

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-534523(P2004-534523A)

【公表日】平成16年11月18日(2004.11.18)

【年通号数】公開・登録公報2004-045

【出願番号】特願2002-573813(P2002-573813)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 38/21

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

C 0 7 K 14/565

C 0 7 K 14/765

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

C 0 7 K 14/565

C 0 7 K 14/765

C 0 7 K 19/00

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 5/00 B

A 6 1 K 37/66 F

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月25日(2005.2.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号2に示すアミノ酸配列を有する野生型ヒトインターフェロンの変異体であって、野生型ヒトインターフェロンのアミノ酸配列とは1から15アミノ酸残基が異なり、かつ糖部分が結合するN-グリコシル化部位のアスパラギン残基に対して-1位のアミノ酸が置換されているアミノ酸配列を有する変異体。

【請求項2】

N-グリコシル化部位が少なくとも1つ導入されている、請求項1記載の変異体。

【請求項3】

前記少なくとも1つの導入されたN-グリコシル化部位が、その側鎖の少なくとも25%が溶媒に露出しているアミノ酸残基からなる位置に導入されている、請求項2記載の変異体。

【請求項4】

前記少なくとも1つの導入されたN-グリコシル化部位が、S2N+N4T/S、L9N+R11T/S、R11N、S12N+N14T/S、F15N+C17S/T、Q16N+Q18T/S、K19N+L21T/S、Q23N+H25T/S、G26N+L28T/S、R27N+E29T/S、L28N+Y30T/S、D39T/S、K45N+L47T/S、Q46N+Q48T/S、Q48N+F50T/S、Q49N+Q51T/S、Q51N+E53T/S、R71N+D73T/S、Q72N、D73N、S75N、S76N+G78T/S、L88T/S、Y92T/S、N93N+I95T/S、L98T/S、E103N+K105T/S、E104N+L106T/S、E107N+E109T/S、K108N+D110T/S、D110N、F111N+R113T/SおよびL116Nからなる群のなかから選択される置換によって導入されている、請求項3記載の変異体。

【請求項5】

前記少なくとも1つの導入されたN-グリコシル化部位が、Q49N+Q51TおよびF111N+R113Tからなる群のなかから選択される置換によって導入されている、請求項4記載の変異体。

【請求項6】

前記N-グリコシル化部位が置換Q49N+Q51Tによって導入され、かつ導入されたN-グリコシル化部位のアスパラギン残基に対して-1位のアミノ酸置換がQ48F、Q48V、Q48WおよびQ48Yからなる群のなかから選択される、請求項5記載の変異体。

【請求項7】

前記N-グリコシル化部位が置換F111N+R113Tによって導入され、かつ導入されたN-グリコシル化部位のアスパラギン残基に対して-1位のアミノ酸置換がD110F、D110VまたはD110Yからなる群のなかから選択される、請求項5または6記載の変異体。

【請求項8】

前記置換がD110Fである、請求項7記載の変異体。

【請求項9】

置換C17Sをさらに含有している、前記いずれかの請求項記載の変異体。

【請求項10】

突然変異の以下の組み合わせ:D110F+F111N+R113T、C17S+D110F+F111N+R113TまたはC17S+Q49N+Q51T+D110F+F111N+R113Tを含有する、前記いずれかの請求項記載の変異体。

【請求項11】

突然変異の以下の組み合わせ:C17S+Q49N+Q51T+D110F+F111N+R113Tを含有する、請求項10記載の変異体。

【請求項12】

ポリマー分子と結合している、前記いずれかの請求項記載の変異体。

【請求項 13】

前記ポリマー分子がリジン残基の -アミノ基に共有結合している、請求項 1 2 記載の変異体。

【請求項 14】

前記ポリマー分子がN末アミノ基に共有結合している、請求項 1 2 記載の変異体。

【請求項 15】

前記ポリマー分子が直鎖のもしくは分岐したポリエチレングリコールである、請求項 1 2 から 1 4 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 16】

少なくとも 1 つのリジン残基が除去されている、請求項 1 2 から 1 5 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 つの除去されたリジン残基がK19、K33、K45およびK123からなる群のなかから選択される、請求項 1 6 記載の変異体。

【請求項 18】

前記リジン残基がK19R、K33R、K45RおよびK123Rからなる群のなかから選択される置換によって除去されている、請求項 1 7 記載の変異体。

【請求項 19】

突然変異の以下の組み合わせ : C17S+Q49N+Q51T+D110F+F111N+R113Tを含有する、請求項 1 2 から 1 5 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 20】

突然変異の以下の組み合わせ : C17S+K19R+K33R+K45R+Q49N+Q51T+D110F+F111N+R113Tを含有する、請求項 1 2 から 1 8 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 21】

前記ポリマー分子が分子量約 20kDa の直鎖のポリエチレングリコールである、請求項 1 9 または 2 0 記載の変異体。

【請求項 22】

前記ポリマー分子が分子量約 12kDa の直鎖のポリエチレングリコールである、請求項 1 9 または 2 0 記載の変異体。

【請求項 23】

請求項 1 から 2 2 までのいずれか記載の変異体をコードするヌクレオチド配列。

【請求項 24】

請求項 2 3 記載のヌクレオチド配列を含有する発現ベクター。

【請求項 25】

請求項 2 3 記載のヌクレオチド配列または請求項 2 4 記載の発現ベクターを含有するグリコシル化可能宿主細胞。

【請求項 26】

CHO細胞である、請求項 2 5 記載の宿主細胞。

【請求項 27】

請求項 1 から 2 2 までのいずれか記載の変異体、および製薬的に許容される希釈剤、担体またはアジュバントを含有する医薬組成物。

【請求項 28】

医薬として使用される、請求項 1 から 2 2 までのいずれか記載の結合変異体。

【請求項 29】

多発性硬化症を処置する医薬を製造するための、請求項 1 から 2 2 までのいずれか記載の変異体の使用。

【請求項 30】

少なくとも 1 つの N - グリコシル化部位を含む親インターフェロン (IFNB) 分子のインビオグリコシル化を増大させる方法であって、

i) 糖部分が結合する N - グリコシル化部位のアスパラギン残基に対して - 1 位である

第1の位置を占めるアミノ酸残基を第2のアミノ酸残基と置換し、変異型IFNB分子を調製し、

ii) 得られた変異体のグリコシル化の程度を、グリコシル化可能宿主細胞により発現させることで得られた親IFNB分子のグリコシル化と同等の条件下で比較して測定し、

iii) 要すれば工程(i)を繰返して第2のアミノ酸残基を第3のアミノ酸残基と置換し、次いで親分子または工程(i)にて得られた変異型分子いずれかに対して工程(ii)を繰返し、

iv) 要すれば工程(i)から(iii)をインビボグリコシル化が増大されるまで繰り返す方法。