

【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8月11日(2005.8.11)

【公表番号】特表2001-506855(P2001-506855A)

【公表日】平成13年5月29日(2001.5.29)

【出願番号】特願平10-528054

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 9/12

C 1 2 P 21/02

C 1 2 Q 1/68

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 9/12

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成16年12月16日(2004.12.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成16年12月16日



特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第528054号

2. 補正をする者

住所 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94063,

レッドウッド シティー, ガルベストン ドライブ 515

名称 マキシジョン, インコーポレイテッド

3. 代理人

住所 〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号

クリスタルタワー15階



氏名 (7828) 弁理士 山本 秀策

電話 (大阪) 06-6949-3910

4. 補正対象書類名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正します。



請求の範囲

1. 少なくとも第1および第2のDNA基質分子を組換えることによりDNA基質分子によってコードされるタンパク質を進化させるための方法であって、ここで該第1および第2の基質分子が、少なくとも1つのヌクレオチドで互いに異なり、そして該第1および第2の基質分子の各々が、複数の規定されたセグメントを含み、以下の工程：

(a) 1組の架橋オリゴヌクレオチドプライマーを提供する工程であって、該プライマーは、該複数の規定されたセグメントの各々の各鎖についての少なくとも1つのプライマーを含み、ここで、該プライマー配列は、別の規定されたセグメントと少なくとも1つの結合部に対して相補的である、工程；

(b) ポリメラーゼ連鎖反応において工程(a)のプライマーを用いて、該第1および第2のDNA基質分子の規定されたセグメントを増幅する工程；

(c) 工程(b)の産物を構築して、組換えDNA基質分子のライブラリーを生成する工程；

(d) 所望の特性について工程(c)の産物をスクリーニングまたは選択する工程；および

(e) 進化したタンパク質をコードする、工程(d)に由来する少なくとも1つの組換えDNA基質分子を回収する工程、
を包含する、方法。

2. 前記第1および第2のDNA基質分子が、工程(a)の前に変異誘発に供される、請求項1に記載の方法。

3. 前記第1および第2のDNA基質分子が、変異体のライブラリーを含む、請求項1に記載の方法。

4. 前記プライマーが、縮重しており、前記第1および第2のDNA基質分子の1つより多い変異体または多形性のヌクレオチド配列をコードする、請求項1に記

載の方法。

5. 前記第1および第2のDNA基質分子の各々が、以下の表：

<u>名称</u>	<u>名称</u>
α -1抗トリプシン	ハリネズミタンパク質
アンジオスタチン	(例えば、Sonic, Indian, Desert)
抗溶血性因子	ヘモグロビン (代用血液のため；放射性 増感のため)
アポリポタンパク質	ヒルジン
アポタンパク質	ヒト血清アルブミン
心房性ナトリウム利尿因子	インシュリン
心房性ナトリウム利尿ポリペプチド	インターフェロン γ
心房性ペプチド	インターロイキン20 (黒色腫分化関連遺伝子7)
Bacillus thuringensis毒素 (Bt毒素)	インターロイキン (1~18)
Cケミカイン (chemikine) (すなわ ち、リンホタクチン (Lymphotactin))	ラクトフェリン
C-X-Cケモカイン (例えば、T39765, NAP-2, ENA-78, Gro-a, Gro-b, Gro-c, IP-10, GCP-2, NAP-4, SDF-1, PF4, MIG)	レプチニン
カルシトニン	白血病阻害因子 (LIF)
CCケモカイン (例えば、单球化学誘引 物質タンパク質-1、单球化学誘引 物質タンパク質-2、单球化学誘引物質	ルシフェラーゼ Neurturin 好中球阻害因子 (NIF) オンコスタチン-M 骨形成性タンパク質

タンパク質-3、単球炎症タンパク質-1 α 、単球炎症タンパク質-1 β 、RANTES、I309、R83915、R91733、HCC1、T58847、D31065、T64262)	副甲状腺ホルモン
CD40リガンド	プロテインA
毛様体神経栄養性因子 (CNTF)	プロテインG
コラーゲン	RANK (NF- κ β のレセプター活性化因子)
コロニー刺激因子 (CSF、G-CSF、GM-CSF、M-CSF)	RANKリガンド
補体因子5a	レラキシン
補体インヒビター	レニン
補体レセプター1	サケカルシトニン
上皮成長因子 (EGF)	サケ成長ホルモン
エリスロポエチン	可溶性CD4
第IX因子	可溶性CD28
第VII因子	可溶性CD40
第VIII因子	可溶性CD80 (B7-1)
第X因子	可溶性CD86 (B7-2)
フィブリノーゲン	可溶性CD150 (SLAM)
フィプロネクチン	可溶性CD152 (CTLA-4)
FLT-3レセプターアンタゴニスト	可溶性補体レセプターI
グルコセレブロシダーゼ	可溶性I-CAM1
性腺刺激ホルモン	可溶性INF γ レセプター
成長ホルモン	可溶性インターロイキンレセプター (IL-1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20)
ソマトメジン	可溶性レブチンレセプター
ソマトスタチン	可溶性RANK
ソマトトロピン	可溶性TNFレセプター
幹細胞因子	スーパーオキシドジスムターゼ
ストレプトキナーゼ	

スーパー抗原 (すなわち、	トロンボポエチン
Staphylococcal腸毒素 (SEA、SEB、	サイモシン α 1
SEC1、SEC2、SEC3、SED、SEE) 、	組織プラスミノーゲンアクチベーター
毒性ショック症候群毒素 (TSST-1) 、	トランスフォーミング増殖因子 β
Exfoliating毒素AおよびB、	腫瘍壞死因子 β (TNF β)
発熱性外毒素A、B、およびC、	腫瘍壞死因子レセプター (TNFR)
ならびにM. arthritidis有糸分裂	腫瘍壞死因子 α (TNF α)
促進因子	ウロキナーゼ
	ウイルスIL10相同意

から選択されるタンパク質またはインターフェロン α の全てまたは一部をコードする、請求項4に記載の方法。

6. 変異誘発が循環配列組換えを含む、請求項2に記載の方法。

7. 所望の特性を有する1以上のポリヌクレオチドを進化させるための方法であつて、該方法は、以下：

(a) 相同性核酸配列の一群における配列変化の1以上の領域で同定する工程；

(b) 該相同性核酸配列の部分配列かつ少なくとも1組の縮重した核酸を含む、複数の重複した核酸を提供する工程であつて、該縮重した核酸の組は、工程(a)で同定された配列変化をコードする部分配列を含む、工程；

(c) 工程(b)における該複数の重複した核酸を組み換えて、複数の組換え核酸を生成する工程；および

(d) 該複数の組換え核酸をスクリーニングおよび選択して、該所望の特性を有する1以上の進化したポリヌクレオチドを同定する工程を包含する、方法。

8. 前記配列変化の1以上の領域が、1以上の点変異を含む、請求項7に記載の方法。

9. 前記相同性核酸配列が、以下の表：

<u>名称</u>	<u>名称</u>
α -1抗トリプシン	ハリネズミタンパク質
アンジオスタチン	(例えば、Sonic、Indian、Desert)
抗溶血性因子	ヘモグロビン(代用血液のため；放射性 増感のため)
アポリポタンパク質	ヒルジン
アポタンパク質	ヒト血清アルブミン
心房性ナトリウム利尿因子	インシュリン
心房性ナトリウム利尿ポリペプチド	インターフェロン γ
心房性ペプチド	インターロイキン20 (黒色腫分化関連遺伝子7)
Bacillus thuringensis毒素(Bt毒素)	インターロイキン(1~18)
Cケミカイン(chemokine)(すなわ ち、リンホタクチン(Lymphotactin))	ラクトフェリン
C-X-Cケモカイン(例えば、T39765、 NAP-2、ENA-78、Gro-a、Gro-b、 Gro-c、IP-10、GCP-2、NAP-4、 SDF-1、PF4、MIG)	レプチニン
カルシトニン	白血病阻害因子(LIF)
CCケモカイン(例えば、单球化学誘引 物質タンパク質-1、单球化学誘引 物質タンパク質-2、单球化学誘引物質)	ルシフェラーゼ Neurturin 好中球阻害因子(NIF) オンコスタチン-M 骨形成性タンパク質

タンパク質-3、単球炎症タンパク質-1 α 、単球炎症タンパク質-1 β 、RANTES、I309、R83915、R91733、HCC1、T58847、D31065、T64262)	副甲状腺ホルモン
CD40リガンド	プロテインA
毛様体神経栄養性因子 (CNTF)	プロテインG
コラーゲン	RANK (NF- κ B のレセプター活性化因子)
コロニー刺激因子 (CSF、G-CSF、GM-CSF、M-CSF)	RANKリガンド
補体因子5a	レラキシン
補体インヒビター	レニン
補体レセプター1	サケカルシトニン
上皮成長因子 (EGF)	サケ成長ホルモン
エリスロポエチン	可溶性CD4
第IX因子	可溶性CD28
第VII因子	可溶性CD40
第VIII因子	可溶性CD40リガンド
第X因子	可溶性CD80 (B7-1)
フィブリノーゲン	可溶性CD86 (B7-2)
フィブロネクチン	可溶性CD150 (SLAM)
FLT-3レセプターアンタゴニスト	可溶性CD152 (CTLA-4)
グルコセレブロシダーゼ	可溶性補体レセプターI
性腺刺激ホルモン	可溶性I-CAM1
成長ホルモン	可溶性INF γ レセプター
ソマトメジン	可溶性インターロイキンレセプター
ソマトスタチン	(IL-1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20)
ソマトトロピン	可溶性レプチンレセプター
幹細胞因子	可溶性RANK
ストレプトキナーゼ	可溶性TNFレセプター
	スーパーオキシドジスムターゼ

スーパー抗原（すなわち、	トロンボポエチン
Staphylococcal腸毒素（SEA、SEB、	サイモン α 1
SEC1、SEC2、SEC3、SED、SEE）、	組織プラスミノーゲンアクチベーター
毒性ショック症候群毒素（TSST-1）、	トランスフォーミング増殖因子 β
Exfoliating毒素AおよびB、	腫瘍壞死因子 β (TNF β)
発熱性外毒素A、B、およびC、	腫瘍壞死因子レセプター (TNFR)
ならびにM. arthritidis有糸分裂	腫瘍壞死因子 α (TNF α)
促進因子	ウロキナーゼ
	ウイルスIL10相同体

で列挙されたタンパク質またはインターフェロン α の全てまたは一部をコードする、請求項 7 に記載の方法。

10. 工程 (c) が、前記複数の重複した核酸を、再構築PCRを使用して組み換える工程を包含する、請求項 7 に記載の方法。

11. 前記複数の組換え核酸のメンバーが完全長遺伝子を含む、請求項 7 に記載の方法。

12. 請求項 7 に記載の方法であって、工程 (d) は、以下：

- (i) 前記組換え核酸を細胞集団中に導入する工程；
 - (ii) 該細胞集団中において該組換え核酸を発現して、発現ポリペプチドを產生する工程；
 - (iii) 該細胞集団または該発現ポリペプチドの 1 以上のメンバーを選択またはスクリーニングして、所望の特性を有する 1 以上の進化したポリヌクレオチドを同定する工程
- を包含する、方法。

13. DNA基質分子によってコードされるタンパク質を進化させるための方法であって、該方法は、以下の工程：

- (a) 少なくとも第 1 および第 2 のDNA基質分子のフラグメントを提供する

工程であって、ここで、該少なくとも第1および第2の基質分子は、少なくとも1つのスクレオチドで互いに異なる、工程；

(b) 工程 (a) におけるDNAフラグメントを連結して組換えDNA分子のライブラリーを生成する工程；

(c) 所望の特性について (b) の生成物をスクリーニングおよび選択する工程；

(d) 進化したタンパク質をコードする組換えDNA基質分子を回収する工程；

(e) (d) の組換えDNA基質分子を変異誘発に供する工程；および

(f) 所望の特性について変異した (e) のDNA基質分子をスクリーニングおよび選択する工程；

を包含する、方法。

14. 前記工程 (e) の変異誘発は、循環配列組換えを含む、請求項13に記載の方法。

15. 前記DNA基質分子が、以下の表：

<u>名称</u>	<u>名称</u>
α -1抗トリプシン	ハリネズミタンパク質
アンジオスタチン	(例えば、Sonic, Indian, Desert)
抗溶血性因子	ヘモグロビン(代用血液のため; 放射性 増感のため)
アボリポタンパク質	ヒルジン
アボタンパク質	ヒト血清アルブミン
心房性ナトリウム利尿因子	インシュリン
心房性ナトリウム利尿ポリペプチド	インターフェロニア
心房性ペプチド	インターロイキン20 (黒色腫分化関連遺伝子7)
Bacillus thuringensis毒素 (Bt毒素)	インターロイキン(1~18)
Cケミカイン (chemokine) (すなわ ち、リンホタクチン (Lymphotactin))	ラクトフェリン
C-X-Cケモカイン (例えば、T39765、 NAP-2、ENA-78、Gro-a、Gro-b、 Gro-c、IP-10、GCP-2、NAP-4、 SDF-1、PF4、MIG)	レプチン 白血病阻害因子 (LIF) ルシフェラーゼ
カルシトニン	Neurturin
CCケモカイン (例えば、单球化学誘引 物質タンパク質-1、单球化学誘引 物質タンパク質-2、单球化学誘引物質)	好中球阻害因子 (NIF) オンコスタチン-M 骨形成性タンパク質

タンパク質-3、単球炎症タンパク質-1 α 、単球炎症タンパク質-1 β 、RANTES、I309、R83915、R91733、HCC1、T58847、D31065、T64262)	副甲状腺ホルモン
CD40リガンド	プロテインA
毛様体神経栄養性因子 (CNTF)	プロテインG
コラーゲン	RANK (NF- κ Bのレセプター活性化因子)
コロニー刺激因子 (CSF、G-CSF、GM-CSF、M-CSF)	RANKリガンド
補体因子5a	レラキシン
補体インヒビター	レニン
補体レセプター1	サケカルシトニン
上皮成長因子 (EGF)	サケ成長ホルモン
エリスロポエチン	可溶性CD4
第IX因子	可溶性CD28
第VII因子	可溶性CD40
第VIII因子	可溶性CD80 (B7-1)
第X因子	可溶性CD86 (B7-2)
フィブリノーゲン	可溶性CD150 (SLAM)
フィプロネクチン	可溶性CD152 (CTLA-4)
FLT-3レセプターアンタゴニスト	可溶性補体レセプターI
グルコセレブロシダーゼ	可溶性I-CAM1
性腺刺激ホルモン	可溶性INF γ レセプター
成長ホルモン	可溶性インターロイキンレセプター (IL-1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20)
ソマトメジン	可溶性レプチニンレセプター
ソマトスタチン	可溶性RANK
ソマトトロピン	可溶性TNFレセプター
幹細胞因子	スーパーオキシドジスムターゼ
ストレプトキナーゼ	

スーパー抗原 (すなわち、	トロンボポエチン
Staphylococcal腸毒素 (SEA、SEB、	サイモシン α 1
SEC1、SEC2、SEC3、SED、SEE)、	組織プラスミノーゲンアクチベーター
毒性ショック症候群毒素 (TSST-1)、	トランスフォーミング増殖因子 β
Exfoliating毒素AおよびB、	腫瘍壞死因子 β (TNF β)
発熱性外毒素A、B、およびC、	腫瘍壞死因子レセプター (TNFR)
ならびにM. arthritidis有糸分裂	腫瘍壞死因子 α (TNF α)
促進因子	ウロキナーゼ
	ウイルスIL10相団体

から選択されるタンパク質または α インターフェロンをコードする、請求項1-3に記載の方法。

16. DNA基質分子によってコードされるタンパク質を進化させるための方法
であって、該方法は、以下の工程：

- (a) 少なくとも第1のDNA基質分子を変異誘発に供する工程；
- (b) 該少なくとも変異した第1のDNA基質分子のフラグメントおよび少なくとも第2のDNA基質分子のフラグメントを提供する工程であって、ここで、該少なくとも第1および第2の基質分子が、少なくとも1つのヌクレオチドで互いに異なる、工程；
- (c) 工程 (b) のDNAフラグメントを連結して、組換えDNA分子のライブラリーを生成する工程；
- (d) 所望の特性について (c) の生成物をスクリーニングおよび選択する工程；および
- (e) 進化したタンパク質をコードする組換えDNA基質分子を回収する工程を包含する、方法。

17. 工程 (b) のDNAフラグメントが、前記第1および第2のDNA基質分子を制限エンドヌクレアーゼで消化することによって提供される、請求項16に記載の方法。

18. 工程 (a) の変異誘発が、循環配列変異を含む、請求項 1 6 に記載の方法。

19. 前記DNA基質分子が、以下の表：

<u>名称</u>	<u>名称</u>
α -1抗トリプシン	ハリネズミタンパク質
アンジオスタチン	(例えば、Sonic, Indian, Desert)
抗溶血性因子	ヘモグロビン (代用血液のため；放射性 増感のため)
アボリポタンパク質	ヒルジン
アボタンパク質	ヒト血清アルブミン
心房性ナトリウム利尿因子	インシュリン
心房性ナトリウム利尿ポリペプチド	インターフェロン γ
心房性ペプチド	Bacillus thuringensis毒素 (BT毒素)
Cケミカイン (chemokine) (すなわ ち、リンホタクチン (Lymphotactin))	インターロイキン20 (黒色腫分化関連遺伝子7)
C-X-Cケモカイン (例えば、T39765, NAP-2, ENA-78, Gro-a, Gro-b, Gro-c, IP-10, GCP-2, NAP-4, SDF-1, PF4, MIG)	インターロイキン (1~18) ラクトフェリン レプチン 白血病阻害因子 (LIF) ルシフェラーゼ
カルシトニン	Neurturin
CCケモカイン (例えば、单球化学誘引 物質タンパク質-1、单球化学誘引 物質タンパク質-2、单球化学誘引物質)	好中球阻害因子 (NIF) オンコスタチン-M 骨形成性タンパク質

タンパク質-3、単球炎症タンパク質-1 α 、単球炎症タンパク質-1 β 、RANTES、I309、R83915、R91733、HCC1、T58847、D31065、T64262)	副甲状腺ホルモン
CD40リガンド	プロテインA
毛様体神経栄養性因子 (CNTF)	プロテインG
コラーゲン	RANK (NF- κ β のレセプター活性化因子)
コロニー刺激因子 (CSF、G-CSF、GM-CSF、M-CSF)	RANKリガンド
補体因子5a	レラキシン
補体インヒビター	レニン
補体レセプター1	サケカルシトニン
上皮成長因子 (EGF)	サケ成長ホルモン
エリスロポエチン	可溶性CD4
第IX因子	可溶性CD28
第VII因子	可溶性CD40
第VIII因子	可溶性CD40リガンド
第X因子	可溶性CD80 (B7-1)
フィブリノーゲン	可溶性CD86 (B7-2)
フィブロネクチン	可溶性CD150 (SLAM)
FLT-3レセプターアンタゴニスト	可溶性CD152 (CTLA-4)
グルコセレブロシダーゼ	可溶性補体レセプターI
性腺刺激ホルモン	可溶性I-CAM1
成長ホルモン	可溶性INF γ レセプター
ソマトメジン	可溶性インターロイキンレセプター (IL-1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20)
ソマトスタチン	可溶性レプチニンレセプター
ソマトトロピン	可溶性RANK
幹細胞因子	可溶性TNFレセプター
ストレプトキナーゼ	スーパーオキシドジスムターゼ

スーパー抗原 (すなわち、	トロンボポエチン
Staphylococcal腸毒素 (SEA、SEB、	サイモシン α 1
SEC1、SEC2、SEC3、SED、SEE)、	組織プラスミノーゲンアクチベーター
毒性ショック症候群毒素 (TSST-1)、	トランスフォーミング増殖因子 β
Exfoliating毒素AおよびB、	腫瘍壞死因子 β (TNF β)
発熱性外毒素A、B、およびC、	腫瘍壞死因子レセプター (TNFR)
ならびにM. arthritidis有糸分裂	腫瘍壞死因子 α (TNF α)
促進因子	ウロキナーゼ
	ウイルスIL10相同意

から選択されるタンパク質または α インターフェロンの全部または一部分をコードする、請求項1 6 に記載の方法。