

【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6年7月30日(2024.7.30)

【国際公開番号】WO2022/018171

【公表番号】特表2023-535576(P2023-535576A)

【公表日】令和5年8月18日(2023.8.18)

【年通号数】公開公報(特許)2023-155

【出願番号】特願2023-504517(P2023-504517)

【国際特許分類】

C 12N 15/864(2006.01)

A 61K 48/00(2006.01)

A 61K 35/76(2015.01)

A 61P 25/08(2006.01)

A 61P 25/00(2006.01)

A 61P 21/00(2006.01)

C 12N 15/12(2006.01)

A 61K 38/18(2006.01)

10

【F I】

C 12N 15/864 1 0 0 Z

20

A 61K 48/00

A 61K 35/76

A 61P 25/08

A 61P 25/00

A 61P 21/00

Z N A

A 61K 38/18

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月22日(2024.7.22)

30

【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】

キャプシドおよびベクターゲノムを含む、組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)ビリオンであって、前記ベクターゲノムが、プロモーターに作動可能に連結されたeEF1A2タンパク質またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列を含む、前記rAAVビリオン。

40

【請求項2】

(i) 前記プロモーターが、ニューロン特異的プロモーター、もしくは汎神経細胞プロモーターであるか；または

(ii) 前記プロモーターが、シナプシン1プロモーター、ヒトシナプシン1(hSYN)プロモーター、もしくはeSYNプロモーターである；

請求項1記載のrAAVビリオン。

【請求項3】

(i) 前記hSYNプロモーターが、配列番号：3と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは少なくとも99%の同一性を共有

50

するポリヌクレオチド配列を含むか、または配列番号：3のポリヌクレオチド配列を含むか；または

(ii) 前記e S Y N プロモーターが、配列番号：6 4と少なくとも7 0 %、少なくとも8 0 %、少なくとも9 0 %、少なくとも9 5 %、少なくとも9 9 %、もしくは1 0 0 %の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む；

請求項2に記載のr A A V ビリオン。

#### 【請求項4】

(i) 前記e E F 1 A 2 タンパク質をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号：2と少なくとも7 0 %、少なくとも8 0 %、少なくとも9 0 %、少なくとも9 5 %、もしくは少なくとも9 9 %の同一性を共有するか、または配列番号：2のポリヌクレオチド配列を含むか；または

(ii) 前記e E F 1 A 2 タンパク質が、配列番号：1と少なくとも7 0 %、少なくとも8 0 %、少なくとも9 0 %、少なくとも9 5 %、もしくは少なくとも9 9 %の同一性を共有するか、または配列番号：1のポリヌクレオチド配列を含む；

請求項1に記載のr A A V ビリオン。

#### 【請求項5】

前記プロモーターが、

(i) シナプシン1プロモーター；

(ii) ヒトシナプシン1(h S Y N )プロモーター；または

(iii) 配列番号：3と少なくとも9 5 %の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含むh S Y N プロモーター

である、請求項4に記載のr A A V ビリオン。

#### 【請求項6】

(i) 前記プロモーターがC A G プロモーターであるか；

(ii) 前記プロモーターが、配列番号：1 4と少なくとも9 5 %の同一性を共有するC A G プロモーターであるか；

(iii) 前記プロモーターがC M V プロモーターであるか；

(iv) 前記プロモーターが、配列番号：1 6もしくは1 7と少なくとも9 5 %同一の配列を含むC M V プロモーターであるか；または

(v) 前記プロモーターが構成的プロモーターである；

請求項1に記載のr A A V ビリオン。

#### 【請求項7】

前記ベクターゲノムが、ポリアデニル化(ポリA)部位、W P R E (x)エレメント、または両方を含む、請求項1に記載のr A A V ビリオン。

#### 【請求項8】

(i) 前記ポリA配列がb G H ポリアデニル化部位であるか；または

(ii) 前記ポリA配列がh G H ポリアデニル化部位である；

請求項7に記載のr A A V ビリオン。

#### 【請求項9】

(i) 前記b G H ポリアデニル化部位が、配列番号：5 3と少なくとも9 5 %の同一性を共有するか；

(ii) 前記h G H ポリアデニル化部位が、配列番号：5 4と少なくとも9 5 %の同一性を共有するか；

(iii) 前記W P R E (x)エレメントが、配列番号：4 2と少なくとも9 5 %の同一性を共有するか；または

(iv) 前記W P R E (x)エレメントが、配列番号：4 1もしくは配列番号：4 3と少なくとも9 5 %の同一性を共有する；

請求項8に記載のr A A V ビリオン。

#### 【請求項10】

前記ベクターゲノムが、以下：

10

20

30

40

50

- (i) コザック配列；
- (ii) 配列番号：10であるコザック配列；
- (iii) 配列番号：32～40の1つまたは複数と少なくとも95%の同一性を共有する5'非翻訳領域(UTR)；
- (iv) 配列番号：41～49の1つまたは複数と少なくとも95%の同一性を共有する3'非翻訳領域(UTR)；
- (v) 配列番号：19または配列番号：20と少なくとも95%同一の配列を有する5'逆位末端反復(ITR)；および
- (vi) 配列番号：21または配列番号：63と少なくとも95%同一の配列を有する3'逆位末端反復(ITR)

のうちの少なくとも1つを含む、請求項1に記載のrAAVビリオン。

#### 【請求項11】

- (i) 前記キャプシドが、AAV9キャプシドもしくはその機能的バリエントであるか；または
- (ii) 前記キャプシドが、配列番号：15と少なくとも98%、99%、もしくは100%の同一性を共有する；

請求項1に記載のrAAVビリオン。

#### 【請求項12】

前記ベクターゲノムが発現カセットを含み、前記発現カセットが、5'から3'の順序で、

- a. Synプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、3'UTR(グロビン)、およびpAGH-Bt；
- b. HubAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、およびpAグロビン-Oc；
- c. CMVプロモーター、TPL-eMLPエンハンサー、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAグロビン-Oc；
- d. CBAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびpAGH-Bt；

e. EF1プロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびpAグロビン-Oc；

f. HubAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、およびpAGH-Bt；

g. Synプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、3'UTR(グロビン)、およびpAGH-Hs；

h. CAMKIIaプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAGH-Hs；

i. CMVプロモーター、TPL-eMLPエンハンサー、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAGH-Hs；

j. HubAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびpAGH-Hs；

k. CMVプロモーター、TPL/eMLPエンハンサー、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、3'UTR(グロビン)、およびpAGH-Bt；

l. EF1プロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAGH-Bt；

m. Synプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、およびpAグロビン-Oc；

n. CAMKIIaプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリエントをコード

10

20

30

40

50

するポリヌクレオチド配列、R 2 V 1 7、およびp A グロビン - O c ;

o . C B A プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、3' UTR ( グロビン )、およびp A G H - H s ;

p . C B A プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、3' UTR ( グロビン )、およびp A グロビン - O c ;

q . C a M K I I a プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、R 2 V 1 7、およびp A G H - B t ;

r . E F 1 プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、R 2 V 1 7、3' UTR ( グロビン )、およびp A G H - H s ;

s . C M V プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、R 2 V 1 7、3' UTR ( グロビン )、およびp A G H - H s ;

t . C M V プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびp A G H - H s ;

u . h S Y N プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、およびp A G H - B t ;

v . h S Y N プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、およびp A G H - H s ;

w . h S Y N プロモーター、コザック、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、およびp A G H - H s ;

x . C A G プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、およびp A G H - H s ;

y . C A G プロモーター、コザック、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、およびp A G H - H s ;

z . h S Y N プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、およびp A G H - B t ;

a a . h S Y N プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびp A G H - H s ;

b b . h S Y N プロモーター、コザック、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびp A G H - H s ;

c c . C A G プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびp A G H - H s ; または

d d . C A G プロモーター、コザック、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、およびp A G H - H s

を含む、請求項 1 に記載の r A A V ビリオン。

#### 【請求項 1 3】

前記ベクターゲノムが、配列番号：5 5 ~ 5 8 もしくは配列番号：6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 つと少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含むか、前記ポリヌクレオチド配列から本質的になるか、または前記ポリヌクレオチド配列からなる、請求項 1 に記載の r A A V ビリオン。

#### 【請求項 1 4】

その必要のある対象において神経疾患または障害を治療および / または予防する方法に使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の r A A V ビリオンを含む医薬組成物。

#### 【請求項 1 5】

前記対象が、以下：

( i ) E E F 1 A 2 遺伝子に 1 つまたは複数の変異を有するかまたは有する疑いがあるとの特徴；および

( ii ) 哺乳動物であるとの特徴

のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 6】

10

20

30

40

50

前記神経疾患または障害が、てんかん、知的障害、または自閉症を含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 7】**

(i) 脳室内注射；  
 (ii) 静脈内注射；または  
 (iii) 脳室内注射および静脈内注射の両方の同時もしくは順次の注射によって投与される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 8】**

(i) 前記医薬組成物が、未処置の対照対象と比較して、前記対象における神経学的パフォーマンスの低下を防止するか；

(ii) 前記医薬組成物が、筋力および／もしくは運動技能を改善し、任意選択的に筋力および／もしくは運動技能が、インバーテッドグリッド試験もしくはロータロッド試験を使用して評価されるか；または

(iii) (i) と (ii) の両方である；

請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 1 9】**

その必要のある対象の脳内で e E F 1 A 2 を発現させる方法に使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の r A A V ビリオンを含む医薬組成物。

**【請求項 2 0】**

(i) 前記医薬組成物が、前脳においてより高い発現を引き起こし、任意選択的に、前記発現が、h S Y N プロモーター、コザック配列、e E F 1 A 2 導入遺伝子、および／またはヒトグロブリンポリアデニル化配列 (h G H) を含むベクターゲノムを含む参照ベクターと比較されるか；

(ii) 前記医薬組成物が、皮質においてより高い発現を引き起こし、任意選択的に、前記発現が、h S Y N プロモーター、コザック配列、e E F 1 A 2 導入遺伝子、および／またはヒトグロブリンポリアデニル化配列 (h G H) を含むベクターゲノムを含む参照ベクターと比較されるか；または

(iii) (i) と (ii) の両方である；

請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 1】**

前記 r A A V ビリオンの前記ベクターゲノムが、以下：

(i) コザック配列を含まないとの特徴；  
 (ii) ヒトグロブリンポリアデニル化配列 (h G H) を含まないとの特徴；および  
 (iii) ウシグロブリンポリアデニル化配列 (b G H) を含むとの特徴  
 のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 2】**

前記対象が、以下：

(i) E E F 1 A 2 遺伝子に 1 つまたは複数の変異を有するかまたは有する疑いがあるとの特徴；

(ii) 神経疾患または障害に罹患しているかまたはそのリスクがあるとの特徴；

(iii) てんかん、知的障害、または自閉症から選択される神経疾患または障害に罹患しているかまたはそのリスクがあるとの特徴；および

(iv) 哺乳動物であるとの特徴

のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 3】**

(i) 脳室内注射；  
 (ii) 静脈内注射；または  
 (iii) 脳室内注射および静脈内注射の両方の同時もしくは順次の注射によって投与される、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 4】**

10

20

30

40

50

(i) 前記医薬組成物が、未処置の対照対象と比較して、前記対象における神経学的パフォーマンスの低下を防止するか；

(ii) 前記医薬組成物が、筋力および／もしくは運動技能を改善し、任意選択的に筋力および／もしくは運動技能が、インバーテッドグリッド試験もしくはロータロッド試験を使用して評価されるか；または

(iii) (i) と (ii) の両方である；

請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 5】**

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の r A A V ビリオンと使用説明書とを含む、キット。

10

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

[本発明 1 0 0 1]

キャプシドおよびベクターゲノムを含む、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ビリオンであって、前記ベクターゲノムが、プロモーターに作動可能に連結された e E F 1 A 2 タンパク質またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列を含む、前記組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ビリオン。

20

[本発明 1 0 0 2]

前記プロモーターが、ニューロン特異的プロモーターである、本発明 1 0 0 1 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 0 3]

前記プロモーターが、汎神経細胞プロモーターである、本発明 1 0 0 1 または本発明 1 0 0 2 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 0 4]

前記プロモーターが、シナプシン 1 プロモーターである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 3 のいずれかの r A A V ビリオン。

30

[本発明 1 0 0 5]

前記シナプシン 1 プロモーターが、ヒトシナプシン 1 (h S Y N) プロモーターである、本発明 1 0 0 4 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 0 6]

前記 h S Y N プロモーターが、配列番号 3 と少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、または少なくとも 9 0 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 0 5 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 0 7]

前記 h S Y N プロモーターが、配列番号 3 と少なくとも 9 5 % または少なくとも 9 9 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 0 6 の r A A V ビリオン。

40

[本発明 1 0 0 8]

前記 h S Y N プロモーターが、配列番号 3 のポリヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 0 7 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 0 9]

前記プロモーターが、e S Y N プロモーターである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 0 3 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 1 0]

前記 e S Y N プロモーターが、配列番号 6 4 と少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 9 % または 1 0 0 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 0 9 の r A A V ビリオン。

50

[本発明 1 0 1 1]

前記 e E F 1 A 2 タンパク質をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号 2 と少なくとも 70%、少なくとも 80%、または少なくとも 90% の同一性を共有する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 0 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 1 2]

前記 e E F 1 A 2 タンパク質をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号 2 と少なくとも 95% または少なくとも 99% の同一性を共有する、本発明 1 0 1 1 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 1 3]

前記 e E F 1 A 2 タンパク質をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号 2 のポリヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 1 2 の r A A V ビリオン。 10

[本発明 1 0 1 4]

前記 e E F 1 A 2 タンパク質が、配列番号 1 と少なくとも 70%、少なくとも 80%、または少なくとも 90% の同一性を共有する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 1 3 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 1 5]

前記 e E F 1 A 2 タンパク質が、配列番号 1 と少なくとも 95% または少なくとも 99% の同一性を共有する、本発明 1 0 1 4 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 1 6]

前記 e E F 1 A 2 タンパク質が、配列番号 1 のポリヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 1 5 の r A A V ビリオン。 20

[本発明 1 0 1 7]

前記プロモーターが、シナプシン 1 プロモーターである、本発明 1 0 1 5 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 1 8]

前記シナプシン 1 プロモーターが、ヒトシナプシン 1 ( h S Y N ) プロモーターである、本発明 1 0 1 7 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 1 9]

前記 h S Y N プロモーターが、配列番号 3 と少なくとも 95% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 1 8 の r A A V ビリオン。 30

[本発明 1 0 2 0]

前記プロモーターが、構成的プロモーターである、本発明 1 0 0 1 または 1 0 1 1 ~ 1 0 1 5 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 2 1]

前記プロモーターが、C A G プロモーターであり、任意選択的に、前記 C A G プロモーターが、配列番号 1 4 と少なくとも 95% の同一性を共有する、本発明 1 0 0 1 、 1 0 1 1 ~ 1 0 1 5 、または 1 0 2 0 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 2 2]

前記プロモーターが、C M V プロモーターであり、任意選択的に、前記 C M V プロモーターが、配列番号 1 6 または 1 7 と少なくとも 95% 同一の配列を含む、本発明 1 0 0 1 、 1 0 1 1 ~ 1 0 1 5 、または 1 0 2 0 のいずれかの r A A V ビリオン。 40

[本発明 1 0 2 3]

前記ベクターゲノムが、ポリアデニル化 ( ポリ A ) 部位を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 2 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 2 4]

前記ポリ A 配列が、b G H ポリアデニル化部位である、本発明 1 0 2 3 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 2 5]

前記 b G H ポリアデニル化部位が、配列番号 5 3 と少なくとも 95% の同一性を共有する、本発明 1 0 2 4 の r A A V ビリオン。 50

[本発明 1 0 2 6]

前記ポリ A 配列が、h G H ポリアデニル化部位である、本発明 1 0 2 3 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 2 7]

前記 h G H ポリアデニル化部位が、配列番号 5 4 と少なくとも 9 5 % の同一性を共有する、本発明 1 0 2 6 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 2 8]

前記ベクターゲノムが、W P R E ( x ) エレメントを含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 7 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 2 9]

前記 W P R E ( x ) エレメントが、配列番号 4 2 と少なくとも 9 5 % の同一性を共有する、本発明 1 0 2 8 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 0]

前記 W P R E ( x ) エレメントが、配列番号 4 1 または配列番号 4 3 と少なくとも 9 5 % の同一性を共有する、本発明 1 0 2 8 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 1]

前記ベクターゲノムが、コザック配列を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 0 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 2]

前記コザック配列が、配列番号 1 0 である、本発明 1 0 3 1 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 3]

前記ベクターゲノムが、配列番号 3 2 ~ 4 0 の一つまたは複数と少なくとも 9 5 % の同一性を共有する 5 ' 非翻訳領域 ( U T R ) を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 2 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 4]

前記ベクターゲノムが、配列番号 4 1 ~ 4 9 の一つまたは複数と少なくとも 9 5 % の同一性を共有する 3 ' 非翻訳領域 ( U T R ) を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 3 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 5]

前記ベクターゲノムが、配列番号 1 9 または配列番号 2 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有する 5 ' 逆位末端反復 ( I T R ) を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 4 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 6]

前記ベクターゲノムが、配列番号 2 1 または配列番号 6 3 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を有する 3 ' 逆位末端反復 ( I T R ) を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 5 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 7]

前記 C A G プロモーターが、配列番号 1 4 と少なくとも 9 5 % の同一性を共有する、本発明 1 0 2 1 の r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 8]

前記キャップシドが、A A V 9 キャップシドまたはその機能的バリアントである、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 6 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 3 9]

前記キャップシドが、配列番号 1 5 と少なくとも 9 8 % 、 9 9 % 、または 1 0 0 % の同一性を共有する、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 8 のいずれかの r A A V ビリオン。

[本発明 1 0 4 0]

前記ベクターゲノムが、発現力セットを含み、前記発現力セットが、5 ' から 3 ' の順序で、

a . H u B A プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x ) 、および p A グロビン - O c ;

b . CMVプロモーター、TPL - eMLPエンハンサー、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAGHグロビン-Oc;

c . Synプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、3'UTR(グロビン)およびpAGH-Bt;

d . CBAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、およびpAGH-Bt;

e . EF1 プロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、およびpAGHグロビン-Oc;

f . HuBAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、およびpAGH-Bt; 10

g . Synプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、3'UTR(グロビン)およびpAGH-Hs;

h . CaMKIIaプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAGH-Hs;

i . CMVプロモーター、TPL - eMLPエンハンサー、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAGH-Hs;

j . HuBAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、およびpAGH-Hs; 20

k . CMVプロモーター、TPL / eMLPエンハンサー、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、3'UTR(グロビン)、およびpAGH-Bt;

l . EF1 プロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(r)、およびpAGH-Bt;

m . Synプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、およびpAGHグロビン-Oc;

n . CaMKIIaプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、およびpAGHグロビン-Oc;

o . CBAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、3'UTR(グロビン)およびpAGH-Hs; 30

p . CBAプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、3'UTR(グロビン)、およびpAGHグロビン-Oc;

q . CaMKIIaプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、およびpAGH-Bt;

r . EF1 プロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、3'UTR(グロビン)、およびpAGH-Hs;

s . CMVプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、R2V17、3'UTR(グロビン)、およびpAGH-Hs;

t . CMVプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、およびpAGH-Hs; 40

u . hSYNプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、およびpAGH-Bt;

v . hSYNプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、およびpAGH-Hs;

w . hSYNプロモーター、コザック、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、およびpAGH-Hs;

x . CAGプロモーター、eEF1A2またはその機能的バリアントをコードするポリヌクレオチド配列、WPRE(x)、およびpAGH-Hs;

y . CAGプロモーター、コザック、eEF1A2またはその機能的バリアントをコー 50

ドするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、および p A G H - H s ;  
z . h S Y N プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、W P R E ( x )、および p A G H - B t ;  
a a . h S Y N プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、および p A G H - H s ;  
b b . h S Y N プロモーター、コザック、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、および p A G H - H s ;  
c c . C A G プロモーター、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、および p A G H - H s ; または  
d d . C A G プロモーター、コザック、e E F 1 A 2 またはその機能的バリエントをコードするポリヌクレオチド配列、および p A G H - H s  
を含む、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 3 9 のいずれかの r A A V ピリオン。  
10

#### [本発明 1 0 4 1]

前記ベクターゲノムが、配列番号 5 5 ~ 5 8 または配列番号 6 5 ~ 6 8 のいずれか一つと少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 9 %、または 1 0 0 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含むか、前記ポリヌクレオチド配列から本質的になるか、または前記ポリヌクレオチド配列からなる、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 4 0 のいずれかの r A A V ピリオン。

#### [本発明 1 0 4 2]

その必要のある対象において神経疾患または障害を治療および / または予防する方法であって、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 4 1 のいずれかの r A A V ピリオンを前記対象に投与することを含む、前記方法。  
20

#### [本発明 1 0 4 3]

前記対象が、E E F 1 A 2 遺伝子に一つまたは複数の変異を有するか、または有する疑いがある、本発明 1 0 4 2 の方法。

#### [本発明 1 0 4 4]

前記神経疾患または障害が、てんかんを含む、本発明 1 0 4 2 または本発明 1 0 4 3 の方法。

#### [本発明 1 0 4 5]

前記神経疾患または障害が、知的障害を含む、本発明 1 0 4 2 ~ 1 0 4 4 のいずれかの方法。  
30

#### [本発明 1 0 4 6]

前記神経疾患または障害が、自閉症を含む、本発明 1 0 4 2 ~ 1 0 4 5 のいずれかの方法。

#### [本発明 1 0 4 7]

前記投与する工程が、脳室内投与を含む、本発明 1 0 4 2 ~ 1 0 4 6 のいずれかの方法。

#### [本発明 1 0 4 8]

前記投与する工程が、静脈内投与を含む、本発明 1 0 4 2 ~ 1 0 4 7 のいずれかの方法。

#### [本発明 1 0 4 9]

前記投与する工程が、脳室内投与および静脈内投与の両方を同時または順次含む、本発明 1 0 4 2 ~ 1 0 4 8 のいずれかの方法。  
40

#### [本発明 1 0 5 0]

前記対象が哺乳動物である、本発明 1 0 4 2 ~ 1 0 4 9 のいずれかの方法。

#### [本発明 1 0 5 1]

未処置の対照対象と比較して、前記対象における神経学的パフォーマンスの低下を防止する、本発明 1 0 4 2 ~ 1 0 5 0 のいずれかの方法。

#### [本発明 1 0 5 2]

前記方法が、筋力および / または運動技能を改善し、任意選択的に筋力および / または運動技能が、インバーテッドグリッド試験またはロータロッド試験を使用して評価される、本発明 1 0 2 4 ~ 1 0 5 1 のいずれかの方法。

#### [本発明 1 0 5 3]

その必要のある対象の脳内で e E F 1 A 2 を発現させる方法であって、本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 4 1 のいずれかの r A A V ビリオンを前記対象に投与することを含む、前記方法。

[本発明 1 0 5 4]

前記方法が、前脳においてより高い発現を引き起こし、任意選択的に、前記発現が、 h S Y N プロモーター、コザック配列、e E F 1 A 2 導入遺伝子、および / またはヒトグロブリンポリアデニル化配列 ( h G H ) を含むベクターゲノムを含む参照ベクターと比較される、本発明 1 0 5 3 の方法。

[本発明 1 0 5 5]

前記方法が、皮質においてより高い発現を引き起こし、任意選択的に、前記発現が、 h S Y N プロモーター、コザック配列、e E F 1 A 2 導入遺伝子、および / またはヒトグロブリンポリアデニル化配列 ( h G H ) を含むベクターゲノムを含む参照ベクターと比較される、本発明 1 0 5 3 の方法。 10

[本発明 1 0 5 6]

前記 r A A V ビリオンの前記ベクターゲノムが、コザック配列を含まない、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 5 5 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 5 7]

前記 r A A V ビリオンの前記ベクターゲノムが、ヒトグロブリンポリアデニル化配列 ( h G H ) を含まない、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 5 6 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 5 8]

前記 r A A V ビリオンの前記ベクターゲノムが、ウシグロブリンポリアデニル化配列 ( b G H ) を含む、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 5 7 のいずれかの方法。 20

[本発明 1 0 5 9]

前記対象が、E E F 1 A 2 遺伝子に一つまたは複数の変異を有するか、または有する疑いがある、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 5 8 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 6 0]

前記対象が、神経疾患または障害に罹患しているか、またはそのリスクがある、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 5 9 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 6 1]

前記神経疾患または障害が、てんかんを含む、本発明 1 0 6 0 の方法。

[本発明 1 0 6 2]

前記神経疾患または障害が、知的障害を含む、本発明 1 0 6 0 または本発明 1 0 6 1 の方法。 30

[本発明 1 0 6 3]

前記神経疾患または障害が、自閉症を含む、本発明 1 0 6 0 ~ 1 0 6 2 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 6 4]

前記投与する工程が、脳室内投与を含む、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 6 3 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 6 5]

前記投与する工程が、静脈内投与を含む、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 6 3 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 6 6]

前記投与する工程が、脳室内投与および静脈内投与の両方を同時または順次含む、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 6 3 のいずれかの方法。 40

[本発明 1 0 6 7]

前記対象が哺乳動物である、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 6 7 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 6 8]

未処置の対照対象と比較して、前記対象における神経学的パフォーマンスの低下を防止する、本発明 1 0 5 3 ~ 1 0 6 7 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 6 9]

前記方法が、筋力および / または運動技能を改善し、任意選択的に筋力および / または運動技能が、インバーテッドグリッド試験またはロータロッド試験を使用して評価される 50

、本発明 1053～1068 のいずれかの方法。

[本発明 1070]

本発明 1001～1041 のいずれかの rAAV ピリオンを含む、医薬組成物。

[本発明 1071]

本発明 1001～1041 のいずれかの rAAV ピリオンと、使用説明書とを含む、キット。

様々な他の態様および実施形態が、続く詳細な説明において開示されている。本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

10

20

30

40

50