

【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 16 年 9 月 9 日 (2004.9.9)

【公表番号】特表 2001-519643 (P2001-519643A)

【公表日】平成 13 年 10 月 23 日 (2001.10.23)

【出願番号】特願 平 9-509803

【国際特許分類第 7 版】

C 1 2 N 15/09

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/47

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 N 5/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成 15 年 8 月 18 日 (2003.8.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成15年8月18日

特許庁長官殿



1. 事件の表示 平成9年特許願第509803号
2. 補正をする者
- 住 所 ドイツ国 デイー-82152 マーティンスライド
アム クロプファースピッツ 19
- 名 称 モルフォシス アクチェンゲゼルシャフト
3. 代理人
- 住 所 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1
関鉄つくばビル6階
電話 (029) 841-2001
- 氏 名 (~~10297~~) 弁理士 清水 初志
A297
4. 補正対象書類名 明細書
5. 補正対象項目名 明細書及び請求の範囲
6. 補正の内容 別紙の通り

- (1) 明細書第9頁第18行目の「λ」を「κ」に補正する。
(2) 請求の範囲を別紙の通り補正する。



方 式 審 査



請求の範囲

1. (ポリ) ペプチドライブラリーの作製に適当な1つまたは複数の(ポリ) ペプチド配列をコードする1つまたは複数の核酸配列を組み立てる方法であって、該(ポリ) ペプチド配列がアミノ酸コンセンサス配列を含むものであり、以下の段階を含む方法：
 - (a) 少なくとも3つの相同蛋白質のコレクションから、少なくとも1つのアミノ酸コンセンサス配列を含む1つまたは複数の(ポリ) ペプチド配列を導き出す段階；
 - (b) 選択的に、該(ポリ) ペプチド配列内、または該(ポリ) ペプチドもしくは他の(ポリ) ペプチド配列の間において、アミノ酸の間の好ましくない相互作用を除去するため修飾される、該(ポリ) ペプチド配列内のアミノ酸を同定する段階；
 - (c) 各々の該(ポリ) ペプチド配列の中で、少なくとも1つの構造的サブ要素を同定する段階；
 - (d) 各々の該(ポリ) ペプチド配列を、対応する核酸コード配列に逆翻訳する段階；
 - (e) 該サブ要素をコードするサブ配列の末端に隣接する領域または末端の間にある領域に切断部位を組み立てる段階であって、該切断部位の各々が、
 - (ea) 各々の該核酸コード配列内では唯一であり；
 - (eb) すべての該核酸コード配列の対応するサブ配列に共通である段階。
2. 切断部位はセットの間で唯一であるというさらなる条件で、各セットについて請求項1に記載される各段階の実行を含む、1つまたは複数の核酸配列の2つまたはそれ以上のセットを組み立てる方法。
3. セットのうち少なくとも2つが、少なくとも3つの相同蛋白質の同じコレクションから導き出される、請求項2記載の方法。
4. 組立段階に核酸コード配列の合成がさらに含まれる、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。
5. 核酸コード配列のベクターへのクローニングをさらに含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

6. 好ましくない相互作用の除去により（ポリ）ペプチドの発現が増大される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

7. 以下の段階をさらに含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法：

(f) サブ配列の末端に隣接する領域または末端の間にある領域に位置する切断部位の少なくとも2つを切断する段階；および

(g) 該サブ配列を異なる配列と交換する段階；および

(h) 選択的に、段階(f)および(g)を1回またはそれ以上繰り返す段階。

8. 異なる配列が、同一または異なる（ポリ）ペプチドに由来する同一または異なるサブ要素をコードする異なるサブ配列からなる群より選択される、請求項7記載の方法。

9. 異なる配列が

(i) ゲノム配列またはゲノム配列に由来する配列、

(ii) 再配置したゲノム配列または再配置したゲノム配列に由来する配列、および

(iii) 無作為配列

からなる群より選択される、請求項7または8記載の方法。

10. 核酸コード配列の発現をさらに含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

11. 以下の段階をさらに含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法：

(i) 発現後に、得られた（ポリ）ペプチドを所望の性質についてスクリーニングする段階、

(k) 選択的に、段階(i)で得られた1つまたは複数の（ポリ）ペプチドをコードする核酸配列について、段階(f)から(i)を1回またはそれ以上繰り返す段階。

12. 所望の性質が、標的分子に対して最適化した親和性または特異性、最適化した酵素活性、最適化した発現収量、最適化した安定性、および最適化した可溶性からなる群より選択される、請求項11記載の方法。

13. 切断部位が制限酵素によって切断される部位である、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

14. 構造的サブ要素が1～150アミノ酸を含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

15. 構造的サブ要素が3～25アミノ酸を含む、請求項14記載の方法。
16. 核酸がDNAである、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。
17. (ポリ) ペプチドが特定の種に特徴的なアミノ酸パターンを有する、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。
18. 種がヒトである、請求項17記載の方法。
19. (ポリ) ペプチドが免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーまたは誘導体の少なくとも一部である、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。
20. 免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーまたは誘導体が免疫グロブリンファミリーのメンバーまたは誘導体である、請求項19記載の方法。
21. (ポリ) ペプチドが、構造的サブ要素がフレームワーク領域(FR) 1、2、3、もしくは4、または相補性決定領域(CDR) 1、2、もしくは3であるH鎖もしくはL鎖可変領域であるか、またはこれに由来する、請求項19または20記載の方法。
22. (ポリ) ペプチドが、HuCALコンセンサス遺伝子：V κ 1、V κ 2、V κ 3、V κ 4、V λ 1、V λ 2、V λ 3、VH1A、VH1B、VH2、VH3、VH4、VH5、VH6、C κ 、C λ 、CH1であるかもしくはこれに由来する、または該HuCALコンセンサス遺伝子の任意の組み合わせである、請求項20または21記載の方法。
23. 免疫グロブリンファミリーの誘導体または組み合わせが、Fv、ジスルフィド結合したFv、単鎖Fv (scFv)、またはFabフラグメントである、請求項20～22のいずれか一項に記載の方法。
24. 誘導体が、H鎖CDR3サブ要素をコードする無作為サブ配列を含む、HuCAL VH3コンセンサス遺伝子とHuCAL V κ 2コンセンサス遺伝子との組み合わせを有するscFvフラグメントである、請求項22～23記載の方法。
25. (ポリ) ペプチド配列または(ポリ) ペプチドの少なくとも一部が、それぞれ、少なくとも1つの付加的部分をコードする配列または少なくとも1つの付加的部分に接続する、請求項1～24のいずれか一項に記載の方法。
26. 接続が、それぞれ、隣接する核酸配列またはアミノ酸配列を介して形成される、請求項25記載の方法。
27. 付加的部分が、毒素、サイトカイン、受容体酵素、金属イオンに結合することのできる部分、ペプチド、検出および／もしくは精製に適当な標識、またはホ

もしくはヘテロ結合ドメインである、請求項25～26に記載の方法。

28. 核酸配列の発現により、生物学的活性および／または特異性のレパートリーの生成、好ましくは普遍的フレームワークに基づくレパートリーの生成に至る、請求項10～27のいずれか一項に記載の方法。

29. 請求項1～28のいずれか一項に記載の方法によって得られる核酸配列。

30. 請求項1～28のいずれか一項に記載の方法によって得られる核酸配列のコレクション。

31. 請求項5～28のいずれか一項に記載の方法によって得られる組み換えベクター。

32. 請求項5～30のいずれか一項に記載の方法によって得られる組み換えベクターのコレクション。

33. 請求項31記載の組み換えベクターで形質転換した宿主細胞。

34. 請求項32記載の組み換えベクターのコレクションで形質転換した宿主細胞のコレクション。

35. 請求項33記載の宿主細胞または請求項34記載の宿主細胞のコレクションを適当な条件下で培養する段階、および（ポリ）ペプチドまたは（ポリ）ペプチドのコレクションを単離する段階を含む、請求項1～28のいずれかに定義される（ポリ）ペプチドまたは（ポリ）ペプチドのコレクションを生産する方法。

36. 請求項29記載の核酸配列によってコードされる、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法によって考案されるか、または請求項4～28もしくは35のいずれか一項に記載の方法によって得られる、（ポリ）ペプチド。

37. 請求項30記載の核酸配列のコレクションによってコードされる、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法によって考案されるか、または請求項4～28もしくは35のいずれか一項に記載の方法によって得られる、（ポリ）ペプチドのコレクション。

38. 請求項1(e)および2に定義される任意の切断部位を本質的に欠くという特徴を有する、請求項5～28および35のいずれかに記載の方法における使用に適するベクター。

39. 発現ベクターである、請求項38記載のベクター。

40. (a) 請求項29記載の核酸配列、
(b) 請求項30記載の核酸配列のコレクション；
(c) 請求項31記載の組み換えベクター；
(d) 請求項32記載の組み換えベクターのコレクション；
(e) 請求項36記載の（ポリ）ペプチド；
(f) 請求項37記載の（ポリ）ペプチドのコレクション；
(g) 請求項38または39記載のベクター；および選択的に、
(h) 請求項35記載の方法を実施するのに適当な宿主細胞
のうち少なくとも1つを含むキット。
41. 以下の段階を含む、2つまたはそれ以上の蛋白質のコレクションをコードする
2つまたはそれ以上の遺伝子を実設計する方法：
- (a) (aa) 2つまたはそれ以上の相同遺伝子配列を同定するか、または
(ab) 少なくとも3つの相同遺伝子を実設計し、
それから2つまたはそれ以上のコンセンサス遺伝子配列を導き出す段階、
(b) 生成する蛋白質におけるアミノ酸の間の好ましくない相互作用を除去するた
め、選択的に、該コンセンサス遺伝子配列のコドンを実修飾する段階、
(c) 該コンセンサス遺伝子配列において、構造的サブ要素をコードするサブ配列
を実同定する段階、
(d) 1つまたは複数の切断部位を実画定するため、該サブ配列の末端に隣接する領域
または末端の間にある領域において、1つまたは複数の塩基を実修飾する段階であっ
て、その各々の切断部位は：
- (da) 各コンセンサス遺伝子配列内では唯一であり、
(db) 単一のいずれのサブ配列に関しても適合する部位を実形成せず、
(dc) すべての相同サブ配列に共通である
段階。
42. (a) 請求項41記載の遺伝子を実設計する段階、および
(b) 該遺伝子を実合成する段階
を含む、2つまたはそれ以上の蛋白質のコレクションをコードする2つまたはそれ
以上の遺伝子を実調製する方法。

43. 請求項42記載の方法に従って調製された遺伝子のコレクション。
44. (a) 相同であるか、少なくとも3つの相同遺伝子に由来するコンセンサス遺伝子配列を表し、
- (b) 各々の切断部位が、
- (ba) 構造的サブ要素をコードする遺伝子サブ配列の末端にあるかまたは隣接しており、
- (bb) 各遺伝子配列内では唯一であり、
- (bc) 単一のいずれのサブ配列に関しても適合する部位を形成せず、かつ
- (bd) すべての相同サブ配列に共通である、切断部位を有する
- 遺伝子配列に由来する、2つまたはそれ以上の遺伝子のコレクション。
45. 各々の遺伝子配列が、特定の種に特徴的なヌクレオチド組成を有する、請求項43または44のいずれかに記載の遺伝子のコレクション。
46. 種がヒトである、請求項45記載の遺伝子のコレクション。
47. 1つまたは複数の遺伝子配列が、免疫グロブリンスーパーファミリー、好ましくは免疫グロブリンファミリーのメンバーの少なくとも一部をコードする、請求項43～46のいずれかに記載の遺伝子のコレクション。
48. 構造的サブ要素が、抗体H鎖のフレームワーク領域1、2、3、および4、ならびに／またはCDR領域1、2、および3の任意の組み合わせに相当する、請求項47記載の遺伝子のコレクション。
49. 構造的サブ要素が、抗体L鎖のフレームワーク領域1、2、3、および4、ならびに／またはCDR領域1、2、および3の任意の組み合わせに相当する、請求項47記載の遺伝子のコレクション。
50. 請求項43～49のいずれかに記載の遺伝子配列のコレクションを含むベクターのコレクション。
51. ベクターが、請求項43～49のいずれかに記載の遺伝子のコレクションに含まれる切断部位を含まないというさらなる特徴を含む、請求項50記載のベクターのコレクション。
52. (a) 請求項50または51のいずれかに記載のベクターのコレクションから、蛋白質のコレクションを発現させる段階、

(b) 所望の性質を有する1つまたは複数の蛋白質を単離するため、該コレクションをスクリーニングする段階、

(c) 段階(b)で単離された蛋白質をコードする遺伝子を同定する段階、

(d) 請求項50または51のいずれかに記載の新規のベクターを生成するため、選択的に、段階(b)で単離された蛋白質をコードする遺伝子から、構造的サブ要素をコードする1つまたは複数の遺伝子サブ配列を切り出し、該サブ配列を、構造的サブ要素をコードする1つまたは複数の第2のサブ配列によって置換する段階、

(e) 選択的に、段階(a)～(c)を繰り返す段階

を含む、所望の性質を有する1つまたは複数の蛋白質をコードする1つまたは複数の遺伝子を同定する方法。

53. (a) 請求項50または51のいずれかに記載のベクターのコレクションから、蛋白質のコレクションを発現させる段階、

(b) 標的に結合する1つまたは複数の抗体断片を単離するため、該コレクションをスクリーニングする段階、

(c) 段階(b)で単離された蛋白質をコードする遺伝子を同定する段階、

(d) 請求項50または51のいずれかに記載の新規のベクターを生成するため、選択的に、段階(b)で単離された抗体断片をコードする遺伝子から、構造的サブ要素をコードする1つまたは複数の遺伝子サブ配列を切り出し、該サブ配列を、構造的サブ要素をコードする1つまたは複数の第2のサブ配列によって置換する段階、

(e) 選択的に、段階(a)～(c)を繰り返す段階

を含む、標的に結合する1つまたは複数の抗体断片をコードする1つまたは複数の遺伝子を同定する方法。

54. (a) 相同であるか、または少なくとも3つの相同遺伝子に由来するコンセンサス遺伝子配列を表し、

(b) 各々の切断部位が

(ba) 構造的サブ要素をコードする遺伝子サブ配列の末端にあるかまたは隣接しており、

(bb) 各遺伝子配列内では唯一であり、

(bc) 単一のいずれのサブ配列に関しても適合する部位を形成せず、かつ

(bd) すべての相同サブ配列に共通である、切断部位を有する遺伝子配列に由来する、2つまたはそれ以上の遺伝子を含むキット。

55. 構造的サブ要素をコードし、組み立てて遺伝子を形成することができ、各々の切断部位が

- (a) 該遺伝子サブ配列の末端にあるかまたは隣接しており、
 - (b) 単一のいずれのサブ配列に関しても適合する部位を形成せず、かつ
 - (c) すべての相同サブ配列に共通である、
- 切断部位を有する、2つまたはそれ以上の遺伝子サブ配列を含むキット。