

【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3部門第2区分

【発行日】平成28年12月1日(2016.12.1)

【公表番号】特表2014-520825(P2014-520825A)

【公表日】平成26年8月25日(2014.8.25)

【年通号数】公開・登録公報2014-045

【出願番号】特願2014-519503(P2014-519503)

【国際特許分類】

C 07 K 16/18 (2006.01)

C 12 P 21/08 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

G 01 N 33/536 (2006.01)

【F I】

C 07 K 16/18 Z N A

C 12 P 21/08

G 01 N 33/53 D

G 01 N 33/536 B

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年10月12日(2016.10.12)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

受入番号 L M B P 8 0 6 2 C B のハイブリドーマ細胞、 L M B P 8 0 6 3 C B のハイブリドーマ細胞、および L M B P 8 0 6 4 C B のハイブリドーマ細胞のうちのいずれかによって產生される、モノクローナル抗体。

【請求項2】

A - ペプチド断片 A 1 - 3 7 、 A 3 - 3 7 、 A 3 p - 3 7 、 A 1 1 - 3 7 、 および A 1 1 p - 3 7 からなる群から選択されるペプチドを認識する、請求項1に記載のモノクローナル抗体。

【請求項3】

検出可能に標識される、請求項1または2に記載の抗体。

【請求項4】

前記検出可能な標識が、放射性標識、酵素標識、ルミネセンス標識、または蛍光標識である、請求項3に記載の抗体。

【請求項5】

担体上に固定化される、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項6】

サンプルを請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体に接触させて、前記抗体と前記 A x - 3 7 ペプチドとの間に免疫複合体が形成されかどうかを測定するステップを含んでなる、サンプル中の A x - 3 7 ペプチドを測定または検出するための免疫測定法。

【請求項7】

前記サンプルが、哺乳類からの組織サンプルおよび体液サンプルからなる群から選択される、請求項6に記載の A x - 3 7 ペプチドの存在を測定または検出する方法。

【請求項8】

A 38、A 40またはA 42ペプチドを認識し、A x - 37ペプチドとの交差反応性を示さない追加的な第2の抗体が使用される、請求項6または7に記載の方法。

【請求項9】

治療を受ける患者の生物学的サンプル中のA x - 37ペプチド量およびA 42ペプチド量を一定時間毎に測定するステップであって、前記A x - 37ペプチド量を測定するステップが請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体を使用して実施されるステップと、

前記A x - 37ペプチド量および前記A 42ペプチド量の相対変化を経時的に測定するステップとを含んでなる、アルツハイマー病の治療をモニタリングする方法。

【請求項10】

A 38、A 40またはA 42ペプチドを認識し、A x - 37ペプチドとの交差反応性を示さない追加的な第2の抗体が使用される、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

請求項1～5のいずれか一項に記載の抗体と、前記抗体のための担体とを含んでなる、アルツハイマー病の診断、進行モニタリングまたは治療モニタリングのための免疫測定法キット。

【請求項12】

A 38、A 40またはA 42ペプチドを認識し、A x - 37ペプチドとの交差反応性を示さない追加的な第2の抗体が使用される、請求項11に記載のキット。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

ADおよびその他のA - 関連疾患の根本的な機構の理解における進歩にもかかわらず、疾患を診断して治療するための方法および組成物を開発する必要性がなおもある。したがってアミロイド前駆体タンパク質の細胞プロセッシングをモニターする能力は、アルツハイマー病の診断、予後診断、および治療管理において、顕著な価値を有するであろう。特に、血清、脳脊髄液(CSF)などの容易に得られる患者サンプル中で、検出可能な診断マーカーをスクリーニングして評価するため、低侵襲性で再現可能な手順を同定することが望ましいであろう。前出のT. C., et al., *Neuroscience Letters* 215 (1996); 173-176に記載されるようなポリクローナル抗体は、生物学的サンプル中の異なるA - ペプチドを検出するのに有用であるが、各バッチのポリクローナル抗体が異なる事実を踏まえると、これらの抗体は、容易に得られる患者サンプル中で、検出可能な診断マーカーをスクリーニングして評価する、再現可能な手順を実施するツールを提供しない。これに加えて、ポリクローナル抗体の使用では、典型的に非特異的結合がより高く、典型的にウエスタンプロット法の正確度が低下する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

本発明は、 - セクレターゼによって媒介されるAPPタンパク質の切断後に得られる、より短いA ペプチド、すなわちA 1 - 37、A 3 - 37、A 3 p - 37、A 11 - 37、およびA 11 p - 37、および以下A x - 37ペプチドとも称されるAPPの37番目のアミノ酸で終結するその他の類似断片である、A - ペプチド断片を特異的に認識するモノクローナル抗体を提供する。これは、モノクローナル抗体を產生するハイブリドーマ細胞、ならびに抗体およびハイブリドーマ細胞を製造する方法；および本

発明の抗体を使用する競合法またはサンドイッチ法によるA_{x-37}ペプチドのための免疫測定法；および生物学的サンプルなどのサンプル中のA_{x-37}ペプチドレベルを測定する方法をさらに提供する。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

最高血清力価を示すマウスを融合のために選択した一方で、第2のマウスの脾臓を単離して液体窒素中で冷凍した。融合または脾臓抽出の4日前に、生理食塩水中のmcKLHと共に役する100μgのH2N-CAIIGL-MVG-COOHで、全てのマウスに腹腔内追加免疫した。Kohler and Milstein(Eur. J. Immunol., 1976, 6, 292-295)の変法によって、マウス脾臓細胞をSP2/0細胞と融合した。30×96ウェルプレート内にハイブリドーマを接種して、0.5μg/ウェルの非共役ペプチドA1-37上の直接ELISA(AnaSpec, Fremont, USA)で、10日後にスクリーニングした。0.5μg/mlの被覆A1-37、A1-38、およびA1-39ペプチド(AnaSpec, Fremont, USA)上で、陽性細胞を交差反応性について試験して、即座にサブクローニングした。陽性クローニングを液体窒素中で冷凍した。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

抗体選択のための直接ELISA

抗Ax-37抗体の検出のために使用されたスクリーニングELISAは、50μl/ウェルの被覆緩衝液(10mMトリス、10mMのNaCl、および10mMのNaN₃、pH 8.5)中で、NUNC Maxisorp(Life Technologies)平底高結合型96ウェルマイクロタイタープレート内に4で一晩被覆させた、0.5μg/ml遊離ヒトA1-37ペプチドによる、直接ELISAであった。翌日、プレートを75μl/ウェルのPBS中0.1%カゼインによって、室温で60分間被覆して、非特異的結合を低下させた。次に50μlのハイブリドーマ上清を添加して、37で1時間インキュベートした。洗浄後、50μl/ウェルの西洋ワサビペルオキシダーゼ共役ヒツジ抗マウスIgGによって、37、1時間で結合モノクローナル抗体を検出した(Amersham-Pharmacia Biotech)。双方の試薬を0.1%カゼイン/PBS中で希釈した。プレートを洗浄して、50μlの100mMクエン酸および100mMリン酸水素二ナトリウム中の0.42mMの3',5'-テトラメチル-ベンジジンおよび0.003%(vol/vol)のH₂O₂溶液(pH 4.3)を基質として添加した。プレート振盪機上で反応を室温で最大15分間進行させ、その後、50μl/ウェルの2NH₂SO₄で発色を停止させて、450nmのマイクロタイタープレートリーダー(Thermomax, Molecular Devices)上でプレートを読み取った。選択されたモノクローナル抗体と全長ヒト遊離A1-38およびA1-39ペプチドとの交差反応性を、スクリーニングアッセイと同一の直接ELISAで試験した。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

図2および3で提示されるデータは、GSM処置をモニターするための薬力学マーカーとして、A_x-37ペプチド定量化を使用し得ることを示す。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0061

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0061】

【表3】

	比率(平均値)					
	Aβ38/Aβ40	Aβ40/Aβ42	Aβ38/Aβ42	Aβ37/Aβ38	Aβ37/Aβ40	Aβ37/Aβ42
健常対照	0,3849	6,7217	2,5543	0,4240	0,1627	1,0805
神経学的対照	0,3683	9,5708	3,5079	0,4470	0,1656	1,5745
AD患者	0,3709	13,2114	4,9127	0,4291	0,1583	2,0851

表2

上記の開示によって提供される本願発明の具体例として、以下の発明が挙げられる。

[1] A_x-37ペプチドを特異的に認識する、モノクローナル抗体。

[2] 前記A_x-37ペプチドが、A_x-ペプチド断片A_1-37、A_3-37、A_3p-37、A_11-37、およびA_11p-37からなる群から選択される、[1]に記載のモノクローナル抗体。

[3] 検出可能に標識される、[1]または[2]に記載の抗体。

[4] 前記検出可能な標識が、放射性標識、酵素標識、ルミネセンス標識、または蛍光標識である、[3]に記載の抗体。

[5] 担体上に固定化される、[1]～[4]のいずれか一項に記載の抗体。

[6] 2011年2月1日にそれぞれ受入番号LMBP 8062CBおよびLMBP 8063CBの下にBelgian coordinated collection of microorganismsに寄託された、ハイブリドーマ細胞JRD/Ab37/3 scl1またはJRD/Ab37/4 scl1のいずれか、または2011年3月30日に受入番号LMBP 8064CBの下にBelgian Coordinated Collections of Microorganismsに寄託されたハイブリドーマJRD/Ab37/10 scl1による、[1]から[5]のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体。

[7] 前記サンプルを[1]～[6]のいずれか一項に記載の抗体に接觸させて、前記抗体と前記A_x-37ペプチドとの間に免疫複合体が形成されかどうかを測定するステップを含んでなる、サンプル中のA_x-37ペプチドを測定または検出するための免疫測定法。

[8] 前記サンプルが、哺乳類からの組織サンプルおよび体液サンプルからなる群から選択される、[7]に記載のA_x-37ペプチドの存在を測定または検出する方法。

[9] -アミロイド関連疾患を診断するための[1]～[6]のいずれか一項に記載の抗体の使用。

[10] 治療を受ける患者の生物学的サンプル中のA_x-37ペプチド量およびA_42ペプチド量を一定時間毎に測定するステップと、

前記A_x-37ペプチド量および前記A_42ペプチド量の相対変化を経時的に測定するステップとを含んでなる、-アミロイド関連疾患の治療をモニタリングする方法。

[11] 前記A - 37ペプチド量を測定するステップが、[1]～[6]のいずれか一項に記載の抗体を使用して実施される、[10]に記載の方法。

[12] [1]～[6]のいずれか一項に記載の抗体と、前記抗体のための担体手段とを含んでなる、-アミロイド関連疾患の診断、進行モニタリングまたは治療モニタリングのための免疫測定法キット。