

【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 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2001-510683 (P2001-510683A)

【公表日】平成 13 年 8 月 7 日 (2001.8.7)

【出願番号】特願 2000-502207 (P2000-502207)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/002 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/104 (2006.01)

A 6 1 K 39/12 (2006.01)

A 6 1 K 39/21 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/10 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/002

A 6 1 K 39/02

A 6 1 K 39/104

A 6 1 K 39/12

A 6 1 K 39/21

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00

C 0 7 K 16/10

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 7 月 6 日 (2005.7.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 無毒性 *Pseudomonas* 体外毒素 A 様 (「PE 様」) キメラ免疫原であって、以下：

(1) 細胞表面レセプターに結合する 10 アミノ酸 と 1500 アミノ酸 との間の細胞認識ドメイン；

(2) 細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分な PE ドメイン I の配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

(3) 非ネイティブエピトープをコードする 5 アミノ酸 と 1500 アミノ酸 との間のアミノ酸配列を含む非ネイティブエピトープドメイン、

を含む免疫原。

【請求項 2】 小胞体（「ER」）保持配列を含む ER 保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 3】 ドメイン I b の配列がドメイン I b の 2 つのシステイン残基の間の前記非ネイティブエピトープを含むことを除く、PE（配列番号 2）のアミノ酸配列を有する請求項 2 に記載の免疫原。

【請求項 4】 553 位のアミノ酸 Glu が欠失していることを除く、PE（配列番号 2）のアミノ酸配列を有する請求項 2 に記載の免疫原。

【請求項 5】 前記細胞認識ドメインが、PE のドメイン I a である、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 6】 前記細胞認識ドメインが、2 - マクログロブリンレセプター（「2 - MR」）、上皮増殖因子（「EGF」）レセプター；IL - 2 レセプター；IL - 6 レセプター；HIV 感染細胞；ケモカインレセプター；白血球細胞表面レセプター；IgA レセプターのリガンド；またはレセプターを指向する抗体もしくは抗体フラグメントに結合する、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 7】 前記細胞認識ドメインが、増殖因子または抗体のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 8】 前記細胞認識ドメインが、前記 ER 保持ドメインに含まれる、請求項 2 に記載の免疫原。

【請求項 9】 前記トランスロケーションドメインが、PE のドメイン II のアミノ酸 280 ~ 364 を含む、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 10】 前記トランスロケーションドメインが、PE のドメイン II である、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 11】 前記非ネイティブエピトープドメインが、前記非ネイティブエピトープを含むシステイン - システインループを含む、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 12】 前記非ネイティブエピトープドメインが、PE のドメイン I b の 2 つのシステイン残基の間に挿入された非ネイティブエピトープをコードするアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 13】 前記非ネイティブエピトープドメインが、CTRPNYNKRKRRIHIGPGRAF YTTKNIIIGTI RQAHC（配列番号 3）またはCTRPSNNTRT SITIGPGQVF YRTGDIIGDI RKAYC（配列番号 4）から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 14】 前記 ER 保持ドメインが、配列番号 2 の 553 位のアミノ酸 Glu が欠失していることを除いて、PE のドメイン III である、請求項 2 に記載の免疫原。

【請求項 15】 前記 ER 保持配列が、REDLK（配列番号 11）、REDL（配列番号 12）、またはKDEL（配列番号 13）を含む、請求項 2 に記載の免疫原。

【請求項 16】 請求項 2 に記載の免疫原であって、以下：

アミノ酸 361 ~ 384 が、アミノ酸配列：Gly Ala Ala Asn Leu His Cys Gly Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Thr Thr Lys Cys Met Gln Gly Pro Ala Asp（配列番号 7）で置換されていること、および 553 位のアミノ酸 Glu が欠失されていること（ntPE - V3MN14）を除く、PE（配列番号 2）、および

アミノ酸 361 ~ 384 が、アミノ酸配列：Gly Ala Ala Asn Leu His Cys Asn Tyr Asn Lys Arg Lys Arg Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Thr Thr Lys Asn Ile Ile Gly Thr Ile Cys Met Gln Gly Pro Ala Asp（配列番号 8）で置換されていること、および 553 位のアミノ酸 Glu を欠失していること（ntPE - V3MN26）を除く、PE（配列番号 2）、から選択されるアミノ酸配列を有する、免疫原。

【請求項 17】 前記非ネイティブエピトープが、ウイルス性病原体、細菌性病原体、または寄生性原虫病原体由来のエピトープである、請求項 1 に記載の免疫原。

【請求項 18】 前記非ネイティブエピトープが、H I V - 1 の g p 1 2 0 の V 3 ループのエピトープである、請求項 11 に記載の免疫原。

【請求項 19】 前記非ネイティブエピトープが、レトロウイルスの主要な中和ループのエピトープである、請求項 11 に記載の免疫原。

【請求項 20】 前記非ネイティブエピトープが、H I V - 2 の主要中和ループ、または V 3 ループの尖を含む少なくとも 8 アミノ酸の H I V - 1 の g p 1 2 0 の V 3 ループのエピトープである、請求項 11 に記載の免疫原。

【請求項 21】 無毒性 P s e u d o m o n a s 体外毒素 A 様（「P E 様」）キメラ免疫原をコードするヌクレオチド配列を含む組換えポリヌクレオチドであって、該 P E 様キメラ免疫原は以下：

（1）細胞表面レセプターに結合する 10 アミノ酸と 1500 アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

（2）細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分な P E ドメイン I の配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

（3）非ネイティブエピトープをコードする 5 アミノ酸と 1500 アミノ酸との間のアミノ酸配列を含む非ネイティブエピトープドメイン、
を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項 22】 前記 P E 様キメラ免疫原が、小胞体（「E R」）保持配列を含む E R 保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項 21 に記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項 23】 前記ヌクレオチド配列に作動可能に連結される発現制御配列をさらに含む発現ベクターである、請求項 21 に記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項 24】 前記ヌクレオチド配列が、P E のアミノ酸配列をコードし、ここで P E のドメイン I b が、ドメイン I b の 2 つのシステイン残基の間の非ネイティブエピトープをさらに含む、請求項 21 に記載の組換えポリヌクレオチド。

【請求項 25】 前記ヌクレオチド配列が、553 位のアミノ酸 G l u が欠失されている P E のアミノ酸配列をコードする、請求項 21 に記載の組換えポリヌクレオチド

【請求項 26】 組換え無毒性 P s e u d o m o n a s 体外毒素 A 様（「P E 様」）キメラ免疫原クローニングプラットフォームであって、以下：

（1）細胞表面レセプターに結合する 10 アミノ酸と 1500 アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

（2）細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分な P E ドメイン I の配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；ならびに

（4）トランスロケーションドメインをコードする配列と、小胞体（「E R」）保持ドメインをコードする配列との間のスプライス部位、
をコードするヌクレオチド配列を含む、組換え無毒性 P s e u d o m o n a s 体外毒素 A 様（「P E 様」）キメラ免疫原クローニングプラットフォーム。

【請求項 27】 前記 P E 様キメラ免疫原が、小胞体（「E R」）保持配列を含む E R 保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項 26 に記載の組換えクローニングプラットフォーム。

【請求項 28】 前記ヌクレオチド配列に作動可能に連結される発現制御配列をさらに含む発現ベクターである、請求項 26 に記載の組換えクローニングプラットフォーム。

【請求項 29】 非ネイティブエピトープに対する抗体を産生するための方法であって、該非ネイティブエピトープはシステイン - システインループ内に天然に存在し、該方法は、無毒性 P s e u d o m o n a s 体外毒素 A 様（「P E 様」）キメラ免疫原を動物に接種する工程を包含し、該 P E 様キメラ免疫原は以下：

（1）細胞表面レセプターに結合する 10 アミノ酸と 1500 アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

(2) 細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分な P E ドメイン I の配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

(3) ループ内に非ネイティブエピトープをコードする 5 アミノ酸と 1 5 0 0 アミノ酸との間のアミノ酸配列を含むシステイン - システインループを含む非ネイティブエピトープドメイン、
を含む、方法。

【請求項 3 0】 前記 P E 様キメラ免疫原が、小胞体（「E R」）保持配列を含む E R 保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】 前記システイン - システインループが、約 3 0 アミノ酸以下を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】 前記非ネイティブエピトープが、H I V - 1 の V 3 ドメインのエピトープである、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】 少なくとも 1 つの無毒性 P s e u d o m o n a s 体外毒素 A 様（「P E 様」）キメラ免疫原を含むワクチンであって、該 P E 様キメラ免疫原は以下：

(1) 細胞表面レセプターに結合する 1 0 アミノ酸と 1 5 0 0 アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

(2) 細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分な P E ドメイン I の配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

(3) 非ネイティブエピトープをコードする 5 アミノ酸と 1 5 0 0 アミノ酸との間のアミノ酸配列を含む非ネイティブエピトープドメイン、
を含む、ワクチン。

【請求項 3 4】 前記 P E 様キメラ免疫原が、小胞体（「E R」）保持配列を含む E R 保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項 3 3 に記載のワクチン。

【請求項 3 5】 複数の P E 様キメラ免疫原を含み、各免疫原が異なる非ネイティブエピトープを有する、請求項 3 3 に記載のワクチン。

【請求項 3 6】 薬学的に受容可能なキャリアをさらに含む、請求項 3 3 に記載のワクチン。

【請求項 3 7】 免疫用量の形態である、請求項 3 3 に記載のワクチンであって、前記免疫原が、ヒト被験体において前記非ネイティブエピトープに対する免疫応答を誘発するに有効な量で存在する、ワクチン。

【請求項 3 8】 前記異なる非ネイティブエピトープが、同じ病原体の異なる株のエピトープである、請求項 3 5 に記載のワクチン。

【請求項 3 9】 前記非ネイティブエピトープが、H I V - 1 の V 3 ループのエピトープであり、そして前記同じ病原体の異なる株が、H I V - 1 M N および H I V - 1 T h a i - E である、請求項 3 8 に記載のワクチン。

【請求項 4 0】 被験体において、非ネイティブエピトープに対する免疫応答を誘発するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、少なくとも 1 つの無毒性 P s e u d o m o n a s 体外毒素 A 様（「P E 様」）キメラ免疫原を含むワクチンを含み、該 P E 様キメラ免疫原は以下：

(1) 細胞表面レセプターに結合する 1 0 アミノ酸と 1 5 0 0 アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

(2) 細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分な P E ドメイン I の配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

(3) 非ネイティブエピトープをコードする 5 アミノ酸と 1 5 0 0 アミノ酸との間のアミノ酸配列を含む非ネイティブエピトープドメイン、
を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 1】 前記 P E 様キメラ免疫原が、小胞体（「E R」）保持配列を含む E R 保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項 4 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 2】 前記非ネイティブエピトープが、前記被験体の M H C クラス I I 分

子の結合モチーフを含み、そして前記誘発される免疫応答は、MHCクラスII依存性免疫応答である、請求項40に記載の薬学的組成物。

【請求項43】 前記非ネイティブエピトープが、前記被験体のMHCクラスI分子の結合モチーフを含み、そして前記誘発される免疫応答は、MHCクラスI依存性免疫応答である、請求項40に記載の薬学的組成物。

【請求項44】 前記非ネイティブエピトープが、HIV-1のV3ドメインのエピトープである、請求項40に記載の薬学的組成物。

【請求項45】 前記ワクチンが、前記非ネイティブエピトープを保有する因子によって媒介される疾患に対する予防的処置として投与される、請求項40に記載の薬学的組成物。

【請求項46】 前記ワクチンが、前記非ネイティブエピトープを保有する因子によって媒介される疾患に対する治療的処置として投与される、請求項40に記載の薬学的組成物。

【請求項47】 無毒性Pseudomonas体外毒素A様（「PE様」）キメラ免疫原をコードするヌクレオチド配列を含む少なくとも1つの組換えポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドワクチンであって、該PE様キメラ免疫原は以下：

（1）細胞表面レセプターに結合する10アミノ酸と1500アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

（2）細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分なPEドメインIの配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

（3）非ネイティブエピトープをコードする5アミノ酸と1500アミノ酸との間のアミノ酸配列を含む非ネイティブエピトープドメイン、
を含む、ポリヌクレオチドワクチン。

【請求項48】 前記PE様キメラ免疫原が、小胞体（「ER」）保持配列を含むER保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項47に記載のポリヌクレオチドワクチン。

【請求項49】 被験体において、非ネイティブエピトープに対する免疫応答を誘発するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、無毒性Pseudomonas体外毒素A様（「PE様」）キメラ免疫原をコードするヌクレオチド配列を含む少なくとも1つの組換えポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドワクチンを含み、該PE様キメラ免疫原は以下：

（1）細胞表面レセプターに結合する10アミノ酸と1500アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

（2）細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分なPEドメインIの配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

（3）非ネイティブエピトープをコードする5アミノ酸と1500アミノ酸との間のアミノ酸配列を含む非ネイティブエピトープドメイン、
を含む、薬学的組成物。

【請求項50】 前記PE様キメラ免疫原が、小胞体（「ER」）保持配列を含むER保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項49に記載の薬学的組成物。

【請求項51】 前記組換えポリヌクレオチドが、前記ヌクレオチド配列に作動可能に連結される発現制御配列を含む発現ベクターである、請求項49に記載の薬学的組成物。

【請求項52】 前記ヌクレオチド配列が、前記免疫原のアミノ末端に接続される哺乳動物分泌配列をさらにコードする、請求項49に記載の薬学的組成物。

【請求項53】 被験体において、非ネイティブエピトープに対する免疫応答を誘発するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、無毒性Pseudomonas体外毒素A様（「PE様」）キメラ免疫原をコードするヌクレオチド配列を含む組換えポリヌクレオチドでトランスフェクトされた細胞を含み、該PE様キメラ免疫原は以下：

(1) 細胞表面レセプターに結合する 1 0 アミノ酸と 1 5 0 0 アミノ酸との間の細胞認識ドメイン；

(2) 細胞サイトゾルへのトランスロケーションをもたらすのに十分な P E ドメイン I I の配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むトランスロケーションドメイン；および

(3) 非ネイティブエピトープをコードする 5 アミノ酸と 1 5 0 0 アミノ酸との間のアミノ酸配列を含む非ネイティブエピトープドメイン、
を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 4】 前記 P E 様キメラ免疫原が、小胞体 (「 E R 」) 保持配列を含む E R 保持ドメインをコードするアミノ酸配列をさらに含む、請求項 5 3 に記載の薬学的組成物。