

【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20年5月22日(2008.5.22)

【公表番号】特表2004-502408(P2004-502408A)

【公表日】平成16年1月29日(2004.1.29)

【年通号数】公開・登録公報2004-004

【出願番号】特願2001-572548(P2001-572548)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/82	(2006.01)
C 0 7 K	16/32	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 K	14/82	
C 0 7 K	16/32	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 N	5/00	A
A 6 1 K	37/02	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成20年4月4日(2008.4.4)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

著者らが、言うことには、これらの2つのストラテジーは、驚いたことに、タンパク質が、アミノ酸置換に寛容性があることを明かにした。著者らは、さらに、アミノ酸変化が、タンパク質において特定のアミノ酸位置において許容的であるようであることを示す。例えば、多くの埋没した（タンパク質の三次構造内に）アミノ酸残基は、非極性側鎖を必要とするが、表面側鎖のわずかな特徴は、一般に保存されている。さらに、寛容性の保存的アミノ酸置換としては、脂肪族または疎水性のアミノ酸 Ala、Val、LeuおよびIleの置換；ヒドロキル残基 SerおよびThrの置換；酸性残基 AspおよびGluの置換；アミド残基 AsnおよびGlnの置換；塩基性残基 Lys、ArgおよびHisの置換；芳香族残基 Phe TyrおよびTrpの置換ならびに小サイズアミノ酸 Ala、Ser、Thr、MetおよびGlyの置換が挙げられる。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

多くのコンピューターアルゴリズムは、より大きなタンパク質におけるペプチドの同定に関し記載されている。これは、特定のMHCクラスI分子またはMHCクラスII分子に対するペプチド結合モチーフの必要性を満たし得る。MHC分子の過剰な多形性のために、異なるペプチドは、しばしば、異なるMHC分子に結合する。表1～3は、3つの異なるアルゴリズムを使用してMHC結合ペプチドであることが推定されるC35ペプチドを列挙する。詳細には、表1および表5は、SYFPEITHIウェブサイト([wysiwyg://35/http://134.2.96.221/scripts/hlasserver.d11/Epredict.htm](http://35/http://134.2.96.221/scripts/hlasserver.d11/Epredict.htm))において見られ、そしてRammensee, H. G., Bachmann, J. およびStevanovic, S. による本「MHC Ligands and Peptide Motifs」(Chapman & Hall, New York 1997)に基づく法則を使用して推定されたC35 HLAクラスIエピトープおよびC35 HLAクラスIIエピトープを列挙する。表2は、ウェブ(http://bimas.dcrt.nih.gov/cgibin/molbio/ken_parker_comboform)において利用可能なNIH BIMASプログラムを使用するC35配列由来の推定MHC結合ペプチドを列挙する。最後に、表3および6は、Tエピトーププログラムによって同定されたC35ペプチドを列挙し、これは、複数の異なるMHCクラスII分子に結合し得るペプチドの推定のためのプログラムである。Tエピトープを使用して、4つのC35ペプチドは、種々のHLAクラスII分子に結合する候補であるようだとして同定された。一般に、これらのペプチドは、HLAクラスIに結合するペプチドよりも長く、そして複数のHLAクラスII分子への結合の点で、さらに重複する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0185

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0185】

H L A - A * 1 1 0 1

1 位に G、 K、 または R を有する任意の変化したペプチド

2 位のアンカーに I、 L、 M、 Q、 T、 V、 Y を有する任意の変化したペプチド

3 位に F、 I、 L、 M、 V、 W、 Y を有する任意の変化したペプチド

7 位に F、 I、 L、 M、 W、 または Y を有する任意の変化したペプチド

9 位のアンカーに K または R を有する任意の変化したペプチド

以下の位置の有害な残基が、置換される任意の変化したペプチド：

P 1 : D、 E、 P

P 2 : D、 E、 G、 H、 K、 N、 R、 S、 W

P 7 : K、 R

P 9 : C、 D、 E、 G、 N、 P、 Q、 S、 T。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 8 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 8 6】

H L A - A 2 4

1 位に K または R を有する任意の変化したペプチド

2 位のアンカーに F または Y を有する任意の変化したペプチド

3 位に E、 I、 L、 M、 N、 P、 Q、 または V を有する任意の変化したペプチド

4 位に D、 E、 または P を有する任意の変化したペプチド

5 位に I、 L、 または V を有する任意の変化したペプチド

6 位に F を有する任意の変化したペプチド

7 位に N または Q を有する任意の変化したペプチド

8 位に E または K を有する任意の変化したペプチド

9 位のアンカーに F、 I、 L、 または M を有する任意の変化したペプチド

以下の位置の有害な残基が、置換される任意の変化したペプチド：

P 1 : P

P 2 : D、E、H、K、R

P 9 : D、E、G、H、K、P、Q、R。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0195

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0195】

HLA-B*3501 (8マーペプチド)

1位にKまたはRを有する任意の変化したペプチド

2位のアンカーにA、P、またはSを有する任意の変化したペプチド

3位にKまたはRを有する任意の変化したペプチド

4位にDまたはEを有する任意の変化したペプチド

5位にDまたはEを有する任意の変化したペプチド

8位のアンカーにF、I、L、M、V、W、またはYを有する任意の変化したペプチド

以下の位置の有害な残基が、置換される任意の変化したペプチド：

P 1 : P

P 2 : D、E、F、H、K、R、W、Y

P 3 : D、E

P 8 : D、E、F、G、H、K、P、Q、R。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0199

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0199】

HLA-B*3902

2位のアンカーにKまたはQを有する任意の変化したペプチド

5位にF、I、L、M、V、W、またはYを有する任意の変化したペプチド

9位のアンカーにF、L、またはMを有する任意の変化したペプチド

以下の位置の有害な残基が、置換される任意の変化したペプチド：

P 1 : P

P 2 : D, E

P 3 : K, R

P 9 : D, E, G, H, K, P, Q, R。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0414

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0414】

B a l b / c B y J (J a c k s o n L a b s) マウスを、 2×10^6 の照射した (6, 500 c G y) B C A 3 4 細胞で腹腔内免疫した。2週間後、このマウスを、 2×10^6 の照射 B C A 3 4 細胞の皮下注射によりブーストした。2回目の免疫の1週間後、脾細胞を収集し、12個に分け、そして1ウェルにつき 6×10^5 の照射した (10, 000 c G y) マイトマイシン C 処理した B C A 3 4 細胞と共に 12 ウェルプレート中で培養した。1週間間隔で、生存 T 細胞を、L y m p h o l y t e - M (A c c u r a t e C h e m i c a l, W e s t b u r y, N Y) を使用して精製し、そして1ウェルにつき 1.5×10^6 の T 細胞で、12のウェルプレート中で培養した。各ウェルに、 6×10^5 の照射したマイトマイシン C で処理した B C A 3 4 細胞と共に、 4×10^6 の照射した (5000 c G y) B a l b / c 脾臓もまた添加した。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0431

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0431】

C T L は、主要組織適合遺伝子複合体 (M H C) 分子によって提示されるペプチドとして、抗原を認識するので、これらのクラス I M H C 制限腫瘍特異的 C D 8 + T 細胞によって認識されるペプチドエピトープを同定することが、目的であった。変更されたアミノ酸 (I l e 5 4) が、C T L によって認識されたペプチド中に含まれることが、恐らく考えられた。この仮説が、H 2 . 1 6 (v H 2 1 9 9) の第1の 1 9 9 b p (63 個のアミノ酸) に対してのみ、ワクチンウイルスクリーン組換え体が、腫瘍特異的 C T L (S m i t h ら、未公開のデータ) によって溶解するために、B / C . N を感作し得たことを、実証により支持された。ペプチド結合モチーフのコンピュータスクリーニングにより、クラス I M H C 分子に対して高い親和性で結合し得る (K d) (図 1 2 <#fig12>) 、この領域内でコードされた 2 つのエピトープが存在することを提案した (P a r k e r ら、 J . I m m u n o l o g y 1 5 2 : 1 6 3 (1 9 9 4))。これらの 2 つのペプチドである L 3 4 5 - 5 4 (I 5 4) および L 3 4 8 - 5 6 (I 5 4) を合成し、そして腫瘍特異的 C T L によって溶解するように B / C . N を感作するための能力について試験した。図 7 A に示されるように、ペプチド L 3 4 8 - 5 6 (I 5 4) を、溶解するように B / C . N を感作する一方で、L 3 4 5 - 5 4 (I 5 4) および野生型 L 3 4 8 - 5 6 (T 5 4) は、感作しなかった。10 n M の L 3 4 8 - 5 6 (I 5 4) は、C T L によって溶解するように標的を感作するのに十分である一方で、100 m M の L 3 4 8 - 5 6 (T 5 4) は、

そうではないことを決定した(図7B)。これらの結果により、ペプチドL348-56(I54)は、腫瘍特異的CTLによって認識される標的エピトープであることを実証する。

【誤訛訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0446

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0446】

(結果)

(C35の特徴付け)：クローンC35の配列は、ヒト乳房腫瘍細胞において差次的に発現され、Genbankにおいていずれの公知配列とも相同ではないが、相同なEST配列(プロトタイプ寄託番号W57569)が同定された。相同なヒトESTフラグメントは、脳、肺および腎臓(A# AA954696)、Soares 卵巣(A# AA285089)および副甲状腺腫瘍(A# W37432)、子宮内膜腫瘍(A# AA337071)、および結腸癌腫(A# AA313422)を含む、NCI CGAP(Cancer Genome Anatomy Project)ライブラリーに存在する。115アミノ酸タンパク質(図10A)をコードするオープンリーディングフレームを同定した。全長遺伝子を、乳房線腫細胞株SKBR3のcDNAライブラリーから単離した。細胞株SKBR3、21MT2-D、およびH16N2由来の全長転写物の配列決定は、cDNAに点変異がないこと；転写物がC35hi細胞株ならびにC35lo細胞株において100%相同であることを確認した。C35遺伝子は、ヒト染色体17q12(A# AC040933)およびマウス染色体11(A# AC064803)に整列する。エキソンは、cDNA EST配列との相同性、ならびにGRAIL予測から推定した。興味深いことに、C35の遺伝子は、Her2/neu発癌遺伝子の1000塩基対以内であり、成長因子レセプター結合タンパク質7(GRB7)(細胞サイクルを活性化することに関与し、そして食道癌腫において過剰発現されるチロシンキナーゼ)についての遺伝子の2000bp以内である(Tanaka, S.ら、J. Clin. Invest. 102: 821-27(1998))(図10B)。Her2/neuタンパク質過剰発現は、30%乳房腫瘍における遺伝子增幅と相關しており、そして乏しい臨床的予後と関連する(Slamon, D. J.ら、Science 235: 177-82(1987))。

【誤訛訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0453

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0453】

C35は、正常なヒト組織において低い基礎的なレベルで発現される自己タンパク質である。従って、ヒトT細胞が癌腫に特徴的な発現のレベルにおいてヒトT細胞がC35に對して耐性がある場合に決定することが必要であった。寛容を排除するための唯一の方法は、応答を示すことにより、そして臨床試験の短い応答を示すための唯一の方法は、インビトロ刺激による。ヒトT細胞および自己樹状細胞は、正常なドナー由来のPBLから誘導された。T細胞を、C35 cDNAのレトロウイルスまたはポックスウイルス組換え体に感染した自己樹状細胞を用いた代替の刺激によってプライムされた。刺激のいくつかのサイクルに続くインビトロで回収されるCTLを、それらがC35+標的腫瘍細胞を溶解する能力について(図15)かまたは抗原誘導活性化に応答してサイトカインを分泌す

る能力について(図16)分析される。標的は、C35および/またはHLA-A2.1を内因的に発現するか、またはC35組換え哺乳動物発現ベクターを用いた標準的なトランسفエクションによって、またはC35組換えワクシニアウイルスで感染によってこれらのタンパク質を発現するように操作されたかのいずれかである。以前の研究は、ワクシニアウイルスによるタンパク質発現が、ペプチドをMHC-Iプロセシング経路に標的化させる効率的な手段であることを示した(Moss, B., Science 252: 1662-67 (1991))。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0487

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0487】

C35はまた、持続放出系によって適切に投与される。持続放出性の組成物の適切な例としては、成形品の形態(例えば、フィルム、またはマイクロカプセル)の半透性のポリマー・マトリクスが挙げられる。持続放出マトリクスとしては、ポリラクチド(米国特許第3,773,919号、EP 58,481)、L-グルタミン酸と-エチル-L-グルタメートとの共重合体(Sidman, Uら、Biopolymers 22: 547-556 (1983))、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(R. Langerら、J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 (1981)およびR. Langer, Chem. Tech. 12: 98-105 (1982))、エチレンビニルアセテート(R. Langerら)またはポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸(EP 133,988)が挙げられる。持続放出性組成物またはリポソームに封入された(liposomal entrapped)C35ポリペプチドを含む。C35を含むリポソームは、それ自体、公知の方法により調製される:DE 3,218,121; Epsteinら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688-3692 (1985); Hwangら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030-4034 (1980); EP 52,322; EP 36,676; EP 88,046; EP 143,949; EP 142,641; 日本国特許出願83-118008;米国特許第4,485,045号および同第4,544,545号;およびEP 102,324。通常、リポソームは、脂質含有量が約30molパーセントコレステロールより多い小さな(約200~800)単層型であり、選択された割合は、最適な分泌ポリペプチド療法について調整される。

【誤訳訂正12】

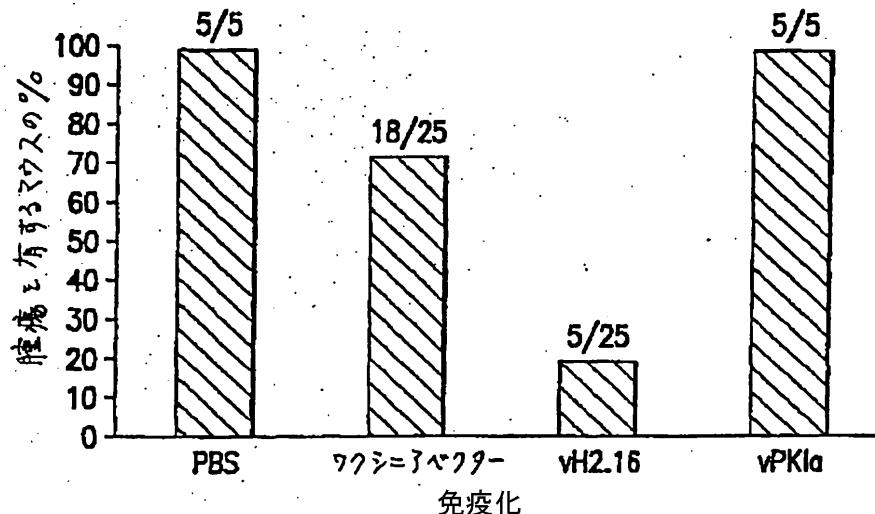
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図9B

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 9 B】



【誤訛訂正 1 3】

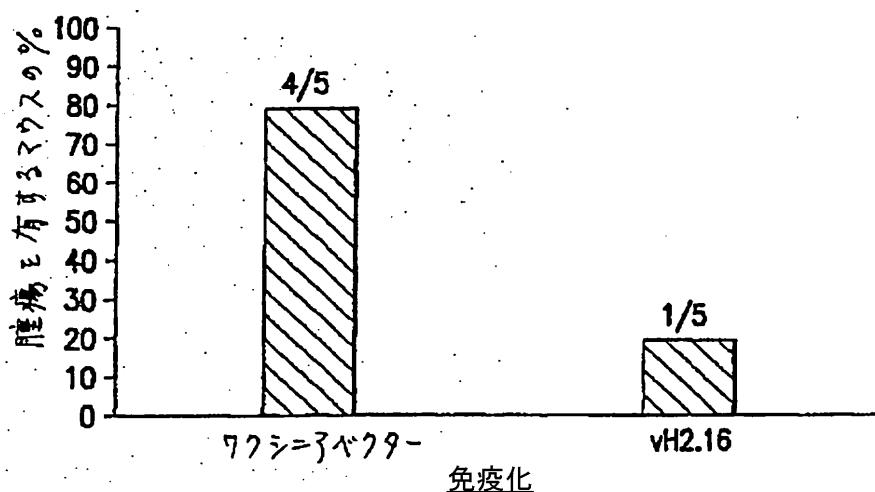
【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 9 C

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 9 C】



【誤訛訂正 1 4】

【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】図 1 1 A

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 1 1 A】

乳房上皮細胞株