

(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2005-533243
(P2005-533243A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53	GO 1 N 33/53	2 GO 4 5
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 CO 8 4
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
GO 1 N 33/15	GO 1 N 33/15	Z
GO 1 N 33/50	GO 1 N 33/50	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2004-500993 (P2004-500993)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月4日(2003.4.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年12月22日(2004.12.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/003553
 (87) 国際公開番号 W02003/092815
 (87) 国際公開日 平成15年11月13日(2003.11.13)
 (31) 優先権主張番号 02009882.8
 (32) 優先日 平成14年5月2日(2002.5.2)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), JP, US

(71) 出願人 501154389
 ベー・エル・アー・ハー・エム・エス・アクティエンゲゼルシャフト
 ドイツ・D-16761・ヘーニッヒストルフ・ノイエンドルフシュトラッセ・25
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

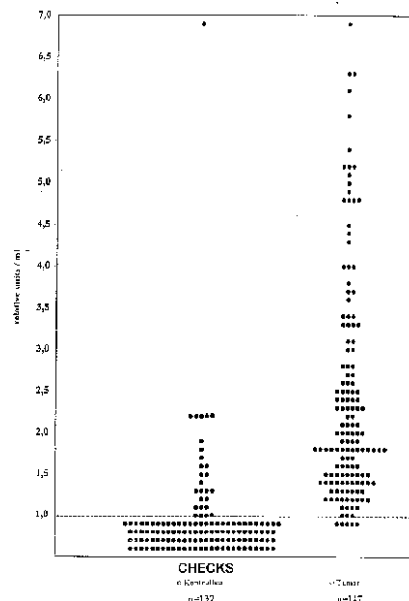
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガン疾患の予防、阻害、及び治療のための方法及び薬剤

(57) 【要約】

悪性ガン疾患の予防、阻害、及び治療用の、ナチュラルキラー細胞 (NK C) に結合する抗 A G_{M1} 抗体及び/または抗 G_{M1} 抗体に結合するまたはそれらをブロックするための薬剤の調製のための、ガングリオシドアシアロ - G_{M1} (A G_{M1}) 及び/または G_{M1}、並びに抗 A G_{M1} 抗体及び/または抗 G_{M1} 抗体に対する結合に関してこれらのガングリオシドの糖部分をシミュレートする物質の使用。

IDENTIFICATION OF AUTOANTIBODIES AGAINST MONOSIALO GM1 IN SERA (IGG CLASS)
 Bestimmung von auto-Antikörpern gegen Monosialo-GM1 in Seren (IgG-Klasse)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

悪性ガン疾患の予防、阻害、及び治療用の、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）に結合する抗AGM₁抗体及び/または抗GM₁抗体に結合するまたはそれらをブロックするための薬剤の調製のための、ガングリオシドアシアロ-GM₁（AGM₁）及び/またはGM₁、並びに抗AGM₁抗体及び/または抗GM₁抗体に対する結合に関してこれらのガングリオシドの糖部分をシミュレートする物質の使用。

【請求項 2】

抗原提示細胞をブロックすることによるガンの予防、ガンの阻害、及びガンの治療用の、またはT細胞アネルギーの誘導用の薬剤の調製のための、ガングリオシドアシアロAGM₁及び/またはGM₁、並びに抗AGM₁抗体及び/または抗GM₁抗体に対する結合に関してこれらのガングリオシドの糖部分をシミュレートする物質の使用。

10

【請求項 3】

患者の血液循環からナチュラルキラー細胞に結合する抗AGM₁抗体及び/または抗GM₁抗体の生体外の除去のためのアフィニティー物質の調製のための、ガングリオシドアシアロAGM₁及び/またはGM₁、並びに抗AGM₁抗体及び/または抗GM₁抗体に対する結合に関してこれらのガングリオシドの糖部分をシミュレートする物質の使用。

【請求項 4】

抗AGM₁抗体及び/または抗GM₁抗体に対する結合に関してこれらのガングリオシドの糖部分をシミュレートする物質が、試験物質を高いガングリオシド抗体力価を有する血清に添加する工程、特異的な結合パターンに対するサンプル由来の抗体の結合挙動を測定する工程、物質を含まないサンプルと比較して減少した結合挙動をガングリオシドのシミュレーションと関連させる工程を含むスクリーニング方法を活用して検出可能である特徴を有することを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 5】

抗原提示細胞をブロックするまたはT細胞アネルギーを導くための、注射による投与または経口投与用の薬剤の調製のための、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 6】

前記試薬で治療的または予防的に治療されるガン疾患が、大腸のカルシノーマ、乳房のカルシノーマ、卵巣カルシノーマ、胃のカルシノーマ、膵臓のカルシノーマ、食道のカルシノーマ、胆嚢のカルシノーマ、肝臓カルシノーマ、C細胞カルシノーマ、甲状腺カルシノーマ、前立腺のカルシノーマ、肺のカルシノーマ、虫垂のカルシノーマ、膀胱のカルシノーマ、心臓カルシノーマ、食道下部のカルシノーマ、口床のカルシノーマ、腎臓のカルシノーマ、または上腹部カルシノーマであることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 7】

前記薬剤で予防的または治療的に治療される患者が炎症性腸疾患に罹患しており、AGM₁及び/またはGM₁に結合する有意に増大した量の抗体の検出のため、腸のガンの増大した危険を有することを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8】

製薬学的に許容可能な賦形剤に加えて、AGM₁及び/またはGM₁抗体に結合する活性成分を含み、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）に対するこれらの抗体の結合が完全にまたは部分的に妨げられる、ガン疾患の予防及び治療用薬剤。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガンの予防またはガンの治療のための新規な治療上の方法、及びそのような治療上の方法で使用できる薬剤に関する。本発明は、非常に広範囲の組織及び器官のガン疾患に罹患している実質的に全ての患者において、「ナチュラルキラー細胞」（NK細胞）と称されるものの阻害特性を有する抗体（自己抗体）の出現を初めて検出したことに基

50

づき、これらの抗体は、そのNK細胞の阻害特性のため、ガンの発達において役割を果たしている。

【背景技術】

【0002】

「新生物」、「ガン」、または「カルシノーマ」のような用語は、腫瘍疾患、特に悪性腫瘍疾患について実質的に同義的に本願の文脈で使用される。ドイツ等の国では、300,000以上の男性及び女性が、毎年悪性新生物、即ちガンに罹患しており、一年間に診断される新たなガンのケースの数及び死亡率はかなりのものである（例えば、<http://www.medicine-worldwide.de/krankheiten/krebs/xxx.html>参照、ここで/wwwwは例えば、/allgemeines; /lungenkrebs; /brustkrebs; /prostatakrebs; /darmkrebs; /leukaemie; /corpuskarzinomで置換されるべきである）。悪性新生物は、実質的にいずれの組織または器官でも生じることができ、影響される器官に依存して、統計的な頻度、予後、及び治療可能性に関して互いにかなり異なり得る数多くのガン疾患の間で識別がなされる。

【0003】

この意味では、労働中の薬物への曝露、または高い統計学的な頻度で悪性の発達を示す、即ちガンにトランスフォームする以前の疾患とおそらく組み合わせて、ガン疾患を発達する特定の素因を有する特定の患者に対して、ガンの増大した危険が存在することが知られている。特定の危険状態にあるそのような人を検出することができること、及び進化したモニタリング及び/または適切な予防手段によってそのような人を保護できることは、最近のガンの研究の重要な目的である。この目的を有する研究アプローチは、ゲノム研究に関連する。さらに、ガンの特定の危険の認識に対する、並びに生成したガンの予防、ガンの阻害、及びガンの治療に対する免疫学的アプローチは、本願の主題を形成する。

【0004】

高い可能性で、悪性疾患（大腸ガン）への過程で変性することが知られている前述の以前の疾患には、例えばクローン病（腸カタルと同義語である）及び大腸潰瘍（大腸炎と同義語である）及び上記二つの疾患の組合せ形態である病形不定形大腸炎として知られている慢性炎症性大腸疾患と称されるものが含まれる。高い関連する罹病率（疾患頻度）及び死亡率（死亡頻度）のため、経済学及び内科学にとって特に重要性が存在する。特徴的な症状は腹部の痛み、下痢であり、小腸が罹患している場合、恐らく吸収不良が存在する。腸狭窄、内部及び外部の瘻孔及び膿瘍が、クローン病の合併症として生じ、一方である場合には、重度の失血、及び大部分の腸のカルシノーマの出現の非常に高度の危険（疾患の25年間の過程で約40%）が、大腸潰瘍の場合で観察されている。もし、例えば慢性炎症性大腸疾患に罹患している患者の群内で、特に危険のある人を検出できれば、及び高い度合いでその人を治療的に保護できれば、これはかなりの医療的進歩を構成するであろう。

【0005】

ここ数年では、数多くの形態のガン疾患の治療可能性に関する非常な進歩をもたらしている非常に多くの治療の開発が観察されている。しかしながら全ての場合で、ガンの早期の診断、即ち臨床上の症状及び有意な臨床上の症状がまだ存在していない場合での新生物の診断は特に重要である。

【0006】

臨床上の診断におけるできるだけ早期の新生物の検出のため、「腫瘍マーカー」と称されるものが、調査される患者の生物学的サンプル、特に血液サンプルにおいて測定される。腫瘍マーカーは、悪性腫瘍細胞によって直接形成される、または腫瘍細胞が非腫瘍細胞においてそれぞれのマーカーの合成を誘導するという事実のため形成する物質である。もし腫瘍マーカーが、生物学的流体サンプル（体液性組織マーカー）または組織（細胞性腫瘍マーカー）において増大した濃度で局在するのであれば、それらは腫瘍疾患の存在、過程、及び予後について結論を引き出すことが可能である。臨床上の診断的実践において現在導入されている腫瘍マーカーは、腫瘍胎児性抗原、モノクローナル抗体で検出可能な糖エpitep、酵素、アイソザイム、腫瘍性産物、及びレセプターであって良い。リン症状の診断で現在使用されている腫瘍マーカーのレビューは、例えばLothar Thomas(編集者)、

10

20

30

40

50

Labor und Diagnose [Laboratory and Diagnosis], 第5版, 第34章: Tumormarker [Tumor markers], 第956-1019頁に見出すことができる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

議論されているガンの治療における進歩にもかかわらず、新規な改良されたガンの治療及びガンの予防手段、または述べられている文脈において有効な新規な薬剤、特にガンの起源及び発達の中心部で攻撃するものに対する高度の必要性がまだ存在している。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、他の文脈で本質的に既知であり、NK細胞を阻害する特性を有する特定の抗体または自己抗体のタイプが、現在実験的にチェックできる範囲で、生物学的サンプル中の全ての試験悪性新生物（ガンのタイプ）において、診断的に有意に増大したレベルで見出され、同時に同じ抗体が、健康な正常人では、観察されないか、または実質的により少ない量でのみ観察可能であるという驚くべき発見に基づく。NK細胞を阻害する特性のため、この細胞タイプはガンの過程に因果的に結びついている。

【0009】

これらの抗体を測定することによって、本発明によれば、有意な数の健康な正常人を偽の陽性として測定することなく、例えば通常の実験を受けているまたは一連の試験に参加している患者または人において、悪性新生物の測定を高い信頼性で検出することが可能である。もしいくつかの他の敗血症疾患の場合でも、特定の抗体が増大した濃度で存在するのであれば、基本的に主要な困難性なく、更なる臨床上の発見に基づいて、そのような疾患を排除しながら測定の結果を正確に解釈することが可能である。

【0010】

もしNK細胞を阻害する抗体が患者で検出されれば、それらは治療上の標的となる。ある場合に本質的に実践が既知である測定、または有害な病理的（自己）と戦い、結合し、供給するための本発明に係る薬剤を使用して、及び/または免疫系により抗体形成に特異的に影響する目的を有する測定の使用で、それらは予防的、阻害的、及び/または治療的な測定の標的となることができる。

【0011】

本発明は、高感度を有するリガンド結合アッセイを活用して本出願人による正常人とガン患者の血清に対する、ガングリオシド AG_{M1} 及び G_{M1} に結合する抗体の測定から、実質的に測定された全てのガンの血清において、ガングリオシド構造、及びガングリオシド構造をシミュレートする抗原構造に対して結合する抗体、特にアシアロ- G_{M1} -結合抗体（抗 AG_{M1} 抗体）、及び/またはそれと交差反応し、IgG及び/またはIgAタイプのモノシアロ- G_{M1} 抗体（抗 G_{M1} 抗体）が見出されるという驚くべき発見から特に始まった。アシアロ- G_{M1} に結合し、かくしてNK細胞を阻害する特性を有する抗体の存在、及び/または正常人と比較して有意に増大したその量は、新生物の存在、及び/または悪性新生物に対する患者の増大した危険と直接相関できる。

【0012】

NK細胞を阻害する抗体の出現は、ガンの過程の起源と拡散に因果的に結びつくことができ、そこから特許の保護に接近可能であって、そのような抗体の阻害/除去に關与し、請求項1から8に記載の保護が所望される使用及び薬剤が由来可能である。

【0013】

ガンの生成またはガンの発達の診断及び治療のための、抗ガングリオシド抗体または自己抗体の診断的測定の重要性は、本願の第二の部分でより詳細に説明される。

【0014】

本発明は、自己免疫疾患の臨床上の診断の領域において、本出願人による過度の研究の予測できない結果である。この研究は、特定の抗ガングリオシド抗体がまた、自己免疫疾患、特に神経損傷性の神経障害性自己免疫疾患に関連して文献で議論されている抗体の中

10

20

30

40

50

に存在するという知見から開始された。

【0015】

ガングリオシドは、動物細胞の細胞膜の細胞外側の構成成分であり、神経組織にも存在するグリコリピドである。それらは分子当たりいくつかのモノサッカリド単位を含むが、リン含有量は存在せず、スフィンゴリピドと分類される。タンパク質と比較すると、それらは低分子量の生体分子である傾向にある。本発明の文脈で議論されている抗体が結合するガングリオシドは、一般的に G_{M1} と称されるモノシアロ - ガングリオシド、特に関連する「アシアロ」化合物 AG_{M1} である。 G_{M1} は、二つのD-ガラクトース単位、一つのN-アセチルガラクトサミン単位、及び一つのD-グルコース単位を含む4糖モノマー単位のポリサッカリド鎖を有し、後者はセラミド部分に結合している。ガングリオシド G_{M1} においては、シアリン酸フリーのアシアロ - G_{M1} (AG_{M1}) において欠けているN-アセチルノイラミン酸残基 (NANA; シアル酸またはo-シアリン酸残基; 「モノシアロ」残基) が、ポリサッカリド鎖の内部の整列したD-ガラクトース単位に結合している。

10

【0016】

前記ガングリオシド及び関連化合物は、例えば軸索成長及びニューロン分化を含む人体の数多くの重要な生物学的機能、レセプター機能、並びに身体の各種の免疫応答及びシグナル伝達及び細胞間認識における関与と関連している。

【0017】

ガングリオシド G_{M1} 、特にその糖構造に、及びこれらの類似する(これらをシミュレートする)他の分子の糖構造に結合する抗体または自己抗体が人体に存在し得ることは長く知られている。そのような抗体の生理学的役割、及び臨床上の診断に対してそれらが重要である可能性が、数多くの科学研究の主題である。抗 G_{M1} 抗体の発見は、アシアロ - G_{M1} に結合する抗体に対して固有に知られている特性と、この文脈において関連していなかった。

20

【0018】

これまでのところ、全ての出版された論文の主要な部分は、神経障害、例えばギヤン - バレー症候群神経根ニューロパシー、多発性神経根炎)及び関連する(ミラー -)フィッシャー症候群のような免疫介在性運動神経障害における抗ガングリオシド抗体の役割及び診断上の重要性と関連している。ある患者における抗 G_{M1} 自己抗体の増大した出現もまた、アルツハイマー病と関連して報告された。更にそれらは、個々のHIV患者でも見出された。特定のガンのタイプと関連するその測定のための個々の実験も報告されたが、低感度のいくつかの有益な結果のみが得られた。この文脈では、以下の更なる議論が参照される。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される用語の不正に狭められ制限された解釈を避けるために、最も重要な用語のいくつかを、本願の目的のために特に以下に定義する:

【0020】

「抗体」: この用語は、生成及び形成のための各種の方法を区別することなしに、外的な抗原に対する抗体、及び内因性の構造に対する抗体、即ち自己抗体の両者を含み、後者は外的な抗原に対する抗体から抗原交差反応によって自己抗原となってもよく、外的な抗原に対する結合能力を保存していても良い。

40

例えば、抗体が、「ガングリオシド構造、及びガングリオシド構造をシミュレートする抗原構造」に結合する、または「ガングリオシドまたは特定のガングリオシドに反応性」であると称される場合(反応性の意味は「特異的な結合の文脈で反応性である」ことを意味する)、例えば更なる他の抗原構造に対する特異的な結合、または試薬を使用する実際の測定(例えば固定化またはマーキングまたは競合因子として)の必要なく、 AG_{M1} のみ、特にその糖構造のみをシミュレートし、本発明に係る抗体としての定義についての役割を果たすことが、この定義により十分に規定されるべきである。

50

【0021】

「ガングリオシド」：本発明の文脈では、用語「ガングリオシド」は主に、測定される抗体の結合挙動の特徴においてガングリオシド AG_{M1} を表す。しかしながらこの用語はまた、今日まで調査されていない関連するガングリオシド、例えばフコシル化ガングリオシドを含むように企図されるが、これらのガングリオシドに結合し、新生物に対して匹敵する診断重要性を有する抗体が、ガンの血清で見出されることを条件とする。

【0022】

「シミュレーション」：本明細書の文脈において、特異的なガングリオシド (AG_{M1} 及び G_{M1}) に加えて、その効果を「シミュレートする」物質または化合物も使用されて良いと称される場合、これによって意味されるものは、糖構造 (細菌毒素を含む) を有し、前記ガングリオシドと同様に問題となる抗体に結合する化合物が存在することである。それ故それらは、抗体の特異的な結合のため (例えば血液循環からそれらを除去する目的のため)、またはそれらのブロックのため、ガングリオシド自体と同様に、使用できる可能性が存在し得る。

10

前述の文脈では、ガングリオシドの結合挙動を「シミュレートする」物質は、高いガングリオシド抗体力価を有し、所定のアッセイで結合挙動が測定された生物学的サンプル (特に血清) が、試験される候補物質と接触され、抗体結合が同じアッセイでもう一度測定されるスクリーニング方法を活用して見出すことができる。抗体結合の引き続く減少または除去は、試験された物質が「ガングリオシドシミュレーティング物質」であることを示す。この試験もまた、本願に開示され特許請求の範囲に記載されたものに相当する試薬によって、特許侵害を確立するのに関連して実施できる。

20

【0023】

前記用語の更なる意味は、本願の前記及び後記開示内容、並びに本願の実施態様から、当業者に明らかである。

【0024】

以下の記載では、表の内容に加えて、後述する図面が参照される。

【0025】

アシアロ - G_{M1} (AG_{M1}) に結合し、本発明の文脈で特に重要である抗体について、図1から4に対応する発見は、いくらかより小さい群の血清に利用可能である。同時に出願された本出願人の更なる特許出願における対応する実験結果が参照される。

30

【0026】

以下では、本願が基づいている驚くべき分析的発見が、最初に実施例によって説明される。より詳細な記載は、同時に本出願人の更なる出願で見出されるが、それは本願の開示を補うために参考としてここに取り込まれる。

【実施例】

【0027】

1. ガングリオシド G_{M1} 及び AG_{M1} に結合する (自己) 抗体についての、健康な正常人 (コントロール) 及びガン患者の血清の測定

B S A で飽和されている遊離結合部位であるガングリオシド (G_{M1} 及び AG_{M1}) で被覆された試験チューブ (G A - C T) を使用して、コントロール血清及び試験血清で一連の測定を実施した。同時に本出願人の更なる出願により詳細に記載されているように (その内容は本願の内容を補うために参考としてここに取り込まれる)、それぞれの血清 (コントロール血清及び試験血清) から得られる抗体は、第一のインキュベーション工程において、コーティングのために使用されたガングリオシドに結合し、次いで、I g G 及び I g A タイプの抗体の別個の測定のために、結合した抗体は、標識された動物 (ヤギ) の抗ヒト I g G または抗ヒト I g G イムノグロブリンを使用して検出された。結合した標識イムノグロブリンは、それらの標識 (化学発光マーカーとしてアクリジニウムエステル) に基づいて検出されて定量された。

40

【0028】

抗体の量を表す測定されたシグナルを得るために、ガングリオシドコーティングを欠い

50

ている以外同一である試験チューブを使用して、それぞれの同一の血清について同一の測定条件の下で得られたバックグランドシグナルを差し引く必要がある。

【0029】

137のコントロール血清（血液ドナーの血清、及び抗体濃度の年齢相関的な影響を避けるために、高齢者の家庭から得た各種の年齢の正常人の血清及び本出願人の雇用者の血清）は、 G_{M1} で被覆されたGA-CTを使用する抗体アッセイのためのコントロール血清として機能した。 $A_{G_{M1}}$ で被覆されたGA-CTを使用する抗体アッセイについては、30のみの血清を含むこれらの血清の部分集団を測定した。

【0030】

臨床的に診断された各種の器官/組織の腫瘍を有する患者の147の血清、及び更に慢性炎症性腸疾患（クローン病、大腸潰瘍）を有する患者の20の血清は、 G_{M1} で被覆されたGA-CTを使用する抗体アッセイの試験血清として機能した。各試験血清について、それらで見出された腫瘍のタイプに従った測定で使用されたガン患者の血清の分類を可能にする正確な臨床上の証拠書類が存在した。 $A_{G_{M1}}$ で被覆されたGA-CTを使用する抗体アッセイについて、ガン患者の30の血清のみを含むこれらの血清の部分集団を測定した。

10

【0031】

G_{M1} で被覆されたGA-CTを使用するIgG及びIgAクラスの抗体の測定の結果が、図1及び2において例として示されている。より詳細な測定データは、同日の本出願人の平行した出願で順次見出すことができる。

20

【0032】

図3及び4は、臨床上の写真にしたがって、それぞれ図1（IgG）及び図2（IgA）に係る測定結果の分類を示す。横軸方向にプロットされた参照番号は、以下のリストに示される臨床上の診断を表す：

【0033】

【表1】

参照番号		血清の数
1	大腸のカルシノーマ	n=37
2	乳房のカルシノーマ	n=19
3	卵巣カルシノーマ	n=13
4	胃のカルシノーマ	n=11
5	膵臓のカルシノーマ	n=11
6	食道のカルシノーマ	n=12
7	胆嚢のカルシノーマ	n=8
8	肝臓カルシノーマ	n=7
9	C細胞カルシノーマ	n=3
10	甲状腺カルシノーマ	n=5
11	前立腺のカルシノーマ	n=5
12	肺のカルシノーマ	n=8
13	他のカルシノーマ	n=8
14	クローン病/大腸潰瘍	n=20

30

40

【0034】

「他のカルシノーマ」は、以下のように分けられた：
虫垂のカルシノーマ（n=1）、膀胱のカルシノーマ（n=1）、心臓カルシノーマ（n=1）、食道下部カルシノーマ（distal verophagus carcinoma）（n=2）、口床のカルシノーマ（n=1）、腎臓のカルシノーマ（n=1）、上腹部腫瘍（n=1）。

50

【0035】

以下の表1は、図3および4の結果を数値的に要約している。

【表2】

表1

罹患器官	抗-GM ₁ IgG	抗-GM ₁ IgA	n
大腸/直腸	38=100%	35=92%	38
乳房	19=100%	16=84%	19
卵巣	13=100%	11=85%	13
胃	11=100%	9=82%	11
膵臓	11=100%	10=91%	11
食道	12=100%	10=83%	12
胆嚢	8=100%	6=75%	8
肝臓	6=86%	7=100%	7
C細胞	3=100%	3=100%	3
肺/気管支	7=88%	7=88%	8
甲状腺	5=100%	4=80%	5
前立腺	3=60%	4=80%	6
その他	7=88%	7=88%	8

10

20

【0036】

一方で、G_M₁被覆試験チューブで得られた測定結果と、他方で同じ血清の部分集団についてA G_M₁被覆試験チューブで得られた測定結果(両者とも本願では詳細に示されていない)の定量的相関関係を、更にIgG測定について実施したのであれば、両者の測定で、少なくともまさに実質的に同一のまたは交差反応する抗体、即ち抗A G_M₁抗体の反応性を有する抗体が測定された。

【0037】

2. コントロール血清及びガン患者の血清中の抗ガングリオシド抗体の測定の発見の議論 30

図1から4に例として要約された測定結果及び上記表1によって明白に示されるように、ガングリオシド(A G_M₁及び/またはG_M₁)に結合する抗体の測定は、コントロール血清とガン患者の血清の間の明白な区別を可能にする。実施された測定の感度は、全ての個々の腫瘍タイプについて75%を越え、ほとんどの場合で100%であった。

【0038】

IgG及びIgAタイプの抗体の測定に対応し、IgMタイプのものを測定することをも企図する実験では、診断上の関連する結果は得られなかったことも指摘されるべきである(データは示されていない)。

【0039】

各種のガンのタイプに関連して高い非特異性と組み合わせられて測定された高感度は、抗ガングリオシド抗体の測定、特にIgG及び/またはIgAクラスのものも測定を、一方で新生物の診断、特に早期の診断のための将来性のあるアッセイ方法とする。全てのガンの血清、特に非常に広範囲のガン疾患を有する患者の血清におけるA G_M₁またはG_M₁に結合する抗体の有意に増大した力価は、これらが付随現象の文脈で増大したのではなく、おそらく悪性新生物(腫瘍)を確立する文脈で重要な役割を果たすことを示し、そのことがそれらを医学的にかなり興味ある治療上の標的とする。

40

【0040】

学術文献には、ガンの生成におけるガングリオシド(特にA G_M₁、それ故交差反応するG_M₁)に結合する抗体の重要な役割に関する発見について全く明らかにされていない。ガン疾患と関連して抗ガングリオシド抗体を測定する試みがなされたといういくつかの

50

既知の論文が存在するのみである。「小肺細胞ガン」(SCLC)と称されるものにおいて、ガングリオシドの増大した/異常な発現が、前記疾患に罹患している患者の肺組織で見出されたという発見から開始して、二つの論文(Grazyna Adler等, Small cell lung cancer is not associated with the presence of anti-hucosyl-GM1 ganglioside autoantibodies reactive in immunoenzymatic test, Lung Cancer 34 (2001) 383-385; Aleksandra Lewartowska等, Ganglioside reactive antibodies of IgG and IgM class in sera of patients with differentiated thyroid cancer, Immunol. Lett. 80 (2002) 129-132)において、この異常なガングリオシド発現が、ガン患者において抗ガングリオシド抗体が形成できて検出できることを意味するのかが調べられた。前記第一の論文では、主に探索された抗フコシル-GM1ガングリオシド抗体が見出されず、前記第二の論文では、少量の各種の抗ガングリオシド抗体が、特定数の患者における分化した甲状腺ガン(DTC)の場合で検出可能であったが、例えば抗GM1抗体アッセイの場合で、ガン患者で見出された値は、コントロールのもの未満であった(図1)。わずかに大きな度合いに増大した抗体力価が、フコシル化ガングリオシドFucGM1に結合する点でのみ見出された。前記論文の結果を明白に否定する本出願人の発見に照らし、強力な血清依存的バックグランドシグナルに対する抗ガングリオシド抗体の測定におけるかなりの実践的な困難性の観点で、著者は彼らによって使用されたELISAアッセイによる有益な測定結果を生産することが実際にできなかった。測定されるはずであった抗体の考え得る病原的な役割は示唆されていない。

10

20

【0041】

Manousos M. Konstandoulakis等, Autoantibodies in the Serum of Patients with Gastric Cancer; Their Prognostic Importance; Hybridoma, Vol. 17, No. 5, 1998, 431-435(同じグループの著者によって同様な論文に継続する)の論文では、それ自体既知の自己抗体が患者において測定され、胃ガンに罹患している患者の血清における各種のタイプの抗体の測定が更にレポートされ、そのような測定の予後上の役割の可能性が議論されている。「予後上」とは、存在する診断されたガン疾患の更なる臨床上の過程に対する予後の文脈でそこで使用されている。ELISAアッセイが抗体測定のために使用されている。コントロールと比較して増大したレベルで見出された抗体は、抗GM1抗体と称されるものを含むが、それは疾患に罹患している患者において約35%の感度で見出されたに過ぎなかった(正常人については5%の値と比較して)。前記論文及び同じ著者による他の論文に照らして、抗ガングリオシド抗体は、ガンと関連して調査された自己抗体の数多くのタイプのひとつに過ぎず、悪性新生物の生成及び発達におけるそのような抗体の重要な役割の可能性については全く示されておらず、それ故報告されたデータからは将来性のある治療上のアプローチは絶対に由来できない。測定された抗GM1抗体がAGM1結合抗体と交差反応し、それ故そのこのような抗AGM1抗体の特性を有するであろうという結論は、この文脈では引き出せなかった。

30

40

【0042】

そのような予想は、アッセイ領域でのかなりの経験を使用して本出願人により得られ、従来の背景技術に対して非常に驚くべきものである測定データ、特に全てのガン患者の血清における、ガングリオシドAGM1に結合する抗体、それと交差反応するGM1に結合する抗体の有意に増大した出現から、初めて生じたものであった。

【0043】

本出願人により実施された測定の新規な発見に基づいて、本出願人は、ガン患者で見出される増大した抗ガングリオシド(自己)抗体力価が、NK細胞を阻害する抗体の力価として考慮することができるという結論を引き出すことができ、この結果これらの力価は、上述の議論された論文に対する開始点であった考慮とは関係を有さない新規で重要な医学上の重要性を有し、新規で将来性のある治療上のアプローチが、抗AGM1抗体及びそれと交差反応する抗GM1抗体の見出された増大した力価から由来できる。

【0044】

「ナチュラルキラー細胞」(NK細胞;細胞毒性的に活性化リンパ細胞)は、その表面

50

に、抗 A G_{M1} 抗体が特異的に結合できるアシアロ - G_{M1} 構造を有し、これらがその後、その結合を通じてNK細胞を不活性化して破壊することが知られている。しかしながら、活性なNK細胞は、例えば全ての変性した内因性細胞、例えばガン細胞を殺傷することによってヒト免疫防御において非常に重要な役割を果たしているが、前記細胞はその変性のため、それらと接触するNK細胞を阻害する能力を失っている。正常なNK細胞の損傷（阻害、破壊）は、選択的な細胞毒性特性を除去し、それ故自然な生活サイクルの過程で変性してしまった細胞、特に腫瘍細胞タイプの細胞を、もはや正確に除去できない場合を導く。そのような変性した潜在的な腫瘍細胞の改良された生存特性のため、NK細胞の機能が損傷された場合にそれらは身体で残ることができ、制御不能に分割して実際の腫瘍に発達する。人工的なガンを誘導された実験動物を用いる動物実験の領域で、実験的なガン - 動物モデルで所望される - を発達させるために、発癌物質または腫瘍の核と組み合わせて抗 A G_{M1} 抗体の投与によって実験動物の免疫防御をスイッチオフすることはすでに慣例である（例えば、Hugh F. Pross等, *Role of Natural Killer Cells in Cancer*, *Nat Immun* 1993; 12: 279-292; Lewis L. Lanier等, *Arousal and inhibition of human NK Cells*, *Immunological Reviews* 1997, Vol. 155: 145-154; Yoichi Fuji等, *IgG antibodies to AsialoGM1 Are More Sensitive than IgM Antibodies to Kill in vivo Natural Killer Cells and Prematured Cytotoxic T Lymphocytes of Mouse Spleen*, *Microbiol. Immunol.* vol. 34(6), 533-542, 1990; Carmine M. Volpe等, *AsGM1 + NK Cells Prevent Metastasis of Invading LD-MCA-38 Tumor Cells in the Nude Mouse*, *J Surg Res* 84, 157-161 (1999); Susan D Wilson等, *Correlation of Suppressed Natural Killer Cell Activity with Altered Host Resistance Models in B6C3F1 Mice*, *Toxicology and Applied Pharmacology* 177, 208-218 (2001); H. Yoshino等, *Natural killer cell depletion by anti-asialo GM1 antiserum treatment enhances human hematopoietic stem cell engraftment in NOD/Shi-scid mice; Bone Marrow Transplantation* (2000) 26, 1211-1216; N. Saijo等, *Analysis of Metastatic Spread and Growth of Tumor Cells in Mice with Depressed Natural Killer Activity by Anti-asialo GM1 Antibody or Anticancer Agents*, *J Cancer Res Clin Oncol* (1984) 107: 157-163; Sonoku HABU等, *Role of Natural Killer Cells against Tumor growth in Nude Mice - A Brief Review*, *Tokai J Exp Clin Med.*, Vol. 8, No. 5, 6: 165-168, 1983; Lewis L. Lanier, *NK Cell Receptors*, *Annu. Rev. Immunol.* 1998, 16: 359-93; Theresa L. Whiteside等, *The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer; Current Opinion in Immunology* 1995, 7: 704-710; Tuomo Timonen等, *Natural killer cell-target cell interactions*, *Current Opinion in Cell Biology* 1997, 9: 667-673)。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

例えば細菌曝露のため（例えばCampylobacter jejuniまたはHelicobacter pyloriでの感染）、一度抗 G_{M1} 抗体の生産が、ヒト被験者で開始または著しく増大されると、本出願人により示されている A G_{M1} エピトープを有するそのような抗体の交差反応性を考慮して（分子模倣性）、NK細胞、それ故被験者の免疫防御に対する損傷の可能性の素因が存在し、変性した腫瘍細胞が腫瘍に発達できる増大した危険が生ずる。それ故、前述のアッセイで測定された全てのガンの血清における有意に増大したレベルで見出された抗 A G_{M1} 抗体力価は、既知の腫瘍細胞マーカーの意味で新生物（腫瘍）の存在の結果をより小さい度合いで示すが、むしろその生成の素因または将来性のある随伴因子となり得ることが推定されるであろう。腫瘍の発達の過程で、例えば刺激したNK選択性と組み合わせて、そのような抗体の真の自己抗体への変換、及び抗体力価の「ビルドアップ」が、特定の環境で生じ得る。

【 0 0 4 6 】

ガングリオシドと交差反応する抗体、及びその生産のために必要とされる免疫系に対する効果は、腫瘍の発達の前にすでに存在していても良いため、抗 A G_{M1} 抗体の測定は、ガン疾患の発達に対する素因を確立する目的で実施でき、A G_{M1} 及び/または G_{M1} に結合する抗体の陽性の検出の場合、ガンの予防及び/またはガンの阻害若しくは治療の文

脈で干渉することも可能である。

【0047】

この関係では、特に図3及び4に示されるように、抗A G_{M1} 抗体と交差反応する抗 G_{M1} 抗体の増大した力価が、慢性炎症性腸疾患（クローン病、大腸潰瘍）に罹患している患者の幾人かで見出されることは、更に非常に興味を有する。例えば大腸潰瘍の場合、患者の後期の段階において大腸ガンの発達の増大した危険が存在することが知られている。その危険は約40%である。このパーセンテージ値は、慢性炎症性腸疾患（参照番号14）を有する患者の血清中の増大した抗 G_{M1} 力価について見出される値の大きさのオーダーを有する、即ち、統計学的なガンの危険と抗-(A) G_{M1} 抗体の出現の平行関係が、関連する患者の血清で検出可能であるという発見は、前述の推定を支持する更なる発見である。

10

【0048】

記載された発見から生ずるガンの予防、阻害、及び治療のための新規な方法の重要性は以下の通りである。

【0049】

1. A G_{M1} に結合する抗体を飽和させる（「ブロックする」）のに適した薬剤（もちろん必要とされる適合性を有さなければならない）を患者に投与することによる、病原性の抗体の肉体内でのブロックのための測定。ガングリオシドそれ自体がそのような薬剤であり、ヒト患者に対するその良好な適合性は、それらがすでに投与されている他の文脈で既知である（それらはパーキンソン病に罹患している患者に大量に投与されている）。

20

【0050】

2. 例えば、固体のアフィニティー材料に対する肉体外での結合（「プラスマフェレシス」）による、患者の循環からの抗体の除去。バインダーとして使用されるアフィニティーカラムの生産のために、ガングリオシド自体よりも高いアフィニティーを有する抗体を結合する抗アフィニティー糖構造を使用することも可能である。

【0051】

3. 抗原提示細胞をブロックするための、またはT細胞アネルギーを導くための薬剤の投与による、特異的な抗体の内因性の生産の減少。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】図1は、147の腫瘍患者の血清の測定の結果と比較した、137のコントロール被験者の血清における、モノシアロ-G $M1$ に結合するIgGクラスの抗体の測定の結果のグラフを示す。

30

【図2】図2は、モノシアロ-G $M1$ に結合するIgAクラスの抗体に対する、図1と同じ血清の測定の結果を示す。

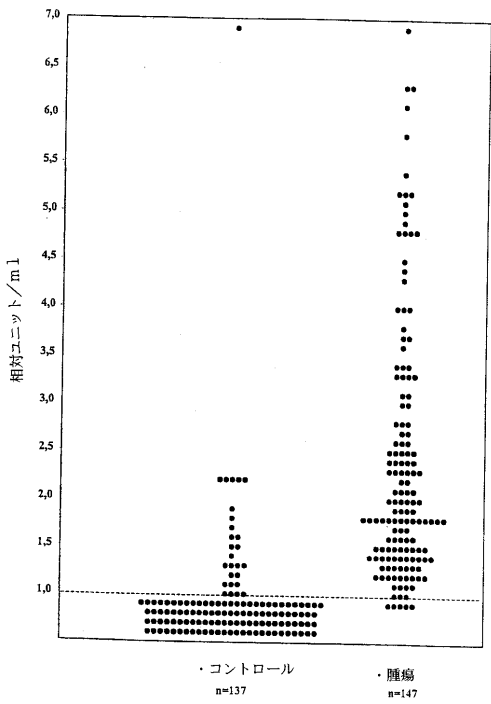
【図3】図3は、臨床的に診断された腫瘍タイプ/疾患に関連する、図1による腫瘍の血清における抗体の測定の分類が存在するグラフであり、1から14の数字によって特徴づけられているが、その数字は上述の記載で説明されている。

【図4】図4は、図3の分類に対応する図2によるIgAクラスの抗体の測定の分類を示す。

40

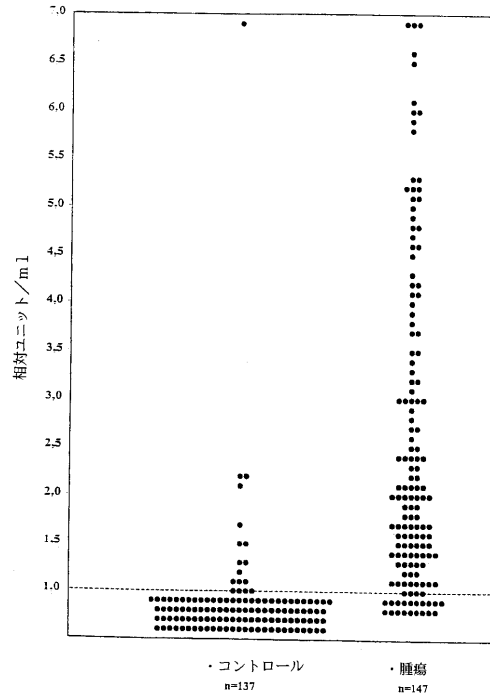
【 図 1 】

血清中のモノクローG_{M1}に結合する自己抗体の測定 (I g Gクラス)



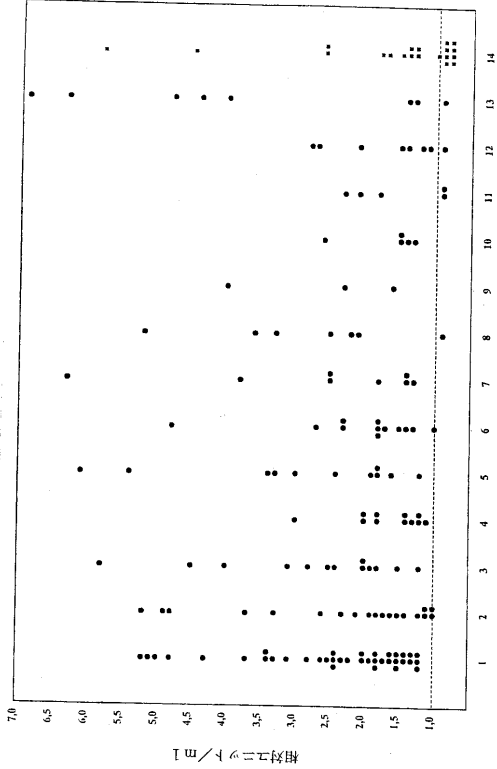
【 図 2 】

血清中のモノクローG_{M1}に結合する自己抗体の測定 (I g Aクラス)



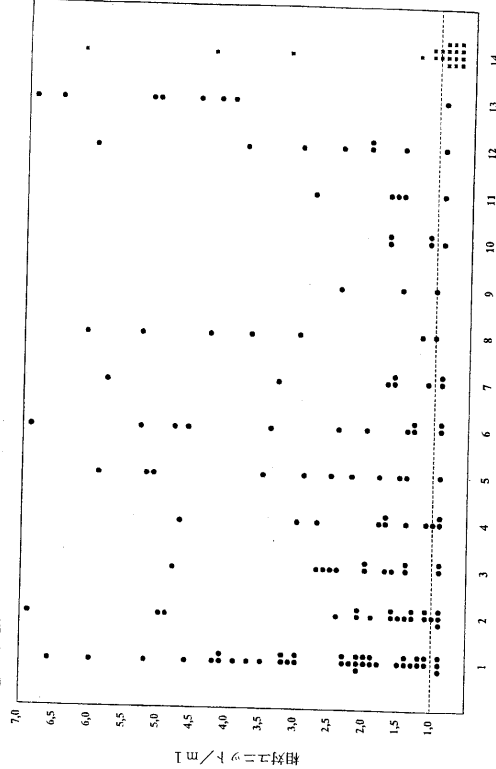
【 図 3 】

腫瘍血清中のモノクローG_{M1}に結合する自己抗体の測定 (I g Gクラス)



【 図 4 】

腫瘍血清中のモノクローG_{M1}に結合する自己抗体の測定 (I g Aクラス)



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 03/03553

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61P35/00 A61K39/00		
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 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)		
BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 15201 A (LIVINGSTON PHILIP O ;SLOAN KETTERING INST CANCER (US); RAGUPATHI G) 1 April 1999 (1999-04-01) abstract claims 1,12,14	1-8
X	WO 01 10877 A (UNIV IOWA RES FOUND) 15 February 2001 (2001-02-15) claims 23,61,68 page 3, line 11 - line 15	1-8
A	WO 93 17691 A (FIDIA SPA) 16 September 1993 (1993-09-16) abstract	8
	--- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
12 June 2003		25/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gundlach, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03553

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LEWARTOWSKA ALEKSANDRA ET AL: "Ganglioside reactive antibodies of IgG and IgM class in sera of patients with differentiated thyroid cancer." IMMUNOLOGY LETTERS, vol. 80, no. 2, 1 February 2002 (2002-02-01), pages 129-132, XP001113115 ISSN: 0165-2478 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-8
A	<p>FUJII Y ET AL: "IgG antibodies to asialoGM1 are more sensitive than IgM antibodies to kill in vivo natural killer cells and prematured cytotoxic T lymphocytes of mouse spleen." MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY. JAPAN 1990, vol. 34, no. 6, 1990, pages 533-542, XP008009061 ISSN: 0385-5600 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/03553

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915201	A	01-04-1999	AU 745555 B2	21-03-2002
			AU 9580298 A	12-04-1999
			CA 2304599 A1	01-04-1999
			EP 1017419 A1	12-07-2000
			JP 2001517638 T	09-10-2001
			WO 9915201 A1	01-04-1999
WO 0110877	A	15-02-2001	US 6245902 B1	12-06-2001
			WO 0110877 A1	15-02-2001
WO 9317691	A	16-09-1993	IT 1254280 B	14-09-1995
			AT 206053 T	15-10-2001
			AU 3747793 A	05-10-1993
			DE 69330842 D1	31-10-2001
			DE 69330842 T2	04-04-2002
			WO 9317691 A2	16-09-1993
			EP 0630250 A1	28-12-1994
			EP 0770389 A1	02-05-1997
			ES 2161953 T3	16-12-2001
			JP 2872809 B2	24-03-1999
			JP 7508258 T	14-09-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 03/03553

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61P35/00 A61K39/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 15201 A (LIVINGSTON PHILIP O ;SLOAN KETTERING INST CANCER (US); RAGUPATHI G) 1. April 1999 (1999-04-01) Zusammenfassung Ansprüche 1,12,14	1-8
X	WO 01 10877 A (UNIV IOWA RES FOUND) 15. Februar 2001 (2001-02-15) Ansprüche 23,61,68 Seite 3, Zeile 11 - Zeile 15	1-8
A	WO 93 17691 A (FIDIA SPA) 16. September 1993 (1993-09-16) Zusammenfassung	8
	--- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12. Juni 2003		25/06/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Gundlach, B

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03553

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>LEWARTOWSKA ALEKSANDRA ET AL: "Ganglioside reactive antibodies of IgG and IgM class in sera of patients with differentiated thyroid cancer." IMMUNOLOGY LETTERS, Bd. 80, Nr. 2, 1. Februar 2002 (2002-02-01), Seiten 129-132, XP001113115 ISSN: 0165-2478 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-8
A	<p>FUJII Y ET AL: "IgG antibodies to asialoGM1 are more sensitive than IgM antibodies to kill in vivo natural killer cells and prematured cytotoxic T lymphocytes of mouse spleen." MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY. JAPAN 1990, Bd. 34, Nr. 6, 1990, Seiten 533-542, XP008009061 ISSN: 0385-5600 das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03553

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9915201 A	01-04-1999	AU 745555 B2 AU 9580298 A CA 2304599 A1 EP 1017419 A1 JP 2001517638 T WO 9915201 A1	21-03-2002 12-04-1999 01-04-1999 12-07-2000 09-10-2001 01-04-1999
WO 0110877 A	15-02-2001	US 6245902 B1 WO 0110877 A1	12-06-2001 15-02-2001
WO 9317691 A	16-09-1993	IT 1254280 B AT 206053 T AU 3747793 A DE 69330842 D1 DE 69330842 T2 WO 9317691 A2 EP 0630250 A1 EP 0770389 A1 ES 2161953 T3 JP 2872809 B2 JP 7508258 T	14-09-1995 15-10-2001 05-10-1993 31-10-2001 04-04-2002 16-09-1993 28-12-1994 02-05-1997 16-12-2001 24-03-1999 14-09-1995

フロントページの続き

(72)発明者 アンドレアス・ベルクマン

ドイツ・12351・ベルリン・パウムロイファーヴェーク・47

Fターム(参考) 2G045 AA40 BB50 CA26 DA37 FA11 FB03 FB13 GC15

4C084 AA17 NA14 ZB26 ZC01

专利名称(译)	用于预防，抑制和治疗癌症疾病的方法和药物		
公开(公告)号	JP2005533243A	公开(公告)日	2005-11-04
申请号	JP2004500993	申请日	2003-04-04
[标]申请(专利权)人(译)	布拉姆斯股份公司		
申请(专利权)人(译)	裴埃尔啊她IMS股份公司		
[标]发明人	アンドレアスベルクマン		
发明人	アンドレアス・ベルクマン		
IPC分类号	G01N33/53 A61K39/00 A61K45/00 A61P35/00 G01N33/15 G01N33/50		
CPC分类号	A61K39/0011 A61P35/00 A61K39/001171		
FI分类号	G01N33/53.N A61K45/00 A61P35/00 G01N33/15.Z G01N33/50.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/BB50 2G045/CA26 2G045/DA37 2G045/FA11 2G045/FB03 2G045/FB13 2G045/GC15 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C084/ZC01		
代理人(译)	渡边 隆 村山彦		
优先权	2002009882 2002-05-02 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于结合或阻断与自然杀伤细胞 (NKC) 结合的抗AGM1抗体和/或抗GM1抗体的试剂，用于预防，抑制和治疗恶性癌症 用于制备神经节苷脂无唾液酸-GM1 (AGM1) 和/或GM1，以及抗AGM1抗体和/或抗GM1抗体 用于模拟这些神经节苷脂糖部分的物质的使用。

