

【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7月2日 (2009.7.2)

【公表番号】特表2008-539745(P2008-539745A)

【公表日】平成20年11月20日 (2008.11.20)

【年通号数】公開・登録公報2008-046

【出願番号】特願2008-510513(P2008-510513)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

C 0 7 K 14/505 (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 N 5/10 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/04

C 0 7 K 14/505

C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/00 A
 A 0 1 K 67/027
 C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月13日(2009.5.13)

【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】

(a) 各々配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、50、51、52、53及び61で示される推定アミノ酸配列を有する、hs3、h1-4、h1-5、hs4、h1-1、h2-1、mS、mG3、mG5、m301、mK3、hA、hAma、hAmE、hA-20及びリーダーを有さないhA-配列と称されるポリペプチドの少なくとも成熟形態をコードするポリヌクレオチド；

(b) 当該ポリペプチドの少なくとも成熟形態をコードする、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、19、21、55、56、57、58及び60で示される、コード配列を有するポリヌクレオチド；

(c) 配列番号14、16、18、20及び22で示される推定アミノ酸配列を有する、ポリペプチドmS、mG3、mG5、m301及びmK3のヒト化変形体(humanized version)をコードするポリヌクレオチド；

(d) 配列番号32、34、36及び38で示されるアミノ酸配列の群より選ばれるアミノ酸配列のN-末端における、配列番号24、26、28及び30で示されるアミノ酸配列の群より選ばれるアミノ酸配列の融合を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

(e) 配列番号31、33、35及び37で示されるポリヌクレオチド配列の群より選ばれるポリヌクレオチド配列の5'での、配列番号23、25、27及び29で示されるポリヌクレオチド配列の群より選ばれるポリヌクレオチド配列の融合を含むポリヌクレオチド；

(f) (a)～(e)のいずれか1つのポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの誘導体をコードするポリヌクレオチド、ここで、当該誘導体において、1～10個のアミノ酸残基は当該ポリペプチドに比べて保存的に置換され、当該誘導体は細胞保護性、特に神経保護活性を有するが本質的に造血活性を有さない；

(g) (a)～(f)のいずれか1つのポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドの断片をコードするポリヌクレオチド、ここで、当該断片において、1～10個のアミノ酸残基はN-及び/又はC-末端が削除され、及び/又は1～10個のアミノ酸は、当該ポリペプチドに比べて連結部のN-及び/又はC-末端的が削除され、当該断片は、細胞保護性、特に神経保護活性を有するが本質的に造血活性を有さない；

(h) (a)～(g)のいずれか1つで特定されるポリヌクレオチドと少なくとも95%の同一性であり、同時に細胞保護性、特に神経保護活性を有するが本質的に造血活性を有さないポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド；並びに

(i) ポリヌクレオチドの相補鎖が、(a)～(h)のいずれか1つで特定されるポリヌクレオチドと緊縮条件下でハイブリダイズし、細胞保護性、特に神経保護活性を有するが本質的に造血活性を有さないポリペプチドをコードする、当該ポリヌクレオチド、からなる群より選ばれるポリヌクレオチド；又はかかるポリヌクレオチドの相補鎖、をコードするエリスロポエチン(EPO)変異体。

【請求項 2】

エリスロポエチン（EPO）変異体であって、以下：

(a) ヘリックスAを含む完全長EPOのN-末端部分を含み、以下：

- (i) ヘリックスAとヘリックスBとの間の少なくとも10個のアミノ酸の断片；
- (ii) ヘリックスBの少なくとも10個のアミノ酸の断片；
- (iii) ヘリックスBとヘリックスCとの間の少なくとも2個のアミノ酸の断片；
- (iv) ヘリックスCの少なくとも10個のアミノ酸の断片
- (v) ヘリックスCとヘリックスDとの間の少なくとも10個のアミノ酸の断片；及び/又

は

- (vi) ヘリックスDの少なくとも10個のアミノ酸の断片

の少なくとも1つを欠く、EPO変異体ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、ここで当該変異体は、細胞保護性、特に神経保護活性を有するが本質的に造血活性を有さない；

(b) (a)のいずれか1つのポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの誘導体をコードするポリヌクレオチド、ここで、当該誘導体において、1～10個のアミノ酸残基は、当該ポリペプチドに比べて保存的に置換され、当該誘導体は、細胞保護性、特に神経保護活性を有するが本質的に造血活性を有さない；並びに

(c) ポリヌクレオチドの相補鎖が、(a)～(b)のいずれか1つで特定されるポリヌクレオチドと緊縮条件下でハイブリダイズし、細胞保護性、特に神経保護活性を有するが本質的に造血活性を有さないポリペプチドをコードする、当該ポリヌクレオチド、からなる群より選ばれるポリヌクレオチド；又はかかるポリヌクレオチドの相補鎖、をコードする、前記変異体。

【請求項3】

DNA、ゲノムDNA又はRNAである、請求項1又は2記載のポリヌクレオチド。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項5】

前記ポリヌクレオチドが、原核宿主細胞及び/又は真核宿主細胞において発現することができる発現制御配列に作動可能に連結される、請求項4記載のベクター。

【請求項6】

請求項1～3のいずれか1項記載のポリヌクレオチド、又は請求項4もしくは5記載のベクター、で遺伝的に改変された宿主細胞。

【請求項7】

請求項1～3のいずれか1項記載のポリヌクレオチド、請求項4もしくは5記載のベクター、及び/又は請求項6記載の宿主細胞を含む、非-ヒト霊長類、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、マウス、ラット、ギニアビッグ、ハムスター、及びアレチネズミからなる群から選ばれるトランスジェニック非-ヒト哺乳動物。

【請求項8】

請求項1～3のいずれか1項記載のポリヌクレオチドによりコードされるEPO変異ポリペプチドの製造法であって、請求項6記載の宿主細胞を培養するステップ、及び当該ポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを回収するステップを含む、前記方法。

【請求項9】

前記EPO変異体を修飾するステップを更に含み、当該修飾が、酸化、硫酸化、リン酸化、オリゴ糖の添加又はそれらの組合せからなる群より選ばれる、請求項8記載の方法。

【請求項10】

請求項4又は5記載のベクターを用いてin vitroで細胞を遺伝子工学的に組換えることを含む、EPO変異体の少なくとも1つを発現することができる細胞の製造方法であって、当該EPO変異体ポリペプチド（複数）が請求項1～3のいずれか1項記載のポリヌクレオチドによりコードされる、前記方法。

【請求項11】

請求項1～3のいずれか1項記載のポリヌクレオチドによりコードされるアミノ酸配列

を有するか、又は請求項8もしくは9に記載の方法により得られる、ポリペプチド。

【請求項 1 2】

Hs3についてENIT | RVGQ、h1-4についてVGQQ | ALLV、h1-5についてVNFY | ALLV、hS4についてKRME | PWEF、h1-1についてITVP | GPVG、h2-1についてLNEN | NHC、mSについてKRME | KELM、mG3についてLLAN | FLRG、mG5についてDTFC | RRGD、m301についてKVNF | LRGK、又はmK3についてLSEA | VHGR、のsprays連結点から得られるペプチドに特異的に結合する抗体。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載のポリヌクレオチド、請求項 4 又は 5 記載のベクター、請求項 6 記載の宿主細胞、請求項 1 1 記載のポリペプチド及び/又は請求項 1 2 記載の抗体、並びに 1 以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載のポリヌクレオチド、請求項 4 もしくは 5 記載のベクター、請求項 6 記載の宿主細胞、又は請求項 1 2 記載のポリペプチドを含む、細胞死に起因する組織損傷に関連する症状の治療又は予防のための医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記細胞死が、虚血、低酸素症、細菌感染、ウイルス感染により誘導され、自己免疫学的、外傷的もしくは化学的に誘導され、又は放射線誘導される、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記症状が、急性もしくは慢性の神経変性及び/又は神経炎症性疾患であり、急性もしくは慢性の心臓、肺、腎臓、肝臓又は脾臓の疾患、又は前記症状が臓器又は細胞移植に関連する、請求項 1 4 又は 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記の急性神経変性及び/又は神経炎症性疾患が、塞栓性閉塞及び血栓性閉塞を含む脳虚血又は梗塞、急性虚血に従う再灌流、出産前後期の虚血損傷、心不全、頭蓋内出血、クモ膜下出血及頭蓋内損傷、脊椎内 (intravertebral) 損傷、椎間損傷、乳幼児ムチウチ揺さぶり症候群、流行性脳炎、髄膜炎、頭痛からなる群より選ばれる、請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

慢性神経変性及び/又は神経炎症性疾患が、痴呆、ピック病、びまん性レービー病、進行性核上性麻痺 (スチール-リチャードソン症候群)、多発性硬化症、多発性系萎縮症、神経変性に関連する慢性癲癇性症状、運動神経疾患、変性運動失調、皮質基底変性、ALS-グアム島パーキンソンニスム痴呆複合、亜急性硬化性全脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、サイヌクレイノパシー、原発性進行性失語症、線条体黒質変性症、マシャド・ジョセフ病/3型脊髄小脳変性症及びオリブ橋小脳変性症、ジル・ドラ・トゥレット症候群、球麻痺及び仮性球麻痺、脊髄筋萎縮症 (spinal muscular atrophy) 及び脊髄筋萎縮症 (ケネディ病) (spinobulbar muscular atrophy)、原発性側索硬化症、進行性強直性対麻痺、ウェルドニッヒ・ホフマン病、クーゲルベルグ・ヴェランダー病、テイ・ザックス病、サンドホフ病、進行性強直性対麻痺、痙性対麻痺、進行性多発性白質脳症、家族性自律神経失調症 (リリー-デイ症候群)、多発ニューロパシー、プリオン病、耽溺、感情障害、融合失調症、慢性疲労症、慢性疼痛からなる群より選ばれる、請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記症状が加齢である、請求項 1 4 又は 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記医薬が、前記症状の発症前後に投与される、請求項 1 4 ~ 1 9 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。