

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成31年3月7日(2019.3.7)

【公表番号】特表2018-505697(P2018-505697A)

【公表日】平成30年3月1日(2018.3.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-008

【出願番号】特願2017-557501(P2017-557501)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/295	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 0 7 K	14/35	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/08	(2019.01)
A 6 1 K	38/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/16	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	39/118	(2006.01)
A 6 1 K	39/04	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	7/06	
C 0 7 K	7/08	
C 0 7 K	14/00	
C 0 7 K	14/295	
C 0 7 K	14/47	
C 0 7 K	14/35	
C 0 7 K	19/00	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/12	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 K	38/08	
A 6 1 K	38/10	
A 6 1 K	38/16	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	39/118	

A 6 1 K 39/04

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月24日(2019.1.24)

【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】

(i) 足場部分と、

(ii) C5aまたはC5a受容体(C5aR)相互作用を経て抗動脈硬化性血管疾患反応を引き起こすことができる第1の種のエピトープと、(iii) 前記C5aまたはC5aR相互作用と独立した第2の経路を経て抗動脈硬化性血管疾患を引き起こすことができる第2の種のエピトープであって、アポリポタンパク質(Apo)エピトープ、熱ショックタンパク質(HSP)エピトープ、肺炎クラミジア(chlamydia pneumonia)エピトープ、PAR-1エピトープ、組織因子エピトープおよびペリリピンエピトープを含むまたはからなる群から選択されるものと

を含む組換え構築物。

【請求項2】

複数の第1および/または第2の種のエピトープを含む、請求項1に記載の構築物。

【請求項3】

前記第1の種のエピトープがC5aまたはC5aRタンパク質であり、好ましくは前記C5aエピトープが、配列番号2における5~40個の連続したアミノ酸残基のアミノ酸配列を含むポリペプチドであり、好ましくは、前記C5aエピトープが、EQRAARISLGPR(配列番号3)、RAARISLGPRLKAFTE(配列番号4)およびCVNNDCEQ(配列番号5)を含む、もしくはからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドまたは抗原活性を有するその機能性断片である、請求項1または2に記載の構築物。

【請求項4】

前記C5aRエピトープが、配列番号6における5~45個の連続したアミノ酸残基のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項3に記載の構築物。

【請求項5】

C5aRエピトープがCまたはN末端配列であり、任意選択で前記エピトープが、MNSFNYPDYGHYDDKDTLD(配列番号7)、TLDLNTPVDKTSN(配列番号8)およびMNSFNYPDYGHYDDKDTLDLNTPVDKTSN(配列番号9)を含む群から選択されるアミノ酸配列を含む、もしくはからなるポリペプチドまたは抗原活性を有するその機能性断片である、請求項3に記載の構築物。

【請求項6】

前記HSPがHSP60またはHSP65であり、任意選択で、前記HSPがHSP60である場合、ヒトHSP60またはマイコバクテリウム・ボビス(Mycobacterium bovis)HSPであり、好ましくは前記HSP60エピトープが、ペプチド1(AA)153~160: AELKKQSK; (配列番号10)、ペプチド1(AA)153~163: AELKKQSKPVT; (配列番号11)、ペプチド1(AA)303~312: PGFGDNRKNQ(配列番号12)、ペプチド2: AA277~286 PGFGDNRKNQ(配列番号13)、ペプチド(AA)516~528: KGIIDPTKVVRTA(配列番号14)およびマイコバクテリウム(AA)253~268: EG EALSTLVVNKIRGT(配列番号15)を含む、もしくはからなる群から選択されるアミノ酸配列または抗原活性を有するその機能性断片を含む、請求項1から5のいずれか一項に

記載の構築物。

【請求項 7】

前記肺炎クラミジア (chlamydia pneumonia) が C p n 1 または C p n 2 であり、任意選択で、主要外膜タンパク質 (M O M P) (アミノ酸配列 (A A) 67 ~ 74 : G D Y V F D R I (配列番号 16)) および C p n の推定外膜タンパク質 (P o m p) 5 (アミノ酸配列 (A A) 283 ~ 291 : Q A V A N G G A I (配列番号 17)) を含む群から選択されるアミノ酸配列を含む、もしくははからなるポリペプチドまたは抗原活性を有するその機能性断片である、前記組織因子エピトープが、E W E P K P V N Q V Y T (配列番号 18) のアミノ酸配列を含む、および / または、前記 P A R - 1 エピトープが、S F L L R N P N D K Y E P F (配列番号 19) のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の構築物。

【請求項 8】

前記足場部分が配列番号 1 に示すデンドロアスピン足場タンパク質またはその断片もしくは変異体であり、好ましくは前記第 1 および / または第 2 の種のエピトープが、前記デンドロアスピン足場の (a) ループ I および / またはループ I I ; (b) ループ I および / またはループ I I I ; (c) ループ I I および / またはループ I I I ; (d) ループ I 、ループ I I およびループ I I I ; (e) N または C 末端のいずれか 1 つまたは複数の位置に組み込まれる、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の構築物。

【請求項 9】

R H H C、R P H C および A H H R を含む組換え構築物の群から選択される、請求項 1 に記載の構築物。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物に組み込まれた前記エピトープをコードする核酸を含む発現ベクター。

【請求項 11】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物と抗原性疎水性複合体とを含む抗原性組成物であって、任意選択で前記抗原性疎水性複合体が (i) 任意選択で反転ミクロソームである単離ミクロソームまたは (i i) M H C タンパク質または (i i i) 逆ミセルまたは (i v) 合成産物を含む、前記組成物。

【請求項 12】

注射用または経口製剤として製剤化された、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物と、適切なアジュバント、賦形剤、希釈剤および / または担体とを含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物または請求項 10 に記載のベクターまたは請求項 11 に記載の抗原性組成物を含む医薬組成物。

【請求項 14】

医薬として用いる請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物または請求項 10 に記載のベクター。

【請求項 15】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物または請求項 10 に記載のベクターを含むワクチン。

【請求項 16】

哺乳動物における抗アテローム動脈硬化症反応を引き起こすための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物、請求項 10 に記載のベクター、請求項 11 に記載の抗原性組成物、または、請求項 12 または 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

アテローム動脈硬化症を治療する、予防するまたは低減するための、または、早期アテローム動脈硬化症を有する個体またはアテローム動脈硬化症を発現するリスクがあると特定された個体を治療するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の構築物、請求項 10 に記載のベクター、請求項 11 に記載の抗原性組成物、または、請求項 12 または 1

3 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

これらの結果は、本発明の構築物がアテローム動脈硬化症の治療のための細胞療法における魅力的な機会を提供することを示すものである。

また、本発明は以下を提供する。

[1]

(i) 足場部分と、

(i i) 第 1 の経路を経て抗動脈硬化性血管疾患反応を引き起こすことができる第 1 の種のエピトープと、

(i i i) 前記第 1 の経路と独立した第 2 の経路を経て抗動脈硬化性血管疾患を引き起こすことができる第 2 の種のエピトープとを含む組換え構築物。

[2]

複数の第 1 および / または第 2 の種のエピトープを含む、 [1] に記載の構築物。

[3]

アテローム動脈硬化症の形成に関連する前記第 1 の経路が C 5 a または C 5 a R 相互作用を経由する、 [1] または [2] に記載の構築物。

[4]

前記第 1 の種のエピトープが C 5 a または C 5 a 受容体 (C 5 a R) タンパク質である、 [1] から [3] のいずれか一項に記載の構築物。

[5]

前記 C 5 a エピトープが、配列番号 2 における 5 ~ 40 個の連続したアミノ酸残基のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、 [4] に記載の構築物。

[6]

前記 C 5 a エピトープが、E Q R A A R I S L G P R (配列番号 3)、R A A R I S L G P R C I K A F T E (配列番号 4) および C V N N D E T C E Q (配列番号 5) を含む、もしくははからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドまたは抗原活性を有するその機能性断片である、 [4] または [5] に記載の構築物。

[7]

前記 C 5 a R エピトープが、配列番号 6 における 5 ~ 45 個の連続したアミノ酸残基のアミノ酸配列を含むポリペプチドである、 [4] に記載の構築物。

[8]

C 5 a R エピトープが C または N 末端配列であり、任意選択で前記エピトープが、M N S F N Y T T P D Y G H Y D D K D T L D (配列番号 7)、T L D L N T P V D K T S N (配列番号 8) および M N S F N Y T T P D Y G H Y D D K D T L D L N T P V D K T S N (配列番号 9) を含む群から選択されるアミノ酸配列を含む、もしくははからなるポリペプチドまたは抗原活性を有するその機能性断片である、 [4] または [5] に記載の構築物。

[9]

抗動脈硬化性血管疾患反応に関連する前記第 2 の種のエピトープが、アポリタンパク質 (A p o) エピトープ、熱ショックタンパク質 (H S P) エピトープ、肺炎クラミジア (chlamydia pneumonia) エピトープ、P A R - 1 エピトープおよびペリリピンエピトープを含むまたははからなる群から選択される、 [1] から [8] のいずれか一項に記載の構築物。

[10]

前記 H S P が H S P 6 0 または H S P 6 5 であり、任意選択で、前記 H S P が H S P 6 0 である場合、ヒト H S P 6 0 またはマイコバクテリウム・ボビス (Mycobacterium bovis) H S P である、[9] に記載の構築物。

[1 1]

前記 H S P 6 0 エピトープが、ペプチド 1 (A A) 1 5 3 ~ 1 6 0 : A E L K K Q S K ; (配列番号 1 0)、ペプチド 1 (A A) 1 5 3 ~ 1 6 3 : A E L K K Q S K P V T ; (配列番号 1 1)、ペプチド 1 (A A) 3 0 3 ~ 3 1 2 : P G F G D N R K N Q (配列番号 1 2)、ペプチド 2 : A A 2 7 7 ~ 2 8 6 P G F G D N R K N Q (配列番号 1 3)、ペプチド (A A) 5 1 6 ~ 5 2 8 : K G I I D P T K V V R T A (配列番号 1 4) およびマイコバクテリウム (A A) 2 5 3 ~ 2 6 8 : E G E A L S T L V V N K I R G T (配列番号 1 5) を含む、もしくはからなる群から選択されるアミノ酸配列または抗原活性を有するその機能性断片を含む、[1 0] に記載の構築物。

[1 2]

前記肺炎クラミジア (chlamydia pneumonia) が C p n 1 または C p n 2 であり、任意選択で、主要外膜タンパク質 (M O M P) (アミノ酸配列 (A A) 6 7 ~ 7 4 : G D Y V F D R I (配列番号 1 6)) および C p n の推定外膜タンパク質 (P o m p) 5 (アミノ酸配列 (A A) 2 8 3 ~ 2 9 1 : Q A V A N G G A I (配列番号 1 7)) を含む群から選択されるアミノ酸配列を含む、もしくはからなるポリペプチドまたは抗原活性を有するその機能性断片である、[9] に記載の構築物。

[1 3]

前記 P A R - 1 エピトープが、E W E P K P V N Q V Y T (配列番号 1 8) および S F L L R N P N D K Y E P F (配列番号 1 9) から選択されるアミノ酸を含む、[9] に記載の構築物。

[1 4]

前記足場部分が配列番号 1 に示すデンドロアスピン足場タンパク質またはその断片もしくは変異体である、[1] から [1 3] のいずれか一項に記載の構築物。

[1 5]

前記第 1 および / または第 2 の種のエピトープが、前記デンドロアスピン足場の (a) ループ I および / またはループ I I ; (b) ループ I および / またはループ I I I ; (c) ループ I I および / またはループ I I I ; (d) ループ I、ループ I I およびループ I I I ; (e) N または C 末端のいずれか 1 つまたは複数の位置に組み込まれる、[1 4] に記載の構築物。

[1 6]

(i) 足場部分と、
(i i) C p n エピトープと、
(i i i) 同じまたは異なるタンパク質に由来する 1 つまたは複数のさらなるエピトープと
を含む、[1] に記載の構築物。

[1 7]

前記さらなるエピトープが H S P、P A R - 1 および C 5 a R に由来する、[1 6] に記載の構築物。

[1 8]

A H H C、R H H C、R P H C および A H H R を含む群から選択される、[1 6] または [1 7] に記載の構築物。

[1 9]

(i) 足場部分と、
(i i) 2 つの H S P エピトープと、
(i i i) 異なるタンパク質に由来する 1 つまたは複数のさらなるエピトープと
を含む、[1] に記載の構築物。

[2 0]

前記1つまたは複数のさらなるエピトープがA p o Bおよび/またはC a 5 Rである、
[1 9]に記載の構築物。

[2 1]

[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の構築物に組み込まれる前記エピトープをコードする核酸を含む発現ベクター。

[2 2]

[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の構築物を含む抗原性組成物であって、任意選択で(i)任意選択で反転マイクロソームである単離マイクロソームまたは(i i) M H Cタンパク質または(i i i)逆ミセルまたは(i v)合成産物を含む疎水性複合体である、前記組成物。

[2 3]

注射用または経口製剤として製剤化された、[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の免疫原性組成物を含み、任意選択で、適切なアジュバント、賦形剤、希釈剤および/または担体をさらに含む医薬組成物。

[2 4]

[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の構築物または[2 1]に記載のベクターまたは[2 2]に記載の免疫原性組成物を含む医薬組成物。

[2 5]

医薬として用いる[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の構築物または[2 1]に記載のベクター。

[2 6]

医薬の製造に用いる[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の構築物または[2 1]に記載のベクター。

[2 7]

アテローム動脈硬化症を治療するのに用いる[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の構築物または[2 1]に記載のベクター。

[2 8]

[1]から[2 0]のいずれか一項に記載の構築物または[2 1]に記載のベクターを含むワクチン。

[2 9]

[1]から[2 0]のいずれか一項に記載のタンパク質；[2 1]に記載のベクター；[2 2]に記載の免疫原性組成物および[2 3]または[2 4]に記載の医薬組成物から選択される製剤を個体に投与することを含む、哺乳動物における抗アテローム動脈硬化症反応を引き起こす方法。

[3 0]

[1]から[2 0]のいずれか一項に記載のタンパク質；[2 1]に記載のベクター；[2 2]に記載の免疫原性組成物および[2 3]または[2 4]に記載の医薬組成物から選択される製剤を個体に投与することを含む、アテローム動脈硬化症を治療する、予防するまたは低減する方法。

[3 1]

[1]から[2 0]のいずれか一項に記載のタンパク質；[2 1]に記載のベクター；[2 2]に記載の免疫原性組成物および[2 3]または[2 4]に記載の医薬組成物から選択される製剤を個体に投与することを含む、早期アテローム動脈硬化症を有する個体またはアテローム動脈硬化症を発現するリスクがあると特定された個体を治療する方法。

[3 2]

アテローム動脈硬化症形成に関連する2つの独立した経路に関連するエピトープに対する免疫反応を引き起こす方法であって、

1. [1]から[2 0]のいずれか一項に記載の少なくとも1つの第1および少なくとも1つの第2のエピトープを含むデンドロアスピン足場タンパク質を構築し、発現させることと、

- 2 . 真核細胞を前記デンドロアスピン足場タンパク質とともにインキュベートすることと、
- 3 . 前記真核細胞を用いて、ミクロソームを調製することと、
- 4 . 前記ミクロソームおよびデンドロアスピン足場タンパク質を1つまたは複数の薬学的に許容される成分と混合して、経口または注射投与可能製剤を製造することと、
- 5 . 前記製剤を哺乳動物またはヒトに投与することとを含む方法。