

【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6月22日(2006.6.22)

【公表番号】特表2004-501605(P2004-501605A)

【公表日】平成16年1月22日(2004.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2004-003

【出願番号】特願2001-560693(P2001-560693)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (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 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/566

C 1 2 N 5/00 A

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月8日(2006.5.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 配列番号 1 のアミノ酸配列または長さが 50～79 残基である配列番号 1 の断片を含む単離ポリペプチドであって、

ここで、配列番号 1 の 2 番目のアミノ酸残基 Xaa が Thr 又は Ser であり、5 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu 又は Pro であり、6 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro 又は Leu であり、16 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu 又は Gln であり、18 番目のアミノ酸残基 Xaa が Met 又は Leu であり、21 番目のアミノ酸残基が Gly、Asp、Ala 又は Val であり、36 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu 又は Ile であり、54 番目のアミノ酸残基が Pro 又は Arg であり、64 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro 又は Leu であり、73 番目のアミノ酸残基 Xaa が Asp 又は Asn であり；かつ

配列番号 1 の 17 番目のアミノ酸残基が Arg から Cys に変異した残基又は配列番号 1 の 31 番目のアミノ酸残基が Arg から Ile に変異した残基から選択される変異残基を含む、前記ポリペプチド。

【請求項 2】 配列番号 1 の 2 番目のアミノ酸残基 Xaa が Thr であり、5 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu であり、6 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro であり、16 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu であり、18 番目のアミノ酸残基 Xaa が Met であり、21 番目のアミノ酸残基が Gly であり、36 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu であり、54 番目のアミノ酸残基が Pro であり、64 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro であり、かつ 73 番目のアミノ酸残基 Xaa が Asp である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3】 配列番号 1 の断片の長さが 69～79 残基である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4】 配列番号 1 の断片の長さが 79 残基である、請求項 1 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 5】 HER-2 の細胞外ドメイン ECD 上において、4D5 ヒト化モノクローナル抗体（ハーセプチン（登録商標））の結合部位とは異なる部位に結合する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 6】 配列番号 2 のアミノ酸配列又は長さが 80～419 残基である配列番号 2 の断片を含む請求項 4 に記載の単離ポリペプチドであって、ここで、配列番号 2 の 342 番目のアミノ酸残基 Xaa が Thr 又は Ser であり、345 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu 又は Pro であり、346 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro 又は Leu であり、356 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu 又は Gln であり、358 番目のアミノ酸残基 Xaa が Met 又は Leu であり、361 番目のアミノ酸残基が Gly、Asp、Ala 又は Val であり、376 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu 又は Ile であり、394 番目のアミノ酸残基が Pro 又は Arg であり、404 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro 又は Leu であり、413 番目のアミノ酸残基 Xaa が Asp 又は Asn であり；

配列番号 2 の 357 番目のアミノ酸残基が Arg から Cys に変異した残基又は 371 番目のアミノ酸残基が Arg から Ile に変異した残基から選択される変異残基を含み；かつ少なくとも 3 つの N 結合型グリコシル化部位が存在している、前記ポリペプチド。

【請求項 7】 配列番号 2 の 342 番目のアミノ酸残基 Xaa が Thr であり、345 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu であり、346 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro であり、356 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu であり、358 番目のアミノ酸残基 Xaa が Met であり、361 番目のアミノ酸残基が Gly であり、376 番目のアミノ酸残基 Xaa が Leu であり 394 番目のアミノ酸残基が Pro であり、404 番目のアミノ酸残基 Xaa が Pro であり、かつ 413 番目のアミノ酸残基 Xaa が Asp である、請求項 6 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 8】 配列番号 2 の断片の長さが 350～419 残基であり、且つ 4 つの N 結合型グリコシル化部位が存在している、請求項 6 又は 7 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 9】 配列番号 2 の断片の長さが 419 残基である、請求項 6 に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 10】 HER-2 の細胞外ドメイン ECD 上において、4D5 ヒト化モノクローナル抗体（ハーセプチン（登録商標））の結合部位とは異なる部位に結合する、請求項 6～9 のいずれか 1 項に記載の単離ポリペプチド。

【請求項 1 1】 発現したときに、配列が請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードしている単離 DNA。

【請求項 1 2】 発現したときに、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードしている DNA 配列を有する発現ベクターを含む、トランスフェクションされた細胞。

【請求項 1 3】 HER-2 の過剰発現を特徴とする固形ガンの治療用薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドの使用。

【請求項 1 4】 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドと医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】 HER-2 の過剰発現を特徴とする固形ガン組織を標的とする治療薬を調製する方法であって、治療薬を請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の単離ポリペプチドに付着させることを含む、前記方法。

【請求項 1 6】 (a) 抗 p68HER-2 抗体に基づくアッセイを用いて、変異 1 3 又は変異 1 4 から選択される p68HER-2 の ECD IIIa 変異体が体液サンプル中に存在しているかどうかを決定すること、ここで前記アッセイは ELISA、免疫沈降法、免疫組織化学法、ウエスタンブロット解析法からなる群より選択され；ならびに

(b) 歴史データベースを用いて、この p68HER-2 の ECD IIIa 変異体の存在またはその量を、ガンの治療および診断と関連づけること；を含む、診断的アッセイ。

【請求項 1 7】 体液サンプルが血液、血清、尿、リンパ液、唾液、腫瘍組織、胎盤組織、臍帯組織、羊水、絨毛膜絨毛組織、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 6 記載の診断的アッセイ。

【請求項 1 8】 体液中の p185HER-2 の ECD の量を測定することをさらに含む、請求項 1 6 記載の診断的アッセイ。

【請求項 1 9】 p68HER-2 の量と p185HER-2 の ECD の量との比を決定することをさらに含む、請求項 1 8 記載の診断的アッセイ。

【請求項 2 0】 (a) 配列同定アッセイを用いて、体液サンプル中に ECD IIIa 変異体のタンパク質または DNA 配列、すなわち HER-2 のイントロン 8 変異体 DNA 配列が存在しているかどうかを決定すること；ならびに

(b) 歴史データベースを用いて、ECD IIIa 変異体のタンパク質または DNA 配列、すなわち HER-2 のイントロン 8 変異体 DNA 配列の存在を、ガンの治療および診断と関連づけること；を含む、診断的アッセイ。

【請求項 2 1】 体液サンプルが血液、血清、尿、リンパ液、唾液、腫瘍組織、胎盤組織、臍帯組織、羊水、絨毛膜絨毛組織、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 2 0 記載の診断的アッセイ。

【請求項 2 2】 配列同定アッセイを、DNA シークエンシング、PCR アッセイ、ELISA 免疫アッセイ、イムノアッセイ、ハイブリダイゼーション・アッセイ、及びこれらの組み合わせからなる群より選択する、請求項 2 0 記載の診断的アッセイ。

【請求項 2 3】 体液中の p185HER-2 の ECD の量を測定することをさらに含む、請求項 2 0 記載の診断的アッセイ。

【請求項 2 4】 (a) 配列同定アッセイを用いて、HER-2 のイントロン 8 変異体 DNA 配列が存在しているかどうかを決定すること；ならびに

(b) 歴史データベースを用いて、HER-2 のイントロン 8 変異体 DNA 配列の存在を、ガンの治療および診断と関連づけること；を含む、診断的アッセイ。

【請求項 2 5】 体液サンプルが血液、血清、尿、リンパ液、唾液、腫瘍組織、胎盤組織、臍帯組織、羊水、絨毛膜絨毛組織、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 2 4 記載の診断的アッセイ。

【請求項 26】 配列同定アッセイを、DNAシーケンシング、PCRアッセイ、ハイブリダイゼーション・アッセイ、及びこれらの組み合わせからなる群より選択する、請求項 24 記載の診断的アッセイ。

【請求項 27】 体液中の p185HER-2 の ECD の量を測定することをさらに含む、請求項 24 記載の診断的アッセイ。

【請求項 28】 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 12 又は配列番号 13 のいずれかで配列が表わされる p68HER-2 の ECD IIIa 変異体又は HER-2 のイントロン 8 変異体に対して特異的な抗体。

【請求項 29】 p68HER-2 の ECD IIIa 変異体 3 に対して特異的な抗体。

【請求項 30】 (a) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 12 又は配列番号 13 のいずれかで配列が表わされる p68HER-2 の ECD IIIa 変異体又は HER-2 のイントロン 8 変異体に対して特異的に結合するモノクローナル抗体又はその抗原結合断片；および

(b) (a) の抗体又は断片の結合を検出できる検出可能な標識；を含む、診断キット。

【請求項 31】 標識を、酵素、放射性標識、発色団、化学発光タグ、及び蛍光発光体からなる群より選択する、請求項 30 に記載の診断キット。