

【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24年3月8日(2012.3.8)

【公表番号】特表2009-525036(P2009-525036A)
 【公表日】平成21年7月9日(2009.7.9)
 【年通号数】公開・登録公報2009-027
 【出願番号】特願2008-552833(P2008-552833)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 7/00 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 A 6 1 K 35/76 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 7/00 Z N A
 C 1 2 N 15/00 A
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 P 35/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年1月20日(2012.1.20)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

E 1 a アデノウイルス遺伝子に腫瘍選択的な発現を付与するヒト遺伝子 E 2 F 1 のプロモーターでの転写干渉に対する隔離配列として一緒に機能する、C T C F 因子の2つの結合部位および様々な長さの C G T 反復配列を含む、筋緊張性ジストロフィー遺伝子座に由来する配列を含むことを特徴とする、癌を治療するための腫瘍崩壊アデノウイルス。

【請求項2】

前記アデノウイルスが、腫瘍選択性を付与するプロモーターによって制御されるアデノウイルス遺伝子からのタンパク質翻訳を最適化するコザック配列を含むことを特徴とする、請求項1に記載の腫瘍崩壊アデノウイルス。

【請求項3】

感染力を上昇させるためか又は腫瘍細胞内に存在する受容体に指向させるための変化をキャプシド中に含むことを特徴とし、該変化が、p R B - E 2 F 複合体の分離を防止する、請求項1～2のいずれかに記載の腫瘍崩壊アデノウイルス。

【請求項4】

プロドラッグ活性化因子、腫瘍抑制因子又は免疫賦活剤として癌の遺伝子療法の分野において通常に用いられる他の遺伝子を含むことを特徴とする、請求項1～2のいずれかに記載の腫瘍崩壊アデノウイルス。

【請求項5】

前記アデノウイルスが、血清タイプ1～50に由来するヒトアデノウイルスであることを特徴とする、請求項1～2のいずれかに記載の腫瘍崩壊アデノウイルス。

【請求項6】

前記アデノウイルスが、ヒトアデノウイルス血清型5であることを特徴とする、請求項5に記載の腫瘍崩壊アデノウイルス。

【請求項 7】

前記ヒト遺伝子 E 2 F 1 のプロモーターが、E 2 F への追加の結合部位の挿入によって改変されることを特徴とする、請求項 1 記載の腫瘍崩壊アデノウイルス。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の有効量の腫瘍崩壊アデノウイルス、及び 1 種以上の担体又は薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 9】

癌又はその前癌状態の治療又は予防のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の腫瘍崩壊アデノウイルスの使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

本発明は、アデノウイルス遺伝子を制御する選択的発現のプロモーターを分離する配列として、ヒト DNA 配列、特に、筋緊張性ジストロフィーの遺伝子座に由来する配列、及び同様のアデノウイルス遺伝子のタンパク質翻訳を最適化する配列を順番に含む腫瘍崩壊アデノウイルス、並びに、癌又はその前癌状態を治療又は予防するための前記腫瘍崩壊アデノウイルスの使用を開示する。既に、アデノウイルスベクターにおけるニワトリの B - グロビンに由来する分離配列の使用が開示されている^{26, 27}。本発明とは異なり、以前開示されたアイソレーターはヒト起源でなく、腫瘍崩壊アデノウイルスにおいて用いられていない。筋緊張性ジストロフィーの遺伝子座はヒト染色体の第 13 番の 19 q 13 . 3 の位置に位置する。この遺伝子座は、プロモーターに対するエンハンサー又は活性化因子の効果の強力なアイソレーターとして一緒に機能する、CTCF タンパク質の 2 つの結合部位、および、可変の数の個々の CTG 反復配列を含む³²。本発明より前には、ウイルスゲノム中のその活性は解析されていなかった。ウイルスゲノムにおけるその活性は明らかでなく、その活性は、関連するヒストンがその機能において役割を果たす、細胞染色体との関連においてのみ証明される。非ヒト起源配列の移行が生物学的安全性を意味することができるように、ヒト起源は、ニワトリの HS 4 配列の使用に対し、優れた代替物を提供する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0028】

筋緊張性ジストロフィーの遺伝子座に由来するヒト配列から隔離される MD は配列番号 1 によって表わされる（配列番号 1 の 368 位 ~ 1096 位）。MD 配列は、転写干渉の強力なアイソレーターとして一緒に機能する、CTCF 因子に結合する 2 つの部位、及び様々な長さの CGT 反復配列を含むことによって特徴づけられる³²。本発明において、MD 配列は E 1 a プロモーター近くのアデノウイルスのパッケージング配列中に位置するエンハンサーの効果隔離するのに役立つ。E 1 a プロモーターは、例えば、E 2 F 1 プロモーター等の腫瘍選択的プロモーターによって置換され、このプロモーターはアデノウイルスパッケージング配列中に存在するエンハンサーから隔離され、MD 配列は、前記パッケージング配列及び E 2 F 1 プロモーターの間に挿入される。E 2 F 1 プロモーター配

列を配列番号1に示す(配列番号1の1283位~1564位)。このプロモーターは、不完全な回文配列中に組織されるE2Fに結合する2つの部位、及びSp1との結合のための4つの部位の存在によって特徴づけられる^{3 4}。本発明において、E2Fプロモーター配列は、サルベージヒトプロモーター(配列番号3の1321位~1447位)に既に存在する配列の上端のE2Fへの結合のための追加部位の挿入によって改善される。これは、正常細胞における転写抑制、及び腫瘍細胞における転写活性化の両方における上昇を達成する。真核細胞リボソームによるARNm翻訳は、最初に翻訳されるATGコドンの前に配列CCA/GCCを挿入することによって最適化することができる^{3 5}。この配列はMarylin Kozakによって同定され、コザックと命名された。本発明において、MD配列で隔離されたE2F1プロモーター等の腫瘍選択的プロモーターを、E1a(配列番号2の1558位~1562位)の発現を制御するために用いた場合、この配列は、実験的に観察された弱い効力を補正するのに役立つ。