

【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25年8月15日 (2013.8.15)

【公表番号】特表2013-527760(P2013-527760A)

【公表日】平成25年7月4日 (2013.7.4)

【年通号数】公開・登録公報2013-035

【出願番号】特願2013-508445(P2013-508445)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/155 (2006.01)

A 6 1 K 39/015 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 33/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 7/00 Z N A

C 0 7 K 14/155

A 6 1 K 39/015

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 33/06

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成25年6月12日 (2013.6.12)

【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】

(i) R N A ウイルス由来の決定された異種のウイルスエンベロープタンパク質 (単数) 又はウイルスエンベロープタンパク質 (複数) で偽型化され、並びに (i i) そのゲノム中に、哺乳動物宿主を感染し得るプラスモディウム属 (P l a s m o d i u m) 寄生虫の前赤血球ステージ抗原のエピトープ (単数又は複数) を有する少なくとも 1 つのポリペプチド (単数又は複数) をコードする少なくとも 1 つの組み換えポリヌクレオチドを含み、ここで前記エピトープ (単数又は複数) は、T - エピトープ (単数又は複数) 及び任意で B - エピトープ (単数又は複数) を含む、レンチウイルスベクター粒子。

【請求項 2】

複製能力の無い H I V に基づくベクター粒子である、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 3】

少なくとも 1 つの組み換えポリヌクレオチドが、ヒトに感染するプラスモディウム属寄生虫のサーカムスポロゾイトタンパク質 (C S P) からの抗原のポリペプチド (単数又は複数) をコードする、又はスポロゾイト表面タンパク質 2 (T R A P / S S P 2)、肝臓

ステージ抗原 (LSA)、LSA3、Pf エクスポーティッドタンパク質 1 (Pf Exp 1)、Pf 抗原 2 スポロゾイト及び肝臓ステージ抗原 (SALSA)、スポロゾイトスレオニン及びアスパラギンリッチ (STARP) からなる群から選択される抗原のポリペプチドをコードする、核酸配列を含む、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 4】

そのゲノム中に、メロゾイト表面タンパク質 1 (MSP2)、特にメロゾイト表面タンパク質 1 (MSP-1)、メロゾイト表面タンパク質 2 (MSP-2)、メロゾイト表面タンパク質 3 (MSP-3)、メロゾイト表面タンパク質 4 (MSP-4)、メロゾイト表面タンパク質 6 (MSP-6)、MSP3-GLURP 融合タンパク質、リング-感染赤血球表面抗原 (RESA)、桿小体関連タンパク質 1 (RAP-1)、頂端膜抗原 1 (AMA-1)、赤血球結合抗原 (EBA-175)、赤血球膜結合巨大タンパク質又は抗原 332 (Ag332)、dnaK 型分子シャペロン、グルタミン酸リッチタンパク質 (GLURP); MSP3-GLURP 融合タンパク質、赤血球膜タンパク質 1 (EMP-1)、セリンリピート抗原 (SERA)、クラスター化したアスパラギンリッチタンパク質 (CARP)、サーカムスポロゾイトタンパク質関連抗原前駆体 (CRA)、細胞接着結合無性タンパク質 (CLAG)、酸塩基リピート抗原 (ABRA) 又は 101 kDa マラリア抗原、桿小体抗原タンパク質 (RAP-2)、Knob 結合ヒスチジンリッチタンパク質 (KHRP)、桿小体抗原タンパク質 (RAP)、システインプロテアーゼ、仮定的なタンパク質 PFE1325w、保護抗原 (Mag-1)、フルクトース 2 リン酸アルドラーゼ、リボソームリントタンパク質 P0、P 型 ATPase、グルコース制御タンパク質 (GRP78)、アスパラギン及びアスパラギン酸リッチタンパク質 (AARP1)、散在リピート抗原又は PFE0070w の群から選択されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、及び/又は有性ステージ及びスポロゾイト表面抗原、抗原 Pf g27/25、抗原 QF122、11-1 ポリペプチド、生殖母体特異的表面タンパク質 (Pfs230)、オーキネート表面タンパク質 (P25)、キチナーゼ、多剤耐性タンパク質 (MRP) の群から選択されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 1~3 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 5】

組み換えポリヌクレオチド (単数又は複数) が、哺乳動物コドン最適化ヌクレオチド配列を有し、任意で HIV に基づくゲノムの配列が、哺乳動物コドン最適化ヌクレオチド配列を有する、請求項 1~4 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 6】

組み換えポリヌクレオチドが、少なくとも一つの CSP 抗原のポリペプチドをコードし、ここで前記ポリペプチドが前記 CSP の GPI-アンカーリングモチーフを欠損している、請求項 1~5 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 7】

統合能力の欠損しているベクター粒子、又は統合能力を有するベクター粒子のいずれかから選択される、請求項 1~6 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 8】

Indiana 株の VSV-G タンパク質 (単数又は複数)、New Jersey 株の VSV-G タンパク質 (単数又は複数)、Cocal 株の VSV-G タンパク質 (単数又は複数)、Isfahan 株の VSV-G タンパク質 (単数又は複数)、Chandipur 株の VSV-G タンパク質 (単数又は複数)、Pyri 株の VSV-G タンパク質 (単数又は複数)、又は SVCV 株の VSV-G タンパク質 (単数又は複数) の群から選択される水疱性口内炎ウイルス (VSV) のウイルス膜貫通型糖化 (G) エンベロープタンパク質 (単数又は複数) で偽型化される、請求項 1~7 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 9】

・ (i) パッケージング、逆転写、及び転写に必要なレンチウイルス、特に HIV-1 のシス作用配列を含み、更に、機能性のレンチウイルス、特に HIV-1 の DNA fl

a p エlementを含み、任意で、統合に必要なシス作用配列を含むベクタープラスミドであって、前記ベクタープラスミドは更に、(i i) 制御発現配列、特にプロモーターの制御下で、プラスモディウム属寄生虫の c s 遺伝子の切断された、哺乳動物、特にヒトコドン最適化配列のポリヌクレオチドを含む、ベクタープラスミド；

・ V S V - G エンベロープタンパク質（単数）又はエンベロープタンパク質（複数）をコードするポリヌクレオチドを含む V S V - G エンベロープ発現プラスミドであって、前記ポリヌクレオチドは、制御発現配列の制御下にある、V S V - G エンベロープ発現プラスミド；及び

・ キャプシド形成プラスミドがレンチウイルス、特に H I V - 1 の、統合能力のあるベクター粒子の産生に好適な g a g - p o l コーディング配列、又は統合能力が欠損したベクター粒子の産生に好適な改変された g a g - p o l コーディング配列のいずれかを含み、ここで前記 g a g - p o l 配列が D N A f l a p エlementとして同一のレンチウイルスサブファミリー由来であり、前記 g a g - p o l 若しくは改変された g a g - p o l 配列が制御発現配列の制御下にある、キャプシド形成プラスミド；

を用いた、哺乳動物細胞の共トランスフェクションから回収された生成物である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 10】

・ (i) パッケージング、逆転写、及び転写に必要なレンチウイルス、特に H I V - 1 のシス作用配列を含み、更に、機能性のレンチウイルス、特に H I V - 1 の D N A f l a p エlementを含み、任意で、統合に必要なシス作用配列を含むベクタープラスミドであって、前記ベクタープラスミドは更に、(i i) 制御発現配列、特にプロモーターの制御下で、プラスモディウム属寄生虫の c s 遺伝子の切断された、哺乳動物、特にヒトコドン最適化配列のポリヌクレオチドを含む、ベクタープラスミド；

・ V S V - G エンベロープタンパク質（単数）又はエンベロープタンパク質（複数）をコードするポリヌクレオチドを含む V S V - G エンベロープ発現プラスミドであって、ここで前記ポリヌクレオチドは、制御発現配列、特に誘導可能プロモーターを含む制御発現配列の制御下にある、V S V - G エンベロープ発現プラスミド；及び

・ キャプシド形成プラスミドが、レンチウイルス、特に H I V - 1 の統合能力のあるベクター粒子の産生に好適な g a g - p o l コーディング配列、又は統合の欠損したベクター粒子の産生に好適な改変された g a g - p o l コーディング配列のいずれかを含み、ここで前記 g a g - p o l 配列が D N A f l a p エlementとして同一のレンチウイルスサブファミリー由来であり、前記レンチウイルスの g a g - p o l 若しくは改変された g a g - p o l 配列が制御発現配列の制御下にある、キャプシド形成プラスミド；

を用いた、安定的な細胞株から回収された生成物である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 11】

レンチウイルスベクター粒子のベクターゲノムが、機能性のレンチウイルス遺伝子を欠損しているレンチウイルスに基づく配列、特に H I V - 1 に基づく配列を含み、パッケージング、逆転写、及び転写に必要なシス作用配列を含み、更に、機能性のレンチウイルス、特に H I V - 1 の D N A f l a p エlementを含み、ここで前記ベクターゲノムが、前記シス作用配列において、少なくとも一つが以下：

a) レンチウイルスゲノムからの 3 ' L T R 配列が、切断され、U 3 領域のエンハンサーを欠損している；

b) レンチウイルスゲノムからの 3 ' L T R 配列が、切断され、U 3 領域を欠損している、又は U 3 領域において部分的に欠失している；

c) L T R 5 ' の U 3 領域が、非レンチウイルス U 3 領域により、又は t a t 独立第一転写を促すのに好適なプロモーターにより置き換えられている；

のように改変されたポリヌクレオチドであることを特徴とする、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子。

【請求項 12】

(i) 第一の決定された異種のウイルスエンベロープタンパク質 (単数) 又はウイルスエンベロープタンパク質 (複数) で偽型化される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に定義のレンチウイルスベクター粒子 ;

(i i) (i) においてレンチウイルスベクター粒子と別に提供される場合、前記第一の異種のウイルスエンベロープ (単数又は複数) と異なる、第二の決定された異種のウイルスエンベロープタンパク質 (単数) 又はウイルスエンベロープタンパク質 (複数) で偽型化される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に定義のレンチウイルスベクター粒子 ;

ここで、前記第一及び第二のウイルスエンベロープタンパク質 (単数又は複数) は、互いに血清中和せず、哺乳動物細胞のインビボ形質導入に好適である、を含む、哺乳動物宿主に分離して投与するための化合物の組み合わせ。

【請求項 1 3】

・前記第一及び第二のウイルスエンベロープタンパク質がそれぞれ Indiana 株の VSV - G 及び New Jersey 株の VSV - G、若しくはその逆である、又は

・前記第一及び第二のエンベロープタンパク質の 1 つ又は双方が、天然の Indiana 株の VSV - G 若しくは 及び New Jersey 株の VSV - G の改変型、又は

・前記第一及び第二のエンベロープタンパク質の少なくとも一つが、キメラの VSV - G タンパク質であって、ここで以下のドメイン：輸送決定因子 YTDIE、細胞質尾部、膜貫通ドメイン、又は細胞質ドメインの少なくとも一つが、Indiana 株由来である、又は

・第一のウイルスエンベロープタンパク質が、Indiana 株の VSV - G 若しくは New Jersey 株の VSV - G のいずれかであり、第二のウイルスエンベロープタンパク質が、Cocal 株の VSV - G タンパク質 (単数又は複数)、Isfahan 株の VSV - G タンパク質 (単数又は複数)、Chandipura 株の VSV - G タンパク質 (単数又は複数)、Pyri 株の VSV - G タンパク質 (単数又は複数)、及び SVCV 株の VSV - G タンパク質 (単数又は複数) の群から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 1 4】

レンチウイルス粒子が、(i) CSP 抗原のポリペプチド、又は GPI アンカーリングモチーフを欠損した CSP 抗原のポリペプチド、及び (i i) スポロゾイト表面タンパク質 2 (TRAP / SSP 2)、肝臓ステージ抗原 (LSA)、Pf エクスポートタンパク質 1 (Pf Exp 1)、Pf 抗原 2 の群において選択されるマラリア寄生虫の抗原の少なくとも一つの更なるポリペプチドを含む、異なるポリペプチドをコードし、ここで、前記抗原の異なるポリペプチドが、同一のレンチウイルス粒子又は異なるレンチウイルス粒子から発現される、請求項 9 又は 1 0 に記載の、分離して提供される化合物の組み合わせ。

【請求項 1 5】

レンチウイルス粒子が、メロゾイト表面タンパク質 1 (MSP - 1)、メロゾイト表面タンパク質 2 (MSP - 2)、頂端膜抗原 1 (AMA - 1)、セリンリピート抗原 (SERA)、GLURP 抗原、Pf 155 / RESA (リング - 感染赤血球表面抗原)、又は桿小体関連タンパク質 1 (RAP - 1) 若しくは桿小体関連タンパク質 2 (RAP - 2) の群において選択されるポリペプチドをコードする、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の、分離して提供される、化合物の組み合わせ。

【請求項 1 6】

哺乳動物宿主、特にヒト宿主において、マラリア寄生虫感染又は寄生虫に誘導される病理に対する予防的免疫付与のための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子又は化合物の組み合わせ。

【請求項 1 7】

哺乳動物宿主、特にヒト宿主において、マラリア寄生虫感染又は寄生虫に誘導される病理に対する予防的免疫付与に使用のための好適な投与ビヒクルで製剤化され、ここで前記使用は、宿主の細胞性免疫応答をブライムするために有効量のレンチウイルス粒子を投与

すること、及び宿主の細胞性免疫応答をブーストするために有効量のレンチウイルス粒子を後で投与すること、及び任意でブーストについての前記投与ステップを繰り返すことを含む免疫付与パターンを含み、ここでプライム又はブーストするステップのそれぞれにおいて投与されるレンチウイルス粒子は、互いに血清中和をしない異なるエンベロープタンパク質（単数又は複数）で偽型化され、ここで前記プライム又はブーストするステップは、少なくとも6週間、特に少なくとも8週間の時間空けられる、請求項1～16のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子又は化合物の組み合わせ。

【請求項18】

分離して提供される用量の前記レンチウイルス粒子を含む投与計画において、哺乳動物宿主、特にヒト宿主における、マラリア寄生虫感染又は寄生虫に誘導される病理に対する予防的免疫付与のために用いられ、ここで、細胞性免疫応答をプライムすることを目的とする用量は、中程度の用量であり、細胞性免疫応答をブーストすることを目的とする用量は、プライムするための用量より多い、請求項1～17のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子又は化合物の組み合わせ。

【請求項19】

分離して提供される用量の前記レンチウイルス粒子を含む投与計画において、哺乳動物宿主、特にヒト宿主においてマラリア寄生虫感染又は寄生虫に誘導される病理に対する予防的免疫に用いられ、ここで、統合能力のあるベクター粒子が用いられる場合、細胞性免疫応答をプライム及びブーストすることを目的とする用量は、 $10^7 \sim 10^9$ のレンチウイルス粒子を含み、並びに統合能力のないベクター粒子が用いられる場合、細胞性免疫応答をプライム及びブーストすることを目的とする用量は、 $10^8 \sim 10^{10}$ のレンチウイルス粒子を含む、請求項1～18のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子又は化合物の組み合わせ。

【請求項20】

宿主において、少なくとも1つの以下の効果：

(I) ヒト宿主において、マラリア寄生虫感染、特にプラスモディウム・ファルシパルム (*Plasmodium falciparum*)、プラスモディウム・マラリアエ (*Plasmodium malariae*)、プラスモディウム・ビバックス (*Plasmodium vivax*)、プラスモディウム・ノウレシ (*Plasmodium knowlesi*)、又はプラスモディウム・オパール (*Plasmodium ovale*) に対する無菌保護を誘発すること；

(II) マラリア寄生虫の細胞外形態を阻害すること；

(III) マラリア寄生虫による肝細胞感染を予防すること、又は感染の肝臓ステージ増幅を阻害すること；

(IV) マラリア寄生虫抗原（単数又は複数）に対する特異的T細胞免疫応答、特にCD8+T細胞応答及び/又は特異的CD4+T細胞応答を誘発すること；

(V) 寄生虫抗原（単数又は複数）に対するB細胞応答を誘発すること；

(VI) マラリア寄生虫による感染の影響を減少又は緩和するために寄生虫血症を制御すること；

(VII) 寄生虫による感染又は寄生虫により誘導される病理に対する保護細胞性免疫を誘発すること；

(VIII) メモリーT細胞免疫応答を誘発すること；

(IX) マラリア寄生虫による感染の間、CD4+及びCD8+T細胞応答の早期の及び高い回復を誘発すること；

(X) プラスモディウム属感染に関して肝臓内のメモリーリンパ球を刺激することによる早期の強力なCT (CD8+T) 応答を誘発すること；

(XI) マラリア寄生虫が免疫応答を回避することを防ぐこと、従って、マラリア寄生虫による感染の長期の制御を可能にすること；

を得るために好適である、投与用量及び投与計画において、哺乳動物宿主、特にヒト宿主における、マラリア寄生虫感染又は寄生虫に誘導される病理に対する予防的免疫付与に用

いられる、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子又は化合物の組み合わせ。

【請求項 21】

哺乳動物宿主、特にヒト宿主において、マラリア寄生虫感染又は寄生虫に誘導される病理に対する予防的免疫付与のための免疫原性組成物の製造のための、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子又は化合物の組み合わせの使用。

【請求項 22】

アジュバント化合物、及び / 又は免疫付与化合物、及び適切な送達ビヒクルと関連して、哺乳動物宿主、特にヒト宿主において、マラリア寄生虫感染又は寄生虫に誘導される病理に対する予防的免疫付与に用いられる、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載のレンチウイルスベクター粒子又は化合物の組み合わせ。