

【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18年3月2日(2006.3.2)

【公表番号】特表2005-526494(P2005-526494A)

【公表日】平成17年9月8日(2005.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2005-035

【出願番号】特願2003-560177(P2003-560177)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/52	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/566	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/06	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 K	14/52	
C 0 7 K	16/24	

C 0 7 K	19/00	
C 1 2 P	21/02	H
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 Q	1/68	A
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/566	
A 6 1 K	37/02	
C 1 2 N	5/00	E

【手続補正書】**【提出日】**平成18年1月12日(2006.1.12)**【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】**

(a) 配列番号2に示されるような残基38(Val)～152(Leu)により示されるポリペプチド；

(b) 配列番号2に示されるような残基27(Leu)～164(Thr)により示されるポリペプチド；

(c) 配列番号2に示されるような残基24(Thr)～164(Thr)により示されるポリペプチド；及び

(d) 配列番号2に示されるような残基1(Met)～164(Thr)により示されるポリペプチド；

から成る群からのアミノ酸残基の配列に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸残基の配列を含んで成る単離されたポリペプチド。

【請求項2】

アミノ酸残基73、133及び147がシスティンである請求項1記載の単離されたポリペプチド。

【請求項3】

前記ポリペプチドが、配列番号5又は71に示されるようなzcytor17受容体を結合する請求項1記載の単離されたポリペプチド。

【請求項4】

配列番号2又は11の少なくとも14個の連続したアミノ酸残基を含んで成る単離されたポリペプチド。

【請求項5】

前記アミノ酸残基が、

(a) 配列番号2のアミノ酸残基38～52；

(b) 配列番号2のアミノ酸残基83～98；

(c) 配列番号2のアミノ酸残基104～117；及び

(d) 配列番号2のアミノ酸残基137～152から成る群からである請求項4記載の単離されたポリペプチド。

【請求項6】

少なくとも4種のポリペプチドを含んで成る融合タンパク質であって、N末端からC-末端の方へのポリペプチドの順序が、

配列番号2のアミノ酸残基38～52の配列を含んで成る第1ポリペプチド；

6～27個のアミノ酸残基の第1スペーサー；

- (a) 配列番号168のIL-2ヘリックスBアミノ酸残基；
- (b) 配列番号164のIL-4ヘリックスB残基65～83；
- (c) 配列番号102のIL-3ヘリックスB残基73～86；
- (d) 配列番号166のGM-CSFヘリックスB残基72～81；及び
- (e) 配列番号2のアミノ酸残基83～98；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成る第2ポリペプチド；

5～11個のアミノ酸残基の第2スペーサー；

- (a) 配列番号162のIL-2ヘリックスC残基102～116；
- (b) 配列番号164のIL-4ヘリックスC残基94～118；
- (c) 配列番号102のIL-3ヘリックスC残基91～103；
- (d) 配列番号166のGM-CSFヘリックスC残基85～103；及び
- (e) 配列番号2のアミノ酸残基104～117；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成る第3ポリペプチド；

3～29個のアミノ酸残基の第3スペーサー；

- (a) 配列番号162のIL-2ヘリックスD残基134～149；
- (b) 配列番号102のIL-3ヘリックスD残基123～141；
- (c) 配列番号164のIL-4ヘリックスD残基133～151；
- (d) 配列番号166のGM-CSFヘリックスD残基120～131；及び
- (e) 配列番号2のアミノ酸残基137～152；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成る第4ポリペプチドであることを特徴とする融合タンパク質。

【請求項7】

少なくとも4種のポリペプチドを含んで成る融合タンパク質であって、N末端からC-末端の方へのポリペプチドの順序が、

- (a) 配列番号162のIL-2ヘリックスA残基27～48；
- (b) 配列番号164のIL-4ヘリックスA残基30～42；
- (c) 配列番号102のIL-3ヘリックスA残基35～45；
- (d) 配列番号166のGM-CSFヘリックスA残基30～441；及び
- (e) 配列番号2のアミノ酸残基38～52；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成る第1ポリペプチド；

6～27個のアミノ酸残基の第1スペーサー；

- (a) 配列番号168のIL-2ヘリックスB残基；
- (b) 配列番号164のIL-4ヘリックスB残基65～83；
- (c) 配列番号102のIL-3ヘリックスB残基73～86；
- (d) 配列番号166のGM-CSFヘリックスB残基72～81；及び
- (e) 配列番号2のアミノ酸残基83～98；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成る第2ポリペプチド；

5～11個のアミノ酸残基の第2スペーサー；

- (a) 配列番号162のIL-2ヘリックスC残基102～116；
- (b) 配列番号164のIL-4ヘリックスC残基94～118；
- (c) 配列番号102のIL-3ヘリックスC残基91～103；
- (d) 配列番号166のGM-CSFヘリックスC残基85～103；及び
- (e) 配列番号2のアミノ酸残基104～117；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成る第3ポリペプチド；

3～29個のアミノ酸残基の第3スペーサー；及び

配列番号2のアミノ酸残基137～152の配列を含んで成る第4ポリペプチドであることを特徴とする融合タンパク質。

【請求項8】

前記第4ポリペプチドが、配列番号2のアミノ酸残基137～152を含んで成る請求項6記載の融合タンパク質。

【請求項 9】

請求項 1 記載のポリペプチドをコードするヌクレオチドの配列を含んで成る単離されたポリヌクレオチド分子。

【請求項 10】

前記ヌクレオチドが、

(a) ヌクレオチド139～ヌクレオチド483の配列番号 1 に示されるようなポリヌクレオチド；

(b) ヌクレオチド106～ヌクレオチド519の配列番号 1 に示されるようなポリヌクレオチド；

(c) ヌクレオチド97～ヌクレオチド519の配列番号 1 に示されるようなヌクレオチド；及び

(d) ヌクレオチド28～ヌクレオチド519の配列番号 1 に示されるようなヌクレオチド；

の群からである請求項 9 記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 11】

請求項 4 記載のポリペプチドをコードするヌクレオチドの配列を含んで成る単離されたポリヌクレオチド分子。

【請求項 12】

次の作用可能に連結された要素：

(a) 転写プロモーター；

(b) (a) 配列番号 2 のアミノ酸残基38～52；

(b) 配列番号 2 のアミノ酸残基83～98；

(c) 配列番号 2 のアミノ酸残基104～117；及び

(d) 配列番号 2 のアミノ酸残基137～152；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成るポリペプチドをコードするDNAセグメント；及び

(c) 転写ターミネーターを含んで成る発現ベクター。

【請求項 13】

次の作用可能に連結された要素：

(a) 転写プロモーター；

(b) 配列番号 2 に示されるような残基38(Val)～152(Leu)に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸残基の配列を含んで成るポリペプチドをコードするDNAセグメント；及び

(c) 転写ターミネーター；

を含んで成る発現ベクター。

【請求項 14】

次の作用可能に連結された要素：

(a) 転写プロモーター；

(b) 配列番号 2 のアミノ酸残基38(Val)～152(Leu)を含んで成るポリペプチドをコードするDNAセグメント；及び

(c) 転写ターミネーター；

を含んで成る発現ベクター。

【請求項 15】

請求項13記載の発現ベクター；

を含んで成る培養された細胞。

【請求項 16】

請求項15記載の細胞を、前記DNAセグメントが発現される条件下で培養し；そして前記DNAセグメントによりコードされるタンパク質を回収することを含んで成るタンパク質の生成方法。

【請求項 17】

zcytor17ligポリペプチドに対する抗体の生成方法であって、

(a) 9～141個のアミノ酸から成るポリペプチド、ここで前記ポリペプチドはアミノ酸番号24(Ala)～アミノ酸番号164(Thr)の配列番号2におけるアミノ酸の連續配列と同一であり；

(b) 請求項1記載のポリペプチド；

(c) アミノ酸番号38～52の配列番号2のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(d) アミノ酸番号83～98の配列番号2のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(e) アミノ酸番号104～117の配列番号2のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(f) アミノ酸番号137～152の配列番号2のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(g) アミノ酸番号38～152の配列番号2のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(h) アミノ酸番号24～164の配列番号2のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(i) アミノ酸番号38～52の配列番号11のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(j) アミノ酸番号85～98の配列番号11のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(k) アミノ酸番号104～118の配列番号11のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(l) アミノ酸番号141～157の配列番号11のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(m) アミノ酸番号38～157の配列番号11のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(n) アミノ酸番号24～163の配列番号11のアミノ酸配列を含んで成るポリペプチド；

(o) 配列番号2又は11のHopp/Woods浸水性プロフィールに従って抗原エピトープを含んで成るポリペプチド（ここで、前記プロフィールは、スライディング6-残基窓に基づかれ、隠されたG、S及びT残基及び暴露されたH、Y及びW残基は無視される）；

の群からのポリペプチドにより動物を接種し、ここで前記ポリペプチドが、抗体を生成するために動物において免疫応答を誘発し；そして

前記動物から抗体を単離することを含んで成る方法。

【請求項18】

前記抗体が、配列番号2又は11のポリペプチドに結合する請求項17記載の方法により生成される抗体。

【請求項19】

配列番号2又は11に示されるポリペプチドに対して特異的に結合する抗体。

【請求項20】

抗原又は病原体に対して暴露される哺乳類における免疫応答を刺激するための方法であつて、

(1) 前記哺乳類における抗原又は病原体のレベルを、直接的又は間接的に決定し；

(2) zcytor17ligポリペプチド、及び医薬的に許容できるキャリヤーを含んで成る組成物を投与し；

(3) 前記哺乳類における抗原又は病原体のレベルを、直接的又は間接的に決定し；そして

(4) 段階(3)における抗原又は病原体のレベルに対して、段階(1)における抗原又は病原体のレベルを比較し；

ここで前記レベルの変化が免疫応答の刺激を示す、

ことを特徴とする方法。

【請求項21】

(5) zcytor17ligポリペプチド及び医薬的に許容できるキャリヤーを含んで成る組成物を再投与し；

(6) 前記哺乳類における抗原又は病原体のレベルを、直接的又は間接的に決定し；そして

(7) 段階(6)における抗原又は病原体のレベルに対して、段階(1)における抗原又は病原体のレベルを比較し；

ここで前記レベルの変化が免疫応答の刺激を示す、

ことを特徴とする方法。

【請求項22】

哺乳類における造血細胞及び造血前駆体細胞を拡張するための方法であって、*zcytor17lig*の不在下で培養される骨髄又は末梢血液細胞に比較して、骨髄又は末梢血液細胞におけるリンパ細胞の数の上昇を引き起こすために、十分な量の*zcytor17lig*を含んで成る組成物と共に骨髄又は末梢血液細胞を培養することを含んで成る方法。

【請求項 23】

前記造血細胞及び造血前駆体細胞がリンパ細胞である請求項22記載の方法。

【請求項 24】

前記リンパ細胞が、単球細胞、マクロマージ又はT細胞である請求項23記載の方法。

【請求項 25】

抗原又は病原体に暴露される哺乳類における免疫応答を刺激するための方法であって、

(1) 抗原 - 又は病原体 - 特異的抗体のレベルを決定し；

(2) *zcytor17lig*ポリペプチド及び医薬的に許容できるキャリヤーを含んで成る組成物を投与し；

(3) 抗原 - 又は病原体 - 特異的抗体の後 - 投与レベルを決定し；

(4) 段階(3)における抗体のレベルに、段階(1)における抗体のレベルを比較し；

ここで抗体のレベルの上昇が免疫応答の刺激を示す、

ことを特徴とする方法。

【請求項 26】

生成生物学的サンプルにおける*zcytor17lig* RNAの存在を検出するための方法であって、

(a) *zcytor17lig*核酸プローブと、(i) 生物学的サンプルから単離された試験RNA分子、又は(ii) 単離されたRNA分子から合成された核酸分子のいずれかとを、ハイブリダイゼーション条件下で接触せしめ、ここで前記プローブが請求項10記載の核酸分子のヌクレオチド配列の一部、又はその補体のいずれかを含んで成るヌクレオチド配列を有し；そして

(b) 前記核酸プローブ、及び前記試験RNA分子又は前記合成された核酸分子のいずれかのハイブリッドの形成を検出する；

段階を含んで成り、

ここで前記ハイブリッドの存在が生成生物学的サンプルにおける*zcytor17lig* RNAの存在を示すことを特徴とする方法。

【請求項 27】

生物学的サンプルにおける*zcytor17lig*の存在を検出するための方法であって、

(a) 前記生物学的サンプルと、請求項19記載の抗体又は抗体フラグメントとを接触せしめ、ここで前記接触は、生物学的サンプルへの抗体又はフラグメントの結合を可能にする条件下で行われ；そして

(b) いずれかの結合された抗体又は結合された抗体フラグメントを検出する；

段階を含んで成る方法。

【請求項 28】

癌細胞の殺害方法であって、

患者からの癌細胞を含む組織又は生物学的サンプルを、エクスピボで獲得するか、又は癌細胞をインビボで同定し；

請求項16記載の方法によりポリペプチドを生成し；

医薬的に許容できるビークルにおいて、前記 ポロペプチドを配合し；そして

前記ポリペプチドを前記患者に投与するか、又は前記配合物に癌細胞を暴露する；

ことを含んで成り、ここで前記ポリペプチドが前記細胞を殺害する、

ことを特徴とする方法。

【請求項 29】

前記ポリペプチドがさらに、トキシンに接合される請求項28記載の癌細胞の殺害方法。

【請求項 30】

前記抗体が、(a) ポリクローナル抗体、(b) ネズミモノクローナル抗体、(c) ヒ

ト型化抗体(b)、(d)抗体フラグメント、及び(e)ヒトモノクローナル抗体の群からである請求項19記載の抗体。

【請求項31】

(a)配列番号2に示されるような残基38(Val)～152(Leu)により示されるポリペプチド；

(b)配列番号2に示されるような残基27(Leu)～164(Thr)により示されるポリペプチド；

(c)配列番号2に示されるような残基24(Thr)～164(Thr)により示されるポリペプチド；及び

(d)配列番号2に示されるような残基1(Met)～164(Thr)により示されるポリペプチド；

の群からのアミノ酸残基の配列を含んで成るポリペプチドに対して特異的に結合する抗体又は抗体フラグメント。

【請求項32】

前記抗体がさらに、放射性核種、酵素、基質、補因子、蛍光マーカー、化学ルミネセンスマーカー、ペプチド標識、磁気粒子、薬物又はトキシンを含んで成る請求項19記載の抗体。

【請求項33】

造血細胞及び造血前駆体細胞のzcytor17lig - 誘発された増殖又は分化を阻害するための方法であって、可溶性サイトカイン受容体の不在下で培養される骨髄又は抹消血液細胞に比較して、骨髄又は末梢血液細胞における造血細胞の増殖又は分化を低めるのに十分な量の請求項19記載の抗体を含んで成る組成物と共に、骨髄又は末梢血液細胞を培養することを含んで成る方法。

【請求項34】

前記造血細胞及び造血前駆体細胞がリンパ細胞である請求項33記載の方法。

【請求項35】

前記リンパ細胞が、マクロマージ又はT細胞である請求項34記載の方法。

【請求項36】

zcytor17lig - 誘発された炎症を低めるための方法であって、炎症を低めるのに十分な量の配列番号111のアミノ酸残基20～アミノ酸残基227及びクラスIサイトカイン受容体の請求項19記載の抗体の組成物を、炎症を有する哺乳類に投与することを含んで成る方法。

【請求項37】

炎症を有する哺乳類における炎症応答を抑制するための方法であって、

(1)炎症分子のレベルを決定し；

(2)請求項19記載の抗体、及びに医薬的に許容できるビークルを含んで成る組成物を投与し、

(3)炎症分子の投与後のレベルを決定し；

(4)段階(3)における炎症分子のレベルに、段階(1)における炎症分子のレベルを比較する；

ことを含んで成り、ここで炎症分子の上昇又は低下の欠失が炎症応答の抑制を示すことを特徴とする方法。

【請求項38】

前記抗体がさらに、放射性核種、酵素、基質、補因子、蛍光マーカー、化学ルミネセンスマーカー、ペプチド標識、磁気粒子、薬物又はトキシンを含んで成る請求項31記載の抗体。

【請求項39】

造血細胞及び造血前駆体細胞のzcytor17lis - 誘発された増殖又は分化の阻害方法であって、可溶性サイトカイン受容体の不在下で培養される骨髄又は抹消血液細胞に比較して、骨髄又は末梢血液細胞における造血細胞の増殖又は分化を低めるのに十分な量の請求項31記載の抗体を含んで成る組成物と共に、骨髄又は末梢血液細胞を培養することを含んで

成る方法。

【請求項 4 0】

前記造血細胞及び造血前駆体細胞がリンパ細胞である請求項39記載の方法。

【請求項 4 1】

前記リンパ細胞が、マクロマージ又はT細胞である請求項40記載の方法。

【請求項 4 2】

zcceptor17lig - 誘発された炎症を低めるための方法であって、炎症を低めるのに十分な量の請求項31記載の抗体の組成物を、炎症を有する哺乳類に投与することを含んで成る方法。

【請求項 4 3】

炎症を有する哺乳類における炎症応答を抑制するための方法であって、

(1) 炎症分子のレベルを決定し；

(2) 請求項31記載の抗体、及び医薬的に許容できるピーグルを含んで成る組成物を投与し、

(3) 炎症分子の投与後のレベルを決定し；

(4) 段階(3)における炎症分子のレベルに、段階(1)における炎症分子のレベルを比較する；

ことを含んで成り、ここで炎症分子の上昇又は低下の欠失が炎症応答の抑制を示す、

ことを特徴とする方法。

【請求項 4 4】

zcceptor17ligが役割を演じる炎症疾患を有する哺乳類の処理方法であって、

炎症が低められるよう前記哺乳類にzcceptor17ligのアンタゴニストを投与し、ここで前記アンタゴニストは、zcceptor17lig(配列番号2)のポリペプチド又はポリペプチドフラグメントを、特異的に結合する抗体又は結合ポリペプチドの群からであることを特徴とする方法。

【請求項 4 5】

前記疾患が、慢性炎症疾患である請求項44記載の方法。

【請求項 4 6】

前記疾患が、

(a) 炎症性腸疾患；

(b) 潰瘍性大腸炎；

(c) クローン病；

(d) 関節炎；及び

(e) 乾癬；

から成る群からの慢性炎症性疾患である請求項45記載の方法。

【請求項 4 7】

前記疾患が急性炎症性疾患である請求項44記載の方法。

【請求項 4 8】

前記疾患が、

(a) 内毒素血症；

(b) 敗血症；

(c) 毒性ショック症候群；及び

(d) 感染性疾患；

から成る群からの急性炎症性疾患である請求項47記載の方法。

【請求項 4 9】

前記抗体がさらに、放射性核種、酵素、基質、補因子、蛍光マーカー、化学ルミネセンスマーカー、ペプチド標識、磁気粒子、薬物又はトキシンを含んで成る請求項44記載の方法。

【請求項 5 0】

患者における炎症を検出するための方法であって、

患者から組織又は生物学的サンプルを獲得し；

前記組織又は生物学的サンプルと、請求項19記載の抗体とを、前記抗体が組織又は生物学的サンプルにおけるその相補的ポリペプチドに結合する条件下でインキュベートし；

前記組織又は生物学的サンプルにおいて結合する抗体を可視化し；そして

前記患者からの組織又は生物学的サンプルにおける結合される抗体のレベルを、正常な対照の組織又は生物学的サンプルにおけるそのレベルと比較する；

ことを含んで成り、

ここで、正常な対照組織又は生物学的サンプルに比較して、患者の組織又は生物学的サンプルに結合される抗体のレベルの上昇が患者における炎症を示すことを特徴とする方法。

【請求項 5 1】

患者における炎症を検出するための方法であって、

患者から組織又は生物学的サンプルを獲得し；

配列番号1又は配列番号1の補体の少なくとも14個の連続したヌクレオチドを含んで成るポリヌクレオチドをラベリングし；

前記組織又は生物学的サンプルを、前記ポリヌクレオチドが相補的ポリヌクレオチドにハイブリダイズする条件下でインキュベートし；

前記組織又は生物学的サンプルにおけるラベリングされたポリヌクレオチドを可視化し；そして

前記患者からの組織又は生物学的サンプルにおけるラベリングされたポリヌクレオチドハイブリダイゼーションのレベルを、正常な対照の組織又は生物学的サンプルにおけるそのレベルと比較する；

ことを含んで成り、

ここで、正常な対照組織又は生物学的サンプルに比較して、患者の組織又は生物学的サンプルにおけるラベリングされたポリヌクレオチドハイブリダイゼーションの上昇が患者における炎症を示すことを特徴とする方法。

【請求項 5 2】

配列番号2に示されるアミノ酸残基27～164のアミノ酸配列を含んで成る単離されたポリペプチド。

【請求項 5 3】

配列番号2に示されるアミノ酸残基1～164のアミノ酸配列を含んで成る請求項52に記載の単離されたポリペプチド。

【請求項 5 4】

配列番号2に示されるアミノ酸残基27～164のアミノ酸配列から成る単離されたポリペプチド。

【請求項 5 5】

配列番号2に示されるアミノ酸残基1～164のアミノ酸配列から成る単離されたポリペプチド。

【請求項 5 6】

請求項52に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 5 7】

請求項53に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 5 8】

請求項54に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 5 9】

請求項55に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。