

【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2005-518183(P2005-518183A)

【公表日】平成17年6月23日(2005.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2005-024

【出願番号】特願2002-579493(P2002-579493)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/57 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 11/00

C 0 7 K 14/57

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 5/00 B

A 6 1 K 37/66 G

【手続補正書】

【提出日】平成17年4月4日(2005.4.4)

【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】

インターフェロンガンマ(IFNG)活性を示し、配列番号：1に示されるアミノ酸配列を有するIFNGポリペプチド変異体、またはIFNG活性を示すその断片。

【請求項2】

配列番号：1に示されるアミノ酸配列を有する請求項1記載の変異体。

【請求項3】

1から15のアミノ酸残基がC-末で切断されている、配列番号：1に示されるアミノ酸配列の断片である請求項1記載の変異体。

【請求項4】

配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号15および配列番号：16からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する断片である、請求項2記載の変異体。

【請求項5】

グリコシル化されている請求項1から4までのいずれか記載の変異体。

【請求項 6】

さらなる修飾を少なくとも一つ含み、かつ IFNG 活性を示す、請求項 1 から 5 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 7】

配列番号：1 に示されるアミノ酸配列に対して 1 から 10 の修飾を含む、請求項 6 記載の変異体。

【請求項 8】

配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号 15 および配列番号：16 からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して 1 から 10 の修飾を含む、請求項 6 記載の変異体。

【請求項 9】

修飾が置換である請求項 7 または 8 記載の変異体。

【請求項 10】

非ポリペプチド部分に対する連結基を含むアミノ酸残基が少なくとも一つ導入され、および/または少なくとも一つ除去されている、請求項 6 から 9 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 11】

グリコシル化部位が少なくとも一つ導入されている請求項 10 記載の変異体。

【請求項 12】

グリコシル化部位が N-グリコシル化部位である請求項 11 記載の変異体。

【請求項 13】

(本明細書の実施例 1 において規定される) 側鎖の少なくとも 25% が表面に露出しているアミノ酸残基を含む位置に N-グリコシル化部位が導入されている、請求項 12 記載の変異体。

【請求項 14】

(本明細書の実施例 1 において規定される) 側鎖の少なくとも 50% が表面に露出しているアミノ酸残基を含む位置に N-グリコシル化部位が導入されている、請求項 13 記載の変異体。

【請求項 15】

N-グリコシル化部位が置換により導入されている請求項 13 または 14 記載の変異体。

【請求項 16】

K12S、K12T、G18S、G18T、E38N、E38N+S40T、K61S、K61T、N85S、N85T、K94N、Q106S および Q106T から成る群より置換が選択される、請求項 15 記載の変異体。

【請求項 17】

K12T、G18T、E38N+S40T、K61T、N85T、K94N および Q106T から成る群より置換が選択される、請求項 16 記載の変異体。

【請求項 18】

置換が E38N+S40T である請求項 17 記載の変異体。

【請求項 19】

システイン残基が少なくとも一つ導入されている請求項 10 記載の変異体。

【請求項 20】

(本明細書の実施例 1 において規定される) 側鎖の少なくとも 25% が表面に露出しているアミノ酸残基を含む位置にシステイン残基が導入されている、請求項 19 記載の変異体。

【請求項 21】

(本明細書の実施例 1 において規定される) 側鎖の少なくとも 50% が表面に露出しているアミノ酸残基を含む位置にシステイン残基が導入されている、請求項 20 記載の変異体。

【請求項 22】

システイン残基が置換により導入されている請求項 20 または 21 記載の変異体。

【請求項 23】

N10C、N16C、E38C、N59C、N83C、K94C、N104C および A124C から成る群より置換が選択される、請求項 22 記載の変異体。

【請求項 24】

システイン残基が非ポリペプチド部分に共有結合している請求項 19 から 23 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 25】

非ポリペプチド部分がポリマー分子である請求項 24 記載の変異体。

【請求項 26】

ポリマー分子が直鎖または分岐ポリエチレングリコールである請求項 25 記載の変異体。

【請求項 27】

N-グリコシル化部位が少なくとも一つ導入され、かつシステイン残基が少なくとも一つ導入されている、請求項 10 記載の変異体。

【請求項 28】

請求項 13 から 18 までのいずれかにて規定される位置に N-グリコシル化部位が導入され、かつ請求項 20 から 23 までのいずれかにて規定される位置にシステイン残基が導入される、請求項 27 記載の変異体。

【請求項 29】

K12T+N16C、K12T+E38C、K12T+N59C、K12T+N83C、K12T+K94C、K12T+N104C、K12T+A124C、G18T+N10C、G18T+E38C、G18T+N59C、G18T+N83C、G18T+K94C、G18T+N104C、G18T+A124C、G18N+S20T+N10C、G18N+S20T+N16C、G18N+S20T+E38C、G18N+S20T+N59C、G18N+S20T+N83C、G18N+S20T+K94C、G18N+S20T+N104C、G18N+S20T+A124C、E38N+S40T+N10C、E38N+S40T+N16C、E38N+S40T+N59C、E38N+S40T+N83C、E38N+S40T+K94C、E38N+S40T+N104C、E38N+S40T+A124C、K61T+N10C、K61T+N16C、K61T+E38C、K61T+N83C、K61T+K94C、K61T+N104C、K61T+A124C、N85T+N10C、N85T+N16C、N85T+E38C、N85T+N59C、N85T+K94C、N85T+N104C、N85T+A124C、K94N+N10C、K94N+N16C、K94N+E38C、K94N+N59C、K94N+N83C、K94N+N104C、K94N+A124C、Q106T+N10C、Q106T+N16C、Q106T+E38C、Q106T+N59C、Q106T+N83C、Q106T+K94C および Q106T+A124C から成る群より選択される置換を含む、請求項 28 記載の変異体。

【請求項 30】

E38N+S40T+N10C、E38N+S40T+N16C、E38N+S40T+N59C、E38N+S40T+N83C、E38N+S40T+K94C、E38N+S40T+N104C および E38N+S40T+A124C から成る群より選択される置換を含む、請求項 29 記載の変異体。

【請求項 31】

システイン残基が非ポリペプチド部分に共有結合している請求項 27 から 30 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 32】

非ポリペプチド部分が請求項 25 から 26 までのいずれかにて規定されている、請求項 31 記載の変異体。

【請求項 33】

G26F、G26N、G26Y、G26Q、G26V、G26A、G26M、G26I、G26K、G26R、G26T、G26H、G26C および G26S から成る群より選択される置換を含む、請求項 6 から 32 までのいずれか記載の変異体。

【請求項 34】

G26A、G26M、G26I、G26K、G26R、G26T、G26H、G26C および G26S から成る群より選択される置換を含む、請求項 33 記載の変異体。

【請求項 35】

置換 G26A または G26S を含む、請求項 34 記載の変異体。

【請求項 36】

置換G26Aを含む請求項 3 5 記載の変異体。

【請求項 3 7】

N-グリコシル化部位が少なくとも一つ除去され、かつシステイン残基が少なくとも一つ導入されている、請求項 1 0 記載の変異体。

【請求項 3 8】

N-グリコシル化部位が少なくとも一つ除去され、除去されたN-グリコシル化部位に占められていた位置とは異なる位置にN-グリコシル化部位が少なくとも一つ導入され、かつシステイン残基が少なくとも一つ導入されている、請求項 3 7 記載の変異体。

【請求項 3 9】

システイン残基が非ポリペプチド部分に共有結合している、請求項 3 7 または 3 8 記載の変異体。

【請求項 4 0】

非ポリペプチド部分が請求項 2 5 から 2 6 までのいずれかにて規定されている、請求項 3 9 記載の変異体。

【請求項 4 1】

請求項 1 から 4 0 までのいずれか記載のポリペプチド変異体をコードしているヌクレオチド配列。

【請求項 4 2】

請求項 4 1 記載のヌクレオチド配列を含む発現ベクター。

【請求項 4 3】

請求項 4 1 記載のヌクレオチド配列または請求項 4 2 記載の発現ベクターを含む、グリコシル化可能宿主細胞。

【請求項 4 4】

CHO細胞またはBHK細胞である、請求項 4 3 記載の宿主細胞。

【請求項 4 5】

請求項 1 から 4 0 までのいずれか記載のIFNGポリペプチド変異体を少なくとも70%含むIFNGポリペプチド変異体の集合体、またはそのようなIFNGポリペプチド変異体の集合体を含む組成物。

【請求項 4 6】

請求項 1 から 4 0 までのいずれか記載のポリペプチド変異体、および製薬的に許容される希釈剤、担体またはアジュバントを含む医薬組成物。

【請求項 4 7】

医薬として使用される請求項 1 から 4 0 までのいずれか記載のポリペプチド変異体または請求項 4 6 記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

間質性肺疾患を処置する医薬を製造するための、請求項 1 から 4 0 までのいずれか記載のポリペプチド変異体または請求項 4 6 記載の組成物の使用。

【請求項 4 9】

間質性肺疾患が特発性肺繊維症である、請求項 4 8 記載の使用。

【請求項 5 0】

アミノ酸配列：N-X-S（式中、Xはプロリン以外のアミノ酸残基である）であるインビボN-グリコシル化部位を少なくとも一つ含む親IFNGポリペプチドのインビボN-グリコシル化の程度を増大させる方法であって、そのN-X-Sアミノ酸配列中のセリン残基をスレオニン残基と置換してIFNG変異体を得ることを含む方法。

【請求項 5 1】

親IFNGポリペプチドが配列番号：17に示されるアミノ酸配列を有する、請求項 5 0 記載の方法。

【請求項 5 2】

親IFNGポリペプチドが、1から15アミノ酸残基がC-末で切断されている配列番号：17に示されるアミノ酸配列の断片である、請求項 5 0 記載の方法。

【請求項 5 3】

該断片が、配列番号：19、配列番号：20、配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32および配列番号：33から成る群より選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 5 2記載の方法。

【請求項 5 4】

(a) 請求項 1 から 40 までのいずれか記載の IFNGポリペプチド変異体をコードするヌクレオチド配列を含むグリコシル化可能宿主細胞を、ポリペプチド変異体の発現を誘導する条件下で培養し、

(b) 任意に、該ポリペプチド変異体を非ポリペプチド部分と結合が起こるよう誘導する条件下にインビトロで反応させ、そして

(c) 該ポリペプチド変異体を回収する、
ことを含む、請求項 1 から 40 までのいずれか記載の IFNGポリペプチド変異体を産生する方法。

【請求項 5 5】

(a) 請求項 1 から 40 までのいずれか記載の IFNGポリペプチド変異体をコードするヌクレオチド配列を含むグリコシル化可能宿主細胞を、ポリペプチド変異体の発現を誘導する条件下で培養し、

(b) 該ポリペプチド変異体を非ポリペプチド部分と結合が起こるよう誘導する条件下にインビトロで反応させ、そして

(c) 該ポリペプチド変異体を回収する、
ことを含む、請求項 5 4記載の方法。

【請求項 5 6】

該変異体が請求項 19 から 40 までのいずれか記載のものである、請求項 5 5記載の方法。

【請求項 5 7】

(a) 請求項 1 から 40 までのいずれか記載の IFNGポリペプチド変異体をコードするヌクレオチド配列を含むグリコシル化可能宿主細胞を、ポリペプチド変異体の発現を誘導する条件下で培養し、そして

(b) 該ポリペプチド変異体を回収する、
ことを含む、請求項 5 4記載の方法。

【請求項 5 8】

該ポリペプチド変異体が、配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15および配列番号：16から成る群より選択されるアミノ酸配列を有する請求項 5 4記載の方法。

【請求項 5 9】

該変異体がさらなる修飾を少なくとも一つ含む、請求項 5 7記載の方法。

【請求項 6 0】

該変異体が請求項 11 から 18 まで、または 33 から 36 までのいずれか記載のものである、請求項 5 8記載の方法。