

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年7月3日 (2014.7.3)

【公表番号】特表2013-530146(P2013-530146A)

【公表日】平成25年7月25日 (2013.7.25)

【年通号数】公開・登録公報2013-040

【出願番号】特願2013-511403(P2013-511403)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/475 (2006.01)

C 0 7 K 14/52 (2006.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 14/765 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 19/00 Z N A

C 0 7 K 14/475

C 0 7 K 14/52

C 0 7 K 14/575

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 14/765

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 35/12

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月19日 (2014.5.19)

【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】

(a) 組織の損傷細胞に関する標的分子に結合特異性を有する標的化ドメインであって、該標的分子は生存細胞の細胞内にあり、損傷細胞の細胞外空間に露出されている；および

(b) 組織の細胞表面に関する増殖因子受容体に結合特異性を有する活性化ドメインであって、該活性化ドメインが増殖因子受容体にさらされると、組織の再生または生存を調節するように活性化ドメインが増殖因子受容体に結合する；

を含む二重特異的融合タンパク質。

【請求項 2】

さらにペプチド半減期モジュレータを含む、請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 3】

(a) 組織の損傷細胞に関する標的分子に結合特異性を有する標的化ドメインであって、該標的分子は生存細胞の細胞内にあり、損傷細胞の細胞外空間に露出されている；

(b) 組織の細胞表面に関する分子に結合特異性を有する活性化ドメインであって、該活性化ドメインが表面関連分子にさらされると、組織の再生または生存を調節するように活性化ドメインが表面関連分子に結合する；および

(c) 二重特異的融合タンパク質の半減期を調節する、半減期モジュレータ：
を含む二重特異的融合タンパク質。

【請求項 4】

(a) 組織に関する標的分子に結合特異性を有する標的化ドメイン；

(b) 組織の細胞表面に関する分子に結合特異性を有する活性化ドメインであって、該活性化ドメインが該分子にさらされると、組織の再生または生存を調節するように該活性化ドメインが該分子に結合する；および

(c) 二重特異的融合タンパク質の半減期を調節する、半減期モジュレータ：
を含む二重特異的融合タンパク質。

【請求項 5】

(a) 組織に関する標的分子に結合特異性を有する標的化ドメイン；

(b) 組織の細胞表面に関する分子に結合特異性を有する結合ドメインであって、該結合ドメインが該分子にさらされると、組織の再生または生存を促進するように該結合ドメインが該分子に結合する；および

(c) 二重特異的融合タンパク質の半減期を調節する、半減期モジュレータ：
を含む二重特異的融合タンパク質。

【請求項 6】

(a) 組織に関する少なくとも 1 個の標的分子に結合特異性を有する少なくとも 1 個の標的化ドメイン；

(b) 組織の細胞表面に関する少なくとも 1 個の分子に結合特異性を有する少なくとも 1 個の活性化ドメインであって、該活性化ドメインが該分子にさらされると、組織の再生または生存を促進するように該活性化ドメインが該分子に結合する；および

(c) 二重特異的融合タンパク質の半減期を調節する、半減期モジュレータ：
を含む融合タンパク質。

【請求項 7】

活性化ドメインまたは結合ドメインが増殖因子受容体、サイトカイン受容体または幹細胞関連抗原に特異的に結合する、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 8】

標的化ドメインが生物活性を有さない、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 9】

標的化ドメインおよび活性化ドメインが、同じ細胞の異なる分子と結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 10】

標的化ドメインおよび活性化ドメインが、異なる細胞の異なる分子と結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 11】

活性化ドメインが、線維芽細胞増殖因子、上皮成長因子、ニューレグリン / ヘレグリン、インスリン様成長因子、肝細胞増殖因子、チモシン、顆粒球コロニー刺激因子、幹細胞因子、ペリオスチン、血管内皮増殖因子、間質細胞由来因子、血小板由来増殖因子、テラトカルシノーマ由来増殖因子、マスト細胞 / 幹細胞増殖因子、高親和性神経成長因子、B

DNF/N-3 増殖因子、NT-3 増殖因子、トロンボポエチン、ペリオスチン、チモシン、骨形態形成タンパク質、インターロイキン、活性化受容体に特異性を有する抗体、それらの変異体、それらのアイソフォーム、それらの断片およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 12】

標的化ドメインが、 10^{-6} M から 10^{-12} M の範囲の解離定数 K_d で、標的分子と結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 13】

標的化ドメインが融合タンパク質のアミノ末端にあり、活性化ドメインが融合タンパク質のカルボキシ末端にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 14】

標的化ドメインが活性化ドメインのアミノ末端にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 15】

標的化ドメインが活性化ドメインのカルボキシ末端にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 16】

標的化ドメインが融合タンパク質のカルボキシ末端にあり、活性化ドメインが融合タンパク質のアミノ末端にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 17】

半減期モジュレータが非免疫原性のタンパク質である、請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 18】

半減期モジュレータがヒト血清アルブミン、アルファ - フェトプロテイン、ビタミン D 結合タンパク質、トランスサイレチン、単一鎖の抗体 Fc ドメイン、プロリン - 、アラニン - 、および / または、セリン - 豊富な配列、アルブミン結合ドメイン抗体、それらの変異体、それらの断片、およびそれらの組合せのうちの一からの配列を含む、請求項 17 に記載の融合タンパク質。

【請求項 19】

半減期モジュレータが血清アルブミンアミノ酸配列と少なくとも 80 % 同一である少なくとも 100 個の連続したアミノ酸を含む、請求項 18 に記載の融合タンパク質。

【請求項 20】

半減期モジュレータが配列番号 10、12、14 ~ 29、45 ~ 49、65 ~ 71 または 105 のいずれか一つに記載されるアミノ酸配列を有する、請求項 18 に記載の融合タンパク質。

【請求項 21】

標的化ドメインがミオシン、心臓ミオシン、DNA、ホスファチジルセリン、P - セレクチン、ICAM - 1、それらの変異体、それらの断片、およびそれらの組合せからなる群から選択される標的分子と結合する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 22】

標的化ドメインがアネキシン、シナプトタグミン I、抗ホスファチジルセリン抗体、PS4A7、ラクトアドヘリン、抗ミオシン抗体、抗 DNA 抗体、それらの変異体、それらの断片、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 23】

抗体が配列番号 1、2、30、73、76 ~ 80 のいずれか一つに記載される配列を有する scFv 抗体である、請求項 22 に記載の融合タンパク質。

【請求項 24】

アネキシンがアネキシン V であり、配列番号 31、81、82 または 83 のいずれか一

つに記載される配列を有する、請求項 22 に記載の融合タンパク質。

【請求項 25】

半減期モジュレータを融合タンパク質に結びつけるコネクタをさらに含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 26】

in vivo で 2 時間から 24 時間の間の半減期を示す、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 27】

in vivo で 24 時間より長い時間の半減期を示す、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 28】

in vivo で 1 週間より長い期間の半減期を示す、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 29】

融合タンパク質が、細胞動員、アポトーシスの抑制、および/または、細胞増殖の誘導を促進する、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 30】

融合タンパク質が、細胞の損傷を防ぎ、細胞の成長を促進し、幹細胞の運動性を促進し、幹細胞の分化を促進する、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 31】

組織が、心臓組織または腎組織、骨、軟骨、間接、皮膚、肝組織、膵臓組織、血球、肺組織、または神経系である、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 32】

さらにリーダーポリペプチドを含む、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 33】

リーダーポリペプチドが、配列番号 41～42、87～91 または 244 に記載される配列を含む、請求項 32 に記載の融合タンパク質。

【請求項 34】

ポリヒスチジン含有ポリペプチドをさらに含む、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 35】

標的化ドメインが配列番号 1、2、30、31、72～73、76～83、85 または 86 のいずれか一つに記載される配列を含む、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 36】

活性化ドメインが配列番号 3～9、32～40 または 50～64 のいずれか一つに記載される配列を含む、請求項 2～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 37】

ポリヒスチジン含有ポリペプチドが、配列番号 43～44、または 92～94 のいずれか一つに記載される配列を有する、請求項 34 に記載の融合タンパク質。

【請求項 38】

活性化ドメインが *NRG1 beta*、*IGF1*、*SDF-1*、*IL-33*、それらの変異体、それらのアイソフォーム、それらの断片およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 11 に記載の融合タンパク質。

【請求項 39】

医薬上好適な担体および治療上有効量の請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 40】

組織再生を調節するように、対象の組織損傷を治療するための、請求項 39 に記載の医

薬組成物。

【請求項 4 1】

(i) 組織の損傷細胞に関する標的分子に結合特異性を有する標的化ドメインであって、該分子は生存細胞の細胞内にあり、損傷細胞の細胞外空間に露出されている；および (i i) 増殖因子受容体に結合特異性を有する活性化ドメイン、を含み、それによって標的化ドメインが組織の損傷細胞に関する標的分子に特異的に結合し、その結果組織の第一の細胞に二重特異的融合タンパク質を標的化し、かつ、それによって活性化ドメインが増殖因子受容体にさらされると、組織の再生を促進するように活性化ドメインが第二の細胞の増殖因子受容体を活性化する、

組織再生または生存を促進するための二重特異的融合タンパク質。

【請求項 4 2】

(i) 標的分子に結合特異性を有する標的化ドメイン； (i i) 受容体に結合特異性を有する活性化ドメイン； (i i i) 二重特異的融合タンパク質の半減期を調節する、半減期モジュレータを含み、それによって標的化ドメインが標的分子に特異的に結合し、その結果組織の第一の細胞に二重特異的融合タンパク質を標的化し、かつ、それによって活性化ドメインが増殖因子受容体にさらされると、組織の再生を促進するように活性化ドメインが第二の細胞の受容体を特異的に活性化する、

組織再生または生存を促進するための二重特異的融合タンパク質。

【請求項 4 3】

標的化ドメインおよび活性化ドメインが同じ細胞に関する分子に結合する、請求項 4 1 または 4 2 に記載の 二重特異的融合タンパク質。

【請求項 4 4】

標的化ドメインおよび活性化ドメインが異なる細胞に関する分子に結合する、請求項 4 1 または 4 2 に記載の 二重特異的融合タンパク質。

【請求項 4 5】

幹細胞をさらに含む、請求項 3 9 に記載の 医薬組成物。

【請求項 4 6】

第一の細胞は生存細胞であり、第二の細胞は損傷細胞または損傷のリスクのある細胞である、請求項 4 2 に記載の 二重特異的融合タンパク質。

【請求項 4 7】

請求項 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質をコードする核酸分子。