

【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1月23日(2020.1.23)

【公表番号】特表2018-537103(P2018-537103A)

【公表日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-049

【出願番号】特願2018-530502(P2018-530502)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/45	(2006.01)
C 1 2 N	7/04	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
A 6 1 K	39/155	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/45	
C 1 2 N	7/04	Z N A
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	7/01	
A 6 1 K	39/155	
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	37/04	
C 1 2 N	15/09	1 0 0
C 1 2 N	15/12	

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月5日(2019.12.5)

【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】

RSウイルス(respiratory syncytial virus: RSV)ゲノムに対する1つまたは複数の改変によって弱毒化された組換えRSVであって、該1つまたは複数の改変が、

(a) NS1遺伝子およびNS2遺伝子の、RSVゲノムの遺伝子位置1および2からの、それぞれ遺伝子位置7および8へのシフト；

(b) NS1遺伝子およびNS2遺伝子の、RSVゲノムの遺伝子位置1および2からの、それぞれ遺伝子位置9および10へのシフト；

(c) NS1遺伝子の、位置1よりも高い遺伝子位置へのシフト；

(d) NS2遺伝子の、位置2よりも高い遺伝子位置へのシフト；または

(e) (c)と(d)の組み合わせ

を含む、組換えRSV。

【請求項2】

前記1つまたは複数の改変が(a)を含む、請求項1に記載の組換えRSV。

【請求項3】

前記1つまたは複数の改変が(b)を含む、請求項1に記載の組換えRSV。

【請求項4】

前記1つまたは複数の改変が(c)を含む、請求項1に記載の組換えRSV。

【請求項5】

前記1つまたは複数の改変が(d)を含む、請求項1に記載の組換えRSV。

【請求項6】

前記1つまたは複数の改変が(e)を含む、請求項1に記載の組換えRSV。

【請求項7】

NS1遺伝子が遺伝子位置7または9にシフトした、請求項4～6のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項8】

RSVゲノムが、NS1遺伝子またはNS2遺伝子の全部または一部の欠失を含む改変をさらに含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項9】

RSVゲノムが、M2-2遺伝子の全部または一部の欠失を含む改変をさらに含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項10】

RSVゲノムが、前記1つまたは複数の改変を含み、かつSEQ ID NO:2 (6120/NS12FM2)と少なくとも90%、少なくとも95%、および/または少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列を含む、請求項1～2または4～9のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項11】

RSVゲノムが、SEQ ID NO:2 (6120/NS12FM2)で示されるポジティブセンス配列を含む、請求項10に記載の組換えRSV。

【請求項12】

RSVゲノムが、前記1つまたは複数の改変を含み、かつSEQ ID NO:4 (6120/NS12Ltr)と少なくとも90%、少なくとも95%、および/または少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列を含む、請求項1または3～9のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項13】

RSVゲノムが、SEQ ID NO:4 (6120/NS12Ltr)で示されるポジティブセンス配列を含む、請求項12に記載の組換えRSV。

【請求項14】

RSVゲノムが、前記1つまたは複数の改変を含み、かつSEQ ID NO:6 (6120/NS12FM2/ NS2)またはSEQ ID NO:8 (6120/NS12Ltr/ NS2)と少なくとも90%、少なくとも95%、および/または少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列を含む、請求項8に記載の組換えRSV。

【請求項15】

RSVゲノムが、SEQ ID NO:6 (6120/NS12FM2/ NS2)またはSEQ ID NO:8 (6120/NS12Ltr/ NS2)で示されるポジティブセンス配列を含む、請求項14に記載の組換えRSV。

【請求項16】

RSVゲノムがレポーター遺伝子をさらに含み、任意で、該レポーター遺伝子が緑色蛍光タンパク質(GFP)をコードする、請求項1に記載の組換えRSV。

【請求項17】

RSVゲノムが、

前記1つまたは複数の改変およびレポーター遺伝子、ならびにSEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、もしくはSEQ ID NO:7と少なくとも90%、少なくとも95%、および/もしくは少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列；ならびに/または

SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、もしくはSEQ ID NO:7に示されるポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列を含む、請求項16に記載の組換えRSV。

【請求項18】

遺伝子位置1にNS1遺伝子および遺伝子位置2にNS2遺伝子を有するRSVと比較して、低下したNS1遺伝子および/またはNS2遺伝子の発現；

遺伝子位置1にNS1遺伝子および遺伝子位置2にNS2遺伝子を有するRSVと比較して、低下したNS1遺伝子および/またはNS2遺伝子の転写；ならびに/または

遺伝子位置1にNS1遺伝子および遺伝子位置2にNS2遺伝子を有するRSVと比較して、低下した宿主インターフェロン応答の阻害

を示す、請求項1～17のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項19】

ウイルス感染に応答してインターフェロンを産生し得る培養細胞において、次第に制限を受けやすくなる、または

ウイルス感染に応答してインターフェロンを産生し得ない培養細胞において、複製効率を保持する、

請求項1～18のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項20】

サブタイプA RSVもしくはサブタイプB RSVである、かつ/または
感染性であり、弱毒化されており、かつ自己複製性である、

請求項1～19のいずれか一項に記載の組換えRSV。

【請求項21】

請求項1～20のいずれか一項に記載の組換えRSVゲノムのゲノムヌクレオチド配列、または該RSVゲノムのアンチゲノムcDNAもしくはRNA配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。

【請求項22】

請求項21に記載の単離されたポリヌクレオチド分子を含む、ベクター。

【請求項23】

請求項21または請求項22に記載の単離されたポリヌクレオチドまたはベクターを含む、細胞。

【請求項24】

許容性の細胞培養物に請求項22に記載のベクターをトランスフェクトする段階；
該細胞培養物を、ウイルスの複製を可能にするのに十分な期間にわたってインキュベートする段階；および

複製された組換えRSVを精製する段階
を含む、組換えRSVを製造する方法。

【請求項25】

請求項24に記載の方法によって製造された、組換えRSV。

【請求項26】

請求項1～20または25のいずれか一項に記載の組換えRSVを含む、薬学的組成物。

【請求項27】

請求項1～20または25のいずれか一項に記載の組換えRSVを免疫原として有効な量で含む

、対象においてRSVに対する免疫応答を誘発するための薬学的組成物。

【請求項 28】

鼻腔内投与される、かつ／または

注射、エアロゾル送達、鼻腔用スプレーもしくは点鼻剤によって投与される、

請求項27に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

対象がヒトである、

対象が1~6ヶ月齢である、かつ／または

対象がRSVについて血清反応陰性である、

請求項27または28に記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

[本発明1001]

RSウイルス(respiratory syncytial virus: RSV)ゲノムに対する1つまたは複数の改変によって弱毒化された組換えRSVであって、該1つまたは複数の改変が、

(a) NS1遺伝子およびNS2遺伝子の、RSVゲノムの遺伝子位置1および2からの、それぞれ遺伝子位置7および8へのシフト；

(b) NS1遺伝子およびNS2遺伝子の、RSVゲノムの遺伝子位置1および2からの、それぞれ遺伝子位置9および10へのシフト；

(c) NS1遺伝子の、位置1よりも高い遺伝子位置へのシフト；

(d) NS2遺伝子の、位置2よりも高い遺伝子位置へのシフト；または

(e) (c)と(d)の組み合わせ

を含む、組換えRSV。

[本発明1002]

前記1つまたは複数の改変が(a)を含む、本発明1001の組換えRSV。

[本発明1003]

前記1つまたは複数の改変が(b)を含む、本発明1001の組換えRSV。

[本発明1004]

前記1つまたは複数の改変が(c)を含む、本発明1001の組換えRSV。

[本発明1005]

前記1つまたは複数の改変が(d)を含む、本発明1001の組換えRSV。

[本発明1006]

前記1つまたは複数の改変が(e)を含む、本発明1001の組換えRSV。

[本発明1007]

NS1遺伝子が遺伝子位置7または9にシフトした、本発明1004~1006のいずれかの組換えRSV。

[本発明1008]

RSVゲノムが、NS1遺伝子またはNS2遺伝子の全部または一部の欠失を含む改変をさらに含む、前記本発明のいずれかの組換えRSV。

[本発明1009]

RSVゲノムが、M2-2遺伝子の全部または一部の欠失を含む改変をさらに含む、前記本発明のいずれかの組換えRSV。

[本発明1010]

RSVゲノムが、前記1つまたは複数の改変を含み、かつSEQ ID NO:2 (6120/NS12FM2)と少なくとも90%、少なくとも95%、および/または少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列を含む、本発明1001~1002または1004~1009のいずれか

の組換えRSV。

[本発明1011]

RSVゲノムが、SEQ ID NO:2 (6120/NS12FM2)で示されるポジティブセンス配列を含む、本発明1010の組換えRSV。

[本発明1012]

RSVゲノムが、前記1つまたは複数の改変を含み、かつSEQ ID NO:4 (6120/NS12Ltr)と少なくとも90%、少なくとも95%、および/または少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列を含む、本発明1001または1003～1009のいずれかの組換えRSV。

[本発明1013]

RSVゲノムが、SEQ ID NO:4 (6120/NS12Ltr)で示されるポジティブセンス配列を含む、本発明1012の組換えRSV。

[本発明1014]

RSVゲノムが、前記1つまたは複数の改変を含み、かつSEQ ID NO:6 (6120/NS12FM2/ NS2)またはSEQ ID NO:8 (6120/NS12Ltr/ NS2)と少なくとも90%、少なくとも95%、および/または少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列を含む、本発明1008の組換えRSV。

[本発明1015]

RSVゲノムが、SEQ ID NO:6 (6120/NS12FM2/ NS2)またはSEQ ID NO:8 (6120/NS12Ltr/ NS2)で示されるポジティブセンス配列を含む、本発明1014の組換えRSV。

[本発明1016]

RSVゲノムがレポーター遺伝子をさらに含み、任意で、該レポーター遺伝子が緑色蛍光タンパク質(GFP)をコードする、本発明1001の組換えRSV。

[本発明1017]

RSVゲノムが、
前記1つまたは複数の改変およびレポーター遺伝子、ならびにSEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、もしくはSEQ ID NO:7と少なくとも90%、少なくとも95%、および/もしくは少なくとも99%同一のポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列；ならびに/または

SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、もしくはSEQ ID NO:7に示されるポジティブセンス配列に対応するヌクレオチド配列
を含む、本発明1016の組換えRSV。

[本発明1018]

遺伝子位置1にNS1遺伝子および遺伝子位置2にNS2遺伝子を有するRSVと比較して、低下したNS1遺伝子および/またはNS2遺伝子の発現；

遺伝子位置1にNS1遺伝子および遺伝子位置2にNS2遺伝子を有するRSVと比較して、低下したNS1遺伝子および/またはNS2遺伝子の転写；ならびに/または

遺伝子位置1にNS1遺伝子および遺伝子位置2にNS2遺伝子を有するRSVと比較して、低下した宿主インターフェロン応答の阻害

を示す、本発明1001～1017のいずれかの組換えRSV。

[本発明1019]

ウイルス感染に応答してインターフェロンを產生し得る培養細胞において、次第に制限を受けやすくなる、本発明1001～1018のいずれかの組換えRSV。

[本発明1020]

ウイルス感染に応答してインターフェロンを產生し得ない培養細胞において、複製効率を保持する、本発明1001～1018のいずれかの組換えRSV。

[本発明1021]

サブタイプA RSVまたはサブタイプB RSVである、前記本発明のいずれかの組換えRSV。

[本発明1022]

感染性であり、弱毒化されており、かつ自己複製性である、前記本発明のいずれかの組

換えRSV。

[本発明1023]

本発明1001～1022のいずれかの組換えRSVゲノムのゲノムスクレオチド配列、または該RSVゲノムのアンチゲノムcDNAもしくはRNA配列を含む、単離されたポリヌクレオチド分子。

[本発明1024]

本発明1023の単離されたポリヌクレオチド分子を含む、ベクター。

[本発明1025]

本発明1023または本発明1024の単離されたポリヌクレオチドまたはベクターを含む、細胞。

[本発明1026]

許容性の細胞培養物に本発明1024のベクターをトランスフェクトする段階；
該細胞培養物を、ウイルスの複製を可能にするのに十分な期間にわたってインキュベートする段階；および
複製された組換えRSVを精製する段階
を含む、組換えRSVを製造する方法。

[本発明1027]

本発明1026の方法によって製造された、組換えRSV。

[本発明1028]

本発明1001～1022または1027のいずれかの組換えRSVを含む、薬学的組成物。

[本発明1029]

免疫原として有効な量の本発明1028の薬学的組成物を対象に投与する段階を含む、対象においてRSVに対する免疫応答を誘発する方法。

[本発明1030]

薬学的組成物を鼻腔内投与する、本発明1029の方法。

[本発明1031]

RSVを注射、エアロゾル送達、鼻腔用スプレーまたは点鼻剤によって投与する、本発明1029または1030の方法。

[本発明1032]

対象がヒトである、本発明1029～1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

対象が1～6ヶ月齢である、本発明1029～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

対象がRSVについて血清反応陰性である、本発明1029～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

対象においてRSVに対する免疫応答を誘発するための、本発明1001～1022または本発明1027のいずれかの組換えRSVの使用。

本開示の上記のおよび他の特徴ならびに利点は、添付の図面を参照しながら進めるいくつかの態様の以下の詳細な説明から、より明らかになるであろう。