

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-502314(P2005-502314A)

【公表日】平成17年1月27日(2005.1.27)

【年通号数】公開・登録公報2005-004

【出願番号】特願2002-570736(P2002-570736)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 43/00

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 K 14/54

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/02 C

A 6 1 K 37/02

C 1 2 N 5/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月9日(2005.2.9)

【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】

第1の哺乳動物種の自己タンパク質に由来するB細胞エピトープ、および第1の哺乳動物種とは異なる哺乳動物種の類似したタンパク質の配列を生じさせる変異を有し、その結果として、第1の哺乳動物種において、B細胞エピトープが誘導された天然タンパク質を認識する免疫応答を引き出すことができるキメラ組換えタンパク質の、B細胞の免疫寛容を破

壊することにより第1の哺乳動物種の体内で該自己タンパク質に対する免疫応答を引き出すためのワクチンの製造における使用。

【請求項2】

第1の哺乳動物種の自己タンパク質に由来するB細胞エピトープが、第2の哺乳動物種由来の類似したタンパク質のフレームワーク中に置換によってグラフトされており、その結果として、B細胞エピトープの起源となった該動物種において、B細胞エピトープが誘導された天然タンパク質を認識する免疫応答を引き出すことができるキメラ組換えタンパク質の、B細胞の免疫寛容を破壊することにより第1の哺乳動物種の体内で該自己タンパク質に対する免疫応答を引き出すためのワクチンの製造における使用。

【請求項3】

前記タンパク質が保存された表面領域および表面に露出していない領域に導入された変異を含んでなり、前記変異は類似したタンパク質の配列を生じさせるものであり、その結果として、前記タンパク質は、自己タンパク質の起源となった該動物種において、該自己タンパク質に対する免疫応答を引き出すことができるようになる、請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】

前記タンパク質がヒトタンパク質であり、そのアミノ酸配列は類似した非ヒトタンパク質由来の5個より多い連続したアミノ酸の配列を生じさせるように変異させてあり、ここで、該変異は、ヒトタンパク質の表面に露出していない領域にある天然ヒトアミノ酸配列の1個より多いアミノ酸を置換するものであって、生理学的条件下の水溶液中で折りたたまれた天然の活性タンパク質の表面にある残基には存在しない、請求項1～3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項5】

前記免疫応答が中和抗体応答である、請求項1～4のいずれか1項に記載の使用。

【請求項6】

前記タンパク質またはB細胞エピトープがヒトサイトカイン由来のものである、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用。

【請求項7】

前記ヒトサイトカインが4-ヘリカルサイトカインである、請求項6に記載の使用。

【請求項8】

前記ヒトサイトカインがIL-4またはIL-13である、請求項7に記載の使用。

【請求項9】

前記ヒトサイトカインがIL-13であり、前記ワクチンが喘息治療用である、請求項8に記載の使用。

【請求項10】

ヒトタンパク質のアミノ酸配列が、類似した非ヒトタンパク質由来の5個より多い連続したアミノ酸の配列を生じさせるように変異させてあり、ここで、天然ヒト配列の1個より多いアミノ酸が、それぞれヒトタンパク質の表面に露出していない領域において置換されているが、生理学的条件下の水溶液中で折りたたまれた天然の活性タンパク質の表面にある残基においては置換されていない、上記ヒトタンパク質のアミノ酸配列を含んでなる組換えキメラタンパク質。

【請求項11】

前記ヒトタンパク質のアミノ酸配列は、表面に露出されたB細胞エピトープを保存しつつ、該ヒトタンパク質の表面に露出していない領域を、類似した非ヒトタンパク質由来の同等の配列で置換するように変異させてある、請求項10に記載の組換えタンパク質。

【請求項12】

前記ヒトタンパク質がIL-4である、請求項10または11に記載の組換えタンパク質。

【請求項13】

前記ヒトタンパク質がIL-13である、請求項10または11に記載の組換えタンパク質。

【請求項 1 4】

下記の1以上の置換またはその保存的置換を含む置換を有する、請求項 1 3 に記載の組換え変異型ヒトIL-13。

R	K	30位
V	S	37位
Y	F	63位
A	V	65位
E	D	68位
E	Y	80位
K	R	81位
M	I	85位
G	H	87位
Q	H	113位
V	I	115位
D	K	117位

【請求項 1 5】

2 以上の前記置換を有する、請求項 1 4 に記載の変異型ヒトIL-13。

【請求項 1 6】

全部の前記置換またはその保存的置換を含む置換を有する、請求項 1 4 に記載の組換え変異型ヒトIL-13。

【請求項 1 7】

下記の 1 以上の配列：

```

L K E L I E E L S N
F C V A L D S L
A I Y R T Q R I L H G
K I E V A H F I T K L L

```

または1以上の保存的置換を含んでなる該配列の改変体を有する、請求項 1 2 に記載の変異型ヒトIL-13。

【請求項 1 8】

図 9 に示す配列を有する、請求項 1 7 に記載の変異型ヒトIL-13。

【請求項 1 9】

請求項 1 0 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 2 0】

DNAであり、プロモーターと機能的に連結されている、請求項 1 9 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 1】

請求項 1 9 または 2 0 に記載のポリヌクレオチドを含有するベクター。

【請求項 2 2】

請求項 1 9 もしくは 2 0 に記載のポリヌクレオチド、または請求項 2 1 に記載のベクターにより形質転換された宿主。

【請求項 2 3】

請求項 1 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載のタンパク質、ポリヌクレオチド、またはベクターを、製薬上許容される担体または賦形剤と共に含んでなる、医療用のワクチン組成物。

【請求項 2 4】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドをさらに含んでなる、請求項 2 3 に記載のワクチン組成物。

【請求項 2 5】

免疫刺激性オリゴヌクレオチドが次の群：

オリゴ1(配列番号1)：TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT (CpG 1826)

オリゴ2(配列番号2): TCT CCC AGC GTG CGC CAT (CpG 1758)

オリゴ3(配列番号3): ACC GAT GAC GTC GCC GGT GAC GGC ACC ACG

オリゴ4(配列番号4): TCG TCG TTT TGT CGT TTT GTC GTT (CpG 2006)

オリゴ5(配列番号5): TCC ATG ACG TTC CTG ATG CT (CpG 1668)

から選択されたものである、請求項 2 4 に記載のワクチン組成物。

【請求項 2 6】

B細胞の免疫寛容を破壊することによりヒト体内で自己抗原に対する免疫応答を引き出すためのワクチンの製造における、請求項 1 0 または 1 1 に記載のタンパク質の使用。

【請求項 2 7】

IL-13が媒介する疾患の治療用医薬の製造における、請求項 1 2 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のタンパク質の使用。

【請求項 2 8】

喘息治療用である、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 9】

請求項 1 0 または 1 1 に記載のタンパク質の調製方法であって、

1. 抗体応答が望まれる自己(典型的にはヒト)タンパク質の1以上の領域を同定すること；
2. 該自己タンパク質のアミノ酸配列を同定すること；
3. 類似したタンパク質のアミノ酸配列を同定すること；

ステップ 1 で同定された標的領域(そのアミノ酸配列はステップ 2 で同定された配列から得られる)の少なくとも1つ、およびステップ 3 で同定された配列からの十分なアミノ酸を含んでなるキメラ分子を組換えDNA技法により構築することを含んでなり、その結果として得られるタンパク質が自己タンパク質と類似した形状へと折りたたまれることが可能となり、それによって該変異タンパク質が自己タンパク質を認識する免疫応答を引き出すことができるようになる、上記方法。

【請求項 3 0】

B細胞の免疫寛容を破壊することによりヒト体内で自己抗原に対する免疫応答を引き出すための自己タンパク質ワクチンの製造方法であって、(a) ヒトタンパク質を取得し、(b) そのヒトタンパク質のアミノ酸配列を、類似した非ヒトタンパク質由来の5個より多い連続したアミノ酸の配列を生じさせるように変異させることを含んでなり、ここで、天然のヒト配列の1個より多いアミノ酸が、それぞれヒトタンパク質の表面に露出していない領域において置換されるが、生理学的条件下の水溶液中で折りたたまれた天然の活性タンパク質の表面にある残基においては置換されない、上記方法。

【請求項 3 1】

(a) ヒトタンパク質を取得し、(b) 表面に露出されたB細胞エピトープを保存しつつ、表面に露出していないアミノ酸を、ヒト以外の哺乳動物種からの類似したタンパク質由来の同等のアミノ酸と置換することを含んでなる、請求項 3 0 に記載の自己タンパク質ワクチンの製造方法。

【請求項 3 2】

ヒトタンパク質の保存された表面領域、および表面に露出していない領域に導入された変異を含むキメラ組換えタンパク質を調製し、ただし、該変異は、該タンパク質がヒトにおいてヒトタンパク質に対する免疫応答を引き出すことができるように、類似したタンパク質の配列を生じさせるものであり、次いで、該キメラ組換え抗原を処方してワクチン製剤とすることを含んでなる、自己ワクチンの製造方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のキメラ組換えタンパク質をコードするポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドを含むベクターの、B細胞の免疫寛容を破壊するためのワクチンの製造における使用。