

【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18年8月10日(2006.8.10)

【公表番号】特表2002-516294(P2002-516294A)

【公表日】平成14年6月4日(2002.6.4)

【出願番号】特願2000-550515(P2000-550515)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	9/50	(2006.01)
A 6 1 K	9/51	(2006.01)
A 6 1 K	31/70	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/00	Z
A 6 1 K	9/10	Z N A
A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/50	
A 6 1 K	9/51	
A 6 1 K	31/70	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月26日(2006.6.26)

【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】抗原に対する粘膜免疫応答を誘導するための組成物であって、該組成物は、以下：

粘膜免疫応答を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：

5' X₁ X₂ C G X₃ X₄ 3'

を含む配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、ここで、CおよびGは、メチル化されておらず、そしてX₁、X₂、X₃およびX₄はヌクレオチドであり、被験体は、抗原に曝露されるように意図されており、ここで、該抗原は、核酸ベクターにコードされていない、組成物。

【請求項2】前記被験体は、前記抗原に能動的に曝露されるように意図されている、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】前記抗原は、粘膜表面への送達に適している、請求項2に記載の組成

物。

【請求項 4】 前記抗原は、前記オリゴヌクレオチドとの同時投与に適している、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】 前記抗原は、コロイド分散系と組み合わせた送達に適している、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】 前記コロイド分散系は、高分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、ビーズおよび脂質ベースの系からなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】 前記脂質ベースの系は、水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセルおよびリポソームからなる群より選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】 前記抗原と組み合わせた投与に適した非オリゴヌクレオチド粘膜アジュvantをさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 9】 前記非オリゴヌクレオチド粘膜アジュvantは、コレラ毒素、コレラ毒素の誘導体、不安定毒素、不安定毒素の誘導体、ミョウバン、M L P、M D P、サボニン、Q S 2 1、サイトカイン、水中油型エマルジョン、M F 5 9、S A F、Montanide ISA 720、P R O V A X、P C P PポリマーおよびI S C O M Sからなる群より選択される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】 前記被験体は、前記抗原に受動的に曝露されるように意図されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】 前記被験体は、アレルギー反応を発症する危険性のある被験体である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】 前記被験体は、感染性疾患を発症する危険性のある被験体である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】 前記被験体は、癌を発症する危険性がある、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】 前記オリゴヌクレオチドは、8 ~ 1 0 0 ヌクレオチド長である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】 前記オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート修飾またはホスホロジチオエート修飾であるリン酸骨格修飾を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】 前記リン酸骨格修飾は、前記オリゴヌクレオチドの 5' 末端で生じる、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】 前記リン酸骨格修飾は、前記オリゴヌクレオチドの 3' 末端で生じる、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 18】 $X_1 X_2$ は、G p T、G p G、G p A、A p A、A p T、A p G、C p T、C p A、C p G、T p A、T p T、およびT p G からなる群から選択されるヌクレオチドであり；そして $X_3 X_4$ は、T p T、C p T、A p T、T p G、A p G、C p G、T p C、A p C、C p C、T p A、A p A、およびC p A からなる群から選択されるヌクレオチドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】 前記オリゴヌクレオチドは、少なくとも以下の式を含む配列を有します：

$$5' \text{ T C N T } X_1 \text{ } X_2 \text{ } C G X_3 \text{ } X_4 \text{ } 3'$$

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、ヌクレオチドであり、N は、約 0 ~ 2 5 のヌクレオチドから構成される核酸配列である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】 前記抗原は、細胞、細胞抽出物、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ポリサッカライド、ポリサッカライド結合体、ポリサッカライドのペプチド模倣物、脂質、糖脂質、炭水化物、アレルゲン、ウイルス、ウイルス抽出物、多細胞生物、および寄生生物からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 21】 前記抗原はアレルゲンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】 前記抗原は、感染性細菌、感染性ウイルス、感染性寄生生物および感染性真菌からなる群から選択される感染性生物体に由来する、請求項 1 に記載の組成物

- 【請求項 2 3】 前記被験体は喘息である、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 2 4】 サイトカインをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 2 5】 B - 7 同時刺激分子をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 2 6】 前記粘膜免疫は遠隔部位で誘導される、請求項 1 に記載の組成物。
- 【請求項 2 7】 オリゴヌクレオチドのブーストとともに使用することに適している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 8】 前記オリゴヌクレオチドおよび前記非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントのブーストとともに使用することに適している、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 2 9】 粘膜免疫応答を誘導するための組成物であって、該組成物は、以下：

粘膜免疫応答を誘導するに有効な量の抗原、および少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X₁、X₂、X₃ および X₄ はヌクレオチドであり、該抗原は、核酸ベクターにコードされ、そしてここで該組成物は、被験体の粘膜表面への投与に適している、組成物。

【請求項 3 0】 前記抗原および前記オリゴヌクレオチドは、経口投与に適している、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】 前記粘膜免疫は遠隔部位で誘導される、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 2】 前記組成物は、少なくとも 50 μg の前記核酸ベクターを含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 3】 前記抗原と組み合わせた投与に適した非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントをさらに含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 4】 前記非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントは、コレラ毒素、コレラ毒素の誘導体、不安定毒素、不安定毒素の誘導体、ミョウバン、M L P、M D P、サボニン、Q S 2 1、サイトカイン、水中油型エマルジョン、M F 5 9、S A F、Montanide ISA 720、PROVAX、P C P P ポリマーおよび I S C O M S からなる群より選択される、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】 オリゴヌクレオチドのブーストとともに使用することに適している、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 6】 前記オリゴヌクレオチドおよび前記非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントのブーストとともに使用することに適している、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 7】 前記オリゴヌクレオチドは、ホスホジエステル骨格およびキメラ骨格からなる群より選択される骨格を有する、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 8】 前記オリゴヌクレオチドはホスホロチオエート骨格を有する、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 9】 前記核酸ベクターおよび前記オリゴヌクレオチドは、コロイド分散系を用いて送達される、請求項 3 8 に記載の組成物。

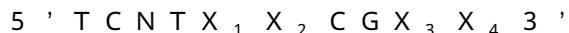
【請求項 4 0】 前記コロイド分散系は、高分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、ビーズおよび脂質ベースの系からなる群から選択される、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 1】 前記核酸ベクターおよび前記オリゴヌクレオチドは、金粒子上にコーティングされ、そして遺伝子銃を用いた送達に適している、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 2】 X₁ X₂ は、G p T、G p G、G p A、A p A、A p T、A p G、C p T、C p A、C p G、T p A、T p T、および T p G からなる群から選択されるヌクレオチドであり；そして X₃ X₄ は、T p T、C p T、A p T、T p G、A p G、C p G、T p C、A p C、C p C、T p A、A p A、および C p A からなる群から選択されるヌ

クレオチドである、請求項2_9に記載の組成物。

【請求項4_3】 前記オリゴヌクレオチドは、少なくとも以下の式を含む配列を有し：



ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、ヌクレオチドであり、N は、約 0 ~ 25 のヌクレオチドから構成される核酸配列である、請求項2_9に記載の組成物。

【請求項4_4】 前記オリゴヌクレオチドは、8 ~ 100 ヌクレオチド長である、請求項2_9に記載の組成物。

【請求項4_5】 前記オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート修飾またはホスホロジチオエート修飾であるリン酸骨格修飾を含む、請求項2_9に記載の組成物。

【請求項4_6】 前記リン酸骨格修飾は、前記オリゴヌクレオチドの 5' 末端で生じる、請求項4_4に記載の組成物。

【請求項4_7】 前記リン酸骨格修飾は、前記オリゴヌクレオチドの 3' 末端で生じる、請求項4_4に記載の組成物。

【請求項4_8】 被験体において粘膜免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：

抗原、および粘膜免疫を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドであって、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 はヌクレオチドである、オリゴヌクレオチド、ならびに

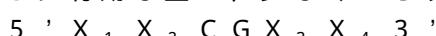
該粘膜免疫応答を誘導するためのホルモン、
を含む、組成物。

【請求項4_9】 前記抗原および前記オリゴヌクレオチドは、前記被験体の粘膜表面への投与に適している、請求項4_8に記載の組成物。

【請求項5_0】 前記ホルモンは全身投与に適している、請求項4_8に記載の組成物。

【請求項5_1】 抗原に対する免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：

免疫応答を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドであって、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 はヌクレオチドである、オリゴヌクレオチドを含み、ここで被験体は、抗原に曝露されるように意図されており、該組成物は、経口投与に適している、組成物。

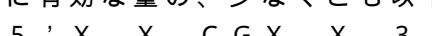
【請求項5_2】 前記抗原は、経口投与に適している、請求項5_1に記載の組成物。

【請求項5_3】 前記抗原は、前記オリゴヌクレオチドと同時に投与することに適している、請求項5_1に記載の組成物。

【請求項5_4】 前記組成物は、粘膜免疫を誘導するに有効な量のオリゴヌクレオチドを含む、請求項5_1に記載の組成物。

【請求項5_5】 抗原に対する免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：

免疫応答を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 はヌクレオチドであり、被験体は、該抗原に曝露されるように意図されており、該組成物は、鼻腔内投与に適している、組成物。

【請求項5_6】 前記抗原は、鼻腔内投与に適している、請求項5_5に記載の組成物。

【請求項5_7】 前記抗原は、前記オリゴヌクレオチドとの同時投与に適している、請求項5_5に記載の組成物。

【請求項5_8】 前記組成物は、粘膜免疫を誘導するに有効な量のオリゴヌクレオチ

ドを含む、請求項 5_5 に記載の組成物。

【請求項 5_9】 抗原に対する免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：
免疫応答を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X₁、X₂、X₃ および X₄ はヌクレオチドであり、被験体は、抗原に曝露されるように意図されており、該組成物は、直腸投与に適している、組成物。

【請求項 6_0】 前記抗原は直腸投与に適している、請求項 5_9 に記載の組成物。

【請求項 6_1】 前記抗原は、前記オリゴヌクレオチドとの同時投与に適している、請求項 5_9 に記載の組成物。

【請求項 6_2】 前記組成物は、粘膜免疫を誘導するに有効な量のオリゴヌクレオチドを含む、請求項 5_9 に記載の組成物。

【請求項 6_3】 抗原に対する免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：
免疫応答を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X₁、X₂、X₃ および X₄ はヌクレオチドであり、被験体は、抗原に曝露されるように意図されており、該組成物は、膣への投与に適している、組成物。

【請求項 6_4】 前記抗原は膣投与に適している、請求項 6_3 に記載の組成物。

【請求項 6_5】 前記抗原は、前記オリゴヌクレオチドとの同時投与に適している、請求項 6_3 に記載の組成物。

【請求項 6_6】 前記組成物は、粘膜免疫を誘導するに有効な量のオリゴヌクレオチドを含む、請求項 6_3 に記載の組成物。

【請求項 6_7】 抗原に対する免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：
免疫応答を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X₁、X₂、X₃ および X₄ はヌクレオチドであり、被験体は、抗原に対して曝露されるように意図されており、該組成物は、眼内投与に適している、組成物。

【請求項 6_8】 前記抗原は、眼内投与に適している、請求項 6_7 に記載の組成物。

【請求項 6_9】 前記抗原は、前記オリゴヌクレオチドとの同時投与に適している、請求項 6_7 に記載の組成物。

【請求項 7_0】 前記組成物は、粘膜免疫を誘導するに有効な量のオリゴヌクレオチドを含む、請求項 6_7 に記載の組成物。

【請求項 7_1】 抗原に対する全身的免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：

全身的免疫応答を誘導するに有効な量の、少なくとも以下の式：



を含む配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、ここで、C および G は、メチル化されておらず、そして X₁、X₂、X₃ および X₄ はヌクレオチドであり、被験体は、抗原に曝露されるように意図されており、該組成物は、該被験体の粘膜表面への投与に適している、組成物。

【請求項 7_2】 前記抗原は、コロイド分散系と組み合わせた送達に適している、請求項 7_1 に記載の組成物。

【請求項 7_3】 前記コロイド分散系は、高分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、ビーズおよび脂質ベースの系からなる群から選択される、請求項 7_2 に記載の組成物。

【請求項 7_4】 前記脂質ベースの系は、水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセルおよびリボソームからなる群より選択される、請求項 7_3 に記載の組成物。

【請求項 7_5】 前記抗原および前記オリゴヌクレオチドと組み合わせた投与に適し

ている、非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントをさらに含む、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項7_6】 前記非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントは、コレラ毒素、コレラ毒素の誘導体、不安定毒素、不安定毒素の誘導体、ミョウバン、M L P、M D P、サボニン、Q S 2 1、サイトカイン、水中油型エマルジョン、M F 5 9、S A F、M o n t a n i d e I S A 7 2 0、P R O V A X、P C P P ポリマーおよびI S C O M S からなる群より選択される、請求項7_5に記載の組成物。

【請求項7_7】 前記オリゴヌクレオチドは8～100ヌクレオチド長である、請求項4_8、請求項5_1、請求項5_5、請求項5_9、請求項6_3、請求項6_7または請求項7_1に記載の組成物。

【請求項7_8】 前記オリゴヌクレオチドはホスホロチオエート修飾またはホスホロジチオエート修飾であるリン酸骨格修飾を含む、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項7_9】 前記リン酸骨格修飾は、前記オリゴヌクレオチドの5'末端で生じる、請求項7_8に記載の組成物。

【請求項8_0】 前記リン酸骨格修飾は、前記オリゴヌクレオチドの3'末端で生じる、請求項7_8に記載の組成物。

【請求項8_1】 X₁ X₂ は、G p T、G p G、G p A およびA p A からなる群から選択されるヌクレオチドであり、そしてX₃ X₄ は、T p T、C p T またはT p C からなる群から選択されるヌクレオチドである、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項8_2】 前記オリゴヌクレオチドは少なくとも以下の式を含む配列を有し：
5' T C N T X₁ X₂ C G X₃ X₄ 3'

ここで、X₁、X₂、X₃ およびX₄ は、ヌクレオチドであり、N は、約0～25のヌクレオチドから構成される核酸配列である、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項8_3】 前記抗原は、細胞、細胞抽出物、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ポリサッカライド、ポリサッカライド結合体、ポリサッカライドのペプチド模倣物、脂質、糖脂質、炭水化物、アレルゲン、ウイルス、ウイルス抽出物、多細胞生物、および寄生生物からなる群より選択される、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項8_4】 前記抗原はアレルゲンである、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項8_5】 前記抗原は、感染性細菌、感染性ウイルス、感染性寄生生物および感染性真菌からなる群から選択される感染性生物体に由来する、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項8_6】 前記抗原は核酸ベクターにコードされず、そして該抗原は、単独で前記粘膜表面に投与された場合に全身的免疫応答を生成しない、請求項7_1に記載の組成物。

【請求項8_7】 抗原に対する全身的免疫応答を誘導するための組成物であって、以下：

全身的免疫応答を誘導するに有効な量の、非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントと、少なくとも以下の式：

5' X₁ X₂ C G X₃ X₄ 3'

を含む配列を有するオリゴヌクレオチドとの組み合わせを含み、ここで、C およびG は、メチル化されておらず、そしてX₁、X₂、X₃ およびX₄ はヌクレオチドであり、被験体は抗原に曝露されるように意図されており、該組成物は、被験体の粘膜表面への投与に適している、組成物。

【請求項8_8】 前記被験体は、前記抗原に能動的に曝されるように意図されており、そして該抗原は、コロイド分散系と組み合わせた送達に適している、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項8_9】 前記コロイド分散系は、高分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、ビーズおよび脂質ベースの系からなる群から選択される、請求項8_8に記載の組成物。

【請求項9_0】 前記脂質ベースの系は、水中油型エマルジョン、ミセル、混合ミセ

ルおよびリポソームからなる群より選択される、請求項8_9に記載の組成物。

【請求項9_1】 前記抗原は、粘膜表面への送達に適している、請求項8_8に記載の組成物。

【請求項9_2】 前記非オリゴヌクレオチド粘膜アジュバントは、コレラ毒素、コレラ毒素の誘導体、不安定毒素、不安定毒素の誘導体、ミョウバン、M L P、M D P、サボニン、Q S 2 1、サイトカイン、水中油型エマルジョン、M F 5 9、S A F、M o n t a n i d e、I S A 7 2 0、P R O V A X、P C P PポリマーおよびI S C O M Sからなる群より選択される、請求項9_1に記載の組成物。

【請求項9_3】 前記オリゴヌクレオチドは8～100ヌクレオチド長である、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項9_4】 前記オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート修飾またはホスホロジチオエート修飾であるリン酸骨格修飾を含む、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項9_5】 前記リン酸骨格修飾は前記オリゴヌクレオチドの5'末端で生じる、請求項9_4に記載の組成物。

【請求項9_6】 前記リン酸骨格修飾は前記オリゴヌクレオチドの3'末端で生じる、請求項9_4に記載の組成物。

【請求項9_7】 $X_1 X_2$ は、G p T、G p G、G p AおよびA p Aからなる群から選択されるヌクレオチドであり、そして $X_3 X_4$ は、T p T、C p TまたはT p Cからなる群から選択されるヌクレオチドである、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項9_8】 前記オリゴヌクレオチドは少なくとも以下の式を含む配列を有し：
5' T C N T X₁ X₂ C G X₃ X₄ 3'

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、ヌクレオチドであり、Nは、約0～25のヌクレオチドから構成される核酸配列である、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項9_9】 前記抗原は、細胞、細胞抽出物、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ポリサッカライド、ポリサッカライド結合体、ポリサッカライドのペプチド模倣物、脂質、糖脂質、炭水化物、アレルゲン、ウイルス、ウイルス抽出物、多細胞生物、および寄生生物からなる群より選択される、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項1_0_0】 前記抗原はアレルゲンである、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項1_0_1】 前記抗原は、感染性細菌、感染性ウイルス、感染性寄生生物および感染性真菌からなる群から選択される感染性生物体に由来する、請求項8_7に記載の組成物。

【請求項1_0_2】 前記抗原は核酸ベクターにコードされない、請求項8_7に記載の組成物。