

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-500831(P2005-500831A)

【公表日】平成17年1月13日(2005.1.13)

【年通号数】公開・登録公報2005-002

【出願番号】特願2003-505346(P2003-505346)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

C 0 7 K 14/755 (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 9/64 (2006.01)

C 1 2 N 9/74 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 38/48 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 7/04

C 0 7 K 14/755

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 9/64 Z

C 1 2 N 9/74

C 1 2 N 5/00 A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 37/475

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月13日(2005.6.13)

【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】

一つまたは複数のシステインを導入することによって、本質的に単一の遺伝子の産物であるポリペプチドを安定化する方法であって：

(a) 該ポリペプチドの三次元構造を得るか、または作製する段階；
(b) 該構造に基づいて、一つまたは複数のシステインを導入するための一つまたは複数の部位を予測する段階；および
(c) 該予測された部位の一つまたは複数に、一つまたは複数のシステインを導入することによって、該ポリペプチドの一つまたは複数の変異体を作製する段階
を含み、ここで、一つまたは複数のシステインの導入により、該導入された一つまたは複数のシステインを含まないポリペプチドの安定性と比較して、変異体ポリペプチドの安定性を増加させる、少なくとも一つの分子内ドメイン間ジスルフィド架橋の形成を可能にする方法。

【請求項 2】

一つまたは複数のシステインを導入することによって、本質的に単一の遺伝子の産物であるポリペプチドを安定化させる方法であって：

(a) 該ポリペプチドの相同性モデリングに基づいて三次元構造を得るか、または作製する段階；
(b) 三次元構造に基づいて、一つまたは複数のシステインを導入するための一つまたは複数の部位を予測する段階；および
(c) 該予測された部位の一つまたは複数に、一つまたは複数のシステインを導入することによって、該ポリペプチドの一つまたは複数の変異体を作製する段階
を含み、ここで、一つまたは複数のシステインの導入により、該導入された一つまたは複数のシステインを含まないポリペプチドと比較して、変異体ポリペプチドの安定性を増加させる、少なくとも一つの分子内ドメイン間ジスルフィド架橋の形成を可能にする方法。

【請求項 3】

ポリペプチドが血漿蛋白質である、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4】

ポリペプチドが、第VIII因子、第V因子、プロトロンビン、第XII因子、肝細胞増殖因子活性化剤、および血漿ヒアルロナン結合蛋白質からなる群より選択される、請求項1または2記載の方法。

【請求項 5】

ポリペプチドが第V因子または第VIII因子である、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

少なくとも一つのシステインを導入することによって変異している、本質的に単一の遺伝子の産物であるポリペプチドであって、システインの導入により、該導入されたシステインを含まないポリペプチドの安定性と比較して、変異体ポリペプチドの安定性を増加させる、もう一つのシステインとの少なくとも一つの分子内ドメイン間ジスルフィド架橋が形成される、ポリペプチド。

【請求項 7】

請求項6記載のポリペプチドを含む組成物。

【請求項 8】

請求項6記載のポリペプチドおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 9】

請求項6記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 10】

請求項9記載の核酸を含むベクター。

【請求項 11】

請求項9記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 12】

Met662 - Asp1828、Ser268 - Phe673、Ile312 - Pro672、Ser313 - Ala644、Met662 - Lys1827、Tyr664 - Thr1826、Pro264 - Gln645、Arg282 - Thr522、Ser285 - Phe673、His311 - Phe673、Ser314 - Ala644、Ser314 - Gln645、Val663 - Glu1829、Asn694 - Pro1980、およびSer695 - Glu1844からなる群より選択される残基に存在する、少なくとも一つのシステイン対

を含む変異体第VIII因子。

【請求項 1 3】

システイン対が、Met662 - Asp1828およびTyr664 - Thr1826からなる群より選択される残基に存在する、請求項12記載の変異体第VIII因子。

【請求項 1 4】

請求項12、13、または19記載の変異体第VIII因子を含む組成物。

【請求項 1 5】

請求項12、13、または19記載の変異体第VIII因子および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 1 6】

請求項12、13、または19記載の変異体第VIII因子をコードする核酸。

【請求項 1 7】

請求項16記載の核酸を含むベクター。

【請求項 1 8】

請求項16記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 1 9】

導入されたシステインを含むヒト以外の動物またはヒトのA2ドメイン；ならびに、ドメインA1および導入されたシステインを有するA3-C1-C2ドメインを含むヒト第VIII因子、を含む変異体第VIII因子であって、システインがジスルフィド結合の形成を可能にするように選択される、変異体第VIII因子。

【請求項 2 0】

His609 - Glu1691、Leu238 - Gln590、His253 - Asp469、Ala257 - Met618、およびLeu283 - Met618からなる群より選択される残基に存在する、少なくとも一つのシステイン対を含む第V因子変異体。

【請求項 2 1】

システイン対が残基His609 - Glu1691に存在する、請求項20記載の第V因子変異体。

【請求項 2 2】

請求項20または21記載の変異体第V因子を含む組成物。

【請求項 2 3】

請求項20または21記載の変異体第V因子および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 4】

請求項20または21記載の変異体第V因子をコードする核酸。

【請求項 2 5】

請求項24記載の核酸を含むベクター。

【請求項 2 6】

請求項24記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 2 7】

請求項12または13記載の第VIII因子変異体の有効量を含む薬学的組成物によって、被験者における出血の危険性の増加を処置する方法。

【請求項 2 8】

請求項20または21に記載の第V因子変異体の有効量を含む薬学的組成物によって、被験者における出血の危険性の増加を処置する方法。

【請求項 2 9】

請求項12、13または19記載の第VIII因子変異体の有効量を含む薬学的組成物を投与する段階を含む、被験者における血液凝固を増強するための方法。

【請求項 3 0】

請求項20または21記載の第V因子変異体の有効量を含む薬学的組成物を投与する段階を含む、被験者における血液凝固を増強するための方法。

【請求項 3 1】

請求項12、13または19記載の第VIII因子変異体の有効量を含む薬学的組成物を投与する段階を含む、被験者における血友病を処置するための方法。

【請求項32】

請求項20または21に記載の第V因子変異体の有効量を含む薬学的組成物を投与する段階を含む、被験者における血友病を処置するための方法。

【請求項33】

一つまたは複数の導入されたシステインを含む変異体プロトロンビンであって、導入されたシステインの少なくとも一つが、もう一つのシステイン残基とジスルフィド結合を形成することができ、ジスルフィド結合は、プロトロンビン変異体のクリングル2とプロテアーゼドメインとのあいだに形成される、変異体プロトロンビン。

【請求項34】

Asp261 - Arg443、Asp261 - Lys567、およびHis205 - Lys572からなる群より選択される残基に存在する、少なくとも一つのシステイン対を含む、変異体プロトロンビン。

【請求項35】

請求項33または34記載の変異体プロトロンビンを含む組成物。

【請求項36】

請求項33または34記載の変異体プロトロンビンおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項37】

請求項33または34記載の変異体プロトロンビンをコードする核酸。

【請求項38】

請求項37記載の核酸を含むベクター。

【請求項39】

請求項37記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項40】

請求項33または34記載のプロトロンビン変異体の有効量を含む薬学的組成物を投与する段階を含む、被験者に抗血栓活性を提供するための方法。

【請求項41】

請求項9記載の核酸を含む組成物。

【請求項42】

請求項16記載の核酸を含む組成物。

【請求項43】

請求項24記載の核酸を含む組成物。

【請求項44】

請求項37記載の核酸を含む組成物。

【請求項45】

以下の段階を含む、哺乳類における第VIII因子欠乏症を処置する方法：

(a) 発現制御要素に機能的に結合した、請求項12、13、または19のいずれか一項記載の第VIII因子変異体をコードするヌクレオチド配列を含む核酸、ベクター、またはビリオンを提供する段階；および

(b) 該哺乳類において、治療効果を提供するレベルで第VIII因子変異体の発現が起こる条件下で、哺乳類に該核酸、ベクター、またはビリオンを投与する段階。

【請求項46】

以下の段階を含む、哺乳類における第VIII因子欠乏症を処置する方法：

(a) 発現制御要素に機能的に結合した、請求項12、13、または19のいずれか一項記載の第VIII因子変異体の軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、第一の核酸、ベクター、またはビリオンを提供する段階；

(b) 発現制御要素に機能的に結合した、請求項12、13、または19のいずれか一項記載の第VIII因子変異体の重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、第二の核酸、ベクター、またはビリオンを提供する段階；ならびに

(c) 該哺乳類において、治療効果を提供するレベルで第VIII因子変異体の発現が起こる条件下で、哺乳類に該第一および第二の核酸、ベクター、またはビリオンを投与する段階。

【請求項 47】

第VIII因子をコードするヌクレオチド配列を含む宿主細胞を、哺乳類に輸送する段階を含む、哺乳類における第VIII因子欠乏症を処置する方法であって：

(a) 発現制御要素に機能的に結合した請求項12、13、または19のいずれか一項記載の第VIII因子変異体をコードするヌクレオチド配列を含む、宿主細胞を提供する段階；および
(b) 該哺乳類において治療効果を提供するレベルで第VIII因子変異体蛋白質の発現が起こる条件下で、哺乳類に該宿主細胞を投与する段階を含む方法。

【請求項 48】

第VIII因子をコードするヌクレオチド配列を含む宿主細胞を、哺乳類に輸送する段階を含む、哺乳類における第VIII因子欠乏症を処置する方法であって：

(a) (i) 発現制御要素に機能的に結合した、請求項12、13、または19のいずれか一項記載の第VIII因子変異体の軽鎖をコードする、第一のヌクレオチド配列；および(ii) 発現制御要素に機能的に結合した請求項12、13、または19のいずれか一項記載の第VIII因子変異体の重鎖をコードする、第二のヌクレオチド配列を含む、宿主細胞を提供する段階；ならびに

(b) 該哺乳類において、治療効果を提供するレベルで第VIII因子変異体蛋白質の発現が起こる条件下で、該宿主細胞を哺乳類に投与する段階を含む方法。