

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6854530号  
(P6854530)

(45) 発行日 令和3年4月7日(2021.4.7)

(24) 登録日 令和3年3月18日(2021.3.18)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 47/64 Z N A
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68
A 6 1 K 47/30 (2006.01)	A 6 1 K 47/30
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 D
A 6 1 K 39/39 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 E
請求項の数 59 (全 102 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2018-543154 (P2018-543154)	(73) 特許権者 507044516 プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 8, ケンブリッジ, クインシー ストリート 1 7
(86) (22) 出願日 平成29年2月16日 (2017. 2. 16)	(74) 代理人 100078282 弁理士 山本 秀策
(65) 公表番号 特表2019-508418 (P2019-508418A)	(74) 代理人 100113413 弁理士 森下 夏樹
(43) 公表日 平成31年3月28日 (2019. 3. 28)	(72) 発明者 アリ, オマール アブデルラーマン アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 8, ケンブリッジ, ヒューロン アベニュー 7 0 0, アパートメント 1 5
(86) 国際出願番号 PCT/US2017/018114	最終頁に続く
(87) 国際公開番号 W02017/143024	
(87) 国際公開日 平成29年8月24日 (2017. 8. 24)	
審査請求日 令和2年2月14日 (2020. 2. 14)	
(31) 優先権主張番号 62/295, 711	
(32) 優先日 平成28年2月16日 (2016. 2. 16)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	
(31) 優先権主張番号 62/343, 448	
(32) 優先日 平成28年5月31日 (2016. 5. 31)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	

(54) 【発明の名称】 病原体ワクチンならびにその製造および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体材料を含む足場；

前記足場によって被包されたレクチン結合病原体構築物であって、レクチンもしくはその一部に融合された免疫グロブリン ( I g G ) F c 領域にカップリングされた固体支持体；および前記レクチンもしくはその一部に結合した病原体もしくはその一部を含む、レクチン結合病原体構築物；

被験体において免疫細胞を動員するバイオ薬剤；および

前記被験体において、前記病原体またはその一部に対する免疫応答を刺激するアジュバントを含む、ワクチン組成物。

【請求項 2】

病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するためのキットであって、

請求項 1 に記載のワクチン組成物；および

前記ワクチンを前記被験体に投与するための指示を含む、キット。

【請求項 3】

前記生体材料が、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、Engelbreth-Holm-Swarm ( E H S ) マウス肉腫細胞によって分泌されるゼラチン状タンパク質混合物、ポリエチレングリコール ( P E G )、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、

ポリアクリルアミド、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(乳酸)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸-co-グリコール酸(PLGA)、ポリε-カプロラク톤(PCL)、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン(PPF)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ペクチン酸；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサンタン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載のワクチン組成物。

10

**【請求項4】**

前記生体材料が、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)酸(PLGA)、メソ多孔性シリカ、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載のワクチン組成物。

**【請求項5】**

前記バイオ薬剤が、インターロイキン(IL)-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF)-アルファ、インターフェロン(IFN)-ガンマ、IFN-アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、Fms関連チロシンキナーゼリガンド(FTL)-3リガンド、CCL19、CCL21、M-SCF、MIF、CD40L、CD3、ICAM、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-ベータ、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(CpG-ODN)、リポポリサッカリド(LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン(M-FP)、APG-2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される、請求項1に記載のワクチン組成物。

20

**【請求項6】**

前記バイオ薬剤が、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を含む、請求項5に記載のワクチン組成物。

**【請求項7】**

前記アジュバントが、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(CpG-ODN)配列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、オボアルブミン(OVA)、モノホスホリルリピドA(MPL)、ポリ(I:C)、MF59、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石、Quil A、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(MDP)、FIA、モンタニド、アジュバント65、リポバント、ポリ(DL-ラクチド-コグリコリド)マイクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、AS03、AS04、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、STING、Toll様受容体リガンド、CD40L、病原体関連分子パターン(PAMP)、損傷関連分子パターン分子(DAMP)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-ベータ抗体またはアンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト)、リポポリサッカリド(LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン(M-FP)、APG-2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される、請求項1に記載のワクチン組成物。

30

40

**【請求項8】**

前記アジュバントが顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)である、請求項7に記載のワクチン組成物。

**【請求項9】**

前記アジュバントがCpG-ODN配列を含む、請求項7に記載のワクチン組成物。

**【請求項10】**

50

前記 CpG - ODN 配列がポリエチレンジイミン (PEI) - CpG - ODN 配列を含む、請求項 9 に記載のワクチン組成物。

**【請求項 11】**

前記レクチンまたはその一部が、操作されたレクチンまたはその一部である、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

**【請求項 12】**

前記レクチンまたはその一部が、コレクチン、フィコリン、およびマンノース結合性レクチン (MBL) からなる群より選択される、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

**【請求項 13】**

前記レクチンまたはその一部が、ヒト MBL (配列番号 1) のアミノ酸残基 81 ~ 228 ; またはヒト MBL のアミノ酸残基 111 ~ 228 を含む、請求項 12 に記載のワクチン組成物。

10

**【請求項 14】**

前記レクチンがサーファクタントタンパク質 D (SPD) を含む、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

**【請求項 15】**

前記固体支持体が、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

**【請求項 16】**

前記固体支持体が磁性ビーズである、請求項 15 に記載のワクチン組成物。

20

**【請求項 17】**

前記病原体またはその一部が、約 1 pg ~ 約 1000 μg の量で前記ワクチン組成物中に存在する、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

**【請求項 18】**

前記病原体またはその一部が、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

**【請求項 19】**

前記細菌が、Acinetobacter baumannii、Burkholderia cepacia、Bacterioides fragilis、Chlamydia trachomatis、Citrobacter freundii、Campylobacter jejuni、Escherichia coli、Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Haemophilus inf b、Helicobacter pylori、Klebsiella oxytoca、K. pneumonia (MDR/CRE)、Legionella pneumophila、Neisseria meningitidis、Neisseria gonorrhoeae、Pseudomonas aeruginosa、Salmonella typhi、paratyphi、typhimurium、Serratia marcescens、Shigella flexneri、Stenotrophomonas maltophilia、Yersinia pseudotuberculosis、Bacillus subtilis、Clostridium neoformans、C. difficile、C. perfringens、Corynebacterium spp、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、Listeria monocytogenes、Mycobacterium avium、M. tuberculosis、M. leprae、Nocardia farcinica、P. acnes、Staphylococcus aureus、メチシリン感受性 Staphylococcus aureus (MSSA)、メチシリン耐性 Staphylococcus aureus (MRSA)、Staphylococcus epidermidis、Streptococcus pyog

30

40

50

enes、Strep A群、Strep B群 (agalactiae) および Strep C群からなる群より選択される、請求項 18 に記載のワクチン組成物。

【請求項 20】

前記細菌が、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌である、請求項 18 に記載のワクチン組成物。

【請求項 21】

前記抗生物質耐性細菌または前記多剤耐性細菌が、Acinetobacter baumannii、Escherichia coli、Klebsiella oxytoca、K.pneumonia (MDR/CRE)、Pseudomonas aeruginosa、C.difficile、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) およびメチシリン耐性Staphylococcus aureus (MRSA) からなる群より 10  
選択される、請求項 20 に記載のワクチン組成物。

【請求項 22】

前記真菌が、Aspergillus spp、Blastomyces、Candida albicans、glabrata、guilliermondii、krusei、parapsilosis、tropicalis、Cryptococcus、Fusarium spp.、Mucor spp.、Saccharomyces および Pneumocystis jirovecii (carinii) からなる群より  
選択される、請求項 18 に記載のワクチン組成物。

【請求項 23】

前記ウイルスが、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、HSV 1、HSV 2、HIV、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザAウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス (RSV)、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウイルス (HPV)、ヒトライノウイルス (HRV) およびジカウイルス  
からなる群より選択される、請求項 18 に記載のワクチン組成物。

【請求項 24】

前記寄生生物が、Cryptosporidium、Leishmania、Malaria、Schistosoma、Trichomonas および Trypanosoma  
からなる群より選択される、請求項 18 に記載のワクチン組成物。

【請求項 25】

前記病原体またはその一部が、前記感染性微生物の細胞膜構成要素を含む、請求項 18  
に記載のワクチン組成物。

【請求項 26】

前記病原体またはその一部が、前記感染性微生物から単離された細胞全体を含む、請求  
項 18 に記載のワクチン組成物。

【請求項 27】

前記病原体またはその一部がマイコプラズマである、請求項 1 に記載のワクチン組成物  
。

【請求項 28】

前記マイコプラズマが、M.pneumoniae、M.hominis および M.orale  
からなる群より選択される、請求項 27 に記載のワクチン組成物。

【請求項 29】

前記病原体またはその一部が、病原体関連分子パターン (PAMP) を含む、請求項 1  
に記載のワクチン組成物。

【請求項 30】

前記 PAMP が、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病  
原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および前記病原体から放出される構成要素か  
らなる群より選択される、請求項 29 に記載のワクチン組成物。

【請求項 31】

10

20

30

40

50

前記病原体またはその一部から放出される前記構成要素が、毒素を含む、請求項 3 0 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 2】

前記毒素が、内毒素、リポポリサッカリド ( L P S )、リポタイコ酸 ( L T A )、壁タイコ酸 ( W T A ) およびリシンからなる群より選択される、請求項 3 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 3】

前記病原体またはその一部が、被験体に由来する試料中にある、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 4】

前記試料が、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液試料および涙試料からなる群より選択される、請求項 3 3 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 5】

前記病原体またはその一部が、in vitro 培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 6】

前記病原体またはその一部が合成病原体である、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 7】

前記病原体またはその一部が中和される、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 8】

前記病原体またはその一部が、抗生物質、紫外光、音波破砕、マイクロ波、ビーズミル、x 線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される、請求項 3 7 に記載のワクチン組成物。

【請求項 3 9】

前記病原体またはその一部が、中和後に非感染性である、請求項 3 8 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 0】

前記免疫細胞が抗原提示細胞である、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 1】

前記免疫細胞が、樹状細胞、マクロファージ、T 細胞および B 細胞からなる群より選択される、請求項 4 0 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 2】

少なくとも 2 つの異なる型の病原体またはその一部を含む、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 3】

異なる種の病原体に対して標的化することが可能である、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 4】

被験体における移植に適切である；被験体における注射に適切である；または被験体における経口投与に適切である、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 5】

皮下移植に適切である、請求項 4 4 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 6】

丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である、請求項 4 4 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 7】

凍結乾燥される、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 8】

約 3 0 日間 ~ 約 1 年間の貯蔵寿命を有する；または室温において貯蔵されることが可能

10

20

30

40

50

である、請求項 4 7 に記載のワクチン組成物。

【請求項 4 9】

前記レクチン結合病原体構築物を固定化すること、および前記足場からの前記レクチン結合病原体構築物の漏出を防止することが可能である、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 5 0】

前記免疫グロブリン F c 領域が、前記固体支持体に直接カップリングされる、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 5 1】

前記免疫グロブリン F c 領域が、アミノ - オキシピオチンによって前記固体支持体に間接的にカップリングされる、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

10

【請求項 5 2】

ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)酸(PLGA)、メソ多孔性シリカ、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される生体材料を含む足場；

前記足場によって被包されたレクチン結合病原体構築物であって、レクチンもしくはその一部に融合された免疫グロブリン(IgG)Fc領域にカップリングされたビーズ；および前記レクチンもしくはその一部に結合した病原体もしくはその一部を含む、レクチン結合病原体構築物；

被験体において免疫細胞を動員するバイオ薬剤；および

前記被験体において、前記病原体またはその一部に対する免疫応答を刺激するアジュバントを含む、ワクチン組成物。

20

【請求項 5 3】

抗生物質耐性細菌感染症の処置を必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置するための、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 5 4】

病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させるための、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 5 5】

病原体感染症の処置を必要とする被験体において病原体感染症を処置するための、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

30

【請求項 5 6】

病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するための、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 5 7】

病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させるための、請求項 1 に記載のワクチン組成物。

【請求項 5 8】

前記被験体が哺乳動物である、請求項 5 3 から 5 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される；またはヒトである、請求項 5 8 に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2016年5月31日に出願された米国仮出願第62/343,448号、および2016年2月16日に出願された米国仮出願第62/295,711号の優先権の

50

利益を主張する。上記出願の各々の内容全体が、参照によって本明細書中に組み込まれる。

#### 【0002】

##### 政府援助

本発明は、DARPA N66001-11-1-4180のもとの政府援助により行われた。政府は、本発明において特定の権利を有する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

感染性疾患は、生体に侵入しそこで拡大増殖する、ウイルス、細菌、真菌などの病原性微生物によって引き起こされる。感染性疾患を処置するための一般的な戦略には、かかる感染症に罹患している患者またはかかる感染症に罹患する傾向がある患者への、抗ウイルス剤もしくは抗生物質などの抗菌性薬物の投与、またはワクチン接種などの免疫療法の使用が含まれる。

10

#### 【0004】

しかし、一部の 경우에는、病原性微生物は、既存の抗菌性薬物の使用によっては容易に根絶できない。なぜなら、これらの微生物が、薬物に対する耐性を獲得し得るか、または薬物が、患者に対して変動する程度までの望ましくない副作用をもたらし得るからである。結果として、公知の抗生物質および抗ウイルス剤は、それらの抗菌活性、身体における挙動、安全性、または薬物耐性微生物を抑制する能力に関して完全に満足のいくものではなかった。ワクチンは、病原体に対する免疫を安全に発達させることを補助するように、身体の天然の防御と連携することによって、感染症の危険性を低減させる。ワクチンは、公衆衛生のために利用可能な最も強力なツールとみなされてきたが、感染性疾患を処置または予防するためのワクチンに関連するある特定の制限が存在する。例えば、病原体感染症に対するワクチンの開発は通常、病原体の同定または単離を必要とする。具体的な病原体が未知である場合または病原体の単離が大きな困難をもたらす場合、ワクチンの調製は大きな課題であり、かなり長い時間がかかる可能性がある。さらに、病原体の抗原性は容易に変更され、異なる表面抗原を有する複数の株を有する病原体について、ワクチン株と感染株との間の抗原構造における不一致は大きな問題である。投与されたワクチンとは異なる株が感染性疾患を引き起こす場合、ワクチン接種は無効になる。さらに、病原体漏出がある特定のワクチンにおいて観察されており、被験体内で望ましくない副作用および広範な炎症を引き起こす。

20

30

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

結果として、感染性疾患は、世界中で、主要な公衆衛生上の脅威、ならびに病気、身体障害および死亡の主要原因であり続けている。したがって、感染性疾患を処置するための新規治療戦略およびワクチンの開発に対する、現在進行中の満たされていない要求がなおも存在している。

#### 【0006】

本発明は、オプソニンまたはレクチン、例えば、操作されたレクチンまたはその断片を使用して単離された病原体または病原体関連分子パターン(PAMP)が、感染性疾患の処置のための機能的ワクチンを生成するために使用され得るという発見に、少なくとも一部基づく。特に、本発明者らは、生物活性剤、例えば、アジュバントおよび/または足場と組み合わせた場合、操作されたレクチンを使用して単離された病原体または病原体関連分子パターン(PAMP)が、高い効力の病原体ワクチンの迅速な創出を可能にすることを、驚くべきことに発見した(図1)。動物をワクチン接種するために使用する場合、単一用量のこれらのワクチンは、ワクチン接種された動物において顕著に低減された病原体力価を生じ、致死用量の細菌による動物の感染後の顕著に延長された生存時間を生じた。実際に、実施例1に示すように、単一用量の本発明のワクチン組成物は、90日間の期間にわたる細菌チャレンジから、ワクチン接種したマウスを保護できる。さらに、オプソニ

40

50

ンまたはレクチン、例えば、操作されたレクチンまたはその断片は、ワクチン組成物における使用のために病原体を単離し、病原体を免疫細胞に提示して免疫応答を開始させるように機能するだけでなく、病原体を固定化するためのアンカー構造としても機能し、そうして、ワクチン組成物からの病原体の漏出を防止し、病原体漏出を現在経験しているあらゆる望ましくない副作用を防止する。

【0007】

本発明のワクチン組成物は、既存のワクチンを超えるさらなる改善を有する。例えば、本発明のワクチン組成物は、公知のおよび未知の両方の病原体、他の生体液 (biological fluid) 内に存在する病原体、または *in vitro* 培養物中に存在する病原体を含む、感染性疾患を有する患者由来の血液試料中を循環する病原体の、迅速かつ直接的な単離を可能にする。特許請求されるワクチン組成物は、単離および精製が困難な病原体に対しても使用され得る。病原体が被験体から単離されると、ワクチン組成物は、世界中のどこでも素早く簡便な様式で容易に調製され得、時宜を得た様式で、例えば1日以内に、患者にとって利用可能であり得る。さらに、特許請求されるワクチン組成物を使用するワクチン接種は、ワクチン組成物の有効性を損なうことなく、より制御され、局在化された安全な様式で行われ得る。特許請求されるワクチンの改善された安定性は、これらのワクチンを携帯可能にし、冷蔵の必要なしに室温での長期貯蔵に使用されるのを可能にする。さらに、ワクチン組成物は、1つよりも多い型の病原体が組成物中に含まれる場合には、多価ワクチンであり得、所与の病原体の異なる種または株に対してワクチン接種するためにも使用され得る。さらに、ワクチン組成物は、移植される場合、ワクチン接種後に被験体から容易に除去され得る。例えば、過度の免疫応答または望ましくない副作用がワクチン接種後に開始される場合、移植されたワクチン組成物は、被験体から容易に除去され得る。対照的に、現在の既存のワクチンは、被験体中にいったん導入されると除去できない。これらの改善は、現在の病原体ワクチンの主な制限を回避し、例えば、発展途上国の集団について、特に流行の期間の間、公衆にとって大きな関心事であり、または容易に入手可能なワクチンが高度に所望される軍事使用にとって大きな価値がある。実際、貯蔵および取り扱いが容易なだけでなく、より安全でより制御された様式で投与され得、長期保護効果を付与し得る、機能的で高度に安定なワクチンを迅速に創出する能力は、本発明のワクチン組成物を、既存のワクチンを超えて顕著に有利なものにする。

【0008】

したがって、一態様では、本発明は、ワクチン組成物を提供する。ワクチン組成物は、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物と被験体において免疫細胞を動員することが可能なバイオ薬剤 (bioagent) とを含む。

【0009】

一部の実施形態では、バイオ薬剤は、インターロイキン (IL) - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 18、腫瘍壊死因子 (TNF) - アルファ、インターフェロン (IFN) - ガンマ、IFN - アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、Fms 関連チロシンキナーゼリガンド (FTL) - 3リガンド、CCL19、CCL21、M-SCF、MIF、CD40L、CD3、ICAM、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - ベータ、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド (CpG-ODN)、リポポリサッカリド (LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン (M-FP)、APG-2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される。

【0010】

一部の実施形態では、バイオ薬剤はアジュバントを含む。他の実施形態では、アジュバントは、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド (CpG-ODN) 配列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、オボアルブミン (OVA)、モノホスホリルリポドA (MPL)、ポリ (I:C)、MF59、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石 (calcium phosphate hydroxide)、Quil

10

20

30

40

50

A、N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン (MDP)、FIA、モンタニド (montanide)、アジュバント 65、リポバント (lipovant)、ポリ (DL - ラクチド - コグリコリド) ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、AS03、AS04、IL - 1、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 18、STING、To11 様受容体リガンド、CD40L、病原体関連分子パターン (PAMP)、損傷関連分子パターン分子 (DAMP)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、免疫抑制性分子に対する抗体 (例えば、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - ベータに対する抗体またはアンタゴニスト、A2aR アンタゴニスト)、リポポリサッカリド (LPS)、Fas リガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン (M - F 10  
P)、APG - 2、Hsp70 および Hsp90 からなる群より選択される。

【0011】

一部の実施形態では、レクチン結合病原体構築物は、レクチン、レクチンの一部分、操作されたレクチンまたはその一部分を含む。一部の実施形態では、レクチンはコレクチンである。他の実施形態では、レクチンはフィコリン (ficollin) である。一部の実施形態では、レクチンはマンノース結合性レクチン (MBL) である。他の実施形態では、レクチンは、MBL (配列番号 1) のアミノ酸残基 81 ~ 228 を含む。さらに別の実施形態では、レクチンは、MBL (配列番号 1) のアミノ酸残基 111 ~ 228 を含む。一部の実施形態では、マンノース結合性レクチン (MBL) は、病原体に結合することが可能である。一部の実施形態では、レクチンはサーファクタントタンパク質 D (SPD) を含む 20  
。他の実施形態では、サーファクタントタンパク質 D (SPD) は、病原体に結合することが可能である。

【0012】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、免疫グロブリン (IgG) Fc 部分をさらに含む。

【0013】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、固体支持体 (solid substrate) をさらに含む。他の実施形態では、固体支持体は、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される。一部の実施形態では、固体支持体は磁性ビーズである。他の 30  
実施形態では、病原体は、約 1 pg ~ 約 1000 µg の量で固体支持体上に存在する。

【0014】

一部の実施形態では、病原体は、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である。

【0015】

一部の実施形態では、細菌は、*Acinetobacter baumannii*、*Burkholderia cepacia*、*Bacterioides fragilis*、*Chlamydia trachomatis*、*Citrobacter freundii*、*Campylobacter jejuni*、*Escherichia coli*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Haemophilus influenzae*、*Helicobacter pylori*、*Klebsiella oxytoca*、*K. pneumoniae* (MDR/CRE)、*Legionella pneumophila*、*Neisseria meningitidis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Salmonella typhi*、*paratyphi*、*typhimurium*、*Serratia marcescens*、*Shigella flexneri*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Yersinia pseudotuberculosis*、*Bacillus subtilis*、*Clostridium neoformans*、*C. difficile*、*C. perfringens*、*Corynebacterium spp.*、*Ente 40  
50*

*rococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、*Listeria monocytogenes*、*Mycobacterium avium*、*M. tuberculosis*、*M. leprae*、*Nocardia farcinica*、*P. acnes*、*Staphylococcus aureus*、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA)、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pyogenes*、Strep A群、Strep B群 (agalactiae) および Strep C群からなる群より選択される。

## 【0016】

10

一部の実施形態では、細菌は抗生物質耐性細菌である。一部の実施形態では、細菌は多剤耐性細菌である。他の実施形態では、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌は、*Acinetobacter baumannii*、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*K. pneumoniae* (MDR/CRE)、*Pseudomonas aeruginosa*、*C. difficile*、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) およびメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) からなる群より選択される。

## 【0017】

一部の実施形態では、真菌は、*Aspergillus spp.*、*Blastomyces*、*Candida albicans*、*glabrata*、*guilliermondii*、*krusei*、*parapsilosis*、*tropicalis*、*Cryptococcus*、*Fusarium spp.*、*Mucor spp.*、*Saccharomyces* および *Pneumocystis jirovecii* (carinii) からなる群より選択される。

20

## 【0018】

一部の実施形態では、ウイルスは、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、HIV、HSV 1、HSV 2、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザAウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス (RSV)、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウイルス (HPV)、ヒトライノウイルス (HRV) およびジカ (Zica) ウイルスからなる群より選択される。

30

## 【0019】

一部の実施形態では、寄生生物は、*Cryptosporidium*、*Leishmania*、*Malaria*、*Schistosoma*、*Trichomonas* および *Trypanosoma* からなる群より選択される。

## 【0020】

一部の実施形態では、病原体は、感染性微生物の細胞壁構成要素を含む。他の実施形態では、病原体は、感染性微生物細胞全体を含む。一部の実施形態では、感染性微生物の細胞壁構成要素は、グリコシル化される。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノシル化される。一部の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノースでキャップされたりポアラビノマンナン (ManLAM) である。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、ホスファチジルイノシトールマンノシド (PIM) である。

40

## 【0021】

一部の実施形態では、病原体はマイコプラズマである。他の実施形態では、マイコプラズマは、*M. pneumoniae*、*M. hominis* および *M. orale* からなる群より選択される。

## 【0022】

一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン (PAMP) を含む。他の実施形態では、PAMPは、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および病原体から放出される構成要素

50

からなる群より選択される。

【0023】

一部の実施形態では、病原体から放出される構成要素は、毒素を含む。他の実施形態では、毒素は、内毒素、リポポリサッカリド(LPS)、リポタイコ酸(LTA)、壁タイコ酸(WTA)およびリシンからなる群より選択される。

【0024】

一部の実施形態では、病原体は、*in vivo*の被験体に由来する試料中にある。他の実施形態では、試料は、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液(joint fluid)試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液(bronchial fluid)試料および涙試料からなる群より選択される。

10

【0025】

一部の実施形態では、病原体は、*in vitro*培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する。一部の実施形態では、病原体は合成病原体である。

【0026】

一部の実施形態では、病原体は中和される。他の実施形態では、病原体は、抗生物質、紫外光、音波破碎、マイクロ波、ビーズミル(bead mill)、x線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される。一部の実施形態では、病原体は、中和後に非感染性である。

【0027】

一部の実施形態では、免疫細胞は抗原提示細胞である。他の実施形態では、免疫細胞は、樹状細胞、マクロファージ、T細胞およびB細胞からなる群より選択される。

20

【0028】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも2つの異なる型の病原体を含む。他の実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも3つの異なる型の病原体を含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、異なる種の病原体に対して標的化することが可能である。

【0029】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における移植に適切である。他の実施形態では、ワクチン組成物は、皮下移植に適切である。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における注射に適切である。他の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における経口投与に適切である。別の実施形態では、ワクチン組成物は、丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤(chewable)、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である。

30

【0030】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、凍結乾燥される。他の実施形態では、ワクチン組成物は、約30日間~約1年間の貯蔵寿命を有する。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも1年間の貯蔵寿命を有する。他の実施形態では、ワクチン組成物は、室温において貯蔵されることが可能である。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、携帯可能である。

【0031】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、豚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

40

【0032】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、生体材料を含む足場であって、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な足場をさらに含む。

【0033】

一部の実施形態では、生体材料は、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、MATRIGEL(登録商標)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリヒドロキシエチルメタ

50

クリレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリ(N-ビニルピロリドン) (poly(N-vinyl pyrrolidone))、ポリ(乳酸)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸-co-グリコール酸(PLGA)、ポリε-カプロラクトン(poly ε-caprolactone) (PCL)、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン(PPF)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ペクチン酸(pectinic acid)；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサンタン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される。他の実施形態では、生体材料は、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)酸(PLGA)、メソ多孔性シリカ(mesoporous silica)、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

10

## 【0034】

一態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症を処置する方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体感染症を処置するステップを含む。

## 【0035】

別の態様では、本発明は、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するステップを含む。

20

## 【0036】

一態様では、本発明は、それを必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における抗生物質耐性細菌に対して特異的である。

## 【0037】

別の態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体のレベルを減少させるステップを含む。

30

## 【0038】

一部の実施形態では、病原体のレベルは、被験体の臓器において減少される。他の実施形態では、臓器は、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される。

## 【0039】

一態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体の生存率を増加させるステップを含む。

## 【0040】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

40

## 【0041】

一部の実施形態では、感染症は急性感染症である。他の実施形態では、感染症は慢性感染症である。

## 【0042】

さらなる態様では、本発明は、ワクチンを産生する方法を提供する。これらの方法は、病原体またはその断片を含む試料を、オプソニンまたはレクチンと接触させるステップで

50

あって、オプソニンまたはレクチンが、試料中の病原体またはその断片に結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を形成する、ステップ；試料からオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を単離するステップ；およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を、被験体において免疫細胞を動員することが可能なバイオ薬剤と組み合わせ、それによって、ワクチンを産生するステップを含む。

【0043】

一部の実施形態では、病原体は、*in vivo*の被験体に由来する。他の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン(PAMP)を含む。一部の実施形態では、PAMPは、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および病原体から放出される構成要素からなる群より選択される。

10

【0044】

一部の実施形態では、病原体は、*in vitro*培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する。他の実施形態では、病原体は合成病原体である。

【0045】

一部の実施形態では、バイオ薬剤はアジュバントを含む。

【0046】

本発明は、生体材料を含む足場であって、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な足場と；オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物とを含むワクチン組成物もまた提供する。

20

【0047】

一部の実施形態では、生体材料は、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、MATERIAL GEL(登録商標)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(乳酸)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸-co-グリコール酸(PLGA)、ポリε-カプロラクトン(PCL)、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン(PPF)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ペクチン酸；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサンタン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される。他の実施形態では、生体材料は、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)酸(PLGA)、メソ多孔性シリカ、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

30

【0048】

一部の実施形態では、足場は、バイオ薬剤をさらに含む。他の実施形態では、バイオ薬剤は、被験体において免疫細胞を動員することが可能である。

【0049】

一部の実施形態では、バイオ薬剤は、インターロイキン(IL)-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF)-アルファ、インターフェロン(IFN)-ガンマ、IFN-アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、Fms関連チロシンキナーゼリガンド(FTL)-3リガンド、CCL19、CCL21、M-CSF、MIF、CD40L、CD3、ICAM、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-ベータ、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(CpG-ODN)、リポポリサッカリド(LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン(M-FP)、APG-2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される。

40

50

## 【0050】

一部の実施形態では、バイオ薬剤はアジュバントを含む。他の実施形態では、アジュバントは、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド (CpG - ODN) 配列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF)、オボアルブミン (OVA)、モノホスホリルリポド A (MPL)、ポリ (I : C)、MF59、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石 (calcium phosphate hydroxide)、Quil A、N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン (MDP)、FIA、モンタニド (montanide)、アジュバント65、リポバント (lipovant)、ポリ (DL - ラクチド - コグリコリド) ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、AS03、AS04、IL - 1、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 18、STING、Toll様受容体リガンド、CD40L、病原体関連分子パターン (PAMP)、損傷関連分子パターン分子 (DAMP)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、免疫抑制性分子に対する抗体 (例えば、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - ベータに対する抗体またはアンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト)、リポポリサッカリド (LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン (M - FP)、APG - 2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される。

10

## 【0051】

一部の実施形態では、レクチン結合病原体構築物は、レクチン、レクチンの一部分、操作されたレクチンまたはその一部分を含む。一部の実施形態では、レクチンはコレクチンである。他の実施形態では、レクチンはフィコリン (ficollin) である。一部の実施形態では、レクチンはマンノース結合性レクチン (MBL) である。他の実施形態では、レクチンは、MBL (配列番号1) のアミノ酸残基81 ~ 228を含む。さらに別の実施形態では、レクチンは、MBL (配列番号1) のアミノ酸残基111 ~ 228を含む。一部の実施形態では、マンノース結合性レクチン (MBL) は、病原体に結合することが可能である。一部の実施形態では、レクチンは表面タンパク質D (SPD) である。他の実施形態では、表面タンパク質D (SPD) は、病原体に結合することが可能である。

20

## 【0052】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、免疫グロブリン (IgG) Fc部分をさらに含む。

30

## 【0053】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、固体支持体 (solid substrate) をさらに含む。他の実施形態では、固体支持体は、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される。一部の実施形態では、固体支持体は磁性ビーズである。他の実施形態では、病原体は、約1 pg ~ 約1000 µgの量で固体支持体上に存在する。

## 【0054】

一部の実施形態では、病原体は、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である。

## 【0055】

一部の実施形態では、細菌は、Acinetobacter baumannii、Burkholderia cepacia、Bacterioides fragilis、Chlamydia trachomatis、Citrobacter freundii、Campylobacter jejuni、Escherichia coli、Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Haemophilus inf b、Helicobacter pylori、Klebsiella oxytoca、K. pneumonia (MDR/CRE)、Legionella pneumophila、Neisseria meningitidis、Neisseria gonorrhoeae、Pseudomonas aeruginosa、Salmonella typhi、paratyph

40

50

*i*, *typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium neoformans*, *C. difficile*, *C. perfringens*, *Corynebacterium* spp, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE), *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *Nocardia farcinica*, *P. acnes*, *Staphylococcus aureus*, メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA)、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, Strep A群、Strep B群 (agalactiae) および Strep C群からなる群より選択される。

10

## 【0056】

一部の実施形態では、細菌は抗生物質耐性細菌である。一部の実施形態では、細菌は多剤耐性細菌である。他の実施形態では、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌は、*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumonia* (MDR/CRE), *Pseudomonas aeruginosa*, *C. difficile*, バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) およびメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) からなる群より選択される。

20

## 【0057】

一部の実施形態では、真菌は、*Aspergillus* spp, *Blastomyces*, *Candida albicans*, *glabrata*, *guilliermondii*, *krusei*, *parapsilosis*, *tropicalis*, *Cryptococcus*, *Fusarium* spp., *Mucor* spp., *Saccharomyces* および *Pneumocystis jirovecii* (carinii) からなる群より選択される。

## 【0058】

一部の実施形態では、ウイルスは、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、HIV、HSV 1、HSV 2、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザAウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス (RSV)、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウイルス (HPV)、ヒトライノウイルス (HRV) およびジカ (Zica) ウイルスからなる群より選択される。

30

## 【0059】

一部の実施形態では、寄生生物は、*Cryptosporidium*, *Leishmania*, *Malaria*, *Schistosoma*, *Trichomonas* および *Trypanosoma* からなる群より選択される。

40

## 【0060】

一部の実施形態では、病原体は、感染性微生物の細胞壁構成要素を含む。他の実施形態では、病原体は、感染性微生物細胞全体を含む。一部の実施形態では、感染性微生物の細胞壁構成要素は、グリコシル化される。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノシル化される。一部の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノースでキャップされたりポアラビノマンナン (ManLAM) である。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、ホスファチジルイノシトールマンノシド (PIM) である。

## 【0061】

一部の実施形態では、病原体は、感染性微生物の細胞壁構成要素を含む。他の実施形態では、病原体は、感染性微生物細胞全体を含む。一部の実施形態では、感染性微生物の細

50

胞壁構成要素は、グリコシル化される。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノシル化される。一部の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノースでキャップされたりポアラビノマンナン (ManLAM) である。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、ホスファチジルイノシトールマンノシド (PI3M) である。

【0062】

一部の実施形態では、病原体はマイコプラズマである。他の実施形態では、マイコプラズマは、M. pneumoniae、M. hominis および M. orale からなる群より選択される。

【0063】

一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン (PAMP) を含む。他の実施形態では、PAMP は、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および病原体から放出される構成要素からなる群より選択される。

10

【0064】

一部の実施形態では、病原体から放出される構成要素は、毒素を含む。他の実施形態では、毒素は、内毒素、リポポリサッカリド (LPS)、リポタイコ酸 (LTA)、壁タイコ酸 (WTA) およびリシンからなる群より選択される。

【0065】

一部の実施形態では、病原体は、in vivo の被験体に由来する試料中にある。他の実施形態では、試料は、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液 (joint fluid) 試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液 (bronchial fluid) 試料および涙試料からなる群より選択される。

20

【0066】

一部の実施形態では、病原体は、in vitro 培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する。一部の実施形態では、病原体は合成病原体である。

【0067】

一部の実施形態では、病原体は中和される。他の実施形態では、病原体は、抗生物質、紫外光、音波破碎、マイクロ波、ビーズミル (bead mill)、x 線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される。一部の実施形態では、病原体は、中和後に非感染性である。

30

【0068】

一部の実施形態では、免疫細胞は抗原提示細胞である。他の実施形態では、免疫細胞は、樹状細胞、マクロファージ、T 細胞および B 細胞からなる群より選択される。

【0069】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも 2 つの異なる型の病原体を含む。他の実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも 3 つの異なる型の病原体を含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、異なる種の病原体に対して標的化することが可能である。

【0070】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における移植に適切である。他の実施形態では、ワクチン組成物は、皮下移植に適切である。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における注射に適切である。他の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における経口投与に適切である。別の実施形態では、ワクチン組成物は、丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤 (chewable)、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である。

40

【0071】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、凍結乾燥される。他の実施形態では、ワクチン組成物は、約 30 日間 ~ 約 1 年間の貯蔵寿命を有する。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも 1 年間の貯蔵寿命を有する。他の実施形態では、ワクチン組成物は、室温において貯蔵されることが可能である。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、

50

携帯可能である。

【0072】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を固定化すること、および足場からのオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物の漏出を防止することが可能である。

【0073】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

10

【0074】

一態様では、本発明は、安定な足場組成物を提供する。安定な足場組成物は、生体材料を含み、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能であり、足場は、凍結乾燥され、約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する。

【0075】

一部の実施形態では、生体材料は、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、M A T R I G E L (登録商標)、ポリエチレングリコール(P E G)、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリ(N-ビニルピロリドン)(poly(N-vinyl pyrrolidone))、ポリ(乳酸)、ポリグリコール酸(P G A)、ポリ乳酸-co-グリコール酸(P L G A)、ポリe-カプロラクトン(poly e-caprolactone)(P C L)、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン(P P F)、ポリアクリル酸(P A A)、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ペクチン酸(pectinic acid)；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサンタン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される。他の実施形態では、生体材料は、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)酸(P L G A)、メソ多孔性シリカ(mesoporous silica)、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

20

30

【0076】

一部の実施形態では、足場は、バイオ薬剤をさらに含む。一部の実施形態では、バイオ薬剤は、被験体において免疫細胞を動員することが可能である。

【0077】

一部の実施形態では、バイオ薬剤は、インターロイキン(I L) - 1、I L - 2、I L - 3、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 10、I L - 12、I L - 15、I L - 17、I L - 18、腫瘍壊死因子(T N F) - アルファ、インターフェロン(I F N) - ガンマ、I F N - アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(G M - C S F)、顆粒球コロニー刺激因子(G - C S F)、F m s 関連チロシンキナーゼリガンド(F T L) - 3リガンド、C C L 19、C C L 21、M - S C F、M I F、C D 40 L、C D 3、I C A M、トランスフォーミング増殖因子(T G F) - ベータ、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(C p G - O D N)、リポポリサッカリド(L P S)、F a s リガンド、T r a i l、リンホタクチン、マンナン(M - F P)、A P G - 2、H s p 70およびH s p 90からなる群より選択される。

40

【0078】

一部の実施形態では、バイオ薬剤はアジュバントを含む。他の実施形態では、アジュバントは、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(C p G - O D N)配列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(G M - C S F)、オボアルブミン(O V A)、モノホスホリルリピドA(M P L)、ポリ(I : C)、M F 59、ミョウバン、水酸化アルミニウム

50

、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石 (calcium phosphate hydroxide)、Quil A、N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン (MDP)、FIA、モンタニド (montanide)、アジュバント 65、リポバント (lipovant)、ポリ (DL - ラクチド - コグリコリド) ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、AS03、AS04、IL - 1、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 18、STING、Tool 様受容体リガンド、CD40L、病原体関連分子パターン (PAMP)、損傷関連分子パターン分子 (DAMP)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、免疫抑制性分子に対する抗体 (例えば、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - ベータに対する抗体またはアンタゴニスト、A2aR アンタゴニスト)、リポポリサッカリド (LPS)、Fas リガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン (M - FPP)、APG - 2、Hsp70 および Hsp90 からなる群より選択される。ある特定の実施形態では、アジュバントは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF) を含む。ある特定の実施形態では、アジュバントは、ポリエチレンイミン (polyethyleneimine) (PEI) - CpG - ODN 配列を含む。

10

## 【0079】

一部の実施形態では、免疫細胞は抗原提示細胞である。他の実施形態では、免疫細胞は、樹状細胞、マクロファージ、T細胞およびB細胞からなる群より選択される。

## 【0080】

一部の実施形態では、足場組成物は、被験体における移植に適切である。他の実施形態では、足場組成物は、皮下移植に適切である。一部の実施形態では、足場組成物は、被験体における注射に適切である。他の実施形態では、足場組成物は、被験体における経口投与に適切である。一部の実施形態では、足場組成物は、丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である。

20

## 【0081】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

## 【0082】

一部の実施形態では、足場組成物は、室温において貯蔵されることが可能である。一部の実施形態では、足場組成物は、携帯可能である。

30

## 【0083】

別の態様では、本発明は、生体材料を含み、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な足場組成物を提供し、足場は固体支持体を含み、固体支持体は、病原体の付着に適切である。

## 【0084】

一部の実施形態では、固体支持体は、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される。一部の実施形態では、固体支持体は磁性ビーズである。他の実施形態では、病原体は、約 1 pg ~ 約 1000 μg の量で固体支持体上に存在する。

40

## 【0085】

一部の実施形態では、生体材料は、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、MATERIAL (登録商標)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリ (N - ビニルピロリドン) (poly(N-vinyl pyrrolidone))、ポリ (乳酸)、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ乳酸 - co - グリコール酸 (PLGA)、ポリ e - カプロラクトン (poly ε-caprolactone) (PCL)、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン (PPF)、ポリアクリル酸 (PAA)、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル; ペクチン酸 (pectinic acid

50

); およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサンタン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される。他の実施形態では、生体材料は、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)酸(PLGA)、メソ多孔性シリカ(mesoporous silica)、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

【0086】

一部の実施形態では、足場は、バイオ薬剤をさらに含む。一部の実施形態では、バイオ薬剤は、被験体において免疫細胞を動員することが可能である。

10

【0087】

一部の実施形態では、バイオ薬剤は、インターロイキン(IL)-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF)-アルファ、インターフェロン(IFN)-ガンマ、IFN-アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、Fms関連チロシンキナーゼリガンド(FTL)-3リガンド、CCL19、CCL21、M-SCF、MIF、CD40L、CD3、ICAM、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-ベータ、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(CpG-ODN)、リポポリサッカリド(LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン(M-FP)、APG-2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される。

20

【0088】

一部の実施形態では、バイオ薬剤はアジュバントを含む。他の実施形態では、アジュバントは、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(CpG-ODN)配列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、オボアルブミン(OVA)、モノホスホリルリピドA(MPL)、ポリ(I:C)、MF59、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石、Quil A、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(MDP)、FIA、モンタニド、アジュバント65、リポバント、ポリ(DL-ラクチド-コグリコリド)ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレ

ン、ピロソーム、AS03、AS04、IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、STING、Toll様受容体リガンド、CD40L、病原体関連分子パターン(PAMP)、損傷関連分子パターン分子(DAMP)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、免疫抑制性分子に対する抗体(例えば、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-ベータに対する抗体またはアンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト)、リポポリサッカリド(LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン(M-FP)、APG-2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される。ある特定の実施形態では、アジュバントは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を含む。ある特定の実施形態では、アジュバントは、ポリエチレ

30

40

【0089】

一部の実施形態では、免疫細胞は抗原提示細胞である。他の実施形態では、免疫細胞は、樹状細胞、マクロファージ、T細胞およびB細胞からなる群より選択される。

【0090】

一部の実施形態では、足場組成物は、被験体における移植に適切である。他の実施形態では、足場組成物は、皮下移植に適切である。一部の実施形態では、足場組成物は、被験体における注射に適切である。他の実施形態では、足場組成物は、被験体における経口投与に適切である。一部の実施形態では、足場組成物は、丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である。

50

## 【0091】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、豚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

## 【0092】

一部の実施形態では、足場組成物は、凍結乾燥される。他の実施形態では、足場組成物は、約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する。一部の実施形態では、足場組成物は、少なくとも1年間の貯蔵寿命を有する。他の実施形態では、足場組成物は、室温において貯蔵されることが可能である。一部の実施形態では、足場組成物は、携帯可能である。

10

## 【0093】

一部の実施形態では、病原体は、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である。

## 【0094】

一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン(PAMP)を含む。他の実施形態では、PAMPは、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および病原体から放出される構成要素からなる群より選択される。

## 【0095】

一部の実施形態では、病原体から放出される構成要素は、毒素を含む。他の実施形態では、毒素は、内毒素、リポポリサッカリド(LPS)、リポタイコ酸(LTA)、壁タイコ酸(WTA)およびリシンからなる群より選択される。

20

## 【0096】

一部の実施形態では、病原体は、*in vivo*の被験体に由来する試料中にある。他の実施形態では、試料は、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液試料および涙試料からなる群より選択される。

## 【0097】

一部の実施形態では、病原体は、*in vitro*培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する。一部の実施形態では、病原体は合成病原体である。

30

## 【0098】

一態様では、本発明は、被験体に由来する病原体またはその断片を結合するのに適切な組換えオプソニンまたはレクチンを提供し、オプソニンまたはレクチンは、肺サーファクタントを含む。一部の実施形態では、肺サーファクタントはサーファクタントタンパク質D(SP D)である。

## 【0099】

別の態様では、本発明は、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を提供する。オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、オプソニンまたはレクチンに結合した、被験体に由来する病原体またはその断片を含み、オプソニンまたはレクチンは、肺サーファクタントを含む。一部の実施形態では、肺サーファクタントはサーファクタントタンパク質D(SP D)である。

40

## 【0100】

別の態様では、本発明は、安定なオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を提供する。安定なオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、オプソニンに結合した、被験体に由来する病原体またはその断片を含み、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、凍結乾燥され、約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する。

## 【0101】

一部の実施形態では、レクチン結合病原体構築物は、レクチン、またはレクチンの一部分、操作されたレクチン(lectin)またはその一部分を含む。一部の実施形態では、レクチンはコレクチンである。他の実施形態では、レクチンはフィコリン(ficolin)であ

50

る。一部の実施形態では、レクチンはマンノース結合性レクチン (MBL) である。他の実施形態では、レクチンは、MBL (配列番号 1) のアミノ酸残基 81 ~ 228 を含む。さらに別の実施形態では、レクチンは、MBL (配列番号 1) のアミノ酸残基 111 ~ 228 を含む。一部の実施形態では、マンノース結合性レクチン (MBL) は、病原体に結合することが可能である。一部の実施形態では、レクチンは表面タンパク質 D (SPD) である。他の実施形態では、表面タンパク質 D (SPD) は、病原体に結合することが可能である。

【0102】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、免疫グロブリン (IgG) Fc 部分をさらに含む。

10

【0103】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、固体支持体 (solid substrate) をさらに含む。他の実施形態では、固体支持体は、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される。一部の実施形態では、固体支持体は磁性ビーズである。他の実施形態では、病原体は、約 1 pg ~ 約 1000 μg の量で固体支持体上に存在する。

【0104】

一部の実施形態では、病原体は、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である。

【0105】

20

一部の実施形態では、細菌は、*Acinetobacter baumannii*、*Burkholderia cepacia*、*Bacterioides fragilis*、*Chlamydia trachomatis*、*Citrobacter freundii*、*Campylobacter jejuni*、*Escherichia coli*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Haemophilus influenzae*、*Helicobacter pylori*、*Klebsiella oxytoca*、*K. pneumoniae* (MDR/CRE)、*Legionella pneumophila*、*Neisseria meningitidis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Salmonella typhi*、*paratyphi*、*typhimurium*、*Serratia marcescens*、*Shigella flexneri*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Yersinia pseudotuberculosis*、*Bacillus subtilis*、*Clostridium neoformans*、*C. difficile*、*C. perfringens*、*Corynebacterium* spp、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、*Listeria monocytogenes*、*Mycobacterium avium*、*M. tuberculosis*、*M. leprae*、*Nocardia farcinica*、*P. acnes*、*Staphylococcus aureus*、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA)、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pyogenes*、Strep A 群、Strep B 群 (agalactiae) および Strep C 群からなる群より選択される。

30

40

【0106】

一部の実施形態では、細菌は抗生物質耐性細菌である。一部の実施形態では、細菌は多剤耐性細菌である。他の実施形態では、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌は、*Acinetobacter baumannii*、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*K. pneumoniae* (MDR/CRE)、*Pseudomonas aeruginosa*、*C. difficile*、バンコマイシン耐

50

性腸球菌（VRE）およびメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*（MRSA）からなる群より選択される。

【0107】

一部の実施形態では、真菌は、*Aspergillus* spp、*Blastomyces*、*Candida albicans*、*glabrata*、*guilliermondii*、*krusei*、*parapsilosis*、*tropicalis*、*Cryptococcus*、*Fusarium* spp.、*Mucor* spp.、*Saccharomyces* および *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) からなる群より選択される。

【0108】

一部の実施形態では、ウイルスは、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、HIV、HSV 1、HSV 2、サイトメガロウイルス（CMV）、インフルエンザAウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス（RSV）、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウイルス（HPV）、ヒトライノウイルス（HRV）およびジカ（Zica）ウイルスからなる群より選択される。

【0109】

一部の実施形態では、寄生生物は、*Cryptosporidium*、*Leishmania*、*Malaria*、*Schistosoma*、*Trichomonas* および *Trypanosoma* からなる群より選択される。

【0110】

一部の実施形態では、病原体はマイコプラズマである。他の実施形態では、マイコプラズマは、*M. pneumoniae*、*M. hominis* および *M. orale* からなる群より選択される。

【0111】

一部の実施形態では、病原体は、感染性微生物の細胞壁構成要素を含む。他の実施形態では、病原体は、感染性微生物細胞全体を含む。一部の実施形態では、感染性微生物の細胞壁構成要素は、グリコシル化される。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノシル化される。一部の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノースでキャップされたりポアラビノマンナン（ManLAM）である。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、ホスファチジルイノシトールマンノシド（PIM）である。

【0112】

一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン（PAMP）を含む。他の実施形態では、PAMPは、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および病原体から放出される構成要素からなる群より選択される。

【0113】

一部の実施形態では、病原体から放出される構成要素は、毒素を含む。他の実施形態では、毒素は、内毒素、リポポリサッカリド（LPS）、リポタイコ酸（LTA）、壁タイコ酸（WTA）およびリシンからなる群より選択される。

【0114】

一部の実施形態では、病原体は、*in vivo* の被験体に由来する試料中にある。他の実施形態では、試料は、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液（joint fluid）試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液（bronchial fluid）試料および涙試料からなる群より選択される。

【0115】

一部の実施形態では、病原体は、*in vitro* 培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する。一部の実施形態では、病原体は合成病原体である。

【0116】

一部の実施形態では、病原体は中和される。他の実施形態では、病原体は、抗生物質、

10

20

30

40

50

紫外光、音波破碎、マイクロ波、ビーズミル (bead mill)、x線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される。一部の実施形態では、病原体は、中和後に非感染性である。

【0117】

一部の実施形態では、免疫細胞は抗原提示細胞である。他の実施形態では、免疫細胞は、樹状細胞、マクロファージ、T細胞およびB細胞からなる群より選択される。

【0118】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、少なくとも2つの異なる型の病原体を含む。他の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、少なくとも3つの異なる型の病原体を含む。一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、異なる種の病原体に対して標的化することが可能である。

10

【0119】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、被験体における移植に適切である。他の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、皮下移植に適切である。一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、被験体における注射に適切である。他の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、被験体における経口投与に適切である。別の実施形態では、ワクチン組成物は、丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である。

20

【0120】

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、凍結乾燥される。他の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する。一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、少なくとも1年間の貯蔵寿命を有する。他の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、室温において貯蔵されることが可能である。一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、携帯可能である。

【0121】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

30

【0122】

本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症を処置する方法もまた提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体感染症を処置するステップを含む。

【0123】

一態様では、本発明は、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するステップを含む。

40

【0124】

別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における抗生物質耐性細菌に対して特異的である。

【0125】

一態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それ

50

によって、被験体において病原体のレベルを減少させるステップを含む。

【0126】

一部の実施形態では、病原体のレベルは、被験体の臓器において減少される。一部の実施形態では、臓器は、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される。

【0127】

一態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体の生存率を増加させるステップを含む。

【0128】

別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させるステップを含む。

10

【0129】

さらに別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本発明のワクチン組成物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させるステップを含む。

【0130】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

20

【0131】

一部の実施形態では、感染症は急性感染症である。他の実施形態では、感染症は慢性感染症である。

【0132】

一態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症を処置する方法を提供する。これらの方法は、本発明の足場組成物および本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体感染症を処置するステップを含む。

30

【0133】

別の態様では、本発明は、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法を提供する。これらの方法は、本発明の足場組成物および本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与し、それによって、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するステップを含む。

【0134】

一態様では、本発明は、それを必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法を提供する。これらの方法は、本発明の足場組成物および本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与し、それによって、被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む。一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、被験体における抗生物質耐性細菌に対して特異的である。

40

【0135】

別の態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法を提供する。これらの方法は、本発明の足場組成物および本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体のレベルを減少させるステップを含む。

【0136】

一部の実施形態では、病原体のレベルは、被験体の臓器において減少される。一部の実

50

施形態では、臓器は、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される。

【0137】

一態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法を提供する。これらの方法は、本発明の足場組成物および本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与し、それによって、被験体の生存率を増加させるステップを含む。

【0138】

別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本発明の足場組成物および本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させるステップを含む。

10

【0139】

さらに別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本発明の足場組成物および本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させるステップを含む。

【0140】

一部の実施形態では、本発明の足場組成物と本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物とは、被験体に同時に投与される。他の実施形態では、本発明の足場組成物は、本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物の前に被験体に投与される。さらに別の実施形態では、本発明の足場組成物は、本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物の後に被験体に投与される。

20

【0141】

一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。他の実施形態では、哺乳動物は、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0142】

一部の実施形態では、感染症は急性感染症である。他の実施形態では、感染症は慢性感染症である。

30

【0143】

一態様では、本発明は、ワクチンを産生する方法を提供する。これらの方法は、病原体またはその断片を含む試料を、オプソニンまたはレクチンと接触させるステップであって、オプソニンまたはレクチンが、試料中の病原体またはその断片に結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を形成する、ステップ；試料からオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を単離するステップ；および単離されたオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を足場と組み合わせ、それによって、ワクチンを産生するステップを含む。

【0144】

一部の実施形態では、病原体は、*in vivo*の被験体に由来する。一部の実施形態では、病原体は、*in vitro*培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する。一部の実施形態では、病原体は合成病原体である。

40

【0145】

一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン(PAMP)を含む。一部の実施形態では、PAMPは、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および病原体から放出される構成要素からなる群より選択される。

【0146】

一部の実施形態では、病原体は、感染性微生物の細胞壁構成要素を含む。他の実施形態

50

では、病原体は、感染性微生物細胞全体を含む。一部の実施形態では、感染性微生物の細胞壁構成要素は、グリコシル化される。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノシル化される。一部の実施形態では、細胞壁構成要素は、マンノースでキャップされたりポアラビノマンナン (M a n L A M) である。他の実施形態では、細胞壁構成要素は、ホスファチジルイノシトールマンノシド (P I M) である。

【 0 1 4 7 】

別の態様では、本発明は、ワクチンを産生する方法を提供する。これらの方法は、オプソニンまたはレクチンを被験体に投与するステップであって、オプソニンまたはレクチンが、被験体由来の病原体またはその断片に結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を形成する、ステップ；被験体からオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を単離するステップ；および単離されたオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を足場と組み合わせ、それによって、ワクチンを産生するステップを含む。

10

【 0 1 4 8 】

一態様では、本発明は、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するためのキットを提供する。これらのキットは、本発明のワクチン組成物；およびワクチンを被験体に投与するための指示を含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、無菌容器中に事前包装される。

【 0 1 4 9 】

別の態様では、本発明は、キットを提供する。これらのキットは、本発明の足場組成物；本発明のオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物、ならびに足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与するための指示を含む。

20

【 0 1 5 0 】

一部の実施形態では、足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、無菌容器中に事前包装される。他の実施形態では、足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、異なる無菌容器中に事前包装される。ある特定の実施形態では、足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、同じ無菌容器中に事前包装される。

【 0 1 5 1 】

本発明は、特許請求の範囲に記載される発明の範囲を限定しない、以下の図面および詳細な説明によって例示される。

30

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

オプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物と被験体において免疫細胞を動員することが可能なバイオ薬剤とを含む、ワクチン組成物。

(項目 2)

前記バイオ薬剤が、インターロイキン ( I L ) - 1、 I L - 2、 I L - 3、 I L - 4、 I L - 5、 I L - 6、 I L - 7、 I L - 8、 I L - 10、 I L - 12、 I L - 15、 I L - 17、 I L - 18、腫瘍壊死因子 ( T N F ) - アルファ、インターフェロン ( I F N ) - ガンマ、 I F N - アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F )、顆粒球コロニー刺激因子 ( G - C S F )、 F m s 関連チロシンキナーゼリガンド ( F T L ) - 3リガンド、 C C L 19、 C C L 21、 M - S C F、 M I F、 C D 4 0 L、 C D 3、 I C A M、トランスフォーミング増殖因子 ( T G F ) - ベータ、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド ( C p G - O D N )、リポポリサッカリド ( L P S )、 F a s リガンド、 T r a i l、リンホタクチン、マンナン ( M - F P )、 A P G - 2、 H s p 7 0 および H s p 9 0 からなる群より選択される、項目 1 に記載のワクチン組成物。

40

(項目 3)

前記バイオ薬剤がアジュバントを含む、項目 1 に記載のワクチン組成物。

(項目 4)

前記アジュバントが、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド ( C p G - O D N ) 配

50

列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、オボアルブミン (OVA)、モノホスホリルリピドA (MPL)、ポリ (I:C)、MF59、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石、Quil A、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン (MDP)、FIA、モンタニド、アジュバント65、リポバント、ポリ (DL-ラクチド-コグリコリド) ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、AS03、AS04、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、STING、Toll様受容体リガンド、CD40L、病原体関連分子パターン (PAMP)、損傷関連分子パターン分子 (DAMP)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - ベータ抗体またはアンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト、リポポリサッカリド (LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン (M-FP)、APG-2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される、項目3に記載のワクチン組成物。

10

(項目5)

前記レクチン結合病原体構築物が、レクチン、レクチンの一部分、操作されたレクチンまたはその一部分を含む、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目6)

前記レクチンがコレクチンである、項目5に記載のワクチン組成物。

20

(項目7)

前記レクチンがフィコリンである、項目5に記載のワクチン組成物。

(項目8)

前記レクチンがマンノース結合性レクチン (MBL) である、項目5に記載のワクチン組成物。

(項目9)

前記レクチンが、MBL (配列番号1) のアミノ酸残基81~228を含む、項目8に記載のワクチン組成物。

(項目10)

前記レクチンが、MBL (配列番号1) のアミノ酸残基111~228を含む、項目8に記載のワクチン組成物。

30

(項目11)

前記マンノース結合性レクチン (MBL) が、前記病原体に結合することが可能である、項目8に記載のワクチン組成物。

(項目12)

前記レクチンがサーファクタントタンパク質D (SPD) を含む、項目5に記載のワクチン組成物。

(項目13)

前記サーファクタントタンパク質D (SPD) が、前記病原体に結合することが可能である、項目12に記載のワクチン組成物。

(項目14)

40

前記オブソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、免疫グロブリン (IgG) Fc部分をさらに含む、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目15)

前記オブソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、固体支持体をさらに含む、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目16)

前記固体支持体が、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される、項目15に記載のワクチン組成物。

(項目17)

50

前記固体支持体が磁性ビーズである、項目16に記載のワクチン組成物。

(項目18)

前記病原体が、約1pg~約1000μgの量で前記固体支持体上に存在する、項目15に記載のワクチン組成物。

(項目19)

前記病原体が、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目20)

前記細菌が、Acinetobacter baumannii、Burkholderia cepacia、Bacterioides fragilis、Chlamydia trachomatis、Citrobacter freundii、Campylobacter jejuni、Escherichia coli、Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Haemophilus inf b、Helicobacter pylori、Klebsiella oxytoca、K.pneumonia(MDR/CRE)、Legionella pneumophila、Neisseria meningitidis、Neisseria gonorrhoeae、Pseudomonas aeruginosa、Salmonella typhi、paratyphi、typhimurium、Serratia marcescens、Shigella flexneri、Stenotrophomonas maltophilia、Yersinia pseudotuberculosis、Bacillus subtilis、Clostridium neoformans、C.difficile、C.perfringens、Corynebacterium spp、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、Listeria monocytogenes、Mycobacterium avium、M.tuberculosis、M.leprae、Nocardia farcinica、P.acnes、Staphylococcus aureus、メチシリン感受性Staphylococcus aureus(MSSA)、メチシリン耐性Staphylococcus aureus(MRSA)、Staphylococcus epidermidis、Streptococcus pyogenes、Strep A群、Strep B群(agalactiae)およびStrep C群からなる群より選択される、項目19に記載のワクチン組成物。

(項目21)

前記細菌が、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌である、項目19に記載のワクチン組成物。

(項目22)

前記抗生物質耐性細菌または前記多剤耐性細菌が、Acinetobacter baumannii、Escherichia coli、Klebsiella oxytoca、K.pneumonia(MDR/CRE)、Pseudomonas aeruginosa、C.difficile、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)およびメチシリン耐性Staphylococcus aureus(MRSA)からなる群より選択される、項目21に記載のワクチン組成物。

(項目23)

前記真菌が、Aspergillus spp、Blastomyces、Candida albicans、glabrata、guilliermondii、krusei、parapsilosis、tropicalis、Cryptococcus、Fusarium spp.、Mucor spp.、SaccharomycesおよびPneumocystis jirovecii(carinii)からなる群より選択される、項目19に記載のワクチン組成物。

(項目24)

10

20

30

40

50

前記ウイルスが、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、HSV 1、HSV 2、HIV、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザAウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス(RSV)、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウイルス(HPV)、ヒトライノウイルス(HRV)およびジカウイルスからなる群より選択される、項目19に記載のワクチン組成物。

(項目25)

前記寄生物が、Cryptosporidium、Leishmania、Malaria、Schistosoma、TrichomonasおよびTrypanosomaからなる群より選択される、項目19に記載のワクチン組成物。

10

(項目26)

前記病原体が、前記感染性微生物の細胞壁構成要素を含む、項目19に記載のワクチン組成物。

(項目27)

前記病原体が、前記感染性微生物細胞全体を含む、項目19に記載のワクチン組成物。

(項目28)

前記病原体がマイコプラズマである、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目29)

前記マイコプラズマが、M.pneumoniae、M.hominisおよびM.oraleからなる群より選択される、項目28に記載のワクチン組成物。

20

(項目30)

前記病原体が、病原体関連分子パターン(PAMP)を含む、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目31)

前記PAMPが、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および前記病原体から放出される構成要素からなる群より選択される、項目30に記載のワクチン組成物。

(項目32)

前記病原体から放出される前記構成要素が、毒素を含む、項目31に記載のワクチン組成物。

30

(項目33)

前記毒素が、内毒素、リポポリサッカリド(LPS)、リポタイコ酸(LTA)、壁タイコ酸(WTA)およびリシンからなる群より選択される、項目32に記載のワクチン組成物。

(項目34)

前記病原体が、被験体に由来する試料中にある、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目35)

前記試料が、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液試料および涙試料からなる群より選択される、項目34に記載のワクチン組成物。

40

(項目36)

前記病原体が、in vitro培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目37)

前記病原体が合成病原体である、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目38)

前記病原体が中和される、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目39)

前記病原体が、抗生物質、紫外光、音波破碎、マイクロ波、ピーズミル、x線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される、項目38に記載のワク

50

チン組成物。

(項目40)

前記病原体が、中和後に非感染性である、項目39に記載のワクチン組成物。

(項目41)

前記免疫細胞が抗原提示細胞である、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目42)

前記免疫細胞が、樹状細胞、マクロファージ、T細胞およびB細胞からなる群より選択される、項目41に記載のワクチン組成物。

(項目43)

少なくとも2つの異なる型の病原体を含む、項目1に記載のワクチン組成物。

10

(項目44)

異なる種の病原体に対して標的化することが可能である、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目45)

被験体における移植に適切である、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目46)

皮下移植に適切である、項目45に記載のワクチン組成物。

(項目47)

被験体における注射に適切である、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目48)

被験体における経口投与に適切である、項目1に記載のワクチン組成物。

20

(項目49)

丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である、項目48に記載のワクチン組成物。

(項目50)

凍結乾燥される、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目51)

約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する、項目50に記載のワクチン組成物。

(項目52)

室温において貯蔵されることが可能である、項目50に記載のワクチン組成物。

30

(項目53)

前記被験体が哺乳動物である、項目1に記載のワクチン組成物。

(項目54)

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される、項目53に記載のワクチン組成物。

(項目55)

前記哺乳動物がヒトである、項目54に記載のワクチン組成物。

(項目56)

生体材料を含む足場であって、前記被験体において前記免疫細胞を動員し活性化することが可能な足場をさらに含む、項目1に記載のワクチン組成物。

40

(項目57)

前記生体材料が、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、MATRIGEL(登録商標)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(乳酸)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸-co-グリコール酸(PLGA)、ポリε-カプロラクトン(PCL)、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン(PPF)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ペクチン酸；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボ

50

キシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサントラン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される、項目56に記載のワクチン組成物。

(項目58)

前記生体材料が、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)酸(PLGA)、メソ多孔性シリカ、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目57に記載のワクチン組成物。

(項目59)

病原体感染症の処置を必要とする被験体において病原体感染症を処置する方法であって、項目1から58のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記病原体感染症を処置するステップを含む、方法。

(項目60)

病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法であって、項目1から58のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記病原体感染症に対して前記被験体をワクチン接種するステップを含む、方法。

(項目61)

抗生物質耐性細菌感染症の処置を必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法であって、項目1から58のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む、方法。

(項目62)

前記ワクチン組成物が、前記被験体における前記抗生物質耐性細菌に対して特異的である、項目61に記載の方法。

(項目63)

病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法であって、項目1から58のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記病原体のレベルを減少させるステップを含む、方法。

(項目64)

前記病原体のレベルが、前記被験体の臓器において減少される、項目63に記載の方法。

(項目65)

前記臓器が、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される、項目64に記載の方法。

(項目66)

病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法であって、項目1から58のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体の生存率を増加させるステップを含む、方法。

(項目67)

前記被験体が哺乳動物である、項目59から66のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される、項目67に記載の方法。

(項目69)

前記哺乳動物がヒトである、項目68に記載の方法。

(項目70)

前記感染症が急性感染症である、項目59から69のいずれか一項に記載の方法。

(項目71)

10

20

30

40

50

前記感染症が慢性感染症である、項目 5 9 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2)

ワクチンを産生する方法であって、

病原体またはその断片を含む試料を、オプソニンまたはレクチンと接触させるステップであって、前記オプソニンまたは前記レクチンが、前記試料中の前記病原体またはその断片に結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物を形成する、ステップ；

前記試料から前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物を単離するステップ；および

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物を、被験体において免疫細胞を動員することが可能なバイオ薬剤と組み合わせ、それによって、前記ワクチンを産生するステップ

を含む、方法。

(項目 7 3)

前記病原体が被験体に由来する、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記病原体が、病原体関連分子パターン ( P A M P ) を含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記 P A M P が、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および前記病原体から放出される構成要素からなる群より選択される、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記病原体が、i n v i t r o 培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記病原体が合成病原体である、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記バイオ薬剤がアジュバントを含む、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 9)

生体材料を含む足場であって、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な足場；および

オプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物を含む、ワクチン組成物。

(項目 8 0)

前記生体材料が、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、M A T R I G E L (登録商標)、ポリエチレングリコール ( P E G )、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリ ( N - ビニルピロリドン )、ポリ ( 乳酸 )、ポリグリコール酸 ( P G A )、ポリ乳酸 - c o - グリコール酸 ( P L G A )、ポリ e - カプロラクトン ( P C L )、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン ( P P F )、ポリアクリル酸 ( P A A )、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ペクチン酸；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサンタン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 1)

前記生体材料が、ポリ ( L - ラクチド - c o - グリコリド ) 酸 ( P L G A )、メソ多孔性シリカ、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 7 9 に記

10

20

30

40

50

載のワクチン組成物。

(項目 8 2)

前記足場がバイオ薬剤をさらに含む、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 3)

前記バイオ薬剤が、前記被験体において前記免疫細胞を動員することが可能である、項目 8 2 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 4)

前記バイオ薬剤が、インターロイキン ( I L ) - 1、I L - 2、I L - 3、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 10、I L - 12、I L - 15、I L - 17、I L - 18、腫瘍壊死因子 ( T N F ) - アルファ、インターフェロン ( I F N ) - ガンマ、I F N - アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F )、顆粒球コロニー刺激因子 ( G - C S F )、F m s 関連チロシンキナーゼリガンド ( F T L ) - 3 リガンド、C C L 19、C C L 21、M - S C F、M I F、C D 40 L、C D 3、I C A M、トランスフォーミング増殖因子 ( T G F ) - ベータ、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド ( C p G - O D N )、リポポリサッカリド ( L P S )、F a s リガンド、T r a i l、リンホタクチン、マンナン ( M - F P )、A P G - 2、H s p 70 および H s p 90 からなる群より選択される、項目 8 3 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 5)

前記バイオ薬剤がアジュバントを含む、項目 8 3 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 6)

前記アジュバントが、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド ( C p G - O D N ) 配列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F )、オボアルブミン ( O V A )、モノホスホリルリピド A ( M P L )、ポリ ( I : C )、M F 59、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石、Q u i l A、N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン ( M D P )、F I A、モンタニド、アジュバント 65、リポバント、ポリ ( D L - ラクチド - コグリコリド ) ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、A S 03、A S 04、I L - 1、I L - 2、I L - 3、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 10、I L - 12、I L - 15、I L - 17、I L - 18、S T I N G、T o l l 様受容体リガンド、C D 40 L、病原体関連分子パターン ( P A M P )、損傷関連分子パターン分子 ( D A M P )、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、トランスフォーミング増殖因子 ( T G F ) - ベータ抗体またはアンタゴニスト、A 2 a R アンタゴニスト、リポポリサッカリド ( L P S )、F a s リガンド、T r a i l、リンホタクチン、マンナン ( M - F P )、A P G - 2、H s p 70 および H s p 90 からなる群より選択される、項目 8 5 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 7)

前記アジュバントが顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F ) である、項目 8 6 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 8)

前記アジュバントがポリエチレンイミン ( P E I ) - C p G - O D N 配列を含む、項目 8 6 に記載のワクチン組成物。

(項目 8 9)

前記レクチン結合病原体構築物が、レクチン、レクチンの一部分、操作されたレクチンまたはその一部分を含む、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 9 0)

前記レクチンがコレクチンである、項目 8 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 9 1)

前記レクチンがフィコリンである、項目 8 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 9 2)

前記レクチンがマンノース結合性レクチン ( M B L ) である、項目 8 9 に記載のワクチ

10

20

30

40

50

ン組成物。

(項目 9 3)

前記レクチンが、MBL (配列番号 1) のアミノ酸残基 8 1 ~ 2 2 8 を含む、項目 9 2 に記載のワクチン組成物。

(項目 9 4)

前記レクチンが、MBL (配列番号 1) のアミノ酸残基 1 1 1 ~ 2 2 8 を含む、項目 9 2 に記載のワクチン組成物。

(項目 9 5)

前記マンノース結合性レクチン (MBL) が、前記病原体に結合することが可能である、項目 9 2 に記載のワクチン組成物。

10

(項目 9 6)

前記レクチンがサーファクタントタンパク質 D (SPD) を含む、項目 8 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 9 7)

前記サーファクタントタンパク質 D (SPD) が、前記病原体に結合することが可能である、項目 9 6 に記載のワクチン組成物。

(項目 9 8)

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、免疫グロブリン (IgG) Fc 部分をさらに含む、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

20

(項目 9 9)

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、固体支持体をさらに含む、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 0 0)

前記固体支持体が、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される、項目 9 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 0 1)

前記固体支持体が磁性ビーズである、項目 1 0 0 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 0 2)

前記病原体が、約 1 p g ~ 約 1 0 0 0 μ g の量で前記固体支持体上に存在する、項目 9 9 に記載のワクチン組成物。

30

(項目 1 0 3)

前記病原体が、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 0 4)

前記細菌が、Acinetobacter baumannii、Burkholderia cepacia、Bacterioides fragilis、Chlamydia trachomatis、Citrobacter freundii、Campylobacter jejuni、Escherichia coli、Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Haemophilus inf b、Helicobacter pylori、Klebsiella oxytoca、K.pneumonia (MDR/CRE)、Legionella pneumophila、Neisseria meningitidis、Neisseria gonorrhoeae、Pseudomonas aeruginosa、Salmonella typhi、paratyphi、typhimurium、Serratia marcescens、Shigella flexneri、Stenotrophomonas maltophilia、Yersinia pseudotuberculosis、Bacillus subtilis、Clostridium neoformans、C.difficile、C.perfringens、Corynebacterium spp、Enterococcus

40

50

faecalis、Enterococcus faecium、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、Listeria monocytogenes、Mycobacterium avium、M. tuberculosis、M. leprae、Nocardia farcinica、P. acnes、Staphylococcus aureus、メチシリン感受性Staphylococcus aureus (MSSA)、メチシリン耐性Staphylococcus aureus (MRSA)、Staphylococcus epidermidis、Streptococcus pyogenes、Strep A群、Strep B群 (agalactiae) およびStrep C群からなる群より選択される、項目103に記載のワクチン組成物。

(項目105)

前記細菌が、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌である、項目103に記載のワクチン組成物。

(項目106)

前記抗生物質耐性細菌または前記多剤耐性細菌が、Acinetobacter baumannii、Escherichia coli、Klebsiella oxytoca、K. pneumonia (MDR/CRE)、Pseudomonas aeruginosa、C. difficile、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) およびメチシリン耐性Staphylococcus aureus (MRSA) からなる群より選択される、項目105に記載のワクチン組成物。

(項目107)

前記真菌が、Aspergillus spp、Blastomyces、Candida albicans、glabrata、guilliermondii、krusei、parapsilosis、tropicalis、Cryptococcus、Fusarium spp.、Mucor spp.、Saccharomyces およびPneumocystis jirovecii (carinii) からなる群より選択される、項目103に記載のワクチン組成物。

(項目108)

前記ウイルスが、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、HSV 1、HSV 2、HIV、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザAウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス (RSV)、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウイルス (HPV)、ヒトライノウイルス (HRV) およびジカウイルスからなる群より選択される、項目103に記載のワクチン組成物。

(項目109)

前記寄生生物が、Cryptosporidium、Leishmania、Malaria、Schistosoma、Trichomonas およびTrypanosoma からなる群より選択される、項目103に記載のワクチン組成物。

(項目110)

前記病原体が、前記感染性微生物の細胞膜構成要素を含む、項目103に記載のワクチン組成物。

(項目111)

前記病原体が、前記感染性微生物から単離された細胞全体を含む、項目103に記載のワクチン組成物。

(項目112)

前記病原体がマイコプラズマである、項目79に記載のワクチン組成物。

(項目113)

前記マイコプラズマが、M. pneumoniae、M. hominis およびM. orale からなる群より選択される、項目112に記載のワクチン組成物。

(項目114)

前記病原体が、病原体関連分子パターン (PAMP) を含む、項目79に記載のワクチン組成物。

10

20

30

40

50

ン組成物。

(項目 1 1 5)

前記 PAMP が、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および前記病原体から放出される構成要素からなる群より選択される、項目 1 1 4 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 1 6)

前記病原体から放出される前記構成要素が、毒素を含む、項目 1 1 5 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 1 7)

前記毒素が、内毒素、リポポリサッカリド (LPS)、リポタイコ酸 (LTA)、壁タイコ酸 (WTA) およびリンからなる群より選択される、項目 1 1 6 に記載のワクチン組成物。

10

(項目 1 1 8)

前記病原体が、被験体に由来する試料中にある、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 1 9)

前記試料が、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液試料および涙試料からなる群より選択される、項目 1 1 8 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 2 0)

前記病原体が、in vitro 培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

20

(項目 1 2 1)

前記病原体が合成病原体である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 2 2)

前記病原体が中和される、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 2 3)

前記病原体が、抗生物質、紫外光、音波破砕、マイクロ波、ビーズミル、x線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される、項目 1 2 2 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 2 4)

前記病原体が、中和後に非感染性である、項目 1 2 3 に記載のワクチン組成物。

30

(項目 1 2 5)

前記免疫細胞が抗原提示細胞である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 2 6)

前記免疫細胞が、樹状細胞、マクロファージ、T細胞およびB細胞からなる群より選択される、項目 1 2 5 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 2 7)

少なくとも2つの異なる型の病原体を含む、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 2 8)

異なる種の病原体に対して標的化することが可能である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

40

(項目 1 2 9)

被験体における移植に適切である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 0)

皮下移植に適切である、項目 1 2 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 1)

被験体における注射に適切である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 2)

被験体における経口投与に適切である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 3)

50

丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である、項目 1 3 2 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 4)

凍結乾燥される、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 5)

約 3 0 日間～約 1 年間の貯蔵寿命を有する、項目 1 3 4 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 6)

室温において貯蔵されることが可能である、項目 1 3 4 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 7)

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物を固定化すること、および前記足場からの前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物の漏出を防止することが可能である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

10

(項目 1 3 8)

前記被験体が哺乳動物である、項目 7 9 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 3 9)

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される、項目 1 3 8 に記載のワクチン組成物。

(項目 1 4 0)

前記哺乳動物がヒトである、項目 1 3 9 に記載のワクチン組成物。

20

(項目 1 4 1)

生体材料を含み、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な安定な足場組成物であって、前記足場が凍結乾燥され、約 3 0 日間～約 1 年間の貯蔵寿命を有する、足場組成物。

(項目 1 4 2)

前記生体材料が、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、MATRIGEL (登録商標)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリ (N - ビニルピロリドン)、ポリ (乳酸)、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ乳酸 - co - グリコール酸 (PLGA)、ポリε - カプロラクトン (PCL)、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン (PPF)、ポリアクリル酸 (PAA)、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ペクチン酸；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサントラン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される、項目 1 4 1 に記載の足場組成物。

30

(項目 1 4 3)

前記生体材料が、ポリ (L - ラクチド - co - グリコリド) 酸 (PLGA)、メソ多孔性シリカ、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 1 4 2 に記載の足場組成物。

40

(項目 1 4 4)

前記足場がバイオ薬剤をさらに含む、項目 1 4 3 に記載の足場組成物。

(項目 1 4 5)

前記バイオ薬剤が、前記被験体において前記免疫細胞を動員することが可能である、項目 1 4 4 に記載の足場組成物。

(項目 1 4 6)

前記バイオ薬剤が、インターロイキン (IL) - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL

50

- 17、IL - 18、腫瘍壊死因子 (TNF) - アルファ、インターフェロン (IFN) - ガンマ、IFN - アルファ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G - CSF)、Fms 関連チロシンキナーゼリガンド (FTL) - 3リガンド、CCL19、CCL21、M - SCF、MIF、CD40L、CD3、ICAM、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - ベータ、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド (CpG - ODN)、リポポリサッカリド (LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン (M - FP)、APG - 2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される、項目145に記載の足場組成物。

(項目147)

前記バイオ薬剤がアジュバントを含む、項目145に記載の足場組成物。

10

(項目148)

前記アジュバントが、シトシン - グアノシンオリゴヌクレオチド (CpG - ODN) 配列、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF)、オボアルブミン (OVA)、モノホスホリルリピドA (MPL)、ポリ (I : C)、MF59、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、水酸化燐灰石、Quil A、N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン (MDP)、FIA、モンタニド、アジュバント65、リポバント、ポリ (DL - ラクチド - コグリコリド) ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、AS03、AS04、IL - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 18、STING、Toll様受容体リガンド、CD40L、病原体関連分子パターン (PAMP)、損傷関連分子パターン分子 (DAMP)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) - ベータ抗体またはアンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト、リポポリサッカリド (LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン (M - FP)、APG - 2、Hsp70およびHsp90からなる群より選択される、項目147に記載の足場組成物。

20

(項目149)

前記アジュバントが顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM - CSF) を含む、項目148に記載の足場組成物。

(項目150)

前記アジュバントがポリエチレンイミン (PEI) - CpG - ODN配列を含む、項目148に記載の足場組成物。

30

(項目151)

前記免疫細胞が抗原提示細胞である、項目141に記載の足場組成物。

(項目152)

前記免疫細胞が、樹状細胞、マクロファージ、T細胞およびB細胞からなる群より選択される、項目151に記載の足場組成物。

(項目153)

被験体における移植に適切である、項目141に記載の足場組成物。

(項目154)

皮下移植に適切である、項目153に記載の足場組成物。

40

(項目155)

被験体における注射に適切である、項目141に記載の足場組成物。

(項目156)

被験体における経口投与に適切である、項目141に記載の足場組成物。

(項目157)

丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である、項目156に記載の足場組成物。

(項目158)

前記被験体が哺乳動物である、項目141に記載の足場組成物。

50

(項目159)

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される、項目158に記載の足場組成物。

(項目160)

前記哺乳動物がヒトである、項目159に記載の足場組成物。

(項目161)

室温において貯蔵されることが可能である、項目141に記載の足場組成物。

(項目162)

オプソニンに結合した、被験体に由来する病原体またはその断片を含む、安定なオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物であって、凍結乾燥され、約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する、オプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

10

(項目163)

レクチンまたはレクチンの一部分、操作されたレクチンまたはその一部分を含む、項目162に記載のレクチン結合病原体構築物。

(項目164)

前記レクチンがコレクチンである、項目163に記載のレクチン結合病原体構築物。

(項目165)

前記レクチンがフィコリンである、項目163に記載のレクチン結合病原体構築物。

20

(項目166)

前記レクチンがマンノース結合性レクチン(MBL)である、項目163に記載のレクチン結合病原体構築物。

(項目167)

前記レクチンが、MBL(配列番号1)のアミノ酸残基81～228を含む、項目166に記載のレクチン結合病原体構築物。

(項目168)

前記レクチンが、MBL(配列番号1)のアミノ酸残基111～228を含む、項目166に記載のレクチン結合病原体構築物。

(項目169)

前記マンノース結合性レクチン(MBL)が、前記病原体に結合することが可能である、項目166に記載のレクチン結合病原体構築物。

30

(項目170)

前記レクチンがサーファクタントタンパク質D(SP D)を含む、項目163に記載のレクチン結合病原体構築物。

(項目171)

前記サーファクタントタンパク質D(SP D)が、前記病原体に結合することが可能である、項目170に記載のレクチン結合病原体構築物。

(項目172)

免疫グロブリン(IgG)Fc部分を含む、項目162に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

40

(項目173)

固体支持体をさらに含む、項目162に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目174)

前記固体支持体が、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスからなる群より選択される、項目173に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目175)

前記固体支持体が磁性ビーズである、項目174に記載のオプソニン結合病原体構築物

50

またはレクチン結合病原体構築物。

(項目176)

前記病原体が、約1pg~約1000μgの量で前記固体支持体上に存在する、項目173に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目177)

前記病原体が、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である、項目162に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目178)

前記細菌が、*Acinetobacter baumani*、*Burkholderia cepacia*、*Bacterioides fragilis*、*Chlamydia trachomatis*、*Citrobacter freundii*、*Campylobacter jejuni*、*Escherichia coli*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Haemophilus inf b*、*Helicobacter pylori*、*Klebsiella oxytoca*、*K.pneumonia (MDR/CRE)*、*Legionella pneumophila*、*Neisseria meningitidis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Salmonella typhi*、*paratyphi*、*typhimurium*、*Serratia marcescens*、*Shigella flexneri*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Yersinia pseudotuberculosis*、*Bacillus subtilis*、*Clostridium neoformans*、*C.difficile*、*C.perfringens*、*Corynebacterium spp*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、*Listeria monocytogenes*、*Mycobacterium avium*、*M.tuberculosis*、*M.leprae*、*Nocardia farcinica*、*P.acnes*、*Staphylococcus aureus*、メチシリン感受性*Staphylococcus aureus (MSSA)*、メチシリン耐性*Staphylococcus aureus (MRSA)*、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pyogenes*、*Strep A群*、*Strep B群 (agalactiae)*および*Strep C群*からなる群より選択される、項目177に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目179)

前記細菌が、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌である、項目178に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目180)

前記抗生物質耐性細菌または前記多剤耐性細菌が、*Acinetobacter baumani*、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*K.pneumonia (MDR/CRE)*、*Pseudomonas aeruginosa*、*C.difficile*、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)およびメチシリン耐性*Staphylococcus aureus (MRSA)*からなる群より選択される、項目179に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目181)

前記真菌が、*Aspergillus spp*、*Blastomyces*、*Candida albicans*、*glabrata*、*guilliermondii*、*krusei*、*parapsilosis*、*tropicalis*、*Cryptococcus*、*Fusarium spp.*、*Mucor spp.*、*Saccharomyces*およ

10

20

30

40

50

び *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) からなる群より選択される、項目 177 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 182)

前記ウイルスが、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、HSV 1、HSV 2、HIV、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザ A ウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス (RSV)、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウイルス (HPV)、ヒトライノウイルス (HRV) およびジカウイルスからなる群より選択される、項目 177 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

10

(項目 183)

前記寄生物が、Cryptosporidium、Leishmania、Malaria、Schistosom、Trichomonas および Trypanosoma からなる群より選択される、項目 177 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 184)

前記病原体が、前記感染性微生物の細胞膜構成要素を含む、項目 177 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 185)

前記病原体が、前記感染性微生物から単離された細胞全体を含む、項目 177 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

20

(項目 186)

前記病原体がマイコプラズマである、項目 162 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 187)

前記マイコプラズマが、M. pneumoniae、M. hominis および M. orale からなる群より選択される、項目 186 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 188)

前記病原体が、病原体関連分子パターン (PAMP) を含む、項目 162 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

30

(項目 189)

前記 PAMP が、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および前記病原体から放出される構成要素からなる群より選択される、項目 188 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 190)

前記病原体から放出される前記構成要素が、毒素を含む、項目 189 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

40

(項目 191)

前記毒素が、内毒素、リポポリサッカリド (LPS)、リポタイコ酸 (LTA)、壁タイコ酸 (WTA) およびリシンからなる群より選択される、項目 190 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 192)

前記病原体が、被験体に由来する試料中にある、項目 162 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 193)

前記試料が、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液試料および涙試料からなる群より選択

50

される、項目 1 9 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 1 9 4 )

前記病原体が、i n v i t r o 培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 1 9 5 )

前記病原体が合成病原体である、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物。

(項目 1 9 6 )

前記病原体が中和される、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

10

(項目 1 9 7 )

前記病原体が、抗生物質、紫外光、音波破碎、マイクロ波、ビーズミル、x 線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される、項目 1 9 6 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 1 9 8 )

前記病原体が、中和後に非感染性である、項目 1 9 7 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 1 9 9 )

少なくとも 2 種の病原体を含む、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

20

(項目 2 0 0 )

少なくとも 3 種の病原体を含む、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 2 0 1 )

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、被験体における移植に適切である、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物。

(項目 2 0 2 )

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、被験体における注射に適切である、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物。

30

(項目 2 0 3 )

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、被験体における経口投与に適切である、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物。

(項目 2 0 4 )

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態である、項目 2 0 3 に記載のオプソニン結合病原体構築物。

(項目 2 0 5 )

室温において貯蔵されることが可能である、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

40

(項目 2 0 6 )

前記被験体が哺乳動物である、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 2 0 7 )

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される、項目 2 0 6 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

(項目 2 0 8 )

前記哺乳動物がヒトである、項目 2 0 7 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物。

50

(項目209)

病原体感染症の処置を必要とする被験体において病原体感染症を処置する方法であって、項目79から140のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記病原体感染症を処置するステップを含む、方法。

(項目210)

病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法であって、項目79から140のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記病原体感染症に対して前記被験体をワクチン接種するステップを含む、方法。

(項目211)

抗生物質耐性細菌感染症の処置を必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法であって、項目79から140のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む、方法。

10

(項目212)

前記ワクチン組成物が、前記被験体における前記抗生物質耐性細菌に対して特異的である、項目211に記載の方法。

(項目213)

病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法であって、項目79から140のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記病原体のレベルを減少させるステップを含む、方法。

20

(項目214)

前記病原体のレベルが、前記被験体の臓器において減少される、項目213に記載の方法。

(項目215)

前記臓器が、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される、項目214に記載の方法。

(項目216)

病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法であって、項目79から140のいずれか一項に記載のワクチン組成物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体の生存率を増加させるステップを含む、方法。

30

(項目217)

前記被験体が哺乳動物である、項目209から216のいずれか一項に記載の方法。

(項目218)

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される、項目217に記載の方法。

(項目219)

前記哺乳動物がヒトである、項目218に記載の方法。

(項目220)

前記感染症が急性感染症である、項目209から219のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目221)

前記感染症が慢性感染症である、項目209から219のいずれか一項に記載の方法。

(項目222)

病原体感染症の処置を必要とする被験体において病原体感染症を処置する方法であって、項目141に記載の足場組成物および項目162に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記病原体感染症を処置するステップを含む、方法。

(項目223)

病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法であって、項目141に記載の足場組成物および項目162に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原

50

体構築物を前記被験体に投与し、それによって、前記病原体感染症に対して前記被験体をワクチン接種するステップを含む、方法。

(項目 2 2 4)

抗生物質耐性細菌感染症の処置を必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法であって、項目 1 4 1 に記載の足場組成物および項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む、方法

(項目 2 2 5)

前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、前記被験体における前記抗生物質耐性細菌に対して特異的である、項目 2 2 4 に記載の方法。

10

(項目 2 2 6)

病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法であって、項目 1 4 1 に記載の足場組成物および項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体において前記病原体のレベルを減少させるステップを含む、方法

(項目 2 2 7)

前記病原体のレベルが、前記被験体の臓器において減少される、項目 2 2 6 に記載の方法。

(項目 2 2 8)

前記臓器が、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される、項目 2 2 7 に記載の方法。

20

(項目 2 2 9)

病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法であって、項目 1 4 1 に記載の足場組成物および項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物を前記被験体に投与し、それによって、前記被験体の生存率を増加させるステップを含む、方法。

(項目 2 3 0)

項目 1 4 1 に記載の足場組成物と項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物が、前記被験体に同時に投与される、項目 2 2 2 から 2 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 2 3 1)

項目 1 4 1 に記載の足場組成物が、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物の前に前記被験体に投与される、項目 2 2 2 から 2 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 2)

項目 1 4 1 に記載の足場組成物が、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物の後に前記被験体に投与される、項目 2 2 2 から 2 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 3)

前記被験体が哺乳動物である、項目 2 2 2 から 2 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 2 3 4)

前記哺乳動物が、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットからなる群より選択される、項目 2 3 3 に記載の方法。

(項目 2 3 5)

前記哺乳動物がヒトである、項目 2 3 4 に記載の方法。

(項目 2 3 6)

前記感染症が急性感染症である、項目 2 2 2 から 2 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 7)

50

- 前記感染症が慢性感染症である、項目 2 2 2 から 2 3 5 のいずれか一項に記載の方法。  
(項目 2 3 8)  
ワクチンを産生する方法であって、  
病原体またはその断片を含む試料を、オプソニンまたはレクチンと接触させるステップ  
であって、前記オプソニンまたは前記レクチンが、前記試料中の病原体またはその断片に  
結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合病原体構築物またはレクチン  
結合病原体構築物を形成する、ステップ；  
前記試料から前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物を  
単離するステップ；および  
単離された前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物を足  
場と組み合わせ、それによって、前記ワクチンを産生するステップ  
を含む、方法。 10
- (項目 2 3 9)  
前記病原体が被験体に由来する、項目 2 3 8 に記載の方法。
- (項目 2 4 0)  
前記病原体が、in vitro 培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された  
溶解物に由来する、項目 2 3 8 に記載の方法。
- (項目 2 4 1)  
前記病原体が合成病原体である、項目 2 3 8 に記載の方法。
- (項目 2 4 2) 20  
前記病原体が、病原体関連分子パターン ( P A M P ) を含む、項目 2 3 8 に記載の方法  
。
- (項目 2 4 3)  
前記 P A M P が、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病  
原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および前記病原体から放出される構成要素か  
らなる群より選択される、項目 2 4 2 に記載の方法。
- (項目 2 4 4)  
ワクチンを産生する方法であって、  
オプソニンまたはレクチンを被験体に投与するステップであって、前記オプソニンまた  
は前記レクチンが、前記被験体由来の病原体またはその断片に結合することが可能であり  
、それによって、オプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物を形成す  
る、ステップ；  
前記被験体から前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物  
を単離するステップ；および  
単離された前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物を足  
場と組み合わせ、それによって、前記ワクチンを産生するステップ  
を含む、方法。 30
- (項目 2 4 5)  
病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するためのキットであって、  
項目 1 から 5 8 のいずれか一項に記載のワクチン組成物；および  
前記ワクチンを前記被験体に投与するための指示  
を含む、キット。 40
- (項目 2 4 6)  
病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するためのキットであって、  
項目 7 9 から 1 4 0 のいずれか一項に記載のワクチン組成物；および  
前記ワクチンを前記被験体に投与するための指示  
を含む、キット。
- (項目 2 4 7)  
前記ワクチン組成物が、無菌容器中に事前包装される、項目 2 4 5 または 2 4 6 に記載  
のキット。 50

( 項目 2 4 8 )項目 1 4 1 に記載の足場組成物、項目 1 6 2 に記載のオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物、ならびに前記足場組成物および前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物を前記被験体に投与するための指示を含む、キット。( 項目 2 4 9 )前記足場組成物および前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、無菌容器中に事前包装される、項目 2 4 8 に記載のキット。

10

( 項目 2 5 0 )前記足場組成物および前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、異なる無菌容器中に事前包装される、項目 2 4 9 に記載のキット。( 項目 2 5 1 )前記足場組成物および前記オプソニン結合病原体構築物または前記レクチン結合病原体構築物が、同じ無菌容器中に事前包装される、項目 2 4 9 に記載のキット。【 図面の簡単な説明 】【 0 1 5 2 】【 図 1 】 図 1 は、本発明の全体的な病原体ワクチンの概念を示す。【 0 1 5 3 】【 図 2 】 図 2 は、真菌 M B L 標的であるマンナンを使用して作成した F c M B L E L I S A 検量線を示す。具体的には、1 μ M の F c M B L コーティングした超常磁性粒子を使用して、緩衝液またはドナー全血のいずれか中のマンナンを捕捉した。マンナンの段階希釈物を、示された溶液に添加し、F c M B L ビーズと混合し、E L I S A によってアッセイし、試験試料からの病原体関連分子パターン ( P A M P ) の定量化のための曲線を生成するために使用した。

20

【 0 1 5 4 】【 図 3 】 図 3 は、滴定された抗生物質処理された R S 2 1 8 溶液からの、F c M B L ビーズ上の捕捉された R S 2 1 8 断片の定量化を示す。捕捉された R S 2 1 8 断片を、F c M B L E L I S A によって生成した検量線を使用して、病原体関連分子パターン ( P A M P ) として定量化した。

30

【 0 1 5 5 】【 図 4 】 図 4 は、F c M B L ビーズによって捕捉された R S 2 1 8 P A M P の F c M B L E L I S A による定量化、および F c M B L と R S 2 1 8 P A M P との間の特異的カルシウム依存的結合を示す。【 0 1 5 6 】【 図 5 A 】 図 5 A ~ 5 C は、本発明の病原体ワクチンの画像を示す。図 5 A は、ワクチンが、捕捉された抗生物質処理された R S 2 1 8 病原性 E . c o l i でコーティングした F c M B L ビーズを含む P L G 足場を含むことを示す。図 5 B は、P L G 足場中に取り込まれた捕捉された E . c o l i P A M P を有する F c M B L ビーズの S E M 画像である。F c M B L ビーズ ( 1 ミクロン ) は、P L G 足場中の穴および空洞の至るところに、明らかに目に見えて分散される。図 5 C は、F c M B L ビーズなしの対照足場の S E M 画像である。

40

【 図 5 B C 】 図 5 A ~ 5 C は、本発明の病原体ワクチンの画像を示す。図 5 A は、ワクチンが、捕捉された抗生物質処理された R S 2 1 8 病原性 E . c o l i でコーティングした F c M B L ビーズを含む P L G 足場を含むことを示す。図 5 B は、P L G 足場中に取り込まれた捕捉された E . c o l i P A M P を有する F c M B L ビーズの S E M 画像である。F c M B L ビーズ ( 1 ミクロン ) は、P L G 足場中の穴および空洞の至るところに、明らかに目に見えて分散される。図 5 C は、F c M B L ビーズなしの対照足場の S E M 画像である。

50

## 【0157】

【図6】図6は、致死用量のRS218E.coli細菌による感染の際の、ワクチン接種したマウスの生存曲線を示す。マウスに、FcMBL捕捉されたRS218断片を含むPLGワクチン足場を3週間にわたって皮下移植した。マウスに、致死用量のRS218を21日目に腹腔内感染させた。マウスの生存を48時間モニタリングし、マウスを、臨床状態が要求する場合にはより早期に、人道的に屠殺した。ワクチン接種した動物は、顕著に延長された生存時間を示した。RS218でコーティングしたFcMBLビーズを有するPLG-GMCSF/CpGの予防的ワクチンは、48時間の研究の最後まで、10匹のマウスのうち9匹を保護したが、PLG足場単独、または動員およびアジュバント因子なしのFcMBLビーズ/RS218溶解物を有するPLGは、保護しなかった。処置群(n=10)。

10

## 【0158】

【図7】図7Aおよび7Bは、それぞれ、致死用量のRS218細菌による処置の際の、ワクチン接種したマウスの総臓器病原体計数および個々の臓器病原体計数を示す。マウスに、FcMBL捕捉されたRS218断片を含むPLGワクチン足場を、3週間にわたって皮下移植した。マウスに、21日目に致死用量のRS218を腹腔内感染させた。臓器培養物を、無菌様式で収集し、機械的破壊によって加工処理し、プレーティングして、臓器中の病原体の力価を決定した。病原体力価における有意な低減が、ワクチン接種した動物において観察された。処置群(n=10)。病原体負荷は、2.5~3.5log低減した(p=0.0021~0.0057)。

20

## 【0159】

【図8】図8は、FcMBL捕捉されたRS218断片またはRS218溶解物全体のいずれかを含むPLGワクチン足場でワクチン接種したマウスの生存曲線を示す。マウスに、PLGワクチン足場(GM-CSFおよびCpGを有する)またはFcMBL捕捉されたRS218断片もしくはRS218溶解物全体のいずれかを含む足場を21日間にわたって皮下移植し、次いで、致死用量未満のRS218細菌で腹腔内チャレンジした。ワクチン接種したマウスの生存をモニタリングした。ワクチン接種した動物は、顕著に延長された生存時間を示した。

## 【0160】

【図9】図9は、FcMBL捕捉されたRS218断片またはRS218溶解物全体のいずれかを含むPLGワクチン足場でワクチン接種したマウスの個々の臓器病原体計数を示す。マウスに、PLGワクチン足場(GM-CSFおよびCpGを有する)またはFcMBL捕捉されたRS218断片もしくはRS218溶解物全体のいずれかを含む足場を21日間にわたって皮下移植し、次いで、致死用量未満のRS218細菌で腹腔内チャレンジした。臓器培養物を、無菌様式で収集し、機械的破壊によって加工処理し、プレーティングして、各個々の臓器中の病原体の力価を決定した。臓器培養物は、ワクチン接種した動物において病原体力価の有意な低減を示した。

30

## 【0161】

【図10】図10A~Cは、スクロースの浸出の間の、FcMBL捕捉されたRS218断片またはRS218溶解物全体のいずれかを含むPLGワクチン足場からのCpG、GM-CSFおよびE.coliRS218内毒素漏出の量のin vitro定量化を示す。偽足場、ビーズなしのもの(溶解物のみ)、または溶解物を有するビーズ間を比較した場合、CpG含量(図10A)およびGM-CSF含量(図10B)について、有意な差異は観察されなかった。しかし、有意な内毒素漏出が、RS218溶解物全体を含むPLGワクチン足場において観察され、一方で、FcMBL捕捉されたRS218断片を含むPLGワクチン足場は、内毒素の最小の漏出を実証した(図10C)。

40

## 【0162】

【図11】図11A~Cは、ワクチン接種マウスの全身状態を示す、ワクチン移植の部位において撮影した画像である。マウスに、PLGワクチン足場(GM-CSFおよびCpGを有する)またはFcMBL捕捉されたRS218断片もしくはRS218溶解物全体

50

のいずれかを含む足場を21日間にわたって皮下移植し、次いで、致死用量未満のRS218細菌で腹腔内チャレンジした。偽足場を受けているマウスは、免疫反応の徴候を有さず(図11A)、ワクチン足場は、FcMBL捕捉されたRS218断片を含むPLGワクチン足場を受けているマウスにおいて大部分はインタクトであった(図11B)。しかし、RS218溶解物全体を含むPLGワクチン足場を受けているマウスは、大きい膿瘍の形成を伴う望ましくない副作用を経験した(図11C)。

【0163】

【図12A】図12A~12Bは、感染症ワクチンテクノロジーの交差反応性を示す。図12Aは、FcMBL捕捉されたE.coli RS218溶解物のいずれかを含むPLGワクチン足場でワクチン接種したマウスの生存曲線を示す。マウスに、PLGワクチン足場(GM-CSFおよびCpGを有する)またはFcMBL捕捉されたE.coli RS218溶解物もしくはFcMBL捕捉されたRS218溶解物のいずれかを含む足場を21日間にわたって皮下移植し、次いで、致死用量のRS218細菌で腹腔内チャレンジした。ワクチン接種したマウスの生存をモニタリングした。RS218溶解物でコーティングしたFcMBLビーズを有するPLG-GM-CSF/CpGの予防的ワクチンは、96時間の研究の最後まで、RS218チャレンジから100%のマウスを保護し、E.coli RS218溶解物でコーティングしたFcMBLビーズを有するPLG-GM-CSF/CpGのワクチンは、96時間の研究の最後まで、RS218チャレンジ(20時間の時点でLD90)から78%のマウスを保護した。GM-CSF動員およびCpGアジュバントのみを有するPLG足場(FcMBLビーズおよびRS218溶解物を有さない)は、96時間の時点で20%の動物しか保護しなかった。E.coli RS218溶解物およびE.coliは共に、腸内細菌科目のメンバーである。図12Bは、FcMBL捕捉されたE.coli RS218溶解物またはFcMBL捕捉されたRS218溶解物のいずれかを含むPLGワクチン足場を有するマウスの個々の臓器病原体計数を示す。臓器培養物を、無菌様式で収集し、機械的破壊によって加工処理し、プレーティングして、各個々の臓器中の病原体の力価を決定した。臓器培養物は、ワクチン接種した動物における病原体力価の低減を示した。

【図12B】図12A~12Bは、感染症ワクチンテクノロジーの交差反応性を示す。図12Aは、FcMBL捕捉されたE.coli RS218溶解物のいずれかを含むPLGワクチン足場でワクチン接種したマウスの生存曲線を示す。マウスに、PLGワクチン足場(GM-CSFおよびCpGを有する)またはFcMBL捕捉されたE.coli RS218溶解物もしくはFcMBL捕捉されたRS218溶解物のいずれかを含む足場を21日間にわたって皮下移植し、次いで、致死用量のRS218細菌で腹腔内チャレンジした。ワクチン接種したマウスの生存をモニタリングした。RS218溶解物でコーティングしたFcMBLビーズを有するPLG-GM-CSF/CpGの予防的ワクチンは、96時間の研究の最後まで、RS218チャレンジから100%のマウスを保護し、E.coli RS218溶解物でコーティングしたFcMBLビーズを有するPLG-GM-CSF/CpGのワクチンは、96時間の研究の最後まで、RS218チャレンジ(20時間の時点でLD90)から78%のマウスを保護した。GM-CSF動員およびCpGアジュバントのみを有するPLG足場(FcMBLビーズおよびRS218溶解物を有さない)は、96時間の時点で20%の動物しか保護しなかった。E.coli RS218溶解物およびE.coliは共に、腸内細菌科目のメンバーである。図12Bは、FcMBL捕捉されたE.coli RS218溶解物またはFcMBL捕捉されたRS218溶解物のいずれかを含むPLGワクチン足場を有するマウスの個々の臓器病原体計数を示す。臓器培養物を、無菌様式で収集し、機械的破壊によって加工処理し、プレーティングして、各個々の臓器中の病原体の力価を決定した。臓器培養物は、ワクチン接種した動物における病原体力価の低減を示した。

【0164】

【図13】図13は、異なる足場を有するワクチン組成物についての用量応答研究を示す。具体的には、FcMBLビーズを有するMPS足場およびGM-CSF/CpGの予防的

10

20

30

40

50

ワクチンを、異なる用量の *E. coli* RS218 溶解物でコーティングした。15 PAMP 単位を有するワクチンは、21 日間のチャレンジからマウスの 90% を保護したが、3 PAMP 単位を有するワクチンは、70% しか保護しなかった。GMCSF/CpG および 15 PAMP でコーティングした FcMBL ビーズを含む PLG ワクチン足場を受けている全てのマウスは、チャレンジを生存した。

【0165】

【図14】図14は、FcMBL 捕捉された RS218 溶解物を含む MPS ワクチン足場でワクチン接種したマウスの生存曲線を示す。*E. coli* (RS218) 溶解物でコーティングした FcMBL ビーズを有する MPS - GMCSF/CpG の予防的ワクチンは、96 時間の研究の最後まで、RS218 チャレンジから 90% のマウスを保護した (n = 12)。偽 MPS - GMCSF/CpG でワクチン接種したマウスは、そのうち 50% のみが RS218 チャレンジを生存した (n = 6)。

10

【0166】

【図15】図15A ~ 15B は、感染症ワクチンテクノロジーの単一移植用量の長期効果を示す。図15A は、*E. coli* RS218 溶解物でコーティングした FcMBL ビーズを有する PLG - GMCSF/CpG の予防的ワクチンが、21日、60日および90日の時点における(ブースト)RS218 チャレンジにもかかわらず、96日間よりも長きにわたって、マウスの100%を保護したことを示す。図15B は、RS218 細菌の追加のチャレンジ用量の使用を示し、*E. coli* RS218 溶解物でコーティングした FcMBL ビーズを有する PLG - GMCSF/CpG の予防的ワクチンが、96日間よりも長きにわたって、マウスの75%を保護したことを示す。

20

【0167】

【図16】図16は、PLG足場およびMPS足場の両方を用いた密な細胞浸潤を示す組織学画像である。

【0168】

【図17】図17A ~ 17B は、感染症ワクチンテクノロジーの長期抗体媒介性保護効果を示し、具体的には、図17A は、90日間の期間にわたる RS218 細菌に対する長期 IgG 力価を示す。

【0169】

【図18】図18は、結核における *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) への FcMBL の結合、および結核を処置するための感染症ワクチンテクノロジーの潜在的な使用を示す。具体的には、FcMBL は、*Mycobacterium tuberculosis* (MTb) 細胞壁のマンノシル化された構成要素、例えば、マンノースでキャップされたリポアラビノマンナン (ManLAM) およびホスファチジルイノシトールマンノシド (PIM) に結合できる。

30

【0170】

【図19】図19は、マンノースでキャップされたリポアラビノマンナン (ManLAM) に対する感染症ワクチンテクノロジーの抗体媒介性効果を示す。マウスを、単一用量の、LAM 溶解物でコーティングした FcMBL ビーズを含む MPS - GMCSF/CpG でワクチン接種した場合、LAM 特異的 IgG の力価は、ワクチン接種前のナイーブ動物よりも、2 ~ 3 log 増加した ( $p < .001$ )。

40

【0171】

【図20】図20は、マンノースでキャップされたリポアラビノマンナン (ManLAM) に対する細胞媒介性抗LAM 応答を示す。具体的には、図20は、FcMBL ビーズおよび MTb PAMP を含む PLG 足場中の浸潤細胞の FACS 分析を示す。対照足場(偽)は、浸潤細胞をほとんど示さなかったが、樹状細胞、マクロファージおよび CD4+ T 細胞は、試験足場 (Vax) において有意に増加した。

【0172】

【図21A】図21A ~ 21B は、FcMBL が複数の病原体属を捕捉する能力を示す。図21A は、グラム陰性細菌 (*E. coli* RS218)、グラム陽性 (MRSA、L

50

AM)、真菌(*Candida albicans*)、ウイルス(HIV gp120)および寄生生物(*Trichomonas vaginalis*)由来の異なる量のPAMPを、FcMBLビーズでコーティングしたことを示す。図21Bは、ワクチン接種によるマウスにおける増加した抗体力価を示す。マウスを、単一用量の、グラム陰性細菌(*E. coli* RS218)、グラム陽性(MRSA、LAM)、真菌(*Candida albicans*)、ウイルス(HIV gp120)および寄生生物(*Trichomonas vaginalis*)由来の試料でコーティングしたFcMBLビーズを含むMPS-GMCSF/CpGでワクチン接種した。LAM特異的IgGの力価は、全ての場合において、ワクチン接種前のナイープ動物を超えて増加した。

【図21B】図21A~21Bは、FcMBLが複数の病原体属を捕捉する能力を示す。図21Aは、グラム陰性細菌(*E. coli* RS218)、グラム陽性(MRSA、LAM)、真菌(*Candida albicans*)、ウイルス(HIV gp120)および寄生生物(*Trichomonas vaginalis*)由来の異なる量のPAMPを、FcMBLビーズでコーティングしたことを示す。図21Bは、ワクチン接種によるマウスにおける増加した抗体力価を示す。マウスを、単一用量の、グラム陰性細菌(*E. coli* RS218)、グラム陽性(MRSA、LAM)、真菌(*Candida albicans*)、ウイルス(HIV gp120)および寄生生物(*Trichomonas vaginalis*)由来の試料でコーティングしたFcMBLビーズを含むMPS-GMCSF/CpGでワクチン接種した。LAM特異的IgGの力価は、全ての場合において、ワクチン接種前のナイープ動物を超えて増加した。

【0173】

【図22】図22は、ワクチン中に取り込まれた*Trichomonas*溶解物に対する細胞媒介性抗*Trichomonas*応答を示す。具体的には、図22は、ワクチン接種した動物の脾臓中の浸潤細胞のFACS分析を示す。対照脾臓(ナイープ)は、ワクチン接種した動物群の脾臓よりも少ない、浸潤CD4+T細胞およびCD11c細胞を示した。

【0174】

【図23】図23は、代替的レクチンであるサーファクタントタンパク質D(SPD)を含むワクチン組成物でワクチン接種したマウスにおいて生成された抗体力価を示す。サーファクタントタンパク質D(SPD)は、MBLと関連する別のコレクチン(コラーゲン領域を有するC型レクチン)である。FcMBLに対して77%のタンパク質配列同一性を有するFcSPDを生成した。FcSPDは、RS218 *E. coli*を結合することができることが示された。抗体媒介性免疫反応は、FcSPD捕捉されたRS218をMPS足場中に取り込み、マウスをワクチン接種するために使用した場合に惹起された。増加した抗体力価が、ワクチン接種していない対照と比較した場合に、ワクチン接種したマウスにおいて観察された。

【発明を実施するための形態】

【0175】

本発明は、オプソニンまたはレクチン、例えば、操作されたレクチンまたはその断片を使用して単離された病原体または病原体関連分子パターン(PAMP)が、感染性疾患の処置のための機能的ワクチンを生成するために使用され得るという発見に、少なくとも一部基づく。特に、本発明者らは、生物活性剤、例えば、アジュバントおよび/または足場と組み合わせた場合、操作されたレクチンを使用して単離された病原体または病原体関連分子パターン(PAMP)が、高い効力の病原体ワクチンの迅速な創出を可能にすることを、驚くべきことに発見した(図1)。動物をワクチン接種するために使用する場合、単一用量のこれらのワクチンは、ワクチン接種された動物において顕著に低減された病原体力価を生じ、致死用量の細菌による動物の感染後の顕著に延長された生存時間を生じた。実際に、実施例1に示すように、単一用量の本発明のワクチン組成物は、90日間の期間にわたる細菌チャレンジから、ワクチン接種したマウスを保護できる。さらに、オプソニンまたはレクチン、例えば、操作されたレクチンまたはその断片は、ワクチン組成物にお

ける使用のために病原体を単離し、病原体を免疫細胞に提示して免疫応答を開始させるように機能するだけでなく、病原体を固定化するためのアンカー構造としても機能し、そうして、ワクチン組成物からの病原体の漏出を防止し、病原体漏出を現在経験しているあらゆる望ましくない副作用を防止する。

#### 【0176】

本発明のワクチン組成物は、既存のワクチンを超えるさらなる改善を有する。例えば、本発明のワクチン組成物は、公知のおよび未知の両方の病原体、他の生体液内に存在する病原体、または *in vitro* 培養物中に存在する病原体を含む、感染性疾患を有する患者由来の血液試料中を循環する病原体の、迅速かつ直接的な単離を可能にする。特許請求されるワクチン組成物は、単離および精製が困難な病原体に対しても使用され得る。病原体が被験体から単離されると、ワクチン組成物は、世界中のどこでも素早く簡便な様式で容易に調製され得、時宜を得た様式で、例えば1日以内に、患者にとって利用可能であり得る。さらに、特許請求されるワクチン組成物を使用するワクチン接種は、ワクチン組成物の有効性を損なうことなく、より制御され、局在化された安全な様式で行われ得る。特許請求されるワクチンの改善された安定性は、これらのワクチンを携帯可能にし、冷蔵の必要なしに室温での長期貯蔵に使用されるのを可能にする。さらに、ワクチン組成物は、1つよりも多い型の病原体が組成物に含まれる場合には、多価ワクチンであり得、所与の病原体の異なる種または株に対してワクチン接種するためにも使用され得る。さらに、ワクチン組成物は、移植される場合、ワクチン接種後に被験体から容易に除去され得る。例えば、過度の免疫応答または望ましくない副作用がワクチン接種後に開始される場合、移植されたワクチン組成物は、被験体から容易に除去され得る。対照的に、現在の既存のワクチンは、被験体中にいったん注射されると除去できない。これらの改善は、現在の病原体ワクチンの主な制限を回避し、例えば、発展途上国の集団について、特に流行の期間の間、公衆にとって大きな関心事であり、または容易に入手可能なワクチンが高度に所望される軍事使用にとって大きな価値がある。実際、貯蔵および取り扱いが容易なだけでなく、より安全でより制御された様式で投与され得、長期保護効果を付与し得る、機能的で高度に安定なワクチンを迅速に創出する能力は、本発明のワクチン組成物を、既存のワクチンを超えて顕著に有利なものにする。

#### 【0177】

したがって、本発明は、ワクチン組成物およびかかる組成物を産生する方法を提供する。本発明の他の実施形態は、病原体感染症を処置する方法、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法、およびそれを必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置するための方法を含む。さらなる実施形態では、本発明は、病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法、病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法、病原体感染症と関連する疼痛を低減させる方法、およびそれを必要とする被験体において病原体感染症と関連する窮迫を低減させる方法を含む。新規足場組成物および病原体組成物、ならびにそれらの使用もまた、本明細書で提供される。

#### 【0178】

##### I. 定義

本発明がより容易に理解できるように、ある特定の用語を最初に定義する。さらに、パラメーターのある値が列挙されようと値の範囲が列挙されようと、列挙された値の中間の値および範囲もまた本発明の一部であることが意図されることに留意すべきである。

#### 【0179】

以下の説明において、説明を目的として、具体的な数、材料および構成が、本発明の完全な理解を提供するために示される。しかし、本発明がこれらの具体的な詳細なしに実施され得ることは、当業者に明らかである。一部の例では、周知の特色は、本発明を曖昧にしないように、割愛または単純化され得る。さらに、「一実施形態」または「ある実施形態」などの語句に対する本明細書中の言及は、その実施形態と併せて記載される特定の特色、構造または特徴が、本発明の少なくとも1つの実施形態中に含まれることを意味する。本明細書の種々の場所における「一実施形態では」などの語句の出現は、全てが同じ実

10

20

30

40

50

施形態に言及するわけでは必ずしもない。

【0180】

冠詞「1つの(a)」および「1つの(an)」は、その冠詞の文法的対象のうち1つまたは1つよりも多く(即ち、少なくとも1つ)を指すために本明細書で使用される。例として、「1つの(an)要素」は、1つの要素または1つよりも多い要素を意味する。

【0181】

用語「含む(comprising)」または「含む(comprises)」は、本発明にとって必須の組成物、方法およびそのそれぞれの構成要素(複数可)に言及して本明細書で使用されるが、必須かどうかにかかわらず、特定されていない要素を含むことに関して開かれている。

10

【0182】

用語「~からなる」とは、その実施形態の説明において列挙されていない任意の要素を排除する、本明細書に記載される組成物、方法およびそのそれぞれの構成要素を指す。

【0183】

用語「ワクチン」には、本明細書で使用する場合、引き続き感染症に対してより良く応答できるように免疫系を刺激する免疫原性決定基(immunogenic determinant)を含む任意の組成物が含まれる。ワクチンは通常、免疫原性決定基、例えば抗原、およびアジュバントを含み、このアジュバントは、その免疫原性決定基に対する免疫応答を非特異的に増強するように機能する。現在産生されているワクチンは、体液性免疫系、即ち、抗体依存的免疫応答を優勢に活性化する。他のワクチンは、標的化された病原体を死滅させることが可能な細胞傷害性Tリンパ球を含む細胞媒介性免疫系を活性化することに焦点を当てている。

20

【0184】

用語「オプソニン」とは、本明細書で使用する場合、病原体細胞の表面分子、例えば、病原体関連分子パターン(PAMP)を認識し、それによって、例えば、補体攻撃および食作用による破壊のために、結合した病原体細胞をマークし標的化する任意のタンパク質またはその断片を指す。一部の実施形態では、オプソニンは、天然のオプソニン、例えば、抗原曝露に反応してB細胞によって生成される抗体、生得免疫応答の一部である補体タンパク質、または非自己もしくは変更された自己分子パターンを同定すること、外来微生物もしくは変更された/死細胞をコーティングすること、および食作用もしくは補体攻撃によるそれらに対する好中球反応性を増強することが可能な可溶性免疫パターン認識タンパク質である(Litvackら、2010年、Innate Immunity 16巻(3号):191~200頁)。可溶性免疫パターン認識タンパク質の例には、コレクチン、フィコリン、ペントラキシン、sCD14、MFG-E8、天然のIgMおよびC1qが含まれ得るがこれらに限定されない。

30

【0185】

用語「レクチン」とは、本明細書で使用する場合、炭水化物構造、例えば、病原体上の炭水化物構造または病原体関連分子パターン(PAMP)と関連する炭水化物構造を結合することが可能な任意のタンパク質またはその断片を指す。レクチンには、天然に存在するレクチンまたは操作されたレクチンの両方、例えば、操作されたマンノース結合性レクチン(MBL)、サーファクタントタンパク質D(SPD)、またはそれらの断片が含まれる。例えば、操作されたマンノース結合性レクチンには、ヒトIgGのFc部分に対して下流に融合された、MBLの炭水化物認識ドメイン、例えば、MBLのネックおよびレクチンドメイン、例えば、MBLのアミノ酸残基81~228またはMBLのアミノ酸残基111~228が含まれる。

40

【0186】

用語「病原体」とは、本明細書で使用する場合、被験体において感染性疾患を誘導することが可能な任意の病原体または病原体断片を指す。一部の実施形態では、病原体は、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生生物からなる群より選択される感染性微生物またはその断片である。病原体は、感染性病原体細胞全体または病原体細胞の一部、例えば、感染性微

50

生物の細胞壁構成要素を含み得る。一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン（PAMP）、例えば、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、または病原体から放出される構成要素を含む。用語「病原体」には、マイコプラズマ、または病原体から放出される毒素もまた含まれる。本発明のワクチン組成物における使用のための病原体は、ワクチンが投与される被験体、例えば哺乳動物の種、または密接に関連した種において、疾患または感染症を引き起こす。例えば、病原体は、この病原体を含むワクチンを受ける同じ被験体から単離され得る。あるいは、病原体は、病原体感染症を有する1人/匹の被験体から単離され得、病原体を含むワクチン組成物は、同じ病原体感染症を有する異なる被験体に投与される。ワクチン組成物における使用のための病原体はまた、*in vitro*培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来し得、あるいは病原体は合成病原体であり得る。

10

**【0187】**

用語「病原体関連分子パターン」または「PAMP」とは、本明細書で使用する場合、「非自己」、例えば感染病原体から「自己」を識別するように、標的化された宿主細胞を指示し、生得免疫と関連するシグナルを促進する、微生物の任意の構成要素を指す。例示的なPAMPには、病原体断片；病原体デブリ；DNA（例えば、非メチル化CpGモチーフ）、二本鎖RNA（dsRNA）、一本鎖RNA（ssRNA）および5'-三リン酸RNAが含まれる病原体核酸；病原体リポタンパク質；病原体表面糖タンパク質；病原体膜構成要素、例えば、ペプチドグリカン、グリコシルホスファチジルイノシトール；ならびに病原体から放出される構成要素、例えば、病原体から放出される毒素が含まれ得るがこれらに限定されない。一部の実施形態では、毒素は、内毒素、リポポリサッカリド（LPS）、リポタイコ酸（LTA）、壁タイコ酸（WTA）およびリシンからなる群より選択される。

20

**【0188】**

用語「バイオ薬剤」とは、本明細書で使用する場合、被験体において免疫細胞を動員することが可能な任意の薬剤を指す。バイオ薬剤は、天然に存在する、合成産生された、または組換え産生された化合物であり得る。特許請求される本発明のワクチン組成物における使用に適切なバイオ薬剤には、アジュバント；サイトカイン、例えば、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、インターフェロン-（-IFN）、IFN-、腫瘍壊死因子（TNF）；または増殖因子、例えば、トランスフォーミング増殖因子-（TGF-）、TGF-、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、神経成長因子（NGF）、ニューロトロフィン、上皮増殖因子（EGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン様増殖因子（IGF）、肝細胞増殖因子（HGF）、エリスロポエチン（EPO）、トロンプオエチン（TPO）、ミオスタチン（GDF-8）、増殖分化因子-9（GDF-9）、酸性線維芽細胞増殖因子（aFGFまたはFGF-1）もしくは塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGFまたはFGF-2）が含まれる。

30

**【0189】**

用語「アジュバント」とは、本明細書で使用する場合、抗原に対する免疫応答を刺激するためにワクチンに添加され得る化合物を指す。アジュバントは、高度に精製された抗原または組換え抗原の免疫原性を増強し得る。アジュバントは、防御免疫に必要な抗原の量または免疫化の回数を低減させ得る。例えば、アジュバントは、より多量の抗体を産生するように、抗体分泌性B細胞を活性化し得る。あるいは、アジュバントは、抗原のためのデポーとして作用でき、免疫応答を最大化するのを補助し得るより長い期間にわたって抗原を提示でき、より長く持続する保護を提供できる。アジュバントは、特定の型の免疫系細胞へと免疫応答を改変するのを補助することによって、例えば、ワクチンの目的に依存して、抗体分泌性B細胞の代わりにT細胞を活性化することによって、ワクチンの有効性を増強するためにも使用され得る。

40

50

## 【 0 1 9 0 】

用語「足場」とは、本明細書で使用する場合、生体材料を含み、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な任意の構造を指す。足場は、オプソニン結合もしくはレクチン結合病原体構築物またはバイオ薬剤がその上またはその中に会合または付着できる物理的構造を提供する。オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、被験体への送達または投与のために足場内に被包され得、したがって、ワクチン組成物からの病原体のあらゆる望ましくない漏出を防止する。足場は、毒性でも免疫原性でもない生体適合性材料を含む。本明細書で使用する場合、用語「生体適合性材料」とは、被験体の生物学的組織中に移植されるまたは被験体の生物学的組織に隣接して配置される場合に、経時的に、顕著な免疫応答もしくは有害な組織反応、例えば、毒性反応もしくは顕著な刺激を感じることができるほどには悪化させず、それを誘導しない、または血液と接触した場合に凝血もしくは血液凝固を誘導しない、任意の材料を指す。

10

## 【 0 1 9 1 】

用語「免疫細胞」とは、本明細書で使用する場合、感染性疾患および外来侵入物の両方に対して身体を保護するように機能する、免疫系の任意の細胞を指す。例示的な免疫細胞には、T細胞、B細胞、抗原提示細胞、樹状細胞、マクロファージ、顆粒球、単球、好中球およびナチュラルキラー（NK）細胞が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、免疫細胞は抗原提示細胞である。

## 【 0 1 9 2 】

用語「抗原提示細胞」とは、本明細書で使用する場合、その表面上に抗原をディスプレイすることが可能な任意の細胞を指す。抗原提示細胞は、抗原をペプチド断片へとプロセシングし、それらを、免疫系のT細胞に対して細胞表面上に提示する。抗原提示細胞は、種々の組織型において見出され得る。マクロファージ、B細胞および樹状細胞が含まれる古典的な抗原提示細胞は、MHCクラスII分子と会合して、外来抗原をヘルパーT細胞に提示する。他の細胞型ではあるが、例えば、MHCクラスII分子を発現し得るマスト細胞、好塩基球、好酸球およびグループ3生得リンパ球細胞（ILC3）もまた、抗原提示細胞として機能し得る（KambayashiおよびLaufer、2014年、Nature Reviews Immunology 14巻、719～730頁）。抗原提示細胞には、典型的にはMHCクラスII分子を使用して、内因性ペプチドを細胞傷害性T細胞に対して細胞表面上にディスプレイすることが可能な任意の細胞、例えば有核細胞もまた含まれ得る。MHCファミリーのタンパク質に加えて、抗原提示は、APCおよびT細胞の両方の表面上の他の特殊化したシグナル伝達分子に依存する。

20

30

## 【 0 1 9 3 】

用語「凍結乾燥」とは、本明細書で使用する場合、組成物、例えば、本発明のワクチン組成物、足場組成物および/またはオプソニン結合もしくはレクチン結合病原体構築物を保存するため、あるいは組成物を貯蔵および輸送にとってより簡便なものにするために使用される、脱水プロセスを指す。フリーズドライは、組成物を凍結させ、次いで、組成物中の凍結した水を固相から気相に直接昇華させるために周辺の圧力を低減させることによって働く。一部の実施形態では、凍結乾燥は、特許請求される本発明のワクチン組成物の安定性を増加させ、それによって、ワクチン組成物を携帯可能にし、冷蔵の必要なしに室温で貯蔵されるのを可能にする。

40

## 【 0 1 9 4 】

疾患または障害、例えば、病原体によって引き起こされる感染性疾患の「処置」、「予防」または「好転（amelioration）」とは、かかる疾患または障害の発症を遅延させるまたは予防すること、かかる疾患もしくは障害、例えば病原体感染症と関連する状態の進行、増悪もしくは悪化、またはその進行もしくは重症度を逆転、軽減、好転、阻害、緩徐化または停止させることを意味する。一実施形態では、疾患もしくは障害、例えば病原体感染症の症状、または病原体感染症と関連する疼痛および窮迫は、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または

50

少なくとも95%軽減される。

【0195】

本明細書で使用する場合、「被験体」とは、ヒトまたは動物を意味する。動物は、脊椎動物、例えば、霊長類、げっ歯類、飼育動物または狩猟動物であり得る。霊長類には、チンパンジー、カニクイザル、クモザルおよびマカク、例えば、アカゲザルが含まれる。げっ歯類には、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギおよびハムスターが含まれる。飼育動物および狩猟動物には、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、鳥類、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、水牛、両生類、爬虫類、ネコ科 (feline) 種、例えば、イエネコ、イヌ科 (canine) 種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、トリ種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、ならびに魚類、例えば、マス、ナマズおよびサケが含まれる。ある特定の  
10

の実施形態では、被験体は、生涯にわたる保護が本発明によるワクチン接種後に惹起される、胚または胎仔である。

【0196】

ある特定の実施形態では、被験体は、哺乳動物、例えば霊長類、例えばヒトである。用語「患者」および「被験体」は、本明細書で相互交換可能に使用される。好ましくは、被験体は哺乳動物である。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、鳥類、爬虫類、両生類、魚類またはウシであり得る。ヒト以外の哺乳動物は、感染性疾患または他の関連の病理の動物モデルを示す被験体として有利に使用され得る。被験体は、雄性または雌性であり得る。被験体は、成体、青年期または小児であり得る。被験体は、感染性疾患、もしくはは病原体感染症と関連する疾患および  
20

【0197】

II. 本発明のワクチン組成物

本発明は、感染性疾患の予防および処置に適切なワクチン組成物を提供する。ワクチン組成物は、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物と被験体において免疫細胞を動員することが可能なバイオ薬剤とを含む。

【0198】

本発明のワクチン組成物は、特異的抗原、例えば、オプソニン結合病原体構築物の形態でまたはレクチン結合病原体構築物の形態で提示される病原体を用いて免疫細胞を活性化し、細胞をプライムし、それによって、望ましくない病原体に対する免疫防御および破壊を増強するように調整される。ワクチン組成物は、適切な免疫細胞、例えば、マクロファージ、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞および樹状細胞を誘引する。  
30

【0199】

被験体において感染性疾患を誘導することが可能な任意の病原体または病原体断片が、本発明のワクチン組成物において使用され得る。一部の実施形態では、病原体は、感染性病原体細胞全体、または感染性微生物の任意の細胞断片、例えば、感染性微生物の細胞壁構成要素の両方を含む、感染性微生物である。他の実施形態では、病原体は、病原体放出材料、病原体デブリ、病原体毒素または病原体関連分子パターン (PAMP) を含む。一部の  
40

【0200】

ワクチン組成物における使用に適切な病原体の例には、細菌、ウイルス、ウイロイド、マイコプラズマ、寄生生物、真菌またはそれらの断片が含まれるがこれらに限定されない。細菌は、*Neisseria* 属、*Aerobacter* 属、*Pseudomonas* 属、*Porphyromonas* 属、*Salmonella* 属、*Escherichia* 属、*Pasteurella* 属、*Shigella* 属、*Bacillus* 属、*Heliba*  
50

cter属、Corynebacterium属、Clostridium属、Mycobacterium属、Yersinia属、Staphylococcus属；Bordetelia属、Brucelia属、Vibrio属、Streptococcus属、Plasmodium属、Schistosoma属またはCandida属のメンバーであり得る。例示的な細菌には、Acinetobacter baumannii、Burkholderia cepacia、Bacterioides fragilis、Chlamydia trachomatis、Citrobacter freundii、Campylobacter jejuni、Escherichia coli、Enterobacter aerogenes、Enterobacter cloacae、Haemophilus inf b、Helicobacter pylori、Klebsiella oxytoca、K.pneumonia(MDR/CRE)、Legionella pneumophila、Neisseria meningitides、Neisseria gonorrhoeae、Pseudomonas aeruginosa、Salmonella typhi、paratyphi、typhimurium、Serratia marcescens、Shigella flexneri、Stenotrophomonas maltophilia、Yersinia pseudotuberculosis、Bacillus subtilis、Clostridium neoformans、C.difficile、C.perfringens、Corynebacterium spp、Enterococcus faecalis、Enterococcus faecium、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、Listeria monocytogenes、Mycobacterium avium、M.tuberculosis、M.leprae、Nocardia farcinica、P.acnes、Staphylococcus aureus、メチシリン感受性Staphylococcus aureus(MSSA)、メチシリン耐性Staphylococcus aureus(MRSA)、Staphylococcus epidermidis、Streptococcus pyogenes、Strep A群、Strep B群(agalactiae)およびStrep C群もまた含まれ得るがこれらに限定されない。

#### 【0201】

一部の実施形態では、細菌は抗生物質耐性細菌である。一部の実施形態では、細菌は多剤耐性細菌である。他の実施形態では、抗生物質耐性細菌または多剤耐性細菌は、Acinetobacter baumannii、Escherichia coli、Klebsiella oxytoca、K.pneumonia(MDR/CRE)、Pseudomonas aeruginosa、C.difficile、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)およびメチシリン耐性Staphylococcus aureus(MRSA)からなる群より選択される。

#### 【0202】

任意の真菌が、本発明のワクチン組成物において使用され得る。例示的な真菌には、Aspergillus spp、Blastomyces、Candida albicans、glabrata、guilliermondii、krusei、parapsilosis、tropicalis、Cryptococcus、Fusarium spp.、Mucor spp.、SaccharomycesおよびPneumocystis jirovecii(carinii)が含まれ得るがこれらに限定されない。

#### 【0203】

本発明のワクチン組成物における使用のための例示的なウイルスには、インフルエンザウイルス、デングウイルス、エボラウイルス、EBV、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、HSV 1、HSV 2、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザAウイルス、マールブルグウイルス、ヒト呼吸器多核体ウイルス(RSV)、SARS-CoV、ウエストナイルウイルス、ヒトパピローマウ

ウイルス（HPV）、ヒトライノウイルス（HRV）、ジカウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1およびHIV-2）、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV）、灰白髄炎ウイルス、ポックスウイルス、麻疹ウイルス、アルボ（arbor）ウイルス、コクサッキーウイルス、ヘルペスウイルス、ハンタウイルス、バキュロウイルス、ムンプスウイルス、サーコウイルス、ウィチャイウイルス（vichaiavirus）、アレナウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス、トリ白血病肉腫ウイルス（ALV）、マウス白血病ウイルス（MLV）、ネコ白血病ウイルス（FeLV）、サル肉腫ウイルス（SIS）、マウス乳癌ウイルス（MMTV）、マソン・ファイザー・サルウイルス（MPMV）、サルAIDSウイルス（SRV）、サルT細胞白血病ウイルス（SUN）、ウシ白血病ウイルス（BLV）、サル免疫不全ウイルス（SIV）、ネコ免疫不全ウイルス（FTV）、ビスナ・マエディウイルス（VMV）、ウマ伝染性貧血ウイルス（EIAV）およびヤギ関節炎脳炎ウイルス（CAEV）が含まれ得るがこれらに限定されない。

10

## 【0204】

本発明のワクチン組成物における使用のための例示的な寄生生物には、Cryptosporidium、Leishmania、Malaria、Schistosoma、TrichomonasおよびTrypanosomaが含まれ得るがこれらに限定されない。本発明のワクチン組成物における使用のための例示的なマイコプラズマには、M. pneumoniae、M. hominisおよびM. oraleが含まれ得るがこれらに限定されない。

## 【0205】

20

一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン（PAMP）を含む。用語「病原体関連分子パターン」とは、本明細書で使用する場合、宿主において生得免疫系の細胞によって認識される微生物の任意の構成要素を指す（Tangら、2012年、Immunol Rev.、249巻（1号）：158～175頁およびSangiulianoら、2014年、Mediators of Inflammation、Article ID 821043）。具体的には、PAMPは、多様な生物中に存在するが、宿主中には存在しないので、宿主細胞において特異的受容体によって認識される外因性危険シグナルを提供し、病原体の存在に対して宿主免疫系に警告し、それによって、免疫を促進する。

## 【0206】

例示的なPAMPには、病原体断片；病原体デブリ；DNA（例えば、非メチル化CGモチーフ）、二本鎖RNA（dsRNA）、一本鎖RNA（ssRNA）および5'-三リン酸RNAが含まれる病原体核酸；病原体リポタンパク質；病原体表面糖タンパク質；病原体膜構成要素、例えば、ペプチドグリカン、グリコシルホスファチジルイノシトール；ならびに病原体から放出される構成要素、例えば、病原体から放出される毒素が含まれ得るがこれらに限定されない。一部の実施形態では、毒素は、内毒素、リポポリサッカリド（LPS）、リポタイコ酸（LTA）、壁タイコ酸（WTA）およびリシンからなる群より選択される。

30

## 【0207】

PAMPは、パターン認識受容体（PRR）、例えば、Toll様受容体（TLR）および他のPRR、例えば、レチノイン酸誘導性遺伝子I（RIG-I）様受容体（RLR）、AIM2様受容体（ALR）、およびヌクレオチド結合性オリゴマー化ドメイン（NOD）様受容体（NLR）によって認識され得る。PAMPの認識後、細胞表面、細胞質および/または細胞内小胞に局在化した、活性化されたTLRおよび他のPRRは、微生物感染症の存在を示すシグナルを宿主に提供し、アダプター分子、キナーゼ、ならびに転写因子、例えば、核因子- $\kappa$ （NF- $\kappa$ B）、アクチベータータンパク質-1（AP-1）およびIFN調節因子（IRF）が含まれる多数の細胞内シグナル伝達経路を活性化することによって、炎症促進応答および抗菌応答を誘発する。PAMP誘導性シグナル伝達経路は最終的に、遺伝子発現の活性化、ならびに微生物を感知することによって侵入してくる病原体に対する適応免疫応答を指示する、サイトカイン、ケモカイン、細胞接着分子および免疫受容体が含まれる広範な分子の合成を生じる。

40

50

## 【0208】

有効量の病原体または病原体断片が、ワクチン組成物中に含まれるべきである。病原体または病原体断片の有効量は、本発明のワクチン組成物の病原体または病原体断片のうち1つまたは複数に対して指向される免疫応答、例えば、抗体分泌性B細胞または細胞傷害性T細胞媒介性の免疫応答を生じさせるのに十分な量である。本発明のワクチン組成物が免疫応答を惹起する能力は、当業者にとって利用可能な任意の慣用的な方法を使用して決定され得る。一部の実施形態では、各組成物の有効量は、被験体において、例えば、混合リンパ球T細胞アッセイによって測定される細胞傷害性T細胞応答を生じさせるのに十分な量である。

## 【0209】

一部の実施形態では、病原体または病原体断片は、約1 pg ~ 約1000 μgの量でワクチン組成物中に存在する。一部の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、1 μg ~ 100 μg、1 μg ~ 200 μg、1 μg ~ 300 μg、1 μg ~ 400 μg、1 μg ~ 500 μg、1 μg ~ 600 μg、1 μg ~ 700 μg、1 μg ~ 800 μgまたは1 μg ~ 900 μgである。一部の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、1 μg ~ 10 μg、1 μg ~ 20 μg、1 μg ~ 30 μg、1 μg ~ 40 μg、1 μg ~ 50 μg、1 μg ~ 60 μg、1 μg ~ 70 μg、1 μg ~ 80 μgまたは1 μg ~ 90 μgである。一部の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、1 pg ~ 100 μg、1 pg ~ 90 μg、1 pg ~ 80 μg、1 pg ~ 70 μg、1 pg ~ 60 μg、1 pg ~ 50 μg、1 pg ~ 40 μg、1 pg ~ 30 μg、1 pg ~ 20 μgまたは1 pg ~ 10 μgである。他の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、10 pg ~ 1 μg、20 pg ~ 1 μg、30 pg ~ 1 μg、40 pg ~ 1 μg、50 pg ~ 1 μg、60 pg ~ 1 μg、70 pg ~ 1 μg、80 pg ~ 1 μg、90 pg ~ 1 μg、100 pg ~ 1 μgまたは1000 pg ~ 1 μgである。

## 【0210】

本発明のワクチン組成物における使用のための病原体は、中和される。例えば、病原体は、抗生物質、紫外光、音波破碎、マイクロ波、ビーズミル、x線、オートクレーブ、照射または機械的破壊による処理によって中和される。病原体は、中和後に非感染性になる。ワクチン組成物における非感染性病原体の使用は有益であり、病原体毒素によって経験される潜在的に重症の副作用を低減させ得る。

## 【0211】

本発明のワクチン組成物は、一価または多価のワクチンを創出するために、1つまたは複数の型の病原体を含み得る。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、1つの型の病原体を含む。他の実施形態では、ワクチン組成物は、複数の型の病原体、例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9または10の異なる型の病原体、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、1~4、1~5、2~5、2~10、3~6、3~10または5~10の異なる型の病原体を含む。

## 【0212】

本発明のワクチン組成物は、所与の病原体の種を越えてワクチン接種するためにも使用され得る。例えば、1つの特定の種または株の病原体を含む特許請求されるワクチン組成物は、その病原体の複数の関連の種または株に対してワクチン接種するために使用され得る。所与の病原体について種を越えてワクチン接種する能力は、特に、異なる表面抗原を有する複数の種または株を有する病原体について、特に有利である。そのような病原体について、ワクチン株と感染株との間の抗原構造における不一致は、通常は大きな問題である。例えば、ワクチン株とは異なる病原体株が感染性疾患を引き起こす場合、ワクチン接種は無効になる。しかし、これは、特定の病原体の複数の種を標的化するそれらの優れた能力を考慮すると、特許請求されるワクチン組成物では問題にならない。

## 【0213】

本発明のワクチン組成物における使用のために適切な病原体は、任意の供給源から取得され得る。例えば、病原体は、*in vivo*の被験体に由来する試料から直接単離され

10

20

30

40

50

得る。一部の実施形態では、病原体は、病原体を含むワクチンを受ける同じ被験体から単離される。他の実施形態では、病原体は、病原体感染症を有する1人/匹の被験体から単離され、病原体を含むワクチン組成物は、同じまたは類似の病原体感染症を有する異なる被験体に投与される。例えば、病原体は、ヒト被験体から単離され得、同じ病原体またはその病原体の関連の種に感染した異なるヒト被験体に投与され得る。あるいは、病原体は、被験体、例えば動物から単離され得、同じ病原体またはその病原体の関連の種に感染した異なる被験体、例えばヒトに投与され得る。

【0214】

病原体単離に適切な試料の例には、血液試料、血漿試料、血清試料、血液培養試料、脳脊髄液試料、滑液試料、尿試料、精液試料、唾液試料、痰試料、気管支液試料および涙試料が含まれるがこれらに限定されない。

10

【0215】

あるいは、ワクチン組成物における使用に適切な病原体は、*in vitro*培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来し得る。別の実施形態では、病原体は合成病原体であり得る。

【0216】

ワクチン組成物における使用のための病原体は、当該分野で公知の方法を使用して単離される。一部の実施形態では、病原体は、オプソニンまたはレクチンを使用して試料から単離され、ワクチン組成物中にオプソニン結合病原体構築物またはレクチン結合病原体構築物の形態で提示される。

20

【0217】

実施例1で実証されるように、レクチンを使用して単離された病原体断片は、微生物溶解物、例えば細菌溶解物の直接的な使用を超える予想外の利点を実証する。細菌溶解物およびレクチン捕捉された細菌断片の両方が、機能的ワクチン組成物を生成し、細菌感染症の致死チャレンジからマウスを保護するために使用され得るが、ワクチン組成物における細菌溶解物の直接的な使用は、溶解物の浸出および投与の部位における膿瘍の形成などの望ましくない副作用と関連した。したがって、レクチンまたはオプソニンは、ワクチン組成物における使用のための病原体を単離し、長期免疫応答を誘発するために病原体を免疫細胞に提示するように機能するだけでなく、病原体を固定化するためのアンカー構造としても機能し、それによって、ワクチン組成物からの病原体の漏出を防止する。

30

【0218】

レクチンまたはオプソニンを使用する病原体の直接的単離は、例えば、特定の病原体もしくは病原体断片、例えばLPSが精製が困難な場合、または病原体が未知であるもしくは培養が困難な場合、さらなる利益を付与し、微生物溶解物中へのレクチンまたはオプソニンの添加は、所望の病原体の単離を促進し、それによって、ワクチン組成物において使用され得るオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を形成する。

【0219】

本発明のワクチン組成物における使用のために適切なオプソニンには、病原体細胞の表面分子、例えば、病原体関連分子パターンを認識でき、それによって、補体攻撃および食作用による破壊のために、オプソニン結合病原体細胞を標的化する任意のタンパク質またはその断片が含まれる。

40

【0220】

一部の実施形態では、オプソニン結合病原体構築物中のオプソニンは、天然のオプソニンまたはその一部分、例えば、抗原曝露にตอบสนองしてB細胞によって生成される抗体、生得免疫応答の一部である補体タンパク質、または非自己もしくは変更された自己分子パターンを同定すること、外来微生物もしくは変更された死細胞をコーティングすること、および食作用もしくは補体攻撃によるそれらに対する好中球反応性を増強することが可能な可溶性免疫パターン認識タンパク質である(Litvackら、2010年、*Innate Immunity* 16巻(3号):191~200頁)。典型的には、外来病原体は、その表面上に分子の変更されたアレイをディスプレイする。例えば、外来微生物の細胞表面は、宿主細胞由

50

来のものとは異なる脂質、細胞内糖タンパク質および核酸（例えば、DNA）を含み、またはそれらへのアクセスを可能にする場合が多い。これらの細胞表面パターンは、認識された細胞を死滅のためにマークし標的化するオプソニン分子のためのシグナルとみなされる。同様に、アポトーシスなどのプログラム細胞死プロセスもまた、細胞内構成要素を含む細胞表面プレブを生成する。これらのプレブは、有効なクリアランスまたはシグナル伝達のために容易に放出される。細胞死の後期段階の間、オプソニン分子のためのシグナルとして作用する可溶性構成要素、例えば、LysopCおよびヌクレオチドもまた、放出される（Litvackら、2010年、Innate Immunity 16巻（3号）：191～200頁）。可溶性免疫パターン認識タンパク質の例には、これらの特異的分子パターンの一部を有効に同定できる、コレクチン、フィコリン、ペントラキシン、sCD14、MFG-E8、天然のIgMおよびC1qが含まれ得るがこれらに限定されない。

10

## 【0221】

操作されたオプソニンまたはレクチン、例えば、操作されたマンノース結合性レクチン、サーファクタントタンパク質D、またはそれらの断片もまた、本発明のワクチン組成物において使用され得る。遺伝子操作、ならびに定向進化（direct evolution）および選択戦略の使用により、天然のオプソニンまたはレクチンの改変バージョンが操作され得る。かかる操作されたオプソニンまたはレクチン分子は、感染性疾患を有する患者の処置および診断のために、病原体を結合し、またはワクチン組成物における使用のための特定の病原体種を同定するために使用され得る。

## 【0222】

20

一部の実施形態では、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、レクチン、レクチンの一部分、操作されたレクチンまたはその一部分を含む。一部の実施形態では、レクチンはコレクチン（collecin）である。他の実施形態では、レクチンはフィコリンである。

## 【0223】

一部の実施形態では、レクチンは、肺サーファクタントタンパク質D（SPD）を含む。他の実施形態では、サーファクタントタンパク質D（SPD）は、病原体に結合することが可能である。脂質とタンパク質との複雑な混合物である肺サーファクタントは、肺機能にとって重要である。肺サーファクタントタンパク質D（SPD）は、肺中のサーファクタントのレベルを調節し、宿主防御タンパク質として作用するので、肺の免疫および炎症調節において重要な役割を有する。

30

## 【0224】

一部の実施形態では、レクチンはマンノース結合性レクチン（MBL）である。MBLは、マンノース、N-アセチルグルコサミン（NAG）含有炭水化物、および多くの微生物病原体の表面上に存在する種々の他の炭水化物に結合する血清レクチンである。MBL（マンノース結合性またはマンナン結合性タンパク質、MBPとも呼ばれる）は、3つまたはそれよりも多い32kDaモノマーからアセンブルされたポリマー性タンパク質である。各モノマーは、N末端システインリッチ領域、コラーゲン様gly-X-Y領域、ネック領域および炭水化物認識ドメインを有する。より高い分子量のポリマーのアセンブリは、32kDaモノマーのトリマーの形成で始まる；次いで、これらのトリマーは、3～6セットのトリマーの、より高い分子量のポリマーへと自己アセンブリする。

40

## 【0225】

MBLは、微生物病原体のオプソニン化において、ならびに補体の活性化（レクチン経路を介する）および凝固において重要な構成要素である。オプソニン化は、標的細胞へのタンパク質の結合、および次いで、マクロファージおよび好中球などの食作用性細胞による取込みおよび破壊のためのこれらの細胞の標的化である。このオプソニン化は、MBLの小さいシステイン-リッチN末端ドメイン、ならびにMBL媒介性のレクチン補体経路活性化によって標的細胞表面上に沈着したC3bによって媒介されるようである。レクチン経路を介した補体の活性化では、微生物および特殊化したタンパク質、即ち、MASP-1（マンナン結合性レクチン関連セリンプロテアーゼ）およびMASP-2は、結合し

50

たMBLと相互作用し、抗体の非存在下で補体を活性化する(MatsushitaおよびFujita、1992年、J. Exp. Med. 176巻(5号):1497~1502頁;Thielら、1997年、Nature 386巻:506~510頁)。より高い分子量のMBL複合体(5~6リピートの機能的MBLトリマー)は、このレクチン経路を介した補体の強力なアクチベーターであり、このとき、MASP2は補体を活性化するようであり、MASP1は凝固を活性化する。より小さい複合体(3~4リピートのMBLトリマー単位)は、凝固の最も強力なアクチベーターである(Krarupら、2007年 PLoS One、2巻(7号)、e623頁)。

#### 【0226】

MBLは、本明細書に記載されるワクチン組成物における使用のための優れた選択である;しかし、野生型MBLは、治療的ワクチン機能に干渉し得るまたはそれを複雑にし得る食作用、血液凝固および補体を活性化できる複数の機能的ドメインを有するので、インタクトな分子は、全血の存在下では典型的には使用されない。MBLのこの特徴は、本明細書で提供されるその病原体結合機能とは別であり得る。より具体的には、MBLは、N末端からC末端へと、4つの部分を含む:マクロファージ結合および/またはMASP結合に参与し得る本質的に未知の機能の小さいN末端ドメイン;MASP結合および高次オリゴマー化にも参与し得るコラーゲンセグメント;トリマー化に十分なアルファ-ヘリックス「ネック」セグメント;および直接的病原体結合を媒介するC末端の炭水化物認識レクチンドメイン。レクチンドメインは、病原体の単離のために本発明に有用である。一部の実施形態では、レクチンは、MBLのネックおよびレクチンドメインを含む。例えば、レクチンは、MBL(配列番号1)のアミノ酸残基81~228またはMBL(配列番号1)のアミノ酸残基111~228を含み得る。例えば、米国特許第9,150,631号を参照のこと。上述の特許の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

#### 【0227】

レクチン、例えばMBLの結合特徴は、変更された結合特異性に向かう定向進化によって操作され得る。MBLは、限定されたセットの糖または他の分子特色に結合するように改変され得、その結果、改変されたMBLは、選択されたセットの微生物に結合して、病原体クラス捕捉のためのより特異的な能力を提供する。例えば、操作されたMBLは、ある特定の病原体クラス、例えば、1つもしくは複数の細菌種、例えば、グラム陰性細菌もしくはグラム陽性細菌;1つもしくは複数のウイルス種;1つもしくは複数の真菌種;または1つもしくは複数の原生生物種を捕捉することが可能であり得る。

#### 【0228】

例えば、本発明のワクチン組成物における使用のための操作されたレクチン、例えばMBLは、糖と複合体化したMBLの原子構造を調べ、次いで、糖特異的様式で接触する適切なアミノ酸を変異させることによって生成され得、その結果、特有の接触が失われ、または特定の型の立体障害が創出される。例えば、ラットMBLの三次元構造は、高マンノースオリゴ糖と、N-アセチルグルコサミンと、およびメチル化フコースとの複合体中で解析されてきた。His189ValおよびIle207Valは、改変が特異性を変更する置換の例である。

#### 【0229】

定向進化戦略が、特定の型の病原体、例えば、酵母、グラム陽性細菌、グラム陰性、コアグラゼ陰性および好気性細菌への特異的結合を有するMBLバリエーションを選択するために、MBLに適用され得る。特定の特異性を有するMBLの誘導体は、当該分野で公知の任意の方法、例えば、標準的なファージディスプレイ戦略によって単離され得る。最初に、MBLバリエーションのセットが、ファージミドベクターから発現され得る;次いで、目的の標的(例えば、E.coli)へのこのライブラリーの結合、および1または2ラウンドの選択が実施され得る。引き続いて、関連標的(例えば、Candida)に対する1ラウンドの陰性選択が行われ、結合できないファージミドを採取する。次いで、陽性および陰性選択のこれらのサイクルは、概して標的に結合し、かつ非標的には結合しないファージの集団が生成されるまで反復される。この方法は、それに対する示差的結合が所望

10

20

30

40

50

される微生物株、例えば、所与の抗生物質に対して耐性および感受性である細菌の任意の対に適用され得る。

【0230】

M B Lは、C型(カルシウム依存的)レクチンスーパーファミリー中のコレクチンのクラスに属し、その他のメンバー、例えば、サーファクタントタンパク質A、サーファクタントタンパク質D、C L - L 1およびC L - P 1は、本発明のワクチン組成物における使用のための操作されたレクチンの構築のために有用であり得る。他の可能なレクチンには、補体のレクチン経路を活性化し、M A S Pタンパク質を結合することもできるフィコリンが含まれる。フィコリンタンパク質は、M B Lと関連するが、異なるより限定的な特異性を有する。本明細書に記載されるワクチン組成物に関して、1つの選択肢は、上記M B Lのレクチンドメインに対応する、フィコリンのレクチンドメインを使用することである。別のアプローチは、ハイブリッド特異性を有し得るハイブリッド分子を創出するために、M B Lと1つまたは複数のフィコリンとの間でのセグメントまたは個々のアミノ酸の「シャッフリング」を使用することである。上記定向進化および選択アプローチは、クラス、サブクラスおよび種特異性を提供する操作されたタンパク質を生成するためにも、潜在的に使用され得る。

10

【0231】

オプソニンまたはレクチン、例えば、操作されたM B LまたはS P Dは、免疫グロブリンF c部分をさらに含み得る。例えば、M B Lのネックおよびレクチンドメインは、ヒトI g GのF c部分に対して下流に融合され得る。F c部分は、ブドウ球菌プロテインAを含むいくつかのF c受容体に対する結合部位を含む、I g G F cドメインのC H 2 - C H 3界面を含み得る。使用の際に、F c部分はダイマー化し、M B Lレクチンによるモノマー性糖への結合の結合力親和性を強化する。さらに、組換えレクチンのn結合型グリコシル化が除去され得る。例えば、M B Lのネックおよびレクチンドメイン、例えば、M B Lのアミノ酸残基81 ~ 228がI g GのF c部分と融合される場合、得られた融合タンパク質のグリコシル化は、この特定のF c M B L構築物中のアミノ酸82に対応する、抗体中のK a b a tシステムのアミノ酸番号付けにおける残基297においてアスパラギンからアスパラギン酸へとアミノ酸を変化させること(N 297D)によって、除去され得る。

20

【0232】

オプソニンまたはレクチン、例えば、操作されたM B LまたはS P Dは、固体支持体をさらに含み得る。融合M B Lレクチン - F cまたはS P D - F cタンパク質の付着のための任意の固体支持体が、本発明のワクチン組成物において使用され得る。固体支持体は、免疫細胞への病原体の長期提示を促進し得る。固体支持体の例には、ビーズ、例えば、磁性ビーズ、マイクロ多孔性メンブレン、中空繊維リアクター、血液濾過メンブレンおよび血流デバイスが含まれ得るがこれらに限定されない。

30

【0233】

一部の実施形態では、固体支持体は、ビーズ、例えば磁性ビーズ、または他の構造化された材料を含み得、これらは次いで、試料(血液などの生体液または*in vitro*病原体培養物、および上記のような任意の他の試料を含む)から病原体を引き出し、生きた病原体を含む病原体を濃縮および収集する。あるいは、固体支持体は、中空繊維リアクターまたは任意の他の血液濾過メンブレンもしくは血流デバイス(例えば、単純な透析チューブ)、または生物学的病原体を選択的に結合し隔離するための他の樹脂、繊維もしくはシートを含み得る。

40

【0234】

ビーズ、例えば磁性ビーズは、球状、棒状、楕円形、円柱状、ディスクなどが含まれるがこれらに限定されない任意の形状のものであり得る。一部の実施形態では、ビーズ、例えば、真球形状(true spherical shape)および画定された表面化学を有する磁性ビーズが、化学的凝集および非特異的結合を最小化するために使用される。本明細書で使用する場合、用語「磁性ビーズ」とは、磁場勾配によって誘引もしくは反発される、またはゼ

50

口ではない磁化率を有する、ナノまたはマイクロスケールの粒子を指す。磁性ビーズは、常磁性または超常磁性であり得る。一部の実施形態では、磁性ビーズは超常磁性である。磁性ビーズは、磁性粒子とも呼ばれる。一部の実施形態では、ポリマーシェルを有する磁性ビーズが、鉄への曝露から病原体を保護するために使用される。例えば、ポリマーコーティングされた磁性ビーズが、鉄への曝露から病原体を保護するために使用され得る。

#### 【0235】

ビーズ、例えば磁性ビーズは、直径が1 nm ~ 1 mmの範囲であり得る。例えば、ビーズ、例えば磁性ビーズは、直径が約50 nm、直径が約128 nm、直径が約500 nm、直径が約1 μm、直径が約250 nm ~ 約250 μm、直径が0.1 μm ~ 100 μm、直径が0.1 μm ~ 50 μm、または直径が0.1 μm ~ 10 μmである。一部の実施形態では、磁性ビーズは、磁性ナノ粒子または磁性マイクロ粒子である。磁性ナノ粒子は、磁場または磁場勾配を使用して操作され得るナノ粒子のクラスである。かかる粒子は一般に、鉄、ニッケルまたはコバルトなどの磁性元素からなる。磁性ナノ粒子は周知であり、それらの調製のための方法は、当該分野で記載されている。例えば、米国特許第6,878,445号；同第5,543,158号；同第5,578,325号；同第6,676,729号；同第6,045,925号；および同第7,462,446号；ならびに米国特許出願公開第2005/0025971号；同第2005/0200438号；同第2005/0201941号；同第2005/0271745号；同第2006/0228551号；同第2006/0233712号；同第2007/01666232号；および同第2007/0264199号を参照のこと。上述の特許および特許出願の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

#### 【0236】

親和性分子に結合することが可能な官能基ありまたはなしの、本発明のワクチン組成物における使用のための磁性ビーズが、容易にかつ広範に商業的に入手可能である。適切な磁性ビーズは、Dynal Inc. (Lake Success, NY)；PerSeptive Diagnostics, Inc. (Cambridge, MA)；Invitrogen Corp. (Carlsbad, CA)；Cortex Biochem Inc. (San Leandro, CA)；およびBangs Laboratories (Fishers, IN)などから市販されている。特定の実施形態では、磁性粒子は、MyOne (商標) Dynabeads (登録商標) 磁性ビーズ (Dynal Inc.) である。

#### 【0237】

オプソニンまたはレクチン、例えば、操作されたオプソニンまたはレクチンは、ペプチドを他の分子とコンジュゲートするための当該分野で周知の方法によって、固体支持体とコンジュゲートされ得る。例えば、Hermanson、Bioconjugate Techniques (第2版、Academic Press (2008年)) およびNiemeyr、Bioconjugation Protocols: Strategies & Methods、Methods In Molecular Biology (Humana Press、2004年)は、ペプチドを他の分子にコンジュゲートするためのいくつかの方法および技術を提供する。

#### 【0238】

あるいは、固体支持体の表面は、オプソニンまたはレクチンと選択的に結合する結合分子を含むように官能化され得る。これらの結合分子は、親和性分子とも呼ばれる。結合分子は、固体支持体の表面上に共有結合的にまたは非共有結合的に結合され得る。本明細書で使用する場合、用語「結合分子」または「親和性分子」とは、本明細書に記載される操作されたオプソニンまたはレクチンを特異的に結合することが可能な任意の分子を指す。結合分子の代表的な例には、抗体、抗原、タンパク質、ペプチド、核酸 (DNA、RNA、PNA、およびそれらの混合物であるまたはヌクレオチド誘導體もしくはアナログを含む核酸)；受容体分子、例えば、インスリン受容体；受容体に対するリガンド (例えば、インスリン受容体に対するインスリン)；および別の分子に対する親和性を有する、生物学的、化学的、ポリマー性または他の分子、例えば、ビオチンおよびアビジンが含まれるがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0239】

結合分子は、当業者に公知の種々の方法のうちいずれかを使用して、固体支持体の表面にコンジュゲートされ得る。結合分子は、固体支持体の表面に、共有結合的にまたは非共有結合的にカップリングまたはコンジュゲートされ得る。結合分子と表面との間の共有結合は、リンカーによっても媒介され得る。結合分子と表面との間の非共有結合は、イオン性相互作用、ファンデルワールス相互作用、双極子-双極子相互作用、水素結合、静電相互作用および/または形状認識相互作用に基づき得る。

## 【0240】

本発明のワクチン組成物は、1つまたは複数のバイオ薬剤を含む。本明細書で使用する場合、用語「バイオ薬剤」とは、被験体において免疫細胞を動員することが可能な任意の薬剤を指す。バイオ薬剤は、天然に存在する、合成産生された、または組換え化合物であり得る。特許請求される本発明のワクチン組成物における使用に適切なバイオ薬剤には、アジュバント；サイトカイン、例えば、IL - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 18、インターフェロン - ( - IFN)、IFN - 、腫瘍壊死因子(TNF)；または増殖因子、例えば、トランスフォーミング増殖因子 - (TGF - )、TGF - 、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、神経成長因子(NFG)、ニューロトロフィン、上皮増殖因子(EGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、肝細胞増殖因子(HGF)、エリスロポエチン(EPO)、トロンボポエチン(TPO)、ミオスタチン(GDF - 8)、増殖分化因子 - 9(GDF - 9)、酸性線維芽細胞増殖因子(aFGFまたはFGF - 1)もしくは塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGFまたはFGF - 2)が含まれる。

## 【0241】

本発明に従って有用な適切なバイオ薬剤には、DNA分子、RNA分子、アンチセンス核酸、リボザイム、プラスミド、発現ベクター、マーカータンパク質、転写因子または伸長因子、細胞周期制御タンパク質、キナーゼ、ホスファターゼ、DNA修復タンパク質、癌遺伝子、腫瘍抑制因子、血管新生タンパク質、抗血管新生タンパク質、細胞表面受容体、アクセサリーシグナル伝達分子、輸送タンパク質、酵素、抗細菌剤、抗ウイルス剤、抗原、免疫原、アポトーシス誘導剤、抗アポトーシス剤、細胞毒、および免疫抑制に対する抗体(例えば、トランスフォーミング増殖因子(TGF) - ベータ抗体またはアンタゴニストおよびアデノシン(A2aR)アンタゴニスト)が含まれるがこれらに限定されない。

## 【0242】

本発明における使用に適切なバイオ薬剤には、増殖因子、ホルモン、神経伝達物質、神経伝達物質または増殖因子受容体、インターフェロン、インターロイキン、ケモカイン、サイトカイン、コロニー刺激因子、走化性因子、MMP感受性基質、細胞外マトリックス構成要素もまた含まれ得るがこれらに限定されない。例示的なバイオ薬剤には、成長ホルモン、副甲状腺ホルモン(PTH)、骨形成タンパク質(BMP)、トランスフォーミング増殖因子 - (TGF - )、TGF - 、線維芽細胞増殖因子(FGF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、神経成長因子(NFG)、ニューロトロフィン、上皮増殖因子(EGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、肝細胞増殖因子(HGF)、エリスロポエチン(EPO)、トロンボポエチン(TPO)、ミオスタチン(GDF - 8)、増殖分化因子 - 9(GDF - 9)、酸性線維芽細胞増殖因子(aFGFまたはFGF - 1)、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGFまたはFGF - 2)、インターフェロン - ( - IFN)、IFN - 、腫瘍壊死因子(TNF)、フィブリン、コラーゲン、フィブロネクチン、ピトロネクチン、ヒアルロン酸、RGD含有ペプチドまたはポリペプチド、IL - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 12、IL - 15、IL

- 17、IL-18、FLT-3リガンドおよびCD40リガンドが含まれるがこれらに限定されない。上述のタンパク質のいずれかのスプライズバリエーション、および細胞の機能を変更するために有利に使用され得るそれらの小分子アゴニストまたはアンタゴニストもまた、本明細書で企図される。

#### 【0243】

一部の実施形態では、バイオ薬剤は、1つまたは複数のアジュバントを含む。アジュバントは、抗原に対する特異的免疫応答を増強する化合物である。アジュバントは、標的抗原に対する免疫系の応答を刺激するために、ワクチンに添加される。アジュバントは、高度に精製された抗原または組換え抗原の免疫原性を増強し得る。アジュバントは、防御免疫に必要な抗原の量または免疫化の回数を低減させ得る。例えば、アジュバントは、より多量の抗体を産生するように、抗体分泌性B細胞を活性化し得る。あるいは、アジュバントは、抗原のためのデポーターとして作用でき、免疫応答を最大化するのを補助し得るより長い期間にわたって抗原を提示でき、より長く持続する保護を提供できる。アジュバントは、特定の型の免疫系細胞へと免疫応答を改変するのを補助することによって、例えば、ワクチンの目的に依存して、抗体分泌性B細胞の代わりにT細胞を活性化することによって、ワクチンの有効性を増強するためにも使用され得る。アジュバントは、免疫化した動物からの抗体の産生においても使用される (Petrovskyら、2002年、*Immunology and Cell Biology* 82巻: 488~496頁)。

10

#### 【0244】

アジュバントは、それらの供給源、作用機構または物理化学的特性に従って分類され得る。例えば、アジュバントは、3つの群に分類され得る: (i) 抗原に対する免疫応答を増加させる物質である活性な免疫賦活薬; (ii) T細胞の補助を提供する免疫原性タンパク質である担体; および (iii) 抗原のためのマトリックスとして機能する油エマルジョンまたはリポソームであり、免疫応答を刺激するビヒクルアジュバント (Edelman R. 1992年、*AIDS Res. Hum. Retroviruses* 8巻: 1409~11頁)。代替的なアジュバント分類は、投与経路、即ち、粘膜か非経口かに従って、アジュバントを分ける。第3の分類は、ミョウバン塩および他の鉱物アジュバント; 張力活性剤 (tensoactive agent); 細菌誘導体; ビヒクルおよび緩徐放出材料またはサイトカインへと、アジュバントを分ける (Byarsら、1990年、*Laboratory Methods in Immunology*: 39~51頁)。第4の分類は、以下の群へとアジュバントを分ける: ゲルベースのアジュバント、張力活性剤、細菌産物、油エマルジョン、粒状アジュバント、融合タンパク質またはリポペプチド (Jennings Rら、1998年、*Dev. Biol. Stand.* 92巻: 19~28頁)。

20

30

#### 【0245】

本発明のワクチン組成物は、1つまたは複数のアジュバントを含み得る。本明細書における使用に適切なアジュバントには、鉱物塩ベースのアジュバント、例えば、ミョウバンベースのアジュバント、カルシウムベースのアジュバント、鉄ベースのアジュバント、ジルコニウムベースのアジュバント; 粒状アジュバント; 粘膜アジュバント; 張力活性アジュバント; 細菌由来アジュバント; 油ベースのアジュバント; サイトカイン、リポソームアジュバント、ポリマー性マイクロスフェアアジュバント、炭水化物アジュバントが含まれるがこれらに限定されない。

40

#### 【0246】

例示的なアジュバントには、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、リン酸カルシウム、Quil A、Quil A由来サポニンQS-21または他の型のサポニン、Detox、ISCOM、グラム陰性細菌の細胞壁ペプチドグリカンまたはリポポリサッカリド、トレハロースジミコレート、細菌核酸、例えば、CpGモチーフを含むDNA、FIA、モンタニド、アジュバント65、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、リポバント、インターフェロン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、AS03、AS04、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IL-

50

17、IL-18、STING、Toll様受容体リガンド、CD40L、オボアルブミン(OVA)、モノホスホリルリピドA(MPL)、ポリ(I:C)、LPS(またはMPLA)とOxPAPCとの組合せ、MF59、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(MDP)、ポリ(DL-ラクチド-コグリコリド)ミクロスフェア、パラフィン油、スクアレン、ピロソーム、ガンマイヌリン、グルカン、デキストラン、レンチナン、グルコマンナンおよびガラクトマンナン、病原体関連分子パターン(PAMP)、損傷関連分子パターン分子(DAMP)、免疫抑制性分子に対する抗体(例えば、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-ベータに対する抗体またはアンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト)、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、リポポリサッカリド(LPS)、Fasリガンド、Trail、リンホタクチン、マンナン(M-FP)、APG-2、Hsp70ならびにHsp90が含まれるがこれらに限定されない。

#### 【0247】

アジュバントは、いくつかの送達系、例えば、鉱物塩、表面活性剤、合成マイクロ粒子、水中油エマルジョン、免疫賦活性複合体、リポソーム、ピロソームおよびウイルス様粒子を含み得る。アジュバントは、免疫応答の1つまたは複数の増強物質、例えば、微生物誘導体(例えば、細菌産物、毒素、例えば、コレラ毒素およびE.coli由来の熱不安定性毒素、脂質、リポタンパク質、核酸、ペプチドグリカン(peptidoglycan)、炭水化物、ペプチド)、細胞、サイトカイン(例えば、樹状細胞、IL-12およびGM-CSF)、ホルモンならびに小分子をさらに含み得る。本発明における使用に適切なアジュバントには、油ベースのアジュバント(例えば、フロイントアジュバント)、CpGオリゴヌクレオチド、アルミニウム塩アジュバント、カルシウム塩アジュバント、エマルジョンおよび界面活性剤ベースの製剤(例えば、MF59、AS02、モンタニド、ISA-51、ISA-720およびQA21)が含まれるがこれらに限定されない。ワクチンアジュバントにおける改善の総説については、Pashineら 2005年、Nature Med. 11巻(4号): S63~S68頁を参照のこと。

#### 【0248】

一実施形態では、アジュバントは、1つもしくは複数のToll様受容体(TLR)アゴニストを含むまたはそれらからなる。一実施形態では、TLRアゴニストは、トリアシル化リポペプチド(グラム陽性細菌)、ペプチドグリカン(グラム陽性細菌)、細菌リポタンパク質、リポタイコ酸、LPS(*Porphyromonas gingivalis*、*Leptospira interrogans*)、GPI-アンカータンパク質(*Trypanosoma cruzi*)、ナイセリアポリン、血球凝集素(MV)、ホスホリマンナン(phospholipomannan)(カンジダ属)、LAM(マイコバクテリア)、ssRNAウイルス(WNV)、dsRNAウイルス(RSV、MCMV)、LPS(グラム陰性細菌)、F-タンパク質(RSV)、マンナン(カンジダ属)、グリコイノシトールリン脂質(glycoinositolphospholipid)(トリパノソーマ属)、エンベロープタンパク質(RSVおよびMMTV)、フラジェリン(有鞭毛細菌)、フェノール可溶性モジュリン(modulin)(*Staphylococcus epidermidis*)、ジアシル化リポペプチド(マイコプラズマ属)、LTA(連鎖球菌属)、ザイモサン(サッカロミセス属)、ウイルスssRNA(インフルエンザ、VSV、HIV、HCV)、RNAウイルス由来のssRNA、dsDNAウイルス(HSV、MCMV)、ヘモゾイン(プラスモディウム属)および非メチル化CpG DNA(細菌およびウイルス)からなる群より選択される病原体関連アゴニストである。一実施形態では、TLRアゴニストは、Pam3Cys、CFA、MALP2、Pam2Cys、FSL-1、Hib-OMP、ポリI:C;ポリA:U、AGP、MPLA、RC-529、MDF2P、CFA、フラジェリン(fiagellin)、MALP-2、Pam2Cys、FSL-1、グアノシンアナログ、イミダゾキノリン(例えば、イミキモド、Aldara(登録商標)R848、esiquimod(登録商標))、ロキソリピン、イミダゾキノリン、ロキソリピン、ssPolyU、3M-012およびCpG-オリゴヌクレオチドからなる群より選択

10

20

30

40

50

される合成リガンドである。

【0249】

一部の実施形態では、アジュバントは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) を含む。顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) は、マクロファージ、T細胞、マスト細胞、内皮細胞および線維芽細胞によって分泌されるタンパク質である。具体的には、GM-CSFは、白血球増殖因子として機能するサイトカインである。GM-CSFは、幹細胞を刺激して、顆粒球および単球を産生する。単球は血流から出て組織中に遊走し、引き続いてマクロファージへと成熟する。GM-CSFは、抗原提示細胞を動員およびプログラムする能力もまた有する。

【0250】

GM-CSFポリペプチドは、内因性供給源から単離され得、または *in vivo* もしくは *in vitro* で合成され得る。内因性GM-CSFポリペプチドは、健康なヒト組織から単離される。合成GM-CSFポリペプチドは、宿主生物または細胞、例えば、哺乳動物または培養ヒト細胞株中への鋳型DNAのトランスフェクションまたは形質転換後に合成される。あるいは、合成GM-CSFポリペプチドは、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) または当該分野で周知の他の方法によって合成される (Sambrook, J.ら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY、第1、2、3巻 (1989年)、上述の刊行物の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる)。

【0251】

GM-CSFポリペプチドは、*in vivo* のタンパク質安定性を増加させるために改変され得る。あるいは、GM-CSFポリペプチドは、免疫原性がより高くまたはより低くなるように操作される。GM-CSFポリペプチドは、組換えである。あるいは、GM-CSFポリペプチドは、哺乳動物GM-CSFポリペプチドのヒト化誘導体である。GM-CSFポリペプチドが由来する例示的な哺乳動物種には、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ヤギ、鳥類、ネコ、イヌ、サルまたは霊長類が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、GM-CSFは、組換えヒトタンパク質 (Peprotech、カタログ番号300-03) である。他の実施形態では、GM-CSFは、組換えネズミ (マウス) タンパク質 (Peprotech、カタログ番号315-03) である。さらに別の実施形態では、GM-CSFは、組換えマウスタンパク質のヒト化誘導体である。

【0252】

一部の実施形態では、アジュバントは、シトシン-グアノシン (CpG) オリゴヌクレオチド (CpG-ODN) 配列を含み、例えば、アジュバントは、CpGジヌクレオチドまたはCpGオリゴヌクレオチドを含む。CpG部位は、その長さに沿った塩基の直鎖配列中で、システインヌクレオチドがグアニンヌクレオチドの隣に存在するデオキシリボ核酸の領域である (「p」は、それらの間のリン酸結合を示し、それらをシトシン-グアニン相補的塩基対合から識別する)。CpG部位は、遺伝子発現をサイレンシングするために細胞が使用するいくつかの内因性機構のうちの一つであるDNAメチル化において、中心的な役割を果たす。プロモーターエレメント内のCpG部位のメチル化は、遺伝子サイレンシングをもたらす。細菌DNAにおいて見出されるCpG-ODN配列は、抗原提示細胞、例えば樹状細胞の活性化を刺激して特異的T細胞応答をもたらす、強力な免疫調節剤である。

【0253】

本発明のワクチン組成物における使用のためのCpGオリゴヌクレオチドは、内因性供給源から単離され得、または *in vivo* もしくは *in vitro* で合成され得る。内因性CpGオリゴヌクレオチドの例示的な供給源には、微生物、細菌、真菌、原生動物、ウイルス、カビまたは寄生生物が含まれるがこれらに限定されない。合成CpGオリゴヌクレオチドは、宿主生物中への鋳型DNAのトランスフェクションまたは形質転換後に合成される。あるいは、合成CpGオリゴヌクレオチドは、ポリメラーゼ連鎖反応 (PC

10

20

30

40

50

R) または当該分野で周知の他の方法によって合成される。

【0254】

CpGオリゴヌクレオチドは、樹状細胞による細胞取込みのために提示される。一実施形態では、ネイキッドCpGオリゴヌクレオチドが、本発明のワクチン組成物において使用される。用語「ネイキッド」は、さらなる置換基を有さない単離された内因性または合成ポリヌクレオチド（もしくはオリゴヌクレオチド）を記述するために使用される。別の実施形態では、CpGオリゴヌクレオチドは、細胞取込みの効率を増加させるために、1つまたは複数の化合物に結合される。あるいは、またはさらに、CpGオリゴヌクレオチドは、ワクチン組成物および/または樹状細胞内でのオリゴヌクレオチドの安定性を増加させるために、1つまたは複数の化合物に結合される。

10

【0255】

CpGオリゴヌクレオチドは、細胞取込み前に凝縮される。一部の実施形態では、CpGオリゴヌクレオチドは、樹状細胞中への細胞取込みの効率を増加させるカチオン性ポリマーであるポリエチレンジイミン (polyethylimine) (PEI) を使用して凝縮される。アミン-リッチポリカチオンであるPEIは、DNAホスフェート基との会合を介してプラスミドDNAを凝縮し、細胞膜会合および細胞中へのDNA取込みを促進する、小さい正に荷電した凝縮物を生じる (Godbeyら、1999年、Proc Natl Acad Sci USA、96巻(9号): 5177~81頁)。

【0256】

一部の実施形態では、バイオ薬剤、例えばアジュバントは、固体支持体、例えば、ビーズに連結される。バイオ薬剤は、タンパク質またはペプチドを他の分子とコンジュゲートするための当業者に公知の種々の方法のうちいずれかを使用して、固体支持体の表面にコンジュゲートされ得る。例えば、Hermanson、Bioconjugate Techniques (第2版、Academic Press (2008年)) およびNiemyer、Bioconjugation Protocols: Strategies & Methods、Methods In Molecular Biology (Humana Press、2004年) は、ペプチドを他の分子にコンジュゲートするためのいくつかの方法および技術を提供する。バイオ薬剤は、固体支持体の表面に、共有結合的または非共有結合的にカップリングまたはコンジュゲートされ得る。バイオ薬剤と表面との間の共有結合は、リンカーによっても媒介され得る。バイオ薬剤と表面との間の非共有結合は、イオン性相互作用、ファンデルワールス相互作用、双極子-双極子相互作用、水素結合、静電相互作用および/または形状認識相互作用に基づき得る。

20

30

【0257】

本発明のワクチン組成物中のバイオ薬剤は、被験体において免疫細胞を動員および/または活性化することが可能である。免疫細胞とは、感染性疾患および外来侵入物の両方に対して身体を保護するように機能する、免疫系の任意の細胞を指す。例示的な免疫細胞には、T細胞、B細胞、抗原提示細胞、樹状細胞、マクロファージ、顆粒球、単球、好中球およびナチュラルキラー (NK) 細胞が含まれるがこれらに限定されない。

【0258】

一部の実施形態では、免疫細胞は抗原提示細胞である。アクセサリー細胞としても公知の抗原提示細胞 (APC) は、それらの表面上に主要組織適合複合体 (MHC) と複合体化した抗原をディスプレイする細胞である。抗原提示細胞は、抗原をプロセッシングし、それらを、免疫系のT細胞に提示する。抗原提示細胞は、種々の組織型において見出され得る。マクロファージ、B細胞および樹状細胞が含まれる古典的な抗原提示細胞は、MHCクラスII分子と会合して、外来抗原をヘルパーT細胞に提示する。他の細胞型ではあるが、例えば、MHCクラスII分子を発現し得るマスト細胞、好塩基球、好酸球およびグループ3生得リンパ球細胞 (ILC3) もまた、抗原提示細胞として機能し得る (KambayashiおよびLaufer、2014年、Nature Reviews Immunology 14巻、719~730頁)。抗原提示細胞には、典型的にはMHCクラスI分子を使用して、内因性ペプチドを細胞傷害性T細胞に対して細胞表面上にディスプレイすることが可能な任意の細胞、例えば有核細胞もまた含まれ得る。MHCファミリーのタンパク質に加えて、抗原提示は、

40

50

A P CおよびT細胞の両方の表面上の他の特殊化したシグナル伝達分子に依存する。

【0259】

抗原提示細胞は、食作用（マクロファージおよび樹状細胞）または受容体媒介性エンドサイトーシス（B細胞）のいずれかによって抗原を内在化し、抗原をペプチド断片へとプロセッシングし、次いで、クラスII MHC分子に結合したペプチドをそれらの膜上にディスプレイするにあたり、非常に効率的である。T細胞は、抗原提示細胞の膜上の抗原-クラスII MHC分子複合体を認識し、それと相互作用する。次いで、さらなる共刺激シグナルが抗原提示細胞によって生成され、T細胞の活性化をもたらす。共刺激分子およびMHCクラスIIの発現は、専門のAPCの決定的な特色である。

【0260】

細胞傷害性T細胞およびヘルパーT細胞の両方の機能がAPCに依存するので、抗原提示細胞（APC）は、有効な適応免疫応答にとって重要である。抗原提示は、適応免疫の特異性を可能にし、細胞内病原体および細胞外病原体の両方に対する免疫応答に寄与し得る。

【0261】

本発明のワクチン組成物は、生体材料を含む足場であって、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な足場をさらに含み得る。したがって、本発明は、生体材料を含む足場であって、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能な足場と；オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物とを含むワクチン組成物もまた提供する。足場は、オプソニン結合もしくはレクチン結合病原体構築物またはバイオ薬剤がその上またはその中に会合または付着できる物理的構造を提供する。オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、被験体への送達または投与のために足場内に被包され得、したがって、ワクチン組成物からの病原体のあらゆる望ましくない漏出を防止する。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、本明細書に記載される1つまたは複数のバイオ薬剤をさらに含む。バイオ薬剤は、被験体において免疫細胞を動員および/または活性化することが可能である。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を含む。他の実施形態では、ワクチン組成物は、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド（CpG-ODN）配列を含む。さらに別の実施形態では、ワクチン組成物は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）とシトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド（CpG-ODN）配列との組合せを含む。

【0262】

足場は、毒性でも免疫原性でもない生体適合性材料を含む。本明細書で使用する場合、用語「生体適合性材料」とは、被験体の生物学的組織中に移植されるまたは被験体の生物学的組織に隣接して配置される場合に、経時的に、顕著な免疫応答もしくは有害な組織反応、例えば、毒性反応もしくは顕著な刺激を感知できるほどには悪化させず、それを誘導しない、または血液と接触した場合に凝血もしくは血液凝固を誘導しない、任意の材料を指す。

【0263】

足場は、身体中で生分解性であり得る。一部の実施形態では、足場組成物は、温度、pH、水和状態および空隙率、架橋密度、型、および主鎖連結の化学または分解に対する主鎖連結の感受性からなる群より選択される物理的パラメーターに基づいて、所定の速度で分解し、または化学的ポリマーの比率に基づいて所定の速度で分解する。例えば、ラクチドのみから構成される高分子量ポリマーは、数年間、例えば、1～2年間の期間にわたって分解するが、ラクチドおよびグリコリドの50：50混合物から構成される低分子量ポリマーは、数週間、例えば、1、2、3、4、6、10週間のうちに分解する。高分子量の高グルロン酸アルギネートから構成される、カルシウム架橋されたゲルは、数カ月間（1、2、4、6、8、10、12カ月間）～数年間（1、2、5年間）にわたって*in vivo*で分解するが、低分子量アルギネートおよび/または部分的に酸化されたアルギネートから構成されるゲルは、数週間のうちに分解する。

【0264】

10

20

30

40

50

本発明における足場としての使用に適切な例示的な生体材料には、グリコサミノグリカン、絹、フィブリン、M A T R I G E L (登録商標)、ポリエチレングリコール ( P E G )、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ ( N - ビニルピロリドン )、( P G A )、ポリ乳酸 - c o - グリコール酸 ( P L G A )、ポリ e - カプロラクトン ( P C L )、ポリエチレンオキシド、ポリフマル酸プロピレン ( P P F )、ポリアクリル酸 ( P A A )、ポリヒドロキシ酪酸、加水分解されたポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸、ポリエチレンアミン、アルギン酸のエステル；ベクチン酸；およびアルギネート、完全にまたは部分的に酸化されたアルギネート、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン、カルボキシメチルキトサン、キチン、プルラン、ゲラン、キサンタン、コラーゲン、ゼラチン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシメチルデキストラン、コンドロイチン硫酸、カチオン性グアー、カチオン性デンプン、ならびにそれらの組合せが含まれる。ある特定の実施形態では、生体材料は、ポリ ( L - ラクチド - c o - グリコリド ) 酸 ( P L G A )、メソ多孔性シリカ、クリオゲル、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

10

**【 0 2 6 5 】**

一部の実施形態では、足場は、マクロ多孔性ポリ - ラクチド - c o - グリコリド ( P L G ) を含む。P L G 足場を含むワクチン組成物は、被験体中のまたは被験体上の標的部位への投与後、ある期間にわたって、例えば、次の数日間または数週間にわたって、被包された組成物、例えば、オプソニン結合もしくはレクチン結合病原体構築物またはバイオ薬剤を徐々に足場から放出することが可能である。したがって、被包された病原体を足場から放出する速度は、時間的な様式で調節され得る。結果として、ワクチン組成物中の病原体によって惹起される免疫応答もまた、時間により制御され得る。

20

**【 0 2 6 6 】**

一部の実施形態では、足場は、メソ多孔性シリカ ( M P S ) を含む。他の実施形態では、足場は、クリオゲルを含む。例えば、国際特許出願公開番号 W O 2 0 1 2 / 1 4 9 3 5 8 A 1 を参照のこと。上述の特許出願の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

**【 0 2 6 7 】**

一部の実施形態では、足場は、非生分解性材料を含む、または身体中での分解に対して耐性である。比較的不变の ( 分解耐性 ) 足場組成物は、金属ならびにある種のポリマー、例えば、絹およびプラスチックを含む。

30

**【 0 2 6 8 】**

一部の実施形態では、足場、例えばヒドロゲルは、改変された生体材料を含み、例えば、生体材料上の部位は、官能基、例えば、メタクリル酸基 ( メタクリレート ( M A ) ) またはアクリル酸基 ( アクリレート ) で改変される。メタクリル化の程度は、1 % から 9 0 % まで変動され得る。9 0 % を超えると、化学的改変は、ポリマー水 - 溶解度の溶解度を低減させ得る。例示的な改変されたヒドロゲルは、M A - アルギネート ( メタクリル化されたアルギネート ) または M A - ゼラチンである。M A - アルギネートまたは M A - ゼラチンの場合、5 0 % は、アルギネートまたはゼラチンのメタクリル化の程度に対応する。これは、ひとつおきの反復単位がメタクリル化された基を含むことを意味する。

40

**【 0 2 6 9 】**

本発明の足場における使用のための生体材料は、メタクリル化された基の代わりにアクリル化された基でも改変され得る。したがって、生成物は、アクリル化されたポリマーと呼ばれる。メタクリル化 ( またはアクリル化 ) の程度は、ほとんどのポリマーについて変動し得る。さらに、アルギネートまたはゼラチンは、クリック ( click ) - アルギネートまたはクリック - ゼラチンクリオゲルを生成するためにクリック部分で改変され得 ( 例えば、国際特許出願公開番号 W O 2 0 1 5 1 5 4 0 7 8 を参照のこと。上述の特許出願の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる )、さらに、クリックアルギネートは、生分解性クリックアルギネートクリオゲルを生成するために、クリックコンジュゲーションの前にアルデヒドを排除するために、酸化され得、アンモニアボランまたは亜塩素酸ナト

50

リウム of どれかを使用してさらに処理され得る（例えば、国際特許出願番号 P C T / U S 1 6 / 0 5 8 8 6 6 を参照のこと。上述の特許出願の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる）。

#### 【 0 2 7 0 】

本発明の足場は、外部表面を含み得る。あるいは、またはさらに、足場は、内部表面を含み得る。本発明の足場の外部または内部表面は、中実または多孔性であり得る。足場の孔サイズは、直径が、約 1 0 n m 未満、約 1 0 0 n m ~ 2 0 μ m の間、または約 2 0 μ m より大きい、例えば、最大で 1 0 0 0 μ m であり 1 0 0 0 μ m を含むであり得る。例えば、孔は、ナノ多孔性、マイクロ多孔性またはマクロ多孔性であり得る。例えば、ナノ孔の直径は、約 1 0 n m 未満である；マイクロ孔は、直径が約 1 0 0 μ m ~ 2 0 μ m の範囲で

10

#### 【 0 2 7 1 】

一部の実施形態では、本発明の足場は、種々の幾何学的形状（例えば、ディスク、ビーズ、ペレット）、ニッチ、平面状の層（例えば、薄いシート）で組織化される。例えば、直径が約 0 . 1 ~ 2 0 0 ミリメートル、例えば、5、10、20、40、50 ミリメートルのディスクが、皮下移植され得る。ディスクは、0 . 1 ~ 1 0 ミリメートル、例えば、1、2、5 ミリメートルの厚さを有し得る。ディスクは、患者への投与のために、容易に圧縮または凍結乾燥される。皮下投与のための例示的なディスクは、以下の寸法を有する

20

#### 【 0 2 7 2 】

一部の実施形態では、足場は、本明細書に記載される 1 つまたは複数のバイオ薬剤をさらに含む。一部の実施形態では、バイオ薬剤は、足場または足場内の固体構造、例えばビーズに共有結合され、バイオ薬剤を、足場もしくは足場内の固体構造、例えばビーズ中にまたはその上に相対的に固定化して維持する。他の実施形態では、バイオ薬剤は、足場と

30

#### 【 0 2 7 3 】

バイオ薬剤は、表面吸収、物理的固定化を含む当該分野で公知の方法を使用して、例えば、足場材料中に物質を捕捉するために相変化を使用して、足場に添加される。例えば、バイオ薬剤、例えば増殖因子は、水性相または液相中にある間は足場と混合され、環境条件（例えば、p H、温度、イオン濃度）が変化した後、液体はゲル化または凝固し、それ

40

によってバイオ薬剤を捕捉する。あるいは、例えば、アルキル化剤またはアシル化剤を使用する共有結合的カップリングが、規定されたコンフォメーションにある足場上でバイオ薬剤の安定な長期提示を提供するために使用される。かかる物質の共有結合的カップリングのための例示的な試薬は、以下の表に提供される。バイオ薬剤、例えばタンパク質またはペプチドを足場ポリマーにカップリングするためのアプローチは、Hirano および Moon ey、2 0 0 5 年、Advanced Materials、1 6 巻（1 号）：1 7 ~ 2 5 頁で考察されている。他の有用な結合化学には、Hermanson、1 9 9 6 年、Bioconjugate Techniques、1 5 2 ~ 1 8 5 頁で考察されるものもまた含まれる。

【表 A】

ペプチド/タンパク質をポリマーに共有結合的にカップリングするための方法

ポリマーの官能基	カップリング試薬および架橋剤	タンパク質/ペプチド上の反応性基
-OH	臭化シアン (CNBr) 塩化シアヌル 4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリド(DMT-MM)	-NH <sub>2</sub>
-NH <sub>2</sub>	ジイソシアネート化合物 ジイソチオシアネート(Diisothocyanate)化合物 グルタルアルデヒド 無水コハク酸	-NH <sub>2</sub> -OH
-NH <sub>2</sub>	亜硝酸 ヒドラジン + 亜硝酸	-NH <sub>2</sub> -SH -Ph-OH
-NH <sub>2</sub>	カルボジイミド化合物(例えば、EDC、DCC)[a] DMT-MM	-COOH
アジド	銅触媒	-アルキン
アジド	なし	-DBCO またはシクロオクチン(Cycooctyne)
テトラジン	なし	-TCO
-NH <sub>2</sub>	ソルターゼ酵素	ペプチド
-O-NH <sub>2</sub>	ピリドキサミン	N 末端
-COOH	塩化チオニル N-ヒドロキシスクシンイミド N-ヒドロキシスルホスクシンイミド + EDC	-NH <sub>2</sub>
-SH	ジスルフィド化合物	-SH
マレイミド	なし	-SH
ヨードアセテート	なし	SH

[a]EDC:1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩;DCC:ジシクロヘキシルカルボジイミド

## 【0274】

足場は、当該分野で公知の方法、例えば、射出成形、事前形成された構造の凍結乾燥、印刷、自己アセンブリ、位相反転、溶媒キャストリング、熔融加工、ガス発泡化、繊維形成/加工、粒状物浸出(particulate leaching)またはそれらの組合せを使用して、アセンブルされる。次いで、アセンブルされた足場は、本発明のワクチン組成物を調製するために使用される。

## 【0275】

一部の実施形態では、足場は、移植に適切である。例えば、足場は、ポリ-ラクチド-c o -グリコリド(PLG)を使用して調製される。PLG足場を含むワクチン組成物は、移植される場合、ワクチン接種後に被験体から容易に除去され得る。例えば、あまりに強い免疫応答または望ましくない副作用がワクチン接種後に開始される場合、移植されたワクチン組成物は、被験体から除去され得る。一部の実施形態では、足場は、注射に適切である。例えば、足場は、マクロ多孔性足場として身体の外側で創出される。孔は崩壊し、ゲルは非常に小さくなり、針を通り抜けることができるので、足場は身体中に注射され得る。例えば、WO 12 / 149358 ; およびBencherifら Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109巻、48号(2012年): 19590 ~ 5頁を参照のこと。上述の参考文献の各々の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

## 【0276】

本発明のワクチン組成物は、1つの型の病原体を含み得、または複数の型の病原体、例

えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50もしくはそれよりも多くの型の病原体を含み得る。ワクチン組成物は、本明細書に記載される、抗原を認識し、抗原提示を増強するように免疫細胞をプログラムする、1つまたは複数の型のアジュバントもまた含み得る。

#### 【0277】

本発明のワクチン組成物は、全身投与、例えば、経腸投与（例えば、経口、頬側、舌下もしくは直腸）または非経口投与（例えば、静脈内、動脈内、骨内、筋肉内、脳内、脳室内、髄腔内もしくは皮下（subcutaneously））され得る。本発明のワクチン組成物の投与の他の適切な様式には、皮下（hypodermal）、腹腔内、眼内、鼻腔内、経皮（transdermal）（例えば、皮膚パッチを介して）、硬膜外、頭蓋内、経皮（percutaneous）、腔内、子宮内、硝子体内もしくは経粘膜投与、または注射もしくは移植を介した投与が含まれる。

10

#### 【0278】

実施例に示されるように、本明細書に記載されるワクチン組成物によれば、マウスにおけるワクチン組成物の皮下移植または注射は、致死用量の細菌感染症からマウスを首尾よく保護した。具体的には、本発明のワクチン組成物で免疫化したマウスは、対照マウスと比較した場合、顕著に延長された生存時間および種々の臓器における病原体の顕著に低減された力価を示した。したがって、一部の実施形態では、ワクチン組成物は、移植、例えば、皮下移植に適切である。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における注射に適切である。ある特定の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における経口投与に適切である。例えば、ワクチン組成物は、経口投与のための丸剤、錠剤、カプセル、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末、エマルジョンまたは水溶液の形態であり得る。

20

#### 【0279】

本発明のワクチン組成物は、ほんの1回の単一の投与が、標的化された病原体に対する持続性の免疫応答、例えば、抗体媒介性および/または細胞媒介性免疫応答を惹起するのに十分であるという点で、既存のワクチンを超える明確な利点を有する。実際、実施例1に示されるように、単一用量の本発明のワクチン組成物は、少なくとも90日間の期間にわたる細菌チャレンジから、ワクチン接種したマウスを保護できる。

#### 【0280】

さらに、ワクチン組成物は、移植後に被験体から容易に除去され得るという点で、当該分野で利用可能なワクチンを超える、別の顕著な利点を付与する。例えば、あまりに強い免疫応答または望ましくない副作用が、被験体がワクチン組成物を受けた後に開始される場合、ワクチン組成物、例えばPLG足場ワクチン組成物は、被験体から容易に除去され得る。対照的に、現在の既存のワクチンは、いったん被験体に注射されると除去できない。

30

#### 【0281】

本発明のワクチン組成物は、高度に安定であり、携帯可能であり、冷蔵の必要なしに室温において貯蔵されることが可能である。凍結乾燥すると、ワクチン組成物は、約1日～約1年間、例えば、約10日間～約1年間、約30日間～約1年間、約2カ月間～約1年間、約3カ月間～約1年間、約4カ月間～約1年間、約5カ月間～約1年間、約6カ月間～約1年間、約7カ月間～約1年間、約8カ月間～約1年間、約9カ月間～約1年間、約10カ月間～約1年間の貯蔵寿命を有し得る。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、少なくとも1年間、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10年間の貯蔵寿命を有する。

40

#### 【0282】

本発明のワクチン組成物は、公知のおよび未知の両方の病原体、他の生体液内に存在する病原体、または*in vitro*培養物中に存在する病原体を含む、感染性疾患を有する患者由来の血液試料中を循環する病原体の、迅速かつ直接的な単離を可能にし、したがって、従来抗生物質治療と比較して、免疫応答を大きく増加させる。特許請求されるワ

50

クチン組成物は、単離および精製が困難な病原体に対しても使用され得る。本発明のワクチン組成物は、既存のワクチンを超えるさらなる改善もまた有する。例えば、特許請求されるワクチン組成物を使用するワクチン接種は、ワクチン組成物の有効性を損なうことなく、より制御され、局在化されたより安全な様式で行われ得る。特許請求されるワクチンの改善された安定性は、これらのワクチンを携帯可能にし、冷蔵の必要なしに室温での長期貯蔵に使用されるのを可能にする。さらに、ワクチン組成物は、1つよりも多い型の病原体が組成物に含まれる場合には、多価ワクチンであり得、所与の病原体の異なる種または株に対してワクチン接種するためにも使用され得る。これらの改善は、現在の病原体ワクチンの主要な制限を回避し、例えば、発展途上国の集団について、特に流行の期間の間、公衆にとって大きな関心事であり、または容易に入手可能なワクチンが高度に所望される軍事使用にとって大きな価値がある。例えば、病原体は、感染性疾患を有するまたは感染性疾患を有する危険性がある被験体、例えばヒトから、操作されたレクチン、例えば、操作されたMBLを使用して、直接的かつ迅速に単離され得、抗生物質処理によって中和され得、足場組成物、例えばPLG足場中に取り込まれ得、次いで、感染性疾患を処置するために、同じヒト被験体に戻して投与または異なるヒト被験体に投与され得る。あるいは、ワクチン組成物は、凍結乾燥され得、約1日～約1年間にわたって室温で貯蔵され得、次いで、ワクチン組成物内の病原体または病原体断片に対する免疫応答を誘導するために被験体に投与され、それによって、感染性疾患を処置し得る。特に、感染性疾患を処置するためまたは感染性病原体の伝播を予防するための輪状ワクチン接種(ring vaccination)が高度に所望される場合、これは非常に有益である。本発明のワクチン組成物は、容易に入手可能になり得、次いで、感染個体、または感染群と接触するもしくは感染する危険性がある任意の他の個体に投与され得る。

#### 【0283】

本発明は、安定な足場組成物もまた提供する。安定な足場組成物は、生体材料を含み、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能であり、足場は、凍結乾燥され、約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する。

#### 【0284】

別の態様では、本発明は、安定なオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を提供する。オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、オプソニンまたはレクチンに結合した、被験体に由来する病原体またはその断片を含み、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、凍結乾燥され、約30日間～約1年間の貯蔵寿命を有する。

#### 【0285】

さらに別の態様では、本発明は、足場組成物を提供する。足場組成物は、生体材料を含み、被験体において免疫細胞を動員し活性化することが可能であり、足場は、固体支持体、例えばビーズ、例えば磁性ビーズを含み、固体支持体は、病原体の付着に適切である。本発明の足場組成物は、安定であり、例えば、戦争の間または大流行の間に容易に入手可能であり得る。本明細書に記載される、被験体において感染性疾患を誘導することが可能な任意の病原体または病原体断片は、ワクチン組成物を生成するために、本発明の足場組成物中に導入され得る。病原体または病原体断片は、例えば、被験体、例えばヒトの試料から、または*in vitro*培養物から単離されると、本発明の足場組成物中に導入され得、次いで、足場組成物中に取り込まれ得、次いで、感染性疾患を処置するために被験体に投与され得る。これらの足場組成物は、例えば、流行の期間の間、非常に有用であり高度に望ましく、または容易に入手可能なワクチンが高度に所望される軍事使用にとって大きな価値がある。

#### 【0286】

##### III. 製剤

本発明のワクチン組成物は、種々の疾患、例えば、感染性疾患の処置および予防を目的として、直接使用され得る。本発明のワクチン組成物は、1つまたは複数の生理的に許容される担体または賦形剤を使用して製剤化され得る。例えば、組成物が液体として製剤化される場合、これは、無菌食塩水、デキストロス溶液、もしくは緩衝溶液、または他の

10

20

30

40

50

薬学的に許容される無菌流体を含み得る。一部の実施形態では、製剤は、皮内 (intradermal) または皮下投与のためである。一部の実施形態では、製剤は、吸入または送気 (口または鼻のいずれかを介した) のためである。一部の実施形態では、製剤は、経口、頬側、非経口、腔または直腸投与のためである。用語非経口には、本明細書で使用する場合、皮下、皮内 (intracutaneous)、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、病変内および頭蓋内の注射または注入技術が含まれる。一部の実施形態では、製剤は、移植のためである。

#### 【0287】

好ましくは、ワクチン組成物は、貯蔵および輸送の間のオプソニン結合もしくはレクチン結合病原体構築物またはバイオ薬剤の増加した化学的安定性を提供するために製剤化される。例えば、一実施形態では、製剤は、タンパク質のオリゴマー化または凝集を防止するまたは低減させる。別の例では、製剤は、アミノ酸残基の酸化を防止するまたは低減させる。製剤は、凍結乾燥された製剤または液体製剤であり得る。凍結乾燥された製剤は、約1日～約1年間、例えば、約10日間～約1年間、約30日間～約1年間、約2カ月間～約1年間、約3カ月間～約1年間、約4カ月間～約1年間、約5カ月間～約1年間、約6カ月間～約1年間、約7カ月間～約1年間、約8カ月間～約1年間、約9カ月間～約1年間、約10カ月間～約1年間の貯蔵寿命を有する。一部の実施形態では、製剤は、少なくとも1年間、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10年間の貯蔵寿命を有する。

#### 【0288】

一部の実施形態では、ワクチン組成物は、注射のために製剤化される。ある特定の形態では、ワクチン組成物は、混入する細胞材料、化学物質、ウイルスまたは毒素を実質的に含まない、無菌の凍結乾燥された製剤である。特定の形態では、注射のための製剤は、無菌の単一の投薬容器中で提供される。製剤は、添加された防腐剤を含んでも含まなくてもよい。液体製剤は、油性または水性ビヒクル中の懸濁物、溶液またはエマルジョンのような形態を取り得、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤などの製剤化剤 (formulatory agent) を含み得る。

#### 【0289】

一実施形態では、製剤はリボソームを含む。一実施形態では、本発明のワクチン組成物は、感染性疾患の処置のために使用される1つまたは複数の他の治療剤と共に製剤化される。

#### 【0290】

本発明のワクチン組成物は、医薬組成物として製剤化され得、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、添加剤またはビヒクルを含み得る。一実施形態では、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、添加剤またはビヒクルは、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達系 (SEDDS)、例えば、d-エトコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート、医薬投薬形態において使用される界面活性剤、例えば、Tweenまたは他の類似のポリマー性送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースペースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂からなる群より選択される。シクロデキストリンもまた、本明細書に記載される製剤の化合物の送達を増強するために有利に使用され得る。本発明のワクチン組成物は、製剤化された化合物またはその送達形態の安定性を増強するために、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝液もまた含み得る。

#### 【0291】

一部の実施形態では、本発明のワクチン組成物は、吸入および/または経鼻投与のため

10

20

30

40

50

の溶液または粉末の形態である。かかる組成物は、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、T w e e n 80など）および懸濁剤を使用して、当該分野で公知の技術に従って製剤化され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁物、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒のうちでは、マンニトール、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として、従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる任意の無刺激の（bland）不揮発性油が使用され得る。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製において有用である。これらの油溶液または懸濁物は、エマルジョンおよび/または懸濁物などの薬学的に許容される投薬形態の製剤化において一般に使用される、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくは類似の分散剤もまた含み得る。薬学的に許容される固体、液体または他の投薬形態の製造において一般に使用される、他の一般に使用される界面活性剤、例えば、T w e e nもしくはS p a nおよび/または他の類似の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ増強剤もまた、製剤化を目的として使用され得る。

10

#### 【0292】

一部の実施形態では、本発明のワクチン組成物は、固体薬物、例えば、丸剤、錠剤、顆粒、軟質ゲル、チュアブル剤、粉末およびカプセル；液体薬物、例えば、エマルジョンならびに水性の懸濁物、分散物および溶液；吸入剤および凍結乾燥された薬物が含まれるがこれらに限定されない、経口的に許容される投薬形態の形態である。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、典型的には添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁物および/またはエマルジョンが経口投与される場合、活性成分は、乳化剤および/または懸濁剤と組み合わせて、油相中に懸濁または溶解され得る。所望の場合、ある特定の甘味剤および/または矯味矯臭剤および/または着色剤が添加され得る。これらの薬物は、従来の薬学的実施によって調製され得る。

20

#### 【0293】

##### IV. 本発明の方法

本発明のワクチン組成物は、種々の疾患、例えば、感染性疾患の予防および処置に有用である。本明細書に提示される実施例に示されるように、本発明のワクチン組成物、例えば、P L GまたはM P S足場内にC p GおよびG M - C S Fアジュバントと共にレクチン結合病原体構築物を含むワクチンによるマウスの免疫化は、致死用量の細菌からマウスを首尾よく保護し、対照と比較した場合、ワクチン接種したマウスにおいて、顕著に延長された生存時間および種々の臓器における病原体の低減された力価を生じる。

30

#### 【0294】

したがって、本発明は、一態様では、それを必要とする被験体において病原体感染症を処置するための方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載されるワクチン組成物を投与し、それによって、被験体において病原体感染症を処置するステップを含む。

40

#### 【0295】

別の態様では、本発明は、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載されるワクチン組成物を投与し、それによって、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するステップを含む。

#### 【0296】

本発明は、それを必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法もまた提供する。これらの方法は、本明細書に記載されるワクチン組成物を投与し、それによって、被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における抗生物質耐性細菌に対して特異的である。

#### 【0297】

50

本発明は、病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法をさらに提供する。これらの方法は、本明細書に記載されるワクチン組成物を投与し、それによって、被験体において病原体のレベルを減少させるステップを含む。一部の実施形態では、病原体のレベルは、被験体の臓器において減少される。一部の実施形態では、臓器は、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される。

【0298】

別の態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載されるワクチン組成物を投与し、それによって、被験体の生存率を増加させるステップを含む。

【0299】

一態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載されるワクチン組成物を投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させるステップを含む。

【0300】

別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載されるワクチン組成物を投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させるステップを含む。

【0301】

一部の実施形態では、被験体は、感染性疾患に罹患している、または感染性疾患を有する危険性がある。感染性疾患は、病原性微生物、例えば、細菌、ウイルス、寄生生物または真菌によって引き起こされる。これらの疾患は、ある人から別の人へと、直接的または間接的に伝播し得る。感染性疾患は、動物からヒトへも伝染し得る。

【0302】

本発明のワクチン組成物で予防的または治療的に処置され得る感染性疾患には、結核、麻疹 (measles)、髄膜炎菌性髄膜炎、*Pseudomonas aeruginosa*、チクングニア、マラリア、プラーク (plaque)、HIV/AIDS、肺炎、ライノウイルス疾患、春夏髄膜脳炎 (SSME)、風疹、灰白髄炎、狂犬病、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、E型肝炎、ブルーリ潰瘍、エボラウイルス疾患、黄熱病、デング疾患、トラコーマ、シャーガス病、インフルエンザ、天然痘、トリインフルエンザ、コレラ、地中海熱、波状熱、マルタ熱、伝染性流産 (contagious abortion)、動物間流行性流産 (epizootic abortion)、バング病、サルモネラ食中毒、腸パラチフス (enteric paratyphosis)、細菌性赤痢、仮性結核症、ペスト、伝染性熱 (pestilential fever)、*Vibri*o、旋回病 (Circling disease)、ワイル病、出血性黄疸 (*Leptospira icterohaemorrhagiae*)、カニコラ熱 (*L. canicola*)、酪農従事者熱 (dairy worker fever) (*L. hardjo*)、回帰熱、ダニ媒介性回帰熱、スピロヘータ性熱 (spirochetal fever)、浮浪者熱 (vagabond fever)、飢餓熱 (famine fever)、ライム関節炎、バンウォース症候群 (Bannworth's syndrome)、ダニ媒介性髄膜多発神経炎 (tick-borne meningopolyneuritis)、慢性遊走性紅斑、ピブリオ症、大腸菌症 (Colibacteriosis)、colitoxemia、白痢 (white scour)、ブタの腸浮腫、腸パラチフス、ブドウ球菌性食事性中毒症 (alimentary toxicosis)、ブドウ球菌性胃腸炎、イヌコロナウイルス (CCV) またはイヌパルボウイルス腸炎、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス、伝染性胃腸炎 (TGE) ウイルス、ハガーマン・レッドマウス病 (Hagerman Redmouth Disease) (ERM D)、伝染性造血器壊死症 (IHN)、ブタ *Actinobacillus haemophilus* 胸膜肺炎、ハンセン病、ストレプトトリックス症 (Streptotrichosis)、ヒツジの真菌性皮膚炎 (Mycotic Dermatitis)、偽鼻疽 (Pseudoglanders)、ウィットモア病 (Whitmore's disease)、フランシス病 (Francis' disease)、アブ熱 (deer-fly fever)、ウサギ熱、大原病 (O'Hara disease)、ストレプトバシラス熱 (Streptobacillary fever)、ヘーヴァヒル熱 (Haverhill fe

10

20

30

40

50

ver)、流行性関節炎紅斑(epidemic arthritic erythema)、炭毒、輸送熱(Shipping or transport fever)、出血性敗血症、オルニトシス、オウム病、クラミジア症、北アメリカブラストミセス症、シカゴ病、ギルクリスト病、ネコひっかき病、良性リンパ細網内症、良性非細菌性リンパ節炎、杆菌性血管腫症状、細菌性肝臓紫斑病、不明熱(Quary fever)、バルカンインフルエンザ(Balkan influenza)、バルカンインフルエンザ(Balkan grippe)、屠殺場熱(abattoir fever)、ダニ媒介性熱、肺リケッチア症(pneumorickettsiosis)、アメリカダニチフス、ダニ媒介性発疹チフス(Tick-borne Typhus Fever)、リケッチア痘症、キューガーデンズ紅斑熱(Kew Gardens Spotted Fever)、ノミ媒介性発疹チフス、地方病性発疹チフス(Endemic Typhus Fever)、都市チフス、白癬(Ringworm)、皮膚糸状菌症、白癬(Tinea)、白癬症(Trichophytosis)、微孢子虫症(Microsporosis)、いんきんたむし、みずむし、*Sporothrix schenckii*、二形性真菌、クリプトコッカス症およびヒストプラズマ症、良性表皮性サル痘(Benign Epidermal Monkeypox)、BEMP、サルヘルペスウイルス、サルB病(Simian B Disease)、C型嗜眠性脳炎、黄熱病、黒色嘔吐(Black Vomit)、ハンタウイルス肺症候群、韓国型出血熱、流行性腎症、流行性出血熱、出血性腎症性腎炎(Hemorrhagic Nephrosonephritis)、リンパ球性脈絡髄膜炎、カリフォルニア脳炎/ラクロス脳炎、アフリカ出血熱、ミドリザル病(Green or Vervet Monkey Disease)、恐水病、リッサ、感染性肝炎、流行性肝炎、流行性黄疸、麻疹(Rubeola)、麻疹(Morbilli)、ブタおよびウマインフルエンザ、家禽ペスト(Fowl Plague)、ニューカッスル病、ピロプラズマ症、トキソプラズマ症、アフリカ睡眠病、ガンビアトリパノソーマ症、ローデシアトリパノソーマ症、シャーガス病、シャーガス・マツア病(Chagas-Mazza Disease)、南アメリカトリパノソーマ症、*Entamoeba histolytica*、バランチジウム腸炎、クリプトスポリジウム症、ジアルジア鞭毛虫症、微孢子虫症(Microsporidiosis)、アニサキス症、旋毛虫症、住血線虫症、好酸球性髄膜炎または髄膜脳炎(*A. cantonensis*)、腹部住血線虫症(abdominal angiostrongylosis)(*A. costaricensis*)、鉤虫症(Uncinariasis)、アメリカ鉤虫症、鉤虫症(Hookworm Disease)、毛頭虫症、糸状虫症(Brugiasis)、トキソカラ症、腸結節虫症、糞線虫症、毛様線虫症、回虫症、裂頭条虫症、孤虫症、包虫症(Hydatidosis)、包虫症(Hydatid Disease)、*Echinococcus granulosus*、嚢胞性包虫症(Cystic hydatid disease)、条虫症、*Schistosoma*などが含まれるがこれらに限定されない。

### 【0303】

感染性病原体によって引き起こされる悪性疾患もまた、本発明のワクチン組成物を使用して処置され得る。かかる疾患の例には、EBVによって引き起こされるバーキットリンパ腫、ラウスレトロウイルスによって引き起こされるラウス肉腫、ヘルペスウイルス8型によって引き起こされるカボジ肉腫、HTLV-Iレトロウイルスによって引き起こされる成人T細胞白血病、またはHTLV-IIによって引き起こされるヘアリー細胞白血病、ならびに感染性因子およびウイルスによって引き起こされる多くの他の腫瘍および白血病が含まれるがこれらに限定されない。

### 【0304】

さらに、未知の病原体によって引き起こされる疾患、特に、悪性疾患または免疫学的疾患は、本発明のワクチン組成物を使用して処置または予防され得る。これらの疾患の非限定的な例は、白血病、例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、例えば、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、赤白血病、慢性白血病、例えば、慢性骨髄性白血病または顆粒球性白血病、慢性リンパ性白血病、真性赤血球増加症、セザリー細胞白血病(Sezary cell leukemia)、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、多発性骨髄腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、重鎖病、固形腫瘍、例えば、肉腫および癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫(endotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、カボジ肉腫、リンパ管内皮肉腫(lymphangi endotheliosarcoma)、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉

10

20

30

40

50

腫、結腸癌、膵がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーマ、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽腫、網膜芽細胞腫、菌状息肉症またはパジェット様細網症を含む。

【0305】

一部の実施形態では、本発明の方法によって処置可能な感染性疾患は、慢性感染性疾患である。一部の実施形態では、本発明の方法によって処置可能な感染性疾患は、急性感染性疾患である。

10

【0306】

本発明の方法は、別々に、または治療レジメンもしくはは組合せ治療の一部として、ワクチン組成物を投与するステップを含み得る。用語「投与する (administer)」、「投与すること (administering)」、または「投与」とは、本明細書で使用する場合、形態にかかわらず、本発明のワクチン組成物を移植、吸収、摂取、注射または吸入することを指す。一部の実施形態では、単回投与の本発明のワクチン組成物が、本明細書に記載される方法にとって十分である。単一用量の本発明のワクチン組成物は、感染病原体に対する持続性の免疫応答、例えば、抗体媒介性および/または細胞媒介性免疫応答を生じ得る。他の実施形態では、ワクチン組成物は、例えばプライム - ブースト戦略で、複数回の投与で投与され得る。一部の実施形態では、先のプライミング免疫化で与えられる同じワクチンが、引き続きブースト免疫化に使用される。他の実施形態では、プライム - ブーストは、同じ抗原を含む異なる型のワクチンを用いて実施され得る。一部の実施形態では、本発明のワクチン組成物が時間ゼロにおいて投与され、第2の本発明のワクチン組成物が、一定期間、例えば、10 ~ 30日間、10 ~ 60日間または10 ~ 100日間の後に投与される。

20

【0307】

現在開発されているワクチンは通常、ワクチンが成功するために、複数回の免疫化を必要とする。小児科集団について、誕生後の最初の6カ月の間に3回与えられ、その後1歳時に4回目の用量が与えられ、4歳と6歳との間に最後のブーストが与えられるジフテリア・破傷風・百日咳 (DTP) ワクチンの場合のように、最大で5回の免疫化が必要とされ得る。さらに、人の一生を通じて10年毎のブーストが推奨される破傷風・ジフテリア (Td) ワクチンなど、ワクチンの一部は、完全な免疫化シリーズを既に受けた成人においてさえもさらなるブーストを必要とする。複数回の免疫化 (即ち、「プライム - ブースト」) が最も首尾よいワクチンについても重要であることが、十分に受け入れられている。この原理は、弱毒生ワクチン (例えば、経口ポリオワクチン)、不活化ワクチン (例えば、A型肝炎ワクチン)、組換えタンパク質サブユニットワクチン (例えば、B型肝炎ワクチン) および多糖ワクチン (例えば、Haemophilus Influenzae b型ワクチン) に当てはまる。しかし、本発明のワクチン組成物は、ほんの1回の単一の投与が、本明細書に記載される方法にとって十分であるという点で、既存のワクチンを超える明確な利点を有する。実際、実施例1に示されるように、単一用量の本発明のワクチン組成物は、長期免疫応答を首尾よく付与し、90日間の期間にわたる細菌チャレンジから、ワクチン接種したマウスを保護する。

30

40

【0308】

一部の実施形態では、1つまたは複数の本発明のワクチン組成物が、1つまたは複数の部位において被験体に投与される。好ましくは、各部位は、リンパ節またはリンパ節の群に流れる。一部の実施形態では、部位は、右腕、左腕、右大腿、左大腿、右肩、左肩、右胸、左胸、腹部、右臀部および左臀部からなる群より選択される。一部の実施形態では、部位は、扁桃、咽頭扁桃、虫垂およびパイエル板からなる群より選択されるリンパ組織の非被包性クラスターである、またはそれに流れる。一部の実施形態では、本発明のワクチン組成物は、脾臓に流れる部位に投与される。

【0309】

50

投与の任意の適切な経路、例えば、皮内 (intradermal)、皮下、静脈内、筋肉内または粘膜が、本発明の方法によって包含される。粘膜経路の投与には、経口、直腸、膣および経鼻投与が含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、経皮、皮内、皮下、経口、直腸、膣で、または吸入によって投与される。他の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体中に移植される。

#### 【0310】

ワクチン組成物が足場の形態である場合、被験体をワクチン接種する方法は、被験体において足場組成物を注射または移植するステップ、好ましくは皮下移植するステップを含む。ある特定の実施形態では、被験体をワクチン接種する方法は、被験体の解剖学的構造の1つまたは複数の領域において足場ワクチン組成物を移植または注射するステップを含み得る。

10

#### 【0311】

本明細書に開示される方法は、広範な被験体に適用され得る。一部の実施形態では、被験体は、哺乳動物、例えば、ヒト、胚、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、魚類、両生類、爬虫類、ヤギ、鳥類、サル、マウス、ウサギおよびラットである。他の実施形態では、被験体はヒトである。ある特定の実施形態では、被験体は胚である。

#### 【0312】

用語「処置する (treat)」または「処置すること (treating)」とは、本明細書で使用する場合、被験体が罹患している感染性疾患または状態を部分的または完全に軽減、阻害、好転および/または救済することを指す。一部の例では、処置は、被験体が疼痛または窮迫などを罹患している感染性疾患または状態の、継続した非存在を生じ得る。

20

#### 【0313】

一部の例では、処置方法は、被験体が罹患している感染性疾患または状態の予防または処置に必要とされる、単一の投与、複数回の投与および反復投与を含み得る。一部の例では、処置方法は、処置前、処置の間および/または処置後に、被験体における疾患のレベルを評価するステップを含み得る。一部の例では、処置は、被験体における疾患のレベルの減少が検出されるまで、継続し得る。

#### 【0314】

本明細書の方法は、所望のまたは記載された効果、例えば、被験体からの感染性病原体の排除を達成するための、有効量のワクチン組成物の投与を含み、それによって、感染性疾患を処置する。任意の特定の患者についての具体的な投薬量および処置レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食餌、投与の時間、排泄の速度、薬物の組合せ、疾患、状態または症状の重症度および過程、疾患、状態または症状に対する患者の素因、ならびに処置をする医師の判断を含む種々の因子に依存する。

30

#### 【0315】

投与後、被験体は、感染性疾患のレベルを検出、評価または決定するために評価され得る。一部の例では、処置は、被験体における感染性疾患のレベルの変化、例えば低減が検出されるまで、継続し得る。

#### 【0316】

患者の状態の改善、例えば、被験体における疾患のレベルの変化、例えば減少の際に、維持用量の本発明のワクチン組成物が、必要に応じて投与され得る。引き続き、投薬量もしくは投与の頻度またはそれら両方が、改善された状態が保持されるレベルまで、症状の関数として低減され得る。しかし、患者は、疾患症状の任意の再発の際に、長期の間欠的処置を必要とし得る。

40

#### 【0317】

一部の実施形態では、本発明のワクチン組成物の有効量は、感染性疾患もしくは状態を有する被験体においてその感染性疾患もしくは状態の重症度を低減させるのに十分な量、またはその1つもしくは複数の症状の重症度を低減もしくは好転させるのに十分な量、または感染性疾患もしくは状態の進行を予防するのに十分な量、または本発明のワクチン組

50

成物と同時発生的に、その前にもしくはその後投与される別の治療もしくは治療剤の治療効果（複数可）を増強もしくは改善するのに十分な量である。

【0318】

感染性疾患の症状は、当業者に周知である。感染性疾患の例示的な徴候および症状には、発熱、下痢、疲労、筋痛、咳、鼻水、充血した目および涙目、疼痛、窮迫、食欲の喪失、悪心、腹部不快感、脱力、体重減少、ならびに発疹が含まれるがこれらに限定されない。

【0319】

一部の実施形態では、本発明のワクチン組成物の有効量は、本発明のワクチン組成物の病原体または病原体断片のうち1つまたは複数に対する抗体分泌性B細胞または細胞傷害性T細胞媒介性の免疫応答を生じさせるのに十分な量である。本発明のワクチン組成物が免疫応答を惹起する能力は、当業者にとって利用可能な任意の慣用的な方法を使用して決定され得る。一部の実施形態では、各組成物の有効量は、被験体において、例えば、混合リンパ球T細胞アッセイによって測定される細胞傷害性T細胞応答を生じさせるのに十分な量である。

10

【0320】

一部の実施形態では、被験体に投与される、または被験体の特定の部位において投与されるワクチン組成物の有効量は、1ピコグラム～1000マイクログラムの、組成物の1つまたは複数の病原体または病原体断片を送達する量である。

【0321】

一部の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、約1pg～約1000μgである。一部の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、1μg～100μg、1μg～200μg、1μg～300μg、1μg～400μg、1μg～500μg、1μg～600μg、1μg～700μg、1μg～800μgまたは1μg～900μgである。一部の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、1μg～10μg、1μg～20μg、1μg～30μg、1μg～40μg、1μg～50μg、1μg～60μg、1μg～70μg、1μg～80μgまたは1μg～90μgである。一部の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、1pg～100μg、1pg～90μg、1pg～80μg、1pg～70μg、1pg～60μg、1pg～50μg、1pg～40μg、1pg～30μg、1pg～20μgまたは1pg～10μgである。他の実施形態では、病原体または病原体断片の量は、10pg～1μg、20pg～1μg、30pg～1μg、40pg～1μg、50pg～1μg、60pg～1μg、70pg～1μg、80pg～1μg、90pg～1μg、100pg～1μg、1000pg～1μgである。

20

30

【0322】

本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症を処置するための方法もまた提供する。これらの方法は、本明細書に記載される足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を投与し、それによって、被験体において病原体感染症を処置するステップを含む。

【0323】

別の態様では、本発明は、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種する方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載される足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を投与し、それによって、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するステップを含む。

40

【0324】

一態様では、本発明は、それを必要とする被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置する方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載される足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を投与し、それによって、被験体において抗生物質耐性細菌感染症を処置するステップを含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、被験体における抗生物質耐性細菌に対して特異的である。

50

## 【0325】

別の態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体において病原体のレベルを減少させる方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載される足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を投与し、それによって、被験体において病原体のレベルを減少させるステップを含む。一部の実施形態では、病原体のレベルは、被験体の臓器において減少される。一部の実施形態では、臓器は、肺、肝臓、腎臓および脾臓からなる群より選択される。

## 【0326】

一態様では、本発明は、病原体感染症を有する被験体の生存率を増加させる方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載される足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を投与し、それによって、被験体の生存率を増加させるステップを含む。

10

## 【0327】

別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載される足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する窮迫のレベルを低減させるステップを含む。

## 【0328】

さらなる態様では、本発明は、それを必要とする被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させる方法を提供する。これらの方法は、本明細書に記載される足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を投与し、それによって、被験体において病原体感染症と関連する疼痛のレベルを低減させるステップを含む。

20

## 【0329】

一部の実施形態では、足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物は、被験体に同時に投与される。他の実施形態では、足場組成物は、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物とは別に、例えば、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物の前または後に、被験体に投与される。

## 【0330】

本発明は、ワクチンを産生する方法もまた提供する。これらの方法は、病原体またはその断片を含む試料を、オプソニンまたはレクチンと接触させるステップであって、オプソニンまたはレクチンが、試料中の病原体またはその断片に結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を形成する、ステップ；試料からオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を単離するステップ；およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を、被験体において免疫細胞を動員することが可能なバイオ薬剤と組み合わせ、それによって、ワクチンを産生するステップを含む。

30

## 【0331】

別の態様では、本発明は、ワクチンを産生する方法であって、病原体またはその断片を含む試料を、オプソニンまたはレクチンと接触させるステップであって、オプソニンまたはレクチンが、試料中の病原体またはその断片に結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を形成する、ステップ；試料からオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を単離するステップ；および単離されたオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を足場と組み合わせ、それによって、ワクチンを産生するステップを含む方法を提供する。

40

## 【0332】

さらに別の態様では、本発明は、ワクチンを産生する方法であって、オプソニンまたはレクチンを被験体に投与するステップであって、オプソニンまたはレクチンが、被験体由来の病原体またはその断片に結合することが可能であり、それによって、オプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を形成する、ステップ；被験体からオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を単離するステップ；および単離されたオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を足場と組み合わせ、それによって、ワクチンを産生するス

50

テップを含む方法を提供する。

【0333】

一部の実施形態では、病原体は、*in vivo*の被験体に由来する。他の実施形態では、病原体は、*in vitro*培養物、微生物溶解物、粗製溶解物または精製された溶解物に由来する。ある特定の実施形態では、病原体は合成病原体である。

【0334】

一部の実施形態では、病原体は、病原体関連分子パターン(PAMP)を含む。一部の実施形態では、PAMPは、病原体断片、病原体デブリ、病原体核酸、病原体リポタンパク質、病原体表面糖タンパク質、病原体膜構成要素、および病原体から放出される構成要素からなる群より選択される。

【0335】

V.キット

本発明は、病原体感染症に対して被験体をワクチン接種するためのキットもまた提供する。かかるキットは、本明細書に記載される組成物を含み得る。かかるキットはまた、本明細書に記載される方法の遂行を促進し得る。

【0336】

一態様では、キットは、本発明のワクチン組成物およびワクチン組成物を被験体に投与するための指示を含む。一部の実施形態では、ワクチン組成物は、無菌容器中に事前包装される。

【0337】

別の態様では、キットは、本発明の足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物、ならびに足場組成物およびオプソニン結合またはレクチン結合病原体構築物を被験体に投与するための指示を含む。一部の実施形態では、足場組成物またはオプソニン結合もしくはレクチン結合病原体構築物は、無菌容器中に事前包装される。足場組成物またはオプソニン結合もしくはレクチン結合病原体構築物は、異なる無菌容器中または同じ無菌容器中に事前包装され得る。

【0338】

各容器中の組成物は、例えば、無菌食塩水、デキストロース溶液もしくは緩衝溶液、または他の薬学的に許容される無菌流体と組み合わせた、薬学的に許容される溶液の形態であり得る。あるいは、組成物は、凍結乾燥または乾燥され得る。キットは、任意選択で、注射目的のために溶液を形成するために組成物を再構成するために、別々の容器中に、好ましくは無菌の、薬学的に許容される溶液(例えば、食塩水、デキストロース溶液など)をさらに含む。

【0339】

本発明のキットは、本発明の方法を実施するために有用なさらなる構成要素を任意選択で含み得る。キットは、好ましくは無菌形態で包装された、投与のための1つもしくは複数の再利用可能なもしくは使い捨てのデバイス(複数可)(例えば、シリンジ、針、ディスペンシングペン(dispensing pen))、および/または包装されたアルコールパッドを含み得る。

【0340】

ある特定の実施形態では、キットには、本発明の方法の遂行を記載する指示材料が提供され得る。キットは、臨床医または患者によるワクチン組成物の投与または送達のための指示を含み得る。別の実施形態では、キットは、ワクチン組成物の適切な貯蔵および取り扱いのための指示を含み得る。

【0341】

本発明は、決して限定を意図しない以下の実施例によってさらに示される。本発明を通じて引用された全ての参考文献、特許および公開された特許出願の全内容ならびに図面は、本明細書で参照によって本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0342】

10

20

30

40

50

## (実施例1 感染症ワクチン研究)

## FcMBLビーズの調製

磁性FcMBLビーズを使用して、病原体または病原体断片、例えば、病原体関連分子パターン(PAMP)を捕捉した。簡潔に述べると、1 $\mu$ Mのストレプトアビジンコーティングした超常磁性ビーズ(Dynal、Life Technologies)を、FcMBLとカップリングさせた。FcMBLは、操作されたアミノ-オキシビオチン部位を有する、ヒトIgGのFc領域に融合されたマンノース結合性レクチン(MBL)の炭水化物認識ドメイン(CRD)からなる、操作されたレクチンである。FcMBL融合タンパク質を、FcMBLのFc領域の末端のアミノ-オキシビオチンを使用して、ビーズ上に配向させた。500nm Ademtech超常磁性ビーズなどの他のビーズは、FcMBLへのカップリングについて試験されており、病原体または病原体断片の捕捉のために使用されている。ストレプトアビジンなしのビーズへのFcMBLの直接的カップリングもまた試験し、病原体捕捉に役立つことが示された。ワクチン生成に使用されるビーズの最終濃度は、5mg/mLであった。

10

## 【0343】

## 病原体試料の調製

ワクチンのための病原体は、任意の感染症から単離され得る。例えば、病原体は、PAMP調製のために培養され得る。あるいは、PAMPは、血液試料から直接捕捉され得る。本研究の実験は、小児脊髄膜炎から単離された病原性RS218 E. coliのMDR株を使用して実施した。RS218は、血清型O18ac:H7:K1を有する。

20

## 【0344】

RS218 E. coliを、0.5McF(1e8CFU/mL)になるまで、10%グルコースを補充したRPMI培地中で増殖させた。FcMBL捕捉に干渉し得るまたはワクチン生成を損ない得る酵母抽出物および他の構成要素を回避するために、RPMI培地を使用した。十分な細菌(各足場について最低でも1mLの細菌溶液)を、1mg/mLのセフェピム(Cefipime)および500 $\mu$ g/mLのアミカシンで24時間処理した。細菌の完全な死滅を、終夜プレーティングすることによって確認し、ここで0CFUを検出した。

## 【0345】

RS218の細胞壁病原体関連分子パターン(PAMP)を、バイオ脾臓(biospleen)透析様治療デバイスと組み合わせて、FcMBLでコーティングした磁性オプソニンを使用して捕捉した。次いで、捕捉されたRS218を、in vivoマウスモデル研究のために、CpGおよびGM-CSFアジュバントの存在下または非存在下でPLGA足場を使用する治療的ワクチン中に含めた。

30

## 【0346】

FcMBLによって捕捉されたPAMPは、RS218の炭水化物含有膜構成要素または断片、例えば、プレブ、小胞またはLPSであった。FcMBLによって捕捉されたPAMPを定量化するために、検量線を、真菌MBL標的であるマンナンを使用して生成した(図2)。簡潔に述べると、1 $\mu$ MのFcMBLでコーティングした超常磁性ビーズを使用して、緩衝液またはドナー全血のいずれか中のマンナンを捕捉した。マンナンの段階希釈物を、FcMBLビーズと混合し、ELISAによって定量化した。RS218細胞壁断片を、検量線の補間によって、MBL結合病原体関連分子パターン(mPAMP)として定量化した(図3)。RS218細菌について、25 $\mu$ L/mLのビーズ上の15ng/mLのPAMPを、引き続くワクチン生成のために選択した。

40

## 【0347】

## FcMBL-RS218 PAMPビーズの調製

抗生物質処理したRS218細菌のPAMP定量化に基づいて、250 $\mu$ Lのビーズ(5mg/mL)を、10mLの希釈された死滅細菌溶液(15ng/mLのPAMPと等価)に添加し、20分間インキュベートした。ビーズを、磁気によって除去し、TBST 5mM Ca<sup>++</sup>中で一回洗浄し、ワクチン生成のために10mLのTBST 5mM

50

C a <sup>+</sup> 中に再懸濁した。生細菌の非存在を、プレーティングすることによって再確認した (0 C F U)。試料を - 8 0 で貯蔵した。

【 0 3 4 8 】

捕捉された R S 2 1 8 細胞壁断片の量を、F c M B L E L I S A を使用して、M B L 結合病原体関連分子パターン ( m P A M P ) として定量化した ( 図 4 )。捕捉前および捕捉後の抗生物質処理した R S 2 1 8 溶液をスクリーニングして、R S 2 1 8 中の m P A M P の量が F c M B L ビーズによる処理の際と同じかどうかを決定した。1 0 0 μ L の R S 2 1 8 試料を試験した。図 4 に示されるように、F c M B L ビーズによって捕捉された R S 2 1 8 は、ビーズなしの対照 ( R S 2 1 8 ビーズ前試料 ) と比較した場合、類似の量の m P A M P を有した。

10

【 0 3 4 9 】

E D T A 対照を、m P A M P と F c M B L ビーズとの間の特異的結合を示唆する、F c M B L ビーズによる m P A M P 捕捉のカルシウム依存性を実証するために含めた。内毒素捕捉もまた、捕捉前および捕捉後の抗生物質処理した R S 2 1 8 溶液の比較によって定量化した ( 表 1 )。

【 表 1 】

表1. FcMBLビーズによって捕捉された内毒素の定量化

	内毒素単位(EU/ml)
RS218 ABX ビーズ前	3290
ビーズ後上清	1300

20

【 0 3 5 0 】

P L G 足場および F c M B L 捕捉された R S 2 1 8 を使用したワクチンデバイスの調製  
研究で使用したワクチンデバイスは、W D V A X 臨床試験に基づいて標準的な P L G 黒色腫足場のために開発されたプロトコールに従って製造した。F c M B L ビーズを、黒色腫腫瘍溶解物の取込みと同様に、足場中に取り込んだ。

【 0 3 5 1 】

本研究で使用した P L G スフェアは、3 0 μ m のポリ ( 乳酸 - c o - グリコール酸 ) ( P L G A ) スフェアであった。対照偽デバイスのために、1 8 0 m g のブランク P L G スフェアを、1 . 3 g のふるいにかけたスクロース ( 2 5 0 ~ 4 0 0 μ m ) と混合した。得られた混合物を秤量し、等量を、1 0 個の対照偽デバイスの製造を可能にするために量り分けた。

30

【 0 3 5 2 】

ビーズ / 病原体デバイス ( P L G 足場および F c M B L 捕捉された R S 2 1 8 ) のために、1 8 0 m g のブランク P L G スフェアを、F c M B L 捕捉された R S 2 1 8 細胞壁断片の懸濁物 1 0 m l に添加し、完全に混合し、凍結させ、およそ 7 日間凍結乾燥させた。凍結乾燥した粉末 ( 3 0 4 m g ) を、1 . 3 g のふるいにかけたスクロース ( 2 5 0 ~ 4 0 0 μ m ) と混合した。得られた混合物を秤量し、等量を、1 0 個のビーズ / 病原体デバイスの製造を可能にするために量り分けた。

40

【 0 3 5 3 】

完全ワクチン組成物のために、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F ) を有する 1 8 0 m g の P L G スフェアを、F c M B L 捕捉された R S 2 1 8 細胞壁断片の懸濁物 1 0 m l に添加し、完全に混合し、凍結させ、およそ 7 日間凍結乾燥させた。凍結乾燥した粉末 ( 3 1 0 m g ) を、1 . 3 g のふるいにかけたスクロース ( 2 5 0 ~ 4 0 0 μ m ) および 3 0 0 m g の C p G と混合した。C p G を、ポリエチレンイミン ( P E I ) を使用して凝縮した。得られた混合物を秤量し、等量を、1 0 個のワクチン組成物の製造を可能にするために量り分けた。

【 0 3 5 4 】

ワクチン組成物を作製するために、適切な量の凍結乾燥した粉末を、8 m m 直径のダイ中に配置し、液圧プレスを使用して 1 5 0 0 p s i の下で形成した。形成されたら、組成

50

物を、800 psiのCO<sub>2</sub>への終夜曝露によって圧力チャンバー中で発泡させ、その後迅速に圧力開放した。全ての組成物を、動物移植の用意ができるまで、-20 で貯蔵した。

#### 【0355】

PLG足場およびFcMBL捕捉されたE. cloacaeを使用したワクチンデバイスの調製

E. cloacaeの調製を、E. coli RS218について上記で列挙したものと同一方法を使用して実施した。簡潔に述べると、E. cloacaeを、1e8 CFU/mLになるまで増殖させ、セフェピム(1 mg/mL)およびアミカシン(500 μg/mL)で処理し、病原体の完全な死を、プレーティングすることによって確認する。PAMPを、1 μMのFcMBLビーズを使用して捕捉し、FcMBL ELLISAによって定量化する(Cartwrightら EBioMedicine 9巻(2016年)217~227頁)。次いで、PAMPを含むビーズを、PLG足場中に取り込む。

10

#### 【0356】

PLGAワクチン足場の製造のために、被包されたGM-CSF(9 μg)を含むPLGマイクロスフェア18 mgを、15 PAMPを含む溶液と、均一な粉末が達成されるまで混合し、次いで、液体N<sub>2</sub>を使用して凍結させ、100ミリトル未満で終夜凍結乾燥させた。得られた粉末を、デバイス圧縮および高圧CO<sub>2</sub>発泡(7~900 PSI)の前に、30 mgのCpGおよび130 mgのスクロースと完全に混合した。得られたデバイスを、移植前に3時間にわたってWFI中で浸出させた。

20

#### 【0357】

MPS足場およびFcMBL捕捉されたRS218を使用したワクチンデバイスの調製  
FcMBL捕捉されたRS218ビーズの調製は、上記と同じである。MPSワクチン足場の製造のために、3 μgのGM-CSF、10 mgのCpG、および15 PAMPを含む溶液を、10 mgのMPS上にロードし、回転ミキサーを使用して室温で終夜、しっかりと混合した。次いで、MPSを凍結乾燥させ、注射前に注射用水(WFI)中で再構成した。

#### 【0358】

PLG足場ワクチン接種は、致死的なRS218感染症からマウスを保護する  
ワクチン組成物の有効性を研究するために、マウスを、ワクチン組成物で最初に免疫化し、次いで、致死用量未満のRS218細菌でチャレンジした。具体的には、磁性FcMBLビーズを使用して捕捉されたRS218を、CpGおよびGM-CSFアジュバントと共にPLG足場中に取り込んで、完全ワクチン組成物を生成した(図5A~5B)。FcMBLビーズは、PLG足場中の穴および空洞の至るところに、明らかに目に見えて分散された(図5B)。次いで、ワクチン組成物を、マウス中に皮下移植した。足場単独を含む偽デバイスを、陰性対照として使用した。FcMBLビーズによって捕捉されたRS218がいずれのアジュバントもなしにPLG足場中に取り込まれたビーズ/病原体デバイスもまた、アッセイに含めた。10匹のマウスを各処置群に含めた。

30

#### 【0359】

免疫化の21日後、マウスを、48時間にわたる腹腔内注射による高い致死用量未満のRS218(マウス1匹当たり5e6 CFU)でチャレンジした。マウスを、感染の12時間後または臨床状態が要求する場合にはそれよりも早く、人道的に屠殺した。人道的エンドポイントは、臨床スコアが2/5に低下したとき、または動物が回復しなかったとき、もしくは看護によって軽減されない重症の疼痛および窮迫を経験したときに発生した。

40

#### 【0360】

生存曲線アッセイ

生存率を、RS218感染マウスにおいてモニタリングした。図6に実証されるように、完全ワクチン組成物(FcMBLビーズ捕捉されたRS218およびGM-CSF/CpGを有するPLG足場)およびビーズ/病原体デバイス(FcMBLビーズ捕捉された

50

RS218を有するがGM-CSF/CpGを有さないPLG足場)で処置したマウスは、偽デバイス(足場単独)で処置したマウスよりも長い生存時間を経験した。完全ワクチン組成物で免疫化した場合、10匹のマウスのうち9匹が、48時間後に生存した。比較として、偽デバイスを受けているマウスの50%が、致死用量未満のRS218細菌による注射の約10時間後に死亡し、ビーズ/病原体デバイスで免疫化したマウスの半分が、20時間後に死亡した。これらの結果は、GM-CSFおよびCpGなどのアジュバントの添加が、ワクチン組成物の有効性を増強し、増加した生存時間を生じたこと、ならびにFcMBL捕捉された病原体およびアジュバントの両方が保護的ワクチン接種に必要であったことを示唆した。

#### 【0361】

##### 臓器病原体計数

RS218感染マウスにおける選択された臓器内の病原体負荷を定量化するために、臓器培養物を、無菌様式で収集し、機械的破壊によって加工処理し、プレーティングした。簡潔に述べると、無菌様式で回収した臓器を、ビーズミルチューブに添加した。1mLの無菌食塩水を、ビーズおよび臓器を含む各チューブに添加した。各チューブを秤量し、各チューブを、1秒当たり30回の頻度で5分間ビーズミルした。液化した臓器を、1:100および1:10,000に滴定した。未希釈、1:100および1:10,000の臓器試料を、ヒツジ血液寒天上にらせん状にプレーティングし、37℃で終夜増殖させ、病原体負荷を決定した。感染マウスにおける臓器病原体計数は、表2に記載した。図7Aは、病原体の全体的力価が、完全ワクチン組成物を受けているマウスにおいて2.5~3.5 log有意に低減されたが( $p = 0.0021 \sim 0.0057$ )、ビーズ/病原体デバイスおよび偽対照を受けているマウスについては統計的に有意な差異が観察されなかったことを実証している。同様の結果が、個々の臓器中の病原体負荷について観察された。図7Bに実証されるように、肺、肝臓、腎臓および脾臓中のRS218のレベルは全て、完全ワクチン組成物(FcMBLビーズ捕捉されたRS218およびGM-CSF/CpGを有するPLG足場)を受けているマウスにおいて有意により低かったが、ビーズ/病原体デバイスを受けているマウスは、対照マウスと類似のレベルの病原体を有し、これは、GM-CSFおよびCpGなどのアジュバントの添加が、ワクチン組成物の有効性を増強し、保護的ワクチン接種に必要であったことをさらに示唆している。

10

20

## 【表 2】

表2. 感染マウスにおける臓器病原体計数

足場	肺	肝臓	腎臓	脾臓	時間 (時間)	
マウス 4-1	1.32E+07	8.93E+08	3.11E+08	4.68E+08	8	
マウス 4-4	1.00E+07	1.82E+08	3.54E+07	4.47E+08	8	
マウス 6-3	3.07E+07	3.63E+07	1.68E+07	3.86E+07	11	
マウス 2-2	3.86E+07	1.19E+09	1.53E+09	7.87E+08	24	
マウス 2-5	2.61E+09	1.26E+09	6.24E+08	1.45E+09	24	10
マウス 3-3	1.59E+09	1.76E+09	1.24E+09	3.11E+09	12	
マウス 1-4	2.27E+06	3.16E+08	1.86E+07	2.71E+07	22	
マウス 1-1	3.27E+03	8.24E+08	8.27E+03	8.24E+03	48	
マウス 5-2	2.23E+07	1.35E+08	3.96E+08	4.16E+07	36	
マウス 5-5	7.25E+07	5.33E+04	2.38E+05	9.77E+04	48	
<b>足場 &amp; FcMBL/RS218</b>						
マウス 4-2	2.36E+07	7.07E+08	9.52E+08	2.66E+08	9	
マウス 3-1	2.83E+06	2.69E+07	1.35E+08	5.11E+08	11	20
マウス 5-3	2.41E+07	5.36E+08	1.36E+09	8.28E+08	11	
マウス 6-4	3.18E+08	3.99E+06	3.59E+06	9.89E+06	11	
マウス 2-3	2.22E+07	2.95E+08	2.58E+07	3.11E+07	22	
マウス 3-4	6.04E+08	1.43E+09	4.55E+08	1.59E+09	22	
マウス 1-5	8.22E+06	1.38E+07	3.34E+07	3.95E+07	11	
マウス 1-2	1.72E+09	7.34E+08	1.19E+08	1.21E+09	12	
マウス 4-5	8.40E+02	1.96E+04	1.88E+03	1.65E+03	48	
<b>足場 &amp; FcMBL/RS218 &amp; GM-CpG</b>						
マウス 6-5	2.30E+06	2.24E+07	1.87E+07	9.59E+07	11	30
マウス 1-3	7.18E+04	3.57E+08	7.75E+03	3.97E+03	48	
マウス 2-1	5.83E+06	5.43E+04	3.86E+03	7.08E+03	48	
マウス 2-4	3.47E+04	9.00E+04	4.17E+03	5.91E+03	48	
マウス 3-2	2.77E+04	1.62E+04	5.75E+03	4.02E+03	48	
マウス 3-5	1.82E+03	5.92E+03	9.37E+03	2.10E+03	48	
マウス 4-3	5.41E+02	7.98E+02	9.22E+02	2.62E+03	48	
マウス 5-1	8.23E+05	1.80E+04	7.32E+03	4.89E+04	48	
マウス 5-4	3.63E+04	1.59E+05	1.07E+04	6.56E+04	48	
マウス 6-2	1.07E+03	1.06E+03	5.24E+02	1.57E+03	48	40

## 【 0 3 6 2 】

F c M B L 捕捉された R S 2 1 8 を用いたワクチンと R S 2 1 8 溶解物を用いたワクチンとの間の比較

完全ワクチン組成物の観察された保護効果が、F c M B L ビーズなしに R S 2 1 8 の溶解物で再現できるかどうかを決定するために、F c M B L 捕捉された R S 2 1 8 断片または R S 2 1 8 溶解物全体単独のいずれかを含む、C p G / G M - C S F を有する P L G ワクチン足場を調製した。

## 【 0 3 6 3 】

マウスを、3つの処置群に分け、P L G 足場を21日間にわたって皮下移植した。群1 ( n = 1 0 ) は偽デバイス ( 足場および C p G / G M - C S F ) を受け、群2 ( n = 1 0

)は、捕捉されたRS218断片を有するFcMBLピーズを含む、CpG/GM-CSFを有する足場を受け、群3(n=10)は、RS218溶解物全体を含む、CpG/GM-CSFを有する足場を受けた。同量のRS218を、群2および3において使用した。

#### 【0364】

免疫化の21日後、マウスを、腹腔内注射による致死用量のRS218(20時間の時点で90%致死用量(LD90)を有する)でチャレンジし、48時間追跡した。図8に示されるように、群2および群3のワクチン組成物を受けているマウスは共に、RS218感染症に対して保護され、偽対照を受けているマウスと比較した場合、延長された生存時間を有した。群2のワクチン組成物を受けている10匹のマウスのうち9匹、および群3ワクチン組成物を受けている10匹のマウスのうち10匹が生存したが、偽対照を受けている10匹のマウスのうち9匹は、過剰な疼痛および苦痛を回避するために、約12時間の時点において安楽死させた。

10

#### 【0365】

臓器病原体計数からの結果は、捕捉されたRS218断片(群2)またはRS218溶解物全体(群3)のいずれかを有するFcMBLピーズを含むワクチン組成物が、RS218感染症からマウスを保護するのに有効であったことをさらに示唆した。図9は、群2および群3のワクチン組成物を受けているマウスが共に、偽ワクチン接種した群1のマウスよりも、臓器中に有意に少ない病原体を有したことを実証した。群2のマウスについて、CFU/g力価は、肺、腎臓、脾臓において4~6log低下し、肝臓において約2log低下した。群3のマウスについて、CFU/g力価は、肺、肝臓、腎臓および脾臓において3~4log低下した。したがって、大部分の臓器、即ち、肺、腎臓および脾臓におけるRS218のレベルは、肝臓を唯一の例外として、群3のマウスと比較した場合、群2からのワクチン接種したマウスにおいてさらに低減された。

20

#### 【0366】

これらの結果は、細菌溶解物およびFcMBLピーズ捕捉された細菌断片の両方が、機能的ワクチン組成物を生成するため、および感染の致死チャレンジからマウスを保護するために、PLG足場と組み合わせて使用され得ることを示している。しかし、浸出する溶解物および膿瘍の形成などの副作用は観察されなかったため、FcMBLピーズ捕捉された病原体断片を有するワクチン組成物は、細菌溶解物の直接的使用を超える顕著な利点を示した。

30

#### 【0367】

図10Cに示されるように、有意な内毒素漏出が、RS218溶解物全体を含むPLGワクチン足場を移植したマウス(群3)において観察されたが、FcMBL捕捉されたRS218断片を含むPLGワクチン足場は、かかる漏出を実証しなかった(群2)。さらに、48時間の屠殺の時点で、大きい膿瘍の形成が、群3のマウスにおいて足場の周囲で観察され、この足場は、癒着から分離できなかった(図11C)。対照的に、群2のマウス中のワクチン組成物は、腐食の徴候をほとんど伴わずに、大部分はインタクトできれいであり(図11B)、群1の対照マウスは、免疫反応の徴候がないインタクトな足場を有した(図11A)。ワクチン接種の28日後、偽ワクチン(群1)、および捕捉されたRS218断片を有するFcMBLピーズを含むワクチン組成物(群2)はなおも存在したが、RS218溶解物がPLG足場中に直接取り込まれた場合(群3)、強い局所的炎症反応が存在し、足場は分解し、これらのマウスは、ワクチン部位において膿瘍を有した。

40

#### 【0368】

PLGワクチン足場からのCpGおよびGM-CSF漏出のレベルもまた定量化し、3つの処置群間で比較した。図10Aおよび10Bは、CpGおよびGM-CSF漏出について有意な差異が観察されなかったことを実証した。

#### 【0369】

したがって、細菌溶解物およびFcMBLピーズ捕捉された細菌断片を含むワクチン組成物は共に、細菌感染症の致死チャレンジからマウスを保護することが示されたが、Fc

50

M B L ビーズ捕捉された病原体断片を有するワクチン組成物は、ワクチン組成物の有効性を損なうことのない、より安全でより制御された局在化された選択肢を提示した。

【 0 3 7 0 】

F c M B L 捕捉された病原体を有するワクチン組成物の交差反応性

本発明のワクチン組成物が異なる種の病原体に対して使用できるかどうかを決定するために、C p G / G M - C S F および F c M B L 捕捉された E . c l o a c a e 溶解物を含む P L G ワクチン足場を、上記で列挙したものと同一方法を使用して調製した。簡潔に述べると、E . c l o a c a e を、1 e 8 C F U / m L になるまで増殖させ、セフェピム ( 1 m g / m L ) およびアミカシン ( 5 0 0 μ g / m L ) で処理し、病原体の完全な死を、プレティングすることによって確認する。P A M P を、1 μ M の F c M B L ビーズを使用して捕捉し、F c M B L E L L e c S A によって定量化する。次いで、P A M P を含むビーズを、P L G 足場中に取り込む。

10

【 0 3 7 1 】

マウスを、腹腔内注射による致死用量の R S 2 1 8 ( 2 0 時間の時点で L D 9 0 を有する ) でチャレンジした。E . c l o a c a e および E . c o l i は共に、腸内細菌科目のメンバーである。図 1 2 A に示されるように、E . c l o a c a e 溶解物でコーティングした F c M B L ビーズを有する P L G - G M C S F / C p G の予防的ワクチンは、9 6 時間の研究の最後まで、R S 2 1 8 チャレンジから 7 8 % のマウスを保護したが、G M - C S F 動員および C p G アジュバントのみを有する P L G 足場 ( F c M B L ビーズおよび細菌溶解物なし ) は、9 6 時間の時点で 2 0 % の動物しか保護しなかった。G M - C S F / C p G および R S 2 1 8 溶解物でコーティングした F c M B L ビーズを含む P L G 足場のワクチンは、9 6 時間の研究の最後まで、R S 2 1 8 チャレンジから 1 0 0 % のマウスを保護した。

20

【 0 3 7 2 】

さらに、図 1 2 B は、病原体計数が、E . c l o a c a e 溶解物でコーティングした F c M B L ビーズを有する P L G - G M C S F / C p G のワクチンを受けているマウスにおいて低減されたことを示した。

【 0 3 7 3 】

これらの結果は、本発明のワクチン組成物が、所与の病原体の異なる種または株に対して標的化することが可能であり、したがって、既存のワクチンを超える顕著な利点を付与することが可能であることを実証している。

30

【 0 3 7 4 】

ワクチン組成物の単一移植用量の長期効果

本発明のワクチン組成物が病原体に対する長期保護効果を付与できるかどうかを決定するために、マウスを、1 日目に、E . c o l i R S 2 1 8 溶解物でコーティングした F c M B L ビーズを有する P L G - G M C S F / C p G ワクチン組成物で最初に免疫化し、2 1 日目に致死用量未満の R S 2 1 8 細菌 ( 2 0 時間の時点で L D 9 0 ) でチャレンジし、6 0 日目および 9 0 日目に再チャレンジした。図 1 5 A に示されるように、ワクチン組成物を受けている全てのマウスは、9 0 日間よりも長く生存したが、対照マウスは、2 1 日目の R S 2 1 8 チャレンジの直後に死亡した。これらの結果は、ワクチン組成物が、感染病原体に対する長期保護効果を生じることが可能であり、単一用量のワクチン組成物が、少なくとも 9 0 日間にわたって感染被験体を保護できることを実証している。

40

【 0 3 7 5 】

ワクチン組成物の持続性の効果を確認するために、マウスを 1 日目にワクチン接種し、次いで、9 0 日目に、8 時間の時点で 9 0 % 致死投薬量よりも高い R S 2 1 8 用量でチャレンジした。図 1 5 B は、P L G ワクチン組成物を受けているマウスの 7 5 % が、R S 2 1 8 チャレンジの後、1 2 0 日間よりも長く生存したが、対照マウスがチャレンジの直後に死亡したことを示した。

【 0 3 7 6 】

M P S 足場ワクチン接種は、致死的な R S 2 1 8 感染からマウスを保護する

50

メソ多孔性シリカ(MPS)足場を含むワクチン組成物を生成した。MPSベースのワクチン組成物の有効性を研究するために、マウスを、ワクチン組成物で最初に免疫化し、次いで、致死用量未満のRS218細菌(36時間の時点でLD100)でチャレンジした。具体的には、FcMBL捕捉されたRS218断片を、CpGおよびGM-CSFアジュバントを有するMPS足場中に取り込んで、完全ワクチン組成物を生成した。次いで、ワクチン組成物をマウスに注射した。異なる用量の捕捉された病原体(3PAMP単位および15PAMP単位)を、FcMBLビーズ上にコーティングし、次いで、MPS-GM-CSF/CpG足場中に取り込んだ。15PAMP単位のRS218もまた、対照としてPLG足場中に取り込んだ。

#### 【0377】

図13に示されるように、GM-CSF/CpGおよび15PAMP単位を含むMPS足場は、21日間のチャレンジからマウスの90%を保護したが、3PAMP単位を含むMPS足場は、70%しか保護しなかった。GM-CSF/CpGおよび15PAMPでコーティングしたFcMBLビーズを含むPLG足場を受けている全てのマウスも、チャレンジを生存した。

#### 【0378】

別のセットのMPSベースのワクチンを、異なる病原体投薬量(7.5PAMP単位)を用いて調製した。図14は、GM-CSF/CpGおよび7.5PAMP単位を含むMPSワクチンが、96時間の研究の最後まで、RS218チャレンジ(10時間の時点でLD90)から90%のマウスを保護したことを示している(n=12)。しかし、偽ワクチンでワクチン接種したマウスは、50%しか細菌チャレンジを生存しなかった(n=6)。

#### 【0379】

結論として、これらの結果は、FcMBL捕捉された病原体をロードし、CpG/GM-CSFなどのアジュバントをロードしたPLGまたはMPS足場が、有効なワクチン組成物として機能でき、致死的な細菌感染症からマウスを保護できたことを実証した。これらのワクチン組成物で免疫化したマウスは、有意に延長された生存時間およびより低い臓器病原体計数を示した。FcMBLビーズ捕捉された病原体または病原体関連分子パターンを、ワクチン足場、例えば、PLGまたはMPS足場と組み合わせる能力は、感染性疾患の処置において大いに役立つ、全ての型の病原体に対する高い効力の病原体ワクチンの創出を可能にする。さらに、非感染性ワクチンの使用およびワクチン組成物からの病原体の漏出を防止する能力は、病原体毒素の漏出によって経験される重症の副作用を大きく低減させ、したがって、より安全でより制御されたワクチン組成物を生じる。さらに、本発明のワクチン組成物は、所与の病原体の異なる種または株に対して標的化すること、および感染病原体に対する長期保護効果を生じることが可能である。実際、単一用量の本発明のワクチン組成物は、90日間の期間にわたって、ワクチン接種したマウスを細菌チャレンジから保護できる。

#### 【0380】

これらのワクチン組成物および方法は、免疫の生成のために特定の病原体を*in vivo*で標的化する能力を実証し、明確な保護的免疫応答を生じたので、これらの結果は臨床的に重要であった。

#### 【0381】

(実施例2 ワクチン組成物の機構的分析)

さらなる実験を実施して、ワクチン組成物(FcMBL捕捉された病原体をロードし、CpG/GM-CSFなどのアジュバントをロードした、PLGまたはMPS足場)に關与する免疫応答の種類を決定した。具体的には、アッセイを実施して、本発明のワクチン組成物が細胞媒介性応答を媒介するか抗体媒介性応答を媒介するかを決定した。RS218感染に应答した、選択されたサイトカインのレベルならびに特異的IgG、例えば、IgG1およびIgG2aのレベルにおける変化を、ワクチン接種した動物において測定した。サイトカインのレベルにおける主要な変化は、ワクチン組成物が細胞媒介性応答を介

10

20

30

40

50

して主に作用することを示すが、I g Gレベルにおける顕著な変化は、抗体媒介性応答を示唆する。

【0382】

組織学研究を実施して、本発明のワクチン組成物が感染病原体に対する細胞媒介性免疫応答を惹起することが可能かどうかを決定した。マウスに、FcMBLビーズ捕捉されたRS218およびGM-CSF/CpGを有するPLG足場を移植したか、またはFcMBLビーズ捕捉されたRS218およびGM-CSF/CpGを有するMPS足場を注射した。偽および完全ワクチンを含んだ移植部位を、外植し、包埋し、切片化し、ヘマトキシリンエオシンで染色して、浸潤免疫細胞を同定した。図16に示されるように、対照PLG偽デバイスでは細胞は蓄積しなかったが、密な細胞浸潤が、PLG足場およびMPS足場の両方で観察され、これは、細胞媒介性応答がこれらのワクチン組成物によって開始されたことを示唆している。

10

【0383】

ワクチン組成物が感染病原体に対する抗体媒介性免疫応答を媒介するかどうかを決定するために、I g Gレベルを測定した。この分析は、抗RS218 PAMP I g GおよびI g M抗体を検出する血清ELISAを使用して実施した。96ウェルのマイクロプレートを、RS218溶解物でコーティングし、ブロッキングし、プレートを洗浄する。試料を、 $10^3 \sim 10^6$ の間で希釈し、次いで、室温でインキュベートする。HRPヤギ抗マウスI g G二次抗体コンジュゲートとのインキュベーションの前に、プレートを吸引および洗浄する。最後に、TMB基質を添加して酵素反応を引き起こし、インキュベートする。次いで、試料を、450nmの波長で分光光度計を使用して分析する。次いで、段階希釈物の結果が、抗体力価を確立するための慣習として使用される、0.5AUにおける光学密度を決定するために計算され得る。図17Aは、I g G力価が、ワクチン組成物を受けているマウスにおいて有意に増加し、I g Gレベルにおける増加が約90日間の期間にわたって持続したことを示している。図17Bは、ナイーブマウスと比較した場合、抗体力価が、ワクチン接種の21日後に $> 1 \log$ 増加したこともまた示しており、これは、長期抗体媒介性免疫応答がこれらのワクチン組成物によって惹起されたことをさらに示唆している。

20

【0384】

(実施例3 ワクチン接種は、複数の病原体感染症に対して保護する)

30

ワクチン接種は、Mycobacterium tuberculosis感染症からマウスを保護する

結核(TB)は、細菌Mycobacterium tuberculosis(MTb)によって引き起こされる感染性疾患である。結核は一般に、肺に影響するが、身体他の部分にも影響し得る。ほとんどのTB感染症は症状を有さない；この場合、これは潜伏結核として公知である。潜伏感染症の約10%が、未処置のままの場合、感染者の約半分を殺す活動性疾患へと進行する。FcMBLは、Mycobacterium tuberculosis(MTb)細胞壁のマンノシル化された構成要素、例えば、マンノースでキャップされたりポアラビノマンナン(ManLAM)およびホスファチジルイノシトールマンノシド(PIM)に結合できる(図18)。

40

【0385】

本発明のワクチン組成物が結核に対して保護するために使用され得るかどうかを決定するために、マウスを、単一用量の、GM-CSF/CpGおよびマンノースでキャップされたりポアラビノマンナン(ManLAM)溶解物でコーティングしたFcMBLビーズを含むMPSベースのワクチン組成物で免疫化した。図19は、単一用量のワクチン組成物が、ワクチン接種前のナイーブ動物よりも、LAM特異的I g Gの力価を約2~3log増加させたことを示している( $p < .001$ )。さらに、マクロファージ、CD4+T細胞および樹状細胞の量における有意な増加もまた、MPS足場内で観察され(図20)、これは、ワクチン接種したマウスにおいて細胞媒介性抗LAM免疫応答もまた生じたことを実証している。FACS分析のために細胞を調製するために、感染症ワクチン足場

50

由来の単細胞懸濁物を、コラゲナーゼIV (1 mg/ml) 中で37 °Cで20分間消化し、その後、70 µmメッシュを介して濾過することによって調製した。細胞ゲーティングのための脾臓対照を、70 µmメッシュを介してすりつぶし、赤血球をACK緩衝液 (150 mM NH<sub>4</sub>Cl、1 mM KHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>EDTA 0.1 mM) で溶解した。細胞を、Fcブロック (抗マウスCD16/32) で処理し、CD3eに対する抗体 (PE、BD Biosciences)、CD4に対する抗体 (PECY7、BD Biosciences)、CD8に対する抗体 (FITC、BD Biosciences) で染色した。フローサイトメトリーデータを、FlowJo (Tree Star) を使用して分析した。足場中のCD4<sup>+</sup>およびCD8<sup>+</sup>T細胞の数を、フロー分析からの細胞密度と組み合わせて血球計数器を使用することによって決定した。

10

## 【0386】

これらのデータは、本発明のワクチン組成物が、Mycobacterium tuberculosisを標的化することが可能であり、したがって、結核を処置することにおいて大きな可能性を有することを実証している。

## 【0387】

ワクチン接種は、他の病原体に対して保護する

FcMBLは、複数の病原体属を捕捉することが可能であるので、さらなる病原体、例えば、グラム陰性細菌 (E. coli RS218)、グラム陽性 (MRSA) LAM (Mycobacterium tuberculosis細胞壁構成要素)、真菌 (Candida albicans)、ウイルス (HIV gp120抗原) および寄生物 (Trichomonas vaginalis抗原) に対するワクチン組成物を生成した。

20

## 【0388】

各生存病原体を、適切な抗生物質で処理する。MRSAは、セフェピム (1 mg/mL) およびバンコマイシン (500 µg/mL) を使用して死滅させ、Candida albicansは、アンホテリシンB (1 mg/mL) を使用して死滅させる。FcMBL捕捉された病原体/抗原でコーティングしたビーズの調製は、セクション：病原体およびFcMBL-RS218 PAMPビーズの調製、に上記したものと同一である。

## 【0389】

図21Aは、FcMBLビーズを、ワクチン調製のための異なる量の病原体断片でコーティングしたことを示している。次いで、マウスを、単一用量の、GM-CSF/CpGおよび感染性微生物由来の試料でコーティングしたFcMBLビーズを含むMPSベースのワクチン組成物でワクチン接種した。図21Bは、LAM特異的IgGの力価が、全ての場合において、ワクチン接種前のナイーブ動物を超えて増加したことを示しており、これは、ワクチン組成物が、複数の病原体種を標的化し、それに対する免疫応答を媒介するために適切であったことを実証している。

30

## 【0390】

抗体媒介性免疫応答に加えて、ワクチン組成物は、標的化された病原体に対する細胞媒介性免疫応答を惹起することができた。ワクチン接種した動物の脾臓中の浸潤細胞のFACS分析は、ワクチン中に取り込まれたTrichomonas溶解物に対する細胞媒介性抗Trichomonas応答を実証した (図22)。対照脾臓 (ナイーブ) は、ワクチン接種した動物群よりも少ない、浸潤CD4<sup>+</sup>T細胞およびCD11c細胞を示した。

40

## 【0391】

(実施例4 FcSPD捕捉されたRS218を有するMPS足場ワクチン接種)

代替的レクチンを使用して、病原体を捕捉した。脂質とタンパク質との複雑な混合物である肺サーファクタントは、肺機能にとって必須である。サーファクタントタンパク質D (SPD) は、MBLと関連する別のコレクチン (コラーゲン領域を有するC型レクチン) である。SPDは、肺の宿主防御において重要な役割を有する。FcMBLに対して77%のタンパク質配列同一性を有するFcSPD融合タンパク質を生成した。FcSPD捕捉されたRS218ビーズの調製は、上記と同様である。

50

【0392】

図23に示されるように、FcSPDは、RS218 E.coliを結合することができ、MPS足場中に取り込まれた場合、FcSPD捕捉されたRS218もまた、ワクチン接種したマウスにおいて免疫反応を開始した。増加した抗体力価が、ワクチン接種したマウスにおいて観察され、これは、FcSPD捕捉された病原体を含むワクチン組成物もまた、感染病原体に対する免疫応答を媒介することが可能であったことを実証している。

【0393】

均等物

当業者は、単なる慣用的実験を使用して、本明細書に記載される発明の具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識し、またはそれを確認することができる。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。本出願を通じて引用した全ての参考文献、特許および公開された特許出願の内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

10

【図1】

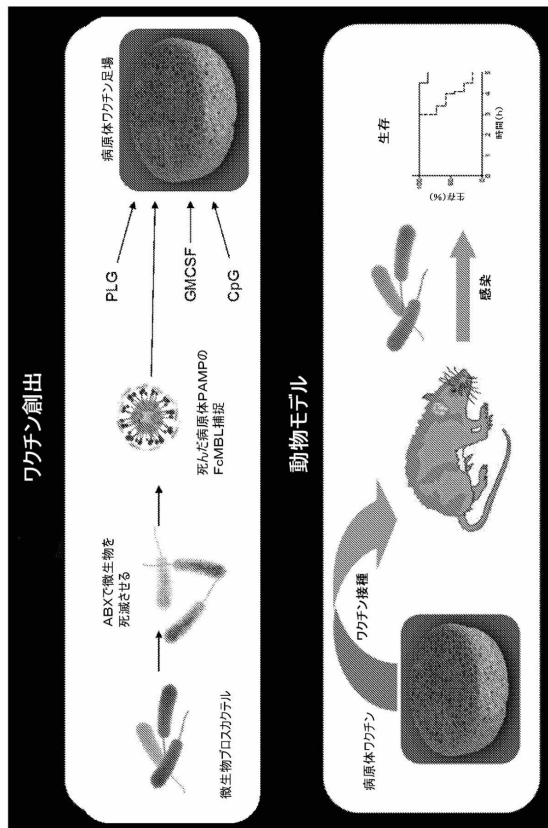


Figure 1

【図2】

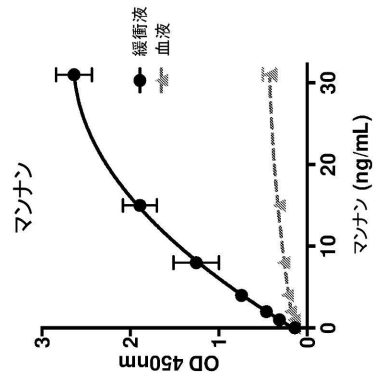


Figure 2

【 図 3 】

FcMBL ELISAによる、*E. coli* RS218(1mg/mL)のセフェゾラムおよび500 μg/mLのアミカシリンで終夜処理した1 μM FcMBL捕捉の検出

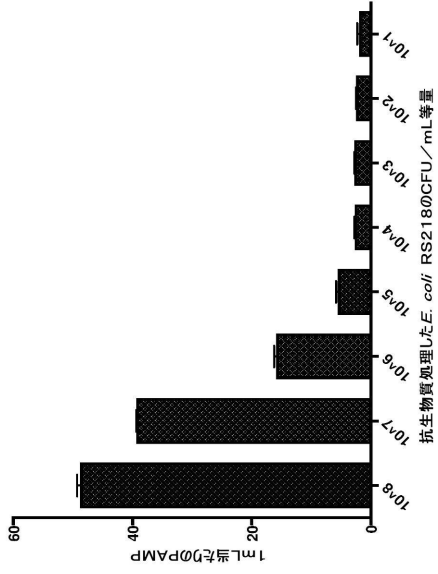


Figure 3

【 図 4 】

ワクチン作製のための*E. coli* RS218、FcMBL ELISAによる定量化 20160330

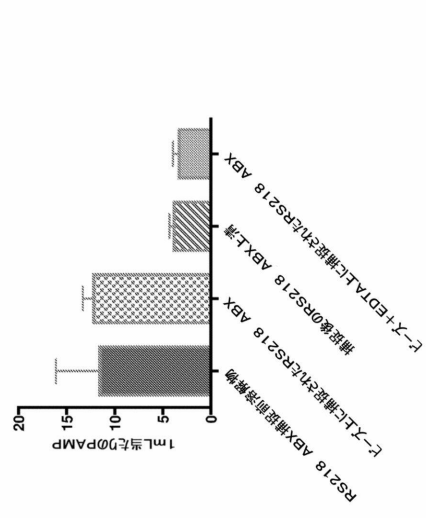


Figure 4

【 図 5 A 】

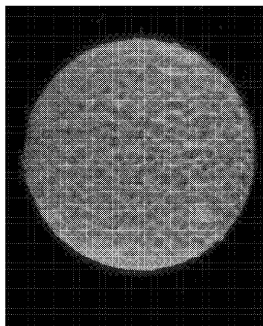


Figure 5A

【 図 5 B C 】



Figure 5C

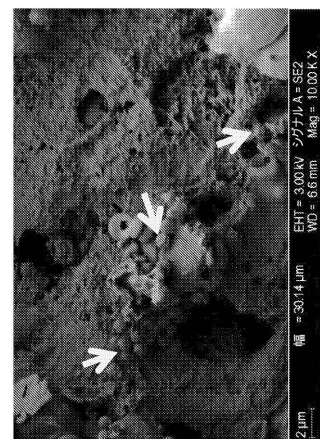


Figure 5B

【 図 6 】

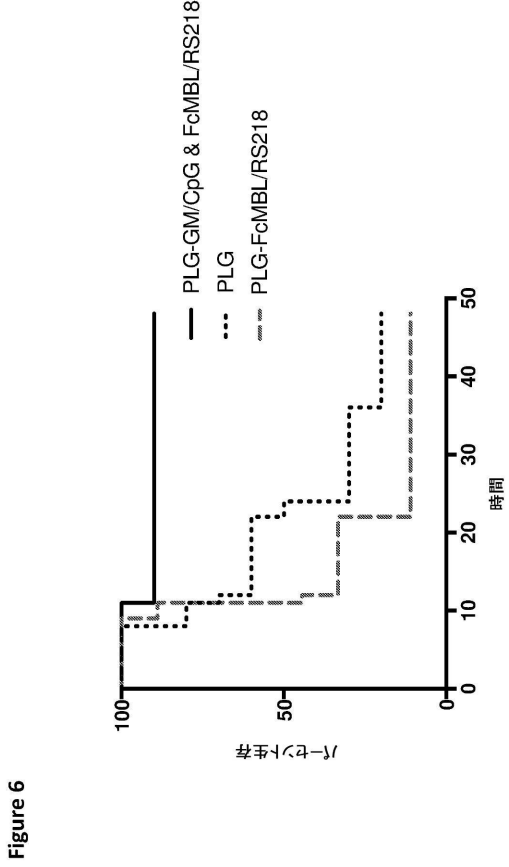


Figure 6

【 図 8 】

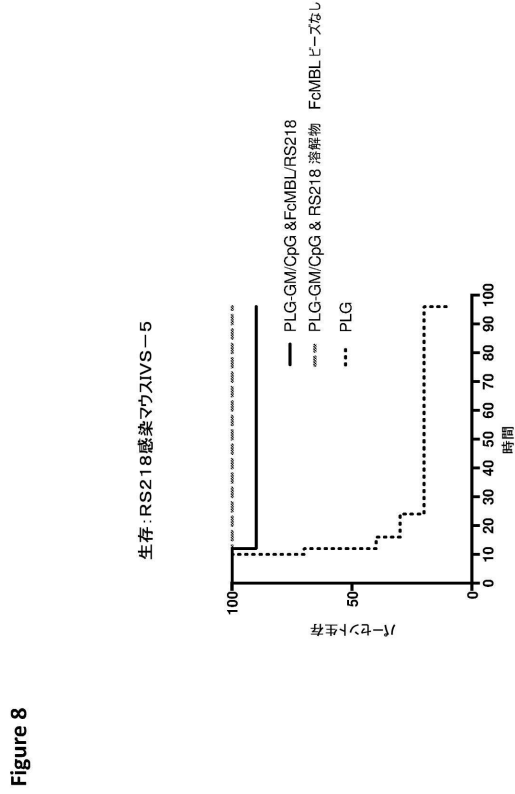


Figure 8

【 図 7 】

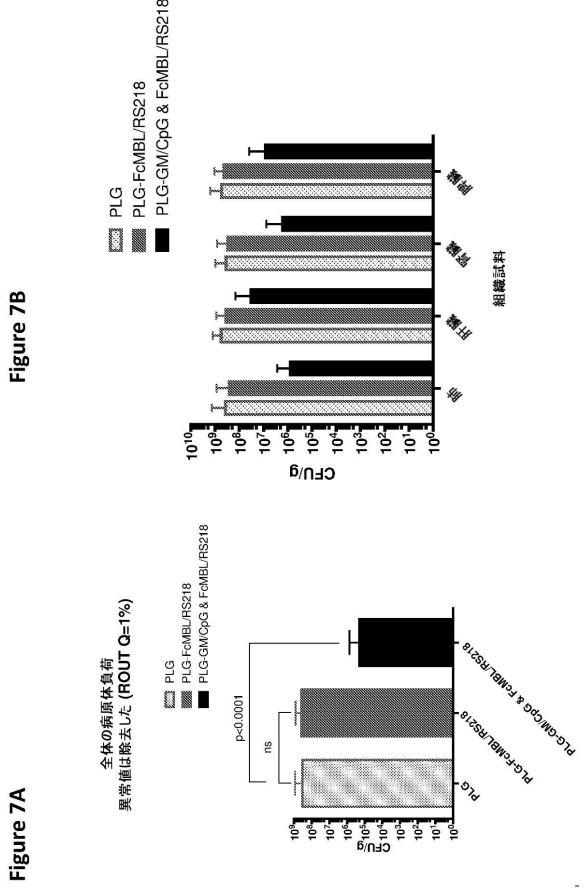


Figure 7A

【 図 9 】

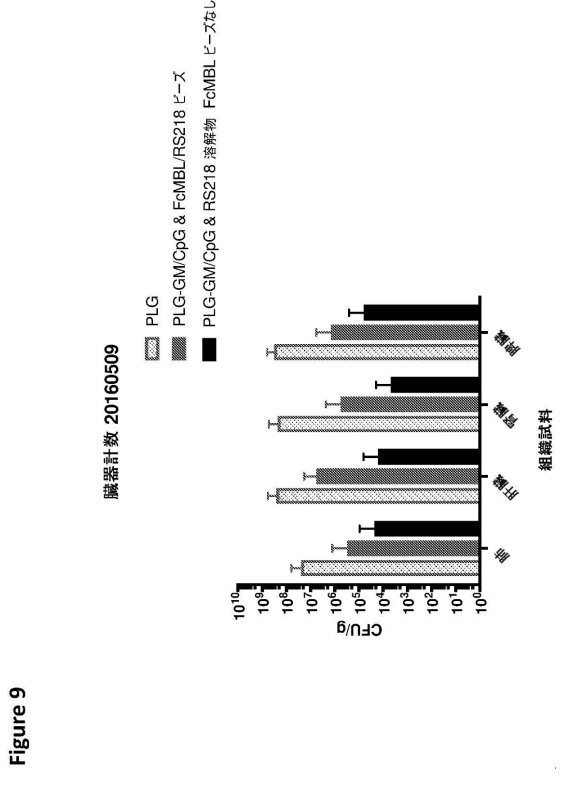


Figure 9

【 図 1 0 】

Figure 10C

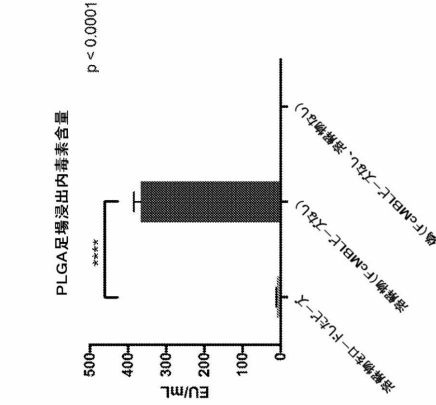


Figure 10A

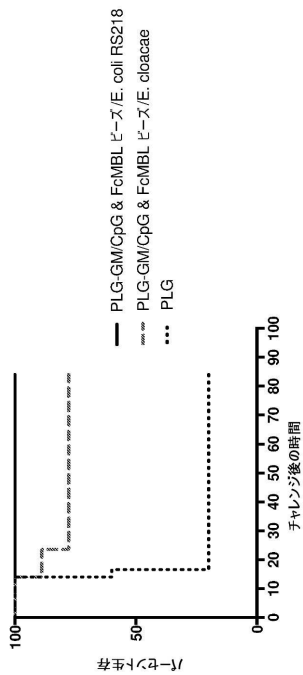
試料	CpG 含量 (mcg)
偽	126.2
ヒーズなし(溶解物)	147.5
ヒーズ	150.1

Figure 10B

試料	GM-CSF 含量 (mcg)
偽	3.70
ヒーズなし(溶解物)	4.12
ヒーズ	4.60

【 図 1 2 A 】

Figure 12A



【 図 1 1 】

Figure 11C

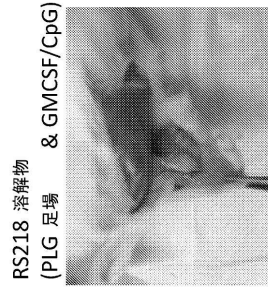


Figure 11B



Figure 11A



【 図 1 2 B 】

Figure 12B

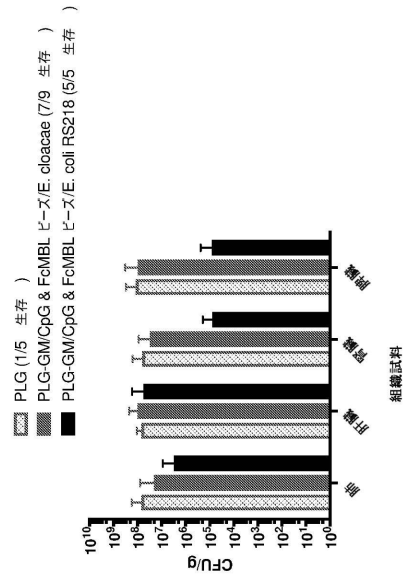


Figure 15A

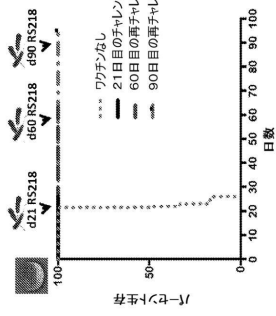


Figure 15B

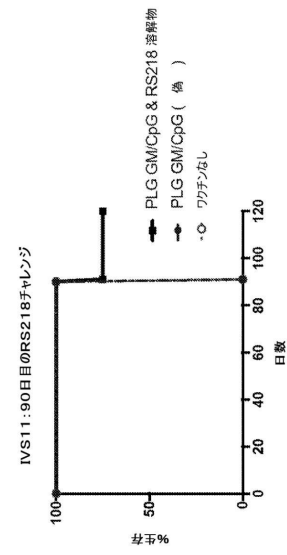


Figure 13

【 図 1 3 】

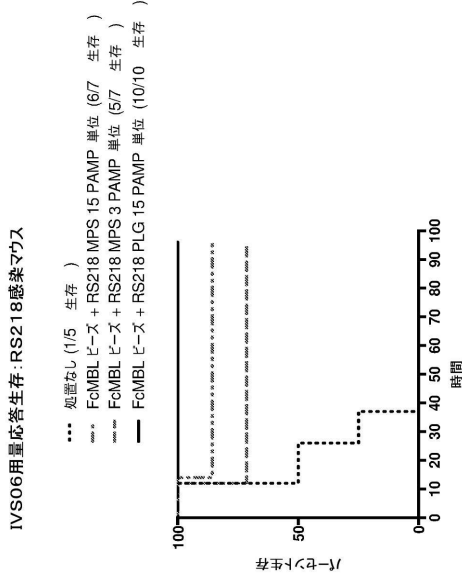


Figure 16

【 図 1 6 】

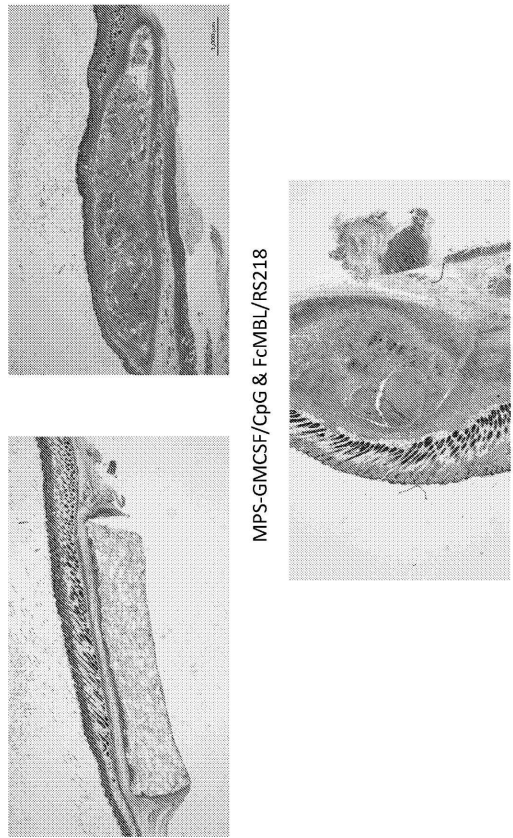
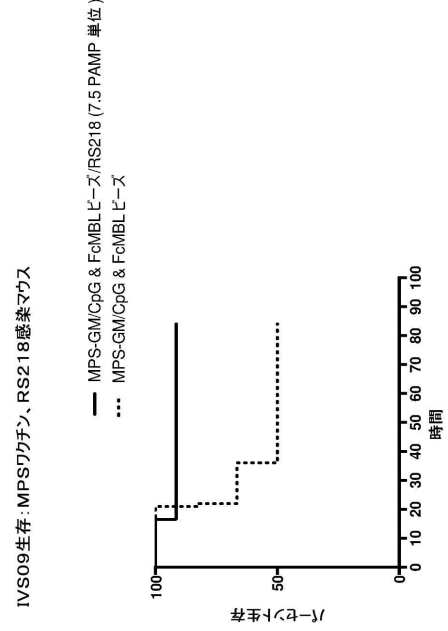


Figure 14

【 図 1 4 】



【 図 17 】

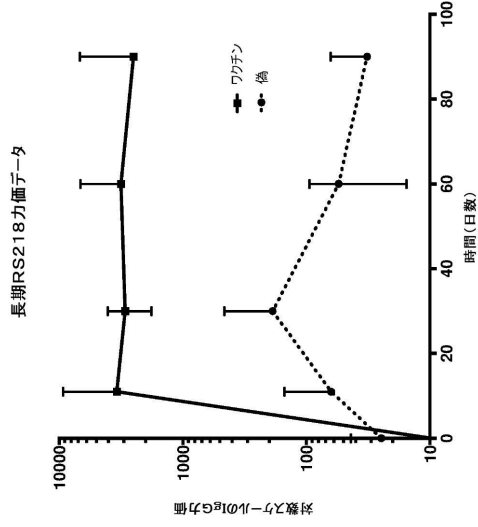


Figure 17

【 図 18 】

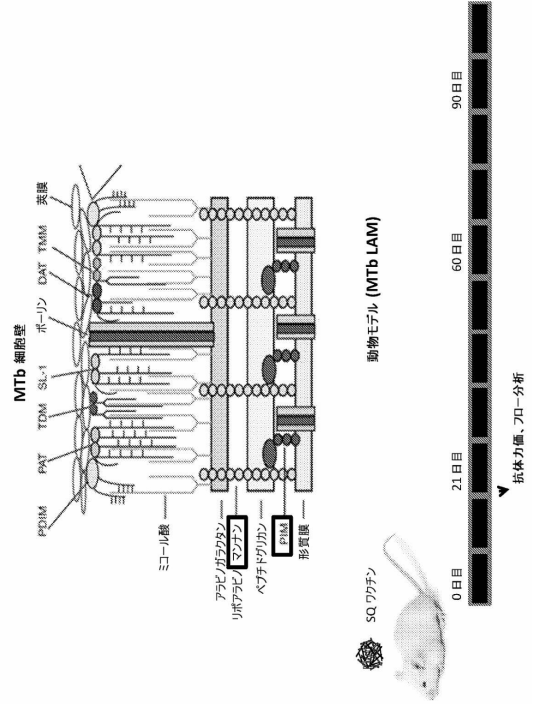


Figure 18

【 図 19 】

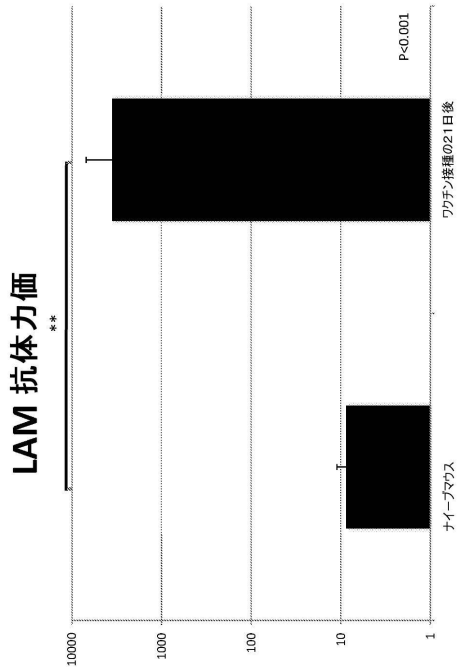


Figure 19

【 図 20 】

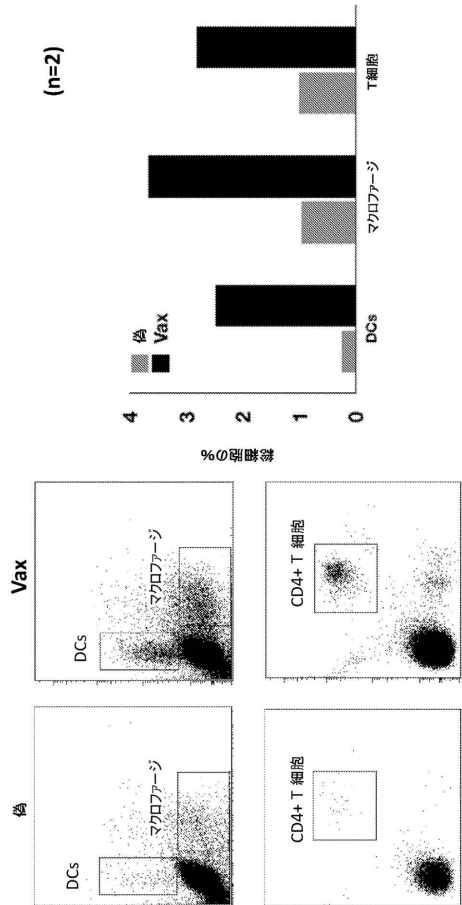


Figure 20



**【配列表】**

0006854530000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 31/00 (2006.01) A 6 1 K 39/00 G  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 K 39/39  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

- (72)発明者 カートライト, マーク ジョセフ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 5, ウェスト ニュートン, プリンセス ロード 3 7
- (72)発明者 ドハーティ, エドワード  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 4 8, マンスフィールド, ネイサン ロード 1 0
- (72)発明者 グレイブライン, アマンダ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 5, ボストン, ブラックファン サークル 3
- (72)発明者 イングバー, ドナルド イー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 5, ボストン, ブラックファン サークル 3
- (72)発明者 ムーニー, デイビッド ジェイ.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 6, サドベリー, パワーズ ロード 2 7
- (72)発明者 ザイラー, ベンジャミン  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 5, ボストン, ブラックファン サークル 3
- (72)発明者 スタッフォード, アレクサンダー  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 1, レビア, プロクター アベニュー 1 5 0
- (72)発明者 スーパー, マイケル  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, コンコード アベニュー 3 5 4
- (72)発明者 ホワイト, デス  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 5, ボストン, ブラックファン サークル 3

審査官 伊藤 基章

- (56)参考文献 国際公開第2007/001332(WO, A2)  
 国際公開第2014/190229(WO, A1)  
 国際公開第02/41913(WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )