

【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 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 と比較して少なくとも 5 0 % 低下している、精製された変異体 S L O タンパク質。

【請求項 2】

配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、および配列番号 2 7 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 S L O 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 S L O 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 . m e n i n g i t i d i s 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 epidermis、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 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、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

(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、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

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 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 と比較して少なくとも 5 0 % 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。

【請求項 2 1】

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 S L O 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 2 2】

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 S L O 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 1 3 のいずれか一項に記載のワクチン組成物。

【請求項 2 3】

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 S L O 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 1 3 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】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

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 (S L O ; G A S 2 5) の変異体を提供する。変異体形態の S L O 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 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 5 0 % 低下している、精製された変異体 S L O タンパク質。

(項目 2)

配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、および配列番号 2 7 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 S L O 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 S L O 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 . m e n i n g i t i d i s 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 . i n f l u e n z a e 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 . d i f f i c i l e 毒素 A、C . d i f f i c i l e 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 S L O タンパク質。

(項目 5)

項目 1 に記載の変異体 S L O タンパク質をコードする核酸分子。

(項目 6)

前記変異体 S L O タンパク質が配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、および配列番号 2 7 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 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2、配列番号 3 3、配列番号 3 4、配列番号 5 7、配列番号 5 8、および配列番号 5 9 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 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 5 0 % 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、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)

(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さらに含む、項目 8 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 0)

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 1 1)

前記活性剤が

(a) N . m e n i n g i t i d i s、S . p n e u m o n i a e、B o r d e t e l l a p e r t u s s i s、M o r a x e l l a c a t a r r h a l i s、C l o s t r i d i u m t e t a n i、C h o r i n e b a c t e r i m d i p h t e r i a e、R S 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 epidermis*、*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 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、および

(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、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、

(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 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 5 0 % 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 1 8)

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 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

(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 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

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 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 5 0 % 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 2 1)

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 2 2)

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 2 3)

Streptococcus pyogenes 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。