

【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21年8月13日 (2009.8.13)

【公表番号】特表2009-502121 (P2009-502121A)

【公表日】平成21年1月29日 (2009.1.29)

【年通号数】公開・登録公報2009-004

【出願番号】特願2008-519739 (P2008-519739)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	5/00	B
C 1 2 P	21/02	C
A 6 1 K	37/24	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	19/02	

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/16

【手続補正書】

【提出日】平成21年6月29日(2009.6.29)

【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】

化学式 $W - A - X - B - Y$ で示されるようなアミノ酸配列を含み、
A が、配列番号 1 の領域 2 の配列と少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列から本質的に構成され；
B が、配列番号 1 の領域 4 の配列と少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列から本質的に構成され；
X が、0 個、1 個又は複数個のアミノ酸から構成され；
W が、0 個、1 個又は複数個のアミノ酸から構成され；
Y が、0 個、1 個又は複数個のアミノ酸から構成され；
N o d a l、ミオスタチン及び G D F - 1 1 の 1 つ以上に結合し、かつ
野生型 L e f t y ポリペプチドではない、組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 2】

ヒト L e f t y ポリペプチドのシステインノット部分と少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 3】

配列番号 1 のアミノ酸 2 2 ~ 3 5 3、及び配列番号 2 のアミノ酸 2 2 ~ 3 5 3 からなる群から選択されるヒト L e f t y ポリペプチド配列と少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列を含み、
R X X R 開裂配列の 1 つ又は両方が、改変された配列における開裂を防止するように改変される、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 4】

A が、配列番号 1 の領域 2 の配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列から構成され、B が、配列番号 1 の領域 4 の配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列から構成される、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 5】

A が、C R Q E M Y I D L Q G M K W A K N W V L E P P G F L A Y E C V G T (配列番号 5)、及び C R Q E M Y I D L Q G M K W A E N W V L E P P G F L A Y E C V G T (配列番号 7) からなる群から選択され、B が、C I A S E T A S L P M I V S I K E G G R T R P Q V V S L P N M R V Q K C (配列番号 6)、及び C I A S E T D S L P M I V S I K E G G R T R P Q V V S L P N M R V Q K C (配列番号 8) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 6】

X が免疫原性の低いアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 7】

X がグリコシル化部位を含む、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 8】

X の長さが 0 ~ 50 アミノ酸である、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペ

プチド。

【請求項 9】

X が二量体化ドメインを含む、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 10】

前記ポリペプチドが更なるドメインに融合している、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 11】

前記更なるドメインが二量体化ドメインである、請求項 10 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 12】

前記更なるドメインが、前記 L e f t y ポリペプチドのカルボキシル又はアミノ末端に融合している、請求項 10 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 13】

前記二量体化ドメインが L e f t y プロペプチド配列を含む、請求項 9 又は 11 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 14】

前記二量体化ドメインが免疫グロブリン F a b 定常ドメインを含む、請求項 9 又は 11 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 15】

前記免疫グロブリン F a b 定常ドメインが、免疫グロブリン重鎖定常領域、及び免疫グロブリン軽鎖定常領域から選択される、請求項 14 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 16】

前記二量体化ドメインがロイシンジッパードメインである、請求項 9 又は 11 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 17】

前記ロイシンジッパードメインが、少なくとも 4 つのロイシンヘプタドを含む、請求項 16 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 18】

前記ロイシンジッパードメインが、F o s 及び J u n ロイシンジッパードメインからなる群から選択される、請求項 17 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 19】

前記 L e f t y ポリペプチドと前記二量体化ドメインの間に介在し、且つ該 L e f t y ポリペプチドと二量体化ドメインを共有結合させるリンカー配列を更に含む、請求項 11 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 20】

X が、N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 11 を結合するドメインを含む、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 21】

前記更なるドメインが、N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 11 を結合するドメインである、請求項 1 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 22】

N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 11 を結合する前記ドメインが、I 型受容体への N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 11 の結合を阻害する、請求項 20 又は 21 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 23】

N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 11 を結合する前記ドメインが、A L K 4 及び A L K 7 からなる群から選択される I 型受容体への N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 11 の結合を競合的に阻害する、請求項 22 に記載の組換え L e f t y 誘

導体ポリペプチド。

【請求項 24】

N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 1 1 を結合する前記ドメインが、

(a) A L K 4 の細胞外部分 ;

(b) A L K 7 の細胞外部分 ;

(c) N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 1 1 を結合する抗体の抗原結合部分 ; 並びに

(d) N o d a l、ミオスタチン及び / 又は G D F - 1 1 に結合するように選択されたランダム化ポリペプチド

からなる群から選択される、請求項 22 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 25】

前記修飾された L e f t y ポリペプチドが、細胞内で、A c t R I I 受容体、ミオスタチン、N o d a l、及び G D F - 1 1 から選択されるタンパク質により媒介されるシグナル伝達を阻害する、請求項 1 ~ 24 の何れか 1 項に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 26】

前記修飾された L e f t y ポリペプチドが、前記組換え L e f t y 誘導体ポリペプチドの分泌を媒介する異種配列を含む、請求項 1 ~ 25 の何れか 1 項に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 27】

前記組換え L e f t y 誘導体ポリペプチドの分泌を媒介する前記異種配列が、蜜蜂メラチンリーダー配列である、請求項 26 に記載の組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 27 の何れか 1 項に記載の L e f t y 誘導体ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項 29】

前記 L e f t y 誘導体ポリペプチドをコードする前記ヌクレオチド配列に操作可能に結合したプロモーター配列を更に含む、請求項 28 に記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

【請求項 31】

哺乳動物細胞である、請求項 30 に記載の細胞。

【請求項 32】

ヒト細胞である、請求項 31 に記載の細胞。

【請求項 33】

組換え L e f t y 誘導体ポリペプチドを製造する方法であって、

a) 請求項 30 に記載の細胞を、該組換え L e f t y 誘導体ポリペプチドの発現に好適な条件下で培養する工程 ;

b) このようにして発現された該組換え L e f t y 誘導体ポリペプチドを回収する工程を包含する、方法。

【請求項 34】

a) 第 1 の L e f t y ポリペプチド ; 及び

b) 第 2 の L e f t y ポリペプチド

を含み、

該第 1 及び第 2 の L e f t y ポリペプチドが複合体を形成するように会合し、該複合体が、ミオスタチン、N o d a l 及び G D F - 1 1 からなる群から選択される T G F - フォファミリーメンバーに結合する、単離された L e f t y ポリペプチド複合体。

【請求項 35】

前記ポリペプチド複合体がホモ二量体である、請求項 34 に記載の L e f t y ポリペプチド複合体。

【請求項 36】

請求項 1～26 又は請求項 34～35 の何れか 1 項に記載の修飾された L e f t y ポリペプチドを含む、薬学的製剤。

【請求項 37】

i n v i v o で G D F - 11 及び / 又はミオスタチンの活性を阻害する ための組成物 であって、有効量の L e f t y ポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 38】

筋肉損失又は筋肉増殖不全に関連した障害を有する被験体を処置するための 組成物 であって、有効量の L e f t y ポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 39】

前記被験体が、筋萎縮、A L S、及び筋肉消耗疾患から選択される状態を有する、請求項 38 に記載の 組成物。

【請求項 40】

前記筋肉消耗疾患が、悪液質、食欲不振、D M D 症候群、B M D 症候群、A I D S 消耗症候群、筋ジストロフィー、神経筋疾患、運動ニューロン疾患、神経筋接合部の疾患、及び炎症性筋障害からなる群から選択される、請求項 39 に記載の 組成物。

【請求項 41】

神経変性に関連した障害を有する被験体を処置するための 組成物 であって、有効量の L e f t y ポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 42】

前記障害が、アルツハイマー病 (A D)、パーキンソン病 (P D)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、ハンチントン病 (H D) からなる群から選択される、請求項 41 に記載の 組成物。

【請求項 43】

i n v i t r o で G D F - 11 及び / 又はミオスタチンの活性を阻害するための方法であって、有効量の L e f t y ポリペプチドを該細胞に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 44】

被験体の体脂肪量を減少させる、又は体脂肪量の増加速度を低下させるための 組成物 であって、有効量の L e f t y ポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 45】

被験体の望ましくない体重増加に関連した障害を処置するための 組成物 であって、有効量の L e f t y ポリペプチドを含む、組成物。

【請求項 46】

前記障害が、肥満症、インスリン非依存性糖尿病 (N I D D M)、心血管系疾患、癌、高血圧、変形性関節症、卒中、呼吸障害、及び胆嚢疾患からなる群から選択される、請求項 45 に記載の 組成物。

【請求項 47】

前記 L e f t y ポリペプチドが、野生型 L e f t y ポリペプチド又はその断片、組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド、及び二量体化 L e f t y ポリペプチドから選択される、請求項 37～42、44～46 の何れか 1 項に記載の 組成物。

【請求項 48】

筋肉組織の異常な量、発達又は代謝活性に関連した障害を処置する医薬品の製造のための L e f t y ポリペプチドの使用。

【請求項 49】

神経変性に関連した障害を処置する医薬品の製造のための L e f t y ポリペプチドの使用。

【請求項 50】

望ましくない体脂肪量に関連した障害を処置する医薬品の製造のための L e f t y ポリペプチドの使用。

【請求項 51】

前記障害が、肥満症及びインスリン非依存性糖尿病（N I D D M）からなる群から選択される、請求項 5 0 に記載の使用。

【請求項 5 2】

前記 L e f t y ポリペプチドが、野生型 L e f t y ポリペプチド又はその断片、組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド、及び二量体化 L e f t y ポリペプチドから選択される、請求項 4 8 ～ 5 1 の何れか 1 項に記載の使用。

【請求項 5 3】

前記 L e f t y ポリペプチドが、野生型 L e f t y ポリペプチド又はその断片、組換え L e f t y 誘導体ポリペプチド、及び二量体化 L e f t y ポリペプチドから選択される、請求項 4 3 に記載の方法。