテピデオ(*Salmonella monte video*)、スダミナ・エルジノーサ(*sudamina aeruginosa*)および長いリポ多糖鎖を有する他の「滑面」菌種に対して記述されたCDC耐性(18、19)と同様に、補体活性化が起こる細胞表面からの距離が遠いためと考えられた。補体活性化は、一連の酵素活性を惹起し、その結果、C3bの結合をもたらし、最終的にC5b-9タンパク質補体膜侵襲複合体(MAC)を細胞膜に挿入して細孔を形成する。MACの寸法は、100×150オングストロームである(25)。NCAM C末端細胞外サブユニットおよびフランクグ配列の分子量は100KDを超えているため(24)、ポリシアル酸部分が細胞膜から100オングストローム以上離れて始まる可能性が高くなっている。補体活性化が細胞膜から100オングストロームよりも遠い部位において起こる場合には、膜侵襲複合体は形成されず、形成されたとしても細胞膜に達せず、いくつかの血清タンパク質が、形成しつつある膜侵襲複合体を素早く不活性化することになる(25)。この場合でも、C3によって媒介される炎症およびオプソニン作用は所定の位置に残る。

【0039】

本明細書に示す研究においては、mAb5A5はやはり高反応性IgM抗体であり、10種類のSCLC細胞系のうち6種類に対してFACSによる強力な細胞表面反応性を生じることが判明したが、細胞系に対する補体細胞傷害性を媒介することはできなかった。これは、ワクチン接種後のSCLC患者から得られた血清を用いた本発明者らの以前の知見と一致した(17)。しかし

、mAb5A5を他のモノクローナル抗体のプールに添加すると、CDCの減少は検出されず、細胞表面脂質二重層とより密接に会合している抗原に結合している抗体によって媒介されるCDCに対して立体障害または他の障害のないことが示された。まとめると、CDCアッセイによって、FACSによって得られたものと極めて類似した結果が得られた。いずれか1種類のmAbを用いて30%を超える細胞傷害性を示す細胞系の数は、単一のmAbを用いた0~5種類の細胞系から、抗体プールを用いた10種類の細胞系のうちの9種類にまで増加した。

【0040】

結腸および胃のほとんどの癌はCD55を発現することが知られているが、CD55は、今まで記述された2種類のSCLC検体のどちらでも見出されておらず(27、28)、SCLC細胞系の0/4(29)または29%(30)において見られ、10種類のSCLC細胞系のうち3種類における強いCD55発現の本発明者らの知見と一致した。CD55は、CDCに耐性がある1種類のSCLCにおいては、最小限でしか発現されなかった。したがって、CD55によって媒介されるCDC抵抗が、本発明者らが免疫しようとするSCLC患者における主要な問題である可能性はありそうにないが、原発性および転移性SCLC生検材料を用いたさらなる研究によってこれを確認する必要がある。CD59は10種類の細胞系のうち8種類で強く発現されたが、この発現とCDCとの間には明確な相関はなかった。(CD55を弱く発現し、CD59を強く発現した)細胞系H345はピークCDCが12%であったが、FACSによって99%の陽性細胞を示した。しかし、CD59に対するmAbが阻害レベルで存在する場合には、CDCは12%から72%に増加した。これは、CD59によって膜侵襲複合体レベルにおいてのみ阻害されている4種類のmAbのプールによる補体活性化を示している。これは、4種類の抗体のプールを用いて、H345までも含めて、試験された全10種類のSCLC細胞系が、補体活性化によって媒介されるもの(炎症およびオプソニン作用)などの、抗体によって媒介されるエフェクター機構の良好な標的になることを強く示唆する。これらの結果は、4種類の細胞表面抗原フコシル化GM1、GM2、globo Hおよびポリシアル酸を含有するワクチンは、SCLCの大多数に対する抗体を誘導するのに十分なはずであり、これらの抗体は、腫瘍細胞の破壊を媒介することができるはずであることを示す。

10

20

【0041】

参考文献

1. Zhang, S., Cordon-Cardo, Zhang, H.S., Reuter, V.E. Adluri, S., Hamilton, W.B., Lloyd, K.W., and Livingston, P.O. Selection of carbohydrate tumor antigens as targets for immune attack using immunohistochemistry. I. Focus on Gangliosides. *Int. J. Cancer* 73:42-49, 1997.
2. Zhang, S., Zhang, H.S., Cordon-Cardo, C., Reuter, V.E., Singhal, A.K., Lloyd, K.O., Livingston, P.O. Selection of tumor antigens as targets for immune attack using immunohistochemistry. II. Blood group-related antigens. *Int. J. Cancer* 73: 50-56, 1997. 10
3. Zhang, S., Zhang, H.S., Cordon-Cardo, C., Ragupathi, G. and Livingston, P.O. Selection of tumor antigens as targets for immune attack using immunohistochemistry: III protein antigens. *Clin. Cancer Res.* 4: 2669-2676, 1998. 20
4. Brezicka, T., Bergman, B., Olling, S., Fredman, P. Reactivity of monoclonal antibodies with ganglioside antigens in human small cell lung cancer tissues. *Lung Can* 28: 29-36, 2000.
5. Cheresch, D., Rosenberg, J., Mujoo, K., Hirschowitz, L., Reisfeld, R.A. Disialoganglioside Gd3 on human melanoma serves as a relevant target antigen on small cell lung carcinoma for monoclonal antibody-mediated cytotoxicity. *Can Res* 46: 5112-5118, 1986. 30
6. Helling, F., Zhang, A., Shang, A., Adluri, S., Calves, M., Koganty, R., Longenecker, B.M., Oettgen, H.F. and Livingston P.O. GM2-KLH conjugate vaccine: Increased immunogenicity in melanoma patients after administration with immunological adjuvant QS-21. *Cancer Res.* 55:2783-2788, 1995. 40
7. Ragupathi, G., Slovin, S., Adluri, S., Sames, D., Kim, I-J., Kim, H.M., Spassova, M., Bornmann, W.G., Lloyd, K., Scher, H.I., Livingston, P.O. and Danishefsky, S.J. A

fully synthetic globo H carbohydrate vaccine induces a focused humoral response in prostate cancer patients: A proof of Principle. *Angewandte. Chemie* 38: 563-566, 1999.

8. Dickler, M.N., Ragupathi, G., Liu, N.X, Musselli, C., Martino, D.J., Miller, V.A., Kris M.G., Brezicka, F.T., Livingston, P.O., and Grant S.C. Immunogenicity of the fucosyl-GM1-keyhole limpet hemocyanin (KLH) conjugate vaccine in patients with small cell lung cancer. *Can Res* 5: 2773-2779, 1999.

10

9. Ragupathi, G., Meyers, M., Adluri, S., Howard, L., Yu, R.K., Ritter, G. and Livingston, P.O. Phase I trial with GD3-lactone-KLH conjugate and immunological adjuvant QS-21 vaccine with malignant melanoma. *Int. J. Can* 85: 659-666, 2000.

20

10. Ragupathi, G., Livingston, P.O., Hood, C., Gathuru, J., Krown, S.E., Chapman, P.B., Wolchok, J.D., Williams, L.J., Oldfield, R.C., Hwu, W-J. Consistent antibodies against ganglioside GD2 induced in patients with Melanoma by a GD2 Lactone (GD2L)-KLH conjugate vaccine plus immunological adjuvant QS-21. *Clin Can Res*. In Press

11. Brezicka, F. T., S. Olling, et al. (1989). "Immunohistological detection of fucosyl-GM1 ganglioside in human lung cancer and normal tissues with monoclonal antibodies." *Cancer Res* 49(5): 1300-5.

30

12. Nilsson, O., Mansson, J.E., Brezicka, T. et al. (1984) « fucosyl-GM1-A ganglioside associated with small cell lung carcinomas. *Glycoconjugate J* 1: 43-49. 13.

13. Komminoth, P., J. Roth, et al. (1991). "Polysialic acid of the neural cell adhesion molecule distinguishes small cell lung carcinoma from carcinoids." *Am J Pathol* 139(2): 297-304. 14.

40

14. Scheidegger, E. P., P. M. Lackie, et al. (1994). "In vitro and in vivo growth of clonal sublines of human small

cell lung carcinoma is modulated by polysialic acid of the neural cell adhesion molecule." *Lab Invest* 70(1): 95-106. 15.

15.Souhami, R. L., P. C. Beverley, et al. (1991). "Antigens of lung cancer: results of the second international workshop on lung cancer antigens." *J Natl Cancer Inst* 83(9): 609-12. 10

16.Chapman, P.B., Livingston, P.O., Morrison, M.E., Williams, L., and Houghton, A.N. Immunization of melanoma patients with anti-idiotypic monoclonal antibody BEC2 (which mimics GD3 ganglioside): Pilot trials using no immunological adjuvant. *Vaccine Res.* 3:59, 1994.

17.Krug, L.M., Ragupathi, G., Ng, K.K., Hood, C., Jennings, H.J., Miller, V.A., Kris, M.G., Pizzo, B., Tyson, L., Baez, V., Livingston, P.O. Vaccination of small cell lung cancer patients with polysialic acid or N-propionylated polysialic acid conjugated to KLH. *Clin Ca Res*, in press. 20

18.Joiner, K. A. (1988). "Complement evasion by bacteria and parasites." *Annu Rev Microbiol* 42: 201-30.

19.Moffitt, M. C. and M. M. Frank (1994). "Complement resistance in microbes." *Springer Semin Immunopathol* 15(4): 327-44. 30

20.Jarvis, G.A., Li, J., Hakulinen, J., Brady, K.A., Nordling, S., Dahiya, R. and Meri, S. Expression and function of the complement membrane attack complex inhibitor protectin (CD59) in human prostate cancer. *Int. J. Cancer* 71: 1049-1055, 1997. 40

21.Cheung, N. K., E. I. Walter, W. H. Smith-Mensah, W. D. Ratnoff, M. L. Tykocinski and M. E. Medof. Decay-accelerating factor protects human tumor cells from complement-mediated cytotoxicity in vitro. *J Clin Invest* 81(4): 1122-8, 1988.

22.Sakuma, T., K. Kodama, T. Hara, Y. Eshita, N. Shibata, M. Matsumoto, T. Seya and Y. Mori. Levels of complement regulatory molecules in lung cancer: disappearance of the D17 epitope of CD55 in small-cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 84(7): 753-9, 1993.

23.Liu, N.X., Ragupathi, G., Cappello, S., Musselli, C., Lloyd, K. and Livingston, P.O. Antibodies against tumor glycolipids and proteins, but not mucins, mediate complement-dependent cytotoxicity (CDC). *Proceedings AACR* 41: #5582, 2000.

10

24.Price, M.R. and Tendler, S.J.B. Polymorphic epithelial mucins (PEM): molecular characteristics and association with breast cancer. *The Breast* 2: 3-7, 1993.

25.Colten, H.R. and Rosen, F.S. Complement deficiencies. *Ann Rev Immunol.* 10:809 834.

20

26.Livingston, P.O., Zhang, S., Walberg, L., Ragupathi, G., Helling, F. and Fleischer, M. Tumor cell reactivity mediated by IgM antibodies in sera from melanoma patients vaccinated with GM2-KLH is increased by IgG antibodies. *Cancer Immunol. Immunother.* 43:324-330, 1997.

27.Nicholson-Weller, A., Burge, J., Fearon, D.T., Weller, P.F., Austen, K.F. Isolation of a human erythrocyte membrane glycoprotein with decay-accelerating activity for C3 convertases of the complement system. *J. Immunol* 129: 184-189, 1982.

30

28.Jarvis, G.A., Li, J., Hakulinen, J., Brady, K.A., Nordling, S., Dahiya, R. and Meri, S. Expression and function of the complement membrane attack complex inhibitor protectin (CD59) in human prostate cancer. *Int. J. Cancer* 71: 1049-1055, 1997.

40

29.Cheung, N. K., E. I. Walter, W. H. Smith-Mensah, W. D. Ratnoff, M. L. Tykocinski and M. E. Medof. "Decay-accelerating factor protects human tumor cells from

complement-mediated cytotoxicity in vitro." J Clin Invest 81(4): 1122-8, 1988.

30.Sakuma, T., K. Kodama, T. Hara, Y. Eshita, N. Shibata, M. Matsumoto, T. Seya and Y. Mori. "Levels of complement regulatory molecules in lung cancer: disappearance of the D17 epitope of CD55 in small-cell carcinoma." Jpn J Cancer Res 84(7): 753-9, 1993.

10

【図面の簡単な説明】

【0042】

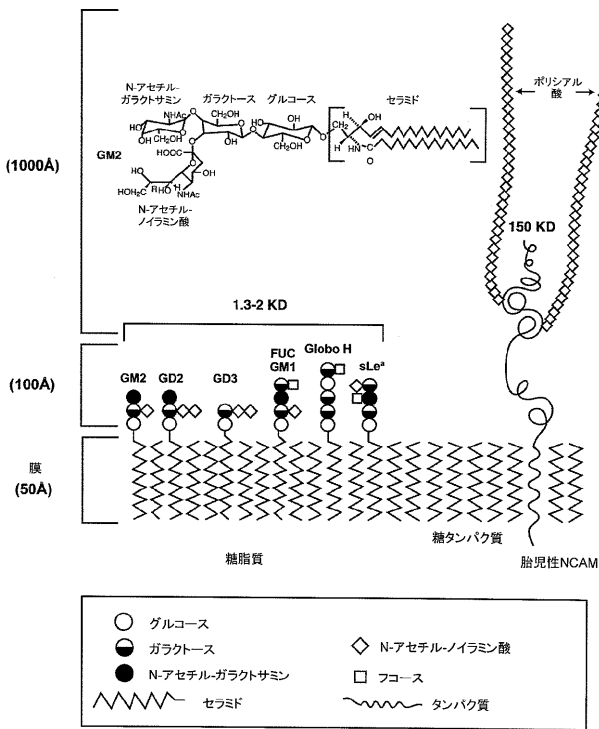
【図1】図1は、SCLC細胞表面において発現される糖脂質および糖タンパク質抗原を示す図である。

【図2】図2は、PGNX(GM2)、F12(フコシルGM1)、VK9(globo H)および5A5(ポリシアル酸)を含む4種類のmAbのプールとの混合後の10種類のSCLC細胞系に対するIgM FACS結果を示すグラフである。

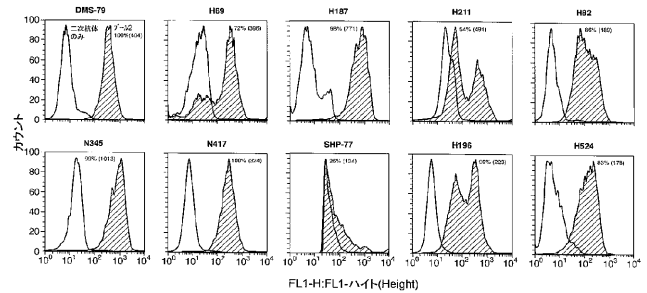
【図3】図3は、抗CD59 mAbが、H345のプール2によって媒介されるCDCを大きく増加させることを示すグラフである。

20

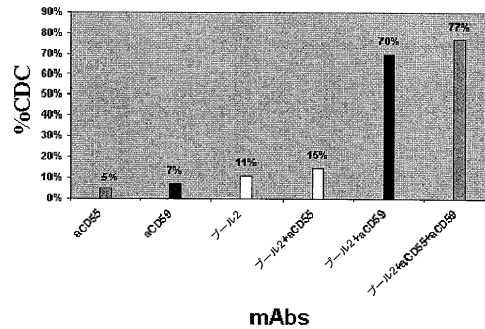
【図1】



【図2】



【図3】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/11122
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : G01N 33/53, 33/543; A61K 39/00 US CL : 435/7.1; 436/501, 518; 424/184.1 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) U.S. : 435/7.1; 436/501, 518; 424/184.1 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	MUSSELLI et al. Keyhole limpet hemocyanin conjugate vaccines against cancer: the Memorial Sloan Kettering experience. J. Cancer Res. Clin. Oncol. October 2001, Vol. 127, Suppl. 2, pages R20-26, especially Fig. 1 and page R21 and 22, Fig. 4.	1-8 — 9-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 22 October 2005 (22.10.2005)	Date of mailing of the international search report 04 NOV 2005	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Misook Yu, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/11122

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
West (USPT, PGPE, DWPI), Dialog (155)
Search terms: polyvalent vaccine, CDCC, SCLC, GM2, Fucosyl GM1, Globo H, polysialic acid, sialyl lewis, keyhole limpet hemocyanin, adjuvant.

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/574 (2006.01) G 0 1 N 33/574 A

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 リビングストン, フィリップ, オー.
 アメリカ合衆国 1 0 0 2 1 ニューヨーク州, ニューヨーク, イースト 7 9 ティーエイチ ス
 トリート 1 5 6, アpartment ナンバー 6 シー

(72) 発明者 ラグパティ, ゴヴィンダスワミ
 アメリカ合衆国 1 0 0 2 2 ニューヨーク州, ニューヨーク, イースト 6 0 ティーエイチ ス
 トリート 3 0 3, アpartment 3 5 ジー

F ターム(参考) 2G054 AA08 AB05 CE02 EA03 GA04 GB02
 4C085 AA04 AA38 BB01 DD86 EE03 FF24
 4C086 AA01 EA25 NA14 ZB26

专利名称(译)	最佳癌症多价疫苗		
公开(公告)号	JP2006522828A	公开(公告)日	2006-10-05
申请号	JP2006509902	申请日	2004-04-09
[标]申请(专利权)人(译)	纪念斯隆-凯特琳癌症中心		
申请(专利权)人(译)	斯隆 - 凯特琳癌症研究所		
[标]发明人	リビングストーンフィリップオー ラグパティゴヴィンダスワミ		
发明人	リビングストーン,フィリップ,オー. ラグパティ,ゴヴィンダスワミ		
IPC分类号	A61K39/00 A61P35/00 A61K31/7012 A61K39/39 G01N21/78 G01N33/574 A61K G01N33/50 G01N33/53 G01N33/543		
CPC分类号	G01N33/5023 G01N2500/10		
FI分类号	A61K39/00.G A61P35/00 A61K31/7012 A61K39/39 G01N21/78.C G01N33/574.A		
F-TERM分类号	2G054/AA08 2G054/AB05 2G054/CE02 2G054/EA03 2G054/GA04 2G054/GB02 4C085/AA04 4C085/AA38 4C085/BB01 4C085/DD86 4C085/EE03 4C085/FF24 4C086/AA01 4C086/EA25 4C086/NA14 4C086/ZB26		
优先权	60/461622 2003-04-09 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种用于诊断受试者的癌症的方法，包括a) 选择合适的癌细胞系，和b) 检测所述癌细胞系表面上的抗原表达，其中表达的抗原用于多价疫苗，还提供了用于鉴定针对癌症的多价疫苗的最佳组合的方法。本发明提供鉴定抗癌多价疫苗的最佳组合的方法，包括步骤：a) 选择合适的癌细胞系；和b) 检测多价疫苗的免疫原性同样。本发明提供了鉴定的多价疫苗的各种用途。

(1) 日本特許庁 (JP)		(2) 特許庁 (PT)		(3) 特許出願公表番号	
				特表2006-52282 (P2006-52282A)	
				(4) 公表日 平成18年10月5日 (2006.10.5)	
(5) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K 39/00	(2006.01)	A 6 1 K 39/00	G	2 G 0 5 4	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		4 C 0 8 5	
A 6 1 K 31/7012	(2006.01)	A 6 1 K 31/7012		4 C 0 8 6	
A 6 1 K 39/39	(2006.01)	A 6 1 K 39/39			
G 0 1 N 21/78	(2006.01)	G 0 1 N 21/78	C		
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 22 頁) 最終頁に続く	
(2) 出願番号	特願2006-509902 (P2006-509902)	(7) 出願人	399026731		
(6) (22) 出願日	平成16年4月9日 (2004.4.9)		スローン - ケタリング・インスティテ		
(6) 翻訳文提出日	平成17年11月30日 (2005.11.30)		ュート・フォー・キャンサー・リサーチ		
(6) 国際出願番号	PCT/US2004/011122		アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100		
(6) 国際公開番号	W02004/091507		21、ニューヨーク、ヨーク・アベニュー		
(6) 国際公開日	平成16年10月28日 (2004.10.28)		1275		
(3) 優先権主張番号	60/461,622	(7) 代理人	100091096		
(3) 優先日	平成15年4月9日 (2003.4.9)		弁理士 平木 祐輔		
(3) 優先権主張国	米国 (US)	(7) 代理人	100096183		
			弁理士 石井 貞次		
		(7) 代理人	100118773		
			弁理士 藤田 聡		
最終頁に続く					