

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年3月31日 (2016.3.31)

【公表番号】特表2015-508760(P2015-508760A)

【公表日】平成27年3月23日 (2015.3.23)

【年通号数】公開・登録公報2015-019

【出願番号】特願2014-556826(P2014-556826)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/18

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月12日 (2016.2.12)

【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】

転写制御配列に作動的に連結された、パラクリンポリペプチドをコードする核酸または遺伝子；あるいはパラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子、またはパラクリンポリペプチド発現性核酸、転写産物もしくはメッセージ、をその中に含有している発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物であって、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージを細胞においてまたは *in vivo* で発現することができる、発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物を含む組成物であって、

(a) 前記組成物が、個体または患者を、*in vivo* で増大または持続したペプチドもしくはパラクリンポリペプチドのレベルに应答する疾患、感染症または状態に対して処置する、改善するまたは保護する（予防する）ために使用され、

転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージ、または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、前記細胞、またはそれを必要とする個体もしくは患者に投与または送達され、それによって、前記個体または患者を、増大または持続したパラクリンポリペプチドレベルに应答する前記疾患、感染症または状態に対して処置する、改善するまたは保護する（予防する）、組成物；

(b) 前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルス、または等価物が、

アデノ随伴ウイルス (AAV)、レンチウイルスベクターまたはアデノウイルスベクター、

AAV 血清型 AAV 5、AAV 6、AAV 8 または AAV 9、

アカゲザル由来 AAV、またはアカゲザル由来 AAV AAVrh.10hCLN2

、

AAV カプシド変異体または AAV ハイブリッド血清型、

臓器指向性 AAV、または心臓指向性 AAV、または心臓指向性 AAVM41 変異体であるか、またはこれらを含み、

場合により、前記 AAV が、野生型 (wt) AAV を許容しない特異的細胞タイプに標的化することにおける効率を増大させるように、および / または対象となる細胞タイプのみを感染させることでの効力を改善させるように操作される、ならびに

場合により、前記ハイブリッド AAV が、1) カプシド転換、2) カプシド表面への二重特異性抗体の吸着、3) モザイクカプシドの操作、および / または 4) キメラカプシドの操作を含む 1 つ以上の修飾によってハイブリッド血清型として再標的化または操作される、(a) に記載の組成物；

(c) 前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物またはメッセージが、制御性または誘導性転写制御配列に作動的に連結されている、(a) に記載の組成物；

(d) 前記制御性または誘導性転写制御配列が、制御性または誘導性プロモーターであり、

場合により、転写および / または翻訳の陽性モジュレーター (アクチベーター) および / または陰性モジュレーター (リプレッサー) が、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物またはメッセージに作動可能に連結されている、(c) に記載の組成物；

(e) 転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージ、または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物の、それを必要とする個体または患者へ投与が、結果として、パラクリンタンパク質を血流もしくは全身循環に放出させることになり、または前記細胞において前記パラクリンタンパク質の増大もしくは持続した発現を生じさせることになり、

場合により、前記パラクリンタンパク質の前記放出または増大もしくは持続した発現が、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物またはメッセージに作動可能に連結された、誘導性プロモーターの活性化、またはリプレッサーの抑制解除に依存する、(a) から (d) のいずれかに記載の組成物；あるいは

(f) *in vivo* で増大したパラクリンポリペプチドレベルに应答する前記疾患、

感染症または状態が、心収縮機能不全；うっ血性心不全（CHF）；心線維症；心筋細胞疾患、機能不全もしくはアポトーシス；肺高血圧；心臓、皮膚、肝臓、肺、筋肉、神経、脳もしくは腎臓の疾患、癌もしくは機能不全；癌もしくは新生物；または血友病もしくは血友病Bである、（a）から（e）のいずれかに記載の組成物。

【請求項2】

（a）前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、経口、筋肉内（IM）注射により、静脈内（IV）注射により、皮下（SC）もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内（IA）注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくはHELIOS（商標）遺伝子銃（Bio-Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ）を使用することにより、それを必要とする個体または患者に投与または送達される；あるいは

（b）前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、それを必要とする個体または患者に、血流に隣接しているもしくは血流が流れ込む体内の任意の組織または液腔への導入によって、そのコードされているタンパク質を前記組織内の細胞から分泌して血流に放出することができるように投与または送達される、

請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、哺乳動物強心性ペプチド、成長因子、セラキシン、リラキシン-2、ウロコルチン-2（UCn-2）、ウロコルチン-1（UCn-1）、ウロコルチン-3（UCn-3）、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子-1、もしくはこれらの任意の組み合わせ；またはヒト強心性ペプチド、ヒト成長因子、セラキシン、リラキシン-2、ウロコルチン-2、ウロコルチン-1、ウロコルチン-3、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子-11、もしくはこれらの任意の組み合わせであるか、またはそれらを含む、請求項1または請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記パラクリンポリペプチドが、ウロコルチン、ウロコルチン-2、ウロコルチン-1、ウロコルチン-3、リラキシン-2もしくは脳ナトリウム排泄増加性ペプチドであり、かつ前記疾患もしくは状態が、うっ血性心不全（CHF）である；または前記パラクリンポリペプチドが、プロスタサイクリンシンターゼであり、かつ前記疾患もしくは状態が肺高血圧である、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

（a）前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の発現を誘導する刺激もしくはシグナル、または前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の発現を誘導するプロモーター（例えば、前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子に作動可能に連結されたもの）を誘導もしくは活性化する刺激もしくはシグナルが、前記個体、患者または被験体に投与される；

（b）プロモーター、場合により、パラクリン発現性核酸または遺伝子特異的プロモーター（例えば、前記パラクリン発現性核酸または遺伝子に作動可能に連結されたもの）のアクチベーターの合成を誘導する刺激またはシグナルが、前記個体、患者または被験体に投与される；

（c）前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子のまたは前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子特異的プロモーターの天然もしくは合成アクチベーターの合成を誘導する刺激またはシグナルが、前記個体、患者または被験体に投与され、

場合により、前記天然アクチベーターが、内因性転写因子である；

（d）（c）に記載の組成物において、前記合成アクチベーターが、内因性または外因性標的遺伝子の特異的にかつ選択的にオンにするように設計されたジンクフィンガーDN

A 結合タンパク質であり、場合により、前記内因性標的が、遺伝子パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子である、またはパラクリン発現性核酸もしくは遺伝子のアクチベーターである、またはパラクリン発現性核酸もしくは遺伝子に作動的に連結されたプロモーターのアクチベーターである；

(e) (a) から (c) のいずれかに記載の方法において、前記刺激またはシグナルが、生物学的、光、化学的または薬学的刺激またはシグナルを含む；

(f) パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の転写後アクチベーター、またはパラクリン発現性核酸もしくは遺伝子に作動的に連結されたプロモーターのアクチベーター、の発現を刺激または誘導する刺激またはシグナルが、前記個体、患者または被験体に投与される；あるいは

(g) パラクリン発現性核酸または遺伝子の転写リプレッサーまたは転写後リプレッサーを阻害するまたはその阻害を誘導する刺激またはシグナルが、前記個体、患者または被験体に投与される、

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の発現を誘導する、または前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子に作動的に連結された制御性もしくは誘導性プロモーターの発現を誘導する、前記化学的または薬学的刺激またはシグナルが、経口抗生物質、ドキシサイクリンまたはラバマイシンである；あるいはドキシサイクリンを使用する t e t - 制御システムが、前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子またはそれらの等価物の発現を誘導するために使用される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、液体、ゲル、ヒドロゲル、粉末または水性もしくは食塩水製剤中で製剤化される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、小胞、リポソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子 (NLP) 中で製剤化される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、単離または培養細胞中で製剤化され、および場合により、前記細胞が、哺乳動物細胞、心臓細胞、またはヒト細胞、非ヒト霊長類細胞、サル細胞、マウス細胞、ラット細胞、モルモット細胞、ウサギ細胞、ハムスター細胞、ヤギ細胞、ウシ細胞、ウマ細胞、ヒツジ細胞、イヌ細胞またはネコ細胞である、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、医薬として製剤化される、または無菌である、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、製品、人工臓器もしくはインプラントとともに製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラント上で製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラントと組み合わせて製剤化もしくは送達される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、i n v i t r o または e x v i v o でパラクリンポリペプチドを発現する、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

個体または患者を、パラクリン応答性病態、感染症、疾患、病気または状態に対して処置する、改善するまたは保護する（予防する）ための、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の、転写制御配列に作動的に連結された、パラクリンポリペプチドをコードする核酸または遺伝子；あるいはパラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子、またはパラクリンポリペプチド発現性核酸、転写産物もしくはメッセージ、をその中に含有している発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物であって、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージを細胞においてまたは *in vivo* で発現することができる、発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物を含む組成物であって、

転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージ、または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、前記細胞、またはそれを必要とする個体もしくは患者に投与または送達され、それによって、個体または患者を、パラクリン応答性病態、感染症、疾患、病気または状態に対して処置する、改善するまたは保護する（予防する）、組成物。

【請求項 14】

(a) 前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、経口、筋肉内 (IM) 注射により、静脈内 (IV) 注射により、皮下 (SC) もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内 (IA) 注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくは HELIOS (商標) 遺伝子銃 (Bio-Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ) を使用することにより、それを必要とする個体または患者に投与または送達される；あるいは

(b) 前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、それを必要とする個体または患者に、血流に隣接しているもしくは血流が流れ込む体内の任意の組織または液腔への導入によって、そのコードされているタンパク質を前記組織内の細胞から分泌して血流に放出することができるように投与または送達される、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

心収縮機能不全；うっ血性心不全 (CHF)；心線維症；心筋細胞疾患、機能不全もしくはアポトーシス；肺高血圧；心臓、皮膚、肝臓、肺、筋肉、神経、脳もしくは腎臓の疾患、癌もしくは機能不全；癌もしくは新生物；または血友病もしくは血友病 B を処置する、改善するまたは保護する（予防する）ための、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の、転写制御配列に作動的に連結された、パラクリンポリペプチドをコードする核酸または遺伝子；あるいはパラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子、またはパラクリンポリペプチド発現性核酸、転写産物もしくはメッセージ、をその中に含有している発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物であって、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージを細胞においてまたは *in vivo* で発現することができる、発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物を含む組成物であって、転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージ、または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、前記細胞、またはそれを必要とする個体もしくは患者に投与または送達され、それによって、心収縮機能不全；うっ血性心不全 (CHF)；心線維症；心筋細胞疾患、機能不全もしくはアポトーシス；肺高血圧；心臓、皮膚、肝臓、肺、筋肉、神経、脳もしくは腎臓の疾患、癌もしくは機能不全；癌もしくは新生物；または血友病もしくは血友病 B を処置する、改善するまたは保護する（予防する）、組成物。

【請求項 16】

(a) 前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もし

くは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、経口、筋肉内（IM）注射により、静脈内（IV）注射により、皮下（SC）もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内（IA）注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくはHELIOS（商標）遺伝子銃（Bio-Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ）を使用することにより、それを必要とする個体または患者に投与または送達される；あるいは

（b）前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、それを必要とする個体または患者に、血流に隣接しているもしくは血流が流れ込む体内の任意の組織または液腔への導入によって、そのコードされているタンパク質を前記組織内の細胞から分泌して血流に放出することができるように投与または送達される、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

患者または個体において糖尿病または前糖尿病を処置する、改善するまたは保護する（予防する）ための、請求項1～12のいずれかに記載の、転写制御配列に作動的に連結された、パラクリンポリペプチドをコードする核酸または遺伝子；あるいはパラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子、またはパラクリンポリペプチド発現性核酸、転写産物もしくはメッセージ、をその中に含有している発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物であって、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージを細胞においてまたはin vivoで発現することができる、発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物を含む組成物であって、

（a）前記パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、ウロコルチン-2（UCn-2）を含むまたはそれから成り；および

（b）ウロコルチン-2（UCn-2）ペプチドもしくはポリペプチド、またはウロコルチン-2（UCn-2）をコードする核酸、遺伝子、メッセージもしくは転写産物が、それを必要とする個体または患者に投与され、それにより、前記患者または個体において前記糖尿病または前糖尿病を処置、改善、または保護（予防）し、ここで

場合により、前記ウロコルチン-2（UCn-2）ペプチドまたはポリペプチドが、単離、組換え、合成および／もしくはペプチド模倣ペプチドもしくはポリペプチドまたはそれらの改変体である、組成物。

【請求項18】

（a）前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、経口、筋肉内（IM）注射により、静脈内（IV）注射により、皮下（SC）もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内（IA）注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくはHELIOS（商標）遺伝子銃（Bio-Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ）を使用することにより、それを必要とする個体または患者に投与または送達される；あるいは

（b）前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、それを必要とする個体または患者に、血流に隣接しているもしくは血流が流れ込む体内の任意の組織または液腔への導入によって、そのコードされているタンパク質を前記組織内の細胞から分泌して血流に放出することができるように投与または送達される、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

患者または個体において肥満症を処置する、改善するまたは保護する（予防する）ための、請求項1～12のいずれかに記載の、転写制御配列に作動的に連結された、パラクリンポリペプチドをコードする核酸または遺伝子；あるいはパラクリンをコードする核酸も

しくは遺伝子、またはパラクリンポリペプチド発現性核酸、転写産物もしくはメッセージ、をその中に含有している発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物であって、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージを細胞においてまたは *in vivo* で発現することができる、発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物を含む組成物であって、

(a) 前記パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、ウロコルチン - 2 (UCn - 2) を含むまたはそれから成り；および

(b) ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドもしくはポリペプチド、またはウロコルチン - 2 (UCn - 2) が、コードする核酸、遺伝子、メッセージもしくは転写産物が、それを必要とする個体または患者に投与され、それにより、前記患者または個体において肥満症を処置、改善または保護（予防）し、ここで、

場合により、前記ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドまたはポリペプチドが、単離、組換え、合成および／もしくはペプチド模倣ペプチドもしくはポリペプチドまたはそれらの改変体である、組成物。

【請求項 20】

(a) 前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、経口、筋肉内 (IM) 注射により、静脈内 (IV) 注射により、皮下 (SC) もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内 (IA) 注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくは H E L I O S (商標) 遺伝子銃 (Bio - Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ) を使用することにより、それを必要とする個体または患者に投与または送達される；あるいは

(b) 前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、それを必要とする個体または患者に、血流に隣接しているもしくは血流が流れ込む体内の任意の組織または液腔への導入によって、そのコードされているタンパク質を前記組織内の細胞から分泌して血流に放出することができるように投与または送達される、

請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

患者または個体において体重増加を抑制する、または食欲を抑制する、または体重減少を刺激するもしくは開始させるための、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の、転写制御配列に作動的に連結された、パラクリンポリペプチドをコードする核酸または遺伝子；あるいはパラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子、またはパラクリンポリペプチド発現性核酸、転写産物もしくはメッセージ、をその中に含有している発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物であって、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージを細胞においてまたは *in vivo* で発現することができる、発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物を含む組成物であって、

(a) 前記パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、ウロコルチン - 2 (UCn - 2) を含むまたはそれから成り；および

(b) ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドもしくはポリペプチド、またはウロコルチン - 2 (UCn - 2) をコードする核酸、遺伝子、メッセージもしくは転写産物が、それを必要とする個体または患者に投与され、それにより、前記患者または個体において体重増加を抑制する、または食欲を抑制する、または体重減少を刺激するもしくは開始させ、ここで、

場合により、前記ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドまたはポリペプチドが、単離、組換え、合成および／もしくはペプチド模倣ペプチドもしくはポリペプチドまたはそれらの改変体である、組成物。

【請求項 22】

前記ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドまたはポリペプチドが、小胞、リボソ-

ム、ナノ粒子もしくはナノ脂質粒子（NLP）中でまたは小胞、リボソーム、ナノ粒子もしくはナノ脂質粒子（NLP）として製剤化されるか、経口投与、筋肉内（IM）注射、静脈内（IV）注射、皮下（SC）もしくは皮内注射、髄腔内注射、動脈内（IA）注射、冠動脈内注射、吸入、またはエアロゾルによる投与のために製剤化される、請求項 1 から 21 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 23】

（a）前記転写制御配列に作動的に連結された、前記バラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、経口、筋肉内（IM）注射により、静脈内（IV）注射により、皮下（SC）もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内（IA）注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくはHELIOS（商標）遺伝子銃（Bio-Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ）を使用することにより、それを必要とする個体または患者に投与または送達される；あるいは

（b）前記転写制御配列に作動的に連結された、前記バラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、それを必要とする個体または患者に、血流に隣接しているもしくは血流が流れ込む体内の任意の組織または液腔への導入によって、そのコードされているタンパク質を前記組織内の細胞から分泌して血流に放出することができるように投与または送達される、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 24】

うっ血性心不全に罹患している被験体を処置するための、バラクリン活性を有するタンパク質またはペプチドをコードする核酸配列を含むベクターを含む組成物であって、前記組成物が提供され、前記被験体の細胞またはそれを必要とする被験体に投与または送達され、前記ベクターがアデノ随伴ウイルス（AAV）である、組成物。

【請求項 25】

前記タンパク質またはペプチドが、哺乳動物強心性ペプチド、成長因子、セラキシシン、リラキシシン - 2、ウロコルチン - 2（UCn - 2）、ウロコルチン - 1（UCn - 1）、ウロコルチン - 3（UCn - 3）、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子 - 1、もしくはこれらの任意の組み合わせ；またはヒト強心性ペプチド、ヒト成長因子、セラキシシン、リラキシシン - 2、ウロコルチン - 2、ウロコルチン - 1、ウロコルチン - 3、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子 - 11、もしくはこれらの任意の組み合わせである、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記タンパク質またはペプチドが、ウロコルチン、ウロコルチン - 2、ウロコルチン - 1、ウロコルチン - 3、リラキシシン - 2、または脳ナトリウム排泄増加性ペプチドである、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記ベクターが、経口、筋肉内（IM）注射により、静脈内（IV）注射により、皮下（SC）もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内（IA）注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくはHELIOS（商標）遺伝子銃（Bio-Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ）を使用することにより、それを必要とする個体または被験体に投与または送達される、請求項 24 から 26 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 28】

前記核酸の発現を誘導する刺激もしくはシグナル、または前記核酸の発現を誘導するプロモーターを誘導もしくは活性化する刺激もしくはシグナルが、前記被験体の細胞に投与される、請求項 24 から 27 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 29】

前記ベクターが、医薬製剤中に製剤化される、請求項 24 から 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記ベクターが、小胞、リボソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子（NLP）中で製剤化される、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記ベクターが単離または培養細胞中にあり、および場合により、前記細胞が、哺乳動物細胞、心臓細胞、またはヒト細胞、非ヒト霊長類細胞、サル細胞、マウス細胞、ラット細胞、モルモット細胞、ウサギ細胞、ハムスター細胞、ヤギ細胞、ウシ細胞、ウマ細胞、ヒツジ細胞、イヌ細胞またはネコ細胞である、請求項 24 から 30 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 32】

前記ベクターが、製品、人工臓器もしくはインプラントとともに製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラント上で製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラントと組み合わせて製剤化もしくは送達される、請求項 24 から 30 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 33】

前記ベクターが、*in vitro*または*ex vivo*で前記タンパク質またはペプチドを発現する、請求項 24 から 32 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 34】

（a）糖尿病または前糖尿病に罹患している被験体を処置するため；

（b）肥満症に罹患している被験体を処置するため；または

（c）体重増加を抑制する、または食欲を抑制する、または体重減少を刺激するもしくは開始させるための、

ウロコルチン-2（UCn-2）タンパク質またはペプチドをコードする核酸配列を含むベクターを含む組成物であって、

前記組成物が提供され、前記被験体の細胞またはそれを必要とする被験体に投与または送達され、前記ベクターがアデノ随伴ウイルス（AAV）である、組成物。

【請求項 35】

前記ベクターが、小胞、リボソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子（NLP）中でまたは小胞、リボソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子（NLP）として製剤化される、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記ベクターが、経口投与、筋肉内（IM）注射、静脈内（IV）注射、皮下（SC）もしくは皮内注射、髄腔内注射、動脈内（IA）注射、冠動脈内注射、吸入、またはエアロゾルによる投与のために製剤化され、場合により、前記投与は静脈内（IV）注射によるものである、請求項 34 から 35 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 37】

前記 AAV ベクターが、AAV5、AAV6、AAV8、AAV9 または AAVrh.10 から選択される、請求項 34 から 36 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 38】

前記 AAV ベクターが、AAV8 または AAV9 である、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

うっ血性心不全に罹患している被験体を処置する方法における使用のための、バラクリン活性を有するタンパク質またはペプチドをコードする核酸配列を含むベクターであって、前記方法は、前記ベクターを提供して、前記被験体の細胞またはそれを必要とする被験体に投与または送達する工程を含み、前記ベクターがアデノ随伴ウイルス（AAV）である、ベクター。

【請求項 40】

前記タンパク質またはペプチドが、哺乳動物強心性ペプチド、成長因子、セラキシニン、リラキシニン - 2、ウロコルチン - 2 (UCn - 2)、ウロコルチン - 1 (UCn - 1)、ウロコルチン - 3 (UCn - 3)、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子 - 1、もしくはこれらの任意の組み合わせ；またはヒト強心性ペプチド、ヒト成長因子、セラキシニン、リラキシニン - 2、ウロコルチン - 2、ウロコルチン - 1、ウロコルチン - 3、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子 - 1、もしくはこれらの任意の組み合わせである、請求項 39 に記載のベクター。

【請求項 41】

前記タンパク質またはペプチドが、ウロコルチン、ウロコルチン - 2、ウロコルチン - 1、ウロコルチン - 3、リラキシニン - 2、または脳ナトリウム排泄増加性ペプチドである、請求項 40 に記載のベクター。

【請求項 42】

前記ベクターが、経口、筋肉内 (IM) 注射により、静脈内 (IV) 注射により、皮下 (SC) もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内 (IA) 注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくはHELIOS (商標) 遺伝子銃 (Bio-Rad Laboratories、カリフォルニア州ハーキュリーズ) を使用することにより、それを必要とする個体または被験体に投与または送達される、請求項 39 から 41 のいずれかに記載のベクター。

【請求項 43】

前記核酸の発現を誘導する刺激もしくはシグナル、または前記核酸の発現を誘導するプロモーターを誘導もしくは活性化する刺激もしくはシグナルが、前記被験体の細胞に投与される、請求項 39 から 42 のいずれかに記載のベクター。

【請求項 44】

前記ベクターが、医薬製剤中に製剤化される、請求項 39 から 43 のいずれか一項に記載のベクター。

【請求項 45】

前記ベクターが、小胞、リボソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子 (NLP) 中で製剤化される、請求項 44 に記載のベクター。

【請求項 46】

前記ベクターが単離または培養細胞中にあり、および場合により、前記細胞が、哺乳動物細胞、心臓細胞、またはヒト細胞、非ヒト霊長類細胞、サル細胞、マウス細胞、ラット細胞、モルモット細胞、ウサギ細胞、ハムスター細胞、ヤギ細胞、ウシ細胞、ウマ細胞、ヒツジ細胞、イヌ細胞またはネコ細胞である、請求項 39 から 45 のいずれかに記載のベクター。

【請求項 47】

前記ベクターが、製品、人工臓器もしくはインプラントとともに製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラント上で製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラントと組み合わせて製剤化もしくは送達される、請求項 39 ~ 47 のいずれかに記載のベクター。

【請求項 48】

前記ベクターが、in vitroまたはex vivoで前記タンパク質またはペプチドを発現する、請求項 39 から 47 のいずれかに記載のベクター。

【請求項 49】

(a) 糖尿病または前糖尿病に罹患している被験体を処置する方法；

(b) 肥満症に罹患している被験体を処置する方法；または

(c) 体重増加を抑制する、または食欲を抑制する、または体重減少を刺激するもしくは開始させる方法における使用のための、

ウロコルチン - 2 (UCn - 2) タンパク質またはペプチドをコードする核酸配列を含

むベクターであって、

前記方法は、前記ベクターを提供して、前記被験体の細胞またはそれを必要とする被験体に投与または送達する工程を含み、前記ベクターがアデノ随伴ウイルス（AAV）である、ベクター。

【請求項 50】

前記ベクターが、小胞、リボソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子（NLP）中でまたは小胞、リボソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子（NLP）として製剤化される、請求項 49 に記載のベクター。

【請求項 51】

前記ベクターが、経口投与、筋肉内（IM）注射、静脈内（IV）注射、皮下（SC）もしくは皮内注射、髄腔内注射、動脈内（IA）注射、冠動脈内注射、吸入、またはエアロゾルによる投与のために製剤化され、場合により、前記投与は静脈内（IV）注射によるものである、請求項 39 から 50 のいずれかに記載のベクター。

【請求項 52】

前記 AAV ベクターが、AAV5、AAV6、AAV8、AAV9 または AAVrh.10 から選択される、請求項 39 から 51 のいずれかに記載のベクター。

【請求項 53】

前記 AAV ベクターが、AAV8 または AAV9 である、請求項 52 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

代替実施形態において、前記ウロコルチン - 2（UCn - 2）ペプチドまたはポリペプチドは、小胞、リボソーム、ナノ粒子もしくはナノ脂質粒子（NLP）中でまたは小胞、リボソーム、ナノ粒子もしくはナノ脂質粒子（NLP）として製剤化されるか、経口投与、筋肉内（IM）注射、静脈内（IV）注射、皮下（SC）もしくは皮内注射、髄腔内注射、動脈内（IA）注射、冠動脈内注射、吸入、またはエアロゾルによる投与のために製剤化される。

本発明は、例えば、以下の項目も提供される。

（項目 1）

個体または患者を、in vivo で増大または持続したペプチドもしくはパラクリンポリペプチドのレベルに应答する疾患、感染症または状態に対して処置する、改善するまたは保護する（予防する）ための方法であって、

（a）（i）転写制御配列に作動的に連結された、パラクリンポリペプチドをコードする核酸または遺伝子；あるいはパラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子、またはパラクリンポリペプチド発現性核酸、転写産物もしくはメッセージ、をその中に含有している発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物であって、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージを細胞においてまたは in vivo で発現することができる、発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスまたは等価物を提供する工程；および

（ii）転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージ、または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物を、前記細胞、またはそれを必要とする個体もしくは患者に投与または送達し、それによって、前記個体または患者を、増大または持続したパラクリンポリペプチドレベルに应答する前記疾患、感染症または状態に対して処置する、改善するまたは保護する（予防する）工程を包含する、方法；

（b）前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルス、または等価物が、

アデノ随伴ウイルス (A A V)、レンチウイルスベクターまたはアデノウイルスベクター、

A A V 血清型 A A V 5、A A V 6、A A V 8 または A A V 9、

アカゲザル由来 A A V、またはアカゲザル由来 A A V A A V r h . 1 0 h C L N 2

、

A A V カプシド変異体または A A V ハイブリッド血清型、

臓器指向性 A A V、または心臓指向性 A A V、または心臓指向性 A A V M 4 1 変異体であるか、またはこれらを含み、

場合により、前記 A A V が、野生型 (w t) A A V を許容しない特異的細胞タイプに標的化することにおける効率を増大させるように、および / または対象となる細胞タイプのみを感染させることでの効力を改善させるように操作される、ならびに

場合により、前記ハイブリッド A A V が、1) カプシド転換、2) カプシド表面への二重特異性抗体の吸着、3) モザイクカプシドの操作、および / または 4) キメラカプシドの操作を含む 1 つ以上の修飾によってハイブリッド血清型として再標的化または操作される、(a) に記載の方法；

(c) 前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物またはメッセージが、制御性または誘導性転写制御配列に作動的に連結されている、(a) に記載の方法；

(d) 前記制御性または誘導性転写制御配列が、制御性または誘導性プロモーターであり、

場合により、転写および / または翻訳の陽性モジュレーター (アクチベーター) および / または陰性モジュレーター (リプレッサー) が、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物またはメッセージに作動可能に連結されている、(c) に記載の方法；

(e) 転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸、遺伝子、転写産物もしくはメッセージ、または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物の、それを必要とする個体または患者へ投与する工程が、結果として、パラクリンタンパク質を血流もしくは全身循環に放出させることになり、または前記細胞において前記パラクリンタンパク質の増大もしくは持続した発現を生じさせることになり、

場合により、前記パラクリンタンパク質の前記放出または増大もしくは持続した発現が、前記パラクリンポリペプチドをコードする核酸、遺伝子、転写産物またはメッセージに作動可能に連結された、誘導性プロモーターの活性化、またはリプレッサーの抑制解除に依存する、(a) から (d) のいずれかに記載の方法；あるいは

(f) i n v i v o で増大したパラクリンポリペプチドレベルに応答する前記疾患、感染症または状態が、心収縮機能不全；うつ血性心不全 (C H F)；心線維症；筋細胞疾患、機能不全もしくはアポトーシス；肺高血圧；心臓、皮膚、肝臓、肺、筋肉、神経、脳もしくは腎臓の疾患、癌もしくは機能不全；癌もしくは新生物；または血友病もしくは血友病 B である、(a) から (e) のいずれかに記載の方法

を含む、方法。

(項目 2)

(a) 前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、経口、筋肉内 (I M) 注射により、静脈内 (I V) 注射により、皮下 (S C) もしくは皮内注射により、髄腔内注射により、動脈内 (I A) 注射により、冠動脈内注射により、吸入により、エアロゾルにより、または微粒子銃粒子送達システムにより、または「遺伝子銃」、エアピストルもしくは H E L I O S (商標) 遺伝子銃 (B i o - R a d l a b o r a t o r i e s、カリフォルニア州ハーキュリーズ) を使用することにより、それを必要とする個体または患者に投与または送達される；あるいは

(b) 前記転写制御配列に作動的に連結された、前記パラクリンをコードする核酸もしくは遺伝子；または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、それを必要とする個体または患者に、血流に隣接しているもしくは血流が流れ込む体内の任

意の組織または液腔への導入によって、そのコードされているタンパク質を前記組織内の細胞から分泌して血流に放出することができるように投与または送達される、

項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、哺乳動物強心性ペプチド、成長因子、セラキシリン、リラキシリン - 2、ウロコルチン - 2 (U C n - 2)、ウロコルチン - 1 (U C n - 1)、ウロコルチン - 3 (U C n - 3)、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子 - 1、もしくはこれらの任意の組み合わせ；またはヒト強心性ペプチド、ヒト成長因子、セラキシリン、リラキシリン - 2、ウロコルチン - 2、ウロコルチン - 1、ウロコルチン - 3、脳ナトリウム排泄増加性ペプチド、プロスタサイクリンシンターゼ、成長ホルモン、インスリン様成長因子 - 1、もしくはこれらの任意の組み合わせであるか、またはそれらを含む、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記パラクリンポリペプチドが、ウロコルチン、ウロコルチン - 2、ウロコルチン - 1、ウロコルチン - 3、リラキシリン - 2 もしくは脳ナトリウム排泄増加性ペプチドであり、かつ前記疾患もしくは状態が、うっ血性心不全 (C H F) である；または前記パラクリンポリペプチドが、プロスタサイクリンシンターゼであり、かつ前記疾患もしくは状態が肺高血圧である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

(a) 前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の発現を誘導する刺激もしくはシグナル、または前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の発現を誘導するプロモーター (例えば、前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子に作動可能に連結されたもの) を誘導もしくは活性化する刺激もしくはシグナルを、前記個体、患者または被験体に投与する；

(b) プロモーター、場合により、パラクリン発現性核酸または遺伝子特異的プロモーター (例えば、前記パラクリン発現性核酸または遺伝子に作動可能に連結されたもの) のアクチベーターの合成を誘導する刺激またはシグナルを、前記個体、患者または被験体に投与する；

(c) 前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子のまたは前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子特異的プロモーターの天然もしくは合成アクチベーターの合成を誘導する刺激またはシグナルを、前記個体、患者または被験体に投与し、

場合により、前記天然アクチベーターが、内因性転写因子である；

(d) (c) に記載の方法において、前記合成アクチベーターが、内因性または外因性標的遺伝子の特異的にかつ選択的にオンにするように設計されたジンクフィンガー D N A 結合タンパク質であり、場合により、前記内因性標的が、遺伝子パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子である、またはパラクリン発現性核酸もしくは遺伝子のアクチベーターである、またはパラクリン発現性核酸もしくは遺伝子に作動的に連結されたプロモーターのアクチベーターである；

(e) (a) から (c) のいずれかに記載の方法において、前記刺激またはシグナルが、生物学的、光、化学的または薬学的刺激またはシグナルを含む；

(f) パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の転写後アクチベーター、またはパラクリン発現性核酸もしくは遺伝子に作動的に連結されたプロモーターのアクチベーター、の発現を刺激または誘導する刺激またはシグナルを前記個体、患者または被験体に投与する；
あるいは

(g) パラクリン発現性核酸または遺伝子の転写リプレッサーまたは転写後リプレッサーを阻害するまたはその阻害を誘導する刺激またはシグナルを前記個体、患者または被験体に投与する、

項目 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 6)

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子の発現を誘導する、または前記パラクリン発

現性核酸もしくは遺伝子に作動的に連結された制御性もしくは誘導性プロモーターの発現を誘導する、前記化学的または薬学的刺激またはシグナルが、経口抗生物質、ドキシサイクリンまたはラパマイシンである；あるいはドキシサイクリンを使用する t e t - 制御システムが、前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子またはそれらの等価物の発現を誘導するために使用される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、液体、ゲル、ヒドロゲル、粉末または水性もしくは食塩水製剤中で製剤化される、項目 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 8)

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、小胞、リボソーム、ナノ粒子またはナノ脂質粒子 (NLP) 中で製剤化される、項目 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、単離または培養細胞中で製剤化され、および場合により、前記細胞が、哺乳動物細胞、心臓細胞、またはヒト細胞、非ヒト霊長類細胞、サル細胞、マウス細胞、ラット細胞、モルモット細胞、ウサギ細胞、ハムスター細胞、ヤギ細胞、ウシ細胞、ウマ細胞、ヒツジ細胞、イヌ細胞またはネコ細胞である、項目 1 から 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 10)

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、医薬として製剤化される、または無菌である、項目 1 から 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 11)

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、製品、人工臓器もしくはインプラントとともに製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラント上で製剤化もしくは送達されるか、または製品、人工臓器もしくはインプラントと組み合わせて製剤化もしくは送達される、項目 1 から 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 12)

前記パラクリン発現性核酸もしくは遺伝子または前記発現ビヒクル、ベクター、組換えウイルスもしくは等価物が、i n v i t r o または e x v i v o でパラクリンポリペプチドを発現する、項目 1 から 11 のいずれかに記載の方法。

(項目 13)

項目 1 から 12 のいずれかに記載の方法を実施することを含む、個体または患者を、パラクリン応答性病態、感染症、疾患、病気または状態に対して処置する、改善するまたは保護する (予防する) ための方法。

(項目 14)

項目 1 から 12 のいずれかに記載の方法を実施することを含む、心収縮機能不全；うつ血性心不全 (CHF)；心線維症；心筋細胞疾患、機能不全もしくはアポトーシス；肺高血圧；心臓、皮膚、肝臓、肺、筋肉、神経、脳もしくは腎臓の疾患、癌もしくは機能不全；癌もしくは新生物；または血友病もしくは血友病 B を処置する、改善するまたは防ぐ (予防する) ための方法。

(項目 15)

患者または個体において糖尿病または前糖尿病を処置する、改善するまたは防ぐ (予防する) 方法であって、

(a) パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、ウロコルチン - 2 (UCn - 2) を含むまたはそれから成る、項目 1 から 12 のいずれかに記載の方法を実施する工程；および

(b) ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドもしくはポリペプチド、またはウロコルチン - 2 (UCn - 2) をコードする核酸、遺伝子、メッセージもしくは転写産物を、それを必要とする個体または患者に投与し、それにより、前記患者または個体において前記糖尿病または前糖尿病を処置する工程を含み、ここで

場合により、前記ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドまたはポリペプチドが、単離、組換え、合成および / もしくはペプチド模倣ペプチドもしくはポリペプチドまたはそれらの改変体である、方法。

(項目 16)

患者または個体において肥満症を処置する、改善するまたは防ぐ (予防する) 方法であって、

(a) パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、ウロコルチン - 2 (UCn - 2) を含むまたはそれから成る、項目 1 から 12 のいずれかに記載の方法を実施する工程 ; および

(b) ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドもしくはポリペプチド、またはウロコルチン - 2 (UCn - 2) をコードする核酸、遺伝子、メッセージもしくは転写産物を、それを必要とする個体または患者に投与し、それにより、前記患者または個体において肥満症を処置する、改善するまたは防ぐ (予防する) 工程を含み、ここで、

場合により、前記ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドまたはポリペプチドが、単離、組換え、合成および / もしくはペプチド模倣ペプチドもしくはポリペプチドまたはそれらの改変体である、方法。

(項目 17)

患者または個体において体重増加を抑制する、または食欲を抑制する、または体重減少を刺激するもしくは開始させる方法であって、

(a) パラクリンポリペプチドまたはペプチドが、ウロコルチン - 2 (UCn - 2) を含むまたはそれから成る、項目 1 から 12 のいずれかに記載の方法を実施する工程 ; および

(b) ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドもしくはポリペプチド、またはウロコルチン - 2 (UCn - 2) をコードする核酸、遺伝子、メッセージもしくは転写産物を、それを必要とする個体または患者に投与し、それにより、前記患者または個体において体重増加を抑制する、または食欲を抑制する、または体重減少を刺激するもしくは開始させる工程を含み、ここで、

場合により、前記ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドまたはポリペプチドが、単離、組換え、合成および / もしくはペプチド模倣ペプチドもしくはポリペプチドまたはそれらの改変体である、方法。

(項目 18)

前記ウロコルチン - 2 (UCn - 2) ペプチドまたはポリペプチドが、小胞、リボソーム、ナノ粒子もしくはナノ脂質粒子 (NLP) 中でまたは小胞、リボソーム、ナノ粒子もしくはナノ脂質粒子 (NLP) として製剤化されるか、経口投与、筋肉内 (IM) 注射、静脈内 (IV) 注射、皮下 (SC) もしくは皮内注射、髄腔内注射、動脈内 (IA) 注射、冠動脈内注射、吸入、またはエアロゾルによる投与のために製剤化される、項目 15 から 17 のいずれかに記載の方法。