

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成26年4月3日 (2014.4.3)

【公表番号】特表2014-503172(P2014-503172A)

【公表日】平成26年2月13日 (2014.2.13)

【年通号数】公開・登録公報2014-008

【出願番号】特願2012-535995(P2012-535995)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/22 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

A 6 1 K 39/095 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/22 Z N A

C 1 2 N 1/21

A 6 1 K 39/095

A 6 1 K 39/39

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月14日 (2013.8.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリペプチドであって、(a) 配列番号 4、5 もしくは 6 のいずれか 1 つとの少なくとも 90 % の同一性を有する、および / または配列番号 4、5 もしくは 6 のフラグメントを含むが ; (b) 配列番号 4、5 もしくは 6 から下記アミノ酸残基の 1 つ以上が非存在か、または異なるアミノ酸によって置換されているアミノ酸配列を含み :

【表 2】

配列番号 4	配列番号 5	配列番号 6
Asp-37	Asp-37	Glu-42
Lys-45	Lys-45	Thr-50
Thr-56	Thr-56	Thr-61
Glu-83	Glu-83	Glu-91
Glu-95	Glu-95	Glu-103
Glu-112	Glu-112	Glu-120
Lys-122	Ser-122	Ser-130
Val-124	Ile-124	Ile-132
Arg-127	Arg-127	Arg-135
Thr-139	Thr-139	Thr-147
Phe-141	Phe-141	Phe-149
Asp-142	Asn-142	Asn-150
Lys-143	Gln-143	Gln-151
Ile-198	Lcu-197	Lcu-205
Ser-211	Asp-210	Asp-218
Lcu-213	Arg-212	Arg-220
Lys-219	Lys-218	Lys-226
Asn-43	Asn-43	Asn-48
Asp-116	Asn-116	Asn-124
His-119	Lys-119	Lys-127
Ser-221	Thr-220	Thr-228
Lys-241	Lys-240	Lys-248

(i) 宿主動物への投与後、配列番号 4、5 または 6 からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができ、および (i i) (b) の改変 (単数または複数) を伴わないこと以外は同じポリペプチドよりもヒト H 因子に対して低い親和性を有する、ポリペプチド。

【請求項 2】

配列番号 4 との少なくとも 90 % の同一性を有する、および / または配列番号 4 のフラグメントを含み、宿主動物への投与後、配列番号 4 からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

改変 f H B P アミノ酸配列を設計するための方法であって、該方法は、(i) 出発アミノ酸配列を提供する工程であって、ここで該出発アミノ酸配列からなるか、または該出発アミノ酸配列を含むタンパク質は、ヒト H 因子に結合することができる工程；(i i) ペアワイズ・アラインメント・アルゴリズムを用いて、請求項 1 に記載の表に列挙したとおりの配列番号 4、5 または 6 における残基と整列させるアミノ酸残基を該出発アミノ酸配列内で同定する工程；(i i i) 工程 (i i) において同定したアミノ酸を欠失させることにより、または該アミノ酸を異なるアミノ酸で置き換えることにより、該改変 f H B P アミノ酸配列を提供する工程を含む、方法。

【請求項 4】

(i) 請求項 3 に記載の方法によって設計された改変 f H B P アミノ酸配列、または (i i) 配列番号 23 から 32 より選択されたアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 5】

請求項 1、請求項 2 または請求項 4 に記載のポリペプチドをコードする、核酸。

【請求項 6】

請求項 1、請求項 2 または請求項 4 のいずれかに記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、プラスミド。

【請求項 7】

請求項 6 に記載のプラスミドで形質転換された、宿主細胞。

【請求項 8】

髄膜炎菌細菌である、請求項 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 9】

請求項 1、請求項 2 または請求項 4 に記載のポリペプチドを含む、請求項 8 に記載の宿主細胞から調製された膜小胞。

【請求項 10】

請求項 1、請求項 2 もしくは請求項 4 に記載のポリペプチドまたは請求項 9 に記載の小胞を含む、免疫原性組成物。

【請求項 11】

アジュバントを含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記アジュバントがアルミニウム塩を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

請求項 10 ~ 12 のいずれかに記載の組成物であって、該組成物は、哺乳動物に投与したとき髄膜炎菌に対して殺菌性である抗体応答を惹起する第二のポリペプチドをさらに含むが、但し該第二のポリペプチドが髄膜炎菌 f H B P でないことを条件とする、組成物。

【請求項 14】

N . m e n i n g i t i d i s 血清群 A、C、W 1 3 5 および / または Y からの結合体化した莢膜糖をさらに含む、請求項 10 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

結合体化した肺炎球菌莢膜糖をさらに含む、請求項 10 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 16】

哺乳動物における抗体応答を高めるための、請求項 10 ~ 15 のいずれかに記載の免疫原性組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

従って、本発明はポリペプチドであって、(a) 配列番号 4、5 もしくは 6 のいずれか 1 つとの少なくとも k % の同一性を有する、および / または配列番号 4、5 もしくは 6 のフラグメントを含むが ; (b) 上の表に列挙したアミノ酸残基の 1 つ以上が欠失されているか、または異なるアミノ酸によって置換されているアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを提供する。(a) のフラグメントは、(b) の該当する表中の残基を含む。ポリペプチドは、宿主動物への投与後、配列番号 4、5 または 6 からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができる。ポリペプチドは、同じ実験条件下で、(b) の改変 (単数または複数) を伴わない こと以外は同じポリペプチドよりもヒト H 因子に対して低い親和性を有する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

従って、本発明はポリペプチドであって、(a)配列番号4との少なくともk%の同一性を有する、および/または配列番号4のフラグメントを含むが；(b)上の表に列挙したアミノ酸残基の1つ以上が欠失されているか、または異なるアミノ酸によって置換されているアミノ酸配列を含む、ポリペプチドも提供する。ポリペプチドは、宿主動物への投与後、配列番号4からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができる。ポリペプチドは、同じ実験条件下で、(b)の改変(単数または複数)を伴わないこと以外は同じポリペプチドよりもヒトfHに対して低い親和性を有する。ポリペプチドは、同じ実験条件下で、配列番号4からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドよりヒトfHに対して低い親和性を有する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

同様に、本発明はポリペプチドであって、(a)配列番号5との少なくともk%の同一性を有する、および/または配列番号5のフラグメントを含むが；(b)上の表に列挙したアミノ酸残基の1つ以上が欠失されているか、または異なるアミノ酸によって置換されているアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを提供する。ポリペプチドは、宿主動物への投与後、配列番号5からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができる。ポリペプチドは、同じ実験条件下で、(b)の改変(単数または複数)を伴わないこと以外は同じポリペプチドよりもヒトfHに対して低い親和性を有する。ポリペプチドは、同じ実験条件下で、配列番号5からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドよりヒトfHに対して低い親和性を有する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

同様に、本発明はポリペプチドであって、(a)配列番号6との少なくともk%の同一性を有する、および/または配列番号6のフラグメントを含むが；(b)上の表に列挙したアミノ酸残基の1つ以上が欠失されているか、または異なるアミノ酸によって置換されているアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを提供する。ポリペプチドは、宿主動物への投与後、配列番号6からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができる。ポリペプチドは、同じ実験条件下で、(b)の改変(単数または複数)を伴わないこと以外は同じポリペプチドよりもヒトfHに対して低い親和性を有する。ポリペプチドは、同じ実験条件下で、配列番号6からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドよりヒトfHに対して低い親和性を有する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0188

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0188】

一般に、本発明は、特に参考文献4、5、7、8、9、195、196、197、198、199、200および201に開示されている様々なfHBP配列を包含しない。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

ポリペプチドであって、(a) 配列番号 4、5 もしくは 6 のいずれか 1 つとの少なくとも 90 % の同一性を有する、および / または配列番号 4、5 もしくは 6 のフラグメントを含むが；(b) 配列番号 4、5 もしくは 6 から下記アミノ酸残基の 1 つ以上が非存在か、または異なるアミノ酸によって置換されているアミノ酸配列を含み：

【表 2】

配列番号 4	配列番号 5	配列番号 6
Asp-37	Asp-37	Glu-42
Lys-45	Lys-45	Thr-50
Thr-56	Thr-56	Thr-61
Glu-83	Glu-83	Glu-91
Glu-95	Glu-95	Glu-103
Glu-112	Glu-112	Glu-120
Lys-122	Ser-122	Ser-130
Val-124	Ile-124	Ile-132
Arg-127	Arg-127	Arg-135
Thr-139	Thr-139	Thr-147
Phe-141	Phe-141	Phe-149
Asp-142	Asn-142	Asn-150
Lys-143	Gln-143	Gln-151
Ile-198	Leu-197	Leu-205
Ser-211	Asp-210	Asp-218
Leu-213	Arg-212	Arg-220
Lys-219	Lys-218	Lys-226
Asn-43	Asn-43	Asn-48
Asp-116	Asn-116	Asn-124
His-119	Lys-119	Lys-127
Ser-221	Thr-220	Thr-228
Lys-241	Lys-240	Lys-248

(i) 宿主動物への投与後、配列番号 4、5 または 6 からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができ、および (ii) (b) の改変 (単数または複数) を伴わないこと以外は同じポリペプチドよりもヒト H 因子に対して低い親和性を有する、ポリペプチド。

(項目 2)

配列番号 4 との少なくとも 90 % の同一性を有する、および / または配列番号 4 のフラグメントを含み、宿主動物への投与後、配列番号 4 からなる野生型髄膜炎菌ポリペプチドを認識することができる抗体を惹起することができるアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載のポリペプチド。

(項目 3)

改変 f H B P アミノ酸配列を設計するための方法であって、該方法は、(i) 出発アミノ酸配列を提供する工程であって、ここで該出発アミノ酸配列からなるか、または該出発アミノ酸配列を含むタンパク質は、ヒト H 因子に結合することができる工程；(ii) ペアワイズ・アラインメント・アルゴリズムを用いて、項目 1 に記載の表に列挙したとおりの

配列番号 4、5 または 6 における残基と整列させるアミノ酸残基を該出発アミノ酸配列内で同定する工程；(i i i) 工程 (i i) において同定したアミノ酸を欠失させることにより、または該アミノ酸を異なるアミノ酸で置き換えることにより、該改変 f H B P アミノ酸配列を提供する工程を含む、方法。

(項目 4)

(i) 項目 3 に記載の方法によって設計された改変 f H B P アミノ酸配列、または (i i) 配列番号 2 3 から 3 2 より選択されたアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

(項目 5)

項目 1、項目 2 または項目 4 に記載のポリペプチドをコードする、核酸。

(項目 6)

項目 1、項目 2 または項目 4 のいずれかに記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、プラスミド。

(項目 7)

項目 6 に記載のプラスミドで形質転換された、宿主細胞。

(項目 8)

髄膜炎菌細菌である、項目 7 に記載の宿主細胞。

(項目 9)

項目 1、項目 2 または項目 4 に記載のポリペプチドを含む、項目 8 に記載の宿主細胞から調製された膜小胞。

(項目 1 0)

項目 1、項目 2 もしくは項目 4 に記載のポリペプチドまたは項目 9 に記載の小胞を含む、免疫原性組成物。

(項目 1 1)

アジュバントを含む、項目 1 0 に記載の組成物。

(項目 1 2)

前記アジュバントがアルミニウム塩を含む、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 3)

項目 1 0 ~ 1 2 のいずれかに記載の組成物であって、該組成物は、哺乳動物に投与したとき髄膜炎菌に対して殺菌性である抗体応答を惹起する第二のポリペプチドをさらに含むが、但し該第二のポリペプチドが髄膜炎菌 f H B P でないことを条件とする、組成物。

(項目 1 4)

N . m e n i n g i t i d i s 血清群 A、C、W 1 3 5 および / または Y からの結合体化した莢膜糖をさらに含む、項目 1 0 ~ 1 3 のいずれかに記載の組成物。

(項目 1 5)

結合体化した肺炎球菌莢膜糖をさらに含む、項目 1 0 ~ 1 4 のいずれかに記載の組成物。

(項目 1 6)

項目 1 0 ~ 1 5 のいずれかに記載の免疫原性組成物を投与することを含む、哺乳動物における抗体応答を高めるための方法。