

【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3部門第2区分

【発行日】平成29年2月16日(2017.2.16)

【公開番号】特開2016-28035(P2016-28035A)

【公開日】平成28年2月25日(2016.2.25)

【年通号数】公開・登録公報2016-012

【出願番号】特願2015-159434(P2015-159434)

【国際特許分類】

A 6 1 K	35/761	(2015.01)
C 1 2 N	7/04	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	35/761	Z N A
C 1 2 N	7/04	
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	48/00	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年12月21日(2016.12.21)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 1】

E1aは初期のアデノウイルス遺伝子発現を調節し、効率的なウイルス増殖に必須である(Hearing, P. およびShenk, T. (1983). The adenovirus type 5 E1A transcriptional control region contains a duplicated enhancer element. Cell 33: 695-703)。Pea3部位IIおよびIIIの欠失によって一連の非形質転換細胞ではE1a発現が大幅に減弱されるが一連の腫瘍細胞ではE1a発現への影響がほとんど見られないため、これらのエンハンサー欠失変異体は腫瘍崩壊性ウイルスとして有用であり得る。我々はdI200+230(Pea3部位IIおよびIIIの二重欠失)の細胞傷害性を腫瘍細胞および非形質転換細胞において評価した。dI200+230の細胞傷害活性は一連の腫瘍細胞系においてはコントロール・ウイルスと同等であるが、非形質転換細胞においては最小限の細胞傷害性しか示さない(図13aおよびb)。これまでの研究から、dI1520(ONYX-015)は野生型ウイルスと比較して種々の腫瘍細胞系で有意に減弱されることが明らかになっている。腫瘍細胞においてdI1520の複製能が減弱されることには、E1b-55kが多機能性タンパク質であると言う事実と関連付けられている。p53への結合および不活性化に加え、E1b-55kは核膜を通じるmRNAの輸送に関与している。効率的なmRNA輸送が行われなければ、dI150は種々の腫瘍細胞系において効率的に複製しない。種々の癌患者(原発性頭部および頸部癌、結腸癌)の臨床研究により、有意な臨床反応が見られたのは少数の患者のみであり、ONYX-015の臨床開発は中断された。重要な多機能性タンパク質の欠失のためにウイルスの効力が無くなることによって、その腫瘍崩壊性ウイルスの臨床有効性は制限される。我々は、非形質転換呼吸器細胞における効率的なE1a発現およびHad5複製に重要である特異的転写因子結合部位を決定することによって、腫瘍崩壊性ウイルスの開発に取り組んだ。内因性E1aエンハンサーからのPea3部位の欠失は、腫瘍崩壊性ウイルスの開発の際に、いくつかの利点を有する。第1に、E1aの腫

癌選択的発現を行うために異種DNA配列を導入することがない。第2に、E1aは細胞のアデノウイルス感染後に発現される最初の遺伝子であり（この遺伝子はその後の初期ウイルス遺伝子発現を調節する）、ほぼ、コントロールのアデノウイルス感染で観察されるのとほぼ等しいレベルで発現される。第3に、多機能性E1b-55k遺伝子は無傷のままである。