

【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1年10月24日(2019.10.24)

【公表番号】特表2018-536429(P2018-536429A)

【公表日】平成30年12月13日(2018.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-048

【出願番号】特願2018-535813(P2018-535813)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/31 (2006.01)

G 0 1 N 33/531 (2006.01)

G 0 1 N 33/569 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/20 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/31 Z N A

G 0 1 N 33/531 A

G 0 1 N 33/569 A

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 14/20

C 0 7 K 7/08

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月12日(2019.9.12)

【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】

第1の組成物および第2の組成物から選択されるライム病を診断または予後予測するための組成物であって、ここで：

(I) 第1の組成物は、

(a) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号1～5に示されるアミノ酸配列を有するFlaBペプチド、または配列番号1～5に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体から選択される、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの単離FlaBペプチド；

(b) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号6～18に示される

アミノ酸配列を有する D b p B ペプチド、または配列番号 6 ~ 18 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 80% のアミノ酸配列同一性を有するその 1 つ以上の変異体からから選択される、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または 13 の単離 D b p B ペプチド；

(c) それぞれがボレリア T 細胞エпитープを含み、かつ、配列番号 19 ~ 31 に示されるアミノ酸配列を有する p 6 6 ペプチド、または配列番号 19 ~ 31 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 80% のアミノ酸配列同一性を有するその 1 つ以上の変異体からから選択される、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または 13 の単離 p 6 6 ペプチド；および

(d) それぞれがボレリア T 細胞エпитープを含み、かつ、配列番号 32 ~ 33 に示されるアミノ酸配列を有する O s p C ペプチド、または配列番号 32 ~ 33 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 80% のアミノ酸配列同一性を有するその 1 つ以上の変異体からから選択される、1 つまたは 2 つの単離 O s p C ペプチド

を含み、前記組成物は、ライム病に関連するボレリア菌種に感染した対象から得られた全血と接触させた後に、T 細胞による二次インビトロ免疫応答を誘発することができ；ならびに、

(I I) 第 2 の組成物は、

(a) それぞれがボレリア T 細胞エпитープを含み、かつ、配列番号 1 ~ 5 に示されるアミノ酸配列を有する F l a B ペプチド、または配列番号 1 ~ 5 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 80% のアミノ酸配列同一性を有するその 1 つ以上の変異体からから選択される、5 つの単離 F l a B ペプチド；

(b) それぞれがボレリア T 細胞エпитープを含み、かつ、配列番号 6 ~ 18 に示されるアミノ酸配列を有する D b p B ペプチド、または配列番号 6 ~ 18 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 80% のアミノ酸配列同一性を有するその 1 つ以上の変異体からから選択される、13 の単離 D b p B ペプチド；

(c) それぞれがボレリア T 細胞エпитープを含み、かつ、配列番号 19 ~ 31 に示されるアミノ酸配列を有する p 6 6 ペプチド、または配列番号 19 ~ 31 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 80% のアミノ酸配列同一性を有するその 1 つ以上の変異体からから選択される、13 の単離 p 6 6 ペプチド；および

(d) それぞれがボレリア T 細胞エпитープを含み、かつ、配列番号 32 ~ 33 に示されるアミノ酸配列を有する O s p C ペプチド、または配列番号 32 ~ 33 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 80% のアミノ酸配列同一性を有するその 1 つ以上の変異体からから選択される 2 つの単離 O s p C ペプチドを含む、

第 1 の組成物および第 2 の組成物から選択されるライム病を診断または予後予測するための組成物。

【請求項 2】

前記組成物が少なくとも、

(a) 各ペプチドを少なくとも約 1 ナノグラムずつ含むが、各ペプチドの量は約 100 ナノグラムを超えず、

(b) 各ペプチドを少なくとも約 100、200、300、または 400 ナノグラムずつ含むが、各ペプチドの量は約 500 ナノグラムを超えず、

(c) 各ペプチドを少なくとも約 500、600、700、800、または 900 ナノグラムずつ含むが、各ペプチドの量は約 1000 ナノグラムを超えず、

(d) 各ペプチドを少なくとも約 1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8 または 1.9 マイクログラムずつ含むが、各ペプチドの量は約 2 マイクログラムを超えず、または

(e) 各ペプチドを少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 マイクログラムずつ含むが、各ペプチドの量は約 10 マイクログラムを超えない、

のうちのいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

対象のライム病を検出する方法、または対象におけるライム病の治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(A) 第1のテストインキュベーション混合物を得るために、(i) ライム病であることまたはライム病を有するリスクがあることが知られている対象から第1の時点で得られた第1の生体試料(ここで前記生体試料はT細胞と抗原提示細胞を含んでいる)と、(ii) ライム病を診断するまたは予後予測するためのペプチド組成物、をインビトロで接触させること、

(B) T細胞免疫応答インジケータの生成を刺激するために前記ペプチド組成物中に存在するボレリアT細胞エピトープの前記T細胞による特異的認識に十分な条件および時間で前記第1のテストインキュベーション混合物をインキュベートすること；

(C) 前記第1のテストインキュベーション混合物のT細胞免疫応答インジケータの第1のレベルを検出することを含み、

ここで、前記対象におけるボレリア感染の存在は、(C)で検出されるT細胞免疫応答インジケータの第1のレベルが、前記第1の生体試料にライム病を診断するまたは予後予測するためのペプチド組成物を加えずにインキュベートした第1の対照インキュベーションから得られた第1の対照レベルよりも高いことで示され、

かつ、ライム病を診断するまたは予後予測するための前記ペプチド組成物は、

(a) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号1～5に示されるアミノ酸配列を有するFlaBペプチド、または配列番号1～5に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体から選択される、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの単離FlaBペプチド；

(b) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号6～18に示されるアミノ酸配列を有するDbpBペプチド、または配列番号6～18に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体から選択される、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13の単離DbpBペプチド；

(c) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号19～31に示されるアミノ酸配列を有するp66ペプチド、または配列番号19～31に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体から選択される、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13の単離p66ペプチド；および

(d) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号32～33に示されるアミノ酸配列を有するOspCペプチド、または配列番号32～33に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体から選択される、1つまたは2つの単離OspCペプチドを含み、

それによって対象におけるライム病を検出するか、または前記対象におけるライム病の治療の有効性をモニタリングする、前記対象のライム病を検出する方法、または前記対象におけるライム病の治療の有効性をモニタリングする方法。

【請求項4】

前記第1の時点が、ライム病治療の前記対象への投与前である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

ライム病を診断するまたは予後予測するための前記ペプチド組成物が、

(a) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号1～5に示されるアミノ酸配列を有するFlaBペプチド、または配列番号1～5に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体から選択される、5つの単離FlaBペプチド；

(b) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号6～18に示されるアミノ酸配列を有するDbpBペプチド、または配列番号6～18に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体から選択

される、13の単離DbpBペプチド；

(c)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号19～31に示されるアミノ酸配列を有するp66ペプチド、または配列番号19～31に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、13の単離p66ペプチド；および

(d)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号32～33に示されるアミノ酸配列を有するOspCペプチド、または配列番号32～33に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される2つの単離OspCペプチド、を含む、請求項3または4に記載の方法。

【請求項6】

請求項3または4に記載の方法であって、

(D)第2のテストインキュベーション混合物を得るために、(i)第1の時点よりも遅く、かつ、ライム病の治療を対象に投与した後に対象から得られた第2の生体試料(ここでこの生体試料はT細胞と抗原提示細胞を含んでいる)と、(ii)ライム病を診断するまたは予後予測するためのペプチド組成物、をインビトロで接触させること、

(E)T細胞免疫応答インジケータの生成を刺激するために前記ペプチド組成物中に存在するボレリアT細胞エピトープの前記T細胞による特異的認識に十分な条件および時間で第2のテストインキュベーション混合物をインキュベートすること；および

(F)第2のテストインキュベーション混合物のT細胞免疫応答インジケータの第2のレベルを検出することをさらに含み、

ここで、対象におけるボレリア感染の存在は、(F)で検出されるT細胞免疫応答インジケータの第2のレベルが、第2の生体試料にライム病を診断するまたは予後予測するためのペプチド組成物を加えずにインキュベートした第2の対照インキュベーションから得られた第2の対照レベルよりも高いことで示され、

かつ、ライム病治療の有効性は、(F)で検出されるT細胞免疫応答インジケータの第2のレベルが、(c)で検出されるT細胞免疫応答インジケータの第1のレベルよりも低いことで示される、請求項3または4に記載の方法。

【請求項7】

ライム病を診断するまたは予後予測するための前記ペプチド組成物が、

(a)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号1～5に示されるアミノ酸配列を有するFlaBペプチド、または配列番号1～5に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、5つの単離FlaBペプチド；

(b)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号6～18に示されるアミノ酸配列を有するDbpBペプチド、または配列番号6～18に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、13の単離DbpBペプチド；

(c)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号19～31に示されるアミノ酸配列を有するp66ペプチド、または配列番号19～31に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、13の単離p66ペプチド；および

(d)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号32～33に示されるアミノ酸配列を有するOspCペプチド、または配列番号32～33に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、2つの単離OspCペプチドを含む、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

a)ライム病が少なくとも1種の病原性ボレリア菌種による感染を含み、場合により、前記病原性ボレリア菌種が、ヒトに対する病原性を持ち、更に場合により、前記ヒトに対する病原性をもつボレリア菌種が、ボレリア・ブルグドルフェリ、狭義のボレリア・ブルグドルフェリ、ボレリア・アゼフェリ、ボレリア・ガリニ、ボレリア・バレイシアナ、ボ

レリア・スピルマニ、ボレリア・ピセッティ、ボレリア・ルシタニアおよびボレリア・バリエンシスから選択される；

b) 前記ライム病の治療が、抗生物質を対象に投与することを含み、場合により、前記抗生物質が、テトラサイクリン；オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、もしくはミノサイクリン；ペニシリン；アモキシシリンもしくはペニシリン；セファロsporin；セファクロール、セフペラゾン、セフミノクス、セフトキシム、セフォタン、セフメタゾール、セフォキシチン、セフロキシムアキセチル、セフロキシムアセチル、セフチンもしくはセフトリアキソン；マクロライド類；アジスロマイシン、クラリスロマイシンまたはエリスロマイシンから選択される；

c) 前記生体試料が、全血、脳脊髄液、または滑液の少なくとも1つを含む；または

d) 前記生体試料が、(a) 全血、(b) 全血の細胞画分、(c) 単離された末梢白血球、または(d) 単離された末梢血単核細胞の少なくとも1つを含む、請求項3または6に記載の方法。

【請求項9】

前記T細胞免疫応答インジケータが、インターフェロン-ガンマ(IFN-)であり、場合により前記IFN-が、T細胞によって放出される可溶性IFN-である、請求項3または6に記載の方法。

【請求項10】

前記T細胞免疫応答インジケータが、T細胞の増殖およびT細胞サイトカインの発現のうちの少なくとも1つを含み、場合により；

i) 前記T細胞サイトカインが、IL-1、IL-1、IL-2、IL-10、IL-12、IL-17、TNF-、TNF- およびIFN- から選択されるか；または

ii) 前記T細胞サイトカインの発現が、T細胞によって放出される可溶性T細胞サイトカインとして検出され、場合により、前記T細胞サイトカインは、IL-1、IL-1、IL-2、IL-10、IL-12、IL-17、TNF-、TNF- およびIFN- から選択される、請求項3または6に記載の方法。

【請求項11】

前記T細胞サイトカインが、結合剤と前記T細胞サイトカインの検出可能な特異的結合を決定することによって検出され、場合により、前記結合剤が、前記T細胞サイトカインに特異的に結合する少なくとも1つの抗体を含み、更に場合により、前記少なくとも1つの抗体が、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体から選択されるか、または前記少なくとも1つの抗体が、固相に固定されている、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記第1の時点よりも遅く、かつ、ライム病の前記治療を前記対象に投与した後である、互いに異なる複数の第2の時点で、工程(D)、(E)、および(F)を繰り返すことを含み、複数の第2の時点には、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50の時点が含まれる、請求項6に記載の方法。

【請求項13】

第1の核酸組成物および第2の核酸組成物から選択される組成物であって、

(I) 第1の核酸組成物は、

(a) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号1~5に示されるアミノ酸配列を有するFlaBペプチド、または配列番号1~5に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの単離FlaBペプチド；

(b) それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号6~18に示されるアミノ酸配列を有するDbpBペプチド、または配列番号6~18に示されるアミノ酸配

列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13の単離DbpBペプチド；

(c)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号19～31に示されるアミノ酸配列を有するp66ペプチド、または配列番号19～31に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13の単離p66ペプチド；および

(d)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号32～33に示されるアミノ酸配列を有するOspCペプチド、または配列番号32～33に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、1つまたは2つの単離OspCペプチド；をコードする1つまたは複数の単離された核酸分子を含み、

ここで、FlaB、DbpB、p66およびOspCペプチドは、ライム病に関連するボレリア種に感染した対象から得られた全血と接触させると、T細胞による二次インビトロ免疫応答を誘発することができ；

(II)第2の核酸組成物は、

(a)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号1～5に示されるアミノ酸配列を有するFlaBペプチド、または配列番号1～5に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、5つの単離FlaBペプチド；

(b)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号6～18に示されるアミノ酸配列を有するDbpBペプチド、または配列番号6～18に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、13の単離DbpBペプチド；

(c)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号19～31に示されるアミノ酸配列を有するp66ペプチド、または配列番号19～31に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、13の単離p66ペプチド；および

(d)それぞれがボレリアT細胞エピトープを含み、かつ、配列番号32～33に示されるアミノ酸配列を有するOspCペプチド、または配列番号32～33に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有するその1つ以上の変異体からから選択される、2つの単離OspCペプチド；をコードする1つまたは複数の単離された核酸分子を含み、

ここで、FlaB、DbpB、p66およびOspCペプチドは、ライム病に関連するボレリア種に感染した対象から得られた全血と接触させると、T細胞による二次インビトロ免疫応答を誘発することができる、第1の核酸組成物および第2の核酸組成物から選択される組成物。

【請求項14】

請求項13に記載の核酸組成物を含んでいる1つ以上の核酸ベクターを含む、ベクター組成物。

【請求項15】

請求項14に記載のベクター組成物を含んでいる、宿主細胞。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018536429A5	公开(公告)日	2019-10-24
申请号	JP2018535813	申请日	2016-09-15
[标]发明人	カリストースティーヴンエム ボイルジェフ ミヤマスマサト ダットワイラーレイモンドジェイ アルナボルディポールエム		
发明人	カリストースティーヴン エム ボイル ジェフ ミヤマ スミサト ダットワイラー レイモンド ジェイ アルナボルディ ポール エム		
IPC分类号	C12N15/31 G01N33/531 G01N33/569 C12Q1/02 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K14/20 C07K7/08		
CPC分类号	G01N33/569 G01N2333/20 G01N2800/52 Y02A50/57 G01N33/56911 G01N33/68 G01N2333/195 C07K14/20		
FI分类号	C12N15/31.ZNA G01N33/531.A G01N33/569.A C12Q1/02 C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K14/20 C07K7/08		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B065/AA26X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4H045/BA17 4H045/BA18 4H045/CA11 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA50		
优先权	62/233192 2015-09-25 US		
其他公开文献	JP2018536429A		

摘要(译)

通过肽接触的合成肽，其包含—T细胞从疏螺旋体的蛋白质含有表位的区域在莱姆病，从怀疑患有体外一个LD的受试者的全血样品的不同阶段表达，并且，响应于刺激莱姆病（LD）的检测，诊断和预后，包括通过确定产生的T细胞免疫应答指标（例如，干扰素- γ ）间接检测LD特异性活化的T细胞用于预测的组合物和方法。此外，来自经历LD治疗的LD患者的全血样品暴露于含有在莱姆病的不同阶段表达的疏螺旋体蛋白的特异性T细胞表位区域的肽和T细胞免疫应答指示物（例如，干扰素- γ ）不存在，我们还公开了一种预测接受LD治疗的LD患者中LD螺旋体去除的方法，证实样本中不包括疏螺旋体特异性活化的T细胞。。