

【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有する前記細胞における複合体の形成に十分な量で產生されるように、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RNA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RNA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RNA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RNA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RNA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、IRES、およびウイルス2A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RNA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(CMV)である、請求項1～6のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子。

【請求項8】

前記第1のタンパク質または断片がgM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gNまたはその断片である、請求項7に記載の自己複製RNA分子。

【請求項9】

前記第1のタンパク質または断片が、gH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、gLまたはその断片である、請求項7に記載の自己複製RNA分子。

【請求項10】

前記第1のタンパク質または断片が、gH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、gL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、gOまたはその断片である、請求項7に記載の自己複製RNA分子。

【請求項11】

前記第1のタンパク質または断片が、gH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、gL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、UL128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、UL130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、UL131またはその断片である、請求項7に記載の自己複製RNA分子。

【請求項12】

前記ヘルペスウイルスが、水痘带状疱疹ウイルス(VZV)である、請求項1～6のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子。

【請求項13】

前記第1のタンパク質または断片がgE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gLまたはその断片である、請求項1～2に記載の自己複製RNA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RNA分子。

**【請求項 1 5】**

前記ヘルペスウイルスがHSV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RNA分子。

**【請求項 1 6】**

前記ヘルペスウイルスがEBV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RNA分子。

**【請求項 1 7】**

前記ヘルペスウイルスがHHV 6またはHHV 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RNA分子。

**【請求項 1 8】**

前記ヘルペスウイルスがHHV 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RNA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1～18のいずれか一項に記載の自己複製RNA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(VRP)。

**【請求項 2 1】**

請求項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。

**【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1～19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。

**【請求項 2 4】**

RNA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RNA送達系が、(i)リポソーム、(ii)ポリマーナノ粒子、(iii)水中油型力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、水中油型力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 V R P 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ブ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 2\_7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 2\_9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 2\_0に記載の V R P 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 3\_1または請求項 3\_2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 3\_3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 3\_1~3\_4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 2\_0に記載の V R P を含む組成物または請求項 2\_1または2\_2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 2\_3~2\_6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、中和抗体の產生を含む、請求項 3\_6または3\_7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 3\_8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 4\_0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 2\_0に記載の V R P 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 2\_0に記載の V R P 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有する上記細胞における複合体の形成に十分な量で產生されるように、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10)

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2A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11)

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1～10のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子。

(項目12)

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、gB、gH、gL；gO；gM、gN；UL128、UL130、UL131、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11に記載の自己複製RNA分子。

(項目13)

上記第1のタンパク質または断片が、gH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、gLまたはその断片である、項目11に記載の自己複製RNA分子。

(項目14)

上記第1のタンパク質または断片が、gH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、gL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、gOまたはその断片である、項目11に記載の自己複製RNA分子。

(項目15)

上記第1のタンパク質または断片が、gH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、gL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、UL128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、UL130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、UL131またはその断片である、項目11に記載の自己複製RNA分子。

(項目16)

上記ヘルペスウイルスが、水痘带状疱疹ウイルス(VZV)である、項目10に記載の自己複製RNA分子。

(項目17)

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、gB、gE、gH、gI、gL、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16に記載の自己複製RNA分子。

(項目18)

上記第1のタンパク質または断片が、gH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、gLまたはその断片である、項目16に記載の自己複製RNA分子。

(項目19)

アルファウイルスレプリコンである、項目1～18のいずれか一項に記載の自己複製RNA分子。

(項目20)

項目19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21)

項目20に記載のVRPおよび薬学的に許容されるビヒクリルを含む組成物。

(項目22)

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

とする工程を含む、方法。

(項目40)

上記免疫応答が、中和抗体の產生を含む、項目38または39に記載の方法。

(項目41)

上記中和抗体が、補体非依存性である、項目40に記載の方法。

(項目42)

項目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。

(項目43)

上記組換えDNA分子が、プラスミドである、項目42に記載の組換えDNA分子。

(項目44)

細胞においてタンパク質複合体を形成するための、項目1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAまたは項目20に記載のVRPの使用。

(項目45)

細胞へのヘルペスウイルス侵入を阻害するための、項目1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNAまたは項目20に記載のVRPの使用。

(項目46)

個体において免疫応答を誘発するための、項目1～19のいずれか一項に記載の自己複製RNA、項目20に記載のVRP、または項目21～28のいずれか一項に記載の組成物の使用。