

【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】令和 2 年 7 月 27 日 (2020.7.27)

【公表番号】特表 2019-520814 (P2019-520814A)

【公表日】令和 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【年通号数】公開・登録公報 2019-030

【出願番号】特願 2018-563822 (P2018-563822)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/867 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 Q 1/70 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/475 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/867 Z N A Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 19/00

A 6 1 K 35/76

C 1 2 N 15/113

C 1 2 Q 1/70

C 1 2 N 7/01

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 14/475

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 8 日 (2020.6.8)

【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】

第 1 象限の転帰、第 2 象限の転帰、第 3 象限の転帰および第 4 象限の転帰のうちの少なくとも 1 つから転帰を選択すること、ならびに

第 1 の転帰の選択に応じて、第 1 の 5' 切断された L C R を含む第 1 のウイルス送達系を得ることであって、前記第 1 の 5' 切断された L C R が約 550 塩基対未満の断片長を含む、こと、

第 2 の転帰の選択に応じて、少なくとも 1 つのイニシエータータンパク質および第 2 の 5' 切断された L C R を含む第 2 のウイルス送達系を得ることであって、前記第 2 の 5' 切断された L C R が約 550 塩基対未満の断片長を含む、こと、

第 3 の転帰の選択に応じて、少なくとも 1 つのイニシエータータンパク質、および全長 L C R または第 3 の 5' 切断された L C R のうちの少なくとも 1 つを含む第 3 のウイルス

送達系を得ることであって、前記第3の5'切断されたLCRが約550塩基対を超える断片長を含む、こと、または

第4の転帰の選択に応じて、全長LCRまたは第4の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つを含む第4のウイルス送達系を得ることであって、前記第4の5'切断されたLCRが約550塩基対を超える断片長を含む、こと、を含む、方法。

【請求項2】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、AP1転写因子結合部位またはその任意のタンパク質を欠く、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、1個以下のAP1転写因子結合部位またはそのタンパク質を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、2個以下のAP1転写因子結合部位またはそのタンパク質を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記第3の5'切断されたLCRおよび前記第4の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、少なくとも1個のAP1転写因子結合部位を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、約200塩基対未満の長さを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、約200塩基対から約300塩基対の長さを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、約300塩基対から約550塩基対の長さを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記第3の5'切断されたLCRおよび前記第4の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、約550塩基対から約700塩基対の長さを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、配列番号3、4および5のいずれか1つと少なくとも80%の配列同一性を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記第1の5'切断されたLCRおよび前記第2の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、配列番号3、4および5のいずれか1つを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記全長LCR、前記第3の5'切断されたLCRまたは前記第4の5'切断されたLCRのうちの少なくとも1つは、配列番号1および2のいずれか1つと少なくとも80%の配列同一性を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記全長 L C R、前記第 3 の 5 ' 切断された L C R または前記第 4 の 5 ' 切断された L C R のうちの少なくとも 1 つは、配列番号 1 および 2 のいずれか 1 つを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

細胞と、前記第 1 のウイルス送達系、前記第 2 のウイルス送達系、前記第 3 のウイルス送達系または前記前記第 4 のウイルス送達系を接触させることをさらに含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記第 1 のウイルス送達系および前記第 2 のウイルス送達系は第 1 の遺伝子カーゴをさらに含み、前記第 3 のウイルス送達系および前記第 4 2 のウイルス送達系は第 2 の遺伝子カーゴをさらに含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記細胞と、前記第 1 のウイルス送達系を接触させることが、細胞当たり約 0 . 0 2 よりも多く、前記第 1 の遺伝子カーゴの基底エピソームコピーをもたらす、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記細胞と、前記第 4 のウイルス送達系を接触させることが、細胞当たり約 0 . 0 2 未満の前記第 1 の遺伝子カーゴの基底エピソームコピーをもたらす、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記転帰が処置経過または生理学的転帰のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 9】

前記第 1 象限の転帰が遺伝子編集または安全性研究のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記第 2 象限の転帰が、細胞リプログラミング、長期作用成長因子またはチェックポイント抑制のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記第 3 象限の転帰が、受動免疫、免疫刺激または転写 / 分化因子のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記第 4 象限の転帰が、プラセボ対照または用量増加のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 3 8】

本発明のある特定の好ましい実施形態を本明細書において記載し、具体的に例示してきたが、本発明がこのような実施形態に限定されることを意図してはいない。これに対する様々な修正が、本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく行われ得る。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

a . 欠陥のあるインテグラーゼ遺伝子を含むウイルス担体、

b . 異種ウイルスエピソーム D N A 複製起点、

c . 前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列であって、前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列の発現が誘導性である、配列、および

d . 少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAを含む、非組み込みウイルス送達系。

(項目2)

前記ウイルス担体がレンチウイルスである、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目3)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点がパピローマウイルスに由来する、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目4)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点がヒトパピローマウイルスまたはウシパピローマウイルスに由来する、項目3に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目5)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点がヒトパピローマウイルス16型(HPV16)に由来する、項目4に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目6)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点がHPV16の長制御領域(LCR)に由来する、項目5に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目7)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点が配列番号1を含む、項目6に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目8)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点が配列番号1の5'トランシェーションを含む、項目6に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目9)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点が、配列番号1の少なくとも約200ヌクレオチド、または少なくとも約300ヌクレオチド、または少なくとも約400ヌクレオチド、または少なくとも約500ヌクレオチド、または少なくとも約600ヌクレオチド、または少なくとも約700ヌクレオチドの5'トランシェーションを含む、項目6に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目10)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点が、HPV16の前記LCRのFrag1(配列番号2)、Frag2(配列番号3)、Frag3(配列番号4)、またはFrag4(配列番号5)と少なくとも約80%の配列同一性、または少なくとも約85%の配列同一性、または少なくとも約90%の配列同一性、または少なくとも約95%の配列同一性、または少なくとも約98%の配列同一性を含む、項目6に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目11)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点が、HPV16の前記LCRのFrag1(配列番号2)、Frag2(配列番号3)、Frag3(配列番号4)、またはFrag4(配列番号5)を含む、項目6に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目12)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質がE1またはその作動可能な断片を含む、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目13)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質がE2またはその作動可能な断片を含む、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目14)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質がEBNA-1またはその作動可能な断片を含む、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目15)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な少なくとも2つのイニシエータータンパク質を含む、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目16)

前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な少なくとも2つのイニシエータータンパク質がE1およびE2またはそれらの作動可能な断片である、項目15に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目17)

前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列が単一の別個のプラスミドまたは非組み込みウイルスベクターに存在する、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目18)

前記系が、前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な少なくとも2つのイニシエータータンパク質を含み、前記少なくとも2つのイニシエータータンパク質をコードする配列が、単一の別個のプラスミドまたは非組み込みウイルスベクターに存在する、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目19)

前記系が、前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な少なくとも2つのイニシエータータンパク質を含み、ここで、第1のイニシエータータンパク質のための配列および第2のイニシエータータンパク質のための配列が、別個のプラスミドまたは非組み込みウイルスベクターに存在する、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目20)

前記少なくとも1つの遺伝子産物が、抗体、抗体断片、または増殖因子を含む、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目21)

前記抗体が、抗HER2抗体またはその断片を含む、項目20に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目22)

前記増殖因子が、血管内皮増殖因子(VEGF)またはそのバリエーションを含む、項目20に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目23)

前記miRNAが、CCR5 miRNAを含む、項目1に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目24)

項目1に記載の前記非組み込みウイルス送達系および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目25)

少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAを細胞中で発現させる方法であって、

前記細胞を、有効量の非組み込みウイルス送達系に接触させることを含み、ここで、前記系が、

i. 欠陥のあるインテグラーゼ遺伝子を含むウイルス担体、

ii. 異種ウイルスエピソームDNA複製起点、

i i i . 前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列であって、前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列の発現が誘導性である、配列、および

i v . 少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAを含む、方法。

(項目26)

少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAを、それを必要とする対象中で発現させる方法であって、

前記対象に、有効量の非組み込みウイルス送達系を投与することを含み、ここで、前記系が、

i . 欠陥のあるインテグラーゼ遺伝子を含有するウイルス担体、

i i . 異種ウイルスエピソーム複製起点、

i i i . 異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列であって、前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点に特異的な前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列の発現が誘導性である、配列、および

i v . 少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAを含む、方法。

(項目27)

前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質をコードする配列が、単一の別個のプラスミドに存在し、前記少なくとも1つのイニシエータータンパク質が、E1またはE2である、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAの第1の発現レベルを開始させるための第1の量の前記単一の別個のプラスミドを、それを必要とする前記対象に投与することをさらに含む、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAの第2の発現レベルを開始させるための第2の量の前記単一の別個のプラスミドを、それを必要とする前記対象に投与することをさらに含む、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記第2の量が前記第1の量より低いとき、前記少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAの発現レベルが減少する、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記第2の量が前記第1の量より高いとき、前記少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAの発現レベルは増加する、項目29に記載の方法。

(項目32)

前記系が、前記少なくとも1つの目的の遺伝子、遺伝子産物、shRNA、siRNA、miRNA、または他のRNAの低レベルの基底発現を生じるように最適化されており、ここで、前記異種ウイルスエピソームDNA複製起点が、配列番号1またはHPV16のLCRのFr ag 1 (配列番号2)と少なくとも約80%の配列同一性、または少なくとも約85%の配列同一性、または少なくとも約90%の配列同一性、または少なくとも約95%の配列同一性、または少なくとも約98%の配列同一性を含む、項目1に記載の

非組み込みウイルス送達系。

(項目 3 3)

前記系が、前記少なくとも 1 つの目的の遺伝子、遺伝子産物、s h R N A、s i R N A、m i R N A、または他の R N A の低レベルの基底発現を生じるように最適化されており、前記異種ウイルスエピソーム D N A 複製起点が、配列番号 1 または H P V 1 6 の L C R の F r a g 1 (配列番号 2) を含む、項目 1 に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目 3 4)

前記系が、前記少なくとも 1 つの目的の遺伝子、遺伝子産物、s h R N A、s i R N A、m i R N A、または他の R N A の中等度レベルの基底発現を生じるように最適化されており、ここで、前記異種ウイルスエピソーム D N A 複製起点が、H P V 1 6 の L C R の F r a g 2 (配列番号 3)、F r a g 3 (配列番号 4)、または F r a g 4 (配列番号 5) と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、または少なくとも約 8 5 % の配列同一性、または少なくとも約 9 0 % の配列同一性、または少なくとも約 9 5 % の配列同一性、または少なくとも約 9 8 % の配列同一性を含む、項目 1 に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目 3 5)

前記系が、前記少なくとも 1 つの目的の遺伝子、遺伝子産物、s h R N A、s i R N A、m i R N A、または他の R N A の中等度レベルの基底発現を生じるように最適化されており、前記異種ウイルスエピソーム D N A 複製起点が、H P V 1 6 の L C R の F r a g 2 (配列番号 3)、F r a g 3 (配列番号 4)、または F r a g 4 (配列番号 5) を含む、項目 1 に記載の非組み込みウイルス送達系。

(項目 3 6)

最適化された非組み込みウイルス送達系を選択する方法であって、

基底発現レベルを選択すること

を含み、ここで、レベル X が選択されるとき、対応する Y が選択され、ここで Y は、前記非組み込みウイルス送達系に組み入れられるように選択される異種ウイルスエピソーム D N A 複製起点に対応し、

X = カーゴの基底発現の第 1 の規定されたレベルの場合、Y は、L C R (配列番号 1) または F r a g 1 (配列番号 2) を含む、

X = カーゴの基底発現の第 2 の規定されたレベルの場合、Y は、H P V 1 6 の L C R の F r a g 2 (配列番号 3)、F r a g 3 (配列番号 4)、または F r a g 4 (配列番号 5) を含む、方法。

(項目 3 7)

前記第 1 の規定されたレベルが、1 細胞当たり 0 . 0 2 0 未満のカーゴのエピソームコピーを含む、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記第 2 の規定されたレベルが、1 細胞当たり 0 . 0 2 0 またはそれよりも高いカーゴのエピソームコピーを含む、項目 3 6 に記載の方法。