

【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23年8月4日(2011.8.4)

【公表番号】特表2010-530218(P2010-530218A)

【公表日】平成22年9月9日(2010.9.9)

【年通号数】公開・登録公報2010-036

【出願番号】特願2010-510480(P2010-510480)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(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)
C 0 7 K	16/44	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/531	(2006.01)
G 0 1 N	33/543	(2006.01)
G 0 1 N	33/577	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 0 7 K	16/44	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	

A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	15/00	
G 0 1 N	33/53	N
G 0 1 N	33/53	S
G 0 1 N	33/531	A
G 0 1 N	33/543	5 4 5 A
G 0 1 N	33/577	B

【手続補正書】**【提出日】**平成23年5月26日(2011.5.26)**【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】**

生理的環境下でリゾホスファチジン酸(LPA)に結合する単離された抗体、または抗原に結合可能な抗体フラグメントであって、

前記抗体または抗体フラグメントは、(i)少なくとも一つの重鎖可変ドメイン、および少なくとも一つの軽鎖可変ドメインを有し、かつ、(ii)約 1×10^{-7} M以下、任意に 1×10^{-8} Mまたは 1×10^{-9} M以下の親和性でLPAに結合する、ことを特徴とする抗体または抗体フラグメント。

【請求項2】

下記a.に示す二つの重鎖可変ドメイン、および下記b.に示す二つの軽鎖可変ドメインを有する、請求項1に記載の抗体または抗体フラグメント：

a.各重鎖可変ドメインは、複数の重鎖フレームワーク領域に配された第1、第2および第3の重鎖相補性決定領域(CDR)を含み、ここで：

(i)前記第1の重鎖CDRは、配列番号56、69、81、93、および105からなる群から選択されるアミノ酸配列、または、配列番号56、69、81、93、および105からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約60%の配列同一性を備えるアミノ酸配列を有し；

(ii)前記第2の重鎖CDRは、配列番号57、70、82、94、および106からなる群から選択されるアミノ酸配列、または、配列番号57、70、82、94、および106からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約60%の配列同一性を備えるアミノ酸配列を有し；かつ

(iii)前記第3の重鎖CDRは、配列番号58、71、83、95、および1

07からなる群から選択されるアミノ酸配列、または、配列番号58、71、83、95、および107からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約60%の配列同一性を備えるアミノ酸配列を有する；そして、

b. 前記二つの軽鎖可変ドメインは前記重鎖可変ドメインと機能的に関連しており、各軽鎖可変ドメインは、複数の軽鎖フレームワーク領域に配された第1、第2および第3の軽鎖CDRを含み、ここで：

(i) 前記第1の軽鎖CDRは、配列番号59、72、84、96、および108からなる群から選択されるアミノ酸配列、または、配列番号59、72、84、96、および108からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約60%の配列同一性を備えるアミノ酸配列を有し；

(ii) 前記第2の軽鎖CDRは、配列番号60、73、85、97、および109からなる群から選択されるアミノ酸配列、または、配列番号60、73、85、97、および109からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約60%の配列同一性を備えるアミノ酸配列を有し；かつ

(iii) 前記第3の軽鎖CDRは、配列番号61、74、86、98、および110からなる群から選択されるアミノ酸配列、または、配列番号61、74、86、98、および110からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約60%の配列同一性を備えるアミノ酸配列を有する。

【請求項3】

下記a.に示す重鎖可変ドメイン、および下記b.に示す軽鎖可変ドメインを有する、請求項2に記載の抗体または抗体フラグメント：

a. 重鎖可変ドメインは、(i)配列番号56、69、81、93、および105からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する第1の重鎖CDR、(ii)配列番号57、70、82、94、および106からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する第2の重鎖CDR、かつ、(iii)配列番号58、71、83、95、および107からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する第3の重鎖CDR、を含み；そして、

b. 軽鎖可変ドメインは、(i)配列番号59、72、84、96、および108からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する第1の軽鎖CDR、(ii)配列番号60、73、85、97、および109からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する第2の軽鎖CDR、かつ、(iii)配列番号61、74、86、98、および110からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する第3の軽鎖CDR、を含む。

【請求項4】

前記抗体または抗体フラグメントは、抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、全長抗体、親和性成熟抗体、抗体誘導体、および抗体フラグメントからなる群から選択される、請求項3に記載の抗体または抗体フラグメント。

【請求項5】

担体、任意に薬学的に許容される担体、および、請求項1～4のいずれか1項に記載の抗体または抗体フラグメントを含有する、ことを特徴とする組成物。

【請求項6】

望ましくない、過剰なまたは異常なレベルのLPAに関連した疾病、疾患または状態に対する薬剤を調製するための請求項1～4のいずれか1項に記載の抗体または抗体フラグメントの使用であって、

前記疾病または疾患は、任意に、癌を含む過剰増殖性疾患；自己免疫疾患・他移植片拒絶・移植片対宿主病を含む免疫関連疾患；神経変性疾患；肥満；2型糖尿病；黄斑変性症を含む眼疾患；疼痛；異常な血管形成または新血管新生に関連する疾患；アポトーシス；強皮症・肺線維症・腎線維症・皮膚線維症・心筋線維症・肝線維症を含む線維形成または線維症；創傷の修復および治癒；およびクモ咬傷からなる群から選択される、抗体または抗体フラグメントの使用。

【請求項7】

下記a.単離核酸分子、b.単離核酸分子、c.ベクター、d.宿主細胞、またはe.

誘導体化リゾホスファチジン酸の少なくともいずれか一つを含有する組成物：

a . 单離核酸分子は、請求項 1 に記載の抗体または抗体フラグメントの重鎖または軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み、当該重鎖または軽鎖可変ドメインは、サカナ、トリ、哺乳類、任意に靈長類、任意にヒトの免疫グロブリン重鎖または軽鎖に由来する；

b . 单離核酸分子は、請求項 1 に記載の抗体または抗体フラグメントの重鎖または軽鎖可変ドメインのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み、当該重鎖または軽鎖可変ドメインは、第 1 、第 2 および第 3 の C D R ペプチドを含み、当該第 1 、第 2 および第 3 の C D R ペプチドは、配列番号 5 6 、 5 7 、 5 8 、 5 9 、 6 0 、 6 1 、 6 2 、 6 9 、 7 0 、 7 1 、 7 2 、 7 3 、 7 4 、 8 1 、 8 2 、 8 3 、 8 4 、 8 5 、 8 6 、 9 3 、 9 4 、 9 5 、 9 6 、 9 7 、 9 8 、 1 0 5 、 1 0 6 、 1 0 7 、 1 0 8 、 1 0 9 、 1 1 0 、 および 1 1 1 からなる群から各々独立して選択されるアミノ酸配列をそれぞれ有し、前記重鎖または軽鎖可変ドメインは、サカナ、トリ、哺乳類、任意に靈長類、任意にヒトの免疫グロブリン重鎖または軽鎖に由来する；

c . ベクターは、上記 a . または b . に記載の核酸分子を含む核酸分子を備える；

d . 宿主細胞は、(i) 上記 a . または b . に記載の核酸分子を含む核酸分子、あるいは、(i i) 上記 c . に記載のベクターでトランスフェクションされたものである；

e . 誘導体化リゾホスファチジン酸 (L P A) は、極性頭基および少なくとも 1 つの炭化水素鎖を含み、前記炭化水素鎖の少なくとも一つの炭素原子が、任意に保護されたペンドント反応基によって誘導体化され、当該ペンドント反応基は、任意に、スルフヒドリル (チオール) 基、カルボン酸基、シアノ基、エステル、ヒドロキシ基、アルケン、アルキン、酸塩化物基、またはハロゲン原子のいずれかであり、前記誘導体化リゾホスファチジン酸は、任意に、(i) 固体支持体に共有結合して、固体支持体に担持している、または、(i i) 任意にポリエチレングリコール、コロイド金、アジュバント、ケイ素樹脂ビーズまたはタンパク質よりなる担体と結合しており、当該タンパク質は、任意にキーホール・リンペット・ヘモシアニン、アルブミン、ウシ・サイログロブリン、または大豆トリプシン阻害剤であり、前記担体は、任意に固体支持体に付着している。

【請求項 8】

試料中のリゾホスファチジン酸 (L P A) またはその代謝物を検出する方法であって、抗体または抗体フラグメントが L P A に結合可能な条件下で、試料中の L P A またはその代謝物と請求項 1 に記載の抗体または抗体フラグメントとの結合を検出し、ここで：

a . 前記試料は、任意にバイオプシー試料である組織試料、または、任意に全血、血漿、血清、尿、精液、胆汁、房水、硝子体液、粘液、気管支肺胞上皮洗浄液、および痰からなる群から選択される体液試料である；および / または

b . 当該方法は、さらに下記 (i) ~ (i i i) の少なくとも一つを任意に含む：

(i) 線維症マーカーの少なくとも 1 つの検出；

(i i) 前記試料中の L P A レベルと同種の健常動物から得た L P A の基準レベルとの比較、ここで、基準レベルよりも相対的に高い L P A レベルが、病気の存在と相關している；

(i i i) 前記試料中の L P A レベルと望ましい L P A レベルとの比較、そして、必要に応じて治療を変更する。

【請求項 9】

試料中のリゾホスファチジン酸 (L P A) を検出するために用いられる E L I S A キットであって、

当該キットは、診断試薬を含有し、

当該診断試薬は、請求項 7 の e . に記載の誘導体化リゾホスファチジン酸と、生理的環境下で L P A に結合する抗体または抗体フラグメントとを含み、

当該抗体または抗体フラグメントは、(i) 少なくとも一つの重鎖可変ドメイン、および少なくとも一つの軽鎖可変ドメインを有し、かつ、(i i) 約 1×10^{-7} M 以下の親和性で L P A に結合し、

前記診断試薬は、ウシ血清アルブミンまたはキーホール・リンペット・ヘモシアニンと結合したチオール化LPAを任意に含む、ことを特徴とするELISAキット。