

【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 4 年 11 月 8 日(2022.11.8)

【国際公開番号】WO2020/084162

【公表番号】特表 2022-505877(P2022-505877A)

【公表日】令和 4 年 1 月 14 日(2022.1.14)

【年通号数】公開公報(特許)2022-006

【出願番号】特願 2021-522959(P2021-522959)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/85(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 P 7/04(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/85 Z Z N A

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 1/16

30

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 10 月 26 日(2022.10.26)

【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】

40

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肝特異的遺伝子発現を増強するための核酸調節エレメントであって、配列番号 6、配列番号 4、配列番号 12、配列番号 1、配列番号 5、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 16、及び配列番号 20 からなる群から選択される配列、前記配列のいずれかに対して少なくとも 95% の同一性を有する配列、又はその機能性断片を含み、前記核酸調節エレメントは、少なくとも、S P 1 及び E P 3 0 0 の転写因子結合部位(T F B S)を含む、核酸調節エレメント。

【請求項 2】

配列番号 6、配列番号 4、及び配列番号 12 からなる群から選択される配列、前記配列

50

のいずれかに対して少なくとも 95% の同一性を有する配列、又はその機能性断片を含み、前記核酸調節エレメントは、HNF 4G に対する TFB S、CEBP B に対する TFB S、P300 に対する TFB S、HDAC 2 に対する TFB S、JUND に対する TFB S、FOSL 2 に対する TFB S、ZBTB 7A に対する TFB S、CEBPD に対する TFB S、及び RXRA に対する TFB S をさらに含む、請求項 1 に記載の核酸調節エレメント。

【請求項 3】

配列番号 1、配列番号 5、及び配列番号 13 からなる群から選択される配列、前記配列のいずれかに対して少なくとも 95% の同一性を有する配列、又はその機能性断片を含み、前記核酸調節エレメントは、POLR 2A に対する TFB S、MYBL 2 に対する TFB S、FOX A 1 に対する TFB S、FOX A 2 に対する TFB S、ARID 3A に対する TFB S、POLR 2A に対する TFB S、及びHEY 1 に対する TFB S をさらに含む、請求項 1 に記載の核酸調節エレメント。

10

【請求項 4】

配列番号 9、配列番号 11、配列番号 14、配列番号 16、及び配列番号 20 からなる群から選択される配列、前記配列のいずれかに対して少なくとも 95% の同一性を有する配列、又はその機能性断片を含み、前記核酸調節エレメントは、HNF 4G に対する TFB S、CEBP B に対する TFB S、P300 に対する TFB S、及びHNF 4A に対する TFB S をさらに含む、請求項 1 に記載の核酸調節エレメント。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の核酸調節エレメント又はその相補配列にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする肝特異的遺伝子発現を増強するための核酸調節エレメント。

20

【請求項 6】

600 ヌクレオチドの最大長を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の核酸調節エレメント。

【請求項 7】

プロモーター及びトランスジーンに機能的に連結された請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの核酸調節エレメントを含む核酸発現カセット。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の核酸調節エレメントとは異なる少なくとも 1 つの肝特異的調節エレメントをさらに含む、請求項 7 に記載の核酸発現カセット。

30

【請求項 9】

前記核酸調節エレメントとは異なる少なくとも 1 つの肝特異的調節エレメントは、配列番号 22 又は前記配列に対して少なくとも 95% の同一性を有する配列を含む、請求項 8 に記載の核酸発現カセット。

【請求項 10】

配列番号 6、配列番号 4、配列番号 12、又は前記配列のいずれか 1 つに対して少なくとも 95% の同一性を有する配列を含む核酸調節エレメント、及び配列番号 22 又は前記配列に対して少なくとも 95% の同一性を有する配列を含む少なくとも 1 つの核酸調節エレメントを含む、請求項 8 または 9 に記載の核酸発現カセット。

40

【請求項 11】

前記トランスジーンは、治療用タンパク質又は免疫原性タンパク質をコードする、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 12】

前記トランスジーンは、
- 凝固因子 IX (FIX) をコードする、又は
- 凝固因子 V III (FVIII) をコードする、請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 13】

50

- 前記トランスジーンは、コドン最適化凝固因子 F I X である、若しくは前記凝固因子 F I X は、活性亢進変異を含む、又は

- 前記トランスジーンは、コドン最適化凝固因子 F V I I I である、若しくは前記凝固因子 V I I I は、B ドメインの欠失を有する、請求項 1 2 に記載の核酸発現カセット。

【請求項 1 4】

- 前記活性亢進変異は、R 3 3 8 L アミノ酸置換に相当する、又は

- 前記 F V I I I の B ドメインは、配列番号 5 4 で定義されるリンカーで置換される、請求項 1 3 に記載の核酸発現カセット。

【請求項 1 5】

- 前記凝固因子 F I X をコードするトランスジーンは、配列番号 2 5 で定義される核酸配列を有する、又は

- 前記凝固因子 V I I I をコードするトランスジーンは、配列番号 2 6 で定義される核酸配列を有する、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 1 6】

前記プロモーターが肝特異的プロモーターである、請求項 7 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 1 7】

前記プロモーターがトランスチレチン (T T R) プロモーターに由来するプロモーターである、請求項 7 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 1 8】

前記プロモーターが配列番号 2 7 によって定義されるトランスチレチン遺伝子の最小プロモーター (T T R m i n) である、請求項 7 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 1 9】

配列番号 2 4 を含む肝特異的調節エレメントをさらに含むことにより、配列番号 2 8 で定義される T T R e 核酸及び T T R m 核酸の組み合わせを含む、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 2 0】

マウス微小ウイルス (M V M) イントロンをさらに含む、請求項 7 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 2 1】

前記 M V M イントロンが配列番号 2 9 によって定義される、請求項 2 0 に記載の核酸発現カセット。

【請求項 2 2】

ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル (B G H p A) に由来する転写終結シグナルをさらに含む、請求項 7 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット。

【請求項 2 3】

前記 B G H p A が配列番号 3 0 によって定義される、請求項 2 2 に記載の核酸発現カセット。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の核酸調節エレメント、又は請求項 7 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の核酸発現カセットを含むベクター。

【請求項 2 5】

配列番号 3 8、配列番号 3 6、又は配列番号 4 4 を有する、請求項 2 4 に記載のベクター。

【請求項 2 6】

請求項 7 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット、若しくは請求項 2 4 若しくは 2 5 に記載のベクター、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

遺伝子治療で使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の核酸調節エレメン

10

20

30

40

50

ト、請求項 7 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット、請求項 2 4 若しくは 2 5 に記載のベクター、又は請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記遺伝子治療が、血友病 A 又は血友病 B の治療のためである、請求項 2 7 に記載の使用のための核酸調節エレメント、核酸発現カセット、ベクター、又は医薬組成物。

【請求項 2 9】

肝臓細胞でトランスジーン産物を発現させるためのインビトロ又はエキスピボ法であって、

- 請求項 7 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の核酸発現カセット、又は請求項 2 4 又は 2 5 に記載のベクターを前記肝臓細胞に導入すること、及び

10

- 前記トランスジーン産物を前記肝臓細胞で発現させること、を含む方法。

20

30

40

50