

【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21年11月12日(2009.11.12)

【公開番号】特開2008-301828(P2008-301828A)

【公開日】平成20年12月18日(2008.12.18)

【年通号数】公開・登録公報2008-050

【出願番号】特願2008-176378(P2008-176378)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	38/45	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/522	(2006.01)
A 6 1 K	31/7072	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	9/12	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	37/52	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/522	
A 6 1 K	31/7072	
A 6 1 K	31/7068	
C 1 2 N	5/00	B
C 1 2 N	9/12	

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月24日(2009.9.24)

【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】

配列番号1を含み、Herpesvirusidaeチミジンキナーゼ酵素をコードする単離された核酸分子であって、ここで該核酸分子は、配列番号1に関係する少なくとも2つの

変異を含み、該核酸分子は、配列番号 107 または配列番号 108 を含むチミジンキナーゼ酵素をコードし、該配列番号 107 または配列番号 108 は、野生型アミノ酸について 159～161 位および 168～169 位にアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記アミノ酸置換が、159 位にアミノ酸がなく、160 位に Phe、161 位に Leu、168 位に Phe、169 位に Asn を有する変異 SR11 を生じる、核酸分子。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記アミノ酸置換が、159 位にアミノ酸がなく、160 位に Phe、161 位に Ala、168 位に Phe を有し、169 位にアミノ酸がない変異 SR26 を生じる、核酸分子。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記アミノ酸置換が、159 位に Ile、160 位に Phe、161 位に Leu、168 位に Phe、169 位に Met を有する変異 SR39 を生じる、核酸分子。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記アミノ酸置換が、159 位に Ile、160 位に Leu、161 位に Leu、168 位に Tyr、169 位に Leu を有する変異 SR4 を生じる、核酸分子。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記アミノ酸置換が、159 位にアミノ酸がなく、160 位に Phe、161 位に Ala、168 位に Tyr、169 位に Tyr を有する変異 SR15 を生じる、核酸分子。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記アミノ酸置換が、159 位にアミノ酸がなく、160 位に Phe、161 位に Val、168 位に Val、169 位に Met を有する変異 SR32 を生じる、核酸分子。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記アミノ酸置換が、159 位に Ile、160 位に Phe、161 位に Val、168 位に Phe、169 位に Tyr を有する変異 SR53 を生じる、核酸分子。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の核酸分子に作動可能に連結されたプロモーターを含む発現ベクター。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の発現ベクターであって、ここで前記プロモーターが、M o M L V L T R、サイトメガロウイルス前初期プロモーター、およびサイトメガロウイルス前後期プロモーターからなる群より選択される、発現ベクター。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の発現ベクターであって、ここで前記プロモーターが、組織特異的プロモーターである、発現ベクター。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の発現ベクターであって、ここで前記組織特異的プロモーターが、チロシンヒドロキシラーゼプロモーター、脂肪細胞 P2 プロモーター、P E P C K プロモーター、フェトプロテインプロモーター、乳清酸性プロモーター、およびカゼインプロモーターからなる群より選択される、発現ベクター。

【請求項 13】

グアニル酸キナーゼ部分およびチミジンキナーゼ部分を含む融合タンパク質をコードする単離された核酸分子であって、ここで該融合タンパク質が、グアニル酸キナーゼの生物学的活性およびチミジンキナーゼの生物学的活性を有し、該チミジンキナーゼ部分が、Herpesvirusidae チミジンキナーゼまたは、非変異型チミジンキナーゼと比較して

増加した生物学的活性を有する変異 Herpesvirusidae チミジンキナーゼのいずれかである、核酸分子。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子であって、前記グアニル酸キナーゼ部分および前記チミジンキナーゼ部分の少なくとも 1 つが短縮されている、核酸分子。

【請求項 1 5】

前記グアニル酸キナーゼ部分が哺乳動物グアニル酸キナーゼである、請求項 1 3 に記載の核酸分子。

【請求項 1 6】

前記哺乳動物グアニル酸キナーゼ部分が、マウスグアニル酸キナーゼまたはヒトグアニル酸キナーゼである、請求項 1 5 に記載の核酸分子。

【請求項 1 7】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼは、1 つ以上の変異を含む酵素であり、該変異の少なくとも 1 つは、D R H ヌクレオシド結合部位から N 末端方向に位置するアミノ酸置換をコードする、核酸分子。

【請求項 1 8】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼは、1 つ以上の変異を含む酵素であり、該変異の少なくとも 1 つは、D R H ヌクレオシド結合部位内のアミノ酸置換である、核酸分子。

【請求項 1 9】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼは、少なくとも 3 つの変異を含む酵素であり、該変異の少なくとも 2 つは、D R H ヌクレオシド結合部位から N 末端方向に 1、2、または 3 のアミノ酸に位置するアミノ酸置換をコードし、そして該変異の少なくとも 1 つは、D R H ヌクレオシド結合部位から C 末端方向に 4 または 5 のアミノ酸に位置するアミノ酸置換をコードする、核酸分子。

【請求項 2 0】

前記変異チミジンキナーゼが、Q 基質結合ドメイン中に少なくとも 1 つの変異を含む酵素である、請求項 1 7 に記載の単離された核酸分子。

【請求項 2 1】

前記チミジンキナーゼが、単純ヘルペスウイルス 1 型チミジンキナーゼおよび単純ヘルペスウイルス 2 型チミジンキナーゼからなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子。

【請求項 2 2】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子を含む、発現ベクター。

【請求項 2 3】

前記核酸分子に作動可能に連結されるプロモーターをさらに含む、請求項 2 2 に記載の発現ベクター。

【請求項 2 4】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、1 5 9 位にアミノ酸がなく、1 6 0 位に P h e、1 6 1 位に L e u、1 6 8 位に P h e、1 6 9 位に A s n を有する変異 S R 1 1 を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 2 5】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、1 5 9 位にアミノ酸がなく、1 6 0 位に P h e、1 6 1 位に A l a、1 6 8 位に P h e を有し、1 6 9 位にアミノ酸がない変異 S R 2 6 を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 2 6】

請求項 1 3 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、1 5 9 位に I l e、1 6 0 位に P h e、1 6 1 位に L e u、1 6 8 位に P h e、1 6 9 位に M e t を有する変異 S R 3 9 を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 2 7】

請求項 13 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位に Ile、160位に Leu、161位に Leu、168位に Tyr、169位に Leuを有する変異 SR4を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 28】

請求項 13 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にアミノ酸がなく、160位に Phe、161位に Ala、168位に Tyr、169位に Tyrを有する変異 SR15を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 29】

請求項 13 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にアミノ酸がなく、160位に Phe、161位に Val、168位に Val、169位に Metを有する変異 SR32を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 30】

請求項 13 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位に Ile、160位に Phe、161位に Val、168位に Phe、169位に Tyrを有する変異 SR53を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 31】

請求項 13 に記載の単離された核酸分子であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位に Ile、160位に Leu、161位に Ala、168位に Tyr、169位に Pheを有する変異体 30を生じるアミノ酸置換を含む、核酸分子。

【請求項 32】

グアニル酸キナーゼ部分およびチミジンキナーゼ部分を含む融合タンパク質であって、ここで該融合タンパク質は、該グアニル酸キナーゼの生物学的活性および該チミジンキナーゼの生物学的活性を有し、ここで該チミジンキナーゼ部分は、Herpesviridaeチミジンキナーゼ、または非変異型チミジンキナーゼと比較して増加した生物学的活性を有する変異 Herpesviridaeチミジンキナーゼのいずれかである、融合タンパク質。

【請求項 33】

前記グアニル酸キナーゼ部分および前記チミジンキナーゼ部分の少なくとも 1 つが短縮型である、請求項 32 に記載の融合タンパク質。

【請求項 34】

前記グアニル酸キナーゼ部分が哺乳動物グアニル酸キナーゼである、請求項 32 に記載の融合タンパク質。

【請求項 35】

前記哺乳動物グアニル酸キナーゼ部分が、マウスグアニル酸キナーゼまたはヒトグアニル酸キナーゼである、請求項 34 に記載の融合タンパク質。

【請求項 36】

請求項 32 に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼは、1 つ以上の変異を含む酵素であり、該変異の少なくとも 1 つは、DRHヌクレオシド結合部位から N 末端方向に位置するアミノ酸置換をコードする、融合タンパク質。

【請求項 37】

請求項 32 に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼは、1 つ以上の変異を含む酵素であり、該変異の少なくとも 1 つは、DRHヌクレオシド結合部位内のアミノ酸置換である、融合タンパク質。

【請求項 38】

請求項 32 に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼは、少なくとも 3 つの変異を含む酵素であり、該変異の少なくとも 2 つは、DRHヌクレオシド結合部位から N 末端方向に 1、2、または 3 のアミノ酸に位置するアミノ酸置換をコードし、そして該変異の少なくとも 1 つは、DRHヌクレオシド結合部位から C 末端方向に 4 または 5 のアミノ酸に位置するアミノ酸置換をコードする、融合タンパク質。

【請求項 39】

前記変異チミジンキナーゼが、Q基質結合ドメイン中に少なくとも1つの変異を含む酵素である、請求項36に記載の融合タンパク質。

【請求項40】

前記チミジンキナーゼが、単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼおよび単純ヘルペスウイルス2型チミジンキナーゼからなる群より選択される、請求項32に記載の融合タンパク質。

【請求項41】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にアミノ酸がなく、160位にPhe、161位にLeu、168位にPhe、169位にAsnを有する変異SR11を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。

【請求項42】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にアミノ酸がなく、160位にPhe、161位にAla、168位にPheを有し、169位にアミノ酸がない変異SR26を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。

【請求項43】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にIle、160位にPhe、161位にLeu、168位にPhe、169位にMetを有する変異SR39を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。

【請求項44】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にIle、160位にLeu、161位にLeu、168位にTyr、169位にLeuを有する変異SR4を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。

【請求項45】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にアミノ酸がなく、160位にPhe、161位にAla、168位にTyr、169位にTyrを有する変異SR15を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。

【請求項46】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にアミノ酸がなく、160位にPhe、161位にVal、168位にVal、169位にMetを有する変異SR32を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。

【請求項47】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にIle、160位にPhe、161位にVal、168位にPhe、169位にTyrを有する変異SR53を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。

【請求項48】

請求項32に記載の融合タンパク質であって、ここで前記変異チミジンキナーゼが、159位にIle、160位にLeu、161位にAla、168位にTyr、169位にPheを有する変異体30を生じるアミノ酸置換を含む、融合タンパク質。