

【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31年2月21日 (2019.2.21)

【国際公開番号】W02016/092865

【年通号数】公開・登録公報2017-036

【出願番号】特願2016-563527(P2016-563527)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (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 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/18 Z N A

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 M 1/34 F

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 25/28

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月14日 (2018.12.14)

【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】

2 2 位及び 2 3 位のアミノ酸にターン構造を有する A β を極めて特異的に認識するが、A β の 2 1 位及び 2 2 位のアミノ酸におけるターン構造、A β の 2 3 位及び 2 4 位のアミノ酸におけるターン構造、A β の 2 4 位及び 2 5 位のアミノ酸におけるターン構造、A β の 2 5 位及び 2 6 位のアミノ酸におけるターン構造、並びに A β の 3 5 位及び 3 6 位のアミノ酸におけるターン構造を有する A β は認識しない抗体又はその免疫反応性断片であって、2 2 位及び 2 3 位のアミノ酸にターン構造を有する A β への結合に対する、A β の 2 1 位及び 2 2 位のアミノ酸におけるターン構造、A β の 2 3 位及び 2 4 位のアミノ酸におけるターン構造、A β の 2 4 位及び 2 5 位のアミノ酸におけるターン構造、A β の 2 5 位及び 2 6 位のアミノ酸におけるターン構造、並びに A β の 3 5 位及び 3 6 位のアミノ酸に

おけるターン構造を有するA β への結合の交差反応率が10%以下である抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項2】

A β の21位及び22位のアミノ酸におけるターン構造を有するA β 、A β の23位及び24位のアミノ酸におけるターン構造を有するA β 、A β の24位及び25位のアミノ酸におけるターン構造を有するA β 、A β の25位及び26位のアミノ酸におけるターン構造を有するA β 、並びにA β の35位及び36位のアミノ酸におけるターン構造を有するA β が、それぞれ、A21P-A β 42、E22V-A β 42、D23P-A β 42、V24P-A β 42、G25P-A β 42、並びにM35P-A β 42である、請求項1に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項3】

E22P-A β 42への結合に対する、A21P-A β 42、E22V-A β 42、D23P-A β 42、V24P-A β 42、G25P-A β 42、及びM35P-A β 42への結合の交差反応率が、それぞれ、0.3%以下、0.3%以下、0.5%以下、0.4%以下、0.6%以下、及び0.7%以下である、請求項2に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項4】

E22P-A β 42への結合についてELISA又はEIAにより検出された強度が、A21P-A β 42、E22V-A β 42、D23P-A β 42、V24P-A β 42、G25P-A β 42、並びにM35P-A β 42への結合についてELISA又はEIAにより検出された強度の3倍以上である、請求項1～請求項3のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項5】

E22P-A β 42との結合定数が、10nM以下である、請求項1～請求項4のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項6】

更に、A β のオリゴマーを認識する、請求項1～請求項5のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項7】

A β のオリゴマーがダイマーである、請求項6に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項8】

A β がA β 42である、請求項1～請求項7のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項9】

VHが、配列番号4に記載のアミノ酸配列を有し、かつ、VLが配列番号11に記載のアミノ酸配列を有する抗体が結合するエピトープを極めて特異的に認識するが、VHが、配列番号4に記載のアミノ酸配列を有し、かつ、VLが配列番号11に記載のアミノ酸配列を有する抗体が結合しないエピトープを認識しない、請求項1～請求項8のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項10】

VHが、配列番号4に記載のアミノ酸配列を有し、かつ、VLが配列番号11に記載のアミノ酸配列を有する抗体とその抗原との結合を競合阻害するが、VHが、配列番号4に記載のアミノ酸配列を有し、かつ、VLが配列番号11に記載のアミノ酸配列を有する抗体が結合しないエピトープには結合しない、請求項1～請求項8のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項11】

重鎖可変領域のCDR1、CDR2、及びCDR3が、それぞれ、配列番号5、配列番号6、及び配列番号7に記載のアミノ酸配列を有し、かつ、

軽鎖可変領域のCDR1、CDR2、及びCDR3が、それぞれ、配列番号12、配列番号13、及び配列番号14に記載のアミノ酸配列を有する、請求項1～請求項10のい

ずれか 1 項に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項 1 2】

V H が、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有し、かつ、V L が配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列を有する、請求項 1 1 に記載の抗体又はその免疫反応性断片。

【請求項 1 3】

配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する抗体又はその免疫反応性断片をコードする核酸分子。

【請求項 1 4】

配列番号 1 の 1 2 6 番目～4 7 9 番目のヌクレオチド配列からなる核酸分子である、請求項 1 3 に記載の核酸分子。

【請求項 1 5】

配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列を有する抗体又はその免疫反応性断片をコードする核酸分子。

【請求項 1 6】

配列番号 8 の 1 3 0 番目～4 6 5 番目のヌクレオチド配列からなる核酸分子である、請求項 1 5 に記載の核酸分子。

【請求項 1 7】

請求項 1 3 及び請求項 1 5 に記載の核酸分子、又は、請求項 1 4 及び請求項 1 6 に記載の核酸分子を含有するベクター。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 1 9】

請求項 1 ～請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその免疫反応性断片を含有する医薬組成物。

【請求項 2 0】

A D の予防用、治療用又は改善用である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

A D 患者の認知機能を改善するための、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

A D 患者の記憶障害を改善するための、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ～請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその免疫反応性断片を含有する診断用組成物。

【請求項 2 4】

A D の診断に使用するための請求項 2 3 に記載の診断用組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ～請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその免疫反応性断片を含有する、A β の毒性コンホマーを測定するためのキット。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその免疫反応性断片を含有する、A β の毒性コンホマーの測定に使用するための組成物。

【請求項 2 7】

以下のステップを備える、A D の診断のための情報を提供する方法：

- a) 被験者由来の試料と、少なくとも 1 つの請求項 1 ～請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその免疫反応性断片とを *in vitro* で接触させるステップ、
- b) 前記抗体又はその免疫反応性断片と結合した抗原のレベルを測定するステップ、並びに、
- c) 決定された抗原レベルから、前記被験者における A D の有無又は程度を診断するステップ。

ここで、請求項 1 ～請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその免疫反応性断片に

結合する抗原のレベルが健常人由来の試料における同レベルと比較して高い場合には、A Dに罹患している可能性が高いと診断される、方法。

【請求項 28】

以下のステップを備える、A Dの診断のための情報を提供する方法：

- a) 被験者由来の試料と、少なくとも1つの請求項1～請求項12のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片とを接触させるステップ、
- b) 前記抗体又はその免疫反応性断片と結合した抗原のレベルを測定するステップ、
- c) A β の構造非特異的な抗A β 抗体と被験者由来の試料とを接触させ、その結合物の量を測定することにより、被験者由来の試料における総A β 量を測定するステップ、並びに、
- d) 被験者由来の試料における、請求項1～請求項12のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片に結合する抗原のレベルと総A β のレベルの比を計算し、決定された比から、前記被験者におけるA Dの有無又は程度を判定するステップ、

ここで、総A β のレベルに対する、請求項1～請求項12のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片に結合する抗原のレベルが健常人由来の試料における同比と比較して高い場合には、A Dに罹患している可能性が高いと判定される、方法。

【請求項 29】

検体中のアミロイド β の毒性コンホマーの存否を決定する方法であって、

- (a) 請求項1～請求項12のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片と検体とを接触させるステップ、
- (b) 前記抗体又はその免疫反応性断片へ結合したアミロイド β の毒性コンホマーを検出するステップ、
- (c) 前記ステップにおいてアミロイド β の毒性コンホマーが検出された場合には、検体中にアミロイド β の毒性コンホマーが存在すると判定し、前記ステップにおいてアミロイド β の毒性コンホマーが検出されなかった場合には、検体中にアミロイド β の毒性コンホマーが存在しないと判定するステップを備える、方法。

【請求項 30】

検体中のアミロイド β の毒性コンホマーのレベルを決定する方法であって、

- (a) 請求項1～請求項12のいずれか1項に記載の抗体又はその免疫反応性断片と検体とを接触させるステップ、
- (b) 前記抗体又はその免疫反応性断片へ結合したアミロイド β の毒性コンホマー量を測定するステップ、
- (c) 前記検出された毒性コンホマー量から、検体中のアミロイド β の毒性コンホマーのレベルを算出するステップを備える、方法。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JPWO2016092865A5	公开(公告)日	2019-02-21
申请号	JP2016563527	申请日	2015-12-14
[标]申请(专利权)人(译)	国立大学法人京都大学 株式会社 免疫生物研究所		
申请(专利权)人(译)	国立大学法人京都大学 国立大学法人千叶 株式会社 免疫生物研究所		
[标]发明人	入江一浩 村上一馬 清水孝彦 泉尾直孝 清藤勉		
发明人	入江 一浩 村上 一馬 清水 孝彦 泉尾 直孝 清藤 勉		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12M1/34 A61K39/395 A61P25/28 G01N33/53 C12P21/08		
CPC分类号	A61K39/395 C07K16/18 C12N15/02 C12N15/09 G01N33/53 A61K2039/505 C07K2317/92 G01N33/6896 G01N2333/4709 G01N2800/2821 C07K2317/33 C07K2317/76		
FI分类号	C12N15/00.A C07K16/18.ZNA C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12M1/34.F A61K39/395.N A61P25/28 G01N33/53.D C12P21/08		
F-TERM分类号	4B029/AA07 4B029/BB15 4B029/CC01 4B029/FA12 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA92X 4B065/AA92Y 4B065/AA94X 4B065/AA94Y 4B065/AB01 4B065/AB04 4B065/AC14 4B065/BA08 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA14 4C085/CC03 4C085/CC05 4C085/CC07 4C085/CC23 4C085/DD21 4C085/DD62 4C085/DD63 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG08 4C085/GG10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA21 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		
代理人(译)	中谷智子		
优先权	2014251898 2014-12-12 JP 2015104411 2015-05-22 JP		
其他公开文献	JPWO2016092865A1		

摘要(译)

本发明提供了一种抗体或其免疫反应性片段，其仅靶向具有特定的Aβ转角结构 (Aβ的毒性构象体) 的Aβ。 本发明还涉及包含特异性识别Aβ毒性构象体的抗体作为有效成分的药物组合物，Aβ毒性构象体的测定试剂盒，阿尔茨海默氏病的诊断剂等。 [选择图]无

