

【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 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2004-536580 (P2004-536580A)

【公表日】平成 16 年 12 月 9 日 (2004.12.9)

【年通号数】公開・登録公報 2004-048

【出願番号】特願 2002-582193 (P2002-582193)

【国際特許分類第 7 版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 39/395

A 6 1 P 29/00

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 5/10

G 0 6 F 17/30

// G 0 1 N 33/15

G 0 1 N 33/50

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 29/00

C 0 7 K 16/28

G 0 6 F 17/30 1 1 0 F

C 1 2 N 5/00 B

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 3 月 28 日 (2005.3.28)

【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】

抗 V L A - 1 抗体であって、該 V L A - 1 抗体の重鎖相補性決定領域は、配列番号 2 のアミノ酸残基 31 ~ 35 (C D R 1)、50 ~ 65 (C D R 2) および 98 ~ 107 (C D R 3) (K a b a t 番号付け規約) によって規定される、抗体。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の抗体であって、該抗体は、その重鎖中に残基 V 12、F 29、A 49、T 93 および R 94 のうちの少なくとも 1 つを含む、抗体。

【請求項 3】

抗 V L A - 1 抗体であって、該 V L A - 1 抗体の軽鎖相補性決定領域は、配列番号 1 のアミノ酸残基 24 ~ 33 (C D R 1)、49 ~ 55 (C D R 2) および 88 ~ 96 (C D R 3) (K a b a t 番号付け規約) によって規定される、抗体。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の抗体であって、該抗体は、その軽鎖中に残基 Q 1、L 4 および Y 71 のうちの少なくとも 1 つを含む、抗体。

【請求項 5】

抗 V L A - 1 抗体であって、該 V L A - 1 抗体の軽鎖相補性決定領域は、配列番号 1 のアミノ酸残基 2 4 ~ 3 3、4 9 ~ 5 5 および 8 8 ~ 9 6 によって規定され、そして該 V L A - 1 抗体の重鎖相補性決定領域は、配列番号 2 のアミノ酸残基 3 1 ~ 3 5、5 0 ~ 6 5 および 9 8 ~ 1 0 7 によって規定される、抗 V L A - 1 抗体。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の抗体であって、該抗体は、配列番号 1 の軽鎖可変ドメイン配列および配列番号 2 の重鎖可変ドメイン配列を含む、抗体。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の抗体であって、該抗体は、ハイブリドーマ m A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 3) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

【請求項 8】

ヒト化抗体である、請求項 5 に記載の抗体。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の抗体であって、該抗体は、その軽鎖内に以下の残基：Q 1、L 4、P 4 6、W 4 7 および Y 7 1 の少なくとも 1 つを含むか；またはその重鎖内に以下の残基：D 1、V 1 2、S 2 8、F 2 9、A 4 9、T 9 3、R 9 4 (K a b a t 番号付け規約) の少なくとも 1 つを含む、抗体。

【請求項 10】

請求項 8 に記載の抗体であって、該抗体は、配列番号 3 のアミノ酸残基 1 ~ 1 0 6 によって規定される軽鎖可変ドメイン配列、および配列番号 4 のアミノ酸残基 1 ~ 1 1 8 によって規定される重鎖可変ドメイン配列を含む、抗体。

【請求項 11】

請求項 8 に記載の抗体であって、該抗体は、細胞株 h A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 5) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

【請求項 12】

請求項 8 に記載の抗体であって、前記重鎖は、残基 2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 9 7、3 1 8、3 2 0 および 3 2 2 (E U 番号付け系) からなる群より選択されるアミノ酸残基の 1 つ以上で変異されており、これにより、エフェクター機能に変更を生じるが改変されていない抗体と比較して V L A - 1 に結合し続ける、抗体。

【請求項 13】

請求項 1 2 に記載の抗体であって、該抗体は、改変されていない抗体と比較してその重鎖内に変異 L 2 3 4 A および L 2 3 5 A (E U 番号付け系) を含む、抗体。

【請求項 14】

請求項 8 に記載の抗体であって、該抗体は、細胞株 h s A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 3 5 6) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

【請求項 15】

請求項 8 に記載の抗体であって、該抗体は、グリコシル化部位であるアミノ酸残基で変異されており、これによりグリコシル化部位を排除する、抗体。

【請求項 16】

請求項 1 5 に記載の抗体であって、該抗体は、その重鎖内に変異 N 2 9 7 Q (E U 番号付け系) を含む、抗体。

【請求項 17】

請求項 8 に記載の抗体であって、該抗体は、細胞株 h a A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 4) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

【請求項 18】

請求項 8 ~ 17 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む、組成物。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の抗体重鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 20】

請求項 3 に記載の抗体軽鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 21】

配列番号 1 のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 22】

配列番号 2 のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 23】

ハイブリドーマ m A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 3) によって產生される抗体の軽鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 24】

ハイブリドーマ m A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 3) によって產生される抗体の重鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 25】

細胞株 h A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 5) によって產生される抗体の軽鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 26】

細胞株 h A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 5) によって產生される抗体の重鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 27】

細胞株 h a A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 4) によって產生される抗体の重鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 28】

細胞株 h s A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 3 5 6) によって產生される抗体の重鎖のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 29】

配列番号 3 の残基 1 ~ 106 のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 30】

配列番号 4 の残基 1 ~ 118 のコード配列を含む、単離された核酸。

【請求項 31】

請求項 21 に記載の単離された核酸を含む、ベクター。

【請求項 32】

請求項 22 に記載の単離された核酸を含む、ベクター。

【請求項 33】

V L A - 1 によって媒介される免疫学的障害を有する被験体を処理する方法であって、請求項 14 に記載の組成物を被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 34】

組織中の V L A - 1 レベルを決定する方法であって、該組織を請求項 5 に記載の抗体と接触させる工程、および該抗体の該組織に対する結合を決定し、これにより該組織中の V L A - 1 レベルを決定する工程、を包含する、方法。

【請求項 35】

ハイブリドーマ m A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 3) の細胞。

【請求項 36】

(a) 分子複合体であって、図 19 に記載される、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリン R Δ H のキメラドメインとヒト化抗体 h A Q C 2 との複合体の構造座標のセットによって規定される、分子複合体；または

(b) 該分子複合体のホモログであって、該分子複合体のアミノ酸の骨格原子から 0 . 6

5 以下の根平均 2 乗偏差を有する、ホモログ、
の 3 次元表示を生成するためのコンピュータであって、
ここで、該コンピュータは、以下：

(i) コード化された機械読み取り可能なデータを有するデータ格納材料を含む、機械読み取り可能なデータ格納媒体であって、該データは、図 19 に記載される、該複合体の構造座標の少なくとも一部を含む、媒体；

(i i) 該機械読み取り可能なデータを処理するための命令を格納するための、ワーキングメモリ；

(i i i) 該 3 次元表示に該機械読み取り可能なデータを処理するために該機械読み取り可能なデータ格納媒体を処理するための、該ワーキングメモリおよび該機械読み取り可能なデータ格納媒体に連結した、中央処理装置；ならびに

(i v) 該 3 次元表示を表示するための、該中央処理装置に連結した、ディスプレイ、を備える、コンピュータ。

【請求項 37】

インテグリン I ドメインのインヒビターを同定する方法であって、該方法は、以下の工程：

(a) 図 19 に記載される軽鎖残基の A s n 30、T y r 48、T r p 90、S e r 91、A s n 93 および T r p 95、ならびに重鎖残基の S e r 30、A r g 31、T r p 47、S e r 52、G l y 53、H i s 56、T y r 58、P h e 99、G l y 100 および A s p 101 からなる群より選択される少なくとも 7 つの残基を含む h A Q C 2 アミノ酸の構造座標、または、該 h A Q C 2 アミノ酸の骨格原子から ± 1.10 以下の根平均 2 乗偏差、を使用して、結合部位の 3 次元構造を生成する、工程；

(b) 潜在的アンタゴニストを設計または選択するために該 3 次元構造を使用する、工程；

(c) 該潜在的アンタゴニストを合成する、工程；および

(d) 該潜在的アンタゴニストが h A Q C 2 と相互作用する能力を決定するために、該潜在的アンタゴニストを h A Q C 2 と接触させる工程であって、該潜在的アンタゴニストが h A Q C 2 と相互作用する能力は、該潜在的アンタゴニストが該 I ドメインのインヒビターであることを示す、工程
を包含する、方法。

【請求項 38】

インテグリン I ドメインのインヒビターを同定する方法であって、該方法は、以下の工程：

(a) 図 19 に記載される I ドメインアミノ酸残基 A s p 154、S e r 156、A s n 157、S e r 158、T y r 160、G l u 192、G l n 218、A r g 219、G l y 220、G l y 221、A r g 222、G l n 223、T h r 224、A s p 257、H i s 261、A s n 263、A r g 291 および L e u 294 の構造座標を使用して、結合部位の 3 次元構造を生成する、工程；

(b) 潜在的アンタゴニストを設計または選択するために該 3 次元構造を使用する、工程；

(c) 該潜在的アンタゴニストを合成する、工程；そして

(d) 該潜在的アンタゴニストが該 I ドメインと相互作用する能力を決定するために、該潜在的アンタゴニストを該 I ドメインと接触させる工程であって、該潜在的アンタゴニストが I ドメインと相互作用する能力は、該潜在的アンタゴニストが該 I ドメインのインヒビターであることを示す、工程
を包含する、方法。

【請求項 39】

インテグリン I ドメインのインヒビターを同定する方法であって、該方法は、以下の工程：

(a) 図 19 に記載される残基 G l u 192、G l n 218、A r g 219、G l y 22

0 および G l y 2 2 1 を含む少なくとも 3 つの I ドメインアミノ酸の構造座標、または、該 I ドメインアミノ酸の骨格原子から ± 0.30 以下の根平均 2 乗偏差、を使用して、結合部位の 3 次元構造を生成する、工程；

(b) 潜在的アンタゴニストを設計または選択するために該 3 次元構造を使用する、工程；

(c) 該潜在的アンタゴニストを合成する、工程；そして

(d) 該潜在的アンタゴニストが該 I ドメインと相互作用する能力を決定するために、該潜在的アンタゴニストを該 I ドメインと接触させる工程であって、該潜在的アンタゴニストが I ドメインと相互作用する能力は、該潜在的アンタゴニストが該 I ドメインのインヒビターであることを示す、工程

を包含する、方法。

【請求項 40】

インテグリン I ドメインの候補インヒビターを同定する方法であって、該方法は、以下の工程：

(a) I ドメインを含む結晶を得る工程であって、該結晶は、空間群 $P6_1$ または $P6_5$ を用いて特徴付けられ、単位格子定数 $a = b = 255.09$ 、 $c = 38.64$ を有する、工程；

(b) 工程 (a) の結晶のアミノ酸の構造座標を得る工程であって、該構造座標は、図 19 に示される、工程；

(c) 1.5 以下の該アミノ酸の骨格原子からの根平均 2 乗偏差を用いて工程 (b) において得られるアミノ酸の構造座標を使用して該インテグリン I ドメインの 3 次元モデルを生成する工程；

(d) 該 3 次元モデルから該インテグリン I ドメインの結合部位を決定する工程；および

(e) 該結合部位と相互作用する該候補インヒビターを同定するためにコンピューター適合分析を実施する工程、

を包含する、方法。

【請求項 41】

請求項 40 に記載の方法であって、該方法はさらに、

(f) 前記同定された候補インヒビターをインテグリン I ドメインと接触させて、該潜在的アンタゴニストがインテグリン I ドメインと相互作用する能力を決定する工程であって、該潜在的アンタゴニストが該 I ドメインと相互作用する能力は、該同定された候補が該 I ドメインのインヒビターであることを示す、工程、

を包含する、方法。

【請求項 42】

請求項 40 に記載の方法であって、工程 (d) において決定される前記 I ドメインの結合部位は、図 19 に記載される構造座標のアミノ酸残基 A s p 1 5 4、S e r 1 5 6、A s n 1 5 7、S e r 1 5 8、T y r 1 6 0、G l u 1 9 2、G l n 2 1 8、A r g 2 1 9、G l y 2 2 0、G l y 2 2 1、A r g 2 2 2、G l n 2 2 3、T h r 2 2 4、A s p 2 5 7、H i s 2 6 1、A s n 2 6 3、A r g 2 9 1 および L e u 2 9 4 を含み、該アミノ酸の骨格原子からの根平均 2 乗偏差は 1.5 以下である、方法。

【請求項 43】

請求項 40 に記載の方法であって、工程 (d) において決定される前記 I ドメインの結合部位は、図 19 に記載される構造座標のアミノ酸残基 G l u 1 9 2、G l n 2 1 8、A r g 2 1 9、G l y 2 2 0、および G l y 2 2 1 を含み、該アミノ酸の骨格原子からの根平均 2 乗偏差は 1.5 以下である、方法。

【請求項 44】

結合ポケットもしくは結合ドメインを含む分子または分子複合体の候補インヒビターを同定するための方法であって、

該結合ポケットまたは結合ドメインは、

(i) 図 19 に従う I ドメインのアミノ酸残基 G l u 1 9 2、G l n 2 1 8、A r g 2 1

9、G l y 2 2 0、およびG l y 2 2 1と同一である1セットのアミノ酸残基であって、
該アミノ酸の骨格原子からの根平均2乗偏差は1.5以下である、アミノ酸残基；と
(i i) 図19に従うドメインのアミノ酸残基A s p 1 5 4、S e r 1 5 6、A s n 1
5 7、S e r 1 5 8、T y r 1 6 0、G l u 1 9 2、G l n 2 1 8、A r g 2 1 9、G l
y 2 2 0、G l y 2 2 1、A r g 2 2 2、G l n 2 2 3、T h r 2 2 4、A s p 2 5 7、
H i s 2 6 1、A s n 2 6 3、A r g 2 9 1およびL e u 2 9 4と同一である1セットの
アミノ酸残基であって、該アミノ酸の骨格原子からの根平均2乗偏差は1.5以下であ
る、アミノ酸残基と、

からなり、

該方法は、

(a) 複数の化学実体を設計、選択、または最適化するために該結合ポケットまたは結合
ドメインの3次元構造を使用する工程；および

(b) 該分子または分子複合体に対する阻害効果に基づいて、該候補インヒビターを選択
する工程；

を包含する、方法。

【請求項45】

細胞株h A Q C 2 (A T C C 受託番号P T A 3 2 7 5) の細胞。

【請求項46】

細胞株h a A Q C 2 (A T C C 受託番号P T A 3 2 7 4) の細胞。

【請求項47】

細胞株h s A Q C 2 (A T C C 受託番号P T A 3 3 5 6) の細胞。