

【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 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-519251 (P2020-519251A)

【公表日】令和 2 年 7 月 2 日 (2020.7.2)

【年通号数】公開・登録公報 2020-026

【出願番号】特願 2019-558745 (P2019-558745)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/12 (2015.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/47 Z N A

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

A 6 1 K 38/17

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 31/436

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 5 月 12 日 (2021.5.12)

【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】

ハマルチン結合領域およびGTPase活性化タンパク質（GAP）領域を含むが、Aktリン酸化部位Thr 1462を欠失している、凝縮ツベリン（cツベリン）。

【請求項 2】

前記ハマルチン結合領域が、SEQ ID NO:2に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、請求項1記載のcツベリン。

【請求項 3】

前記ハマルチン結合領域がSEQ ID NO:2である、請求項2記載のcツベリン。

【請求項 4】

前記GAP領域が、SEQ ID NO:3に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、請求項1～3のいずれか一項記載のcツベリン。

【請求項 5】

前記GAP領域がSEQ ID NO:3である、請求項4記載のcツベリン。

【請求項 6】

ヒトツベリン（SEQ ID NO:10）のアミノ酸451～1514を欠失している、請求項1～5のいずれか一項記載のcツベリン。

【請求項 7】

前記ハマルチン結合領域とGAP領域との間にスペーサーを含む、請求項1～6のいずれか一項記載のcツベリン。

【請求項 8】

前記スペーサーが少なくともSGGGを含む、請求項7記載のcツベリン。

【請求項 9】

前記スペーサーがSEQ ID NO:4である、請求項8記載のcツベリン。

【請求項 10】

SEQ ID NO:1に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、請求項1～9のいずれか一項記載のcツベリン。

【請求項 11】

SEQ ID NO:1である、請求項1記載のcツベリン。

【請求項 12】

請求項1～11のいずれか一項記載のcツベリンをコードする核酸分子。

【請求項 13】

ヒト細胞での発現用にコドン最適化されている、請求項12記載の核酸分子。

【請求項 14】

調節制御配列に機能的に連結されている、請求項13記載の核酸分子。

【請求項 15】

前記調節制御配列が、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、ニワトリ - アクチン（CBA）プロモーター、ラウス肉腫ウイルス（RSV）LTRプロモーター / エンハンサー、SV40プロモーター、ジヒドロ葉酸レダクターゼプロモーター、ホスホグリセロールキナーゼプロモーター、CMV最初期遺伝子エンハンサー / CBAプロモーター、シナプシンプロモーター、またはグリア線維性酸性タンパク質（GFAP）プロモーターを含む、請求項14記載の核酸分子。

【請求項 16】

前記調節制御配列が、CMV最初期遺伝子エンハンサー / CBAプロモーターおよびウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント（WPRE）を含む、請求項15記載の核酸分子。

【請求項 17】

前記細胞が、脳細胞、心臓細胞、腎臓細胞、皮膚細胞、または肺細胞である、請求項13～16のいずれか一項記載の核酸分子。

【請求項 18】

SEQ ID NO:5に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、請求項12～17のいずれか一項記載の核酸分子。

【請求項 19】

SEQ ID NO:5である、請求項18記載の核酸分子。

【請求項 20】

発現カセットに機能的に連結されている、請求項12～19のいずれか一項記載の核酸分子。

【請求項 21】

請求項12～20のいずれか一項記載の核酸分子を含む、細胞またはウイルス。

【請求項 22】

請求項12～20のいずれか一項記載の核酸分子を含む、組成物。

【請求項 23】

組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）であって、

前記rAAVが、AAVカプシドおよびその中にパッケージングされたAAVゲノムを含み、
前記AAVゲノムが、

ハマルチン結合領域およびGAP領域を含むがAktリン酸化部位Thr 1462を欠失している
cツペリンを発現可能である、核酸分子

を含む、前記rAAV。

【請求項 24】

前記AAVカプシドが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、
AAV11、もしくはAAV12カプシド、またはこれらのAAVカプシドのいずれか1つの変異体である、請求項23記載のrAAV。

【請求項 25】

前記核酸が調節制御配列に機能的に連結されている、請求項23～24のいずれか一項記載のrAAV。

【請求項 26】

前記調節制御配列が、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、ニワトリ γ -
アクチン（CBA）プロモーター、ラウス肉腫ウイルス（RSV）LTRプロモーター/エンハンサー、
SV40プロモーター、ジヒドロ葉酸レダクターゼプロモーター、ホスホグリセロールキ
ナーゼプロモーター、CMV最初期遺伝子エンハンサー/CBAプロモーター、シナプシンプロ
モーター、またはグリア線維性酸性タンパク質（GFAP）プロモーターを含む、請求項23～
25のいずれか一項記載のrAAV。

【請求項 27】

前記核酸分子がITRを含む、請求項23～26のいずれか一項記載のrAAV。

【請求項 28】

前記核酸分子がポリAを含む、請求項23～27のいずれか一項記載のrAAV。

【請求項 29】

前記核酸分子がSEQ ID NO:5である、請求項23記載のrAAV。

【請求項 30】

請求項23～29のいずれか一項記載のrAAVおよび薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 31】

請求項1～11のいずれか一項記載のcツペリンを含む、結節性硬化症（TSC）を有する患者を治療するための医薬。

【請求項 32】

請求項12～20のいずれか一項記載の核酸分子を含む、結節性硬化症（TSC）を有する患者を治療するための医薬。

【請求項 33】

請求項23～27のいずれか一項記載のrAAVを含む、結節性硬化症（TSC）を有する患者を治療するための医薬。

【請求項 34】

請求項12～20のいずれか一項記載の核酸分子を含む細胞外小胞（EV）を含む、結節性硬化症（TSC）を有する患者を治療するための医薬。

【請求項 35】

血管内に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項31～34のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 36】

腎動脈または腎静脈に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項35記載の医薬。

【請求項 37】

肺に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項31～34のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 38】

脳内に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項31～34のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 39】

髄腔内に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項31～34のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 40】

前記患者が腎血管筋脂肪腫を有する、請求項31～39のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 41】

前記患者がリンパ脈管筋腫症（LAM）を有する、請求項31～39のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 42】

前記患者が脳機能障害を有する、請求項31～39のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 43】

腎血管筋脂肪腫、LAM、または脳に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項31～34のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 44】

脳細胞、心臓細胞、腎臓細胞、皮膚細胞、または肺細胞に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項33記載の医薬。

【請求項 45】

血管内、静脈内、脳内、脳室内、髄腔内、または皮膚に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項33記載の医薬。

【請求項 46】

ラパマイシンと組み合わせて用いられることを特徴とする、請求項31～45のいずれか一項記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

[本発明1001]

ハマルチン結合領域およびGTPase活性化タンパク質（GAP）領域を含むが、Aktリン酸化部位Thr 1462を欠失している、凝縮ツペリン（cツペリン）。

[本発明1002]

前記ハマルチン結合領域が、SEQ ID NO:2に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、本発明1001のcツペリン。

[本発明1003]

前記ハマルチン結合領域がSEQ ID NO:2である、本発明1002のcツペリン。

[本発明1004]

前記GAP領域が、SEQ ID NO:3に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、本発明100

1のcツペリン。

[本発明1005]

前記GAP領域がSEQ ID NO:3である、本発明1004のcツペリン。

[本発明1006]

ヒトツペリン (SEQ ID NO:10) のアミノ酸451～1514を欠失している、本発明1001のcツペリン。

[本発明1007]

前記ハマルチン結合領域とGAP領域との間にスペーサーを含む、本発明1001のcツペリン。

[本発明1008]

前記スペーサーが少なくともSGGGを含む、本発明1001のcツペリン。

[本発明1009]

前記スペーサーがSEQ ID NO:4である、本発明1008のcツペリン。

[本発明1010]

SEQ ID NO:1に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、本発明1001のcツペリン。

[本発明1011]

SEQ ID NO:1である、本発明1001のcツペリン。

[本発明1012]

本発明1001～1011のいずれかのcツペリンをコードする核酸分子。

[本発明1013]

ヒト細胞での発現用にコドン最適化されている、本発明1012の核酸分子。

[本発明1014]

調節制御配列に機能的に連結されている、本発明1013の核酸分子。

[本発明1015]

前記調節制御配列が、ヒトサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター、ニワトリ - アクチン (CBA) プロモーター、ラウス肉腫ウイルス (RSV) LTRプロモーター / エンハンサー、SV40プロモーター、ジヒドロ葉酸レダクターゼプロモーター、ホスホグリセロールキナーゼプロモーター、CMV最初期遺伝子エンハンサー / CBAプロモーター、シナプシンプロモーター、またはグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) プロモーターを含む、本発明1014の核酸分子。

[本発明1016]

前記調節制御配列が、CMV最初期遺伝子エンハンサー / CBAプロモーターおよびウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント (WPRE) を含む、本発明1015の核酸分子。

[本発明1017]

前記細胞が、脳細胞、心臓細胞、腎臓細胞、皮膚細胞、または肺細胞である、本発明1013～1016のいずれかの核酸分子。

[本発明1018]

SEQ ID NO:5に対して少なくとも90%の配列同一性を有する、本発明1012～1017のいずれかの核酸分子。

[本発明1019]

SEQ ID NO:5である、本発明1018の核酸分子。

[本発明1020]

発現カセットに機能的に連結されている、本発明1012～1019のいずれかの核酸分子。

[本発明1021]

本発明1012～1020のいずれかの核酸分子を含む、細胞またはウイルス。

[本発明1022]

本発明1012～1020のいずれかの核酸分子を含む、組成物。

[本発明1023]

組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) であって、

前記rAAVが、AAVカプシドおよびその中にパッケージングされたAAVゲノムを含み、

前記AAVゲノムが、

ハマルチン結合領域およびGAP領域を含むがAktリン酸化部位Thr 1462を欠失している
cツペリンを発現可能である、核酸分子
を含む、前記rAAV。

[本発明1024]

前記AAVカプシドが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10
、AAV11、もしくはAAV12カプシド、またはこれらのAAVカプシドのいずれか1つの変異体で
ある、本発明1023のrAAV。

[本発明1025]

前記核酸が調節制御配列に機能的に連結されている、本発明1023～1024のいずれかのrA
AV。

[本発明1026]

前記調節制御配列が、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、ニワトリ -ア
クチン（CBA）プロモーター、ラウス肉腫ウイルス（RSV）LTRプロモーター／エンハンサ
ー、SV40プロモーター、ジヒドロ葉酸レダクターゼプロモーター、ホスホグリセロールキ
ナーゼプロモーター、CMV最初期遺伝子エンハンサー／CBAプロモーター、シナプシンプロ
モーター、またはグリア線維性酸性タンパク質（GFAP）プロモーターを含む、本発明1023
～1025のいずれかのrAAV。

[本発明1027]

前記核酸分子がITRを含む、本発明1023～1026のいずれかのrAAV。

[本発明1028]

前記核酸分子がポリAを含む、本発明1023～1027のいずれかのrAAV。

[本発明1029]

前記核酸分子がSEQ ID NO:5である、本発明1023のrAAV。

[本発明1030]

本発明1023～1029のいずれかのrAAVおよび薬学的に許容される担体を含む、組成物。

[本発明1031]

結節性硬化症（TSC）を有する患者を治療する方法であって、ハマルチン結合領域およ
びGAP領域を含むがAktリン酸化部位Thr 1462を欠失しているcツペリンを前記患者に投与
することを含む、前記方法。

[本発明1032]

cツペリンをコードする核酸分子を前記患者に投与する、本発明1031の方法。

[本発明1033]

本発明1022～1027のいずれかのrAAVを前記患者に投与する、本発明1031の方法。

[本発明1034]

本発明1012～1020のいずれかの核酸分子を含む細胞外小胞（EV）を前記患者に投与する
、本発明1031の方法。

[本発明1035]

前記患者が腎血管筋脂肪腫を有する、本発明1031の方法。

[本発明1036]

前記cツペリンを血管内に投与する、本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記cツペリンを腎動脈または腎静脈に投与する、本発明1036の方法。

[本発明1038]

前記患者がリンパ管筋腫症（LAM）を有する、本発明1031の方法。

[本発明1039]

前記cツペリンを血管内に投与する、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記cツペリンを肺に投与する、本発明1038の方法。

[本発明1041]

前記患者が脳機能障害を有する、本発明1031の方法。

[本発明1042]

前記cツペリンを血管内に投与する、本発明1041の方法。

[本発明1043]

前記cツペリンを脳内に投与する、本発明1041の方法。

[本発明1044]

前記cツペリンを髄腔内に投与する、本発明1041の方法。

[本発明1045]

前記cツペリンを腎血管筋脂肪腫、LAM、または脳に投与する、本発明1031の方法。

[本発明1046]

前記rAAVを、脳細胞、心臓細胞、腎臓細胞、皮膚細胞、または肺細胞に投与する、本発明1033の方法。

[本発明1047]

前記rAAVを、血管内、静脈内、脳内、脳室内、髄腔内、または皮膚に投与する、本発明1033の方法。

[本発明1048]

前記患者にラパマイシンをさらに投与する、本発明1031の方法。

本発明の他の特徴および利点は、本発明の好ましい態様の以下の記載、および特許請求の範囲から明らかとなるであろう。