

【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3部門第2区分

【発行日】平成18年1月19日(2006.1.19)

【公表番号】特表2005-515198(P2005-515198A)

【公表日】平成17年5月26日(2005.5.26)

【年通号数】公開・登録公報2005-020

【出願番号】特願2003-548761(P2003-548761)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 39/39

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

【提出日】平成17年11月18日(2005.11.18)

【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】

運動ニューロン疾患(MND)に罹患した患者における病気の進行を遅らせる、及び/または運動神経変性を保護する、及び/またはグルタミン酸毒性から防護するためのワクチンを調製するための、Cop 1、Cop 1関連ペプチド、及びCop 1関連ポリペプチドからなる群から選択された活性物質の使用。

【請求項2】

該運動ニューロン疾患が筋萎縮性側索硬化症(ALS)である請求項1に記載の使用。

【請求項3】

該運動ニューロン疾患が原発性側索硬化症(PLS)、進行性筋萎縮症(PMA)または進行性球麻痺(PBPまたは球症状)である請求項1に記載の使用。

【請求項4】

該ワクチンがアジュバント無しで活性物質を含む請求項1から3のいずれか一つに記載のワクチン。

【請求項5】

該ワクチンがヒト臨床使用に適したアジュバント中に乳化した活性物質を含む請求項1から3のいずれか一つに記載の使用。

【請求項6】

該アジュバントが水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムゲル、及びリン酸水酸化アルミニウムからなる群から選択される請求項5に記載の使用。

【請求項 7】

該アジュバントが酸性等電点及び1：1のAl：P比を持つ無定形リン酸水酸化アルミニウムである請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

該活性物質がCop 1である請求項 1 から 7 のいずれか一つに記載の使用。

【請求項 9】

該活性物質がCop 1関連ポリペプチド、Cop 1関連ポリペプチドである請求項 1 から 7 のいずれか一つに記載の使用。

【請求項 10】

該ワクチンが少なくとも月に1回投与される請求項 1 から 9 のいずれか一つに記載の使用。

【請求項 11】

該ワクチンが少なくとも2-3ヶ月に1回投与される請求項 1 から 9 のいずれか一つに記載の使用。

【請求項 12】

治療がリルゾールのようなMND治療のためのほかの薬物を投与することを含む請求項 1 から 11 のいずれか一つに記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

発明の要約

本発明により、Cop 1による免疫は、ヒトSOD 1を過剰発現する形質転換マウス及び顔面神経軸索除去したマウス、いずれもALSのモデル、を運動ニューロン変性から保護することができることは今では認められている。このこと及びCop 1が網膜神経節細胞をグルタミン酸毒性から保護するのに有効である事実は、運動ニューロン疾患、特にALSの治療のためにこの共重合体が適していることを示している。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

このように、一態様において、本発明は疾患の進行を遅らせるための、運動ニューロン変性を防護するためのそして/または運動ニューロン疾患（MND）に罹患した患者におけるグルタミン酸毒性を防御するための方法、そしてそれはCop 1、Cop 1関連ペプチド、及びCop 1関連ポリペプチドからなる群から選択された活性物質を含むワクチンで該患者を免疫することを含む方法に関するものである。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

その他の態様において、本発明は、疾患の進行を遅くするための、運動神経変性を防御するための及び/または運動ニューロン疾患（MND）、特にALSにおけるグルタミン酸毒性を防御するためのワクチン、Cop 1、Cop 1関連ペプチド、及びCop 1関連ポリペプチドからなる群から選択された活性物質を含むワクチン、を提供する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

その他の態様において、本発明は、疾患の進行を遅くするための、運動神経変性を防御するための及び/または運動ニューロン疾患（MND）、特にALSにおけるグルタミン酸毒性を防御するためのワクチンの製造のために、Cop 1、Cop 1関連ペプチド、及びCop 1関連ポリペプチドからなる群から選択された活性物質の使用に関するものである。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

一つの望ましい態様において、本発明のワクチンの活性物質はCop 1である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本発明は、MND、特にALSに罹患した患者における病気の進行を遅らせるための、運動神経変性を保護するための、生存期間を延長するための、生活の質を改善するための、及び/またはグルタミン酸毒性から保護するためのワクチン及び方法を提供する、そしてその方法はCop 1、Cop 1関連ペプチド、及びCop 1関連ポリペプチドからなる群から選択された活性物質をアジュバントなしでまたはヒト臨床使用に適したアジュバントに乳化して含むワクチンで該患者を免疫することを含んでいる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

ここに使用される用語「運動（motor）ニューロン」と「運動（moton）ニューロン」、及び用語「Cop 1」と「共重合体1」はそれぞれ互換的に使用される。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0052】

本発明による「Cop 1関連 - ポリペプチド」の定義は、多発性硬化症の治療薬候補としてFridkis - Hareli et al., 2002,により記述されたランダム4アミノ酸共重合体のようなほかの合成アミノ酸共重合体、すなわちアミノ酸フェニルアラニン、グルタミン酸、アラニン及びリシン（ポリFEAK）、またはチロシン、フェニルアラニン、アラニン及びリシン（ポリYFAK）、及びCop 1に共通の抗原となりうることが明らかにされるほかの類似共重合体を含む共重合体（14-、35-及び50-mers）、を包含することを意味する。

【表 1】

表 1

SEQ ID NO.	ペプチド配列
1	AAAYAAAAAAKAAAA
2	AEKYAAAAAAKAAAA
3	AKEYAAAAAAKAAAA
4	AKKYAAAAAAKAAAA
5	AEAYAAAAAAKAAAA
6	KEAYAAAAAAKAAAA
7	AEEYAAAAAAKAAAA
8	AAEYAAAAAAKAAAA
9	EKAYAAAAAAKAAAA
10	AAKYEAAAAAAKAAAA
11	AAKYAEAAAAKAAAA
12	EAAAYAAAAAAKAAAA
13	EKKYAAAAAAKAAAA
14	EAKYAAAAAAKAAAA
15	AEKYAAAAAAAAAAAA
16	AKEYAAAAAAAAAAAA
17	AKKYEAAAAAAAAAAAA
18	AKKYAEAAAAAAAAAAAA
19	AEAYKAAAAAAAAAAAA
20	KEAYAAAAAAAAAAAA
21	AEEYKAAAAAAAAAAAA
22	AAEYKAAAAAAAAAAAA
23	EKAYAAAAAAAAAAAA
24	AAKYEAAAAAAAAAAAA
25	AAKYAEAAAAAAAAAAAA
26	EKKYAAAAAAAAAAAA
27	EAKYAAAAAAAAAAAA
28	AEYAKAAAAAAAAAAAA
29	AEKAYAAAAAAAAAAAA
30	EKYAAAAAAAAAAAAA
31	AYKAEAAAAAAAAAAAA
32	AKYAEAAAAAAAAAAAA

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

投与される Cop 1 の用量は患者の年齢及び病気の段階に従って医師により決定されるであろう、そして、10 - 80 mg の範囲から選択することができるが、それ以外の適当な量も本発明に包含される。投与は少なくとも1ヶ月に一度または少なくとも2または3ヶ月に一度、またはそれよりも頻度少なく行うことができるが、患者の状態によってはその他の適

当な免疫間隔が想定されている。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

例3. 緑内障モデルにおけるCop 1及びポリYEによるワクチン接種の神経保護効果

緑内障は視覚ニューロンの進行性消失を伴う慢性神経変性疾患であり、最終的に失明に至る。眼内圧（IOP）の上昇は主要なリスク因子と考えられており、ニューロン死の主な原因と考えられている。従って、IOPを低下させる生化学物質または外科手術は現在標準的治療である。しかし、IOPを低下させることは必ずしもニューロン消失を止めるのに十分ではない。さらに、視神経変性はしばしばIOPの上昇無しに生じる、正常圧緑内障と呼ばれる（緑内障患者の約3分の1に生じる）。従って、神経保護治療が適していると考えられる。われわれはラットのIOP慢性上昇モデルを使用して、ALS患者に生じるような継続的ストレス状態の下にあるニューロンの死を減らすためのCop 1またはポリYEの能力を試験した。緑内障はALSのように慢性神経変性疾患であるので、緑内障モデルに生じる神経保護はALSにおける同様の神経保護の指標となりうる。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

3a. 緑内障IOPモデルにおけるRGC生存に対するポリYEワクチン接種の効果

SPDラットを、最初のレーザー処置の1時間後にCFAで乳化したポリYE（500 μ g）で免疫した（n=9）。第一対照群（n=7）は抗原を含まないCFAで免疫し、第二対照群（n=5）はPBSのみを注射した。図3Aに示すように、実験期間を通してIOPが高く維持されたポリYE免疫ラットでは非免疫ラットに比較してRGCの生存は増加を示したが、PBS-免疫ラットでは認められなかった。RGCの保護は非免疫群において消失した全細胞に対する治療群の生存細胞のパーセントとして計算された。