

【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(ii)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GAG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オ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、R N A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(Rhabdoviridae)、アレナウイルス科(Arenaviridae)、フラビウイルス科(Flaviviridae)、トガウイルス科(Togaviridae)、コロナウイルス科(Coronaviridae)、オルトミクソウイルス科(Orthomyxoviridae)、レトロウイルス科(Retroviridae)、パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae)を含むモノネガウイルス目(Mononegavirales)、又はフィロウイルス科(Filoviridae)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: Respiratory Syncytia Virus)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の代わりのバージョンとして、又は、代わりのバージョン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 - 4 0 5 9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、ベクター粒子を產生する產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ント、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ント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產生される場合、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 F1apを含む機能的レンチウイルスDNA F1ap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)、23、24、25に描寫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-2330で1999年10月11日に寄託されたプラスミドpTRIP U3.CMV-GFP、又は、CNCMに番号I-3841で2007年10月10日に寄託されたプラスミドpTRIP U3.CMV-SIV-GAGco-WPRE、又は、CNCMに番号I-3840で2007年10月10日に寄託されたプラスミドpTRIP 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_{Mac}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ヤブシドタンパク質もしくはヌクレオキヤブ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 myr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21、26又は38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】

治療的プロトコー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 (RT) 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 HIV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 HIVに対する防御的な細胞性免疫の誘導；及び / 又は
 - HIV 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 HIV による感染の急性期における中央記憶 CD4+ 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 HIV による感染の慢性期における中央記憶 CD4+ T 細胞応答の保存；及び / 又は
 - レトロウイルス、特に HIV による一次感染期の未感作の中央記憶 CD8+ 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 HIV 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。