

【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5年7月5日(2023.7.5)

【国際公開番号】WO2021/138559

【公表番号】特表2023-509443(P2023-509443A)

【公表日】令和5年3月8日(2023.3.8)

【年通号数】公開公報(特許)2023-044

【出願番号】特願2022-540917(P2022-540917)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

A 6 1 K 31/711(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 25/02(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

C 1 2 N 5/079(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/12 Z N A

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 25/00

C 1 2 N 5/079

C 1 2 N 5/10

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月27日(2023.6.27)

【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】

rAAVビリオンからのウイルスクャプシド中にパッケージングされていてもよい組み換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)ベクターゲノムを含む、単離されたポリヌクレオチドであって、

ここで、前記rAAVベクターゲノムは、

(a)5'AAV逆位末端反復配列(ITR);

(b)発現カセット、ここで、発現カセットは、少なくとも、

10

20

30

40

50

(i)(ii)に作動可能に連結し、標的細胞、任意にニューロンまたはグリア細胞を含む標的細胞において活性のあるプロモーター、

(ii)ポリATP結合カセット、サブファミリーD、メンバー1(ABCD1)ポリペプチドをコードするヌクレオチド、

(iii)1つ以上のターミネーター、および

(iv)前記ABCD1をコードするポリヌクレオチドの下流の1つ以上のポリAシグナルを含む;ならびに

(c)3'ITR、

を含むか、またはこれらからなり、

およびここで、rAAVベクターゲノムは、ウッドチャック転写後調節エレメント(WPRE)を含まないか、またはそれは、Xタンパク質が発現されないか、またはこれが不活性な形態において発現されることをもたらず、少なくとも1つの変異を含む、修飾されたWPREを含み、

任意にここで、5'および3'ITRは、AAV2、AAV9、またはAAV AAVrh10の5'および3'ITRから誘導される、前記単離されたポリヌクレオチド。

【請求項2】

請求項1に記載の単離されたポリヌクレオチドであって、ここで:

(i)5'ITRは、AAV2の5'ITRから誘導される;および/または

(ii)3'ITRは、AAV2の3'ITRから誘導され、

任意にここで:

(i)5'ITRは、配列番号301、401、601、611、10001、10101、もしくは10201の核酸配列を含む;および/または

(ii)3'ITRは、配列番号302、402、602、612、10018、10118、もしくは10218の核酸配列を含む;あるいは

(i)5'ITRが、AAV2の5'ITRの切断型形態である;および/または

(ii)3'ITRが、AAV2の3'ITRの切断型形態であり、

任意にここで:

(i)5'ITRの切断型形態は、配列番号2、10501、11001、11101、11201、11301、11501、もしくは11701の核酸配列を含む;および/または

(ii)3'ITRの切断型形態は、配列番号28、10518、11018、11118、11218、11318、11518、もしくは11718の核酸配列を含む、前記単離されたポリヌクレオチド。

【請求項3】

プロモーターが、サイトメガロウイルス(CMV)最初期プロモーター、ウイルス性サルウイルス40(SV40)(例えば、初期または後期)、モロニーマウス白血病ウイルス(MoMLV)LTRプロモーター、ラウス肉腫ウイルス(RSV)LTR、単純ヘルペスウイルス(HSV)(チミジンキナーゼ)プロモーター、ワクシニアウイルスからのH5、P7.5およびPI 1プロモーター、伸長因子1-アルファ(EF1a)プロモーター、初期増殖応答1(EGR1)、フェリチンH(FerH)、フェリチンL(FerL)、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)、真核細胞翻訳開始因子4A1(EIF4A1)、ヒートショック70kDaタンパク質5(HSPA5)、ヒートショックタンパク質90kDaベータ、メンバー1(HSP90B1)、ヒートショックタンパク質70kDa(HSP70)、 α -キネシン(α -KIN)、ヒトROSA26遺伝子座、ユビキチンCプロモーター(UBC)、ホスホグリセリン酸キナーゼ-1(PGK)プロモーター、ニワトリ β -アクチン(CAG)プロモーター、 β -アクチンプロモーター、任意に、ニワトリ β -アクチンプロモーター;組織特異的プロモーター、B29プロモーター、runt転写因子(CBFA2)プロモーター、CD14プロモーター、CD43プロモーター、CD45プロモーター、CD68プロモーター、CYP450 3A4プロモーター、デスミンプロモーター、エラストラーゼ1プロモーター、エンドグリンプロモーター、線維芽細胞特異的タンパク質1プロモーター(FSP1)プロモーター、フィブロネクチンプロモーター、fms関連チロシンキナーゼ1(FLT1)プロモーター、グリア線維酸性タンパク質(GFAP)プロモーター、インスリンプロモーター、インテグリンアルファ2b(ITGA2B)プロモーター、細胞間接着分子2(ICAM-2)

10

20

30

40

50

プロモーター、インターフェロンベータ(IFN-)プロモーター、ケラチン5プロモーター(ケラチノサイト発現)、ミオグロビン(MB)プロモーター、筋分化1(MYOD1)プロモーター、ネフリンプロモーター、骨ガンマカルボキシグルタミン酸タンパク質2(OG-2)プロモーター、3-オキソ酸CoAトランスフェラーゼ2B(Oxct2B)プロモーター、サーファクタントタンパク質B(SP-B)プロモーター、シナプシンプロモーター、ウィスコット・アルドリッチ症候群タンパク質(WASP)プロモーター、Jetプロモーター、グルクロニダーゼベータ(GUSB)プロモーター、またはMNDプロモーターから選択され、
任意にここで、

(a)プロモーターが、ニワトリ -アクチンプロモーターを含み、任意にここで、ニワトリ -アクチンプロモーターは、配列番号10、10007、10107、10207、10507、11007、11107、11207、11307、11507、もしくは11707の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む；

(b)プロモーターが、エンハンサーに対して作動可能に連結されており、ここで、エンハンサーは、CMVエンハンサー、RSVエンハンサー、LSPエンハンサー、APBエンハンサー、ABPSエンハンサー、en34エンハンサー、ApoEエンハンサー、アルファフェトタンパク質エンハンサー、TTRエンハンサー、アルファmic/bikエンハンサー、または骨髄増殖性肉腫ウイルスエンハンサーから選択される；

(c)プロモーターが、CMVエンハンサーに対して作動可能に連結されており、任意にここで、CMVエンハンサーは、配列番号7、10005、10105、10205、10505、11005、11105、11205、11305、11505、もしくは11705の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む；および/または

(d)単離されたポリヌクレオチドが、任意に5'末端から3'末端への方向において、CMVエンハンサー、ニワトリ -アクチンプロモーター、 -アクチンエクソン、キメラ性イントロン、およびウサギ -グロビンエクソンを含み、ここで、プロモーターが、ニワトリ -アクチンプロモーターであり、

任意にここで：

(i) -アクチンエクソンは、配列番号11、10008、10108、10208、10508、11008、11108、11208、11308、11508、もしくは11708の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む；

(ii)キメラ性イントロンは、配列番号12、10009、10109、10209、10509、11009、11109、11209、11309、11509、もしくは11709の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む；および/または

(iii)ウサギ -グロビンエクソンは、配列番号10085、10185、10285、10585、11085、11185、11285、11385、11585、もしくは11785の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む、請求項1または2に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項4】

ABCD1ポリペプチドが、配列番号14、204、304、404、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、10012、10112、10212、10512、11012、11112、11212、11312、11512、もしくは11712の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列によりコードされるアミノ酸配列を含み、

任意にここで、

(a)ABCD1コード配列が、配列番号204の核酸配列と比較して減少した数の代替的オープンリーディングフレームを含むか、または任意の代替的オープンリーディングフレームを含まない；

10

20

30

40

50

(b) ABCD1コード配列が、主に(50、60、70、80、90、もしくは95%を超える)または全体が、ヒト優先コドンを含む;

(c) ABCD1をコードするポリヌクレオチドが、配列番号14、204、304、404、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、10012、10112、10212、10512、11012、11112、11212、11312、11512、もしくは11712の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む;

(d) 単離されたポリヌクレオチドが、ABCD1をコードするポリヌクレオチドのすぐ上流にKozak配列をさらに含み、任意にここで、Kozak配列は、配列番号10511、11211、もしくは11311の核酸配列、または最適なタンパク質翻訳開始のためのコンセンサス配列:

【化1】

「GCCRCCATGG」

へのアプローチを表す任意の配列を含む;および/または

(e) ターミネーターが、UAG、UAAおよび/またはUGAから選択され、任意にここで、ターミネーターは、配列番号10071、10171、10271、10571、11071、11171、11271、11371、11571、もしくは11771の核酸配列を含み、さらに任意にここで、ターミネーターは、配列番号10572、11272、もしくは11372の核酸配列をさらに含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項5】

ポリAシグナルが、SV40ポリAシグナルを含み、任意にここで、SV40ポリAシグナルは、配列番号27、10014、10114、10214、10514、11014、11214、もしくは11714の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む;

ポリAシグナルが、bGHポリAシグナルを含み、任意にここで、bGHポリAシグナルは、配列番号10016、10116、10216、11016、11116、11216、11316、11516、もしくは11716の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む;および/または

ポリAシグナルが、配列番号206、306、405、10035、10135、10235、11035、11235、もしくは11735の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項6】

請求項1~5のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチドであって、ここで:

(a) において、5' ITRは、配列番号301、401、601、611、10001、10101、10201、2、10501、11001、11101、11201、11301、1501、もしくは11701の核酸配列を含む;

(b) において、発現カセットは、

(i) 配列番号10、10007、10107、10207、10507、11007、11107、11207、11307、11507、もしくは11707の核酸配列を含むプロモーター、

(ii) 配列番号14、204、304、404、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、10012、10112、10212、10512、11012、11112、11212、11312、11512、もしくは11712の核酸配列を含む、ABCD1をコードするポリヌクレオチド、および

(iii) 配列番号27、10014、10114、10214、10514、11014、11214、11714、10016、10116、10216、11016、11116、11216、11316、11516、11716、206、306、405、10035、10135、10235、11035、11235、もしくは11735の核酸配列を含むポリAシグナル

10

20

30

40

50

を含む;ならびに

(c)において、3'ITRは、配列番号302、402、602、612、10018、10118、10218、28、10518、11018、11118、11218、11318、11518、もしくは11718核酸配列を含む、前記単離されたポリヌクレオチド。

【請求項7】

rAAVベクターゲノムが、配列番号300、400、10050、10150、10250、10550、11050、11150、11250、11350、11550、11750、10060、10160、10260、10560、11060、11160、11260、11360、11560、もしくは11760の核酸配列、または配列番号100の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列のヌクレオチド1~3713を含むか、あるいはこれからなる、請求項1~6のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

10

【請求項8】

請求項1~7のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチドであって、これは、任意に抗生物質耐性遺伝子をコードするプラスミドであり、任意にここで、抗生物質耐性遺伝子は、カナマイシン耐性遺伝子であり、

さらに任意にここで、プラスミドは、pUC57またはpUC118骨格を含み、任意にここで、単離されたポリヌクレオチドが、プラスミドpSBT101(配列番号10100)、pOB1005(配列番号10500)、pOB1010(配列番号11000)、pOB1011(配列番号11100)、pOB1012(配列番号11200)、pOB1013(配列番号11300)、pOB1015(配列番号11500)、もしくはpOB1017(配列番号11700)を含むか、これからなるか、またはこれから誘導される;

20

さらに任意にここで、単離されたポリヌクレオチドが、配列番号100、10000、10100、10200、10500、11000、11100、11200、11300、11500、もしくは11700の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含むか、あるいはこれからなる、前記単離されたポリヌクレオチド。

【請求項9】

以下:

(A)請求項1~8のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチドを含む組成物であって、これは、任意に、

30

(B)トランスフェクション試薬;

(C)AAVキャプシド(cap)遺伝子を含むポリヌクレオチド;

(D)AAV複製(rep)遺伝子を含むポリヌクレオチド;

(E)E1、E2、E4、およびVA RNAからなる群より選択されるアデノウィルスヘルパー遺伝子を含むポリヌクレオチド;または

(F)薬学的に許容し得る担体または賦形剤、

のうちのいずれか1以上をさらに含み、

さらに任意にここで:

(i)AAV cap遺伝子は、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、およびAAVrh10のcap遺伝子、好ましくはAAV2、AAV9、もしくはAAVrh10のcap遺伝子であるか、またはこれから誘導される;および/または

40

(ii)AAV rep遺伝子は、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、およびAAVrh10のrep遺伝子、好ましくはAAV2、AAV9、もしくはAAVrh10のrep遺伝子であるか、またはこれから誘導される;

さらに任意にここで、AAV cap遺伝子が、

(I)AAV9のcap遺伝子であるか、またはこれから誘導されるが、任意にここで、cap遺伝子は、AAV9 VP1キャプシドタンパク質、AAV9 VP2キャプシドタンパク質、および/またはAAV9 VP3キャプシドタンパク質をコードし、さらに任意にここで:

(I-1)AAV9 VP1キャプシドタンパク質は、配列番号731のアミノ酸配列、またはそれ

50

に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(I-2) AAV9 VP2キャプシドタンパク質は、配列番号732のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、および/または

(I-3) AAV9 VP3キャプシドタンパク質は、配列番号733のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(II) AAV2のcap遺伝子であるか、またはこれから誘導されるが、任意にここで、cap遺伝子は、AAV2 VP1キャプシドタンパク質、AAV2 VP2キャプシドタンパク質、および/またはAAV2 VP3キャプシドタンパク質をコードし、さらに任意にここで；

(II-1) AAV2 VP1キャプシドタンパク質は、配列番号831のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(II-2) AAV2 VP2キャプシドタンパク質は、配列番号832のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、および/または

(II-3) AAV2 VP3キャプシドタンパク質は、配列番号833のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；あるいは、

(II) AAVrh10のcap遺伝子であるか、またはこれから誘導されるが、任意にここで、cap遺伝子は、AAVrh10 VP1キャプシドタンパク質、AAVrh10 VP2キャプシドタンパク質、および/またはAAVrh10 VP3キャプシドタンパク質をコードし、さらに任意にここで；

(II-1) AAVrh10 VP1キャプシドタンパク質は、配列番号931のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(II-2) AAVrh10 VP2キャプシドタンパク質は、配列番号932のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、および/または

(II-3) AAVrh10 VP3キャプシドタンパク質は、配列番号933のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

さらに任意にここで、cap遺伝子およびrep遺伝子が、プラスミドによりコードされ、任意にここで、プラスミドは、AAV2/9プラスミドであり、これはさらに任意に、配列番号700の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む、前記組成物。

【請求項10】

以下：

(I) AAVキャプシド；および

(II) 請求項1～8のいずれか一項に記載のrAAVベクターゲノムによるrAAVベクターゲノム

を含むか、またはこれらからなる、組み換えAAV(rAAV)ベクターであって、

任意にここで、rAAVベクターゲノムの核酸配列は、配列番号10050、10150、10550、11050、11150、11250、11350、11550、11750、10060、10160、10560、11060、11160、11260、11360、11560、もしくは11760核酸配列を含むか、またはこれらからなり、

さらに任意にここで、AAVキャプシドは、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、またはAAVrh10キャプシド、好ましくはAAV2、AAV9、もしくはAAVrh10キャプシド、またはそのバリエーションであるか、あるいはこれが

10

20

30

40

50

ら誘導される、前記組み換えAAV(rAAV)ベクター。

【請求項 1 1】

以下:

(i) AAV9キャプシドまたはAAV9キャプシドから誘導されるAAVキャプシド、これは、任意にAAV9 VP1、AAV9 VP2、および/またはAAV9 VP3であり、さらに任意にここで:

(a) AAV9 VP1は、配列番号731のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;

(b) AAV9 VP2は、配列番号732のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;および/または

(c) AAV9 VP3は、配列番号733のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;

(ii) AAV2キャプシドまたはAAV2キャプシドから誘導されるAAVキャプシド、これは、任意に、AAV2 VP1、AAV2 VP2、および/またはAAV2 VP3であり、さらに任意にここで:

(a) AAV2 VP1は、配列番号831のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;

(b) AAV2 VP2は、配列番号832のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;および/または

(c) AAV2 VP3は、配列番号833のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;

(iii) AAVrh10キャプシドまたはAAVrh10キャプシドから誘導されるAAVキャプシド、

これは、任意に、AAVrh10 VP1、AAVrh10 VP2、および/またはAAVrh10 VP3であり、さらに任意にここで:

(a) AAVrh10 VP1は、配列番号931のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;

(b) AAVrh10 VP2は、配列番号932のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる;および/または

(c) AAVrh10 VP3は、配列番号933のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むかあるいはこれからなる、

を含む、請求項10に記載のrAAVベクター。

【請求項 1 2】

以下:

(A) 請求項10または11に記載のrAAVベクターの予防または治療有効量;および

(B) 薬学的に許容し得る担体;

を含む、in vivoでの投与のために好適な組成物;

任意にここで、組成物が、約 1×10^{13} GC ~ 約 1×10^{15} GCのrAAVベクターの用量を含む、前記組成物。

【請求項 1 3】

凝集体において、合計約 1×10^{13} GC ~ 約 1×10^{15} GCのrAAVベクターの用量を含む

10

20

30

40

50

、請求項12に記載のいくつかの組成物。

【請求項14】

rAAVベクターの用量が、約10mL～約150mLの容積中に含まれ、任意にここで、rAAVベクターの用量が、約10mL、約20mL、約30mL、約40mL、約50mL、約60mL、約70mL、約80mL、約90mL、約100mL、約110mL、約120mL、約130mL、約140mL、または約150mLの容積中に含まれ、任意にここで、組成物(単数)または組成物(複数)が、髄腔内、脳室内(ICV)、腰部髄腔内(IT-L)、血管内、筋肉内、または大槽内投与のために好適であり、さらに任意にここで、組成物(単数)または組成物(複数)が、ポンプによる髄腔内投与のために好適である、請求項12もしくは13に記載の組成物(単数)または組成物(複数)。

10

【請求項15】

副腎白質ジストロフィー(ALD)および/または副腎脊髄ニューロパチー(AMN)の処置または予防を、および/またはALDおよび/またはAMNに関連する症状の寛解を、これを必要とする対象においてする方法における使用のための、請求項12～14のいずれか一項に記載の組成物(単数)または組成物(複数)であって、前記方法が、これを必要とする対象に、請求項12～14のいずれか一項に記載の組成物(単数)または組成物(複数)を投与することを含む、前記組成物(単数)または組成物(複数)。

【請求項16】

方法が、対象において、脳、脊髄、および副腎皮質の血漿ならびに組織における高レベルの極長鎖脂肪酸(VLCFA)の蓄積、副腎脊髄ニューロパチー(AMN)、もしくは罹患した後根神経節ニューロンに起因する末梢性ニューロパチーなどの1以上の症状を緩和するか、軽減するか、またはこれを安定化させる；

20

ここで、rAAVベクターまたはrAAVベクターを含む組成物(単数)または組成物(複数)が、対象に投与される；

ここで、単離されたポリヌクレオチド、rAAVベクター、または組成物(単数)もしくは組成物(複数)が、髄腔内、脳室内(ICV)、腰部髄腔内(IT-L)、血管内、筋肉内、または大槽内投与により送達され、任意にここで、髄腔内投与が、ポンプにより媒介される；

ここで、合計の投与されたrAAVベクターの用量が、約 1×10^{13} GC～約 1×10^{15} GCである；

ここで、単離されたポリヌクレオチド、rAAVベクター、または組成物(単数)もしくは組成物(複数)が、約10mL～約150mLの容積において投与され、任意にここで、単離されたポリヌクレオチド、rAAVベクター、または組成物(単数)もしくは組成物(複数)が、約10mL、約20mL、約30mL、約40mL、約50mL、約60mL、約70mL、約80mL、約90mL、約100mL、約110mL、約120mL、約130mL、約140mL、または約150mL、好ましくは約100mLの容積において投与される；

30

ここで、単離されたポリヌクレオチド、rAAVベクター、または組成物(単数)もしくは組成物(複数)が、単一用量または複数用量において投与される；

ここで、rAAVベクターが、AAV9、AAV2、またはAAVrh10キャプシドを含む；

ここで、単離されたポリヌクレオチドの投与が、ニューロン、神経膠細胞、またはニューロンおよび神経膠細胞において、ABCD1導入遺伝子の発現をもたらす；

40

ここで、単離されたポリヌクレオチドが、アデノウィルスベクター、単純ヘルペスウイルス(HSV)ベクター、またはアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを介して送達される；および/または

ここで、少なくとも1つのrAAVベクターまたはそれを含む組成物の複数用量が、対象に投与され、ここで、投与は、同時に、または異なる時間に、および/または長期間にわたり、投与される、請求項15に記載の組成物(単数)または組成物(複数)。

【請求項17】

ウイルスベクターを作製する方法であって、

(i)請求項1～8のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチドを、パッケージング細胞中に導入することを含み、ここで、任意に、ウイルスベクターは、請求項10また

50

は11に記載のrAAVベクターであり、

パッケージング細胞中に、

(a) AAVキャプシド(cap)遺伝子を含むポリヌクレオチド;

(b) AAV複製(rep)遺伝子を含むポリヌクレオチド;および/または

(c) 1つ以上のアデノウィルスヘルパー遺伝子、任意にE1、E2、E4、および/またはV A RNAを含むポリヌクレオチド

を導入することをさらに含む;あるいは

(ii) 請求項1~8のいずれか一項に記載のrAAVベクターゲノムを含むパッケージング細胞を培養することを含み、任意にここで、ウイルスベクターは、請求項10または11に記載のrAAVベクターであり、さらに任意にここで、パッケージング細胞は、

(a) AAVキャプシド(cap)遺伝子を含むポリヌクレオチド;

(b) AAV複製(rep)遺伝子を含むポリヌクレオチド;および/または

(c) 1つ以上のアデノウィルスヘルパー遺伝子、任意にE1、E2、E4、および/またはV A RNAを含むポリヌクレオチド

を含む;

任意にここで、AAV cap遺伝子が、

(I) AAV9のcap遺伝子であるか、またはこれから誘導されるが、任意にここで、cap遺伝子は、AAV9 VP1キャプシドタンパク質、AAV9 VP2キャプシドタンパク質、および/またはAAV9 VP3キャプシドタンパク質をコードし、さらに任意にここで:

(I-1) AAV9 VP1キャプシドタンパク質は、配列番号731のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(I-2) AAV9 VP2キャプシドタンパク質は、配列番号732のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、および/または

(I-3) AAV9 VP3キャプシドタンパク質は、配列番号733のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む;

(II) AAV2のcap遺伝子であるか、またはこれから誘導されるが、任意にここで、cap遺伝子は、AAV2 VP1キャプシドタンパク質、AAV2 VP2キャプシドタンパク質、および/またはAAV2 VP3キャプシドタンパク質をコードし、さらに任意にここで:

(II-1) AAV2 VP1キャプシドタンパク質は、配列番号831のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(II-2) AAV2 VP2キャプシドタンパク質は、配列番号832のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、および/または

(II-3) AAV2 VP3キャプシドタンパク質は、配列番号833のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む;あるいは

(III) AAVrh10のcap遺伝子であるか、またはこれから誘導されるが、任意にここで、cap遺伝子は、AAVrh10 VP1キャプシドタンパク質、AAVrh10 VP2キャプシドタンパク質、および/またはAAVrh10 VP3キャプシドタンパク質をコードし、さらに任意にここで:

(III-1) AAVrh10 VP1キャプシドタンパク質は、配列番号931のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(III-2) AAVrh10 VP2キャプシドタンパク質は、配列番号932のアミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含み、および/または

10

20

30

40

50

(II-3)AAVrh10 VP3キャプシドタンパク質は、配列番号933アミノ酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む;ならびに

任意にここで、cap遺伝子およびrep遺伝子は、プラスミドによりコードされ、任意にここで、プラスミドは、AAV2/9プラスミドであり、これはさらに任意に、配列番号700の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む、前記方法。

【請求項18】

請求項1~8のいずれか一項に記載のrAAVベクターゲノムを含む細胞であって、
任意にここで、前記細胞が、以下:

10

(a) AAVキャプシド(cap)遺伝子を含むポリヌクレオチド;

(b) AAV複製(rep)遺伝子を含むポリヌクレオチド;および/または

(c) 1つ以上のアデノウィルスヘルパー遺伝子、任意にE1、E2、E4、および/またはVA RNAを含むポリヌクレオチド

を含む;

任意にここで、

(a) AAV cap遺伝子は、請求項17に記載のAAV cap遺伝子によるものである;

(b) AAV rep遺伝子は、請求項17に記載のAAV rep遺伝子によるものである;および/または

(c) 1以上のアデノウィルスヘルパー遺伝子は、請求項17に記載の1以上のアデノウィルスヘルパー遺伝子であり、

20

任意にここで、

(i) cap遺伝子およびrep遺伝子は、プラスミドによりコードされ、任意にここで、プラスミドは、AAV2/9プラスミドであり、これはさらに任意に、配列番号700の核酸配列、またはそれに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する核酸配列を含む;および/または

(ii) 1以上のアデノウィルスヘルパー遺伝子は、pALD-X80および/またはpHELO Kan V4によりコードされる、前記細胞。

30

40

50