

【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Ibの配列がドメインIbの2つのシステイン残基の間に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Ia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Ib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、CTRPNYNKRKRIHIGPGRAFYTTKNIIGTI RQAH C（配列番号3）またはCTRPSNNTRTSITIGPGQVF 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 Lys Asn Ile Ile Gly Thr Ile Cys Met 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 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、HIV-1 の gp120 の V3 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、HIV-2 の主要中和ループ、または V3 ループの尖を含む少なくとも 8 アミノ酸の HIV-1 の gp120 の V3 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 *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 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 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 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、PE のアミノ酸配列をコードし、ここで PE 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 G1u が欠失されている PE 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 *Pseudomonas* 体外毒素 A 様（「PE 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 PE 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；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（「ER」）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 *Pseudomonas* 体外毒素 A 様（「PE 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 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 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產生するための方法であつて、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 *Pseudomonas* 体外毒素 A 様（「PE 様」）キメラ免疫原を動物に接種する工程を包含し、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 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 1500 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 30】 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 29 に記載の方法。

【請求項 31】 前記システイン-システインループが、約 30 アミノ酸以下を含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】 前記非ネイティブエピトープが、H IV - 1 の V 3 ドメインのエピトープである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】 少なくとも 1 つの無毒性 *Pseudomonas* 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 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、ワクチン。

【請求項 34】 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 33 に記載のワクチン。

【請求項 35】 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 33 に記載のワクチン。

【請求項 36】 薬学的に受容可能なキャリアをさらに含む、請求項 33 に記載のワクチン。

【請求項 37】 免疫用量の形態である、請求項 33 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 38】 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 35 に記載のワクチン。

【請求項 39】 前記非ネイティブエピトープが、H IV - 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 IV - 1 MN および H IV - 1 Th a i - E である、請求項 38 に記載のワクチン。

【請求項 40】 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 *Pseudomonas* 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 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、薬学的組成物。

【請求項 41】 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 40 に記載の薬学的組成物。

【請求項 42】 前記非ネイティブエピトープが、前記被験体の MHC クラス II 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さまキメラ免疫原が、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 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 5 4】 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 5 3 に記載の薬学的組成物。