

【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3月15日(2007.3.15)

【公表番号】特表2006-516893(P2006-516893A)

【公表日】平成18年7月13日(2006.7.13)

【年通号数】公開・登録公報2006-027

【出願番号】特願2006-500338(P2006-500338)

【国際特許分類】

C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	9/10	(2006.01)
C 12 N	9/24	(2006.01)
C 07 K	16/28	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
C 12 N	1/15	(2006.01)
C 12 N	1/19	(2006.01)
C 12 N	1/21	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
C 12 P	21/08	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	37/02	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	25/14	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	7/04	(2006.01)
A 61 P	19/08	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	5/14	(2006.01)
A 61 P	21/00	(2006.01)
A 61 P	21/04	(2006.01)
A 61 P	7/06	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	31/06	(2006.01)

【F I】

C 12 N	15/00	Z N A A
C 12 N	9/10	
C 12 N	9/24	
C 07 K	16/28	

C 0 7 K	19/00	
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
C 1 2 N	5/00	B
C 1 2 N	5/00	C
C 1 2 P	21/08	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/06	

【手続補正書】**【提出日】**平成19年1月19日(2007.1.19)**【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】**

融合ポリペプチドをコードする配列を含む単離された核酸であって、該融合ポリペプチドが、(1,4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼI活性または(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有し、そして、ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインを含む、核酸。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の単離された核酸であって、前記融合ポリペプチドが、(1,4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼⅡまたは(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼの触媒ドメインを含む、核酸。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の単離された核酸であって、前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼⅠⅠの局在化ドメインである、核酸。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の単離された核酸であって、図 2 4 および配列番号 1 4 に示されるヌクレオチド配列を有する、核酸。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の単離された核酸であって、前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼⅠの局在化ドメインである、核酸。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の単離された核酸であって、図 2 5 および配列番号 1 2 に示されるヌクレオチド配列を有する、核酸。

【請求項 7】

請求項 2 に記載の単離された核酸であって、前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼⅠⅠの局在化ドメインである、核酸。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の単離された核酸であって、前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼⅠの局在化ドメインである、核酸。

【請求項 9】

請求項 2 に記載の単離された核酸であって、前記ゴルジ局在化ドメインが、1-6コアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、核酸。

【請求項 10】

請求項 3 に記載の単離された核酸であって、図 2 4 および配列番号 1 5 に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする配列を含む、核酸。

【請求項 11】

請求項 5 に記載の単離された核酸であって、図 2 5 および配列番号 1 3 に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする配列を含む、核酸。

【請求項 12】

請求項 3 に記載の単離された核酸であって、ハイブリダイゼーションプローブに対してストリンジエントな条件下で、図 2 4 および配列番号 1 4 に示されるヌクレオチド配列からなるヌクレオチド配列にハイブリダイズする配列を含む、核酸。

【請求項 13】

請求項 5 に記載の単離された核酸であって、ハイブリダイゼーションプローブに対してストリンジエントな条件下で、図 2 5 および配列番号 1 2 に示されるヌクレオチド配列からなるヌクレオチド配列にハイブリダイズする配列を含む、核酸。

【請求項 14】

請求項 3 に記載の単離された核酸であって、図 2 4 および配列番号 1 4 に示されるヌクレオチド配列に少なくとも 80% 同一である配列を含む、核酸。

【請求項 15】

請求項 5 に記載の単離された核酸であって、図 2 5 および配列番号 1 2 に示されるヌクレオチド配列に少なくとも 80% 同一である配列を含む、核酸。

【請求項 16】

請求項 3 に記載の単離された核酸であって、図 2 4 および配列番号 1 5 のアミノ酸配列に少なくとも 80% 同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする配列を含む、核酸。

【請求項 17】

請求項 5 に記載の単離された核酸であって、図 2 5 および配列番号 1 3 のアミノ酸配列に少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする配列を含む、核酸。

【請求項 18】

請求項 3 に記載の単離された核酸であって、保存的アミノ酸置換基を有する、図 2 4 および配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする配列を含む、核酸。

【請求項 19】

請求項 5 に記載の単離された核酸であって、保存的アミノ酸置換基を有する、図 2 5 および配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする配列を含む、核酸。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の単離された核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 21】

(1 , 4) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I 活性または (1 , 4) - ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有し、そして、異種ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインを含む、融合ポリペプチド。

【請求項 22】

請求項 2 1 に記載の融合ポリペプチドであって、(1 , 4) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I または (1 , 4) - ガラクトシルトランスフェラーゼの触媒ドメインを含む、融合ポリペプチド。

【請求項 23】

請求項 2 1 に記載の融合ポリペプチドであって、前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼ I I の局在化ドメインである、融合ポリペプチド。

【請求項 24】

請求項 2 1 に記載の融合ポリペプチドであって、前記ゴルジ局在化ドメインが、(1 , 2) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I の局在化ドメインである、融合ポリペプチド。

【請求項 25】

請求項 2 1 に記載の融合ポリペプチドであって、前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼ I の局在化ドメインである、融合ポリペプチド。

【請求項 26】

請求項 2 1 に記載の融合ポリペプチドであって、前記ゴルジ局在化ドメインが、(1 , 2) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I の局在化ドメインである、融合ポリペプチド。

【請求項 27】

請求項 2 1 に記載の融合ポリペプチドであって、前記ゴルジ局在化ドメインが、1 - 6 コアフコシリトランスフェラーゼの局在化ドメインである、融合ポリペプチド。

【請求項 28】

請求項 2 0 に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 29】

(1 , 4) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I 活性または (1 , 4) - ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有する融合ポリペプチドを产生するための方法であって、該方法は、該融合ポリペプチドをコードする前記核酸の発現を可能にする条件下で、培地で、請求項 2 8 に記載の宿主細胞を培養する工程、および生じた培養物から該融合ポリペプチドを回収する工程、を包含する、方法。

【請求項 30】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドのグリコシリ化プロフィールを改变するための方法であって、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の核酸を、該宿主細胞に導入する工程を包含する、方法。

【請求項 31】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドのグリコシリ化プロフィールを改变するための

方法であって、請求項 20 に記載の発現ベクターを、該宿主細胞に導入する工程を包含する、方法。

【請求項 32】

前記ポリペプチドが、IgG またはそのフラグメントである、請求項 30 または 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記ポリペプチドが、IgG1 またはそのフラグメントである、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記ポリペプチドが、ヒト IgG のFc領域に相当する領域を含む融合タンパク質である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドのFc領域中のオリゴ糖を改変するのに十分な量の、(1,4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼII活性または(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞であって、該ポリペプチドが、全抗体分子、抗体フラグメントおよび免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含む融合タンパク質からなる群より選択される、宿主細胞。

【請求項 36】

前記宿主細胞により產生された前記ポリペプチドが、IgG またはそのフラグメントである、請求項 35 に記載の宿主細胞。

【請求項 37】

前記宿主細胞により產生された前記ポリペプチドが、IgG1 またはそのフラグメントである、請求項 35 に記載の宿主細胞。

【請求項 38】

前記宿主細胞により產生された前記ポリペプチドが、ヒト IgG のFc領域に相当する領域を含む融合タンパク質である、請求項 35 に記載の宿主細胞。

【請求項 39】

前記宿主細胞により產生された前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加したFcレセプター結合親和性を示す、請求項 35 に記載の宿主細胞。

【請求項 40】

前記宿主細胞により產生された前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加したエフェクター機能を示す、請求項 35 に記載の宿主細胞。

【請求項 41】

前記融合ポリペプチドが、(1,4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIまたは(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼの触媒ドメインを含む、請求項 35 に記載の宿主細胞。

【請求項 42】

前記融合ポリペプチドが、異種ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインをさらに含む、請求項 41 に記載の宿主細胞。

【請求項 43】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIIの局在化ドメインである、請求項 42 に記載の宿主細胞。

【請求項 44】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIの局在化ドメインである、請求項 42 に記載の宿主細胞。

【請求項 45】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIの局在化ドメインである、請求項 42 に記載の宿主細胞。

【請求項 46】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼⅠの局在化ドメインである、請求項42に記載の宿主細胞。

【請求項47】

前記ゴルジ局在化ドメインが、1-6コアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、請求項42に記載の宿主細胞。

【請求項48】

前記増加したエフェクター機能が、増加したFc媒介性細胞傷害性である、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項49】

前記増加したエフェクター機能が、NK細胞に対する増加した結合である、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項50】

前記増加したエフェクター機能が、マクロファージに対する増加した結合である、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項51】

前記増加したエフェクター機能が、多形核細胞に対する増加した結合である、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項52】

前記増加したエフェクター機能が、単球に対する増加した結合である、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項53】

前記増加したエフェクター機能が、増加した、直接シグナル伝達に誘導されたアポトーシスである、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項54】

前記増加したエフェクター機能が、増加した樹状細胞成熟である、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項55】

前記増加したエフェクター機能が、増加したT細胞プライミングである、請求項40に記載の宿主細胞。

【請求項56】

前記Fcレセプターが、Fc活性化レセプターである、請求項39に記載の宿主細胞。

【請求項57】

前記Fcレセプターが、FcRIIIAレセプターである、請求項39に記載の宿主細胞。

【請求項58】

前記宿主細胞が、CHO細胞、BHK細胞、NSO細胞、SP2/0細胞、YO骨髄腫細胞、P3X63マウス骨髄腫細胞、PER細胞、PER.C6細胞またはハイブリドーマ細胞である、請求項35に記載の宿主細胞。

【請求項59】

前記宿主細胞によって產生された前記ポリペプチドが、抗CD20抗体である、請求項35に記載の宿主細胞。

【請求項60】

前記抗CD20抗体が、IDE-C-2B8である、請求項59に記載の宿主細胞。

【請求項61】

前記宿主細胞によって產生された前記ポリペプチドが、キメラ抗ヒト腎細胞癌モノクローナル抗体chG250である、請求項35に記載の宿主細胞。

【請求項62】

請求項35に記載の宿主細胞であって、抗体分子および抗体フラグメントまたは免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含む融合タンパク質をコードする少なくとも一つの切断された核酸をさらに含む、宿主細胞。

【請求項 6 3】

請求項 3 5 に記載の宿主細胞であって、(1, 4) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I 活性または(1, 4) - ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有する融合ポリペプチドをコードする前記少なくとも一つの核酸が、構成的プロモーター要素に作動可能に連結される、宿主細胞。

【請求項 6 4】

請求項 6 2 に記載の宿主細胞であって、前記少なくとも一つの切断された核酸が、抗 C D 2 0 抗体、キメラ抗ヒト神経芽腫モノクローナル抗体 c h C E 7 、キメラ抗ヒト腎細胞癌モノクローナル抗体 c h G 2 5 0 、キメラ抗ヒト結腸癌、肺癌および乳癌モノクローナル抗体 I N G - 1 、ヒト化抗ヒト 1 7 - 1 A 抗原モノクローナル抗体 3 6 2 2 W 9 4 、ヒト化抗ヒト結腸直腸腫瘍抗体 A 3 3 、G D 3 ガングリオシドに対して指向された抗ヒト黒色腫抗体 R 2 4 、キメラ抗ヒト扁平上皮癌モノクローナル抗体 S F - 2 5 、抗ヒト E G F R 抗体、抗ヒト E G F R v I I I 抗体、抗ヒト P S M A 抗体、抗ヒト P S C A 抗体、抗ヒト C D 2 2 抗体、抗ヒト C D 3 0 抗体、抗ヒト C D 3 3 抗体、抗ヒト C D 3 8 抗体、抗ヒト C D 4 0 抗体、抗ヒト C D 4 5 抗体、抗ヒト C D 5 2 抗体、抗ヒト C D 1 3 8 抗体、抗ヒト H L A - D R 改変抗体、抗ヒト E p C A M 抗体、抗ヒト C E A 抗体、抗ヒト M U C 1 抗体、抗ヒト M U C 1 コアタンパク質抗体、抗ヒト異所性グリコシリ化 M U C 1 抗体、E D - B ドメインを含むヒトフィブロネクチン改変体に対する抗体、または抗ヒト H E R 2 / n e u 抗体をコードする、宿主細胞。

【請求項 6 5】

宿主細胞中で、ポリペプチドを產生するための方法であって、該方法は、以下：

a (1, 4) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I 活性または(1, 4) - ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞を、免疫グロブリンの F c 領域に相当する領域を含む全抗体分子、抗体フラグメントおよび融合タンパク質からなる群より選択されるポリペプチドの產生を可能にする条件下で、培養する工程であって、該融合ポリペプチドが、該宿主細胞によって產生された該ポリペプチドの F c 領域におけるオリゴ糖を改変するのに十分な量で発現される、工程；ならびに

b 該ポリペプチドを単離する、工程
を包含する、方法。

【請求項 6 6】

前記融合ポリペプチドが、(1, 4) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I または(1, 4) - ガラクトシルトランスフェラーゼの触媒ドメインを含む、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記融合ポリペプチドが、異種ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインをさらに含む、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼ I I の局在化ドメインである、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1, 2) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I の局在化ドメインである、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼ I の局在化ドメインである、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1, 2) - N - アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ I I の局在化ドメインである、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記ゴルジ局在化ドメインが、 1 - 6 コアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、 請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記ポリペプチドが、 前記改変の結果として増加したエフェクター機能を有する、 請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記増加したエフェクター機能が、 増加した Fc 媒介性細胞傷害性である、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記増加したエフェクター機能が、 NK 細胞に対する増加した結合である、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記増加したエフェクター機能が、 マクロファージに対する増加した結合である、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記増加したエフェクター機能が、 単球に対する増加した結合である、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記増加したエフェクター機能が、 多形核細胞に対する増加した結合である、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記増加したエフェクター機能が、 直接シグナル伝達に誘導されたアポトーシスである、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記増加したエフェクター機能が、 増加した樹状細胞成熟である、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記増加したエフェクター機能が、 増加した T 細胞プライミングである、 請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記宿主細胞により産生された前記ポリペプチドが、 前記改変の結果として増加した Fc レセプター結合親和性を示す、 請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記Fc レセプターが、 Fc 活性化レセプターである、 請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記Fc レセプターが、 Fc RIIIA レセプターである、 請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記宿主細胞によって産生された前記ポリペプチドが、 該ポリペプチドの Fc 領域における増加した割合の二分されたオリゴ糖を有する、 請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記宿主細胞によって産生された前記ポリペプチドが、 該ポリペプチドの Fc 領域における増加した割合の非フコシル化オリゴ糖を有する、 請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記非フコシル化オリゴ糖がハイブリッドである、 請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記非フコシル化オリゴ糖が複合体である、 請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記宿主細胞によって産生された前記ポリペプチドが、 該ポリペプチドの Fc 領域における増加した割合の二分された非フコシル化オリゴ糖を有する、 請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記二分された非フコシル化オリゴ糖がハイブリッドである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記二分された非フコシル化オリゴ糖が複合体である、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 20 % が、二分され、非フコシル化される、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 25 % が、二分され、非フコシル化される、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 30 % が、二分され、非フコシル化される、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 35 % が、二分され、非フコシル化される、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 6】

請求項 6 5 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法によって產生された、増加したエフェクター機能を有するように操作された、抗体。

【請求項 9 7】

請求項 6 5 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法によって產生された、増加した Fc レセプター結合親和性を有するように操作された、抗体。

【請求項 9 8】

前記増加したエフェクター機能が、増加した Fc 媒介性細胞傷害性である、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 9 9】

前記増加したエフェクター機能が、NK 細胞に対する増加した結合である、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 10 0】

前記増加したエフェクター機能が、マクロファージに対する増加した結合である、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 10 1】

前記増加したエフェクター機能が、単球に対する増加した結合である、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 10 2】

前記増加したエフェクター機能が、多形核細胞に対する増加した結合である、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 10 3】

前記増加したエフェクター機能が、直接シグナル伝達に誘導されたアポトーシスである、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 10 4】

前記増加したエフェクター機能が、増加した樹状細胞成熟である、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 10 5】

前記増加したエフェクター機能が、増加したT細胞プライミングである、請求項 9 7 に記載の抗体。

【請求項 10 6】

前記Fc レセプターが、Fc 活性化レセプターである、請求項 9 8 に記載の抗体。

【請求項 10 7】

前記Fc レセプターが、Fc R I I I a レセプターである、請求項 9 8 に記載の抗体。

【請求項 10 8】

Fc領域を含み、請求項65～96のいずれか1項に記載の方法によって產生された、増加したエフェクター機能を有するように操作された、抗体フラグメント。

【請求項109】

免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含み、請求項65～96のいずれか1項に記載の方法によって產生された、増加したエフェクター機能を有するように操作された、融合タンパク質。

【請求項110】

Fc領域を含み、請求項65～96のいずれか1項に記載の方法によって產生された、増加したFcレセプター結合親和性を有するように操作された、抗体フラグメント。

【請求項111】

免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含み、請求項65～96のいずれか1項に記載の方法によって產生された、増加したFcレセプター結合親和性を有するように操作された、融合タンパク質。

【請求項112】

請求項97～108のいずれか1項に記載の抗体および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項113】

請求項109または111に記載の抗体フラグメントおよび薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項114】

請求項110または112に記載の融合タンパク質および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項115】

癌の処置のための医薬の調製における、請求項113～115のいずれか1項に記載の薬学的組成物の、使用。

【請求項116】

B細胞枯渇に基づく疾患処置のための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、請求項65～96のいずれか1項に記載の方法により產生された抗体の治療的に有効量を含む、薬学的組成物。

【請求項117】

前記抗体が、抗CD20モノクローナル抗体である、請求項117に記載の薬学的組成物。

【請求項118】

前記抗CD20抗体が、IDEC-C2B8である、請求項118に記載の薬学的組成物。

【請求項119】

融合ポリペプチドをコードする配列を含む単離された核酸であって、ここで、該融合ポリペプチドは、(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有し、そして、ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインを含む、核酸。

【請求項120】

前記融合ポリペプチドが、(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼの触媒ドメインを含む、請求項119に記載の単離された核酸。

【請求項121】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIIの局在化ドメインである、請求項2に記載の単離された核酸。

【請求項122】

請求項119～121のいずれか1項に記載の単離された核酸を含む、発現ベクター。

【請求項123】

(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有し、そして、異種ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインを含む、融合ポリペプチド。

【請求項 124】

(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼの触媒ドメインを含む、請求項123に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 125】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIIの局在化ドメインである、請求項124に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 126】

請求項122に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 127】

(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼ活性を有する融合ポリペプチドを產生するための方法であって、該方法は、該融合ポリペプチドをコードする前記核酸の発現を可能にする条件下で、培地で、請求項126に記載の宿主細胞を培養する工程、および生じた培養物から該融合ポリペプチドを回収する工程、を包含する、方法。

【請求項 128】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドのグリコシリ化プロフィールを改変するための方法であって、請求項119～121のいずれか1項に記載の核酸を、該宿主細胞に導入する工程を包含する、方法。

【請求項 129】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドのグリコシリ化プロフィールを改変するための方法であって、請求項122に記載の発現ベクターを、該宿主細胞に導入する工程を包含する、方法。

【請求項 130】

宿主細胞であって、以下：

(a) 融合ポリペプチドをコードする核酸分子を含む発現ベクターであって、該融合ポリペプチドが、(1,4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼII(GnT II)活性を有し、ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインを含む、発現ベクター；および

(b) ポリペプチドをコードする核酸分子を含む発現ベクターであって、該ポリペプチドが、マンノシダーゼII(MnII)活性を有する、発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 131】

請求項130に記載の宿主細胞であって、前記融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびマンノシダーゼ活性IIを有する前記ポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 132】

請求項130に記載の宿主細胞であって、前記融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびMnII活性を有する前記ポリペプチドをコードする前記核酸分子が、別々の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 133】

前記融合ポリペプチドが、GnT IIの触媒ドメインを含む、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 134】

前記ゴルジ局在化ドメインが、MnIIの局在化ドメインである、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 135】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIの局在化ドメインである、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 136】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIの局在化ドメインである、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 137】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIの局在化ドメインである、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 138】

前記ゴルジ局在化ドメインが、1,6-Nコアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 139】

前記宿主細胞が、哺乳動物細胞、酵母細胞、昆虫細胞または植物細胞からなる群より選択される、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 140】

前記宿主細胞が、CHO細胞、BHK細胞、NSO細胞、SP2/0細胞、YO骨髄腫細胞、P3X63マウス骨髄腫細胞、PER細胞、PER.C6細胞およびハイブリドーマ細胞からなる群より選択される、請求項130に記載の宿主細胞。

【請求項 141】

請求項130に記載の宿主細胞であって、ポリペプチドをコードする核酸分子を含む発現ベクターをさらに含み、ここで、該ポリペプチドが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニル-トランスフェラーゼII(GnTI)活性を有する、宿主細胞。

【請求項 142】

請求項141に記載の宿主細胞であって、ここで、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子、ManII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子およびGnTII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 143】

請求項141に記載の宿主細胞であって、ここで、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子、ManII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子およびGnTII活性を有するポリペプチドをコードする核酸分子が、それぞれ別々の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 144】

請求項141に記載の宿主細胞であって、ここで、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子が一つの発現ベクター上に存在し、そして、ManII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子およびGnTII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 145】

請求項141に記載の宿主細胞であって、ここで、ManIIをコードする前記核酸分子が一つの発現ベクター上に存在し、そして、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびGnTII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 146】

請求項141に記載の宿主細胞であって、ここで、前記GnTIIをコードする前記核酸分子が一つの発現ベクター上に存在し、そして、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびManII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 147】

宿主細胞であって、以下：

(a) 融合ポリペプチドをコードする核酸分子を含む発現ベクターであって、該融合ポリペプチドが、(1,4)-ガラクトシルトランスフェラーゼ(GalT)活性を有し、そしてゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインを含む、発現ベクター；および

(b) ポリペプチドをコードする核酸分子を含む発現ベクターであって、該ポリペプチドが、マンノシダーゼII(ManII)活性を有する、発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 148】

請求項147に記載の宿主細胞であって、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびマンノシダーゼ活性IIを有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 149】

請求項147に記載の宿主細胞であって、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびMan II活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、別々の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 150】

前記融合ポリペプチドが、GALTの触媒ドメインを含む、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 151】

前記ゴルジ局在化ドメインが、Man IIの局在化ドメインである、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 152】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIの局在化ドメインである、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 153】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIの局在化ドメインである、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 154】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIの局在化ドメインである、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 155】

前記ゴルジ局在化ドメインが、1,6-Nコアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 156】

前記宿主細胞が、哺乳動物細胞、酵母細胞、昆虫細胞または植物細胞からなる群より選択される、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 157】

前記宿主細胞が、C H O 細胞、B H K 細胞、N S O 細胞、S P 2 / 0 細胞、Y O 骨髄腫細胞、P 3 X 6 3 マウス骨髄腫細胞、P E R 細胞、P E R . C 6 細胞およびハイブリドーマ細胞からなる群より選択される、請求項147に記載の宿主細胞。

【請求項 158】

請求項147に記載の宿主細胞であって、ポリペプチドをコードする核酸分子を含む発現ベクターをさらに含み、ここで、該ポリペプチドが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニル-トランスフェラーゼII(GnT II)活性を有する、宿主細胞。

【請求項 159】

請求項158に記載の宿主細胞であって、ここで、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子、Man II活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子およびGnTI I活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 160】

請求項158に記載の宿主細胞であって、ここで、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子、Man II活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子およびGnTI I活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、それぞれ別々の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項 161】

請求項158に記載の宿主細胞であって、ここで、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子が一つの発現ベクター上に存在し、そして、Man II活性を有するポリペプチド

をコードする前記核酸分子およびGnTII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項162】

請求項158に記載の宿主細胞であって、ここで、ManIIをコードする前記核酸分子が一つの発現ベクター上に存在し、そして、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびGnTII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項163】

請求項158に記載の宿主細胞であって、ここで、前記GnTIIをコードする前記核酸分子が一つの発現ベクター上に存在し、そして、融合ポリペプチドをコードする前記核酸分子およびManII活性を有するポリペプチドをコードする前記核酸分子が、同一の発現ベクター上に存在する、宿主細胞。

【請求項164】

前記融合ポリペプチドが、GalTの触媒ドメインを含む、請求項158に記載の宿主細胞。

【請求項165】

前記ゴルジ局在化ドメインが、ManIIの局在化ドメインである、請求項158に記載の宿主細胞。

【請求項166】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIの局在化ドメインである、請求項158に記載の宿主細胞。

【請求項167】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIの局在化ドメインである、請求項158に記載の宿主細胞。

【請求項168】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIの局在化ドメインである、請求項158に記載の宿主細胞。

【請求項169】

前記ゴルジ局在化ドメインが、1,6-コアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、請求項158に記載の宿主細胞。

【請求項170】

前記宿主細胞が、哺乳動物細胞、酵母細胞、昆虫細胞または植物細胞からなる群より選択される、請求項158に記載の宿主細胞。

【請求項171】

前記宿主細胞が、CHO細胞、BHK細胞、NSO細胞、SP2/0細胞、YO骨髄腫細胞、P3X63マウス骨髄腫細胞、PER細胞、PER.C6細胞およびハイブリドーマ細胞からなる群より選択される、請求項159に記載の宿主細胞。

【請求項172】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドのFc領域中のオリゴ糖を改変するのに十分な量の、GnTII活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸およびManII活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞であって、該宿主細胞により產生される該ポリペプチドが、全抗体分子、抗体フラグメントおよび免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含む融合タンパク質からなる群より選択される、宿主細胞。

【請求項173】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドのFc領域中のオリゴ糖を改変するのに十分な量の、GnTII活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸、ManIIを有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸およびGnTII活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞であって、該宿主細胞により產生される該ポリペプチドが、全抗体分子、抗体フ

ラグメントおよび免疫グロブリンの Fc 領域に相当する領域を含む融合タンパク質からなる群より選択される、宿主細胞。

【請求項 174】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドの Fc 領域中のオリゴ糖を改変するのに十分な量の、GalT 活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸および Mannose I I 活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞であって、該宿主細胞により產生される該ポリペプチドが、全抗体分子、抗体フラグメントおよび免疫グロブリンの Fc 領域に相当する領域を含む融合タンパク質からなる群より選択される、宿主細胞。

【請求項 175】

宿主細胞によって產生されたポリペプチドの Fc 領域中のオリゴ糖を改変するのに十分な量の、GalT 活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸、Mannose I I を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸および GlcNAc T I I 活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞であって、該宿主細胞により產生される該ポリペプチドが、全抗体分子、抗体フラグメントおよび免疫グロブリンの Fc 領域に相当する領域を含む融合タンパク質からなる群より選択される、宿主細胞。

【請求項 176】

前記宿主細胞により產生された前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加した Fc レセプター結合親和性を示す、請求項 172～175 のいずれか 1 項に記載の宿主細胞。

【請求項 177】

前記宿主細胞により產生された前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加したエフェクター機能を示す、請求項 172～175 のいずれか 1 項に記載の宿主細胞。

【請求項 178】

前記増加したエフェクター機能が、増加した Fc 媒介性細胞傷害性である、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 179】

前記増加したエフェクター機能が、NK 細胞に対する増加した結合である、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 180】

前記増加したエフェクター機能が、マクロファージに対する増加した結合である、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 181】

前記増加したエフェクター機能が、多形核細胞に対する増加した結合である、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 182】

前記増加したエフェクター機能が、単球に対する増加した結合である、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 183】

前記増加したエフェクター機能が、増加した、直接シグナル伝達に誘導されたアポトーシスである、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 184】

前記増加したエフェクター機能が、増加した樹状細胞成熟である、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 185】

前記増加したエフェクター機能が、増加した T 細胞プライミングである、請求項 177 に記載の宿主細胞。

【請求項 186】

宿主細胞中で、ポリペプチドを產生するための方法であって、該方法は、以下：

a. GlcNAc T I I 活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸お

よりMannose活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞を、全抗体分子、抗体フラグメントおよび免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含む融合タンパク質からなる群より選択されるポリペプチドの產生を可能にする条件下で、培養する工程であって、該融合ポリペプチドが、該宿主細胞によって產生された該ポリペプチドのFc領域におけるオリゴ糖を改変するのに十分な量で発現される、工程；ならびに

b. 該ポリペプチドを単離する、工程
を包含する、方法。

【請求項187】

前記宿主細胞が、GnTⅡ活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するようにさらに操作される、請求項186に記載の方法。

【請求項188】

前記融合ポリペプチドが、GnTⅢの触媒ドメインを含む、請求項186または187に記載の方法。

【請求項189】

前記融合ポリペプチドが、異種ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインをさらに含む、請求項188に記載の方法。

【請求項190】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼⅠⅠの局在化ドメインである、請求項189に記載の方法。

【請求項191】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼⅠの局在化ドメインである、請求項189に記載の方法。

【請求項192】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼⅠの局在化ドメインである、請求項189に記載の方法。

【請求項193】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼⅠⅠの局在化ドメインである、請求項189に記載の方法。

【請求項194】

前記ゴルジ局在化ドメインが、1-6コアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、請求項189に記載の方法。

【請求項195】

前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加したエフェクター機能を有する、請求項186に記載の方法。

【請求項196】

宿主細胞中で、ポリペプチドを產生するための方法であって、該方法は、以下：

a. GalT活性を有する融合ポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸およびMannose活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞を、全抗体分子、抗体フラグメントおよび免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含む融合タンパク質からなる群より選択されるポリペプチドの產生を可能にする条件下で、培養する工程であって、該融合ポリペプチドが、該宿主細胞によって產生された該ポリペプチドのFc領域におけるオリゴ糖を改変するのに十分な量で発現される、工程；ならびに

b. 該ポリペプチドを単離する、工程
を包含する、方法。

【請求項197】

前記宿主細胞が、GnTⅡ活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するようにさらに操作される、請求項197に記載の方法。

【請求項198】

前記融合ポリペプチドが、G a l Tの触媒ドメインを含む、請求項196または197に記載の方法。

【請求項199】

前記融合ポリペプチドが、異種ゴルジ常在ポリペプチドのゴルジ局在化ドメインをさらに含む、請求項198に記載の方法。

【請求項200】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIIの局在化ドメインである、請求項199に記載の方法。

【請求項201】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIの局在化ドメインである、請求項199に記載の方法。

【請求項202】

前記ゴルジ局在化ドメインが、マンノシダーゼIの局在化ドメインである、請求項199に記載の方法。

【請求項203】

前記ゴルジ局在化ドメインが、(1,2)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIの局在化ドメインである、請求項199に記載の方法。

【請求項204】

前記ゴルジ局在化ドメインが、1-6コアフコシルトランスフェラーゼの局在化ドメインである、請求項199に記載の方法。

【請求項205】

前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加したエフェクター機能を有する、請求項199に記載の方法。

【請求項206】

前記宿主細胞によって產生された前記ポリペプチドが、該ポリペプチドのFc領域における増加した割合の二分された非フコシル化オリゴ糖を有する、請求項186または196に記載の方法。

【請求項207】

前記二分された非フコシル化オリゴ糖がハイブリッドである、請求項206に記載の方法。

【請求項208】

前記二分された非フコシル化オリゴ糖が複合体である、請求項206に記載の方法。

【請求項209】

前記ポリペプチドのFc領域におけるオリゴ糖の少なくとも20%が、二分され、非フコシル化される、請求項206に記載の方法。

【請求項210】

前記ポリペプチドのFc領域におけるオリゴ糖の少なくとも25%が、二分され、非フコシル化される、請求項206に記載の方法。

【請求項211】

前記ポリペプチドのFc領域におけるオリゴ糖の少なくとも30%が、二分され、非フコシル化される、請求項206に記載の方法。

【請求項212】

前記ポリペプチドのFc領域におけるオリゴ糖の少なくとも35%が、二分され、非フコシル化される、請求項206に記載の方法。

【請求項213】

請求項196～212のいずれか1項に記載の方法によって產生された、増加したエフェクター機能を有するように操作された、抗体。

【請求項214】

請求項213に記載される抗体および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物。

【請求項 215】

癌の処置のための医薬の製造における、請求項 214 に記載の薬学的組成物の、使用。

【請求項 216】

宿主細胞中で、増加した Fc 媒介性細胞傷害性を有するポリペプチドを产生するための方法であって、該方法は、以下：

a . Ga1T をコードする少なくとも一つの核酸およびManI I をコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞を、全抗体分子、免疫グロブリンのFc 領域を含む抗体フラグメントからなる群より選択されるポリペプチドの产生を可能にする条件下で培養する工程であって、ここで、Ga1T または ManI I のいずれか一つまたは両方の発現レベルが、該宿主細胞によって產生された該ポリペプチドのFc 領域におけるオリゴ糖を改変するのに十分であり、そして、該ポリペプチドが、該改変の結果として増加した Fc 媒介性細胞傷害性を有する、工程；ならびに

b . 増加した Fc 媒介性細胞傷害性を有する該ポリペプチドを単離する、工程を包含する、方法。

【請求項 217】

工程(a)において、前記宿主細胞が、全抗体をコードする核酸を少なくとも一つ含む、請求項 216 に記載の方法。

【請求項 218】

工程(a)において、前記宿主細胞が、抗体フラグメントをコードする核酸を少なくとも一つ含む、請求項 216 に記載の方法。

【請求項 219】

前記 Ga1T の発現レベルが、増加した Fc 媒介性細胞傷害性を有する免疫グロブリンのFc 領域を含む抗体分子または抗体フラグメントを产生する、請求項 216 に記載の方法。

【請求項 220】

前記宿主細胞が、GnTI II をコードする核酸を少なくとも一つさらに含み、該 GnTI II が、該宿主細胞によって產生される該ポリペプチドのFc 領域におけるオリゴ糖を改変するために十分な量で発現され、そして、該ポリペプチドが、該改変の結果として増加した Fc 媒介性細胞傷害性を有する、請求項 216 に記載の方法。

【請求項 221】

Ga1T、ManI I または GnTI II の一つ以上の発現レベルが、前記ポリペプチドのFc 領域における二分されたオリゴ糖を形成するのに十分である、請求項 216 または 220 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 222】

前記 Fc 領域における全オリゴ糖に対する該 Fc 領域における二分されたオリゴ糖の割合が、少なくとも 45 % である、請求項 221 に記載の方法。

【請求項 223】

前記二分されたオリゴ糖が、複合体である、請求項 221 に記載の方法。

【請求項 224】

前記二分されたオリゴ糖が、ハイブリッドである、請求項 221 に記載の方法。

【請求項 225】

前記宿主細胞が、哺乳動物細胞、酵母細胞、昆虫細胞または植物細胞からなる群より選択される、請求項 216 または 220 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 226】

前記宿主細胞が、植物細胞である、請求項 225 に記載の方法。

【請求項 227】

前記宿主細胞が、CHO 細胞、BHK 細胞、NSO 細胞、SP2 / 0 細胞、YO 骨髄腫細胞、P3X63 マウス骨髄腫細胞、PER 細胞、PER.C6 細胞およびハイブリドーマ細胞からなる群より選択される、請求項 216 または 220 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 228】

宿主細胞中で、ポリペプチドを産生するための方法であって、該方法は、以下：

a . - マンノシダーゼ I I 活性を有するポリペプチドをコードする少なくとも一つの核酸を発現するように操作された宿主細胞を、免疫グロブリンの F c 領域に相当する領域を含む、全抗体分子、抗体フラグメントおよび融合タンパク質からなる群より選択されるポリペプチドの産生を可能にする条件下で、培養する工程であって、- マンノシダーゼ I I 活性を有する該ポリペプチドが、該宿主細胞によって産生された該ポリペプチドの F c 領域におけるオリゴ糖を改変するのに十分な量で発現される、工程；ならびに

b . 該宿主細胞によって産生された該ポリペプチドを単離する、工程
を包含する、方法。

【請求項 229】

前記宿主細胞によって産生された前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加したエフェクター機能を有する、請求項 228 に記載の方法。

【請求項 230】

前記増加したエフェクター機能が、増加した F c 媒介性細胞傷害性である、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 231】

前記増加したエフェクター機能が、NK 細胞に対する増加した結合である、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 232】

前記増加したエフェクター機能が、マクロファージに対する増加した結合である、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 233】

前記増加したエフェクター機能が、多形核細胞に対する増加した結合である、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 234】

前記増加したエフェクター機能が、単球に対する増加した結合である、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 235】

前記増加したエフェクター機能が、増加した、直接シグナル伝達に誘導されたアポトーシスである、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 236】

前記増加したエフェクター機能が、増加した樹状細胞成熟である、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 237】

前記増加したエフェクター機能が、増加したT 細胞プライミングである、請求項 229 に記載の方法。

【請求項 238】

前記宿主細胞によって産生された前記ポリペプチドが、前記改変の結果として増加した F c レセプター結合を示す、請求項 228 に記載の方法。

【請求項 239】

前記 F c レセプターが、F c 活性化レセプターである、請求項 238 に記載の方法。

【請求項 240】

前記 F c レセプターが、F c R I I I A レセプターである、請求項 238 に記載の方法。

【請求項 241】

前記宿主細胞が、CHO 細胞、BHK 細胞、NSO 細胞、SP2/0 細胞、YO 骨髄腫細胞、P3X63 マウス骨髄腫細胞、PER 細胞、PER.C6 細胞またはハイブリドーマ細胞である、請求項 228 に記載の方法。

【請求項 242】

前記宿主細胞によって產生される前記ポリペプチドが、抗 C D 2 0 抗体である、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 4 3】

前記抗 C D 2 0 抗体が、 I D E C - C 2 B 8 である、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 4 4】

前記宿主細胞によって產生された前記ポリペプチドが、キメラ抗ヒト腎細胞癌モノクローナル抗体 c h G 2 5 0 である、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 4 5】

請求項 2 2 8 に記載の方法であって、前記宿主細胞が、抗体分子および抗体フラグメントまたは免疫グロブリンの F c 領域に相当する領域を含む融合タンパク質をコードする少なくとも一つの切断された核酸をさらに含む、方法。

【請求項 2 4 6】

請求項 2 4 5 に記載の方法であって、前記少なくとも一つの切断された核酸が、抗 C D 2 0 抗体、キメラ抗ヒト神經芽腫モノクローナル抗体 c h C E 7 、キメラ抗ヒト腎細胞癌モノクローナル抗体 c h G 2 5 0 、キメラ抗ヒト結腸癌、肺癌および乳癌モノクローナル抗体 I N G - 1 、ヒト化抗ヒト 1 7 - 1 A 抗原モノクローナル抗体 3 6 2 2 W 9 4 、ヒト化抗ヒト結腸直腸腫瘍抗体 A 3 3 、 G D 3 ガングリオシドに対して指向された抗ヒト黒色腫抗体 R 2 4 、キメラ抗ヒト扁平上皮癌モノクローナル抗体 S F - 2 5 、抗ヒト E G F R 抗体、抗ヒト E G F R V I I I 抗体、抗ヒト P S M A 抗体、抗ヒト P S C A 抗体、抗ヒト C D 2 2 抗体、抗ヒト C D 3 0 抗体、抗ヒト C D 3 3 抗体、抗ヒト C D 3 8 抗体、抗ヒト C D 4 0 抗体、抗ヒト C D 4 5 抗体、抗ヒト C D 5 2 抗体、抗ヒト C D 1 3 8 抗体、抗ヒト H L A - D R 改変抗体、抗ヒト E p C A M 抗体、抗ヒト C E A 抗体、抗ヒト M U C 1 抗体、抗ヒト M U C 1 コアタンパク質抗体、抗ヒト異所性グリコシル化 M U C 1 抗体、 E D - B ドメインを含むヒトフィプロネクチン改変体に対する抗体、抗ヒト T A G - 7 2 抗体または抗ヒト H E R 2 / n e u 抗体をコードする、方法。

【請求項 2 4 7】

前記宿主細胞によって產生された前記ポリペプチドが、該ポリペプチドの F c 領域における増加した割合の二分されたオリゴ糖を有する、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 4 8】

前記宿主細胞によって產生された前記ポリペプチドが、該ポリペプチドの F c 領域における増加した割合の非フコシル化オリゴ糖を有する、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 4 9】

前記非フコシル化オリゴ糖が、ハイブリッドである、請求項 2 4 8 に記載の方法。

【請求項 2 5 0】

前記非フコシル化オリゴ糖が、複合体である、請求項 2 4 8 に記載の方法。

【請求項 2 5 1】

前記宿主細胞によって產生された前記ポリペプチドが、該ポリペプチドの F c 領域における増加した割合の二分された非フコシル化オリゴ糖を有する、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 5 2】

前記二分された非フコシル化オリゴ糖がハイブリッドである、請求項 2 5 1 に記載の方法。

【請求項 2 5 3】

前記二分された非フコシル化オリゴ糖が複合体である、請求項 2 5 1 に記載の方法。

【請求項 2 5 4】

前記ポリペプチドの F c 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 2 0 % が、非フコシル化される、請求項 2 4 8 に記載の方法。

【請求項 2 5 5】

前記ポリペプチドの F c 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 2 5 % が、非フコシル化される、請求項 2 4 8 に記載の方法。

【請求項 256】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 30% が、非フコシル化される、請求項 248 に記載の方法。

【請求項 257】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 35% が、非フコシル化される、請求項 248 に記載の方法。

【請求項 258】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 40% が、非フコシル化される、請求項 248 に記載の方法。

【請求項 259】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 45% が、非フコシル化される、請求項 248 に記載の方法。

【請求項 260】

前記ポリペプチドの Fc 領域におけるオリゴ糖の少なくとも 48% が、非フコシル化される、請求項 248 に記載の方法。

【請求項 261】

請求項 228 に記載の方法によって產生された、増加したエフェクター機能を有するように操作された、抗体。

【請求項 262】

請求項 228 に記載の方法によって產生された、増加した Fc レセプター結合親和性を有するように操作された、抗体。

【請求項 263】

前記増加したエフェクター機能が、増加した Fc 媒介性細胞傷害性である、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 264】

前記増加したエフェクター機能が、NK 細胞に対する増加した結合である、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 265】

前記増加したエフェクター機能が、マクロファージに対する増加した結合である、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 266】

前記増加したエフェクター機能が、単球に対する増加した結合である、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 267】

前記増加したエフェクター機能が、多形核細胞に対する増加した結合である、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 268】

前記増加したエフェクター機能が、直接シグナル伝達に誘導されたアポトーシスである、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 269】

前記増加したエフェクター機能が、増加した樹状細胞成熟である、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 270】

前記増加したエフェクター機能が、増加したT細胞プライミングである、請求項 261 に記載の抗体。

【請求項 271】

前記Fc レセプターが、Fc 活性化レセプターである、請求項 262 に記載の抗体。

【請求項 272】

前記Fc レセプターが、Fc RIIIA レセプターである、請求項 262 に記載の抗体。

【請求項 273】

Fc領域を含み、請求項228に記載の方法によって產生された、増加したエフェクター機能を有するように操作された、抗体フラグメント。

【請求項 274】

免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含み、請求項228に記載の方法によって產生された、増加したエフェクター機能を有するように操作された、融合タンパク質。

【請求項 275】

Fc領域を含み、請求項228に記載の方法によって產生された、増加したFcレセプター結合親和性を有するように操作された、抗体フラグメント。

【請求項 276】

免疫グロブリンのFc領域に相当する領域を含み、請求項228に記載の方法によって產生された、増加したFcレセプター結合親和性を有するように操作された、融合タンパク質。

【請求項 277】

請求項261～272のいずれか1項に記載の抗体および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 278】

請求項273または275に記載の抗体フラグメントおよび薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 279】

請求項274または276に記載の融合タンパク質および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 280】

腫瘍の処置のための医薬の製造のための、請求項277～279のいずれか1項に記載の薬学的組成物の、使用。

【請求項 281】

B細胞枯渇に基づく疾患処置のための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、請求項228に記載の方法により產生された抗体の治療的に有効量を含む、薬学的組成物。

【請求項 282】

前記抗体が、抗CD20モノクローナル抗体である、請求項281に記載の薬学的組成物。

【請求項 283】

前記核酸分子が、配列番号17を含む、請求項228に記載の方法。

【請求項 284】

前記-マンノシダーゼIIを有するポリペプチドが、配列番号18を含む、請求項228に記載の方法。

【請求項 285】

配列番号19を含む、請求項121に記載の単離された核酸分子。

【請求項 286】

配列番号20を含む、請求項125に記載の融合ポリペプチド。