

【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26年11月27日 (2014.11.27)

【公表番号】特表2013-544504(P2013-544504A)

【公表日】平成25年12月19日 (2013.12.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-068

【出願番号】特願2013-533016(P2013-533016)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/245 (2006.01)

A 6 1 K 39/25 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/22 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/245

A 6 1 K 39/25

A 6 1 K 39/39

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 31/22

C 1 2 P 21/02 C

【手続補正書】

【提出日】平成26年10月10日 (2014.10.10)

【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) ヘルペスウイルス由来の第 1 のタンパク質もしくはその断片をコードする第 1 のヌクレオチド配列またはその断片および

b) 前記ヘルペスウイルス由来の第 2 のタンパク質もしくはその断片をコードする第 2 のヌクレオチド配列またはその断片

を含むポリヌクレオチドを含む自己複製 RNA 分子であって、

前記自己複製 RNA 分子が適した細胞の中に導入された場合に、前記第 1 のヘルペスウイルスタンパク質またはその断片および前記第 2 のヘルペスウイルスタンパク質またはその断片が、前記第 1 のタンパク質または断片および前記第 2 のタンパク質または断片を含む前記細胞における複合体の形成に十分な量で産生されるように、前記第 1 のヌクレオチド配列および前記第 2 のヌクレオチド配列が 1 つまたは複数の制御エレメントに作動

可能に連結されており、ただし、前記第 1 のタンパク質および前記第 2 のタンパク質が、同じタンパク質でも同じタンパク質の断片でもなく、前記第 1 のタンパク質が、前記第 2 のタンパク質の断片ではなく、前記第 2 のタンパク質が、前記第 1 のタンパク質の断片ではないことを条件とする、自己複製 R N A 分子。

【請求項 2】

前記第 1 のヌクレオチド配列が、第 1 の制御エレメントに作動可能に連結され、前記第 2 のヌクレオチド配列が、第 2 の制御エレメントに作動可能に連結されている、請求項 1 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 3】

前記ヘルペスウイルス由来の第 3 のタンパク質またはその断片をコードする第 3 のヌクレオチド配列をさらに含み、前記第 3 のヌクレオチド配列は、制御エレメントに作動可能に連結されている、請求項 1 または 2 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 4】

前記ヘルペスウイルス由来の第 4 のタンパク質またはその断片をコードする第 4 のヌクレオチド配列をさらに含み、前記第 4 のヌクレオチド配列が、制御エレメントに作動可能に連結されている、請求項 3 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 5】

前記ヘルペスウイルス由来の第 5 のタンパク質またはその断片をコードする第 5 のヌクレオチド配列をさらに含み、前記第 5 のヌクレオチド配列が、制御エレメントに作動可能に連結されている、請求項 4 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 6】

各々の前記制御エレメントが、サブゲノムプロモーター、I R E S、およびウイルス 2 A 部位から成る群から独立して選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 7】

前記ヘルペスウイルスが、サイトメガロウイルス (C M V) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 8】

前記第 1 のタンパク質または断片が g M またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が g N またはその断片である、請求項 7 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 9】

前記第 1 のタンパク質または断片が、g H またはその断片であり、前記第 2 のタンパク質または断片が、g L またはその断片である、請求項 7 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 10】

前記第 1 のタンパク質または断片が、g H またはその断片であり、前記第 2 のタンパク質または断片が、g L またはその断片であり、前記第 3 のタンパク質または断片が、g O またはその断片である、請求項 7 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 11】

前記第 1 のタンパク質または断片が、g H またはその断片であり、前記第 2 のタンパク質または断片が、g L またはその断片であり、前記第 3 のタンパク質または断片が、U L 1 2 8 またはその断片であり、前記第 4 のタンパク質または断片が、U L 1 3 0 またはその断片であり、前記第 5 のタンパク質または断片が、U L 1 3 1 またはその断片である、請求項 7 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 12】

前記ヘルペスウイルスが、水痘帯状疱疹ウイルス (V Z V) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 13】

前記第 1 のタンパク質または断片が g E またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が g L またはその断片である、請求項 1 2 に記載の自己複製 R N A 分子。

。

【請求項 1 4】

前記第 1 のタンパク質または断片が、g H またはその断片であり、前記第 2 のタンパク質または断片が、g L またはその断片である、請求項 1 2 に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 1 5】

前記ヘルペスウイルスが H S V であり、ここで前記第 1 のタンパク質または断片が、g H またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が、g L またはその断片である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 1 6】

前記ヘルペスウイルスが E B V であり、ここで

前記第 1 のタンパク質または断片が、g H またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が、g L またはその断片であるか；あるいは

前記第 1 のタンパク質または断片が g M またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が g N またはその断片である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 1 7】

前記ヘルペスウイルスが H H V 6 または H H V 7 であり、ここで

前記第 1 のタンパク質または断片が g H またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が g L またはその断片であるか；あるいは

前記第 1 のタンパク質または断片が g H またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が g L またはその断片であり、そして前記第 3 のタンパク質または断片が g O またはその断片である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 1 8】

前記ヘルペスウイルスが H H V 8 であり、ここで前記第 1 のタンパク質または断片が g H またはその断片であり、そして前記第 2 のタンパク質または断片が g L またはその断片である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 1 9】

アルファウイルスレプリコンである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載のアルファウイルスレプリコンを含むアルファウイルスレプリコン粒子 (V R P) 。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の V R P および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物。

【請求項 2 2】

アジュバントをさらに含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物。

【請求項 2 4】

R N A 送達系をさらに含む、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記 R N A 送達系が、(i) リボソーム、(ii) ポリマーナノ粒子、(iii) 水中油型カチオン性ナノエマルジョン、または (iv) それらの任意の組み合わせを含む、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記送達系が、水中油型カチオン性ナノエマルジョンを含む、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

タンパク質複合体を形成する ための組成物 であって、前記組成物は、請求項 2 0 に記載

のVRPを含み、前記組成物は、細胞に送達され、そして前記細胞は、アルファウイルスレプリコンの発現に適した条件下で維持され、ここでタンパク質複合体が形成されることを特徴とする、組成物。

【請求項28】

前記細胞が、in vivoにおけるものである、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】

タンパク質複合体を形成するための組成物であって、前記組成物は、請求項1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAを含み、前記組成物は、細胞に送達され、そして前記細胞は、前記自己複製RNAの発現に適した条件下で維持され、ここでタンパク質複合体が形成されることを特徴とする、組成物。

【請求項30】

前記細胞が、in vivoにおけるものである、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

細胞へのヘルペスウイルス侵入を阻害するための組成物であって、前記組成物は、請求項1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAを含み、前記組成物を前記細胞と接触させることを特徴とする、組成物。

【請求項32】

細胞へのヘルペスウイルス侵入を阻害するための組成物であって、前記組成物は、請求項20に記載のVRPを含み、前記組成物を前記細胞と接触させることを特徴とする、組成物。

【請求項33】

前記細胞が、上皮細胞、内皮細胞、および線維芽細胞から成る群から選択される、請求項31または請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

前記細胞が、上皮細胞である、請求項33に記載の組成物。

【請求項35】

前記細胞が、in vivoにおけるものである、請求項31～34のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項36】

個体において免疫応答を誘発するための、請求項20に記載のVRPを含む組成物または請求項21または22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項37】

個体において免疫応答を誘発するための、請求項1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子を含む組成物または請求項23～26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項38】

前記免疫応答が、中和抗体の産生を含む、請求項36または37に記載の組成物。

【請求項39】

前記中和抗体が、補体非依存性である、請求項38に記載の組成物。

【請求項40】

請求項1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子をコードする組換えDNA分子。

【請求項41】

前記組換えDNA分子が、プラスミドである、請求項40に記載の組換えDNA分子。

【請求項42】

細胞においてタンパク質複合体を形成するための、請求項1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAまたは請求項20に記載のVRPを含む組成物。

【請求項43】

細胞へのヘルペスウイルス侵入を阻害するための、請求項1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAまたは請求項20に記載のVRPを含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本発明はまた、免疫応答を誘発するまたは細胞の中へのCMV侵入を阻害するために、細胞においてCMVタンパク質複合体を形成する、2つ以上のCMVタンパク質をコードする自己複製RNA分子（たとえばVRP、自己複製RNA分子を含む組成物、およびリポソーム）の使用にも関する。

例えば、本願発明は、以下の項目を提供する：

（項目1）

a) ヘルペスウイルス由来の第1のタンパク質もしくはその断片をコードする第1のヌクレオチド配列またはその断片および

b) 上記ヘルペスウイルス由来の第2のタンパク質もしくはその断片をコードする第2のヌクレオチド配列またはその断片

を含むポリヌクレオチドを含む自己複製RNA分子であって、

上記自己複製RNA分子が適した細胞の中に導入された場合に、上記第1のヘルペスウイルスタンパク質またはその断片および上記第2のヘルペスウイルスタンパク質またはその断片が、上記第1のタンパク質または断片および上記第2のタンパク質または断片を含む上記細胞における複合体の形成に十分な量で産生されるように、上記第1のヌクレオチド配列および上記第2のヌクレオチド配列が1つまたは複数の制御エレメントに作動可能に連結されている、自己複製RNA分子。

（項目2）

上記第1のタンパク質および上記第2のタンパク質が、同じタンパク質でも同じタンパク質の断片でもなく、上記第1のタンパク質が、上記第2のタンパク質の断片ではなく、上記第2のタンパク質が、上記第1のタンパク質の断片ではないという条件を有する、項目1に記載の自己複製RNA分子。

（項目3）

上記第1のヌクレオチド配列が、第1の制御エレメントに作動可能に連結され、上記第2のヌクレオチド配列が、第2の制御エレメントに作動可能に連結されている、項目1または2に記載の自己複製RNA分子。

（項目4）

上記ヘルペスウイルス由来の第3のタンパク質またはその断片をコードする第3のヌクレオチド配列をさらに含み、上記第3のヌクレオチド配列は、制御エレメントに作動可能に連結されている、項目1～3のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子。

（項目5）

上記第3のヌクレオチド配列が、第3の制御エレメントに作動可能に連結されている、項目4に記載の自己複製RNA分子。

（項目6）

上記ヘルペスウイルス由来の第4のタンパク質またはその断片をコードする第4のヌクレオチド配列をさらに含み、上記第4のヌクレオチド配列が、制御エレメントに作動可能に連結されている、項目4または5に記載の自己複製RNA分子。

（項目7）

上記第4のヌクレオチド配列が、第4の制御エレメントに作動可能に連結されている、項目6に記載の自己複製RNA分子。

（項目8）

上記ヘルペスウイルス由来の第5のタンパク質またはその断片をコードする第5のヌクレオチド配列をさらに含み、上記第5のヌクレオチド配列が、制御エレメントに作動可能に連結されている、項目6または7に記載の自己複製RNA分子。

(項目 9)

上記第 5 のヌクレオチド配列が、第 5 の制御エレメントに作動可能に連結されている、項目 8 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 0)

上記制御エレメントが、サブゲノムプロモーター、IRES、およびウイルス 2 A 部位から成る群から独立して選択される、項目 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 1)

上記ヘルペスウイルスが、サイトメガロウイルス (CMV) である、項目 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 2)

上記第 1 のタンパク質または断片、上記第 2 のタンパク質または断片、上記第 3 のタンパク質または断片、上記第 4 のタンパク質または断片、および上記第 5 のタンパク質または断片が、g B、g H、g L；g O；g M、g N；UL 1 2 8、UL 1 3 0、UL 1 3 1、および前述のもののいずれか 1 つの断片から成る群から独立して選択される、項目 1 1 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 3)

上記第 1 のタンパク質または断片が、g Hまたはその断片であり、上記第 2 のタンパク質または断片が、g Lまたはその断片である、項目 1 1 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 4)

上記第 1 のタンパク質または断片が、g Hまたはその断片であり、上記第 2 のタンパク質または断片が、g Lまたはその断片であり、上記第 3 のタンパク質または断片が、g Oまたはその断片である、項目 1 1 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 5)

上記第 1 のタンパク質または断片が、g Hまたはその断片であり、上記第 2 のタンパク質または断片が、g Lまたはその断片であり、上記第 3 のタンパク質または断片が、UL 1 2 8またはその断片であり、上記第 4 のタンパク質または断片が、UL 1 3 0またはその断片であり、上記第 5 のタンパク質または断片が、UL 1 3 1またはその断片である、項目 1 1 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 6)

上記ヘルペスウイルスが、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) である、項目 1 0 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 7)

上記第 1 のタンパク質または断片、上記第 2 のタンパク質または断片、上記第 3 のタンパク質または断片、上記第 4 のタンパク質または断片、および上記第 5 のタンパク質または断片が、g B、g E、g H、g I、g L、および前述のもののいずれか 1 つの断片から成る群から独立して選択される、項目 1 6 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 8)

上記第 1 のタンパク質または断片が、g Hまたはその断片であり、上記第 2 のタンパク質または断片が、g Lまたはその断片である、項目 1 6 に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 1 9)

アルファウイルスレプリコンである、項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の自己複製 RNA 分子。

(項目 2 0)

項目 1 9 に記載のアルファウイルスレプリコンを含むアルファウイルスレプリコン粒子 (VRP) 。

(項目 2 1)

項目 2 0 に記載の VRP および薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物。

(項目 2 2)

第 2 の VRP をさらに含み、上記第 2 の VRP は、上記ヘルペスウイルス由来のタンパ

ク質またはその断片をコードする自己複製RNA分子を含有する、項目21に記載の組成物。

(項目23)

アジュバントをさらに含む、項目21または22に記載の組成物。

(項目24)

項目1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAおよび薬学的に許容されるビヒクルを含む組成物。

(項目25)

上記ヘルペスウイルス由来のタンパク質またはその断片をコードする第2の自己複製RNA分子をさらに含む、項目24に記載の組成物。

(項目26)

RNA送達系をさらに含む、項目24または25に記載の組成物。

(項目27)

上記RNA送達系が、リボソーム、ポリマーナノ粒子、水中油型カチオン性ナノエマルジョン、またはその組み合わせである、項目26に記載の組成物。

(項目28)

上記送達系が、水中油型カチオン性ナノエマルジョンである、項目26に記載の組成物。

(項目29)

タンパク質複合体を形成する方法であって、細胞に項目20に記載のVRPを送達する工程およびアルファウイルスレプリコンの発現に適した条件下で上記細胞を維持する工程を含み、ここでタンパク質複合体が形成される、方法。

(項目30)

上記細胞が、in vivoにおけるものである、項目29に記載の方法。

(項目31)

タンパク質複合体を形成する方法であって、細胞に項目1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAを送達する工程および上記自己複製RNAの発現に適した条件下で上記細胞を維持する工程を含み、ここでタンパク質複合体が形成される、方法。

(項目32)

上記細胞が、in vivoにおけるものである、項目21に記載の方法。

(項目33)

細胞へのヘルペスウイルス侵入を阻害する方法であって、上記細胞を項目1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAと接触させる工程を含む、方法。

(項目34)

細胞へのヘルペスウイルス侵入を阻害する方法であって、上記細胞を項目20に記載のVRPと接触させる工程を含む、方法。

(項目35)

上記細胞が、上皮細胞、内皮細胞、および線維芽細胞から成る群から選択される、項目33または項目34に記載の方法。

(項目36)

上記細胞が、上皮細胞である、項目35に記載の方法。

(項目37)

上記細胞が、in vivoにおけるものである、項目33～36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

個体において免疫応答を誘発する方法であって、項目20に記載のVRPまたは項目21～23のいずれか一項に記載の組成物を上記個体に投与する工程を含む、方法。

(項目39)

個体において免疫応答を誘発する方法であって、項目1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子または項目24～28のいずれか一項に記載の組成物を上記個体に投

与する工程を含む、方法。

(項目 4 0)

上記免疫応答が、中和抗体の産生を含む、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

上記中和抗体が、補体非依存性である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A 分子をコードする組換え D N A 分子。

(項目 4 3)

上記組換え D N A 分子が、プラスミドである、項目 4 2 に記載の組換え D N A 分子。

(項目 4 4)

細胞においてタンパク質複合体を形成するための、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A または項目 2 0 に記載の V R P の使用。

(項目 4 5)

細胞へのヘルペスウイルス侵入を阻害するための、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A または項目 2 0 に記載の V R P の使用。

(項目 4 6)

個体において免疫応答を誘発するための、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の自己複製 R N A、項目 2 0 に記載の V R P、または項目 2 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の組成物の使用。