

(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2017-531164

(P2017-531164A)

(43) 公表日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/50 (2006.01)	GO 1 N 33/50 Z N A Z	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 C O 8 4
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 O 1 A	4 C O 8 5
GO 1 N 33/15 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 9 5	4 H O 4 5
CO 7 K 16/28 (2006.01)	GO 1 N 33/15 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-504093 (P2017-504093)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月31日 (2015.7.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年1月19日 (2017.1.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/067615
 (87) 国際公開番号 W02016/020274
 (87) 国際公開日 平成28年2月11日 (2016.2.11)
 (31) 優先権主張番号 14290232.9
 (32) 優先日 平成26年8月6日 (2014.8.6)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 514173755
 ユニベルシテ ド ブルターニュ オキシ
 ダンタル (ウ・ベ・オ)
 フランス国 エフ-29200 プレスト
 リュー デ アルシーヴ 3
 (71) 出願人 507002516
 アンセルム (アンスティチュート・ナシオ
 ナル・ドゥ・ラ・サンテ・エ・ドゥ・ラ・
 ルシエルシュ・メディカル)
 フランス・F-75654・パリ・リュ・
 ドゥ・トルビアク・101

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膜 S T I M 1 を用いた化合物のスクリーニング方法

(57) 【要約】

本発明は、慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスを治療するための候補分子をスクリーニングする方法における、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分の使用に関する。また、本発明は、慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスの治療の際に医薬品として使用される、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と相互作用する物質、および、本発明に係る物質を少なくとも 1 つ含む医薬組成物に関する。

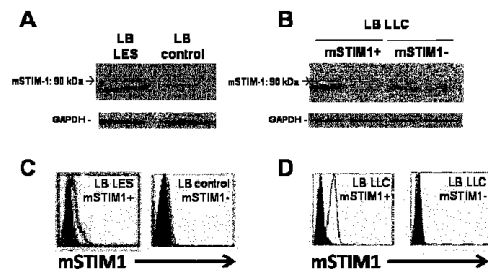


Figure.1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスを治療するための候補分子をインビトロでスクリーニングする方法における、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分の使用。

【請求項 2】

前記 S T I M 1 タンパク質のペプチド配列は、配列番号 1 の配列である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記スクリーニングする方法は、生物学的スクリーニングおよび生物物理学的スクリーニングからなる群から選択された技術を使用する、請求項 1 または 2 に記載の使用。

10

【請求項 4】

スクリーニングは、免疫蛍光法、ウェスタンブロット、免疫沈降法、表面プラズモン共鳴 (S P R)、フローサイトメトリ、ビデオ顕微鏡法、カルシウム流動の調査、酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) および共焦点顕微鏡法からなる群から選択された技術を使用する、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

前記細胞は、分離された完全細胞である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスの治療の際に医薬品として使用される、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と相互作用する物質。

20

【請求項 7】

前記物質は、前記細胞に侵入しない物質である、請求項 6 に記載の使用される物質。

【請求項 8】

前記物質は、配列番号 3 の配列の前記 S T I M 1 タンパク質の断片に対して向けられる抗体である、請求項 6 または 7 に記載の使用される物質。

【請求項 9】

請求項 5 から 7 に記載の物質を少なくとも 1 つ含む医薬組成物。

30

【請求項 10】

抗 C D 2 0 抗体をさらに含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記抗 C D 2 0 抗体は、リツキシマブ抗体である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスの治療に有用な物質をインビトロで特定する方法であって、

(a) 分離された完全細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分を前記細胞の表面で発現させる前記細胞を含む試料を提供するステップと、

(b) 前記細胞を候補分子と相互作用させることによって候補分子をスクリーニングするステップと、

40

(c) 前記細胞に貫入することなく、前記細胞の前記細胞膜に局在化された前記 S T I M 1 タンパク質の前記画分を結合する候補分子を選択するステップとを備え、

それによって、慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスの治療に有用な物質を特定する、方法。

【請求項 13】

候補分子をスクリーニングするステップ b) は、生物学的スクリーニングおよび生物物理学的スクリーニングからなる群から選択された技術を使用する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

50

候補分子をスクリーニングするステップ b) は、免疫蛍光法、ウェスタンブロット、免疫沈降法、表面プラズモン共鳴 (S P R)、フローサイトメトリ、ビデオ顕微鏡法、カルシウム流動の調査、酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) および共焦点顕微鏡法からなる群から選択された技術を使用する、請求項 1 2 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、スクリーニング方法における S T I M 1 (間質相互作用分子 1 または G O K) タンパク質の膜画分の使用、ならびに、細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と相互作用する治療用途の物質およびこの物質を少なくとも含む医薬組成物に関する。

10

【 0 0 0 2 】

以下の説明において、角括弧 ([]) 内の参照符は、本文の最後に記載されている参考文献の一覧を参照する。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

先行技術

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : S L E) および慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukaemia : C L L) は、依然として治療不能である。

【 0 0 0 4 】

20

S L E は、自己反応性リンパ球および抗核自己抗体 (antinuclear auto-antibodies : A N A) の存在によって特徴付けられる自己免疫由来の異質性疾患である。S L E は、臨床症状が非常に異なる多全身性疾患である。有病率は、民族によって異なるが、1 0 0 0 0 人に約 1 人であると推定され、男性 / 女性の比率は 1 0 : 1 である。この疾患の臨床的異質性は、その疾病原因の複雑さを反映し、遺伝的要因も環境的要因も含む。S L E は、全ての器官に影響を及ぼし得る。最も一般的な症状は、発疹、関節炎および疲労である。最も深刻な症状は、腎炎、神経障害、貧血症および血小板減少症を含む。患者のうちの 9 0 % 以上は、1 / 1 6 0 を超えて陽性であると考えられる A N A を有する。S L E は、突発性の進化を有する疾患である。現在の治療法の目的は、生命予後を脅かす可能性がある急性発作を治療し、比較的安定した期間中の突然の再発のリスクを最小限にし、生命予後

30

【 0 0 0 5 】

ヒドロキシクロロキンおよび非ステロイド性抗炎症薬は、中程度の S L E で必要とされ、コルチコイドおよび免疫抑制剤は、最も深刻な程度の S L E にのみ用いられ、B リンパ球 (B 細胞) を標的とした抗 C D 2 0 モノクローナル抗体 (リツキシマブ、マブセラ (登録商標)) は、現在のところ、より重傷であって通常の治療に反応しなかった患者で必要とされている ([1])。コルチコイドおよび免疫抑制剤の導入後の予後の改善にもかかわらず、S L E は、患者の罹病率および死亡率に大きな影響を及ぼし続ける。

【 0 0 0 6 】

40

C L L は、やはり B 細胞に影響を及ぼす慢性の悪性血液病である。これらの細胞は、免疫系レベルで重要な役割を果たす。C L L の過程で、C L L の B 細胞は、成熟に達するとライフサイクルが阻止され、それらの生成が継続する。その結果、これらの B 細胞は、最終的に血液、神経節、脾臓、肝臓および骨髄の中に蓄積し、二次リンパ器官の体積の増加につながる。C L L に対して現在利用可能な治療法は、ほとんどの場合、疾患が進行期にあるときに使用される。C L L の集中治療において使用される化学療法生成物は、単独で使用されるクロラムブシル、単独で使用されるフルダラビン、C H O P タイプ (4 つの薬剤 : シクロホスファミド - (H) アドリアマイシン - オンコピン (ピンクリスチン) - プレドニゾンの組み合わせ) の月 1 回の化学療法である。標的療法に関して、白血病 B 細胞は C D 2 0 + であるので、この標的を特異的に認識するモノクローナル抗体が治療に用い

50

られ得る（リツキシマブ、マブセラ（登録商標））。別の標的は、発現が白血病細胞内で増加するB細胞に特異的なブルトンのチロシンキナーゼである。この酵素の阻害剤であるイブルチニブは、難治性または再発性の態様でさえ、長期的な寛解を前提とした白血病細胞のアポトーシス（死）を招く。しかし、これらの治療により、望ましくない影響にさらされる恐れがある。

【0007】

SLEおよびCLLの病変では、B細胞抗原受容体（BCR）のシミュレーション後に、SLEおよびCLLにおけるB細胞のカルシウムシグナリングの妨害が示される（[2, 3]）。

【0008】

カルシウムシグナリングのこれらの欠陥に加えて、SLEのB細胞は、インターロイキン10（IL-10）の生成不足によって特徴付けられ、制御性Bリンパ球（Breg）の活性に影響を及ぼす（[4, 5]）。このSLEにおけるBregの活性不足により、Tリンパ球（T細胞）増殖の制御が少なくなり、これもやはり自己免疫プロセスの増幅に寄与する可能性がある（[5]）。

【0009】

CLLおよびSLEの診断および予後は、不完全な臨床基準および生物学的基準の集大成に基づいており、したがって、新たなより効果的な基準を開発する必要がある。

【0010】

これら両方の疾患において、B細胞は、主な治療標的に相当する。しかし、患者の中には既存の治療法に反応しない者もいる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、先行技術のこれらの欠陥、欠点および障害を克服し、治療されるべき疾患の病的細胞にとって容易にアクセス可能であり、特異的であり、選択的である治療標的を特に含む新たな治療ソリューションを提供することが真に必要である。

【課題を解決するための手段】

【0012】

発明の説明

本発明は、カルシウムチャンネルの活性化および調整に関するタンパク質であるSTIM1タンパク質の、細胞膜に局在化された画分をSLEおよびCLLの治療標的として使用することによってこれらのニーズに応えることを可能にする。

【0013】

また、出願人は、細胞膜に局在化されたSTIM1タンパク質の活性の直接的または間接的制御のための任意の手段が、B細胞の細胞応答の調節に使用され、そのためSLEおよびCLLにおける新たな治療ソリューションを提供できることを、驚くべきことに実証した。したがって、本発明は、この文脈において、(i)細胞膜に局在化されたSTIM1タンパク質の発現、(ii)このタンパク質の膜アドレッシング、または(iii)リンパ球細胞膜におけるこのタンパク質の生物活性を調節する任意のツールを用いることを提案する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】ウェスタンブロット（A/B）およびフローサイトメトリ（C/D）による全身性エリテマトーデス（SLE）のBリンパ球（B細胞）および慢性リンパ性白血病（CLL）のB細胞における膜STIM1の実証を示す。図1Aは、健常対照群の対照B細胞に対するSLEのB細胞におけるSTIM1のグリコシル化画分についての90kDaのバンドの、ウェスタンブロットによる実証を示す。このSTIM1タンパク質のグリコシル化は、細胞膜へのその挿入に不可欠である。図1Bは、膜STIM1を発現しない対照CLL B細胞（mSTIM1-）に対する膜STIM1を発現するCLLのB細胞（mS

10

20

30

40

50

TIM 1 +) における、膜に局在化された STIM 1 の画分についての 90 kDa のバンドの、ウェスタンブロットによる実証を示す。図 1 C は、膜 STIM 1 を発現しない健常対照群の対照 B 細胞 (mSTIM 1 -) に対する膜 STIM 1 を発現する SLE の B 細胞 (mSTIM 1 +) における、膜に局在化された STIM 1 の画分についての、フローサイトメトリによる実証を示す。図 1 D は、膜 STIM 1 を発現しない対照 CLL B 細胞 (mSTIM 1 -) に対する膜 STIM 1 を発現する CLL の B 細胞 (mSTIM 1 +) における、膜に局在化された STIM 1 の画分についての、フローサイトメトリによる実証を示す。

【図 2】ヒト株 JOK PLP ([6]) の B 細胞、株 JOK CD5 ([6]) の B 細胞、および慢性リンパ性白血病 (CLL) の B リンパ球の細胞膜に局在化された STIM 1 タンパク質の細胞外エピトープに対して向けられる抗 STIM 1 抗体 (クローン Gok 44、BD バイオサイエンス社) による構成的カルシウム流入の抑制の実証を示す。図 2 A および図 2 B は、構成的流入およびこの構成的流入に対する抗 STIM 1 抗体の効果の測定を示し (dF / F o a . u . (任意単位) で表わされる)、これらは、対照抗体 (CTRL、IgG 2 a アイソタイプ、ベックマン・コールター社) または抗 STIM 1 / GOK 抗体で事前処理された細胞 (5 μg / ml の抗体を 60 分間にわたって) について、プレートリーダを用いてマルチウェルプレート内のヒト株 JOK PLP (A) および JOK CD5 (B) の B リンパ球において測定される。図 2 C は、対照抗体 (CTRL、IgG 2 a アイソタイプ) または抗 STIM 1 / GOK 抗体で事前処理された細胞 (5 μg / ml の抗体を 60 分間にわたって) に対する単細胞画像化における CLL の B 細胞についての構成的流入およびこの流入に対する抗 STIM 1 抗体の効果の測定を (dF / F o a . u . とし) て示す。図 2 D は、タブシガルギン (1 μM、シグマ・アルドリッチ社) によって誘発され、CLL の B 細胞において測定される、蓄えの放出に依存するカルシウム流入 (容量依存的なカルシウム流入) に対する抗 STIM 1 抗体の効果の欠如を示す。

【図 3】(A) 細胞生存性のみに対する抗 STIM 1 抗体 (クローン Gok / 44) の効果、または (B) 抗 CD 20 抗体 (リツキシマブ) との相乗作用での抗 STIM 1 抗体 (クローン Gok / 44) の効果、(C) 細胞膜における STIM 1 タンパク質の発現がある (mSTIM 1 +) かない (mSTIM 1 -) かに応じて 2 つのグループに分類される患者における慢性リンパ性白血病 (CLL) の B 細胞における構成的カルシウム侵入 (C a ²⁺) に対する抗 STIM 1 抗体 (クローン Gok / 44) の効果、および (D) 全身性エリテマトーデス (SLE) の B 細胞による T リンパ球の増殖 (Breg 活性) の抑制に対する抗 STIM 1 抗体 (クローン Gok / 44) の効果の実証を示す。図 3 A は、10 μg / ml のアイソタイプ対照抗体 (isoAb、IgG 2 a アイソタイプ、ベックマン・コールター社) の存在下または 10 μg / ml の抗 STIM 1 / GOK 抗体の存在下での 2 つのグループ mSTIM 1 + または mSTIM 1 - における CLL の B 細胞についての 48 時間の培養後の生細胞のパーセンテージを示す。図 3 B は、10 μg / ml のアイソタイプ対照抗体 (isoAb、IgG 2 a アイソタイプ、ベックマン・コールター社) の存在下、10 μg / ml のリツキシマブ (抗 CD 20) の存在下、またはリツキシマブ (10 μg / ml) と抗 STIM 1 / GOK (10 μg / ml) との組み合わせの存在下での 2 つのグループ mSTIM 1 + または mSTIM 1 - における CLL の B 細胞についての 48 時間の培養後の CLL の生細胞のパーセンテージを示す。図 3 C は、5 μg / ml の抗 STIM 1 / GOK 抗体での細胞の事前処理をした後または事前処理をしない状態 (添加なしの対照群) の、細胞膜において STIM 1 を発現させるグループ (mSTIM 1 +) の CLL の B 細胞における C a ²⁺ の構成的侵入の減少を示す (割合 dF / F o a . u . (任意単位) とし) て表わされる。図 3 D は、抗 STIM 1 / GOK 抗体の存在下または添加なしの対照群の存在下での 4 日後の自己共培養 1 : 1 のモデルにおける SLE の B 細胞によってパーセンテージで表わされる細胞の増殖の抑制を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5 】

10

20

30

40

50

本発明の文脈において、驚くべきことに、ループスを患う患者のB細胞において以下のことが観察される：

(1) S T I M 1 タンパク質の発現全体の増加および細胞膜に局在化された S T I M 1 の画分の誘発。これらは、対照群のB細胞では低いままであるか、またはゼロのままでありさえする

(2) 安静時に細胞膜に局在化された S T I M 1 の画分を有する S L E の B 細胞、特に未成熟 / 遷移段階における S L E の B 細胞における、 E r k 1 / 2 キナーゼ (細胞外シグナル制御キナーゼ) のリン酸化を伴う M A P K 経路 (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ) の活性化

(3) 細胞外 $C a^{2+}$ の構成的侵入の増加

(4) 細胞の一般的活性化、自己反応性B細胞の生存、およびしたがって自己免疫プロセスを説明し得る S T I M 1 の発現の増加と細胞外 $C a^{2+}$ の構成的侵入と M A P K E R K 1 / 2 経路の活性化の妨害との間の相関関係。

【0016】

S L E の B r e g の活性に関して、本発明の文脈において、驚くべきことに、以下のことが初めて観察される：

(x1) B r e g の不十分な制御活性は、S L E の B 細胞における S T I M 1 分子の発現の増加に関係している

(x2) 阻止抗体によって特異的に引き起こされるか、または S L E の B 細胞における s i R N A を標的とする S T I M 1 によって非特異的に引き起こされる、細胞膜に局在化された S T I M 1 分子の阻止は、(i) S L E の B r e g による I L - 1 0 の生成、(i i) T 細胞の増殖の抑制、および (i i i) 制御性 T 細胞の誘発を回復させる。細胞膜に局在化された S T I M 1 の阻止は、健常対照群には影響を及ぼさない。

【0017】

C L L の B 細胞について、出願人は、驚くべきことに以下のことも観察した：

(a) 細胞質内カルシウムのベースラインレベルの増加は、C L L の B 細胞の生存の増加、M A P K E r k 1 / 2 経路の活性化、転写因子 N F A T 2 (活性化T細胞の核因子) および S T A T 3 (シグナル伝達性転写因子3) の核転座、ならびに I L - 1 0 の合成に関連付けられた ([5])

(b) 細胞外 $C a^{2+}$ の構成的侵入の増加は、細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の増加によって調整された

(c) 膜に S T I M 1 タンパク質が存在すること (グループ I) またはそれが欠如していること (グループ I I) は、2つの患者群を区別することを可能にした

(d) 細胞膜に存在する S T I M 1 分子に対して向けられる抗 S T I M 1 抗体は、グループ I の C L L の B 細胞への細胞外 $C a^{2+}$ の構成的侵入を大幅に減少させることができ、グループ I I の C L L の B 細胞への細胞外 $C a^{2+}$ の構成的侵入をより弱く減少させることができた

(e) 細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分を特異的に標的とする抗 S T I M 1 抗体と抗 C D 2 0 抗体 (リツキシマブ: R T X) との組み合わせは、グループ I 患者 (細胞膜に S T I M 1 タンパク質が存在する) の B 細胞において R T X によって誘発されるアポトーシス効果を回復させることができた。抗 S T I M 1 抗体の添加は、グループ I I 患者 (膜に S T I M 1 タンパク質が欠如している) の抗 C D 2 0 のアポトーシス効果には影響を及ぼさない。

【0018】

本発明は、細胞膜に局在化された S T I M 1 の画分を S L E および C L L における新たな治療標的として使用することを提案する。

【0019】

また、本発明は、細胞膜に局在化された S T I M 1 の画分の調節因子をこれらの疾患において使用することを提案する。

【0020】

10

20

30

40

50

本発明は、細胞膜に局在化されたS T I M 1の画分を、その存在またはその活性を調節することによってS L EおよびC L Lにおける治療標的として使用することに関する。したがって、本発明は、とりわけ、(i)細胞の細胞膜におけるS T I M 1分子の発現の抑制、(i i)このタンパク質の膜アドレッシングの抑制、および(i i i)細胞膜に存在するS T I M 1タンパク質の生物活性の抑制に関する。

【 0 0 2 1 】

とりわけR T Xによる治療に対して耐性のあるC L L患者において、細胞膜に局在化されたS T I M 1タンパク質の画分を特異的に標的とする抗S T I M 1抗体によって、細胞膜に局在化されたS T I M 1の活性を阻止することが提案されている。実際、抗S T I M 1 A cなどのS T I M 1の調節因子によって、細胞膜に局在化されたS T I M 1の画分に
10
応じてC a ²⁺の流入を調節することは、R T Xによって誘発されるアポトーシスに対する細胞の感度を高めるであろう。

【 0 0 2 2 】

本発明は、いくつかの点で有利であり、とりわけマーカーは、健康な細胞ではなく病的細胞にのみ存在し、特異性および選択性の向上を可能にする。さらに、細胞膜のレベルにおけるS T I M 1タンパク質の免疫細胞による発現は、この標的のアクセス性を促進する。

【 0 0 2 3 】

したがって、本発明の第1の目的は、S L Eおよび/またはC L Lを治療するための候補分子をスクリーニングする方法における、細胞の細胞膜に局在化されたS T I M 1タン
20
パク質の画分の使用に関する。

【 0 0 2 4 】

「細胞の細胞膜に局在化されたS T I M 1タンパク質の画分」は、本発明の意味において、細胞の細胞膜に局在化されたS T I M 1タンパク質のグリコシル化画分を意味する。S T I M 1タンパク質は、2つのグリコシル化部位、すなわち位置131にアスパラギンを有し、位置171にもう一方を有する。S T I M 1分子のグリコシル化は、細胞の表面でS T I M 1分子をアドレッシングするための必要かつ必須のプロセスである([7])。この画分は、約90 ± 2 k D aの分子量を有し、この画分と非グリコシル化形態のS T I M 1 (8 4 ± 2 k D a) とを区別することを可能にする。2つの形態は、ウェスタンブロットによって検出可能である。ヒトS T I M 1分子(間質相互作用分子、G O Kとも呼ばれる)は、U n i p r o t 配列: Q 1 3 5 8 6またはN C B I : N P _ 0 0 3 1 4 7 . 2に対応する配列番号1を有するタンパク質である。このタンパク質は、N C B I 配列: N M _ 0 0 3 1 5 6 . 3 (m R N A 転写物) に対応する配列番号2によってコードされる。好ましくは、画分は、無傷細胞の細胞膜に位置しており、これは、細胞膜が壊れていないおよび/または透過性にされておらず、有利に非浸透性の分子が細胞に貫入することを可能にしないことを意味する。

【 0 0 2 5 】

「細胞膜に局在化されたS T I M 1タンパク質の画分」は、細胞の細胞膜に局在化されたS T I M 1タンパク質の分離によって生じる任意の生物学的生成物を意味する。分離は、当業者に公知の全ての手段によって実行され得て、例えば分画遠心分離後に洗浄剤(例
40
えばT r i t o n X - 1 0 0またはT r i t o n N I 0 1などの非イオン性もしくはイオン性界面活性剤、またはポリオキシエチレンソルビタンエステル)を使用することによって、または、膜タンパク質(抗体、Thermo scientific sulfo-NHS-SS-biotin)を標的とするステップを用いた免疫化学またはタンパク質化学技術によって実行され得るが、このリストは限定的なものではない。

【 0 0 2 6 】

「細胞」は、本発明の意味において、細胞膜のレベルにおいてS T I M 1を発現させる任意の細胞を意味する。有利に、細胞は免疫細胞である。細胞は、例えばB細胞およびT細胞であってもよい。有利に、細胞は、S L EまたはC L Lを患う患者からのB細胞である。代替的に、細胞は、細胞膜上でS T I M 1タンパク質を発現させるために配列番号2
50

でトランスフェクトされてもよい。好ましくは、細胞は、完全細胞 (entire cells)、言い換えれば無傷細胞および/または壊れていない細胞である。有利に、本発明のスクリーニング方法において使用される細胞は、S T I M 1 の膜発現を調節するおよび/または細胞外 Ca^{2+} の構成的侵入を調節する分子を厳密にスクリーニングするために、無傷である。有利に、本発明のスクリーニング方法において使用される細胞は、細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分との特異な相互作用のために細胞に貫入せずに細胞膜にとどまる分子を選択するために、無傷である。言い換えれば、スクリーニング方法は、非浸透性の分子、すなわち細胞膜を横断しない分子の選択を可能にする。細胞は、分離された細胞であり、試料の形態で本発明のスクリーニング方法に提供され得る。

【0027】

「スクリーニング方法」は、本発明の意味において、S T I M 1 タンパク質の膜画分を相互作用するまたはその膜発現を調節する物質の特定を可能にする任意の方法を意味する。スクリーニング方法は、当業者に公知の任意の方法であってもよく、例えば生物学的スクリーニング、例えば免疫蛍光法、ウェスタンブロット、免疫沈降法、表面プラズモン共鳴 (surface plasmon resonance: S P R)、フローサイトメトリ、ビデオ顕微鏡法、カルシウム流動の調査、酵素結合免疫吸着測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay: E L I S A) および共焦点顕微鏡法からなる群から選択された技術であってもよく、例えば蛍光によって細胞内カルシウム濃度の変化を測定することによるものであってもよい。有利に、スクリーニング方法は、細胞に貫入することなく、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と選択的に相互作用する物質の特定を可能にする。言い換えれば、スクリーニング方法は、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と選択的に相互作用する非透過性物質の特定を可能にする。スクリーニング方法は、細胞膜上で S T I M 1 タンパク質を発現させる無傷細胞を含む試料でインビトロで実現される。

【0028】

「候補分子」は、本発明の意味において、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と相互作用する任意の分子を意味する。相互作用は、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質上に候補分子を固定するタイプのものであってもよい。代替的に、相互作用は、このタンパク質の活性または発現の調節であってもよい。細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分の活性の調節は、細胞膜への S T I M 1 の挿入の改良によるものであってもよく、または関連付けられるタンパク質とのその相互作用の改良によるものであってもよい。タンパク質の活性の調節は、細胞内カルシウムの構成的侵入の変化などのカルシウム流入の変化に反映されてもよく、または、蓄えの放出に依存するカルシウム流入 (S O C E、容量依存的なカルシウム流入) などの受容体の刺激中に活性化されるカルシウム流入の変化に反映されてもよい。発現の調節は、候補分子の適用前に同一の細胞または同等の細胞で測定されるレベルに対する、細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の発現の増加または減少であってもよい。S T I M 1 タンパク質の発現の調節は、例えば転写修飾、エピジェネティック修飾、または S T I M 1 タンパク質の膜アドレッシングに不可欠なグリコシル化プロセスの調節に関係し得る。有利に、選択された候補分子は、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と特異的に相互作用する。選択された候補分子は、細胞膜を横断しないので、本発明のスクリーニング方法において小胞体に局在化された S T I M 1 タンパク質と相互作用しない。

【0029】

したがって、本発明の目的は、慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスの治療に有用な候補分子をインビトロでスクリーニングする方法における、細胞膜上で S T I M 1 タンパク質を発現させる分離された無傷細胞の使用である。

【0030】

本発明の別の目的は、慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスの治療に有用な物質をインビトロで特定する方法に関し、

(a) 分離された完全細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分を細胞

10

20

30

40

50

の表面で発現させる細胞を含む試料を提供するステップと、

(b) 細胞を候補分子と相互作用させることによって候補分子をスクリーニングするステップと、

(c) 細胞に貫入することなく、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分を結合する候補分子を選択するステップとを備え、

それによって、慢性リンパ性白血病および/または全身性エリテマトーデスの治療に有用な物質を特定する。

【0031】

本発明の第2の目的は、S L E および/または C L L の治療の際に医薬品として使用される、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と相互作用する物質に関する。

10

【0032】

「物質」は、本発明の意味において、上記のように細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質に固定するタイプの相互作用または S T I M 1 タンパク質のこの膜画分の活性もしくは発現の調節を示す任意の分子を意味する。物質は、自然由来であってもよく、または人工由来であってもよい。物質は、化学的にまたは精製などのバイオエンジニアリングの任意の方法によって生成されたタンパク質であってもよい。物質は、とりわけ上記のスクリーニング方法を適用することによって特定され得る。有利に、物質は、細胞膜を横断することができず、細胞に貫入することなく、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の画分と特異的に相互作用する。有利に、物質は、細胞の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の活性を減少または阻止し得る。

20

【0033】

物質は、例えば配列番号3の配列の細胞膜に局在化された S T I M 1 タンパク質の細胞外断片に対して向けられる抗体であってもよい。この配列は、S T I M 1 のアミノ酸 23 ~ 213 に対応する。それは、抗 G O K / S T I M 1 抗体 (クローン: 44、B D バイオサイエンス・レファレンス 910954) であってもよい。

【0034】

さらに、本発明は、上記の物質を少なくとも1つ含む医薬組成物に関する。このような組成物は、任意の好適な医薬的に許容可能なビヒクルを含み、当該ビヒクルは、例えば医薬的に使用され得る製剤における物質の配合を容易にする賦形剤および添加剤を含み得る。「医薬的に許容可能」という表現は、S L E または C L L を治療するための物質の効能とマイナスに干渉せず、投与されるホストに有害でない任意のビヒクルを包含する。特に、本発明に係る組成物のための好適な医薬的に許容可能なビヒクルは、特に全身的な適用に適したビヒクルである。好適な医薬的に許容可能なビヒクルは、先行技術において周知であり、例えばこの分野の標準的な参考文献である Remington Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985) に記載されている。好適な医薬的に許容可能なビヒクルは、例えばクエン酸ナトリウム、ポリソルベート 80、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、および注射用水から選択された1つ以上の成分であってもよい。

30

【0035】

有利に、本発明に係る組成物は、医薬品として適用され得る。特に有利に、本発明の組成物は、S L E または C L L などの癌の治療の際の医薬品として適用され得る。

40

【0036】

本発明の医薬組成物は、上記の物質の効果を促進する任意の活性成分を含み得る。

さらに、本発明の医薬組成物は、抗 C D 20 抗体、または、タンパク質 O r a i および T R P C などの S T I M 1 タンパク質に関連付けられるカルシウムチャンネルを調整するタンパク質複合体に関連付けられるその他の分子であってもよい。この場合、本発明の医薬組成物は、ヒトまたは動物の治療において公知の任意の抗 C D 20、例えば I D E C - C 2 B 8 抗体 (ヨーロッパのホフマン・ラ・ロシュ社によって販売されているリツキシマブ)、D r u g b a n k D B 0 0 0 7 3 (B I O D 0 0 0 1 4、B T D 0 0 0 1 4)、

50

オフアツムマブ(アーゼラ社、グラクソ・スミスクライン社)、トシツモマブ(GSK社、DB00081、BIOD00085、BTD00085)、オビヌツズマブ(Gazyva、ロシュ社、DB08935、GA101)、イブリツモマブ(チウキセタン、IDECファーマシューティカルズ社、DB00078、BIOD00069、BTD00069)、ウブリツキシマブ(LFB)またはAME-133v(リリー社、LY2469298)、であってもよいが、このリストは限定的なものではない。

【0037】

例示の目的で添付の図面によって示される以下の実施例を読むと、他の利点も当業者に明らかになるであろう。

【0038】

実施例

【実施例1】

【0039】

実施例1：膜STIM1を検出する方法

Tリンパ球(ノイラミニダーゼで事前処理されたヒツジの赤血球を用いたロゼット技術)および単球(陰性欠失(negative depletion)技術、CD43なしのB細胞キット、ステム・セル・テクノロジーズ社)を除去した後に、で取得された末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cells: PBMC)から開始して、Bリンパ球を精製した。CD19陽性B細胞の純度をフローサイトメトリによって確認し、95%を上回る純度を示した。

【0040】

A/B: SDS-PAGE上でのウェスタンブロットによるB細胞のタンパク質分析により、STIM1の網状画分(84±2kDa)に加えて、SLE(A)のB細胞についてのSTIM1のグリコシル化膜(90±2kDa)と何人かのCLL患者についてのSTIM1のグリコシル化膜(B、mSTIM1+グループ)とを区別することが可能になった。このタンパク質分析では、最初に抗STIM1クローンGok/44抗体(BDバイオサイエンス社)が使用され、次いでペルオキシダーゼ結合マウス抗IgG抗体(GEヘルスケア社)が使用され、最後に化学発光(ECL advanceキット、GEヘルスケア社)による検出が行われた。

【0041】

C/D: 精製B細胞を抗STIM1クローンGok/44抗体(BDバイオサイエンス社)を用いて15分間にわたって4で培養し、次いで洗浄後に抗STIM1抗体を固定することで構成されるフローサイトメトリによる分析は、フルオレセイン結合F(ab)₂マウス抗IgG抗体(ジャクソン・ラボラトリーズ)を用いて明らかにされた。生細胞におけるSTIM1の膜標識化は、アイソタイプ対照群(IgG2a、ベックマン・コールター社)に対して判断される。

【実施例2】

【0042】

実施例2：抗膜STIM1分子のスクリーニング方法

細胞膜に局在化されたSTIM1画分を調節する分子のスクリーニングは、細胞膜においてSTIM1タンパク質を発現させるヒトB細胞株JOKの第1の近似物(approximation)に対して実行される。2種類の細胞、すなわち空ベクタで安定的にトランスフェクトされたJOK細胞(JOK PLP)またはCD5タンパク質を安定的にトランスフェクトされたJOK細胞、が使用される([6])。これらの細胞は、測定可能な構成的カルシウム侵入を示す。スクリーニングは、細胞外カルシウムの構成的侵入に対する細胞の細胞膜に局在化されたSTIM1の画分を標的とする分子の効果を測定することで構成される。蓄えの放出に依存するカルシウム侵入SOCE(容量依存的なカルシウム流入)に対するこれらの分子の効果も、構成的カルシウム侵入に対して作用する分子の流入SOCEに対する分子の効果を判断するために評価される。これらの2つのカルシウム流動の振幅は、蛍光プローブ(Calcium6、モレキュラーデバイス社)を用いて細胞内カル

10

20

30

40

50

シウム濃度の変化をモニタリングすることによって測定される。細胞は、45分間にわたってウェル当たり100000個の細胞の割合でCellTak (BDバイオサイエンス社)で処理された96個のウェルプレートに付着するようにされる。次いで、細胞は、Flexstainタイプのマルチウェルプレートリーダー(モレキュラーデバイス社)を用いて細胞内カルシウム濃度の変化を測定する前に、60分間にわたって蛍光プローブ(Calcium6、モレキュラーデバイス社)の存在下で培養によってこのプローブを搭載する。細胞は、細胞に蛍光プローブを搭載させた時に、および細胞内カルシウム濃度の変化の測定の間中ずっと、テスト化合物と接触させられる。

【0043】

構成的カルシウム侵入の測定は、細胞のいかなる刺激も無い状態で細胞外基質のカルシウムを除去して次いで添加することによって推定される。流入SOCEは、SERCAポンプ阻害剤であるタブシガルギンで細胞を処理することによって活性化される。

10

【0044】

JOK細胞の対象のカルシウム流動に対して効果があると特定された分子は、次いで、精製B細胞について試験され、当該精製B細胞は、細胞の表面におけるSTIM1分子の発現レベルが既知でありフローサイトメトリによって測定されるCLL患者の対象個体の末梢血単核細胞(PBMC)から取得される。構成的カルシウム流入および流入SOCEに対するテスト分子の効果は、単細胞蛍光画像化によって上記のように測定される。細胞は、45分間にわたってスリップ当たり500000個の細胞の割合でCellTak (BDバイオサイエンス社)でコーティングされたガラススリップに付着するようにされ、単細胞蛍光画像化システムを用いて細胞内カルシウム濃度の変化を測定する前に、ブルロニック酸(シグマ・アルドリッチ社)の存在下で45分間にわたって蛍光プローブを搭載する。細胞は、細胞の搭載の間中ずっとおよび細胞内カルシウム濃度の変化の測定の間中ずっと、テスト化合物と接触させられる。構成的カルシウム侵入の測定は、細胞のいかなる刺激も無い状態で細胞外基質のカルシウムを除去して次いで添加することによって推定される。流入SOCEは、SERCAポンプ阻害剤であるタブシガルギンで細胞を処理することによって活性化される。

20

【0045】

したがって、細胞の細胞膜に局在化されたSTIM1タンパク質の細胞外エピトープに対して向けられる抗STIM1抗体(クローンGok/44、BDバイオサイエンス社)による構成的カルシウム流入の抑制が実証される。構成的流入およびこの流入に対する抗STIM1抗体の影響は、マルチウェルプレートおよびプレートリーダー内のJOK株について(図2A/図2B)、または、単細胞画像化におけるBリンパ球について(図2C/図2D)測定される。

30

【実施例3】

【0046】

実施例3：抗膜STIM1分子の生物活性および抗リンパ球B活性を実証する方法(図3)

図3A：10 μ g/mlで使用される抗STIM1抗体(クローンGok/44、BDバイオサイエンス社)は、CLLのB細胞の生存を減少させることができ、mSTIM1+グループ(細胞膜にSTIM1タンパク質が存在する)のCLLでは増加させた。この実験では、48時間(細胞を培養し、次いで生細胞(アネキシンV/ヨウ化プロピジウム標識化(ベックマン・コールター社)なし)のパーセンテージを判断した。

40

【0047】

図3B：抗STIM1抗体(クローンGok/44)は、mSTIM1+グループのCLLのB細胞の死に対する抗CD20抗体(リツキシマブ、10 μ g/ml)の作用を促進する。

【0048】

図3C：抗STIM1抗体(クローンGok/44)の効果は、CLL mSTIM1+のB細胞におけるCa²⁺の構成的侵入に対する抗体の効果を含む。

50

【 0 0 4 9 】

図 3 D : 抗 S T I M 1 抗体 (クローン G o k / 4 4) は、 C p G および抗 C D 3 / C D 2 8 による刺激の存在下で 4 日間の自己培養後に細胞の増殖を抑制するために S L E の B 細胞の能力を回復させる。

【 0 0 5 0 】

参考文献

【 0 0 5 1 】

【 表 1 】

- | | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| [1] | Seret G, Hanrotel C, Bendaoud B, Le Meur Y and Renaudineau Y. Homozygous FCGR3A-158F mutation is associated with delayed B-cell depletion following rituximab but with preserved efficacy in a patient with refractory lupus nephritis. Clin Kidney J (2012) doi: 10.1093/ckj/sfs162. | 10 |
| [2] | Nédellec S, Renaudineau Y, Bordron A, Berthou C, Porakishvili N, Lydyard PM, Pers JO, Youinou P. B cell response to surface IgM cross-linking identifies different prognostic groups of B-chronic lymphocytic leukemia patients. J Immunol. (2005)174:3749-56. | 20 |
| [3] | Liossis SN, Kovacs B, Dennis G, Kammer GM, Tsokos GC. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. J Clin Invest. (1996) 98:2549-57. | |
| [4] | Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, Rawlings DJ, Isenberg DA, Ehrenstein MR, Mauri C. CD19(+)/CD24(hi)/CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. Immunity. (2010) 32:129-40. | 30 |
| [5] | Lemoine S, Morva A, Youinou P, Jamin C. Human T cells induce their own regulation through activation of B cells. J Autoimmun. (2011) 36:228-38. | |
| [6] | Garaud S, Morva A, Lemoine S, Hillion S, Bordron A, Pers JO, Berthou C, Mageed RA, Renaudineau Y, Youinou P. CD5 promotes IL-10 production in chronic lymphocytic leukemia B cells through STAT3 and NFAT2 activation. J Immunol. (2011) 186:4835-44. | |
| [7] | Mignen O, Thompson JL, Shuttleworth TJ. STIM1 regulates Ca ²⁺ entry via arachidonate-regulated Ca ²⁺ -selective (ARC) channels without store depletion or translocation to the plasma membrane. J Physiol. (2007) 579:703-15. | 40 |

【 図 1 】

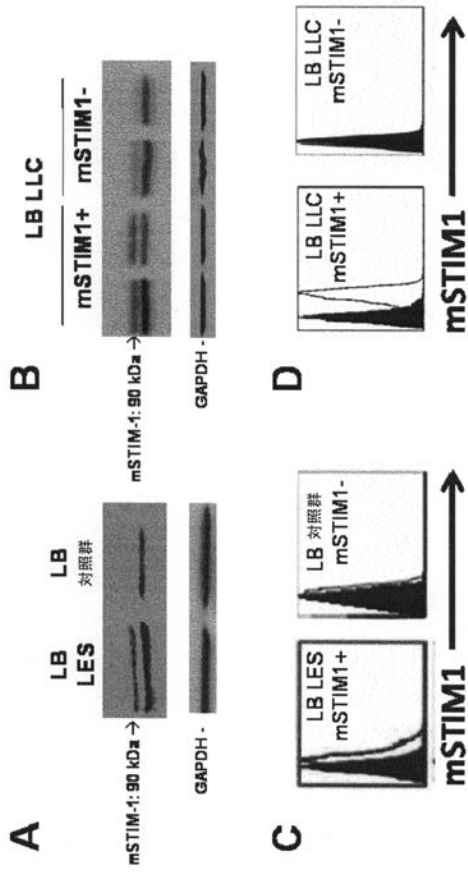


Figure 1

【 図 2 】

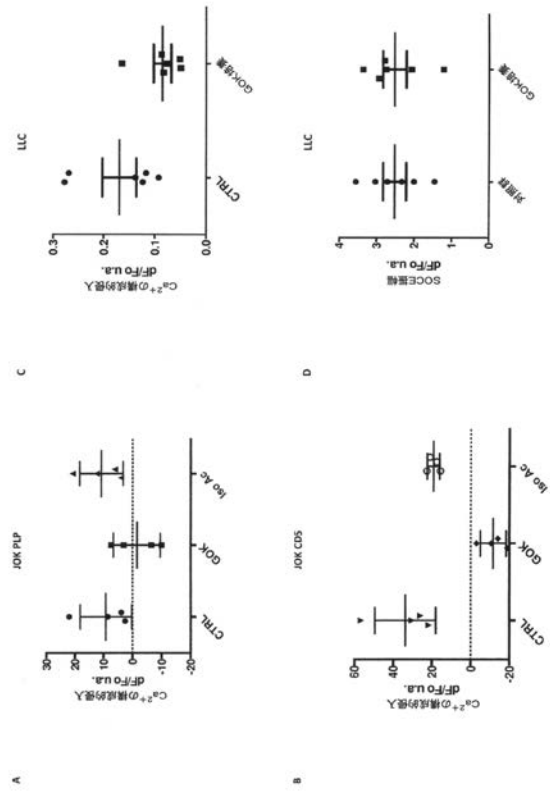


Figure 2 (C et D)

Figure 2 (A et B)

【 図 3 】

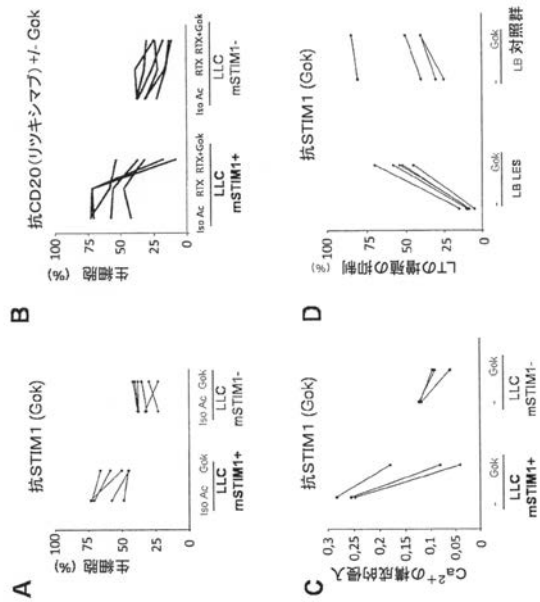


Figure 3

【配列表】

2017531164000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/067615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/564 G01N33/574 A61K39/00 ADD.		
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) G01N A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GEORGE C. TSOKOS: "Calcium signaling in systemic lupus erythematosus lymphocytes and its therapeutic exploitation", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 58, no. 5, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 1216-1219, XP055163670, ISSN: 0004-3591, DOI: 10.1002/art.23445 -----	1-14
A	EP 2 103 311 A1 (CSL BEHRING GMBH [DE]; UNIV WUERZBURG J MAXIMILIANS [DE]) 23 September 2009 (2009-09-23) claims 1-16 ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 "E" earlier application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 October 2015		Date of mailing of the international search report 16/10/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Moreno de Vega, C

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/067615

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PERS J O ET AL: "Altered calcium signalling in B and T cells from Systemic Lupus Erythematosus patients is related to STIM1 expression", IMMUNOLOGY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD, GB, vol. 137, no. Suppl.1, 1 September 2012 (2012-09-01), page 363, XP009181827, ISSN: 0019-2805 the whole document -----	1-14
A	MUKHERJEE SREYA ET AL: "Stromal interaction molecules as important therapeutic targets in diseases with dysregulated calcium flux", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR CELL RESEARCH, vol. 1843, no. 10, 25 March 2014 (2014-03-25), pages 2307-2314, XP029007393, ISSN: 0167-4889, DOI: 10.1016/J.BBAMCR.2014.03.019 the whole document -----	1-14
A	US 2014/187616 A1 (STAUDERMAN KENNETH A [US] ET AL) 3 July 2014 (2014-07-03) claims 1-20 -----	1-14
A	MASOOD AISHA ET AL: "Targeted treatment for chronic lymphocytic leukemia", ONCOTARGETS AND THERAPY, vol. 4, 2011, pages 169-183, XP009181847, ISSN: 1178-6930 the whole document -----	1-14
Y	Y. RENAUDINEAU: "Abnormal calcium influx in T and B lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients is related to STIM-1 over-expression", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 72, no. Suppl 1, 25 February 2013 (2013-02-25), pages A30-A31, XP55160196, ISSN: 0003-4967, DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203219.2 the whole document -----	1-14
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/067615

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>FALI T ET AL: "The calcium sensor stromal interaction molecule 1 (STIM1) controls regulatory B cell functions and its activity is impaired in Systemic Lupus Erythematosus patients", ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, LONDON, GB, vol. 73, no. Suppl. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages A49-A50, XP009185276, ISSN: 0003-4967 the whole document -----</p>	1-14
A	<p>FATTAH ZOZIK ET AL: "Recent developments in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: focusing on biologic therapies", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 14, no. 3, March 2014 (2014-03), pages 311-326, XP009181848, the whole document -----</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/067615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2103311	A1	23-09-2009	NONE

US 2014187616	A1	03-07-2014	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
C 0 7 K 14/705 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 K 39/395	D
	C 0 7 K 14/705	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(71) 出願人 517020632

サントル・オスピタリエ・レジオナル・エ・ユニベルシテール・ドゥ・プレスト
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE
DE BREST

フランス、29609 プレスト・セデックス、アブニュ・フォシュ、2

(74) 代理人 110001195

特許業務法人深見特許事務所

(72) 発明者 ルノディノー, イブ

フランス、エフ - 29200 プレスト、リュ・ピエール・スマール、6

(72) 発明者 ミニャン, オリピエ

フランス、エフ - 29460 ログナ・ダウラ、カマン、42

(72) 発明者 ブルゴス, ミゲル

スペイン、エ - 46130 マッサーマグレル(バレンシア)、カレール・デ・ラ・セレタ、14
、5

(72) 発明者 ペル, ジャック・オリピエ

フランス、エフ - 29200 プレスト、リュ・シモン・ドゥ・ナンチュア、10

(72) 発明者 ファリ, ティンヒナン

アルジェリア、15000 ティージー - ウズー、リュ・カピテーヌ・シ・アブドゥラー、46・
ログ・ブ・ア・ニューメロ・34

Fターム(参考) 2G045 AA40 CB01 DA36 FA16 FA37 FB01 FB03 FB12

4C084 AA17 NA14 ZB07 ZB26

4C085 AA13 AA14 BB11 CC23 DD62 EE01 EE03

4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 DA86 EA20 EA50 FA74

专利名称(译)	使用膜STIM筛选化合物的方法1		
公开(公告)号	JP2017531164A	公开(公告)日	2017-10-19
申请号	JP2017504093	申请日	2015-07-31
[标]申请(专利权)人(译)	UNI-贝尔引用和布列塔尼氧丹宇部塔尔哦 安塞尔·芒研究所国立Rasante埃杜拉尔壳邦医疗 CENT HOSPITALER区域和UNIV DE布雷斯特		
申请(专利权)人(译)	Yuniberushite布列塔尼Okishidantaru (胡裴E) 安塞姆 (安妮国立研究所德拉桑特等德拉RECHERCHE医疗)		
[标]发明人	ルノディノーイブ ミニャンオリビエ ブルゴスミゲル ペルジャックオリビエ ファリティンヒナン		
发明人	ルノディノー,イブ ミニャン,オリビエ ブルゴス,ミゲル ペル,ジャック·オリビエ ファリ,ティンヒナン		
IPC分类号	G01N33/50 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/15 C07K16/28 A61P35/00 A61P35/02 A61K45/00 A61K39/395 A61P43/00 C07K14/705		
CPC分类号	A61K39/395 G01N33/564 G01N33/57426 G01N2500/04 G01N2500/10 G01N2800/104 A61K2039/507 C07K16/28 C07K16/2887 C07K2317/24 C07K2317/34		
FI分类号	G01N33/50.ZNA.Z G01N33/53.D G01N33/543.501.A G01N33/543.595 G01N33/15.Z C07K16/28 A61P35/00 A61P35/02 A61K45/00 A61K39/395.N A61P43/00.121 A61K39/395.D C07K14/705		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/CB01 2G045/DA36 2G045/FA16 2G045/FA37 2G045/FB01 2G045/FB03 2G045 /FB12 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB07 4C084/ZB26 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/CC23 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE03 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045 /DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	2014290232 2014-08-06 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及位于细胞的细胞膜中的一部分STIM1蛋白在筛选用于治疗慢性淋巴细胞性白血病和/或系统性红斑狼疮的候选分子的方法中的用途。另外，本发明是用于治疗慢性淋巴细胞性白血病和/或系统性红斑狼疮的物质，其与位于细胞的细胞膜中的一部分STIM1蛋白相互作用，并且本发明涉及包含至少一种根据本发明的物质的药物组合物。

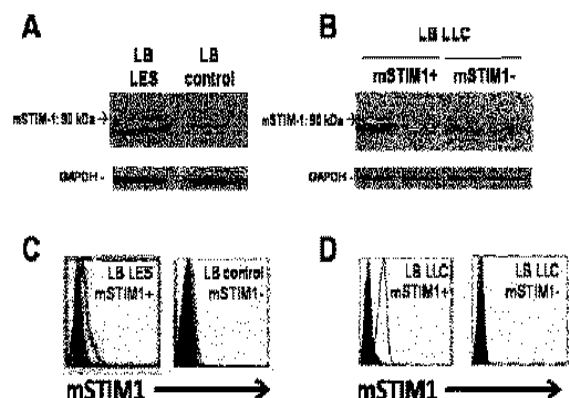


Figure 1