

【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10月5日(2022.10.5)

【国際公開番号】WO2020/069339

【公表番号】特表2022-501060(P2022-501060A)

【公表日】令和4年1月6日(2022.1.6)

【出願番号】特願2021-517702(P2021-517702)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/63(2006.01)

10

C 0 7 K 14/195(2006.01)

C 1 2 N 15/31(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/86(2006.01)

C 1 2 N 15/867(2006.01)

C 1 2 N 15/861(2006.01)

C 1 2 N 15/869(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

20

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

A 6 1 K 35/761(2015.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 35/763(2015.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

30

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 P 7/00(2006.01)

A 6 1 P 25/04(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 14/195 Z N A

C 1 2 N 15/31

40

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/86 Z

C 1 2 N 15/867 Z

C 1 2 N 15/861 Z

C 1 2 N 15/869 Z

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

50

A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 K 38/16  
 A 6 1 K 35/761  
 A 6 1 K 35/76  
 A 6 1 K 35/763  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 3/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 0 7

10

【手続補正書】

【提出日】令和4年9月27日(2022.9.27)

【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

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

リバーステトラサイクリントランスアクチベーター ( r t T A ) 3 ( 配列番号 1 1 ) に  
 おける以下の位置：

- ( a ) G 7 2 ；
- ( b ) G 1 2 ；
- ( c ) F 6 7 ；および
- ( d ) R 1 7 1

30

に変異を含む、変異体 r t T A。

【請求項2】

( a ) G 7 2 変異が、G 7 2 V、G 7 2 I、G 7 2 L、またはG 7 2 Pであり、好ましくは、G 7 2 変異が、G 7 2 VまたはG 7 2 Pである；

( b ) G 1 2 変異が、G 1 2 SまたはG 1 2 Tであり、好ましくは、G 1 2 変異が、G 1 2 Sである；

( c ) F 6 7 変異が、F 6 7 SまたはF 6 7 Tであり、好ましくは、F 6 7 変異が、F 6 7 Sである；および

( d ) R 1 7 1 変異が、R 1 7 1 KまたはR 1 7 1 Hであり、好ましくは、R 1 7 1 変異が、R 1 7 1 Kである、

40

請求項1に記載の変異体 r t T A。

【請求項3】

変異体 r t T A が配列番号 1 3 と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含み、任意にここで、変異体 r t T A が配列番号 1 3 からなる、請求項 1 または 2 に記載の変異体 r t T A。

【請求項4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の変異体 r t T A をコードする第 1 の核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含む、操作された核酸であって、任意にここで、前記核酸は、RNA および / または DNA を含み、任意にここで、前記操作された核酸は、発現ベクターである、前記操作された核酸。

50

## 【請求項 5】

第 1 の核酸が、コドン最適化され、任意にここで、第 1 の核酸は、配列番号 1 2 と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含み、任意にここで、第 1 の核酸は変異体 r t T A が配列番号 1 2 からなる、請求項 4 に記載の操作された核酸。

## 【請求項 6】

プロモーターが構成的プロモーターであり、任意にここで、構成的プロモーターは、C P 1、C M V、E F 1 a、S V 4 0、P G K 1、U b c、ヒトベータアクチン、C A G、A c 5、ポリヘドリン、T E F 1、G D S、C a M 3 5 S、U b i、H 1、および U 6 プロモーターからなる群から選択され；またはここで、プロモーターは、組織特異的プロモーターであり、任意にここで、組織特異的プロモーターは、以下の組織：耳、鼻、口、骨、肺、乳房 (breast)、乳房 (udder)、膵臓、胃、食道、筋肉、肝臓、血管、毛を含む皮膚、心臓、脳、神経組織、腎臓、精巣、前立腺、陰茎、排泄腔、ひれ (fin)、卵巣、または腸の 1 以上に特異的であり、任意にここで、口は歯茎または歯根であり、任意にここで、筋肉は心筋であり、または任意にここで、皮膚は毛である、請求項 4 または 5 に記載の操作された核酸。

10

## 【請求項 7】

( i ) テトラサイクリンリプレッサーをコードする第 2 の核酸配列、任意にここで、テトラサイクリンリプレッサーは、t e t R K R A B である、および / または、任意でここで、第 1 の核酸に作動可能に連結されているプロモーターは、第 2 の核酸にも作動可能に連結されている；

20

( i i ) セパレーター配列、任意にここで、セパレーター配列は、配列内リボソーム進入部位 ( I R E S ) または 2 A ペプチドをコードする、および任意でここでセパレーター配列は、第 1 の核酸と第 2 の核酸との間に位置付けられる；

( i i i ) W P R E 3 配列、任意にここで、W P R E 3 配列は、配列番号 2 1 と少なくとも 8 0 % 同一である；

( i v ) ターミネーター配列、任意にここで、ターミネーター配列は、S V 4 0 由来のターミネーター配列であり、任意にここで、S V 4 0 由来のターミネーター配列は、配列番号 8 と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む；および / または

( v ) テトラサイクリン応答性要素 ( T R E ) を含む誘導性プロモーターに作動可能に連結された第 1 の導入遺伝子配列、任意にここで、T R E プロモーターは、配列番号 1 9 と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む、少なくとも 1 の T e t - O 配列を含み、任意にここで、T R E プロモーターは、T R E 3 G プロモーター ( 例として、T R E 3 G プロモーターは、配列番号 7 と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む ) であり、および / または任意にここで、第 1 の導入遺伝子配列が、治療的配列、遺伝子標的化核酸、および / またはタンパク質をコードする核酸である、

30

の 1 以上をさらに含む、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の操作された核酸。

## 【請求項 8】

操作された核酸が、ウイルスベクターであるか、または、非ウイルスベクターであり；任意にここで、非ウイルスベクターは、プラスミド D N A であるか、または R N A であり；または任意でここで、ウイルスベクターは、アデノ随伴ウイルス ( A A V ) ベクター ( 例として、A A V 1、A A V 2、A A V 3、A A V 4、A A V 5、A A V 6、A A V 7、A A V 8、A A V 9、または A A V 1 0 ベクター )、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、またはヘルペスウイルスベクターである、および任意でここで、ウイルスベクターは、1 以上の核酸に隣接する逆位末端反復 ( I T R ) を含み、任意にここで、I T R は、配列番号 2 2 と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む、請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載の操作された核酸。

40

## 【請求項 9】

操作された核酸が、配列番号 1 7 または配列番号 3 0 と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含み、任意にここで、操作された核酸は、配列番号 1 7 または配列番号 3 0 と少なくとも 8 0 % 同一である配列からなる、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の操作された核

50

酸。

【請求項 10】

請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の操作された核酸を含む、組換えウイルスであって、任意でここで、操作された核酸は、ウイルスベクターであり、および任意でここで、ウイルスベクターは、レンチウイルス、アデノウイルス、アルファウイルス、ワクシニアウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、または AAV ベクターである、前記組換えウイルス。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の変異体 r t T A、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の操作された核酸、または請求項 10 に記載の組換えウイルス、または以下； ( a ) 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の変異体 r t T A、( b ) 請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の操作された核酸；または ( c ) 請求項 10 に記載の組換えウイルスを含む、細胞もしくはシステム、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物であって；

任意に、第 2 の操作された核酸をさらに含み、ここで第 2 の操作された核酸は、

( i ) 第 2 の導入遺伝子配列に作動可能に連結されたテトラサイクリン応答性要素 ( T R E ) を含む第 2 の誘導性プロモーター、任意でここで、T R E は、配列番号 19 と少なくとも 80 % 同一である、少なくとも 1 の T e t - O 配列を含み、任意でここで、第 2 の誘導性プロモーターは、配列番号 7 と少なくとも 80 % 同一である核酸配列を含む T R E 3 G プロモーターである；

( i i ) S V 40 由来のターミネーター配列、任意でここで、S V 40 由来のターミネーター配列は、配列番号 8 と少なくとも 80 % 同一である；および / または

( i i i ) 第 2 の導入遺伝子配列に隣接する逆位末端反復 ( I T R )、任意でここで、I T R は、配列番号 22 と少なくとも 80 % の同一である配列を含み、および任意でここで逆位末端反復間の距離が、4 . 7 k b 以下である；

の 1 以上を含み、

および任意でここで、第 2 の操作された核酸は、第 2 の発現ベクターであり、任意でウイルスベクターである、

前記医薬組成物。

【請求項 12】

第 2 の操作された核酸が、ウイルスベクターであり；任意でここで、ウイルスベクターは、レンチウイルス、アデノウイルス、アルファウイルス、ワクシニアウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、または AAV ベクターであり、および / または任意でここで、第 2 の操作された核酸は、組換えウイルス中にあり、前記ウイルスは、レンチウイルス、アデノウイルス、アルファウイルス、ワクシニアウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、または AAV から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

第 1 または第 2 の導入遺伝子配列が 1 より多い核酸を含み、および各核酸はタンパク質をコードする、請求項 11 または 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

第 1 または第 2 の導入遺伝子配列が、少なくとも 2 の核酸配列間にセパレーター配列をさらにコードし、および / または任意でここで、セパレーター配列は、配列内リボソーム進入部位 ( I R E S ) または自己切断ペプチドであり、および / または任意でここで、自己切断ペプチドは、2 A ペプチドであり、任意でここで、2 A ペプチドは、配列番号 9 と少なくとも 70 % 同一である配列を含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

第 1 または第 2 の導入遺伝子が、治療的配列、タンパク質をコードする核酸、および / または遺伝子標的化核酸である、請求項 11 ~ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

テトラサイクリンリプレッサーをコードする核酸配列をさらに含み、任意でここで、テトラサイクリンリプレッサーは、t e t R K R A B である、請求項 11 ~ 15 のいずれか

10

20

30

40

50

一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

(a) 請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に示される第 1 の操作された核酸；および  
(b) テトラサイクリン、任意にここで、テトラサイクリンは、ドキシサイクリンである、  
を細胞、組織、または臓器に投与し、  
それによって第 1 の導入遺伝子の発現を促進することを含み、  
テトラサイクリンリプレッサーをコードする第 2 の核酸配列を投与することをさらに含み、  
任意にここで、テトラサイクリンリプレッサーは、t e t R K R A B である、  
遺伝子発現を促進する方法。

10

【請求項 18】

第 1 および / または第 2 の核酸が、ウイルスベクターであり、任意でここで、ウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、レンチウイルスベクター、レトロウイルスベクター、またはアデノ随伴ウイルス ( A A V ) ベクターからなる群から選択され、および / または任意でここで、第 1 および / または第 2 の操作された核酸が、ウイルス中に存在し、および / または任意にここで、第 1 および第 2 の操作された核酸は、別々のウイルス中に存在する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

細胞の再プログラミングの調節、組織修復、組織再生、疾患の処置、臓器再生、老化の逆転、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 17 または 18 に記載の方法。

20

【請求項 20】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の変異体 r t T A、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の操作された核酸、請求項 10 に記載の組換えウイルス、または請求項 11 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の変異体 r t T A、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の操作された核酸、請求項 10 に記載の組換えウイルス、または請求項 11 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む細胞であって、任意でここで、細胞が原核細胞または真核細胞であり、任意でここで、原核細胞が、細菌または古細菌細胞であり、任意でここで、真核細胞が、動物、植物、菌類または原生生物細胞であり、および / または任意にここで、動物細胞は、哺乳動物細胞である、前記細胞。

30

【請求項 22】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の変異体 r t T A、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の操作された核酸、請求項 10 に記載の組換えウイルス、または請求項 11 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、システム。

【請求項 23】

テトラサイクリンリプレッサーをコードする第 2 の核酸配列をさらに含み、任意にここで、テトラサイクリンリプレッサーは、t e t R K R A B である、請求項 21 に記載の細胞または請求項 22 に記載のシステム。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の変異体 r t T A、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の操作された核酸、請求項 10 に記載の組換えウイルス、または請求項 11 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 21 に記載の細胞、請求項 22 に記載のシステム、請求項 23 に記載の細胞もしくはシステム、またはそれらの任意の組み合わせを含む、キット。

40