

【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5月11日(2006.5.11)

【公表番号】特表2003-519481(P2003-519481A)

【公表日】平成15年6月24日(2003.6.24)

【出願番号】特願2001-551104(P2001-551104)

【国際特許分類】

**C 1 2 N 15/09 (2006.01)**

**A 6 1 K 39/395 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 K 14/705 (2006.01)**

**C 0 7 K 16/28 (2006.01)**

**C 0 7 K 19/00 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/15 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/19 (2006.01)**

**C 1 2 N 1/21 (2006.01)**

**C 1 2 P 21/02 (2006.01)**

**C 1 2 Q 1/02 (2006.01)**

**G 0 1 N 33/53 (2006.01)**

**G 0 1 N 33/566 (2006.01)**

**C 1 2 N 5/10 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/22 (2006.01)**

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/566

C 1 2 N 5/00 A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/24

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月7日(2006.3.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

配列番号 2 のアミノ酸 1-348を含むポリペプチドおよび配列番号 4 のアミノ酸 1-348を含むポリペプチドからなる群から選択される参照ポリペプチドと少なくとも 80%の同一性を有するポリペプチドをコードする核酸配列を含む単離ポリヌクレオチド、ここで該ポリペプチドはNogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する。

## 【請求項 2】

ポリペプチドが、参照ポリペプチドと少なくとも 90%の同一性を有する、請求項 1 のポリヌクレオチド。

## 【請求項 3】

ポリペプチドが、参照ポリペプチドと少なくとも 95%の同一性を有する、請求項 2 のポリヌクレオチド。

## 【請求項 4】

ポリペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸 1-348を含むポリペプチドおよび配列番号 4 のアミノ酸 1-348を含むポリペプチドからなる群から選択される、請求項 3 のポリヌクレオチド。

## 【請求項 5】

N g R L R R N T領域、N g R L R R領域、およびN g R L R R C T領域を含むNogoレセプター(N g R)ポリペプチドフラグメントをコードする核酸配列を含む単離ポリヌクレオチド、ここで該ポリペプチドフラグメントはNogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する。

## 【請求項 6】

N g Rポリペプチドフラグメントが、ヒトN g Rポリペプチドフラグメントである、請求項 5 のポリヌクレオチド。

## 【請求項 7】

N g Rポリペプチドフラグメントが、マウスN g Rポリペプチドフラグメントである、請求項 5 のポリヌクレオチド。

## 【請求項 8】

配列番号 2 のアミノ酸 1-348を含むポリペプチドおよび配列番号 4 のアミノ酸 1-348を含むポリペプチドからなる群から選択されるポリペプチドをコードする核酸配列を含む単離ポリヌクレオチド、ここで、該ポリペプチドは異種ポリペプチドに融合しており、また、該ポリペプチドは、Nogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する。

## 【請求項 9】

配列番号 2 のアミノ酸 1-348の少なくとも 50の連続アミノ酸または配列番号 4 のアミノ酸 1-348の少なくとも 50の連続アミノ酸を含む可溶性Nogoレセプターポリペプチドをコードする核酸配列を含む単離ポリヌクレオチド、ここで、該ポリペプチドはNogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する。

## 【請求項 10】

可溶性Nogoレセプターポリペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸 1-348の少なくとも 60の連続アミノ酸または配列番号 4 のアミノ酸 1-348の少なくとも 60の連続アミノ酸を含む、請求項 9 のポリヌクレオチド。

## 【請求項 11】

可溶性Nogoレセプターポリペプチドが、配列番号 2 のアミノ酸 1-348の少なくとも 70の連続アミノ酸または配列番号 4 のアミノ酸 1-348の少なくとも 70の連続アミノ酸を含む、請求項 10 のポリヌクレオチド。

## 【請求項 12】

ポリペプチドフラグメントが、N g R L R R領域、N g R L R R N T領域、およびN g R L R R C T領域を含む、請求項 9、10、または 11 のいずれかのポリヌクレオチド。

ド。

【請求項 13】

ポリヌクレオチドが、1以上の発現制御エレメントに作動可能なように連結している、請求項1～12の何れかのポリヌクレオチド。

【請求項 14】

請求項1～13の何れかのポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 15】

請求項1～13の何れかのポリヌクレオチドまたは請求項14のベクターを含む宿主細胞であって、ヒトを形成することができる細胞ではない該宿主細胞。

【請求項 16】

真核細胞である、請求項15の宿主細胞。

【請求項 17】

請求項15または16の宿主細胞により発現されるNogoレセプターポリペプチド。

【請求項 18】

配列番号2のアミノ酸1-348および配列番号4のアミノ酸1-348からなる群から選択される参照アミノ酸配列と少なくとも80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む単離ポリペプチドであって、Nogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する該単離ポリペプチド。

【請求項 19】

アミノ酸配列が、参照アミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有する、請求項18のポリペプチド。

【請求項 20】

アミノ酸配列が、参照アミノ酸配列と少なくとも95%の同一性を有する、請求項19のポリペプチド。

【請求項 21】

ポリペプチドが、配列番号2のアミノ酸1-348を含むポリペプチドおよび配列番号4のアミノ酸1-348を含むポリペプチドからなる群から選択される、請求項20のポリペプチド。

【請求項 22】

N g R L R R N T領域、N g R L R R領域、およびN g R L R R C T領域を含む単離N g Rポリペプチドフラグメントであって、Nogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する該ポリペプチドフラグメント。

【請求項 23】

ヒト由来である、請求項22のN g Rポリペプチドフラグメント。

【請求項 24】

マウス由来である、請求項22のN g Rポリペプチドフラグメント。

【請求項 25】

異種ポリペプチドに融合している、配列番号2のアミノ酸1-348および配列番号4のアミノ酸1-348からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む単離ポリペプチドであって、Nogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する、該単離ポリペプチド。

【請求項 26】

配列番号2のアミノ酸1-348の少なくとも50の連続アミノ酸または配列番号4のアミノ酸1-348の少なくとも50の連続アミノ酸を含む単離可溶性ポリペプチドフラグメントであって、Nogoレセプター仲介神経突起伸長阻害を阻害する該単離可溶性ポリペプチドフラグメント。

【請求項 27】

配列番号2のアミノ酸1-348の少なくとも60の連続アミノ酸または配列番号4のアミノ酸1-348の少なくとも60の連続アミノ酸を含む、請求項26の可溶性ポリペプチドフラグメント。

【請求項 28】

配列番号2のアミノ酸1-348の少なくとも70の連続アミノ酸または配列番号4のアミノ

酸1-348の少なくとも70の連続アミノ酸を含む、請求項27の可溶性ポリペプチドフラグメント。

【請求項29】

ポリペプチドフラグメントが、NgRLRR領域、NgRLRRNT領域、およびNgRLRRCT領域を含む、請求項26、27、または28のいずれかの可溶性ポリペプチドフラグメント。

【請求項30】

請求項18～29のいずれかのポリペプチドまたはポリペプチドフラグメントに特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合性フラグメント。

【請求項31】

ポリクローナル抗体である請求項30の抗体またはそのフラグメント。

【請求項32】

モノクローナル抗体である請求項30の抗体またはそのフラグメント。

【請求項33】

ヒト化抗体である請求項30～32のいずれかの抗体またはそのフラグメント。

【請求項34】

ヒト抗体である請求項30～33のいずれかの抗体またはそのフラグメント。

【請求項35】

請求項1～13の何れかのポリヌクレオチド、請求項15または16の何れかの宿主細胞、請求項18～29の何れかのポリペプチド、または請求項30～34の何れかの抗体、および担体を含む、組成物。

【請求項36】

ニューロンと、Nogoレセプター(NgR)アンタゴニストを接触させることを含む、神経突起伸長を促進するインビトロの方法であって、該NgRアンタゴニストが以下からなる群から選択される方法；

(a) 単離NgRポリペプチド、および、

(b) NgRポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント、ここで、該NgRアンタゴニストはCNSミエリン誘導神経突起伸長阻害を阻害する。

【請求項37】

ニューロンと、Nogoレセプター(NgR)アンタゴニストを接触させることを含む、軸索再生を促進するインビトロの方法であって、該NgRアンタゴニストが以下からなる群から選択される方法；

(a) 単離NgRポリペプチド、および、

(b) NgRポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント、ここで、該NgRアンタゴニストはCNSミエリン誘導神経突起伸長阻害を阻害する。

【請求項38】

NgRアンタゴニストを含む神経突起伸長を促進する医薬組成物であって、該NgRアンタゴニストが以下からなる群から選択される医薬組成物；

(a) 単離NgRポリペプチド、および、

(b) NgRポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント、ここで、該NgRアンタゴニストはCNSミエリン誘導神経突起伸長阻害を阻害する。

【請求項39】

NgRアンタゴニストを含む軸索再生を促進する医薬組成物であって、該NgRアンタゴニストが以下からなる群から選択される医薬組成物；

(a) 単離NgRポリペプチド、および、

(b) NgRポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント、ここで、該NgRアンタゴニストはCNSミエリン誘導神経突起伸長阻害を阻害する。

【請求項40】

NgRアンタゴニストを含む哺乳類における中枢神経系(CNS)疾患、異常、または損傷の治療のための医薬組成物であって、該NgRアンタゴニストが以下からなる群から選

択される医薬組成物；

(a) 単離 NgR ポリペプチド、および、

(b) NgR ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント、ここで、該 NgR アンタゴニストは CNS ミエリン誘導神経突起伸長阻害を阻害するか、または、軸索再生を促進する。

【請求項 41】

さらに担体を含む請求項 38 ~ 40 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 42】

非経口投与、皮下投与、静脈投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮的投与、口内投与、経口投与、微量注入投与、経腸投与および局所投与からなる群から選択される経路による投与用に製剤される、請求項 41 の医薬組成物。

【請求項 43】

該 NgR ポリペプチドが配列番号 2 のアミノ酸 1-348 および配列番号 4 のアミノ酸 1-348 からなる群から選択される参照アミノ酸配列と少なくとも 80% の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 36 ~ 37 のいずれかの方法または請求項 38 ~ 42 のいずれかの組成物。

【請求項 44】

該アミノ酸配列が該参照アミノ酸配列と少なくとも 90% の同一性を有する請求項 43 の方法または組成物。

【請求項 45】

該アミノ酸配列が該参照アミノ酸配列と少なくとも 95% の同一性を有する請求項 44 の方法または組成物。

【請求項 46】

該アミノ酸配列が該参照アミノ酸配列と同一である請求項 45 の方法または組成物。

【請求項 47】

該 NgR ポリペプチドが、NgR LRRNT 領域、NgR LRR 領域、および NgR LRRCT 領域を含む単離 Nogo レセプター (NgR) ポリペプチドフラグメントである請求項 36 ~ 37 のいずれかの方法または請求項 38 ~ 42 のいずれかの組成物。

【請求項 48】

該 NgR ポリペプチドフラグメントがヒト NgR ポリペプチドフラグメントである請求項 47 の方法または組成物。

【請求項 49】

該 NgR ポリペプチドフラグメントがマウス NgR ポリペプチドフラグメントである請求項 47 の方法または組成物。

【請求項 50】

該 NgR ポリペプチドが配列番号 2 のアミノ酸 1-348 の少なくとも 50 の連続アミノ酸または配列番号 4 のアミノ酸 1-348 の少なくとも 50 の連続アミノ酸を含む NgR 細胞外ドメインフラグメントである請求項 36 ~ 37 のいずれかの方法または請求項 38 ~ 42 のいずれかの組成物。

【請求項 51】

該 NgR 細胞外ドメインフラグメントが配列番号 2 のアミノ酸 1-348 の少なくとも 60 の連続アミノ酸または配列番号 4 のアミノ酸 1-348 の少なくとも 60 の連続アミノ酸を含む請求項 50 の方法または組成物。

【請求項 52】

該 NgR 細胞外ドメインフラグメントが配列番号 2 のアミノ酸 1-348 の少なくとも 70 の連続アミノ酸または配列番号 4 のアミノ酸 1-348 の少なくとも 70 の連続アミノ酸を含む請求項 51 の方法または組成物。

【請求項 53】

該 NgR 細胞外ドメインフラグメントが、NgR LRR 領域、NgR LRRNT 領域、および NgR LRRCT 領域を含む、請求項 50 ~ 52 のいずれかの方法または組成

物。

【請求項 5 4】

該 N g R ポリペプチドまたはポリペプチドフラグメントがさらに異種ポリペプチドを含む、請求項 3 6 ~ 3 7 または 4 3 ~ 5 3 のいずれかの方法または請求項 3 8 ~ 5 3 のいずれかの組成物。

【請求項 5 5】

該異種ポリペプチドがグルタチオン S - トランスフェラーゼ ( G S T ) である、請求項 5 4 の方法または組成物。

【請求項 5 6】

異種ポリペプチドが、ヒスチジntag ( H i s タグ ) である、請求項 5 4 の方法または組成物。

【請求項 5 7】

異種ポリペプチドが、アルカリホスファターゼ ( A P ) である、請求項 5 4 の方法または組成物。

【請求項 5 8】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号 2 のアミノ酸 1-473 および配列番号 4 のアミノ酸 1-473 からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる N g R ポリペプチドに特異的に結合する請求項 3 6 ~ 3 7 のいずれかの方法または請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれかの組成物。

【請求項 5 9】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントが、配列番号 2 のアミノ酸 1-473 および配列番号 4 のアミノ酸 1-473 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる N g R ポリペプチドに特異的に結合する請求項 5 8 の方法または組成物。

【請求項 6 0】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントが配列番号 2 のアミノ酸 1-348 および配列番号 4 のアミノ酸 1-348 からなる群から選択されるアミノ酸配列からなる N g R ポリペプチドに特異的に結合する請求項 5 9 の方法または組成物。

【請求項 6 1】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントが細胞表面に発現するポリペプチドに特異的に結合し、該ポリペプチドが、配列番号 2 をコードするポリヌクレオチドおよび配列番号 4 をコードするポリヌクレオチドからなる群から選択されるポリヌクレオチドによってコードされる、請求項 3 6 ~ 3 7 のいずれかの方法または請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれかの組成物。

【請求項 6 2】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントがポリクローナルである請求項 3 6 ~ 3 7 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの方法または請求項 3 8 ~ 4 2 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの組成物。

【請求項 6 3】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントがモノクローナルである請求項 3 6 ~ 3 7 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの方法または請求項 3 8 ~ 4 2 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの組成物。

【請求項 6 4】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントがヒト由来である請求項 3 6 ~ 3 7 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの方法または請求項 3 8 ~ 4 2 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの組成物。

【請求項 6 5】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントがキメラである請求項 3 6 ~ 3 7 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの方法または請求項 3 8 ~ 4 2 または 5 8 ~ 6 1 のいずれかの組成物。

【請求項 6 6】

該抗体またはその抗原結合性フラグメントがヒト化されている請求項 3 6 ~ 3 7 または

５８～６１のいずれかの方法または請求項３８～４２または５８～６１のいずれかの組成物。

【請求項６７】

該抗原結合性フラグメントがＦａｂ断片である請求項３６～３７または５８～６１のいずれかの方法または請求項３８～４２または５８～６１のいずれかの組成物。

【請求項６８】

該抗原結合性フラグメントがＦａｂ'断片である請求項３６～３７または５８～６１のいずれかの方法または請求項３８～４２または５８～６１のいずれかの組成物。

【請求項６９】

該抗原結合性フラグメントがＦ（ａｂ'）<sub>２</sub>断片である請求項３６～３７または５８～６１のいずれかの方法または請求項３８～４２または５８～６１のいずれかの組成物。

【請求項７０】

該ニューロンが哺乳類細胞である請求項３６～３７のいずれかの方法。

【請求項７１】

該哺乳類細胞がヒト細胞である請求項７０の方法。

【請求項７２】

ＣＮＳ疾患、異常、または損傷が、頭または大脳の外傷、脊髄損傷、脳卒中、または脱髄疾患からなる群から選択される、請求項４０の組成物。

【請求項７３】

脱髄疾患が、多発性硬化症、单相性脱髄、脳脊髄炎、多病巣性白質脳症、全脳炎、マルキアファ－ヴァ－ビニャーミ病、橋角部ミエリン溶解、副腎脳白質ジストロフィー、ペリツェ－ウス－メルツバッヒャー病、海綿状変性、アレクサンダー病、キャナヴァン病、異染色性白質萎縮およびクラッベ病からなる群から選択される、請求項７２の組成物。