

【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19年11月22日(2007.11.22)

【公開番号】特開2007-44044(P2007-44044A)

【公開日】平成19年2月22日(2007.2.22)

【年通号数】公開・登録公報2007-007

【出願番号】特願2006-220748(P2006-220748)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/12
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 1
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 25/16

【手続補正書】

【提出日】平成19年10月5日(2007.10.5)

【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】

単離された核酸分子であって、以下：

(a) 配列番号1または配列番号3に示すヌクレオチド配列；

(b) A T C C 受託番号 P T A - 6 2 6 における D N A 挿入物のヌクレオチド配列；

(c) 配列番号2または配列番号4に示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列

；

(d) 中程度または高度にストリンジェントな条件下で (a) ~ (c) のいずれかの相補体にハイブリダイズするヌクレオチド配列；および

(e) (a) ~ (c) のいずれかに相補的なヌクレオチド配列、

からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項2】

単離された核酸分子であって、以下：

(a) 配列番号2または配列番号4に示すポリペプチドに対して少なくとも約80パーセント同一であるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、コードされるポリペプチドが、1以上のF G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは脾臓内の細胞の

増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、ヌクレオチド配列；

(b) 配列番号1、配列番号3または(a)に示すヌクレオチド配列の対立遺伝子改変体またはスプライス改変体をコードするヌクレオチド配列；

(c) 少なくとも約25アミノ酸残基のポリペプチドフラグメントをコードする、配列番号1、配列番号3、(a)または(b)のヌクレオチド配列の一領域であって、コードされるポリペプチドが、1以上のFGFレセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、腫瘍形成活性を有するか、または抗体を生成するための抗原として役立つ、一領域；

(d) 少なくとも約16ヌクレオチドのフラグメントを含む、配列番号1、配列番号3または(a)~(c)のうちのいずれかのヌクレオチド配列の一領域；

(e) 中程度または高度にストリンジェントな条件下で(a)~(d)のうちのいずれかの相補体にハイブリダイズするヌクレオチド配列；および

(f) (a)~(d)のいずれかに相補的なヌクレオチド配列、
からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項3】

単離された核酸分子であって、以下：

(a) 少なくとも1つの保存的アミノ酸置換を有する配列番号2に示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、コードされるポリペプチドが、1以上のFGFレセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、ヌクレオチド配列；

(b) 少なくとも1つのアミノ酸挿入を有する配列番号2に示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、コードされるポリペプチドが、1以上のFGFレセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、ヌクレオチド配列；

(c) 少なくとも1つのアミノ酸欠失を有する配列番号2に示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、コードされるポリペプチドが、1以上のFGFレセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、ヌクレオチド配列；

(d) カルボキシル末端短縮化および/またはアミノ末端短縮化を有する配列番号2に示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、コードされるポリペプチドが、1以上のFGFレセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、ヌクレオチド配列；

(e) アミノ酸置換、アミノ酸挿入、アミノ酸欠失、カルボキシル末端短縮化およびアミノ末端短縮化からなる群より選択される少なくとも1つの改変を有する配列番号2に示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列であって、コードされるポリペプチドが、1以上のFGFレセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、ヌクレオチド配列；

(f) 少なくとも約16ヌクレオチドのフラグメントを含む、(a)~(e)いずれかのヌクレオチド配列の一領域；

(g) 中程度または高度にストリンジェントな条件下で(a)~(f)のいずれかの相補体にハイブリダイズするヌクレオチド配列；および

(h) (a) ~ (e) のいずれかに相補的なヌクレオチド配列、
からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項 4】

請求項 1、2 または 3 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 5】

請求項 4 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 6】

真核生物細胞である、請求項 5 に記載の宿主細胞。

【請求項 7】

原核生物細胞である、請求項 5 に記載の宿主細胞。

【請求項 8】

F G F 様ポリペプチドを産生するプロセスであって、請求項 5 に記載の宿主細胞を、該ポリペプチドを発現するために適切な条件下で培養する工程、および必要に応じて、該ポリペプチドを該培養物から単離する工程を包含する、プロセス。

【請求項 9】

請求項 8 に記載のプロセスによって産生される、ポリペプチド。

【請求項 10】

前記核酸分子が、ネイティブな F G F 様ポリペプチドをコードする DNA に作動可能に連結された、ネイティブな F G F 様ポリペプチドについてのプロモーター DNA 以外のプロモーター DNA を含む、請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 11】

前記パーセント同一性が、G A P、B L A S T N、F A S T A、B L A S T A、B L A S T X、B e s t F i t および S m i t h - W a t e r m a n アルゴリズムからなる群より選択されるコンピュータープログラムを用いて決定される、請求項 2 に記載の単離された核酸分子。

【請求項 12】

化合物が、F G F 様ポリペプチド活性または F G F 様ポリペプチド産生を阻害するか否かを決定するためのプロセスであって、請求項 5、6 または 7 に記載の細胞を、該化合物に曝露する工程、および該細胞中での F G F 様ポリペプチド活性または F G F 様ポリペプチド産生を測定する工程を包含する、プロセス。

【請求項 13】

単離されたポリペプチドであって、以下：

(a) 配列番号 2 または配列番号 4 に示すアミノ酸配列；および

(b) A T C C 受託番号 P T A - 6 2 6 の DNA 挿入物によってコードされるアミノ酸配列、
からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項 14】

単離されたポリペプチドであって、以下：

(a) 必要に応じてアミノ末端メチオニンをさらに含む、配列番号 5 または配列番号 6 のいずれかに示すアミノ酸配列；

(b) 配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかのオルソログについてのアミノ酸配列であって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、アミノ酸配列；

(c) 配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかのアミノ酸配列に少なくとも約 80 パーセント同一であるアミノ酸配列であって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、アミノ酸配列；

(d) 少なくとも約 25 アミノ酸残基を含む、配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかに示すアミノ酸配列のフラグメントであって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、腫瘍形成活性を有するか、または抗体の生成のための抗原として役立つ、フラグメント；および

(e) 配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかに示すアミノ酸配列； A T C C 受託番号 P T A - 6 2 6 の D N A 挿入物によってコードされるアミノ酸配列； (a)、(b) または (c) のいずれかの、対立遺伝子改変体またはスプライス改変体についてのアミノ酸配列；

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項 15】

単離されたポリペプチドであって、以下：

(a) 少なくとも 1 つの保存的アミノ酸置換を有する、配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかに示すアミノ酸配列であって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、アミノ酸配列；

(b) 少なくとも 1 つのアミノ酸挿入を有する、配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかに示すアミノ酸配列であって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、アミノ酸配列；

(c) 少なくとも 1 つのアミノ酸欠失を有する、配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかに示すアミノ酸配列であって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、アミノ酸配列；

(d) C 末端短縮化および / または N 末端短縮化を有する、配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかに示すアミノ酸配列であって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、アミノ酸配列；ならびに

(e) アミノ酸置換、アミノ酸挿入、アミノ酸欠失、C 末端短縮化および N 末端短縮化からなる群より選択される少なくとも 1 つの改変を有する、配列番号 2 または配列番号 4 のいずれかに示すアミノ酸配列であって、コードされるポリペプチドが、1 以上の F G F レセプターを活性化するか、肝臓もしくは膵臓内の細胞の増殖および分化を調節するか、肝臓もしくは膵臓からの分泌後に他の細胞型を調節するか、肝臓もしくは膵臓走化性において役割を果たすか、または腫瘍形成活性を有する、アミノ酸配列、

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項 16】

請求項 1、2 または 3 のいずれかに記載の核酸分子によってコードされる、単離されたポリペプチド。

【請求項 17】

前記パーセント同一性が、G A P、B L A S T P、F A S T A、B L A S T A、B L A S T X、B e s t F i t および S m i t h - W a t e r m a n アルゴリズムからなる群より選択されるコンピュータープログラムを用いて決定される、請求項 14 に記載の単離されたポリペプチド。

【請求項 18】

配列番号 2 または配列番号 4 のアミノ酸配列を含むペプチドで動物を免疫することによっ

て産生される、抗体。

【請求項 19】

請求項 13、14 または 15 のいずれかに記載のポリペプチドを特異的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 20】

モノクローナル抗体である、請求項 19 に記載の抗体。

【請求項 21】

配列番号 2 または配列番号 4 のアミノ酸配列を含むペプチドに結合するモノクローナル抗体を産生する、ハイブリドーマ。

【請求項 22】

請求項 18、19 もしくは 20 のいずれかに記載の抗 FGF 様抗体またはそれらのフラグメントを用いて、FGF 様ポリペプチドを検出するかまたは FGF 様ポリペプチドの量を定量する方法。

【請求項 23】

請求項 13、14 または 15 のいずれかに記載のポリペプチドおよび薬学的に受容可能な処方剤を含む、組成物。

【請求項 24】

前記薬学的に受容可能な処方剤が、キャリア、アジュバント、可溶化剤、安定剤または酸化剤である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記ポリペプチドが、配列番号 2 に示す成熟アミノ酸配列を含む、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 26】

請求項 13、14 または 15 のいずれかに記載のポリペプチドの誘導体を含む、ポリペプチド。

【請求項 27】

水溶性ポリマーを用いて共有結合的に改変されている、請求項 26 に記載のポリペプチド。

【請求項 28】

前記水溶性ポリマーが、ポリエチレングリコールまたはデキストランからなる群より選択される、請求項 27 に記載のポリペプチド。

【請求項 29】

異種のアミノ酸配列に融合された請求項 13、14 または 15 のいずれかに記載のポリペプチドを含む、融合ポリペプチド。

【請求項 30】

前記異種のアミノ酸配列が、IgG 定常ドメインまたはそのフラグメントである、請求項 29 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 31】

医学的状態を処置、予防または改善するための方法であって、患者に、請求項 13、14 もしくは 15 のいずれかに記載のポリペプチドまたは請求項 1、2 もしくは 3 のいずれかに記載の核酸によってコードされるポリペプチドを投与する工程を包含する、方法。

【請求項 32】

医学的状態を処置、予防または改善するための方法であって、患者に、請求項 13、14 もしくは 15 のいずれかに記載のポリペプチド、または請求項 1、2 もしくは 3 のいずれかに記載の核酸によってコードされるポリペプチドの生物学的活性のアゴニストもしくはアンタゴニストを、投与する工程を包含する、方法。

【請求項 33】

前記処置、予防または改善される医学的状態が、肝硬変または肝臓の他の毒性傷害；炎症性腸疾患、粘膜炎、クローン病または他の胃腸管異常；糖尿病；肥満；神経変性疾患；創傷；角膜上皮、水晶体または網膜組織に対する損傷；急性尿細管壊死の結果としての、尿

細管に対する損傷；化学療法後の造血細胞再構築；るいそう症候群（例えば、癌関連悪液質）、多発性硬化症、筋障害；低身長、成熟遅延、過成長（例えば、末端肥大症）、早熟成熟；脱毛症；アンドロゲン標的器官の疾患または異常；乳児性呼吸窮迫症候群、気管支肺異形成症、急性呼吸促進症候群または他の肺の異常；眼または他の組織の腫瘍；アテローム性動脈硬化；高コレステロール血症；糖尿病；肥満；発作；骨粗鬆症；変形性関節症；変形性関節病；筋萎縮；低筋肉症；除脂肪体重の減少；禿頭症；しわ；疲労増大；スタミナ減少；心機能低下；免疫系機能不全；癌；パーキンソン病；老年痴呆；アルツハイマー病；および認知機能低下である、請求項 3 1 または 3 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 4】

身体の成長または成熟または寿命を調節するための方法であって、患者に、請求項 1 3、1 4 もしくは 1 5 のいずれかに記載のポリペプチド、または請求項 1、2 もしくは 3 のいずれかに記載の核酸によってコードされるポリペプチド、またはそれらの活性のアゴニストもしくはアンタゴニストを、投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 5】

被験体における、病理学的状態または病理学的状態に対する感受性を診断する方法であって、以下：

（a）請求項 1 3、1 4 もしくは 1 5 のいずれかに記載のポリペプチドまたは請求項 1、2 もしくは 3 のいずれかに記載の核酸分子によってコードされるポリペプチドの発現の、サンプル中での存在または量を決定する工程；および

（b）該ポリペプチドの発現の存在または量に基づいて、病理学的状態または病理学的状態に対する感受性を診断する工程、を包含する、方法。

【請求項 3 6】

デバイスであって、以下：

（a）移植に適切な膜；および

（b）該膜内にカプセル化された細胞であって、該細胞が、請求項 1 3、1 4 または 1 5 のいずれかに記載のタンパク質を分泌する、細胞を備え、該膜が、該タンパク質産物に対して透過性であり、そして該細胞に対して有害な物質に対して不透過性である、デバイス。

【請求項 3 7】

ポリペプチドに結合する化合物を同定する方法であって、以下：

（a）請求項 1 3、1 4 または 1 5 のいずれかに記載のポリペプチドを化合物と接触させる工程；および

（b）該化合物に対する該ポリペプチドの結合の程度を決定する工程、を包含する、方法。

【請求項 3 8】

前記化合物に結合した場合の前記ポリペプチドの活性を決定する工程をさらに包含する、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

動物におけるポリペプチドのレベルを調節する方法であって、請求項 1、2、3 または 4 のいずれかに記載の核酸分子を該動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 0】

請求項 1、2、3 または 4 のいずれかに記載の核酸分子を含む、トランスジェニック非ヒト哺乳動物。

【請求項 4 1】

化合物が、FGF 様ポリペプチド活性または FGF 様ポリペプチド産生を阻害するか否かを決定するためのプロセスであって、請求項 4 0 に記載のトランスジェニック哺乳動物を該化合物に曝露する工程、および該哺乳動物中での FGF 様ポリペプチド活性または FGF 様ポリペプチド産生を測定する工程を包含する、プロセス。