

【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20年3月6日(2008.3.6)

【公表番号】特表2007-521807(P2007-521807A)

【公表日】平成19年8月9日(2007.8.9)

【年通号数】公開・登録公報2007-030

【出願番号】特願2006-549613(P2006-549613)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 0 7 K	14/61	(2006.01)
A 6 1 K	38/27	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/28	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	14/61	
A 6 1 K	37/36	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/26	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10	

A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 35/02
C 1 2 P 21/02

C

【手続補正書】**【提出日】**平成20年1月15日(2008.1.15)**【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】**

植物において少なくとも1つの生物学的に活性なタンパク質を発現する核酸構築物であって、以下：a) グリコシリ化部位をコードする少なくとも1つの核酸配列およびb) 生物学的に活性なタンパク質をコードする少なくとも1つの核酸配列を含む、核酸構築物。

【請求項2】

植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合糖タンパク質であって、以下：a) 少なくとも1つの糖構成単位およびb) 生物学的に活性な哺乳動物タンパク質を含み、該a) 少なくとも1つの糖構成単位は、該b) 生物学的に活性な哺乳動物タンパク質と共有結合する、哺乳動物融合糖タンパク質。

【請求項3】

請求項2に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここで少なくとも1つの糖構成単位がi) X-Hyp_nまたはX-Pro-Hyp_n、ここでnは2～約1000であり、ii) Hyp_n-X、ここでnは、2～約1000であり、iii) (Hyp-X)_n、ここでnは、1～約1000であり、およびiv) (Hyp-X)_n、ここでnは、1～約1000であるから選択される；

ここで、Xは、任意のアミノ酸である、哺乳動物融合糖タンパク質。

【請求項4】

請求項3に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここで前記糖構成成分X-Hyp_n、Hyp_n-X、(Hyp-X)_nおよび(X-Hyp)_n

に関するXは、Lys、Ser、Ala、Thr、GlyおよびValから選択される、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項5】

請求項4に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここでXは、Ser、Ala、ThrおよびValから選択される、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項6】

請求項3に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、少なくとも1つの糖構成単位が該タンパク質のN-末端およびC-末端から選択される位置で共有結合する、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項7】

請求項3に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、少なくとも1つの糖構成単位が生物学的に活性な哺乳動物タンパク質の内部内に存在する、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項8】

請求項2に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、該生物学的に活性な哺乳動物タンパク質が成長ホルモン、成長ホルモンアンタゴニスト、成長ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン、グレリン、レプチン、プロラクチン、誘引活性タンパク質-1、インターロイキン10、ブレイオトロフィン、インターロイキン-7、インターロイキン-8、インターフェロン、インターフェロン2、インターフェロン、インターロイキン-1、線維芽細胞成長因子6、IFG-1、インスリン様成長因子I、インスリン、エリスロポイエチン、GMCSFおよび任意のヒト化モノクローナル抗体から選択され、

ここで、前記糖構成単位は、i) X-Hyp_n、X-Pro-Hyp_n、またはHyp_n-X、ここでnが2～約1000であり、および；ii)(X-Hyp)_nまたは(Hyp-X)_n、ここでnが1～約1000である、を含み；ここで、Xは、任意のアミノ酸である、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項9】

請求項8に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここで前記糖構成成分X-Hyp_n、Hyp_n-X、(Hyp-X)_nおよび(X-Hyp)_nに関するXは、Lys、Ser、Ala、Thr、GlyおよびValから選択される、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項10】

請求項9に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここでXは、Ser、Ala、ThrおよびValから選択される、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項11】

請求項8に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、該生物学的に活性な哺乳動物タンパク質がヒトタンパク質である、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項12】

請求項8に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここで前記糖構成単位が(X-Hyp)_nまたは(Hyp-X)_nを含み、ここでXは、Lys、Ser、Ala、Thr、GlyおよびValから選択される、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項13】

請求項12に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここでXは、Ser、Ala、ThrおよびValから選択される、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項14】

請求項13に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここで該タンパク質がヒト成長ホルモンであり、そして前記糖構成単位が(Ser-Hyp)₁₀を含む、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項 1 5】

請求項 2 に記載の植物由来の生物学的に活性な哺乳動物融合タンパク質であって、ここで該融合糖タンパク質が少なくとも 1 個の炭水化物分子と共有結合する、哺乳動物融合タンパク質。

【請求項 1 6】

タンパク質分子の水溶解度を増加させる方法であって、以下：

a) 少なくとも 1 つのグリコシル化部位および b) 少なくとも 1 つのタンパク質をコードする核酸配列を調製する工程；および

核酸構築物を融合糖タンパク質として発現する工程を包含し、

ここで、糖タンパク質の炭水化物成分が該糖タンパク質の分子量の約 10 % 以上を占める、方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載のタンパク質分子の水溶解度を増加させる方法であって、ここで前記糖タンパク質の炭水化物成分が該糖タンパク質の分子量の約 50 % 以上を占める、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載のタンパク質分子の水溶解度を増加させる方法であって、ここで前記糖タンパク質の炭水化物成分が該糖タンパク質の分子量の約 75 % 以上を占める、方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載のタンパク質分子の水溶解度を増加させる方法であって、ここで前記糖タンパク質の炭水化物成分が該糖タンパク質の分子量の約 90 % 以上を占める、方法。

【請求項 2 0】

生物学的に活性な融合タンパク質を產生する方法であって、以下：

a) 少なくとも 1 つのグリコシル化部位および b) 少なくとも 1 つの生物学的に活性なタンパク質を、糖タンパク質としてコードする少なくとも 1 つの核酸配列を植物において発現する工程を包含し、

ここで該糖タンパク質の分子量が約 10 kD 以上であり、そして該糖タンパク質の炭水化物成分が糖タンパク質分子量の約 10 % 以上を占める、方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を產生する方法であって、ここで少なくとも 1 つの生物学的に活性なタンパク質がインスリン、インスリン様成長因子、ソマトスタチン、成長ホルモン放出ホルモン、グレリン、プロラクチン、胎盤ラクトゲン、成長ホルモンおよび成長ホルモンアンタゴニストから選択される、方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 0 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を產生する方法であって、ここで前記糖タンパク質の分子量が約 35 kD 以上である、方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を產生する方法であって、ここで前記糖タンパク質の分子量が約 40 kD 以上である、方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を產生する方法であって、ここで前記糖タンパク質の分子量が約 45 kD 以上である、方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 0 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を產生する方法であって、該糖タンパク質の薬物速度論的半減期が対応する野生型タンパク質の薬物速度論的半減期より大きい、方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 0 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質分子を產生する方法であって、ここで少なくとも 1 つのグリコシル化部位が i) X - Pro_n または Pro_n - X 、ここで n は 6 ~ 約 100 であり、および ii) (X - Pro)_n または (Pro - X)_n 、ここで n は 6 ~ 約 100 である；から選択され；ここで X は、任意のアミノ酸である、方法。

【請求項 27】

請求項26に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を产生する方法であって、ここでXは、Lys、Ser、Ala、Thr、GlyおよびValから選択される、方法。

【請求項 28】

請求項27に記載の生物学的に活性な融合タンパク質分子を产生する方法であって、ここでXは、Ser、Ala、ThrおよびValから選択される、方法。

【請求項 29】

請求項20に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を产生する方法であって、該生物学的に活性なタンパク質が成長ホルモンであり、そして前記糖タンパク質が(Ser-Hyp)₁₀を含む、方法。

【請求項 30】

請求項29に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を产生する方法であって、ここで(Ser-Hyp)₁₀が前記成長ホルモンのC-末端に共有結合する、方法。

【請求項 31】

請求項29または請求項30のいずれか1項に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を产生する方法であって、ここで前記成長ホルモンがヒト成長ホルモンである、方法。

【請求項 32】

グリコシル化ヒト成長ホルモンを含む注入可能な薬学的処方物であって、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グルコース、グリシン、ロイシン、トリロイシン、ヒスチジンおよびリン脂質から選択される少なくとも1つの賦形剤を除く、処方物。

【請求項 33】

請求項32に記載の注入可能な薬学的処方物であって、ここで前記グリコシル化ヒト成長ホルモンが、i) X-Pro-Hyp_n、X-Hyp_n、またはHyp_n-X、ここでnが6～約100であり、および；ii)(X-Hyp)_nまたは(Hyp-X)_n、ここでnが6～約100である、を含み；

ここで、Xは、糖構成単位X-Pro-Hyp_nにおける任意のアミノ酸であり、そして、該糖構成成分X-Hyp_n、Hyp_n-X、(X-Hyp)_nおよび(Hyp-X)_nに関するXはLys、Ser、Ala、Thr、GlyおよびValから選択される、処方物。

【請求項 34】

請求項33に記載の注入可能な薬学的処方物であって、ここで前記グリコシル化成長ホルモンが(X-Hyp)_nまたは(Hyp-X)_nを含み、ここでnが6～約20であり；XがLys、Ser、Ala、Thr、GlyおよびValから選択される、処方物。

【請求項 35】

請求項34に記載の注入可能な薬学的処方物であって、ここでXは、Ser、Ala、ThrおよびValから選択される、処方物。

【請求項 36】

約10mg/ml以上の溶解度を示すグリコシル化ヒト成長ホルモンの凍結乾燥粉末処方物であって、ここで該処方物は、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グルコース、グリシン、ロイシン、トリロイシン、ヒスチジンおよびリン脂質から選択される少なくとも1つの賦形剤を除く、処方物。

【請求項 37】

請求項36に記載の凍結乾粉末処方物であって、ここで該処方物は、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グルコース、グリシン、ロイシン、トリロイシンおよびリン脂質を除く、処方物。

【請求項 38】

タンパク質の植物产生において収率を増加させる方法であって、以下：

a) 少なくとも1つのシグナルペプチド核酸をコードする配列、b) 少なくとも1つのグリコシル化部位核酸をコードする配列、およびc) 少なくとも1つのタンパク質核酸をコードする配列を含む核酸該構築物を調製する工程；ならびに

糖タンパク質として核酸構築物を発現する工程を包含する、方法。

【請求項 3 9】

請求項 3 8 に記載の方法であって、ここで少なくとも 1 つのグリコシル化部位が $i_1 X - Pro_n$ または $Pro_n - X$ 、ここで n は、2 ~ 約 1 0 0 0 であり、および $i_2 (X - Pro)_n$ または $(Pro - X)_n$ 、ここで n は、1 ~ 約 1 0 0 0 である、から選択され；ここで X は、任意のアミノ酸である、方法。

【請求項 4 0】

請求項 3 9 に記載の方法であって、 X が Gly 、 Lys 、 Ser 、 Thr 、 Ala 、および Val から選択される、方法。

【請求項 4 1】

請求項 4 0 に記載の方法であって、 X が Ser 、 Ala 、 Thr 、および Val から選択される、方法。

【請求項 4 2】

請求項 3 8 に記載の方法であって、前記核酸構築物が緑色蛍光タンパク質をコードする核酸配列を除く、方法。

【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載の方法に従って產生したタンパク質。

【請求項 4 4】

少なくとも 1 つの糖構成単位を含むアミノ酸配列に共有結合したヒト成長ホルモン分子であって、ここで該糖構成単位が $i_1 X - Hyp_n$ または $X - Pro - Hyp_n$ 、ここで n は、4 ~ 約 1 0 0 であり、 $i_2 (Hyp_n - X)$ 、ここで n は、4 ~ 約 1 0 0 であり、 $i_3 (Hyp - X)_n$ 、ここで n は、4 ~ 約 1 0 0 である、から選択され；ここで X は、糖構成単位 $X - Pro - Hyp_n$ において任意のアミノ酸であり、そしてここで糖構成単位 $X - Hyp_n$ 、 $Hyp_n - X$ 、 $(Hyp - X)_n$ 、および $(X - Hyp)_n$ に関する X が Ser 、 Ala 、 Thr 、および Val から選択される、ヒト成長ホルモン分子。

【請求項 4 5】

少なくとも 1 つの糖構成単位を含むアミノ酸配列に共有結合したヒト成長ホルモンアンタゴニスト分子であって、ここで該糖構成単位が $i_1 X - Hyp_n$ または $X - Pro - Hyp_n$ 、ここで n は、4 ~ 約 1 0 0 であり、 $i_2 (Hyp_n - X)$ 、ここで n は、4 ~ 約 1 0 0 であり、 $i_3 (Hyp - X)_n$ 、ここで n は、4 ~ 約 1 0 0 である、から選択され；ここで X は、糖構成単位 $X - Pro - Hyp_n$ において任意のアミノ酸であり、そしてここで糖構成単位 $X - Hyp_n$ 、 $Hyp_n - X$ 、 $(Hyp - X)_n$ 、および $(X - Hyp)_n$ に関する X が Ser 、 Ala 、 Thr 、および Val から選択される、ヒト成長ホルモンアンタゴニスト分子。

【請求項 4 6】

成長ホルモン欠乏症または成長ホルモン不全症を患う患者を処置するための組成物であって、

グリコシル化ヒト成長ホルモン
を含む、組成物。

【請求項 4 7】

請求項 4 6 に記載の患者を処置するための組成物であって、ここで前記成長ホルモンが請求項 4 4 に記載のものである、組成物。

【請求項 4 8】

ヒト成長ホルモン過剰症または成長ホルモン活性過剰症を患う患者を処置するための組成物であって、

グリコシル化成長ホルモンアンタゴニスト
を含む、組成物。

【請求項 4 9】

請求項 4 8 に記載の患者を処置するための組成物であって、ここで前記成長ホルモンアンタゴニストが請求項 4 5 に記載のものである、組成物。

【請求項 5 0】

I 型糖尿病またはII型糖尿病を患う患者を処置するための組成物であって、
グリコシル化インスリン
を含む、組成物。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 に記載の患者を処置するための組成物であって、ここで前記グリコシル化インスリンが $i_1 X - Hyp_n$ または $X - Pro - Hyp_n$ 、ここで n は、4 ~ 約 100 であり、 $i_1 i_2 Hyp_n - X$ 、ここで n は、4 ~ 約 100 であり、 $i_1 i_2 (Hyp - X)_n$ 、ここで n は、4 ~ 約 100 であり、および $i_1 v_2 (X - Hyp)_n$ 、ここで n は、4 ~ 約 100 である、から選択される糖構成単位を含み；ここで X は、糖構成単位 $X - Pro - Hyp_n$ において任意のアミノ酸であり、そしてここで糖構成単位 $X - Hyp_n$ 、 $Hyp_n - X$ 、 $(Hyp - X)_n$ 、および $(X - Hyp)_n$ に関する X が Ser 、 Ala 、 Thr 、および Val から選択される、組成物。

【請求項 5 2】

哺乳動物においてアレルギー性免疫応答を予防するための組成物であって、
植物由来の融合糖タンパク質

を含み、該糖タンパク質は、a) 少なくとも 1 つの糖構成単位および b) 生物学的に活性なタンパク質を含み、該 a) 少なくとも 1 つの糖構成単位は、該 b) 生物学的に活性なタンパク質に共有結合し、ここで該少なくとも 1 つの糖構成単位が $X - Hyp_n$ および $X - Pro - Hyp_n$ から選択され、ここで n は 2 ~ 約 1000 であり、そしてここで X は任意のアミノ酸である、組成物。

【請求項 5 3】

請求項 5 2 に記載のアレルギー性免疫応答を予防するための組成物であって、ここで X は、 Lys 、 Ser 、 Ala 、 Thr 、 Gly および Val から選択される、組成物。

【請求項 5 4】

生物学的に活性な融合タンパク質の半減期を増加させる方法であって、以下：

a) 少なくとも 1 つのグリコシル化部位および b) 少なくとも 1 つの生物学的に活性なタンパク質を、糖タンパク質としてコードする少なくとも 1 つの核酸配列を植物において発現させる工程を包含し；

ここで該糖タンパク質の分子量が約 10 kD 以上であり、そして該糖タンパク質の炭水化物成分が該糖タンパク質の分子量の約 10 % 以上を占める、方法。

【請求項 5 5】

請求項 5 4 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質分子の半減期を増加させる方法であって、ここで少なくとも 1 つのグリコシル化部位が $i_1 X - Pro_n$ または $Pro_n - X$ 、ここで n は、6 ~ 約 100 であり、および $i_1 i_2 (X - Pro)_n$ または $(Pro - X)_n$ 、ここで n は、6 ~ 約 100 である、から選択され；ここで X は、任意のアミノ酸である、方法。

【請求項 5 6】

請求項 5 5 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質分子を產生する方法であって、ここで X が、 Lys 、 Ser 、 Ala 、 Thr 、 Gly および Val から選択される、方法。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 に記載の生物学的に活性な融合タンパク質を產生する方法であって、ここで X が、 Ser 、 Ala 、 Thr 、および Val から選択される、方法。