

【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25年1月24日(2013.1.24)

【公表番号】特表2011-507500(P2011-507500A)

【公表日】平成23年3月10日(2011.3.10)

【年通号数】公開・登録公報2011-010

【出願番号】特願2010-538946(P2010-538946)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/315	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 K	39/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/295	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/315	Z N A
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 K	39/09	
A 6 1 K	39/295	
A 6 1 K	48/00	

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月2日(2011.12.2)

【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】

アミノ酸P427、W535、C530、A248、およびD482からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号1に従って番号付けられ、該変異体SLOタンパク質の溶血活性が野生型SLOと比較して少なくとも50%低下している、精製された変異体SLOタンパク質。

【請求項2】

配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、および配列番号27からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の精製された変異体SLOタンパク質。

【請求項3】

担体タンパク質にカップリングされている、請求項1に記載の精製された変異体SLOタンパク質。

【請求項4】

前記担体タンパク質が、細菌毒素、細菌トキソイド、N.meningitis外

膜タンパク質、熱ショックタンパク質、百日咳タンパク質、H. influenzaeタンパク質D、サイトカイン、リンホカイン、ホルモン、成長因子、C. difficile毒素A、C. difficile毒素B、および鉄取り込みタンパク質からなる群より選択される、請求項3に記載の精製された変異体SLOタンパク質。

【請求項5】

請求項1に記載の変異体SLOタンパク質をコードする核酸分子。

【請求項6】

前記変異体SLOタンパク質が配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、および配列番号27からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項5に記載の核酸分子。

【請求項7】

配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号57、配列番号58、および配列番号59に示されたコード配列の群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項5に記載の核酸分子。

【請求項8】

(a) 以下:

(i) アミノ酸P427、W535、C530、A248、およびD482からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号1に従って番号付けられ、該変異体SLOタンパク質の溶血活性が野生型SLOと比較して少なくとも50%低下している、精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質、ならびに

(ii) 該精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質をコードする核酸分子

から選択される活性剤、ならびに

(b) 薬学的に許容可能な担体を含むワクチン組成物。

【請求項9】

(iii) GAS抗原、および

(iv) GAS抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される1つまたは複数の活性剤をさらに含む、請求項8に記載のワクチン組成物。

【請求項10】

小児用ワクチンで有用な活性剤をさらに含む、請求項8に記載のワクチン組成物。

【請求項11】

前記活性剤が

(a) N. meningitidis、S. pneumoniae、Bordetella pertussis、Moraxella catarrhalis、Clostridium tetani、Chorinebacterium diphtheriae、RSウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、風疹ウイルス、およびロタウイルスのポリペプチド抗原からなる群より選択される病原体のポリペプチド抗原、ならびに

(b) 該ポリペプチド抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される、請求項10に記載のワクチン組成物。

【請求項12】

高齢者または免疫無防備状態の個体のためのワクチンで有用な第2の活性剤をさらに含む、請求項8に記載のワクチン組成物。

【請求項13】

前記第2の活性剤が

(a) Enterococcus faecalis、Staphylococcus

*aureaus*、 *Staphylococcus epidermidis*、 *Pseudomonas aeruginosa*、 *Legionella pneumophila*、 *Listeria monocytogenes*、インフルエンザウイルス、およびパラインフルエンザウイルスのポリペプチド抗原からなる群より選択される病原体のポリペプチド抗原、ならびに

(b) 該ポリペプチド抗原をコードする核酸分子  
からなる群より選択される、請求項12に記載のワクチン組成物。

【請求項14】

*Streptococcus pyogenes*による感染を治療または予防するためのワクチン組成物であって、有効量の

(a) 以下：

(i) アミノ酸P427、W535、C530、A248、およびD482からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号1に従って番号付けられ、該変異体SLOタンパク質の溶血活性が野生型SLOと比較して少なくとも50%低下している、精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質、および

(ii) 該精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質をコードする核酸分子

から選択される活性剤、ならびに

(b) 薬学的に許容可能な担体  
を含むワクチン組成物。

【請求項15】

(iii) GAS抗原、および

(iv) GAS抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される1つまたは複数の活性剤をさらに含む、請求項14に記載のワクチン組成物。

【請求項16】

(a) 請求項8から13のいずれか一項に記載のワクチン組成物を含む容器、および

(b) 該組成物を用いて *Streptococcus pyogenes*による感染を治療または予防するための使用説明書  
を含むキット。

【請求項17】

*Streptococcus pyogenes*による感染の予防または治療のためのワクチンを作製する方法であって、

(a) 以下：

(i) アミノ酸P427、W535、C530、A248、およびD482からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号1に従って番号付けられ、該変異体SLOタンパク質の溶血活性が野生型SLOと比較して少なくとも50%低下している、精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質、ならびに

(ii) 該精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質をコードする核酸分子

から選択される活性剤と、

(b) 薬学的に許容可能な担体と、  
を組み合わせる工程を含む、方法。

【請求項18】

前記活性剤が前記精製された変異体SLOタンパク質であり、該変異体SLOタンパク質を：

(a) 該変異体 SLO タンパク質をコードする発現構築物を含む宿主細胞を培養する工程、および

(b) 該変異体 SLO タンパク質を回収する工程  
を含む方法によって作製する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

(i) G A S 抗原、および

(ii) G A S 抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される 1 つまたは複数の活性剤を薬学的に許容可能な担体と組み合わせる工程をさらに含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

*Streptococcus pyogenes* による感染を治療または予防するための薬物の製造における活性剤の使用であって、該活性剤が、

(i) アミノ酸 P 427、W 535、C 530、A 248、および D 482 からなる群より選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシン O (SLO) タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号 1 に従って番号付けられ、該変異体 SLO タンパク質の溶血活性が野生型 SLO と比較して少なくとも 50 % 低下している、精製された変異体ストレプトリシン O (SLO) タンパク質、ならびに

(ii) 該精製された変異体ストレプトリシン O (SLO) タンパク質をコードする核酸分子

からなる群より選択される、使用。

【請求項 21】

ワクチンとして使用する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の精製された変異体 SLO タンパク質、または請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 22】

治療で使用する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の精製された変異体 SLO タンパク質、請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の核酸分子、または請求項 8 から 13 のいずれか一項に記載のワクチン組成物。

【請求項 23】

*Streptococcus pyogenes* による感染を治療または予防するための、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の精製された変異体 SLO タンパク質、請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の核酸分子、または請求項 8 から 13 のいずれか一項に記載のワクチン組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明は、有毒ではないが、*S. pyogenes* に対する防御を誘導する能力をなお維持するストレプトリシン O (SLO; G A S 25) の変異体を提供する。変異体形態の SLO は、*S. pyogenes* に対する防御を誘導するためのワクチン組成物でとりわけ有用である。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

アミノ酸 P 427、W 535、C 530、A 248、および D 482 からなる群より選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシン O (SLO) タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号 1 に従って番号付けられ、該変異体 SLO タンパク質の溶血活性が野生型 SLO に対して少なくとも 50 % 低下している、精製された変異体 SLO タンパク質。

(項目2)

配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、および配列番号27からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目1に記載の精製された変異体SLOタンパク質。

(項目3)

担体タンパク質にカップリングされている、項目1に記載の精製された変異体SLOタンパク質。

(項目4)

前記担体タンパク質が、細菌毒素、細菌トキソイド、N.meningitidis外膜タンパク質、熱ショックタンパク質、百日咳タンパク質、H.influenzaeタンパク質D、サイトカイン、リンホカイン、ホルモン、成長因子、C.difficile毒素A、C.difficile毒素B、および鉄取り込みタンパク質からなる群より選択される、項目3に記載の精製された変異体SLOタンパク質。

(項目5)

項目1に記載の変異体SLOタンパク質をコードする核酸分子。

(項目6)

前記変異体SLOタンパク質が配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、および配列番号27からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目5に記載の核酸分子。

(項目7)

配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号57、配列番号58、および配列番号59に示されたコード配列の群から選択されるヌクレオチド配列を含む、項目5に記載の核酸分子。

(項目8)

(a) 以下：

(i) アミノ酸P427、W535、C530、A248、およびD482からなる群より選択される1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号1に従って番号付けられ、該変異体SLOタンパク質の溶血活性が野生型SLOに対して少なくとも50%低下している、精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質、ならびに

(ii) 該精製された変異体ストレプトリシンO(SLO)タンパク質をコードする核酸分子

から選択される活性剤、ならびに

(b) 薬学的に許容可能な担体を含むワクチン組成物。

(項目9)

(iii) GAS抗原、および

(iv) GAS抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される1つまたは複数の活性剤をさらに含む、項目8に記載のワクチン組成物。

(項目10)

小児用ワクチンで有用な活性剤をさらに含む、項目8に記載のワクチン組成物。

(項目11)

前記活性剤が

(a) N.meningitidis、S.pneumoniae、Bordetella pertussis、Moraxella catarrhalis、Clostridium tetani、Chorinebacterium diphtheriae、RSウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、風疹ウイルス、およびロタウイルスのポリペプチド抗原からなる群より選択される病原体のポリペプチド抗

原、ならびに

( b ) 該ポリペプチド抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される、項目 10 に記載のワクチン組成物。

( 項目 12 )

高齢者または免疫無防備状態の個体のためのワクチンで有用な第 2 の活性剤をさらに含む、項目 8 に記載のワクチン組成物。

( 項目 13 )

前記第 2 の活性剤が

( a ) *Enterococcus faecalis*、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Legionella pneumophila*、*Listeria monocytogenes*、インフルエンザウイルス、およびパラインフルエンザウイルスのポリペプチド抗原からなる群より選択される病原体のポリペプチド抗原、ならびに

( b ) 該ポリペプチド抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される、項目 12 に記載のワクチン組成物。

( 項目 14 )

*Streptococcus pyogenes*による感染を治療または予防する方法であって、

( a ) 以下：

( i ) アミノ酸 P 427、W 535、C 530、A 248、および D 482 からなる群より選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシン O ( SLO ) タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号 1 に従って番号付けられ、該変異体 SLO タンパク質の溶血活性が野生型 SLO に対して少なくとも 50 % 低下している、精製された変異体ストレプトリシン O ( SLO ) タンパク質、および

( ii ) 該精製された変異体ストレプトリシン O ( SLO ) タンパク質をコードする核酸分子

から選択される活性剤、ならびに

( b ) 薬学的に許容可能な担体

を含むワクチン組成物を、それを必要としている個体に有効量投与する工程を含む、方法。

( 項目 15 )

前記ワクチン組成物が、

( iii ) GAS 抗原、および

( iv ) GAS 抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される 1 つまたは複数の活性剤をさらに含む、項目 14 に記載の方法。

( 項目 16 )

( a ) 項目 8 から 13 のいずれか一項に記載のワクチン組成物を含む容器、および

( b ) 該組成物を用いて *Streptococcus pyogenes* による感染を治療または予防するための使用説明書

を含むキット。

( 項目 17 )

*Streptococcus pyogenes*による感染の予防または治療のためのワクチンを作製する方法であって、

( a ) 以下：

( i ) アミノ酸 P 427、W 535、C 530、A 248、および D 482 からなる群より選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシン O ( SLO ) タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号 1 に従って

番号付けられ、該変異体 S L O タンパク質の溶血活性が野生型 S L O に対して少なくとも 50% 低下している、精製された変異体ストレプトリシン O ( S L O ) タンパク質、ならびに

( i i ) 該精製された変異体ストレプトリシン O ( S L O ) タンパク質をコードする核酸分子

から選択される活性剤と、

( b ) 薬学的に許容可能な担体と、  
を組み合わせる工程を含む、方法。

( 項目 18 )

前記活性剤が前記精製された変異体 S L O タンパク質であり、該変異体 S L O タンパク質を：

( a ) 該変異体 S L O タンパク質をコードする発現構築物を含む宿主細胞を培養する工程、および

( b ) 該変異体 S L O タンパク質を回収する工程  
を含む方法によって作製する、項目 17 に記載の方法。

( 項目 19 )

( i i i ) G A S 抗原、および

( i v ) G A S 抗原をコードする核酸分子

からなる群より選択される 1 つまたは複数の活性剤を薬学的に許容可能な担体と組み合わせる工程をさらに含む、項目 17 に記載の方法。

( 項目 20 )

S t r e p t o c o c c u s p y o g e n e s による感染を治療または予防するための薬物の製造における活性剤の使用であって、該活性剤が、

( i ) アミノ酸 P 4 2 7 、 W 5 3 5 、 C 5 3 0 、 A 2 4 8 、および D 4 8 2 からなる群より選択される 1 つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸変化を含む精製された変異体ストレプトリシン O ( S L O ) タンパク質であって、該アミノ酸位置が配列番号 1 に従って番号付けられ、該変異体 S L O タンパク質の溶血活性が野生型 S L O に対して少なくとも 50% 低下している、精製された変異体ストレプトリシン O ( S L O ) タンパク質、ならびに

( i i ) 該精製された変異体ストレプトリシン O ( S L O ) タンパク質をコードする核酸分子

からなる群より選択される、使用。

( 項目 21 )

ワクチンとして使用する、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の精製された変異体 S L O タンパク質、または項目 5 から 7 のいずれか一項に記載の核酸分子。

( 項目 22 )

治療で使用する、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の精製された変異体 S L O タンパク質、項目 5 から 7 のいずれか一項に記載の核酸分子、または項目 8 から 1 3 のいずれか一項に記載のワクチン組成物。

( 項目 23 )

S t r e p t o c o c c u s p y o g e n e s による感染を治療または予防するための、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の精製された変異体 S L O タンパク質、項目 5 から 7 のいずれか一項に記載の核酸分子、または項目 8 から 1 3 のいずれか一項に記載のワクチン組成物。