

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7551496号
(P7551496)

(45)発行日 令和6年9月17日(2024.9.17)

(24)登録日 令和6年9月6日(2024.9.6)

(51)国際特許分類

| | | | |
|---------|-----------------|---------|-------|
| C 1 2 N | 7/01 (2006.01) | C 1 2 N | 7/01 |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |
| C 1 2 N | 15/31 (2006.01) | C 1 2 N | 15/31 |

F I

Z N A

請求項の数 9 (全140頁)

(21)出願番号 特願2020-544346(P2020-544346)
 (86)(22)出願日 平成30年10月31日(2018.10.31)
 (65)公表番号 特表2021-500932(P2021-500932)
 A)
 (43)公表日 令和3年1月14日(2021.1.14)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/058456
 (87)国際公開番号 WO2019/089755
 (87)国際公開日 令和1年5月9日(2019.5.9)
 審査請求日 令和3年10月27日(2021.10.27)
 (31)優先権主張番号 62/579,517
 (32)優先日 平成29年10月31日(2017.10.31)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 前置審査

(73)特許権者 521244488
 カリヴィル イムノセラピューティクス、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 152
 38, ピツバーグ, アルファ ドラ
 イブ 240
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 全身送達のためのプラットフォーム腫瘍溶解性ベクター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) ケモカイン受容体、またはその機能的バリアントをコードする外因性核酸であって、前記ケモカイン受容体が CXCR4 またはそのバリアントである、外因性核酸；
 (b) ウィルス A52R 遺伝子の変異または欠失または部分的欠失；および
 (c) ウィルスチミジンキナーゼ遺伝子の変異または欠失または部分的欠失を含む腫瘍溶解性ウィルス。

【請求項2】

前記 A52R 遺伝子の前記欠失を含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウィルス。

【請求項3】

サイトカインをコードする外因性核酸、サイトカイン受容体をコードする外因性核酸、およびケモカインをコードする外因性核酸のうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウィルス。

【請求項4】

F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、S P I - 1、S P I - 2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、N1L、K7R、およびその機能的断片もしくは機能的バリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むさらなるウィルス遺伝子の変異または欠失をさらに含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウィルス。

【請求項5】

前記ウイルスが、請求項1に記載の改変を含まない腫瘍溶解性ウイルスであって、他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうちの少なくとも1つを示す、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項6】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項7】

前記腫瘍溶解性ウイルスが前記ポックスウイルスである、請求項6に記載の腫瘍溶解性ウイルス。 10

【請求項8】

前記ポックスウイルスがワクシニアウイルスである、請求項7に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項9】

前記ウイルスが全身送達に適している、請求項1から8のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2017年10月31日に出願された米国仮特許出願第62/579,517号の利益を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。 20

参照による組み込み

【0002】

本明細書において言及されるすべての刊行物、特許、特許出願、およびNCBI受託番号は、あたかも各個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的であり、個別に示されているのと同程度に、およびあたかもそれらの全体が記載されているのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で使用される場合の用語と、組み込まれた参照において定義されている用語との間に矛盾がある場合、本開示の定義が支配する。 30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本開示の一態様は、ケモカイン受容体をコードする外因性核酸、ヒアルロナンを分解することができる膜結合タンパク質、ヒアルロナンを分解することができる微生物タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせを含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスを提供する。

【0004】

一部の実施形態では、ケモカイン受容体は、CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つを含むことができる。 40

【0005】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、膜結合タンパク質をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、膜結合タンパク質をコードする外因性核酸は、ヒアルロニダーゼをコードすることができる。一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼは、PH-20であり得る。一部の実施形態では、PH-20は、GPIアンカー型であり得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、微生物タンパク質をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、微生物タンパク質は、分泌型ヒアルロニダーゼを含む。一部の実施形態では、分泌型ヒアルロニダーゼは、HysA、lin、sko、rvのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む。一部の実施形態では、微生物タンパク質は

、 H y s A を含む。

【 0 0 0 6 】

一部の実施形態では、改変は、エンベロープ細胞外型（ E E V ）のウイルスの產生を増強することができる。

【 0 0 0 7 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスのゲノムに改変を含み得る。一部の実施形態では、改変は、 B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含むことができ、前記欠失は部分的欠失である。一部の実施形態では、改変は、 B 5 R 遺伝子の S C R 領域に変異または欠失を含み、上記 S C R 領域は、 S C R 1 、 S C R 3 、 S C R 4 、またはそれらの任意の組み合わせを含み、 S C R 領域は S C R 2 を含まない。

10

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 B 5 R 遺伝子の欠失を含むことができ、欠失は、 B 5 R 遺伝子の部分的欠失であり得る。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスのゲノムに改変を含むことができ、改変は、 A 5 2 R 遺伝子の変異または欠失を含むことができる。一部の実施形態では、改変は、 A 5 2 R 遺伝子の欠失を含むことができる。

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスのゲノムに少なくとも 1 つの追加の改変をさらに含むことができ、追加の改変は、さらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

20

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態では、さらなるウイルス遺伝子は、 F 1 3 L 、 A 3 6 R 、 A 3 4 R 、 A 3 3 R 、 B 8 R 、 B 1 8 R 、 S P I - 1 、 S P I - 2 、 B 1 5 R 、 V G F 、 E 3 L 、 K 3 L 、 A 4 1 L 、 K 7 R 、および N 1 L 、ならびにその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【 0 0 1 2 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、少なくとも 1 つの追加の外因性核酸をさらに含むことができる。

30

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの追加の外因性核酸は、 N F - B (N F - カッパ B) シグナル伝達をモジュレートし、腫瘍において間質液圧 (I F P) の低下を促進し、 S T A T 3 媒介性遺伝子活性化をモジュレートし、 T 細胞活性化を促進し、ウイルス感染細胞への N K 細胞の誘引を促進し、ウイルス感染細胞の代謝プログラムをモジュレートし、ウイルス感染細胞による脂肪酸の取り込みをモジュレートし、 M D S C の治療標的化を促進し、またはそれらの任意の組み合わせである、タンパク質またはその断片をコードする核酸配列を含むことができる。

【 0 0 1 4 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの追加の外因性核酸は、 H M G B 1 、 P I A S 3 、 I L 1 5 、 I L 1 5 - R 、 L I G H T 、 I T A C 、 フラクタルカイン、 C C L 5 、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする核酸を含むことができる。

40

【 0 0 1 5 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 (a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、ならびに (b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 1 6 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 (a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、ならびに (b) B 5 R 遺伝子の変

50

異または欠失を含むことができる。

【0017】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、および(b)B5R遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0018】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b)ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに(c)B5R遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0019】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、ならびに(b)F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

10

【0020】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに(b)F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

20

【0021】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b)ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに(c)F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

30

【0022】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b)B5R遺伝子の変異または欠失、ならびに(c)F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0023】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(b)B5R遺伝子の変異または欠失、ならびに(c)F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

40

【0024】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a)CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b)ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(c)B5R遺伝子の変異または欠失、ならびに(d)F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、V

50

G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0025】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、ならびに(b) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

10

【0026】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに(b) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも1つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【0027】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに(c) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも1つの追加の外因性核酸を含むことができる。

20

【0028】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b) B5R遺伝子の変異または欠失、ならびに(c) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも1つの追加の外因性核酸を含むことができる。

30

【0029】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(b) B5R遺伝子の変異または欠失、ならびに(c) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも1つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【0030】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(c) B5R遺伝子の変異または欠失、ならびに(d) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも1つの追加の外因性核酸を含むことができる。

40

【0031】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(c) B5R遺伝子の変異または欠失、(d) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E

50

3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失、ならびに (e) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R 、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも 1 つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 3 2 】

一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼは、P H - 2 0 を含む。一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼは、H y s A を含む。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスV H 1 タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含むことができる。

10

【 0 0 3 3 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスV H 1 タンパク質をコードする外因性核酸を含むことができ、外因性核酸はポックスウイルスのゲノム由来であり得、ポックスウイルスはワクシニアウイルスではない可能性がある。一部の実施形態では、ポックスウイルスは、麻疹ウイルス、ポリオウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、セネカウイルス、レンチウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルス (myxomavir) を含むことができる。

【 0 0 3 4 】

一部の実施形態では、ウイルスゲノムは、チミジンキナーゼ遺伝子を含むことができる。一部の実施形態では、チミジンキナーゼ遺伝子は、ウイルスゲノムから欠失している可能性がある。

20

【 0 0 3 5 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、単純ヘルペスウイルス由来のチミジンキナーゼ遺伝子をさらに含むことができる。

【 0 0 3 6 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、本明細書に開示される改変を含まない腫瘍溶解性ウイルスであって、他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強を示す。

30

【 0 0 3 7 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ワクシニアウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含み得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ワクシニアウイルスであり得る。

【 0 0 3 8 】

本開示の別の局面は、以下：(a) ウィルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、(b) ウィルスの全身送達を増強する改変、(c) ウィルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに(d) ウィルスの免疫回避を増強する改変のうちの少なくとも 2 つを含み得る腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを提供する。

40

【 0 0 3 9 】

本開示のさらに別の態様は、腫瘍の細胞外マトリックス (E C M) の分解を増強するタンパク質またはその断片をコードする外因性核酸を含み得る腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを提供する。

【 0 0 4 0 】

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの一部の実施形態では、E C M の分解を増強するタンパク質またはその断片は、ヒアルロニダーゼであり得る。一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼは、P H - 2 0 などの膜結合ヒアルロニダーゼであり得る。一部の実施形態では、P H - 2 0 は、G P I アンカー型であり得る。一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼは

50

、 H y s A などの微生物ヒアルロニダーゼであり得る。

【 0 0 4 1 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、以下：(a) ウィルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、(b) ウィルスの全身送達を増強する改変、(c) ウィルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに(d) ウィルスの免疫回避を増強する改変のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。

【 0 0 4 2 】

本開示のさらに別の態様は、ケモカイン受容体をコードする外因性核酸を含むことができる腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであって、ウィルスからのケモカイン受容体の発現が、ウィルスの全身送達を増強する、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを提供する。

10

【 0 0 4 3 】

一部の実施形態では、ケモカイン受容体は、 C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。

【 0 0 4 4 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、ケモカイン受容体をコードする外因性核酸を含むことができ、以下：(a) 腫瘍の E C M の分解を増強する改変、および(b) E E V 型のウイルスの產生を増強する改変のうちの少なくとも 1 つをさらに含むことができる。

【 0 0 4 5 】

本開示のさらに別の態様は、 E E V 型のウイルスの產生を増強するウイルスのゲノムにおける第 1 の改変、ならびに以下のさらなる改変：(a) ウィルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、(b) ウィルスの全身送達を増強する改変、(c) ウィルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに(d) ウィルスの免疫回避を増強する改変のうちの少なくとも 1 つを含み得る腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを提供する。

20

【 0 0 4 6 】

一部の実施形態では、第 1 の改変は、 B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含み得る。

【 0 0 4 7 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、さらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含み得、さらなるウイルス遺伝子は、 F 1 3 L 、 A 3 6 R 、 A 3 4 R 、 A 3 3 R 、 B 8 R 、 B 1 8 R 、 S P I - 1 、 S P I - 2 、 B 1 5 R 、 V G F 、 E 3 L 、 K 3 L 、 A 4 1 L 、 K 7 R 、 N 1 L 、 および A 5 2 R 、 ならびにその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

30

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、 N F B シグナル伝達をモジュレートし、間質液圧(I F P)の低下を促進し、 S T A T 3 媒介性遺伝子活性化をモジュレートし、 T 細胞活性化を促進し、ウイルス感染細胞への N K 細胞の誘引を促進し、ウイルス感染細胞の代謝プログラムをモジュレートし、ウイルス感染細胞による脂肪酸の取り込みをモジュレートし、 M D S C の治療標的化を促進し、またはそれらの任意の組み合わせである、タンパク質またはその断片をコードする核酸配列をさらに含むことができる。

40

【 0 0 4 9 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの追加の外因性核酸は、 H M G B 1 、 P I A S 3 、 I L 1 5 、 I L 1 5 - R 、 L I G H T 、 I T A C 、 フラクタルカイン、 C C L 5 、 およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする核酸を含むことができる。

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、以下(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、ならびに(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 5 1 】

50

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、ならびに (b) B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0052】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、および (b) B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0053】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに (c) B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含むことができる。 10

【0054】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、ならびに (b) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0055】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに (b) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。 20

【0056】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに (c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。 30

【0057】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) B 5 R 遺伝子の変異または欠失、ならびに (c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。 40

【0058】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(b) B 5 R 遺伝子の変異または欠失、ならびに (c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【0059】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C

50

R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(c) B 5 R 遺伝子の変異または欠失、ならびに(d) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含むことができる。

【 0 0 6 0 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、ならびに(b) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5 10 、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【 0 0 6 1 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに(b) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R 、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくはその断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも 1 つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、ならびに(c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれら任意の組み合わせをコードする少なくとも 1 つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 6 3 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) B 5 R 遺伝子の変異または欠失、ならびに(c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも 1 つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 6 4 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(b) B 5 R 遺伝子の変異または欠失、ならびに(c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも 1 つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(c) B 5 R 遺伝子の変異または欠失、ならびに(d) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも 1 つの追加の外因性核酸を含むことができる。

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、(a) C X C R 4 および C C

10

20

30

40

50

R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする外因性核酸、(b) ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸、(c) B 5 R 遺伝子の変異または欠失、(d) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができるさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失、ならびに(e) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的断片もしくはドメインもしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする少なくとも 1 つの追加の外因性核酸を含むことができる。

10

【 0 0 6 7 】

一態様は、ケモカイン受容体、ヒアルロナンを分解することができるタンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードすることができる外因性核酸を含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを提供する。一部の実施形態では、タンパク質は、ヒアルロナンを分解することができ、タンパク質は P H - 2 0 または H y s A を含む。

【 0 0 6 8 】

一態様は、A 5 2 R 遺伝子の変異または欠失を含み得る改変された腫瘍溶解性ウイルスを提供する。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A 5 2 R 遺伝子の欠失を含み得る。

20

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ケモカイン受容体、ヒアルロナンを分解することができるタンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ケモカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含むことができ、ケモカイン受容体は、C X C R 4 または C C R 2 を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ヒアルロナンを分解することができるタンパク質をコードする外因性核酸を含むことができ、タンパク質は、膜結合ヒアルロニダーゼまたは分泌型ヒアルロニダーゼを含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、膜結合ヒアルロニダーゼをコードすることができる外因性核酸を含むことができ、膜結合ヒアルロニダーゼは、P H - 2 0 であり得る。一部の実施形態では、P H - 2 0 は、G P I アンカー型であり得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、分泌型ヒアルロニダーゼをコードすることができる外因性核酸を含むことができ、分泌型ヒアルロニダーゼは、H y s A であり得る。

30

【 0 0 7 0 】

一態様は、K 7 R 遺伝子の変異または欠失を含み得る改変された腫瘍溶解性ウイルスを提供する。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K 7 R 遺伝子の欠失を含み得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、サイトカインをコードすることができる外因性核酸、サイトカイン受容体をコードすることができる外因性核酸、およびケモカインをコードすることができる外因性核酸のうちの少なくとも 1 つをさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、サイトカインをコードすることができる外因性核酸を含み、サイトカインは、I L 1 5 を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、サイトカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含むことができ、サイトカイン受容体は、I L 1 5 - R を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ケモカインをコードすることができる外因性核酸を含むことができ、ケモカインは、C C L 5 を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、H M G B 1、P I A S 3、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、

40

50

B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、N 1 L、A 5 2 R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失をさらに含むことができる。

【0071】

一部の実施形態では、IL 15 および IL 15 - R をコードすることができる外因性核酸を含み得る改変された腫瘍溶解性ウイルスを提供する。一部の実施形態では、IL 15 および CCL 5 をコードすることができる外因性核酸を含み得る改変された腫瘍溶解性ウイルスを提供する。一部の実施形態では、IL 15、IL 15 - R、ITAC、フラクタルカイン、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードすることができる外因性核酸を含み得る改変された腫瘍溶解性ウイルスを提供する。一部の実施形態では、ウイルスは、ナチュラルキラー細胞の活性化および誘引の増強を示すことができる。

10

【0072】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、本明細書に開示される改変を含まない腫瘍溶解性ウイルスであって、他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強を示し得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含み得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ポックスウイルスを含み得る。一部の実施形態では、ポックスウイルスは、ワクシニアウイルスであり得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、全身送達に適している場合がある。

20

【0073】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、本明細書に開示される改変を含まないワクシニアウイルスであって、他の点では同一であるワクシニアウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強を示し得る。

30

【0074】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、全身送達に適している場合がある。

【0075】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、免疫回避を行うことができる場合がある。

【0076】

一部の実施形態では、全身送達は、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【0077】

一部の実施形態では、非経口送達は、静脈内注射を含むことができる。

40

【0078】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、腫瘍内送達に適している場合がある。

【0079】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、ウイルス V H 1 タンパク質をコードする外因性核酸を含み得る。

【0080】

一部の実施形態では、外因性核酸は、ポックスウイルスのゲノム由来であり得、ポックスウイルスはワクシニアウイルスでなくてよい。一部の実施形態では、ポックスウイルスは、ベータエントモポックスウイルス、ヤタポックスウイルス、セルビドポックスウイル

50

ス、ガンマエントモポックスウイルス、レボリポックスウイルス、スイポックスウイルス、モルシポックスウイルス、クロコジリドポックスウイルス (crocodylidpoxvirus)、アルファエントモポックスウイルス、カブリポックスウイルス、アビポックスウイルス、パラポックスウイルスを含み得る。

【0081】

一部の実施形態では、ウイルスゲノムは、チミジンキナーゼ遺伝子を含み得る。一部の実施形態では、チミジンキナーゼ遺伝子は、ウイルスゲノムから欠失している可能性がある。

【0082】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、単純ヘルペスウイルス由来のチミジンキナーゼ遺伝子を含み得る。

10

【0083】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、または本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含み得る医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物は、可溶化剤および賦形剤を含み得る。一部の実施形態では、賦形剤は、緩衝剤、安定剤、抗酸化剤、結合剤、希釈剤、分散剤、速度制御剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、可塑剤、防腐剤のうちの1つもしくは複数、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。一部の実施形態では、賦形剤は、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ミオイノシトール、ソルビトール、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、防腐剤を含まない。一部の実施形態では、医薬組成物は、防腐剤、希釈剤、および担体のうちの1つまたは複数を含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、追加の活性成分またはその塩を含み得る。一部の実施形態では、可溶化剤は、滅菌水であり得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、追加の活性成分を含み得、追加の活性成分は、さらなる腫瘍溶解性ウイルスであり得る。本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の全身投与を含む、対象にウイルスを全身送達させた場合に腫瘍溶解性ウイルスの治療効果を増強する方法を提供する。

20

【0084】

一部の実施形態では、全身投与は、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。一部の実施形態では、非経口投与は、静脈内注射を含み得る。

30

【0085】

本開示のさらに別の態様は、(i) 本明細書に開示される1つまたは複数の改変を含み得る、改変された腫瘍溶解性ウイルスDNA骨格ベクターを得るステップ、(ii) 改変された腫瘍溶解性ウイルスDNAベクターをさらに改変して、操作されたDNAベクターを產生するステップ、(iii) 哺乳動物細胞に操作されたDNAベクターをトランスフェクトするステップ、(iv) ウィルス複製に適した条件下で哺乳動物細胞を培養するステップ、および(v) ウィルス粒子を採取するステップを含み得る、改変された腫瘍溶解性ウイルスを操作するプロセスを提供する。

40

【0086】

本開示のさらに別の態様は、(i) 本明細書に開示される1つまたは複数の改変を含み得る、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスDNA骨格ベクターを得るステップ、(ii) 腫瘍溶解性ワクシニアウイルスDNAベクターをさらに改変して、操作されたDNAベクターを產生するステップ、(iii) 哺乳動物細胞に操作されたDNAベクターをトランスフェクトするステップ、(iv) ウィルス複製に適した条件下で哺乳動物細胞を培養するステップ、および(v) ウィルス粒子を採取するステップを含み得る、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを操作するプロセスを提供する。

【0087】

本開示のさらに別の態様は、(i) 本明細書に開示される改変を含み得る、改変された

50

腫瘍溶解性ウイルスDNAベクターを生成するステップ、(i i) 哺乳動物細胞に改変された腫瘍溶解性ウイルスDNAベクターをトランسفェクトするステップ、(i i i) ウィルス複製に適した条件下で哺乳動物細胞を培養するステップ、および(i v) ウィルス粒子を採取するステップを含む、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルスを产生するプロセスを提供する。

【0088】

本開示のさらに別の態様は、(i) 本明細書に開示される改変を含み得る、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスDNAベクターを生成するステップ、(i i) 哺乳動物細胞に腫瘍溶解性ワクシニアウイルスDNAベクターをトランسفェクトするステップ、(i i i) ウィルス複製に適した条件下で哺乳動物細胞を培養するステップ、および(i v) ウィルス粒子を採取するステップを含む、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを产生するプロセスを提供する。一部の実施形態では、哺乳動物細胞は、HeLa細胞、293細胞、またはVero細胞を含む。

10

【0089】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物と、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含み得るキットを提供する。

20

【0090】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物と、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含むキットを提供する。

30

【0091】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物と、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、がんを処置するためのキットを提供する。

30

【0092】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物と、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、がんを処置するためのキットを提供する。一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫であり得る。

【0093】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物と、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、腫瘍を処置するためのキットを提供する。

40

【0094】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物と、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、腫瘍を処置するためのキットを提供

50

する。一部の実施形態では、腫瘍は、固体腫瘍、白血病、またはリンパ腫であり得る。一部の実施形態では、対象は、処置を必要としている場合がある。一部の実施形態では、対象は、ヒトであり得る。一部の実施形態では、投与するための指示は、全身投与のための指示を含むことができる。一部の実施形態では、全身投与は、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。一部の実施形態では、非経口投与は、静脈内注射を含むことができる。

【0095】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、腫瘍を処置する方法を提供する。

10

【0096】

一部の実施形態では、腫瘍を処置する方法は、本明細書に開示される改変腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み得、腫瘍は、固体腫瘍、白血病、またはリンパ腫であり得る。

【0097】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、がんを処置する方法を提供する。

20

【0098】

一部の実施形態では、がんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み得、がんは、固体腫瘍、白血病、またはリンパ腫であり得る。

【0099】

一部の実施形態では、がんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み得、本方法は、さらなる療法の投与をさらに含み得る。

【0100】

一部の実施形態では、さらなる療法は、化学療法、放射線、追加のウイルスによる腫瘍溶解性ウイルス療法、免疫調節タンパク質による処置、C A R T 細胞療法（キメラ抗原受容体 T 細胞療法）、抗がん剤、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

30

【0101】

一部の実施形態では、さらなる療法は、抗 C D 33 抗体およびその可変領域、抗 C D 1 1 b 抗体およびその可変領域、C O X 2 阻害剤、サイトカイン、ケモカイン、抗 C T L A 4 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 P D - 1 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 P D - L 1 抗体もしくはその抗原結合断片、または T L R アゴニストを含むことができる、免疫調節剤の投与を含むことができる。

【0102】

一部の実施形態では、がんを処置する方法は、さらなる療法の投与を含み得、さらなる療法は、抗がん剤の投与を含み得、抗がん剤は、化学療法剤であり得る。一部の実施形態では、化学療法剤は、プロドラッグであり得る。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、改変されたワクシニアウイルス、またはそれを含むことができる医薬組成物と組み合わせてプロドラッグを投与すると、プロドラッグは活性型に変換され得る。一部の実施形態では、プロドラッグは、ガンシクロビルを含むことができる。一部の実施形態では、がんを処置する方法は、さらなる療法の投与を含むことができ、さらなる療法は、併せてまたは逐次的に投与され得る。一部の実施形態では、がんを処置する方法は、さらなる療法の逐次的投与を含むことができ、さらなる療法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、また

40

50

は本明細書に開示される医薬組成物を投与する前に投与され得る。一部の実施形態では、がんを処置する方法は、さらなる療法の逐次の投与を含むことができ、さらなる療法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与した後に投与され得る。

【0103】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量をがん細胞に投与するステップを含む、がん細胞において毒性作用を生じさせる方法を提供する。一部の実施形態では、がん細胞は対象に存在し得る。一部の実施形態では、対象は、がん細胞において毒性作用を生じさせる方法を必要としている場合がある。

10

【0104】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量をがん細胞に投与することによって、対象に存在し得るがん細胞において毒性作用を生じさせるステップを含む、対象を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、対象は、処置を必要としている場合がある。

【0105】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を投与することによって、対象のがん細胞に感染させるステップを含み、投与は全身投与であり得る、対象におけるがんを処置する方法を提供する。

20

【0106】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルスまたは本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスに感染した細胞を投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法を提供する。

【0107】

一部の実施形態では、がんは、黒色腫、肝細胞癌、乳がん、肺がん、腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、腎癌、膵臓がん、上皮癌、胃がん、結腸癌、十二指腸がん、膵臓腺癌、中皮腫、多形性神経膠芽腫、星細胞腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、肝細胞癌、胆管肉腫、膵臓腺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸がん、腸型胃腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、骨肉腫、上皮性卵巣癌、急性リンパ芽球性リンパ腫、骨髄増殖性新生物、または肉腫を含み得る。

30

【0108】

一部の実施形態では、がん細胞は、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌、または子宮からなる群から選択される、対象の臓器に存在し得る。一部の実施形態では、がんは、転移性であり得る。

【0109】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、またはそれを含み得る医薬組成物を化学療法プロドラッグと組み合わせて投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法を提供する。

40

【0110】

本開示のさらに別の態様は、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、またはそれを含み得る医薬組成物を化学療法プロドラッグと組み合わせて投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法を提供する。

【0111】

本開示のさらに別の態様は、(i)本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、またはそれを含み得る医薬組成物を投与するステップ、(ii)対象から単離された

50

第1および第2の生体試料中のウイルス力価をアッセイするステップであって、第1の生体試料はがん細胞を含み得、第2の生体試料は非がん細胞を含み得る、ステップ、ならびに(i i i)ウイルス力価が第2の試料において第1の試料と等しいかまたはそれよりも高い場合、化学療法プロドラッグを投与するステップであって、化学療法プロドラッグの投与は、対象における改変された腫瘍溶解性ウイルスの複製の阻害をもたらす、ステップを含む、対象におけるがんを処置する方法を提供する。

【0112】

本開示のさらに別の態様は、(i)本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含み得る医薬組成物を投与するステップ、(i i)対象から単離された第1および第2の生体試料中のウイルス力価をアッセイするステップであって、第1の生体試料はがん細胞を含み得、第2の生体試料は非がん細胞を含み得る、ステップ、ならびに(i i i)ウイルス力価が第2の試料において第1の試料と等しいかまたはそれよりも高い場合、化学療法プロドラッグを投与するステップであって、化学療法プロドラッグの投与は、対象における腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの複製の阻害をもたらす、ステップを含む、対象におけるがんを処置する方法を提供する。

10

【0113】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、腫瘍溶解性ウイルスに基づくがん療法の有効性を増加させることができる。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の投与を含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、約 10^6 PFU/mL～約 10^{10} PFU/mLの腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含むことができる投与量で投与され得る。

20

【0114】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の投与を含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、約 5×10^9 PFU/mLの腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含むことができる投与量で投与され得る。

30

【0115】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の投与を含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、独立して、第1の期間に初期用量で、第2の期間に中間用量で、第3の期間に高用量で投与され得る。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、初期、中間、および高用量の投与を独立して含み得、初期用量は中間用量よりも低く、中間用量は高用量よりも低い。

【0116】

一部の実施形態では、第1、第2、および第3の期間は各々、約1週間～約3週間であり得る。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップを含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、および医薬組成物は、独立して、約1mL～約5mL、約5mL～10mL、約15mL～約20mL、約25mL～約30mL、約30mL～約50mL、約50mL～約100mL、約100mL～150mL、約150mL～約200mL、約200mL～約250mL、約250mL～約300mL、約300mL～約350mL、約350mL～約400mL、約400mL～約450mL、約450mL～500mL、約500mL～750mL、または約750mL～1000mLの体積で投与され得る液体剤形を含み得る。

40

【0117】

50

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップを含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、液体剤形、固体剤形、吸入可能な剤形、鼻腔内剤形、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはそれらの任意の組み合わせで投与され得る。

【0118】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップを含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、または約12週間の期間、投与され得る。

10

【0119】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップを含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、毎日1回、毎日2回、1週間毎に1回、2週間毎に1回、または3週間毎に1回投与され得る。

20

【0120】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップを含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、静脈内、腹腔内、または腫瘍内注射によって投与され得る。

30

【0121】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップを含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物は、ボーラス注射または緩徐注入として投与され得る。

【0122】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップを含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物の投与は、第1の用量の投与から約1時間～約3日後に第1のピークウイルス量、および約3日～約10日後に第2のピークウイルス量をもたらす。

30

【0123】

一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、さらなる療法の投与を含み得、さらなる療法は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、または約12週間の期間、投与され得る。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、さらなる療法の投与を含み得、さらなる療法は、毎日1回、1週間毎に1回、2週間毎に1回、または3週間毎に1回投与され得る。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、さらなる療法の投与を含み得、さらなる療法は、液体剤形、固体剤形、吸入可能な剤形、鼻腔内剤形、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはそれらの任意の組み合わせで投与され得る。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、さらなる療法の投与を含み得、さらなる療法は、経口、静脈内、腫瘍内注射により、または放射線により投与され得る。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、

40

50

本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の、それを必要とする対象への投与を含み得、対象はヒトであり得る。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の、それを必要とする対象への投与を含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与する前に、対象はがんと診断されている。一部の実施形態では、対象を処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の、それを必要とする対象への投与を含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与する前に、対象は腫瘍と診断されている。一部の実施形態では、対象におけるがんを処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の、それを必要とする対象への、さらなる療法と組み合わせた投与を含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与する前に、対象はがんまたは腫瘍と診断されている。一部の実施形態では、対象を処置する方法は、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルス、本明細書に開示される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または本明細書に開示される医薬組成物の、それを必要とする対象への、さらなる療法と組み合わせた投与を含み得、改変された腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または医薬組成物を投与する前に、対象は腫瘍と診断されている。

【0124】

本開示の新規の特徴 (feature) は、添付した特許請求の範囲に詳細に示されている。本開示の特徴および利点についてのより一層の理解は、本開示の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な記載、およびその添付の図面を参照することによって得られる。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

ケモカイン受容体をコードする外因性核酸、ヒアルロナンを分解することができる膜結合タンパク質、ヒアルロナンを分解することができる微生物タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせを含む、改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目2)

ケモカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、前記ケモカイン受容体が、C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つを含む、項目1に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目3)

前記膜結合タンパク質をコードする前記外因性核酸を含む、項目1または2に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目4)

前記膜結合タンパク質が膜結合ヒアルロニダーゼを含む、項目3に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目5)

前記膜結合ヒアルロニダーゼが P H - 2 0 を含む、項目4に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目6)

前記 P H - 2 0 が G P I アンカー型である、項目5に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目7)

前記微生物タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記微生物タンパク質が、分泌型ヒアルロニダーゼを含む、項目1に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

10

20

30

40

50

(項目 8)

前記分泌型ヒアルロニダーゼが、H y s A、l i n、s k o、およびr vのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目7に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9)

前記微生物タンパク質をコードする前記外因性核酸を含む、項目1または2に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 10)

前記微生物タンパク質がH y s Aを含む、項目9に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

10

(項目 11)

前記ウイルスのゲノムに改変をさらに含み、前記改変がエンベロープ細胞外型（E E V）の前記ウイルスの產生を増強する、項目1から10のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 12)

前記ウイルスのゲノムに前記改変を含み、前記改変が、B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含む、項目9に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 13)

前記ウイルスのゲノムに前記改変を含み、前記改変が、B 5 R 遺伝子のS C R領域に変異または欠失を含み、前記S C R領域が、S C R 1、S C R 3、S C R 4、またはそれらの任意の組み合わせを含み、前記S C R領域がS C R 2を含まない、項目9に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

20

(項目 14)

前記B 5 R 遺伝子の前記欠失を含み、前記欠失が、前記B 5 R 遺伝子の部分的欠失である、項目12に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 15)

前記ウイルスのゲノムに改変をさらに含み、前記改変が、前記ウイルスの複製を増強し、前記ウイルスの腫瘍細胞殺滅能力を増加させ、またはそれらの任意の組み合わせである、項目1から14のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 16)

前記ウイルスのゲノムに前記改変を含み、前記改変が、A 5 2 R 遺伝子の変異または欠失を含む、項目15に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

30

(項目 17)

前記A 5 2 R 遺伝子の前記欠失を含む、項目16に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 18)

前記ウイルスのゲノムに少なくとも1つの追加の改変をさらに含み、前記追加の改変が、さらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含む、項目1から17のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 19)

前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含み、前記さらなるウイルス遺伝子が、F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、およびN 1 L、ならびにその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目18に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

40

(項目 20)

少なくとも1つの追加の外因性核酸をさらに含む、項目1から19のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 21)

前記少なくとも1つの追加の外因性核酸が、N F B シグナル伝達をモジュレートし、

50

腫瘍において間質液圧 (I F P) の低下を促進し、S T A T 3 媒介性遺伝子活性化をモジュレートし、T 細胞活性化を促進し、ウイルス感染細胞へのN K 細胞の誘引を促進し、ウイルス感染細胞の代謝プログラムをモジュレートし、ウイルス感染細胞による脂肪酸の取り込みをモジュレートし、M D S C の治療標的化を促進し、またはそれらの任意の組み合わせである、タンパク質またはその断片をコードする核酸配列を含む、項目 2 0 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 2 2)

前記少なくとも 1 つの追加の外因性核酸が、H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする核酸を含む、項目 2 0 または 2 1 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

10

(項目 2 3)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸を含む、項目 2 から 2 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 2 4)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、ならびに

20

(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目 1 2 から 2 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 2 5)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、および

(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 1 2 から 2 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 2 6)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失

30

を含む、項目 1 2 から 2 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 2 7)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 2 8)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

40

(項目 2 9)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S

50

P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、もしくはN 1 L、その機能的ドメインのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目22に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目30)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目19から22のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目31)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(b) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(c) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、もしくはN 1 L、その機能的ドメインのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目19から22のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目32)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(c) B 5 R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(d) F 1 3 L、A 3 6 R、A 3 4 R、A 3 3 R、B 8 R、B 1 8 R、S P I - 1、S P I - 2、B 1 5 R、V G F、E 3 L、K 3 L、A 4 1 L、K 7 R、N 1 L、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目19から22のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目33)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
ならびに
(b) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸
を含む、項目22に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目34)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに
(b) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸
を含む、項目22に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目35)

(a) C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに
(c) H M G B 1、P I A S 3、I L 1 5、I L 1 5 - R、L I G H T、I T A C、
フラクタルカイン、C C L 5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリエントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくと

10

20

30

40

50

も 1 つ の 追 加 の 外 因 性 核 酸

を 含 む 、 項 目 2 2 に 記 載 の 改 变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

(項 目 3 6)

(a) C X C R 4 お よ び C C R 2 の う ち の 少 な く と も 1 つ を コ ー ド す る 前 記 外 因 性 核 酸、
(b) B 5 R 遺 伝 子 の 前 記 变 異 ま た は 前 記 欠 失、 な ら び に

(c) H M G B 1、 P I A S 3、 I L 1 5、 I L 1 5 - R、 L I G H T、 I T A C、
フ ラ ク タ ル カ イ イ ン、 C C L 5、 お よ び そ の 機能 的 ド メ イ ン も し く は 断 片 も し く は バ リ ア
ン ト の う ち の 少 な く と も 1 つ、 ま た は そ れ ら の 任 意 の 組 み 合 わ セ を コ ー ド す る 前 記 少 な く と
も 1 つ の 追 加 の 外 因 性 核 酸

を 含 む 、 項 目 2 2 に 記 載 の 改 变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

10

(項 目 3 7)

(a) ヒ ア ル ロ ニ ダ ー ゼ を コ ー ド す る 前 記 外 因 性 核 酸、

(b) B 5 R 遺 伝 子 の 前 記 变 異 ま た は 前 記 欠 失、 な ら び に

(c) H M G B 1、 P I A S 3、 I L 1 5、 I L 1 5 - R、 L I G H T、 I T A C、
フ ラ ク タ ル カ イ イ ン、 C C L 5、 お よ び そ の 機能 的 ド メ イ ン も し く は 断 片 も し く は バ リ ア
ン ト の う ち の 少 な く と も 1 つ、 ま た は そ れ ら の 任 意 の 組 み 合 わ セ を コ ー ド す る 前 記 少 な く と
も 1 つ の 追 加 の 外 因 性 核 酸

を 含 む 、 項 目 2 2 に 記 載 の 改 变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

(項 目 3 8)

(a) C X C R 4 お よ び C C R 2 の う ち の 少 な く と も 1 つ を コ ー ド す る 前 記 外 因 性 核 酸、

20

(b) ヒ ア ル ロ ニ ダ ー ゼ を コ ー ド す る 前 記 外 因 性 核 酸、

(c) B 5 R 遺 伝 子 の 前 記 变 異 ま た は 前 記 欠 失、 な ら び に

(d) H M G B 1、 P I A S 3、 I L 1 5、 I L 1 5 - R、 L I G H T、 I T A C、
フ ラ ク タ ル カ イ イ ン、 C C L 5、 そ の 機能 的 ド メ イ ン も し く は 断 片 も し く は バ リ ア
ン ト の う ち の 少 な く と も 1 つ、 ま た は そ れ ら の 任 意 の 組 み 合 わ セ を コ ー ド す る 前 記 少 な く と
も 1 つ の 追 加 の 外 因 性 核 酸

を 含 む 、 項 目 2 2 に 記 載 の 改 变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

(項 目 3 9)

(a) C X C R 4 お よ び C C R 2 の う ち の 少 な く と も 1 つ を コ ー ド す る 前 記 外 因 性 核 酸、

30

(b) ヒ ア ル ロ ニ ダ ー ゼ を コ ー ド す る 前 記 外 因 性 核 酸、

(c) B 5 R 遺 伝 子 の 前 記 变 異 ま た は 前 記 欠 失、

(d) F 1 3 L、 A 3 6 R、 A 3 4 R、 A 3 3 R、 B 8 R、 B 1 8 R、 S P I - 1、 S
P I - 2、 B 1 5 R、 V G F、 E 3 L、 K 3 L、 A 4 1 L、 K 7 R、 も し く は N 1 L、 お
よ び そ の 機能 的 ド メ イ ン も し く は 断 片 も し く は バ リ ア
ン ト の う ち の 少 な く と も 1 つ、 ま た は そ れ ら の 任 意 の 組 み 合 わ セ を 含 む 前 記 さ ら な る ウ イ ル ス 遺 伝 子 の 前 記 变 異 ま た は 前 記 欠
失、 な ら び に

(e) H M G B 1、 P I A S 3、 I L 1 5、 I L 1 5 - R、 L I G H T、 I T A C、
フ ラ ク タ ル カ イ イ ン、 C C L 5、 そ の 機能 的 ド メ イ ン も し く は 断 片 も し く は バ リ ア
ン ト の う ち の 少 な く と も 1 つ、 ま た は そ れ ら の 任 意 の 組 み 合 わ セ を コ ー ド す る 前 記 少 な く と
も 1 つ の 追 加 の 外 因 性 核 酸

を 含 む 、 項 目 2 2 に 記 載 の 改 变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

40

(項 目 4 0)

前 記 ヒ ア ル ロ ニ ダ ー ゼ が P H - 2 0 を 含 む 、 項 目 2 3 か ら 3 9 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の
改 变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

(項 目 4 1)

前 記 ヒ ア ル ロ ニ ダ ー ゼ が H y s A を 含 む 、 項 目 2 3 か ら 3 9 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の
改 变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

(項 目 4 2)

A 5 2 R の 前 記 变 異 ま た は 欠 失 を 含 む 、 項 目 2 3 か ら 4 1 の い ず れ か 一 項 に 記 載 の 改
变 さ れ た 肿 瘤 溶 解 性 ウ イ ル ス。

50

(項目 4 3)

ウイルス V H 1 タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含む、項目 1 から 4 2 のい
ずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 4)

前記ウイルス V H 1 タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記外因性核酸が
ポックスウイルスのゲノム由来であり、前記ポックスウイルスはワクシニアウイルスでは
ない、項目 4 3 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 5)

前記ポックスウイルスが、麻疹ウイルス、ポリオウイルス、ポックスウイルス、ワクシ
ニアウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘性口
内炎ウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、セネカウイルス、レンチウイ
ルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、項目 4 4 に記載の改変された腫瘍
溶解性ウイルス。

10

(項目 4 6)

前記ウイルスゲノムがチミジンキナーゼ遺伝子を含む、項目 1 から 4 5 のい
ずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 7)

チミジンキナーゼ遺伝子が前記ウイルスゲノムから欠失している、項目 1 から 4 5 のい
ずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 4 8)

前記ウイルスゲノムが単純ヘルペスウイルス由来のチミジンキナーゼ遺伝子を含む、項
目 1 から 4 7 のい
ずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

20

(項目 4 9)

項目 1 から 4 8 のい
ずれか一項に記載の改変を含まない腫瘍溶解性ウイルスであって、
他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較して、前記ウイルスが、腫瘍内および腫
瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強を示す
、項目 1 から 4 8 のい
ずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 5 0)

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス
、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘性口内炎ウイルス、メン
ゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、項目 1 から 4 9 のい
ずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

30

(項目 5 1)

前記腫瘍溶解性ウイルスが前記ポックスウイルスである、項目 5 0 に記載の改変された
腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 5 2)

前記ポックスウイルスがワクシニアウイルスである、項目 5 0 に記載の改変された腫瘍
溶解性ウイルス。

(項目 5 3)

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであって、以下：

40

- (a) 前記ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、
- (b) 前記ウイルスの全身送達を増強する改変、
- (c) 前記ウイルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに
- (d) 前記ウイルスの免疫回避を増強する改変

のうちの少なくとも 2 つを含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 4)

腫瘍の細胞外マトリックス (E C M) の分解を増強するタンパク質またはその断片をコ
ードする外因性核酸を含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 5)

前記 E C M の分解を増強する前記タンパク質またはその前記断片がヒアルロニダーゼで

50

ある、項目 5 4 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 6)

前記ヒアルロニダーゼが膜結合ヒアルロニダーゼまたは微生物ヒアルロニダーゼを含み

、前記膜結合ヒアルロニダーゼが P H - 2 0 である、項目 5 5 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 7)

前記 P H - 2 0 が G P I アンカー型である、項目 5 6 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 5 8)

前記ヒアルロニダーゼが微生物ヒアルロニダーゼを含み、前記微生物ヒアルロニダーゼが H y s A である、項目 5 5 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

10

(項目 5 9)

以下：

(a) 前記ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、

(b) 前記ウイルスの全身送達を増強する改変、

(c) 前記ウイルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに

(d) 前記ウイルスの免疫回避を増強する改変

のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、項目 5 4 から 5 8 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 6 0)

20

ケモカイン受容体をコードする外因性核酸を含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであつて、前記ウイルスからの前記ケモカイン受容体の発現が前記ウイルスの全身送達を増強する、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 6 1)

前記ケモカイン受容体が、 C X C R 4 および C C R 2 のうちの少なくとも 1 つを含む、項目 6 0 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 6 2)

前記ケモカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、以下：

(a) 腫瘍の E C M の分解を増強する改変、および

(b) E E V 型の前記ウイルスの産生を増強する改変

30

のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、項目 6 0 または 6 1 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 6 3)

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであつて、

E E V 型の前記ウイルスの産生を増強する前記ウイルスのゲノムにおける第 1 の改変、ならびに以下のさらなる改変：

(a) 前記ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強する改変、

(b) 前記ウイルスの全身送達を増強する改変、

(c) 前記ウイルスの腫瘍特異的複製を増強する改変、ならびに

(d) 前記ウイルスの免疫回避を増強する改変

40

のうちの少なくとも 1 つを含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 6 4)

前記第 1 の改変が、 B 5 R 遺伝子の変異または欠失を含み、前記欠失が、完全または部分的な欠失を含み、前記 B 5 R 遺伝子の S C R 領域における前記変異または欠失、前記 S C R 領域が S C R 1 、 S C R 3 、 S C R 4 、またはそれらの任意の組み合わせを含み、前記 S C R 領域が S C R 2 を含まない、項目 6 3 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 6 5)

さらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含み、前記さらなるウイルス遺伝子が、 F 1 3 L 、 A 3 6 R 、 A 3 4 R 、 A 3 3 R 、 B 8 R 、 B 1 8 R 、 S P I - 1 、 S P I - 2 、 B 1 5 R 、 V G F 、 E 3 L 、 K 3 L 、 A 4 1 L 、 K 7 R 、 N 1 L 、および A 5 2 R 、なら

50

びにその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目53から64のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目66)

NFBシグナル伝達をモジュレートし、間質液圧(IFT)の低下を促進し、STA-T3媒介性遺伝子活性化をモジュレートし、T細胞活性化を促進し、ウイルス感染細胞へのNK細胞の誘引を促進し、ウイルス感染細胞の代謝プログラムをモジュレートし、ウイルス感染細胞による脂肪酸の取り込みをモジュレートし、MDSCの治療標的化を促進し、またはそれらの任意の組み合わせである、タンパク質またはその断片をコードする核酸配列をさらに含む、項目53から65のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

10

(項目67)

少なくとも1つの追加の外因性核酸が、HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする核酸を含む、項目66に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目68)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

20

(項目69)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目70)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、および

(b) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

30

(項目71)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、

(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目72)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

40

(項目73)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、SPI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記

50

欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 7 4)

(a) CXCR4 およびCCR2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(c) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

10

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 7 5)

(a) CXCR4 およびCCR2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
(b) B5R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに

(c) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

20

(項目 7 6)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、

(b) B5R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに

(c) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 7 7)

30

(a) CXCR4 およびCCR2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、

(c) B5R 遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに

(d) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルス遺伝子の前記変異または前記欠失

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 7 8)

40

(a) CXCR4 およびCCR2 のうちの少なくとも 1 つをコードする前記外因性核酸、
ならびに

(b) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、フ
ラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアント
のうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも
1 つの追加の外因性核酸

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 7 9)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに

(b) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、

50

フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的断片もしくはドメインもしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目80)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、ならびに
(c) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、
フラクタルカイン、CCL5、その機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目81)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(c) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、
フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目82)

(a) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(b) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失、および
(c) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、
フラクタルカイン、CCL5、その機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目83)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(c) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失、ならびに
(d) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、
フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸

を含む、項目53から67のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目84)

(a) CXCR4およびCCR2のうちの少なくとも1つをコードする前記外因性核酸、
(b) ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸、
(c) B5R遺伝子の前記変異または前記欠失、
(d) F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、SPI-1、S
PI-2、B15R、VGF、E3L、K3L、A41L、K7R、N1L、A52R、
およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含む前記さらなるウイルスゲノムの前記変異または前記欠失、ならびに

(e) HMGB1、PIAS3、IL15、IL15-R、LIGHT、ITAC、
フラクタルカイン、CCL5、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする前記少なくとも1つの追加の外因性核酸

10

20

30

40

50

を含む、項目 5 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 5)

ケモカイン受容体、ヒアルロナンを分解することができるタンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸を含む腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 6)

ヒアルロナンを分解することができる前記タンパク質を含み、前記タンパク質が P H - 2 0 または H y s A を含む、項目 8 5 に記載の改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目 8 7)

A 5 2 R 遺伝子の変異または欠失を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 8 8)

A 5 2 R 遺伝子の前記欠失を含む、項目 8 7 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 8 9)

ケモカイン受容体、ヒアルロナンを分解することができるタンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸をさらに含む、項目 8 7 または 8 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 0)

前記ケモカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、前記ケモカイン受容体が、 C X C R 4 または C C R 2 を含む、項目 8 9 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 1)

ヒアルロナンを分解することができる前記タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記タンパク質が、膜結合ヒアルロニダーゼまたは分泌型ヒアルロニダーゼを含む、項目 8 9 または 9 0 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 2)

前記膜結合ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸を含み、前記膜結合ヒアルロニダーゼが P H - 2 0 である、項目 9 1 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 3)

前記 P H - 2 0 が G P I アンカー型である、項目 9 2 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 4)

前記分泌型ヒアルロニダーゼをコードする前記外因性核酸を含み、前記分泌型ヒアルロニダーゼが H y s A である、項目 9 1 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 5)

K 7 R 遺伝子の変異または欠失を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 6)

前記 K 7 R 遺伝子の前記欠失を含む、項目 9 5 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 7)

サイトカインをコードする外因性核酸、サイトカイン受容体をコードする外因性核酸、およびケモカインをコードする外因性核酸のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、項目 9 5 または 9 6 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 8)

前記サイトカインをコードする前記外因性核酸を含み、前記サイトカインが I L 1 5 を含む、項目 9 7 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 9 9)

前記サイトカイン受容体をコードする前記外因性核酸を含み、前記サイトカイン受容体が I L 1 5 - R を含む、項目 9 7 または 9 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 1 0 0)

前記ケモカインをコードする前記外因性核酸を含み、前記ケモカインが C C L 5 を含む、項目 9 7 から 9 9 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目 1 0 1)

H M G B 1 、 P I A S 3 、 L I G H T 、 I T A C 、 フラクタルカイン、およびその機能

10

20

30

40

50

的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸をさらに含む、項目97から100のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目102)

F13L、A36R、A34R、A33R、B8R、B18R、S P I - 1、S P I - 2、B15R、V G F、E3L、K3L、A41L、N1L、A52R、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせを含むさらなるウイルス遺伝子の変異または欠失をさらに含む、項目97から101のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目103)

I L 1 5 および I L 1 5 - R をコードする外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目104)

I L 1 5 および C C L 5 をコードする外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目105)

I L 1 5 、 I L 1 5 - R 、 I T A C 、 フラクタルカイン、およびその機能的ドメインもしくは断片もしくはバリアントのうちの少なくとも1つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードする外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目106)

前記ウイルスが、ナチュラルキラー細胞の活性化および誘引の増強を示す、項目95から105のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目107)

前記ウイルスが、項目1から52および87から106のいずれか一項に記載の改変を含まないワクシニアウイルスであって、他の点では同一であるワクシニアウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうちの少なくとも1つを示す、項目1から52および87から106のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目108)

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘性口内炎ウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスを含む、項目1から52および87から107のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目109)

前記腫瘍溶解性ウイルスが前記ポックスウイルスである、項目108に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目110)

前記ポックスウイルスがワクシニアウイルスである、項目109に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目111)

前記ウイルスが、項目108から110のいずれか一項に記載の改変を含まないワクシニアウイルスであって、他の点では同一であるワクシニアウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうちの少なくとも1つを示す、項目108から110のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目112)

前記ウイルスが全身送達に適している、項目1から52および87から111のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス。

(項目113)

前記ウイルスが、項目53から86のいずれか一項に記載の改変を含まないワクシニアウイルスであって、他の点では同一であるワクシニアウイルスと比較して、腫瘍内および

10

20

30

40

50

腫瘍間の拡散の増強、免疫回避の増強、腫瘍特異的複製の増強、腫瘍標的送達の増強のうちの少なくとも1つを示す、項目53から84のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目114)

前記ウイルスが全身送達に適している、項目53から85のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目115)

前記ウイルスが免疫回避を行うことができる、項目53から85のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目116)

全身送達が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目114または115に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目117)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目116に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目118)

前記ウイルスが腫瘍内送達に適している、項目53から85のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目119)

ウイルスVH1タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含む、項目53から85および113から118のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目120)

前記ウイルスVH1タンパク質をコードする前記外因性核酸を含み、前記外因性核酸がポックスウイルスのゲノム由来であり、前記ポックスウイルスはワクシニアウイルスではない、項目119のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目121)

前記ポックスウイルスが、ベータエントモポックスウイルス、ヤタポックスウイルス、セルビドポックスウイルス、ガンマエントモポックスウイルス、レポリポックスウイルス、スイポックスウイルス、モルシポックスウイルス、クロコジリドポックスウイルス、アルファエントモポックスウイルス、カプリリポックスウイルス、アビポックスウイルス、パラポックスウイルスを含む、項目120に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目122)

前記ウイルスゲノムがチミジンキナーゼ遺伝子を含む、項目53から85および113から121のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目123)

チミジンキナーゼ遺伝子が前記ウイルスゲノムから欠失している、項目122に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目124)

単純ヘルペスウイルス由来のチミジンキナーゼ遺伝子をさらに含む、項目53から85および113から123のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス。

(項目125)

項目1から52および87から112のいずれか一項で定義されている改変された腫瘍溶解性ウイルス、または項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含む医薬組成物。

(項目126)

可溶化剤および賦形剤をさらに含む、項目125に記載の医薬組成物。

(項目127)

前記賦形剤が、緩衝剤、安定剤、抗酸化剤、結合剤、希釈剤、分散剤、速度制御剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、可塑剤、防腐剤のうちの1つもしくは複数、またはそれらの

10

20

30

40

50

任意の組み合わせを含む、項目 126 に記載の医薬組成物。

(項目 128)

前記賦形剤が、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ミオイノシトール、ソルビトール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 127 に記載の医薬組成物。

(項目 129)

防腐剤を含まない、項目 125 から 128 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 130)

防腐剤、希釈剤、および担体のうちの 1 つまたは複数をさらに含む、項目 125 から 129 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(項目 131)

追加の活性成分またはその塩をさらに含む、項目 125 から 130 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 132)

前記可溶化剤が滅菌水である、項目 125 から 131 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 133)

追加の活性成分を含み、前記追加の活性成分が、さらなる腫瘍溶解性ウイルスである、項目 125 から 133 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 134)

対象に腫瘍溶解性ウイルスを全身送達させた場合に前記ウイルスの治療効果を増強する方法であって、項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項で定義されている改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 53 から 86 および 113 から 124 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 125 から 133 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の全身投与を含む、方法。

20

(項目 135)

前記全身投与が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 134 に記載の方法。

(項目 136)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目 135 に記載の方法。

30

(項目 137)

改変された腫瘍溶解性ウイルスを操作するプロセスであって、

(i) 項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項で定義されている 1 つまたは複数の改変を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルス DNA 骨格ベクターを得るステップ、(ii) 前記改変された腫瘍溶解性ウイルス DNA ベクターをさらに改変して、操作された DNA ベクターを产生するステップ、(iii) 哺乳動物細胞に前記操作された DNA ベクターをトランスフェクトするステップ、(iv) ウィルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、ならびに (v) ウィルス粒子を採取するステップを含む、プロセス。

(項目 138)

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを操作するプロセスであって、

(i) 項目 53 から 86 および 113 から 124 のいずれか一項で定義されている 1 つまたは複数の改変を含む、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス DNA 骨格ベクターを得るステップ、(ii) 前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス DNA ベクターをさらに改変して、操作された DNA ベクターを产生するステップ、(iii) 哺乳動物細胞に前記操作された DNA ベクターをトランスフェクトするステップ、(iv) ウィルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、ならびに (v) ウィルス粒子を採取するステップを含む、プロセス。

40

(項目 139)

(i) 項目 1 から 52 および 87 から 112 のいずれか一項に記載の改変を含む、改変

50

された腫瘍溶解性ウイルスDNAベクターを生成するステップ、(i i) 哺乳動物細胞に前記改変された腫瘍溶解性ウイルスDNAベクターをトランスフェクトするステップ、(i i i) ウィルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、ならびに(i v) ウィルス粒子を採取するステップを含む、項目1から52および87から112のいずれか一項で定義されている改変された腫瘍溶解性ウイルスを产生するプロセス。

(項目140)

(i) 項目53から86および113から124のいずれか一項に記載の改変を含む、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスDNAベクターを生成するステップ、(i i) 哺乳動物細胞に前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスDNAベクターをトランスフェクトするステップ、(i i i) ウィルス複製に適した条件下で前記哺乳動物細胞を培養するステップ、ならびに(i v) ウィルス粒子を採取するステップを含む、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ウイルスを产生するプロセス。

(項目141)

前記哺乳動物細胞が、HeLa細胞、293細胞、またはVero細胞を含む、項目137から140のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目142)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含むキット。

(項目143)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含むキット。

(項目144)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、がんを処置するためのキット。

(項目145)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、がんを処置するためのキット。

(項目146)

前記がんが、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目142から145のいずれか一項に記載のキット。

(項目147)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウ

10

20

30

40

50

イルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、腫瘍を処置するためのキット。

(項目 148)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物と、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与するための指示と、容器と、病的血管新生に関連する障害を処置するために前記医薬組成物を対象に投与するための指示とを含む、腫瘍を処置するためのキット。

10

(項目 149)

前記腫瘍が、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目 1 4 7 または 1 4 8 に記載のキット。

(項目 150)

前記対象が前記処置を必要としている、項目 1 4 2 から 1 4 9 のいずれか一項に記載のキット。

20

(項目 151)

前記対象がヒトである、項目 1 4 2 から 1 5 0 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 152)

投与するための前記指示が、全身投与のための指示を含む、項目 1 4 2 から 1 5 1 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 153)

前記全身投与が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 1 5 2 に記載のキット。

(項目 154)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目 1 5 3 に記載のキット。

30

(項目 155)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、腫瘍を処置する方法。

(項目 156)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み、前記腫瘍が、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目 1 5 5 に記載の方法。

40

(項目 157)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含む、がんを処置する方法。

(項目 158)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されてい

50

る医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み、前記がんが、固形腫瘍、白血病、またはリンパ腫である、項目157に記載の方法。

(項目159)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を対象に投与するステップを含み、さらなる療法の投与をさらに含む、項目155から158のいずれか一項に記載の方法。

(項目160)

前記さらなる療法が、化学療法、放射線、追加のウイルスによる腫瘍溶解性ウイルス療法、免疫調節タンパク質による処置、CAR-T細胞療法、抗がん剤、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目159に記載の方法。

10

(項目161)

前記さらなる療法が、抗CD33抗体およびその可変領域、抗CD11b抗体およびその可変領域、COX2阻害剤、サイトカイン、ケモカイン、抗CTL4抗体もしくはその抗原結合断片、抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片、抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、またはTLRアゴニストを含む、免疫調節剤の投与を含む、項目159に記載の方法。

(項目162)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法が、前記抗がん剤の投与を含み、前記抗がん剤が化学療法剤である、項目159に記載の方法。

20

(項目163)

前記化学療法剤がプロドラッグである、項目162に記載の方法。

(項目164)

前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、改変されたワクシニアウイルス、またはそれを含む前記医薬組成物と組み合わせて前記プロドラッグを投与すると、前記プロドラッグが活性型に変換される、項目163に記載の方法。

(項目165)

前記プロドラッグがガンシクロビルを含む、項目164に記載の方法。

(項目166)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法が、併せてまたは逐次的に投与される、項目159から165のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目167)

前記さらなる療法の逐次的投与を含み、前記さらなる療法が、項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与する前に投与される、項目166に記載の方法。

(項目168)

前記さらなる療法の逐次的投与を含み、前記さらなる療法が、項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与した後に投与される、項目167に記載の方法。

40

(項目169)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量をがん細胞に投与するステップを含む、がん細胞において毒性作用を生じさせる方法。

50

(項目 170)

前記がん細胞が対象に存在する、項目 169 に記載の方法。

(項目 171)

前記対象が、前記がん細胞に前記毒性作用をもたらす方法を必要とする、項目 170 に記載の方法。

(項目 172)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量をがん細胞に投与することによって、対象に存在する前記がん細胞において毒性作用を生じさせるステップを含む、前記対象を処置する方法。

10

(項目 173)

前記対象が前記処置を必要としている、項目 172 に記載の方法。

(項目 174)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の治療有効量を投与することによって、対象のがん細胞に感染させるステップを含み、前記投与が全身投与である、前記対象におけるがんを処置する方法。

20

(項目 175)

前記全身投与が、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含む、項目 174 に記載の方法。

(項目 176)

前記非経口投与が静脈内注射を含む、項目 175 に記載の方法。

(項目 177)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、または項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルスに感染した細胞を投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法。

30

(項目 178)

前記がんが、黒色腫、肝細胞癌、乳がん、肺がん、腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、腎癌、膵臓がん、上皮癌、胃がん、結腸癌、十二指腸がん、膵臓腺癌、中皮腫、多形性神経膠芽腫、星細胞腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、肝細胞癌、胆管肉腫、膵臓腺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸がん、腸型胃腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、骨肉腫、上皮性卵巣癌、急性リンパ球性リンパ腫、骨髄増殖性新生物、または肉腫を含む、項目 155 から 177 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 179)

がん細胞が、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌、または子宮からなる群から選択される、前記対象の臓器に存在する、項目 155 から 178 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 180)

がんが転移性である、項目 155 から 179 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 181)

項目 4 8 に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、またはそれを含む医薬組成物を化学療法プロドラッグと組み合わせて投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法。

(項目 182)

項目 124 に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、またはそれを含む医薬組成物を化学療法プロドラッグと組み合わせて投与するステップを含む、対象におけるがんを処置す

50

る方法。

(項目183)

(i) 項目48に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、またはそれを含む医薬組成物を投与するステップ、(ii) 対象から単離された第1および第2の生体試料中のウイルス力値をアッセイするステップであって、前記第1の生体試料ががん細胞を含み、前記第2の生体試料が非がん細胞を含む、ステップ、ならびに(iii) 前記ウイルス力値が前記第2の試料において前記第1の試料と等しいかまたはそれよりも高い場合、化学療法プロトコルを投与するステップであって、前記化学療法プロトコルの投与が、前記対象における前記改変された腫瘍溶解性ウイルスの複製の阻害をもたらす、ステップを含む、前記対象におけるがんを処置する方法。

10

(項目184)

(i) 項目124に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含む医薬組成物を投与するステップ、(ii) 対象から単離された第1および第2の生体試料中のウイルス力値をアッセイするステップであって、前記第1の生体試料ががん細胞を含み、前記第2の生体試料が非がん細胞を含む、ステップ、ならびに(iii) 前記ウイルス力値が前記第2の試料において前記第1の試料と等しいかまたはそれよりも高い場合、化学療法プロトコルを投与するステップであって、前記化学療法プロトコルの投与が、前記対象における前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの複製の阻害をもたらす、ステップを含む、前記対象におけるがんを処置する方法。

20

(項目185)

腫瘍溶解性ウイルスに基づくがん療法の有効性を増加させる、項目155から184のいずれか一項に記載の方法。

(項目186)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、約 10^{-6} PFU/mL～約 10^{10} PFU/mLの前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含む投与量で投与される、項目155から185のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目187)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、約 5×10^9 PFU/mLの前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含む投与量で投与される、項目155から186のいずれか一項に記載の方法。

(項目188)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、独立して、第1の期間に初期用量で、第2の期間に中間用量で、第3の期間に高用量で投与される、項目155から187のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目189)

前記初期、前記中間、および前記高用量の投与を独立して含み、前記初期用量が前記中間用量よりも低く、前記中間用量が前記高用量よりも低い、項目188に記載の方法。

(項目190)

50

前記第1、第2、および第3の期間が各々、約1週間～約3週間である、項目188または189に記載の方法。

(項目191)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、および前記医薬組成物が、独立して、約1mL～約5mL、約5mL～10mL、約15mL～約20mL、約25mL～約30mL、約30mL～約50mL、約50mL～約100mL、約100mL～150mL、約150mL～約200mL、約200mL～約250mL、約250mL～約300mL、約300mL～約350mL、約350mL～約400mL、約400mL～約450mL、約450mL～500mL、約500mL～750mL、または約750mL～1000mLの体積で投与される液体剤形を含む、項目155から190のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目192)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、液体剤形、固体剤形、吸入可能な剤形、鼻腔内剤形、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはそれらの任意の組み合わせで投与される、項目155から191のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目193)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、または約12週間の期間、投与される、項目155から192のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目194)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、毎日1回、毎日2回、1週間毎に1回、2週間毎に1回、または3週間毎に1回投与される、項目155から193のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目195)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、静脈内、腹腔内、または腫瘍内注射によって投与される、項目155から194のいずれか一項に記載の方法。

(項目196)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されてい

50

る医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物が、ボーラス注射または緩徐注入として投与される、項目155から195のいずれか一項に記載の方法。

(項目197)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物を投与するステップを含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物の前記投与が、第1の用量の投与から約1時間～約3日後に第1のピークウイルス量、および約3日～約10日後に第2のピークウイルス量をもたらす、項目155から196のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目198)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法が、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、または約12週間の期間、投与される、項目155から197のいずれか一項に記載の方法。

(項目199)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法が、毎日1回、1週間毎に1回、2週間毎に1回、または3週間毎に1回投与される、項目155から198のいずれか一項に記載の方法。

(項目200)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法が、液体剤形、固体剤形、吸入可能な剤形、鼻腔内剤形、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはそれらの任意の組み合わせで投与される、項目155から199のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目201)

前記さらなる療法の投与を含み、前記さらなる療法は、経口、静脈内、腫瘍内注射により、または放射線により投与される、項目155から200のいずれか一項に記載の方法。

(項目202)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする対象への投与を含み、前記対象がヒトである、項目155から201のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目203)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする前記対象への投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与する前に、前記対象ががんと診断されている、項目155から202のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目204)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目53から86および113から124のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目125から133のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする前記対象への、前記さらなる療法と組み合わせた投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、もししくは前記医薬組成物または前記さらなる療法を投与する前に、前記対象ががんと診断されている、項目155から203のいずれか一項に記載の方法。

(項目205)

項目1から52および87から112のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウ

50

イルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする前記対象への投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または前記医薬組成物を投与する前に、前記対象が腫瘍と診断されている、項目 1 5 5 から 2 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0 6)

項目 1 から 5 2 および 8 7 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、項目 5 3 から 8 6 および 1 1 3 から 1 2 4 のいずれか一項で定義されている腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、または項目 1 2 5 から 1 3 3 のいずれか一項で定義されている医薬組成物の、それを必要とする前記対象への、前記さらなる療法と組み合わせた投与を含み、前記改変された腫瘍溶解性ウイルス、前記腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、もしくは前記医薬組成物または前記さらなる療法を投与する前に、前記対象ががんと診断されている、項目 1 5 5 から 2 0 2 および 2 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

【図面の簡単な説明】

【0 1 2 5】

【図 1】図 1 は、B 5 R 遺伝子に例示的な変異を含有する本開示の例示的な改変されたワクシニアウイルスの腫瘍成長に対する効果を示す図である。グラフは、静脈内注射される対照ワクシニアウイルス（対照（I V））、腫瘍内注射される T K 遺伝子が欠失され、G M C S F をコードする外因性核酸が付加された改変された W R . T K - G M C S F ワクシニアウイルス（W R . T K - G M C S F (I T)）、または、静脈内注射される（W R . B 5 R mut . T K - (I V)）もしくは腫瘍内注射される（W R . B 5 R mut . T K - (I T)）、T K 遺伝子が欠失され、変異が B 5 R 遺伝子に導入された例示的な改変されたワクシニアウイルス（W R . B 5 R mut . T K - ）の単回用量で処置された、R E N C A 腫瘍を皮下に担持する B A L B / c マウスにおける移植後の日数の間の相対的腫瘍サイズを定量したものである。

20

【0 1 2 6】

【図 2】図 2 A ~ 2 B は、腫瘍における例示的な改変されたワクシニアウイルス（W R . B 5 R mut T K ウイルス）（図 2 A および 2 B では B 5 R と称する）の送達および拡散に対する B 5 R 遺伝子中の例示的な変異の効果を示す図である。図 2 A および図 2 B は、それぞれ、B 1 6 腫瘍を担持する非免疫および免疫 C 5 7 / B L 6 マウスから収集された腫瘍 1 グラムあたりのウイルスゲノムの定量を示すグラフである。W R . B 5 R mut T K - ウイルスの単回注射で処置したマウスを、T K が欠失され、ウイルス A 3 4 R 遺伝子がアミノ酸変化（K 1 5 1 から E ）で変異された別の改変されたワクシニアウイルス W R . T K - A 3 4 R K 1 5 1 E （図 2 A および図 2 B では W I と称する）で処置したマウスと比較した。

30

【0 1 2 7】

【図 3】図 3 A ~ 3 B は、腫瘍における例示的な改変されたワクシニアウイルス（W R . B 5 R mut T K - ウイルス）（図 3 A および 3 B では B 5 R と称する）の複製に対する B 5 R 遺伝子中の例示的な変異の効果を示す図である。図 3 A および図 3 B は、T K が欠失され、ウイルス A 3 4 R 遺伝子がアミノ酸変化 K 1 5 1 から E によって変異された、ウイルス W R . T K - A 3 4 R K 1 5 1 E （図 3 A および 3 B では W I と称する）、および B 5 R の、i n v i t r o プラーケアッセイにおける収集された腫瘍 1 グラムあたりのプラーケ形成能力（P F U / g ）を定量したグラフである。

40

【0 1 2 8】

【図 4】図 4 は、C X C R 4 または C C R 5 をコードする外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの、腫瘍におけるルシフェラーゼのウイルス発現に対する効果を示す図である。グラフは、同所性の（乳房脂肪パッド）4 T 1 腫瘍を担持するマウスにおける生物発光イメージングにより、腫瘍におけるルシフェラーゼ媒介型光子強度を定量したものである。T K 遺伝子が欠失され、C C R 5 をコードする外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス（m C C R 5 / T K - ウイルス）、T K 遺伝子が欠失さ

50

れ、マウス C X C R 4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (m C X C R 4 / T K - ウィルス)、または T K 遺伝子が欠失された T K - ウィルスの単回用量でマウスを処置した。すべてのウィルスは、ルシフェラーゼを発現するように操作した。

【0129】

【図 5 A】図 5 A ~ 5 B は、C X C R 4 または C C R 5 をコードする外因性核酸を含有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの腫瘍成長および動物生存に対する効果を示す図である。図 5 A は、T K 遺伝子が欠失され、マウス C C R 5 をコードする外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (C C R 5 - ウィルス)、T K 遺伝子が欠失され、マウス C X C R 4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (C X C R 4 - ウィルス)、または T K 遺伝子が欠失された T K - ウィルスの単回用量でマウスを処置した、同所性の (乳房脂肪パッド) 4 T 1 腫瘍を担持するマウスにおける移植後の日数の間の相対的腫瘍サイズを示すグラフである。また図 5 A は、比較の各ペアについて統計的差異を列挙するチャートも含む。図 5 B は、これらのマウスの生存曲線を示す。

【図 5 B】図 5 A ~ 5 B は、C X C R 4 または C C R 5 をコードする外因性核酸を含有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの腫瘍成長および動物生存に対する効果を示す図である。図 5 A は、T K 遺伝子が欠失され、マウス C C R 5 をコードする外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (C C R 5 - ウィルス)、T K 遺伝子が欠失され、マウス C X C R 4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (C X C R 4 - ウィルス)、または T K 遺伝子が欠失された T K - ウィルスの単回用量でマウスを処置した、同所性の (乳房脂肪パッド) 4 T 1 腫瘍を担持するマウスにおける移植後の日数の間の相対的腫瘍サイズを示すグラフである。また図 5 A は、比較の各ペアについて統計的差異を列挙するチャートも含む。図 5 B は、これらのマウスの生存曲線を示す。

【0130】

【図 6 A】図 6 A ~ 6 B は、腫瘍におけるルシフェラーゼのウィルス発現に対する C X C R 4 または C C R 5 をコードする例示的な外因性核酸の発現の効果を示す図である。図 6 A は、B 16 腫瘍を担持する C 57 / B L 6 マウスにおける生物発光イメージングの間の腫瘍におけるルシフェラーゼ媒介型光子強度を定量したグラフである。マウスは、T K 遺伝子が欠失され、マウス C C R 5 をコードする外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (m C C R 5 / T K - ウィルス)、T K 遺伝子が欠失され、マウス C X C R 4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (m C X C R 4 / T K - ウィルス)、または T K 遺伝子が欠失された T K - ウィルスの単回用量で処置した。図 6 B は、注射後 1 日目のウイルスで処置されたマウスの生物発光イメージングからの発光シグナルを示す代表的な写真である。すべてのウイルスは、ルシフェラーゼを発現するように操作した。

【図 6 B】図 6 A ~ 6 B は、腫瘍におけるルシフェラーゼのウィルス発現に対する C X C R 4 または C C R 5 をコードする例示的な外因性核酸の発現の効果を示す図である。図 6 A は、B 16 腫瘍を担持する C 57 / B L 6 マウスにおける生物発光イメージングの間の腫瘍におけるルシフェラーゼ媒介型光子強度を定量したグラフである。マウスは、T K 遺伝子が欠失され、マウス C C R 5 をコードする外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (m C C R 5 / T K - ウィルス)、T K 遺伝子が欠失され、マウス C X C R 4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (m C X C R 4 / T K - ウィルス)、または T K 遺伝子が欠失された T K - ウィルスの単回用量で処置した。図 6 B は、注射後 1 日目のウイルスで処置されたマウスの生物発光イメージングからの発光シグナルを示す代表的な写真である。すべてのウイルスは、ルシフェラーゼを発現するように操作した。

【0131】

【図 7】図 7 は、腫瘍成長に対する C X C R 4 または C C R 5 をコードする例示的な外因

10

20

30

40

50

性核酸の発現の効果を示す図である。グラフは、ワクシニアウイルス処置後の日数に対して、B16腫瘍を皮下に担持するC57/B6マウスの腫瘍体積を定量したものである。マウスは、TK遺伝子が欠失され、マウスCCR5をコードする外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス(mCCR5/TK-ウイルス)、TK遺伝子が欠失され、マウスCXCR4をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス(mCXCR4/TK-ウイルス)、またはTK遺伝子が欠失されたTK-ウイルスまたはPBSの単回用量で処置した。

【0132】

【図8A-B】図8A～8Dは、腫瘍におけるウイルス複製に対するCCR5をコードする例示的な外因性核酸の発現の効果を示す図である。図8Aおよび図8Bは、腫瘍細胞株4T1における3つの異なるウイルス(mCCR5/TK-ウイルス、mCXCR4/TK-ウイルス、およびTK-ウイルス)のブラーク形成能力の定量を示すグラフであり、それぞれ、0.1(4T1-MOI0.1)および1(4T1-MOI1)の感染多度から開始する。図8Cおよび図8Dは、腫瘍細胞株B16における3つの異なるウイルス(mCCR5/TK-ウイルス、mCXCR4/TK-ウイルス、およびTK-ウイルス)のブラーク形成能力の定量を示す同様のグラフであり、それぞれ0.1(B16-MOI0.1)および1(B16-MOI1)のMOIから開始する。

10

【図8C-D】図8A～8Dは、腫瘍におけるウイルス複製に対するCCR5をコードする例示的な外因性核酸の発現の効果を示す図である。図8Aおよび図8Bは、腫瘍細胞株4T1における3つの異なるウイルス(mCCR5/TK-ウイルス、mCXCR4/TK-ウイルス、およびTK-ウイルス)のブラーク形成能力の定量を示すグラフであり、それぞれ、0.1(4T1-MOI0.1)および1(4T1-MOI1)の感染多度から開始する。図8Cおよび図8Dは、腫瘍細胞株B16における3つの異なるウイルス(mCCR5/TK-ウイルス、mCXCR4/TK-ウイルス、およびTK-ウイルス)のブラーク形成能力の定量を示す同様のグラフであり、それぞれ0.1(B16-MOI0.1)および1(B16-MOI1)のMOIから開始する。

20

【0133】

【図9】図9A～9Cは、CXCR4をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスで処置した腫瘍におけるルシフェラーゼのウイルス発現の増加に対するB細胞枯渇の効果を示す図である。図9A、図9Bおよび図9Cは、それぞれ、ウイルス注射の24時間後、48時間後および72時間後に測定された腫瘍におけるルシフェラーゼ媒介型光子強度を定量したグラフである。Balb/cマウスはB細胞を有する野生型マウスであり、JHマウスはB細胞が枯渇したマウスである。マウスは、TK遺伝子が欠失され、マウスCCR5をコードする外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス(mCCR5/TK-ウイルス)、TK遺伝子が欠失され、マウスCXCR4をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス(mCXCR4/TK-ウイルス)、またはTK遺伝子が欠失されたTK-ウイルスの単回用量で注射した。

30

【0134】

【図10A】図10A～10Cは、腫瘍におけるB細胞の蓄積に対するCXCR4をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を示す図である。図10A、図10B、および図10Cは、皮下に4T1腫瘍を担持するBALB/cマウスの脾臓、リンパ節(LN)、および腫瘍からそれぞれ収集したリンパ球中のB細胞のパーセンテージを定量したグラフである。マウスを、TK遺伝子が欠失され、マウスCXCR4をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス(mCXCR4/TK-ウイルス)、またはTK遺伝子が欠失されたTK-ウイルス、またはPBSの単回用量で処置した。

40

【図10B】図10A～10Cは、腫瘍におけるB細胞の蓄積に対するCXCR4をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を示す図である。図10A、図10B、および図10Cは、皮下に4T1腫瘍を担持するBAL

50

B / c マウスの脾臓、リンパ節 (L N)、および腫瘍からそれぞれ収集したリンパ球中の B 細胞のパーセンテージを定量したグラフである。マウスを、TK 遺伝子が欠失され、マウス CXCR4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (mCXCR4 / TK - ウイルス)、または TK 遺伝子が欠失された TK - ウイルス、または PBS の単回用量で処置した。

【図 10 C】図 10 A ~ 10 C は、腫瘍における B 細胞の蓄積に対する CXCR4 をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を示す図である。図 10 A、図 10 B、および図 10 C は、皮下に 4T1 腫瘍を担持する BALB / c マウスの脾臓、リンパ節 (L N)、および腫瘍からそれぞれ収集したリンパ球中の B 細胞のパーセンテージを定量したグラフである。マウスを、TK 遺伝子が欠失され、マウス CXCR4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (mCXCR4 / TK - ウイルス)、または TK 遺伝子が欠失された TK - ウイルス、または PBS の単回用量で処置した。

【0135】

【図 11】図 11 A ~ 11 B は、T 細胞活性化に対する CXCR4 をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を示す図である。図 11 A および図 11 B は、腫瘍細胞 4T1 溶解物および腫瘍細胞 4T1 溶解物と混合した不活性化ワクシニアウイルス (VV) にそれぞれ応答した T 細胞による IFN ガンマ放出を定量したグラフである。T 細胞は、TK 遺伝子が欠失され、マウス CXCR4 をコードする例示的な外因性核酸が付加された改変されたワクシニアウイルス (mCXCR4 / TK - ウイルス)、または TK 遺伝子が欠失された TK - ウイルス、または PBS の単回用量で処置した、4T1 腫瘍を担持するマウスから収集した。T 細胞は、14 日後に脾臓から回収した。

【0136】

【図 12】図 12 A ~ 12 B は、腫瘍におけるルシフェラーゼのウイルス発現に対する、ヒアルロニダーゼ PH - 20 またはマトリックスマタロプロテアーゼ MMP8 をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を示す図である。図 12 A は、改変されていないワクシニアウイルス (WR)、MMP8 をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルス (WR MMP8)、または PH - 20 をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルス (WR PH20 ウイルス) をそれぞれ単回用量で処置した、RENCA 腫瘍を担持する 3 匹の BALB / c マウスにおける発光シグナルを示す代表的な写真である。図 12 B は、ウイルス注射後 2 日目のマウスにおける光子強度の定量したグラフである。

【0137】

【図 13 A】図 13 A ~ 13 C は、ヒアルロニダーゼ PH - 20 をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの治療効果を示す図である。図 13 A は、TK 遺伝子が欠失された改変されたワクシニアウイルス (TK -)、または TK 遺伝子が欠失され、PH - 20 をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルスの TK - PH20 DCK ウイルスのいずれかで処置した、4T1 腫瘍を担持する BALB / c マウスにおけるウイルス注射後の日数の間のルシフェラーゼ媒介型光子強度を定量したグラフである。図 13 B は、PBS、ゲムシタビン単独、TK - PH20 DCK ウイルス単独、TK - ウイルス単独、ゲムシタビンと組み合わせた TK - ウイルス、またはゲムシタビンと組み合わせた TK - PH20 DCK ウイルスで処置したマウスにおけるウイルス注射後の日数の間の相対的腫瘍体積を定量したグラフであり、図 13 C は、これらのマウスについての生存曲線を示す。

【図 13 B】図 13 A ~ 13 C は、ヒアルロニダーゼ PH - 20 をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの治療効果を示す図である。図 13 A は、TK 遺伝子が欠失された改変されたワクシニアウイルス (TK -)、または TK 遺伝子が欠失され、PH - 20 をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルスの TK - PH20 DCK ウイルスのいずれかで処置した、4T1 腫瘍を

10

20

30

40

50

担持する B A L B / c マウスにおけるウイルス注射後の日数の間のルシフェラーゼ媒介型光子強度を定量したグラフである。図 13 B は、P B S、ゲムシタビン単独、T K - P H 2 0 D C K ウイルス単独、T K - ウイルス単独、ゲムシタビンと組み合わせた T K - ウイルス、またはゲムシタビンと組み合わせた T K - P H 2 0 D C K ウイルスで処置したマウスにおけるウイルス注射後の日数の間の相対的腫瘍体積を定量したグラフであり、図 13 C は、これらのマウスについての生存曲線を示す。

【図 13 C】図 13 A ~ 13 C は、ヒアルロニダーゼ P H - 2 0 をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの治療効果を示す図である。図 13 A は、T K 遺伝子が欠失された改変されたワクシニアウイルス (T K -)、または T K 遺伝子が欠失され、P H - 2 0 をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルスの T K - P H 2 0 D C K ウイルスのいずれかで処置した、4 T 1 腫瘍を担持する B A L B / c マウスにおけるウイルス注射後の日数の間のルシフェラーゼ媒介型光子強度を定量したグラフである。図 13 B は、P B S、ゲムシタビン単独、T K - P H 2 0 D C K ウイルス単独、T K - ウイルス単独、ゲムシタビンと組み合わせた T K - P H 2 0 D C K ウイルスで処置したマウスにおけるウイルス注射後の日数の間の相対的腫瘍体積を定量したグラフであり、図 13 C は、これらのマウスについての生存曲線を示す。

【0138】

【図 14】図 14 は、様々な組み合わせで、または個別に、ヒアルロニダーゼ P H - 2 0 および G M C S F をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスのウイルス注射後 4 5 日の治療効果を示す図である。グラフは、腫瘍内 (I T) または静脈内 (I V) のいずれかにより、シャム対照 (control sham)、T K 遺伝子が欠失され、G P I アンカーの有無にかかわらず P H - 2 0 をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルス (W R . T K - P H 2 0 ウイルス)、T K 遺伝子が欠失され、G M C S F をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルス (W R . T K - G M C S F) で処置されたマウスにおける腫瘍体積を、ウイルス注射後の 4 5 日に定量したものである。

【0139】

【図 15】図 15 は、腫瘍成長に対する改変 V H 1 遺伝子を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を示す図である。グラフは、シャム対照を静脈内 (I V) により、T K 遺伝子が欠失され、G M C S F をコードする例示的な外因性核酸を有する改変されたワクシニアウイルス (W R . T K - G M C S F) を腫瘍内 (I T) により、または T K 遺伝子が欠失され、改変 V H 1 遺伝子を有する改変されたワクシニアウイルス (W R . T K - . V H 1 m u t) を腫瘍内により処置したマウスにおける相対的腫瘍体積を、腫瘍移植後の日数に対して定量したものである。

【0140】

【図 16】図 16 は、改変されたワクシニアウイルスの腫瘍への送達に対する、A 5 2 R の欠失およびマウス C X C R 4 をコードする外因性核酸の挿入の効果を示す図である。R E N C A 腫瘍を皮下に担持する B A L B / c マウスを、4 つの改変ウイルスのうちの 1 つを単回静脈内注射 (1×10^7 P F U) で処置した。腫瘍を 2 4 時間後に採取し、組織 1 ミリグラムあたりのウイルスゲノムの数を q P C R により定量した。

【0141】

【図 17】図 17 は、腫瘍成長に対する、A 5 2 R の欠失およびマウス C X C R 4 をコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスの効果を示す図である。R E N C A 腫瘍を皮下に担持する B A L B / c マウスを、1 日目および 4 日目に同じ 4 つの改変ウイルスのうちの 1 つの静脈内注射 (1×10^7 P F U) で処置し、腫瘍体積をモニタリングした。

【0142】

【図 18 A】図 18 A ~ 18 D は、T K の欠失および H y s A または M M P 8 のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、M C 3 8 がん

10

20

30

40

50

細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。M C 3 8 細胞は、9 6 ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、M O I 0 . 0 0 2 の異なるG F P 発現ウイルスを感染させ、I n c u C y t e を使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス (phase confluence) (図 1 8 A)、G F P エリア (図 1 8 B)、G F P 強度 (図 1 8 C)、およびウイルス感染力 (図 1 8 D) を測定した。

【図 1 8 B】図 1 8 A ~ 1 8 D は、T K の欠失およびH y s A またはM M P 8 のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、M C 3 8 がん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。M C 3 8 細胞は、9 6 ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、M O I 0 . 0 0 2 の異なるG F P 発現ウイルスを感染させ、I n c u C y t e を使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス (phase confluence) (図 1 8 A)、G F P エリア (図 1 8 B)、G F P 強度 (図 1 8 C)、およびウイルス感染力 (図 1 8 D) を測定した。

【図 1 8 C】図 1 8 A ~ 1 8 D は、T K の欠失およびH y s A またはM M P 8 のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、M C 3 8 がん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。M C 3 8 細胞は、9 6 ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、M O I 0 . 0 0 2 の異なるG F P 発現ウイルスを感染させ、I n c u C y t e を使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス (phase confluence) (図 1 8 A)、G F P エリア (図 1 8 B)、G F P 強度 (図 1 8 C)、およびウイルス感染力 (図 1 8 D) を測定した。

【図 1 8 D】図 1 8 A ~ 1 8 D は、T K の欠失およびH y s A またはM M P 8 のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、M C 3 8 がん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。M C 3 8 細胞は、9 6 ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、M O I 0 . 0 0 2 の異なるG F P 発現ウイルスを感染させ、I n c u C y t e を使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス (phase confluence) (図 1 8 A)、G F P エリア (図 1 8 B)、G F P 強度 (図 1 8 C)、およびウイルス感染力 (図 1 8 D) を測定した。

【0 1 4 3】

【図 1 9 A】図 1 9 A ~ 1 9 D は、T K の欠失およびH y s A またはM M P 8 のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、H C T 1 1 6 がん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。H C T 1 1 6 細胞を、9 6 ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、M O I 0 . 0 0 2 の異なるG F P 発現ウイルスを感染させ、I n c u C y t e を使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス (図 1 9 A)、G F P エリア (図 1 9 B)、G F P 強度 (図 1 9 C)、およびウイルス感染力 (図 1 9 D) を測定した。

【図 1 9 B】図 1 9 A ~ 1 9 D は、T K の欠失およびH y s A またはM M P 8 のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、H C T 1 1 6 がん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。H C T 1 1 6 細胞を、9 6 ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、M O I 0 . 0 0 2 の異なるG F P 発現ウイルスを感染させ、I n c u C y t e を使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス (図 1 9 A)、G F P エリア (図 1 9 B)、G F P 強度 (図 1 9 C)、およびウイルス感染力 (図 1 9 D) を測定した。

【図 1 9 C】図 1 9 A ~ 1 9 D は、T K の欠失およびH y s A またはM M P 8 のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、H C T 1 1 6 がん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図であ

10

20

30

40

50

る。HCT116細胞を、96ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、MOI0.002の異なるGFP発現ウイルスを感染させ、Incubateを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス(図19A)、GFPエリア(図19B)、GFP強度(図19C)、およびウイルス感染力(図19D)を測定した。

【図19D】図19A～19Dは、TKの欠失およびHysAまたはMMP8のいずれかをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、HCT116がん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。HCT116細胞を、96ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、MOI0.002の異なるGFP発現ウイルスを感染させ、Incubateを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス(図19A)、GFPエリア(図19B)、GFP強度(図19C)、およびウイルス感染力(図19D)を測定した。

【0144】

【図20】図20は、改変されたワクシニアウイルスの腫瘍への送達に対するHysAの発現の効果を示す図である。使用したウイルスは次の通りであった：(i) TK - HysA改変ウイルス、(ii) TK - MMP8改変ウイルス、(iii) TK - PH20 - 発現改変ウイルス、(iv) 外因性酵素が付加されていないTK - 改変ウイルス、および、(v) ビヒクル処方緩衝液(vehicle formulated buffer)(VFB)。RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、ウイルスのうちの1つの単回静脈内注射(1×10^7 PFU)で処置した。腫瘍を24時間後に採取し、組織1ミリグラムあたりのウイルスゲノムの数をqPCRにより定量した。

【0145】

【図21】図21は、腫瘍成長に対する、TK - の欠失およびHysA、MMP8、またはPH20をコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルス(図21ではSPAM1と表示)の効果を示す図である。RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスをTK - HysA、TK - MMP8、TK - PH20またはTK - 改変ウイルスの1回の腫瘍内注射(1×10^7 PFU)で処置し、腫瘍体積をモニタリングした。

【0146】

【図22A】図22A～22Dは、TKまたはA52Rの欠失およびHysAをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、MC38およびLLCがん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。LLCまたはMC38細胞を、96ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、MOI1の異なるGFP発現ウイルスを感染させ、Incubateを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス(図22Aおよび図22C)、ならびにGFPエリア(図22Bおよび図22D)を測定した。

【図22B】図22A～22Dは、TKまたはA52Rの欠失およびHysAをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、MC38およびLLCがん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。LLCまたはMC38細胞を、96ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、MOI1の異なるGFP発現ウイルスを感染させ、Incubateを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス(図22Aおよび図22C)、ならびにGFPエリア(図22Bおよび図22D)を測定した。

【図22C】図22A～22Dは、TKまたはA52Rの欠失およびHysAをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、MC38およびLLCがん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。LLCまたはMC38細胞を、96ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、MOI1の異なるGFP発現ウイルスを感染させ、Incubateを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス(図22Aおよび図22C)、ならびにGFPエリア(図22Bおよび図22D)を測定した。

10

20

30

40

50

【図22D】図22A～22Dは、TKまたはA52Rの欠失およびHysAをコードする外因性核酸の挿入を有する改変されたワクシニアウイルスは、MC38およびLLCがん細胞の培養物に感染し、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止することを示す図である。LLCまたはMC38細胞を、96ウェルプレートに、ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞に、MOI1の異なるGFP発現ウイルスを感染させ、Incucyteを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス（図22Aおよび図22C）、ならびにGFPエリア（図22Bおよび図22D）を測定した。

【0147】

【図23】図23は、NK細胞活性を促進する例示的な変異を有する例示的なワクシニアウイルスがマウス腫瘍モデルにおいて治療効果を増強したことを示す図である。RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、K7R-IL15+CCL5+、TK-LIGHT+、またはTK-GMCSF+の単回腫瘍内注射（ 1×10^8 PFU）で処置した。腫瘍体積を処置後34日目に定量した。

10

【0148】

【図24】図24は、NK細胞活性を促進する例示的な変異を有する例示的なワクシニアウイルスがマウス腫瘍モデルにおいて治療効果を増強したことを示す図である。別の実験では、RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、TK-LIGHT+、TK-GMCSF+、TK-ITAC+フラクタルカイン（CX3CL1）+、A52R-IL15+IL15A+、TK-ITAC+LIGHT+A52R-IL15+IL15A+、またはVFBと称するビヒクル処方緩衝液の単回腫瘍内注射（ 1×10^7 PFU）で処置し、腫瘍体積は経時的にモニタリングした。

20

【0149】

【図25A】図25A～25Bは、ケモカイン受容体および細胞外マトリックス分解酵素をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的なワクシニアウイルスががん細胞間に拡散し、がん細胞を死滅させることを示す図である。LLC細胞を96ウェルプレートに1ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞にMOI1の異なるウイルスを感染させ、Incucyteを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス（図25A）およびGFPエリア（図25B）を測定した。

【図25B】図25A～25Bは、ケモカイン受容体および細胞外マトリックス分解酵素をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的なワクシニアウイルスががん細胞間に拡散し、がん細胞を死滅させることを示す図である。LLC細胞を96ウェルプレートに1ウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞にMOI1の異なるウイルスを感染させ、Incucyteを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンス（図25A）およびGFPエリア（図25B）を測定した。

30

【0150】

【図26A】図26A～26Dは、SCR1の例示的な欠失を有する例示的な改変高EEV産生ワクシニアウイルスががん細胞間に拡散し、がん細胞を死滅させることを示す図である。EEV(B5R SCR1)の表面の中和抗体結合部位が欠失された改変IHDJウイルスが開発された(IHDJ-B5Rco SCR1)。MC38細胞またはHCT116細胞を96ウェルプレートにウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞にMOI0.002の異なるウイルスを感染させ、図26A(MC38細胞)および図26B(HCT116細胞)に示すように、Incucyteを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンスを測定した。IHDJおよびIHDJ-B5Rco SCR1ウイルスのがん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅の能力を実証するブラークアッセイの結果を図26Cに示す。WR-IHDJおよびIHDJ-B5Rco SCR1ウイルスのがん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅能力を実証するコメットテールアッセイの結果を図26Dに示す。

40

【図26B】図26A～26Dは、SCR1の例示的な欠失を有する例示的な改変高EEV産生ワクシニアウイルスががん細胞間に拡散し、がん細胞を死滅させることを示す図である。EEV(B5R SCR1)の表面の中和抗体結合部位が欠失された改変IHDJ

50

ウイルスが開発された (IHDJ - B5Rco SCR1)。MC38細胞またはHCT116細胞を96ウェルプレートにウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞にMOI 0.002の異なるウイルスを感染させ、図26A (MC38細胞) および図26B (HCT116細胞) に示すように、Incucyteを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンスを測定した。IHDJおよびIHDJ - B5Rco SCR1ウイルスのがん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅の能力を実証するプラーカッセイの結果を図26Cに示す。WR IHDJおよびIHDJ - B5Rco SCR1ウイルスのがん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅能力を実証するコメットテールアッセイの結果を図26Dに示す。

【図26C - D】図26A ~ 26Dは、SCR1の例示的な欠失を有する例示的な改変高EEV産生ワクシニアウイルスががん細胞間に拡散し、がん細胞を死滅させることを示す図である。EEV (B5R SCR1) の表面の中和抗体結合部位が欠失された改変IHDJウイルスが開発された (IHDJ - B5Rco SCR1)。MC38細胞またはHCT116細胞を96ウェルプレートにウェルあたり 5×10^3 細胞の密度で播種した。翌日、細胞にMOI 0.002の異なるウイルスを感染させ、図26A (MC38細胞) および図26B (HCT116細胞) に示すように、Incucyteを使用してイメージングし、フェーズコンフルエンスを測定した。IHDJおよびIHDJ - B5Rco SCR1ウイルスのがん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅の能力を実証するプラーカッセイの結果を図26Cに示す。WR IHDJおよびIHDJ - B5Rco SCR1ウイルスのがん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅能力を実証するコメットテールアッセイの結果を図26Dに示す。

【発明を実施するための形態】

【0151】

本開示の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されているが、このような実施形態が例としてのみ提供されていることは当業者に明らかである。本開示から逸脱することなく、多数の変形形態、変更、および置換が当業者に想到される。本明細書に記載されている本開示の実施形態に対する様々な代替物が、本開示の実施において採用され得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は、本開示の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造、ならびにそれらの同等物がそれによってカバーされることが意図される。

特定の定義

【0152】

本明細書で使用される用語は、特定の場合のみを説明することを目的とし、限定することを意図するものではない。本明細書で使用される場合、単数形「1つ (a)」、「1つ (an)」、および「その (the)」は、文脈が明らかに他を示していない限り、複数形もまた含むことができる。さらに、用語「含有する (contains)」、「含有している (containing)」、「含んでいる (including)」、「含む (includes)」、「有している (having)」、「有する (has)」、「を備える (with)」、またはそれらの変形は、詳細な説明および/または特許請求の範囲のいずれかに使用される限りにおいて、このような用語は、「含んでいる (comprising)」という用語と同様のやり方で包括的であることが意図される。

【0153】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値の許容可能な誤差範囲内を意味し得、これは、その値がどのように測定または決定されるか、例えば、測定システムの限界に一部依存する。例えば、「約」は、所定の値において、慣行に従って1以内または1より大きい標準偏差を意味する場合がある。特定の値が本明細書および特許請求の範囲に記載されている場合、特に明記しない限り、「約」という用語は、「約」という用語によって変更された値の±10%などの、特定の値の許容誤差範囲を意味することが想定されるべきである。

【0154】

10

20

30

40

50

「個体」、「患者」、または「対象」という用語は、互換的に使用することができる。いずれの用語も、医療従事者（例えば、医師、登録看護師、診療看護師、医師の助手、用務員、またはホスピス職員）の（例えば、一定のまたは断続的な）監督によって特徴付けられる状況を必要とせず、その状況に限定されない。一部の実施形態では、患者、対象、または個体は、医療従事者の監督下にあり得る。

【0155】

特定のウイルスに関して本明細書で使用される場合、「異種核酸配列」または「外因性核酸配列」または「導入遺伝子」という用語は、特定のウイルス以外の起源に由来する核酸配列を指すことができる。

【0156】

本明細書で使用される場合、「変異」という用語は、当該技術分野において一般に理解されるように、オープンリーディングフレームを除去する変異を含む、欠失、異種核酸の挿入、逆位または置換を指すことができる。

10

【0157】

本明細書で使用される場合、「遺伝子」という用語は、必要に応じて関連する調節領域、例えば、プロモーター、オペレーター、ターミネーターなどとともに、個々のタンパク質またはRNAをコードする核酸のセグメント（「コード配列」または「コード領域」とも呼ばれる）を指すことができ、これらは、コード配列の上流または下流に位置することができる。

【0158】

本明細書で交換可能に使用される場合、「変異ウイルス」および「改変されたウイルス」という用語は、欠失、異種核酸の挿入、逆位、置換またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、そのゲノムに1つまたは複数の変異を含むウイルスを指すことができる。

20

【0159】

ウイルスに関して本明細書で使用される場合、「天然に存在する」という用語は、ウイルスが自然界で見出され得ること、すなわち、自然界の起源から単離され得、意図的に改変されていないことを示し得る。

【0160】

本明細書に言及される「阻害する」、「低下させる」もしくは「防止する」という用語、またはこれらの用語の任意の変形は、所望の結果を達成するために測定可能な減少または完全な阻害を含み得る。

30

【0161】

本明細書で使用される場合、「プロモーター」は、転写の開始および速度が制御される核酸配列の領域である、制御配列であり得る。ある特定の実施形態では、プロモーターは、RNAポリメラーゼおよび他の転写因子などの調節タンパク質および分子が結合し得る遺伝的エレメントを含み得る。「作動的に配置された」、「作動的に連結された」、「制御下」および「転写制御下」という用語は、プロモーターが、転写開始および/またはその配列の発現を制御するために核酸配列に関して正しい機能的位置および/または配向にあることを意味し得る。ある特定の実施形態では、プロモーターは、核酸配列の転写活性化に関するシス作用調節配列を指す「エンハンサー」と併せて使用されても使用されなくともよい。

40

【0162】

本明細書で使用される場合、「相同性」という用語は、最適な比較目的のために配列を整列させることによって決定することができる2つまたはそれより多いヌクレオチドまたはアミノ酸配列間の「相同性」または「相同性パーセント」を計算することであり得る（例えば、ギャップは、第1の配列の配列に導入することができる）。次に、対応する位置のヌクレオチドを比較し得、2つの配列間の同一性パーセントは、配列によって共有される同一の位置の数の関数であり得る（すなわち、相同性% = 同一の位置の数 / 位置の合計数 × 100）。例えば、第1の配列における位置は、第2の配列における対応する位置と

50

同じヌクレオチドによって占有され得るので、分子はその位置で同一である。2つの配列間の相同性パーセントは、2つの配列の最適なアラインメントのために導入すること必要であるギャップの数と各ギャップの長さを考慮して、配列によって共有される同一の位置の数の関数であり得る。一部の実施形態では、比較目的のために整列された配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも約30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または95%であり得る。BLAST（登録商標）検索は、2つの配列間の相同性を決定し得る。相同性は、2つの配列の全長の間、または2つの配列の全長の小部分の間であり得る。2つの配列は、遺伝子、ヌクレオチド配列、タンパク質配列、ペプチド配列、アミノ酸配列、またはそれらの断片であり得る。2つの配列の実際の比較は、周知の方法によって、例えば、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。このような数学的アルゴリズムの非限定的な例は、Karlin, S. and Altschul, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877 (1993)に記載され得る。このようなアルゴリズムは、Altschul, S. et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997)に記載されているように、NBBLASTおよびXBLASTプログラム（バージョン2.0）に組み込むことができる。BLASTおよびギャップ付きBLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、NBBLAST）の任意の関連パラメーターを使用することができる。例えば、配列比較のパラメーターは、スコア=100、ワード長=12に設定することができるが、変化させることもできる（例えば、W=5またはW=20）。他の例としては、MyersおよびMiller、CABIOS(1989)、ADVANCE、ADAM、BLAT、FASTAのアルゴリズムが挙げられる。別の実施形態では、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、例えば、GC Gソフトウェアパッケージ（Accelrys、Cambridge、UK）のGAPプログラムを使用して達成することができる。

【0163】

「対象」という用語は、動物を指し、限定されないが、靈長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスが含まれる。「対象」および「患者」という用語は、例えば、ヒト対象などの哺乳動物対象を参照して、本明細書では互換的に使用される。

【0164】

「処置する」、「処置すること」、および「処置」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、または、障害、疾患、もしくは状態に関連する1つもしくは複数の症状を緩和または抑止すること、あるいは障害、疾患、または状態自体の原因（複数可）を緩和または根絶することを含むことが意味され得る。処置の望ましい効果には、限定されないが、疾患の発生もしくは再発の防止、症状の緩和、疾患の直接的もしくは間接的な病理学的結果の軽減、転移の防止、疾患進行速度の減少、疾患状態の改善または一時的緩和、および寛解または予後の改善が含まれ得る。

【0165】

「治療有効量」という用語は、投与された場合、処置される障害、疾患、または状態の1つまたは複数の症状の発症を防止するか、またはある程度緩和するのに十分であり得る化合物の量を指すことができる。また、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、臨床医が求めている細胞、組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出すのに十分な化合物の量を指すことができる。

【0166】

「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される賦形剤」、「生理学的に許容される担体」、または「生理学的に許容される賦形剤」という用語は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料を指すことができる。成分は、医薬製剤の他の成分と適合性があるという意味で「薬学的に許容され」得る。また、合理的な利益/リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症がないヒトまたは動物の組織または臓器との接触における使用に適し得る。Remington: The Scie

nce and Practice of Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; およびHandbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004を参照されたい。

【0167】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に開示される化合物と、希釈剤または担体などの他の化学成分との混合物を指すことができる。医薬組成物は、生物への化合物の投与を促進することができる。化合物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在し、限定されないが、経口、注射、エアロゾル、非経口、および局所投与が含まれる。医薬組成物はまた、化合物を、無機酸または有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などと反応させることにより得ることができる。

【0168】

本明細書で使用される場合、「抗がん剤」は、例えば、がん細胞を死滅させ、がん細胞にアポトーシスを誘導し、がん細胞の成長速度を低下させ、転移の発生率もしくは数を低下させ、腫瘍サイズを低下させ、腫瘍成長を阻害し、腫瘍もしくはがん細胞への血液供給を低下させ、がん細胞もしくは腫瘍に対する免疫応答を促進し、がんの進行を防止もしくは阻害し、またはがんを有する対象の寿命を増加させることによって、対象におけるがんに悪影響を及ぼすことができる薬剤または療法を指すことができる。抗がん剤の非限定的な例としては、生物剤 (biological agent) (生物療法)、化学療法剤、および放射線療法剤が挙げられ得る。

【0169】

本明細書で使用される場合、「腫瘍溶解性」という用語は、例えば、がんまたは腫瘍細胞の直接溶解を介して、腫瘍溶解性ポックスウイルス、例えば、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの作用物質 (agent) によって、前記細胞に対する免疫応答、アポトーシス、毒性タンパク質の発現、オートファジーおよびタンパク質合成の停止、抗腫瘍免疫の誘導、またはそれらの任意の組み合わせを刺激することによって、前記細胞の殺滅を指すことができる。腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの作用物質によって感染したがんまたは腫瘍細胞の直接溶解は、前記細胞内でのウイルスの複製の結果であり得る。ある特定の例では、「腫瘍溶解性」という用語は、がんまたは腫瘍細胞を溶解することなく前記細胞を死滅させることを指すことができる。

【0170】

本明細書で使用される場合、「腫瘍溶解性ウイルス」という用語は、腫瘍細胞に優先的に感染してそれらを死滅させるウイルスを指すことができる。ある特定の非限定的な状況下では、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍細胞の選択的殺滅だけでなく、宿主の抗腫瘍免疫応答の刺激にも依存する二重のメカニズムを通じて、抗腫瘍応答を促進し得ることが理解される。

【0171】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスには、限定されないが、(i)がん細胞において優先的に自然に複製し、しばしば生来の抗ウイルスシグナル伝達に対する感度の上昇、または発がん性シグナル伝達経路への依存により、ヒトにおいて非病原性であるウイルス、および(ii)使用のために遺伝子操作されたウイルスが含まれ得る。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスは、麻疹ウイルス、ポリオウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、セネカウイルス、レンチウイルス、メンゴウイルス、または粘液腫ウイルスであり得る。ある特定の実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスは、ポックスウイルスであり得る。ある特定の実施形態では、腫瘍

10

20

30

40

50

溶解性ウイルスは、ワクシニアウイルスであり得る。

【0172】

本明細書で使用される場合、「改変された腫瘍溶解性ウイルス」という用語は、限定されないが、ウイルス遺伝子の変異または欠失のようなウイルスの天然ゲノム（「骨格」）における改変、外因性核酸の導入、ウイルス核酸またはウイルスタンパク質の化学的改変、ならびに外因性タンパク質または改変されたウイルスタンパク質のウイルスキャプシドへの導入などのその構成要素への改変を含む腫瘍溶解性ウイルスを指すことができる。一般的に、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍細胞に対する改善された治療効果を得るために、改変され得る（「操作される」としても公知である）。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、改変されたポックスウイルスであり得る。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、改変されたポックスウイルスであり得る。

10

【0173】

本明細書において互換的に使用される「全身送達」および「全身投与」という用語は、いくつかの場合では、循環系への医薬、腫瘍溶解性ウイルスまたは他の物質の投与経路を指すことができる。全身投与は、経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸投与、経皮投与、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

改変された腫瘍溶解性ウイルス

【0174】

本明細書において、一部の実施形態では、改変を含まないウイルスであって、他の点では同一であるウイルスと比較して、腫瘍細胞に対してより大きな治療効果をもたらし得る1つまたは複数の改変を有し得る、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。より大きな治療効果のいくつかの非限定的な例としては、ウイルスの免疫回避の増強、ウイルスの腫瘍標的全身送達の増強、ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、ならびにウイルスの腫瘍特異的複製の増強の各々または任意の組み合わせが挙げられ得る。本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスは、一部の例において、全身送達のためのプラットフォームベクターとして利用され得る。

20

【0175】

本明細書において、一部の実施形態では、ウイルスの免疫回避の増強、ウイルスの腫瘍標的全身送達の増強、ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散の増強、ならびにウイルスの腫瘍特異的複製の増強をもたらし得る1つまたは複数の改変を有する、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。

30

【0176】

本開示の一部の実施形態では、ウイルスの免疫回避を増強することができる改変を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。ウイルス感染は、非常に頻繁に、ウイルスの侵入に対する宿主体からの免疫応答を誘導することができ、その結果、接種されたウイルスを枯渇させ、または治療環境で腫瘍細胞に対してウイルスが産生することができる毒性作用を軽減させることができる。したがって、適切な免疫回避は、腫瘍溶解性ウイルスの治療応用の有効性を有意に増加させることができる。

【0177】

本開示の一部の実施形態では、ウイルスの腫瘍標的全身送達を増強し得る改変を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。典型的には、腫瘍溶解性ウイルスは、(a)全身投与されるか、または(b)腫瘍全体に局所的に接種されるか、もしくは多くの場合、腫瘍に直接注入（「腫瘍内送達」）され得る。腫瘍溶解性ウイルスの全身送達は、原発腫瘍と任意の明白なまたは診断されていない転移性沈着の両方を同時に処置する機会を与えることができると考えられる。結果として、この送達方法は、進行性/転移性疾患有する患者、または、例えば、血液脳関門などの生理学的障壁により接近が困難である、脳腫瘍がんもしくは脳がんなどの接近しにくい疾患有する患者の処置に非常に魅力的な選択肢になり得る。しかしながら、多くの腫瘍溶解性ウイルスの全身送達を成功させるための障壁が存在し得る。例えば、いくつかの場合では、上記のように、宿主防御は、全身投与後に腫瘍に感染するほとんどの腫瘍溶解性ウイルスの能力を限定する。血液細胞、補体

40

50

、抗体、および抗ウイルス性サイトカイン、ならびに肺、肝臓および脾臓などの他の組織による非特異的取り込み、組織内に存在するマクロファージ、さらに血管区画からの不十分なウイルスの脱出は、腫瘍溶解性ウイルスの全身送達への主要な障壁の一部である。効果的な全身投与を行うために、多くの場合、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍細胞に選択的に感染しながら、枯渇または分解することなく循環中に持続する必要があり得る。本開示の一部の実施形態では、開示されている腫瘍溶解性ウイルスは、少なくとも上記のように免疫回避の増強を通じて、循環系におけるウイルスの持続的な存在を促進し得る改変を含み得る。一方、ウイルスの腫瘍標的送達の増強はまた、がんに対する治療効果を増加させ得るだけでなく、ウイルス媒介性の腫瘍治療に関する安全性の懸念も緩和し得るため、ある特定の状況下でも望ましい場合があり、これは、非腫瘍感染が制限され、ウイルス感染の望ましくない副作用を避けることができるためである。本明細書のある特定の実施形態は、ウイルスの腫瘍標的送達を促進することができる改変を含む、腫瘍溶解性ウイルスに関する。

【0178】

本開示の一部の実施形態では、ウイルスの腫瘍内および腫瘍間の拡散を増強することができる改変を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。腫瘍内および腫瘍間での腫瘍溶解性ウイルスの拡散の増強は、ウイルスに感染したがん細胞の数を増加させることによって治療効果を高める効果的なやり方であり得る。

【0179】

本開示の一部の実施形態では、ウイルスの腫瘍特異的複製を増強することができる改変を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。腫瘍細胞における腫瘍溶解性ウイルスの選択的複製を増強することにより、腫瘍溶解性ウイルスの治療応用の安全性と有効性の両方を改善することになり得る。

【0180】

本明細書において、一部の実施形態では、外因性核酸を含むことができる、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。本明細書において、一部の実施形態では、ウイルスのゲノムに改変を含むことができる、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。本明細書において、一部の実施形態では、外因性核酸およびウイルスのゲノムに改変を含むことができる、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。

外因性核酸

【0181】

一部の実施形態では、本明細書において、ケモカイン受容体をコードすることができる、本明細書において導入遺伝子とも呼ばれる外因性核酸を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。一部の場合において、外因性核酸は、治療用導入遺伝子であり得る。一部の実施形態では、本明細書において、ヒアルロニダーゼなどのヒアルロナンを分解することができる膜結合タンパク質をコードすることができる外因性核酸を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。一部の実施形態では、本明細書では、ケモカイン受容体とヒアルロニダーゼの両方をコードすることができる外因性核酸を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供される。

【0182】

ケモカインは、7回膜貫通型ケモカイン受容体を活性化することにより、細胞の輸送および配置を調節する走化性サイトカインである。一部の場合では、C C、C X C、C X 3 C、およびX Cサブファミリーを含む最初の2つのN末端システイン残基の位置に基づいて、ケモカインを4つのサブファミリーに分類することができる。白血球上のケモカイン受容体の差次的発現は、特定の条件下で特定の細胞型の選択的動員をもたらし、感染病原体または外来損傷に合わせた適切で効率的な免疫応答を提供ことができる。炎症部位への免疫細胞の協調遊走におけるそれらの中心的な役割を超えて、多くの場合、ケモカインはまた、リンパ組織の発生、免疫細胞の成熟、ならびに適応免疫応答の生成および送達において重要な役割を果たすことができる。

【0183】

10

20

30

40

50

腫瘍は、複雑なシグナル伝達ネットワークにおいて共生し、互いに連絡をとる多くの様々な細胞型から構成される複雑な微小環境として次第に認識されている。ケモカインは、細胞遊走および細胞間相互作用の必須のコーディネーターであり、したがって、腫瘍発生に大きな影響を与える。腫瘍微小環境では、腫瘍関連の宿主細胞およびがん細胞が、一連の異なるケモカインを放出し、その結果、抗腫瘍応答と腫瘍促進応答 (pro-tumor response)との間のバランスを媒介する様々な細胞型の動員および活性化をもたらす。化学誘引物質としての主要な役割に加えて、ケモカインはまた、多くの場合、腫瘍細胞の成長、血管新生および転移などの他の腫瘍関連プロセスに関与する。

【 0 1 8 4 】

腫瘍細胞は、成長促進ケモカインを産生する能力を獲得することが示されている。例えば、黒色腫は、腫瘍の成長および進行に関与している C X C L 1、C X C L 2、C X C L 3、C X C L 8、C C L 2、および C C L 5 を含む多数のケモカインを発現することが見出されている。C C L 2 レベルは、神経芽細胞腫細胞株、およびヒト患者から分離された原発腫瘍細胞において増加することが見出され得る。免疫染色研究はまた、乳がん、カルチノイド、子宮頸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、卵巣がん、腋腫がん、前立腺がん、胃がんを含む様々ながんにおける C X C L 1 2 の発現レベルの上昇を示唆している。

10

【 0 1 8 5 】

ケモカイン受容体は、ケモカインと相互作用するある特定の細胞の表面に見出されるサイトカイン受容体である。ヒトにおいて発見された 20 種の異なるケモカイン受容体がある。各々は 7 回膜貫通構造を有し、細胞内のシグナル伝達のために G タンパク質にカップリングし、G タンパク質共役受容体の大きなタンパク質ファミリーのメンバーにする。それらの特定のケモカインリガンドとの相互作用に続いて、ケモカイン受容体は、細胞内カルシウム (Ca²⁺) イオン (カルシウムシグナル伝達) の流出を誘発し得る。これは、細胞を生物内の所望の場所に輸送する走化性として公知であるプロセスの開始を含む、細胞応答を引き起こし得る。一般的に、本明細書で使用される場合、「ケモカイン受容体」という用語は、ケモカインリガンドに選択的に結合し、ケモカインリガンドへの走化性を誘導する膜結合タンパク質を指すことができる。

20

【 0 1 8 6 】

本明細書に開示されるケモカイン受容体は、一部の場合では、人体において同定された天然に存在するケモカイン受容体を指すだけでなく、限定されないが、(1) ブタ、イヌ、ウシ、ヒツジなどの動物において同定された天然に存在するケモカイン受容体、(2) 変異体タンパク質、キメラ受容体、ある特定のタイプ (複数可) のケモカインに結合親和性を有する設計タンパク質のような天然に存在しないケモカイン受容体などの、他の供給源からのケモカイン受容体も含むことができることを理解されたい。一部の例では、対応するケモカインに結合して応答し、細胞の走化性を方向付ける機能が断片に保持されている場合、天然に存在するケモカイン受容体の断片はまた、ケモカイン受容体であると考えることができる。本明細書で提供されるように、一部の実施形態では、ケモカイン受容体をコードする外因性核酸を含むウイルスは、ウイルスが宿主細胞の遺伝子発現機構を乗っ取るときに、ウイルス感染細胞にケモカイン受容体を発現させることができる。

30

【 0 1 8 7 】

一部の場合では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、同族のサイトカインが腫瘍微小環境において発現され得るサイトカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含み得る (例えば、IL 15 - R は、腫瘍微小環境において発現される同族サイトカイン IL 15 を有し得る)。一部の場合では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、その同族のケモカインが腫瘍に発現される可能性がある選択されたケモカイン受容体を発現することができ (例えば、C X C R 4 は腫瘍に発現される同族のケモカイン C X C L 1 2 を有することができ、C C R 2 は腫瘍に発現される標的 C C L 2 を有することができる)、裸のウイルスとして全身に送達することができる。全身送達によって、改変された腫瘍溶解性ウイルスが血流に侵入した後、ウイルスは、B 細胞などのリンパ球に感染し、感染した B 細胞を

40

50

腫瘍に再び向けることができ、腫瘍におけるウイルス量の有意な増加をもたらすことができる。ある特定の実施形態では、腫瘍におけるウイルス量の増加は、全身送達の直後に達成することができる。本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルスを全身的に送達する能力は、腫瘍溶解性ウイルスのための従来の腫瘍内送達方法と比較して利点を提供することができる。腫瘍内送達は、容易にアクセスできる腫瘍の処置に役立ち得るが、一部の場合では、疾患による主な死因であるとされている、アクセスできないかまたは転移性のがんを処置することが重要である。この文脈では、遠隔部位への投与後に全身への播種 (dissemination) が必要となるため、腫瘍内に送達された腫瘍溶解性ウイルスに依存することは効果的でない場合がある。しかしながら、この播種は、ウイルス感染に対する免疫応答の発生によって、少なくとも部分的には、一時的であり、効果がない場合がある。

10

【0188】

ケモカイン受容体は、異なるファミリーに分けることができる。本明細書に記載されるケモカイン受容体の非限定的な例としては、それらが結合するケモカインの4つの異なるサブファミリーに対応するCXCケモカイン受容体、CCケモカイン受容体、CX3Cケモカイン受容体およびXCケモカイン受容体が挙げられ得る。CXCケモカイン受容体のうち、CXCR1およびCXCR2は密接に関連し、一方、CXCR1はCXCL8およびCXCL6に結合し、CXCR2はCXCL1およびCXCL7に結合し、CXCR3はCXCL9、CXCL10、およびCXCL11に結合し、CXCR4はCXCL12（またはSDF-1）に結合し、CXCR5はCXCL13に結合し、CXCR6はCXCL16に結合する。CCケモカイン受容体のうち、CCR1のリガンドには、CCL4、CCL5、CCL6、CCL14、CCL15、CCL16、CCL23が含まれ、CCR2のリガンドには、CCL2、CCL8、およびCCL16が含まれ、CCR3のリガンドには、CCL11、CCL26、CCL7、CCL13、CCL15、CCL24、CCL5、CCL28、およびCCL18が含まれ、CCR4のリガンドには、CCL3、CCL5、CCL17、およびCCL22が含まれ、CCR5のリガンドには、CCL3、CCL4、CCL5、CCL8、CCL11、CCL13、CCL14、およびCCL16が含まれ、CCR6のリガンドには、CCL20が含まれ、CCR7のリガンドには、CCL19およびCCL21が含まれる。CX3Cケモカイン受容体CX3CR1には、リガンドCXCL1がある。XCケモカイン受容体XCR1は、XCL1とXCL2の両方に結合する。

20

【0189】

本開示の非限定的な実施形態は、ケモカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスを提供する。一部の実施形態では、ケモカイン受容体は、CXCケモカイン受容体、CCケモカイン受容体、CX3Cケモカイン受容体、XCケモカイン受容体、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。一部の実施形態では、ケモカイン受容体は、CXCR1、CXCR2、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CX3CR1、XCR1、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。

30

【0190】

ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、外因性CXCR4発現核酸を含む。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、外因性CCR2発現核酸を含む。ある特定の実施形態は、CXCR4とCCR2の両方をコードする外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルスを開示し、両方のケモカインは同じウイルスから発現される。ある特定の状況下では、典型的には、腫瘍微小環境において発現されるCXCL12および/またはCCL2は、CXCR4および/またはCCR2を発現するリンパ球、または改変された腫瘍溶解性ウイルスに感染した他の遊走細胞を誘引し、それにより改変された腫瘍溶解性ウイルスの腫瘍標的送達を増強することができる。

40

【0191】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスの改変は、改変を含まない腫瘍溶解性ウイル

50

スであって、他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較して、ウイルスの腫瘍標的全身送達の有効性において、少なくとも約 1 . 1 、 1 . 2 、 1 . 5 、 1 . 8 、 2 、 2 . 2 、 2 . 5 、 2 . 8 、 3 、 3 . 2 、 3 . 5 、 3 . 8 、 4 、 4 . 2 、 4 . 5 、 4 . 8 、 5 、 5 . 2 、 5 . 5 、 5 . 8 、 6 、 6 . 2 、 6 . 5 、 6 . 8 、 7 、 7 . 2 、 7 . 5 、 7 . 8 、 8 . 2 、 8 . 5 、 8 . 8 、 9 、 9 . 2 、 9 . 5 、 9 . 8 、 10 、 12 、 14 、 15 、 16 、 18 、 20 、 25 、 30 、 35 、 40 、 45 、 50 、 55 、 60 、 65 、 70 、 75 、 80 、 85 、 90 、 95 、 100 、 150 、 200 、 250 、 500 、 800 、 1000 、 2500 、 5000 、 10^4 、 2.5×10^4 、 5×10^4 、 7.5×10^4 、 2.5×10^5 、 5×10^5 、 7.5×10^5 、 10^6 、 2.5×10^6 、 5×10^6 、 7.5×10^6 、 10^7 、 2.5×10^7 、 5×10^7 、 7.5×10^7 、 10^8 、 2.5×10^8 、 5×10^8 、 7.5×10^8 、 10^9 、 2.5×10^9 、 5×10^9 、 7.5×10^9 、 10^{10} 倍またはさらにより高い倍率の増加をもたらすことができる。ある特定の実施形態では、ウイルスの腫瘍標的全身送達の有効性は、腫瘍細胞に感染するウイルスを定量することにより、および必要に応じて、生体内の非腫瘍細胞に感染するウイルスと対比して測定することができる。例えば、一部の場合では、ウイルスの定量は、組織切片、または白血病、リンパ腫、もしくは骨髄腫の場合には血液塗抹標本のウイルス粒子を染色することによって行うことができる。一部の場合では、このような定量は、ウイルスによって発現されるように操作されたレポーター分子（複数可）、例えば、ルシフェラーゼ、および蛍光タンパク質によって行うことができる。一部の場合では、このような定量は、腫瘍内のウイルスゲノムを定量することによって行うことができる。限定されないが、ウイルス感染またはリンパ球の蓄積に応答して、サイトカインのような、腫瘍細胞におけるウイルス感染のある特定の下流効果（複数可）を定量することによって、ウイルスの腫瘍標的全身送達を測定することもまた可能である。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスは、CXCR4、CCR2、またはその両方をコードすることができる外因性核酸を含み、外因性核酸の存在は、外因性核酸を含まない腫瘍溶解性ウイルスであって、他の点では同一である腫瘍溶解性ウイルスと比較した場合、ウイルスの腫瘍標的全身送達の有効性において約 5 ~ 10 倍の増加をもたらし得る。

【0192】

一部の実施形態では、ケモカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルスが、本明細書において提供され、改変された腫瘍溶解性ウイルスによるケモカイン受容体の強制発現は、感染した腫瘍に対する免疫応答の急増（boosted immune response）をもたらし得る。腫瘍に感染した後、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍細胞において複製され、腫瘍細胞の表面上にケモカイン受容体の発現をもたらすことができる。これらの膜受容体は、おとり受容体として機能し、腫瘍内の免疫抑制ケモカイン（例えば、CXCL12 および / または CCL2）を結合および隔離し得る。その結果、腫瘍における免疫抑制性微小環境が変化し、ケモカイン受容体をコードする核酸を含むウイルスであって、他の点では同一であるウイルスと比較して、改変された腫瘍溶解性ウイルスの免疫療法活性の増強をもたらし得る。一部の実施形態では、免疫療法活性の増加は、少なくとも約 1 . 1 、 1 . 1 、 1 . 2 、 1 . 5 、 1 . 8 、 2 、 2 . 2 、 2 . 5 、 2 . 8 、 3 、 3 . 2 、 3 . 5 、 3 . 8 、 4 、 4 . 2 、 4 . 5 、 4 . 8 、 5 、 5 . 2 、 5 . 5 、 5 . 8 、 6 、 6 . 2 、 6 . 5 、 6 . 8 、 7 、 7 . 2 、 7 . 5 、 7 . 8 、 8 、 8 . 2 、 8 . 5 、 8 . 8 、 9 、 9 . 2 、 9 . 5 、 9 . 8 、 10 、 12 、 14 、 15 、 16 、 18 、 20 、 25 、 30 、 35 、 40 、 45 、 50 、 55 、 60 、 65 、 70 、 75 、 80 、 85 、 90 、 95 、 100 、 150 、 200 、 250 、 500 、 800 、 1000 、 2500 、 5000 、 10^4 、 2.5×10^4 、 5×10^4 、 7.5×10^4 、 2.5×10^5 、 5×10^5 、 10^6 倍またはさらにより高い倍率であり得る。限定されないが、免疫療法活性の増加は、腫瘍における B 細胞蓄積の増加、腫瘍関連免疫原に対する T 細胞応答の増加、またはその両方によって反映され得る。B 細胞の蓄積は、例えば、腫瘍における B 細胞を定量することにより測定することができ、T 細胞の免疫活性は、例えば、ELISPOT アッセイにおけるインターフェロン - (インターフェロン - ガンマ) 分泌によ

10

20

30

40

50

り測定することができる。

【0193】

一部の実施形態では、本明細書において、ケモカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供され、改変された腫瘍溶解性ウイルスによるケモカイン受容体の強制発現は、ケモカイン受容体をコードする核酸を含まないウイルスであって、他の点では同一であるウイルスと比較して、腫瘍細胞におけるウイルスの複製の増加をもたらすことができる。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスの腫瘍特異的複製を増加させることができる、外因性CCR2発現核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスの腫瘍特異的複製を増加させることができる、外因性CCR5発現核酸を含むことができる。一部の実施形態では、腫瘍特異的複製の増加は、少なくとも約1.1、1.1.1、1.1.2、1.5、1.8、2、2.2、2.5、2.8、3、3.2、3.5、3.8、4、4.2、4.5、4.8、5、5.2、5.5、5.8、6、6.2、6.5、6.8、7、7.2、7.5、7.8、8、8.2、8.5、8.8、9、9.2、9.5、9.8、10、12、14、15、16、18、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、500、800、1000、2500、5000、10⁴、2.5×10⁴、5×10⁴、7.5×10⁴、2.5×10⁵、5×10⁵、10⁶倍またはさらにより高い倍率であり得る。ウイルス送達および腫瘍への拡散の増加を測定するための例示的な方法には、限定されないが、レポーター遺伝子の発現の蛍光もしくは生物発光に基づくイメージング、ウイルスゲノムの腫瘍濃度を検出するための定量的PCR、またはブラーク形成単位のブラーク決定、またはウイルスタンパク質の免疫組織化学が含まれ得る。

【0194】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、キメラタンパク質であるケモカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含む。その細胞外ドメインの少なくとも一部は、ウイルスの腫瘍標的送達を促進するケモカイン受容体由来であり得、その細胞内ドメインの少なくとも一部は、腫瘍特異的複製を促進し、免疫抑制活性を阻害し、もしくはいくつかの他の有益な効果を伝えるケモカイン受容体由来であり得、またはその逆である。例えば、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、CCR5の細胞内GTPaseドメイン、およびCXCR4またはCCR2の細胞外ケモカイン結合ドメインを有するタンパク質をコードする核酸を含み得る。一部の場合では、ドメインを異なる機能性と組み合わせることにより、改変された腫瘍溶解性ウイルスの治療性能をさらに改善することができる。改変された腫瘍溶解性ウイルスが、少なくとも1つのケモカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含むことができるが、本開示の一実施形態である。一部の場合では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスによって同時に発現され得る2つまたはそれより多くの異なるケモカイン受容体をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。本明細書に記載される改変された腫瘍溶解性ウイルスから同時に発現され得る例示的なケモカイン受容体は、CXCR4およびCCR2を含み得る。1を超えるケモカイン受容体を発現する改変された腫瘍溶解性ウイルスにおいて、腫瘍溶解性ウイルスの治療応用に関して、腫瘍細胞に対する組み合わせ効果または相乗効果が達成され得る。

【0195】

腫瘍溶解性ウイルスの治療効果は、少なくとも部分的には、腫瘍に存在する大量の細胞外マトリックス(ECM)および高い間質液圧(IFP)に起因して、しばしば、固体腫瘍内および固体腫瘍間への有効でない拡散によって制限され得る。本開示のある特定の実施形態は、腫瘍のECMを分解するタンパク質をコードすることができる外因性核酸を含む、改変された腫瘍溶解性ウイルスに関する。ECMを分解することができる例示的なタンパク質は、膜結合タンパク質であり得る。いくつかの場合では、膜結合タンパク質は、グリコシルホスファチジルイノシトール(glycosylphosphatidylinositol)(GPI)アンカーを含み得る。

【0196】

10

20

30

40

50

ヒアルロナン (H A) は、 E C M の重要な構造エレメントであり、繰り返し二糖単位からなる高分子量の線状グリコサミノグリカンである。それは、結合組織、上皮組織、神経組織全体に広く分布し得、その発現レベルは、多くのタイプの腫瘍で有意に上昇し得る。ヒアルロニダーゼは、 H A の分解を触媒する酵素のファミリーである。これまでにヒトにおいて同定された機能性ヒアルロニダーゼは、少なくとも 5 つ : H Y A L 1 、 H Y A L 2 、 H Y A L 3 、 H Y A L 4 および H Y A L 5 (P H - 2 0 または S P A M 1 としても公知である) あり、そのうち、 P H - 2 0 は、これまでに比較的中性の pH で機能的あることが公知である唯一のものである。本開示の一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼを他の腫瘍標的治療剤 (導入遺伝子など、本明細書において外因性核酸とも呼ばれる) と組み合わせることにより、少なくとも、 E C M を減らし、腫瘍内および腫瘍間の治療剤の輸送を増強することによって、改変された腫瘍溶解性ウイルスの治療効果を促進させることができる。

【 0 1 9 7 】

本明細書における一部の実施形態は、ヒアルロニダーゼなどの、ヒアルロナンを分解することができる膜結合タンパク質をコードする外因性核酸を含むことができる、改変された腫瘍溶解性ウイルスを開示する。本明細書で使用される場合、「ヒアルロニダーゼ」という用語は、限定されないが、 P H - 2 0 および他の種由来のそのホモログ、ならびに同様の酵素機能を有する他の操作された / 設計タンパク質を含む、腫瘍における H A の分解を触媒する任意の酵素またはその断片を指し得ることに留意されたい。本明細書で使用される場合、ヒアルロニダーゼは、ヒアルロナン分解酵素のクラスを指し得る。ヒアルロニダーゼには、細菌ヒアルロニダーゼ (E C 4 . 2 . 2 . 1 または E C 4 . 2 . 9 9 . 1) 、ヒル、他の寄生虫、甲殻類由来のヒアルロニダーゼ (E C 3 . 2 . 1 . 3 6) 、および哺乳動物型ヒアルロニダーゼ (E C 3 . 2 . 1 . 3 5) が含まれる。ヒアルロニダーゼは、限定されないが、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ、トリ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、魚類、カエル、細菌を含む任意の非ヒト起源のもの、ならびにヒル、他の寄生虫、および甲殻類由来の任意のもので得る。例示的な非ヒトヒアルロニダーゼには、ウシ、イエロージャケットハチ (yellow jacket wasp) 、ミツバチ、ホワイトフェーススズメバチ (white-face hornet) 、アシナガバチ、マウス、ブタ、ラット、ウサギ、ヒツジ、チンパンジー、アカゲザル、オランウータン、カニクイザル、モルモット、 Arthrobacter sp. (F B 2 4 株) 、 B d e l l o v i b r i o b a c t e r i o v o r u s 、 Propionibacterium acnes 、 Streptococcus agalactiae 、 Staphylococcus aureus 、 M R S A 2 5 2 株 、 Streptococcus pneumoniae 、 Streptococcus pyogenes 、 Streptococcus suis 、 Vibrio fischeri 由来のヒアルロニダーゼ、および Streptomyces hyaluronolyticus ヒアルロニダーゼ酵素が含まれ、ヒアルロン酸に特異的であるが、コンドロイチンまたはコンドロイチン硫酸を切断しない。

【 0 1 9 8 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 P H - 2 0 をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 P H - 2 0 をコードすることができる外因性核酸を含むことができ、 P H - 2 0 は、 G P I アンカーを含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 P H - 2 0 をコードすることができる外因性核酸を含むことができ、 P H - 2 0 は、 G P I アンカーを欠いている場合がある。 G P I は、タンパク質の細胞膜へのアンカーとして機能することができ、したがって、一般的に、 G P I を含有する P H - 2 0 は細胞膜に固定され得、 G P I を有しない P H - 2 0 は分泌型であり得る。

【 0 1 9 9 】

一部の実施形態では、 P H - 2 0 の例示的なアミノ酸配列は、配列番号 3 6 、配列番号 1 3 0 であり得るか、または配列番号 3 6 もしくは配列番号 1 3 0 と約 7 0 % 、約 7 5 % 、約 8 0 % 、約 8 1 % 、約 8 2 % 、約 8 3 % 、約 8 4 % 、約 8 5 % 、約 8 6 % 、約 8 7 %

、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%同一であり得る配列であり得る。

【0200】

本開示は、C末端GPIアンカーの保持が、予想外に、腫瘍微小環境内での、PH-20を含有するGPIアンカーを発現する腫瘍溶解性ウイルスの拡散を改善することを同定する。一部の例では、GPIアンカー型PH-20をコードすることができる外因性核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルスは、GPIアンカーを欠くPH-20をコードし得る外因性核酸を含むことができる、他には同一であるウイルスと比較して、予想外に、腫瘍ECMを分解し、ウイルスの拡散をより大きな程度にまで促進することができる。一部の他の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、GPIアンカー型PH-20とGPIアンカーを含まない分泌型PH-20の両方をコードすることができる核酸を含むことができる。

10

【0201】

一部の場合では、改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルスからのGPIアンカー型PH-20の発現は、以下の効果の少なくとも1つを有することができる：(i) PH-20は、EEV外側エンベロープに組み込むことができる、それにより、EEVをより効果的に拡散させることができる、(ii)ウイルス感染は、感染細胞の移動をもたらし得、それらの表面上でPH20を発現している場合は、増強され得る。本開示の一部の実施形態では、GPIアンカーのない分泌型のPH-20は、ウイルスのEEV型の産生を促進することにおいてより活性が低くなり得ることが同定される。

20

【0202】

一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼをコードする核酸の少なくとも一部は、ヒト以外の他の供給源由来であり得る。様々な種のヒアルロニダーゼは、様々なやり方で、様々な効率で、それらの組み合わせで腫瘍HAを加水分解することができる。本明細書における一部の実施形態は、異なる種由来の複数のヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸を含み得る、改変された腫瘍溶解性ウイルスに関する。この組み合わせは、より優れたECM分解能力を提供し、その後、治療効果の増強をもたらし得る。

【0203】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスは、微生物起源のヒアルロニダーゼをコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の例では、微生物起源のヒアルロニダーゼは、*Staphylococcus aureus*由来のHysA、*Loxosceles intermedia*由来のlin、*Streptomyces koganeiensis*由来のsko、*Mycobacterium tuberculosis*由来のrvであり得る。一部の例では、微生物起源のヒアルロニダーゼは、分泌されたヒアルロニダーゼであり得る。一部の例では、外因性核酸hysAは、GenBank:CP020020.1、(*Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*株ATCC6538染色体、完全ゲノム)の範囲のヌクレオチド:2248602~2250899に記載される配列を含むことができる。一部の場合では、外因性核酸hysAは、配列番号122に記載されるアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることができる。一部の場合では、外因性核酸hysAは、UniProtKB受託番号Q59801(HYAS_STAA8)(配列番号123)に記載されるアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることができる。一部の実施形態では、HysAなどの分泌型ヒアルロニダーゼの発現は、本明細書に記載される改変された腫瘍溶解性ウイルスの複製、拡散、治療活性(例えば、がん細胞殺滅能力)を増強する。一部の場合では、外因性核酸linは、配列番号124または配列番号127に記載されるアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることができる。一部の場合では、外因性核酸rvは、配列番号125または配列番号128に記載されるアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることができる。一部の場合では、外因性核酸skoは、配列番号126または配列番号129に記載されるアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることができる。一部の実施形態では、

30

40

50

微生物ヒアルロニダーゼの例示的なアミノ酸配列は、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、もしくは配列番号 129 であり得、または配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、もしくは配列番号 129 と約 70%、約 75%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、もしくは約 100% 同一であり得る配列であり得る。

【0204】

さらに、一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ヒアルロニダーゼとマトリックスメタロプロテアーゼの両方をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。集合的に、マトリックスメタロプロテアーゼは、あらゆる種類の ECM タンパク質を分解することができる。マトリックスメタロプロテアーゼの追加は、ECM 分解効果をさらに増強し、ウイルスの拡散を促進することができる。マトリックスメタロプロテアーゼの一例は、MMP 8 であり得る。他の例としては、限定されないが、MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 7、MMP 9、MMP 10、MMP 11、MMP 12、MMP 13、MMP 14、MMP 15、MMP 17、MMP 18、MMP 19、MMP 20、MMP 21、MMP 23A、MMP 23B、MMP 24、MMP 25、MMP 26、MMP 27、および MMP 28 が挙げられ得る。

【0205】

一部の実施形態では、ヒアルロニダーゼをコードすることができる核酸を含む改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ヒアルロニダーゼをコードする核酸を含まないウイルスであって、他の点では同一であるウイルスと比較して、腫瘍内および腫瘍間でのウイルス拡散が増加し得る。一部の実施形態では、このような増加は、少なくとも約 1.1、1.1、1.2、1.5、1.8、2.2、2.5、2.8、3.3.2、3.5、3.8、4.4.2、4.5、4.8、5.5.2、5.5、5.8、6.6.2、6.5、6.8、7.7.2、7.5、7.8、8.8.2、8.5、8.8、9.9.2、9.5、9.8、10.12、14、15、16、18、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、500、800、1000、2500、5000、10⁴、2.5 × 10⁴、5 × 10⁴、7.5 × 10⁴、2.5 × 10⁵、5 × 10⁵、10⁶ 倍またはさらにより高い倍率であり得る。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、PH-20 をコードする外因性核酸を含み、腫瘍内のウイルス拡散は、PH-20 をコードする核酸を含まないウイルスであって、他の点では同一であるウイルスと比較して、少なくとも約 100 倍増加し得る。ウイルスの拡散の増加を測定するための例示的な方法としては、限定されないが、レポーター遺伝子の発現の蛍光もしくは生物発光に基づくイメージング、ウイルスゲノムの腫瘍濃度を検出するための定量的 PCR、またはブラーク形成単位のブラーク決定、またはウイルスタンパク質の免疫組織化学が含まれ得る。

【0206】

VH1 は、ウイルスタンパク質であり、ホスホセリンとホスホチロシン含有基質の両方に対する二重特異性ホスファターゼとして同定されている。特に、VH1 は、インターフェロンアルファまたはインターフェロンガンマなどの多数の免疫因子に応答する転写因子である STAT1 のリン酸化および核移行を阻害し、少なくとも部分的には抗原提示の低下を通じて、ウイルス感染細胞に対する免疫応答を抑制することができる。ウイルスによって発現されたより活性な VH1 は、ウイルス感染細胞に関してより良好な免疫抑制効果を有し得る。

【0207】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルス VH1 タンパク質をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、ウイルス VH1 タンパク質をコードする外因性核酸は、改変された腫瘍溶解性ウイルスとは異なる

10

20

30

40

50

種であるポックスウイルスのゲノム由来であり得る。一部の実施形態では、ポックスウイルスは、ベータエントモポックスウイルス、ヤタポックスウイルス、セルビドポックスウイルス、ガンマエントモポックスウイルス、レポリポックスウイルス、スイポックスウイルス、モルシポックスウイルス、クロコジリドポックスウイルス、アルファエントモポックスウイルス、カブリポックスウイルス、アビポックスウイルス、またはパラポックスウイルスを含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、天然のVH1遺伝子の部分的または完全な欠失を含み得、外因性のVH1をコードする核酸を含み得る。VH1タンパク質はまた、人工的に設計／操作された様々な種のコンポーネントを有するキメラ／融合タンパク質、またはホスファターゼ活性を保持することができる天然に存在するVH1タンパク質の機能的断片のみであり得る。外因性核酸によってコードされるVH1タンパク質は、骨格腫瘍溶解性ウイルス (backbone oncolytic virus) の天然のVH1タンパク質よりも活性であり得る。

【0208】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ワクシニアウイルスを含むことができ、その天然のVH1遺伝子は、ゲノムから削除することができ、他のポックスウイルス由来のVH1遺伝子は、そのゲノムに挿入することができる。この場合、より活性なVH1タンパク質は、ウイルスの毒性の低下をもたらし得る。あるいはまたは加えて、それは、少なくとも部分的には適応免疫応答が腫瘍抗原をより積極的に標的とし、ウイルス抗原をあまり強力に標的としないことに起因して、より大きな治療利益をもたらし得る。

【0209】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、治療用タンパク質をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。本明細書に記載される改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルスとともに含有される外因性核酸によってコードされ得る治療用タンパク質の例としては、限定されないが、抗体またはその抗原結合断片、サイトカイン、成長因子、ペプチドホルモン、サイトカイン、凝固因子、血漿タンパク質、融合タンパク質が挙げられ得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、免疫チェックポイントインヒビター、T細胞活性化因子、治療用ナノボディ、ケモカインおよび免疫活性化因子、プロドラッグ変換酵素、直接細胞毒性化合物、またはそれらの任意の組み合わせであるタンパク質またはその断片をコードする外因性核酸を含み得る。これらのタンパク質の各々または任意の組み合わせは、骨格腫瘍溶解性ウイルスのより大きな治療利益に貢献し得る。

【0210】

外因性核酸は、一部の場合では、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体（例えば、Gazyva）、VEGFR Fc融合体（例えば、Eylea）、CTL4 Fc融合体（例えば、Nulogix）、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストFc融合体（例えば、Trulicity）、VEGFR Fc融合体（例えば、Zaltrap）、組換え第IX因子Fc融合体（例えば、Alprolix）、組換え第VIII因子Fc融合体（例えば、Eloctate）、GLP-1受容体アゴニスト-アルブミン融合体（例えば、Tanzium）、組換え第IX因子アルブミン融合体（例えば、Ideilon）、PEG化IFN-1a（例えば、Plegridy）、PEG化組換え第VIII因子（例えば、Adynovate）、エムタンシンにコンジュゲートさせたヒト化抗HER2/neu（例えば、Kadcyla）、マウス／ヒトキメラ抗CD30（例えば、Adcetris）、抗ヒト上皮細胞成長因子受容体2（HER2）（例えば、Perjeta）、抗IL-6受容体（Actemra）、抗CD20（例えば、オビヌズマブ、Gazyva）、抗インテグリンa4b7（LPAM-1）（例えば、Entyvio）、抗PD-1（例えば、Keytruda）、抗ダビガトラン（例えば、Praxbind）、抗IL-5（例えば、Nucala）、抗CD319（SLAMF7）（例えば、Empliciti）、抗IL-17a（例えば、Taltz）、抗IL-5（例えば、Cinquir）、抗PD-L1（例えば、Tecentriq）、抗CD25（例えば、Zinbryta）、抗CD30（例えば、Adcetris）、抗IL-6

10

20

30

40

50

(例えば、 *Sylvant*) 、抗 *G D 2* (例えば、 *Unituxin*) 、抗 *Bacillus anthracis* (例えば、 *Anthim*) 、抗 *TNF* (例えば、 *Influenza*) 、ヒト抗 *B* 細胞活性化因子 (*BAFF*) (例えば、 ベリムマブ) 、ヒト抗 *CTLA-4* (例えば、 イビリムマブ) 、 *CTLA-4* *Fc* 融合体 (例えば、 ベラタセプト) 、ヒト化抗ヒト上皮細胞成長因子受容体 2 (*HER2*) (例えば、 ペルツズマブ) 、 *EGFR* *Fc* 融合体 (例えば、 *ziv-Afilbecepat*) 、 *G-CSF* (例えば、 *tbo*- フィルグラスチム) 、ヒト抗 *VEGFR2* (*KDR*) (例えば、 ラムシルマブ) 、マウス / ヒトキメラ抗 *IL-6* (例えば、 シルツキシマブ) 、ベンプロリズマブ、マウス二重特異性抗 *CD19* / 抗 *CD3* (例えば、 ブリナツモマブ (*blintumomab*)) 、ニボルマブ、副甲状腺ホルモン、マウス / ヒトキメラ抗 *GD2* (例えば、 ジヌツキシマブ) 、ヒト抗 *CD38* (例えば、 ダラツムマブ) 、ヒト抗上皮細胞成長因子受容体 (*EGFR*) (例えば、 ネシツムマブ) 、ヒト化抗 *CD319* (*SLAMF7*) (例えば、 エロツズマブ) 、アテゾリズマブを含む導入遺伝子をコードすることができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、タンパク質またはその断片をコードする外因性核酸を含み得、 *NF-B* シグナル伝達をモジュレートし得、腫瘍において間質液圧 (*IFP*) の低下を促進し得、 *STAT3* 媒介性遺伝子活性化をモジュレートし得、 *T* 細胞活性化を促進し得、ウイルス感染細胞への *NK* 細胞の誘引を促進し得、ウイルス感染細胞の代謝プログラムをモジュレートし得、ウイルス感染細胞による脂肪酸の取り込みをモジュレートし得、 *M D S C* の治療標的化を促進し得、またはそれらの任意の組み合わせである。

【 0211 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 *HMG B1* 、 *PIAS3* 、 *IL15* 、 *CCL5* 、それらの断片のうちの少なくとも 1 つ、またはそれらの任意の組み合わせをコードすることができる外因性核酸を含み得る。これらのタンパク質の各々または任意の組み合わせは、骨格腫瘍溶解性ウイルスのより大きな治療利益に貢献し得る。

【 0212 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 *Flakタルカイン* (*CX3CL1* など) 、 *ITAC* (*CXCL11* など) 、 *LIGHT* (腫瘍壞死因子スーパーファミリーメンバー 14 、または *TNFSF14* など) 、それらの断片、またはそれらの任意の組み合わせをコードすることができる外因性核酸を含み得る。これらのタンパク質の各々または任意の組み合わせは、骨格腫瘍溶解性ウイルスのより大きな治療利益に貢献し得る。

【 0213 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイントインヒビターは、限定されないが、 *PD-1* 、 *PD-L1* 、 *PD-L2* 、 *CTLA4* 、 *TIM-3* 、 *LAG-3* 、 *CEACAM-1* 、 *CEACAM-5* 、 *VISTA* 、 *BTLA* 、 *TIGIT* 、 *LAIR1* 、 *CD160* 、 *2B4* 、 *TGFR*-ベータ、およびそれらの任意の組み合わせなどの免疫チェックポイント分子のインヒビターを指すことができる。

【 0214 】

一部の実施形態では、 *T* 細胞活性化因子は、限定されないが、 *インターロイキン-1* 、 *インターロイキン-2* 、 *インターロイキン-4* 、 *インターロイキン-5* 、 *インターロイキン-6* 、 *インターロイキン-7* 、 *インターロイキン-11* 、 *インターロイキン-12* 、 *インターロイキン-13* 、 *インターロイキン-15* (*IL15/IL-15*) 、 *IL15* (*IL15-アルファ*) 、 *IL15*-受容体 (*IL15-R*) 、 *IL15-R* (*IL15-受容体アルファ*) 、 *インターフェロン-アルファ* 、 *インターフェロン-ガンマ* 、腫瘍壞死因子、抗 *CD3* 抗体、抗 *CD28* 抗体、抗 *CTLA4* 抗体、抗 *TGF*-ベータ抗体、抗 *4-1BB* 抗体、細胞ベースのワクチン、ペプチドワクチン、 *DNA* ワクチン、成長因子、フィトヘマグルチニン、コンカナバリン - A 、ホルボールエステル、およびそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【 0215 】

一部の実施形態では、治療用ナノボディは、単一の单量体可変抗体ドメインからなり、腫瘍細胞または腫瘍に対して治療効果を有する抗体断片を指すことができる。

10

20

30

40

50

【0216】

一部の実施形態では、他のサイトカイン、ケモカイン、および免疫活性化因子は、腫瘍細胞または腫瘍に対して治療効果を有し得る、対応するカテゴリーに属する任意の他のタンパク質を指すことができる。

【0217】

一部の実施形態では、プロドラッグ変換酵素は、標的にに対する活性が低い分子を、標的にに対する活性が高い分子に変換する酵素を指すことができる。一部の場合では、標的は、腫瘍細胞または腫瘍であり得る。プロドラッグ変換酵素は、限定されないが、シトシンデアミナーゼ、ウラシルホスホリボシルトランスフェラーゼ、チミジンキナーゼ、およびそれらの任意の組み合わせを含み得る。

10

【0218】

一部の実施形態では、直接細胞毒性化合物は、他の細胞または化合物を介して影響を与えることなく、腫瘍細胞に対して直接細胞毒性である任意の分子を指すことができる。一部の実施形態では、直接細胞毒性化合物は、限定されないが、改変された腫瘍溶解性ウイルスに加えられる外因性核酸から発現され得るタンパク質、ペプチド、mRNA、またはオリゴマーを含み得る。

【0219】

様々な例において、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、上記のタンパク質をコードすることができる、上記の外因性核酸のうちの1つまたは複数を含むことができ、タンパク質は、完全長タンパク質、完全長タンパク質の切断型バージョン、完全長タンパク質の機能的ドメイン、完全長タンパク質の断片、または完全長タンパク質のバリアント、切断型バージョン、機能的ドメイン、もしくは断片であり得る。バリアントは、一部の例では、アミノ酸置換（保存的または非保存的）、欠失、付加、改変、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

20

ウイルスゲノムの改変

【0220】

この開示の一部の実施形態は、ウイルスのゲノムに改変を含み得る改変された腫瘍溶解性ウイルスを含み得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスのゲノムに少なくとも1つの改変を含み得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスのゲノムに少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20個、またはさらに多くの改変を含むことができる。ウイルスゲノムの改変は、ウイルス遺伝子の変異、欠失、またはその両方を含み得る。ウイルス遺伝子の欠失は、ウイルス遺伝子の部分的または完全な欠失を含み得る。本明細書で使用される場合、「部分的欠失」または「変異」は、それぞれ、内因性ウイルス遺伝子のインサイチュの部分的欠失または変異を指し得ることに留意されたい。あるいは、それらは、内因性ウイルス遺伝子を、遺伝子の一部を欠く（「部分的欠失」）または遺伝子に1つまたは複数のヌクレオチド変化（「変異」）を有する外因性核酸であって、他の点では同一である外因性核酸で置換することを指し得る。

30

【0221】

ポックスウイルスを含む多くのウイルスの複製は、様々な段階で異なる形態を伴ういくつかの段階を含む。非限定的な一例は、ワクシニアウイルスであり得、これは、感染した細胞の細胞質内で完全に複製し得る大きなDNAウイルスである。一般的に、ワクシニアウイルスは、異なる数の膜に囲まれた2つの区別される感染性ビリオンの形成に至る複雑な形態形成経路を有する。細胞内成熟ウイルス（IMV）と呼ばれる最初に產生されるビリオンは、単一の膜に囲まれ、細胞が溶解するまで細胞内に留まる。他のビリオンは、第2の膜に囲まれ、細胞死の前に細胞から排出される。ビリオンは、細胞表面に保持されている場合は細胞関連エンベロープウイルス（CEV）と呼ばれ、細胞表面から放出される場合は細胞外エンベロープウイルス（EEV）と呼ばれる。

40

【0222】

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの治療応用において、そのEEV型のビリオンの第2の

50

膜は、単一の膜につつまれた I M V と比較して、循環系および他の組織環境に存在する中和抗体および補体に対するウイルスの感受性を有意に低下し得る。さらに、 E E V は放出形態であるため、 E E V を投与すると、ウイルスが腫瘍内および腫瘍間で拡散し易くなり得るので、腫瘍細胞に感染する機会が増加する。したがって、 E E V の産生を増加させると、腫瘍溶解性ウイルス、例えば、ポックスウイルス、例えば、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、他の腫瘍溶解性ポックスウイルス、または他の同様のウイルスが臨床設定で使用される場合、より大きな治療利益をもたらすことができる。本明細書における一部の実施形態は、 E E V 型のウイルスの産生を増強し、それにより腫瘍内および腫瘍間でのウイルスの拡散を増強し得るウイルスゲノムに改変を含み得る、改変された腫瘍溶解ウイルスを開示する。 B 5 R 、 F 1 3 L 、 A 3 6 R 、 A 3 4 R 、 A 3 3 R は、 E E V 特異的膜タンパク質の例である。 10

【 0 2 2 3 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、前記改変が S C R 2 ドメインにないことを条件に、ウイルス B 5 R 遺伝子に改変を含むことができる。 B 5 R タンパク質には、次の領域：（シグナルペプチド） - （短鎖コンセンサスリピート（ S C R ）領域 1 ~ 4 （膜貫通ドメイン） - （細胞質尾部）が含まれる。 S C R 1 ドメインには、 E E V に見出される中和抗体エピトープを含有することができる。 S C R 3 には、 E E V 放出の増加をもたらすことができる P 1 8 9 S 変異部位を含有することができる。

【 0 2 2 4 】

本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスは、一部の例では、 B 5 R 遺伝子の S C R 1 、 S C R 3 および S C R 4 ドメインのうちの少なくとも 1 つに改変を含み得る。例えば、改変は、 B 5 R 遺伝子の部分的欠失であり得る。一部の場合では、 B 5 R 遺伝子の改変、例えば、 S C R 3 および S C R 4 ドメインにおける欠失は、中和抗体の B 5 R への結合を少なくとも部分的に妨害することができる。したがって、本開示による改変された腫瘍溶解性ウイルスは、中和に対して少なくとも部分的に耐性であり得る。 20

【 0 2 2 5 】

B 5 R S C R 領域におけるさらなる改変はまた、本開示に含まれ、その結果、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、 E E V の放出、複製および抗体回避のために最適化され得る。 B 5 R 変異、例えば、 B 5 R S C R 1 の抗体結合部位の除去は、他の E E V 増強変異、例えば、 A 3 4 R のランダム変異誘発と組み合わせができる。一部の場合では、このような改変の組み合わせにより、 E E V 産生の増加をもたらすことができる。 30

【 0 2 2 6 】

一部の実施形態では、改変は、 B 5 R における欠失または変異を含む。欠失は、完全または部分的な欠失であり得る。

【 0 2 2 7 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルス遺伝子 B 5 R 、 F 1 3 L 、 A 3 6 R 、 A 3 4 R 、 A 3 3 R 、または E E V の産生を増加させるそれらの任意の組み合わせにおける改変を含み得る。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、以下の変異： A 3 3 R 、 A 3 4 R 、 L y s 1 5 1 の G 1 u への部分的欠失（ K 1 5 1 E ）、 B 5 R の完全もしくは部分的な欠失、および / または A 3 6 R の変異 / 欠失のうちの 1 つまたは複数を含み得る。 40

【 0 2 2 8 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、さらなるウイルス遺伝子の変異または欠失を含み得る。さらなるウイルス遺伝子は、ある特定の分泌型サイトカイン結合タンパク質、例えば、 B 8 R または B 1 8 R をコードする遺伝子を含み得る。または、それは、免疫抑制活性に関与し得る遺伝子、例えば、 N 1 L または A 4 1 L を含むことができる。それはまた、 N F B (N F - カッパ B) 阻害機能を有するタンパク質をコードする遺伝子、例えば、 K 7 R 、 B 1 5 R 、 A 5 2 R を含み得る。あるいは、改変された腫瘍溶解性ウイルスが、 B 8 R 、 B 1 8 R 、 S P I - 1 、 S P I - 2 、 B 1 5 R 、 V G F 、 E 3 L 、 K 3 L 、 A 4 1 L 、 K 7 R 、 N 1 L 、または A 5 2 R をコードすることができる 50

遺伝子のいずれか 1 つまたはそれらの組み合わせの変異または欠失を含むことも可能である。タンパク質 B 8 R は、一部の実施形態では、IFN - ガンマ受容体と相同である分泌型ウイルスタンパク質を指し、一部の場合では、宿主 IFN - ガンマとその受容体の間の相互作用を阻害し、それによって宿主 IFN の抗ウイルス作用を打ち消すことができる。タンパク質 B 18 R は、一部の実施形態では、分泌され、一部の場合では 1 型インターフェロンに結合することができる、ウイルス性アンキリン様タンパク質を指すことができる。タンパク質 SPI - 1 は、一部の実施形態では、ウイルスセリンプロテイナーゼインヒビター 1 を指すことができ、SPI - 2 は、ウイルスセリンプロテイナーゼインヒビター 2 を指すことができる。タンパク質 B 15 R (ワクシニアウイルス株コペンハーゲン (Copenhagen) では B 14 R とも呼ばれる) は、一部の実施形態では、一部の場合において、IKK 複合体の IKBKB サブユニットに結合することができ、それにより TNF - アルファまたは IL 1B などの炎症誘発性刺激に応答して宿主 NF - カッパ - B 活性化を防止することができるウイルスタンパク質を指すことができる。タンパク質 VGF は、一部の実施形態では、感染細胞の周りで細胞増殖を刺激することができるプロワクシニア成長因子を指すことができる。タンパク質 E 3 L は、一部の実施形態では、ウイルス感染中に合成された二本鎖 RNA (dsRNA) に結合して隔離し、それによって EIF2AK2 / PKR のその後の活性化による dsRNA の認識を防止するウイルスタンパク質を指すことができる。タンパク質 K 3 L は、一部の実施形態では、EIF2AK2 / PKR の偽基質として機能し、それによって PKR キナーゼによる eIF2 活性化を阻害し、宿主細胞における翻訳の遮断を防止することができるウイルスタンパク質を指すことができる。タンパク質 A 41 L は、一部の実施形態では、ある特定の細胞ケモカインと相互作用して、細胞表面でのケモカイン - グリコサミノグリカン (GAG) 相互作用を妨害し、近傍の応答性細胞の走化性を変化させる、分泌型ウイルスケモカイン結合タンパク質を指すことができる。タンパク質 K 7 R は、一部の実施形態では、Tol1 様受容体アダプタータンパク質および DEAD ボックス RNA ヘリカーゼ DDX3 に結合し、それによって NF - B およびインターフェロン調節因子 3 の活性化を阻害するウイルス Bc1 - 2 様タンパク質を指すことができる。タンパク質 N 1 L は、一部の実施形態では、一部の場合において、プロアポトーシス Bc1 - 2 ファミリータンパク質の BH3 ペプチドに結合することができる別のウイルス Bc1 - 2 様タンパク質を指すことができる。一部の場合では、N 1 L は、NF - B の活性化および宿主細胞のアポトーシスを阻害することができる。タンパク質 A 52 R は、一部の実施形態では、別のウイルス Bc1 - 2 様タンパク質を指すことができ、これは、一部の場合では、宿主の Tol1 様受容体シグナル伝達複合体を標的として、先天性免疫応答を抑制することができ、一部の場合では、宿主の TRAF6 と相互作用して、p38 を活性化し、その後、IL - 10 などのいくつかのサイトカインの発現を誘導することができ、一部の場合では、宿主 IRAK2 と相互作用して、NF - カッパ - B シグナル伝達を阻害することができる。一部の場合では、N 1 L 遺伝子の欠失は、一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスを投与すると、記憶 T 細胞応答の増加をもたらし得る。追加の作用は、一部の実施形態では、以下のうちの 1 つまたは複数を含むことができる：A 41 L の欠失は、一部の実施形態では、CTL 応答の増加をもたらすことができ、K 7 R の欠失は、一部の実施形態では、ナチュラルキラーと T 細胞応答の増加に至ることができ、改変された B 15 R は、一部の実施形態では、NF - B 活性化を低下させ、B 15 R 遺伝子の欠失は、一部の実施形態では、免疫応答を増強し、改変された A 52 R は、一部の実施形態では、NF - B 活性化を低下させ、および A 52 R 遺伝子の欠失は、一部の実施形態では、免疫応答を増強することができる。

【 0229 】

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、LIGHT をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、IL15 をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、IL15 をコードすることができる外因性核酸、および CCL5 をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部

10

20

30

40

50

の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、IL15をコードすることができる外因性核酸、およびIL15-Rをコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ITAC(CXCL11)をコードすることができる外因性核酸、およびフラクタルカイン(CX3CL1)をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ITAC(CXCL11)をコードすることができる外因性核酸、フラクタルカイン(CX3CL1)をコードすることができる外因性核酸、IL15をコードすることができる外因性核酸、およびIL15-Rをコードすることができる外因性核酸を含むことができる。

【0230】

10

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K7R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、サイトカイン、例えばIL15をコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K7R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、ケモカイン、例えばIL15をコードすることができる外因性核酸、およびケモカイン、例えばCCL5をコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K7R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、サイトカイン、例えばIL15をコードすることができる外因性核酸、およびサイトカインに対する受容体、例えばIL15Rをコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K7R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、LIGHTをコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K7R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、ITAC(CXCL11)をコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K7R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、フラクタルカイン(CX3CL1)をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、K7R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、ITAC(CXCL11)をコードすることができる外因性核酸、およびフラクタルカイン(CX3CL1)をコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。

【0231】

30

一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A52R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、さらに、サイトカイン、例えば、IL15をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A52R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、ケモカイン、例えば、IL15をコードすることができる外因性核酸、およびケモカイン、例えば、CCL5をコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A52R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、サイトカイン、例えば、IL15をコードすることができる外因性核酸、およびサイトカインの受容体、例えば、IL15Rをコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A52R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、LIGHTをコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A52R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、ITAC(CXCL11)をコードすることができる外因性核酸をさらに含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A52R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、フラクタルカイン(CX3CL1)をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。一部の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、A52R遺伝子の変異または欠失を含むことができ、さらに、ITAC(CXCL11)をコードすることができる外因性核酸、およびフラクタルカイン(CX3CL1)をコードすることができる外因性核酸を含むことができる。

40

50

【0232】

一部の例では、改変された腫瘍溶解性ウイルスからのサイトカイン（例えば、IL-15）およびその受容体（例えば、IL-15-R）の共発現は、一部の場合では、例えば、IL-15 および IL-15-R によって形成された複合体（IL-15 : IL-15-R 複合体）がナチュラルキラー細胞を活性化し、T 細胞応答を促進する能力が改善したため、腫瘍溶解ウイルスの免疫調節効果の増強をもたらし得る。特定の理論に縛られることなく、IL-15 : IL-15-R 複合体の IL-15 は、T 細胞およびナチュラルキラー（NK）細胞の表面に提示される IL-15-R（IL-15 受容体ベータガンマ複合体）に示されて、それにより NK 細胞および T 細胞に強力な免疫調節効果を付与し得ることが企図される。

10

【0233】

ある特定の実施形態では、A52R 遺伝子が変異または欠失され得る改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供され、さらに、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、HysA などの分泌型ヒアルロニダーゼをコードし得る外因性核酸を含み得る。ある特定の実施形態では、A52R 遺伝子が変異または欠失され得る改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供され、さらに、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、CXCR4 などのケモカイン受容体をコードし得る外因性核酸を含み得る。ある特定の実施形態では、A52R 遺伝子が変異または欠失され得る改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供され、さらに、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、CXCR4 などのケモカイン受容体をコードし得る外因性核酸、および HysA などの分泌型ヒアルロニダーゼをコードし得る外因性核酸を含み得る。

20

【0234】

ある特定の実施形態では、A52R 遺伝子が変異または欠失され得る改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供され、さらに、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、PH-20 (SPAM-1 としても公知である) などの膜結合ヒアルロニダーゼをコードし得る外因性核酸を含み得る。ある特定の実施形態では、A52R 遺伝子が変異または欠失され得る改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供され、さらに、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、CXCR4 などのケモカイン受容体をコードし得る外因性核酸を含み得る。ある特定の実施形態では、A52R 遺伝子が変異または欠失され得る改変された腫瘍溶解性ウイルスが提供され、さらに、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、CXCR4 などのケモカイン受容体をコードし得る外因性核酸、および PH-20 (または SPAM-1) などの膜結合ヒアルロニダーゼをコードし得る外因性核酸を含み得る。

30

【0235】

ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルスチミジンキナーゼ（TK）遺伝子の完全または部分的欠失を含み得る。ある特定の実施形態によれば、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルスのゲノムにおいて、1つまたは複数の外因性核酸が、欠失された TK 遺伝子の遺伝子座に挿入される。本明細書に開示されるウイルス遺伝子の例示的な核酸配列、および前記遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸配列は、表3に提供される。

【0236】

一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの改変された腫瘍溶解性ウイルスにおいて、ウイルスTK 遺伝子は、単純ヘルペスウイルス (HSV-TK) 由来のTK 遺伝子で置換され得る。HSV-TK は、欠失された TK の代用として機能し得、多面的な利点を有し得る。例えば、(i) HSV-TK は、ガンシクロビル (GCV) を腫瘍においてその細胞毒性代謝物に変換するための追加の治療用プロドラッグ変換酵素として使用することができる。追加された治療効果に加えて、この改変はまた自殺遺伝子として機能し、例えば、ワクシニア発現細胞は、GCV の添加を介して効率的に殺滅され、それによって、有害事象または制御不能な複製の場合にウイルスをシャットダウンし得る。したがって、一部の例では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスは、安全スイッチとして機能することができる。追加の例では、HSV-TK の変異バージョンを使用して、標識された基質の PETイメージングを大きく増加した感度で行うことができる。したがつ

40

50

て、一部の場合では、P E Tイメージングにおいて使用することができるH S V T Kを含む改変された腫瘍溶解性ウイルスは、i n v i v oでウイルス複製のレポーターとして機能し、処置後の早期に治療活性を決定することができる。

【0237】

一部の場合では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、上記の全長ウイルス骨格遺伝子もしくはウイルス骨格タンパク質、またはその切断型バージョン、またはその機能的ドメイン、またはその断片、またはそのバリエントを含み得る。様々な例では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、上記のように、ウイルス骨格遺伝子またはウイルス骨格タンパク質のうちの1つまたは複数の変異または欠失を含み得る。ウイルス骨格遺伝子およびウイルス骨格タンパク質の変異は、核酸配列のヌクレオチドおよびタンパク質配列のアミノ酸の挿入、欠失、置換、または改変を含み得る。欠失は、一部の例では、ウイルス骨格遺伝子またはタンパク質の完全または部分的欠失を含み得る。

がん標的

【0238】

この開示のある実施形態では、本明細書に記載される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの改変された腫瘍溶解性ウイルスの送達によって、がんまたは腫瘍などの過剰増殖性疾患を処置する方法が企図される。本明細書に記載されるように、改変された腫瘍溶解性ウイルスによって処置され得るがんは、限定されないが、黒色腫、肝細胞癌、乳がん、肺がん、腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、腎癌、脾臓がん、上皮癌、胃がん、結腸癌、十二指腸がん、脾臓腺癌、中皮腫、多形性神経膠芽腫、星細胞腫、多発性骨髄腫、前立腺癌、肝細胞癌、胆管肉腫、脾臓腺癌、頭頸部扁平上皮癌、結腸直腸がん、腸型胃腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、骨肉腫、上皮性卵巣癌、急性リンパ球性リンパ腫、骨髄増殖性新生物、および肉腫を含み得る。

【0239】

本開示の方法によって処置することができるがん細胞には、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌、または子宮由来の細胞が含まれる。さらに、がんは、限定されないが、特に、以下の組織型のものであり得る：新生物、悪性腫瘍；癌腫；未分化癌；巨大および紡錘細胞癌；小細胞癌；乳頭癌；扁平上皮癌；リンパ上皮癌；基底細胞癌；毛母癌；移行上皮癌；乳頭状移行上皮癌；腺癌；悪性ガストリノーマ；胆管癌；肝細胞癌；胆管癌合併肝細胞癌；小柱腺癌；腺様囊胞癌；腺腫性ポリープの腺癌；家族性大腸ポリポーシス腺癌；固体癌；悪性カルチノイド腫瘍；細気管支肺胞腺癌（*branchiolo-alveolar adenocarcinoma*）；乳頭腺癌；嫌色素性癌；好酸球癌；好酸性腺癌（*oxyphilic adenocarcinoma*）；好塩基球癌；明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾胞状腺癌；乳頭状および濾胞状腺癌；非被包性硬化性癌；副腎皮質癌；子宮内膜癌（*endometroid carcinoma*）；皮膚付属器癌；アポクリン腺癌；皮脂腺腺癌；耳垢腺癌；粘表皮癌；囊胞腺癌；乳頭状囊胞腺癌；乳頭状漿液性囊胞腺癌；粘液性囊胞腺癌；粘液性腺癌；印環細胞癌；浸潤性腺管癌；髓様癌；小葉癌；炎症性癌；乳房パジェット病；腺房細胞癌；腺扁平上皮癌；扁平上皮化生を伴う腺癌；悪性胸腺腫；悪性卵巣間質腫瘍；悪性莢膜細胞腫；悪性顆粒膜細胞腫瘍；悪性アンドロプラストーマ；セルトリ細胞癌；悪性ライディッヒ細胞腫瘍；悪性脂質細胞腫瘍；悪性傍神経節腫；悪性乳房外傍神経節腫；褐色細胞腫；糸球体肉腫；悪性黒色腫；メラニン欠乏性黒色腫；表在性黒色腫；巨大な色素性母斑の悪性黒色腫；類上皮細胞黒色腫；悪性青色母斑；肉腫；線維肉腫；悪性線維性組織球腫；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児性横紋筋肉腫；肺胞横紋筋肉腫；間質肉腫；混合腫瘍、悪性；ミュラー混合腫瘍；腎芽腫；肝芽腫；癌肉腫；悪性間葉腫；悪性ブレナー腫瘍；悪性葉状腫瘍；滑膜肉腫；悪性中皮腫；胚盤腫；胎児性癌種；悪性奇形腫；悪性卵巣甲状腺腫；絨毛癌；悪性中腎腫；血管肉腫；悪性血管内皮腫；カポジ肉腫；悪性血管周囲細胞腫；リンパ管肉腫；骨肉腫；皮質傍骨肉腫；軟骨肉腫；悪性軟骨芽細胞腫；間葉性軟骨肉腫；骨巨細胞腫；ユーイング肉腫；悪性歯原性腫瘍；エナメル上皮性歯肉腫；悪性エナメル上皮腫；エナメル上皮性線維肉腫；悪性松果体腫；脊索腫；悪性神経膠腫；上衣腫；星細胞腫；原形質

10

20

30

40

50

星細胞腫；原線維性星細胞腫；星状芽細胞腫；神経膠芽腫；乏突起神経膠腫；乏突起膠芽腫；原始神経外胚葉；小脳肉腫；神経節芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅覚神経性腫瘍；悪性髄膜腫；神経線維肉腫；悪性神経鞘腫；悪性顆粒細胞腫瘍；悪性リンパ腫；ホジキン病；ホジキン；傍肉芽腫；小リンパ球性悪性リンパ腫；びまん性大細胞型悪性リンパ腫；濾胞性悪性リンパ腫；菌状息肉腫；他の特定の非ホジキンリンパ腫；悪性組織球症；多発性骨髄腫；マスト細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞白血病；骨髄性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；マスト細胞白血病；巨核芽球性白血病；骨髄性肉腫；および有毛細胞白血病。一部の場合では、転移性である固形がんは、全身送達に有利である改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを使用して処置され得る。一部の場合では、治療剤の腫瘍内送達を目的とするなど、到達しがたいかまたは到達することが困難である固形がんは、全身送達に有利な改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを使用して処置され得る。遊離脂肪酸の発現の増加に関連するがんは、一部の例では、全身送達に有利であり、増加量の EEV を形成する改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを使用して処置され得る。

【0240】

この開示はまた、任意のタイプの原発性がんの局所浸潤性もしくは転移、またはその両方を阻害または防止するための方法を企図する。例えば、原発性がんは、黒色腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肺がん、肝細胞癌、網膜芽細胞腫、星細胞腫、神経膠芽腫、歯肉がん、舌がん、白血病、神経芽細胞腫、頭部がん、頸部がん、乳がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、骨がん、精巣がん、卵巣がん、中皮腫、子宮頸がん、消化器がん、リンパ腫、脳がん、結腸がん、または膀胱がんであり得る。ある特定の実施形態では、原発性がんは、肺がんであり得る。例えば、肺がんは、非小細胞肺癌であり得る。さらに、この開示は、がんを防止するため、または化生、異形成、および過形成を含む前がんまたは前悪性細胞を処置するために使用することができる。それはまた、扁平上皮化生、異形成、良性前立腺過形成細胞、過形成病変などのような望ましくないが良性の細胞を阻害するために使用され得る。一部の実施形態では、がんまたはより重篤な形態のがんへの進行は、本明細書において考察されるような改変された腫瘍溶解性ウイルスを含む本開示の方法によって、停止、破壊、または遅延され得る。

【0241】

さらに、本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍微小環境における遊離脂肪酸の高い生物学的利用能を有する腫瘍の処置のために投与することができる。一部の場合では、肥満患者の腫瘍における脂肪細胞によって放出される遊離脂肪酸は、腫瘍内の改変された腫瘍溶解性ウイルスの複製および EEV 型のウイルスの形成を供給し、増強することができる。この利点はまた、非肥満患者、特に腹膜がんを有する患者において実現することができる。例えば、いくつかの腹膜がんは、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを使用した治療の標的となり得る。これは、これらが大網壁において成長する傾向にあり、脂肪細胞によって供給され、上述のように、腫瘍において脂肪細胞によって放出された遊離脂肪酸が、腫瘍内で改変された腫瘍溶解性ウイルスを供給し、およびその複製を増強することができるためである。本明細書に開示される改変された腫瘍溶解性ウイルスは、遊離脂肪酸の高い生物学的利用能を有する腫瘍において細胞外エンベロープウイルス (EEV) の力価の増加を形成することができる。

処置方法および有効性と薬物動態をアッセイする方法

【0242】

この開示は、本明細書に開示されるように、1つまたは複数の改変された腫瘍溶解性ウイルスの投与によって対象を処置する方法を提供する。本明細書で互換的に使用される場合、「個体」または「対象」は、ヒトまたは非ヒト対象を指す。非ヒト対象の非限定的な例としては、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ブタ、家禽、ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、クジラなどが挙げられる。一部の実施形態では、対象

10

20

30

40

50

はヒトである。

【 0 2 4 3 】

上記の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの改変されたウイルス、またはそれを含有する医薬組成物の治療有効量をがん細胞に投与するステップを含む、がん細胞において毒性作用を生じさせる方法が提供される。本開示は、第1のがん細胞が改変された腫瘍溶解性ウイルスに感染するように、上に記載したとおり前記ウイルスを第1のがん細胞に投与するステップを含む、第2のがん細胞の成長および増殖のうちの少なくとも1つを阻害する方法をさらに提供する。したがって、本明細書に開示される方法の一部の実施形態では、本明細書に記載される腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、またはそれを含有する医薬組成物の治療有効量を投与すると、すべてのがんや腫瘍細胞が感染するわけではなく、非感染細胞の成長が直接感染することなく阻害される得ることが企図される。

10

【 0 2 4 4 】

一部の例では、本開示の方法および組成物を使用して、腫瘍溶解を誘導し、細胞を死滅させ、成長を阻害し、転移を阻害し、腫瘍サイズを減少させ、および他の方法で腫瘍細胞の悪性表現型を逆転または低下させるために、がん細胞または腫瘍は、本明細書に記載される例示的な腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、またはそれを含有する医薬組成物の治療的有効量と接触させることができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはその医薬組成物などの本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスの有効量は、がん細胞の腫瘍溶解、破壊もしくは溶解、またはがん細胞の成長もしくはサイズの阻害もしくは低下を誘導するのに十分な量を含むことができる。がん細胞の成長の低下は、例えば、細胞死、または細胞を含む腫瘍のより遅い複製速度もしくは低下した成長速度、またはがん細胞を含有する対象の延長された生存によって明らかにされ得る。

20

【 0 2 4 5 】

一部の実施形態では、がんまたは腫瘍を有する対象を処置する方法であって、上記のように、対象に有効量の改変されたウイルスを投与するステップを含む、方法が提供される。このような方法における有効量は、がんの成長速度もしくは拡散を低下させるか、または対象における生存を延長する量を含み得る。本開示は、腫瘍の成長を低下させる方法を提供し、この方法は、腫瘍に、上記の改変された腫瘍溶解性ウイルスの有効量を投与するステップを含み得る。ある特定の実施形態では、有効量の改変されたウイルスまたはその医薬組成物は、腫瘍の成長またはサイズの遅延、阻害または低下を誘導するのに十分な量を含むことができ、腫瘍の根絶を含むことができる。腫瘍成長の低下は、例えば、腫瘍の成長速度の低下または腫瘍を含有する対象の生存の延長によって明らかにされ得る。

30

【 0 2 4 6 】

本開示はまた、本明細書に記載される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの感染力もしくは抗腫瘍活性、または腫瘍特異的ウイルス複製の量を決定する方法を提供し、この方法は、(i) ルシフェラーゼレポーター遺伝子をさらに発現する本開示による腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたは医薬組成物の治療的有効量を、単独でまたはさらなる療法と組み合わせて対象に投与するステップ、(ii) ウィルスを投与した直後に対象から第1の生体試料を収集し、第1の生体試料中のルシフェラーゼレポーターのレベルを決定するステップ、(iii) ステップ(ii)における投与後、対象から第2の生体試料を収集するステップ、ならびに(iv) 第2の生体試料中のルシフェラーゼレポーターのレベルを検出するステップを含むことができ、ルシフェラーゼのレベルがステップ(ii)よりもステップ(iv)において高い場合、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスが感染性であり、抗腫瘍活性を実証し、腫瘍特異的ウイルス複製を示すと決定される。第2の生体試料は、ステップ(i)における投与の約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約15時間、約24時間、約36時間、約48時間、約72時間、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約1か月から約2か月後に収集される。一部の実施形態では、上述される方法は、ステップ(

40

50

i) および (i i i) において、例えば、本明細書に記載される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含む医薬組成物などの、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスの治療有効量を対象に投与した後に前記対象から収集された血漿試料中のアッセイするサイトカイン、例えば、IL-2、IL-7、IL-8、IL-10、IFN-、GM-CSF、TNF-、IL-6、IL-4、IL-5、およびIL-13のうちの1つまたは複数のレベルを検出することをさらに含み得る。本開示の一部の実施形態では、上述されるステップ (i i) と (i v) との間のルシフェラーゼ生物発光の増加は、改変された腫瘍溶解性ウイルスにおいて改変を含まないウイルスであって、他の点では同一であるウイルスのものと比較して、本明細書に記載される改変された腫瘍溶解性ウイルスについてより高い。改変された腫瘍溶解性ウイルスの投与後のウイルス量を検出およびモニタリングするための他の例示的な技術には、リアルタイム定量的PCRが含まれる。

【0247】

本明細書に記載されるように、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそのワクシニアウイルスを含有する医薬組成物などの、本開示による治療有効量の改変された腫瘍溶解性ウイルスの投与後の薬物動態をモニタリングする方法がさらに提供される。薬物動態をモニタリングするための例示的な方法は、以下：(i) 腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含む医薬組成物の治療有効量を、単独でまたはさらなる療法と組み合わせて対象に投与するステップ、(i i) ステップ (i) における投与後の約15分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約120分、約180分、および約240分、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約15時間、約24時間、約36時間、約48時間、約72時間、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約1か月から約2か月までの選択された1つまたは複数の時点で対象から生体試料を収集するステップ、および (i i i) 上述された時点で収集された生体試料中のウイルスゲノム（またはルシフェラーゼなどのウイルスゲノム内に挿入されたレポーター遺伝子）の量を検出するステップを含むことができる。一部の場合では、ウイルスゲノムのコピー / mL は、15分の時点で収集された試料において最も高いものであり得、さらに、240分の時点で収集された試料は、検出可能な量のウイルスゲノムを含有しない場合がある。したがって、一部の場合では、ウイルスピークは、投与後の約15分で観察され、ウイルスの大部分は、約240分（または4時間）後に対象の系から取り除かれ得る。一部の場合では、投与した後の約15分後に第1のウイルスピークが観察され、第2のウイルスピークは、その後の時点、例えば、約30分、約45分、約60分、または約90分で収集された生体試料において観察することができる。生体試料は、例示的な実施形態では、血液であり得、ウイルスゲノム / mL の量は、定量的PCRまたは他の適切な技術によって決定され得る。一部の例では、第1のウイルスピークは、投与した後の約15分後に観察することができ、第2のウイルスピークは、本明細書に記載される腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを投与した後の約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間後、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約15時間、約24時間、約36時間、約48時間、約72時間、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約1か月後から約2か月後に観察することができる。

【0248】

一部の場合では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスなどの改変されたウイルスの腫瘍選択性複製は、ルシフェラーゼ遺伝子などのレポーター遺伝子の使用を介して測定することができる。一部の実施形態では、ルシフェラーゼ遺伝子をウイルスのゲノムに挿入することができ、腫瘍細胞をウイルスに感染させることができる。感染した腫瘍細胞の生物発光を測定して、腫瘍選択性複製をモニタリングすることができる。一部の例は、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスにおけるルシフェラーゼレポーター生物発光の増加を、改変された腫瘍溶解性ウイルスにおいて改変を含まない腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであって

10

20

30

40

50

、他の点では同一である腫瘍溶解性ワクシニアウイルスにおけるものと比較して示す。

改変された腫瘍溶解性ウイルスの送達

【0249】

一部の実施形態では、対象に投与される本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの量は、約 10^3 ～ 10^{12} の感染性ウイルス粒子もしくはplaques forming units (PFU)、または約 10^5 ～ 10^{10} PFU、または約 10^5 ～ 10^8 PFU、または約 10^8 ～ 10^{10} PFUであり得る。一部の実施形態では、対象に投与される本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの量は、約 10^3 ～ 10^{12} のウイルス粒子もしくはplaques forming units (PFU)、または約 10^5 ～ 10^{10} PFU、または約 10^5 ～ 10^8 PFU、または約 10^8 ～ 10^{10} PFUであり得る。10一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、約 10^3 PFU/用量～約 10^4 PFU/用量、約 10^4 PFU/用量～約 10^5 PFU/用量、約 10^5 PFU/用量～約 10^6 PFU/用量、約 10^7 PFU/用量～約 10^8 PFU/用量、約 10^9 PFU/用量～約 10^{10} PFU/用量、約 10^{10} PFU/用量～約 10^{11} PFU/用量、約 10^{11} PFU/用量～約 10^{12} PFU/用量、約 10^{12} PFU/用量～約 10^{13} PFU/用量、約 10^{13} PFU/用量～約 10^{14} PFU/用量、または約 10^{14} PFU/用量～約 10^{15} PFU/用量を含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、約 2×10^3 PFU/用量、 3×10^3 PFU/用量、 4×10^3 PFU/用量、 5×10^3 PFU/用量、 6×10^3 PFU/用量、 7×10^3 PFU/用量、 8×10^3 PFU/用量、 9×10^3 PFU/用量、約 10^4 PFU/用量、約 2×10^4 PFU/用量、約 3×10^4 PFU/用量、約 4×10^4 PFU/用量、約 5×10^4 PFU/用量、約 6×10^4 PFU/用量、約 7×10^4 PFU/用量、約 8×10^4 PFU/用量、約 9×10^4 PFU/用量、約 10^5 PFU/用量、 2×10^5 PFU/用量、 3×10^5 PFU/用量、 4×10^5 PFU/用量、 5×10^5 PFU/用量、 6×10^5 PFU/用量、 7×10^5 PFU/用量、 8×10^5 PFU/用量、 9×10^5 PFU/用量、約 10^6 PFU/用量、約 2×10^6 PFU/用量、約 3×10^6 PFU/用量、約 4×10^6 PFU/用量、約 5×10^6 PFU/用量、約 6×10^6 PFU/用量、約 7×10^6 PFU/用量、約 8×10^6 PFU/用量、約 9×10^6 PFU/用量、約 10^7 PFU/用量、約 2×10^7 PFU/用量、約 3×10^7 PFU/用量、約 4×10^7 PFU/用量、約 5×10^7 PFU/用量、約 6×10^7 PFU/用量、約 7×10^7 PFU/用量、約 8×10^7 PFU/用量、約 9×10^7 PFU/用量、約 10^8 PFU/用量、約 2×10^8 PFU/用量、約 3×10^8 PFU/用量、約 4×10^8 PFU/用量、約 5×10^8 PFU/用量、約 6×10^8 PFU/用量、約 7×10^8 PFU/用量、約 8×10^8 PFU/用量、約 9×10^8 PFU/用量、約 10^9 PFU/用量、約 2×10^9 PFU/用量、約 3×10^9 PFU/用量、約 4×10^9 PFU/用量、約 5×10^9 PFU/用量、約 6×10^9 PFU/用量、約 7×10^9 PFU/用量、約 8×10^9 PFU/用量、約 9×10^9 PFU/用量、約 10^{10} PFU/用量、約 2×10^{10} PFU/用量、約 3×10^{10} PFU/用量、約 4×10^{10} PFU/用量、約 5×10^{10} PFU/用量、約 6×10^{10} PFU/用量、約 7×10^{10} PFU/用量、約 8×10^{10} PFU/用量、約 9×10^{10} PFU/用量、約 10^{11} PFU/用量、約 2×10^{11} PFU/用量、約 3×10^{11} PFU/用量、約 4×10^{11} PFU/用量、約 5×10^{11} PFU/用量、約 6×10^{11} PFU/用量、約 7×10^{11} PFU/用量、約 8×10^{11} PFU/用量、約 9×10^{11} PFU/用量、または約 10^{12} PFU/用量、約 10^{12} PFU/用量～約 10^{13} PFU/用量、または約 10^{14} PFU/用量～約 10^{15} PFU/用量を含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶20304050

解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、 5×10^9 PFU / 用量を含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、最大 5×10^9 PFU / 用量を含み得る用量で投与することができる。

【0250】

一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、約 10^3 ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^4 ウィルス粒子 / 用量、約 10^4 ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^5 ウィルス粒子 / 用量、約 10^5 ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^6 ウィルス粒子 / 用量、約 10^6 ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^7 ウィルス粒子 / 用量、約 10^7 ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^8 ウィルス粒子 / 用量、約 10^8 ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^9 ウィルス粒子 / 用量、約 10^9 ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^{10} ウィルス粒子 / 用量、約 10^{10} ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^{11} ウィルス粒子 / 用量、約 10^{11} ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^{12} ウィルス粒子 / 用量、約 10^{12} ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^{13} ウィルス粒子 / 用量、約 10^{13} ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^{14} ウィルス粒子 / 用量、または約 10^{14} ウィルス粒子 / 用量 ~ 約 10^{15} ウィルス粒子 / 用量を含み得る用量で投与することができる。

【0251】

一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスは、約 10^3 PFU / kg ~ 約 10^4 PFU / kg、約 10^4 PFU / kg ~ 約 10^5 PFU / kg、約 10^5 PFU / kg ~ 約 10^6 PFU / kg、約 10^6 PFU / kg ~ 約 10^7 PFU / kg、約 10^7 PFU / kg ~ 約 10^8 PFU / kg、約 10^8 PFU / kg ~ 約 10^9 PFU / kg、約 10^9 PFU / kg ~ 約 10^{10} PFU / kg、約 10^{10} PFU / kg ~ 約 10^{11} PFU / kg、約 10^{11} PFU / kg ~ 約 10^{12} PFU / kg、約 10^{12} PFU / kg ~ 約 10^{13} PFU / kg、約 10^{13} PFU / kg ~ 約 10^{14} PFU / kg、または約 10^{14} PFU / kg ~ 約 10^{15} PFU / kgを含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、約 2×10^3 PFU / kg、 3×10^3 PFU / kg、 4×10^3 PFU / kg、 5×10^3 PFU / kg、 6×10^3 PFU / kg、 7×10^3 PFU / kg、 8×10^3 PFU / kg、 9×10^3 PFU / kg、約 10^4 PFU / kg、約 2×10^4 PFU / kg、約 3×10^4 PFU / kg、約 4×10^4 PFU / kg、約 5×10^4 PFU / kg、約 6×10^4 PFU / kg、約 7×10^4 PFU / kg、約 8×10^4 PFU / kg、約 9×10^4 PFU / kg、約 10^5 PFU / kg、 2×10^5 PFU / kg、 3×10^5 PFU / kg、 4×10^5 PFU / kg、 5×10^5 PFU / kg、 6×10^5 PFU / kg、 7×10^5 PFU / kg、 8×10^5 PFU / kg、 9×10^5 PFU / kg、約 10^6 PFU / kg、約 2×10^6 PFU / kg、約 3×10^6 PFU / kg、約 4×10^6 PFU / kg、約 5×10^6 PFU / kg、約 6×10^6 PFU / kg、約 7×10^6 PFU / kg、約 8×10^6 PFU / kg、約 9×10^6 PFU / kg、約 10^7 PFU / kg、約 2×10^7 PFU / kg、約 3×10^7 PFU / kg、約 4×10^7 PFU / kg、約 5×10^7 PFU / kg、約 6×10^7 PFU / kg、約 7×10^7 PFU / kg、約 8×10^7 PFU / kg、約 9×10^7 PFU / kg、約 10^8 PFU / kg、約 2×10^8 PFU / kg、約 3×10^8 PFU / kg、約 4×10^8 PFU / kg、約 5×10^8 PFU / kg、約 6×10^8 PFU / kg、約 7×10^8 PFU / kg、約 8×10^8 PFU / kg、約 9×10^8 PFU / kg、約 10^9 PFU / kg、約 2×10^9 PFU / kg、約 3×10^9 PFU / kg、約 4×10^9 PFU / kg、約 5×10^9 PFU / kg、約 6×10^9 PFU / kg、約 7×10^9 PFU / kg、約 8×10^9 PFU / kg、約 9×10^9 PFU / kg、約 10^{10} PFU / kg、約 2×10^{10} PFU / kg、約 3×10^{10} PFU / kg、約 4×10^{10} PFU / kg、約 5×10^{10} PFU / kg、約 6×10^{10} PFU / kg、約 7×10^{10} PFU / kg、約 8×10^{10} PFU / kg、約 9×10^{10} PFU / kg、約 10^{11} PFU / kg、約 2×10^{11} PFU / kg、約 3×10^{11} PFU / kg、約 4×10^{11} PFU / kg、約 5×10^{11} PFU / kg、約 6×10^{11} PFU / kg、約 7×10^{11} PFU / kg、約 8×10^{11} PFU / kg、約 9×10^{11} PFU / kg、約 10^{12} PFU / kg、約 2×10^{12} PFU / kg、約 3×10^{12} PFU / kg、約 4×10^{12} PFU / kg、約 5×10^{12} PFU / kg、約 6×10^{12} PFU / kg、約 7×10^{12} PFU / kg、約 8×10^{12} PFU / kg、約 9×10^{12} PFU / kg、約 10^{13} PFU / kg、約 2×10^{13} PFU / kg、約 3×10^{13} PFU / kg、約 4×10^{13} PFU / kg、約 5×10^{13} PFU / kg、約 6×10^{13} PFU / kg、約 7×10^{13} PFU / kg、約 8×10^{13} PFU / kg、約 9×10^{13} PFU / kg、約 10^{14} PFU / kg、約 2×10^{14} PFU / kg、約 3×10^{14} PFU / kg、約 4×10^{14} PFU / kg、約 5×10^{14} PFU / kg、約 6×10^{14} PFU / kg、約 7×10^{14} PFU / kg、約 8×10^{14} PFU / kg、約 9×10^{14} PFU / kg、約 10^{15} PFU / kgを含み得る用量で投与することができる。

10

20

30

40

50

P FU / kg、約 7×10^{11} P FU / kg、約 8×10^{11} P FU / kg、約 9×10^{11} P FU / kg、または約 10^{12} P FU / kg、約 10^{12} P FU / kg ~ 約 10^{13} P FU / kg、約 10^{13} P FU / kg ~ 約 10^{14} P FU / kg、または約 10^{14} P FU / kg ~ 約 10^{15} P FU / kg を含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、 5×10^9 P FU / kg を含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、最大 5×10^9 P FU / kg を含み得る用量で投与することができる。

【 0 2 5 2 】

一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスは、約 10^3 ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^4 ウイルス粒子 / kg、約 10^4 ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^5 ウイルス粒子 / kg、約 10^5 ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^6 ウイルス粒子 / kg、約 10^7 ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^8 ウイルス粒子 / kg、約 10^9 ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^{10} ウイルス粒子 / kg、約 10^{10} ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^{11} ウイルス粒子 / kg、約 10^{11} ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^{12} ウイルス粒子 / kg、約 10^{12} ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^{13} ウイルス粒子 / kg、約 10^{13} ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^{14} ウイルス粒子 / kg、または約 10^{14} ウイルス粒子 / kg ~ 約 10^{15} ウイルス粒子 / kg を含み得る用量で投与することができる。

【 0 2 5 3 】

本明細書に記載した腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの液体剤形は、ある特定の実施形態では、約 10^3 PFU / mL ~ 約 10^4 PFU / mL、約 10^4 PFU / mL ~ 約 10^5 PFU / mL、約 10^5 PFU / mL ~ 約 10^6 PFU / mL、約 10^7 PFU / mL ~ 約 10^8 PFU / mL、約 10^9 PFU / mL ~ 約 10^{10} PFU / mL、約 10^{10} PFU / mL ~ 約 10^{11} PFU / mL、約 10^{11} PFU / mL ~ 約 10^{12} PFU / mL、約 10^{12} PFU / mL ~ 約 10^{13} PFU / mL、約 10^{13} PFU / mL ~ 約 10^{14} PFU / mL、または約 10^{14} PFU / mL ~ 約 10^{15} PFU / mLのウイルス用量を含むことができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、約 2×10^3 PFU / mL、 3×10^3 PFU / mL、 4×10^3 PFU / mL、 5×10^3 PFU / mL、 6×10^3 PFU / mL、 7×10^3 PFU / mL、 8×10^3 PFU / mL、 9×10^3 PFU / mL、約 10^4 PFU / mL、約 2×10^4 PFU / mL、約 3×10^4 PFU / mL、約 4×10^4 PFU / mL、約 5×10^4 PFU / mL、約 6×10^4 PFU / mL、約 7×10^4 PFU / mL、約 8×10^4 PFU / mL、約 9×10^4 PFU / mL、約 10^5 PFU / mL、 2×10^5 PFU / mL、 3×10^5 PFU / mL、 4×10^5 PFU / mL、 5×10^5 PFU / mL、 6×10^5 PFU / mL、 7×10^5 PFU / mL、 8×10^5 PFU / mL、 9×10^5 PFU / mL、約 10^6 PFU / mL、約 2×10^6 PFU / mL、約 3×10^6 PFU / mL、約 4×10^6 PFU / mL、約 5×10^6 PFU / mL、約 6×10^6 PFU / mL、約 7×10^6 PFU / mL、約 8×10^6 PFU / mL、約 9×10^6 PFU / mL、約 10^7 PFU / mL、約 2×10^7 PFU / mL、約 3×10^7 PFU / mL、約 4×10^7 PFU / mL、約 5×10^7 PFU / mL、約 6×10^7 PFU / mL、約 7×10^7 PFU / mL、約 8×10^7 PFU / mL、約 9×10^7 PFU / mL、約 10^8 PFU / mL、約 2×10^8 PFU / mL、約 3×10^8 PFU / mL、約 4×10^8 PFU / mL、約 5×10^8 PFU / mL、約 6×10^8 PFU / mL、約 7×10^8 PFU / mL、約 8×10^8 PFU / mL、約 9×10^8 PFU / mL、約 10^9 PFU / mL、約 2×10^9 PFU / mL、約 3×10^9 PFU / mL、約 4×10^9 PFU / mL、約 5×10^9 PFU / mL、約 6×10^9 PFU / mL、約 7×10^9 PFU / mL、約 8×10^9 PFU / mL、約 9×10^9 PFU / mL、約 10^{10} PFU / mL、約 2×10^{10} PFU / mL、約 3×10^{10} PFU / mL、約 4×10^{10} PFU / mL、約 5×10^{10} PFU / mL、約 6×10^{10} PFU / mL、約 7×10^{10} PFU / mL、約 8×10^{10} PFU / mL、約 9×10^{10} PFU / mL、約 10^{11} PFU / mL、約 2×10^{11} PFU / mL

L、約 3×10^{10} PFU/mL、約 4×10^{10} PFU/mL、約 5×10^{10} PFU/mL、約 6×10^{10} PFU/mL、約 7×10^{10} PFU/mL、約 8×10^{10} PFU/mL、約 9×10^{10} PFU/mL、約 10^{11} PFU/mL、約 2×10^{11} PFU/mL、約 3×10^{11} PFU/mL、約 4×10^{11} PFU/mL、約 5×10^{11} PFU/mL、約 6×10^{11} PFU/mL、約 7×10^{11} PFU/mL、約 8×10^{11} PFU/mL、約 9×10^{11} PFU/mL、または約 10^{12} PFU/mL、約 10^{12} PFU/mL～約 10^{13} PFU/mL、約 10^{13} PFU/mL～約 10^{14} PFU/mL、または約 10^{14} PFU/mL～約 10^{15} PFU/mLを含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、 5×10^9 PFU/mLを含み得る用量で投与することができる。一部の実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、最大 5×10^9 PFU/mLを含み得る用量で投与することができる。

【 0 2 5 4 】

一部の例では、改変された腫瘍溶解性ウイルスが注射によって投与される場合、投与量は、注射あたり約 10^3 ウイルス粒子、注射あたり 10^4 ウイルス粒子、注射あたり 10^5 ウイルス粒子、注射あたり 10^6 ウイルス粒子、注射あたり 10^7 ウイルス粒子、注射あたり 10^8 ウイルス粒子、注射あたり 10^9 ウイルス粒子、注射あたり 10^{10} ウイルス粒子、注射あたり 10^{11} ウイルス粒子、注射あたり 10^{12} ウイルス粒子、注射あたりの 2×10^{12} ウイルス粒子、注射あたり 10^{13} ウイルス粒子、注射あたり 10^{14} ウイルス粒子または注射あたり 10^{15} ウイルス粒子を含むことができる。さらなる例では、改変された腫瘍溶解性ウイルスが注射によって投与される場合、用量は、注射あたり約 10^3 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^4 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^5 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^6 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^7 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^8 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^9 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^{10} 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^{11} 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^{12} 感染性ウイルス粒子、注射あたり 2×10^{12} 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^{13} 感染性ウイルス粒子、注射あたり 10^{14} 感染性ウイルス粒子または注射あたり 10^{15} 感染性ウイルス粒子を含むことができる。さらなる実施形態では、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスは、約 10^3 50%組織培養感染量(Tissue Culture Inhibitor Dose 50%) (TCID₅₀) / kg、 10^4 TCID₅₀ / kg、 3×10^8 TCID₅₀ / kg、 4×10^8 TCID₅₀ / kg、 5×10^8 TCID₅₀ / kg、 3×10^9 TCID₅₀ / kg、 4×10^9 TCID₅₀ / kg、 5×10^9 TCID₅₀ / kg、 3×10^{10} TCID₅₀ / kg、 4×10^{10} TCID₅₀ / kg、または 4×10^{10} TCID₅₀ / kgであり得る用量で投与することができる。本明細書では、 10^x が 10^x と代替的に表されていることに留意されたい。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、1または複数の用量で投与することができる。ある特定の実施形態では、ウイルスは、腫瘍中の少なくとも約20%の細胞で、腫瘍中の少なくとも約30%の細胞で、腫瘍中の少なくとも約40%の細胞で、腫瘍中の少なくとも約50%の細胞で、腫瘍中の少なくとも約60%の細胞で、腫瘍中の少なくとも約70%の細胞で、腫瘍中の少なくとも約80%の細胞で、または腫瘍中の少なくとも約90%の細胞で腫瘍崩壊を誘導するのに十分な量で投与することができる。ある特定の実施形態では、ウイルスの単回用量は、1、2、5、10、15、20、または24時間の期間にわたり対象または腫瘍に投与される量を指すことができる。ある特定の実施形態では、用量は、長い時間をかけて、または別々に注射により拡散させることができる。ある特定の実施形態では、例えば、第2の処置を第1の処置の1、2、3、4、5、6、7日または数週間以内に行うことができる場合、ワクシニアウイルスの複数回用量(例

10

20

30

40

50

えば 2、3、4、5、6 またはそれより多い用量) を対象に投与することができる。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスの複数回用量は、1、2、3、4、5、6、7 日もしくはそれより多い日数、または数週間の期間にわたり対象に投与することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたは医薬組成物は、約 1 週間～約 2 週間、約 2 週間～約 3 週間、約 3 週間～約 4 週間、約 4 週間～約 5 週間、約 6 週間～約 7 週間、約 7 週間～約 8 週間、約 8 週間～約 9 週間、約 9 週間～約 10 週間、約 10 週間～約 11 週間、約 11 週間～約 12 週間、約 12 週間～約 24 週間、約 24 週間～約 48 週間、約 48 週間または約 52 週間、あるいはそれより長い期間投与することができる。本明細書に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたは医薬組成物の投与頻度は、ある特定の例では、毎日 1 回、毎日 2 回、1 週間毎に 1 回、3 週間毎に 1 回、4 週間毎に 1 回(または月に 1 回)、8 週間毎に 1 回(または 2 か月毎に 1 回)、12 週間毎に 1 回(または 3 か月毎に 1 回)、または 24 週間毎に 1 回(6 か月毎に 1 回)であり得る。本明細書に開示した方法の一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたは医薬組成物は、独立して、第 1 の期間の初期用量、第 2 の期間の中間用量、および第 3 の期間の高用量で投与することができる。一部の実施形態では、初期用量は中間用量より低く、中間用量は高用量より低い。一部の実施形態では、第 1 の期間、第 2 の期間および第 3 の期間は、独立して、約 1 週間～約 2 週間、約 2 週間～約 3 週間、約 3 週間～約 4 週間、約 4 週間～約 5 週間、約 6 週間～約 7 週間、約 7 週間～約 8 週間、約 8 週間～約 9 週間、約 9 週間～約 10 週間、約 10 週間～約 11 週間、約 11 週間～約 12 週間、約 12 週間～約 24 週間、約 24 週間～約 48 週間、約 48 週間もしくは約 52 週間、またはそれより長い期間である。
10

【0255】

一部の実施例では、対象には、本明細書に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含む医薬組成物を投与する前に、それと併せて、およびその後に、本明細書に記載した処置方法のうちのいずれかに従って、炭水化物低減食、例えばケトジェニック食を与えることができる。ある特定の実施形態では、対象には、1 日あたり 500 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 450 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 450 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 400 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 350 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 300 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 250 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 200 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 150 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 100 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 90 グラム未満の炭水化物、1 日あたりの 80 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 70 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 60 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 50 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 40 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 30 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 20 グラム未満の炭水化物、1 日あたり 10 グラム未満の炭水化物を消費することを含むことができる食事を与える。
20

【0256】

本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば、本明細書に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含む医薬組成物を、がんまたは腫瘍細胞に送達するための例示的な方法は、腫瘍内注射によることができる。しかし、投与の代替方法、例えば、静脈内、注入により、非経口、静脈内、皮内、筋肉内、経皮、直腸、尿道内、腔内、鼻腔内、髄腔内、または腹腔内も使用することができる。投与経路は、腫瘍の位置および性質に応じて変わり得る。ある特定の実施形態では、投与経路は、歯内 (intradental)、経皮、非経口、静脈内、筋肉内、鼻腔内、皮下、局所的(例えば、腫瘍の近傍、特に腫瘍の脈管構造または腫瘍に隣接した脈管構造)、経皮的、髄腔内、気管内、腹腔内、動脈内、膀胱内、腫瘍内、吸入、灌流、洗浄 (lavage) により、または経口であり得る。腫瘍溶解性ウイルスの注射可能な用量は、ボーラス注射または緩徐注入として投与することができる。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、患者に埋め込まれた供給源から患者に投与することができる。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスの投与は、選択された期間にわたり持続注入によって行うことができる。一部の例で
30

は、本明細書に記載した腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、またはそれを含有する医薬組成物は、約15分、約30分、約45分、約50分、約55分、約60分、約75分、約90分、約100分、もしくは約120分またはそれより長い期間にわたる注入により治療有効用量で投与することができる。本開示の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたは医薬組成物は、液体剤形として投与することができ、投与の総体積は、約1mL～約5mL、約5mL～10mL、約15mL～約20mL、約25mL～約30mL、約30mL～約50mL、約50mL～約100mL、約100mL～150mL、約150mL～約200mL、約200mL～約250mL、約250mL～約300mL、約300mL～約350mL、約350mL～約400mL、約400mL～約450mL、約450mL～500mL、約500mL～750mL、または約750mL～1000mLである。
医薬組成物

【0257】

本明細書に記載の改変ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスを含有する医薬組成物は、液剤、グリセロール、液体ポリエチレングリコール中の分散剤、および油中のそれらの任意の組み合わせとして、固体剤形に、吸入可能な剤形として、鼻腔内剤形として、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはその任意の組み合わせとして調製することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、安定化剤およびバッファを含むことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、可溶化剤、例えば滅菌水、トリスバッファを含むことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、賦形剤を含むことができる。
。賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)に記載されている賦形剤であり得る。適切な賦形剤の非限定的な例としては、緩衝剤、防腐剤、安定化剤、結合剤、圧縮剤、滑沢剤、キレート剤、分散促進剤、崩壊剤、着香剤、甘味剤、着色剤を挙げることができる。

【0258】

一部の実施形態では、賦形剤は緩衝剤であり得る。適切な緩衝剤の非限定的な例としては、クエン酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、および重炭酸カルシウムを挙げることができる。緩衝剤として、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化マグネシウム、乳酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酢酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、塩化カルシウム、水酸化カルシウム、および他のカルシウム塩またはこれらの組み合わせを医薬製剤において使用することができる。

【0259】

一部の実施形態では、賦形剤は防腐剤を含むことができる。適切な防腐剤の非限定的な例としては、抗酸化剤、例えばアルファ-トコフェロールおよびアスコルベート、ならびに抗菌剤、例えばパラベン、クロロブタノールおよびフェノールを挙げることができる。抗酸化剤としては、限定するものではないが、EDTA、クエン酸、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、亜硫酸ナトリウム、p-アミノ安息香酸、グルタチオン、没食子酸プロピル、システイン、メチオニン、エタノールおよびN-アセチルシステインをさらに挙げることができる。一部の例では、防腐剤は、バリダマイシンA、TL-3、オルトバナジン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム、N-a-トシリ-Phe-クロロメチルケトン、N-a-トシリ-Lys-クロロメチルケトン、アプロチニン、フェニルメチルスルホニルフルオリド、ジイソプロピルフルオロホスフェート、キナーゼ阻害剤、ホスファターーゼ阻害剤、カスパーーゼ阻害剤、グランザイム阻害剤、細胞接着阻害剤、細胞分裂阻害剤、細胞周期阻害剤、脂質シグナル伝達阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、還元剤、アルキル化剤、抗菌剤、オキシダーゼ阻

10

20

30

40

50

害剤、または他の阻害剤を含むことができる。

【0260】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、賦形剤として結合剤を含むことができる。適切な結合剤の非限定的な例としては、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン (polyvinyloxazolidone)、ポリビニルアルコール、C₁₂ ~ C₁₈ 脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、サッカライド、オリゴサッカライド、およびこれらの組み合わせを挙げることができる。医薬製剤において使用することができる結合剤は、デンプン、例えばジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、小麦デンプン；糖、例えばスクロース、グルコース、デキストロース、ラクトース、マルトデキストリン；天然ガムおよび合成ガム；ゼラチン；セルロース誘導体、例えば微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース；ポリビニルピロリドン（ポビドン）；ポリエチレングリコール（PEG）；ワックス；炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；アルコール、例えばソルビトール、キシリトール、マンニトール、および水、またはこれらの組み合わせから選択することができる。

【0261】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、賦形剤として滑沢剤を含むことができる。適切な滑沢剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、硬化植物油、ステロテックス、ポリオキシエチレンモノステアレート、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、および軽質鉱物油を挙げることができる。医薬製剤において使用することができる滑沢剤は、ステアリン酸金属塩（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム）、脂肪酸エステル（例えばフマル酸ステアリルナトリウム）、脂肪酸（例えばステアリン酸）、脂肪族アルコール、ベヘン酸グリセリル、鉱物油、パラフィン、硬化植物油、ロイシン、ポリエチレングリコール（PEG）、金属ラウリル硫酸塩（例えばラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム）、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、およびタルク、またはこれらの組み合わせから選択することができる。一部の実施形態では、医薬製剤は、分散促進剤を賦形剤として含むことができる。適切な分散剤の非限定的な例としては、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、ベントナイト、精製木材セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、イソアモルファスシリケート、および微結晶性セルロースが高HLB 乳化剤界面活性剤として挙げができる。

【0262】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、崩壊剤を賦形剤として含むことができる。一部の実施形態では、崩壊剤は非発泡性崩壊剤であり得る。適切な非発泡性崩壊剤の非限定的な例には、デンプン、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、これらのアルファ化デンプンおよび加工デンプン、甘味剤、クレー、例えばベントナイト、微結晶性セルロース、アルギネット、デンブングリコール酸ナトリウム、ガム、例えば寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ベクチン、およびトラガカントを挙げることができる。一部の実施形態では、崩壊剤は、発泡性崩壊剤であり得る。適切な発泡性崩壊剤の非限定的な例としては、クエン酸と組み合わせた重炭酸ナトリウム、および酒石酸と組み合わせた重炭酸ナトリウムを挙げができる。

【0263】

一部の実施形態では、賦形剤は、着香剤を含むことができる。外側層に組み込まれる着香剤は、香味油および香味芳香剤；天然油；植物、葉、花および果物からの抽出物；およびこれらの組み合わせから選択することができる。一部の実施形態では、着香剤は、桂皮油；ウインターグリーン油；ハッカ油；クローバー油；ヘイオイル（hay oil）；アニス油

10

20

30

40

50

；ユーカリ；バニラ；レモン油、オレンジ油、ブドウおよびグレープフルーツ油などの柑橘油；ならびにリンゴ、モモ、洋ナシ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、およびアプリコットなどのフルーツエッセンスからなる群から選択することができる。

【0264】

一部の実施形態では、賦形剤は甘味剤を含むことができる。適切な甘味剤の非限定的な例としては、グルコース（コーンシロップ）、デキストロース、転化糖、果糖、およびこれらの混合物（担体として使用されない場合）；サッカリンおよびナトリウム塩などのその各種塩；アスパルテームなどのジペプチド甘味剤；ジヒドロカルコン化合物、グリチルリチン（glycyrrhizin）；Stevia Rebaudiana（ステビオシド）；スクラロースなどのスクロースのクロロ誘導体；ならびにソルビトール、マンニトール、キシリトール（sylitol）などの糖アルコールを挙げることができる。

10

【0265】

一部の例では、本明細書に記載の医薬組成物は着色剤を含むことができる。適切な着色剤の非限定的な例としては、食品、薬物および化粧品の着色剤（F D & C）、薬物および化粧品の着色剤（D & C）、および外部薬物および化粧品の着色剤（E x t . D & C）を挙げることができる。着色剤は、色素またはこれらの対応するレーキとして使用することができる。

【0266】

一部の例では、本明細書に記載の医薬組成物はキレート剤を含むことができる。一部の事例では、キレート剤は殺真菌性キレート剤であり得る。例としては、限定するものではないが、エチレンジアミン - N , N , N' , N' - 四酢酸（E D T A）；E D T Aのニナトリウム、三ナトリウム、四ナトリウム、二カリウム、三カリウム、ニリチウムおよびニアンモニウム塩；E D T Aのバリウム、カルシウム、コバルト、銅、ジスプロシウム、ユーロピウム、鉄、インジウム、ランタン、マグネシウム、マンガン、ニッケル、サマリウム、ストロンチウム、または亜鉛キレート；トランス - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン - N , N , N' , N' - 四酢酸一水和物；N , N - ビス（2 - ヒドロキシエチル）グリシン；1 , 3 - ジアミノ - 2 - ヒドロキシプロパン - N , N , N' , N' - 四酢酸；1 , 3 - ジアミノプロパン - N , N , N' , N' - 四酢酸；エチレンジアミン - N , N' - 二酢酸；エチレンジアミン - N , N' - ジプロピオン酸二塩酸塩；エチレンジアミン - N , N' - ビス（メチレンホスホン酸）半水和物；N - (2 - ヒドロキシエチル)エチレンジアミン - N , N' , N' - 三酢酸；エチレンジアミン - N , N , N' , N' - テトラキス（メチレンホスホン酸）；O , O' - ビス（2 - アミノエチル）エチレングリコール - N , N , N' , N' - 四酢酸；N , N - ビス（2 - ヒドロキシベンジル）エチレンジアミン - N , N - 二酢酸；1 , 6 - ヘキサメチレンジアミン - N , N , N' , N' - 四酢酸；N - (2 - ヒドロキシエチル)イミノ二酢酸；イミノ二酢酸；1 , 2 - ジアミノプロパン - N , N , N' , N' - 四酢酸；ニトリロ三酢酸；ニトリロトリプロピオン酸；ニトリロトリス（メチレンホスホン酸（methyleneephosphoric acid））の三ナトリウム塩；7 , 19 , 30 - トリオキサ - 1 , 4 , 10 , 13 , 16 , 22 , 27 , 33 - オクタアザビシクロ [11 , 11 , 11] ペンタトリアコンタンヘキサヒドロプロミド；またはトリエチレンテトラミン - N , N , N' , N' , N' , N' - 六酢酸を挙げることができる。

20

【0267】

また、本明細書に開示した1つまたは複数の改変された腫瘍溶解性ウイルスおよび1つまたは複数の他の抗菌剤または抗真菌剤、例えばアムホテリシンBおよびアムホテリシンB脂質複合体（A B C D）、リポソーム性アムホテリシンB（L - A M B）などのポリエン、ならびにリポソームナイスタチン、アゾールおよびトリアゾール、例えばポリコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポザコナゾールなど；カスボファンギン、ミカファンギン（F K 4 6 3）、およびV - エキノカンジンなどのグルカンシンターゼ阻害剤（L Y 3 0 3 3 6 6）；グリセオフルビン；テルビナフィンなどのアリルアミン；フルシトシンまたは本明細書に記載されたものを含む他の抗真菌剤を含む組

40

50

み合わせ製品も企図される。さらに、ペプチドを局所抗真菌剤、例えばシクロピロクスオラミン、ハロプロギン、トルナフテート、ウンデシレン酸塩、局所ナイスタチン、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、および他の局所剤と組み合わせることができると企図される。一部の例では、医薬組成物は追加の薬剤を含むことができる。一部の事例では、追加の薬剤は医薬組成物に治療有効量で存在することができる。

【0268】

通常の保存条件および使用条件下では、本明細書に記載の医薬組成物は、微生物の成長を防止するために防腐剤を含むことができる。ある特定の例では、本明細書に記載の医薬組成物は、防腐剤を含まなくてもよい。注射可能な使用に適している医薬形態は、無菌の注射用液剤または分散剤をすぐに調製するための無菌の水溶液または分散液および無菌の粉末を含むことができる。医薬組成物は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレンギリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、ならびに／あるいは植物油、またはこれらの任意の組み合わせを含有する溶媒または分散媒である担体を含むことができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散剤の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらされ得る。多くの事例では、等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射可能な組成物の持続型吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを配合して使用することによってもたらされ得る。

【0269】

水溶液における非経口投与については、例えば、液体剤形は、必要な場合適切に緩衝化することができ、液体希釈剤は、十分な食塩水またはグルコースで等張にされる。液体剤形は、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内、および腹腔内投与に特に適している。この点について、使用することができる滅菌水性溶媒は、本開示に照らして当業者には公知である。例えば、一投与量は1 mL～20 mLの等張NaCl溶液に溶解し、100 mL～1000 mLの液体、例えば重炭酸ナトリウム緩衝食塩水に添加するか、または提案した注入部位で注射することができる。

【0270】

ある特定の実施形態では、滅菌注射用液剤は、本開示による改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば本明細書に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスまたはそれを含有する医薬組成物を、上記で列挙した様々な他の成分を含む適切な溶媒中に必要とされる量で組み込み、要求に応じて、その後濾過滅菌することにより調製することができる。一般に、分散剤は、様々な滅菌活性成分を、基本の分散媒および上記で列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクリルに組み込むことにより調製される。本明細書に開示の組成物は、中性または塩の形態で製剤化され得る。薬学的に許容される塩としては、酸付加塩（タンパク質の遊離アミノ基で形成される）を挙げることができ、これは、例えば塩酸もしくはリン酸（phosphoric acid）などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸と形成される。遊離カルボキシル基と形成される塩はまた、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、または水酸化第二鉄などの無機塩基、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から誘導することができる。製剤化されると、医薬組成物は、投与製剤と適合する方式で、また治療的に有効である量で投与することができる。

【0271】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される担体と組み合わされた、本明細書に開示した有効量の改変ウイルスを含むことができる。「薬学的に許容される」は、本明細書で使用される場合、活性成分の生物活性の有効性を妨げず、および／またはそれが投与される患者に対して毒性がない任意の担体を含む。適切な医薬担体の非限定的な例としては、リン酸緩衝食塩溶液、水、油／水乳剤などの乳剤、様々なタイプ

10

20

30

40

50

の湿潤剤および無菌溶液が挙げられる。薬学的に適合される担体のさらなる非限定的な例としては、ゲル、生体吸着性マトリックス材料、改変された腫瘍溶解性ウイルスまたは他の任意の適切なビヒクルを含有する移植エレメント、送達または分配の手段または材料を挙げることができる。そのような担体は従来の方法によって製剤化することができ、対象に有効量で投与することができる。

産生方法

【0272】

本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスは、当業者に公知の方法によって產生することができる。ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスは、適切な宿主細胞、例えば宿主細胞から単離された H e L a 細胞、2 9 3 細胞、または V e r o 細胞で繁殖させることができ、感染力の経時的な損失が最小限となるように、ウイルスの安定性および完全性を促進する条件下で保存され得る。ある特定の例示的な方法では、改変された腫瘍溶解性ウイルスを、セルスタッカ、ローラーボトル、または灌流バイオリアクターを使用して宿主細胞で繁殖させる。一部の例では、改変された腫瘍溶解性ウイルスを精製するための下流の方法は、濾過（例えば、深層濾過、接線流濾過、もしくはこれらの組み合わせ）、超遠心分離、またはクロマトグラフィー的捕捉を含むことができる。改変された腫瘍溶解性ウイルスは、例えば、凍結乾燥による凍結または乾燥により保存することができる。ある特定の実施形態では、投与前に、保存した改変された腫瘍溶解性ウイルスは、投与のための薬学的に許容される担体中で再構成し（保存用に乾燥させた場合）、希釈することができる。

【0273】

一部の実施形態は、本明細書に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルスが、改変された腫瘍溶解性ウイルスに改変を含まないウイルスであって、他の点では同一のウイルスと比較して、H e L a 細胞および 2 9 3 細胞においてより高い力価を示すことを提示する。ある特定の例では、H e L a 細胞および 2 9 3 細胞における高い力価は、改変された腫瘍溶解性ウイルスで見られる。

組み合わせ療法

【0274】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、本明細書に開示した改変された腫瘍溶解性ウイルスまたはそれを含有する医薬組成物を、1つまたは複数のさらなる療法に統じて、およびそれに先行して、またはそれと組み合わせて、投与することを含む。さらなる療法の例としては、限定するものではないが、化学療法、放射線療法、追加のウイルスを用いる腫瘍溶解性ウイルス療法、免疫調節タンパク質による処置、抗がん剤、またはこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。さらなる療法は、改変ウイルス、例えば腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの投与に関して、併せてまたは逐次的に投与することができる。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、本明細書に開示した改変された腫瘍溶解性ウイルスを投与し、それに統じて1つまたは複数の抗がん剤またはがん療法を投与するか、それに先行して1つまたは複数の抗がん剤またはがん療法を投与するか、または1つまたは複数の抗がん剤またはがん療法と組み合わせて投与することを含むことができる。抗がん剤としては、限定するものではないが、化学療法剤、放射線療法剤、サイトカイン、免疫チェックポイント阻害剤、抗血管新生剤、アポトーシス誘導剤、抗がん抗体および/または抗サイクリン依存性キナーゼ剤を挙げることができる。ある特定の実施形態では、がん療法は、化学療法、生物学的療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、抗血管療法、寒冷療法、毒素療法および/または手術、あるいはこれらの組み合わせを含むことができる。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、本明細書に開示した改変ウイルスを投与し、それに統じて本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを投与するか、それに先行して本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを投与するか、または本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスと組み合わせて投与することを含むことができる。改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルスと化学療法との組み合わせは、改変された腫瘍溶解性ウイルスにおける改変を含まない改変された腫瘍溶解性ウイルスにおいては見られない相乗効果を達成す

10

20

30

40

50

る。上記組み合わせの相乗効果を有利に使用して、Taxol（登録商標）などの化学療法の用量を減らすことができる。したがって、改変ウイルスによる本明細書で開示した処置方法は、例えば、化学療法には応答するが治療用量で副作用を受ける患者の化学療法に関連する毒性を低減することができる。相乗効果により、ある特定の事例では、化学療法単独または腫瘍溶解性ワクシニアウイルス単独と比べて、腫瘍成長が減少し得る。腫瘍成長における例示的な減少は、約2%～約50%、例えば約5%、約10%、約20%、約25%、約35%、約45%、または約50%であり得る。

【0275】

ある特定の実施形態では、改変された腫瘍溶解性ウイルスを使用する処置は、単独で、または1つもしくは複数の免疫調節剤と組み合わせて使用することができる。免疫調節剤としては、腫瘍またはがんに関連する抗ウイルス免疫を抑制することができる任意の化合物、分子または物質を挙げることができる。ある特定の実施形態では、免疫調節剤は、改変ウイルスへの先天免疫または適応免疫を抑制することができる場合がある。免疫調節剤の非限定的な例としては、抗CD33抗体またはその可変領域、抗CD11b抗体またはその可変領域、COX2阻害剤、例えばセレコキシブ、サイトカイン、例えばIL-12、GM-CSF、IL-2、IFN3およびIFN、ならびにケモカイン、例えばMIP-1、MCP-1、IL-8が挙げられる。ある特定の実施形態では、免疫調節剤は、免疫チェックポイントモジュレーター、例えば限定するものではないが、抗CTLA4、抗PD-1、および抗PD-L1およびTLRアゴニスト（例えばポリI:C）を挙げることができる。一部の例では、免疫調節剤は、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、PD-1のアンタゴニスト（例えば、PD-1に結合するアンタゴニスト抗体）、PD-L1のアンタゴニスト（例えば、PD-L1に結合するアンタゴニスト抗体）、CTLA-4のアンタゴニスト（例えば、CTLA-4に結合するアンタゴニスト抗体）、A2ARのアンタゴニスト（例えば、A2ARに結合するアンタゴニスト抗体）、B7-H3のアンタゴニスト（例えば、B7-H3に結合するアンタゴニスト抗体）、B7-H4のアンタゴニスト（例えば、B7-H4に結合するアンタゴニスト抗体）、BTLAのアンタゴニスト（例えば、BTLAに結合するアンタゴニスト抗体）、IDOのアンタゴニスト（例えば、IDOに結合するアンタゴニスト抗体）、KIRのアンタゴニスト（例えば、KIRに結合するアンタゴニスト抗体）、LAG3のアンタゴニスト（例えば、LAG3に結合するアンタゴニスト抗体）、TIM-3のアンタゴニスト（例えば、TIM-3に結合するアンタゴニスト抗体）を挙げることができる。一部の実施形態では、さらなる療法は、免疫チェックポイントレギュレーターを投与することを含むことができる。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、TGN1412であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、NKTR-214であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MED10562であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MED16469であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MED16383であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、JTX-2011であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、Keytruda（ペンプロリズマブ）であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、Opdivo（ニボルマブ）であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、Yervoy（イピリムマブ）であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、トレメリムマブであり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、Tecentriq（アテゾリズマブ）であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MGA271であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、インドキシモドであり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、Epacadostatであり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、リリルマブであり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、BMS-986016であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MPDL3280Aであり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、アベルマブであり得る。一例では、免疫チェックポイント

10

20

30

40

50

レギュレーターは、デュルバルマブであり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MEDI4736であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MEDI4737であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、TRX518であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、MK-4166であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、ウレルマブ(BMS-663513)であり得る。一例では、免疫チェックポイントレギュレーターは、PF-05082566(PF-2566)であり得る。

【0276】

さらなる療法が放射線である、ある特定の例では、例示的な線量は、5,000Rad(50Gy)～100,000Rad(1000Gy)、もしくは50,000Rad(500Gy)であるか、または列挙した範囲内の他の適切な線量であり得る。あるいは、放射線線量は、約30～60Gy、約40～約50Gy、約40～48Gy、もしくは約44Gy、または列挙された範囲内の他の適切な線量であり、その線量は、例えば上記の線量測定研究により決定することができる。本明細書で使用される場合の「Gy」とは、100Radに等しい放射線の特定の吸収線量に関する単位を指し得る。Gyは「Gray」の略語である。

【0277】

さらなる療法が化学療法である特定の例では、例示的な化学療法剤としては、限定するものではないが、アルキル化剤(例えば、ナイトロジエンマスター誘導体、エチレンイミン、アルキルスルホネート、ヒドラジンおよびトリアジン、ニトロソ尿素、および金属塩)、植物アルカロイド(例えば、ビンカアルカロイド、タキサン、ポドフィロトキシン、およびカンプトテシン(camptothecan)類似体)、抗腫瘍抗生物質(例えば、アントラサイクリン、クロモマイシンなど)、代謝拮抗物質(例えば、葉酸アンタゴニスト、ピリミジンアンタゴニスト、プリンアンタゴニスト、およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤)、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、および種々の抗腫瘍薬(例えば、リボヌクレオチドレダクター阻害剤、副腎皮質ステロイド阻害剤、酵素、抗微小管剤およびレチノイド)を挙げることができる。例示的な化学療法剤としては、限定するものではないが、アナストロゾール(Arimidex(登録商標))、ビカルタミド(Casodex(登録商標))、硫酸ブレオマイシン(Blenoxane(登録商標))、ブスルファン(Myleran(登録商標))、ブスルファン注射剤(Busulfex(登録商標))、カペシタビン(Xeloda(登録商標))、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチニン(Paraplatin(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、クロラムブシリル(Leukeran(登録商標))、シスプラチニン(Platinol(登録商標))、クラドリビン(Leustatin(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標)またはNeosar(登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド(Cytosar-U(登録商標))、シタラビンリポソーム注射剤(DepoCyt(登録商標))、ダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))、ダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegan)、塩酸ダウノルビシン(Cerubidine(登録商標))、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注射剤(DaunoXome(登録商標))、デキサメタゾン、ドセタキセル(Taxotere(登録商標))、塩酸ドキソルビシン(Adriamycin(登録商標)、Rubex(登録商標))、エトポシド(Etoposide(登録商標))、リン酸フルダラビン(Fludara(登録商標))、5-フルオロウラシル(Adrucil(登録商標)、Efudex(登録商標))、フルタミド(Eulexin(登録商標))、テザシチビン、ゲムシタビン(ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシ尿素(Hydrea(登録商標))、イダルビシン(Idamycin(登録商標))、イホスファミド(IFEX(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、L-アスパラギナーゼ(ELSPAR(登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン(Alkeran(登録商標))、6-メルカブトプリン(Purinethol(登録商標))、メトトレキサート(Folrex(50

登録商標)) 、ミトキサントロン(Novantrone (登録商標)) 、マイロターグ、パクリタキセル(Taxol (登録商標)) 、フェニックス(イットリウム 90 / MX - DTPA) 、ペントスタチン、ポリフェプロザン 20 カルムスチンインプラント(Gliaadel (登録商標)) 、クエン酸タモキシフェン(Nolvadex (登録商標)) 、テニポシド(Vumon (登録商標)) 、6 - チオグアニン、チオテバ、チラパザミン(Tiramzone (登録商標)) 、注射用塩酸トポテカン(Hycamptin (登録商標)) 、ビンプラスチン(Velban (登録商標)) 、ビンクリスチン(Oncovin (登録商標)) およびビノレルビン(Navelbine (登録商標)) 、イブルチニブ、イデラリシブ、およびブレンツキシマブペドチンを挙げることができる。

【0278】

10

例示的なアルキル化剤としては、限定するものではないが、ナイトロジエンマスター¹ド、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素およびトリアゼン：ウラシルマスター¹ド(Aminouracil Mustard (登録商標)) 、Chlorethaminacil (登録商標) 、Demethylodopan (登録商標) 、Desmethylodopan (登録商標) 、Haemanthamine (登録商標) 、Nor-dopan (登録商標) 、Uracil nitrogen Mustard (登録商標) 、Uracillost (登録商標) 、Uracilmostaza (登録商標) 、Uramustine (登録商標) 、クロルメチ²ン(Mustargen (登録商標)) 、シクロホスファミド(Cytosan (登録商標)) 、Neosar (登録商標) 、Clafen (登録商標) 、Endoxan (登録商標) 、Procytox (登録商標) 、Revimmune (商標) 、イホスファミド(Mitoxana (登録商標)) 、メルファラン(Alkeran (登録商標)) 、クロラムブシル(Leukeran (登録商標)) 、ピポブロマン(Amedel (登録商標)) 、Vercyte (登録商標) 、トリエチレンメラミン(Hemel (登録商標)) 、Hexalen (登録商標) 、Hexastat (登録商標) 、トリエチレンチオホスホニアミン、テモゾロミド(Temodar (登録商標)) 、チオテバ(Thioplex (登録商標)) 、ブスルファン(Busilvex (登録商標)) 、Myleran (登録商標) 、カルムスチン(BiCNU (登録商標)) 、ロムスチン(CeeNU (登録商標)) 、ストレプトゾシン(Zanosar (登録商標)) 、およびダカルバジン(DTIC - Dome (登録商標)) を挙げることができる。さらなる例示的なアルキル化剤としては、限定するものではないが、オキサリプラチン(Eloxatin (登録商標)) ；テモゾロミド(Temodar (登録商標)) およびTemodal (登録商標) ；ダクチノマイシン(アクチノマイシン - D としても公知である、Cosmegen (登録商標)) ；メルファラン(L - PAM、L - サルコリシンおよびフェニルアラニンマスター¹ドとしても公知である、Alkeran (登録商標)) ；アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(HMM) としても公知である、Hexalen (登録商標)) ；カルムスチン(BiCNU (登録商標)) ；ベンダムスチン(Treanda (登録商標)) ；ブスルファン(Busulfex (登録商標)) およびMyleran (登録商標)) ；カルボプラチン(Paraplatin (登録商標)) ；ロムスチン(CCNU としても公知である、CeeNU (登録商標)) ；シスプラチ³ン(CDDP としても公知である、Platinol (登録商標)) およびPlatinumol (登録商標) - AQ) ；クロラムブシル(Leukeran (登録商標)) ；シクロホスファミド(Cytosan (登録商標)) およびNeosar (登録商標)) ；ダカルバジン(DTIC、DIC およびイミダゾールカルボキサミドとしても公知である、DTIC - Dome (登録商標)) ；アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(HMM) としても公知である、Hexalen (登録商標)) ；イホスファミド(Ifex (登録商標)) ；ブレドニムスチン(Prednumustine) ；プロカルバジン(Matulane (登録商標)) ；メクロレタミン(ナイトロジエンマスター¹ド、ムスチンおよび塩酸メクロレタミン(mechloroethaminehydrochloride) としても公知である、Mustargen (登録商標)) ；ストレプトゾシン(Zanosar (登録商標)) ；チオテバ(チオホスホアミド、TESPA およびTSPA として

20

30

40

50

も公知である、Thioplex(登録商標)；シクロホスファミド(Endoxan(登録商標)、Cytoxan(登録商標)、Neosar(登録商標)、Procytox(登録商標)、Revimmune(登録商標))；およびベンダムスチンHC1(Treanda(登録商標))が挙げられる。

【0279】

例示的なアントラサイクリンは、限定するものではないが、例えばドキソルビシン(Adriamycin(登録商標)およびRubex(登録商標))；ブレオマイシン(Lenoxane(登録商標))；ダウノルビシン(塩酸ダウノルビシン(dauorubicin hydrochloride)、ダウノマイシン、および塩酸ルビドマイシン、Cerubidine(登録商標))；ダウノルビシンリポソーム(クエン酸ダウノルビシンリポソーム、Dau noXome(登録商標))；ミトキサントロン(DHAD、Novantrone(登録商標))；エピルビシン(Ellence(商標))；イダルビシン(Idamycin(登録商標)、Idamycin PFS(登録商標))；マイトマイシンC(Mutamycin(登録商標))；ゲルダナマイシン；ハービマイシン；ラビドマイシン；およびデスアセチルラビドマイシンを挙げることができる。

【0280】

例示的なビンカアルカロイドとしては、限定するものではないが、酒石酸ビノレルビン(Navelbine(登録商標))、ビンクリスチン(Oncovin(登録商標))、およびビンデシン(Elkinsine(登録商標))；ビンプラスチン(硫酸ビンプラスチン、ビンカロイコプラスチンおよびVLBとしても公知である、Alkaban-AQ(登録商標)およびVelban(登録商標))；ならびにビノレルビン(Navelbine(登録商標))を挙げることができる。

【0281】

例示的なプロテアソーム阻害剤としては、限定するものではないが、ボルテゾミブ(Velcade(登録商標))；カルフィルゾミブ(PX-171-007、(S)-4-メチル-N-((S)-1-(((S)-4-メチル-1-((R)-2-メチルオキシラン-2-イル)-1-オキソペンタン-2-イル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-2-((S)-2-(2-モルホリノアセトアミド)-4-フェニルブタノンアミド)-ペントンアミド)；マリゾミブ(NPI-0052)；イクサゾミブクエン酸塩(MLN-9708)；デランゾミブ(CEP-18770)；およびO-メチル-N-[(2-メチル-5-チアゾリル)カルボニル]-L-セリル-O-メチル-N-[(1S)-2-[(2R)-2-メチル-2-オキシラニル]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]-L-セリンアミド(ONX-0912)を挙げることができる。

【0282】

「組み合わせて」とは、本明細書で使用される場合、改变ウイルス、例えば本明細書に記載の腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、またはそれを含む医薬組成物、およびさらなる療法、例えば1つまたは複数の薬剤を含むさらなる療法を処置レジメンまたは計画の一部として対象に投与することを意味する。ある特定の実施形態では、組み合わせて使用することは、改变された腫瘍溶解性ウイルスおよび1つもしくは複数の薬剤が投与前に物理的に組み合わされること、またはそれらが同じ時間枠にわたり投与されることを必要としない。例えば、また限定としてではなく、改变された腫瘍溶解性ウイルスおよび1つもしくは複数の薬剤は、処置される対象に併せて投与することができるか、または、任意の順序でもしくは異なる時点で、同時にもしくは逐次的に投与することができる。

【0283】

さらなる療法は、様々な実施形態では、液体剤形、固体剤形、坐剤、吸入可能な剤形、鼻腔内剤形で、リポソーム製剤、ナノ粒子を含む剤形、微粒子を含む剤形、ポリマー剤形、またはこれらの任意の組み合わせで投与することができる。ある特定の実施形態では、さらなる療法は、約1週間～約2週間、約2週間～約3週間、約3週間～約4週間、約4週間～約5週間、約6週間～約7週間、約7週間～約8週間、約8週間～約9週間、約9

10

20

30

40

50

週間～約10週間、約10週間～約11週間、約11週間～約12週間、約12週間～約24週間、約24週間～約48週間、約48週間または約52週間、またはそれより長い期間にわたって投与される。さらなる療法の投与頻度は、ある特定の例では、毎日1回、毎日2回、1週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回（もしくは月に1回）、8週間毎に1回（もしくは2か月毎に1回）、12週間毎に1回（もしくは3か月毎に1回）、または24週間毎に1回（6か月毎に1回）であることができる。ある特定の実施形態では、がんを有する対象を処置する方法は、有効量の本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルス、例えば、改変されたワクシニアウイルスを対象に投与することを含み得る。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、有効量の1つまたは複数の薬剤を対象に投与することをさらに含み得る。例えば、また限定としてではなく、薬剤は、上記のように、抗がん剤、免疫調節剤、またはこれらの任意の組み合わせであり得る。

キット

【0284】

実施形態では、本開示は、本明細書に記載の改変された腫瘍溶解性ウイルスを投与するためのキットを提供する。ある特定の実施形態では、本開示のキットは、改変された腫瘍溶解性ウイルス、または上記のような改変された腫瘍溶解性ウイルスを含む医薬組成物を含み得る。ある特定の実施形態では、本開示のキットは、使用のための指示、デバイスおよび追加の試薬などの1つまたは複数の構成要素、ならびに上記で開示した方法を実施するためのチューブ、容器およびシリンジなどの構成要素をさらに含むことができる。ある特定の実施形態では、本開示のキットは、1つまたは複数の薬剤、例えば抗がん剤、免疫調節剤またはその任意の組み合わせの少なくとも1つをさらに含むことができ、それは改変ウイルスと組み合わせて投与することができる。

【0285】

ある特定の実施形態では、本開示のキットは、本明細書に開示した改変ウイルスを含有する1つまたは複数の容器を含むことができる。例えば、また限定としてではなく、本開示のキットは、本開示の改変された腫瘍溶解性ウイルスを含有する1つまたは複数の容器を含むことができる。

【0286】

ある特定の実施形態では、本開示のキットは、使用のための指示、改変された腫瘍溶解性ウイルスを対象に投与するためのデバイス、または追加の薬剤もしくは化合物を対象に投与するためのデバイスを含むことができる。例えば、また限定としてではなく、指示は、改変された腫瘍溶解性ウイルス、および必要に応じて、キットに含まれる他の構成要素、ならびに対象の適切な状態を決定するための方法、改変ウイルスを投与するための適切な投与量および適切な投与方法を含めた、投与のための方法の説明を含むことができる。また指示は、処置時間の期間にわたり対象をモニタリングするためのガイダンスも含み得る。

【0287】

ある特定の実施形態では、本開示のキットは、改変された腫瘍溶解性ウイルスを対象に投与するためのデバイスを含み得る。医薬および医薬組成物を投与するための当分野において公知の任意の様々なデバイスを、本明細書で提供されるキットに含めることができる。例えば、また限定としてではなく、そのようなデバイスとしては、皮下注射針、静脈内注射針、カテーテル、無針注射デバイス、吸入器、および液体ディスペンサー、例えば点眼器が挙げられる。ある特定の実施形態では、例えば静脈内注射、腫瘍内注射、腹腔内注射により全身送達される改変された腫瘍溶解性ウイルスを、皮下注射針およびシリンジを備えたキットに含めることができる。

【実施例】

【0288】

下記の実施例は、この開示の範囲を限定することなく、記載した実施形態をさらに説明する。

【0289】

10

20

30

40

50

(実施例 1)

B 5 R 遺伝子に変異を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスは、マウス腫瘍モデルにおいて治療効果の増強を示す

【0290】

この研究の意図は、例示的な変異がウイルス B 5 R 遺伝子の S C R 3 および S C R 4 領域に導入され、ウイルスチミジンキナーゼ (TK) 遺伝子が欠失された、本開示による例示的な改変されたワクシニアウイルス（本明細書では W R . B 5 R m u t T K - と称する）の効果を、マウス腫瘍モデルにおいて、例示的な B 5 R 変異を有さないワクシニアウイルスと比較して調べることであった。

【0291】

一実験では、W R . B 5 R m u t T K - ウィルスをビヒクリ（緩衝食塩水）対照、および T K 遺伝子が欠失され、G M C S F をコードする外因性核酸が付加された別の改変されたワクシニアウイルス（本明細書では W R . T K - G M C S F と称する）と比較した。3 つのウイルスのいずれか 1 つの単回用量 (1×10^7 P F U) を投与し、予め確立した R E N C A 腫瘍を皮下に移植した B A L B / c マウスを処置した（図 1）。腫瘍体積は、図 1 に示すようにノギス測定によってモニタリングした（n = 1 群あたり 10 ~ 15）。一定の用量で腫瘍内（「I T」）に投与された W R . T K - G M C S F ウィルスは、予想通りに、静脈内（「I V」）投与された対照ウイルスと比較して、経時的な腫瘍体積増加を遅らせることはなかったことが注目された。しかし、腫瘍内送達または静脈内送達を介した同じ用量の W R . B 5 R m u t T K - ウィルスの処置は両方とも、腫瘍体積成長の有意な遅延をもたらし、例示的な B 5 R 変異を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスの治療効果の増強を証明した。

10

【0292】

別の実験では、異なるマウス腫瘍モデルの皮下 B 1 6 腫瘍を担持する C 5 7 / B L 6 マウスを使用して、例示的な B 5 R 変異を有する例示的なワクシニアウイルスの効果を試験した（図 2 A ~ 2 B）。マウスを 2 群に分け、1 つの群は、W R の 1 回の注射を介してワクシニアウイルスの免疫を受けた。T K - ウィルス（T K 遺伝子がゲノムから欠失された）は腫瘍移植の 3 週間前に免疫し（「免疫マウス」）（図 2 B）、他の群は免疫しなかった（「非免疫マウス」）（図 2 A）。W R . B 5 R m u t T K - ウィルス（図中で B 5 R と称する）は、T K が欠失されており、ウイルス A 3 4 R 遺伝子がアミノ酸変化 (K 1 5 1 から E) で変異された、別の改変されたワクシニアウイルス W R . T K - A 3 4 R K 1 5 1 E (図中で W I と称する) と比較して試験した。腫瘍移植の 9 6 時間後にいずれかのウイルスの単回静脈内注射をマウスに投与し (1×10^8 P F U / マウス、n = 5 / 群 / 時点)、次いで、マウスを注射の 1 日後または 2 日後に 殺した。腫瘍を、Q - P C R による腫瘍 1 グラムあたりのウイルスゲノムの数を定量するために収集した。W R . B 5 R m u t T K - ウィルスは、免疫マウスおよび非免疫マウスの両方で腫瘍における蓄積が有意に増強されたことを示し、例示的な B 5 R 変異が腫瘍における改変されたワクシニアウイルスの送達および拡散を促進し得ることを示唆していることが観察された。また腫瘍におけるウイルス複製の増加も、収集した腫瘍中のウイルスのプラーカ形成能力を定量したプラーカアッセイで観察され（図 3 A ~ 3 B）、例示的な B 5 R 変異が腫瘍における改変されたワクシニアウイルスの複製を促進することができることを示唆している。

20

30

【0293】

(実施例 2)

ケモカイン受容体をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的な改変されたワクシニアウイルスは、がん細胞株およびマウス腫瘍モデルにおける治療効果の増強を示す

【0294】

この研究の意図は、ケモカイン受容体をコードする例示的な外因性核酸がそれぞれ付加された、本開示によるいくつかの例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を、がん細胞株およびマウス腫瘍モデルにおいて、例示的な外因性核酸を有していないワクシニアウイルスと比較して調べることであった。

40

50

【0295】

一実験では、3つの異なる改変されたワクシニアウイルスを同所性の（乳房脂肪パッド）4T1腫瘍を皮下に担持するマウスにおいて試験した。本明細書でmCCR5/TK-ウイルスと称する一ワクシニアウイルスでは、TK遺伝子がゲノムから欠失され、マウスCCR5をコードする外因性核酸が付加された。本明細書でmCXCR4/TK-ウイルスと称する別のワクシニアウイルスでは、TK遺伝子が欠失され、マウスCXCR4をコードする外因性核酸が付加された。本明細書でTK-ウイルスと称する第3のワクシニアウイルスでは、TK遺伝子が欠失された。また3つのすべてのウイルスは、レポーターとしてルシフェラーゼを発現するように操作された。各マウスは、 1×10^8 PFUの用量で、3つのウイルスのいずれか1つの単回注射により処置した。腫瘍中のウイルスの数は、3日間注射した後に毎日、生物発光イメージングおよびin vivoでのルシフェラーゼ活性の測定によって定量した（図4）。mCXCR4/TK-ウイルスを投与するマウスは、mCCR5/TK-ウイルスまたはTK-ウイルスを投与するマウスと比較して、腫瘍において、有意により多くの光子強度を示すことが観察され、CXCR4の発現が腫瘍へのウイルス送達を促進し得ることを示唆している。反対に、CCR5/TK-は、3日間のすべての測定に対し、3つのうちで比較的低い光子強度を示し、CCR5の発現が腫瘍へのウイルス送達を低下させ得ることを示唆している。

10

【0296】

またウイルスの治療効果も試験した。腫瘍体積を上記のようにモニタリングし（図5A）、mCXCR4/TK-ウイルスが他の2つのウイルスおよびPBSシャム対照と比較して、腫瘍体積成長を有意に遅延させることを示した。さらに図5Bに示したように、マウス生存パーセンテージもまた、mCXCR4/TK-ウイルスの投与によって有意に改善された（図5BでCXCR4として同定される）。

20

【0297】

別の実験では、同じ3つのウイルスを、異なる腫瘍モデルのB16腫瘍を皮下に担持するC57/BL6マウスにおいて試験した。光子強度の増加は、図6Aの定量プロットおよび図6Bの生物発光イメージングの代表的な写真の両方で確かめることができるよう、TK-ウイルスまたはmCCR5/TK-ウイルスで処置したマウスと比較して、mCXCR4/TK-ウイルスで処置したマウスにおいて観察された。同様に、mCXCR4/TK-ウイルス投与は、腫瘍体積成長を有意に遅延させた（図7）。これらの結果、ならびに上記の結果は、CXCR4をコードする外因性核酸のワクシニアウイルスへの付加が腫瘍に対する治療効果の増強をもたらしたことを示唆している。

30

【0298】

次に、in vitroでの異なるがん細胞株における3つのウイルスに対するウイルス複製能力をブラークアッセイで試験した。ブラーク形成は、ウイルスを細胞株に添加した後24時間ごとに定量した。図8A～8Dに示すように、mCXCR4/TK-ウイルスではなくmCCR5/TK-ウイルスは、試験した両方のがん細胞株（4T1およびB16）において、2つの異なる感染多重度（図8Aおよび8Cの場合MOI 0.1、図8Bおよび8Dの場合MOI 1）で複製の増加を示し、CXCR4ではなくCCR5の発現ががん細胞におけるウイルス複製を促進することができることを示唆している。これはさらに、CXCR4が、in vitroでの複製が増加しないにもかかわらず、in vivoでの効果の増強を示すことができ、また、例示的な改変された腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの効果の増強が、例えば全身送達の改善などの送達に起因し得ることを示唆することができる。

40

【0299】

CXCR4発現によって付与される治療効果の増強を裏付けするメカニズムを理解しようとして、B細胞を枯渇させたトランスジェニックマウス（本明細書でJHと称する）を使用して実験を行った。上記のウイルスは、両方とも予め確立された4T1腫瘍が皮下移植されている、B細胞を有するBalb/CマウスおよびB細胞を有さないJHマウスに投与された。図9A～9Cに示すように、上記のデータと一致して、Balb/Cマウス

50

において、mCXCR4/TK-ウイルスは、生物発光イメージング放射輝度により測定した場合、腫瘍中の蓄積の増加を示した。しかし、そのような増加はJHマウスにおいては観察されず、腫瘍中のmCXCR4/TK-の蓄積の強化は、B細胞に少なくとも部分的に依存していたことを示唆している。一方、フローサイトメトリー実験は、4T1腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスにおいて、mCXCR4/TK-ウイルスの投与が腫瘍へのB細胞の侵入を増加させたが、脾臓またはリンパ節(LN)などの他の臓器では増加しなかったことを示した(図10A~10C)。これらのデータは、B細胞が、in vivoでワクシニアウイルスを腫瘍に送達するビヒクルとして役立ち得ることを示している。

【0300】

さらに、T細胞機能の増強もまた、mCXCR4/TK-ウイルスで処置したマウスにおいて観察された。図11A~11Bにおいて示すように、T細胞は、4T1腫瘍を皮下移植され、続いて上記のように処置されたマウスから収集し、これらの免疫活性を、異なる免疫原に応答してこれらのインターフェロン- (IFNガンマ)放出を試験するELISPOTアッセイによって試験した。試験したT細胞は、ウイルス注射の14日後に脾臓から回収された。TK-ウイルスで処置したマウスのT細胞は、PBS処置したマウスからのT細胞と比較して、腫瘍免疫原(4T1細胞溶解物)に対していくらかの免疫応答を示したが、mCXCR4/TK-ウイルスで処置したマウスからのT細胞は、免疫応答の増強を示した(図11A)。反対に、腫瘍細胞4T1溶解物と混合した不活性化ワクシニアウイルス(VV)に応答したインターフェロン- 放出は、TK-ウイルスで処置したマウスおよびmCXCR4/TK-ウイルスで処置したマウスからのT細胞間で有意に異なっていなかったことを図11Bが示すように、CXCR4発現は、ワクシニアウイルスに対するT細胞機能を増強するようではなかった。これらのデータは、CXCR4発現が腫瘍に対する免疫応答の増強をもたらし、それにより、例示的な改変されたワクシニアウイルスの治療利益の増強に、少なくとも部分的に寄与し得ることを示している。

【0301】

追加の実験は、CXCR4をコードする別の例示的な改変されたワクシニアウイルスを使用して行った。これらの実験では、使用したワクシニアウイルスは以下の通りであった:(i) A52R-CXCR4+と称する、A52R遺伝子が欠失され、マウスCXCR4をコードする外因性核酸が付加された改変ウイルス;(ii) TK-GMCSF+と称する、TK遺伝子が欠失され、マウスGMCSFをコードする外因性核酸が付加された改変ウイルス;(iii) TK-と称する、TK遺伝子が欠失され、外因性核酸が付加されていない改変ウイルス、および(iv) VFBと称する、ビヒクル処方緩衝液。一実験では、RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、4つの改変ウイルスのうちの1つの単回静脈内注射(1×10^7 PFU)で処置した。腫瘍を24時間後に採取し、組織1ミリグラムあたりのウイルスゲノムの数をqPCRにより定量した(図16)。より多い数のA52R-CXCR4+ゲノムが他の改変ウイルスと比較して腫瘍において見出され、ウイルスCXCR4発現が腫瘍へのウイルス送達を増強することができるという上記の結論を裏付けている。

【0302】

別の実験では、RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、1日目および4日目に同じ4つの改変ウイルスのうちの1つの静脈内注射(1×10^7 PFU)で処置し、腫瘍体積を上記のようにモニタリングした。静脈内送達したA52R-CXCR4+ウイルスは腫瘍体積成長を有意に遅延させ(図17)、CXCR4をコードする外因性核酸の付加が抗がん治療効果の増強をもたらすことができるという概念をさらに裏付ける。

【0303】

(実施例3)

細胞外マトリックス分解酵素をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的なワクシニアウイルスはマウス腫瘍モデルにおいて治療効果の増強を示す

10

20

30

40

50

【0304】

この研究の意図は、細胞外マトリックス分解酵素（例えばヒアルロニダーゼ）をコードする例示的な外因性核酸が付加された、本開示による例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を、マウス腫瘍モデルにおいて、例示的な外因性核酸を有していないワクシニアウイルスと比較して調べることであった。

【0305】

一実験では、ヒアルロニダーゼ PH - 20 をコードする外因性核酸を有しており、TK 遺伝子が欠失された例示的な改変されたワクシニアウイルス（本明細書で WR . TK - PH 20 と称する）を、MMP 8 をコードする外因性核酸を有しており、TK 遺伝子が欠失された別の例示的なワクシニアウイルス（本明細書で WR . TK - MMP 8 と称する）と共に、TK 遺伝子の欠失のみがあるが PH - 20 遺伝子の付加はない WR . TK - 単独ウイルスと比較して試験した。また 3 つのすべてのウイルスは、レポーターとしてルシフェラーゼを発現するように操作された。いずれかのウイルスの単回注射を、RENCA 腫瘍を皮下に担持する BALB / c マウスに投与した。その後のウイルスの蓄積および拡散は、生物発光イメージングによるウイルスルシフェラーゼ活性の測定を通じて追跡した。図 12A ~ 12B に示すように、WR . TK - PH 20 ウイルスは、他の 2 つのウイルスと比較して、in vivo で腫瘍において有意により多くの蓄積を示したが、WR . TK - MMP 8 ウイルスも、WR . TK - 単独と比較して、比較的高かったことが見出された。これらのデータは、PH - 20 の発現がウイルス送達を増強し、ECM の分解および IFP の減少によって腫瘍に拡散することを示している。

10

【0306】

次に、腫瘍に対する治療効果も PH - 20 のウイルス発現について試験した。第 1 の実験では、4T1 腫瘍を皮下移植した BALB / c マウスを、WR . TK - ウイルス、または、TK 遺伝子が欠失され、PH 20 をコードする外因性核酸およびデオキシシチジンキナーゼ (DCK) をコードする外因性核酸の両方が付加された、別の例示的なワクシニアウイルス WR . TK - PH 20 DCK で静脈内処置した。両ウイルスはルシフェラーゼを発現し、腫瘍内のウイルスルシフェラーゼ発現を生物発光イメージングで測定した。図 13A で示すように、RENCA モデルにおける WR . TK - PH 20 ウイルスと同様に、WR . TK - PH 20 DCK のウイルスを注射したマウスは、腫瘍内で有意に高いルシフェラーゼ活性を示し (n = 10)、WR . TK - ウイルスと比較して、WR . TK - PH 20 DCK ウイルスの腫瘍におけるウイルスの蓄積の増強を示唆している。

20

【0307】

第 2 の実験では、組み合わせ療法を、4T1 腫瘍を皮下に担持する BALB / c マウスで試験した。6 つの群のマウスを使用した。マウスの各群に WR . TK - ウイルスもしくは WR . TK - PH 20 DCK ウイルス、または対照 PBS を単回静脈内注射で投与し、次いで、ウイルス注射後の 3 日目および 7 日目に、化学療法薬ゲムシタビンまたは水を腹腔内注射で与えた。図 13B および図 13C で示すように、3 つのすべての注射に関して水を受けていた対照群、ウイルス注射は受けていないがゲムシタビン注射を受けているゲムシタビン群、WR . TK - 注射を受けているがゲムシタビンの注射は受けていない TK - w 群、WR . TK - PH 20 DCK 注射を受けているがゲムシタビンの注射は受けていない TK - PH 20 DCK w 群、WR . TK - およびゲムシタビンの両方の注射を受けている TK - + gem 群、ならびに WR . TK - PH 20 CK およびゲムシタビンの両方の注射を受けている TK - PH 20 DCK + gem 群が存在した。腫瘍体積 (n = 10、群で 5 匹以上のマウスが死亡するまでモニタリングした) および生存曲線 (*、PBS 群と比較して P < 0.05 ; #、TK - vv + gem 群と比較して P < 0.05 ; **、TK - 群と比較して P < 0.05) の継続的なモニタリングは、両方とも、WR . TK - PH 20 DCK ウイルスおよびゲムシタビンの組み合わせ処置により最良の結果が得られたことを示しており、PH 20 媒介性の間質液圧の低下が化学療法送達を増強し、それにより、良好な治療効果が得られることを示唆している。

30

【0308】

40

50

第3の実験では、GPIアンカーを含むPH-20をコードする外因性核酸を有する例示的なワクシニアウイルス、およびGPIアンカーを含まないPH-20をコードする外因性核酸を有するワクシニアウイルスを試験し、比較した。RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、腫瘍内(ITT)送達または静脈内(IV)送達によって¹⁰1×10⁷PFUのウイルスの単回用量で処置し、これらの腫瘍体積をウイルス注射の45日後に測定した。マウスの7つの群をこの時点で試験した(図14)：ウイルスの静脈内注射を受けているがシャム対照ではないマウスの一対照群；WR.TK-PH20+ウイルスの腫瘍内注射を受けているWR.TK-PH20+(ITT)群であって、ウイルスにより発現されたPH20がGPIアンカーを有していた群；WR.TK-GMCSFウイルスの腫瘍内注射を受けているWR.TK-GMCSF(ITT)群であって、PH20は発現されなかつたがGMCSFは発現された群；WR.TK-PH20+(no-gpi)ウイルスの腫瘍内注射を受けているWR.TK-PH20+(no-gpi)(ITT)群であって、ウイルスにより発現されたPH20がGPIを有していなかつた群；WR.TK-PH20+ウイルスの静脈内注射を受けているWR.TK-PH20+(IV)群、WR.TK-GMCSFウイルスの静脈内注射を受けているWR.TK-GMCSF(IV)群、およびWR.TK-PH20+(no-gpi)ウイルスの静脈内注射を受けているWR.TK-PH20+(no-gpi)(IV)群。²⁰注目すべきことに、遅い時点で、例えばウイルス注射の45日後に、PH-20を発現するウイルスで処置した動物(ITTまたはIV)はすべて、依然として生存していたが、対照マウスおよびWR.TK-GMCSFウイルスで処置したマウスは、これらの腫瘍が1500mm³より大きく成長したので、すべて殺した。図14に示すように、際立ったことには、腫瘍成長に対する阻害効果は、WR.TK-PH20+(no-gpi)ウイルスの場合のGPIがない場合と比較して、WR.TK-PH20+ウイルスで処置したマウスにおいてはGPIアンカーの存在によってより増強されたように見えた。GPIがPH-20を細胞膜に繫留するとすれば、これは予期しない結果であり、ECMでより自由に存在するGPIアンカーのない分泌型PH-20は、ECMの分解およびIFPの低下により効果的であると考えられる。

【0309】

追加の実験を、分泌型ヒアルロニダーゼを発現する例示的な改変されたワクシニアウイルスを使用し、これらの酵素がウイルスの送達、拡散、細胞殺滅および治療の有効性にどのように影響を及ぼすのかを決定するために実施した。³⁰

【0310】

TK遺伝子が欠失され、ヒアルロニダーゼをコードする外因性核酸(HysA、linまたはsko)が付加された改変ウイルスが構築された；これらの改変ウイルスは、それぞれ、TK-HysA、TK-linおよびTK-skoと称する。

【0311】

最初の実験では、ヒアルロニダーゼ活性ELISAを使用して、上記の改変ウイルスによって発現された分泌型ヒアルロニダーゼの活性を決定した。表3に示すように、HysAが最も高い活性を示した。

10

20

30

40

50

【表3】

表3

| ウイルス/対照 | 分解されたタンパク質の% | |
|---------|--------------|-------|
| | 24時間 | 48時間 |
| TK-HysA | 98.55 | 100 |
| TK-lin | 7.29 | 0 |
| TK-sko | 97.96 | 98.45 |
| rv | 0 | 0 |
| WR | 0.69 | 0 |
| ウイルス無し | 16.61 | 0 |
| バッファ | 0 | 0 |

10

【0312】

別の実験では、培養中の細胞を、それぞれがGFPを発現した、TK-改变ウイルス、TK-HysA改变ウイルス、または上記のTK-MMP8改变ウイルスのうちの1つに感染させた。MC38がん細胞の感染培養物では、TK-HysAウイルスおよびTK-MMP8ウイルスは、TK-ウイルスよりも、複製、拡散し、がん細胞の増大を阻止し、HysAまたはMMP8発現が腫瘍溶解性ウイルスの複製、拡散、およびがん細胞殺滅を増強することができることを示唆している(図18A~18D)。HCT116がん細胞の感染培養物では、TK-HysAウイルスおよびTK-MMP8ウイルスは、TK-ウイルスよりも複製および拡散し、TK-HysAウイルスは、TK-ウイルスよりもがん細胞の増大を効果的に阻止し、腫瘍溶解性ウイルスの複製、拡散、およびがん細胞殺滅の増強におけるHysAの役割を裏付けている(図19A~19D)。

20

【0313】

追加の実験を、以下のウイルスを使用して実施した：(i) TK-HysA改变ウイルス、(ii) TK-MMP8改变ウイルス、(iii) 上記のTK-PH20を発現する改变ウイルス(TK-PH20/TK-SPAM1)、(iv) 外因性酵素の付加のないTK-改变ウイルス、および(v) ビヒクリル処方緩衝液(VFB)。RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、5つのウイルスのうちの1つの単回静脈内注射(1×10^7 PFU)で処置した。腫瘍を24時間後に採取し、組織のミリグラムあたりのウイルスゲノムの数をqPCRによって定量した(図20)。他のウイルスと比較して多数のTK-HysAゲノムが腫瘍において見出され、HysA発現が改变されたワクシニアウイルスの腫瘍への送達が増強され得ることを示唆している。

30

【0314】

別の実験では、RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、TK-HysA、TK-MMP8、TK-PH20(図21でSPAM1と表示)、またはTK-改变ウイルスの1回の腫瘍内注射(1×10^7 PFU)で処置し、腫瘍体積を上記のようにモニタリングした。腫瘍内送達されたTK-HysA、TK-MMP8およびTK-PH20は、TK-ウイルスよりも腫瘍成長を遅延させており、HysA、MMP8またはPH20の発現が腫瘍溶解性ウイルスの抗腫瘍効力を増強することができることを示唆している(図21)。

40

【0315】

腫瘍溶解性ウイルスにおけるHysAの潜在的有用性をさらに調査するため、A52R遺伝子が欠失され、HysAをコードする外因性核酸がA52R遺伝子座に挿入された(A52R-HysA)改变ウイルスが作製された(図22A~DでWR.A52R-ELhysA GFP 1MOIと表示)。TK-HysA(図22A~DでWR.TK-ELhysA GFP 1MOIと表示)改变ウイルスと同様に、A52R-HysA改变ウイ

50

ルスは L L C がん細胞または M C 3 8 がん細胞の培養物において首尾よく拡散され、がん細胞の増大を制限した（図 2 2 A ~ 2 2 D）。これらの結果は、腫瘍溶解性ウイルスの複製、拡散、およびがん細胞殺滅の増強における H y s A の役割をさらに裏付けており、A 5 2 R が欠失された改変ウイルスは、腫瘍溶解性ウイルス（onc lytic virus）として使用することができることを実証している。

【 0 3 1 6 】

まとめると、これらのデータは、細胞外マトリックス分解酵素、例えば P H 2 0、H y s A または M M P 8 の発現が腫瘍溶解性ウイルスの複製、拡散、がん殺滅、および治療の有効性を増強することができることを実証している。

【 0 3 1 7 】

（実施例 4 ）

例示的な改変 V H 1 遺伝子を有する例示的なワクシニアウイルスは、マウス腫瘍モデルにおいて治療効果の増強を示す

【 0 3 1 8 】

この研究の意図は、ワクシニアウイルス V H 1 遺伝子が異なるポックスウイルス由来の変異 V H 1 遺伝子で置き換えられた、本開示による例示的な改変されたワクシニアウイルスの効果を、マウス腫瘍モデルにおいて、例示的な改変を有していないワクシニアウイルスと比較して調べることであった。

【 0 3 1 9 】

一実験では、R E N C A 腫瘍を皮下に担持する B A L B / c マウスを、W R . T K - G M C S F ウイルス、W R . T K - V H 1 m u t ウイルス、またはシャム対照の単回腫瘍内注射（ $1 0 \times 1 0^7$ P F U）で処置した。この場合、W R . T K - V H 1 m u t ウイルスは T K 遺伝子が欠失され、V H 1 遺伝子が異なる種のポックスウイルス由来の V H 1 遺伝子で置き換えられ、これはまた、より活性であるようにある特定の変異により改変された。W R . T K - G M C S F ウイルスは T K 遺伝子が欠失され、G M C S F をコードする外因性核酸を有していたが、V H 1 遺伝子の改変はなかった。腫瘍体積成長は、図 1 5 に示すように、ノギス測定によってウイルス注射後に経時的にモニタリングした。W R . T K - V H 1 m u t ウイルスは、他の両方の 2 つの群と比較して、腫瘍成長を有意に遅延させており、ウイルスの V H 1 遺伝子の例示的な改変が腫瘍に対する治療効果の増強をもたらし得ることを示唆している。

【 0 3 2 0 】

（実施例 5 ）

転移がんの患者における例示的な改変されたワクシニアウイルスの臨床研究

【 0 3 2 1 】

本明細書に開示した例示的なワクシニアウイルス（W R . T K - P H 2 0 . C X C R 4 ）の非盲検のフェーズ 1 B / 2 に関する研究は、転移がんの患者において行われる。

研究デザイン：

【 0 3 2 2 】

本研究は、転移がんの患者における改変されたワクシニアウイルス W R . T K - P H 2 0 . C X C R 4 を評価する非盲検のフェーズ 1 B / 2 研究である。本研究は 2 つのフェーズ：用量漸増 / 確認相（フェーズ 1 b ）および拡大相（フェーズ 2 ）を有し、拡大相では各コホートについて S i m o n 2 - ステージデザインを利用する。

【 0 3 2 3 】

改変されたワクシニアウイルス W R . T K - P H 2 0 . C X C R 4 は、T K 遺伝子の欠失、P H 2 0 および C X C R 4 をコードする外因性核酸を含む W e s t e r n R e s e r v e ワクシニアウイルスである。動物実験で関係付けられているように、ワクシニアウイルスにおける T K の欠失ならびに P H 2 0 および C X C R 4 の発現は、がんに対するより大きな治療効果をもたらし得る。

フェーズ 1 B (用量漸増相)

目的：

10

20

30

40

50

用量

【0324】

WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの用量制限毒性（DLT）および最大耐用量（MTD）または推奨されるフェーズ2用量（RP2D）を決定する。

【0325】

臨床有害事象（AE）および実験室パラメーターにより測定した、WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの安全性および耐容性を評価する。

【0326】

WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの開始用量（用量レベル1）は、静脈内注射1回により最大 5×10^9 PFUである。

10

【0327】

用量レベル1が耐容されない場合、WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの用量レベル-1は、最大 5×10^7 PFU1回で設定される。

【0328】

用量漸増相における各用量レベルは、6～12名の評価可能な患者を登録する。

【表1】

表1. 用量漸増の概略

| コホート | 対象の数 | 例示的なWR.TK-PH20.CXCR4の用量 |
|------|------|-------------------------|
| -1 | 6-12 | 5×10^9 PFU |
| 1 | 6-12 | 5×10^8 PFU |

20

【0329】

安全性

【0330】

安全性は、AE、臨床検査、身体的検査、バイタルサイン測定値、心電図（ECG）および他の関連する手順の文書化によって研究中に評価される。

30

【0331】

任意の検出された累積的毒性は、適切な場合には、RP2Dのさらなる改善を含め、用量の低減および/または投薬スケジュールへの他の変更を後で必要とする場合がある。

【0332】

最大 5×10^9 PFUの用量がMTDを上回る場合、より低用量を評価する。毒性は、米国（US）国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）、バージョン4.03を使用して、研究責任医師が評価する。次の用量レベルに進むかどうかについての決定は、各コホートの安全性評価の大部分が完了した後に、研究責任医師との相談でメディカルモニターによって下される。

40

【0333】

研究の用量漸増/確認相の完了後、MTD/RP2Dの同定により、研究のフェーズ2の部分が始まる。

【0334】

フェーズ2

【0335】

フェーズ2（拡大）：拡大相では、WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスは、転移がんの患者における用量漸増/確認相で同定されたRP2Dを使用して評価する。フェーズ2コンポーネントでは、転移がんの患者を2:1の比で無作為化し、WR.TK-PH20.CXCR4ウイルス（RP2Dで）またはプラセボを投与する。この無作為化さ

50

れたコンポーネントの主要評価項目は、iRECISTによって評価されるような無増悪生存期間（PFS）である。副次的評価項目は、長期寛解率（DRR）、無処置期間（TFI）、生活の質（QoL）、全奏効率（ORR）、全生存期間（OS）および安全性を含む。フェーズ2コンポーネント中のサンプルサイズは100～150名の患者であり、これは、片側 $p = 0.1$ で90%のパワーをもたらし、約0.5のハザード比（HR）でPFS有益性を検出することができる。試験アームの処置期間は6か月、9か月、12か月または18か月であり、対照アームの処置期間は4～6か月である。患者の参加確保（accrual）には12か月かかると推測され、治験の期間は2～3年となるように計画される。

【0336】

(実施例6)

がん患者における例示的な改変されたワクシニアウイルスの臨床研究

【0337】

本明細書に開示した例示的なワクシニアウイルス（WR.TK-PH20.CXCR4）の非盲検のフェーズ1B/2に関する研究は、がん患者において行われる。

研究デザイン：

【0338】

本研究は、がん患者における改変されたワクシニアウイルスWR.TK-PH20.CXCR4を評価する非盲検のフェーズ1B/2研究である。本研究は2つのフェーズ：用量漸増／確認相（フェーズ1b）および拡大相（フェーズ2）を有し、拡大相では各コホートについてSimon 2-ステージデザインを利用する。

【0339】

改変されたワクシニアウイルスWR.TK-PH20.CXCR4は、TK遺伝子の欠失、PH20およびCXCR4をコードする外因性核酸を含むWestern Reservoirワクシニアウイルスである。動物実験で関係付けられているように、ワクシニアウイルスにおけるTKの欠失ならびにPH20およびCXCR4の発現は、がんに対するより大きな治療効果をもたらし得る。

フェーズ1B（用量漸増相）

目的：

用量

【0340】

WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの用量制限毒性（DLT）および最大耐用量（MTD）または推奨されるフェーズ2用量（RP2D）を決定する。

【0341】

臨床有害事象（AE）および実験室パラメーターにより測定した、WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの安全性および耐容性を評価する。

【0342】

WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの開始用量（用量レベル1）は、静脈内注射1回により最大 5×10^9 PFUである。

【0343】

用量レベル1が耐容されない場合、WR.TK-PH20.CXCR4ウイルスの用量レベル-1は、最大 5×10^7 PFU1回で設定される。

【0344】

用量漸増相における各用量レベルは、6～12名の評価可能な患者を登録する。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 用量漸増の概略

| コホート | 対象の数 | WR.TK-PH20.CXCR4 の用量 |
|------|------|-----------------------|
| -1 | 6-12 | 5X10 ⁹ PFU |
| 1 | 6-12 | 5X10 ⁸ PFU |

10

【0345】

安全性

【0346】

安全性は、A E、臨床検査、身体的検査、バイタルサイン測定値、心電図（E C G）および他の関連する手順の文書化によって研究中に評価される。

【0347】

任意の検出された累積的毒性は、適切な場合には、R P 2 D のさらなる改善を含め、用量の低減および／または投薬スケジュールへの他の変更を後で必要とする場合がある。

【0348】

最大 5×10^9 PFU の用量が M T D を上回る場合、より低用量を評価する。毒性は、米国（U S）国立がん研究所（N C I）の有害事象共通用語規準（C T C A E）、バージョン 4 . 0 3 を使用して、研究責任医師が評価する。次の用量レベルに進むかどうかについての決定は、各コホートの安全性評価の大部分が完了した後に、研究責任医師との相談でメディカルモニターによって下される。

20

【0349】

研究の用量漸増／確認相の完了後、M T D / R P 2 D の同定により、研究のフェーズ 2 の部分が始まる。

【0350】

フェーズ 2

30

【0351】

フェーズ 2（拡大）：拡大相では、W R . T K - P H 2 0 . C X C R 4 ウィルスは、がん患者における用量漸増／確認相で同定されたR P 2 D を使用して評価する。フェーズ 2 コンポーネントでは、がん患者を 2 : 1 の比で無作為化し、W R . T K - P H 2 0 . C X C R 4 ウィルス（R P 2 D で）またはプラセボを投与する。この無作為化されたコンポーネントの主要評価項目は、i R E C I S T によって評価されるような無増悪生存期間（P F S）である。副次的評価項目は、長期寛解率（D R R）、無処置期間（T F I）、生活の質（Q o L）、全奏効率（O R R）、全生存期間（O S）および安全性を含む。フェーズ 2 コンポーネント中のサンプルサイズは 1 0 0 ~ 1 5 0 名の患者であり、これは、片側 $p = 0 . 1$ で 9 0 % のパワーをもたらし、約 0 . 5 のハザード比（H R）で P F S 有益性を検出することができる。試験アームの処置期間は 6 か月、9 か月、1 2 か月または 1 8 か月であり、対照アームの処置期間は 4 ~ 6 か月である。患者の参加確保には 1 2 か月かかると推測され、治験の期間は 2 ~ 3 年となるように計画される。

40

【0352】

（実施例 7）

N K 細胞活性を促進する例示的な変異を有する例示的なワクシニアウイルスは、マウス腫瘍モデルにおいて治療効果の増強を示す

【0353】

N K 細胞活性を促進するように設計された変異を有する腫瘍溶解性ウイルスが抗がん効果を示すかどうか試験するために、以下の改変ウイルスを作製した：（i）K 7 R - I L

50

15 CCL5と称する、K7Rが欠失され、IL15およびCCL5の両方をコードする外因性核酸が挿入されたウイルス、(i i)TK-LIGHTと称する、TKが欠失され、LIGHTをコードする外因性核酸が挿入されたウイルス、(i i i)TK-ITA C フラクタルカインと称する、TKが欠失され、ITACおよびフラクタルカイン(CX 3CL1としても公知)の両方をコードする外因性核酸が挿入されたウイルス、(i v) A52R-IL15/IL15-Rと称する、A52Rが欠失され、IL15およびIL15-Rの両方をコードする外因性核酸が挿入されたウイルス、ならびに(v)TK-ITAC LIGHT A52R-IL15/IL15-Rと称する、TKが欠失され、A52Rが欠失され、ITAC、LIGHT、IL15、およびIL15Rをコードする外因性核酸が挿入されたウイルス。

10

【0354】

一実験では、RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、K7R-IL15+CCL5+、TK-LIGHT+、またはTK-GMCSF+ウイルスの単回腫瘍内注射(1×10^8 PFU)で処置した。対照マウスは、対照バッファの静脈内注射を受けた。腫瘍体積は、処置後34日目に定量した。腫瘍体積は、K7R-IL15+CCL5+またはTK-LIGHT+変異ウイルスを投与したマウスにおいてより小さかったことにより、NK細胞活性を促進するように設計された腫瘍溶解性ウイルス中の変異は抗がん治療効果の増強をもたらすことができることを示唆している(図23)。

【0355】

別の実験では、RENCA腫瘍を皮下に担持するBALB/cマウスを、TK-LIG HT+、TK-GMCSF+、TK-ITAC+フラクタルカイン+、A52R-IL15+/IL15R-+、TK-ITAC+LIGHT+A52R-IL15+/IL15-R+、またはVFBと称するビヒクリ処方緩衝液の単回腫瘍内注射(1×10^7 PFU)で処置し、腫瘍体積を上記のように経時的にモニタリングした。腫瘍内送達されたTK-LIGHT+、TK-ITAC+フラクタルカイン+、A52R-IL15+/IL15-R+、およびTK-ITAC+LIGHT+A52R-IL15+/IL15-R+は腫瘍成長を遅延させ、NK細胞活性を促進するように設計された腫瘍溶解性ウイルスの変異が腫瘍に対する治療効果の増強をもたらしたことを示唆している(図24)。

20

【0356】

(実施例8)

30

ケモカイン受容体および細胞外マトリックス分解酵素をコードする例示的な外因性核酸を有する例示的なワクシニアウイルスは、がん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅を示す

【0357】

上記で開示した変異された腫瘍溶解性ウイルスのエレメントを組み合わせる実施可能性を試験するため、A52R遺伝子およびTK遺伝子が欠失され、HysAおよびCXCR4をコードする外因性核酸が挿入された変異ウイルスを開発した(TK-HysA A52R-CXCR4)。培養中のLLCがん細胞を、それぞれがGFPも発現した、TK-(図25A~25BでWR TK-GFP 1MOIと表示)、A52R-HysA(図25A~25BでWR A52R-EL HysA GFP 1MOIと表示)、またはTK-HysA A52R-CXCR4(図25A~25BでWR A52R-7.5 CXCR4 TK-EL HysAとして表示)変異ウイルスに感染させた。A52R-HysAおよびTK-HysA A52R-CXCR4ウイルスは、がん細胞間で拡散し、がん細胞の増大を低減させることができた(図25A~25B)。これらのデータは、本明細書に開示された複数の変異エレメントを含む腫瘍溶解性ウイルスを作製することができ、がん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅を含む、抗がん活性を有することができることを実証する非限定的な例を提供する。

40

【0358】

(実施例9)

SCR1の例示的な欠失を有する例示的な変異高EEV発現ワクシニアウイルスはがん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅を示す

50

【0359】

IHDJは、腫瘍溶解性の潜在性について評価される例示的な高EEV産生ウイルスとして選択された。EEV(B5R SCR1)表面の中和抗体結合部位が欠失された変異IHDJウイルスが開発された(IHDJ-B5Rco SCR1)。MC38およびHCT116のがん細胞の培養物の感染は、IHDJおよびIHDJ-B5Rco SCR1(両方ともGFPを発現)は、がん細胞間の拡散、およびがん細胞の増大の低減することができたことを実証した(図26A~26B)。pla-que assayは、IHDJウイルスおよびIHDJ-B5Rco SCR1ウイルスががん細胞間に拡散し、がん細胞を死滅させる能力をさらに裏付けた(図26C)。別の実験では、がん細胞単層を低い感染多度で感染させ、液体培地下でインキュベートした、コメットテールアッセイを実施した。このアッセイでは、ウイルスの拡散は、長く伸びた「コメットテイル」の形状のpla-queを生じる。IHDJウイルスおよびIHDJ-B5Rco SCR1ウイルスは、効果的なEEV産生と一致して、顕著なコメットテイルを生成した(図26D)。これらの実験は、EEVの表面の中和抗体結合部位が欠失された例示的な変異ウイルスを含む、高EEV発現ワクシニアウイルスが、がん細胞間の拡散、およびがん細胞の殺滅を含む抗がん活性を有し得ることを実証している。

【0360】

ウイルス骨格遺伝子およびウイルスタンパク質の例示的な配列を表4に提供する。さらに、本明細書に記載した変異された腫瘍溶解性ウイルスに挿入することができる様々な外因性核酸配列によって発現されるタンパク質の例示的な配列を提供する。一部の事例では、本明細書に記載した変異された腫瘍溶解性ウイルスにおける上記のウイルス骨格遺伝子およびウイルスタンパク質は、表4に提供するウイルス骨格遺伝子およびウイルスタンパク質の例示的な配列と約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%同一である配列を含むことができる。一部の事例では、本明細書に記載した変異された腫瘍溶解性ウイルスの外因性核酸配列から発現される上記のタンパク質は、表4に提供するタンパク質の例示的な配列と約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%または約100%同一である配列を含むことができる。

10

20

30

40

50

【表4-1】

表4

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|----------|--|
| 1 | B5R | <pre>>tr Q80KX4 Q80KX4_9POXV B5R OS=ワクシニアウイルス GN=B5R PE=4 SV=1 MKTISVVTLLCVLPAVYSTCTVPTMNNAKLTSTETSFNDKQKVFTCDQGY HSLDPNAVCETDKWYENPCKKMCTVSDYVSELYDKPLYEVNSTMTLSCNGE TKYFRCEEKNGNTSWNDTVCNAECQPLQLEHGSCQPVKEKYSFGEYITIN CDVGYEVIGASYISCTANSWNIPSCQQKCDMPSLSNGLISGSTFSIGGVIH LSCKSGFILTGPSSTCIDGKWNPILPTCVRSNKEFPDVDDGPDETDLSKL SKDVVQYEQEIESLEATYHIIIVALTIMGVIFLISVIVLVCSCDKNNNDQYKF HKLLP</pre> |
| 2 | F13L | <pre>>tr Q1M1R8 Q1M1R8_9POXV EEV ホスホリパーゼ OS=ワクシニアウイルス GN=F13L PE=4 SV=1 MWPFASVPAGAKCRLVETLPENMDFRSDHLLTFECFNEIITLAKKYIYIASF CCNPLSTTRGALIFDKLKEASEKGIKIIIVLDERGKRNLGELQSHCPDINFI TVNIDKKNNVGLLLGCFWVSDDERCYVGNASFTGGSIHTIKTLGVYSDYPPPL ATDLRRRFDTFKAFNSAKNSWLNLCACCLPVSTAYHIKNPIGGVFTDSP EHLLGYSRDLTDVVIDKLRSAKTSIDIEHLAIVPTTRVDGNSYYWPDIYNS IIEAAAINRGVKIRLLVGNWDKNDVYSMATARSLDALCVQNDLSVKVFTIQNN TKLLIVDDEYVHITSANFDGTHYQNHGFVFSNSIDKQLVSEAKKIFERDWVS SHSKSLKI</pre> |
| 3 | A36R | <pre>>sp P68618 A36_VACCC タンパク質 A36 OS=ワクシニアウイルス (コペンハーゲン株) GN=A36R PE=3 SV=1</pre> |

10

20

30

40

50

【表4-2】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|----------|--|
| | | MMLVPLITVTVVAGTILVCYILYICRKKIRTVYNDNKIMTKLKKIKSSNS KSSKSTDSESDWEDHCSAMEQNNNDVNISRNEILDDDSFAGSLIWDNESNV APSTEHIYDVSAGSTLLINNDRNEQTIYQNTTVVINETETVEVLNEDTKQNP NYSSNPVNYNKTTSICSKSNPFITELNNKFSENNPFRAHSDDYLNKQEQDH EHDDIESSVVSLV |
| 4 | A34R | >sp P21057 A34_VACCC タンパク質 A34 OS=ワクシニアウイルス (コペンハーゲン株) GN=A34R PE=3 SV=1 MKSLNRQTVSMFKKLSVPAAIMMILSTIISIGITFLHYKEELMPSACANGWI QYDKHCYLDTNIKMSTDNAVYQCRKLRARLPRPDTTRHLRLVLFISIFYKDYWVS LKKTNNKWLIDINNDKDDIDISKLTNFQQLNSTTDAEACYIYKSGKLVKTVCKS TQSVLCKKFKYK |
| 5 | A33R | >tr Q71TT1 Q71TT1_9POXV A33R OS=ワクシニアウイルス GN=A33R PE=1 SV=1 MMTPENDEEQTSVFSATVYGDQKIQGKRNKRKRVIGLCIRISMVISLLSMITMS AFLIVRLNQCMSANEAAITDAAVAVAAASSTHRKVASSTTQYDHKESCNGLY YQGSCYILHSYQLFSDAKANCTAESSTLPNPKSDVLITWLIDYVEDTWGSDG NPITKTTSDYQDSDVSVQEVRKYFCVKTMN |
| 6 | B8R | >sp P21004 B8_VACCC 可溶性インターフェロンガンマ 受容体 B8 OS=ワクシニアウイルス(コペンハーゲン株) GN=B8R PE=3 SV=1 MRYIIILAVLFLINSIHAKITSYKFESVNFDISKIEWTGDGLYNISLKNYGIKT WQTMYTNVPEGTYDISAFPKNDFVFWVKFEQGDYKVEEYCTGLCVEVKIGP PTVTLTEYDDHINLYIEHPYATRGSKKIPYKRGDMCDIYLLYTANTFGDS EEPVTYDIDYDCTSTGCSIDFATTEKVCVTAQGATEGFLEKITPWSSEVCL TPKKNVYTCAIRSKEDVPNFKDKMARVIKRKFNKQSQSYLTKFLGSTSNDVT TFLSMLNLTCKS |
| 7 | B18R | >tr Q9DUN2 Q9DUN2_9POXV インターフェロン-アルファ/ベータ 受容体 OS=ワクシニアウイルス GN=B18R PE=4 SV=1 MTMKMMVMHIFYFVSLSLLLLHFHSYAIIDIENEITEFFNKMRTDLPKDSKWLN PACMFGGTMDNIAALGEPFSAKCPCIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRQ VSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCI PKTYELGTHDKYGIDLTCGILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKKL IIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVSRCKILTVLPSQDHRFKLKRNC GYASN |
| 8 | SPI-1 | >sp P15058 SPI1_VACCW セリンプロテイナーゼインヒビター1 OS=ワクシニアウイルス(Western Reserve株) GN=SPI-1 PE=2 SV=1 MDIFKEILLKHTDENVLISPVSILSTLSILNHGAAGSTAEQLSKYIENMNE TPDDNNMDVDIPYCATLATANKIYGSDSIEFHASFLOQKIKDDFQTVNFNNA NQTKELINEWVKTMNGKINSLLTSPSLSINTRMTVSAVHFKAMWKYPFSKH LTYTDKFYIISKNIVTSVDMMVSTENNQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSM VIIILPDDIEGIYNIEKNITDEKFKKWCGLSTKSIDLYMPKFKVEMTEPYNL VPILENGLTNIFGYYADFSKMCNETITVEKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTG VFMTNFSMVMYRTKVYINHPFMYMIKDNTGRILFIGKYCYPQ |
| 9 | SPI-2 | >sp P15059 SPI2_VACCW セリンプロテイナーゼインヒビター2 OS=ワクシニアウイルス(Western Reserve株) GN=SPI-2 PE=2 SV=2 MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTILYYGANGSTAEQLSKYVEKEENM DKVSAQNIIFKSINKVYGRYSAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFDCRTIDAINK CVDIFTEGKINPLLDEPLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFVV SPTEMDVSVSMSMYGKAFNHASVKESEFGNFSIIELPYVGDTSMVILPDKID GLESIEQNLTDTNFKKWCNSLEATFIDVH1PKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTE VFGSTGDSNMCNSDVSVDAMIHKTYYIDVNEEYTEAAAATCALVSDCASTIT NEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC |

10

20

30

40

50

【表4-3】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|---------------------------------|---|
| 10 | B15R | >tr L7QJF6 L7QJF6_9POXV 特徴付けられていないタンパク質 OS=ワクシニアウイルス GN=B15R PE=4 SV=1 MTANFSTHVFSPOHQCGCDRLTSIDDVQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYS TLLSFRDDAESVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIIRCYIPDEQKTIREISAI IGLCAYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIIFRRMN |
| 11 | B14R (ワクシニアウイルス コベンハーゲン株) | >sp P21089 B14_VACCC タンパク質 B14 OS=ワクシニアウイルス (コベンハーゲン株) GN=B15R PE=3 SV=1 MTANFSTHVFSPOHQCGCDRLTSIDDVQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYS TLLSFRDD AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAA TYWGGEDH PTSNALFVMLEMLNYVDYNIIIFRRMN |
| 12 | VGF | >sp P01136 VGF_VACCW プロワクシニア成長因子 OS=ワクシニアウイルス(Western Reserve株) GN=VGF-1 PE=1 SV=1 MSMKYLMILLFAAMIIRSFAADSGNAIETTSPEITNATTDIPAIRLCGPEGDGY CLHGDCIHARDIDGMYCRCSSHGTGIRCQHVVLDYQRSENPTTSYIPSP GIMLVLVGIITCCLSVYRFTTRTKLPIQDMVVP |
| 13 | E3L | >tr Q86638 Q86638_9POXV 二本鎖RNA結合タンパク質 OS=ワクシニアウイルス GN=E3L PE=1 SV=1 MSKIYIDERSNAEIVCEAIKTIGIEGATAAQQLTRQLNMEKREVNKALYDLQR SAMVYSSDDIPPRWFMTTEADEADADAMSDVIIDDSREKSMREDHKSFDDV IPAKKIIDWKGANPVTVINEYCQITRRDWSFRIESVGPSNSPTFYACVDIDG RVFDKADGSKSRDAKNNAAKLAVDKLLGYVIIRF |
| 14 | K3L | >sp P20639 K3_VACCC タンパク質 K3 OS=ワクシニアウイルス (コベンハーゲン株) GN=K3L PE=1 SV=1 MLAFCYSILPNAGDVIKGRVYEKDLYALIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYV EYRDKLVLGKTVKVVKIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ |
| 15 | A41L | >sp P21064 A41_VACCC タンパク質 A41 OS=ワクシニアウイルス (コベンハーゲン株) GN=A41L PE=3 SV=1 MYSLLFTILMCIPFSFQTVYDDKSVCDSDNKEYMGIEVYVEATLDEPLRQTT CESEIHKYGAHSVNGGLNISV DLLNCFLNFHTVGVTNRDTVYAKFASLDPW TTEPINSMTHDDLVLKLTTECIVDIYLKCEVDKTKDFMKTNGNRLKPRDFKTV PPSDVGSMIELQSDYCVNDVTAYVKIYDECIGNIKQHSIPTLRDYFTTKNGQP RKILKKKFENDC |
| 16 | K7R | >sp P68467 K7_VACCC タンパク質 K7 OS=ワクシニアウイルス (コベンハーゲン株) GN=K7R PE=1 SV=1 MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRSDSIIDLIDEYITWRNHIVFNKDITSCGR LYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGHDHYINFTRVHDQESLFATIGI CAKITEHWGYKKISESFRQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN |
| 17 | N1L | >sp P21054 N1_VACCC タンパク質 N1 OS=ワクシニアウイルス (コベンハーゲン株) GN=N1L PE=1 SV=1 MRTLLIRYILWRNDNDQTYNNDDFKLMLLDELVDDGDVCTLIKKNMRMTLSD GPLLDRLNQPVNNDIADAKMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIET YFDDLMIDLYGEK |
| 18 | A52R | >sp Q01220 A52_VACCW タンパク質 A52 OS=ワクシニアウイルス (コベンハーゲン株) GN=VACWR178 PE=1 SV=1 MDIKIDISISGDKFTVTRRNEERKKYLPQKEKTTDVIKPDYLEYDDLLD RDEMFTILEEYFMYRGLLGLRIKYGRLFNEIKKFDNDAAEQFTIEELKQKL RLNSEEAGDNFIDYIKVQKQDIVKLTVDYDCISMIGLCACVVDVWRNEKLSR WKYCLRAIKLFINDHMLDKIKSILQNRVLVYVEMS |

10

20

30

40

50

【表4-4】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|----------|---|
| 19 | B5R | <p>>NC_006998.1:168374-169327 ワクシニアウイルス、完全ゲノム</p> <p>ATGAAAACGATTCGTTGTTACGTGTTATGCGTACTACCTGCTGTTGTT ATTCAACATGTAACGCTACATGAAATAACGCTAAATTAAACGTCTACCGA AACATCGTTAATGATAAAACAGAAAAGTTACGTTACATGTGATCAGGGATAT CATTCTCGGAACTTACGTTGCGAAACAGATAAAATGGAATACGAAA ATCCATGCAAAAAATGTGCAACAGTTCTGATTACATCTGAATTATATAA TAAACCGTATACGAAGTGAATTCCACCATGACACTAAGTTGCAACGGCAA ACAAAATTTTGTGCGAAGAAAAAATGGAATACTTCTGGAATGATA CTGTTACGTGCTTAATGCGGAATGCAACCTCTCAATTAGAACACGGATC GTGTCACCCAGTTAAAGAAAAATACTCATTGGGAATATGACTATCAC TGTGATGTTGGATATGAGGTTATTGGTGTCTGATCATAAGTTGTCAGCTA ATTCTTGGAAATGTTATTCATCATGTCACAAAATGTGATATGCCGTCTCT ATCTAAATGGATTAATTCCGGATCTACATTTCATCGGTGGCCTTATACAT CTTAGTTGAAAAGTGGTTTACACTAACGGGCTCTCCATCATCCACATGTA TCGACGGTAAATGGAATCCGACTCCCAATATGTTGACGAACTAACGAGA ATTTGATCCAGTGGATGATGGTCCCAGATGAGACAGATTGAGCAAATC TCGAAAGACGTTGACAAATATGAAACAAGAAATAGAATCGTTAGAAGCAA ATCATATAATCATAGTGGCGTTAACATTATGGCGTCATATTTAATCTC CGTTATAGTATTAGTTGTTCTGTGACAAAAAATATGACCAATATAAGTT CATAAATTGCTACCGTAA</p> |
| 20 | F13L | <p>>NC_006998.1:c41949-40831 ワクシニアウイルス、完全ゲノム</p> <p>ATGTGCCATTGATCGGTACCTGCGGGAGCAAATGTTAGGCTGGTAGAAA CACTACAGAAAATATGGATTTAGATCCGATCATTAAACACATTGAAATG TTTAACGAAATTATCACTCTAGCTAAGAAATATAACATAGCATCTTTT TGTGTAATCCTCTGACTGACTAGGGGGAGCGCTTATTTGATAAACTAA AAGAGGCATCTGAAAAGGGATTTAAATAATAGTTGCTAGATGAAACGAGG GAAAAGAAATCTGGAGAGCTACAAAGTCACTGCCGGATATAAATTATA ACCGTTAATATAGATAAAAATATGTTGACTACTACTCGGTTGTTTTT GGGTGTCAGATGATGAAAGATGTTATGTTAGGAAACCGCTCATTACTGGAGG ATCTATACATACGATTAACGTTAGGTGTATATTCTGATTATCCCCGCTG GCCACAGATCTCGTGAAGATTGATACTTTAAAGCCTTAATAGCGCAA AAAATTATGTTGAATTATGCTCTGCGGCTTGTGTCAGTTAGCAC TGCATCATATTAAAGAATCCTATAGGTGGAGTTCTTACTGATTCTCCG GAACACCTATTGGGATATTCTAGAGATCTAGATACCGATGTTAGTTATTGATA AACTCAAGTCGGCTAAAGACTATAGATATTGAAACATTGCCATAGTCC CACTACACGTGTCGACGGTAATAGCTACTATTGCCGACATTACAACCTC ATTATAGAAGCAGCCATTAATAGAGGAGTTAAGATCAGACTCTAGTTGGTA ATTGGGATAAGAACGACGTATATTCTATGGCAACGCCAGAGTCTAGACGC GTTGTGTTCAAATGATCTATCTGTAAGGTTTCACTATTCTAGAATAAT ACAAAATTGTTGATAGTCGACGACGAAATGTTCTACTTCACTCGGCAAAT TCGACGGAAACCCATTACCAAATCAGGATTGTCAGTTTAAAGTATAGA TAAACAGCTTGTAAAGCAGGCTAAAAAAATATTGAGAGAGATTGGGTATCT AGCCACAGTAAATCGTAAAAATTAA</p> |
| 21 | A36R | <p>>NC_006998.1:145059-145724 ワクシニアウイルス、完全ゲノム</p> <p>ATGATGCTGGTACCTCTTATCAGGTGACCGTAGTTGCGGGAAACAATATTAG TATGTTATATATTATATTGTTAGGAAAAAGATACTGTAACGTTCTATAATGA CAATAAAATTATCATGACAAAATTTAAAAAGATAAAAGAGTTCTAATTCCAGC AAATCTAGAAATCAACTGATACGCAATCAGACTGGGAGGATCACTGTAGTG CTATGGAAACAAACATGACGTAGATAATATTCTAGGAATGAGATAATTGGA CGATGATGCTTCGCTGGTAGTTTAAATATGGGATAACGAATCCAATGTGATG GCGCCTAGCACAGAACACATTACGATAGTGTGCTGGAAGCACGCTGCTAA TAAATAATGATCGTAATGAACAGACTATTATCAGAACACTACAGTAGTAAT TAATGAGACGGAGACTGTTGAAGTACTTAATGAAGATACCAACACAGAAATCCT</p> |

10

20

30

40

50

【表4-5】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|----------|---|
| | | AACTATTCCATCCAATCTTTCGTAATTATAATAAAAACAGTATTGTAGCA AGTCAAATCCGTTCAATTACAGAACTCAACAATAAATTAGTGAAGATAATCC GTTTAGACGAGCACATAGCGATGATTATCTTAATAAAGCAAGAACAGATCAT GAACACGATGATAGAATCATCGGTGTATCGGTGA |
| 22 | A34R | >NC_006998.1:143912-144418 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGAAATCGCTTAATAGACAAACTGTAAGTAGGTTAAGAAGTTGTCGGTGC CGGCCCTATAATGATGATACTCTCAACCATTATAGTCGCTAGGAACATT TCTGATTACAAAGAAGAACTGATGCCCTAGTGCCTGCGCAATGGATGGATA CAATACGATAAAACATTGTTATTAGATACTAACATTAAATGCTACAGATA ATGCGGTTATCAGTGTGTTAAATTACGAGCCAGATTGCGCTAGACCGGATAC TAGACATCTGAGAGTATTGTTAGTATTAAAGATTATTGGGTAAAGT TTAAAAAGACCAATGATAATGGTAGATTTAAATGATAAAGATATAG ATATTAGTAAATTAAACAAATTAAACAACTAAACAGTACGACGGATGCTGA AGCGTGTATATACAACTGCTGGAAAACGGTTAAACAGTATGTAAAAGT ACTCAATCTGACTATGTGTTAAAAATTCTACAAGTGA |
| 23 | A33R | >NC_006998.1:143331-143888 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGATGACACCAGAAAACGACGAAGAGCAGACATCTGTTCTCCGCTACTG TTTACGGAGACAAAATCAAGGAAAGAATAACGCAAACGCGTATTGGTCT ATGTTAGAATATCTAGTTATTCACTACTATCTATGATTACCATGTCTC GCGTTCTCATAGTGCCTAAATCAATGCTGCTGCTAACGGAGGCTGCTA TTACTGACGCCGCTGTTGCGTTGCTGCTGATCATCTACTCATAGAAAGGT TGCGTCTAGCACTACACAAATATGATCACAAAGAAGCTGTAATGGTTATAT TACCAAGGGTCTGTTATATTACATTGACACTACAGTTATTCTCGGATG CTAAAGCAAATTGCACTGCGGAATCATCAACACTACCCAATAATCGATGT CTTGATTACCTGGCTCATGATTGTTGAGGATACATGGGATCTGATGGT AATCCAATTACAAAAACTACATCCGATTATCAAGGATTCTGATGTATCACAAG AAGTTAGAAAGTATTGTTGTTAAACATGAACCTAA |
| 24 | B8R | >NC_006998.1:170571-171389 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGAGATATTATAATTCTCGCAGTTGTTCTTAATAGTATACACGCTA AAATAACTAGTTATAAGTTGAATCCGTCAATTGATTCCAAAATTGAATG GACTGGGATGGTCTATAATATATCCCTAAAAATTATGGCATCAAGACG TGGCAAACATGTATAACAAATGTACAGAAGGAACATACGACATATCCGCT TTCCAAAGAATGATTGCTATCTGGTTAAATTGAAACAAGGCATTAA TAAAGTGGAAAGAGTATTGACGGACTATGCGTGAAGTAAAATTGGACCA CCGACTGTAACATTGACTGAATACGACGACCATATCAATTGATCGAGC ATCCGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAAGATTCTATTACAAACCGGGTGA CATGTTGATATCTACTGTTGATACGGTAACCTCACATTGGAGATTCT AAAGAACAGTACCATATGATATCGATGACTACGATTGACGTCTACAGGTT GCACCATAGACTTTGTCACACAGAAAAAGTGTGCGTGACAGCACAGGGAGC CACAGAAGGGTTCTGAAAAAAATTACTCCATGGAGTTGAAAGTATGCTG ACACCTAAAAGAGTGTATACATGCGCAATTGATCCAAAGAAGATGTT CCAATTCAAGGACAAAATGGCCAGAGTTATCAAGAGAAAATTAAACAA GTCTCAATCTATTAACTAAATTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTACC ACTTTCTAGCATGCTTAACCTGACTAAATTCTAA |
| 25 | B18R | >NC_006998.1:177306-179030 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGAGTCGTCGTCTGATTATGTTAAATATCAACCGCGAATCAACTCATA AAATACAAGAGAATGAATATATACATATTAGTCATTGCAATATAGACCA TACTTCTACAGAACTTGTAGTTAAAGACTATGATCTAACAGACGAA CAACCTGTAACGGGTACTGCACACTACACTGCTATTGTTATAATTACT TTACAAACGATGTACTGAAGATATTAAATCATGGAGTGGATGTAACGAT GAAAACAGTAGCGGACGTATGCCGTGTTATATTGCTTAACAGATGTTGC AATATTCAACATGATGTAATGATAGATGATAGACAAAGATAAAAACACT |

10

20

30

40

50

【表4-6】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|----------|--|
| | | TATTACATAGAGACTATTCCAACCTATTACTAGAGTATATAAAATCTCGTTA CATGTTATAAAGGAAGAGGATATCGATGAGAACATAGTATCCACTTTATTA GATAAGGGAAATCGATCTAACCTTAAACAAGACGGATATACAGCGTACATT ATTATTATTGTGTCGACACGTTTATAAACCAAGCAGGTGAGTGAGAAAACC GATAACGATAAAAAGGCCAAGCGAATTATTCTTGTATACAAACATGGA GCTAACTAAACCGCTTAGATAATTGTGGAATACACCATTCCATTGTATC TTAGTATTGAAATGTGATAATATTCATATGACTAAATGCTTTGACTTT TAATCGAATTTCGAAATATGTAATAATCATGGATAACGCCATACATG TATATAACTTCCGACTACATACAACAGATATTCTTGTATGTTATACATC ACTATGAAACAATGTTGAGAAATGCCGATAGATGAGCGTGTATAATCGT ATTGAGTTTATCAAACATATTCTACACGCTCTGCAGATTCGATAACTTAT TTGATGAATAGGTTAAAAATATAGATATTATACCCGCTATGAAGGAAAGA CATTATTACACGTAGCATGTGAATATAAATACACAGTAATAGATTATCT TATACGTATCAACGGAGATATAATGCGTTAACCGACAATAACAAACACGCT ACACAACTCATTAGATAACAAAGAAAATTCCCATATACCATTAATTGTT TACTGTATACACTAGATATTGTGAGATAAGAATGTGATAAGATCGTTGGT GGATCAACTTCCATCTCACCTATCTCGATATAAAATATTGAGAAATT ATATCCTACTGTATACTTTAGATGACACATTTTACAATAGACACGTTAGGA ATCGCGATTCTAAACGTTATCGATACGCTTTCAAATACATGCGTTGA TAAATACGATGGTATAATAACTAAATGTCTAAAGAAACAATTGCTCAA CTATCCACTGTTAGACACTACACTATGCACTTTAAGATGCCATAATT CGAAAAAGTTAAGAAGACCTCACCGAGTTAAAAAAATAATAACGATAA GTCCTTAAATATATTCTAAATATTGATGAGAGATACTTAAATGTATAT TATAAGATATGTACGTCAAAGGTATATGATAACTATTCCGTGTTCA CAGATAAAATTGTCATAACATTACTACCTTCAGAAATTATACGAAAT ATTATACATGCTGACAATTAAACGATTTATAATATACGTATCCACCTACC AAAGTATAG |
| 26 | SPI-1 | >M24217.1 ワクシニアウイルスセリンプロテアーゼインヒビター スーパーファミリー遺伝子 SPI-1 TCACATAATCTATTAGAGATCGAGTCATGCACGATTATATAAGTAATACAT ATATTGATCTTGAGTTAGATATTATAGATCGTTGGATGGATTGATAT CAATGGTTACTTGAAGGACGTCACCAACTTCATGCGCTATACAACATAAC TTCACACTGAGTTGCTAAGTACTTATAGATCGAGGAGCTGATATAGTCGTC CCAACACATTGATTATACATCAGTACATACAGTAAATAGCATAGATATGGAG GAGGATACAAATTCTCAAATAAAGTTAAAGTACAACACTGCAATAATA TATGGGAAACATTACCTAACTTCTGGACTGGAACCTATAAATCAGGCGTGGT CTCGCATAAAGATGATATATGTTGTATGCGCATCAAAGATGAAAAAAAT GTTAAAACCTGTATATTAGATATAACACGAATACGTATAACGGATGGGAAT TGGTCACGACAGAAAGCAGATTATCAGCTCTGCATACTATTCTTATAA CAATACCATATGATGTTACATTGTTATGAATCGTATATGTTACAAGATACA TTAATGTTACACTCGCAATGGAATCATATGTTGTCATCAACATTGCAATA GTTATATCATGTACAATATACTACCCATCTACTAAATATAATAGAATAAAAT AAATGAGTATGTCATTAGATAACGATTGATTGTTTATTAACCGCTTCA TCTTATATCTTGTCTACGGAAACCTATATTAGAAACATCTACTAACGATT TTTTATGCTTCGATTATAATGGTATGTAATGATTGATTGATTGTCAGC ACCAATTGTTAAGTGAATACGGGTACAAACATAAAACTGAAGTTAAC TTATTTATTTATGATATATCGTTATTGTTGGTCTATACCATGGATATCT TTAAAGAACTAATCTTAAACACACGGATGAAATGTTGATTCTCCAGT TTCTATTTATCTACTTTCTATTCTAAATCATGGAGCAGCTGGTCTACA GCTGAACAACTATCAAATATATAGAGAATATGAAATGAGAATAACCCGATG ACAATAATGACATGGACGCTAGATATTCCGTTGTCGACACTAGCTACCGC AAATAAAATATACGGTAGCGATAGTATCGAGTTCCACGCCCTCTTACAA AAAAAAAGACGATTTCAAACCTGTAAACTTATAATGCTAACCAACAA AGGAACATCAACGAATGGGTTAAGACAATGACAAATGGTAAATTAA CTTATTGACTAGTCCGCTATCCATTAAACTCGTATGACAGTTGTTAGCGC GTCCATTAAAGCAATGTGAAATATCCATTCTAAACATCTACATATA CAGACAAGTTATTTCTAAGAATATAGTACCATATTAAATGAATTTCGGAGGA |

10

20

30

40

50

【表4-7】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|----------|---|
| | | <pre> TTCTCTATTATCGATATCCATACGAGGGAACTCTAGTATGTAATTATAC TACCGGACGACATAGAAGGTATATAACATAGAAAAAAATATAACAGATGA AAAATTAAAAATGGTGTGGTATGTTATCTACTAAAAGTATAGACTTGTAT ATGCAAAGTTAAAGTGGAAATGACAGAACCGTATAATCTGGTACCGATT TAGAAAATTAGGACTTACTAATATTCGGATATTATGCAGATTTAGCAA GATGTAATGAAACTACTGTAGAAAAATTCTACATACAGACGTTTATA GATGTAATGAGGAGTACAGAACGATCGCCGTTACAGGAGTATTATGA CTAACCTTCGATGGTATATCGTACGAAGGTCTACATAAAACCATCCATT GTACATGATTAAGACAACAGACAGACGTTACACTTTATAGGGAAATACTGC TATCCGCAATAAATATAACAAATAGACTTTATCACGTTATCTATGTCTA AATATTACAAATAGTAATAGTATAAACTAAAGCTGATAATACTAAAAAAAT AATAATATCATTACAATTAATAGTATAAACTAAAATTAACAAATCGTTA TTATAAGTAATATCAAATGATGATATAACGGTAAATAGCGTGTCTTATATT CGTACTTCATCCATCGCTAGTCCACTTTATTCGGTATTCACCCATT TCGGAAGATAATCGTCAATAGTGTAGGGTATTAGTTCCTGTTAGAG ATGACAAAAAGACTATACGGTAACTTCTCACTTAATAACTACACTATCGA TACCAAGACTGGACTATCGCCGTTACATACACACCTGATGGTTGGATATA CCATTGACTAATATAACTTATTGGTCAGGTTACTATAGGCTGTCATTGT TCAAATCAGAGTCTGAGGATATTTCCAAAAGAAAATGAGTATTCTAGGTGT TTCTATAGAATGTAAGAAGTCGTCGACATTACTTACTTTTGACCGTGC AAAATGACTCGAGTATTAAATAAATTCCAGATAGGCTTATTCAGGAG ACTCTTAAAGCGTTATGTAACAAATGACTTATAAAACTAAAGCTGG AGAGACTGATTACACGTAACCTCTAAATGGGGTTGCCTGCATACTATCGT AATGGGGTGCATGGTTATTGATTAGTATATCCTTATTCTTTTATT ACACAAAAAGAACATTAAATAAACATGAAACCACTGTCTAAATGTAATTAT GATCTTGTATTAGATGAAGATCAGCCTTGGAGGATTAAACAGTATGT TTAATATGAAAAAAATAACATAACATTTGAGATTAAGCGCTATTGTGC AAGATTATATTAGAATCAAATTAAATCTTCATACGAGAAAATAACGACATA CGTCGTCAACAAATTAAACTTTTATTAGTA ACTAGCTTATAGAACTTGTCTATTGTTATGTTCTAAAACGGG </pre> |
| 27 | SPI-2 | <pre> >M24218.1 ワクシニアウイルスセリンプロテアーゼインヒビター スーパーファミリー遺伝子 SPI-2 TCCATGGAAAACGAAAGTAGTATAAAAGTAATAAAACAAAAAAAGAATAT AAAAAAATTATAGCTACTTTCTTGAGGACTGTTTCCTGAAGGAAATGAAC CTCTGAAATTAGTTAGATATAGAATTAGTATACACGTTAGATTATTCTCA AACTCTAATTATGACAGACTACGTAACACTGTTATACAAGATTGAAATTAT ATTCTTTTTTATAGTGTGGTAGTGTACGGATATTAAATTAGACTA TCTCTATCGCCTACACGACCAATATCGATTACTATGGATATCTCAGGGAA ATCGCATCTTCTATGAAAGGAGAGAATGATTCTTCTCCAGCGTCAATCT CGTCAGTATTGACAATACTGTATTATGGAGCTAATGGATCCACTGCTGAACA GCTATCAAATATGTAGAAAAGGAGGAGAACATGGATAAGGTTAGCGCTCAA AATATCTCATTCAAATCCATAAAAGTATATGGCGATATTCTGCCGTGT TTAAGGATCTTTGAGAAAATGGCATAAGTTCAAATGTTGACTT CACTGATTGTCGCACTATAGATGCAATCAACAAAGTGTGAGAATCTTACT GAGGGAAAATCACTTGGATGAACCTATTGCTCCTGATACCTGTC TCCTAGCAATTAGTGCCTATACCTAAAGCAAATGGTTGACGCCATTG AAAGGAATTACCGAGTATTACCTGGAGGAAATGGTA GATGTAAGTATGATGTCTATGTACGGCAAGGCATTAATCACCGCATCTGAA AGGAATCATTGGCAACTTTCAATCATAGAACTGCCATATGTTGGAGATAC TAGTATGATGGTCAATTCTTCAGACAAGATTGATGGATTAGAATCCATAGAA CAAATCTAACAGATAAAATTAAAGAAATGGTGTAACTCTGGAGCTA CGTTTATCGATGTTCACATTCCAAAGTTAAAGGTAACAGGCTCGTATAATCT GGTGGATACTCTAGTAACACTCAGGACTGACAGAGGGTTCGGTCAACTGGA GATTATAGCAATATGTGTAACTCAGATGTGAGTGTGACGCTATGATCCACA AAACGTATATAGATGTCAATGAAGAGTATACAGAAGCAGCTGAGCAACTTG TGCACGGTGTCAACTGTGCAACAAATTACAAATGAGTTCTGTGTAGAT CATCCGTTATCTATGTGATTAGGCATGTTGATGAAAAATTCTTTCTGTTG GTAGATATTGCTCTCGACAACTAATTGTTAACCATTTTAAAGAATAG </pre> |

10

20

30

40

50

【表4-8】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|----------|--|
| | | AAAAAAACATGTGGTATTAGTCAGGTCGTTATTCTTCCAATTGCAATTGGTA AGATGACGCCAACTTAGTACCCACGTCTTCACCAAGCAGCACTGTGGATG TGACAGACTGACAGTATT |
| 28 | B15R | >NC_006998.1:174585-175034 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGACGGCCAACCTTGTACCCACGTCTTCACCAACAGCACTGTGGATGTG ACAGACTGACAGTATTGATGACGTACAGACAATGTTGACTGAATATATTAA TTGGTCGTCTATGCATACCGCAACAGGCAATGCGCTGGACAAATTGATTC ACACTCCTCTCTTGTAGAGATGATGCGGAATTAGTGTTCATCGACATTGCG AGCTGGTAAAAAATATGCCGTGGATGATGTCAGAGATTGTGAGAAATCAT CCGGTTATATACCGGATGAGCAAAACCATCAGAGAGATTGCGGCAATC ATCGGACTTGTGCATATGCTGCTACTACTGGGAGGTGAAGACCATCCCA CTAGTAACAGCTGAACGCAATTGTTGTGATGCTTGAGATGCTCAATTACGT GGATTATAACATCATATTCCGGCGTATGAATTGA |
| 29 | VGF | >S61049.1 VGF= 成長因子 [ワクシニアウイルス、LIVP、 ゲノムの、423 nt] ATGTCGATGAAATATCTGATGTTGTTGCTGCTGCTATGATAATCAGATCAT TCGCGATAGTGGTAACGCTATCGAACGACATGCGAGAAATTACAAACGC TACAACAGATATCCAGCTATCAGATTATGCGGCCAGAGGGAGATGGATAT TGTTTACACGGTACTGTATCCACGCTAGAGATATTGACGGTATGTTGTA GATGCTCTCATGGTTATACAGGCTATAGATGTCAGCATGTTAGTATTAGTAGA CTATCAACGTTCAAGAAACCCAAACACTACAACGCTATATACCCATCTCCC GGTATTGTCGTTGTTAGGCTATTACGTTATTACGTGTTGTTATT CTGTTTATAGGTTCACTCGACGAACAACTACCTATACAAGATATGGTTGT GCCATAA |
| 30 | E3L | >NC_006998.1:c48352-47780 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGTCTAAATCTATATCGACGAGCGTTCTAACCGCAGAGATTGTGTGAGG CTATTAAACCATGGAAATCGAAGGAGCTACTGCTGCACAACTAACTAGACA ACTTAATATGGAGAACGGAGAAGTTATAAAAGCTCTGTACGATCTTCAACGT AGTGCTATGGTGTACAGCTCCGACGATATTCTCCTCGTTGGTTATGACAA CGGAGGCGGATAAGCCGGATGCTGATGCTATGGCTGACGTCTAAAGATGA TGTATCCCGCAGAAATCAATGAGAGAGGATCATAAGTCTTTGATGATGTT ATTCCGGCTAAAGGATATTGATTGGAAAGGTGCTAACCCCTGTCACCGTTA TTAATGAGTACTGCAAATTACTAGGAGAGATTGGTCTTCTGTTGATGAACT AGTGGGGCTAGTAACCTCTCCTACATTATGCTGTTGACGACATCGACGGA AGAGTATTGATAAGGCAGATGGAAATCTAAACGAGATGCTAAAATAATG CAGCTAAATTGGCAGTAGATAAACTCTTGGTTACGTACATTAGATTCTGA A |
| 31 | K3L | >NC_006998.1:c27572-27306 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGCTTGATTTGTTATTGTTGCTGCCAATGCGGGTGTGTAATAAAGGGCA GAGTATACGAGAAGGATTATGCTCTATATATTATCTTTGACTATCCTCA CTTGAAGCTATCTGGCAGAGAGTGTAAAGATGCTATGGTAGATATGTT GAATATAGGGATAAACTGGTAGGGAAACTGTAAAGTTAAAGTGTGATTAGAG TTGATTATACAAAGGATATAGATGTCATTACAAAGGATGTGAGACATCA TCAATAA |
| 32 | A41L | >NC_006998.1:c150164-149505 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGTAACCGTTAGTATTGTTATTGATGTTGATGCTACCAATTAGTTTCAAA CAGTGTATGATGATAAAATCGGTATGCGATTCTGACAATAAAGAATATATGG AATAGAAGTTATGTTAGAAGCAACGCTAGACGAACCCCTCAGACAAACACG TGTGAATCCAAAATCCATAAAATGGTGCATCTGATCAAACGGAGGATTAA |

10

20

30

40

50

【表4-9】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|-----------------------------------|---|
| | | ATATTTCTGTTGATCTATTAAACTGTTTCTTAATTTCATACAGTTGGTGT ATACACTAATCGCGATACCGTATACCGCAAGTTGCTAGTTGGATCCATGG ACTACGGAACCTATAAATTCTATGACCCATGACGATCTAGTAAAATTAAACAG AAGAATGTATAGTGGACATTATTAAATGTGAAGTGGATAAAACAAAGGA TTTCATGAAAACCTAACCGTAATAGATTAAAACCAAGAGACTTAAAACTGTT CCTCCTCTAATGTAGAGAACATGATAGAACTACAGTCTGACTATTGCGTAA ACGATGTGACTACATACGTAAAATATACGATGAGTGTGAAACATTAAACA GCATTCCATTCCAACACTAAGAGATTATTTACCAAGAATGGTCAACCA CGTAAAATATTAAAGAAAAATTGATAATTGTTAA |
| 33 | K7R | >NC_006998.1:29832-30281 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGGCGACTAAATTAGATTATGAGGATGCTGTTTTACTTGTGGATGATG ATAAAATATGATGCGACTCCATCATCGATCTAATAGATGAATATATTAC GTGGAGAAATCATGTTATAGTGTAAACAAAGATATTACCAAGTTGTGAAAGA CTGTACAAGGAATTGATGAAGTTCGATGATGTCGCTATACGGTACTATGGTA TTGATAAAATTAAATGAGATTGTCGAAGCTATGAGCGAAGGAGACCACTACAT CAATTTCACAAAAGTCATGATCAGGAAAGTTATTGCTACCATAGGAATA TGTGCTAAAATCACTGAACATTGGGATACAAAAGATTTCAGAATCTAGAT TCCAATCATGGGAAACATTACAGATCTGATGACCGACGATAATATAAACAT CTTGATACTTTCTAGAAAAAAATTGATTGA |
| 34 | N1L | >NC_006998.1:c22172-21819 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGAGGACTCTACTTATTAGATATTCTTGAGAAATGACAACGATCAA CCTATTATAATGATGATTTAAAAGCTTATGTTGTGGATGAATTGGTAGA TGACGGCGATGTATGATTGATAAGAACATGAGAATGACGCTGTCCGAC GGTCATTGCTAGATAGATTGAACTAACCGATTAATATAGAACAGCTA AGCGAACATGATCGTATTAGTGCCTAAAGTGGCTAGAGACATTGGTAACGTT AGAAAATTAGATGGGAAAGTCACTCACCATACTTTAGGATGATTGAAACA TATTGATGATCTAATGATTGATCTATGGTAAAAATAA |
| 35 | A52R | >NC_006998.1:158743-159315 ワクシニアウイルス、完全ゲノム ATGGACATAAAGATAGATATTAGTATTCTGGTATAAATTACGGTGACTA CTAGGAGGGAAAATGAAGAAAAGAAAAATATCACCTCTCCAAAAGAAA AACTACTGATGTTATCAAACCTGATTATCTGAGTACGATGACTGTAGATA GAGATGAGATGTTACTATTCTAGAGGAATTATTGATGACAGAGGTCTATT AGGCCTCAGAATAAAATGGACACTCTTAAACGAATTAAAAATTGAC AATGATGCGGAAGAACAAATTGGTACTATAGAAGAACTCAAGCAGAAACTTA GATTAAATTCTGAAGAGGGAGCAGATAACTTTATAGATTATATAAGGTACA AAAACAGGATATCGTCAAACCTACTGTATACGATTGCAATATCTATGATAGGA TTGTGTGATGCGTGGTAGATGTTGGAGAAATGAGAAACTGTTCTAGAT GGAAATATTGTTACGAGCTTAAACTGTTATTAAATGATCACATGCTGATA TAAGATAAAATCTATACTGCAGAATAGACTAGTATATGTGAAATGTCTAG |
| 36 | PH-20 | MGVLKFHKIFFRSFVKSSGVSVQIVFTFLIPCCLTINFRAPPVIPNVPFLWA WNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGGVTIFYVDRLGYYPYIDS ITGVTNNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEERPTWAR NWKPDKDVKNRSIELVQQQNVLQLSITEATEKAKQEFKAGKDFLVEТИKLGK LLRPNHLWGYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAAATLYVRNVRREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQV LKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNP YIINVTLAAKMCMSQVLQCQEKGVCIRKNWNSSDYLHLPDNFAIQLEKGGKFT VRGKPTLELEQFSEKFYCSCTLSCKEKADEVKDTDAVDVCIADGVCIDAF LKPPMTEEEPQIFYNASPSTLSATMFIVSILFLIISSVASL |
| 37 | ヒアルロニダーゼ (<i>Bos taurus</i>) | MRPFSLEVSLLHLPWAMAHHLLPVCTFLNLLSMTQGSRDPVVPNQPFTTIWN ANTEWCMKKHGVVDISIFDVVTNPQGTFRGPNTMIFYSSQLGTYPPYTSAG EPVFGGLPQNALSNAHLARTFQDILAAAMPPEPRFSGLAVIDWEAWRPRWAFNW |

10

20

30

40

50

【表4-10】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|--|
| | | DTKDIYRQRSRALVQKQHPDWLAPRVEAAAQDQFEGAAEWMAGTLKGQALRPQGLWGFYNFPECYNYDFKSPNYTGRCPNIICAQNDQLGWLGQSRALYPSIYLPAALEGTKKTQMFVQHRVAAEAFRVAAGAGDFKLPVLPYMQLFYDMTNHF LPAEELLEHSLGESAAQGAAGVVLWVSWLSTSTKESQAIKEYVDTTLGPSIL NVTSGARILCSQVLCSGHSRGCARRPSYPKARLILNSTSFSIKPTPGGGPLTLQ GALSLEDRLRMAVEFECRACYRGWRGRTRCEQWMW |
| 38 | ヒアルロニダーゼ (<i>Bos taurus</i>) | MRMLRRRHISFRSFAGSSGTPQAVFTFLLLPCCLALDFRAPPLISNTSFLWA WNAPVERCVNRRFQLPPDLRLFSVKGSPQKSATGQFITLFYADRLGYYPHID EKTGKTVFGGIPQQLGNLKSMEKAKNDIAYYIPNDSVGGLAVIDWENWRPTWA RNWKPKDVRDESVELVLQKNPQLSFPEASKIAKVDFTAGKSFMQETLKG KLLRPNHLWGYYLFPDCYHNHNQPTYNGNCPDEKRRNDDLEWLWKESTAL FPSVYLNIRLKSTQNAALYVRNRVQEAIRLSKIASVESPLPVFVYARPVFTD GSSTYLSQGDLVNSVGEIVSLGASGIIIMWGSINLSSMQSCMNLGTYLNTTL NPYIINVTLAAKMCSCQLCHNEGVCTRKHWNSSDYLHLPMNFAIQTGEGGKK YTVPGTVTLEDLQKFSDFYCSYCNLSCKRVDIKNVHSVNCMAEDICID SPVKLQPSDHSSSQEASTTFSSISPSTTATVSPCTPEKHSPECLKVRSE VIPNVTQKACQSVKLKNISYQSPIQNIKNQTTY |
| 39 | ヒアルロニダーゼ (<i>Bos taurus</i>) | MGMFRRRHISFRSFAGSSGTPQAVFTFLLLPCCLALDFRAPPLISNTSFLWA WNAPVERCVNRRFQLPPDLRLFSVKGSPQKSATGQFITLFYADRLGYYPHID EKTGKTVFGGIPQQLGNLKSHEKAKNDIAYYIPNDSVGGLAVIDWENWRPTWA RNWKPKDVRDESVELVLQKNPQLSFPEASKIAKVDFTAGKSFMQETLKG KLLRPNHLWGYYLFPDCYHNHNQPTYNGNCPDEKRRNDDLEWLWKESTAL FPSVYLNIRLKSTQNAALYVRNRVQEAIRLSKIASVESPLPVFVYARPVFTD GSSTYLSQGDLVNSVGEIVSLGASGIIIMWGSINLSSMQSCMNLGTYLNTTL NPYIINVTLAAKMCSCQLCHDGGVCTRKHWNSSDYLHLPMNFAIQTGEGGKK YTVPGTLTLEDLQKFSDFYCSYCNLSCKRVDIKNVHSVDCMAEDVCID AFLKPP |
| 40 | ヒアルロニダーゼ (<i>Vespa vulgaris</i>) | SERPKRVPNIYWNVPTFMCHQYDLYFDEVTFNFIKRNSKDDFQGDKIAIFYD PGEFPALLSLKDGYKKRNGGPQEGNITIHLQKFIENLDKIVPNRNFGIG VIDFERWRPIFRQNWNMKIHKNFSIDLVRNEHPTWNKKMIELEASKRFEKY ARFFMEETLKLAKKTRKQADWGYGGYPYCFNMSPNNLVPEDVTAMHENDKM SWLFNNQNVLPLPSVYVRQELTPDQRIGLVQGRVKEAVRISNNLKHSPKVL WWYVYQDETNFLTEADVKKTFQEIVINGGDGIIWGSSDVNSLSKCKRLQ DYLTTVLGPIAINVTEAVN |
| 41 | ヒアルロニダーゼ (<i>Vespa vulgaris</i>) | DRTIWPKGFSIYWNIPHTFCHNFGVYFKELQFNIKYNNSMNNFRGETISLF YDPGNFPMSVLLKNGTYEIRNEGVPKGNLTIHLQFTKELDEIYPKKIAGG IGVIFHNWRPIFRRNWNVLKNDKISIDLVRKEHPTWNKKMIELEASKRFEKY TSAKIFMEETLKLAKKTRKQADWGYGGYPYCFNMSPNNLVPEDVTAMHENDKM KMSWLFNNQNVLPLPSIYLNKVLKPDKEIHLVQERLKEAIRISKNFKHLPKVL PYWWYQDETNFLTEADVKNTFKEILTNAGDIIIWGSSDVNSLSKCKRLQ LKEYLMKILGPIAFKVTAVKENTPLNF |
| 42 | ヒアルロニダーゼ (<i>Apis mellifera</i>) | MSRPLVITEGMMIGVLLMPLAPINALLGFVQSTFDNNKTVREFNVWNVPTF MCHKYGLRFEVSEKYGILQNWMDKFRGEEIAIILYDPMFPALLKDPNGNVV ARNGGPQQLGNLTKHQVFRDHLLNQIPDKSFFPGVGVIDFESWRPIFRQNWA SLQPYKKLSSVEVVRREHFWDQDQRVEQAEKRRFEKYGQLFMEETLKAAKRMR PAANWGYYAYPYCYNLTPNQPSAQCEATTMQENDKMSWLFESEDVLLPSVY RWNLTSGERVGLVGGGRVKEALRIARQMITSRKVLPYWWYKYQDRRTDLSR ADLEATLRKITDLGADGFIIWGSSDINTKAKCLOFREYLNNELGPAVKRIA LNNNANDRLTVDVSDQV |
| 43 | ヒアルロニダーゼ <i>Dolichovespula maculata</i> | SERPKRVPNIYWNVPTFMCHQYGLYFDEVTFNFIKHNSKDDFQGDKISIFYD PGEFPALLPLKEGNYKIRNGGPQEGNITIHLQRFIENLDKTYPNRNFGIG VIDFERWRPIFRQNWNMMIHKKFSIDLVRNEHPTWDKKMIELEASKRFEKY ARLFMEETLKLAKKTRKQADWGYGGYPYCFNMSPNNLVPDCDATAMLENDKM SWLFNNQNVLPLPSVYIRHELTPDQRVGLVQGRVKEAVRISNNLKHSPKVL WWYVYQDDNTFLTEADVKKTFQEIAINGGDGIIWGSSDVNSLSKCKRLR EYLLTVLGPIITVNVTETVN |

10

20

30

40

50

【表4-11】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|---------------------------------------|---|
| 44 | ヒアルロニダーゼ <i>Polistes annularis</i> | YVSLSLSPDSVFNIIITDDISHQILSRSNCCERSKRPKRVFSIYWNVPTFMCHQYG MNFDEVTDNFNIKHNSKDNFRGETISIYYDPGKFPALMPLKNGNYEERNGGP QRGNITIHLQQFNEQDLDKMPDKNFGGIGVIDFERWKPIFRQNWGNTIEHKK YSIELVRKEHPKWSMIEAEATKFEKYARYFMEETLKLAKKTRKRAKWGY YGFPCYCNVTPNNPGPDCDAKATIENDRLSWMYNNQEILFPSVYVRHEQKPE ERVYLVQGRIKEAVRISNNLEHSPSVLAYWWYVYQDKMDIYLSETDVEKTFO EIVTNGGDIIIWGSSSDVNSLSKCKRLREYLLNTLGPFAVNVTETVNGRSS LNF |
| 45 | ヒアルロニダーゼ <i>Mus musculus</i> | MRAGLGPPIITLALVLEVAWAGELKPTTAPPIFTGRPFVVAWNVPTQECAPRK VPLDLRAFDVKATPNEGFFNQNITTFFYDRLGLYPRFDAAGTSVHGGVPQNG SLCAHPLMILKESVERYIQTQEPGGLAVIDWEERPVWVRNWQEKDVYRQSSR QLVASRHPDWPSDRVMKQAYEFEFAARQFMLNTLRYVKAVRPQHLWGFYLF PDCYNHDDYVQNWESEYTRGCPDVEVARNDQLAWESTALFPSPVYLDLTLAS SVHSRNFVFSFRVREALRVAHTHHANHALPVYVFTRPTYTRGLTGLSQVDLIS TIGESAALGSAGVI FWGDSEDASSMETCQYLNLYTQLLVPYIVNVSWATQY CSWTQCHGHGRCVRRNPSANTFLHLNASSFRLVGEHTPSEPQLRPEGQLSEA DLNYLQKHFRCQCYLGWGGEQCQRYKGAAGNARAWAGSHLTSLLGLVAVA LTWTL |
| 46 | ヒアルロニダーゼ <i>Mus musculus</i> | MRAGLGPPIITLALVLEVAWAGELKPTTAPPIFTGRPFVVAWNVPTQECAPRK VPLDLRAFDVKATPNEGFFNQNITTFFYDRLGLYPRFDAAGTSVHGGVPQNG SLCAHPLMILKESVERYIQTQEPGGLAVIDWEERPVWVRNWQEKDVYRQSSR QLVASRHPDWPSDRVMKQAYEFEFAARQFMLNTLRYVKAVRPQHLWGFYLF PDCYNHDDYVQNWESEYTRGCPDVEVARNDQLAWESTALFPSPVYLDLTLAS SVHSRNFVFSFRVREALRVAHTHHANHALPVYVFTRPTYTRGLTGLSQVDLIS TIGESAALGSAGVI FWGDSEDASSMETCQYLNLYTQLLVPYIVNVSWATQY CSWTQCHGHGRCVRRNPSANTFLHLNASSFRLVGEHTPSEPQLRPEGQLSEA DLNYLQKHFRCQCYLGWGGEQCQRYKGAAGNARAWAGSHLTSLLGLVAVA LTWTL |
| 47 | ヒアルロニダーゼ <i>Mus musculus</i> | MIMHLGLMMVVGLTLCLMHGQALLQVPEHPFSVWWNPSARCKAHFGVHLPL DALGIVANHGQHFHGQNIISIFYKNQFGGLYPRGTAHNGGIQPAVSLDH LARAHAHQILHSLGSSFAGLAVLDWEWEYPLWAGNWGPHRQVYLAASWWTQQ MFPGLDPQEQLHKAHTSFEQAARALMEYTLQLGRTLRPSGLWGFYRYPACGN GWHKMASNYTGHCHAATTQNTQLRWLWAASSALFPsiYLPPRLPLAYRQAF VRHRLEEAFRVALLEHSHPLPVLAYSLRTHRSGRFSLDDIMQTIQVSAAL GTAGVVLWGDLSFSSSEEKCWRLDYLVGTLGPYVINVTKADMACSHQRCHG HGRCAKDPGQMEAFLHLPDDSLGAWNNSFRCHCYSWAGPTCLEPKP |
| 48 | ヒアルロニダーゼ <i>Rattus norvegicus</i> | MGELOFKWLFWRSFAESGGTFQTVLIFLFIPIYSILTVDYRATPVLSDTTFVWW WNVPTEACVENVTEPIDLSFFSLIGSPRKTAGQPVTLFYVDRRLGNYPHIDA QQTTEHHGGIPQKGDLLTTHLVAKADEVERYIPTDKGLAIIDWEERWRPTWMRN WTPKDYLIRNKSIELVQAADPAINITEATVRAKAOFEGAAKEFMEGTLKLGKH IRPKHLWGFYLFPCDVKNNKEQVDNYDGQCPDVKRNDDLDWLWKESTGLYP SVYKKDLSSRKATLYVRYRVLESIRVSKVSDESNPVPiFVYIRLVLFTDHV SEYLLLEDDLVNTGEIWAQGTSGIIIWADAMS LAQRSAGCPILRQYMKTTLN YIVNVTLAAKMCSSQTLCKEKGMCSSRKTEESSDAYLHLDPSSFSINVTEAGKYE VLGKPEVKDLEYFSEHFKCSCFSKMTCEETSDMRSIQDVNCMGNVCIKAT LGPNNSAFHLLPGKGLLLMTTLAHLHHLPHDIFVFPWKMLVSTP |
| 49 | ヒアルロニダーゼ <i>Sus scrofa</i> | MAAHLLPICTLFLNLLSVAQGSRDPVVLNRPTTITWNANTQWCLKRHGVDVD VSVFVVVNPQGTFRGPNMIFTYSSQLGTYPPYTSAGEPVFGGLPQNASLDV HLNRTFKDILAAAMPESNFSGLAVIDWEAWRPRWAFNWDAKDLYRQRSSRALVQ KQHPDWPAWPVEAAAQDQFQEAAQTMAGTLKLQGTLRPHGLWGFYGFPDCY NYDFQSSNYTQGCPGVSAQNDQLGWLWGQSALYPSIYLPSALEGTNKTQL YVQHRVNEAFRVAAGDPNLPVLPYQAIFHDMTNRLSREELEHSLGESAA QGAAGVVLWVSWENTRTKESCSQSIKEYVDTTLGPFIlnVTSGALLCSQAVCS GHGRCVRRPSHTEALPILNPSSFSIKPTPGGGPLTLQGALSLKDRVQMAEEF |

10

20

30

40

50

【表4-12】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|---|
| | | QCRCYCPGWRGTWCEQQGTR |
| 50 | ヒアルロニダーゼ <i>Sus scrofa</i> | MTMQLGLALVLGVAMCLGCGQPLLRAPERPFCVILWNVPSARCKARFGVHLPL EALGITANHGQRFHGQNITIFYKSQLGLYPYFGPRTGTAHNGGI PQAVSLDHH LARAAYQIHLRSLRPGFTGLAVLDWEWCPLWAGNWGRRQAYQAASCWAQRV YPNLDPQEQLCKARAGFEEAARALMEDTLRLGRMLRPHGLWGFYHYPACGNG WHGTASNYTGHCHAALARNTOLYLWAAASSALFPSIYLPPGLPPAYHQAFV RYRLEEAFRVALVGHFPHPLPVAYARLTHRNNSGRFLSQDELVQTIGVSAALG ASGVVLWGDLFSSSSEECWHLRGYLVGTLGPyVINVTRAAMACSHQRCHGH GRCAWQDPGQLKVFLHLPGGSPGAESFSCRCYWGAGPTCQEPRPELGPE EAT |
| 51 | ヒアルロニダーゼ <i>Rattus norvegicus</i> | MKPFSPEVSPDPCPATAAHLRTYTLFLTLELAQGCRGSMVSNRPFITVWN ADTHWCLKDHDGVVDVSVFDDVANKEQNFQGPNTI FYREELGTYPYYPTG EPVFGGLPQNANLTHLAHAFQDIAKAMPEPDFSGLAVIDWEAWRPRWAFNW DSKDIYQQRSMELVRAEHFDWPELVEAEAQGQFQEAAEAWMAGTLQLGQVL RPRGLWGYGGFPDCNYDFLSPNYTGQCSLSIHQDNDQLGWLWNQSYALYPS IYLPALMGTGKSQMVYRVQEAFFRLALVSRDPHPIMPYVQIFYEKTDYL LPLEELEHSLGESAAQGAAGAVLWISSEKTSTKESQAIKAYMDSTLGPFILE NVTSAALLCSEALCSGRGRCVRHPSYPEALLTLSPASFSIEPTHDGRPLSLK GTLSLKDRAQMAMFKCRCYRGWSGEWCKQDM |
| 52 | ヒアルロニダーゼ <i>Rattus norvegicus</i> | MRAGLGPITLALVLEVAVASELKPTTAPPIFTGRPFVVAWNVPTQECAPRHK VPLDLRAFDVEATPNEGFFNQNITTFFYDRLGLYPRFDAAGMSVHGGVPQNG SLCAHPLMELKEAVERYIQTQEPAGLAVIDWEERPVWVRNWQEKDVYRQSSR QIVASRHPDWPSDRIVKQAOYEFEEFAARQFMLNTLRYVKAVRQPHLGWGFYL PDCYNHDYVQNWDTSYTGRCPDVEAQNDQLAWLWAENTALFPSVYLDKTLAS SKHRSNFVFSRVQEALRVAHTHANHALPVYVFTPTYTRRLTELNQMDLIS TIGESAALGSAGVIFWGSVYASSMENCONLKKYLQTIVPVIVNVSATQY CSWTQCHGHGRCVRNPSASTFLHLSPPSFRLVPGRTPSEPQLRPEGELSED DLSYLMQHFRCHCYLGWGGEQCQWNHKRAAGDASRAWAGAHLASLLGLVAMT LTWTL |
| 53 | ヒアルロニダーゼ <i>Rattus norvegicus</i> | MITQLGLTLVVGTLTCLVHVQALLQVPEFFPSVLWNVPSARCKTRFGVHLPL DALGIIANHGQRFHGQNITIFYKNQFGLYPYFGPRTGTAHNGGI PQAVSLDHH LAQAAHQIHLNLGSSFAGLAVLDWEWYPLWAGNWGTHRQVYQAASWAWAQQ MFDFDILNPQEQLHKAQTFGEQAARALMEHTLRLGQMLRPHGLWGFYRYPVCGN GWHNMSNYTGHCHPAITTRNTQLRLWAAASSALFPSIYLPPRLPPAYHQTF VRHRLEEAFRVALTGHAAHPLPVAYVRLTHRSSGRFLSLDDLMQTIGVSAAL GAAGVVLWGDLVSSEECWRLHDYLVGTLGPyVINVTKAATACSHQRCHG HGRCSWKDPGQMEAFLHQPDNNLGAWKSFRCRCYLGWSGPTCLEPKP |
| 54 | ヒアルロニダーゼ <i>Cavia porcellus</i> | MGAFTFKHSFFGFSFVECSGVQLTVFIFLLIPCCCLADKRAPPLIPNVPPLWVW NAPTEFCIGGTNQPLDMSFFSIVGTPRKNITGQSITLYYVDRLGYYPYIDPH TGAIVHGGLPQLMNLIQQHLRKSQRDILFYMPDTSVGLAVIDWEERPTWTRN WRPKDIYRNKSIELVKSQHPQYNSYAVAVAKRDFTGKAFMLETLKLGKS LRPSSLWGYYLFPDCNYTHFTKPNYDGHCPPIELQRNNNDLQWLWNDSTALYP SVYLTSLRVRSSQNGALYVRNRVHESIRVSKLMDDKNPLPIYVYIRLVFTDQT TTFLELDDLVHSVGEIVPLGVSGIIIWGSLSLTRLVSCIGLENYMKGTLPP YLINVTAAKMCQVLCNQGICTRKDWTNTYHLHNATNFDIELQONGKFW VHGKPSLEDLQEFSKNHCSCYTNVACKRDLVHNVRSVNCTANNICIDAV LNFFSLDDDEPPITDDTSQNQDSISDITSSAPPSSHILPKDLSWCLFLLSI FSQHWKYLL |
| 55 | ヒアルロニダーゼ <i>Oryctolagus cuniculus</i> | MGVLKFKHIIFFGSAVELSGVFQIVFIFLLIPCCCLTANFRAPPVIPNVPFLWA WNAPTEFCIGGTNQPLDMSFFSIVGTPRKNITGQSITLYYVDRLGYYPYIDPH HTGAIVHGRIPQLGPLQQHLTKLRQEILYYMPKDNVGLAVIDWEERLPTWLR NWPKPKDIYRIKSIELVKSQHPQYNSYATEKAKRDFEKAGKDFMEETLKLGR LLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYDKPNLYKGSCFDIEKKRNDLWLWKESTAL |

10

20

30

40

50

【表4-13】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|------------------------------------|--|
| | | FPSVYLTSRARSATALSKLYVVRNRVHEAIRVSKIPDDKSPLPNFVYTRLVF TDQIFQFLSHHDLVYTIIGEIVALGASGIVVWGSQSLARSMKSCLHLDNYMKT ILNPYLINVTAAKMCNQVLCQEQQVCTRKNWNPNDYLHLPNGNFAIQLGSN GTYKVDGKPTLTDLEQFSKNFQCSCTNLCERTDMNNVRTVNVCAENV IDTNVGPQAVTYAPKEKKDVAHILSNTTSINSSTMSLPFPRKHVSGCLLVL CMYSQYLNICYRLVAIGIQHGYYLK |
| 56 | ヒアルロニダーゼ <i>Ovis aries</i> | MWTGLGPATLALVLVVAWATELKPTAPPIFTGRPFVVAWDVPTQDCGPRHK MPLDPKDMKAFDVQASPNEGFVNQNITIFYRDRILGMYPHFNSGRSVHGGVP QNGSLWVHLEMLKGHVHEYIERTQEPAGLAVIDWEDWRPVWVRNWQDKDVYRR LSRQLVASHHPPDWPPERIVKEAQYEFEEAARQFMLETLLRFVKAFRPRHLWGF YLFPDCYHNDYVQNWEETYGRCPDVEVRNDQLSWLWAESTALFPSVYLEET LASSTHGRNFVQEARLVADFHANHALPVYVFTRTYSRGLTGLSEMD LISTIGESAALGAAGVILWGDAFTTSNETCRLKDYLTRSLVPYVVNVSWA AQYCSWAQCHGHGRCVRRDPNAHTFLHSASSFRLVESHAPDEPRLRPEGEL SWADRNHILQTHFRCQCYLGWGGEQCWDRRAAGGASGAWAGSHLTGLLAVA VLAFTWTS |
| 57 | ヒアルロニダーゼ <i>Ovis aries</i> | LYVRNRVREAIRLSKIASVESPLPVFVYHRPVFTDGSSTYLSQGDLVNSVGE IVALGASGIIMWGSNLNLTMQSCMNLGNYLNTTLNPYIINVTLAAKMCSCQV LCQEQQVCIR |
| 58 | ヒアルロニダーゼ <i>Ovis aries</i> | LDFFPAPPLISNTSFLWAWNAPAERCVKIFKLPPDLRLFSVKGSQPKSATGQF ITLFYADRLGYYPHIDEKTGNTVYGGIPQLGNLKNHLEAKKDIAYYIPNDS VGLAVIDWENWRPTWARNWPKPDVYRDESVELVILQKNPQLSFPEASKIAKVD FETAGKSFMQETLKLKGLLRPNHLWGYYLFPDCYHNNYNQPTYNGNCSDLEK RRNDDDLWKESTALFPSVYLNILKLKSTPKAAFYVRNRVQEAIRLSKIASV ESPLPVFVYHRPVFTDGSSTYLSQGDLVNSVGEIVALGASGIIMWGSNLNL TMQSCMNLGNYLNTTLNPYIINVTLAAKMCSCQVLCHEGVCTRQWNSSDYLH LNPMNFAIQTGKGGKYTVPGKVTLEDLQTFSDKFYCSCYANINCKKRVDIK NVHSVNVCMMAEDICIEGPVKLQPSDHSSSQNEASTTTVSSISPSTTATTVVS PCTPEKQSPCECLKVRCLEAIANVTQTCQGVWKWNTSSQSOSQSIQNIKNQTT |
| 59 | ヒアルロニダーゼ <i>Ovis aries</i> | DFRAPPLISNTSFLWAWNAPAERCIKIFKLPPDLRLFSVKGSQPKSATGQFI TLFYADRLGYYPHIDEKTGNTVYGGIPQLGNLKNHLEAKKDIAYYIPNDS GLAVIDWENWRPTWARNWPKPDVYRDESVELVILQKNPQLSFPEASKIAKVD ETAGKSFMQETLKLKGLLRPNHLWGYYLFPDCYHNNYNQPTYNGNCSDLEKR RNDDDLWKESTALFPSVYLNILKLKSTPKAAFYVRNRVQEAIRLSKIASV SPLPVFVYHRPVFTDGSSTYLSQGDLVNSVGEIVALGASGIIMWGSNLNL TMQSCMNLGNYLNTTLNPYIINVTLAAKMCSCQVLCHEGVCTRQWNSSDYLH LNPMNFAIQTGKGGKYTVPGKVTLEDLQTFSDKFYCSCYANINCKKRVDIK NVHSVNVCMMAEDICIEGPVKLQPSDHSSSQNEASTTTVSSISPSTTATTVSP TPEKQSPCECLKVRCLEAIANVTQTCQGVWKWNTSSQSOSQSIQNIKNQTT |
| 60 | ヒアルロニダーゼ <i>Pan troglodytes</i> | MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLLIPLPCCLTLNFRAPPVIPNVPFLWA WNAPSEFCLGFDEPLDMSLFSFIGSPRINTVGQDVTIFYVDRLGYYPYIDS ITGVTVNGGIQPKISLQDHLDKAKKDIITFYMPVDNLGMAVIDWEERPTWAR NWPKPDVYKNRSIELVQQQNVQLSILTEATEKAKQEFEEKAGKDFLVEТИKL LLRPNHLWGYYLFPDCYHNNHYKKPGYNGSCFCNVEIKRNDLSSLWNESTALY PSIYLNQQSPVAATLYVRNRVQEAIRVSKIPDAKSPLPVFVYTRIVFTDQV LKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSRMSKSCLLDNMAYTILNP YIINVTLAAKMCSCQVLCQEQQVCIKRNWNNSDYLHLPNDNFAIQLEKGGKFT VRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCSYTSLSCKEADVKDTDADVCIADGVCIDAF LKPPMETEESQIFYNASPSTLSATMPTIDLCDLYIVPTSYLIL |
| 61 | ヒアルロニダーゼ <i>Pan troglodytes</i> | MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLLIPLPCCLTLNFRAPPVIPNVPFL WAWNAPSEFCLGFNEPLDMSLFTLGMSPRINITGQGVTFIFYVDRLGYYP YIDLTGVTVHGGIPQKVSLQDHLDKSKQDILFYMPVDNLGMAVIDWEER RPTWARNWPKPDVYKNRSIELVQQQNVQLSLPQATDKAKQEFEEKAGKDFM |

10

20

30

40

50

【表4-14】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|--|
| | | LETIKLGRSLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYRKPGYNGSCFDVEIKRNDDLS WLWNESTALYPSIYLNTQQSVVVATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKNPLPV FVYARLVFTDQVLKFLSREELVSTLGETVALGASGIVIWGSLISITRSMKS CLLLDTYMETILNPYIINVTLAAKMCSQLCQEQQVGCIRKDWNSSDYLHL NPDNFDIRLEKGGKFTVHGKPTVEDLEEFSEKFYCSCTNLSCKEADVK DTDADVCIADGVCIDASLKPPVETEGSPPIFYNTSSSTVSTTMFIWRLE VWDQGISRIGFF |
| 62 | ヒアルロニダーゼ <i>Pongo pygmaeus</i> | MTTRLGPALVLGVALCLGCGQPLPQVPERPFSVLWNVPSAHCKSRFGVHL PLNALGIIIANRGQHFHGQNMTIFYKNQLGLYPYFGPKGTAHNGGIPQALP LDRHLALAAQYQIHHSLRPGFAGPAVLWEEWCPLWAGNWGRRAYQAASW AWAQQVFPDLDPQEQLYKAYTGFEOQAARALMEDTLRVAQALRPHGLWGFY HYPACGNWHMSMASNYTGRCHAATLARNTQLHWLWAASSALFPSIYLPPR LPPAHHQAFVRHRLEEAFRVALVGHLPVLAYVRLTHRRSGRFLSQDDLVQ TIGVSAALGAAGVVLWGDLSLSSSEECEWLHHDYLVDTLGPYGINVTRA MACSHQRCHGHGRCARRDPGQMEAFLHLWPDGSLGDWKSFSCHCYWGAG PTCQEPRILGPKEAV |
| 63 | ヒアルロニダーゼ <i>Macaca fascicularis</i> | MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLIPCCLTLNFRAPPIIPNVPFL WAWNAPSEFCLGKFNEPLDMSLFTLMSPRINVTGQGVITIFYVDRGLYYP YIDLTTGTVHGGIPQKVSLQDHLDKSQDILFYMPVNDLGMAMVIDWEEW RPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLPQATDKAKQEFKAGKDFM LETIKLGRSLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYRKPGYNGSCFDVEIKRNDDLS WLWNESTALYPSIYLNTQQSVVVATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKNPLPV FVYARLVFTDQVLKFLSREELVSTLGETVALGASGIVIWGSLISITRSMKS CLLLDTYMETILNPYIINVTLAAKMCSQLCQEQQVGCIRKDWNSSDYLHL NPDNFDIRLEKGGKFTVHGKPTVEDLEEFSEKFYCSCTNLSCKEADVK DTDADVCIADGVCIDASLKPPVETEGSPPIFYNTSSSTVSTTMFIVNIL FLIISSVASL |
| 64 | ヒアルロニダーゼ <i>Mus musculus</i> | MGELRFKHLFWGSFVESGGTFQTVLIFLIPCSLTVDYRAAPILSNTTFL WIWNVPTERCVGNVNDPIDLSFFSLIGSPRKTATGQPVTLFVYDRLGLYP HIDANQAEHYGGIPQRGDYQAHLRKAKTDIEHYIPDDKLGLAIIIDWEEW PTWLRNWKPKDNYRNKSIELVQSTNPGLSITEATQKAIQQFEAEGRKFME GTLHLGKFLRPNQLWGYYLFPDCYNKQDPKYDGQCPAVEKKRNDNLKW LWKASTGLYPSVYLLKKDLKSNRQATLYVRYRVVEAIRSKVGNASDPVPI FVYIRLVEFTDRTESEYLLLEDDLVNTIGEIVALGTSGIIIWADMSLAQRAAG CPLHKYMQTTLNPyIvnVTLAAKMCSQLCNEKGMCSSRKESSDVYLHL NPSHFDIMLTETGKYEVLGNPRVGDELYFSEHFKCSCFSRMTCKETSDVK NVQDVNVCVGDNVCIAKVEPNPAFYLLPGKSLLFMTTLGHVLYHLPQDI FVFPRKTLVSTP |
| 65 | ヒアルロニダーゼ <i>Arthrobacter sp.</i> | MTREFSRRTALKGAALSGLLAMVHGAHAAATANATLTPADFAGLRQRWVD QITGRKVVLVAGDNDFVTALAAALDKKARTAIDLLERSAGRITVFSDSL AKDTDLVTTHTRLATMATAWATPGSEHFADAGLAAIRAGLADANSLCYN ASKEEQGNWWSWEIGTPKALADTMVLLHAEATAAERAAYCAAIDHFVDPD WQQFPPKRKGKTSVGNRVDLQCQAVTIRSLVDEDAEKLTHAVAGLSEVWQ YVSAGNGFFTDSFQIQLHSTTPYTGSYGVVLLTGLSKLFALLGGTGAEVSD PSRDILFKTVEGSFAPFMVAGAMADSVRGRSISRESNTGFDLGA TIESI LLARAVDPVTTARRWRSCLAWINQNRKAPILADAGVGRITALVKELLAMG LTETDLPGGHLYLFPAMDRTMHHSQGWTLSTAMASSRIAWYECNGENNRG YHTGSGMTYVYDGDLGQYDDAFWATANHCRLPGITVDTSSLPDKVEGEW GAAATPANEWTGSTAYGDVAAVGQHLLIGPGGGTGLTARKSWFVSKDVIVCLGA DIRTGSGSRIETVVDHRLNHAGFNAMGTAAGTVAAATPGHPEVLTVDWVH LEGFGGYVVLDAAPLQVLRQREGSWSEVNVKGSAAQTRNYATLYFDHG HEPEAASYAYLVAPGASASMTSSLGQSFTVLRNDEVAQAVKFKKEKTT AATFWRPGTVGDLALSGPACVVVKEVGDRLSIAVSDPTQNASTLRLKT KRFFRIIEGQGASLSHGADGFTVLEVDIANHAGRTKQIELSAE |
| 66 | ヒアルロニダーゼ | MTKFFFLLTLISATAFAQSEPDWTAGVPVPPGGRSNIYSWNDFDFQATLN |

10

20

30

40

50

【表4-15】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|---|
| | <i>Bdellovibrio bacteriovorus</i> | KGKIHQAQVYPVTGMLPPYEPVRRLLIEEKNNSNPLRKWITQSLMKGLSGFR SFEDVLKNLGLHKYPLENERGVYAVPYPNEIRPDTLMGFGLIERNGAEGF TFSCAACHSNSNLFGKTVLGMTNRFPRANEFFIKAKKVMPLMDPHIFQAYT RATDAETALLVESKERLKSVALKQPIALGLDTSIAQVSLSLNRRAKDGYA NYSDKAARSPRADAYLDNPKPADSKPAVWWNVKYKNRWLSDGSVLSGNPIF TNLIWNEIGRGAIDLHEQWLADNDHIKELETTAVFASEAPHITDFYPAE KIDLGRAKAGEQIFKNTCAKCHGHYEKAQWNLQALVLSAAERLKTVEVRY KEKTPVNVNGTDPFRRQGMKSLEQLNDLEISKNGIVIKAQEGYVPPPLV GIWARPYMHNNSTPNILCVLLTPAKKRPSIYSGEALNKDTDFSCGGY PIGDKTPKAWKTREHLYDTRNPGMGNMGHDEGIFIKDGKEILSAEDKYNL IQFLQTL |
| 67 | ヒアルロニダーゼ <i>Propionibacterium acnes</i> | MFGTPSRTFLTASALASAMALAASPTVTDAAIAAPGPDSWSALCERWIDII TGRRARTSDPRARAIILAKTDRKVAEILTDLVSRRQTVLISADLRKEQ SPFITKTAERIESMACAWATPGSSSYHKDPEILSACIEGLRDFCRLRYNPS QDEYGNWEDGASRAVADVMCILHDVLPPEVMSAAAAGIDHFIFDPW QQPASVKTANPVQPVSTGANRMDLTRAVERMCRSIATGDEKRLRAVDGL PDAWRVTTEGDGFRAFDGGFIQHSHIPTYTGGYGDVLFSGLAMLFPLVSGMR FDIVESARKAFHDQVERGFIIPVMYNGQIILDDVRCRSISRINESAAMHGIS IARALMMADALPTHRAEQRWGVHGWMARNTFDLSEPSTLVDISLFDA AAKARPVPESTPSYFASMDRLVHRTADWLITVSNCSDRIAWYEYNGEN EWASRTSQGMRYLLLPDMQYEDGYWATVDYSAVTGTTVDSLKRAVG ASWAAKTPTNEWGGLASGSWSAAASHITSQDSALKARRLWVGLKDAMVE LTTDVTTDASRAITVVEHRKVASSSTKLLVDGNRVSSATSFQNPRWAHLD GVGGYVFAFTDLSADVATRKGTWIDVNPSPRKVGADEVIERAYASLHVT HHDRPVAWALLPTASRSHMTALATRPGEFPTVIRNDATVQAVRSAGALL TKDPTVVTTLAFWKPATCGGVAVNRPALVQTRESANQMEVVIVEPTQKRG SLTVTIEGGSWKVKTADSHVDVSCENAAGTLHVDTAGLGGQSVRVTLARQV TQTPSGGRHDRA |
| 68 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus agalactiae</i> | MEIKKKYRIMLYSALILGTTILVNNSYQAKAEELTKTSTSQIRDQTNNI EVLQTESTTVKETSTTTQDLSNPTASTATATATHSTMKQVVDNQTQNK ELVKNGDFNQTNPVSGWSHTSAREWSAWIDKENTADKSPIIQRTEQGQV SLSSDKGFRGAVTQKVNDPTKKYEVKFDIETSNKAGQAFLRIMEKKDNN TRLWLSEMTSGTTNKHLLTKEIYNPKLNVSEVTLLELYYEKGTGSATFDNIS MKAKGPKDSEHPQPVTTQIEESVNTALNKNYVFNKADYQYTLTNPSLGKI VGGILYPNATGTTVKEISDKSGKIIKEVPLSVTADEDKFTKLLDKWNDV TIGNHNVYDTNDSNMQKINQKLDETNAKNIKTIKLLDSNHTFLWLDLNLNN SAQLTATYRRLLEDLAKQITNPHTSYKNEKAIARTVKESELAWLHQNFYNN KDIEGSANWWDFEIGVPRSIATLALMNNTFTDAEIKTYTDPIEHFPDA GYFRKTLDNPFKALGGNLVDMGRVKIIIEGLLRKDNTIIIEKTSHSKLNLF TATKAEGFYADGSYIDHTNVAYTGAIGNVLIIDGLTQLLPIIQETDYKISN QELDMVYKWINQSFLPLIVKGELMDMSRGRSISREAASSHAAVEVLRGF LRLANMSNEERNLDLKSTIKTIITSNKFYNVFNNLKSYSDIANMNKMLND STVATKPLKSNLSTFNSMDRLLAYYNAEKDFGFAISLHSKRTLNQEGMDE NTRGWTGDGMFYLYNSDQSHYSNHFWPTVNPKMAGTTEKADKREDTTK EFMSKHSKDAKEKTGQVTTGDFVGSVKLNDHFALAAMDFTNWDRLLTAQ KGWVILNDKIVFLGSNIKNTNGIGNVSTTIDQRKDDSKTPYTTVNGKTI DLKQASSQQFTDTKSVFLESKEPGRNIGYIFFKNSTIDIERKEQTGTWNS INRTSKNTSIVSNPFFITISQKHDNKGDSYGYMMVPNIDRTSFDKLANSKE VELLENSSKQQVIYDKNSQTWAVIKHDNQESLNNQFKMNKAGLYLVQKV GNDYQNVYYQPQTMTKTDQLAI |
| 69 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus agalactiae 18RS21</i> | MEIKKKYRIMLYSALILGTTILVNNSYQAKAEELTKTSTSQIRDQTNNI EVLQTESTTVKETSTTTQDLSNPTASTATATATHSTMKQVVDNQTQNK ELVKNGDFNQTNPVSGWSHTSAREWSAWIDKENTADKSPIIQRTEQGQV SLSSDKGFRGAVTQKVNDPTKKYEVKFDIETSNKAGQAFLRIMEKKDNN TRLWLSEMTSGTTNKHLLTKEIYNPKLNVSEVTLLELYYEKGTGSATFDNIS MKAKGPKDSEHPQPVTTQIEESVNTALNKNYVFNKADYQYTLTNPSLGKI |

10

20

30

40

50

【表4-16】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|---|---|
| | | VGGILYPNATGSTTVKISDKSGKIIKEVPLSVTASTEDKFTKLLDKWNDV TIGNHVVYDTNDSNMQKINQKLDENAKNIKTIKLDNSNHTFLWKLDNLNN SAQLTATYRRLAKQITNPHSTIYKNEKAIRTVKESLAWLHQNFYNN KDIEGSANWWDFEIGVPRSITATLALMNNTYFTDAEIKTYTDPIEHFVPA GYFRKTLDNPDFKALGGNLVDMGRVKIIEGLLRKDNTIIEKTSHSLKNLFT TATKAEGFYADGSYIDHTNVAYTGAYGNVLIDGLTQLLPIIQETDYKISN QEIDMVYKWINQSFLPLIVKGELMDMSRGRSISREAASSHAAVEVLRGF LRLANMSNEERNKLDLSTITSNKFYNVFNNLKSYSIDIANMNKMLND STVATPLKLSNLSTFNSMDRLAYYNAEKDFGFAFLSHSKRTINYEGMND NTRGWTGDMFYLYNSDQSHYSNHFVPTVNPYKMAGTTEKDAKREDDTK EFMSKHSKDAKEKTGQVTGTSDFVGSVKLNDHFALAAMDFTNWDRTLTAQ KGWVILNDKIVFLGSNIKNTNGIGNVSTTIDQRKDDSKTPYTTVNGKT DLKQASSQQFTDTKSVFLESKEPGRNIGYIFFKNSTIDIERKEQTGTWNS INRTSKNTSIVSNPFTISQKHDNKGDSYGYMMVPNIDRTSFDFKLANSKE VELLENSSKQQVYDKNQSTWAVIKHDNQESLINNQFKMNKAGLYLVQKV GNDYQNVYYQPQTMKTQDQLA |
| 70 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus agalactiae</i> 血清群III | MKQVVDNQTQNKEVKNQDFNQTNPVSGWSWSHTSAREWSAWIDKENTADK SPIIQRTEQGQVSLSSDKGFRGAVTQKVNIDPTKKYEVKFDIETSNKAGQ AFLRIMEKKDNNTNLSEMTSGTTNKHTLKIYNPKLNVSEVTLELYYE KGTGSATFDNISMKAKGPKDSEHPQPVTTQIEESVNTALNKNYVFNKADY QYTLTNPSLGKIVGGIILYPNATGSTTVKISDKSGKIIKEVPLSVTASTED KFTKLLDKWNDTQDGNHVVYDTNDSNMQKINQKLDENAKNIKTIKLDNSH TFLWKTLDNLNNSAQLTATYRRLAKQITNPHSTIYKNEKAIRTVKES LAWLHQNFYNVNPKDIEGSAWWDFEIGVPRSITATLALMNNTYFTDAEIKT YTDPIEHFVPAHYFRKTLDNPDFKALGGNLVDMGRVKIIEGLLRKDNTI EKTSHSLKNLFTTATKAEGFYADGSYIDHTNVAYTGAYGNVLIDGLTQLL PIIQETDYKISNQELDMVYKWINQSFLPLIVKGELMDMSRGRSISREAA SHAAVEVLRGFLRLANMSNEERNKLDLSTITSNKFYNVFNNLKSYS SDIANMNKMLNDSTVATPLKLSNLSTFNSMDRLAYYNAEKDFGFAFLSHS KRTLNLYEGMNDENTRDWYTGDMFYLYNSDQSHYSNHFVPTVNPYKMA TEKDAKREDDTKEFMSKHSKDAKEKTGQVTGTSDFVGSVKLNDHFALAAM DFTNWDRTLTAQKGWVILNDKIVFLGSNIKNTNGIGNVSTTIDQRKDDSK TPYTTVNGKTIDLKQASSQQFTDTKSVFLESKEPGRNIGYIFFKNSTID IERKEQTGTWNSINRTSKNTSIVSNPFTISQKHDNKGDSYGYMMVPNID RTSFDFKLANSKEVELLENSSKQQVYDKNQSTWAVIKHDNQESLINNQFK MNKAGLYLVQKVGNQYQNVYYQPQTMKTQDQLA |
| 71 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (COL株) | MTYRIKKWQKLSTITLIMAGVITLNGGEFRSVDKHQIAVADTNVQTPDYE KLRNTWLDVNYGYDKYDENNPDMKKFDATEKEATNLLKEMKTESGRKYL WSGAETLETNSHMTRTYRNIKEIAEAMRNPKTTLNTDENKKVKDALEW LHKNAYGKEPDKKVKELSENFTKTTGKNTLNWWDYEIGTPKSLNTNL LNDQFSNEEKKKFTAPIKTFAFDSDKILSSVGKAELAKGGNLVDISKVKL LECIIEEDKDMKKSIDSFNKVFTYVQDSATGKERNGFYKDGSYIDHQDV PYTGYGVVLLEGISQMMPIKETPFNDKTQNDITLKSWIDDFGMPLIYK GEMMDLSRGRAISRENETHSASATVMKSLRLSDAMDDSTKAKYKKIVK SSVESDSSYKQNDYLNNSDIDKMKSLMTDNTISKNGLTQQLKIYNDMDR VTYHNKDLDFAFGLSMSITKNVARYESINGENLKGWHTGAGMSLYNSDVK HYHDNFWVATADMKRLSGTTLDNEILKDTDDKKSHTFVGGTKVDDQHAS IGMDENQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTTGKISTDSSKNPVTIENRKA NGYTLTYDQKTTNSDNQENNSVFLESTDTKKNIGYHFLNKPKTVKES HTGKWEINKSQQKDTQKTDDEYYEVTKHNSDNKGYGYVLYPGLSKDVFKT KKDEVTVVKQEDDFHVVVKDNESVWAGVNYSNSTQTFDINNTKVEVKAKGM FILKKKDDNTYECFSYNPESTNSASDIESKISMGTGYSITNKNNTSTSNE VHFELTK |
| 72 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus</i> | MEIKKKHRIMLYSALIILGTLVNNSYQAKAEEFTKTTSTSQIERTDQTNNV EVPQTESTTVKGTSTTTQQDLSNSTASTATATATHSTMQVVVDNQTNQK ELVKNGDFKEKIIDKKIDKKSQWTNLYGAKDWNTYIDQTKSVNKSPIIQR |

10

20

30

40

50

【表4-17】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|--|
| | <i>us agalactiae</i> 血清型Ia | TEQGQVSLSSDKGFRGAVTQKVNI DPTKKYEVKF DIETSNKVGQAFLRIM KKKDKNTRLWLSEMTSGTTNKHTLTKIYNPKLNVSEVTLELYEKGTGSV TFDNISMKAKGPKDSEHPQPVTTQIEESVNTALNKNYVFNKADYQYTLTN PSLGKIVGGILYPSATGSTTVKISDKSGKIIKEVPLSVTASTEDNFTKLL DKWNDVTIIGNHIVYDTNDNSNMQKLNQKLDETNAKNIKDIKLDNSNRTFLWED LKGLNNSAQLTATYRRLLEDLAKQITNPHTYKNEKAIRTVKESLAWLHQ NFYNVNPKDIEGSANWWDFEIGVPRSIATLALMNYYFTDAEIKTYTDPIE HFVPDAGYFRKTLVNPFKALGGNLVDMGRVKIIEGLLRKDNTIICKTSHS LKNLFTTATKAEGFYADGSYIDHTNVAYTGYGNVLI DGLTQLLPTI QET DYKISNQELDMVYKWINQSFLPLIVKGELMDMSRGRSISREAASSHAAAV EVLRGFLRLANMSNEERNLDLKSTIKTIITSNKFYNVFNNLKSYS DIANM NKLLNDSTVATKPLKSNLSTFNMSDRLAYYNAEKDFGFALSLHSKRTLN EGMNDENTRGWYTGDGMFYLYNSDQSHYSNHF WPTVNPYK MAGTTEKD TG REDTICKLMNRYDCKTNKNSKVMGQVTGTSDFVGSVKLNDHFALAAMDFT NWDRTLTAQKGVILNDKIVFLGSNIKNTNGVGNVSTTIDQRKDDSKTPY TTYVNGKTVDLKQASSQQFTDKTSV FLESKEPGRNIGYIFFKNSTIDIER KEQTGTWN SIRTSKNTSIVSNPFTITISQKHDNKGDSYGYMMVPNIDRTS FDKLANSKEVELLENSSKQQVYDKNQWTAVIKHDNQESLNNQFKMNK AGLYLVQKVGNDYQNVYYQPQTMKTQDQ LAI |
| 73 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA252株) | MTYRMKKWQKLSTITLLMAGVITLNGGEFRSIDKHQIAVADTNVQTTDYE KLRNIWLDVNYYGYDQYDENNPDMMKKFEATENEAEKLLKEMKTESDRKYL WESSKDLDTKSADMTRTRYRNIKIEKIAESMQHKNTVLKTENKVKDALEW LHKNAYGKEPDKKVADLTSNFKNKTTSRNTNLNWWDYEIGTPRALTNTLIL LQEDFTDEEKKKYTAPIKTFAPDSDKILSSVGKSEPAKGGNLVDISKV LESTIEEDKDMKKSIDSFNTVFTYQAQNSATGKERNGFYKDGSYIDHQDV PYTGAYGVVLLLEGISQMMMPMIKETPFNDSNQNDTTLKSWIDDGFMP GEMMDLSRGR AISRENETS HSASATVMKSLLRLSDTMDKSTKAKYKKIVK TSVESDSSYKQTDYLSSYSD |
| 74 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA252株) | MTNKMKKWQKLSTITLLMTGVIALNNGEFRNVDKHQIAVADTNVQTPDYE KLKKTWLDVNYYGYDQYDENNQDMKKFDKEKEAKKL LDDMKTDTNRTYL WSGAENLETNSSHMTKTYRNIKIEKIAESMQHKNTVLKTENKVKDALEW MHKNVYGNPNSQKV EDLTKRNKGQTPKNNSLNWWDYEIGTPRALTNTL LMDDMLTKDEMKNYSKPISTYAPSSDKILSSVGKSEPAKGGNLVDISKV LLESVIEEDVDMLKKSIDSFNKVFTYVQDSATGKGRNGFYKDGSYIDHQDV PYTGAYGVVLLLEGISQMMMPMIKESPFKTTQDNATLSNWIDEFGFMPLIYK GEMMDLSRGR AISRENETS HTASATVMKSLLRLNDTMDSTKTRYKQIVK TSVNSDSSYQNNYLNNSYDIAMKKLMDNSTISKNDLTQQLK IYNDMDR VYHNKDLDFAGLMSMTSKNIA RYENINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDV HYRDNFWATADMTCLPGTTTLNDMFSTNTKNDKSFGGT KLNK YASIGM DFENQDKTLLAKKS YFILNDKIVFLGTGKSTDSSKNPVT SVERKANGY KLFKDDIEITTSVDVNAQETHSVFLESNDT KKNIGYHFLDKPKITVKKESH TGK WSEINKSOKKDDKKDEYYEV TQHNTSDSKYAYVLYPGLSKSDFKSK NNNV SIVKQDEFHVIKDN DGVFAGV NYS DNTKSF DINGIT VELKEKG VIKKKDDKAYKCSFYNPETTNTASNIESKIFIGYTTNKSVINSNDAGV NFE LTK |
| 75 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA476株) | MTYRIKKWQKLSTITLLMAGVITLNGGEFRSIDKYQIAVADTNVQTPDYE KLRNTWLDVNYYGYDQYDEKNDAMKKFEATENEAKKL LSEMKTESDRKYL WENS KDLDTKSADMTRTRYRNIKIEKIAEAMKH KDTKLKIDENKKVKDALEW LHKNAYGKEPDKKVADLTSNFKNKTTSRNTNLNWWDYEIGTPRALTNTL LNDQFSNDEEKKKYTAPIKTFAPESDKILSSVGQPEQAKGGNLVDIAKVK LESTIEEDKDTKNSIDAFNKVFTYVQSNATGKERNGFYKDGSYIDHQDV PYTGAYGVVLLLEGISQMMMPMIKETPFNDKTQNDTTLKSWIDDGFMP GEMMDLSRGR AISRENETS HTASATVMKSLLRLSDAM DSTKAKYKQIVK TSVKSDSSYQNDTLLS SYSDISKMKSLMDSTISTNGLTQQLK IYNDMDR VYHNKDLDFAGLMSMTSKNIA RYENINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDV HYRDNFWATADM KRLAGTTTLENEEPKGTDVKKSSKTFVGGT KFDDQHAS |

10

20

30

40

50

【表4-18】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|--|
| | | IGMDFENQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKSTDSSKNPVTTIENRKA NGYTLTYTDDQTTASDNQGTNSVFESTNPKNNIGYHFLNESKITVKKE SHTGKWSDINKSQRQDSKTNQYYEVTKHSNTDSKYAYVLYPGLSKDDFN TKKDKVTVVVKQDDDFHVVKDNESVWAGVNYSQDSTQTFIINNTKVEVKAKG MFILKKKDDKTYECSFYNPESTNTASDIESKISMGTGYSITNKNSTSNE GVRFELQQTLNKDDN |
| 76 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (NCTC 8325株) | MTYRIKKWQKLSTITLLMAGVITLNNGEFRSVDKHQIAVADTNVQTPDYE KLRNTWLDNVYGYDKYDENNPDMKKFDATEKEATNLLKEMKTESGRKYL WSGAETLETNSSHMTTRYRNIEKIAEAMRNPKTTLNTDENKKVKDALEW LHKNAYKEPDKKVKELSENFTKTTGKNTLNWWDYEIGTPKSLNTLIL LNDQFSNEEKKKFTAPIKTFAFDSDKILSSVGKAELAKGGNLVDISKV LECIIEEDKDMKKSIDSFNKVFTYVQDSATGKERNGFYKDGSYIDHQDV PYTGTGAYGVVLLEGISQMMPMIKEPFNNDKTQNDTTLKSWIDDGFMPLIYK GEMMDLSRGRAISRENETHSASATVMKSLLRLSDAMDDSTKAKYKKIVK SSVESDSSYKQNDYLNSYSDIDKMKSLMTDNTISKNGLTQQLKQYNDMDR VTYHNKDLDFAGLSMTSKNVARYEISINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDV HYHDNEWVITADMKRLSGTTTLDNEILKDTDDKKSSTFVGGTKVDDQHAS IGMDFENQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKSTDSSKNPVTTIENRKA NGYTLTYTDDQTTNSDNQENNSVFESTDTKKNIGYHFLNKPKITVKKES HTGKWEINKSQRQDTQKTDEYYEVTKHSNSDNKGYVLYPGLSKDVF KKDEVTVVVKQDDDFHVVKDNESVWAGVNYSQDSTQTFDINGTKEVKAKG MFILKKKDDNTYECSFYNPESTNSASDIESKISMGTGYSITNKNSTSNE GVRFELTK |
| 77 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (ウシRF122株) | MTYRMKKWQKLSTITLLMAGGITFNDSEFRSVDKHQIAVADTNVQTPNYE KLKNNTWLDNVYGYDKYDESNPDMKKFEATEKEARKLLSEMKTESDRKYL WENSKDLDTSADMTRTRYRNIEKIAEAMKHPKTTLKDNEKKVKDALEW LHKNAYKEPGKKVADLKTNFSKSAPQKNTLNWWDYEIGTPRALTNTL LLKEDFTDEEKKYTAPIKTFAPSKSDEILSSVGKAEPAKGGNLVDISKV LLESIIEDKDMKKNSIDSFNKVFTYVQDSATDKEERNGFYKDGSYIDHDK PVYTGAYGVVLLEGISQMMPMIKEPFNNDKTQNNNTLTSWIDDGFMPLIY KGEMLDLRGRAISRENETHSASATVMKSLLRLSDAMDESTKAKYQIV KNSVKSDDSSYQGNDTLSSYSDIDKMKSLMTDSTISTNGLTQQLKQYNDMD RVTYHNKDLDFAGLSMTSKNVARYEINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDV RHYRDNWATADMKRLADTTTLENEEPKGTDVKSSKTFVGGTKFDDQHA SIGMDFENQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKTTDSSKNPVTTIENRKA AHGYTLTYTDDQTTNSNNQETNSVFESTNSTQNNIGYHFLNKSITVKK ESHTGKWSDINKSQRQDTQKTDEYYEVTKHSNTDDKYAYVLYPGLKDNF KSKASQVTVVVKQDDDFHVVKDNESVWAGVNYSQDSTQTFDINGTKEVKAK GMFILKKKDDNTYECSFYNPESTNSASDIESKISMGTGYSITNKNSTSNTNE SGVRFELTK |
| 78 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (ウシRF122株) | MTYKMKKKWQKLSTITLLMAGVITLNNGEFRNVDKHQIAVADTNVQTPDYE KLKKTWLDNVYGNQDKYDENNQDMKKFDAKENEAKLLEDMDKTDNTRTYL WSGAENLETNSSHMTKTYRNIEKIAEAMRHKNTSLKTDENKLKIKDAIKW LHHNVYGKDPDKVADLTTNRKEKDDSKKKNSLNWWDYEIGTPRALTNTL LLMDNMLTKDEMKNYSKPISIYSPSSYKILSSVESEDAKGGNLVDIAKV KFLESVIEEDVDMKKSIDSFNKVFTYVQDSATGKARNGFYKDGSYIDHQ DVPYTGAYGVVLLEGISQMMPMIKESPFKHTQDKATLSNWIDEFGFMPLIY KGEMLDLRGRAISRENETHSASATVMKSLLRLSDAMDESTKTKYQIV KTSVKSDSSYDSNDTLNSYSDIDKMKKLMDNTISKNDLTQQLKQYNDMD RVTYHNKELDFAGLSMTSKNARYEINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDV KHYRDNWATADMTRLPGTTTLDMPSTNTKNDKFVGGTKLNNKYASIG MDFENQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKSTDSSKNPVTSVNRKANG YKLFKGDIETTSVDNAQETHSVFLESNDTCKNIGYHFLDKPKITVKKES HTGKWEINKSQRQDTDDKDEYYEVTKHSNTDDKYAYVLYPGLSKDFKS KNNNVSVKQDDEFHVVKDNESVWAGVNYSQDSTQTFDINGTKEVKAKG FVIKKKDDNTYECSFYNPSTNSTSNKESKISVTGYTITNQSVSNFKESD |

10

20

30

40

50

【表4-19】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|---|---|
| | | IHFELTK |
| 79 | ヒアルロニダーゼ <i>Staphylococcus aureus</i> (USA300株) | MTYRIKKWQKLSTITLIMAGVITLNGGEFRSVDKHQIAVADTNVQTPDYE KLRNTWLDVNYGYDKYDENNPDMKKFDATEKEATNLLKEMKTESGRKYL WSGAETLETNSSHMTRTYRNIKEIAEAMRNPKTTLNTDENKKVKDALEW LHKNAYGKEPDKKVKELSENFTKTTGKNTNLNWWDYEIGTPKSLTNTLIL LNDQFSNEEKKKFTAPIKTFAPDSDKILSSVGKAEAKGGNLVDISKVKL LECIIEEDKDMMKKSIDSFKVFTYVQDSATGKERNGFYKDGGSYIDHQDV PYTGAYGVVLLEGISQMMPIKETPFNDKTQNDTTLKSWIIDDGFMLIYK GEMMDLSRGRASIRENETHSASATVMKSLLRLSDAMDDSTKAKYKKIVK SSVESDSSYKQNDYLNNSDIDKMKSLMTDNSISKNGLTQQLKIYNDMDR VTYHNKDLDFAGLMSMTSKNVARYESINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDVK HYHDNFVVTADMKRLSGTTLDNEILKDTDDKSSKTFVGGTKVDDQHAS IGMDFENQDKTTLAKKSYFILNDKIVFLGTCIKSTDSSKNPVTTIENRKA NGYTLTYTDDQKTTNSDQENNSVFLESTDTKKNIGYHFLNKPKITVKKES HTGKWEINKSQQDTQKTDDEYYEVTKHSNSDNKYGVLYPGLSKDVFKT KKDEVTVVKQEDDFHVVKDNESVWAGVNSNSTQFDINNTKVEVKAKGM FILKKKDDNTYECSFYNPESTNSASDIESKISMIGYSITNKNSTSNEGV VHFELTK |
| 80 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pneumoniae</i> | MQTKTKLIVSLSSLVSGFLLNHYMTIGAEETTTNTIQQSQKEVQYQQR DTKNIVENGDGFQTEDGSSPWTGSKAQGWSAWDQKNSADASTRVIEAKD GAITISSEKHLRAALHRMVPIEAKKKYKLRFKIKTDNKIGIAKVRIEEE GKDRLWNNSATTSGTKDWQTIEADYSPTLDVKIKLELFYETGTGTVFSFK DIELEVADQLESDSQTDKQLEEKIDLPIGKKHVFSLADYTYKVENPDVA SVKNGILEPLKEGTTNVIVSKDGKEVKKIPLKILASVKDAYTDLDDWNG IIAGNQYYDSKNEQMAKLNQELEGKVADSLSSISQQADRTYLWEKFSNYK TSANLTATYRKLEEMAKQVTNPSSRRYYQDETVVRTVRDSMEWMHKHVN EKSTIVGNWDYEIGTPRAINTTLSIMKEYSDEEIKKYTDVIEKFVPDPE HFRKTTDNPFKALGGNLVDMGRVKVIAGLLRKDDQEISSTIRSIEQVFKL VDQGEGFYQDGSYIDHTNVAYTGA YV LIDGLSQLLPVIQKTKNPIKDK KMQTMYHWIDKSFAPLNVNGELMDMSRGRSISRANSEG HVA VAAVEVLRGIHRIADMSEGETKQRLQSLVKTIVQSDSYYDVF KLN KTYK DISLMQSLLSDAGVASVPR TSYLSAFN KMDKTAMYNAEKG FGFGLSLFSS RTL NYEH MN KEN KRG WY TSDGMF LYNG DL SHY SDGY WPTV NP KMPGTT FLL GAFY LFR RGKNN |
| 81 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pneumoniae</i> R6 | MILQYVYWSVYMQTKKLIVSLSSLVSGFLLNHYMTVGAEETTTNTIQQ SQKEVQYQQRDTKLN I VENGDGFQTEDGSSPWTGSKAQGWSAWDQKNS ADASTRVIEAKD GAITISSE KPLRA VHM VP IEAK KKY KLR FKIK TDNK VGI AKV RIE ESG KDK RLWN SATT SGT DWQ TIE ADYS PTLD VKIK LELF YET GTG TVF SKD KQD QEIS STIR SIE QV FKL V DQ GEG FYQ DG SYI DHT NVAY TGA YGN V LID GK M Q T K N P I D K M Q T M Y H W I D K S F A P L L V N G E L M D M S R G R S I R A N S E G H V A A V E V L R G I H R I A D M S E G E T K Q R L Q S L V K T I V Q S D S Y Y D V F K N L K T Y K D I S L M Q S L L S D A G V A S V P R T S Y L S A F N K M D K T A M Y N A E K G F G F G L S L F S S R T L N Y E H M N K E N K R G W Y T S D G M F L Y N G D L S H Y S D G Y W P T V N P Y K M P G T T E D A K R A D S D T G K V L P S A F V G T S K L D D A N A T A T M D F T N W N Q T L T A H K S W F |

10

20

30

40

50

【表4-20】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|---|---|
| | | MLKDKIAFLGSNIQNTSTDTAATTIDQRKLESSNPYKVYVNDKEASLTEQ EKDYPETQSVFLESSSDSKKNIGYFFFKKSSISMSKALQKGAWKDINEGQS DKEVENEFLTISQAHKQNGDSYGYMLIPNVDRATFNQMIKELESSLIENN ETLQSVDAKQGVWGVYDDSVSTISNQFQVLKRGVYTIRKEGDEYKIA YYNPETQESAPDQEVFKKLEQAAQPQVQNSKEKEKSEEKNHSDQKNLPQ TGEQGSILASLGFLLLGAFYLFRRGKNN |
| 82 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pneumoniae</i> 血清型2 (D39/N株) | MQTKTKLIVSLSSLVLSGFLLNHYMTVGAEETTTNTIQQSQKEVQYQQR DTKNLVEGDFGQTEDGSSPWTGSKAQGWSAWDQKNSSADASTRVIEAK DGAITISSPEKLRAAVHRMVPTEAKKKYKLRFKIKTDNKVGIAKVRIIEE SGKDCKRLWNNSATTSGTKDWQTI EADYSPTLDVKIKLELFYETGTGTVSF KDIELVEADQPSEDSQTDQKLEEKIDLP1GKKHVS LADYTYKVENPDV ASVKNGNILEPLKEGTTNVIVSKDGKEVKKIPK1L1ASVKDTYTDRLLDW GIIAGNQYDSKNEQMAKLNQELEGKVADLSISSQADRIYLWEKFSNY KTSANLTATYRKLEEMAKQVTPNSSRYYQDET VRTVRDSEMWMHKHVYN SEKSIVGNWIDEIGTPRAINNTLSLKEYFSDEEIKKYTDVIEKFVDP EHFRKTTDNPFKALGGNLVDMGRVKVIAGLLRKDDQEISSTIRSIEQVFK LVDQGEGFYQDGDSYIDHTNVAYTGA YGNVLIDGLSQLLPVIQKTKNPIDK DKMQTMYHWIDKSFAPII VNGELMDMSGRSISRANSEGHVAAVEVLRG HRIADMSEGETKQRLQSLVKTIVQSDSYYDVFKNLKYKDISMQSLSD AGVASVPTSYLSAFNKM DKTAMYNAEKGF GFGFLSFLSSRTLYEHMNKE NKRGWYTSQDMFYLYNGDLSHYSDGYWPTVNPYKMPGTTETDAKRADSDT GKVLPSAFVGTSLKDDANATATMDFTNWNQTLTAHKSWFMLKDKIAFLGS NIQNTSTDTAATTIDQRKLESSNPYKVYVNDKEASLTEQEKDYPETQSVF LESSDSKKNIGYFFFKKSSISMSKALQKGAWKDINEGQSDKEVENEFLT ISQAHKQNGDSYGYMLIPNVDRATFNQMIKELESSLIENNETLQSVDYDAK GVWGVYDDSVSTISNQFQVLKRGVYTIRKEGDEYKIA YYNPETQESAP DQEVFKKLEQAAQPQVQNSKEKEKSEEKNHSDQKNLPQTGEQGSILAS GFLLLGAFYLFRRGKNN |
| 83 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pyogenes</i> 血清型M1 | MNTYFCTHHKQLLLYSNLFLSFAMMGQGTAYADTTSNSEPNNTYFQTQ TLLTTDSEKKVVPQPKDYYTELLDQWNSIIAGNDAYDKTNPDMVTFHNK AEKDAQNIKSYQGPDHENRTYLWEAKDYSASANITKTYRNIEKIAKQI TNPESCYQDSKAIAIIVKDGMAFMYEHAYNLDRENHQTGKENKENWWVY EIGTPRAINNTLSLMYPYFTQEEILKYTAPIEKVFPDPTRFRVRAANF FEANSGNIIDMGRVKLISGILRKDDLEISDTIKAIEKVF TLVDEGNGFYQ DGSLIDHVVUTNAQSPLYKKGIAYTGA YGNVLIDGLSQLIPII QKTKSPIK ADKMATIYHWINHSFFPIIVRGEMMDMTRGRSISRFNAQSHVAGIEALRA ILRIADMSEEPHRLALKTRIKTLV TQGNAFYVNDLKTYHDIKLMKELL SDTSVPVQKLD SYVASFNSMDKLALYNNKHDFAGLSMFSNRTQNYEAMN NENLHGWTSDGMFYLYNNNDLGHYSEN YWATVNPYRLPGTTEQEOKPLEG TPENIKTNYQVQGMTGLSDDAFVASKKLNNTSALAAMFTNWNSKSLTLNK GWFTLGNKLIIFVGSNIKNQSSHKAYTTIEQRKENQKPYCYSVNNQPVDL NNQLVDFNTNKSIFLESDDPAQNIGYYFFKPTTLSISKALQTGKWQNIKA DDKSPEAKIEVSNTFITIMQNH TQDGDRYAYMMLPNMTRQEFETYISKLD IDKLNNDKLAAYDHDSSQQMHVIIHYGKATMFSHNLSHQGFYSFPHPV RQNQQ |
| 84 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pyogenes</i> 血清型M2 (MGAS10株) | MVYFYLVNQSTFIISFLYWRNVSVNTYFCTHHKQLLLYSNLFLSFAMIGQ GTAIYADTTSNSEPNNTYFQTQTLTTDSEKKVVPQPKDYYTELLDQW NSIIAGNDAYDKTNPDMVTFHNAEKDAQNIKSYQGPDHENRTYLWEHA KDYSASTNITKTYRNIEKIAKQITNPESCYQDSKAIAIIVKDGMAFMYEH AYNLNRENHQTGKENKENWWVYEIGTPRAINNTLSLMYPYFTQEEILKY TAPIEKVFPDPTRFRVRAANF PFEANSGNIIDMGRVKLISGILRKDDLE ISDTIKAIEKVF TLVDEGNGFYQDGSLIDHVVNTQSPLYKKGIAYTGA GNVLIDGLSQLIPII QKTKSPIEADKMATIYHWINHSFFPIIVRGEMMDM TRGRSISRFNAQSHVAGIEALRAILRIADMSEEPHRLELKTRIKTLV TQG NAFYVNDLKTYHDIKLMKELLSDTSPVQKLD SYVASFNSMDKLALYN NKHDFAGLSMFSNRTQNYEAMNNENLHGWTSDGMFYLYNNNDLGHYSEN |

10

20

30

40

50

【表4-21】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|---|--|
| | | YWATVN PYRLPGTTETE QKPLEGTPENIKTNYQQVGMTSLSDDAFVASKK LNNTSALAAMTFTNWNKSLTLNKWFLIGNKIIFVGSNIKNQSSHKAYTT IEQRKENQKHPYCSYVNNQPVDLNNQLVDFTNTKSIFLESDDPAQNIGYY FFKPRTLSISKALQTGKWQNIKADDKSPEAIKEVSNTFITIMQNHTQEGD RYAYMMLPNMTRQEFETYISKLDIDLLENN |
| 85 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pyogenes</i> 血清型M4 (MGAS10株) | MNTYFCTHHKQLLLYSNLFLSFAMMGQGTAIYADTLTSNSKPNNTYFQTO TLTTTDSEKKVVPQPKDYYTELLDQNSIIAGNDAYDCKTNPDMDVTFHNK AEKDAQNIKSYQEPDHENRTYLWEAKDYSASANITKTYRNIKEAKQI TNPESCYYQDSKAIAIVKDMGMAFMYEHAYNLDRENHQTTGKENKENWWDY EIGTPRAINNTLSLMYFPTQEEILKYTAPIEKFVDPTRFRVRAANFPP FEANSGNLIDMGRVKLISGILRKDDLEISDTIKAIEKVFTLVDEGNGFYQ DGSЛИDHVVTNAQSPPLYKKGIAYTGAYGNVLIDGLSQLIPIIQKTKSPIE ADKMATIYHWINHSFFPIIVRGEMMDMTRGRSISRFNAQSHVAGIEALRA ILRIADMSEEPHRALAKTRIKTLVLTQGNVFYVNVDNLKTYHDIKLMKELL SDTSVPVQKLDSYVASFNSMDKALYNNKHDFAFGLSMFSNRTQNYEAMN NENLHGWFTSDGMFYLYNNDLGHYSEN YWATVN PYRLPGTTETE QKPLEG TPENIKTNYQQVGMTSLSDDAFVASKKLNNTSALAAAMTFTNWNKSLTLNK GWFLIGNKIIFVGSNIKNQSSHKAYTTIEQRKENQKHPYCSYVNNQPVDL NNQLVDFTNTKSIFLESDDPAQNIGYYFFKPTTLSISKALQTGKWQNIKA DDKSPEAIKEVSNTFITIMQNHTQDGDRYAYMMLPNMTRQEFETYISKLD IDLLENNNDKLAAYDHDSQQMHVIHYEKATTFSNHNLSHQGFYSFPHPV KQNQQQKLAHQGIAAKNNNALNSHKIPHKRQRLPRTGYQSSSLEFLGGAL VASFNHITKPFRKKDRLI |
| 86 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pyogenes</i> 血清型M6 | MVYFYLVDQFTFIISFLYWRNLSVNNTYFCTHHKQLLLYSNLFLSFAMMGQ GTAIYADTLTSNSEPNNTYFQTOQLTTTDSEKKVVPQPKDYYTELLDQW NSIIAGNDAYDCKTNPDMDVTFHNAEKDAQNIKSYQGPDHENRTYLWEHA KDYSASTNITKTYRNIKEAKQITNPESCYQDSKAIAIVKDMGMAFMYEH AYNLDRENHQTTGKENKENWWVYEIGTPRAINNTLSLMYFPTQEEILKY TAPIEKFVDPTRFRVRAANFSPFEANSGNLIDMGRVKLISGILRKDDLE ISDTIKAIEKVFTLVDEGNGFYQDGSЛИDHVVTNAQSPPLYKKGIAYTGAY GNVLIDGLSQLIPIIQKTKSPIEADKMATIYHWINHSFFPIIVRGEMMDM TRGRSISRFNAQSHVAGIEALRAILRIADMSEEPHRALAKTRIKTLVTOG NAFVNVDNLKTYHDIKLMKELLSDTFVPVQKLDSYVASFNSMDKALYNN NKHDFAFGLSMFSNRTQNYEAMNNENLHWGFTSDGMFYLYNNDLGHYSEN YWATVN PYRLPGTTETE QKPLEGTPENIKTNYQQVGMTSLSDDAFVASKK LNNTSALAAMTFTNWNKSLTLNKWFLIGNKIIFVGSNIKNQSSHKAYTT IEQRKENQKHPYCSYVNNQPVDLNNQLVDFTNTKSIFLESDDPAQNIGYY FFKPTTLSISKALQTGKWQNIKADDKSPEAIKEVSNTFITIMQNHTQGD RYAYMMLPNMTRQEFETYISKLDIDLLENNNDKLAAYDHDSQQMHVIHYE KKATMFSNHNLSHQGFYSFPHPVKQNQQ |
| 87 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus pyogenes</i> 血清型M12 (MGAS2株) | MVYFYLVNQSTFIISFLYWRNLSVNNTYFCTHHKQLLLYSNLFLSFAMMGQ GTAIYADTLTSNSEPNNTYFQTOQLTTTDSEKKVVPQPKDYYTELLDQW NSIIAGNDAYDCKTNPDMDVTFHNAEKDAQNIKSYQGPDHENRTYLGNMQ RIIPLLISRKLTAILKKISKMKSLMEDSTNSTNGLTQQLKIVNDMDRVT YHNKGLDFAFGLSMSMTSKNVARYESINGENLKGWHTGAGMSLYNSDVKHY RDNFWATADMKRLAGTTLDNEEPKSTDVKKSSKTFVGGTKFDDQHASIG MDFNQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTTGIKSTDSSKNPVTTIENRKAND YKLYKDDTQTTNSDNQETNSLNFLESTNSTQNNIGYHFLNESKITVKKESH TGKWDINKSOKQKDIQKTDEYYEVTQKHSNTDSKYAYVLYPGLSKDVFKSK ASKVTVVKQEDDFHVVKDNESVWAGINYSDSAFTFEINNTKVEVKAKGMF IILTKDDNTYECFSYFNPESTNSVSDIESKISMTCYIINKNTSTSNESGV RFEALK |
| 88 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococc</i> | MAFMYEHAYNLNRENHQTTGKENKENWWVYEIGTPRAINNTLSLMYFPT QEEILKYTAPIEKFVDPTRFRVRAANFSPFEASGNLIDMGRVKLISGIL RKDDLEISDTIKAIEKVFTLVDEGNGFYQDGSЛИDHVVTNAQSPPLYKKG |

10

20

30

40

50

【表4-22】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|---|
| | <i>us pyogenes</i> 血清型M12 (MGAS2株) | IAYTGAYGNVLIDGLSQLIPIIQKTKSPIEADKMATIYHWINHSFFPIIV RGEMMDMTRGRSISRFNAQSHVAGIEALRAILRIADMSEEPHLALKTRI KTLVTQGNAYFVNVDNLKTYHDIKLMKELLSDTSPVQKLD SYVASFNSM DKLALYNNKHDFAFGLSMFSNRTQNYEAMNNENLHGWFSDGMFYLYNN LGHYSENWATVNPyRPLPGTTETEQKPLEGTPENIKTNYQQVGMTSLSDD AFVASKKLNNTSALAAMFTNWNSLTLNKGFILGNKIIIVGGSNIKNQS SHKAYTTIEQRKENQKHPYCSYVNNQPVDLNNQLVDFTNTKSIFLESDDP AQNIQYYFFKPTTLSISKALQTGKQNIKADDKSPEAIKEVSNFTITIMQ NHTQDGDRAYMMLPNMTRQEFETYISKLDIDLENNDKLAAYVDHDSQQ MHVIHYEKKATMFSNHNLSHQGFYSFPHPKQNNQQ |
| 89 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus</i> <i>us pyogenes</i> 血清型M12 (MGAS9株) | MVYFYLVNQSTFIISFLYWRNLSVNNTYFCTHHKQLLLYSNLFLSFAMMGQ GTAIYADTLTSNSEPNTYFQTQMLTTTDSEKKVQFQQKDYYTELLDQW NSIIAGNDAYVKTNPDMVTFHNAEKDAQNIKSYQGPDHENRTYLWEHA KDYSASTNITKTYRNIKEIAKQITNPESCYQDSKAIATVKDGMAMFMYEH AYNLDRENHQTGKENKENWWVYEIGTPRAINNTSLMMPYFTQEEILKY TAPIEKFVDPDTRFRVRAANFSPFEASSGNLIDMGRVKLISGILRKDDLE ISDTIKAIKEVFTLVDEGNGFYQDGSLIDHVVNTNAQSPLYKKGIAYTGAY GNVLIDGLSQLIPIIQKTKSPIEADKMATIYHWINHSFFPIIVRGEMMDM TRGRSISRFNAQSHVAGIEALRAILRIADMSEEPHLALKTRIKTLTQG NAFYNVYDNLKTYHDIKLMKELLSDTSPVQKLD SYVASFNSMDKLALYN NKHDFAFGLSMFSNRTQNYEAMNNENLHGWFSDGMFYLYNNNDLGHYSEN YWATVNPyRPLPGTTETEQKPLEGTPENIKTNYQQVGMTSLSDAFVASKK LNNTSALAAMFTNWNSLTLNKGFILGNKIIIVGGSNIKNQSSHKAYTT IEQRKENQKHPYCSYVNNQPVDLNNQLVDFTNTKSIFLESDDPAQNIGYY FFKPTTLSISKALQTGKQNIKADDKSPEAIKEVSNFTITIMQHNTQDGD RYAYMMLPNMTRQEFETYISKLDIDLENNDKLAAYVDHDSQQMHVHYE KKATMFSNHNLSHQGFYSFPHPKQNNQQ |
| 90 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus</i> <i>us pyogenes</i> 血清型M28 | MVYFYLVNQFTFIISFLYRRNLSVNNTYFCTHHKQLLLYSNLFLSFAMMGQ GTAIYADTLTSNSEPNTYFQTQMLTTTDSEKKVQFQQKDYYTELLDQW NSIIAGNDAYDCKTNPDMVTFHNAEKDAQNIKSYQGPDHENRTYLWEHA KDYSASANITKTYRNIKEIAKQITNPESCYQDSKAIATVKDGMAMFMYEH AYNLDRENHQTGKENKENWWVYEIGTPRAINNTSLMMPYFTQEEILKY TAPIEKFVDPDTRFRVRAANFSPFEASGNLIDMGRVKLISGILRKDDLE ISDTIKAIKEVFTLVDEGNGFYQDGSLIDHVVNTNAQSPLYKKGIAYTGAY GNVLIDGLSQLIPIIQKTKSSIEADKMATIYHWINHSFFPIIVRGEMMDM TRGRSISRFNAQSHVAGIEALRAILRIADMSEEPHLALKTRIKTLTQG NAFYNVYDNLKTYHDIKLMKELLSDTSPVQKLD SYVASFNSMDKLALYN NKHDFAFGLSMFSNRTQNYEAMNNENLHGWFSDGMFYLYNNNDLGHYSEN YWATVNPyRPLPGTTETEQKPLEGTPENIKTNYQQVGMTSLSDAFVASKK LNNTSALAAMFTNWNSLTLNKGFILGNKIIIVGGSNIKNQSSHKAYTT IEQRKENQKHPYHAYVNNQPVDLNNQLVDFTNTKSIFLESDDSAQNIGYY FFKPTTLSISKALQTGKQNIKADDKSPEAIKEVSNFTITIMQHNTQDGD RYAYMMLPNMTRQEFETYISKLDIDLENNDKLAAYVDHDSQQMHVHYE KKATMFSNHNLSHQGFYSFPHPKQNNQQ |
| 91 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus suis</i> | MGFFISQSKQHYGIRKYKVGVCSSALIALSILGTRVAANQLPSTETASPQS SQLVETTPETTEAVNLTEAVMTSESVSESPVTSTETQPSSTAETLAS PQAVQATKEEKNLVLANGEFASTTAASGNWADPAATNWETWI PANVKKEN GQVRIDEGLRHSISSTASYRVAHVQTVDVDPNKRFLFSYNTKDLKGSGV RVRLRSITAEKGKDLSPQEFAVTPYKNGSQAEHIEQILTVSPETRKLKVEL FFENSVGQAWLDNISLVEYVEKTPETPEPSLELVQPETGQISLASNKVYL PVRPDLTYRIADAAYAIVEKNMIRPLAAGKTQDVYDKDTKLSSFELTVT EHQATVFDTLRNNWEDISLANKRYQSNDTQMKAFLGRLDAGVASSLKKWV EPTNQGKTIIFNDIDFSKSSHLLTVYRRLEQMAQVVENPDSAYYHDRSLID LVRKGMMNWLYTNVYNNENKSIDGNWWDYEIGTPRAVNTLTYMHPYFSQEE ILTYTKPISKFVDPPTISVKH |

10

20

30

40

50

【表4-23】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|---|--|
| 92 | ヒアルロニダーゼ <i>Streptococcus suis</i> | MGFFISQSKQHYGIRKYKVGVC SALIALSILGTRVAANQLPSTETASPQSQLVETTPETTEAVMTSEVSSEVSPVTSTETQPSSTTAETLASPQAVQATKEEKNLVANGEFISTTAPSGNW KELAATNWE TWIPANVKKENGQVRIDEGR LHISSTASYRAVHQTVDVDPNKR YLFSYDVETKDLKGSGV RVRRLRS LT AEGKDLSPQEFAYTPYKNGSQA EHI EQILTVSPETRKLKVELFFEN SVGQ AWLDNISLVEYVEKTPETPEQSPELVQPETGQI SLASNKVYLPVRPD LTY RIADAATV EKVN MIRPLAAGKTQDVYDKDTKLSSFELIVTEHQATVFD TLRNNWEDI SLANKR YQSND A QMKAFLGR LDAGVASSLEK WVEPTEQSKT IFNDIDFSKSSH LTTVYRRL EQMAQV VENPDSAY YHDRS LIDLVRKG MNW LYANV NENK S IDGNWWDY EIGTSRAV VNTLIYMH PYFSQEEI LTYTKP I SKFVPDPTI RKTLTNPVPAVGGNQ TDLSKVA ILEGALREDAD RVRA GAQ GLTTIMKFV DKGE GFYR DGSFIDHTNVAYT GAYGNV LIEGFSQLLPV I QP TEFALKEEQT N ILYE WIEKA FMPILV RGE LMDMTRGRS I SRATGE SHVQA MEILRSLV RIAE SAQPEQ KTKL LS FVKA QLTS DTFYD SYRS LKSY KDI DL VNKL LADN QI PAEV D KDYIAAFNMDK FVYR SAQEGFT FALS MYSS RTQN YEDMNNENRKGW YTADGMVYLYN DLSHYSNHYWATVDPYR LPGTTT KD KREDGSGEV TLASD FVGAS QLGN RLA TIA MD FNNW NN SLTARKA WIVL GN KIVFLGTDI QHQSAQGA ETTIENRKL LTGEK YSYYINGQPV DLSKEV VTD KTQSFYMTNGKDNQ S IGYVFLNQ LPT HAKL DQRTG KWDIN YNQ SKEEV S NSFVSLWHEHA QTSSN YAYV LVPNQ SMEK VNQAA ASV KLLH QDRD LQV VY DQE QNVWGVV KYT DTA KLT DDTI LT DAGLYT I QKVEGGY RIAFYN PSTR TVKNGIELTKAGSSLT VEMEPTA AY PSTVW KV T MPEG SDK QTGS V EKTEK EEKQLKENQPSSEV KQV VHHAA EKT KPSK PRLP QTGE EASL GLGFLG LLT LGAVVDFK CRRSHS |
| 93 | ヒアルロニダーゼ (<i>Streptococcus suis</i>) | MGFFISQSKQHYGIRKYKVGVC SALIALSILGTRVAANQLPSTETASPQSQLVETTPETTEAVMTSEVSSEVSPVTSTETQPSSTTAETLASPQAVQATKEEKNLVANGEFISTTAPSGNW KELAATNWE TWIPANVKKENGQVRIDEGR LHISSTASYRAVHQTVDVDPNKR YLFSYDVETKDLKGSGV RVRRLRS LT AEGKDLSPQEFAYTPYKNGSQA EHI EQILTVSPETRKLKVELFFEN SVGQ AWLDNISLVEYVEKTPETPEQSPELVQPETGQI SLASNKVYLPVRPD LTY RIADAATV EKVN MIRPLAAGKTQDVYDKDTKLSSFELIVTEHQATVFD TLRNNWEDI SLANKR YQSND A QMKAFLGR LDAGVASSLEK WVEPTEQSKT IFNDIDFSKSSH LTTVYRRL EQMAQV VENPDSAY YHDRS LIDLVRKG MNW LYTNV NENK S IDGNWWDY EIGT PRAV VNTLIYMH PYFSQEEI LTYTKP I SKFVPDPTI RKTLTNPVPAVGGNQ TDLSKVA ILEGALREDAD RVRA GAQ GLTTIMKFV DKGE GFYR DGSFIDHTNVAYT GAYGNV LIEGFSQLLPV I QP TEFALKEEQT N ILYE WIEKA FMPILV RGE LMDMTRGRS I SRATGE SHVQA MEILRSLV RIAE SAQPEQ KTKL LS FVKA QLTS DTFYD SYRS LKSY KDI DL VNKL LADN QI PAEV D KDYIAAFNMDK FVYR SAQEGFT FALS MYSS RTQN YEDMNNENRKGW YTADGMVYLYN DLSHYSNHYWATVDPYR LPGTTT KD KREDGSGEV TLASD FVGAS QLGN RLA TIA MD FNNW NN SLTARKA WIVL GN KIVFLGTDI QHQSAQGA ETTIENRKL LTGEK YSYYINGQPV DLSKEV VTD KTQSFYMTNGKDNQ S IGYVFLNQ LPT HAKL DQRTG KWDIN YNQ SKEEV S NSFVSLWHEHA QTSSN YAYV LVPNQ SMEK VNQAA ASV KLLH QDRD LQV VY DQE QNVWGVV KYT DTA KLT DDTI LT DAGLYT I QKVEGGY RIAFYN PSTR TVKNGIELTKAGSSLT VEMEPTA AY PSTVW KV T MPEG SDK QTGS V EKTEK EEKQLKENQPSSEV KQV VHHAA EKT KPSK PRLP QTGE EASL GLGFLG LLT LGAVVDFK CRRSHS |
| 94 | ヒアルロニダーゼ <i>Vibrio fischeri</i> (ATCC 700601 / ES114 株) | MYMIKKHRLNTIALSMLFLFTGNAYAAKNTQTPQYLPDFEQVRENWAEN YLGDPAITFDQTLKKNMTSTNSA QKHWD SMT P QPNASGIWDDLPLIDKD TTLGPNI RNSYQRLFTMAKAYRL RDGNLENNQ LMDIMTAM NYINQNFY FVNQLEYGNWWQWELAIPKDIHNI L VLLFDDIKD NYQTI ITNHLNATRYF TPDPTH LGVSPGAAESTNP NYRESTGGNRTDNAQVVLIRGM LENNSEEIS Q AIAALPAVIEYVSEG DGYYTDGSFLQHSDIAYNGT YGNVLLGG LGI QMN AVAGSPW SMDNQ TISNVYNI IINQSYEPLLYKGAMMDMVNGRSISRS AEQN HDVGLNIVNSMLFYTNGPDS DKNQKLSSLI KTQITDDTYQNF DFKI YYVS TYQAAQHIVNDPTVSLKDPLIGNFSYPSMDRIVHRRTDWAFALAMHSYRI |

10

20

30

40

50

【表4-24】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|----|--|--|
| | | GNYECMNGENLKGWFTGDGMIYLYNDQLDHYTGYWPTVNASRMPGTTVDS QIMADCSEGVGGNVNTNMQWVGSTSNNYGIAGMQFYNSDTSAYKSW FMFDNEVVMGLGSNIKDQSNANNNTTENRKRLAETKLFIDGTEQAALPYQ GAPATFSIRNKTANSLSYVMLTFTKTIISQNNDVGNWSDIGNSKGDV DSYLQATILTQVDQADYQYALLPNQNNDTVQNYAQHPDVTVLRQDEQAHAV QENTLNIIAANWKNPVPNITDTITLNSSMMGFMKEESSNTFTVAVSEPI QTIDSVNFTFDKQGIVIKEDIENRVVVLNGTTINTSGLQGQSYFQVTI QD |
| 95 | ヒアルロニダーゼ (<i>Hiduro nipponia</i>) | >sp X4Y2L4 LHYAL_HIRNI ヒアルロノグロニダーゼ OS=Hiduro nipponia PE=1 SV=1 MKEIAVTIDDKNVIASVSESFHGVAFDASLFSPKGLWSFVDITSPKLFKLL GLSPGYFRVGGTFANWLFFDLDENNKWWDYAFKDKTPETATITRRWLFRKQ NNLKKETFDDLVKLTGSKMRLLFDLNAEVRTGYEIGKKMTSTWDSSAEKL FKYCVSKGYGDNIDWELGNEPDHTSAHNLTKEQVGEDFKALHKVLEKYPTLN KGSLVGPDVGMGVSYVKGLADGAGDHVTAFTLHQYYFDGNTSDVSTYLDAT YFKKLQQLFDKVKDVLKNSPHKDKFLWLGETSSGYNSGTKDVSdryVSGFLT LDKLGSLAANNVKVIRQTIYNGYYGLDKNTLEPNPDYWLHVNHSIVGNT VFKVDVSDPTNKARVYAQCTKTNSKHTQSRYYKGSLTIFALNVGDEDVTLKI DQYSGKKIISYIILTPEGGQLTSQKVLLNGKELKLVSDQLPNADESKTSET LSPKTFGFFVVSDANVEACKK |
| 96 | ヒアルロニダーゼ (<i>Staphylococcus aureus</i>) | >WP_070029084.1 ヒアルロン酸リアーゼ [Staphylococcus aureus] MTYRMKKWQKLSTITLLMAGAITLNGGEFRSIDKHQIAVADTNVQTPDYEKL RNTWLNVNHYGQDYDEKNDAMKKFDATEKEAEKLLSSMKTESGRTYLWDSA KDLDNKSADMTRTYRNIEKIAEAMKKHDKTLNTPDNKNVKDALEWLHKNAY GKEPVKKLEELKTNFSKSAPQKNTNLNWWDYEIGTPRALNTLILLKEDFTD EEKKKYTAPIKTFAPKSDEILSSVGKAEPAGGGNLVDISKVKLLESIIEDA TMMKESIEAFNKVFTYVQSNATGKERNFYKDGSYIDHQDVPYTGAYGVVLL EGISQMMPMIETPFKDSNQNDTTLKSWIDEDEGMFPLIYKGEMMDLSRGRALIS RENETHSTSATVMKSLRLSDAMDESTKAKYKQIVKTSVKSDDSYKQNDYL SSYSDISKMKSLIEDSTISTNGLTQQLKIYNDMNRVTYHNDLDFAFGLSMT SKNVAHYESINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDVKHYRDNFWATADMKRLAGTT TLDNEEPKENKNSDKTFVGGTKFDDQHASIGMDFENQDKTLTAKKSYFILND KIVFLGTGIKSTDSSKNPVTTIENRKSNGYTLFTDDKQTTASNINDQETNSV FLESTDTKKNIYHFLNEVKITVKKESHTGKWSDINKSOKSDDKTDEYYEV QKHSNTDDKYAYVLYPLGLSKDNFKSKASQVTIVKQDDDFHIVKDNEVWAGV NYSNSTQTFDINNTKVEVKAKGMFILKNKDDNTYECSFYNPESTNTASDIES KISMTGYSITNKNTSTSNEGVRFELQQTLNKDDN |
| 97 | ヒアルロニダーゼ (<i>Loxosceles intermedia</i>) | >sp R4J7Z9 HYAL_LOXIN ヒアルロニダーゼ OS=Loxosceles intermedia PE=2 SV=1 MQTILVLTTFLSAWFLAVGFDVFWNVPSQQCKYGMKFVPLLEQYSILVNKE DNFKGDKITFYESQLGLYPIHGANDESFNGGI PQLGDLKAHLEKSAVDIRR DILDKSATGLRIIDWEAWRPIWEFWSSLRKYQDKMKVVRQFNPTAHESTV AKLAHNEWENSSKSWMLSTLQLGKQLRPNSSVWCYLLFPDCNYDGNQVQEFQ CSEAIRKGNDRLKWLWEESTAVCPsiYIKEGQLTNYTLQKRIWFTNGRLQEA LRVAQPKARIYPIYINYSIKPGMMVPEVEFWRLIAQIASLGMGAVIWGSSAS VGSKNHCAQIMKYIADVLGPATLRIKENVARCSKQACSGRGRCTWPKDTSVI AWKFLVEKEDYDFYLGDIIECKCVEGYEGRYCEQKTK |
| 99 | ヒアルロニダーゼ (<i>Streptomyces koganeiensis</i>) | >AKQ62598.1 ヒアルロニダーゼ [Streptomyces koganeiensis] MPVARRLFLGSFTAGAVTVATAAATGTASAAGENGATTFDGPVAAERFSAD TTLEAAFLKTTSETNHAATIYQAGTSGDGAALNVISDNPGTSAMYLSGTETA RGTLKITHRGYADGSDKDAAALSLLRVAQGAAQGIYVTATNGPTKGNLIAL RNNTGLDDFVVKGTGRIGVGIDRAATPRAQVHIVQRGDALAALLVEGSVRIG NAATVPTSVDSGGGALYASGGALLWRCGSNGTVTTIAPA |

10

20

30

40

50

【表4-25】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|-----|---|--|
| 100 | ヒアルロニダーゼ (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) | >WP_055373619.1 仮説上のタンパク質 [Mycobacterium tuberculosis] MTESRPVFAVVISAGLSAIPMVGGFLQTVFDAIEERTRHRAETTTREICESV GGADTVLSRIDKNPELEPLLSQAIEAATRTSMEAKRLLAQAAAAALEDQK VEPASLIVATLSQLEPVHIALVRLAKAAKSSPDQDEIQRREVMRAASKVEP VPVLAALIQTGVIAITTVWHGNGTGTAAEESGHILIHVDSDFGHRLLAYLR AADAGAELLILPSGGSAPTGDHPTPHPSTSR |
| 101 | ヒアルロニダーゼ (<i>Hiduro nipponiae</i>) | MDWWTWILFLVAAAATRVHSGRKEIAVTIDDKNVIASVSESFHGVAFDASLFSP KGLWSFVDITSPLKFLKLLLEGFLSPGYFRVGGTFANWLFFLDENNWKDYWAF KDKTPETATITRWRWLFRKQNNLKKETFDDLVKLTGSKMRLLFDLNAEVRTG YEIGKKMTSTWDSSEAEKLFKCYCWSKGYGDNIDWELCNEPDHTSAHNLTKEQ VGEDFKALHKVLEKPTLNKGSLVGPDVGMGVSYVKGLADGAGDHVTAFTL HQYYFDGNTSDVSTYLDATYFKKLQQLFDKVKDVKNSPHKDKPLWLGETSS GYNSGTKDVSdryVSGFLTLKLGSAANNVVKVVIQTYIYNGYYGLLDKNTL EPNPDYWMVHNSLVGNTVFKVDVSDPTNKARVYAQCTKTNSKHTQSRYYKG SLTIFALNVGDEDVTLKIDQYSGKKIYSYIILTPEGGQLTSQKVLLNGKELKL VSDQLPELNADESKTSFTLSPKTFGFFVVSD ANVEACKK |
| 102 | ヒアルロニダーゼ (<i>Staphylococcus aureus</i>) | MDWWTWILFLVAAAATRVHSGRDTNVQTPDYEKLRNTWLNVNYGYDQYDEKNDAMKKKFDATEKEAEKLLSSMKTESGRTYLWDSAKLDNKSADMTRTYRNIKEIAEAMKHDKTLNTPDNKNKVKADELEWLHKNAYGKEPVKKLEELKTNFSKSAP QKNTNLNWWDYEIGTPRALNTNLILLKEDFTDEEKKKYTAPIKFAPKSDEILSSVGKAEPAKGGNLVDISKVKLLESIIEDATMMKESIEAFNKVFTYVQSN ATGKERNGFYKDGSYIDHQDVPYTGAYGVVLLEGISQMMMPMIKETPFKDSNQ NDTTLKSWIDEGLFMPLIYKGEMMDLSRGRASRENETHSTSATVMKSLLR SDAMDESTKAKYKQIVKTSVKSDDSYKQNDYLSSYSDISMKSLEDSTISTN GLTQQLKIVNDMNRVTYHNKDLDFAGLMSMTSKNVAHYESINGENLKGWHTG AGMSYLYNSDVKHYRDNFWATADMKRLAGTTLDNEEPKENKNSDKTFVGGT KFDDQHASIGMDENQDKTLTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKSTDSSKNPVTT IENRKSNGTLEDDQTTASNINDQETNSVFLESTDKKNIGYHFLNESKI TVKKESTGKWDINKSQQKSDDKTDEYYEVTKHNSNTDDKYAYVLYPGLSKD NFKSKASQVTIVQDDDFHIVKDNESVWAGVNYSNSTQFDINNTKVEVKAK GMFILKNKDDNTYECSFYNPESTNTASDIESKISMGTGYSITNKNSTSNEGVHFELTK |
| 103 | ヒアルロニダーゼ (<i>Loxosceles intermedia</i>) | MDWWTWILFLVAAAATRVHSGRDVFVNVPSSQCKKYGMKFVPLLEQYSILVNKE DNFKGDKITIIFYESQLGLYPHIGANDESFNGGIPQLGDLKAHLEKSAVDIRR DILDKSATGLRIIDWEAWRPIWEFWNSSLRKYQDKMKVVRQFNPTAHESTV AKLAHNEWENSSKSWMLSTLQLGKQLRPNSVWCYLYFPDCYNYDGNSVQEFQ CSEAIRKGNDRLKWLWEESTAVCPSIYIKEGQLTNYTLQKRIWFTNGRQLQEA LRVAQPKARIYPIYNSIKPGMMVPEVEFWRLIAQIASLGMDGAVIWGSSAS VGSKNHCAQLMKYIADVLGPATLRIKENVARCSKQACSGRGRCTWPKDTSVIAWKFLVEKEDYDFYLGDIIECKCVEGYEGRYCEQKTK |
| 104 | ヒアルロニダーゼ (<i>Streptomyces koganeiensi</i>) | MDWWTWILFLVAAAATRVHSGRATGTASAAGENGATTTFDGPVAAERFSADTLEAAFLKTSETNHAATIYQAGTSGDGAALNVISDNPGTSAMYLSGTETARGT LKITHRGYADGSDKAAALSDDLRAVGTAAQGIYVTATNGPTKGNLIALRNTGLDDFVVKGTGRIGVGIDRAATPRAQVHIVQRGDLAALLVEGSVRIGNAA TVPTSVDSGGGALYASGGALLWRGSNGTVTTIAPA |

10

20

30

40

50

【表4-26】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|-----|---|---|
| | s) | |
| 105 | ヒアルロニダーゼ (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) | MDWTWILFLVAAATRVHSGRGSIAEERTRHRAETTTREICESVGGADTVLSRIDKNEPELEPLLSQAIIEAATRTSMEAKRLLAQAAAAALEDDQKVEPASLIVATLSQLEPVHIALVRLAKAAKSSPDQDEIQRREVMRAASKVEPVPVLAALIQTGVIAATTVWHGNGTGTPAEESEGHILIHVDSDFGHRLLAYLRAADAGAELLILPSGGSAPTGDHPTPHPSTSR |
| 106 | HYAL1 | MAAHLLPICALFLTLLDMAQGFRGPLLPNRPFTTVWNANTQWCLERHGVDVDVSVFVVANPGQTFRGPDMTIIFYSSQLGTYPPYPTGEPVFGGLPQNA SLIAHLARTFQDILAAIPAPDFSGLAVIDWEAWRPRWAFNWDTKDIYRQR SRALVQAOHQDQFQGAARAWMAGTLQLGRALRPRGLWG FYGFPDCYNYDFLSPNVTGQCPGSIIRAQNDQLGWLWGQSRALYPSIYMPA VLEGTCGSQMYVQHVRVAAEAFRVAVAAGDPNLPVLPVQIIFYDTTNHFLPL DELEHSLGESAAQGAAGVVLWVSWENTRTKESQCAIKEYMDTTLGPFLN VTSGALLCSQALCSGHGRCVRRTSHPKALLLNAPASFSIQLTPGGGPLSL RGALSLEDQAMAVEFKCRCYPCWQAPWCERKSMW |
| 107 | HYAL2 | MRAGPGPTVTALVLAVAWAMELKPTAPPIFTGRPFVVAWDVPTQDCGPR LKVPLDINAQFDVQASPNEGFVNQNITIFYRDRGLYPRFDSAGRSHGGV PQNVSILWAHRKMLQKRVEHYIRTOESAGLAVIDWEWRPVWVRNWQDKDV YRRLSRQIVASRHPDWPDRIVKQAOYEFEFAAQFMLETLRYYVKAVRPR HLWGFYLFPDYCNYHDYVQNWESEYTGRCPDVEVARNDQLAWLWAESTALFP SVYLDLTIASSRHGRNFVSFRVQEALRVARTHANHALPVYVFTRPTYSR RLTGLSEMDLISTIGESAALGAAGVILWGDAGYTSTETCQYLKDYLTTR LVPYVVNNSWATQYCSRAQCHGGRCVRRNPSASTFLHLSTNSFRLVPGH APGEQQLRPVGELSWADIDHLQTHFRCQCYLGWSGEQCQWDHRQAAGGAS EAWAGSHLTSLLALAALAFTWTL |
| 108 | HYAL3 | MTTQLGPALVLGVALCLGCGQPLPQVPERPFSVILWNVPSAHCLEARFGVHL PLNALGIIANRGQHFHGQNMTIFYKNQOLGLYPYFGPRGTAHNNGIPQALP LDRHLALAAAYQIHHSLRPGFAGPAVLDEEWCPILWAGNWGRRAYQAASW AWAQQVFPDLDPQEQLYKAYTGFEEQAARALMEDTLRVAQALRPHGLWGFY HYPACGNWHMSMASNYTGRCHAATLARNTQLHWLWAASSALFPSIYLPPR LPPAHHQAFVRRHLEEAFRVALVGRHRLPVLAYVRLTHRRSGRFLSQDD LVQSIGVSAALGAAGVVLWGDLSSSEEECWHLHDYLVDTLGPYVINVT RAAMACSHQRCHGGRCAARRDPGQMEAFLHLWPDGSLGDWKSFSCHCYWG WAGPTCQEPRPGPKEAV |
| 109 | HYAL4 | MKVLSEGGQLKLCVVQPVHLTSWLLIFFILKSISCLKPARLPYQRKPFIA AWNAPTDQCLIKYNLRLNLKMFPIVGSPLAKARGQNVTFYVNRLGYYPW YTSQGVPIINGLQPQNIISLQVHILEKADQDINYYIPEAEDFSGLAVIDWEYWR PQWARNWNSKDVYRQKSRLKISDMGKNSATDIYEYLAKVTFEESAKAFMK ETIKLGIGSRPKGLWGGYYLYPDCHNYVYAPNYSGSCPEDEVLRNNELSW LWNSSAALYPSIGVWKSLSLGSNIELRFSKFRVHESMRISTMTSHDYALPV FVYTRLGYRDEPLFFLSKQDLIVSTIGESAALGAAGIVIWGDMNLTASKAN CTKVKQFVSSDLGSYIANVTRAEEVCSLHLCRNNGRCIRKMWNAPSYHL NPASYHIEASEDGEFTVKGKASDTLAVMADTFSCHCYQGYEGACREIK TADGCSGVSPSPGSLMTLCLLLASYRSIQL |
| 110 | CXCR4 | >sp P25025 CXCR2_HUMAN C-X-C ケモカイン受容体2型 OS=Homo sapiens GN=CXCR2 PE=1 SV=2 MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSYSSLPPFLDAAPCEPESLEINKYFVVI IYALVFLSLLGNSLVMVILYSRVGRSVTDVYLLNLALADLLFALTLPW AASKVNGWIFGTFLCKVVSLLKEVNFYSGILLACISVDRYLAIVHATRILT QKRYLVKFICLISIWGLSLLALPVLFLRRTVYSSNVSPACYEDMGNNNTANWR MLLRILPQSFQFIVPLLIMFLCYGFTLTFKAHMGQKHRAMRVI FAVVLIF LLCWLPYNLVLLADTLMRQVIQETCERRNHIDRALDATEILGILHSCLNPL |

10

20

30

40

50

【表4-27】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|-----|----------|---|
| | | IYAFIGQKFRHGLLKILAIHGLISKDSLPKDSRPSFVGSSSGHTSTTL |
| 111 | CCR2 | >sp P41597 CCR2_HUMAN C-C ケモカイン受容体2型 OS=Homo sapiens GN=CCR2 PE=1 SV=1 MLSTSRSRFIRNTNESGEEVTTFFDYDYGAPCHKFDVKQIGAQQLPFLYSLV FIFGFVGNMLVVLILINCKKLKCLTDIYLLNLAISDLLFLITLPLWAHSAAN EWVFGNAMCKLFTGLYHIGYFGGIFIFIILLTIDRYLAIHVAFALKARTVTF GVVTSVITWLWAVFASVPGIIFTKCQKEDSVYVCPYFPRGWNNTIMRNI LGLVLPLLIMVICYSGLKTLRCRNEKKRRAVRVIFTIMIVYFLWTPYN IVILLNTFQEFFFGLSNCESTSQLDQATQVTETLGMTHCCINPIIYAFVGEKF RSLFHIALGCRIAPLQPKVCGGPVPGKNVKVTQGLLDGRGKGKSIGRAP EASLQDKEGA |
| 112 | CCL5 | >sp P13501 CCL5_HUMAN C-C モチーフケモカイン5 OS=Homo sapiens GN=CCL5 PE=1 SV=3 MKVSAALAVILIATALCAPASAPYSSDTPCCFAYIARPLPRAHIKEYFY TSGKCSNPAAVVFVTRKNRQVCANPEKKWVREYINLEMS |
| 113 | CCR5 | >sp P51681 CCR5_HUMAN C-C ケモカイン受容体5型 OS=Homo sapiens GN=CCR5 PE=1 SV=1 MDYQVSSPIYDINYYTSEPCQKINVKQIAARLLPFLYSLVFIFGFVGNMLV LILINCKRLKSMTDIYLLNLAISDLFLLTVPFWAHYAAAQWDFGNTMCQLL TGGLYFIGFFSGIFFIILLTIDRYLAVVHAVFALKARTVTFGVVTSVITWVVA VFASLPGIIFTRSQKEGLHYTCSSHFPYSQYOFWKNFQTLKIVILGLVLPLL VMVICYSGLKTLRCRNEKKRRAVRVIFTIMIVYFLFWAPYNIVLLNTF QEFGGLNNCSNNRLDQAMQVTETLGMTHCCINPIIYAFVGEKFRNYLLVFF QKHIAKRFCKCCSIFQQEAPERASSVYTRSTGEQEISVGL |
| 114 | HMGB1 | >sp P09429 HMGB1_HUMAN 高移動度群タンパク質B1 OS=Homo sapiens GN=HMGB1 PE=1 SV=3 MGKGDPKKPRGKMSYYAFFVQTCREEHKKKHDASVNFSFKCSEWRKTM SAKEKGKFEDMAKADKARYEREMKTYIPPKGETKKFKDPNAPKRPPSAFFL FCSEYRPKIKGEHPGLSIGDVAKKLGEMWNNTAADDKQPYEKKAALKKEKYE KDIAAYRAKGKPDAAKKGVVKAEKSKKKKEEEDEEDEEDEEDEDE EEDDDDE |
| 115 | PIAS3 | >sp Q9Y6X2 PIAS3_HUMAN E3 SUMO- タンパク質リガーゼ OS=Homo sapiens GN=PIAS3 PE=1 SV=2 MAELGELKHMVMSFRVSELQVLLGFAGRNRKSGRKHELLAKALHLLKSSCAPS VQMKIKELYRRRFPRKTLGFSDSLSSLSPPGTSPVGSPGPLAPIPTLLAPG TLLGPKREVDMHPLPQPVHPDVTMPLPFYEVYGELIRPTTLASTSSQRFE EAHFTFALTPOQVQQIILTSREVLPGAKCDYTIQVQLRFCLCETSCPQEDYFP PNLFWKVNNGKLCPLPGYLPTKNGAEPKRPSPRINITPLARLSATVPTNTIVV NWSSEFGRNYSLSVYLVQLTAGTLLQKLRAGKIRNPDHRSRALIKEKLTADP DSEVATTSLRVSLMCP1GKMRLLTVPCCRALTCAHQSFDAALYIQLMNEKKPTW TCPVCDKKAPEYESLIIDGLFMEILSSCSDCDEIQFMEDGSWCPMKPKEASE VCPFGYGLDGLQYSPVQGGDPSENKKKVEVIDLTIESSSDEEDLPTKKHC SVTSAAIPALPGSKGVITSGHQPSSVLRSPAMGTLLGGDFLSSLPLHEYPPAF PLGADIQGLDLSFLQTESQHYGSPVITSLDEQDALGHFFQYRGTPSHFLGP LAPTLGSSHCSATPAPPPGRVSSIVAPGGALREGHGGPLPSGPSLTGCRSDI ISLD |
| 116 | IL15 | >sp P40933 IL15_HUMAN インターロイキン-15 OS=Homo sapiens GN=IL15 PE=1 SV=1 MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHFVILGCFASGLPKTEANWVN VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLESGD ASIHDVTENLIILANNSSLSSNGNVTESGCCEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS |

10

20

30

40

50

【表4-28】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|-----|-----------------------------|---|
| 117 | HysA | <p>>sp Q59801 HYSA_STAA8 ヒアルロン酸リーゼ OS=Staphylococcus aureus (NCTC 8325株) OX=93061 GN=hysA PE=3 SV=1</p> <p>MTYRIKKWQKLSTITLLMAGVITLNGGEFRSVDKHQIAVADTNVQTPDYEKL RNTWLDVNYYGYDKYDENNPDMDKKFDATKEATNLLKEMKTESGRKYLWSGA ETLETNSSHMTRTYRNIEKIAEAMRNPKTTLNTDENKKKVKADEWLHKNAY GKEPDKKVKELESENFTKTGKNTNLNWWDYEIGTPKSLTNLLNDQFSNE EKKKFTAPKTFAPDSDKILSSVGKAELAKGGNIVDISKVKLLECIIEEDKD MMKKSIDSFNKVFTYVQDSATGKERNGFYKDGSYIDHQDVPYTGAYGVVLE GISQMMMPMIKETPFNDKTQNDTTLKSWIDDGFMPLIYKGEMLDSRGRAISR ENETSHSASATVMKSLLRLSDAMDDSTKAKYKKIVKSSVESDSSYKQNDYLN SYSDIDKMKSLMTDONSISKNGLTQQLKIYNDMDRTVYHNKDLDFAFGLSMTS KNVARYEISINGENLKGWHTGAGMSYLYNSDVKHYHDNFVWTADMKRLSGTTT LDNEILKDTDDKKSSKTIVGGTKVVDQHASIGMDFENQDKTLTAKSYFILN DKIVFLGTGIKSTDSSKNPVTTIENRKANGYTLTDDQQTTSNDNQENNSVF LESTDTKKNIGYHFLNKPKITVKKESHTGKWEINKSQKDTQKTDEYYEVTO KHSNSDNKYGYVLYPGLSKDVFKTKDEVTVVQEDDFHVVVDNEVWAGVN YSNSTQTFDINNTKVEVAKGMFILKKDDNTYECSFYNPESTNSASDIESK ISMTGYSITNKNSTSNEGVHFELTK</p> |
| 118 | SPAM1 (<i>Sus scrofa</i>) | <p>>tr Q8MI02 Q8MI02_PIG ヒアルロニダーゼ OS=Sus scrofa OS=9823 GN=SPAM-1 PE=1 SV=1</p> <p>MGVQLRHISFRSFFVPSGAPQVVFTFLIPCCCLALDFRASPIIPNTTFLWV WNAPTESCAKKFYMPDLSLFSFTSPRASVTGQFLTLFYANRLGYYPHVDE NTGKNVNGGIPQLGSLQRLDKAEKDILHYMQIDKVGLSVIDWENWRPTWER NWKEKAIYRRQSIELVQQQKNIKLTPAAATKLAKEFEKAGKTFMQETLKLGK LLRPNHLWGYYLFPDCYHNHYHKPGYNGSCLIEKRRNDALDWLWKESTALF PSIYLNTRLKPQVALFVRNRVQEAIRVSKVANAQSPLPVFVYTRPVFGAS SRYLSQDDLVNTIGETVALGASGIVMWGSLNLSLTMQSCMNLGSYLKTTLP YLINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCTRKHWNSSDYLHLPANFAIRTGKGNKYY VHGGKPTLEDLKEFSKNFYCSCFANFHCKERADIENIHAINVCITEDVCVEAF LNSEPELPDEVQQDNQQPCGGSGRC</p> |
| 119 | LIGHT | <p>>sp O43557 TNF14_HUMAN 腫瘍壞死因子リガンド スーパーファミーメンバー 14 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TNFSF14 PE=1 SV=2</p> <p>MEESVVRPSVVFVVDGQTDIPFTRLGRSHRRQCSVARVGLGLLLLMGAGLA VQGWFLQLHWRLGEMVTRLPDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPAHLTGANSS LTGSGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALVVTGAGYYYIYSKVQLGGVGCP GLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQSQSPCRATSSSRVWWDSSFLGGVVH LEAGEKVVVRVLDERLVRLRDGTRSYFGAFMV</p> |
| 120 | ITAC | <p>>sp O14625 CXL11_HUMAN C-X-C モチーフモカイン11 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CXCL11 PE=1 SV=1 MSVKGMAIALAVILCATVVOQGPFPMFKRGRCLCIGPGVKAVKADIEKASIMY PSNNCDKIEVIITLKENKGQRCLNPKSQARLIIKKVERKNF</p> |
| 121 | フラクタルカイン | <p>>sp P78423 X3CL1_HUMAN フラクタルカイン OS=Homo sapiens OS=9606 GN=CX3CL1 PE=1 SV=1</p> <p>MAPISLSWLLRLATFCHLTVLLAGQHHGVTKCNITCSKMTSKIPVALLIHYQ QNQASCGRKRAILETRQHRLFCADPKEQWVKDAMQHLDRQAAALTRNGGTQE KQIGEVKPRTTPAAGGMDESVVLPEATGESSLEPTPSSQEAQRALGTSPE LPTGVTSQGSGTRLPPTPKAQDGGPVGTELFRVPVSTAATWQSSAPHQPGPS LWAEAKTSEAPSTQDPSTQASTASSPAAPEENAPSEGQRVWGQQQSPRPENS EREEMGPVPAHTDAFQDWGPGSMAHVSVVPVSSETPSREPVASGSWTPKAE EPIHATMDPQRLGVLLTPVDAQAATRRQAVGLLAFGLLFCILGVAMFTYQS LQGCPRKMAEGLRYIPRSCGSNSYVLPV</p> |
| 122 | HysA | MDWTWILFLVAAATRVHSGRDTNVQTPDYEKLRTNLNVNYGYDQYDEKNDA MKKKFDATKEAEKLLSSMKTESGRTYLWDSAKLDNKSADMTRTYRNIEKI |

10

20

30

40

50

【表4-29】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|-----|---------------------------------|---|
| | | <pre> AEAMKHDKDTKLNTPDNNKNVKDALEWLHKNAYGKEPVKKLEELKTNFSKSAP QKNTNLNWWDYEIGTPRALNTLILLKEDFTDEEKKKYTAPIKTFAPKSDEI LSSVGKAEPAGGNLVDIASKVLLESIIIEDATMMKESIEAFNKVFTYVQSN ATGKERNFYKDGSYIDHQDVYTGAYGVVLLEGISQMMPMIKETPFKDSNQ NDTTLKSWIDEGLFMPPLIYKGEMMDLSRGRAISRENETSHSTSATVMKSLLRL SDAMDESTKAKYKQIVKTSVKSDDSYKQNDYLSYSDISKMKSLLIEDSTIST NGLTQQLKIQYNDMNRVTYHNKDLDFAGLSMTSKNVAHYESINGENLKGWHT GAGMSLYNSDVKHRYRDNFWATADMKRLAGTTLDNEEPKENKNSDKTFVGG TKFDDQHASICMDFENQDKTILTAKKSYFILNDKIVFLGTGIKSTDSSKNPVT TIENRKSNGYTLFTDDQTTASNINDQETNSVFLESTDTKKNIGYHFLNESK ITVKKESHTGKWSDINKSQQSDDKTEYYEVTKHSNTDDKYAYVLYPGLSK DNFKSKASQVTIVKQDDDFHIVKDNESVWAGVNYSNSTQTFDINNTKVEVKA KGMFILKNKDDNTYECFSYNTPESTNTASDIESKISMGTGYSITNKNSTSNE GVHFELTK </pre> |
| 123 | HysA (Q59801) | <pre> >sp Q59801 HYSA_STAA8 ヒアルロン酸リーゼ OS=Staphylococcus aureus (NCTC 8325株) OX=93061 GN=hysA PE=3 SV=1 MTYRIKKWQKLSTITLLMAGVITLNGGEFRSVDKHQIAVADTNVQTPDYEKL RNTWLDVNHYDKYDENNPDMDKKFDATEKEATNLLKEMKTESGRKYLWSGA ETLETNSHMTRTYRNIEKIAEAMRNPKTTLNTDENKKVKDALEWLHKNAY GKEPDKKVKELENTFTTGTGKNTNLNWWDYEIGTPKSLTNTLILLNDQFSNE EKKKFTAPIKTAFPSDKILSSVGAELAKGG NLVDISKVNLLECIIEEDKDMMKKSIDSFNKVFTYVQDSATGKERNFYKDG SYIDHQDVYTGAYGVVLLEGISQMMPMIKETPFNDKTQNDTTLKSWIDDF MPLIYKGEMMDLSRGRAISRENETSHSASATVMKSLLRLSDAMDDSTKAKYK KIVKSSVESDSSYKQNDYLNNSYSDIDKMKSLMTDNTSISKNGLTQQLKIQYND DRVTYHNKDLDFAGLSMTSKNVARYESINGE NLKGWHTGAGMSLYNSDVKHRYHDNFWVTADMKRLSGTTLDNEILKDTDDK KSSKTFVGGTKVDDQHASIGMDFENQDKTILTAKSYFILNDKIVFLGTGIKS TDSSKNPVTTIENRANGYTLYTDDQTTASNDSNQENNSVFLESTDTKKNIGY HFLNPKTITVKKESHTGKWEINKSQQDQTQKTDEYYEVTKHSNSDNKYGYV LYPGLSKDVFKTKEDEVTVVKQEDDFHVVKDNESVWAGVNYSNSTQTFDINN TKVEVKAKGMFILKKDDNTYECFSYNTPESTNSASDIESKISMGTGYSITNKN TSTSNEGVHFELTK </pre> |
| 124 | lin | <pre> MDWTWILFLVAAATRVHSGRDVFVNVPSSQCKYGMKFVPLLEQYSILVNE DNFKGDKITIFYESQLGLYPHIGANDESFNGGIQQLGDLKAHLEKSAVDIRR DILDKSATGLRIIDWEARPIWEFNWSSLRKYQDKMKVVRFQFNPTAHESTV AKLAHNEWENSSKSWMLSTLQLGKQLRPNSSVWCYLYFPDCYNYDGNSVQEFQ CSEAIRKGNDRLKWLWEESTAVCPFIYIKEGQLNTYLOKRIWFTNGRLOEA LRVAQPKARIYPYINYSIKPGMMVPEVEFWRLIAQIASLGMDGAVIWGSSA VGSKNHCAQLMKYIADVLGPATLRIKENVARCSKQACSGRGRCWPKDTSVI AWKFLVEKEDYDFYLGDIETCKCVEGYEGRYCEQKTK </pre> |
| 125 | rv | <pre> MDWTWILFLVAAATRVHSGRSAAIERTRHRAETTTREICESVGGADTVLSR IDKNPELEPLLSQATEAAATRTSMEAKRRLLAQAAAAALEDDQKVEPASLIVA TLSQLEPVHIALVRLAAKSSPDQDEIQRREVMAASKVEPVPVLAALIQ TGVIAIATTWVHGNGTGTPAEESGHILIHDSDFGHLLAYLRAADAGAELL ILPSGGSAATGDPHTPHPSTS </pre> |
| 126 | sko | <pre> MDWTWILFLVAAATRVHSGRATGTASAAGENGATTFDGPVAAERFSADTTL EEAFLKTTSETNHAATIYQAGTSGDGAALNVISDNPGTSAMYLSGTETARGT LKITHRGYADGSDKAAALSDDLRAVGTAAQGIYVTATNGPTKGNLIALRNN TGLDDFVVKGTGRIGVGIDRAATPRAQVHIVQRGDAALLVEGSVRIGNAA TVPTSDSSGGGALYASGGALLWRGSNGTVTTIAPA </pre> |
| 127 | UniProtKB - R4J7Z9 (HYAL_LOXIN) | <pre> >sp R4J7Z9 HYAL_LOXIN ヒアルロニダーゼ OS=Loxosceles intermedia OX=58218 PE=2 SV=1 MQTILVLTFLSAWFLAVGFDVFVNVPSSQCKYGMKFVPLLEQYSILVNE DNFKGDKITIFYESQLGLYPHIGANDESFNGGIQQLGDLKAHLEKSAVDIRR DILDKSATGLRIIDWEARPIWEFNWSSLRKYQDKMKVVRFQFNPTAHESTV AKLAHNEWENSSKSWMLSTLQLGKQLRPNSSVWCYLYFPDCYNYDGNSVQEFQ </pre> |

10

20

30

40

50

【表4-30】

| 番号 | タンパク質/核酸 | 例示的なアミノ酸/核酸配列 |
|-----|---|--|
| | | CSEAIRKGNDRLKWLWEESTAVCPSIYIKEGQ LTNYTLQKRIWFTNGRLQEALRVAQPKARIYPYINYSIKPGMMVPEVEFWRL IAQIASLGMDGAVIWGSSASVGSKNHCAQLMKYIADVLGPATLRIKENVARC SKQACSGRGRCTWPKDTSVIAWKFLVEKEDYDFYLGDIIECKCVEGYEGRYCE QKTK |
| 128 | UniProtKB - P95202 (P95202_MYC TU) | >tr P95202 P95202_MYCTU 可能な分泌型タンパク質 OS=Mycobacterium tuberculosis (ATCC 25618 / H37Rv 株) OX=83332 GN=Rv0394c PE=1 SV=1 MTEPRPVFAVVISAGLSAIPMVGGLQTVFDAIEERTRHRAETTREICESV GGADTVLSRIDKNPELEPLLSQAI EAATRTSMEA KRRLLAQAAA ALEDDQK VEPASLIVATLSQLEPVHIALVRLAKAAKSSPDQDEIQRREVMRAASKVEP VPVLAALIQTGVIAATTWVHGNGTGTPAEESGHILIHVDVSDFGHRLLAYLR AADAGAELLILPSGGSAPTGDHPTPHPSTSR |
| 129 | UniProtKB - AOA0U2E2J7 (AOA0U2E2J7 _9ACTN) | >tr AOA0U2E2J7 AOA0U2E2J7_9ACTN ヒアルロニダーゼ OS=Streptomyces koganeiensis OX=1684313 PE=1 SV=1 MPVARRLFLGSFTAGAVTVATAAATGTASAAGENGATTFDGPVAAERFSAD TTLLEAAFLKTTSETNHAATIYQAGTSGDGAALNVI SDNPGTSAMYLSGTETA RGLTLKITHRGYADGSDKDAAALSLDLRVAGTAQGIYVTATNGPTKGNLIAL RNNTGLDDFVVKGTRIGVGIDRAATPRAQVHIVQRGDALAALLIVEGSVRIG NAATVPTSDSSGGALYASGGALLWRGSNGT VTTIAPA |
| 130 | PH-20 (切断型) | MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLLIPCCCLTLNFRAPPVIPNVPFLWA WNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVТИFYVDRLGYYPYIDS ITGVTVNGGI PQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEWRPTWAR NWKPKDVKNRSIELVQQQNQVQLSLTEATEKAKQEFEEKAGKDFLVEТИKLGK LLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQV LKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWTLSIMRSMKSCLLDNYMETILNP YIINVTLAAKMCSSQVLQEQGVCI RKNWNSSDYLHLPDNFAI QLEKGGKFT VRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEADVKDTDAVDVCIADGVCIDAF LKPPMETEEPQI FYNASPSTL |

10

20

30

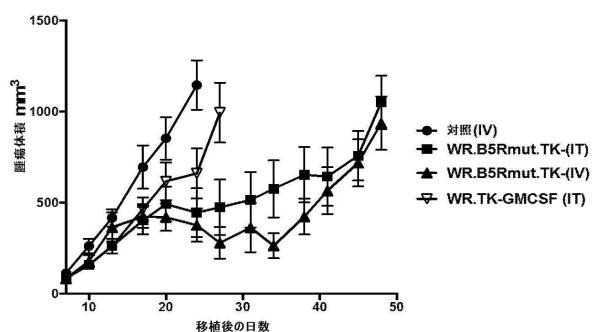
40

50

【図面】

【図 1】

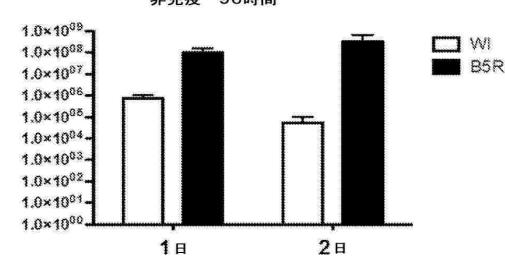
FIG. 1



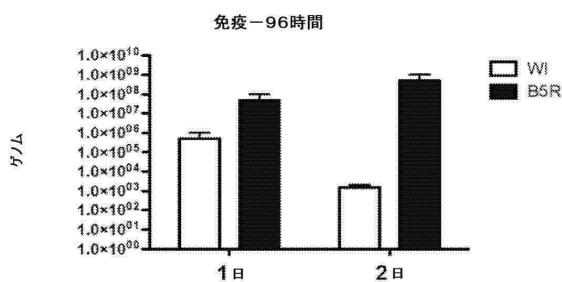
【図 2】

FIGS. 2A-2B

a



b



10

20

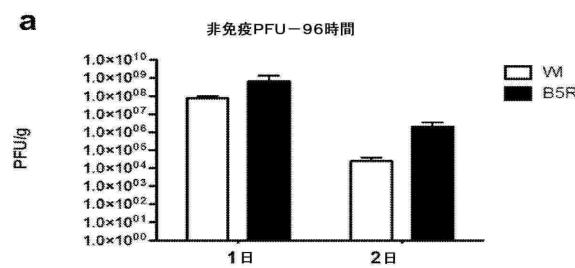
30

40

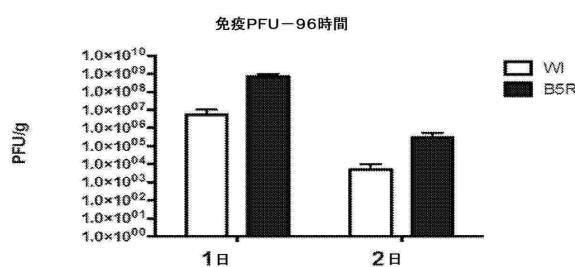
【図 3】

FIGS. 3A-3B

a

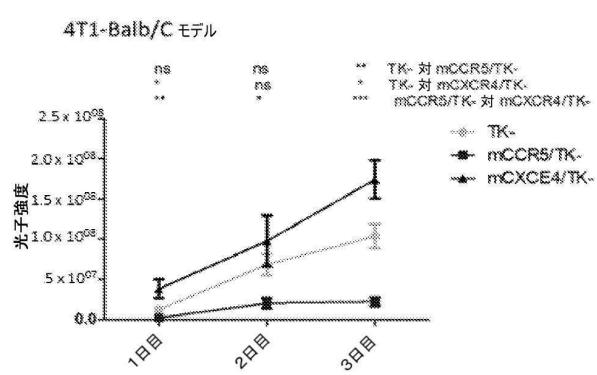


b



【図 4】

FIG. 4



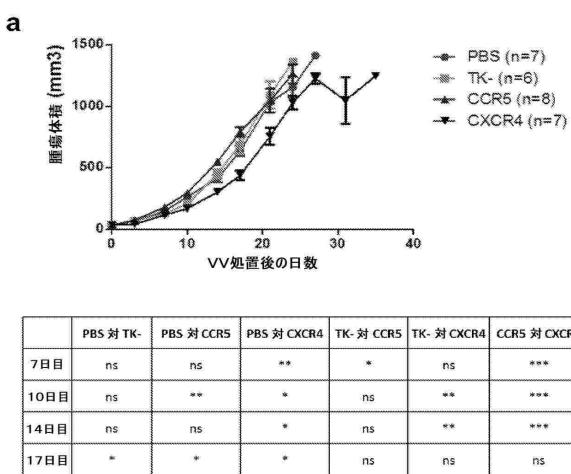
30

40

50

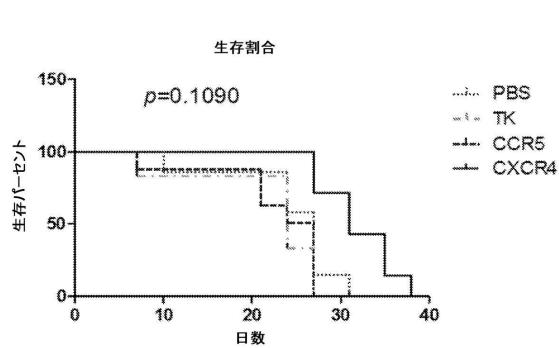
【図 5 A】

FIG. 5A



【図 5 B】

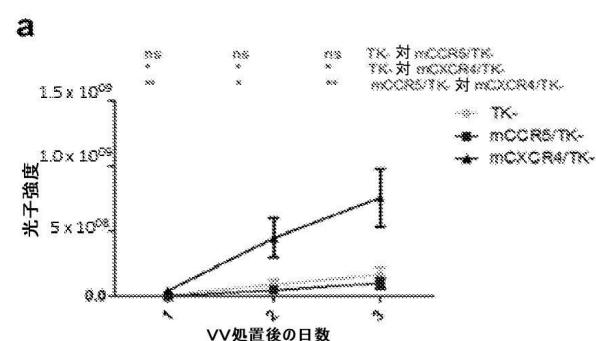
FIG. 5B



10

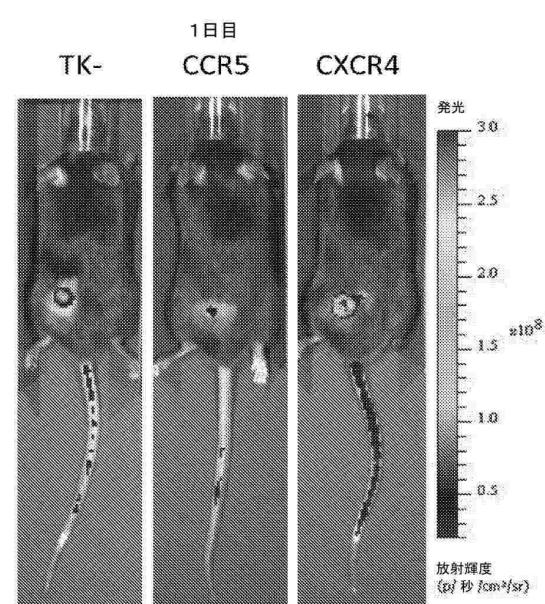
【図 6 A】

FIG. 6A



【図 6 B】

FIG. 6B



20

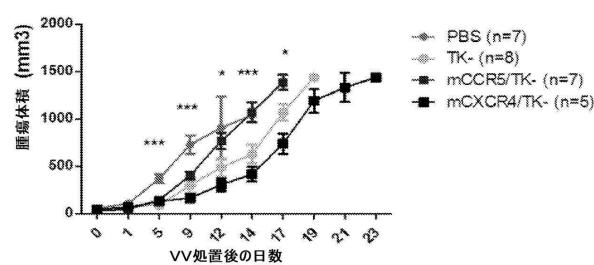
30

40

50

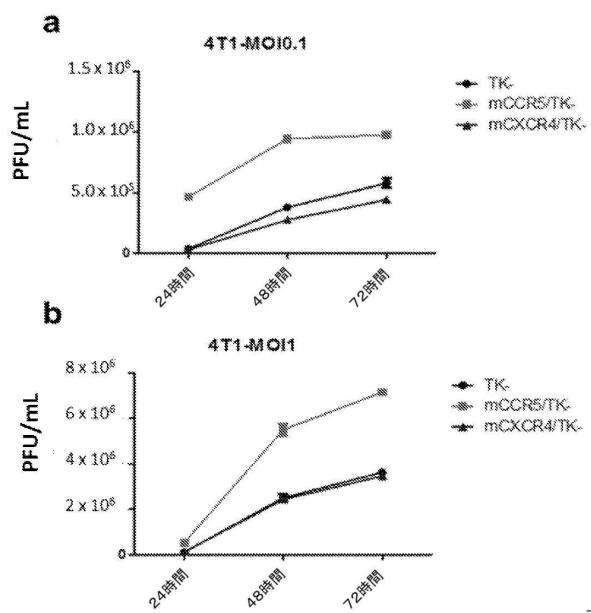
【図 7】

FIG. 7



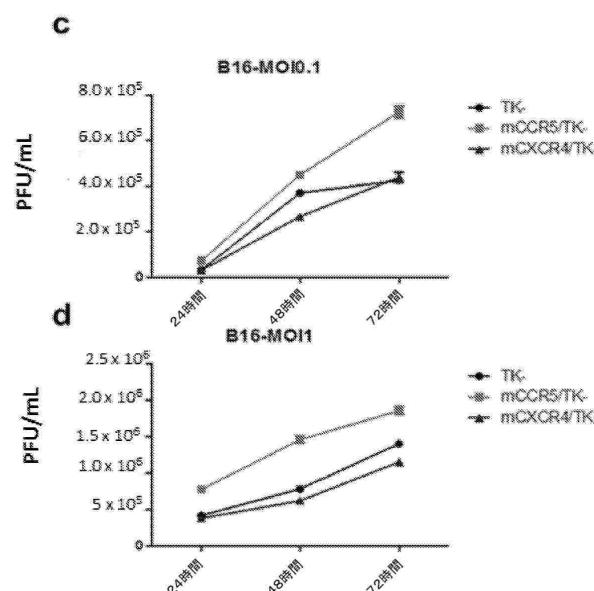
【図 8 A - B】

FIGS. 8A-8B



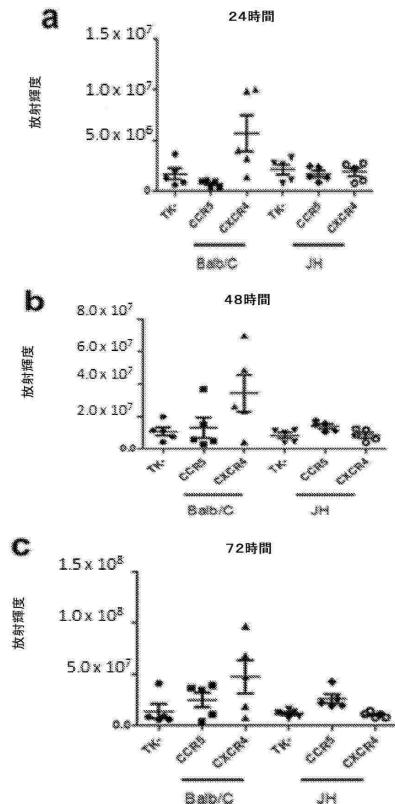
【図 8 C - D】

FIGS. 8C-8D



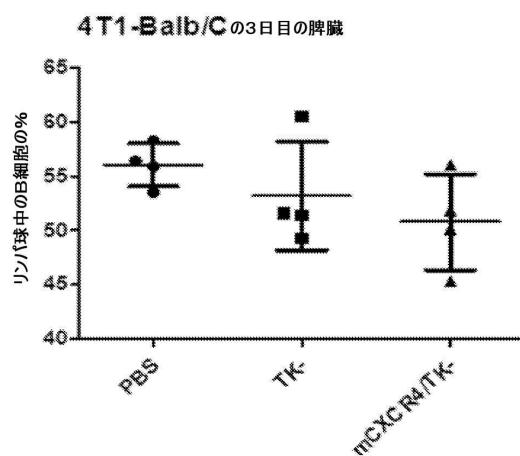
【図 9】

FIGS. 9A-9C



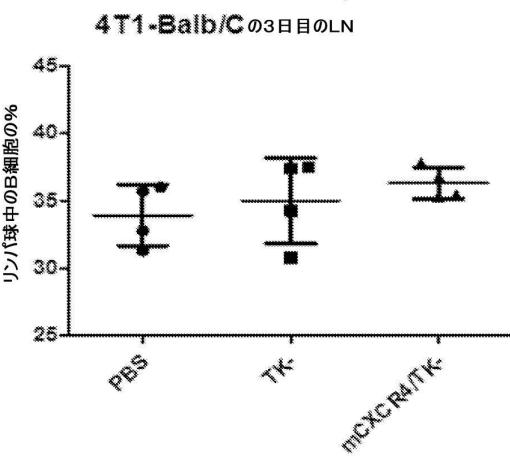
【図 10 A】

FIG. 10A

a

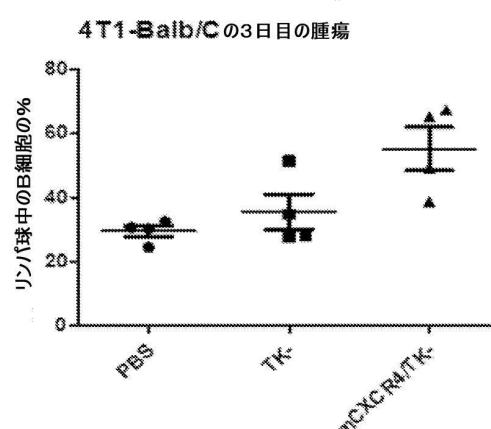
【図 10 B】

FIG. 10B

b

【図 10 C】

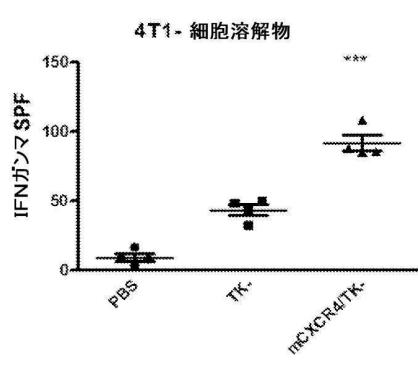
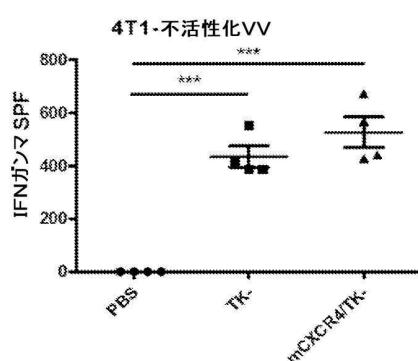
FIG. 10C

c

【図 11】

FIGS. 11A-11B

20

a**b**

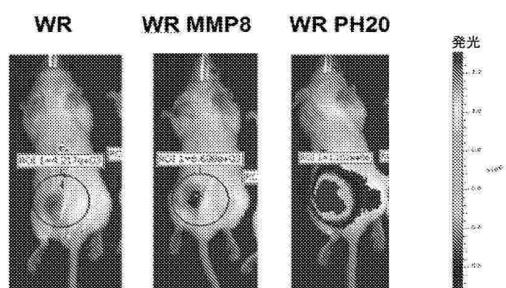
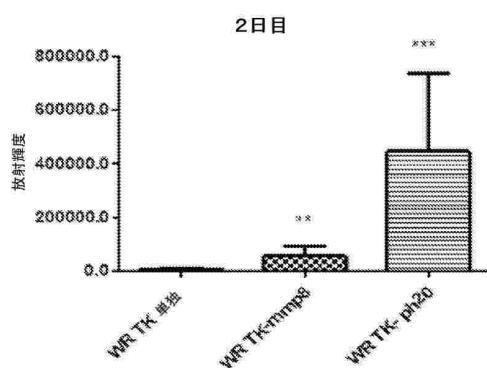
30

40

50

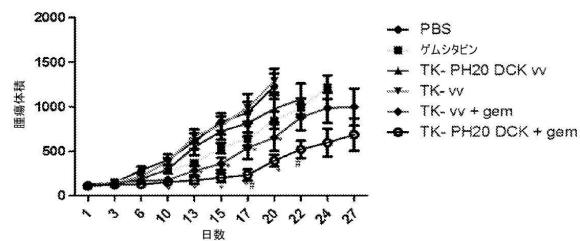
【図 1 2】

FIGS. 12A-12B

a**b**

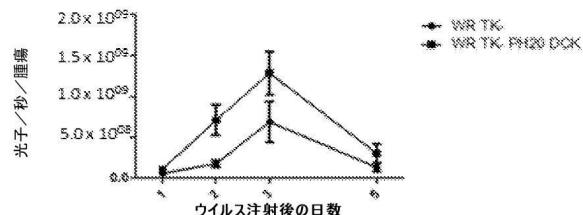
【図 1 3 B】

FIG. 13B

b

【図 1 3 A】

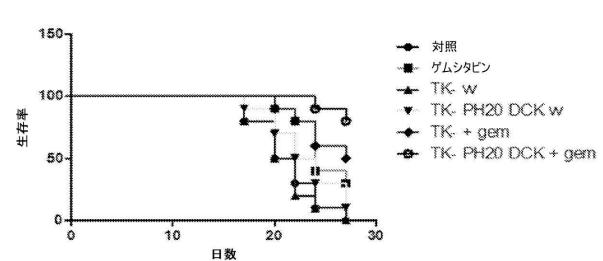
FIG. 13A

a

10

【図 1 3 C】

FIG. 13C

c

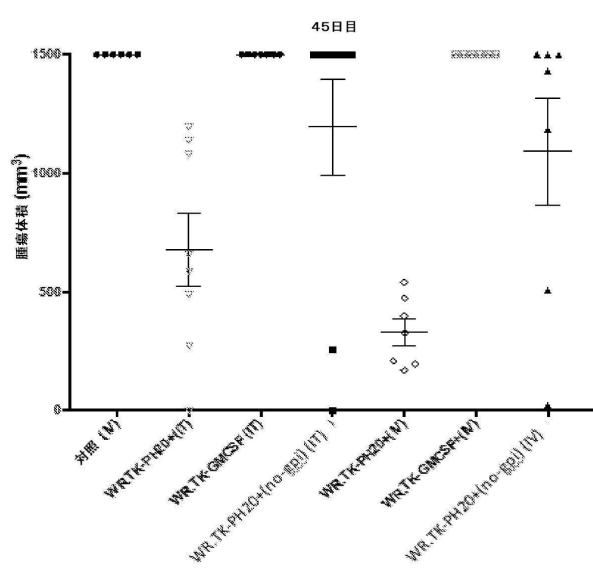
30

40

50

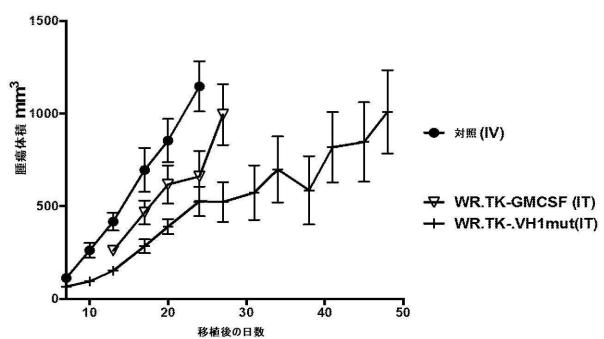
【図 14】

FIG. 14



【図 15】

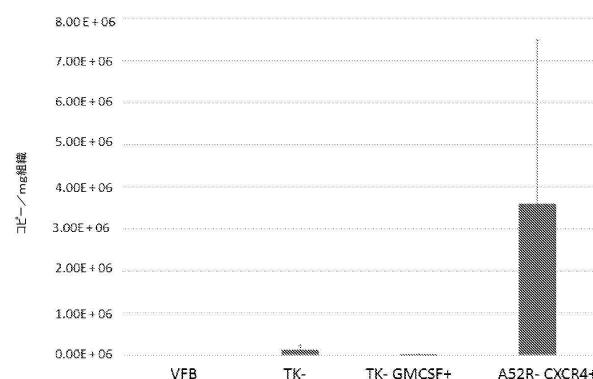
FIG. 15



10

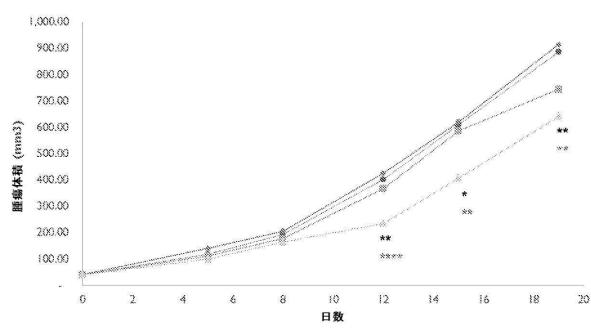
【図 16】

FIG. 16



【図 17】

FIG. 17



20

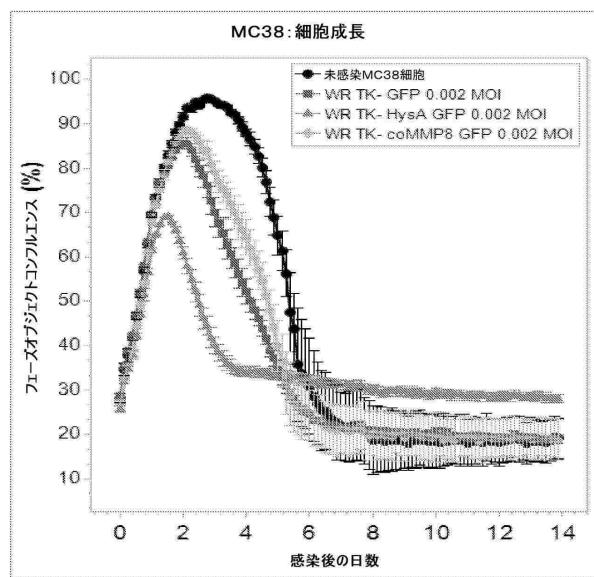
30

40

50

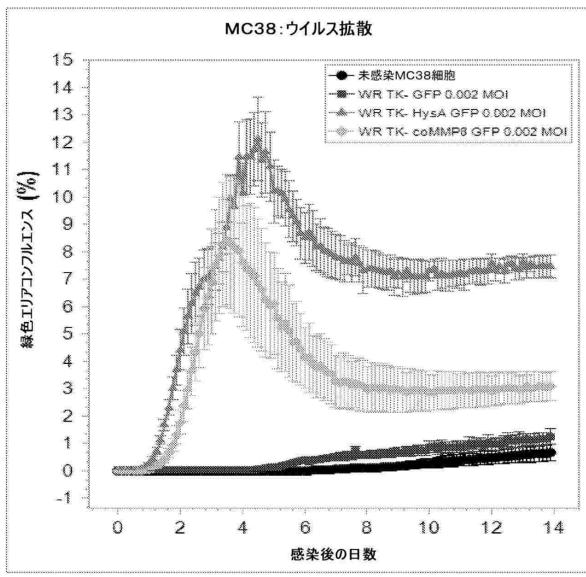
【図 18 A】

FIG. 18A



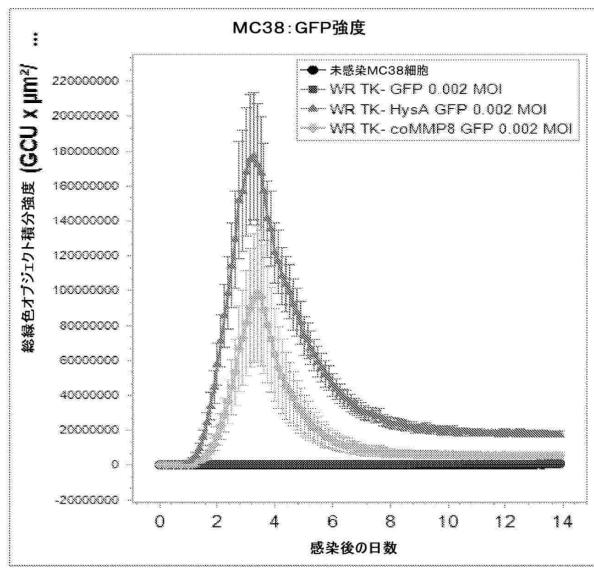
【図 18 B】

FIG. 18B



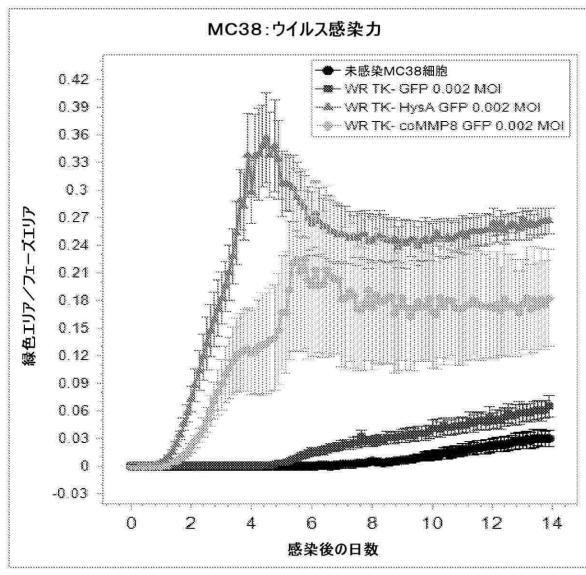
【図 18 C】

FIG. 18C



【図 18 D】

FIG. 18D



10

20

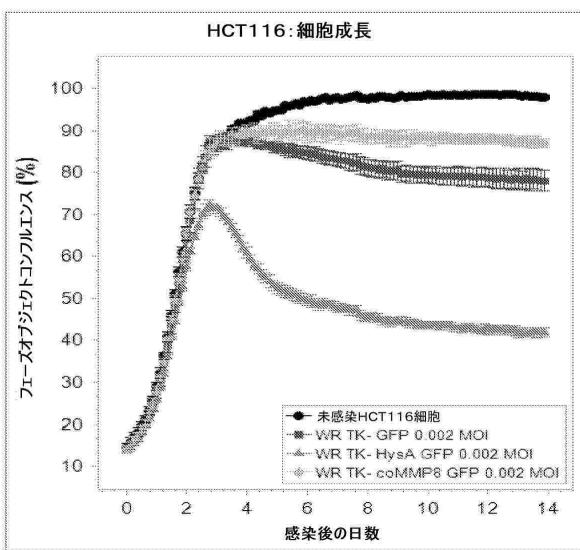
30

40

50

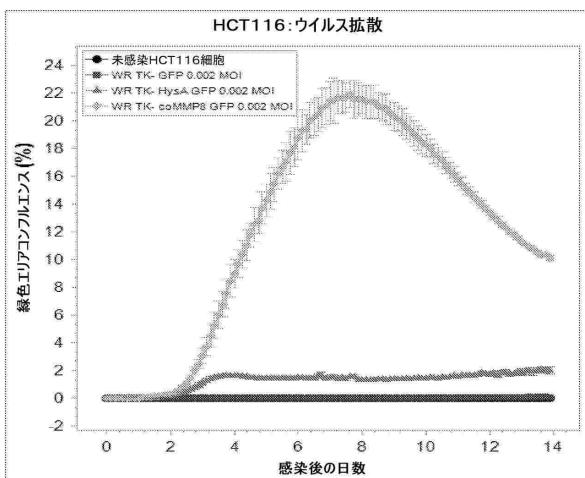
【図 19 A】

FIG. 19A



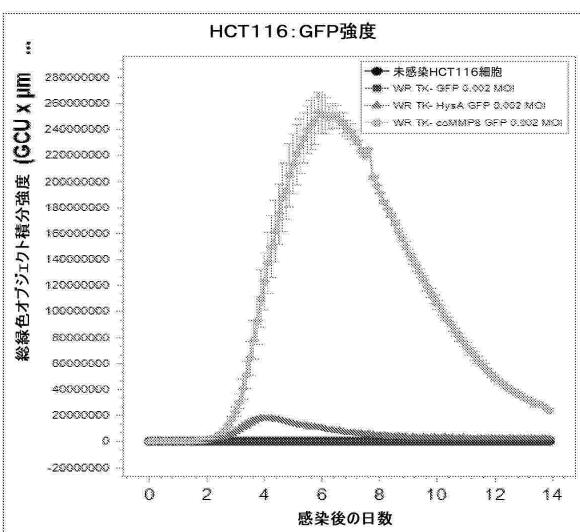
【図 19 B】

FIG. 19B



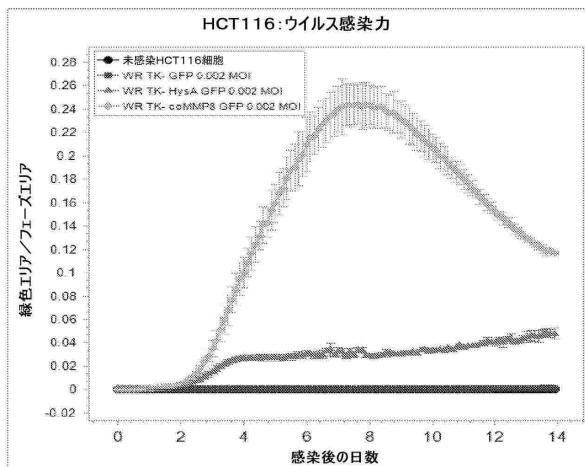
【図 19 C】

FIG. 19C



【図 19 D】

FIG. 19D



10

20

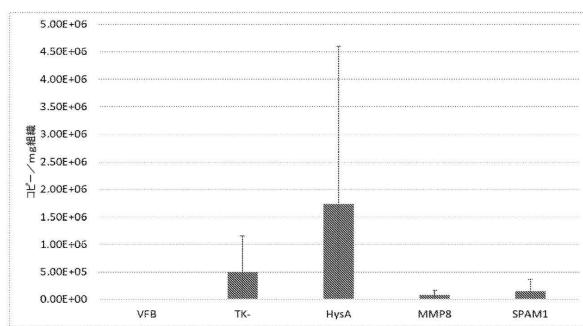
30

40

50

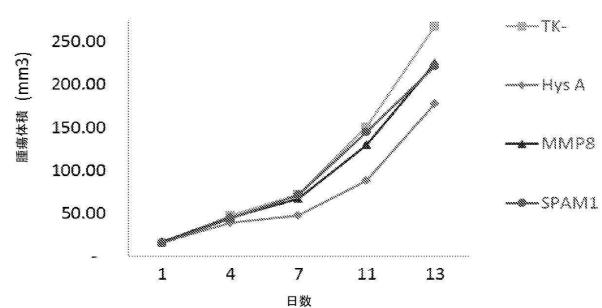
【図 20】

FIG. 20



【図 21】

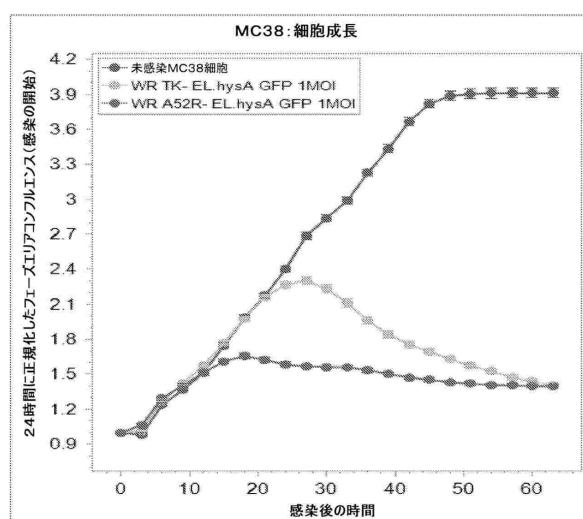
FIG. 21



10

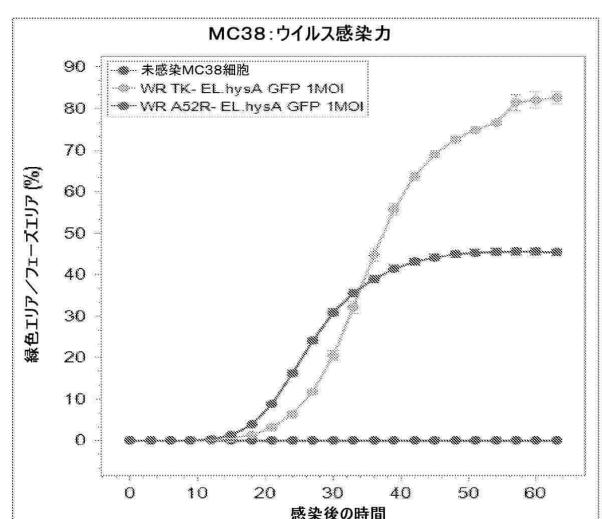
【図 22A】

FIG. 22A



【図 22B】

FIG. 22B



20

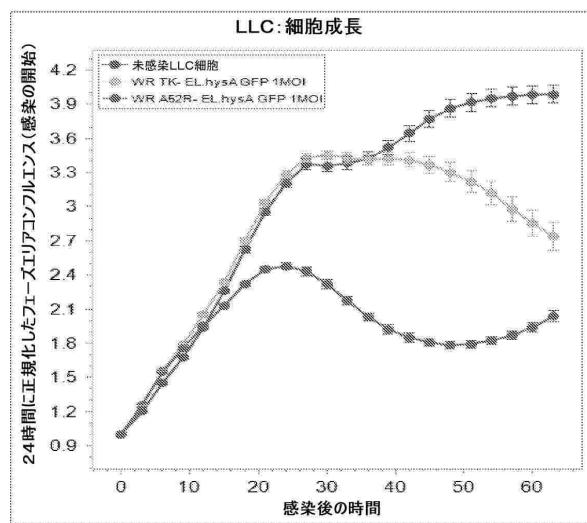
30

40

50

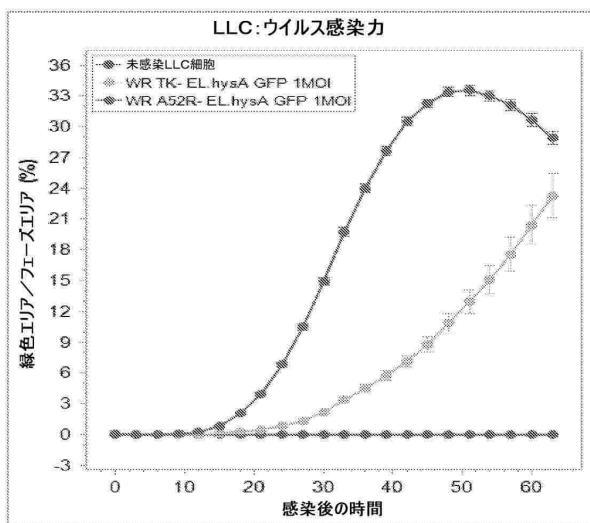
【図 2 2 C】

FIG. 22C



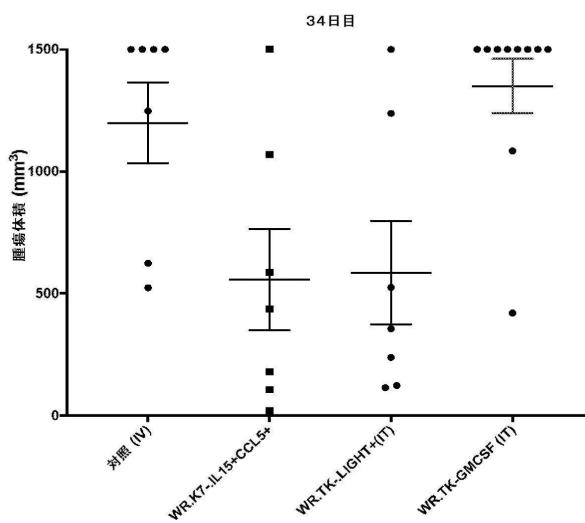
【図 2 2 D】

FIG. 22D



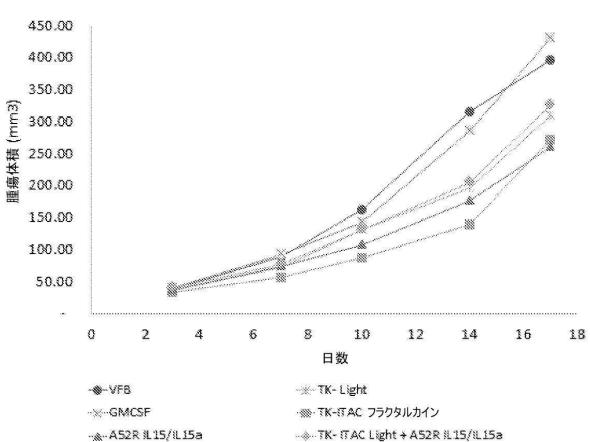
【図 2 3】

FIG. 23



【図 2 4】

FIG. 24



10

20

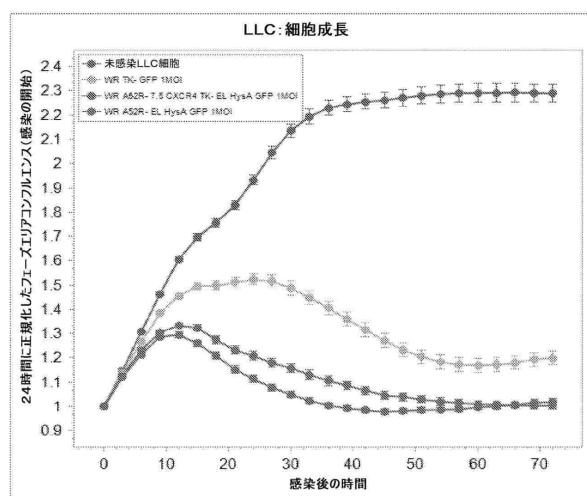
30

40

50

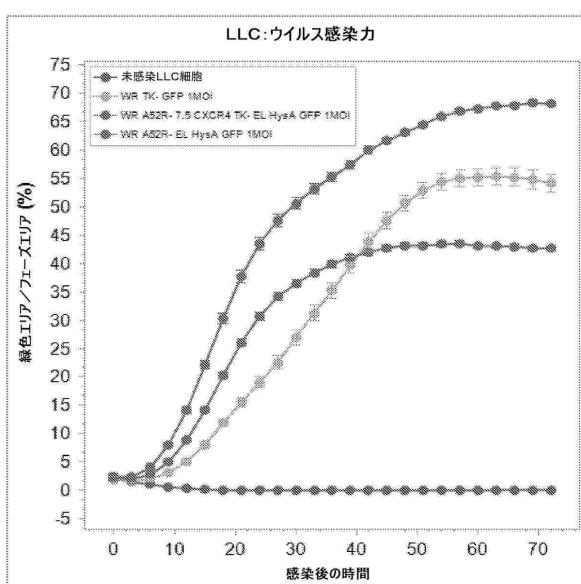
【図 25 A】

FIG. 25A



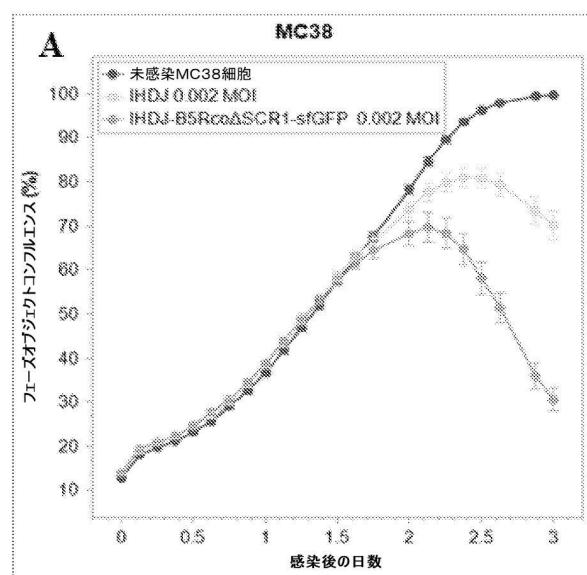
【図 25 B】

FIG. 25B



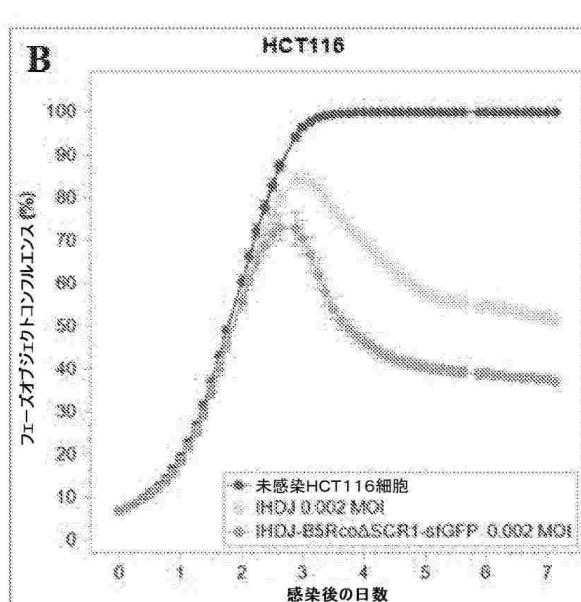
【図 26 A】

FIG. 26A



【図 26 B】

FIG. 26B



10

20

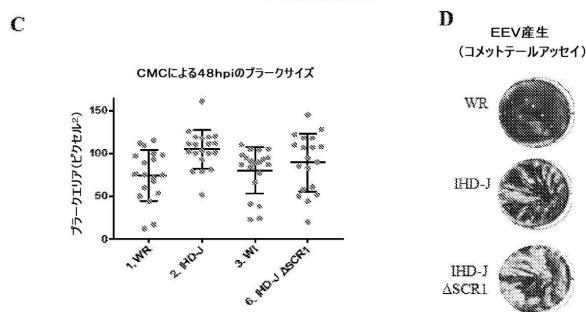
30

40

50

【図 2 6 C - D】

FIGS. 26C-26D



10

【配列表】

0007551496000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ソーン, スティーブン エイチ.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 15238, ピッツバーグ, ウィスパーリング パインズ ドライブ 610

(72)発明者 バード, ダニエル ジェイ.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 15229, ピッツバーグ, パーク プラザ ドライブ 1200, アパートメント 202

(72)発明者 ジャン, ミンルイ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 15213, ピッツバーグ, モアウッド アベニュー 323, アパートメント 1

審査官 加藤 幹

(56)参考文献 国際公開第2017/043815 (WO, A1)

米国特許出願公開第2010/0016224 (US, A1)

義江修, ケモカイン標的療法, 日本臨床免疫学会会誌, 日本, 2013年, 36巻, 4号, 189-196頁

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C12N 7/

C12N 15/

A61P 35/

JST Plus / JMED Plus / JST 7580 (JDreamIII)

CAPLus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)