【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21年8月20日(2009.8.20)

【公表番号】特表2009-501546(P2009-501546A)
【公表日】平成21年1月22日(2009.1.22)
【年通号数】公開・登録公報2009-003
【出願番号】特願2008-522845(P2008-522845)
【国際特許分類】
Ａ０１Ｋ　67/027　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　 1/02　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　 1/70　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　 1/68　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 5/10　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　 1/66　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/21　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4709　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4738　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/711　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7125　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/713　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ０１Ｋ　67/027
Ｃ１２Ｑ　 1/02
Ｃ１２Ｑ　 1/70
Ｃ１２Ｑ　 1/68　　Ａ
Ｃ１２Ｎ　 5/00　　Ｂ
Ｃ１２Ｑ　 1/66
Ｃ１２Ｎ　15/00　　Ａ
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　45/06
Ａ６１Ｋ　37/66　　Ｇ
Ａ６１Ｋ　31/4709
Ａ６１Ｋ　31/4738
Ａ６１Ｋ　31/711
Ａ６１Ｋ　31/7125
Ａ６１Ｋ　31/713
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｐ　31/14
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１

【手続補正書】
【提出日】平成21年7月3日(2009.7.3)
【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】
ＨＣＶレプリコン由来のＨＣＶウイルス又はウイルス様粒子の複製、発現又は産生を測定するのに有用な動物であって、
レポーター遺伝子を含むＨＣＶレプリコンを含有する細胞を含み；
該動物が免疫無防備状態である、動物。
【請求項２】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が、初代肝細胞；幹細胞；腎臓細胞；肝臓細胞；骨髄由来細胞；ヘパトーム；肝芽腫からなる群から選択される、請求項１に記載の動物。
【請求項３】
前記レプリコンを含む前記細胞が、ヒト細胞であるか、ヒト細胞に由来する、請求項１又は２に記載の動物。
【請求項４】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が不死化細胞である、請求項１に記載の動物。
【請求項５】
前記レプリコンを含む前記細胞が腫瘍細胞である、請求項１～４の何れか１項に記載の動物。
【請求項６】
前記細胞が、Ｈｕｈ　７細胞、ＨｅＬａ細胞、ＨＥＫ２９３、ＩＭＹ細胞、ＦＬＣ４細胞、及びＨｅｐＧ２細胞から選択される、請求項５に記載の動物。
【請求項７】
前記細胞がＨｕｈ　７細胞に由来する、請求項６に記載の動物。
【請求項８】
前記Ｈｕｈ　７に由来する細胞が、Ｈｕｈ　５－２細胞である、請求項７に記載の動物。
【請求項９】
小動物である、請求項１～８の何れか１項に記載の動物。
【請求項１０】
前記小動物がげっ歯類である、請求項９に記載の動物。
【請求項１１】
前記げっ歯類がマウスである、請求項１０に記載の動物。
【請求項１２】
非トランスジェニック動物である、請求項１～１１の何れか１項に記載の動物。
【請求項１３】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が、前記生物を介した複数の継代により該動物における増殖に適応される、請求項１～１２の何れか１項に記載の動物。
【請求項１４】
前記レプリコンを含む前記細胞が、前記動物において向上した増殖速度を有するように適応される、請求項１～１３の何れか１項に記載の動物。
【請求項１５】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が、前記動物において向上したレプリコン安定性を有するように適応される、請求項１～１４の何れか１項に記載の動物。
【請求項１６】
前記適応された細胞が、前記動物においてｉｎ　ｖｉｖｏで連続して皮下に継代接種されている、請求項１３～１５の何れか１項に記載の動物。
【請求項１７】

前記ＨＣＶレプリコンがサブゲノムレプリコンである、請求項１～１６の何れか１項に記載の動物。
【請求項１８】
前記ＨＣＶレプリコンがゲノムレプリコンである、請求項１～１６の何れか１項に記載の動物。
【請求項１９】
前記レポーター遺伝子が、ＨＣＶポリタンパク質又はそのフラグメントをコードするモノシストロン性ＲＮＡの一部である、請求項１～１８の何れか１項に記載の動物。
【請求項２０】
前記レポーター遺伝子が、ＨＣＶプロテアーゼにより前記ＨＣＶタンパク質から開裂される、請求項１９に記載の動物。
【請求項２１】
前記レポーター遺伝子産物が、前記ＨＣＶレプリコンの複製及び発現並びに前記ＨＣＶポリタンパク質の開裂の後にＨＣＶタンパク質に融合したままとなる、請求項１９に記載の動物。
【請求項２２】
前記レポーター遺伝子産物が、ＨＣＶ構造タンパク質に融合したままとなる、請求項２１に記載の動物。
【請求項２３】
前記レポーター遺伝子産物が、ＨＣＶ非構造タンパク質に融合したままとなる、請求項２１に記載の動物。
【請求項２４】
前記レポーター遺伝子産物が、ＮＳ５Ａに融合したままとなる、請求項２３に記載の動物。
【請求項２５】
前記レポーター遺伝子が、酵素；既知の抗体により検出可能な抗原；及び蛍光を発するタンパク質からなる群から選択される産物をコードする、請求項１～２４の何れか１項に記載の動物。
【請求項２６】
前記レポーター遺伝子が、ルシフェラーゼである酵素をコードする、請求項２５に記載の動物。
【請求項２７】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が更に、少なくとも１つの更なる遺伝子を発現する、請求項１～２６の何れか１項に記載の動物。
【請求項２８】
前記更なる遺伝子が第２のレポーター遺伝子を含む、請求項２７に記載の動物。
【請求項２９】
前記第２のレポーター遺伝子が、前記動物に導入された細胞の生存能力のマーカーである、請求項２８に記載の動物。
【請求項３０】
前記更なる遺伝子がカベオリンを含む、請求項２７～２８の何れか１項に記載の動物。
【請求項３１】
前記カベオリンが、カベオリン－３又はカベオリン－３の機能的同等物である、請求項３０に記載の動物。
【請求項３２】
前記カベオリン－３がヒトカベオリン－３である、請求項３１に記載の動物。
【請求項３３】
１つ以上の前記更なる遺伝子がプラスミド内にコードされる、請求項２７～３２の何れか１項に記載の動物。
【請求項３４】

１つ以上の前記更なる遺伝子が、前記ＨＣＶレプリコン内にコードされる、請求項２７～３３の何れか１項に記載の動物。
【請求項３５】
１つ以上の前記更なる遺伝子が、前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞のゲノム内に組み込まれる、請求項２７～３４の何れか１項に記載の動物。
【請求項３６】
１つ以上の前記更なる遺伝子が、ＨＣＶ、前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞及び前記動物に対して異種である、請求項２７～３５の何れか１項に記載の動物。
【請求項３７】
前記動物が、遺伝子の突然変異、照射、及び化学的免疫抑制の少なくとも１つにより免疫無防備状態にされる、請求項１～３６の何れか１項に記載の動物。
【請求項３８】
前記動物がγ線照射されている、請求項３７に記載の動物。
【請求項３９】
前記動物がＳＣＩＤ動物である、請求項１～３８の何れか１項に記載の動物。
【請求項４０】
レプリコンの発現及び／又は前記ＨＣＶレプリコンの複製が、該レプリコンを含む前記細胞が前記動物内に導入された後、少なくとも２日間維持される、請求項１～３９の何れか１項に記載の動物。
【請求項４１】
レプリコンの発現及び／又は前記ＨＣＶレプリコンの複製が、該レプリコンを含む前記細胞が前記動物内に導入された後、少なくとも５日間維持される、請求項４０に記載の動物。
【請求項４２】
レプリコンの発現及び／又は前記ＨＣＶレプリコンの複製が、該レプリコンを含む前記細胞が前記動物内に導入された後、少なくとも７日間維持される、請求項４０に記載の動物。
【請求項４３】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が、前記動物の門脈に該ＨＣＶレプリコンを含む該細胞を注射することによって該動物に導入される、請求項１～４２の何れか１項に記載の動物。
【請求項４４】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が、前記動物の肝臓に移植される、請求項１～４２の何れか１項に記載の動物。
【請求項４５】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞が、前記動物の皮下に移植される、請求項１～４２の何れか１項に記載の動物。
【請求項４６】
ＨＣＶ複製を減少又は阻害する化合物を同定する方法であって、
ａ）請求項１～４５の何れか１項に記載の免疫無防備状態である動物を提供する工程；
ｂ）候補化合物を該動物に投与する工程；及び
ｃ）手順ａ）で提供される、該化合物と接触させていない動物のレプリコン内に含まれるレポーター遺伝子の活性レベルと比較して、該動物の該レプリコン内に含まれる該レポーター遺伝子の活性レベルを測定する工程、
を包含し；
該化合物と接触させた該動物のレプリコン内に含まれる該レポーター遺伝子の活性レベルを減少又は阻害する化合物が、ＨＣＶの複製を阻害する又は減少させる化合物である、方法。
【請求項４７】
複製の経過が、前記ＨＣＶレプリコンを含む細胞を前記動物に導入した後、少なくとも

２日間観察される、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
複製の経過が、前記ＨＣＶレプリコンを含む細胞を前記動物に導入した後、少なくとも５日間観察される、請求項４６に記載の方法。
【請求項４９】
複製の経過が、前記ＨＣＶレプリコンを含む細胞を前記動物に導入した後、少なくとも７日間観察される、請求項４６に記載の方法。
【請求項５０】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞を前記動物に導入する前に、該動物が免疫無防備状態にされる、請求項４６～４９の何れか１項に記載の方法。
【請求項５１】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞を前記動物に導入した後に、該動物が免疫無防備状態にされる、請求項４６～４９の何れか１項に記載の方法。
【請求項５２】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞を前記動物に導入するのと同時に、該動物が免疫無防備状態にされる、請求項４６～４９の何れか１項に記載の方法。
【請求項５３】
前記細胞が、皮下移植によって前記動物に導入される、請求項４６～５２の何れか１項に記載の方法。
【請求項５４】
前記細胞が前記動物の肝臓内に移植される、請求項４６～５２の何れか１項に記載の方法。
【請求項５５】
前記細胞が、門脈を介して前記動物に導入された後、該動物の肝臓に移動する、請求項４６～５２の何れか１項に記載の方法。
【請求項５６】
前記動物がγ線照射により免疫無防備状態にされる、請求項４６～５５の何れか１項に記載の方法。
【請求項５７】
ＨＣＶ粒子の産生を減少又は阻害する化合物を同定する方法であって、
ａ）請求項１～４３の何れか１項に記載の免疫無防備状態である動物を提供する工程；
ｂ）化合物を該動物に投与する工程であって、該化合物は、レプリコンの複製も発現も減少または阻害しない、工程；及び
ｃ）手順ａ）で提供される、該化合物と接触させていない動物の該レプリコン内に含まれる該レポーター遺伝子の活性レベルと比較して、該動物の該レプリコン内に含まれる該レポーター遺伝子の活性レベルを測定する工程、
を包含し；
該化合物と接触させた該動物の該レプリコン内に含まれる該レポーター遺伝子の活性レベルを減少又は阻害する化合物が、ＨＣＶ粒子の産生を阻害する又は減少させる化合物である、方法。
【請求項５８】
複製の経過が、前記ＨＣＶレプリコンを含む細胞を前記動物に導入した後、少なくとも２日間観察される、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
複製の経過が、前記ＨＣＶレプリコンを含む細胞を前記動物に導入した後、少なくとも５日間観察される、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
複製の経過が、前記ＨＣＶレプリコンを含む細胞を前記動物に導入した後、少なくとも７日間観察される、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】

前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞を前記動物に導入する前に、該動物が免疫無防備状態にされる、請求項５７～６０の何れか１項に記載の方法。
【請求項６２】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞を前記動物に導入した後に、該動物が免疫無防備状態にされる、請求項５７～６０の何れか１項に記載の方法。
【請求項６３】
前記ＨＣＶレプリコンを含む前記細胞を前記動物に導入するのと同時に、該動物が免疫無防備状態にされる、請求項５７～６０の何れか１項に記載の方法。
【請求項６４】
前記細胞が、皮下移植によって前記動物に導入される、請求項５７～６０の何れか１項に記載の方法。
【請求項６５】
前記細胞が前記動物の肝臓内に移植される、請求項５７～６０の何れか１項に記載の方法。
【請求項６６】
前記細胞が、門脈を介して前記動物に導入された後、該動物の肝臓に移動する、請求項５７～６０の何れか１項に記載の方法。
【請求項６７】
前記動物がγ線照射により免疫無防備状態にされる、請求項５７～６６の何れか１項に記載の方法。
【請求項６８】
候補化合物を前記動物に投与する前に、ＨＣＶの複製又は粒子の形成を減少又は阻害する化合物が該動物に投与される、請求項４６～６７の何れか１項に記載の方法。
【請求項６９】
治療有効量の第１の抗ウイルス剤、及び治療有効量の第２の抗ウイルス剤を含む薬学的組成物。
【請求項７０】
前記第１の抗ウイルス剤がインターフェロン又はＨＣＶプロテアーゼ阻害剤である、請求項６９に記載の薬学的組成物。
【請求項７１】
前記第１の抗ウイルス剤がインターフェロンである、請求項７０に記載の薬学的組成物。
【請求項７２】
前記インターフェロンがα－インターフェロン又はペグ化α－インターフェロンである、請求項７１に記載の薬学的組成物。
【請求項７３】
前記第２の抗ウイルス剤がＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤である、請求項７１に記載の薬学的組成物。
【請求項７４】
前記ＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤がＢＩＬＮ　２０６１である、請求項７３に記載の薬学的組成物。
【請求項７５】
前記第２の抗ウイルス剤が、免疫調節因子、ＨＣＶヘリカーゼの阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼの阻害剤又はＨＣＶプロテアーゼの阻害剤、リバビリン、アマンタジン、ＶＸ－４９７（メリメポジブ、Ｖｅｒｔｅｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＶＸ－４９８（Ｖｅｒｔｅｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、レボビリン、ビラミジン、セプレン（マキサミン）、ＸＴＬ－００１及びＸＴＬ－００２（ＸＴＬ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＡＮＡ９７５（Ａｎａｄｙｓ）、ＭＮ２８３－バロピクチタビン（Ｉｄｅｎｉｘ）から選択される、請求項６９に記載の薬学的組成物。
【請求項７６】

前記第２の抗ウイルス剤が抗ＨＣＶ抗ウイルス剤である、請求項７５に記載の薬学的組成物。
【請求項７７】
前記抗ＨＣＶ抗ウイルス剤が、ＨＣＶヘリカーゼの阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼの阻害剤又はＨＣＶプロテアーゼの阻害剤、リバビリン、アマンタジン、ＶＸ－４９７（メリメポジブ、Ｖｅｒｔｅｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＶＸ－４９８（Ｖｅｒｔｅｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、レボビリン、ビラミジン、セプレン（マキサミン）、ＸＴＬ－００１及びＸＴＬ－００２（ＸＴＬ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＡＮＡ９７５（Ａｎａｄｙｓ）、ＭＮ２８３－バロピクチタビン（Ｉｄｅｎｉｘ）、ｓｉＲＮＡ及びアンチセンスＲＮＡからなる群から選択される、請求項７６に記載の薬学的組成物。
【請求項７８】
前記抗ウイルス剤の１つが、イミダゾキノリン、ＳＭＩＰＳ及びＣｐＧオリゴヌクレオチドからなる群から選択される、請求項６９又は７０に記載の薬学的組成物。
【請求項７９】
哺乳動物におけるＨＣＶ感染を処置又は予防するための、抗ＨＣＶに有効な量の請求項６９～７８の何れか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項８０】
前記化合物が連続して投与されることを特徴とする、請求項７９に記載の薬学的組成物。
【請求項８１】
前記化合物が同時に投与されることを特徴とする、請求項８０に記載の薬学的組成物。
【請求項８２】
本明細書に記載の一般的方法及び特定の実施例の何れかに記載される細胞株を樹立する方法。
【請求項８３】
本明細書に記載の一般的方法及び特定の実施例の何れかに記載される細胞株。
【請求項８４】
本明細書に記載の通り本発明の動物を継代接種した後に、前記細胞株が免疫調節因子に対して感受性が低い、請求項８３に記載の細胞株。
【請求項８５】
本明細書に記載の通り本発明の動物を継代接種した後に、前記細胞株がインターフェロンαに対して感受性が低い、請求項８４に記載の細胞株。
【請求項８６】
以下のプロセス：
レポーター遺伝子を含むＨＣＶレプリコンを含む細胞を免疫無防備状態のマウスに移植する工程；
移植後に、強い生物発光を発する腫瘍を該マウスから切除する工程；
該細胞に対して陽性選択剤の存在下で該腫瘍の生物発光部分をｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養する工程；
ルシフェラーゼの発現が高い細胞コロニーを選択して、該細胞を培養する工程
により得られる、インターフェロンαに対する感受性が低下した細胞株。
【請求項８７】
腫瘍細胞株である、請求項８６に記載の細胞株。
【請求項８８】
前記マウスが、前記レプリコンを含む前記腫瘍細胞を移植する前に照射される、請求項８７に記載の腫瘍細胞株。
【請求項８９】
前記腫瘍が移植後２～４週間の間に前記マウスから切除される、請求項８６～８８の何れか１項に記載の腫瘍細胞株。

【請求項９０】
前記選択剤がＧ４１８である、請求項８９に記載の腫瘍細胞株。
【請求項９１】
前記細胞がもはや前記レプリコンを含有しなくなるまで、該細胞が連続してインターフェロンαに曝露される、請求項８６～９０の何れか１項に記載の腫瘍細胞株。
【請求項９２】
前記細胞が、約２００ＩＵ／ｍＬのインターフェロンαの用量で、インターフェロンαに曝露される、請求項９１に記載の腫瘍細胞株。
【請求項９３】
腫瘍細胞株Ｔ７－ｌｌ；Ｔ７－ｌｌＣ；Ｌ１０－６；及びＬ１０－６Ｃからなる群から選択される腫瘍細胞株。
【請求項９４】
前記免疫無防備状態のマウスがＳＣＩＤマウスである、請求項８６～９２の何れか１項に記載の腫瘍細胞株。