

【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 5 月 31 日 (2007.5.31)

【公表番号】特表 2003-501090 (P2003-501090A)

【公表日】平成 15 年 1 月 14 日 (2003.1.14)

【出願番号】特願 2001-502586 (P2001-502586)

【国際特許分類】

<b>C 1 2 N</b>	<b>15/09</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/138</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/17</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/196</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/198</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/255</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/337</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4164</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/475</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/513</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/519</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/555</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/7048</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/7068</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>33/24</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>39/395</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>45/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 0 7 K</b>	<b>14/705</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 0 7 K</b>	<b>16/28</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 0 7 K</b>	<b>19/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 1 2 N</b>	<b>5/10</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>38/00</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>38/43</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>38/22</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>38/21</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 1 2 P</b>	<b>21/08</b>	<b>(2006.01)</b>

【F I】

<b>C 1 2 N</b>	<b>15/00</b>	<b>Z N A A</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/138</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/17</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/196</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/198</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/255</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/337</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4164</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/475</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/513</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/519</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/555</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/7048</b>	

A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	5/00	B
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	37/48	
A 6 1 K	37/24	
A 6 1 K	37/66	G
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月9日(2007.4.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 T e k細胞外ドメインの断片を含むポリペプチドであって、該断片がフィブロネクチンI I I型(F N I I I)モチーフを含む領域のすべてまたは一部を欠き、そして該ポリペプチドが少なくとも1つのT e kリガンドに結合する能力を保持する、前記ポリペプチド。

【請求項2】 断片が、T e k細胞外ドメインの少なくとも残基473 - 745を欠く、請求項1のポリペプチド。

【請求項3】 T e kリガンドが、アンギオポエチン - 1、アンギオポエチン - 2、またはアンギオポエチン - 4である、請求項1または請求項2のポリペプチド。

【請求項4】 前記ポリペプチドが、全長T e k細胞外ドメインを含むポリペプチドより、T e kリガンドに対するより高い結合親和性を有する、請求項1 - 3のいずれか1項のポリペプチド。

【請求項5】 前記ポリペプチドが、全長T e k細胞外ドメインを含むポリペプチドより、アンギオポエチン - 2に対するより高い結合親和性を有する、請求項4のポリペプチド。

【請求項6】 T e k細胞外ドメインの断片が：

(a) 配列番号2の残基23 - 472およびT e kリガンドに結合するその断片；

(b) (a)に少なくとも70%同一である変異体(v a r i a n t)；

(c) (a)に少なくとも80%同一である変異体；

(d) (a)に少なくとも90%同一である変異体；

(e) (a)に少なくとも95%同一である変異体；

(f) (a)に少なくとも98%同一である変異体；および

(g) (a)に少なくとも99%同一である変異体；

からなる群より選択される、請求項1のポリペプチド。

【請求項7】 請求項1 - 6のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項8】 (a) 請求項6(a)に記載のポリペプチドをコードする核酸；お

## よび

(b)(a)の核酸に少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、または99%同一であり、そして少なくとも1つのT e kリガンドに結合することが可能なポリペプチドをコードする核酸；

からなる群より選択される、核酸。

【請求項9】 請求項8の核酸にコードされるポリペプチド。

【請求項10】 さらにシグナルペプチド配列をコードする、請求項7または請求項8の核酸。

【請求項11】 配列番号2をコードする、請求項10の核酸。

【請求項12】 ポリペプチドの発現を可能にする条件下で、組換え宿主細胞において、請求項7、8、10または11のいずれか1項に記載の核酸を発現させることを含む方法により、産生されたポリペプチド。

【請求項13】 方法が、請求項10または請求項11に記載の核酸を発現させることを含み、そして宿主細胞から分泌されたポリペプチドを収集することをさらに含む、請求項12のポリペプチド。

【請求項14】 請求項1-6、9、12または13のいずれか1項に記載の、少なくとも1つのポリペプチドを含む、可溶性T e k多量体。

【請求項15】 多量体が、二量体または三量体である、請求項14の可溶性T e k多量体。

【請求項16】 多量体が、F cポリペプチドまたはロイシンジッパーを含む、請求項14の可溶性T e k多量体。

【請求項17】 配列番号2の残基23-472を含む、請求項14の可溶性T e k多量体。

【請求項18】 配列番号2の残基23-704を含む、請求項16の可溶性T e k多量体。

【請求項19】 請求項1-6、9、12または13のいずれか1項に記載のポリペプチドに特異的に結合する、抗体または抗体断片。

【請求項20】 請求項1-6、9、12または13のいずれか1項に記載のポリペプチドに対するT e kリガンドの結合を競合的に阻害することが可能な、抗体または抗体断片。

【請求項21】 請求項18の可溶性T e k多量体に対するアングリオポエチン-2の結合を競合的に阻害することが可能な、抗体または抗体断片。

【請求項22】 モノクローナル抗体、ヒト化抗体、トランスジェニック抗体、およびヒト抗体からなる群より選択される、請求項20または21の抗体または抗体断片。

【請求項23】 請求項1-6、9、12もしくは13のいずれか1項に記載のポリペプチド、請求項14-18のいずれか1項に記載の可溶性T e k多量体、または、請求項19-22のいずれか1項に記載の抗体もしくは抗体断片、を含む医薬組成物。

【請求項24】 哺乳動物における血管形成(ang i o g e n e s i s)を阻害するための医薬組成物であって、請求項1-6、9、12または13のいずれか1項に記載のポリペプチドを含む、前記医薬組成物。

【請求項25】 哺乳動物における血管形成を阻害するための医薬組成物であって、可溶性T e k多量体を含む、前記医薬組成物。

【請求項26】 多量体が、二量体または三量体である、請求項25の医薬組成物。

【請求項27】 可溶性T e k多量体が、F cポリペプチドまたはロイシンジッパーを含む、請求項25の医薬組成物。

【請求項28】 T e kがヒトT e kである、請求項25の医薬組成物。

【請求項29】 哺乳動物における血管形成を阻害するための医薬組成物であって、請求項14-18のいずれか1項に記載の可溶性T e k多量体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 30】 可溶性 T e k 多量体が、配列番号 1 の残基 23 - 977、配列番号 1 の残基 23 - 745、配列番号 2 の残基 23 - 704、および配列番号 2 の残基 23 - 472 からなる群より選択される配列を有するポリペプチドを含む、請求項 25 の医薬組成物。

【請求項 31】 哺乳動物における血管形成を阻害するための医薬組成物であって、請求項 18 に記載の可溶性 T e k 多量体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 32】 哺乳動物における血管形成を阻害するための医薬組成物であって、請求項 19 - 22 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗体断片を含む、前記医薬組成物。

【請求項 33】 血管形成に仲介される疾患または異常を有する哺乳動物を治療するための、請求項 23 - 32 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 34】 疾患または異常が、目の新血管新生 ( n e o v a s c u l a r i z a t i o n ) により特徴付けられる、請求項 33 の医薬組成物。

【請求項 35】 疾患または異常が固形腫瘍である、請求項 33 の医薬組成物。

【請求項 36】 さらに、第二の化学療法剤と組み合わせてなる、請求項 23 - 35 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】 第二の化学療法剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ビンカアルカロイドおよび他の植物由来化学療法剤、ニトロソ尿素、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、白金類似体 ( a n a l o g )、副腎皮質抑制剤、ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニスト、抗体、免疫療法剤、血液細胞因子、放射線治療、および生物学的反応修飾剤からなる群より選択される、請求項 36 の医薬組成物。

【請求項 38】 第二の化学療法剤が、シスプラチン、シクロホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、プレオマイシン、カルボプラチン、フルオロウラシル、5 - フルオロデオキシウリジン、メトトレキセート、タキソール、アスパラギナーゼ、ビンクリスチン、およびビンブラスチン、リンホカインおよびサイトカイン、例えばインターロイキン、インターフェロン ( アルファ、ベータ、またはデルタを含む )、並びに T N F、クロラムブシル、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ピンデシン、エトポシド、テニポシド、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、プレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、L - アスパラギナーゼ、ヒドロキシ尿素、メチルヒドラジン、ミトーテン、タモキシフェン、およびフルオキシメステロンからなる群より選択される、請求項 36 の医薬組成物。

【請求項 39】 第二の化学療法剤が、F l t 3 リガンド、C D 4 0 リガンド、インターロイキン - 2、インターロイキン - 12、4 - 1 B B リガンド、抗 4 - 1 B B 抗体、T N F アンタゴニストおよび T N F 受容体アンタゴニスト、T R A I L、C D 1 4 8 アゴニスト、V E G F アンタゴニスト、および V E G F 受容体アンタゴニストからなる群より選択される、請求項 36 の医薬組成物。

【請求項 40】 哺乳動物における T e k に対する T e k リガンドの結合を阻害するための医薬組成物であって、阻害に有効な量の T e k アンタゴニストであって、以下： ( a ) 請求項 1 - 6、9、12 または 13 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド； ( b ) 請求項 14 - 18 のいずれか 1 項に記載の可溶性 T e k 多量体； ( c ) 配列番号 1 の残基 23 - 977、配列番号 1 の残基 23 - 745、配列番号 2 の残基 23 - 704、および配列番号 2 の残基 23 - 472 からなる群より選択される可溶性 T e k 多量体；並びに ( d ) 請求項 19 - 22 のいずれか 1 項に記載の抗体；からなる群より選択される、前記 T e k アンタゴニストを含む、前記医薬組成物。

【請求項 41】 請求項 1 - 6、9、12 または 13 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドに特異的に結合する抗体を生成することを含む、T e k アンタゴニストを作成する方法。

【請求項 42】 請求項 19 - 22 のいずれか 1 項に記載のモノクローナル抗体を産生する、ハイブリドーマまたは組換え細胞株。

