

【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、K C o 5 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 1 4 番染色体断片 S C 2 0 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、K C o 5 トランスジーンである請求項 1 に記載のマウス。

【請求項 1 0】

前記導入染色体が、ヒト 1 4 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 1 1】

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 1 2】

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 1 3】

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 1 4】

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 1 5】

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 1 6】

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 1 7】

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- I I B 遺伝子の不活性化である、請求項 1 6 に記載のマウス。

【請求項 1 8】

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 1 7 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 1 9】

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 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

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 1 7 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 2 1】

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 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

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 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

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、パ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 40】

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 41】

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 42】

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 43】

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 44】

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、パ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 45】

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 46】

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 47】

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 48】

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 49】

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 50】

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 51】

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 52】

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 51 に記載の方法。

【請求項 53】

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価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リーを、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、ヒト抗体を産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、パ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。