

【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17年3月17日(2005.3.17)

【公表番号】特表2004-515230(P2004-515230A)

【公表日】平成16年5月27日(2004.5.27)

【年通号数】公開・登録公報2004-020

【出願番号】特願2002-545468(P2002-545468)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 0 1 K 67/027

A 6 1 K 39/395

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/02

C 1 2 P 21/08

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 0 1 K 67/027

A 6 1 K 39/395 J

C 0 7 K 16/18

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/00 B

C 1 2 N 15/00 C

【手続補正書】

【提出日】平成15年4月21日(2003.4.21)

【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】

再配列されていないヒト抗体重鎖遺伝子座と、ヒト14番染色体のセントロメアを含む導入染色体を保持し、かつ、マウス染色体に挿入された、再配列されていないヒト抗体軽鎖遺伝子座を有するトランスジーンを保持することを特徴とするマウス。

【請求項2】

前記導入染色体が、再配列されていないヒト抗体重鎖遺伝子座の全領域を含むものである、請求項1に記載のマウス。

【請求項3】

前記導入染色体が、ヒト14番染色体断片を含むものである請求項1に記載のマウス。

【請求項4】

前記導入染色体が、ヒト14番染色体断片である請求項1に記載のマウス。

【請求項5】

前記導入染色体が、ヒト14番染色体断片S C 2 0である請求項1に記載のマウス。

【請求項6】

前記再配列されていないヒト抗体軽鎖遺伝子座を有するトランスジーンの少なくとも一部が、Y A Cベクターによりマウスに導入されたものである、請求項1に記載のマウス。

【請求項7】

前記再配列されていないヒト抗体軽鎖遺伝子座が、ヒト抗体軽鎖 遺伝子座である請求項1に記載のマウス。

【請求項8】

前記再配列されていないヒト抗体軽鎖遺伝子座を有するトランスジーンが、KC05トランスジーンである請求項1に記載のマウス。

【請求項9】

前記導入染色体が、ヒト14番染色体断片SC20であり、前記再配列されていないヒト抗体軽鎖遺伝子座を有するトランスジーンが、KC05トランスジーンである請求項1に記載のマウス。

【請求項10】

前記導入染色体が、ヒト14番染色体断片および異なる染色体断片からなる融合染色体である請求項1に記載のマウス。

【請求項11】

前記導入染色体が、再配列されていないヒト抗体軽鎖遺伝子座をさらに含むものである、請求項1に記載のマウス。

【請求項12】

前記導入染色体が、自律複製可能なものである、請求項1に記載のマウス。

【請求項13】

前記導入染色体が、マウス染色体に転座または挿入されたものである、請求項1に記載のマウス。

【請求項14】

マウス抗体重鎖遺伝子座および少なくとも1つのマウス抗体軽鎖遺伝子座が不活性化されていることを特徴とする、請求項1に記載のマウス。

【請求項15】

マウス抗体重鎖遺伝子座およびマウス抗体軽鎖 遺伝子座が不活性化されていることを特徴とする、請求項1に記載のマウス。

【請求項16】

自己抗原に対する免疫応答を増大させる遺伝子変異をさらに含むことを特徴とする、請求項1に記載のマウス。

【請求項17】

前記自己抗原に対する免疫応答を増大させる遺伝子変異が、Fc- IIB遺伝子の不活性化である、請求項16に記載のマウス。

【請求項18】

ヒト抗体を発現するマウスB細胞を作製する方法であって：

請求項1から請求項17のいずれか一項に記載のマウスを用意し；そして、  
ヒト抗体を発現するB細胞を該マウスから取得すること、  
を含む、上記方法。

【請求項19】

所定の抗原でマウスを免疫する工程を含むものである、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

ヒト抗体を発現するハイブリドーマを作製する方法であって：請求項1から請求項17の  
いずれか一項に記載のマウスを用意し；そして、

ヒト抗体を発現するマウスB細胞を該マウスから取得し；  
該B細胞をミエローマ細胞と融合させること、  
を含む、上記方法。

【請求項21】

所定の抗原でマウスを免疫する工程を含むものである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記ハイブリドーマを選抜する工程を含むものである、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記ハイブリドーマの選抜が、ヒト抗体の抗原に対する親和性に基づくものである請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ヒト抗体鎖をコードする核酸の製造方法であって、

請求項 18 に記載の方法で取得されたマウス B 細胞または請求項 20 に記載の方法で取得されたハイブリドーマから、ヒト抗体鎖をコードする核酸を単離することを特徴とする上記方法。

【請求項 25】

ヒト抗体鎖をコードする核酸が、少なくともヒト抗体重鎖もしくは軽鎖の可変領域をコードするものである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

ヒト抗体鎖をコードする核酸が、ヒト抗体重鎖または軽鎖の全長をコードするものである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

ヒト抗体を製造する方法であって、

請求項 24 に記載の方法で取得されたヒト抗体鎖をコードする核酸を、該宿主細胞に導入し、該宿主細胞を培養し、ヒト抗体を産生させることを特徴とする上記方法。

【請求項 28】

ヒト抗体鎖をコードする核酸を、発現ベクターにクローニングする工程を含むものである請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

ヒト抗体鎖をコードする核酸が、少なくともヒト抗体の可変領域をコードするものであり、該可変領域配列を、所望のヒト抗体定常領域配列と結合させる工程を含むものである請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

宿主細胞が、原核宿主細胞もしくは真核宿主細胞である請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

宿主細胞が、哺乳動物由来の株化された細胞である請求項 27 に記載の方法。

【請求項 32】

宿主細胞が、大腸菌、酵母、昆虫細胞、CHO 細胞、COS 細胞、サル腎細胞、HeLa 細胞、L 細胞、ヒト胎児腎細胞、BHK 細胞、マウスセルトリ細胞、アフリカミドリザル腎細胞、イヌ腎細胞、バッファローラット肝細胞、ヒト肺細胞、ヒト肝細胞、マウス乳癌細胞、TR1 細胞およびミエローマ細胞から選択されるものである請求項 27 に記載の方法。

【請求項 33】

ヒト抗体がモノクローナル抗体である請求項 27 に記載の方法。

【請求項 34】

ヒト抗体が IgA、IgD、IgE、IgG および IgM から選択されるものである請求項 27 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 IgA が、IgA<sub>1</sub> または IgA<sub>2</sub> であることを特徴とする請求項 34 に記載の方法

【請求項 36】

前記 IgG が、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub> または IgG<sub>4</sub> であることを特徴とする請求項 34 に記載の方法

【請求項 37】

ヒト抗体が、抗原結合部分を含む断片である請求項 27 に記載の方法。

【請求項 38】

ヒト抗体が、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、F<sub>v</sub>、F<sub>d</sub>、dAb または scF<sub>v</sub> フラグメントであることを特徴とする、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 39】

ヒト抗体を製造する方法であって、  
請求項 1 から請求項 17 のいずれか一項に記載のマウスを用意し、そして、  
該マウスを所定の抗原で免疫し、  
該マウスから B 細胞を取得し、  
ミエローマ細胞との融合によりハイブリドーマ細胞を調製し、  
該ハイブリドーマ細胞からヒト抗体鎖をコードする核酸を単離し、  
該核酸を、該宿主細胞に導入し、  
該宿主細胞を培養し、ヒト抗体を産生させることを特徴とする上記方法。

【請求項 4 0】

ヒト抗体鎖をコードする核酸を、発現ベクターにクローニングする工程を含むものである  
請求項 39 に記載の方法。

【請求項 4 1】

ヒト抗体鎖をコードする核酸が、少なくともヒト抗体の可変領域をコードするものであり、  
該可変領域配列を、所望のヒト抗体定常領域配列と結合させる工程を含むものである  
請求項 39 に記載の方法。

【請求項 4 2】

宿主細胞が、原核宿主細胞もしくは真核宿主細胞である請求項 39 に記載の方法。

【請求項 4 3】

宿主細胞が、哺乳動物由来の株化された細胞である請求項 39 に記載の方法。

【請求項 4 4】

宿主細胞が、大腸菌、酵母、昆虫細胞、CHO 細胞、COS 細胞、サル腎細胞、HeLa 細胞、  
L 細胞、ヒト胎児腎細胞、BHK 細胞、マウスセルトリ細胞、アフリカミドリザル  
腎細胞、イヌ腎細胞、バッファローラット肝細胞、ヒト肺細胞、ヒト肝細胞、マウス乳癌  
細胞、TR1 細胞およびミエローマ細胞から選択されるものである請求項 39 に記載の方法。

【請求項 4 5】

ヒト抗体がモノクローナル抗体である請求項 39 に記載の方法。

【請求項 4 6】

ヒト抗体が IgA、IgD、IgE、IgG および IgM から選択されるものである請求項 39 に記載の  
方法。

【請求項 4 7】

前記 IgA が、IgA<sub>1</sub> または IgA<sub>2</sub> であることを特徴とする請求項 46 に記載の方法

【請求項 4 8】

前記 IgG が、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub> または IgG<sub>4</sub> であることを特徴とする請求項 46 に記載の  
方法

【請求項 4 9】

ヒト抗体が、抗原結合部分を含む断片である請求項 39 に記載の方法。

【請求項 5 0】

ヒト抗体が、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、F<sub>v</sub>、F<sub>d</sub>、dAb または scF<sub>v</sub> フラグメントであることを特徴とす  
る、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 5 1】

ヒト抗体ディスプレイライブラリーを作製する方法であって：

請求項 1 から請求項 17 のいずれか一項に記載のマウスのリンパ系細胞からヒト抗体鎖を  
コードする一群の核酸を単離すること；および

抗体配列を提示するディスプレイパッケージライブラリーを作製すること、但しライブラ  
リーのメンバーは該パッケージから提示される抗体配列をコードする核酸を含有する；  
を含む、上記方法。

【請求項 5 2】

マウスに所定の抗原を免疫する工程を含むものである、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

マウスが、単離工程を実施する際に免疫原に対する検出可能な力値を有していないことを特徴とする、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 4】

ヒト抗体を製造する方法であって、

請求項 5 1 に記載の方法で作製されたヒト抗体ディスプレイライブラーを、所定の抗原に対する親和性に基づきスクリーニングし、選抜されたヒト抗体鎖をコードする核酸を、該宿主細胞に導入し、該宿主細胞を培養し、ヒト抗体を產生させることを特徴とする上記方法。

【請求項 5 5】

ヒト抗体鎖をコードする核酸を、発現ベクターにクローニングする工程を含むものである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

ヒト抗体鎖をコードする核酸が、少なくともヒト抗体の可変領域をコードするものであり、該可変領域配列を、所望のヒト抗体定常領域配列と結合させる工程を含むものである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

宿主細胞が、原核宿主細胞もしくは真核宿主細胞である請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 8】

宿主細胞が、哺乳動物由来の株化された細胞である請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 9】

宿主細胞が、大腸菌、酵母、昆虫細胞、CHO 細胞、COS 細胞、サル腎細胞、HeLa 細胞、L 細胞、ヒト胎児腎細胞、BHK 細胞、マウスセルトリ細胞、アフリカミドリザル腎細胞、イヌ腎細胞、バッファローラット肝細胞、ヒト肺細胞、ヒト肝細胞、マウス乳癌細胞、TR1 細胞およびミエローマ細胞から選択されるものである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 0】

ヒト抗体がモノクローナル抗体である請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 1】

ヒト抗体が IgA、IgD、IgE、IgG および IgM から選択されるものである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 IgA が、IgA<sub>1</sub> または IgA<sub>2</sub> であることを特徴とする請求項 6 1 に記載の方法

【請求項 6 3】

前記 IgG が、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub> または IgG<sub>4</sub> であることを特徴とする請求項 6 1 に記載の方法

【請求項 6 4】

ヒト抗体が、抗原結合部分を含む断片である請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 5】

ヒト抗体が、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、F<sub>v</sub>、F<sub>d</sub>、dAb または scF<sub>v</sub> フラグメントであることを特徴とする、請求項 5 4 に記載の方法。