

【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26年2月13日(2014.2.13)

【公表番号】特表2013-514778(P2013-514778A)

【公表日】平成25年5月2日(2013.5.2)

【年通号数】公開・登録公報2013-021

【出願番号】特願2012-544863(P2012-544863)

【国際特許分類】

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 0 1 K 67/027 Z N A

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月16日(2013.12.16)

【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】

内因性マウス低親和性 F c γ R α 鎖遺伝子と置き換わった少なくとも 2 つの低親和性ヒト F c γ R α 鎖遺伝子をそのゲノムに含むトランスジェニックマウスであって、ここで、該マウスが機能的内因性 F c R γ 鎖を含み、該少なくとも 2 つの低親和性ヒト F c γ R α 鎖遺伝子を機能的に発現する、トランスジェニックマウス。

【請求項 2】

前記少なくとも 2 つの低親和性ヒト F c γ R α 鎖遺伝子が、ヒト F c γ R I I A α 鎖遺伝子、ヒト F c γ R I I B α 鎖遺伝子、ヒト F c γ R I I C α 鎖遺伝子、ヒト F c γ R I I I A α 鎖遺伝子、およびヒト F c γ R I I I B α 鎖遺伝子からなる群より選択される、請求項 1 に記載のトランスジェニックマウス。

【請求項 3】

前記少なくとも 2 つの低親和性ヒト F c γ R 遺伝子が、ヒト F c γ R I I A α 鎖遺伝子およびヒト F c γ R I I I A α 鎖遺伝子である、請求項 1 に記載のトランスジェニックマウス。

【請求項 4】

前記ヒト F c γ R I I I A α 鎖のタンパク質が、前記マウスの NK 細胞上に発現される、請求項 3 に記載のトランスジェニックマウス。

【請求項 5】

前記マウスの前記ゲノムが、ヒト F c γ R I I B α 鎖遺伝子、ヒト F c γ R I I C α 鎖遺伝子、およびヒト F c γ R I I I B α 鎖遺伝子を含む、請求項 1 に記載のトランスジェニックマウス。

【請求項 6】

内因性マウス F c γ R I I B、F c γ R I I I、および F c γ R I V の α 鎖遺伝子と置き換わったヒト F c γ R I I I A α 鎖遺伝子をそのゲノムに含むトランスジェニックマウスであって、ここで、該マウスが、該ヒト F c γ R I I I A α 鎖遺伝子を、マウス F c R γ 鎖とともにマウス NK 細胞の表面上に機能的に発現する、マウス。

【請求項 7】

ヒト抗体の F c 領域を含む作用物質のスクリーニング方法であって、

(a) ヒト抗体の F c 領域を含む作用物質を請求項 1 に記載のトランスジェニックマウスに投与するステップであって、ここで、該作用物質が該マウス中の標的細胞に結合する、ステップと、

(b) 該標的細胞に対するナチュラルキラー (NK) 細胞の抗体依存性細胞媒介性細胞殺傷 (ADCC) を測定するステップと、

(c) ステップ b) の ADCC の量を対照と比較するステップであって、ここで、標的細胞殺傷の増加は、該作用物質が ADCC を媒介する能力の増大を有することを示す、ステップと
を包含する、方法。

【請求項 8】

前記トランスジェニックマウスが、

(a) 前記内因性 F c γ R I I B、F c γ R I I I、および F c γ R I V の α 鎖遺伝子と置き換わったヒト F c γ R I I A α 鎖遺伝子およびヒト F c γ R I I I A α 鎖遺伝子を；または

(b) 前記内因性 F c γ R I I B、F c γ R I I I、および F c γ R I V の α 鎖遺伝子と置き換わったヒト F c γ R I I A α 鎖遺伝子、ヒト F c γ R I I B α 鎖遺伝子、ヒト F c γ R I I C α 鎖遺伝子、ヒト F c γ R I I I A α 鎖遺伝子およびヒト F c γ R I I I B α 鎖遺伝子を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記標的細胞が腫瘍細胞であり、前記作用物質が、該腫瘍細胞のエピトープに結合する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記標的細胞が、ヒト病原体が感染しているマウス細胞であり、前記作用物質が、該ヒト病原体のエピトープに結合する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記標的細胞が、ヒト病原体が感染しているヒト細胞であり、前記作用物質が、該ヒト病原体のエピトープに結合する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

前記標的細胞が、ヒト腫瘍細胞であり、前記作用物質が、該ヒト腫瘍細胞のエピトープに結合する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

前記標的細胞に対する NK 細胞の前記 ADCC が前記マウスの血液試料において測定される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

前記作用物質が抗体である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 15】

前記抗体がヒト抗体である、請求項 14 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

一実施形態では、治療薬依存性の血栓形成における決定された差異は、ヒトへの治療薬の投与と関連する危険性を同定するために用いられる。一実施形態では、決定された差異は、その必要性のあるヒト患者への治療薬の投与の変化をもたらす。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

遺伝子改変を含むマウスであって、該遺伝子改変が、内因性低親和性 Fc γ R 遺伝子の、該内因性マウス低親和性 Fc γ R 遺伝子の遺伝子座に配置される、少なくとも 2 つの低親和性ヒト Fc γ R 遺伝子による置き換えを含み、該マウスが機能的 FcR γ 鎖を含む、マウス。

(項目 2)

前記少なくとも 2 つの低親和性ヒト Fc γ R 遺伝子が、Fc γ RIIA、Fc γ RIIB、Fc γ RIIC、Fc γ RIIIA、および Fc γ RIIIB から選択される、項目 1 に記載のマウス。

(項目 3)

前記少なくとも 2 つの低親和性ヒト Fc γ R 遺伝子が、Fc γ RIIA および Fc γ RIIIA である、項目 1 に記載のマウス。

(項目 4)

前記ヒト Fc γ RIIIA が、前記マウスの NK 細胞上に発現される、項目 3 に記載のマウス。

(項目 5)

前記少なくとも 2 つの低親和性ヒト Fc γ R 遺伝子が、Fc γ RIIB、Fc γ RIIC、および Fc γ RIIIB である、項目 1 に記載のマウス。

(項目 6)

前記 Fc γ RIIA および Fc γ RIIIA の遺伝子が、対立遺伝子変異体または多型を含む、項目 3 に記載のマウス。

(項目 7)

ヒト低親和性 Fc γ R 対立遺伝子変異体を含み、前記対立遺伝子変異体が、(a) Fc γ RIIA 対立遺伝子変異体 131H、(b) Fc γ RIIIA 対立遺伝子変異体 158V、(c) Fc γ RIIB 対立遺伝子変異体 232I、(d) 好中球抗原 2 (NA2) 対立遺伝子によって特徴付けられる Fc γ RIIIB 対立遺伝子変異体、および (e) それらの組合せから成る群から選択される、項目 5 に記載のマウス。

(項目 8)

遺伝子改変されたマウスであって、該遺伝子改変が、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIA、および Fc γ RIV の α サブユニットをコードする内因性マウス遺伝子の、ヒト Fc γ RIIIA α サブユニットをコードする遺伝子による置き換えを含み、該マウスが、内因性マウス FcR γ サブユニットを伴うヒト Fc γ RIIIA タンパク質を発現し、該ヒト Fc γ RIIIA タンパク質がマウス NK 細胞の表面上に発現される、マウス。

(項目 9)

マウス NK 細胞が、前記マウスの血中で循環する NK 細胞であり、該マウス NK 細胞の表面上に発現される該 Fc γ RIIIA タンパク質が、ヒト Fc または改変ヒト Fc を含むイムノアドヘシンまたは抗体に結合し、該イムノアドヘシンまたは抗体が、該マウスにおける標的細胞に特異的に結合し、該 NK 細胞の該 Fc γ RIIIA への、該イムノアドヘシンまたは該抗体の結合が、該標的細胞の NK 細胞殺傷を媒介する、項目 8 に記載の遺伝子改変されたマウス。

(項目 10)

前記標的細胞にヒト病原体が感染しており、前記イムノアドヘシンまたは抗体が該ヒト病原体のエピトープに特異的に結合する、項目 9 に記載の遺伝子改変されたマウス。

(項目 11)

前記標的細胞が腫瘍細胞であり、前記イムノアドヘシンまたは抗体が該腫瘍細胞のエピトープに特異的に結合する、項目 9 に記載の遺伝子改変されたマウス。

(項目 1 2)

治療薬依存性の細胞殺傷を測定するための方法であって、

(a) 遺伝子改変されたマウスに、該マウスにおけるNK細胞でない標的細胞に特異的に結合する治療剤を投与するステップであって、該治療剤がヒトFcを含む、ステップと、

(b) 該マウスまたは該マウスの組織試料におけるNK媒介性の標的細胞殺傷のレベルを測定するステップと、

(c) 前記治療剤によって媒介される標的細胞殺傷の量を決定し、それによって、治療薬依存性の細胞殺傷を測定するステップと

を含み、該遺伝子改変が、マウスFcγRIIBのαサブユニットをコードする遺伝子の欠失、マウスFcγRIIIのαサブユニットをコードする遺伝子の欠失、およびマウスFcγRIVのαサブユニットをコードする遺伝子の欠失を含み、前記マウスが、ヒトFcγRIIIAのαサブユニットをコードする遺伝子を、内因性マウスαサブユニットの遺伝子座に含み、該マウスが機能的FcRγ鎖サブユニットを発現する、方法。

(項目 1 3)

前記マウスが、前記内因性マウスαサブユニットの遺伝子座に、FcγRIIA αサブユニット、FcγRIIB αサブユニット、FcγRIIC αサブユニット、FcγRIII B αサブユニット、およびそれらの組合せから選択されるヒトFcγR αサブユニットをコードする遺伝子をさらに含む、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記標的細胞がヒト病原体であり、前記治療薬が、該ヒト病原体のエピトープに特異的に結合する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記標的細胞が、ヒト病原体が感染しているマウス細胞であり、前記治療薬が、該ヒト病原体のエピトープに特異的に結合する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記標的細胞が、ヒト病原体が感染しているヒト細胞であり、前記治療薬が、該ヒト病原体のエピトープに特異的に結合する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記標的細胞が、ヒト腫瘍細胞であり、前記治療薬が、該ヒト腫瘍細胞のエピトープに特異的に結合する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記組織試料が血液試料である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記治療薬が抗体である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記抗体がヒト抗体である、項目 1 7 に記載の方法。