

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成21年2月19日(2009.2.19)

【公表番号】特表2008-526189(P2008-526189A)

【公表日】平成20年7月24日(2008.7.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-029

【出願番号】特願2007-548838(P2007-548838)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	7/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	7/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 P	9/00	

【手続補正書】

【提出日】平成20年12月22日(2008.12.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ウイルスが、下記：

- 欠損している機能的野生型E1領域、ここで前記欠損している機能的野生型E1領域は、タンパク質IXマイナスである、及び

- ウィルスに感染した細胞の核内へのYB-1の輸送のためのトランスポーターを含むこと、そして、

前記ウイルスが、タンパク質IXをコードする核酸を含み、タンパク質IXを発現することを特徴とするウイルス、好ましくは、アデノウイルス。

【請求項2】

欠損している機能的野生型E1A領域がE1Aマイナスであることを特徴とする、請求

項 1 に記載のウイルス。

【請求項 3】

欠損している機能的野生型 E 1 領域が E 1 B マイナスであることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載のウイルス。

【請求項 4】

欠損している野生型 E 1 領域が E 1 B 5 5 K マイナス及び / 又は E 1 B 1 9 K マイナスであることを特徴とする、請求項 3 に記載のウイルス。

【請求項 5】

前記トランスポーターがウイルスによって提供されるトランスポーターであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 6】

前記トランスポーターがウイルストランスポーターであることを特徴とする、請求項 5 に記載のウイルス。

【請求項 7】

前記トランスポーターがタンパク質 E 4 o r f 6 を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 8】

前記トランスポーターがタンパク質 E 1 B 5 5 K を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 9】

前記トランスポーターが E 4 o r f 6 及び E 1 B 5 5 K の複合体を含むことを特徴とする、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 10】

前記トランスポーターが核酸によってコードされ、前記核酸がプロモーターのコントロール下にあることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 11】

前記トランスポーターが少なくとも二つのファクターの複合体であり、各ファクターが核酸によってコードされ、両核酸が共通のプロモーターによってコントロールされることを特徴とする、請求項 10 に記載のウイルス。

【請求項 12】

両核酸が発現強度をコントロールする要素によって結合され、前記要素が好ましくは IRES を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 11 に記載のウイルス。

【請求項 13】

前記トランスポーターが少なくとも二つのファクターの複合体であり、各ファクターが核酸によってコードされ、両核酸が適切なプロモーターによってコントロールされることを特徴とする、請求項 10 に記載のウイルス。

【請求項 14】

前記プロモーターが E 4 プロモーター、特にアデノウイルス E 4 プロモーターとは異なり、かつ、E 1 B プロモーター、特にアデノウイルス E 1 B プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 15】

前記プロモーターが組織特異的プロモーター、腫瘍特異的プロモーター、CMV プロモーター、ウイルスプロモーター、特にアデノウイルスプロモーターを含む群から選択され、ただし、これらは、E 4 プロモーター、E 1 B プロモーターおよび好ましくは E 2 後期プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 10 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 16】

トランスポーターをコードする前記核酸が E 1 B 5 5 K の 3' 末端に 3' - UTR を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 17】

欠損している野生型 E 1 領域が E 1 B 5 5 K ポジティブである場合は、前記トランスポーターをコードする核酸が E 1 B 5 5 K をコードする核酸を含まないことを特徴とする、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 1 8】

トランスポーターをコードする前記核酸が E 1 B 5 5 K および E 1 B 1 9 K をコードすることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 1 9】

前記トランスポーターをコードする前記核酸がタンパク質 IX をコードすることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項、好ましくは請求項 1 8 に記載のウイルス。

【請求項 2 0】

E 1 B 5 5 K および E 1 B 1 9 K をコードする前記核酸がプロモーターのコントロール下にあることを特徴とする、請求項 1 8 または 1 9 に記載のウイルス。

【請求項 2 1】

E 1 B 5 5 K および / または E 1 B 1 9 K および / またはタンパク質 IX をコードする前記核酸がプロモーターのコントロール下にあり、前記プロモーターが E 1 A 依存性プロモーターとは異なることを特徴とする、請求項 1 8 または 1 9 に記載のウイルス。

【請求項 2 2】

前記欠損している機能的野生型 E 1 領域が E 1 A 1 3 S マイナスおよび / または E 1 A 1 2 S マイナスであることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 2 3】

前記欠損している機能的野生型 E 1 領域が E 1 A 1 3 S マイナスであることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 2 4】

好ましくは、前記欠損している野生型 E 1 領域が E 1 A 1 3 A マイナスおよび E 1 A 1 2 マイナスであり、前記ウイルスが E 1 A 1 2 S タンパク質をコードする核酸を含み、好ましくは、前記核酸が、異種核酸であることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 2 5】

E 1 A 1 2 S タンパク質をコードする前記核酸がプロモーターのコントロール下にあり、好ましくは、前記プロモーターが Y B - 1 依存性プロモーター、より好ましくは、アデノウイルス E 2 後期プロモーター、MDR プロモーターおよび DNA ポリメラーゼ プロモーターを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 2 4 に記載のウイルス。

【請求項 2 6】

前記トランスポーターをコードする前記核酸が E 4 o r f 6 および E 1 B 5 5 K をコードすることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項、具体的には、請求項 2 5 に記載のウイルス。

【請求項 2 7】

前記ウイルスがタンパク質 IX をコードする核酸を含み、好ましくは、E 1 A 1 2 S をコードする前記核酸およびタンパク質 IX をコードする前記核酸が共通のプロモーターのコントロール下にあり、より好ましくは、両核酸が発現をレギュレーションする要素によって互いに連結されており、より好ましくは、前記要素が I R E S を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 2 5 または 2 6 に記載のウイルス。

【請求項 2 8】

E 1 A 1 2 S タンパク質をコードする前記核酸および前記タンパク質 IX をコードする前記核酸がそれぞれプロモーターのコントロール下にあり、好ましくは、前記プロモーターが同一のプロモーターであることを特徴とする、請求項 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 2 9】

前記プロモーターが Y B - 1 依存性プロモーターであり、好ましくは、アデノウイルス

E 2 後期プロモーター、M D R プロモーターおよびD N A ポリメラーゼ プロモーターを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 2 7 または 2 8 に記載のウイルス。

【請求項 3 0】

前記ウイルスがY B - 1 コード核酸を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項、好ましくは、請求項 2 3 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の、より好ましくは、請求項 2 4 に記載のウイルス。

【請求項 3 1】

E 1 A 1 2 S タンパク質をコードする前記核酸およびY B - 1 をコードする前記核酸が共通のプロモーターのコントロール下にあり、好ましくは、両核酸が発現をレギュレーションする要素によって互いに連結されており、好ましくは、前記要素がI R E S を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 3 0 に記載のウイルス。

【請求項 3 2】

Y B - 1 をコードする前記核酸およびE 1 A 1 2 S タンパク質をコードする前記核酸がそれぞれプロモーターのコントロール下にあり、好ましくは、前記プロモーターが同一のプロモーターであることを特徴とする、請求項 3 0 に記載のウイルス。

【請求項 3 3】

前記プロモーターがY B - 1 依存性プロモーターであり、好ましくは、アデノウイルス E 2 後期プロモーター、M D R プロモーターおよびD N A ポリメラーゼ プロモーターを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 3 0 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 3 4】

E 1 A 1 2 S をコードする前記核酸がE 3 領域またはE 4 領域内にクローニングされていることを特徴とする、請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 3 5】

E 1 A 1 2 S をコードする前記核酸およびタンパク質 I X をコードする前記核酸またはY B - 1 をコードする前記核酸がE 3 領域またはE 4 領域内にクローニングされていることを特徴とする、請求項 2 3 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 3 6】

タンパク質 I X をコードする前記核酸の前記発現がE 1 B 1 9 K またはE 1 2 A S によるE 1 B とは異なるプロモーターによってコントロールされることを特徴とする、請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 3 7】

前記ウイルスが少なくとも一つの、好ましくは、E 3 領域内にクローニングされているトランスジーンを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 3 8】

前記ウイルスが少なくとも一つの、好ましくは、E 4 領域内にクローニングされているトランスジーンを含むことを特徴とする、請求項 3 7 に記載のウイルス。

【請求項 3 9】

R G D モチーフをコードする核酸を含み、好ましくは、前記R G D モチーフがファイバーノブのH I ループドメイン内にクローニングされている、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 4 0】

さらにM L P 遺伝子および / またはE 2 A 遺伝子とE 2 B 遺伝子および / またはE 3 遺伝子および / またはE 4 遺伝子を含む、1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 4 1】

前記ウイルスが核内にY B - 1 を含まない細胞内で複製欠損であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 4 2】

前記ウイルスが核内にY B - 1 を有する、特に細胞周期から独立して核内にY B - 1 を

有する細胞内で複製可能であることを特徴とする、請求項 1～4 1 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 4 3】

前記ウイルスが YB - 1 が調節解除されたところのかまたは調節解除された場合の細胞内で複製欠損であることを特徴とする、請求項 1～4 2 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 4 4】

前記ウイルスが腫瘍細胞内、好ましくは、細胞分裂阻害剤および / または放射線に対して耐性である腫瘍細胞内で複製することができる特徴とする、請求項 1～4 1 のいずれか 1 項に記載のウイルス。

【請求項 4 5】

前記細胞が多剤耐性であることを特徴とする、請求項 4 4 に記載のウイルス。

【請求項 4 6】

請求項 1～4 5 のいずれか 1 項に記載のウイルスをコードする核酸またはその一部。

【請求項 4 7】

請求項 1～4 5 のいずれか 1 項に記載のウイルスまたは請求項 4 6 に記載の核酸または前記核酸を含むベクターまたは該核酸を含む複製システムまたはその一部の、薬剤の製造のための、使用。

【請求項 4 8】

請求項 1～4 5 のいずれか 1 項に記載のウイルスまたは請求項 4 6 に記載の核酸の細胞内の複製のための使用であって、前記細胞が核内に YB - 1 を含み、好ましくは、前記細胞周期から独立して核内に YB - 1 を含むか、または前記細胞が調節解除された YB - 1 を含むかまたは前記細胞が腫瘍細胞であり、好ましくは、前記腫瘍細胞が細胞分裂阻害剤および / または放射線に対して耐性である、使用。

【請求項 4 9】

前記細胞が、前記細胞に適用されたかまたは前記細胞に適用されており、放射線、細胞分裂阻害剤の投与および温熱療法を含む群から選択される手段の後かまたは手段によって前記核内に YB - 1 を含むことを特徴とする、請求項 4 8 に記載の使用。

【請求項 5 0】

前記薬剤が腫瘍および / または癌の処置のためおよび / または細胞分裂阻害剤および / または放射線に対する細胞の感受性の回復のためであり、好ましくは、前記細胞が細胞分裂阻害剤および / または放射線に対して耐性である腫瘍細胞であることを特徴とする、請求項 4 7 に記載の使用。

【請求項 5 1】

前記腫瘍を形成する前記細胞の少なくとも一部が前記核内に YB - 1 を有する細胞であり、好ましくは、前記細胞周期から独立して核内に YB - 1 を含むか、または前記腫瘍を形成する細胞の少なくとも一部が調節解除された YB - 1 を有するかまたは前記腫瘍を形成する細胞の少なくとも一部が腫瘍細胞であり、より好ましくは、細胞分裂阻害剤および / または放射線に対して耐性である腫瘍細胞であることを特徴とする、請求項 5 0 に記載の使用。

【請求項 5 2】

前記細胞、具体的には、前記腫瘍を形成する前記細胞またはその一部が耐性、特に、薬物、好ましくは、抗腫瘍剤、より好ましくは、細胞分裂阻害剤に対する多剤耐性であることを特徴とする、請求項 5 1 に記載の使用。

【請求項 5 3】

前記細胞が発現、より好ましくは、膜結合輸送タンパク質 P 糖タンパク質の過発現を示すことを特徴とする、請求項 5 0～5 2 のいずれか 1 項、好ましくは、請求項 5 3 に記載の使用。

【請求項 5 4】

前記細胞が前記核内に YB - 1 を有する、具体的には、腫瘍を形成する前記細胞または

その一部が前記核内に Y B - 1 を有することを特徴とする、請求項 4 8 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5 5】

前記腫瘍が前記核内への Y B - 1 の輸送の誘導後に前記核内に Y B - 1 を含むことを特徴とする、請求項 4 8 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5 6】

前記核内への Y B - 1 の前記輸送が放射線、細胞分裂阻害剤および温熱療法の適用を含む群から選択される少なくとも一つの手段によってトリガーされることを特徴とする、請求項 5 5 に記載の使用。

【請求項 5 7】

前記手段が細胞、器官または生物に適用されることを特徴とする、請求項 5 6 に記載の使用。

【請求項 5 8】

請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載のウイルス、特にアデノウイルスまたはその一部をコードする核酸を含み、ヘルパーウイルスの核酸を含む、ウイルス複製システム、具体的にはアデノウイルス複製システムの使用であって、前記ヘルパーウイルスの核酸が Y B - 1 をコードする核酸配列を含み、場合により、前記ウイルスと相補的である、好ましくは、薬剤の製造のための、より好ましくは、腫瘍および / または癌の処置のための、および / または細胞分裂阻害剤および / または放射線に対する細胞の感受性の回復のための使用であって、前記細胞が好ましくは、細胞分裂阻害剤および / または放射線に対して耐性である腫瘍細胞である、使用。

【請求項 5 9】

前記ウイルス核酸、好ましくは、アデノウイルス核酸および / またはヘルパーウイルスの核酸が複製可能なベクターとして存在することを特徴とする、請求項 5 8 に記載のウイルス複製システム、好ましくは、アデノウイルス複製システムの使用。

【請求項 6 0】

薬剤の製造のための、好ましくは、腫瘍の処置のためのおよび / または細胞分裂阻害剤および / または放射線に対する細胞の感受性の回復のための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載のウイルス、好ましくは、アデノウイルスをコードする核酸の使用であって、前記細胞が、好ましくは、細胞分裂阻害剤および / または放射線に対して耐性である腫瘍細胞である、使用。

【請求項 6 1】

前記細胞、具体的には、腫瘍を形成する前記細胞またはその一部が、耐性、特に、薬物、好ましくは、抗腫瘍剤、より好ましくは、細胞分裂阻害剤に対する多剤耐性であることを特徴とする、請求項 6 0 に記載の使用。

【請求項 6 2】

好ましくは、請求項 4 7 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための請求項 4 6 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 6 3】

該細胞、腫瘍組織または患者の細胞が請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載のウイルスまたは請求項 4 6 に記載の核酸と接触および / または処置することができる / すべきであるか否かを決定するための、細胞、腫瘍組織または患者の細胞の特徴づけのための Y B - 1 と相互作用する薬剤の使用。

【請求項 6 4】

前記薬剤が抗体、高アフィニティー結合ペプチド、アンチカリン、アプタマー、アプタザイムおよびスピーゲルマーを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 6 3 に記載の使用。

【請求項 6 5】

請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載のウイルスまたは請求項 4 6 に記載の核酸または請求項 5 8 または 5 9 に記載のウイルス複製システムを含む医薬組成物。

**【請求項 6 6】**

前記組成物が少なくとも一つのさらなる医薬的に活性な薬剤を含む、請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 7】**

前記医薬的に活性な薬剤がサイトカイン、メタロプロテイナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、細胞分裂阻害剤、細胞周期阻害剤、プロテオソーム阻害剤、組換え抗体、シグナル変換カスケードおよびタンパク質キナーゼの阻害剤を含む群から選択される、請求項 6 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 8】**

前記組成物が少なくとも二つの化合物の組み合わせを含み、好ましくは、任意の化合物がそれぞれそして独立して細胞分裂阻害剤を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 6 9】**

少なくとも二つの化合物が異なる標的分子を標的にすることを特徴とする、請求項 6 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 0】**

少なくとも二つの化合物が異なる作用機序によって活性であることを特徴とする、請求項 6 7 ~ 6 9 のいずれか 1 項、好ましくは、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 1】**

少なくとも一つの化合物がウイルスが複製している細胞の感染性を高めることを特徴とする、請求項 6 8 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 2】**

少なくとも一つの化合物が前記細胞内の化合物の有効性に影響し、好ましくは、前記化合物の有効性を増加させ、前記化合物が一度でウイルスの、又は前記細胞、好ましくはウイルスが複製する細胞におけるウイルスの取り込みを媒介することを特徴とする、請求項 6 8 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 3】**

少なくとも一つの化合物が前記核内への Y B - 1 の輸送を媒介する、好ましくは増加させることを特徴とする、請求項 6 8 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 4】**

少なくとも一つの化合物がヒストンデアシラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項 6 8 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 5】**

ヒストンデアシラーゼ阻害剤がトリコスタチン A、F R 9 0 1 2 2 8、M S - 2 7 - 2 7 5、N V P - L A Q 8 2 4、P X D 1 0 1、アピシジン及びスクリプタイトを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 7 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 6】**

少なくとも一つの化合物がトリコスタチン A、F R 9 0 1 2 2 8、M S - 2 7 - 2 7 5、N V P - L A Q 8 2 4、P X D 1 0 1、アピシジン及びスクリプタイトを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 6 8 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 7】**

少なくとも一つの化合物がトポイソメラーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項 6 8 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 8】**

前記トポイソメラーゼ阻害剤がカンプトテシン、イリノテカン、トプテカン、D X - 8 9 5 I f、S N - 3 8、9 - アミノカンプトテシン、9 - ニトロカンプトテシン、ダウノルビシン及びエトポシドを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 7 7 に記載の医薬組成物。

**【請求項 7 9】**

前記組成物がトリコスタチン A 及びイリノテカンを含むことを特徴とする、請求項 6 6

～78のいずれか1項、特に請求項78に記載の医薬組成物。

【請求項80】

前記ウイルス、特に請求項1～45のいずれか1項に記載のウイルスが前記少なくとも二つの化合物の一つまたは両者または全部から分離されていることを特徴とする、請求項65～79のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項81】

少なくとも1単位用量のウイルスが少なくとも1単位用量のまたは全部のさらなる医薬的に活性な化合物、または一つの化合物または少なくとも二つの化合物から分離されていることを特徴とする、請求項80に記載の医薬組成物。

【請求項82】

請求項1～45のいずれか1項に記載のウイルスおよび少なくとも二つの医薬的に活性な薬剤を含み、各医薬的に活性な薬剤が個々にかつ独立して細胞分裂阻害剤を含む群から選択されるキット。