

【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23年9月15日(2011.9.15)

【公表番号】特表2010-535495(P2010-535495A)

【公表日】平成22年11月25日(2010.11.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-047

【出願番号】特願2010-519544(P2010-519544)

【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 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 7/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 33/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/18

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月1日(2011.8.1)

【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】

免疫不全ウイルスによる感染に対する防御的で特異的な細胞性免疫応答を誘発するための哺乳動物宿主への連続投与のための化合物の組み合わせであって、以下：

( i ) 第 1 の決定された異種ウイルスエンベロープタンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクター粒子；

( i i ) 第 1 の決定されたエンベロープタンパク質とは異なる、第 2 の決定された異種ウイルスエンベロープタンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクター粒子；

を少なくとも含み、

ここで ( i ) 及び ( i i ) のレンチウイルスベクター粒子は、そのゲノム中に、免疫不全ウイルスの G A G 抗原に由来する少なくとも 1 つの抗原を含む 1 つ又は複数のポリペプ

チドをコードする組換えポリヌクレオチドを含み；

ここで第 1 及び第 2 のウイルスエンベロープタンパク質は、互いに血清中和せず、そして哺乳動物細胞のインビボでの形質導入に適し、  
そして、場合によって：

( i i i ) 第 3 の決定された異種ウイルスエンベロープタンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクター粒子

ここで第 3 のウイルスエンベロープタンパク質は、第 1 及び第 2 のウイルスエンベロープタンパク質と血清中和しない、  
を含む、化合物の組み合わせ。

【請求項 2】

ベクター粒子のゲノムの組換えポリヌクレオチドが、生物学的に活性な P O L ポリタンパク質をコードしない、請求項 1 記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 3】

第 1 及び第 2 の、ならびに、あれば第 3 のウイルスエンベロープタンパク質が、ヒトウイルスに由来する、請求項 1 又は 2 記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 4】

第 1 及び第 2 の、ならびに、あれば第 3 のウイルスエンベロープタンパク質が、RNA ウイルスに由来する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 5】

第 1 及び第 2 の、ならびに、あれば第 3 のウイルスエンベロープタンパク質が、以下のウイルス目又は科：ラブドウイルス科 ( R h a b d o v i r i d a e )、アレナウイルス科 ( A r e n a v i r i d a e )、フラビウイルス科 ( F l a v i r i r i d a e )、トガウイルス科 ( T o g a v i r i d a e )、コロナウイルス科 ( C o r o n a v i r i d a e )、オルトミクソウイルス科 ( O r t h o m y x o v i r i d a e )、レトロウイルス科 ( R e t r o v i r i d a e )、パラミクソウイルス科 ( P a r a m y x o v i r i d a e ) を含むモノネガウイルス目 ( M o n o n e g a v i r a l e s )、又はフィロウイルス科 ( F i l o v i r i d a e ) の 1 つ又は複数に由来する、請求項 4 記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 6】

第 1 及び第 2 の、ならびに、あれば第 3 のウイルスエンベロープタンパク質が、パラミクソウイルス科、水疱性口内炎ウイルス ( V S V )、麻疹ウイルス ( M V )、もしくは呼吸器合胞体ウイルス ( R S V : R e s p i r a t o r y S y n c y t i a V i r u s ) を含むラブドウイルス科、マウスレトロウイルスを含む非ヒトレトロウイルス、又はインフルエンザウイルスを含むオルトミクソウイルス科に由来する、請求項 1 記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 7】

第 1 及び第 2 の、ならびに、あれば第 3 のエンベロープタンパク質が、同じウイルス科のウイルスに由来するか又は異なる属のウイルスに由来する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 8】

第 1 及び第 2 の、ならびに、あれば第 3 のエンベロープタンパク質が、異なる血清型のウイルスに由来する、請求項 4 又は 5 記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 9】

第 1 及び第 2 の、ならびに、あれば第 3 のエンベロープタンパク質が、C N C M に p T h V - V S V . G ( I N D - C O ) C N C M I - 3 8 4 2として、又は、p T h V - V S V . G ( I N D - C O )、C N C M I - 4 0 5 6、p T h V - V S V . G ( N J - C O ) C N C M I - 3 8 4 3の代替りのバージョンとして、又は、代替りのバージョン p T h V - V S V . G ( N J - C O ) C N C M I - 4 0 5 8として、又はp T h V - V S V . G ( C O C A L - C O ) C N C M I - 4 0 5 5、p T h V - V S V . G ( I S F A - C O ) C N C M I - 4 0 5 7、及び p T h V - V S V . G ( S V C V - C O ) C N C

M I - 4059として寄託されたプラスミドにより発現されるエンベロープより選択される、請求項8記載の化合物の組み合わせ。

【請求項10】

第1及び第2の、ならびに、あれば第3のエンベロープタンパク質が、同じ属又は同じ血清型で、しかし、異なる株に由来する、請求項4又は5記載の化合物の組み合わせ。

【請求項11】

第1及び第2の、ならびに、あれば第3のウイルスエンベロープタンパク質が、同じウイルス科のウイルスに由来する場合に、第1及び第2の、ならびに、あれば第3のウイルスエンベロープタンパク質が、樹状細胞による取り込みが可能である、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項12】

第1及び第2の両方の、ならびに、あれば第3のウイルスエンベロープタンパク質が、VSVウイルスの膜貫通グリコシル化(G)タンパク質であり、Gタンパク質が、異なるVSV型特異性を有する、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項13】

第1及び第2のウイルスエンベロープタンパク質が、それぞれインディアナ株のVSV-G及びニュージャージー株のVSV-Gであるか、又はその反対である、請求項12記載の化合物の組み合わせ。

【請求項14】

1つ又は複数のレンチウイルスベクターが、参照の決定した天然ウイルスエンベロープタンパク質に関して改変されるエンベロープタンパク質でシュードタイピングされる、請求項3～13のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項15】

1つ又は複数のレンチウイルスベクターが、異なるウイルスの異なるエンベロープタンパク質に由来するドメイン又はフラグメントを含む組換えエンベロープタンパク質でシュードタイピングされる、請求項14記載の化合物の組み合わせ。

【請求項16】

第1及び第2のエンベロープタンパク質の少なくとも1つが、VSVの組換えエンベロープタンパク質であり、そして組換えエンベロープタンパク質が、インディアナ血清型株のVSV-Gの搬出決定基YTDIEを含み、そしてあれば第3の及び/又はさらなるエンベロープタンパク質が、VSVの組換えエンベロープタンパク質であり、そして組換えエンベロープタンパク質が、インディアナ血清型株のVSV-Gの搬出決定基YTDIEを含む、請求項15記載の化合物の組み合わせ。

【請求項17】

組換えエンベロープタンパク質が、インディアナ血清型株のVSV-Gの細胞質側末端を含み、そして/又はインディアナVSVの膜貫通ドメイン及び異なるVSV血清型の株の外部ドメインを含み、そして/又はインディアナVSVの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインならびにニュージャージーVSVの外部ドメインを含む、請求項15又は16記載の化合物の組み合わせ。

【請求項18】

1つ又は複数のレンチウイルスベクターが、参照の決定した天然ウイルスエンベロープタンパク質に関して、1つ又は複数のアミノ酸残基の置換、付加又は欠失により突然変異されるエンベロープタンパク質で、又はそのグリコシル化を増加させる、又はレンチウイルス粒子によるその発現能力又はその取り込み能力を増加させるために改変されるエンベロープタンパク質でシュードタイピングされる、請求項11～16のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項19】

突然変異されたエンベロープタンパク質が、突然変異されたVSV-Gタンパク質であり、突然変異が、VSV-G膜貫通ドメインの1つ又は複数のアミノ酸残基に影響を及ぼす、請求項18記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 20】

ベクター粒子をシュードタイピングするエンベロープタンパク質が、コドン最適化された核酸分子の発現の結果として、ベクター粒子を産生する産生細胞中で得られる、請求項 1 ~ 19 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 21】

第 1 及び第 2 のエンベロープタンパク質が、異なり、そして番号 I - 3842 で寄託されるプラスミド pThV - VSV - G (IND - co) もしくは番号 I - 4056 で寄託されるそのバリエーション、又は、番号 I - 3843 で寄託されるプラスミド pThV - VSV - G (NJ - co) もしくは番号 I - 4058 で寄託されるそのバリエーションに含まれる核酸分子によりコードされる、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 22】

第 1 又は第 2 のエンベロープタンパク質が、図 6、7、又は 19 の配列を含む核酸分子によりコードされるか、又は第 1 及び第 2 のエンベロープタンパク質が、異なり、そして図 6、7 又は 19 に表わされるものより選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 23】

第 3 の又はさらなるエンベロープタンパク質が、図 6 ~ 13 又は 14 ~ 18 に表わされる核酸分子によりコードされるか又はアミノ酸配列を有するタンパク質より選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 24】

シュードタイピングされたレンチウイルスベクターのゲノムが、ヒトレンチウイルスベースのベクターである、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 25】

シュードタイピングされたレンチウイルスベクター粒子のゲノムが、HIV - 1 又は HIV - 2 ベースのベクターを含む HIV ベースのベクターである、請求項 24 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 26】

シュードタイピングされたレンチウイルスベクター粒子のゲノムが、複製能を欠くレンチウイルスベクターである、請求項 24 又は 25 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 27】

シュードタイピングされたレンチウイルスベクター粒子のゲノムが、組み込み能を欠くレンチウイルスベクターである、請求項 20 又は 21 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 28】

シュードタイピングされたレンチウイルスベクター粒子のゲノムが、インテグラーゼタンパク質における突然変異の結果として、インテグラーゼが、ベクターが宿主細胞において粒子として産生される場合、又はレンチウイルスベクターが患者に投与された後に、レンチウイルスベクターにおいて発現されないか、又は機能的に発現されないような、組み込み能を欠くレンチウイルスベクターである、請求項 27 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 29】

レンチウイルスベクターゲノムが、機能的 HIV - 1 DNA Flap を含む機能的レンチウイルス DNA Flap を含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 30】

請求項 24 ~ 29 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせであって、ここで：  
 - レンチウイルスベクターゲノムの 3' LTR 配列が、U3 領域の少なくともアクチベーター（エンハンサー）を欠き；そして又は  
 - LTR 5' の U3 領域が、非レンチウイルス U3 により、又は tat 非依存性一次転写を促進するために適したプロモーターにより置換されている  
 化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 1】

レンチウイルスベクターゲノムの 3'LTR が、U3 領域を欠くか、又は U3 領域の部分の欠失を有する、請求項 3 0 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 2】

レンチウイルスベクターゲノムが、図 2 (A)、2 3、2 4、2 5 に描写する配列特性を有する、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 3】

レンチウイルスベクター粒子のレンチウイルスゲノムベクターが、CNCM に番号 I - 2 3 3 0 で 1 9 9 9 年 1 0 月 1 1 日に寄託されたプラスミド pTRI P U3 . CMV - GFP、又は、CNCM に番号 I - 3 8 4 1 で 2 0 0 7 年 1 0 月 1 0 日に寄託されたプラスミド pTRI P U3 . CMV - SIV - GAG c o - WPRE、又は、CNCM に番号 I - 3 8 4 0 で 2 0 0 7 年 1 0 月 1 0 日に寄託されたプラスミド pTRI P U3 . CMV - SIV - GAG - WPRE に由来し、特に GFP 又は SIV - GAG コード配列の HIV - GAG 由来抗原による置換によるこれらのプラスミドの 1 つに由来する、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 4】

ポリヌクレオチドが、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の、GAG 抗原を含む抗原に由来するポリペプチドをコードする、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 5】

抗原が、HIV - 1 又は HIV - 2 を含む HIV の、SIV<sub>M A C</sub> を含む SIV の、又は FIV の抗原である、請求項 3 4 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 6】

ポリヌクレオチドが、免疫不全ウイルスの GAG に由来する抗原をコードし、そして天然 GAG 抗原の、特に GAG ポリタンパク質もしくはマトリクスタンパク質もしくはキャプシドタンパク質もしくはヌクレオキャプシドタンパク質のアミノ酸配列を有するか、又はそのようなポリタンパク質もしくはそのようなタンパク質のフラグメントであるか、又はアミノ酸配列中に 1 つもしくは複数のアミノ酸残基の欠失、置換もしくは付加を含む、突然変異により、天然 GAG 抗原に関して改変されているか、又は翻訳後修飾により改変されている GAG 抗原であって、改変された GAG 抗原が、生物学的に機能的であるか、又は生物学的に非機能的であるかのいずれかから選択される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 7】

組換えポリヌクレオチドが、HIV 又は SIV 又は FIV の GAG 抗原に由来する生物学的に非機能的なポリペプチドをコードし、ポリペプチドがレンチウイルスベクターで形質導入された細胞からの GAG 偽粒子又は GAG - POL 偽粒子の形成を可能にしない、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 8】

GAG 由来抗原が、ミリスチル化に欠ける GAG my r タンパク質である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 3 9】

GAG 由来抗原が、図 2 1、2 6 又は 3 8 のアミノ酸配列を有する、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 4 0】

GAG ポリタンパク質又はそれに由来するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが、コドン最適化されたヌクレオチド配列により発現され、天然遺伝子のヌクレオチド配列に関して、哺乳動物細胞での翻訳を改善することが可能になる、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 4 1】

GAG ポリタンパク質又はそれに由来するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

が、コドン最適化されたヌクレオチド配列により発現され、天然遺伝子のヌクレオチド配列に関して、ヒト細胞での翻訳を改善することが可能になる、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 42】

組換えポリヌクレオチドが、さらに、免疫不全ウイルスの NEF 抗原、TAT 抗原、REV 抗原、免疫不全ウイルスの POL 抗原、又はその組み合わせに由来するポリペプチドより選択されるポリペプチドをコードする、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 43】

組換えポリヌクレオチドが、図 21 の配列を有する GAG 由来抗原、図 21 のアミノ酸配列を含むか、又は有する POL 由来抗原、及び図 21 に開示するアミノ酸配列を含むか、又は有する NEF 由来抗原を含む融合タンパク質をコードし、融合タンパク質が、以下の構造：5' GAG POL NEF 3'、又は 5' POL NEF GAG 3' もしくは 5' POL GAG NEF 3'、又は 5' NEF GAG POL 3' もしくは 5' NEF POL GAG 3' もしくは 5' GAG NEF POL 3' の 1 つを有する、請求項 1 ~ 42 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 44】

レンチウイルスベクター (i) 及び / 又は (ii) が、免疫応答のアジュバントを欠く組成物中で製剤化される、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 45】

免疫調節剤をさらに含む、請求項 1 ~ 44 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 46】

レンチウイルスベクターが、宿主への注射に適した組成物中で製剤化される、請求項 1 ~ 45 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 47】

哺乳動物宿主における免疫応答のプライミング及び続く免疫応答のブーストを包含する投与計画における使用のための、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせであって、ここで (i) の第 1 のウイルスエンベロープタンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクターを、(ii) の第 2 のウイルスエンベロープタンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクター、及び、あれば (iii) の第 3 のウイルスエンベロープタンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクターとは別々に時間内に投与し、レンチウイルスベクター (i) 及び (ii) ならびにあれば (iii) の各々を免疫応答のプライミング又はブーストのいずれかのために投与する、化合物の組み合わせ。

【請求項 48】

請求項 13 ~ 47 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせであって、ここでインディアナ株の VSV - G タンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクターをプライミングのために使用し、そしてニュージャージー株の VSV - G タンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクターをブーストのために使用する、又はここでニュージャージー株の VSV - G タンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクターをプライミングのために使用し、そしてインディアナ株の VSV - G タンパク質でシュードタイピングされたレンチウイルスベクターをブーストのために使用する、化合物の組み合わせ。

【請求項 49】

HIV - 1 又は HIV - 2 を含むヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染したヒト宿主の治療的処置のための、請求項 1 ~ 48 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

【請求項 50】

HIV - 1 又は HIV - 2 を含むヒト免疫不全ウイルスによる感染に対するヒト宿主の予防的処置のための、請求項 1 ~ 47 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 5 1】

治療的プロトコルでの使用のために、レトロウイルス複製を阻止する抗レトロウイルス薬の投与も含む、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 5 2】

抗レトロウイルス薬が、レトロウイルスの逆転写酵素 (R T) のインヒビター及びレトロウイルスのプロテアーゼのインヒビターより選択される、請求項 5 1 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 5 3】

レトロウイルスの逆転写酵素の 1 つ又は複数のインヒビター及びレトロウイルスプロテアーゼの 1 つ又は複数のインヒビターを投与のために使用する、請求項 5 1 又は 5 2 記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 5 4】

抗レトロウイルス薬と同時に時間内に使用するための、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 5 5】

化合物の投与が、抗レトロウイルス薬の投与を止めた後に延長されるか、又は抗レトロウイルス薬の投与が、化合物の投与中の決定された時間期間で数回中断される、請求項 5 1 ~ 5 4 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。

## 【請求項 5 6】

以下：

- レトロウイルス、特に H I V への暴露後又は感染後のウイルス血症の制御、特に宿主におけるウイルス負荷の制限又は低下；及び / 又は
- 宿主におけるレトロウイルス、特に H I V に対する防御的な細胞性免疫の誘導；及び / 又は
- H I V レトロウイルスへの暴露又は感染後のウイルス複製に対する防御；及び / 又は
- 特に、レトロウイルス、特に H I V による感染の急性期における中央記憶 C D 4 + T 細胞応答の欠乏に対する防御；及び / 又は
- 特に、レトロウイルス、特に H I V による感染の慢性期における中央記憶 C D 4 + T 細胞応答の保存；及び / 又は
- レトロウイルス、特に H I V による一次感染期の未感作の中央記憶 C D 8 + T 細胞応答のより早く及び / 又はより高いリバウンド；及び / 又は
- 免疫圧力からのウイルス回避に対する阻止、これによるレトロウイルス、特に H I V による感染の長期制御

のために、哺乳動物宿主において免疫応答をプライミングし、続いて免疫応答をブーストすることを包含する投与計画における、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか一項記載の化合物の組み合わせ。