

【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19年11月15日(2007.11.15)

【公表番号】特表2002-534995(P2002-534995A)

【公表日】平成14年10月22日(2002.10.22)

【出願番号】特願2000-595705(P2000-595705)

【国際特許分類】

C 12 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 07 K	14/47	(2006.01)
C 12 N	1/15	(2006.01)
C 12 N	1/19	(2006.01)
C 12 N	1/21	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)
G 01 N	33/566	(2006.01)
G 01 N	33/577	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)

【F I】

C 12 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
C 07 K	14/47	
C 12 N	1/15	
C 12 N	1/19	
C 12 N	1/21	
G 01 N	33/50	G
G 01 N	33/50	R
G 01 N	33/53	B
G 01 N	33/566	
G 01 N	33/577	B
A 6 1 K	37/02	
C 12 N	5/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月12日(2007.9.12)

【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】少なくとも 10^8 の親和性でHER-2の細胞外ドメインECDに結合する、配列番号1の配列から取られる50~79個のアミノ酸を有する単離されたポリペプチド。

【請求項2】前記単離されたポリペプチドが、69~79個の長さのアミノ酸である請求項1記載の単離されたポリペプチド。

【請求項3】配列番号1において、

(a) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり；

(b) 位置 2 での Xaa が Ser であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり；

(c) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Pro であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり；

(d) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Leu であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり；

(e) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Gln であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり；

(f) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Leu であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり：

(g) 位置2でのXaaがThrであり、位置5でのXaaがLeuであり、位置6でのXaaがProであり、位置16でのXaaがLeuであり、位置18でのXaaがMetであり、位置21でのXaaがAla、Val及びGlu間から選択され、位置36でのXaaがLeuであり、位置54でのXaaがProであり、位置64でのXaaがProであり、そして位置73でのXaaがAspであり：

(h) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Ile であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり：

(i) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Arg であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり：

(j) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Leu であり、そして位置 73 での Xaa が Asp であり：

(k) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Pro であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asn であり；そして

(1) 位置 2 での Xaa が Thr であり、位置 5 での Xaa が Leu であり、位置 6 での Xaa が Leu であり、位置 16 での Xaa が Leu であり、位置 18 での Xaa が Met であり、位置 21 での Xaa が Gly であり、位置 36 での Xaa が Leu であり、位置 54 での Xaa が Pro であり、位置 64 での Xaa が Pro であり、そして位置 73 での Xaa が Asn である単離されたポリペプチド間から選択される請求項 1 記載の単離されたポリペプチド。

【請求項4】 C末端の79個のアミノ酸が存在し、そして少なくとも3個のN-結合され

たグリコシル化部位が存在する、配列番号2の配列から取られる80～419個のアミノ酸を有する単離され、そしてグリコシル化されたポリペプチド。

【請求項5】 前記単離されたポチペプチドが、350～419個の長さのアミノ酸であり、そして4個のN-結合されたグリコシル化部位が存在する請求項4記載の単離され、そしてグリコシル化されたポリペプチド。

【請求項6】 配列番号2において、

(a) 位置324でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(b) 位置342でのXaaがSerであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(c) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがProであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(d) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがLeuであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(e) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがGlnであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(f) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがLeuであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(g) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがAla、Val及びGlu間から選択され、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(h) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがIleであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(i) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがArgであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(j) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがLeuであり、そして位置413でのXaaがAspであり；

(k) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがProであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAsnであり；そして

(1) 位置342でのXaaがThrであり、位置345でのXaaがLeuであり、位置346でのXaaがLeuであり、位置356でのXaaがLeuであり、位置358でのXaaがMetであり、位置361でのXaaがGlyであり、位置376でのXaaがLeuであり、位置394でのXaaがProであり、位置404でのXaaがProであり、そして位置413でのXaaがAsnである単離されたポリペプチド間から選択される請求項4記載の単離されたポリペプチド。

【請求項7】 請求項1～6のいずれか1項記載のポリペプチドを、発現に基づいてコードする単離されたDNA配列。

【請求項8】 請求項1又は4記載のポリペプチドを、発現に基づいてコードするDNA配列を有する発現ベクターを含んで成るトランスフェクトされた細胞。

【請求項9】 HER-2の過剰発現により特徴づけられる固形腫瘍を処理するための薬剤の製造のためへの剤の使用であって、前記剤が、(a)請求項1記載のポリペプチド；(b)請求項4記載のポリペプチド；(c)(a)及び(b)の組合せ；及び(d)(a)及び/又は(b)、及びHER-2の細胞外ドメイン(ECD)に結合するモノクローナル抗体の組合せ間から選択されることを特徴とする使用。

【請求項10】 HER-2の過剰発現により特徴づけられる固形腫瘍を処理するためへの剤の使用であって、前記剤が、(a)請求項1記載のポリペプチド；(b)請求項4記載のポリペプチド；(c)(a)及び(b)の組合せ；及び(d)(a)及び/又は(b)、及びHER-2の細胞外ドメイン(ECD)に結合するモノクローナル抗体の組合せ間から選択されることを特徴とする使用。

【請求項11】 HER-2を過剰発現する固形腫瘍が、乳癌、小細胞肺癌、卵巣癌及び結腸癌から成る群から選択される請求項9又は10記載の使用。

【請求項12】 前記剤が、配列番号1の配列から取られる50～79個のアミノ酸を有する単離されたポリペプチドである請求項9又は10記載の使用。

【請求項13】 前記剤が、配列番号1の配列から取られる50～79個のアミノ酸を有する単離されたポリペプチド、及びHER-2のECDに結合するモノクローナル抗体の組合せである請求項9又は10記載の使用。

【請求項14】 (a)請求項1記載のポリペプチド；(b)請求項4記載のポリペプチド；(c)前記(a)及び(b)の組合せ；及び(d)前記(a)及び/又は(b)、及びHER-2の細胞外ドメイン(ECD)に結合するモノクローナル抗体の組合せ、から選択される剤、及び医薬的に許容できるキャリヤーを含んで成る、HER-2を過剰発現する固形腫瘍を処理するための医薬組成物。

【請求項15】 前記剤が、配列番号1の配列から取られる50～79個のアミノ酸を有する単離されたポリペプチドである請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】 前記剤が、配列番号1の配列から取られる50～79個のアミノ酸を有する単離されたポリペプチド、及びHER-2の細胞外ドメインECEに結合するモノクローナル抗体の組み合わせである請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】 HER-2の過剰発現により特徴づけられる固形腫瘍組織に治療剤を標的化するための方法であって、請求項1又は2記載の単離されたポリペプチドに、前記治療剤を結合することを含んで成る方法。

【請求項18】 HER-2を過剰発現する腫瘍についての腫瘍処理の予後を決定するための方法であって、血液、血清、水、リンパ、唾液、腫瘍組織及びそれらの組合せ間から選択された体液のサンプルにおいて、ELISA、免疫沈澱、免疫組織化学及びウェスタン分析から選択された抗体に基づくアッセイを用いて、十分にグリコシル化される場合、68kDaである請求項4記載のポリペプチドの量を測定することを含んで成る方法。

【請求項19】 サンプルにおけるp185HER-2 ECDの量を測定することをさらに含んで成る請求項18記載の方法。

【請求項20】 グリコシル化される場合、68kDaである請求項4記載のポリペプチドの量と、p185HER-2の量との間の比較を決定することをさらに含んで成り、それにより、グリコシル化される場合、68kDaである請求項4記載のポリペプチドのp185HER-2に対する比率が高いほど、患者の予後が良好である請求項19記載の方法。

【請求項 2 1】 配列番号11で示されるアミノ酸配列を含んで成る単離されたポリペプチド。

【請求項 2 2】 配列番号12で示されるアミノ酸配列を含んで成る単離されたポリペプチド。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 6】

配列番号1における可変性アミノ酸位置に対する特定のアミノ酸変化（図8の最も共通するDNA配列に対しての）は、次の通りである：変異体1、Xaa(2)(Thr Ser)；変異体2、Xaa(5)(Leu Pro)；変異体3、Xaa(6)(Pro Leu)；変異体4、Xaa(16)(Leu Gln)；変異体5、Xaa(18)(Met Leu)；変異体6、Xaa(21)(Gly)；変異体7、Xaa(36)(Leu Ile)；変異体8、Xaa(54)(Pro Arg)；変異体9、Xaa(64)(Pro Leu)；及び変異体10、Xaa(73)(Asp Asn)。同じ置換が、配列番号2におけるその対応する可変性アミノ酸位置に適用される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2002534995000001.app