

【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31年3月28日(2019.3.28)

【公表番号】特表2018-518196(P2018-518196A)

【公表日】平成30年7月12日(2018.7.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-026

【出願番号】特願2018-513266(P2018-513266)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/0784 (2010.01)

C 1 2 N 5/0786 (2010.01)

C 1 2 N 5/0789 (2010.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/867 Z N A Z

C 1 2 N 15/113 1 0 2 Z

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/0784

C 1 2 N 5/0786

C 1 2 N 5/0789

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 31/18

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 31/713

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 39/00 H

【手続補正書】

【提出日】平成31年2月13日(2019.2.13)

【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) 転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列と、  
(ii) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列；HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列；HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列；およびウイルス侵入の阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択される少なくとも2つの他の核酸配列とを含む、発現ベクター。

【請求項2】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、HIVの5'LTRの配列を標的とするサイレンシング核酸である、請求項1記載の発現ベクター。

【請求項3】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) HIV-1の5'LTRの約143位から約161位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) HIV-1の5'LTRの約136位から約154位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) HIV-1の5'LTRの約205位から約223位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、および(iv) HIV-1の5'LTRの約350位から約368位までの配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、請求項1記載の発現ベクター。

【請求項4】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 1の配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) SEQ ID NO: 9の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) SEQ ID NO: 17の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iv) SEQ ID NO: 36の配列を標的とするサイレンシング核酸、(v) SEQ ID NO: 1の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vi) SEQ ID NO: 9の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vii) SEQ ID NO: 17の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、および(viii) SEQ ID NO: 36の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、請求項1記載の発現ベクター。

【請求項5】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、センス鎖とアンチセンス鎖とを含むRNA二本鎖であり、該センス鎖が、SEQ ID NO: 6の配列、SEQ ID NO: 14の配列、SEQ ID NO: 22の配列、またはSEQ ID NO: 40の配列の1つに対して少なくとも95%の同一性を有する配列を含む、請求項1記載の発現ベクター。

【請求項6】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 6の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 7の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(ii) SEQ ID NO: 14の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 15の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(iii) SEQ ID NO: 22の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 23の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、および(iv) SEQ ID NO: 40の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 41の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNAからなる群より選択されるsiRNAである、請求項1記載の発現ベクター。

【請求項7】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 8の配列を有するshRNA、(ii) SEQ ID NO: 16の配列を有するshRNA、(iii) SEQ ID NO: 24の配列を有するshRNA、および(iv) SEQ ID NO: 42の配列を有するshRNAからなる群より選択されるshRNAである、請求項1記載の発現ベクター。

【請求項8】

HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列が、二本鎖領域を有するsiRNAまたはshRNAであり、該二本鎖領域の第1の部分が該HIV共受容体の配列の一部と同一である配列を含み、該二本鎖領域の第2の部分が該HIV共受容体の配列の別の部分に相補的である配列を含み、該HIV共受容体がCCR5またはCXCR4である、請求項1~7のいずれか一項記載の

発現ベクター。

【請求項 9】

前記shRNAがSEQ ID NO: 25の配列を有する、請求項8記載の発現ベクター。

【請求項 10】

HIV融合阻害剤タンパク質がC46タンパク質である、請求項1~9のいずれか一項記載の発現ベクター。

【請求項 11】

HIV融合阻害剤タンパク質がSEQ ID NO: 26の配列を有する、請求項1~9のいずれか一項記載の発現ベクター。

【請求項 12】

HIV複製を阻害するタンパク質が、ヒトTRIM5、アカゲザルTRIM5、キメラTRIM5、ヒトTRIM5-シクロフィリン融合タンパク質、シクロフィリン、E3ユビキチン、APOBEC3G、および骨髄間質細胞抗原2(BST-2)からなる群より選択される、請求項1~11のいずれか一項記載の発現ベクター。

【請求項 13】

前記少なくとも2つの他の核酸配列が、(a) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列と、(b) HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列またはHIV複製の阻害剤をコードする核酸配列の1つとを含む、請求項1~12のいずれか一項記載の発現ベクター。

【請求項 14】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも2つの核酸を含む、請求項1~13のいずれか一項記載の発現ベクター。

【請求項 15】

レンチウイルスベクターである、請求項1~14のいずれか一項記載の発現ベクター。

【請求項 16】

前記核酸のそれぞれが別々のプロモーターによって発現される、請求項1~15のいずれか一項記載の発現ベクター。

【請求項 17】

請求項1~16のいずれか一項記載の発現ベクターを含み、造血前駆細胞/幹細胞、単球、マクロファージ、末梢血単核細胞、CD4+ Tリンパ球、CD8+ Tリンパ球、または樹状細胞である、宿主細胞。

【請求項 18】

請求項1~16のいずれか一項記載の発現ベクターおよび薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 19】

エマルションとして製剤化されている、請求項18記載の組成物。

【請求項 20】

ミセル、ナノ粒子、またはナノカプセルを用いて製剤化されている、またはポリマー、リポソーム、ミニ細胞(minicell)、ナノ粒子、およびナノカプセルのうちの一つ内に封入されている、請求項18記載の組成物。

【請求項 21】

HIVに感染した細胞におけるHIV遺伝子転写または複製を阻害するための、請求項18~20のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 22】

対象における、(i) HIV感染を治療するための、(ii) HIV感染を予防もしくは低減するための、または(iii) 増殖性HIV感染を予防もしくは低減するための、請求項18~20のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 23】

(i) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列；HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列；HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列；およびウイルス侵入の

阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択される、少なくとも2つの核酸を含む発現ベクターと、

(ii) HIVの5'LTR内の配列を標的とする、少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸と

を含み、薬学的に許容される担体をさらに含む、組成物。

【請求項24】

前記発現ベクターがレンチウイルスベクターであり、かつHIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列とHIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列とを含み、HIV共受容体がCCR5であり、HIV融合阻害剤タンパク質がC46である、請求項23記載の組成物。

【請求項25】

少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸が、(i) SEQ ID NO: 1の配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) SEQ ID NO: 9の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) SEQ ID NO: 17の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iv) SEQ ID NO: 36の配列を標的とするサイレンシング核酸、(v) SEQ ID NO: 1の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vi) SEQ ID NO: 9の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vii) SEQ ID NO: 17の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、および(viii) SEQ ID NO: 36の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、請求項23記載の組成物。

【請求項26】

少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸が、センス鎖とアンチセンス鎖とを含むRNA二本鎖であり、該センス鎖が、SEQ ID NO: 6の配列、SEQ ID NO: 14の配列、SEQ ID NO: 22の配列、またはSEQ ID NO: 40の配列の1つに対して少なくとも95%の同一性を有する配列を含む、請求項23記載の組成物。

【請求項27】

少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸が、(i) SEQ ID NO: 8の配列を有するshRNA、(ii) SEQ ID NO: 16の配列を有するshRNA、(iii) SEQ ID NO: 24の配列を有するshRNA、および(iv) SEQ ID NO: 42の配列を有するshRNAからなる群より選択されるshRNAである、請求項23記載の組成物。

【請求項28】

HIVに感染した細胞におけるHIV遺伝子転写または複製を阻害するための、請求項23~27のいずれか一項記載の組成物。

【請求項29】

対象における、(i)HIV感染を治療するための、(ii)HIV感染を予防もしくは低減するための、または(iii)増殖性HIV感染を予防または低減するための、請求項23~27のいずれか一項記載の組成物。

【請求項30】

(i) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列；HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列；HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列；およびウイルス侵入の阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択される少なくとも2つの核酸を含む、有効量の発現ベクターと、

(ii)(a) SEQ ID NO: 1の配列を標的とするサイレンシング核酸、(b) SEQ ID NO: 9の配列を標的とするサイレンシング核酸、(c) SEQ ID NO: 17の配列を標的とするサイレンシング核酸、(d) SEQ ID NO: 36の配列を標的とするサイレンシング核酸、(e) SEQ ID NO: 1の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(f) SEQ ID NO: 9の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(g) SEQ ID NO: 17の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、および(h) SEQ ID NO: 36の配列に対して少なく

とも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、有効量の少なくとも1つのサイレンシング核酸とを含む、対象におけるHIV感染を治療、予防、または低減するための医薬。

【請求項31】

前記発現ベクターが、HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列とHIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列とを含む、HIV共受容体がCCR5であり、HIV融合阻害剤タンパク質がC46である、請求項30記載の医薬。

【請求項32】

請求項1~16のいずれか一項記載の発現ベクターを形質導入した造血細胞を含み、該形質導入された造血細胞がHIV感染に抵抗性である、対象におけるHIV感染を治療または予防するための医薬。

【請求項33】

HIVに感染した患者を治療するための医薬の製造における請求項18~20および23~27のいずれか一項記載の組成物の使用。

【請求項34】

SEQ ID NO: 25の配列を有するshRNAをコードする第1の核酸と、C46タンパク質をコードする第2の核酸配列と、

(i) HIV-1の5'LTRの約143位から約161位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) HIV-1の5'LTRの約136位から約154位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) HIV-1の5'LTRの約205位から約223位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、および(iv) HIV-1の5'LTRの約350位から約368位までの配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、HIVの5'LTRの配列の1つを標的とするサイレンシング核酸をコードする第3の核酸配列と

を含む発現ベクターであって、

第1の核酸配列が第1のpol IIIプロモーターに機能的に連結され、第2の核酸配列が第2のpol IIIプロモーターに機能的に連結され、かつ第3の核酸配列が第3のpol IIIプロモーターに機能的に連結され、該第1、第2、および第3のpol IIIプロモーターがそれぞれ異なる、発現ベクター。

【請求項35】

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする第3の核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 8の配列を有するshRNA、(ii) SEQ ID NO: 16の配列を有するshRNA、(iii) SEQ ID NO: 24の配列を有するshRNA、および(iv) SEQ ID NO: 42の配列を有するshRNAからなる群より選択されるshRNAである、請求項34記載の発現ベクター。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

また、本明細書でさらに述べるように、高活性抗レトロウイルス療法(例えば、cART)は、HIV複製を効果的に抑制しかつ耐性の発生を軽減するために、2~3種の活性医薬成分を使用する。本発明者らは、本明細書に開示するような3剤または4剤組合せベクターが同様にHIVの治療および/または抑制のための有効な手段を提供し得ると考えている。したがって、特定の理論に縛られることを望むものではないが、本発明者らは、3剤または4剤組合せベクターが、比較的優れた結果を提供しながら、2剤ベクター構築物と同程度に安全であり得ると考えている。

[本発明1001]

(i) 転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列と、(ii) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列；HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列；HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列；およびウイルス侵入

の阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択される少なくとも2つの他の核酸配列とを含む、発現ベクター。

[本発明1002]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、HIVの5'LTRの配列を標的とするサイレンシング核酸である、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1003]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) HIV-1の5'LTRの約143位から約161位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) HIV-1の5'LTRの約136位から約154位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) HIV-1の5'LTRの約205位から約223位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、および(iv) HIV-1の5'LTRの約350位から約368位までの配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1004]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 1の配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) SEQ ID NO: 9の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) SEQ ID NO: 17の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iv) SEQ ID NO: 36の配列を標的とするサイレンシング核酸、(v) SEQ ID NO: 1の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vi) SEQ ID NO: 9の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vii) SEQ ID NO: 17の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、および(viii) SEQ ID NO: 36の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1005]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、センス鎖とアンチセンス鎖とを含むRNA二本鎖であり、該センス鎖が、SEQ ID NO: 6の配列、SEQ ID NO: 14の配列、SEQ ID NO: 22の配列、またはSEQ ID NO: 40の配列の1つに対して少なくとも95%の同一性を有する配列を含む、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1006]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 6の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 7の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(ii) SEQ ID NO: 14の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 15の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(iii) SEQ ID NO: 22の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 23の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、および(iv) SEQ ID NO: 40の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 41の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNAからなる群より選択されるsiRNAである、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1007]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも1つの核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 8の配列を有するshRNA、(ii) SEQ ID NO: 16の配列を有するshRNA、(iii) SEQ ID NO: 24の配列を有するshRNA、および(iv) SEQ ID NO: 42の配列を有するshRNAからなる群より選択されるshRNAである、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1008]

HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列が、二本鎖領域を有するsiRNAまたはshRNAであり、該二本鎖領域の第1の部分が該HIV共受容体の配列の一部と同一である配列を含み、該二本鎖領域の第2の部分が該HIV共受容体の配列の別の部分に相補的である配列を含む、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1009]

HIV共受容体がCCR5またはCXCR4である、本発明1008の発現ベクター。

[本発明1010]

前記shRNAがSEQ ID NO: 25の配列を有する、本発明1008の発現ベクター。

[本発明1011]

前記ベクターが宿主細胞において発現されるとき、HIV共受容体の阻害剤がHIV共受容体の発現を低下させることができる、本発明1008の発現ベクター。

[本発明1012]

HIV融合阻害剤タンパク質がC46タンパク質である、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1013]

HIV融合阻害剤タンパク質がSEQ ID NO: 26の配列を有する、本発明1001の発現ベクター

。

[本発明1014]

HIV複製を阻害するタンパク質が、ヒトTRIM5、アカゲザルTRIM5、キメラTRIM5、ヒトTRIM5-シクロフィリン融合タンパク質、シクロフィリン、E3ユビキチン、APOBEC3G、および骨髄間質細胞抗原2(BST-2)からなる群より選択される、本発明1001の発現ベクター

。

[本発明1015]

前記少なくとも2つの他の核酸配列が、(a) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列と、(b) HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列またはHIV複製の阻害剤をコードする核酸配列の1つとを含む、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1016]

前記少なくとも2つの他の核酸配列が、HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列と、HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列とを含む、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1017]

前記少なくとも2つの他の核酸配列が、HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列と、HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列とを含む、本発明1001の発現ベクター

。

[本発明1018]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする少なくとも2つの核酸を含む、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1019]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする3つの核酸を含む、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1020]

ウイルスベクターである、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1021]

ウイルスベクターがレンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクターである、本発明1020の発現ベクター。

[本発明1022]

レンチウイルスベクターが自己不活性である、本発明1021の発現ベクター。

[本発明1023]

宿主細胞において発現されるとき、(1) X4-およびR5-指向性HIV株、(2) 高活性抗レトロウイルス療法(HAART)耐性HIV株、または(3) X4-およびR5-指向性HAART耐性HIV株による感染に対して抵抗性を付与する、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1024]

前記核酸のそれぞれが別々のプロモーターによって発現される、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1025]

前記核酸の少なくとも2つが同じプロモーターによって発現される、本発明1001の発現ベクター。

[本発明1026]

HIV共受容体の発現を低下させることができる阻害性核酸をコードする第1の核酸配列； HIV融合阻害剤タンパク質をコードする第2の核酸配列； およびHIVの5'LTR領域の配列を標的とするサイレンシング核酸をコードする第3の核酸配列を含む発現ベクターであって、第3の核酸が、(i) HIV-1の5'LTRの約143位から約161位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) HIV-1の5'LTRの約136位から約154位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) HIV-1の5'LTRの約205位から約223位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、および(iv) HIV-1の5'LTRの約350位から約368位までの配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、発現ベクター。

[本発明1027]

第1の核酸配列が第1のプロモーターに機能的に連結され、第2の核酸配列が第2のプロモーターに機能的に連結され、第3の核酸配列が第3のプロモーターに機能的に連結される、本発明1026の発現ベクター。

[本発明1028]

第1、第2および第3のプロモーターの少なくとも2つが同じである、本発明1027の発現ベクター。

[本発明1029]

第1、第2および第3のプロモーターが異なる、本発明1027の発現ベクター。

[本発明1030]

第4の核酸をさらに含み、第4の核酸が、HIVの5'LTRの配列を標的とする別の核酸； HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列； およびウイルス侵入の阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択され、第4の核酸が第4のプロモーターに機能的に連結される、本発明1026の発現ベクター。

[本発明1031]

HIVの5'LTR内の配列を標的とする少なくとも2つのサイレンシング核酸を含む、本発明1026の発現ベクター。

[本発明1032]

本発明1001～1031のいずれかの発現ベクターを含む、宿主細胞。

[本発明1033]

造血前駆細胞/幹細胞、単球、マクロファージ、末梢血単核細胞、CD4+ Tリンパ球、CD8+ Tリンパ球、または樹状細胞である、本発明1032の宿主細胞。

[本発明1034]

本発明1001～1031のいずれかの発現ベクターのいずれかを含む、組成物。

[本発明1035]

薬学的に許容される担体をさらに含む、本発明1034の組成物。

[本発明1036]

エマルションとして製剤化される、本発明1034の組成物。

[本発明1037]

ミセルまたはナノ粒子を用いて製剤化される、本発明1034の組成物。

[本発明1038]

ポリマー内にカプセル化される、本発明1034の組成物。

[本発明1039]

リポソーム内に封入される、本発明1034の組成物。

[本発明1040]

ミセル、ナノ粒子またはナノカプセル内に封入される、本発明1034の組成物。

[本発明1041]

HIVに感染した細胞におけるHIV遺伝子転写または複製を阻害する方法であって、有効量の本発明1001～1031のいずれかの発現ベクターまたは本発明1034～1040のいずれかの組成物を該細胞に接触させる段階を含む、方法。

[本発明1042]

対象におけるHIV感染を治療する方法であって、有効量の本発明1001～1031のいずれか

の発現ベクターまたは本発明1034～1040のいずれかの組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1043]

対象におけるHIV感染を予防または低減する方法であって、有効量の本発明1001～1031のいずれかの発現ベクターまたは本発明1034～1040のいずれかの組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1044]

HIV感染に罹患していない対象における増殖性HIV感染を予防または低減する方法であって、有効量の本発明1001～1031のいずれかの発現ベクターまたは本発明1034～1040のいずれかの組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1045]

(i) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列；HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列；HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列；およびウイルス侵入の阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択される、少なくとも2つの核酸を含む発現ベクターと、

(ii) HIVの5'LTR内の配列を標的とする、少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸と

を含む、組成物。

[本発明1046]

前記発現ベクターがレンチウイルスベクターであり、かつHIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列とHIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列とを含む、本発明1045の組成物。

[本発明1047]

HIV共受容体がCCR5であり、HIV融合阻害剤タンパク質がC46である、本発明1046の組成物。

[本発明1048]

少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸が、(i) SEQ ID NO: 1の配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) SEQ ID NO: 9の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) SEQ ID NO: 17の配列を標的とするサイレンシング核酸、(iv) SEQ ID NO: 36の配列を標的とするサイレンシング核酸、(v) SEQ ID NO: 1の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vi) SEQ ID NO: 9の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(vii) SEQ ID NO: 17の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、および(viii) SEQ ID NO: 36の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、本発明1045の組成物。

[本発明1049]

少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸が、センス鎖とアンチセンス鎖とを含むRNA二本鎖であり、該センス鎖が、SEQ ID NO: 6の配列、SEQ ID NO: 14の配列、SEQ ID NO: 22の配列、またはSEQ ID NO: 40の配列の1つに対して少なくとも95%の同一性を有する配列を含む、本発明1045の組成物。

[本発明1050]

少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸が、(i) SEQ ID NO: 6の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 7の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(ii) SEQ ID NO: 14の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 15の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(iii) SEQ ID NO: 22の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 23の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、および(iv) SEQ ID NO: 40の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 41の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNAからなる群より選択されるsiRNAである、本発明1045の組成物。

[本発明1051]

少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする核酸が、(i) SEQ ID NO: 8の配列を有するshRNA、(ii) SEQ ID NO: 16の配列を有するshRNA、(iii) SEQ ID NO: 24の配列を有するshRNA、および(iv) SEQ ID NO: 42の配列を有するshRNAからなる群より選択されるshRNAである、本発明1045の組成物。

[本発明1052]

薬学的に許容される担体をさらに含む、本発明1045の組成物。

[本発明1053]

HIVに感染した細胞におけるHIV遺伝子転写または複製を阻害する方法であって、有効量の本発明1045～1052のいずれかの組成物を該細胞に接触させる段階を含む、方法。

[本発明1054]

対象におけるHIV感染を治療する方法であって、有効量の本発明1045～1052のいずれかの組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1055]

対象におけるHIV感染を予防または低減する方法であって、有効量の本発明1045～1052のいずれかの組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1056]

HIV感染に罹患していない対象における増殖性HIV感染を予防または低減する方法であって、有効量の本発明1045～1052のいずれかの組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1057]

対象におけるHIV感染を治療する方法であって、

(i) HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列；HIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列；HIV複製の阻害剤をコードする核酸配列；およびウイルス侵入の阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択される少なくとも2つの核酸を含む、有効量の発現ベクターと、

(ii)(a) SEQ ID NO: 1の配列を標的とするサイレンシング核酸、(b) SEQ ID NO: 9の配列を標的とするサイレンシング核酸、(c) SEQ ID NO: 17の配列を標的とするサイレンシング核酸、(d) SEQ ID NO: 36の配列を標的とするサイレンシング核酸、(e) SEQ ID NO: 1の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(f) SEQ ID NO: 9の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(g) SEQ ID NO: 17の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、および(h) SEQ ID NO: 36の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、有効量の少なくとも1つのサイレンシング核酸と  
を共投与する段階を含む、方法。

[本発明1058]

共投与が同時である、本発明1057の方法。

[本発明1059]

前記発現ベクターと前記少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントとが、異なる時間に投与される、本発明1057の方法。

[本発明1060]

前記発現ベクターが、HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列とHIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列とを含む、本発明1057の方法。

[本発明1061]

HIV共受容体がCCR5であり、HIV融合阻害剤タンパク質がC46である、本発明1060の方法

[本発明1062]

対象におけるHIV感染を予防または低減する方法であって、

(i) HIV共受容体の阻害剤をコードする核酸配列；標的細胞へのHIV融合を阻害するタンパク質をコードする核酸配列；HIV複製を阻害するタンパク質をコードする核酸配列；お

よびウイルス侵入の阻害剤をコードする核酸配列からなる群より選択される少なくとも2つの核酸を含む、有効量の発現ベクターと、

(ii)(a) SEQ ID NO: 1の配列を標的とするサイレンシング核酸、(b) SEQ ID NO: 9の配列を標的とするサイレンシング核酸、(c) SEQ ID NO: 17の配列を標的とするサイレンシング核酸、(d) SEQ ID NO: 36の配列を標的とするサイレンシング核酸、(e) SEQ ID NO: 1の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(f) SEQ ID NO: 9の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、(g) SEQ ID NO: 17の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸、および(h) SEQ ID NO: 36の配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、有効量の少なくとも1つのサイレンシング核酸と  
を共投与する段階を含む、方法。

[本発明1063]

共投与が同時である、本発明1062の方法。

[本発明1064]

前記発現ベクターと前記少なくとも1つの転写遺伝子サイレンシングエレメントとが、異なる時間に投与される、本発明1062の方法。

[本発明1065]

前記発現ベクターが、HIV共受容体を阻害する核酸分子をコードする核酸配列とHIV融合阻害剤タンパク質をコードする核酸配列とを含む、本発明1062の方法。

[本発明1066]

HIV共受容体がCCR5であり、HIV融合阻害剤タンパク質がC46である、本発明1065の方法。

[本発明1067]

対象におけるHIV感染を治療または予防する方法であって、本発明1001~1031のいずれかの発現ベクターを造血細胞に形質導入する段階、および形質導入された造血細胞を該対象に移植する段階を含み、該形質導入された造血細胞がHIV感染に抵抗性である、方法。

[本発明1068]

HIVに感染した患者を治療するための医薬の製造における本発明1034~1040および1045~1052のいずれかの組成物の使用。

[本発明1069]

HIVに感染した患者を治療するための医薬の製造における本発明1001~1031のいずれかのウイルス発現ベクターの使用。

[本発明1070]

SEQ ID NO: 25の配列を有するshRNAをコードする第1の核酸と、C46タンパク質をコードする第2の核酸配列と、

(i) HIV-1の5'LTRの約143位から約161位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) HIV-1の5'LTRの約136位から約154位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) HIV-1の5'LTRの約205位から約223位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、および(iv) HIV-1の5'LTRの約350位から約368位までの配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、HIVの5'LTRの配列の1つを標的とするサイレンシング核酸をコードする第3の核酸配列と  
を含む発現ベクターであって、  
第1の核酸配列がH1 pol IIIプロモーターに機能的に連結され、第2の核酸配列がユビキチンC pol IIプロモーターに機能的に連結され、第3の核酸配列がU6プロモーターに機能的に連結される、発現ベクター。

[本発明1071]

C46タンパク質をコードする第2の核酸配列が、SEQ ID NO: 26の配列を有する、本発明1070の発現ベクター。

[本発明1072]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする第3の核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 6の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 7の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(ii) SEQ ID NO: 14の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 15の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(iii) SEQ ID NO: 22の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 23の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、および(iv) SEQ ID NO: 40の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 41の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNAからなる群より選択されるsiRNAである、本発明1070または1071の発現ベクター。

[本発明1073]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする第3の核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 8の配列を有するshRNA、(ii) SEQ ID NO: 16の配列を有するshRNA、(iii) SEQ ID NO: 24の配列を有するshRNA、および(iv) SEQ ID NO: 42の配列を有するshRNAからなる群より選択されるshRNAである、本発明1070または1071の発現ベクター。

[本発明1074]

第4の核酸配列をさらに含み、

第4の核酸配列が、(i) HIV-1の5'LTRの約143位から約161位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) HIV-1の5'LTRの約136位から約154位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) HIV-1の5'LTRの約205位から約223位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、および(iv) HIV-1の5'LTRの約350位から約368位までの配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、HIVの5'LTRの配列の別のものであり、第4の核酸配列がU1プロモーターに機能的に連結される、本発明1070または1071の発現ベクター。

[本発明1075]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする第4の核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 6の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 7の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(ii) SEQ ID NO: 14の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 15の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、(iii) SEQ ID NO: 22の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 23の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNA、および(iv) SEQ ID NO: 40の配列を有するセンス鎖とSEQ ID NO: 41の配列を有するアンチセンス鎖とを含むsiRNAからなる群より選択されるsiRNAである、本発明1074の発現ベクター。

[本発明1076]

転写遺伝子サイレンシングエレメントをコードする第4の核酸配列が、(i) SEQ ID NO: 8の配列を有するshRNA、(ii) SEQ ID NO: 16の配列を有するshRNA、(iii) SEQ ID NO: 24の配列を有するshRNA、および(iv) SEQ ID NO: 42の配列を有するshRNAからなる群より選択されるshRNAである、本発明1074の発現ベクター。

[本発明1077]

HIV共受容体の発現を低下させることができる阻害性核酸をコードする第1の核酸配列と、  
HIV融合阻害剤タンパク質をコードする第2の核酸配列であって、T20ではない第2の核酸配列と、

HIVの5'LTR領域の配列を標的とするサイレンシング核酸をコードする第3の核酸配列とを含む発現ベクターであって、  
第3の核酸が、(i) HIV-1の5'LTRの約143位から約161位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(ii) HIV-1の5'LTRの約136位から約154位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、(iii) HIV-1の5'LTRの約205位から約223位までの配列を標的とするサイレンシング核酸、および(iv) HIV-1の5'LTRの約350位から約368位までの配列を標的とするサイレンシング核酸からなる群より選択される、発現ベクター。

[本発明1078]

HIV融合阻害剤タンパク質をコードする第2の核酸配列が、SEQ ID NO: 26の配列を有する、本発明1077の発現ベクター。

[本発明1079]

対象におけるHIV感染を治療する方法であって、有効量の本発明1070～1078のいずれかの組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1080]

HIVに感染したヒト宿主患者を治療する方法であって、該宿主患者の循環血液または骨髄から造血幹細胞を取り出す段階と、該造血幹細胞を本発明1001～1031のいずれかの発現ベクターで処理する段階と、処理された造血幹細胞を同じ宿主患者に投与または移植する段階とを含む、方法。