

【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 24 年 9 月 20 日 (2012.9.20)

【公表番号】特表 2011-528913 (P2011-528913A)

【公表日】平成 23 年 12 月 1 日 (2011.12.1)

【年通号数】公開・登録公報 2011-048

【出願番号】特願 2011-520375 (P2011-520375)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/745 (2006.01)

C 1 2 N 9/64 (2006.01)

A 6 1 K 38/48 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/745

C 1 2 N 9/64 Z

A 6 1 K 37/547

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 7/04

【手続補正書】

【提出日】平成 24 年 7 月 27 日 (2012.7.27)

【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】

補因子の非存在下において凝固活性を有することを特徴とする第 I X 因子 (F . I X) または活性化第 I X 因子 (F . I X a) の変異体であって、

前記補因子は第 V I I I 因子 (F . V I I I) または活性化第 V I I I 因子 (F . V I I I a) であり、

前記第 I X 因子または活性化第 I X 因子は 2 6 5 位の アミノ酸置換を、1 8 1 位の アミノ酸置換および / または 3 8 3 位の アミノ酸置換と組み合わせて含む、

前記変異体。

【請求項 2】

1 8 1 位の アミノ酸置換が V 1 8 1 I であり、そして / または 3 8 3 位の アミノ酸置換が I 3 8 3 V である、請求項 1 の変異第 I X 因子。

【請求項 3】

2 9 0、3 8 8、3 4、2 5、3 5 3、3 5 8、3 3 8、3 7 7、4、8 6、2 1 7 および / または 2 7 7 から選択された位置における アミノ酸置換を、

好ましくは I 2 9 0 L、E 3 8 8 G、N 3 4 D、F 2 5 Y、F 3 5 3 Y、R 3 5 8 A、R 3 3 8 A、R 3 3 8 L、S 3 7 7 W、G 4 Y、V 8 6 A、V 2 1 7 L および / または E 2 7 7 A から選択された アミノ酸置換をさらに含む、請求項 1 または 2 の変異第 I X 因子。

【請求項 4】

2 6 5 位のアミノ酸置換が、K 2 6 5 T、K 2 6 5 A、K 2 6 5 D、K 2 6 5 E、K 2 6 5 F、K 2 6 5 G、K 2 6 5 H、K 2 6 5 I、K 2 6 5 N、K 2 6 5 SおよびK 2 6 5 Vから選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれかの変異第 I X 因子。

【請求項 5】

2 6 5 位のアミノ酸置換が、K 2 6 5 T、K 2 6 5 A、K 2 6 5 G、K 2 6 5 V、K 2 6 5 NおよびK 2 6 5 Dから選択される、請求項 4 の変異第 I X 因子。

【請求項 6】

さらに2 9 0、3 8 8、3 4、2 5、3 5 3 および / または 3 5 8 から選択された位置におけるアミノ酸置換を含む、

好ましくはアミノ酸置換 K 2 6 5 Tを、1 8 1 および / または 3 8 3 の位置におけるアミノ酸置換と組み合わせて含み、さらに 2 9 0、3 8 8、3 4、2 5、3 5 3 および / または 3 5 8 から選択された位置におけるアミノ酸置換を含む、

例えばアミノ酸置換 K 2 6 5 Tを、V 1 8 1 I および / または I 3 8 3 V の位置におけるアミノ酸置換と組み合わせて、そして I 2 9 0 L、E 3 8 8 G、N 3 4 D、F 2 5 Y、F 3 5 3 Y および / または R 3 5 8 A から選択されたアミノ酸置換と組み合わせて含み、請求項 1 ～ 5 のいずれかの変異第 I X 因子。

【請求項 7】

さらに2 9 0、3 3 8、3 7 7、4、8 6、2 1 7 および / または 2 7 7 から選択された位置においてアミノ酸置換を含む、

例えばI 2 9 0 L、R 3 3 8 A、R 3 3 8 L、S 3 7 7 W、G 4 Y、V 8 6 A、V 2 1 7 L および / または E 2 7 7 A から選択されたアミノ酸置換を含む、

好ましくはアミノ酸置換 K 2 6 5 Tを、1 8 1 および / または 3 8 3 の位置におけるアミノ酸置換と組み合わせて含み、さらに 2 9 0、3 3 8、3 7 7、4、8 6、2 1 7 および / または 2 7 7 から選択された位置におけるアミノ酸置換と組み合わせて含み、

例えばアミノ酸置換 K 2 6 5 Tを、V 1 8 1 I および / または I 3 8 3 V と組み合わせて、そして I 2 9 0 L、R 3 3 8 A、R 3 3 8 L、S 3 7 7 W、G 4 Y、V 8 6 A、V 2 1 7 L および / または E 2 7 7 A から選択されたアミノ酸置換と組み合わせて含み、請求項 1 ～ 6 のいずれかの変異第 I X 因子。

【請求項 8】

変異体 K 2 6 5 T / V 1 8 1 I、

変異体 K 2 6 5 T / I 3 8 3 V、

変異体 K 2 6 5 T / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、

変異体 K 2 6 5 T / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V / R 3 3 8 A / S 3 7 7 W、

変異体 K 2 6 5 T / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V / E 3 8 8 G、

変異体 K 2 6 5 T / V 1 8 1 I / I 2 9 0 L / I 3 8 3 V、

変異体 K 2 6 5 T / V 1 8 1 I / I 2 9 0 L / I 3 8 3 V / E 3 8 8 G、

R 3 3 8 A および S 3 7 7 W をさらに含む変異体、

変異体 K 2 6 5 A / V 1 8 1 I、

変異体 K 2 6 5 A / I 3 8 3 V、

変異体 K 2 6 5 A / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、または

変異体 K 2 6 5 A / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V / R 3 3 8 A / S 3 7 7 W

から選択される、請求項 1 ～ 7 のいずれかの変異第 I X 因子。

【請求項 9】

1 8 1 位および / または 3 8 3 位におけるアミノ酸置換（好ましくは V 1 8 1 I および / または I 3 8 3 V）と組み合わせた、2 6 5 位におけるアミノ酸置換を有する変異体（好ましくは K 2 6 5 T、K 2 6 5 A、K 2 6 5 D、K 2 6 5 E、K 2 6 5 F、K 2 6 5 G、K 2 6 5 H、K 2 6 5 I、K 2 6 5 N、K 2 6 5 S および K 2 6 5 V から選択される、より好ましくは K 2 6 5 T、K 2 6 5 A、K 2 6 5 G、K 2 6 5 V、K 2 6 5 N および K 2 6 5 D から選択される）、

好ましくは

変異体 K 2 6 5 T / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 A / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 G / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 V / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 N / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 D / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 E / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 F / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 H / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、
 変異体 K 2 6 5 I / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V、または
 変異体 K 2 6 5 S / V 1 8 1 I / I 3 8 3 V

から選択される、請求項 1 ～ 7 のいずれかの変異第 I X 因子。

【請求項 1 0】

前記変異体に好ましくは共有結合的に付着した、タンパク質、ラベルおよび／またはポリマーなどの、さらなる化合物または部分を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれかの変異第 I X 因子。

【請求項 1 1】

好ましくはプロモーターおよび／または転写終結配列に作動可能に連結した、より好ましくは発現プラスミド、遺伝子療法構築物、ウイルスもしくは非ウイルスベクターまたは遺伝子修復のための鋳型である、請求項 1 ～ 1 0 のいずれかの変異第 I X 因子をコードする核酸。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 1 0 のいずれかの第 I X 因子 (F . I X) の少なくとも 1 つの変異体または請求項 1 1 の少なくとも 1 つの核酸と、場合により薬学的に許容される担体および／または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 3】

疾病の診断、予防および／または処置に使用するための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれかの第 I X 因子 (F . I X) 変異体、請求項 1 1 の核酸または請求項 1 2 の薬学的組成物。

【請求項 1 4】

疾病が出血性疾患または出血であり、

前記出血性疾患が、好ましくは血友病 A、第 F . V I I I 因子もしくは第 F . V I I I a 因子に対する阻害抗体によって引き起こされたかもしくは併発した血友病、血友病 B であり、

そして／または、出血性疾患もしくは出血が、例えば、新生児凝固障害；重度の肝疾病；ハイリスクな手術；外傷性失血；骨髓移植；血小板減少症および血小板機能異常症；経口抗凝血療法の迅速な逆転；第 V 因子、第 V I I 因子、第 X 因子および第 X I 因子の先天性欠損症；並びにフォンヴィルブランド因子に対するインヒビターによるフォンヴィルブランド病、大きな損傷に関連した失血、脳出血、血小板機能異常症を含む、バイパス剤が使用される出血性疾患である、請求項 1 3 の第 I X 因子 (F . I X) 変異体、核酸または薬学的組成物。

【請求項 1 5】

細胞療法、遺伝子療法、タンパク質輸液療法のための、請求項 1 3 または 1 4 の第 I X 因子 (F . I X) 変異体、核酸または薬学的組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 0 のいずれかの変異第 I X 因子の使用を含む、抗凝血物質を、好ましくは F . I X a を直接的に阻害する物質を、スクリーニングする方法。