

【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22年5月6日(2010.5.6)

【公表番号】特表2007-523598(P2007-523598A)

【公表日】平成19年8月23日(2007.8.23)

【年通号数】公開・登録公報2007-032

【出願番号】特願2006-501345(P2006-501345)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/475 (2006.01)

C 0 7 K 14/78 (2006.01)

C 0 7 K 14/65 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (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 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/07 (2010.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/27 (2006.01)

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 L 15/16 (2006.01)

A 6 1 L 15/64 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/475

C 0 7 K 14/78

C 0 7 K 14/65

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

C 1 2 N 5/00 E

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/36

A 6 1 L 27/00 C

A 6 1 L 27/00 Z

A 6 1 L 15/01

A 6 1 L 15/04

A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 35/04

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年3月19日(2010.3.19)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 成長因子、または成長因子の少なくとも 1 つのドメインであって同族の成長因子受容体に結合し得るドメイン、および

(i i) ヘパリン結合ドメイン (H B D) を含まず、かつ、非共有結合により会合したタンパク質複合体において前記成長因子または成長因子結合タンパク質に結合する能力を維持している、V N または F N の少なくとも 1 つのインテグリン結合ドメインを含んでなる単離タンパク質複合体。

【請求項 2】

前記成長因子は I G F - I または I G F - I I である、請求項 1 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 3】

前記 I G F - I または I G F - I I の少なくとも 1 つのドメインは I 型 I G F 受容体に結合し得る、請求項 2 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 4】

前記成長因子は I G F - I であり、同族の成長因子受容体に結合し得る I G F - I の少なくとも 1 つのドメインが配列番号 3 の I G F - I の 2 4 番目の残基を含む、請求項 2 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 5】

前記 2 4 番目の残基はロイシンではない、請求項 4 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 6】

I G F B P をさらに含む、請求項 4 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 7】

I G F B P は I G F B P 1、I G F B P 2、I G F B P 3、I G F B P 4、I G F B P 5 および I G F B P 6 からなる群から選択される、請求項 6 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 8】

I G F B P は I G F B P 3 および I G F B P 5 から選択される、請求項 7 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 9】

成長因子は I G F - I I であり、同族の成長因子受容体に結合し得る I G F - I I の少なくとも 1 つのドメインが I G F - I I の 2 7 番目の残基を含む、請求項 2 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 1 0】

2 7 番目の残基はロイシンではない、請求項 9 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 1 1】

H B D を含まない V N は天然に生じる種類の V N である、請求項 1 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 1 2】

HBDを含まないVNはVNの短縮型断片である、請求項1に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項13】

HBDを含まないVNは、HBDが欠失または突然変異しているVNまたはVN断片である、請求項1に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項14】

前記VNまたはFNの少なくとも1つのインテグリン結合ドメインは、配列番号2の成熟VNタンパク質の53～64番目の残基に相当するポリ陰イオン性アミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項15】

前記インテグリン結合ドメインは V_3 インテグリン結合ドメインである、請求項14に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項16】

前記インテグリン結合ドメインは V_3 インテグリン結合ドメインまたは V_5 インテグリン結合ドメインである、請求項15に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項17】

合成キメラタンパク質の形態の単離タンパク質複合体であって、

(i) 成長因子、または成長因子の少なくとも1つのドメインであって同族の成長因子受容体に結合し得るドメイン、および

(ii) ヘパリン結合ドメイン(HBD)を含まないことを特徴とする、ビトロネクチン(VN)もしくはフィブロネクチン(FN)、またはVNもしくはFNの少なくとも1つのインテグリン結合ドメイン
のアミノ酸配列を含む、単離タンパク質複合体。

【請求項18】

前記インテグリン結合ドメインは V_3 インテグリン結合ドメインである、請求項17に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項19】

前記インテグリン結合ドメインは V_3 インテグリン結合ドメインまたは V_5 インテグリン結合ドメインである、請求項18に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項20】

ビトロネクチン(VN)もしくはフィブロネクチン(FN)、またはVNもしくはFNの前記少なくとも1つのインテグリン結合ドメインが、配列番号2の成熟VNタンパク質の53～64番目の残基に相当するポリ陰イオン性アミノ酸配列を含まないことを特徴とする、請求項17に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項21】

前記成長因子はIGF-IまたはIGF-IIである、請求項17に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項22】

前記成長因子はIGF-Iである、請求項21に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項23】

IGFBPのアミノ酸配列を含まない、請求項22に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項24】

同族の成長因子受容体に結合し得るIGF-Iの前記少なくとも1つのドメインは配列番号3のIGF-Iの24番目の残基を含む、請求項22に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項25】

配列番号2のビトロネクチンの1～52番目のアミノ酸残基を含む、請求項17に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項26】

配列番号2のビトロネクチンの1～130番目のアミノ酸残基を含む、請求項17に記

載の単離タンパク質複合体。

【請求項 27】

配列番号 2 の ビトロネクチンの 1 ~ 3 4 6 番目のアミノ酸残基を含む、請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 28】

配列番号 2 の ビトロネクチンの 1 ~ 3 7 9 番目のアミノ酸残基を含む、請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 29】

配列番号 2 の ビトロネクチンの 1 ~ 4 5 9 番目のアミノ酸残基を含む、請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 30】

配列番号 2 の ビトロネクチンの 6 5 ~ 4 5 9 番目のアミノ酸残基を含む、請求項 25 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 31】

配列番号 2 の ビトロネクチンの 4 7 ~ 3 7 9 番目のアミノ酸残基をさらに含む、請求項 26 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 32】

配列番号 2 の ビトロネクチンの 3 4 7 ~ 4 5 9 番目のアミノ酸残基をさらに含む、請求項 26 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 33】

配列番号 2 の I G F - I の 4 ~ 7 0 番目のアミノ酸残基を含む、請求項 22 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 34】

配列番号 2 の I G F - I の 1 ~ 7 0 番目のアミノ酸残基を含む、請求項 22 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 35】

少なくとも 1 つのリンカー配列をさらに含む、請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 36】

前記リンカー配列はプロテアーゼ切断部位を含む、請求項 35 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 37】

前記リンカー配列は、

(i) G l y₄ S e r (配列番号 4)、

(i i) G l y₄ S e r₃ (配列番号 5)、

(i i i) (G l y₄ S e r)₃ (配列番号 6)、

(i v) L e u I l e L y s M e t L y s P r o (配列番号 7)、および

(v) G l n P r o G l n G l y L e u A l a L y s (配列番号 8)

からなる群から選択される、請求項 35 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 38】

配列番号 2 の V N のアミノ酸配列中に 1 つまたは複数の突然変異を含む、請求項 1 または 17 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 39】

突然変異は、(i) T 5 0 A、(i i) T 5 7 A、(i i i) T 5 0 E、(i v) T 5 7 E、(v) S 3 7 8 E、(v i) S 3 7 8 A、および (v) S 3 6 2 E、からなる群から選択される、請求項 38 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 40】

配列番号 9 ~ 22 のいずれかに記載されているアミノ酸配列を含む、請求項 22 に記載の単離タンパク質複合体。

【請求項 41】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の該単離タンパク質複合体をコードする単離核酸。

【請求項 42】

ベクター中の 1 つまたは複数の調節ヌクレオチド配列に作動可能なように連結された請求項 41 に記載の単離核酸を含んでなる遺伝子構築物。

【請求項 43】

前記単離核酸がプロモーターに作動可能なように連結された発現構築物である、請求項 42 に記載の遺伝子構築物。

【請求項 44】

請求項 43 に記載の遺伝子構築物を含む宿主細胞。

【請求項 45】

請求項 1 または請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体ならびに薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる薬学的組成物。

【請求項 46】

請求項 1 または請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体を、含浸、被覆、またはその他の方法で含む、外科用移植片、足場材、または人工器官。

【請求項 47】

請求項 1 または請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体を含む創傷被覆材または熱傷被覆材。

【請求項 48】

in vitroにおいて細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかの促進方法であって、細胞により発現される成長因子受容体およびインテグリン受容体の両方に結合することにより前記細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを誘導し、増強し、またはそうでなければ促進するために、請求項 1 または請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体を用いる工程を含む方法。

【請求項 49】

細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを促進する薬学的組成物であって、細胞により発現される成長因子受容体およびインテグリン受容体の両方に結合することにより前記細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを誘導し、増強し、またはそうでなければ促進する請求項 1 または請求項 17 に記載の単離タンパク質複合体を含む薬学的組成物。

【請求項 50】

動物に投与することにより in situで細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを促進する、請求項 49 に記載の薬学的組成物。

【請求項 51】

上皮細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを誘導し、増強し、またはそうでなければ促進することによって、in situでの創傷治癒を促すための、予防的または治療的に用いられる請求項 49 に記載の薬学的組成物。

【請求項 52】

前記動物がヒトである請求項 51 に記載の薬学的組成物。

【請求項 53】

in vitroにおいて細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを防止する方法であって、IGF IもしくはIGF IIおよびビトロネクチンもしくはフィブロネクチンを含むタンパク質複合体による1型IGF受容体およびインテグリン受容体の両方の結合および活性化を防止、抑制、またはそうでなければ低減する工程を含む方法。

【請求項 54】

細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを防止する薬学的組成物であって、IGF IもしくはIGF IIおよびビトロネクチンもしくはフィブロネクチンを含むタンパク質複合体による1型IGF受容体およびインテグリン受容体の両方の結合および活性化を防止、抑制、またはそうでなければ低減する前記タンパク質複合体のアンタゴニスト

を含む薬学的組成物。

【請求項 5 5】

動物における *in situ* での転移性がん細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかを防止または抑制するために、予防的または治療的に用いられる請求項 5 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 6】

癌は乳がんである請求項 5 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 7】

前記医薬が動物における *in situ* での過形成性の瘢痕および乾癬のうち少なくともいずれかを防止または抑制するために、予防的または治療的に用いられる請求項 5 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 8】

前記動物はヒトである請求項 5 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 9】

成長因子およびビトロネクチンまたはフィブロネクチンを含むタンパク質複合体のアゴニストまたはアンタゴニストである分子を設計し、同定し、または作製するための請求項 1 または請求項 1 7 に記載の単離タンパク質複合体の使用方法。

【請求項 6 0】

I G F - I I およびビトロネクチン、または I G F - I、I G F B P およびビトロネクチンを含むタンパク質複合体のアゴニストを作製するための請求項 5 9 に記載の使用方法。

【請求項 6 1】

I G F - I I およびビトロネクチン、または I G F - I、I G F B P およびビトロネクチンを含むタンパク質複合体のアンタゴニストを作製するための請求項 5 9 に記載の使用方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 4】

別の実施形態では、I G F : V N 複合体または I G F : I G F B P : V N 複合体による I G F - I R および V N 受容体の結合を防止または抑制するアンタゴニストが作製される。このような分子は、細胞の移動および増殖のうち少なくともいずれかの阻害剤としての有用性を有することにより、有用な抗腫瘍剤を構成する可能性があり、そして皮膚細胞の異常増殖に起因する皮膚障害、例えば乾癬および過形成性瘢痕形成の治療においても有用性を有し得る。