

(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 - 520821**

(P2003 - 520821A)

(43)公表日 平成15年7月8日(2003.7.8)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
A 6 1 K 39/395 45/00		A 6 1 K 39/395 45/00	P 2 G 0 4 5 4 B 0 6 3
A 6 1 P 35/00 37/00 37/06		A 6 1 P 35/00 37/00 37/06	4 C 0 8 4 4 C 0 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 35数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 554691(P2001 - 554691)

(86)(22)出願日 平成13年1月24日(2001.1.24)

(85)翻訳文提出日 平成13年9月25日(2001.9.25)

(86)国際出願番号 PCT/EP01/00746

(87)国際公開番号 W001/054707

(87)国際公開日 平成13年8月2日(2001.8.2)

(31)優先権主張番号 100 02 820.9

(32)優先日 平成12年1月24日(2000.1.24)

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(71)出願人 メルテック マルチ - エピト-ベ - リーガ  
ンド - テクノロジーズ ゲーエムベーハー  
MELTEC MULTI - EPITO  
PE - L I G A N D - T E C H N O L O  
G I E S G M B H

ドイツ国 D - 39120 マクデブルク ライ  
プチガー シュトラ-セ 44 ツェニ-ット  
- ゲボイデ ハウス 65

(72)発明者 ヴァルター・シューベルト  
ドイツ・39175・ビーデリッツ・アム・ミュ  
ーレンゲルント・9

(74)代理人 弁理士 志賀 正武 (外7名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミノペプチダーゼインヒビターの使用

(57)【要約】

本発明は、腫瘍性疾患及び/または免疫性疾患の治療において使用される医薬の生産のための、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの使用に関し、その場合少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターは、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面のタンパク質ネットワークのメンバーとしての少なくとも一つの表面タンパク質CD13を変性することによって、侵襲性のヒトまたは動物の腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを生じ、上記タンパク質ネットワークは、所定の群から得られる30までの表面タンパク質を含む。本発明はまた、製薬調製物、及び少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターと組み合わせて機能する少なくとも一つのさらなるインヒビターを同定するための方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 腫瘍性疾患及び/または免疫性疾患の治療において使用される医薬の生産のための、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの使用であって、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターが、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面のタンパク質ネットワークのメンバーとしての少なくとも一つの表面タンパク質CD13を変性することによって、侵襲性のヒトまたは動物の腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを生じ、上記タンパク質ネットワークは、以下のもの：

## 【数1】

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80.

より成る群から得られる30までの表面タンパク質を含む使用。

【請求項2】 上記少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターが、ホモフタルイミドタイプのアミノペプチダーゼインヒビター、及び/またはアクチノニン、及び/またはベスタチン、及び/または表面タンパク質の一つに対する抗体、特にモノクローナル抗体であることを特徴とする、請求項1記載の使用。

【請求項3】 上記免疫性疾患が、自己免疫疾患、または移植器官の拒絶、またはアレルギー、特に呼吸管のアレルギーであることを特徴とする、請求項1または2記載の使用。

【請求項4】 上記医薬の生産のために、アミノペプチダーゼではない少なくとも一つの表面タンパク質を阻害する、少なくとも一つのさらなるインヒビターが使用されることを特徴とする、請求項1から3のいずれか一項記載の使用。

【請求項5】 少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/ま

たは少なくとも一つのさらなるインヒビターが、内皮細胞及び/または細胞外構造、特に器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する接着に  
応答性である、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の少なくとも一つの表面タンパク  
質の変性を引き起こすことを特徴とする、請求項1から4のいずれか一項記載の  
使用。

【請求項6】 少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/ま  
たは少なくとも一つのさらなるインヒビターが、内皮細胞の接着機能の変性を引  
き起こすことを特徴とする、請求項1から5のいずれか一項記載の使用。

【請求項7】 少なくとも一つの表面タンパク質、特に接着分子の発現が、  
少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/または少なくとも一つ  
のさらなるインヒビターによって影響されることを特徴とする、請求項1から6  
のいずれか一項記載の使用。

【請求項8】 請求項1から7のいずれか一項記載の少なくとも一つのアミ  
ノペプチダーゼインヒビター、または少なくとも一つのアミノペプチダーゼイン  
ヒビターと少なくとも一つのさらなるインヒビターの組み合わせを使用して生産  
できる製薬調製物。

【請求項9】 侵襲性のヒトまたは動物の腫瘍細胞及び/または免疫細胞の  
分極のブロックを生じる少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターを同  
定する方法であって、

(a)非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの  
表面タンパク質の組み合わせを検出する工程で、上記タンパク質ネットワークが  
、以下のもの

【数2】

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80.

より成る群から得られる30までの表面タンパク質を含む工程；

(b)上記または同種の腫瘍細胞及び/または免疫細胞を、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターで処理する工程；

(c)処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの上記表面タンパク質の組み合わせを検出する工程；並びに

(d)工程a)とc)で検出された表面タンパク質の組み合わせを比較し、もし表面タンパク質CD13の少なくとも一つの変性が存在することで、工程c)で検出された表面タンパク質の組み合わせと、工程a)で検出された表面タンパク質の組み合わせの差異が存在するのであれば、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターが、上記腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを引き起こす工程を含む方法。

【請求項10】 工程d)に引き続き、工程d)で同定された少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターを、少なくとも一つに分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞に加え、少なくとも一つに分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞のさらなる発達を検出するさらなる工程を含むことを特徴とする、請求項9記載の方法。

【請求項11】 工程d)に引き続き、器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞のいずれかの結合を検出し、器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する工程d)で同定された少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターで処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞のいずれかの結合を検出し、検出された結合を比較するさらなる工程を含むことを特徴とする、請求項9または10記載の方法

。

【請求項12】 侵襲性のヒトまたは動物の腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを(少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターと組み合わせて)引き起こす少なくとも一つのインヒビターを同定する方法であって、(a)非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの表面タンパク質の組み合わせを検出する工程で、上記タンパク質ネットワークが、以下のもの

【数3】

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80.

より成る群から得られる30までの表面タンパク質を含む工程；

(b)上記または同種の腫瘍細胞及び/または免疫細胞を、アミノペプチダーゼに対するものではない少なくとも一つの潜在的なインヒビターで処理する工程；

(c)処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの上記表面タンパク質の組み合わせを検出する工程；並びに

(d)工程a)とc)で検出された表面タンパク質の組み合わせを比較し、もし表面タンパク質の少なくとも一つの変性が存在することで、工程c)で検出された表面タンパク質の組み合わせと、工程a)で検出された表面タンパク質の組み合わせの差異が存在するのであれば、少なくとも一つのインヒビターが、上記腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックに適する工程を含む方法。

【請求項13】 上記または同種の腫瘍細胞及び/または免疫細胞がまた、工程b)において少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターで処理され、もし表面タンパク質CD13の少なくとも一つの変性が存在することで、工程c)で検出された表面タンパク質の組み合わせと、工程a)で検出された表面タンパク質の

組み合わせの差異が存在するのであれば、少なくとも一つのインヒビターと少なくとも一つアミノペプチダーゼインヒビターの組み合わせが、上記腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを引き起こすことを特徴とする、請求項12記載の方法。

【請求項14】 工程d)に引き続き、工程d)で同定された少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター、または工程d)で同定された少なくとも一つのインヒビターと少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの組み合わせを、少なくとも一つの分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞に加え、少なくとも一つの分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞のさらなる発達を検出するさらなる工程を含むことを特徴とする、請求項12または13記載の方法。

【請求項15】 工程d)に引き続き、器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞のいずれかの結合を検出し、器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する工程d)で同定された少なくとも一つのインヒビター、または工程d)で同定された少なくとも一つのインヒビターと少なくとも一つアミノペプチダーゼインヒビターの組み合わせで処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞のいずれかの結合を検出し、検出された結合を比較するさらなる工程を含むことを特徴とする、請求項12から14のいずれか一項記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、腫瘍性疾患及び/または免疫性疾患の治療において使用される医薬の生産のための少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの使用、対応する製薬調製物、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターを同定するための方法、並びに少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターと組み合わせて機能する少なくとも一つのさらなるインヒビターを同定するための方法に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

アミノペプチダーゼは、ペプチドを切断する細胞表面酵素である。それらは、各種のタイプの細胞によって発現されている。その分子的機能は、他のものの中で生物学的に活性なペプチドの分解である。アミノペプチダーゼのさらなる生理学的機能、特にその細胞機能は、今までのところ十分に確立されていない。最近の研究により、アミノペプチダーゼインヒビターが、腫瘍細胞の増殖速度及び侵襲を抑制できることが示されている。この侵襲の抑制は一般的に、腫瘍細胞を器官に侵襲させ、その中で移動させる細胞外マトリックスタンパク質を切断する細胞表面会合アミノペプチダーゼのタンパク質溶解活性の結果であると解される。周知のアミノペプチダーゼインヒビターのいくつかは、アクチノニン、ベスタチン、並びにホモフタルイミドタイプの強力なインヒビターである。

**【0003】**

Yoneda等, Clin. Exp. Metastasis 10, 49-59, 1992に従って、ベスタチンは、IV型コラーゲンの分解を妨げ、かくして腫瘍細胞の侵襲を妨げることができる。この先行技術文献にはさらに、ベスタチンが腫瘍細胞の接着または細胞外マトリックスへの移動に影響を有さないことが開示されている。

**【0004】**

Biol. Pharm. Bull. 22, 1010-1012, 1999における文献には、ホモフタルイミドタイプのPIQ-22のアミノペプチダーゼインヒビターによる侵襲の阻害は、原因

は不明であるが、細胞伸長の形成の抑制によるものであり、PIQ-22による以下においてCD13と称されるアミノペプチダーゼNの阻害は、不可能であると解されることが開示されている。この先行技術文献に従って、CD13を阻害する二つのアミノペプチダーゼインヒビターアクチノニン及びベスタチンが、腫瘍細胞侵襲に効果を有さないことが、非特異的マトリゲル分析システムを使用するin vitro実験において示された。ベスタチンについては、細胞伸長の形成に対する効果は検出されなかった。

#### 【0005】

特に不利な点は、今まで存在する実験方法が、in vitro条件ではなく、かくしてしばしば不満足な結果を導くという事実であり、そのため個々のアミノペプチダーゼインヒビターの効果を詳細に確立できない。通常、腫瘍の場合にアミノペプチダーゼのインヒビターが、in vivo、即ち患者において有効であるかどうか、並びに特定の種類の腫瘍について、アミノペプチダーゼのインヒビターが実際に、in vivoで侵襲の挙動の可能性である副作用を生じるかどうかは、不明確なままである。

#### 【0006】

さらに、周知の効果のアミノペプチダーゼインヒビターにおいて有効な機構は今日未知であり、そのため周知の態様で細胞機能を妨げるという理由のみで、非常に特異的に機能できる新規な物質が開発または同定できない。例えば、どの他のタンパク質とアミノペプチダーゼが一つ及び同じ細胞において相互作用できるか、及び上記相互作用が複雑な細胞機能をどのようにコードするかを確認することは不可能である。従って、上記相互作用に基づく細胞機構が、アミノペプチダーゼの阻害によって特異的にブロックできるかどうか、及びどの上記細胞機構がブロックできるかどうか、並びにそこから、上記インヒビターまたは上記インヒビターからさらに開発されたいずれかの物質の臨床上の使用のため、どの新規な指標が導かれるかは周知ではない。

#### 【0007】

##### 【発明が解決しようとする課題】

それ故本発明の目的は、腫瘍性疾患及び/または免疫性疾患の治療において使

用される医薬の生産のために使用可能な、事前に定義され制御可能な有効な挙動のアミノペプチダーゼインヒビターを提供することである。本発明の別の目的は、対応する製薬調製物、少なくとも一つの上記アミノペプチダーゼインヒビターを同定する方法、並びに少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターと組み合わせて機能する少なくとも一つのさらなるインヒビターを同定する方法を提供することである。

**【0008】**

**【課題を解決するための手段】**

これらの目的の一つは、腫瘍性疾患及び/または免疫性疾患の治療において使用される医薬の生産のための、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの使用によって達成でき、その場合少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターは、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面のタンパク質ネットワークのメンバーとしての少なくとも一つの表面タンパク質CD13を変性することによって、侵襲性のヒトまたは動物の腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを生じ、上記タンパク質ネットワークは、以下のものより成る群から得られる30までの表面タンパク質を含む。

**【0009】**

**【数4】**

- |          |           |           |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. CD4   | 2. CD8    | 3. HLA-DR | 4. HLA-DQ | 5. CD3    |
| 6. CD26  | 7. CD38   | 8. CD45RA | 9. CD16   | 10. CD57  |
| 11. CD56 | 12. CD7   | 13. CD54  | 14. CD58  | 15. CD138 |
| 16. CD13 | 17. CD62L | 18. CD71  | 19. CD11b | 20. CD36  |
| 21. CD29 | 22. CD49d | 23. CD18  | 24. CD49f | 25. CD19  |
| 26. CD2  | 27. CD20  | 28. CD10  | 29. CD44  | 30. CD80. |

**【0010】**

たくさんの細胞表面タンパク質を同時に検出する方法によって、アミノペプチダーゼが、タンパク質溶解酵素のクラスの一部ではないが、特定の組み合わせ及び立体整列において、細胞の分極を決する接着分子のクラスに属する細胞表面タ

ンパク質を制御することが確立されている。従って、アミノペプチダーゼは、互いの特異的相互作用を通じて腫瘍細胞及び免疫細胞のような侵襲性細胞の分極を制御し、上記記載の30までの異なる細胞表面タンパク質種より成るタンパク質ネットワーク中の上位制御タンパク質であるようである。少なくとも一つのアミノペプチダーゼのインヒビターは、CD13の変性にも常に関与する細胞表面上の表面タンパク質の組み合わせの再生産性の変性を導くであろう。腫瘍細胞及び免疫細胞を使用する細胞生物学的実験において、表面タンパク質の組み合わせの阻害及び関連する変性が、腫瘍細胞または免疫細胞の分極の完全なブロックを生ずることが示されている。ここで使用される用語、「分極」は、始原的球状細胞が、各種の中間体状態を経て楕円形の伸長した細胞形態に遷移する工程を表す。複雑なタンパク質ネットワークによって制御される形態の変化に寄与するこの工程は、楕円形形態の細胞のみが移動可能であるため、細胞移動に必要不可欠なものである。それ故分極工程は、侵襲を含む全ての細胞移動工程に先行する必要がある。

#### 【0011】

それ故本発明は、特異的な上記定義された30までの表面タンパク質のタンパク質ネットワークのメンバーとして少なくとも表面タンパク質CD13の変性を引き起こす正にそのアミノペプチダーゼインヒビターが、最初のそれ故最も重要な侵襲工程を非常に特異的に阻害し、それ故腫瘍性疾患及び/または免疫性疾患を治療するための、非常に特異的に機能し非常に有効な医薬の生産における使用に適しているという発見に基づく。

#### 【0012】

##### 【発明の実施の形態】

上記少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターは、例えばホモフトルイミドタイプのアミノペプチダーゼインヒビター、及び/またはアクチノニン、及び/またはベスタチン、及び/または表面タンパク質の一つに対する抗体、特にモノクローナル抗体であってもよい。ベスタチンは特に、上述の群から得られるタンパク質を含むタンパク質ネットワークの表面タンパク質の変性を導く、上述の仮説に対して上記有効な機構を通じて機能する。さらに、アクチノニン、RB

3014、及びCD13の細胞外ドメインに対して向けられたモノクローナル抗体（クローンSJ1D1）は、特に有効であることが示されている。

【0013】

上記同定されたアミノペプチダーゼインヒビターは、腫瘍細胞の分極を可能にする以外に、免疫細胞の分極を抑制するように有効に機能するため、アミノペプチダーゼインヒビターの使用は、自己免疫疾患、または移植器官の拒絶、またはアレルギー、特に呼吸管のアレルギーの治療のための有効な医薬の調製を可能にする。

【0014】

有利には、少なくとも一つのさらなるインヒビターは、上記医薬の生産のために使用されてもよく、上記インヒビターは、アミノペプチダーゼではない少なくとも一つの表面タンパク質を変性及び/または阻害するであろう。この場合用語、「阻害」は、発現変性によってもたらされる少なくとも一つの表面タンパク質の機能の一般的阻害を指すであろう。インヒビターの組み合わせを使用することによって、分極のブロックが非常に増大されてもよい。例えば、CD45RAに対する抗体は、さらなるインヒビターとして使用されてもよい。このインヒビターは、上述のアミノペプチダーゼインヒビターの効果を特に増大し、かくしてこのインヒビターの組み合わせによって、特異的に且つ特に有効な態様で分極を阻害可能である。

【0015】

特にCD13の変性のほかに、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/または少なくとも一つのさらなるインヒビターは、内皮細胞及び/または細胞外構造、特に器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する接着に応答性である、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の少なくとも一つのさらなる表面タンパク質の変性を引き起こしてもよい。少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/または少なくとも一つのさらなるインヒビターはまた、内皮細胞の接着機能の変性を引き起こしてもよい。この態様において、分極に必須である、内皮細胞に対する腫瘍細胞及び/または免疫細胞のいずれかの結合が妨げられてもよい。特定の器官の侵襲及び上記器官内での移動を特異的に妨

げるため、器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対するいずれかの結合を特異的にブロックする、アミノペプチダーゼインヒビターまたはさらなるインヒビターが使用されてもよい。

【0016】

もし少なくとも一つの表面タンパク質、特に接着分子の発現が、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/または少なくとも一つのさらなるインヒビターによって影響され得るのであれば、それは特に有利であると考慮される。

【0017】

上述の目的の一つは、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター、及び/または少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターと上述の少なくとも一つのさらなるインヒビターとの組み合わせを使用して生産され得る製薬調製物によって達成される。

【0018】

さらに上述の目的の一つは、侵襲性のヒトまたは動物の腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを引き起こすアミノペプチダーゼインヒビターを同定する方法によって達成され、この方法においては、非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの表面タンパク質の組み合わせが第一に検出され、ここで上記タンパク質ネットワークは、以下のものを含む群から得られる30までのタンパク質を含む：

【0019】

【数5】

- |          |           |           |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. CD4   | 2. CD8    | 3. HLA-DR | 4. HLA-DQ | 5. CD3    |
| 6. CD26  | 7. CD38   | 8. CD45RA | 9. CD16   | 10. CD57  |
| 11. CD56 | 12. CD7   | 13. CD54  | 14. CD58  | 15. CD138 |
| 16. CD13 | 17. CD62L | 18. CD71  | 19. CD11b | 20. CD36  |
| 21. CD29 | 22. CD49d | 23. CD18  | 24. CD49f | 25. CD19  |
| 26. CD2  | 27. CD20  | 28. CD10  | 29. CD44  | 30. CD80. |

## 【0020】

次の工程において、これらまたは同種の腫瘍細胞及び/または免疫細胞が、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターで処理される。その後、処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの表面タンパク質の組み合わせが検出され、非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの表面タンパク質の組み合わせと比較される。もし表面タンパク質CD13の少なくとも一つの変性が存在することで差異が見出されたならば、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターは、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを引き起こすであろう。

## 【0021】

さらなる工程として、少なくとも一つの間定されたアミノペプチダーゼインヒビターは、少なくとも一つに分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞に加えられてもよく、少なくとも一つに分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞のさらなる発達が検出されて、分極の実際のプロックが証明されてもよい。

## 【0022】

上記方法はさらにコントロール工程を含んでもよく、そこでは器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞の結合が検出され、器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する少なくとも一つの間定されたアミノペプチダーゼインヒビターで処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞の結合が検出され、検出された結合が比較される。もし処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞において結合の減少が検出されたならば、有効な期間特異的接着が妨げられたため、特に有効な態様で分極が阻害されているであろう。

## 【0023】

上述の目的の一つは、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターと組み合わせで機能する、侵襲性のヒトまたは動物の腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを引き起こすインヒビターを同定する方法によって達成され、この方法において、非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの表面タンパク質の組み合わせがまず第一に検出され、個々でタン

パク質ネットワークは上述の組成の群から得られる30までの表面タンパク質を含む。これらまたは同種の腫瘍細胞及び/または免疫細胞が、少なくとも一つの潜在的なインヒビターで処理され、処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞の表面上のタンパク質ネットワークの表面タンパク質の組み合わせが検出される。その後、検出された表面タンパク質の組み合わせが比較され、もし表面タンパク質の少なくとも一つの変性が存在することで差異が存在するのであれば、少なくとも一つのインヒビターは、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックに適しているであろう。

【0024】

少なくとも一つのインヒビターで処理することに加えて、当該または同等な腫瘍細胞及び/または免疫細胞はまた、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターで処理されてもよく、そこで表面タンパク質CD13の少なくとも一つの変性が存在することで、上記二つの工程で検出された表面タンパク質の組み合わせの差異が存在するのであれば、少なくとも一つのインヒビターと少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの組み合わせは、腫瘍細胞及び/または免疫細胞の分極のブロックを引き起こすであろう。

【0025】

上記方法はさらに、少なくとも一つの同定されたインヒビター、または少なくとも一つの同定されたインヒビターと少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの組み合わせが、少なくとも一つの分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞に加えられ、少なくとも一つの分極している腫瘍細胞及び/または免疫細胞のさらなる発達が検出される、さらなる工程を含んでもよい。

【0026】

もし上記方法が、コントロール工程を含むのであれば、それは有利であると考慮され、上記工程において、器官特異的内皮細胞及び/または器官特異的細胞外構造に対する非処理腫瘍細胞及び/または免疫細胞の結合が検出され、次に、少なくとも一つの同定されたインヒビター及び/または少なくとも一つの同定されたインヒビターと少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビターの組み合わせで処理された腫瘍細胞及び/または免疫細胞の、器官特異的内皮細胞及び/ま

たは器官特異的細胞外構造に対する結合が検出され、上記検出された結合が比較される。

#### 【0027】

第一に、表面タンパク質の組み合わせの検出は、DE 197 09 348 Cに従った固体または液体物質中の分子クラス、分子群または分子部分を測定する自動化方法の工程を含んでもよい。これらの工程において表面タンパク質は、例えば自動化装置によって試薬溶液 $Y_n$ ( $n=1, 2, 3, \dots, N$ )を連続的に適用することによって、一つまたは同じ目的物、即ち免疫細胞及び/または腫瘍細胞のサンプル中において調査され測定されてもよく、上記工程は以下のものより成る：

- I. 試薬溶液を含む容器から第一の試薬溶液 $Y_1$ を採取する；
- II. 上記試薬溶液 $Y_1$ を目的物のスライド上の目的物に適用する；
- III. 上記試薬溶液を、自動的にセットされた一定期間反応させる；
- IV. 上記第一の試薬溶液で事前にラベルされた目的物の少なくとも一つの個々のラベリングパターンを記録する；
- V. 上記第一の試薬溶液 $Y_1$ 、または第二の試薬溶液 $Y_2$ 、または第一と第二の試薬溶液の混合物を適用することによって、工程I-IVを繰り返す；並びに
- VI. さらなる試薬溶液 $Y_n$ ( $n=2, 3, \dots, N$ )で工程I-Vを繰り返す。

#### 【0028】

この工程によって、上記方法の各サイクルで得られたラベリング分布パターンは、目的物の複雑な分子組み合わせパターンを形成し、それをコンピューター補助イメージオーバーレイによって調査する。

#### 【0029】

この組み合わせパターンから、上述のタンパク質の存在に関する情報が得られ、かくして使用された試薬溶液が問題となるタンパク質に対して向けられたラベル化物質を含むのであれば、表面タンパク質の組み合わせの検出を可能にするであろう。

#### 【0030】

上述のコントロール工程において、規定された構造に対する特定の分子のいずれかの結合を阻害することによって、少なくとも一つのアミノペプチダーゼイン

ヒビター及び/または少なくとも一つのさらなるインヒビターによって分極が妨げられたかどうかをチェックする。これらのコントロール工程は、所定の構造を有する少なくとも一つのサンプルに対する、DE 199 32 158 Aに記載された特別な装置における連側的な細胞フローの形態で、免疫細胞（リンパ細胞）及び/または腫瘍細胞を通過させることによって実施できる。同時に、もし細胞が少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/または少なくとも一つのさらなるインヒビターで処理されていなければ、少なくとも一つのアミノペプチダーゼインヒビター及び/または少なくとも一つのさらなるインヒビターでの細胞の処理の後、所定の構造に細胞は結合するはずであるが、上記構造に対して結合しない、または減少して結合するのみであろう。例えば上記サンプルは、器官組織切片より成ってもよい。

#### 【0031】

本発明のさらなる特徴及び利点は、他のものと共に図面を参考にして記載された、以下に記載された実験結果から把握されるであろう。

#### 【0032】

図1は、標的インヒビターで処理された及び処理されていない、連続的な時間の分極している細胞の写真イメージを示す図である。

#### 【0033】

##### 【実施例】

多くの実験において、腫瘍細胞及び免疫細胞の早期の分極段階を制御する特異的なタンパク質ネットワークに属する、上述の30の細胞表面タンパク質を同定することが可能であった。さらなる実験において、Karpas細胞のこのタンパク質ネットワークの表面タンパク質の組み合わせが、非処理形態及びアミノペプチダーゼインヒビターアクチノニンでの処理の後の両方で検出された。この目的のため、Karpas細胞の二つの群V1及びV2が形成され、V1群の細胞は非処理のままであり、V2群の細胞はアクチノニンで処理された。表2は、アクチノニン処理細胞及び非処理細胞の両方で存在する表面タンパク質の組み合わせを示す。しかしながら、この表及びさらなる表3と4は、30のタンパク質の18の例のみを与え、検出されたタンパク質を1で示し非検出タンパク質を0で示す。

## 【0034】

上記タンパク質は、1から18まで連続して数字が付され、分類は表1から明らかである。

## 【0035】

## 【表1】

1. CD2	2. CD3	3. CD4	4. CD8	5. CD16	6. CD56
7. CD57	8. CD26	9. CD38	10. CD71	11. HLA-DR	12. HLA-DQ
13. CD11b	14. CD45RA	15. CD7	16. CD62L	17. CD36	18. CD19

## 【0036】

表2から4で述べられた細胞は、群V1及びV2で実験された各1000の細胞を指す。表2は、全部で203の異なるタンパク質の組み合わせを示す。

## 【0037】

表3は、非処理Karpas細胞にのみ生じ、アクチノニン処理Karpas細胞では見出されない表面タンパク質の組み合わせを指す。この表3に示されたタンパク質の組み合わせの数は、131を数える。

## 【0038】

最後に、表4は、アクチノニン処理Karpas細胞で排他的に生じる表面タンパク質の組み合わせを示す。表4は、60の異なるタンパク質の組み合わせを含む。

## 【0039】

もし30のタンパク質の18のタンパク質のみを調べたならば、全部で394の異なる表面タンパク質の組み合わせが生じ、全部で334の異なる組み合わせは非処理細胞で生じて、全部で263のことなる組み合わせが処理細胞で検出されることが、表2から4から把握できるであろう。かくして検出された表面タンパク質の組み合わせの変性は、細胞分極の特異的なブロックを引き起こす。

## 【0040】

図面を参考にしてさらなる実験を実施する。(1)は、腫瘍細胞分極の正常な細胞プロセスを示す。in vitro life imagingによって、3の細胞伸長(三極細胞形態)を形成し、上記3の伸長の一つのみが後に特異的に退縮する(360分で

の白色矢印)、一次球状細胞系対からの肉腫細胞の分極の様子が記録される。縦軸の定義は、後の細胞移動のための前提条件である。(II)においては、CD13の細胞外ドメイン(黒色矢印)に対するモノクローナル抗体の場合の選択的標的インヒビターの適用が、細胞分極を完全に妨げることを示す。上記細胞は球状化して非常に接着性となり、それは480分後で阻害された細胞(II)の写真イメージと、480分後(I)で非阻害細胞(I)の写真イメージとの比較から明らかである。

【0041】

同様な結果は、標的インヒビターとしてアクチノニンまたはベスタチンが使用されても得られる。

【0042】

【表2】

Protein code <sup>1</sup>	Proteins[1 - 18], binary																		V1	V2	
	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	ln	ln
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	186.4	153.2
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	78.2	91.9
3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	71.9	87.8
4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	40.0	62.2
5	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	50.7	37.9
6	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	43.9	44.3
7	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	43.0	37.9
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28.5	41.8
9	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	39.2	31.4
10	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	23.5	29.7
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	20.6	29.3
12	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	21.5	24.2
13	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	29.4	15.4
14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	12.2	22.2
15	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	15.1	17.3
16	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	17.1	15.0
17	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	15.7	15.5
18	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	14.6	9.7
19	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	9.9	13.4
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.7	14.5
21	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	11.1	6.3
22	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	9.2	6.7
23	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7.5	7.4
24	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.6	5.7
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6.9	7.2
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3.1	11.0
27	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9	7.5
28	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	8.9
29	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	4.9	7.0
30	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	7.7	4.0
31	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	6.8	2.9
32	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	6.1
33	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4.2	5.2
34	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	6.2	3.2
35	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	4.5	4.8
36	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.0	5.4
37	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4.2	3.9
38	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.6	4.3
39	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5.5	2.5

<sup>1</sup>Protein code= binary code per line

40	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2.6	4.7
41	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	3.2	4.0
42	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6.5	0.8
43	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	2.8
44	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3.2	3.7
45	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5.7	0.6
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3.7	2.5
47	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3.5	2.2
48	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3.0	2.2
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.4	2.7
50	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.5	2.4
51	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2.8	2.0
52	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	3.5	1.0
53	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3.1	1.0
54	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2.6	1.5
55	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2.2	2.0
56	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.2	1.7
57	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.5	2.4
58	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.7	2.8
59	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2.0	1.5
60	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.0	1.5
61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1.8	1.8
62	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.8	0.8
63	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.7	1.8
64	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1.2	2.1
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2.5	0.7
66	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	2.2	1.0
67	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.5	1.8
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3.0	0.1
69	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1.8	1.2
70	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.4	1.5
71	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2.2	0.7
72	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1.8	1.0
73	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1.7	1.2
74	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1.4	1.4
75	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1.9	0.8
76	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1.1	1.5
77	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1.1	1.4
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1.0	1.5
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.0	0.5
80	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.7	0.6
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1.1	1.2
82	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0.7	1.4
83	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.5	0.7
84	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1.2	0.8
85	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1.2	0.7
86	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0.7	1.2



134	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
135	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.5
136	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
137	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.5
138	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.6
139	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.6	0.1
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.1
141	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.2
142	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.2
143	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
144	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.4	0.3
145	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
146	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.5
147	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
148	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
149	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.1
150	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.5	0.1
151	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
152	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
153	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.2
154	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
155	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.3
156	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.3
157	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.2	0.3
158	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.5
159	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.5
160	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.5
161	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.5
162	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.1
163	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.4	0.1
164	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.1
165	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.1
166	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.2
167	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.2
168	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
169	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.2	0.2
170	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.2
171	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
172	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.2
173	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.3
174	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.1
175	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
176	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
177	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.2	0.1
178	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
179	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
180	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2

181	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
182	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
183	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.2
184	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
185	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.2
186	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.2
187	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
188	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.1
189	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.1
190	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
191	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
192	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.1
193	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
194	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
195	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.1
196	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
197	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
198	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
199	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
200	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
201	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
202	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
203	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.1
total																		971.2	990.8	

【0043】

【表3】

Protein code <sup>2</sup>	Proteins [1 - 18], binary																		V1	V2
	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000
1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1.7	0.0
2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1.2	0.0
3	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.8	0.0
4	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.0
5	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0.7	0.0
6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0.7	0.0
7	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.6	0.0
8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.6	0.0
9	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.0
10	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0
11	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.0
12	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
13	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
14	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
15	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
16	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0.4	0.0
17	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0.4	0.0
18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
19	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
20	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.0
21	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
22	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
23	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
24	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
25	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.4	0.0
26	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
28	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
29	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
30	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
31	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.0
32	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
33	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
34	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
35	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
36	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0
37	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
38	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
39	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0

<sup>2</sup> Protein code = binary code per line

40	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
41	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
42	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
43	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
45	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
46	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
47	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.1	0.0
48	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
49	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0.1	0.0
50	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
51	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
52	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
53	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
54	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
55	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
56	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
57	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
58	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
59	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
60	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
61	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
62	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
63	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
64	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
65	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
66	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
67	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
68	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
69	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
70	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
71	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
73	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
74	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
75	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
76	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
77	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
78	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
79	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
80	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
81	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
82	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
83	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
84	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
85	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
86	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0

97	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
98	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
99	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
90	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
91	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
92	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
93	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
94	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
95	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0.1	0.0
96	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
97	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
98	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
99	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
100	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
101	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
102	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
103	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
104	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0
105	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
106	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
107	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0
108	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
109	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
110	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0.1	0.0
111	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
112	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
113	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
114	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
115	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
116	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0.1	0.0
117	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
118	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
119	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
120	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
121	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0.1	0.0
122	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
123	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
124	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
125	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
126	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
127	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
128	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0.1	0.0
129	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
131	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
																				total	
																				28.7	0

【0044】

【表4】

Protein code <sup>1</sup>	Proteins [1 - 18], binary																		V1	V2	
	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000	in 1/1000
1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.0
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0.0	0.0
3	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.3
4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0.0	0.2
5	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.2
6	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
7	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.2
8	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
9	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
10	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.2
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0.0	0.2
12	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
13	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0.0	0.1
14	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
15	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
16	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0.0	0.1
17	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0.0	0.1
18	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0.0	0.1
19	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0.0	0.1
20	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0.0	0.1
21	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
22	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
23	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
24	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0.0	0.1
25	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0.0	0.1
26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
27	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
28	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0.0	0.1
29	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0.0	0.1
30	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0.0	0.1
31	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
32	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0.0	0.1
33	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
34	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
35	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
36	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
37	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0.0	0.1
38	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
39	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1

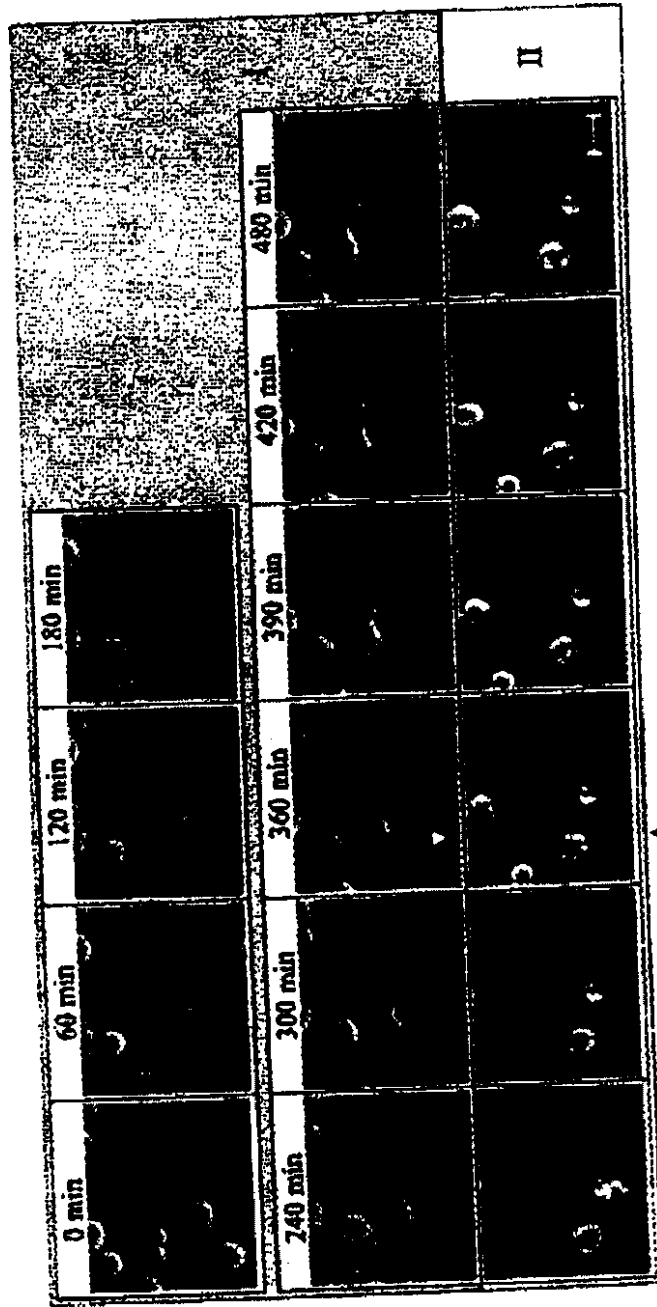
<sup>1</sup>Protein code = binary code per line

40	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1	
41	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1	
42	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1	
43	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1	
44	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1	
45	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1	
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1	
47	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1	
48	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1	
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1	
50	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0.0	0.1	
51	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0.0	0.1	
52	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1	
53	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1	
54	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1	
55	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1	
56	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1	
57	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1	
58	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1	
59	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1	
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1	
																			total	0.0	9.1

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、標的インヒビターで処理された及び処理されていない、連続的な時間の分極している細胞の写真イメージを示す図である。

【図1】



標的インヒビターの適用

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/00746

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K38/48 A61K31/40 G01N33/574 G01N33/50 A61P35/00 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
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, PAJ, WPI Data, CANCERLIT, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 44923 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ;XU YANG (US); SCHEINBERG DAVID (US)) 15 October 1998 (1998-10-15) See in particular claims, page 5 line 18 - page 6, line 7; pages 14-22 ---	1-8
X	EP 0 167 936 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND) 15 January 1986 (1986-01-15) See claims; page 6, lines 1-13; page 7, lines 9-15; ---	1-8
	-/--	
<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 2 July 2001		Date of mailing of the international search report 21 Sep 2001
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: ISERT B.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 01/00746
--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>YAMAZAKI ET AL.: "Effect of ubenimex on the immune system of patients with hematologic malignancies" BIOMEDICINE &amp; PHARMACOTHERAPY, vol. 45, no. 2-3, 1991, pages 105-112, XP000999659 See the abstract, and tables II, III</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-8
X	<p>KAGECHIKA ET AL: "Potent homophthalimide-type inhibitors of B16F10/L5 mouse melanoma cell invasion" BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 22, no. 9, 1999, pages 1010-1012, XP000986267 cited in the application See in particular the abstract Figs.1,2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-8
X	<p>LENDECKEL ET AL.: "Inhibition of alanyl aminopeptidase induces MAP-kinase p42/ERK42 in the human T cell line KARPAS 299" BIOCHEMICAL BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 252, no. 1, 1998, pages 5-9, XP000999102 See in particular the abstract and Fig. 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP 01/00746
--

**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.:  
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:
  
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:

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.:
  
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.:

1-8

**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 01/00746

The International Searching Authority has found that this international application contains several (groups of) inventions as follows:

1. Claims: 1-8

Use of aminopeptidase inhibitors for the treatment of tumor and immune diseases

2. Claims: 9-15

Method for the identification of aminopeptidase inhibitors capable of blocking polarization of tumor/immune cells.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00746

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9844923 A	15-10-1998	NONE	
EP 0167936 A	15-01-1986	JP 61015840 A	23-01-1986
		CA 1241601 A	06-09-1988
		DK 301585 A	04-01-1986
		US 4663342 A	05-05-1987
		ZA 8504978 A	26-02-1986

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト' (参考)
A 6 1 P	37/08	A 6 1 P 37/08	
C 1 2 Q	1/37	C 1 2 Q 1/37	
G 0 1 N	33/15	G 0 1 N 33/15	Z
	33/50	33/50	Z
	33/53	33/53	D
	33/566	33/566	
	33/574	33/574	Z
(71)出願人	Z e n i t - G e b a u d e H a u s 65 L e i p z i g e r S t r a s s e 44 D - 39120 M a g d e b u r g G e r m a n y		
(72)発明者	ヴァルター・シューベルト ドイツ・39175・ビーデリッツ・アム・ミ ューレングルント・9		
Fターム(参考)	2G045 AA40 BA11 BB50 DA12 DA13 DA14 DA36 FB02 FB03 4B063 QA01 QA18 QQ02 QR16 QR77 QS39 4C084 AA19 MA02 NA14 ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB131 ZB132 ZB261 ZB262 4C085 AA14 BB22 EE03		

