

【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24年9月6日 (2012.9.6)

【公開番号】特開2011-50292(P2011-50292A)

【公開日】平成23年3月17日 (2011.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2011-011

【出願番号】特願2009-201114(P2009-201114)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/115 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

C 1 2 N 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/115

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/54

C 1 2 N 7/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年7月25日 (2012.7.25)

【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】

H V J の H N タンパク質の N 末端部分アミノ酸配列と同一または実質的に同一のアミノ酸配列からなる改変 H N タンパク質であって、該部分アミノ酸配列が 1 1 1 ~ 2 0 9 アミノ酸の長さを有する、改変 H N タンパク質。

【請求項 2】

該部分アミノ酸配列が 1 4 0 ~ 1 8 0 アミノ酸の長さを有する、請求項 1 記載の改変 H N タンパク質。

【請求項 3】

下記 ( 1 ) または ( 2 ) のポリペプチドである、請求項 1 記載の改変 H N タンパク質：  
( 1 ) 配列番号 6 の第 1 ~ 1 6 0 アミノ酸に該当するアミノ酸配列からなるポリペプチド

、  
( 2 ) 配列番号 6 の第 1 ~ 1 6 0 アミノ酸に該当するアミノ酸配列において 1 または複数の残基が置換、欠失又は付加されたアミノ酸配列を含み、且つ H V J に発現された場合に粒子表面に局在しうる特徴を有するポリペプチド。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の改変 H N タンパク質の残基及び第 1 の機能性ポリペプチド残基を含む融合タンパク質であって、該改変 H N タンパク質残基の C 末端側に該機能性ポリペプチド残基が機能可能に連結されている、融合タンパク質。

【請求項 5】

機能性ポリペプチドが I F N - 分泌促進能を有するポリペプチドである、請求項 4 記載の融合タンパク質。

【請求項 6】

I F N - 分泌促進能を有するポリペプチドが一本鎖 I L - 1 2 である、請求項 5 記載の融合タンパク質。

【請求項 7】

一本鎖 I L - 1 2 が、下記 ( 1 ) または ( 2 ) のポリペプチドである、請求項 6 記載の融合タンパク質：

- ( 1 ) 配列番号 2 の第 1 0 3 ~ 6 2 5 アミノ酸に該当するアミノ酸配列を含むポリペプチド、
- ( 2 ) 配列番号 2 の第 1 0 3 ~ 6 2 5 アミノ酸に該当するアミノ酸配列において 1 または複数の残基が置換、欠失又は付加されたアミノ酸配列を含み、且つ I F N - 分泌促進能を有するポリペプチド。

【請求項 8】

機能性ポリペプチドが抗体の定常領域 ( F c ) の C H 2 - C H 3 ドメインである、請求項 4 記載の融合タンパク質。

【請求項 9】

抗体の定常領域 ( F c ) の C H 2 - C H 3 ドメインが I g G 2 a に由来するものである、請求項 8 記載の融合タンパク質。

【請求項 1 0】

抗体の定常領域の C H 2 - C H 3 ドメインが、下記 ( 1 ) または ( 2 ) のポリペプチドである、請求項 9 記載の融合タンパク質：

- ( 1 ) 配列番号 4 の第 1 7 1 ~ 3 8 9 アミノ酸に該当するアミノ酸配列を含むポリペプチド、
- ( 2 ) 配列番号 4 の第 1 7 1 ~ 3 8 9 アミノ酸に該当するアミノ酸配列において 1 または複数の残基が置換、欠失又は付加されたアミノ酸配列を含み、且つプロテイン A との結合活性を有するポリペプチド。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の改変 H N タンパク質、又は請求項 4 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質をコードする核酸。

【請求項 1 2】

請求項 8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の第 1 の融合タンパク質、並びにプロテイン A の Z Z ドメイン及び第 2 の機能性ポリペプチド残基を含む第 2 の融合タンパク質を含む、タンパク質複合体であって、第 1 の融合タンパク質と第 2 の融合タンパク質とが、第 1 の融合タンパク質に含まれる C H 2 - C H 3 ドメインと第 2 の融合タンパク質に含まれる Z Z ドメインとの間の結合を介して複合体を形成している、タンパク質複合体。

【請求項 1 3】

第 2 の機能性ポリペプチドが、一本鎖 I L - 1 2 である、請求項 1 2 記載のタンパク質複合体。

【請求項 1 4】

一本鎖 I L - 1 2 が、下記 ( 1 ) または ( 2 ) のポリペプチドであり、且つ Z Z ドメインが、下記 ( 3 ) または ( 4 ) のポリペプチドである、請求項 1 3 記載のタンパク質複合体：

- ( 1 ) 配列番号 2 の第 1 0 3 ~ 6 2 5 アミノ酸に該当するアミノ酸配列を含むポリペプチド、
- ( 2 ) 配列番号 2 の第 1 0 3 ~ 6 2 5 アミノ酸に該当するアミノ酸配列において 1 または

複数の残基が置換、欠失又は付加されたアミノ酸配列を含み、且つ I F N - 分泌促進能を有するポリペプチド、

(3) 配列番号 2 の第 42 ~ 99 アミノ酸に該当するアミノ酸配列を含むポリペプチド、

(4) 配列番号 2 の第 42 ~ 99 アミノ酸に該当するアミノ酸配列において 1 または複数の残基が欠失、置換または付加されたアミノ酸配列を含み、且つ抗体分子の定常領域 ( F c ) への結合活性を有するポリペプチド。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の改変 H N タンパク質、請求項 4 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質、または請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のタンパク質複合体をエンベロープに含有する、H V J - E。

【請求項 16】

請求項 6 もしくは 7 に記載の融合タンパク質または請求項 13 もしくは 14 に記載のタンパク質複合体をエンベロープに含有する、請求項 15 記載の H V J - E。

【請求項 17】

I F N - 分泌促進能を有するポリペプチドをエンベロープ外側に提示する形で担持する、H V J - E。

【請求項 18】

I F N - 分泌促進能を有するポリペプチドが、I L - 12 である、請求項 17 記載の H V J - E。

【請求項 19】

I L - 12 が一本鎖 I L - 12 である、請求項 18 記載の H V J - E。

【請求項 20】

請求項 6 もしくは 7 に記載の融合タンパク質または請求項 13 もしくは 14 に記載のタンパク質複合体をエンベロープに含有する、請求項 18 記載の H V J - E。

【請求項 21】

請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の H V J - E を有効成分として含む、抗癌剤。

【請求項 22】

メラノーマ、前立腺癌、膀胱癌および大腸癌からなる群より選択される癌の治療または予防に用いられる、請求項 21 記載の抗癌剤。

【請求項 23】

1 回当たりの投与量が、H V J - E として 1000 H A U 以下であり、かつ該 H V J - E に含まれる I L - 12 として 100 p g 以下であることを特徴とする、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の H V J - E を有効成分として含む抗癌剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0083】

8. Z Z - s c I L 12 結合型 F c - H V J - E と、非結合 s c I L 12 および H V J - E の併用投与との抗癌作用の比較

Z Z - s c I L 12 結合型 F c - H V J - E ( H V J - E : 100 H A U、I L - 12 : 250 p g )、または Z Z ドメインを有していないため F c - H V J - E とは結合しない T a g - s c I L 12 ( I L - 12 : 250 p g ) と H V J - E 100 H A U との混合液とを、上記同様 F 10 メラノーマを注入し腫瘍が約 2 ~ 4 m m になったマウスに腫瘍内に 2 日おきに 3 回投与した。初回投与から 14 日目において、各マウスの腫瘍を観察し、完全に腫瘍が消失したマウスの割合を図 13 に示す。Z Z - s c I L 12 結合型 F c - H V J - E を投与した群では 30 % 以上で腫瘍が全く消失し、それ以後再発することなく 90 日後でも生存していた。一方、F c - H N - H V J - E と結合しない T a g - s c I L 12 と F c - H N - H V J - E とを共投与した群では、5 % 程度しか腫瘍寛解が認められ

なかった（図 13）。このことから、IL - 12 と HVJ - E とが結合して複合体を形成することで強い抗腫瘍活性を示すことがわかった。

このことは、ZZ - sc IL 12 結合型Fc - HVJ - E の抗癌作用は、IL - 12 と HVJ - E とが結合して複合体を形成した状態で癌細胞に作用することによって、IL - 12 と HVJ - E というそれぞれに抗癌作用を奏するものの単なる組合せによる効果の増大を大きく上回るということを示している。