

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2004-522735 (P2004-522735A)

【公表日】平成 16 年 7 月 29 日 (2004.7.29)

【年通号数】公開・登録公報 2004-029

【出願番号】特願 2002-557412 (P2002-557412)

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 39/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 39/12

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/08

C 0 7 K 14/005

【F I】

A 6 1 K 39/00 G

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/12

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/08

C 0 7 K 14/005 Z N A

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 1 月 20 日 (2005.1.20)

【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】

(a) (i) コア粒子、及び、

(ii) 少なくとも 1 つの第 1 の付着部位を有するオーガナイザー

を含んでなる非天然分子骨格であって、

前記オーガナイザーが前記コア粒子に少なくとも 1 つの共有結合により連結され、前記コア粒子がバクテリオファージの組換えタンパク質、又はその断片を含むウイルス様粒子である非天然分子骨格、

(b) 少なくとも 1 つの第 2 の付着部位を持つ抗原又は抗原決定基であって、前記第 2 の付着部位が、

(i) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生しない付着部位、及び、

(ii) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生する付着部位

からなる群から選択される抗原又は抗原決定基、

を含んでなる組成物において、

前記第 2 の付着部位が、少なくとも 1 つの非ペプチド結合を介して前記第 1 の付着部位

に結合することができ、そして、

前記抗原又は抗原決定基及び前記骨格が前記結合を介して相互作用して、規則正しく繰り返される抗原アレイを形成する組成物。

【請求項 2】

前記結合が、少なくとも 1 つの共有結合による、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記第 1 の付着部位がリジン残基であり、前記第 2 の付着部位がシステイン残基である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記第 2 の付着部位がスルフヒドリル基又はシステイン残基であるか、それを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記バクテリオファージが RNA - ファージであり、好ましくは、前記 RNA - ファージが

- a) バクテリオファージ Q ;
- b) バクテリオファージ R 17 ;
- c) バクテリオファージ f r ;
- d) バクテリオファージ G A ;
- e) バクテリオファージ S P ;
- f) バクテリオファージ M S 2 ;
- g) バクテリオファージ M 1 1 ;
- h) バクテリオファージ M X 1 ;
- i) バクテリオファージ N L 9 5 ;
- k) バクテリオファージ f 2 ; 及び
- l) バクテリオファージ P P 7 ;

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組換えタンパク質が、

- a) 配列番号：159 のアミノ酸配列；
- b) 配列番号：160 のアミノ酸配列；
- c) 配列番号：161 のアミノ酸配列；
- d) 配列番号：162 のアミノ酸配列；
- e) 配列番号：163 のアミノ酸配列；
- f) 配列番号：164 のアミノ酸配列；
- g) 配列番号：165 のアミノ酸配列；
- h) 配列番号：166 のアミノ酸配列；
- i) 配列番号：167 のアミノ酸配列；
- j) 配列番号：215 のアミノ酸配列；
- k) 配列番号：253 のアミノ酸配列；
- l) 配列番号：217 及びその変異体のアミノ酸配列；
- m) 配列番号：254 のアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するコートタンパク質を含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組換えタンパク質が、変異体コートタンパク質を含み、好ましくは、前記変異体コートタンパク質が、置換による少なくとも 1 つのリジン残基の除去により、又は置換による少なくとも 1 つのリジン残基の追加により修飾されているか、又は、好ましくは、前記変異体コートタンパク質が、少なくとも 1 つのリジン残基の欠失により、又は少なくとも 1 つのリジン残基の挿入を介する付加により修飾されている、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記バクテリオファージがバクテリオファージ Q 又はバクテリオファージ f r である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組換えタンパク質が、配列番号：159 のアミノ酸配列を有するコートタンパク質、又は配列番号：159 及び配列番号：217 又は配列番号：217 の変異体のアミノ酸配列を有するコートタンパク質の混合物を含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記コア粒子が、配列番号：159 のアミノ酸配列を有するコートタンパク質から実質的になるか、又は配列番号：217、又はその変異体、及び配列番号：159 のアミノ酸配列を有するコートタンパク質の混合物から実質的になるバクテリオファージ Q のウイルス様粒子である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組換えタンパク質が変異体 Q コートタンパク質を含み、好ましくは、前記変異体 Q コートタンパク質が、置換による少なくとも 1 つのリジン残基の除去により、又は置換による少なくとも 1 つのリジン残基の付加により修飾されているか、又は、好ましくは、前記変異体コートタンパク質が、少なくとも 1 つのリジン残基の欠失により、又は挿入による少なくとも 1 つのリジン残基の付加により修飾されている、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記変異体 Q コートタンパク質が、

- a) 配列番号：255 のアミノ酸配列；
- b) 配列番号：256 のアミノ酸配列；
- c) 配列番号：257 のアミノ酸配列；
- d) 配列番号：258 のアミノ酸配列；及び
- e) 配列番号：259 のアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するタンパク質を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記コア粒子が、

- a) 配列番号：255 のアミノ酸配列；
- b) 配列番号：256 のアミノ酸配列；
- c) 配列番号：257 のアミノ酸配列；
- d) 配列番号：258 のアミノ酸配列；
- e) 配列番号：259 のアミノ酸配列；及び

f) a) - e) の何れか及び対応する A1 タンパク質の混合物から成る群から選択されるアミノ酸配列を有する変異体 Q コートタンパク質から実質的に成るバクテリオファージ Q のウイルス様粒子である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記オーガナイザーが、前記バクテリオファージ Q 又は前記バクテリオファージ f r の一部部分である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記コア粒子が、バクテリオファージの組換えタンパク質からなるウイルス様粒子である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記第 1 及び / 又は第 2 の付着部位が、

- (a) 抗原及びそれに対する抗体又は抗体断片；
- (b) ビオチン及びアビジン；
- (c) ストレプトアビジン及びビオチン；
- (d) レセプター及びそのリガンド；
- (e) リガンド結合性タンパク質及びそのリガンド；

- (f) 相互作用するロイシンジッパーポリペプチド；
- (g) アミノ基及びそれと反応性の化学基；
- (h) カルボキシル基及びそれと反応性の化学基；
- (i) スルフヒドリル基及びそれと反応性の化学基；又は
- (j) これらの組み合わせ

を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記第 1 の付着部位がアミノ基であり、前記第 2 の付着部位がスルフヒドリル基である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記第 2 の付着部位が、前記抗原又は抗原決定基内で自然発生せず、好ましくは、前記第 1 の付着部位がアミノ基であり、前記第 2 の付着部位がスルフヒドリル基であるか、又は、前記第 1 の付着部位がリジン残基であり、前記第 2 の付着部位がシステイン残基であるか、又は、前記第 2 の付着部位が、スルフヒドリル基又はシステイン残基である又はそれを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物がアミノ酸リンカーを含み、好ましくは、前記アミノ酸リンカーが、少なくとも 1 つの共有結合によって前記抗原又は前記抗原決定基に結合した、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記アミノ酸リンカーが、前記第 2 の付着部位を含むか、あるいはそれからなり、好ましくは、前記アミノ酸リンカーが、スルフヒドリル基又はシステイン残基を含み、好ましくは、前記アミノ酸リンカーが、

- (a) C G G
- (b) N-末端ガンマ 1-リンカー；
- (c) N-末端ガンマ 3-リンカー；
- (d) I g ヒンジ領域；
- (e) N-末端グリシンリンカー；
- (f) $n = 0 - 12$ かつ $k = 0 - 5$ である場合の $(G)_k C (G)_n$ ；
- (g) N-末端グリシン-セリンリンカー；
- (h) $n = 0 - 3$ 、 $k = 0 - 5$ 、 $m = 0 - 10$ 、 $l = 0 - 2$ である場合の $(G)_k C (G)_m (S)_l (GGGGS)_n$ ；
- (i) G G C
- (k) G G C - NH₂
- (l) C-末端ガンマ 1-リンカー
- (m) C-末端ガンマ 3-リンカー；
- (n) C-末端グリシンリンカー；
- (o) $n = 0 - 12$ かつ $k = 0 - 5$ である場合の $(G)_n C (G)_k$ ；
- (p) C-末端グリシン-セリンリンカー；
- (q) $n = 0 - 3$ 、 $k = 0 - 5$ 、 $m = 0 - 10$ 、 $l = 0 - 2$ 及び $o = 0 - 8$ である場合の $(G)_m (S)_l (GGGGS)_n (G)_o C (G)_k$

からなる群から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗原又は前記抗原決定基が、自己抗原又はその断片である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗原又は前記抗原決定基が、抗-イディオタイプ抗体又は抗-イディオタイプ抗体断片である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記自己抗原が、

- a) リンホトキシン；
- b) リンホトキシンレセプター；
- c) RANKL；
- d) VEGF；
- e) VEGFR；
- f) インターロイキン5；
- g) インターロイキン17；
- h) インターロイキン13；
- i) アンジオテンシン；
- j) CCL21；
- k) CXCL12；
- l) SDF-1；
- m) MCP-1；
- n) エンドグリン(Endoglin)；
- o) レジスチン(Resistin)；
- p) GHRH；
- q) LHRH；
- r) TRH；
- s) MIF；
- t) エオタキシン(Eotaxin)；
- u) ブラジキニン；
- v) BLC；
- w) 腫瘍壊死因子 (TNF)；及び
- x) ヒトIGE

からなる群から選択されるタンパク質、ペプチド又はそれらの断片である、請求項21に記載の組成物。

【請求項24】

前記自己抗原が、アンジオテンシンペプチド又はその断片であり、好ましくは、前記第2の付着部位を持つ前記アンジオテンシンペプチドが、

- a) CGGDRVYIHPFのアミノ酸配列；
- b) CGGDRVYIHPFHLのアミノ酸配列；
- c) DRVYIHPFHLGGCのアミノ酸配列；及び
- d) CDRVYIHPFHLのアミノ酸配列

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項25】

前記自己抗原が、VEGFR-IIペプチド又はその断片であり、好ましくは、前記第2の付着部位を持つ前記VEGFR-IIペプチドが、CTARTELVGIDFNWEYPS SKHQHK Kのアミノ酸配列を有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項26】

前記自己抗原が、腫瘍壊死因子 (TNF-)、その断片又はTNF- のペプチドであり、好ましくは、前記第2の付着部位を持つ前記腫瘍壊死因子 (TNF-)、その断片又はTNF- のペプチドが、

- a) CSSRTPSDKPVAVVANPQAE GQのアミノ酸配列；及び
- b) SSRTPSDKPVAVVANPQAE GQGGCのアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項27】

前記自己抗原が、レジスチン又はその断片であり、好ましくは、前記第2の付着部位を持つ前記レジスチンタンパク質又はその断片が、

- a) 配列番号：325のアミノ酸配列；
- b) 配列番号：326のアミノ酸配列；及び

c) 配列番号：327のアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項28】

前記自己抗原が、

a) リンホトキシン (LT)；

b) リンホトキシン (LT)；

c) LT 及び LT の混合物又は組み合わせ

からなる群から選択されるリンホトキシン又はその断片である、請求項21に記載の組成物。

【請求項29】

前記自己抗原がリンホトキシン 又はその断片であり、前記第2の付着部位を持つ前記リンホトキシン が、

a) 配列番号：346のアミノ酸配列；及び

b) 配列番号：347のアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

前記自己抗原が、ヒト-MIF 又はその断片であり、好ましくは、前記第2の付着部位を持つ前記ヒト-MIF タンパク質又はその断片が、

a) 配列番号：310のアミノ酸配列；

b) 配列番号：311のアミノ酸配列；

c) 配列番号：312のアミノ酸配列；

d) 配列番号：313のアミノ酸配列；

e) 配列番号：314のアミノ酸配列；及び

f) 配列番号：315のアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項31】

前記自己抗原が、ヒト-RANKL 又はその断片であり、好ましくは、前記自己抗原が、ヒト-RANKL の細胞外部分又はその断片である、請求項21に記載の組成物。

【請求項32】

前記第2の付着部位を持つ前記ヒト-RANKL 又はその断片が、配列番号：320のアミノ酸配列又はその断片を有する、請求項31に記載の組成物。

【請求項33】

前記抗原がタンパク質又はその断片であって、

(i) 癌細胞に対する免疫反応を誘発するのに適したタンパク質；

(ii) 感染性疾患に対する免疫反応を誘発するのに適したタンパク質；

(iii) アレルゲンに対する免疫反応を誘発するのに適したタンパク質；及び、

(iv) 家畜又はペットにおける免疫反応を誘発するのに適したタンパク質；

からなる群から選択され、好ましくは、前記抗原が、

(a) HIV の組換えタンパク質；

(b) インフルエンザウイルスの組換えタンパク質；

(c) C型肝炎ウイルスの組換えタンパク質；

(d) トキソプラズマの組換えタンパク質；

(e) 熱帯熱マラリア原虫の組換えタンパク質；

(f) 三日熱マラリア原虫の組換えタンパク質；

(g) 卵形マラリア原虫の組換えタンパク質；

(h) 四日熱マラリア原虫の組換えタンパク質；

(i) 乳癌細胞の組換えタンパク質；

(j) 腎臓癌細胞の組換えタンパク質；

(k) 前立腺癌細胞の組換えタンパク質；

(l) 皮膚癌細胞の組換えタンパク質；

- (m) 脳癌細胞の組換えタンパク質；
- (n) 白血病細胞の組換えタンパク質；
- (o) 組換えプロフィリン；
- (p) ハチ刺されアレルギーの組換えタンパク質；
- (q) ナッツアレルギーの組換えタンパク質；
- (r) 食物アレルギーの組換えタンパク質；
- (s) 喘息の組換えタンパク質；又は
- (t) クラミジア属の組換えタンパク質；

である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記抗原又は前記抗原決定基がヒト I g E、又はその断片又はポリペプチド、好ましくは、前記ヒト I g E が配列番号： 1 7 6 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記抗原又は前記抗原決定基が D e r p I ペプチド、又はその断片又はペプチド、好ましくは、前記第 2 の付着部位を持つ前記 D e r p I ペプチドが、

- a) C G N Q S L D L A E Q E L V D C A S Q H G C H ；及び
- b) C Q I Y P P N A N K I R E A L A Q T H S A

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記抗原又は前記抗原決定基が、ホスホリパーゼ A₂ タンパク質、又はその断片又はペプチドであり、好ましくは、前記ホスホリパーゼ A₂ タンパク質が、

- a) 配列番号： 1 6 8 のアミノ酸配列；
- b) 配列番号： 1 6 9 のアミノ酸配列；
- c) 配列番号： 1 7 0 のアミノ酸配列；
- d) 配列番号： 1 7 1 のアミノ酸配列；
- e) 配列番号： 1 7 2 のアミノ酸配列；
- f) 配列番号： 1 7 3 のアミノ酸配列；
- g) 配列番号： 1 7 4 のアミノ酸配列；及び
- h) 配列番号： 1 7 5 のアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記抗原又は前記抗原決定基が、インフルエンザ M 2 タンパク質、又はその断片又はペプチドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

- a) 請求項 1 の組成物；及び
 - b) 許容可能な製薬担体
- を含んでなる、製薬的組成物。

【請求項 3 9】

以下のものを含んでなる組成物：

検体へ投与することを含んでなる免疫化方法において使用するためであって、

- (a) (i) コア粒子、及び、
 - (i i) 少なくとも 1 つの第 1 の付着部位を有するオーガナイザー
- を含んでなる非天然分子骨格であって、

前記オーガナイザーが前記コア粒子に少なくとも 1 つの共有結合により連結され、前記コア粒子がバクテリオファージの組換えタンパク質、又はその断片を含むウイルス様粒子であり、

- (b) 少なくとも 1 つの第 2 の付着部位を持つ抗原又は抗原決定基であって、前記第 2 の付着部位が、

- (i) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生しない付着部位、及び、

(i i) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生する付着部位
からなる群から選択され、

前記第 2 の付着部位が、少なくとも 1 つの非ペプチド結合を介して前記第 1 の付着部位
に結合することができ、そして、

前記抗原又は抗原決定基及び前記骨格が前記結合を介して相互作用して、規則正しく繰
り返される抗原アレイを形成することを含んでなる組成物。

【請求項 40】

以下のものを含んでなる組成物の使用：

前記組成物が検体へ投与される、検体を免疫化するための組成物の製造のためであって
、

(a) (i) コア粒子、及び、

(i i) 少なくとも 1 つの第 1 の付着部位を有するオーガナイザー
を含んでなる非天然分子骨格であって、

前記オーガナイザーが前記コア粒子に少なくとも 1 つの共有結合により連結され、前記
コア粒子がバクテリオファージの組換えタンパク質、又はその断片を含むウイルス様粒子
であり、

(b) 少なくとも 1 つの第 2 の付着部位を持つ抗原又は抗原決定基であって、前記第 2 の
付着部位が、

(i) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生しない付着部位、及び、

(i i) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生する付着部位
からなる群から選択され、

前記第 2 の付着部位が、少なくとも 1 つの非ペプチド結合を介して前記第 1 の付着部位
に結合することができ、そして、

前記抗原又は抗原決定基及び前記骨格が前記結合を介して相互作用して、規則正しく繰
り返される抗原アレイを形成することを含んでなる組成物の使用。

【請求項 41】

好ましくは、前記ワクチン組成物が、更にアジュバントを含む、請求項 1 の組成物を含ん
でなるワクチン組成物。

【請求項 42】

非自然発生の、規則正しく繰り返された抗原アレイの製造方法において、

(a) (i) コア粒子、及び、

(i i) 少なくとも 1 つの第 1 の付着部位を有するオーガナイザー
を含んでなる非天然分子骨格であって、

前記オーガナイザーが前記コア粒子に少なくとも 1 つの共有結合により連結され、前記
コア粒子がバクテリオファージの組換えタンパク質又はその断片を含むウイルス様粒子で
ある非天然分子骨格を提供し、

(b) 少なくとも 1 つの第 2 の付着部位を持つ抗原又は抗原決定基であって、

前記第 2 の付着部位が、

(i) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生しない付着部位、及び、

(i i) 前記抗原又は抗原決定基で自然発生する付着部位
からなる群から選択され、

前記第 2 の付着部位が、少なくとも 1 つの非ペプチド結合を介して前記第 1 の付着部位
に結合することができる抗原又は抗原決定基を提供し、

(c) 前記非天然分子骨格と前記抗原又は抗原決定基とを結合させることを含み、

前記抗原又は抗原決定基と前記骨格とが前記結合を介して相互作用して、規則正しく繰
り返される抗原アレイを形成する方法。

【請求項 43】

前記結合が少なくとも 1 つの共有結合により、好ましくは、前記共有結合が非ペプチド結
合である、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

a) 配列番号：255のアミノ酸配列；

b) 配列番号：256のアミノ酸配列；

c) 配列番号：257のアミノ酸配列；

d) 配列番号：258のアミノ酸配列；及び

e) 配列番号：259のアミノ酸配列；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する変異体Q コートタンパク質を含むキャ
プシドを形成することのできるコートタンパク質。