

【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】令和5年3月28日(2023.3.28)

【国際公開番号】WO2020/188081

【公表番号】特表2022-525661(P2022-525661A)

【公表日】令和4年5月18日(2022.5.18)

【年通号数】公開公報(特許)2022-087

【出願番号】特願2021-556442(P2021-556442)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 47/65(2017.01)

20

A 6 1 K 47/64(2017.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 0 7 K 14/79(2006.01)

C 0 7 K 14/765(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62

Z

30

C 0 7 K 19/00

Z N A

C 1 2 N 15/63

Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/65

40

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 38/17

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/79

C 0 7 K 14/765

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

50

【提出日】令和5年3月17日(2023.3.17)

【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】

単量体性融合タンパク質であって：

(i) C C Nファミリータンパク質のトロンボスポンジン1型リピート(T S P - 1)相
同ドメインの少なくとも部分に対応するポリペプチド； 10

(i i) (i)のアミノ酸配列にN末端またはC末端で融合した単量体性融合パートナー
；および

(i i i) 随意に、(i)のポリペプチドおよび(i i)の単量体性融合パートナーの間の
ペプチドリinker

を含み、

(i)のポリペプチドが長さ40～60アミノ酸であり、そして配列番号37または2～
6より選択されるアミノ酸配列、あるいは配列番号37または2～6より選択される配列
に少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含み、配列番号37または2～6より選
択される前記配列中のシステイン残基のすべてが保存されており、 20

そして(i i)の単量体性融合パートナーおよび(i i i)のペプチドリinkerが、C C
Nファミリータンパク質のI G F結合タンパク質相同ドメイン、フォン・ヴィルブランド
因子C型リピート相同ドメイン、またはシステイン・ノット・ドメインではないか、また
はこうしたドメインを含まない

前記単量体性融合タンパク質。

【請求項2】

(i)のポリペプチドが長さ44～57アミノ酸である、請求項1の融合タンパク質。

【請求項3】

(i)のポリペプチドが：

(a) 配列番号1または8～12より選択されるアミノ酸配列；あるいは 30

(b) 配列番号1または8～12より選択される配列に少なくとも80%の配列同一性を
有するアミノ酸配列；あるいは

(c) (a)または(b)のアミノ酸配列の部分であって、それぞれ、配列番号37、6
、2、3、4もしくは5の、またはそれぞれ、配列番号37、6、2、3、4もしくは5
より選択される配列に少なくとも80%の配列同一性を有する配列の、少なくとも44ア
ミノ酸配列を含む、前記部分

を含むか、あるいはこれらからなる、請求項1または請求項2の融合タンパク質。

【請求項4】

前記ポリペプチドが、配列番号37または2～6より選択されるアミノ酸配列、あるい
は配列番号37または2～6より選択される配列に少なくとも80%の配列同一性を有す
る配列からなる、請求項1～3のいずれか一項の融合タンパク質。 40

【請求項5】

(i i i)のペプチドリinkerが50を超えないアミノ酸を含む、請求項1～4のいづ
れか一項の融合タンパク質。

【請求項6】

(i)のポリペプチドが、配列番号37または2～6、あるいは配列番号1または8～
12より選択される前記配列の2位に対応する位でアラニン残基を含む、請求項1～5の
いづれか一項の融合タンパク質。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項の融合タンパク質であって、(i)のアミノ酸配列が、配 50

列番号 7、38、42～46 または 47～51 より選択されるアミノ酸配列、あるいはこれらの配列に少なくとも 80% の配列同一性を持つ配列を含み、該タンパク質が、配列番号 7、38、42～46 または 47～51 の前記配列の 2 位に対応する位でアラニン残基を含む、前記融合タンパク質。

【請求項 8】

前記単量体性融合パートナーが、血清アルブミン、トランスフェリン、およびヒト IgG の単量体性 Fc 断片からなる群より選択される、請求項 1～7 のいずれか一項の融合タンパク質。

【請求項 9】

ヒト IgG の前記単量体性 Fc 断片が、IgG1、IgG2 または IgG4 の単量体性 Fc 断片である、請求項 8 の融合タンパク質。 10

【請求項 10】

単量体性 Fc 断片がアグリコシル化されている、請求項 8 または請求項 9 の融合タンパク質。

【請求項 11】

単量体性 Fc 断片が、安定化ジスルフィド架橋および/またはプロテアーゼ安定化突然変異を含む、請求項 8～10 のいずれか一項の融合タンパク質。

【請求項 12】

単量体性 Fc 断片が免疫エフェクター機能を持たない、請求項 8～11 のいずれか一項の融合タンパク質。 20

【請求項 13】

(i) のアミノ酸配列および単量体性融合パートナーの間のペプチドリンカーが、配列番号 20～25、39、57、63、65 または 67、あるいはこれらに 80% の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1～12 のいずれか一項の融合タンパク質。

【請求項 14】

融合タンパク質が、配列番号 84、85、88、89、97、98、102、103、106、107、110、および 111、あるいはこれらに 80% の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1～8 のいずれか一項の融合タンパク質。 30

【請求項 15】

請求項 1～14 のいずれか一項に定義するような単量体性融合タンパク質をコードする、DNA 分子。

【請求項 16】

シグナル配列をコードするヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 15 の DNA 分子。

【請求項 17】

配列番号 34、35、36、86、87、90、91、99、100、104、105、108、109、112 または 113 に示すようなヌクレオチド配列、あるいは前記配列いずれかと少なくとも 80% の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 15 または 16 の DNA 分子。 40

【請求項 18】

請求項 15～17 のいずれか一項に定義するような DNA 分子を含む、発現ベクター。

【請求項 19】

請求項 18 に定義するようなベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 20】

療法において使用するための、請求項 1～14 のいずれか一項記載の融合タンパク質を含む薬学的組成物。

【請求項 21】

4 ドメイン CCN ファミリータンパク質に起因する細胞シグナル伝達および細胞生理学的機能を阻害するかまたは相殺することによって、障害を治療するかまたは防止する際に 50

使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載の融合タンパク質を含む薬学的組成物。

【請求項 22】

線維症、または線維症を示す任意の状態の治療または防止において使用するための、請求項 1 ~ 14、20 または 21 のいずれか一項記載の融合タンパク質を含む薬学的組成物。

【請求項 23】

癌の治療において使用するための、請求項 1 ~ 14、または 20 ~ 22 のいずれか一項記載の融合タンパク質を含む薬学的組成物。

【請求項 24】

配列番号 7、38、42 ~ 46、47 ~ 51 に示すようなアミノ酸配列、あるいはこれらに少なくとも 80% の配列同一性を持つ配列を含むかあるいはこうした配列からなる、長さ 40 ~ 60 アミノ酸のタンパク質であって、配列番号 7、38、42 ~ 46、47 ~ 51 の前記配列の 2 位に対応する位でアラニン残基を含み、そして前記配列中のシステイン残基のすべてが保存されている、前記タンパク質。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0177

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0177】

また、本発明の融合タンパク質を、上述の状態の治療法において用いてもよい。同様に、本発明の融合タンパク質を、上述の状態の治療において使用するための薬剤の製造法において、用いてもよい。

非限定的に本発明は以下の態様を含む。

[態様 1]

単量体性融合タンパク質であって：

(i) CCNファミリータンパク質のトロンボスポンジン 1 型リピート (TSP-1) 相同ドメインの少なくとも部分に対応するポリペプチド；

(ii) (i) のアミノ酸配列に N 末端または C 末端で融合した単量体性融合パートナー；および

(iii) 随意に、(i) のポリペプチドおよび (ii) の単量体性融合パートナーの間のペプチドリッカーを含み、

(i) のポリペプチドが長さ 40 ~ 60 アミノ酸であり、そして配列番号 37 または 2 ~ 6 より選択されるアミノ酸配列、あるいは配列番号 37 または 2 ~ 6 より選択される配列に少なくとも 80% の配列同一性を有する配列を含み、配列番号 37 または 2 ~ 6 より選択される前記配列中のシステイン残基のすべてが保存されており、

そして (ii) の単量体性融合パートナーおよび (iii) のペプチドリッカーが、CCNファミリータンパク質の IGF 結合タンパク質相同ドメイン、フォン・ヴィルブランド因子 C 型リピート相同ドメイン、またはシステイン・ノット・ドメインではないか、またはこうしたドメインを含まない前記単量体性融合タンパク質。

[態様 2]

(i) のポリペプチドが長さ 44 ~ 57 アミノ酸である、態様 1 の融合タンパク質。

[態様 3]

(i) のポリペプチドが：

(a) 配列番号 1 または 8 ~ 12 より選択されるアミノ酸配列；あるいは

(b) 配列番号 1 または 8 ~ 12 より選択される配列に少なくとも 80% の配列同一性を有するアミノ酸配列；あるいは

10

20

30

40

50

(c) (a) または (b) のアミノ酸配列の部分であって、それぞれ、配列番号 37、6、2、3、4 もしくは 5 の、またはそれぞれ、配列番号 37、6、2、3、4 もしくは 5 より選択される配列に少なくとも 80% の配列同一性を有する配列の、少なくとも 44 アミノ酸配列を含む、前記部分を含むか、あるいはこれらからなる、態様 1 または 態様 2 の融合タンパク質。

[態様 4]

前記ポリペプチドが、配列番号 37 または 2 ~ 6 より選択されるアミノ酸配列、あるいは配列番号 37 または 2 ~ 6 より選択される配列に少なくとも 80% の配列同一性を有する配列からなる、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 5]

(iii) のペプチドリンカーが 50 を超えないアミノ酸を含む、態様 1 ~ 4 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 6]

(i) のポリペプチドが、配列番号 37 または 2 ~ 6、あるいは配列番号 1 または 8 ~ 12 より選択される前記配列の 2 位に対応する位でアラニン残基を含む、態様 1 ~ 5 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 7]

態様 1 ~ 6 のいずれか一項の融合タンパク質であって、(i) のアミノ酸配列が、配列番号 7、38、42 ~ 46 または 47 ~ 51 より選択されるアミノ酸配列、あるいはこれらの配列に少なくとも 80% の配列同一性を持つ配列を含み、該タンパク質が、配列番号 7、38、42 ~ 46 または 47 ~ 51 の前記配列の 2 位に対応する位でアラニン残基を含む、前記融合タンパク質。

[態様 8]

前記単量体性融合パートナーが、血清アルブミン、トランスフェリン、およびヒト IgG の単量体性 Fc 断片からなる群より選択される、態様 1 ~ 7 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 9]

ヒト IgG の前記単量体性 Fc 断片が、IgG1、IgG2 または IgG4 の単量体性 Fc 断片である、態様 8 の融合タンパク質。

[態様 10]

単量体性 Fc 断片がアグリコシル化されている、態様 8 または 態様 9 の融合タンパク質。

[態様 11]

単量体性 Fc 断片が、安定化ジスルフィド架橋および/またはプロテアーゼ安定化突然変異を含む、態様 8 ~ 10 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 12]

単量体性 Fc 断片が免疫エフェクター機能を持たない、態様 8 ~ 11 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 13]

(i) のアミノ酸配列および単量体性融合パートナーの間のペプチドリンカーが、配列番号 20 ~ 25、39、57、63、65 または 67、あるいはこれらに 80% の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する、態様 1 ~ 12 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 14]

融合タンパク質が、配列番号 84、85、88、89、97、98、102、103、106、107、110、および 111、あるいはこれらに 80% の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する、態様 1 ~ 8 のいずれか一項の融合タンパク質。

[態様 15]

態様 1 ~ 14 のいずれか一項に定義するような単量体性融合タンパク質をコードする、

10

20

30

40

50

D N A 分子。

[態 様 1 6]

シグナル配列をコードするヌクレオチド配列をさらに含む、態様 1 5 の D N A 分子。

[態 様 1 7]

配列番号 3 4、3 5、3 6、8 6、8 7、9 0、9 1、9 9、1 0 0、1 0 4、1 0 5、1 0 8、1 0 9、1 1 2 または 1 1 3 に示すようなヌクレオチド配列、あるいは前記配列いずれかと少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、態様 1 5 または 1 6 の D N A 分子。

[態 様 1 8]

態様 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に定義するような D N A 分子を含む、発現ベクター。 10

[態 様 1 9]

態様 1 8 に定義するようなベクターを含む、宿主細胞。

[態 様 2 0]

療法において使用するための、態様 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の融合タンパク質。

[態 様 2 1]

4 ドメイン C C N ファミリータンパク質に起因する細胞シグナル伝達および細胞生理学的機能を阻害するかまたは相殺することによって、障害を治療するかまたは防止する際に使用するための、態様 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の融合タンパク質。

[態 様 2 2]

線維症、または線維症を示す任意の状態の治療または防止において使用するための、態様 1 ~ 1 4、2 0 または 2 1 のいずれか一項記載の融合タンパク質。 20

[態 様 2 3]

癌の治療において使用するための、態様 1 ~ 1 4、または 2 0 ~ 2 2 のいずれか一項記載の融合タンパク質。

[態 様 2 4]

配列番号 7、3 8、4 2 ~ 4 6、4 7 ~ 5 1 に示すようなアミノ酸配列、あるいはこれらに少なくとも 8 0 % の配列同一性を持つ配列を含むかあるいはこうした配列からなる、長さ 4 0 ~ 6 0 アミノ酸のタンパク質であって、配列番号 7、3 8、4 2 ~ 4 6、4 7 ~ 5 1 の前記配列の 2 位に対応する位でアラニン残基を含み、そして前記配列中のシステイン残基のすべてが保存されている、前記タンパク質。 30