

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年2月22日(2007.2.22)

【公表番号】特表2002-531582(P2002-531582A)

【公表日】平成14年9月24日(2002.9.24)

【出願番号】特願2000-586901(P2000-586901)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 5/00 B

A 6 1 K 37/02

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月5日(2007.1.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子との二本鎖分子の形成によって機能するIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子であって、該二本鎖分子の形成はIiタンパク質合成を翻訳レベルで阻害するように機能し、該特異的調節因子は10～50ヌクレオチド塩基を含んでなる共重合体であり、該共重合体は哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子に特異的にハイブリダイズできることを特徴とし、オリゴヌクレオチドCTCGGTACCTACTGGを特に除く、特異的調節因子。

【請求項 2】ヌクレオチド塩基がホスホジエステル、モノチオリン酸エステル、アルキルホスホン酸エステル、アミドリリン酸エステル、ホスホトリエステル、2'-デオキシリボース、2'-0-アルキルリボース、2'-0-アルケニルリボース、2'-0-置換されたアルキルリボース、モルホリン、アミド結合及び相同物よりなる群から選択される成分を含む主鎖に結合されている請求項 1 記載の特異的調節因子。

【請求項 3】ヌクレオチド塩基がアデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、2,6-ジアミノプリン、5-プロピニルウラシル、5-プロピニルシトシン及び相同物よりなる群から選択される請求項 2 記載の特異的調節因子。

【請求項 4】哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子の翻訳開始部位に相補的なヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 5】配列番号:54 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 4 記載の特異的調節因子。

【請求項 6】配列番号:53 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 4 記載の特異的調節因子。

【請求項 7】配列番号:52 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 4 記載の特異的調節因子。

【請求項 8】配列番号:40 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 4 記載の特異的調節因子。

【請求項 9】配列番号:55 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 4 記載の特異的調節因子。

【請求項 10】該 RNA 分子のスプライス部位の境界となるエキソンの部分に相補的なヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 11】配列番号:32 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 10 記載の特異的調節因子。

【請求項 12】配列番号:62 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 10 記載の特異的調節因子。

【請求項 13】該 RNA 分子のイントロンスプライシングを阻害する請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 14】該 RNA 分子の第一エキソンの 3' 末端の部分及び第一イントロンの 5' 末端の部分に相補的な請求項 13 記載の特異的調節因子。

【請求項 15】該 RNA 分子の終止コドンの 3' の領域に相補的な請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 16】配列番号:64 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 15 記載の特異的調節因子。

【請求項 17】該 RNA 分子の開始コドンの 5' の領域に相補的な請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 18】配列番号:48 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 17 記載の特異的調節因子。

【請求項 19】CLIP ペプチドをコードする領域に相補的な請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 20】配列番号:11 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 19 記載の特異的調節因子。

【請求項 21】ハイブリダイズした RNA 分子に特異的調節因子を架橋する 1 つまたはそれ以上の化学基に末端または内部の部位で結合させる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 22】化学基がアルキル化基である請求項 21 記載の特異的調節因子。

【請求項 23】ハイブリダイズした RNA 分子の切断を触媒する化学基に結合させる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 24】化学基がキレート化剤である請求項 23 記載の特異的調節因子。

【請求項 25】該 RNA 分子を切断するように設計されたリボザイムである請求項 3

記載の特異的調節因子。

【請求項 26】 ハイブリダイゼーションを安定させるために哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子のヌクレオチド塩基中に挿入される化学基に結合させる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 27】 細胞の取り込みを高める化学成分に結合させる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 28】 特定の細胞タイプによる取り込みを導く化学成分に結合させる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 29】 薬理学的性質または毒性プロファイルを改善する化学成分に結合させる請求項 3 記載の特異的調節因子。

【請求項 30】 哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子との二本鎖分子の形成によって機能する Ii タンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子であって、該二本鎖分子の形成は Ii タンパク質合成を翻訳レベルで阻害するように機能し、

a) 哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子の全第一エキソンを通して 5' 非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列；

b) 哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子の翻訳開始部位を通して 5' 非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列；並びに

c) 哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子の 1 つのエキシソンの 3' 末端のヌクレオチド配列及び隣接する下流エキソンの 5' 末端のヌクレオチド配列にまたがるヌクレオチド配列

、

よりなる群から選択されるヌクレオチド配列に相補的な RNA 分子をコードする DNA 分子を含んでなる、上記特異的調節因子。

【請求項 31】 DNA 分子が cDNA 分子である請求項 30 記載の特異的調節因子。

【請求項 32】 DNA 分子が、哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子の全第一エキソンを通して 5' 非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列に相補的な RNA 分子をコードする請求項 30 記載の特異的調節因子。

【請求項 33】 配列番号:68 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 32 記載の特異的調節因子。

【請求項 34】 配列番号:72 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 32 記載の特異的調節因子。

【請求項 35】 配列番号:77 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 31 記載の特異的調節因子。

【請求項 36】 配列番号:78 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 31 記載の特異的調節因子。

【請求項 37】 配列番号:79 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 31 記載の特異的調節因子。

【請求項 38】 DNA 分子が、哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子の翻訳開始部位を通して 5' 非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列に相補的な RNA 分子をコードする請求項 30 記載の特異的調節因子。

【請求項 39】 配列番号:75 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 38 記載の特異的調節因子。

【請求項 40】 DNA 分子が、哺乳類 Ii タンパク質をコードする RNA 分子の 1 つのエキシソンの 3' 末端のヌクレオチド配列及び隣接する下流エキソンの 5' 末端のヌクレオチド配列にまたがるヌクレオチド配列に相補的な RNA 分子をコードする請求項 30 記載の特異的調節因子。

【請求項 41】 配列番号:71 のヌクレオチド塩基配列を含んでなる請求項 40 記載の特異的調節因子。

【請求項 42】 ウイルス発現ベクターから発現される請求項 30 記載の特異的調節因子。

【請求項 43】 ウイルス発現ベクターが哺乳類細胞へのトランスフェクションを増

大できることを特徴とする請求項42記載の特異的調節因子。

【請求項44】 製薬学的に許容しうる担体中に調合される請求項1または請求項30記載の特異的調節因子。

【請求項45】 製薬学的に許容しうる担体が細胞の集団へのIiの特異的調節因子の送達を高める請求項44記載の特異的調節因子。

【請求項46】 製薬学的に許容しうる担体がリポソームである請求項45記載の特異的調節因子。

【請求項47】 製薬学的に許容しうる担体が特定の細胞集団へのIi発現の調節因子の送達を高める請求項44記載の特異的調節因子。

【請求項48】 製薬学的に許容しうる担体が、特定の細胞集団への送達を高める連結した分子を有するリポソームである請求項47記載の特異的調節因子。

【請求項49】 哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子との二本鎖分子の形成によって機能するIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を含有するクラスII MHC陽性抗原提示細胞であって、該二本鎖分子の形成はIiタンパク質合成を翻訳レベルで阻害するように機能し、該特異的調節因子は、哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子に特異的にハイブリダイズできることを特徴とするヌクレオチド塩基を含んでなる共重合体であり、オリゴヌクレオチドCTCGGTACCTACTGGを特に除く、上記細胞。

【請求項50】 哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子との二本鎖分子の形成によって機能するIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を含有するクラスII MHC陽性抗原提示細胞であって、該二本鎖分子の形成はIiタンパク質合成を翻訳レベルで阻害するように機能し、該特異的調節因子は、哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子の全第一エキソンを通して5'非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列、翻訳開始部位を通して5'非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列、並びに1つのエキソンの3'末端のヌクレオチド配列及び隣接する下流エキソンの5'末端のヌクレオチド配列にまたがるヌクレオチド配列よりなる群から選択されるヌクレオチド配列に相補的なRNA分子をコードするDNA分子を含んでなる、上記細胞。

【請求項51】 悪性細胞である請求項49または50記載のクラスII MHC陽性抗原提示細胞。

【請求項52】 非悪性細胞である請求項49または50記載のクラスII MHC陽性抗原提示細胞。

【請求項53】 a) クラスII MHC陽性抗原提示細胞を用意すること；及び
b) クラスII MHC陽性抗原提示細胞に哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子との二本鎖分子の形成によって機能するIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を導入すること（ここで、該二本鎖分子の形成はIiタンパク質合成を翻訳レベルで阻害するように機能し、該特異的調節因子は、哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子に特異的にハイブリダイズできることを特徴とするヌクレオチド塩基を含んでなる共重合体であり、オリゴヌクレオチドCTCGGTACCTACTGGを特に除く）、
を含んでなる、クラスII MHC陽性抗原提示細胞の表面上にクラスII MHCタンパク質と会合して自己抗原決定基ペプチドを提示する方法。

【請求項54】 a) クラスII MHC陽性抗原提示細胞を用意すること；及び
b) クラスII MHC陽性抗原提示細胞に哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子との二本鎖分子の形成によって機能するIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を導入すること（ここで、該二本鎖分子の形成はIiタンパク質合成を翻訳レベルで阻害するように機能し、該特異的調節因子は、哺乳類Iiタンパク質をコードするRNA分子の全第一エキソンを通して5'非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列、翻訳開始部位を通して5'非翻訳配列にまたがるヌクレオチド配列、並びに1つのエキソンの3'末端のヌクレオチド配列及び隣接する下流エキソンの5'末端のヌクレオチド配列にまたがるヌクレオチド配列よりなる群から選択されるヌクレオチド配列に相補的なRNA分子をコードするDNA分子を含んでなる）、
を含んでなる、クラスII MHC陽性抗原提示細胞の表面上にクラスII MHCタンパク質と会合

して自己抗原決定基ペプチドを提示する方法。

【請求項55】 Iiの特異的調節因子をクラスII MHC陽性抗原提示細胞に電気穿孔により導入する請求項53または54記載の方法。

【請求項56】 a) 悪性細胞の集団を用意すること及び必要に応じてクラスII MHC分子の発現を誘導する工程；および

b) 内因性抗原決定基の提示を高めるために工程a)のクラスII MHCを発現する悪性細胞に請求項1に記載のIiタンパク質発現の特異的調節因子を導入する工程；により生じた細胞を有効成分として含んでなる、悪性腫瘍に対する免疫学的攻撃を高めることにより患者における悪性腫瘍を処置するための製薬学的製剤。

【請求項57】 a) 悪性細胞の集団を用意すること及び必要に応じてクラスII MHC分子の発現を誘導する工程；および

b) 内因性抗原決定基の提示を高めるために工程a)のクラスII MHCを発現する悪性細胞に請求項30に記載のIiタンパク質発現の特異的調節因子を導入する工程；により生じた細胞を有効成分として含んでなる、悪性腫瘍に対する免疫学的攻撃を高めることにより患者における悪性腫瘍を処置するための製薬学的製剤。

【請求項58】 工程b)により生じた細胞を複製能なしにする請求項56または57記載の製薬学的製剤。

【請求項59】 Iiタンパク質発現の特異的調節因子をクラスII MHCを発現する悪性細胞に電気穿孔により導入する請求項56または57記載の製薬学的製剤。

【請求項60】 工程a)の悪性細胞の集団が患者から得られる請求項56または57記載の製薬学的製剤。

【請求項61】 a) 悪性腫瘍の抗原決定基を発現するかまたは含有する細胞の集団を用意すること及び必要に応じてクラスII MHC分子の発現を誘導する工程；および

b) 内因性抗原決定基の提示を高めるために工程a)のクラスII MHCを発現する細胞に請求項1に記載のIiタンパク質発現の特異的調節因子を導入する工程；により生じた細胞またはその誘導体を有効成分として含んでなる、悪性腫瘍に対する免疫学的攻撃を高めることにより患者における悪性腫瘍を処置するための製薬学的製剤。

【請求項62】 a) 悪性腫瘍の抗原決定基を発現するかまたは含有する細胞の集団を用意すること及び必要に応じてクラスII MHC分子の発現を誘導する工程；および

b) 内因性抗原決定基の提示を高めるために工程a)のクラスII MHCを発現する細胞に請求項30に記載のIiタンパク質発現の特異的調節因子を導入する工程；により生じた細胞またはその誘導体を有効成分として含んでなる、悪性腫瘍に対する免疫学的攻撃を高めることにより患者における悪性腫瘍を処置するための製薬学的製剤。

【請求項63】 工程b)により生じた細胞を複製能なしにする請求項61または62記載の製薬学的製剤。

【請求項64】 Iiタンパク質発現の特異的調節因子をクラスII MHCを発現する細胞に電気穿孔により導入する請求項61または62記載の製薬学的製剤。

【請求項65】 工程a)の細胞の集団が患者から得られる請求項61または62記載の製薬学的製剤。

【請求項66】 請求項1に記載のIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を有効成分として含んでなる患者における悪性腫瘍を処置するための製薬学的製剤。

【請求項67】 請求項30に記載のIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を有効成分として含んでなる患者における悪性腫瘍を処置するための製薬学的製剤。

【請求項68】 さらに、1日当りの推奨投与量10 μ g~100mgを有する請求項66または67記載の製薬学的製剤。

【請求項69】 投与の形態が静脈内注入、体腔への注入、皮膚を越えた吸収、粘膜表面を越えた吸収及び胃腸管を越えた吸収よりなる群から選択される請求項66または67記載の製薬学的製剤。

【請求項 70】 Iiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を製薬学的に許容しうる担体と共に含んでなる請求項 66 または 67 記載の製薬学的製剤。

【請求項 71】 a) 望まれていない細胞集団から細胞を用意すること及び必要に応じてクラス II MHC分子の発現を誘導する工程；および
b) 抗原決定基のクラス II MHC提示を高めるために請求項 1 に記載の Iiタンパク質発現の特異的調節因子を工程 a) のクラス II MHCを発現する細胞に導入する工程；により生じた細胞を有効成分として含んでなり、個体に再導入し、個体の望まれていない細胞集団に対する免疫学的攻撃を高めることにより個体における非悪性症状を処置するための製薬学的製剤。

【請求項 72】 a) 望まれていない細胞集団から細胞を用意すること及び必要に応じてクラス II MHC分子の発現を誘導する工程；および
b) 抗原決定基のクラス II MHC提示を高めるために請求項 30 に記載の Iiタンパク質発現の特異的調節因子を工程 a) のクラス II MHCを発現する細胞に導入する工程；により生じた細胞を有効成分として含んでなり、個体に再導入し、個体の望まれていない細胞集団に対する免疫学的攻撃を高めることにより個体における非悪性症状を処置するための製薬学的製剤。

【請求項 73】 工程 b) により生じた細胞を複製能なしにする請求項 71 または 72 記載の製薬学的製剤。

【請求項 74】 Iiタンパク質発現の特異的調節因子をクラス II MHCを発現する細胞に電気穿孔により導入する請求項 71 または 72 記載の製薬学的製剤。

【請求項 75】 望まれていない細胞集団が、自己免疫疾患と関連する自己反応性 T リンパ球を含んでなる請求項 71 または 72 記載の製薬学的製剤。

【請求項 76】 望まれていない細胞集団が、ウイルス感染細胞を含んでなる請求項 71 または 72 記載の製薬学的製剤。

【請求項 77】 請求項 1 に記載の Iiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を有効成分として含んでなる患者における自己免疫疾患を処置するための製薬学的製剤。

【請求項 78】 請求項 30 に記載の Iiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を有効成分として含んでなる患者における自己免疫疾患を処置するための製薬学的製剤。

【請求項 79】 さらに、1 日当りの推奨投与量 10 μ g ~ 100mg を有する請求項 77 または 78 記載の製薬学的製剤。

【請求項 80】 投与の形態が静脈内注入、体腔への注入、皮膚を越えた吸収、粘膜表面を越えた吸収及び胃腸管を越えた吸収よりなる群から選択される請求項 77 または 78 記載の製薬学的製剤。

【請求項 81】 Iiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子を製薬学的に許容しうる担体と共に含んでなる請求項 77 または 78 記載の製薬学的製剤。

【請求項 82】 a) 細胞を用意すること及び必要に応じてクラス II MHC分子の発現を誘導すること；

b) クラス II MHCを発現する細胞に請求項 1 に記載の Iiタンパク質発現の特異的調節因子を導入すること；

c) 工程 b) により生じたクラス II MHCを発現する細胞を可溶化すること；

d) 工程 c) の可溶化した細胞からクラス II MHC分子及び会合した自己抗原決定基ペプチドを精製すること；並びに

e) 工程 d) のクラス II MHC分子から自己抗原決定基ペプチドを単離することを含んでなる、細胞から自己抗原決定基ペプチドを単離する方法。

【請求項 83】 a) 細胞を用意すること及び必要に応じてクラス II MHC分子の発現を誘導すること；

b) クラス II MHCを発現する細胞に請求項 30 に記載の Iiタンパク質発現の特異的調節因子を導入すること；

- c) 工程b) により生じたクラスII MHCを発現する細胞を可溶化すること；
- d) 工程c) の可溶化した細胞からクラスII MHC分子及び会合した自己抗原決定基ペプチドを精製すること；並びに
- e) 工程d) のクラスII MHC分子から自己抗原決定基ペプチドを単離することを含んでなる、細胞から自己抗原決定基ペプチドを単離する方法。

【請求項84】 Iiタンパク質の特異的調節因子をクラスII MHCを発現する細胞に電気穿孔により導入する請求項82または83記載の方法。

【請求項85】 a) 患者から細胞を用意すること及び必要に応じてクラスII MHC分子の発現を誘導する工程；

b) クラスII MHCを発現する細胞に請求項1に記載のIiタンパク質発現の特異的調節因子を導入する工程；

c) 工程b) により生じたクラスII MHCを発現する細胞を可溶化する工程；

d) 工程c) の可溶化した細胞からクラスII MHC分子及び会合した自己抗原決定基ペプチドを精製する工程；並びに

e) 工程d) のクラスII MHC分子から自己抗原決定基ペプチドを単離する工程；により生じた自己抗原決定基ペプチドの合成調製物を有効成分として含んでなる、患者における病原性自己免疫応答を処置するための製薬学的製剤。

【請求項86】 a) 患者から細胞を用意すること及び必要に応じてクラスII MHC分子の発現を誘導する工程；

b) クラスII MHCを発現する細胞に請求項30に記載のIiタンパク質発現の特異的調節因子を導入する工程；

c) 工程b) により生じたクラスII MHCを発現する細胞を可溶化する工程；

d) 工程c) の可溶化した細胞からクラスII MHC分子及び会合した自己抗原決定基ペプチドを精製する工程；並びに

e) 工程d) のクラスII MHC分子から自己抗原決定基ペプチドを単離する工程；により生じた自己抗原決定基ペプチドの合成調製物を有効成分として含んでなる、患者における病原性自己免疫応答を処置するための製薬学的製剤。

【請求項87】 Iiタンパク質の特異的調節因子をクラスII MHCを発現する細胞に電気穿孔により導入する請求項85または86記載の製薬学的製剤。

【請求項88】 細胞が、病的プロセスにおいて活性のあるT細胞受容体を発現するTリンパ球である請求項85または86記載の製薬学的製剤。

【請求項89】 細胞が、病原性自己免疫応答の標的細胞である請求項85または86記載の製薬学的製剤。

【請求項90】 細胞が、ウイルスに感染している請求項85または86記載の製薬学的製剤。

【請求項91】 組織の細胞において活性のあるプロモーターの制御下にIi遺伝子を含んでなる発現構築物を有効成分として含んでなり、；そして該発現構築物は疾病発症の前に個体の組織の細胞に導入されるものである、個体において自己免疫反応を引き起こすと思われる組織におけるIi発現を増やすことにより危険にさらされた個体における組織特異的自己免疫疾患を処置するための製薬学的製剤。

【請求項92】 20～1000ダルトンの有機分子を含んでなるIiタンパク質発現または免疫調節機能の特異的調節因子。