

【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23年5月19日(2011.5.19)

【公表番号】特表2009-533024(P2009-533024A)

【公表日】平成21年9月17日(2009.9.17)

【年通号数】公開・登録公報2009-037

【出願番号】特願2009-504337(P2009-504337)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/00 B

C 0 7 K 14/705

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/00 C

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月2日(2010.4.2)

【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】

細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子をインビトロで同定する方法であって、

(a) 単離された組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を、トランスコバラミンまたはその断片と、候補の調節因子の存在下で接触させる工程、

(b) 該トランスコバラミン受容体に結合した該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該結合したトランスコバラミンの量を、抗体が存在しない条件下で結合した量と比較する工程、

を含み、該候補の調節因子が存在しない条件下と比較した、該候補の調節因子の存在下で結合したトランスコバラミンの量の減少または増加が、該候補の調節因子が細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子であることを示す、方法。

【請求項 2】

細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子をインビトロで同定する方法であって、

(a) トランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片をコードする外因性ポリヌクレオチドを含む細胞を、候補の調節因子の存在下でトランスコバラミンと接触させる工程、

(b) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を、該候補の調節因子が存在しない条件下で取り込まれた量と比較する工程、

を含み、該候補の調節因子が存在しない条件下と比較した、該候補の調節因子の存在下で該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量の減少または増加が、該候補の調節因子が細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子であることを示す、方法。

【請求項 3】

前記外因性ポリヌクレオチドに、配列番号 2 もしくは 3 に示される配列、またはそれらの断片が含まれている、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記候補の調節因子が抗体である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

細胞へのコバラミンの取り込みを阻害するヒト抗体をインビトロで同定する方法であって、

(a) 単離された組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を、トランスコバラミンまたはその断片と、トランスコバラミン受容体に特異的なヒト抗体の存在下で接触させる工程、

(b) 該トランスコバラミン受容体に結合した該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該結合したトランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で結合した量と比較する工程

を含み、該抗体の存在下で結合したトランスコバラミンの量の減少は、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することを示す、方法。

【請求項 6】

細胞へのコバラミンの取り込みを阻害するヒト抗体をインビトロで同定する方法であって、

(a) 外因性のトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を発現する細胞を、該トランスコバラミン受容体に特異的に結合するヒト抗体の存在下でトランスコバラミンと接触させる工程、

(b) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で取り込まれた量と比較する工程

を含み、該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量の減少は、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みの阻害因子であることを示す、方法。

【請求項 7】

細胞へのコバラミンの取り込みを阻害するヒト抗体を生産する方法であって、精製された組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその免疫原性部分で、ヒト抗体ポリペプチドを発現する非ヒトトランスジェニック動物を免疫化することにより、トランスコバラミン受容体に特異的なヒト抗体を生産する工程を含み、該組み換え生成されたトランスコバラミンポリペプチドは、細胞が該組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドを発現するように、プロモーター配列に動作可能であるように連結されているトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片をコードする外因性ポリヌクレオチドを含む該細胞から精製される、方法。

【請求項 8】

前記外因性ポリヌクレオチドに、配列番号 2 もしくは 3 に示される配列、またはそれらの断片が含まれている、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することを実証する工程をさらに含む、請求項 7 に記載の方法であって、

(a) 単離された組み換え発現されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を、トランスコバラミンまたはその断片と、該抗体の存在下で接触させる工程、

(b) 該トランスコバラミン受容体ポリペプチドに結合した該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該結合したトランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で結合した量と比較する工程

を含み、結合したトランスコバラミンの量の減少が、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することを示す、方法。

【請求項 10】

前記抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することをインビトロでまたは非ヒト動物において実証する工程をさらに含む、請求項 7 に記載の方法であって、

(a) 外因性のトランスコバラミン受容体ポリペプチドを発現する細胞を、トランスコバラミンと、該抗体の存在下で接触させる工程、

(b) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で取り込まれた量と比較する工程

を含み、ここで、該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量の減少は、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みの阻害因子であることを示す、方法。

【請求項 11】

前記トランスコバラミン受容体ポリペプチドに、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列またはその断片が含まれている、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

細胞によるコバラミンの取り込みを阻害するための組成物であって、トランスコバラミン受容体をコードするポリヌクレオチドに対して標的化させられた 8 から 30 ヌクレオチドの長さの二本鎖オリゴヌクレオチドの有効量を含み、該オリゴヌクレオチドがトランスコバラミン受容体の発現を阻害する、組成物。

【請求項 13】

前記オリゴヌクレオチドに、配列番号 2 または 3 のいずれか 1 項に示される配列の一部が含まれている、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドに、配列番号 6 ~ 18 のいずれか 1 項に示される配列が含まれている、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 15】

細胞の中でのトランスコバラミン受容体遺伝子の発現を阻害するための二本鎖のリボ核酸 (dsRNA) であって、該 dsRNA は、互いに相補的である少なくとも 2 つの配列

を含み、センス鎖には第 1 の配列が含まれ、アンチセンス鎖には、トランスコバラミン受容体をコードする mRNA の少なくとも一部に対して実質的に相補的である相補性の領域を含む第 2 の配列が含まれており、該相補性の領域は 30 ヌクレオチド未満の長さであり、該 dsRNA は、該トランスコバラミン受容体を発現する細胞と接触すると、該トランスコバラミン受容体の発現を少なくとも 20 % を阻害する、二本鎖のリボ核酸。

【請求項 16】

前記センス鎖に、配列番号 2 または 3 のいずれかに示される配列の一部が含まれている、請求項 15 に記載の dsRNA。

【請求項 17】

患者の腫瘍、神経疾患、免疫関連疾患、炎症、または神経疾患を処置あるいは予防するための組成物であって、請求項 15 に記載の dsRNA を含む組成物。

【請求項 18】

細胞によるコバラミンの取り込みを促進するための組成物であって、トランスコバラミン受容体またはその断片をコードする配列が含まれているポリヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 19】

前記ポリヌクレオチドに、前記トランスコバラミン受容体またはその断片をコードする配列に動作可能であるように連結されたプロモーター配列がさらに含まれている、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

細胞によるコバラミンの取り込みを阻害するための組成物であって、トランスコバラミン受容体の細胞外ドメインを含む組み換え生成されたポリペプチドの有効量を含み、該組み換え生成されたポリペプチドがトランスコバラミンに結合する、組成物。

【請求項 21】

前記トランスコバラミン受容体が配列番号 1 に示される配列を有している、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

患者の腫瘍、神経疾患、免疫関連疾患、炎症、または神経性疾患を処置あるいは予防するための組成物であって、トランスコバラミン受容体の細胞外ドメインを含む組み換え生成されたポリペプチドの有効量を含み、該組み換え生成されたポリペプチドがトランスコバラミンに結合する、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

関連する実施形態においては、本発明には、患者の腫瘍、神経学的疾患、免疫関連疾患、炎症、または神経学的疾患を処置あるいは予防する方法が含まれる。この方法には、上記患者に、トランスコバラミン受容体の細胞外ドメインが含まれている組み換え生成されたポリペプチドの有効量を投与する工程が含まれる。ここでは、上記組み換え生成されたポリペプチドはトランスコバラミンに結合する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子を同定する方法であって、

(a) 単離された組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を、トランスコバラミンまたはその断片と、候補の調節因子の存在下で接触させる工程、

(b) 該トランスコバラミン受容体に結合した該トランスコバラミンの量を決定する工

程、および

(c) 該結合したトランスコバラミンの量を、抗体が存在しない条件下で結合した量と比較する工程、

を含み、該候補の調節因子が存在しない条件下と比較した、該候補の調節因子の存在下で結合したトランスコバラミンの量の減少または増加が、該候補の調節因子が細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子であることを示す、方法。

(項目2)

細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子を同定する方法であって、

(a) トランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片をコードする外因性ポリヌクレオチドを含む細胞を、候補の調節因子の存在下でトランスコバラミンと接触させる工程、

(b) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を、該候補の調節因子が存在しない条件下で取り込まれた量と比較する工程、

を含み、該候補の調節因子が存在しない条件下と比較した、該候補の調節因子の存在下で該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量の減少または増加が、該候補の調節因子が細胞へのコバラミンの取り込みの調節因子であることを示す、方法。

(項目3)

前記外因性ポリヌクレオチドに、配列番号2もしくは3に示される配列、またはそれらの断片が含まれている、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記候補の調節因子が抗体である、項目1または2に記載の方法。

(項目5)

細胞へのコバラミンの取り込みを阻害するヒト抗体を同定する方法であって、

(a) 単離された組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を、トランスコバラミンまたはその断片と、トランスコバラミン受容体に特異的なヒト抗体の存在下で接触させる工程、

(b) 該トランスコバラミン受容体に結合した該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該結合したトランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で結合した量と比較する工程

を含み、該抗体の存在下で結合したトランスコバラミンの量の減少は、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することを示す、方法。

(項目6)

細胞へのコバラミンの取り込みを阻害するヒト抗体を同定する方法であって、

(a) 外因性のトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を発現する細胞を、該トランスコバラミン受容体に特異的に結合するヒト抗体の存在下でトランスコバラミンと接触させる工程、

(b) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で取り込まれた量と比較する工程

を含み、該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量の減少は、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みの阻害因子であることを示す、方法。

(項目7)

細胞へのコバラミンの取り込みを阻害するヒト抗体を生産する方法であって、精製された組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその免疫原性部分で、ヒト抗体ポリペプチドを発現する非ヒトトランスジェニック動物を免疫化することにより、トランスコバラミン受容体に特異的なヒト抗体を生産する工程を含み、該組み換え生成されたトランスコバラミンポリペプチドは、細胞が該組み換え生成されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドを発現するように、プロモーター配列に動作可能であるように

連結されているトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片をコードする外因性ポリヌクレオチドを含む該細胞から精製される、方法。

(項目 8)

前記外因性ポリヌクレオチドに、配列番号 2 もしくは 3 に示される配列、またはそれらの断片が含まれている、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することを実証する工程をさらに含む、項目 7 に記載の方法であって、

(a) 単離された組み換え発現されたトランスコバラミン受容体ポリペプチドまたはその断片を、トランスコバラミンまたはその断片と、該抗体の存在下で接触させる工程、

(b) 該トランスコバラミン受容体ポリペプチドに結合した該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該結合したトランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で結合した量と比較する工程

を含み、結合したトランスコバラミンの量の減少が、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することを示す、方法。

(項目 10)

前記抗体が細胞へのコバラミンの取り込みを阻害することを実証する工程をさらに含む、項目 7 に記載の方法であって、

(a) 外因性のトランスコバラミン受容体ポリペプチドを発現する細胞を、トランスコバラミンと、候補の調節因子の存在下で接触させる工程、

(b) 該細胞によって取り込まれた該トランスコバラミンの量を決定する工程、および

(c) 該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量を、該抗体が存在しない条件下で取り込まれた量と比較する工程

を含み、ここで、該細胞によって取り込まれたトランスコバラミンの量の減少は、該抗体が細胞へのコバラミンの取り込みの阻害因子であることを示す、方法。

(項目 11)

前記トランスコバラミン受容体ポリペプチドに、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列またはその断片が含まれている、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 12)

細胞によるコバラミンの取り込みを阻害する方法であって、細胞を、トランスコバラミン受容体をコードするポリヌクレオチドに対して標的化させられた 8 から 30 ヌクレオチドの長さの二本鎖オリゴヌクレオチドの有効量と接触させる工程を含み、該オリゴヌクレオチドがトランスコバラミン受容体の発現を阻害する、方法。

(項目 13)

前記オリゴヌクレオチドに、配列番号 2 または 3 のいずれか 1 項に示される配列の一部が含まれている、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記オリゴヌクレオチドに、配列番号 6 ~ 18 のいずれか 1 項に示される配列が含まれている、項目 12 に記載の方法。

(項目 15)

細胞の中でのトランスコバラミン受容体遺伝子の発現を阻害するための二本鎖のリボ核酸 (dsRNA) であって、該 dsRNA は、互いに相補的である少なくとも 2 つの配列を含み、センス鎖には第 1 の配列が含まれ、アンチセンス鎖には、トランスコバラミン受容体をコードする mRNA の少なくとも一部に対して実質的に相補的である相補性の領域を含む第 2 の配列が含まれており、該相補性の領域は 30 ヌクレオチド未満の長さであり、該 dsRNA は、該トランスコバラミン受容体を発現する細胞と接触すると、該トランスコバラミン受容体の発現を少なくとも 20 % を阻害する、二本鎖のリボ核酸。

(項目 16)

前記センス鎖に、配列番号 2 または 3 のいずれかに示される配列の一部が含まれている、

項目 1 5 に記載の d s R N A。

(項目 1 7)

患者の腫瘍、神経疾患、免疫関連疾患、炎症、または神経疾患を処置あるいは予防する方法であって、項目 1 5 に記載の d s R N A を該患者に投与する工程を含む方法。

(項目 1 8)

細胞によるコバラミンの取り込みを促進する方法であって、細胞に、トランスコバラミン受容体またはその断片をコードする配列が含まれているポリヌクレオチドを導入する工程を含む方法。

(項目 1 9)

前記ポリヌクレオチドに、前記トランスコバラミン受容体またはその断片をコードする配列に動作可能であるように連結されたプロモーター配列がさらに含まれている、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

細胞によるコバラミンの取り込みを阻害する方法であって、細胞を、トランスコバラミン受容体の細胞外ドメインを含む組み換え生成されたポリペプチドの有効量と接触させる工程を含み、該組み換え生成されたポリペプチドがトランスコバラミンに結合する、方法。

(項目 2 1)

前記トランスコバラミン受容体が配列番号 1 に示される配列を有している、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

患者の腫瘍、神経疾患、免疫関連疾患、炎症、または神経性疾患を処置あるいは予防する方法であって、該患者に、トランスコバラミン受容体の細胞外ドメインを含む組み換え生成されたポリペプチドの有効量を投与する工程を含み、該組み換え生成されたポリペプチドがトランスコバラミンに結合する、方法。