

【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12日(2022.10.12)

【国際公開番号】WO2020/072451

【公表番号】特表2022-513318(P2022-513318A)

【公表日】令和4年2月7日(2022.2.7)

【年通号数】公開公報(特許)2022-022

【出願番号】特願2021-542078(P2021-542078)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 15/52(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 15/52 Z Z N A

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/7088

【手続補正書】

【提出日】令和4年10月3日(2022.10.3)

【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】

A A Vカプシドおよびそこにパッケージングされた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)であって、前記ベクターゲノムが、作動可能に連結された成分として5'から3'の順に

(a) 5' 逆位末端反復配列(I T R)配列、

(b) プロモーター配列、

(c) イントロン配列、

(d) P C C AまたはP C C Bの部分的または完全なコード配列、

(e) ポリアデニル化シグナル配列、および

(f) 3' - I T R配列

を含む、r A A V。

【請求項2】

10

20

30

40

50

前記 A A V カプシドが、血清型 8、9、1、2、3、4、5、6、7、10、11、12、rh10、hu37 の A A V または A A V 9 バリエントカプシド由来である、請求項 1 に記載の r A A V。

【請求項 3】

プロモーター配列が、ニワトリ アクチン (C B A) プロモーター、サイトメガロウイルス (C M V) 前初期遺伝子プロモーター、トランスサイレチン (T T R) プロモーター、チロシン結合グロブリン (T B G) プロモーター、アルファ 1 アンチトリプシン (A 1 A T) プロモーター、C A G プロモーター、P C C A 遺伝子特異的内因性プロモーター、前記ベクターゲノムが P C C A の部分的または完全なコード配列を含む場合、配列番号 3 4 の等長領域と少なくとも 9 5 % 同一である、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む P C C A 遺伝子特異的内因性プロモーター、P C C B 遺伝子特異的内因性プロモーター、ならびに前記ベクターゲノムが P C C B の部分的または完全なコード配列を含む場合、配列番号 3 6 の等長領域と少なくとも 9 5 % 同一である、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む P C C B 遺伝子特異的内因性プロモーターから選択される、請求項 1 に記載の r A A V。

10

【請求項 4】

前記 5 ' - I T R 配列および / または前記 3 ' - I T R 配列が、A A V 2 由来である; 前記 5 ' - I T R 配列および前記 3 ' - I T R 配列が、配列番号 1 5 を含む; または前記 5 ' - I T R 配列および / または前記 3 ' - I T R 配列が、非 A A V 2 供給源由来である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の r A A V。

20

【請求項 5】

前記 P C C A の部分的または完全なコード配列が、野生型コード配列、またはコドン最適化コード配列から選択される、および / または前記 P C C B の部分的または完全なコード配列が、野生型コード配列、またはコドン最適化コード配列から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の r A A V。

【請求項 6】

前記 P C C A の部分的または完全なコード配列が、配列番号 1 を含む野生型コード配列、または配列番号 2 ~ 6 のいずれか 1 つから選択されるコード配列を含むコドン最適化コード配列を含む、および / または前記 P C C B の部分的または完全なコード配列が、配列番号 7 を含む野生型コード配列、または配列番号 8 ~ 1 2 のいずれか 1 つから選択されるコード配列を含むコドン最適化コード配列を含む、請求項 5 に記載の r A A V。

30

【請求項 7】

前記ポリアデニル化シグナル配列が、S V 4 0 ポリアデニル化シグナル配列、ウシ成長ホルモン (B G H) ポリアデニル化シグナル配列、ウサギベータグロビンポリアデニル化シグナル配列、P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列、および P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の r A A V。

【請求項 8】

前記 S V 4 0 ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 2 3 に示される核酸配列を含む、前記ウシ成長ホルモン (B G H) ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 2 2 に示される核酸配列を含む、

40

ベクターゲノムが P C C A の部分的または完全なコード配列を含む場合、前記ポリアデニル化シグナル配列が P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列を含む、

前記 P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 3 5 の等長領域と少なくとも 9 5 % 同一である少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む、

前記ベクターゲノムが P C C B の部分的または完全なコード配列を含む場合、前記ポリアデニル化シグナル配列が P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列を含む、あるいは

前記 P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 3 7 の等長

50

領域と少なくとも95%同一である少なくとも15個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む、

請求項7に記載のrAAV。

【請求項9】

前記ベクターゲノムが、エンハンサー配列をさらに含む、請求項1～8のいずれかに記載のrAAV。

【請求項10】

前記エンハンサー配列が、サイトメガロウイルス前初期遺伝子(CMV)エンハンサー、トランスサイレチンエンハンサー(enTTR)、ニワトリアクチン(CBA)エンハンサー、En34エンハンサー、およびアポリポタンパク質E(ApoE)エンハンサーから選択される、請求項9に記載のrAAV。

10

【請求項11】

前記イントロン配列が、ヒトベータグロビンIVS2イントロン、SV40スモールTイントロン、ウサギヘモグロビンサブユニットベータ(rHBB)イントロン、ヒトベータグロビンIVS2イントロン、Promegaキメライントロン、およびhFIXイントロンから選択される、請求項1～10のいずれかに記載のrAAV。

【請求項12】

前記パッケージングされたゲノムが、a)前記ベクターゲノムがPCCAの部分的または完全なコード配列を含む場合、ベクターゲノムエレメント(c)と(d)との間に位置するヒトPCCA5'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、あるいはb)前記ベクターゲノムがPCCBの部分的または完全なコード配列を含む場合、ベクターゲノムエレメント(c)と(d)との間に位置するヒトPCCB5'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、請求項1～10のいずれかに記載のrAAV。

20

【請求項13】

a)前記ヒトPCCA5'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号30を含む、b)前記ヒトPCCA5'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号30の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも100個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む、c)前記ヒトPCCB5'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号32を含む、および/またはd)前記ヒトPCCB5'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号32の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも100個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む、請求項11に記載のrAAV。

30

【請求項14】

前記パッケージングされたゲノムが、a)前記ベクターゲノムがPCCAの部分的または完全なコード配列を含む場合、ベクターゲノムエレメント(e)と(f)との間に位置するヒトPCCA3'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、あるいはb)前記ベクターゲノムがPCCBの部分的または完全なコード配列を含む場合、ベクターゲノムエレメント(e)と(f)との間に位置するヒトPCCB3'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、請求項1～13のいずれかに記載のrAAV。

40

【請求項15】

a)前記ヒトPCCA3'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号31を含む、b)前記ヒトPCCA3'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号31の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む、c)前記ヒトPCCB3'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号33を含む、あるいはd)前記ヒトPCCB3'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号33の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む、請求項14に記載のrAAV。

【請求項16】

前記ベクターゲノムが、ゲノムエレメント(d)の上流にコンセンサスKozak配列

50

を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の r A A V。

【請求項 17】

前記コンセンサス K o z a k 配列が、配列番号 24 を含む、請求項 16 に記載の r A A V。

【請求項 18】

プロピオン酸血症 (P A) の処置における使用のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の r A A V を含む組成物であって、前記ベクターゲノムが、配列番号 1 ~ 6 から選択される P C C A のコード配列または配列番号 7 ~ 12 から選択される P C C B のコード配列を含む、組成物。

【請求項 19】

プロピオン酸血症 (P A) の処置における使用のための、請求項 1 に記載の r A A V を含む組成物であって、前記 r A A V が A A V 9 カプシドおよびそこにパッケージングされたベクターゲノムを含み、前記ベクターゲノムが、

(a) A A V 2 5 ' 逆位末端反復配列 (I T R) の配列、

(b) C M V エンハンサー配列、

(c) C B A プロモーター配列、

(d) r H B B または S V 40 スモール T イントロン配列、

(e) 配列番号 1 ~ 6 から選択される P C C A のコード配列または配列番号 7 ~ 12 から選択される P C C B のコード配列、

(f) B G H または S V 40 ポリアデニル化シグナル配列、および

(g) A A V 2 3 ' 逆位末端反復配列 (I T R) の配列

を含む、組成物。

【請求項 20】

前記パッケージングされたゲノムが、

前記ベクターゲノムにおける前記コード配列が P C C A のものである場合、ベクターゲノムエレメント (c) と (d) との間に位置するヒト P C C A 5 ' - U T R の切断型または完全ヌクレオチド配列；

前記ベクターゲノムにおける前記コード配列が P C C B のものである場合、ベクターゲノムエレメント (c) と (d) との間に位置するヒト P C C B 5 ' - U T R の切断型または完全ヌクレオチド配列；

前記ベクターゲノムにおける前記コード配列が P C C A のものである場合、ベクターゲノムエレメント (e) と (f) との間に位置するヒト P C C A 3 ' - U T R の切断型または完全ヌクレオチド配列；または

前記ベクターゲノムにおける前記コード配列が P C C B のものである場合、ベクターゲノムエレメント (e) と (f) との間に位置するヒト P C C B 3 ' - U T R の切断型または完全ヌクレオチド配列；または

それらの組み合わせ

をさらに含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記ベクターゲノムが、ゲノムエレメント (d) の上流にコンセンサス K o z a k 配列を含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記コンセンサス K o z a k 配列が、配列番号 24 を含む、請求項 21 に記載の r A A V。

【請求項 23】

プロピオン酸血症の処置における使用のための医薬または医薬組成物であって、前記医薬または医薬組成物は、ヒト対象に投与されるものであり、

(i) 前記コード配列が、P C C B のものではなく P C C A のものであり、前記プロモーターが、P C C B 遺伝子特異的内因性プロモーターではなく P C C A 遺伝子特異的内因性プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、P C C B 遺伝子特異的内因性

10

20

30

40

50

ポリアデニル化シグナル配列ではなく P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれかに記載の治療有効量の r A A V、ならびに / または

(i i) 前記コード配列が、P C C A のものではなく P C C B のものであり、前記プロモーターが、P C C A 遺伝子特異的内因性プロモーターではなく P C C B 遺伝子特異的内因性プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列ではなく P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれかに記載の治療有効量の r A A V を含む、医薬または医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

2 1 (i) および 2 1 (i i) の前記医薬または医薬組成物が、同時、連続的、または別々に投与されるものである、請求項 2 3 に記載の医薬または医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記ヒト対象が、P C C A における少なくとも 1 つの変異および / または P C C B における少なくとも 1 つの変異を有すると診断されている、請求項 2 3 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の医薬または医薬組成物。

【請求項 2 6】

P C C A における前記変異が、表 1 から選択される、および / または P C C B における前記変異が、表 2 から選択される、請求項 2 5 に記載の医薬または医薬組成物。

20

【請求項 2 7】

前記 r A A V または前記組成物が、皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、または静脈内に投与される、請求項 2 3 ~ 2 6 のいずれかに記載の医薬または医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記 r A A V が、約 1×10^{11} ~ 約 1×10^{14} ゲノムコピー (G C) / k g または約 1×10^{12} ~ 約 1×10^{13} ゲノムコピー (G C) / k g の用量で投与されるものである、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の医薬または医薬組成物。

【請求項 2 9】

医薬または医薬組成物の投与が、

a) 単一用量の r A A V、および / または

b) 複数用量の r A A V

の投与を含む、請求項 2 3 ~ 2 8 のいずれかに記載の医薬または医薬組成物。

30

【請求項 3 0】

核酸配列が、配列番号 1 の野生型コード配列と 8 0 % 未満同一である、あるいは配列番号 2 ~ 6 から選択される配列と少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 % または 1 0 0 % 同一である配列を含む、配列番号 1 6 の P C C A ポリペプチド、あるいは核酸配列が、配列番号 7 の野生型コード配列と 8 0 % 未満同一である、あるいは i i) 配列番号 8 ~ 1 2 から選択される配列と少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 % または 1 0 0 % 同一である配列を含む、配列番号 1 7 の P C C B ポリペプチドをコードする組換え核酸。

【請求項 3 1】

40

前記核酸配列が、T G A、T A A および T A G から選択される 1 つまたは複数の終止コドンを 3 ' 末端にさらに含む、請求項 3 0 に記載の組換え核酸。

【請求項 3 2】

請求項 3 0 ~ 3 1 のいずれかに記載の組換え核酸を含む r A A V。

【請求項 3 3】

請求項 3 0 ~ 3 1 のいずれかに記載の組換え核酸または請求項 3 2 に記載の r A A V を含む宿主細胞。

【請求項 3 4】

He L a、C o s - 7、H E K 2 9 3、A 5 4 9、B H K、V e r o、R D、H T - 1 0 8 0、A R P E - 1 9 または M R C - 5 細胞から選択される、請求項 3 3 に記載の宿主

50

細胞。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

本発明のこれらおよび他の態様および特徴は、本開示の以下の節に記載する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

AAVカプシドおよびそこにパッケージングされたベクターゲノムを含む、組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) であって、前記ベクターゲノムが、5' から 3' の順に

(a) 5' 逆位末端反復配列 (5' - ITR) の配列、

(b) プロモーター配列、

(c) PCCA または PCCB の部分的または完全なコード配列、および

(d) 3' 逆位末端反復配列 (3' - ITR) の配列

を含む、rAAV。

(項目 2)

前記 AAV カプシドが、血清型 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、rh10 または hu37 の AAV 由来である、項目 1 に記載の rAAV。

(項目 3)

前記 AAV カプシドが、AAV9 由来である、項目 2 に記載の rAAV。

(項目 4)

前記 AAV カプシドが、AAV8 由来である、項目 2 に記載の rAAV。

(項目 5)

前記 AAV カプシドが、AAV9 バリエーションカプシドである、項目 1 に記載の rAAV。

(項目 6)

プロモーターが、ニワトリ アクチン (CBA) プロモーター、サイトメガロウイルス (CMV) 前初期遺伝子プロモーター、トランスサイレチン (TTR) プロモーター、チロシン結合グロブリン (TBG) プロモーター、アルファ 1 アンチトリプシン (A1AT) プロモーター、CAG プロモーター、PCCA 遺伝子特異的内因性プロモーター、および PCCB 遺伝子特異的内因性プロモーターから選択される、項目 1 ~ 5 のいずれかに記載の rAAV。

(項目 7)

前記プロモーターが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列が PCCA のものである場合、配列番号 34 の等長領域と少なくとも 95% 同一である、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチド配列を含む、前記 PCCA 遺伝子特異的内因性プロモーターである、項目 6 に記載の rAAV。

(項目 8)

前記プロモーターが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列が PCCB のものである場合、配列番号 36 の等長領域と少なくとも 95% 同一である、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチド配列を含む、前記 PCCB 遺伝子特異的内因性プロモーターである、項目 6 に記載の rAAV。

(項目 9)

前記プロモーターが、前記 CBA プロモーターである、項目 6 に記載の rAAV。

(項目 10)

前記 5' - ITR および / または前記 3' - ITR 配列が、AAV2 由来である、項目 1 ~ 9 のいずれかに記載の rAAV。

(項目 11)

前記 5' - ITR 配列および前記 3' - ITR 配列が、配列番号 15 を含むか、またはこ

10

20

30

40

50

れからなる、項目 10 に記載の r A A V。

(項目 12)

前記 5' - I T R 配列および / または前記 3' - I T R 配列が、非 A A V 2 供給源由来である、項目 1 ~ 9 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 13)

前記 P C C A の部分的または完全なコード配列が、野生型コード配列である、項目 1 ~ 7 および 9 ~ 12 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 14)

前記 P C C A のコード配列が、配列番号 1 を含む、項目 13 に記載の r A A V。

(項目 15)

前記 P C C A の部分的または完全なコード配列が、コドン最適化コード配列である、項目 1 ~ 7 および 9 ~ 12 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 16)

前記 P C C A のコード配列が、配列番号 2 ~ 6 から選択されるコード配列を含む、項目 15 に記載の r A A V。

(項目 17)

前記 P C C B の部分的または完全なコード配列が、野生型コード配列である、項目 1 ~ 6 および 8 ~ 12 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 18)

前記 P C C B のコード配列が、配列番号 7 を含む、項目 17 に記載の r A A V。

(項目 19)

前記 P C C B の部分的または完全なコード配列が、コドン最適化コード配列である、項目 1 ~ 6 および 8 ~ 12 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 20)

前記 P C C B のコード配列が、配列番号 8 ~ 12 から選択されるコード配列を含む、項目 19 に記載の r A A V。

(項目 21)

前記パッケージングされたゲノムが、ヒト P C C A 5' 非翻訳領域 (U T R) および / または 3' - U T R の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目 1 ~ 7 および 9 ~ 16 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 22)

前記ヒト P C C A 5' - U T R の完全ヌクレオチド配列が、配列番号 30 を含む、項目 21 に記載の r A A V。

(項目 23)

前記ヒト P C C A 5' - U T R の切断型ヌクレオチド配列が、配列番号 30 の等長領域と少なくとも 95 % 同一である、少なくとも 100 個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目 21 に記載の r A A V。

(項目 24)

前記ヒト P C C A 3' - U T R の完全ヌクレオチド配列が、配列番号 31 を含む、項目 21 に記載の r A A V。

(項目 25)

前記ヒト P C C A 3' - U T R の切断型ヌクレオチド配列が、配列番号 31 の等長領域と少なくとも 95 % 同一である、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目 21 に記載の r A A V。

(項目 26)

前記パッケージングされたゲノムが、ヒト P C C B 5' 非翻訳領域 (U T R) および / または 3' - U T R の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目 1 ~ 6、8 ~ 12 および 17 ~ 20 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 27)

前記ヒト P C C B 5' - U T R の完全ヌクレオチド配列が、配列番号 32 を含む、項目

10

20

30

40

50

26に記載のrAAV。

(項目28)

前記ヒトPCCB5'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号32の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも100個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目26に記載のrAAV。

(項目29)

前記ヒトPCCB3'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号33を含む、項目26に記載のrAAV。

(項目30)

前記ヒトPCCB3'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号33の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目26に記載のrAAV。

(項目31)

前記パッケージングされたゲノムが、ポリアデニル化シグナル配列をさらに含む、項目1~30のいずれかに記載のrAAV。

(項目32)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、ウシ成長ホルモン(BGH)ポリアデニル化シグナル配列、SV40ポリアデニル化シグナル配列、ウサギベータグロビンポリアデニル化シグナル配列、PCCA遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列、PCCB遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列から選択される、項目31に記載のrAAV

(項目33)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、ウシ成長ホルモン(BGH)ポリアデニル化シグナル配列またはSV40ポリアデニル化シグナル配列である、項目32に記載のrAAV

(項目34)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号22を含むか、またはこれからなる、項目33に記載のrAAV。

(項目35)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号23を含むか、またはこれからなる、項目33に記載のrAAV。

(項目36)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCAのものである場合、PCCA遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列を含む、項目1~7、9~16、21~25ならびに31および32のいずれかに記載のrAAV。

(項目37)

前記PCCA遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号35の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目36に記載のrAAV。

(項目38)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCBのものである場合、PCCB遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列を含む、項目1~6、8~12、17~20および26~32のいずれかに記載のrAAV。

(項目39)

前記PCCB遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号37の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目38に記載のrAAV。

(項目40)

10

20

30

40

50

前記パッケージングされたゲノムが、1つまたは複数のエンハンサー配列をさらに含む、項目1～39のいずれかに記載のrAAV。

(項目41)

前記エンハンサーが、サイトメガロウイルス(CMV)前初期遺伝子エンハンサー、トランスサイレチンエンハンサー(enTTR)、ニワトリアクチン(CBA)エンハンサー、En34エンハンサー、およびアポリポタンパク質E(ApoE)エンハンサーから選択される、項目40に記載のrAAV。

(項目42)

前記エンハンサーが、CMVエンハンサーである、項目41に記載のrAAV。

(項目43)

前記エンハンサーが、配列番号19を含むか、またはこれからなる、項目42に記載のrAAV。

(項目44)

前記エンハンサーが、前記プロモーター配列の上流に位置する、項目40～43に記載のrAAV。

(項目45)

前記パッケージングされたゲノムが、1つまたは複数のイントロン配列をさらに含む、項目1～44のいずれかに記載のrAAV。

(項目46)

前記イントロンが、SV40スモールTイントロン、ウサギヘモグロビンサブユニットベータ(rHBB)イントロン、ヒトベータグロビンIVS2イントロン、Promegaキメライントロン、およびhFIXイントロンから選択される、項目45に記載のrAAV。

(項目47)

前記イントロンが、SV40スモールTイントロンまたはrHBBイントロンである、項目46に記載のrAAV。

(項目48)

前記イントロンが、配列番号20を含むか、またはこれからなる、項目47に記載のrAAV。

(項目49)

前記イントロンが、配列番号21を含むか、またはこれからなる、項目47に記載のrAAV。

(項目50)

AAVカプシドおよびそこにパッケージングされたベクターゲノムを含む、組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)であって、前記ベクターゲノムが、作動可能に連結された成分として5'から3'の順に

(a) 5'-ITR配列、

(b) エンハンサー配列、

(c) プロモーター配列、

(d) イントロン配列、

(e) PCCAまたはPCCBの部分的または完全なコード配列、

(f) ポリアデニル化シグナル配列、および

(g) 3'-ITR配列

を含む、rAAV。

(項目51)

前記AAVカプシドが、血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、rh10またはhu37のAAV由来である、項目50に記載のrAAV。

(項目52)

前記AAVカプシドが、AAV8またはAAV9由来である、項目51に記載のrAAV。

10

20

30

40

50

(項目53)

前記AAVカプシドが、AAV9バリエーションカプシドである、項目50に記載のrAAV。

(項目54)

プロモーターが、ニワトリアクチン(CBA)プロモーター、サイトメガロウイルス(CMV)前初期遺伝子プロモーター、トランスサイレチン(TTR)プロモーター、チロシン結合グロブリン(TBG)プロモーター、アルファ1アンチトリプシン(A1AT)プロモーター、CAGプロモーター、PCCA遺伝子特異的内因性プロモーター、およびPCCB遺伝子特異的内因性プロモーターから選択される、項目50から53のいずれかに記載のrAAV。

(項目55)

前記プロモーターが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCAのものである場合、配列番号34の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチド配列を含む、前記PCCA遺伝子特異的内因性プロモーターである、項目54に記載のrAAV。

(項目56)

前記プロモーターが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCBのものである場合、配列番号36の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチド配列を含む、前記PCCB遺伝子特異的内因性プロモーターである、項目54に記載のrAAV。

(項目57)

前記プロモーターが、前記CBAプロモーターである、項目54に記載のrAAV。

(項目58)

前記5'-ITRおよび/または前記3'-ITR配列が、AAV2由来である、項目50~57のいずれかに記載のrAAV。

(項目59)

前記5'-ITR配列および前記3'-ITR配列が、配列番号15を含むか、またはこれからなる、項目58に記載のrAAV。

(項目60)

前記5'-ITR配列および/または前記3'-ITR配列が、非AAV2供給源由来である、項目50~57のいずれかに記載のrAAV。

(項目61)

前記PCCAの部分的または完全なコード配列が、野生型コード配列である、項目50~55および57~60のいずれかに記載のrAAV。

(項目62)

前記PCCAのコード配列が、配列番号1を含む、項目61に記載のrAAV。

(項目63)

前記PCCAの部分的または完全なコード配列が、コドン最適化コード配列である、項目50~55および57~60のいずれかに記載のrAAV。

(項目64)

前記PCCAのコード配列が、配列番号2~6から選択されるコード配列を含む、項目63に記載のrAAV。

(項目65)

前記PCCBの部分的または完全なコード配列が、野生型コード配列である、項目50~54および56~60のいずれかに記載のrAAV。

(項目66)

前記PCCBのコード配列が、配列番号7を含む、項目65に記載のrAAV。

(項目67)

前記PCCBの部分的または完全なコード配列が、コドン最適化コード配列である、項目50~54および56~60のいずれかに記載のrAAV。

10

20

30

40

50

(項目 6 8)

前記 P C C B のコード配列が、配列番号 8 ~ 1 2 から選択されるコード配列を含む、項目 6 7 に記載の r A A V。

(項目 6 9)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、ウシ成長ホルモン (B G H) ポリアデニル化シグナル配列、 S V 4 0 ポリアデニル化シグナル配列、ウサギベータグロビンポリアデニル化シグナル配列、 P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列、 P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列から選択される、項目 5 0 から 6 8 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 7 0)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、ウシ成長ホルモン (B G H) ポリアデニル化シグナル配列または S V 4 0 ポリアデニル化シグナル配列である、項目 6 9 に記載の r A A V

(項目 7 1)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 2 2 を含むか、またはこれからなる、項目 7 0 に記載の r A A V。

(項目 7 2)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 2 3 を含むか、またはこれからなる、項目 7 0 に記載の r A A V。

(項目 7 3)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列が P C C A のものである場合、 P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、項目 5 0 ~ 5 5、 5 7 ~ 6 4、および 6 9 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 7 4)

前記 P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 3 5 の等長領域と少なくとも 9 5 % 同一である、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目 7 3 に記載の r A A V。

(項目 7 5)

前記ポリアデニル化シグナル配列が、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列が P C C B のものである場合、 P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、項目 5 0 ~ 5 4、 5 6 ~ 6 0、および 6 5 ~ 6 9 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 7 6)

前記 P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列が、配列番号 3 7 の等長領域と少なくとも 9 5 % 同一である、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目 7 5 に記載の r A A V。

(項目 7 7)

前記エンハンサーが、サイトメガロウイルス前初期遺伝子 (C M V) エンハンサー、トランスサイレチンエンハンサー (e n T T R)、ニワトリ アクチン (C B A) エンハンサー、 E n 3 4 エンハンサー、および A p o E エンハンサーから選択される、項目 5 0 ~ 7 6 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 7 8)

前記エンハンサーが、 C M V エンハンサーである、項目 7 7 に記載の r A A V。

(項目 7 9)

前記イントロンが、 S V 4 0 スモール T イントロン、ウサギヘモグロビンサブユニットベータ (r H B B) イントロン、ヒトベータグロビン I V S 2 イントロン、 P r o m e g a キメライントロン、または h F I X イントロンから選択される、項目 5 0 ~ 7 8 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 8 0)

10

20

30

40

50

前記イントロンが、SV40スモールTイントロンまたはrHBBイントロンである、項目79に記載のrAAV。

(項目81)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCAのものである場合、ベクターゲノムエレメント(d)と(e)との間に位置するヒトPCCA5'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目50~55、57~64、69~74および77~80のいずれかに記載のrAAV。

(項目82)

前記ヒトPCCA5'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号30を含む、項目81に記載のrAAV。

10

(項目83)

前記ヒトPCCA5'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号30の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも100個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目81に記載のrAAV。

(項目84)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCBのものである場合、ベクターゲノムエレメント(d)と(e)との間に位置するヒトPCCB5'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目50~54、56~60、65~72および75~80のいずれかに記載のrAAV。

20

(項目85)

前記ヒトPCCB5'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号32を含む、項目84に記載のrAAV。

(項目86)

前記ヒトPCCB5'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号32の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも100個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目84に記載のrAAV。

(項目87)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCAのものである場合、ベクターゲノムエレメント(f)と(g)との間に位置するヒトPCCA3'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目50~55、57~64、69~74および77~83のいずれかに記載のrAAV。

30

(項目88)

前記ヒトPCCA3'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号31を含む、項目87に記載のrAAV。

(項目89)

前記ヒトPCCA3'-UTRの切断型ヌクレオチド配列が、配列番号31の等長領域と少なくとも95%同一である、少なくとも15個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目87に記載のrAAV。

40

(項目90)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記部分的または完全なコード配列がPCCBのものである場合、ベクターゲノムエレメント(f)と(g)との間に位置するヒトPCCB3'非翻訳領域(UTR)の切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目50~54、56~60、65~72、75~80および84~86のいずれかに記載のrAAV。

(項目91)

前記ヒトPCCB3'-UTRの完全ヌクレオチド配列が、配列番号33を含む、項目90に記載のrAAV。

50

(項目 9 2)

前記ヒト P C C B 3 ' - U T R の切断型ヌクレオチド配列が、配列番号 3 3 の等長領域と少なくとも 9 5 % 同一である、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチド配列を含む、項目 9 0 に記載の r A A V。

(項目 9 3)

前記ベクターゲノムが、ゲノムエレメント (e) の上流にコンセンサス K o z a k 配列を含む、項目 5 0 ~ 9 2 のいずれかに記載の r A A V。

(項目 9 4)

前記コンセンサス K o z a k 配列が、配列番号 2 4 を含む、項目 9 3 に記載の r A A V。

(項目 9 5)

A A V カプシドおよびそこにパッケージングされたベクターゲノムを含む、プロピオン酸血症 (P A) の処置に有用な組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) であって、前記ベクターゲノムが、作動可能に連結された成分として 5 ' から 3 ' の順に

(a) 5 ' 逆位末端反復配列 (I T R) の配列、

(b) エンハンサー配列、

(c) プロモーター配列、

(d) イントロン配列、

(e) 配列番号 1 ~ 6 から選択される P C C A のコード配列または配列番号 7 ~ 1 2 から選択される P C C B のコード配列、

(f) ポリアデニル化シグナル配列、および

(g) 3 ' 逆位末端反復配列 (I T R) の配列を含む、 r A A V。

(項目 9 6)

前記 A A V カプシドが、血清型 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、r h 1 0 または h u 3 7 の A A V 由来である、項目 9 5 に記載の r A A V。

(項目 9 7)

前記 A A V カプシドが、A A V 9 由来である、項目 9 6 に記載の r A A V。

(項目 9 8)

前記 A A V カプシドが、A A V 8 由来である、項目 9 6 に記載の r A A V。

(項目 9 9)

前記 A A V カプシドが、A A V 9 バリエントカプシドである、項目 9 5 に記載の r A A V。

(項目 1 0 0)

A A V 9 カプシドおよびそこにパッケージングされたベクターゲノムを含む、プロピオン酸血症 (P A) の処置に有用な組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) であって、前記ベクターゲノムが、作動可能に連結された成分として 5 ' から 3 ' の順に

(a) 5 ' 逆位末端反復配列 (I T R) の配列、

(b) エンハンサー配列、

(c) プロモーター配列、

(d) イントロン配列、

(e) 配列番号 1 ~ 6 から選択される P C C A のコード配列または配列番号 7 ~ 1 2 から選択される P C C B のコード配列、

(f) ポリアデニル化シグナル配列、および

(g) 3 ' 逆位末端反復配列 (I T R) の配列を含む、 r A A V。

(項目 1 0 1)

A A V 9 カプシドおよびそこにパッケージングされたベクターゲノムを含む、プロピオン酸血症 (P A) の処置に有用な組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) であって、前記ベクターゲノムが、作動可能に連結された成分として 5 ' から 3 ' の順に

(a) A A V 2 5 ' 逆位末端反復配列 (I T R) の配列、

10

20

30

40

50

(b) CMVエンハンサー配列、
 (c) CBAプロモーター配列、
 (d) rHBBまたはSV40スモールTイントロン配列、
 (e) 配列番号1～6から選択されるPCCAのコード配列または配列番号7～12から
 選択されるPCCBのコード配列、
 (f) BGHまたはSV40ポリアデニル化シグナル配列、および
 (g) AAV2 3'逆位末端反復配列(ITR)の配列
 を含む、rAAV。

(項目102)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記コード配列がP
 CCAのものである場合、ベクターゲノムエレメント(d)と(e)との間に位置するヒ
 トPCCA5'-UTRの切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目95～
 101のいずれかに記載のrAAV。

(項目103)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記コード配列がP
 CCBのものである場合、ベクターゲノムエレメント(d)と(e)との間に位置するヒ
 トPCCB5'-UTRの切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目95～
 101のいずれかに記載のrAAV。

(項目104)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記コード配列がP
 CCAのものである場合、ベクターゲノムエレメント(f)と(g)との間に位置するヒ
 トPCCA3'-UTRの切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目95～
 102のいずれかに記載のrAAV。

(項目105)

前記パッケージングされたゲノムが、前記ベクターゲノムにおける前記コード配列がP
 CCBのものである場合、ベクターゲノムエレメント(f)と(g)との間に位置するヒ
 トPCCB3'-UTRの切断型または完全ヌクレオチド配列をさらに含む、項目95～
 101および103のいずれかに記載のrAAV。

(項目106)

前記ベクターゲノムが、ゲノムエレメント(e)の上流にコンセンサスKozak配列
 を含む、項目95～105のいずれかに記載のrAAV。

(項目107)

前記コンセンサスKozak配列が、配列番号24を含む、項目106に記載のrAA
 V。

(項目108)

前記項目のいずれかに記載のrAAVおよび薬学的に許容される担体を含む組成物。

(項目109)

治療有効量の項目1～107のいずれかに記載のrAAVまたは項目108に記載の組
 成物をヒト対象に投与するステップを含む、前記ヒト対象においてプロピオン酸血症(P
 A)を処置する方法。

(項目110)

1. 前記コード配列が、PCCBのものではなくPCCAのものであり、前記プロモ
 ターが、PCCB遺伝子特異的内因性プロモーターではなくPCCA遺伝子特異的内因性
 プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、PCCB遺伝子特異的内因性
 ポリアデニル化シグナル配列ではなくPCCA遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナ
 ル配列である、項目1～7、9～16、21～25、31～37、40～55、57～6
 4、69～74、77～83、87～89、93～102、104ならびに106および
 107のいずれかに記載のrAAVを含む治療有効量の組成物、ならびに/または

2. 前記コード配列が、PCCAのものではなくPCCBのものであり、前記プロモ
 ターが、PCCA遺伝子特異的内因性プロモーターではなくPCCB遺伝子特異的内因性

10

20

30

40

50

プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列ではなく P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、項目 1 ~ 6、8 ~ 12、17 ~ 20、26 ~ 35、38 ~ 54、56 ~ 60、65 ~ 72、75 ~ 80、84 ~ 86、90 ~ 101、103 および 105 ~ 107 のいずれかに記載の r A A V を含む治療有効量の組成物

をヒト対象に投与するステップを含む、前記ヒト対象においてプロピオン酸血症 (P A) を処置する方法。

(項目 1 1 1)

(1) および (2) の前記組成物が、同時、連続的、または別々に投与される、項目 1 1 0 に記載の方法。

(項目 1 1 2)

P C C A における少なくとも 1 つの変異を有すると診断されたヒト対象においてプロピオン酸血症 (P A) を処置する方法であって、前記コード配列が、P C C B のものではなく P C C A のものであり、前記プロモーターが、P C C B 遺伝子特異的内因性プロモーターではなく P C C A 遺伝子特異的内因性プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列ではなく P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、項目 1 ~ 7、9 ~ 16、21 ~ 25、31 ~ 37、40 ~ 55、57 ~ 64、69 ~ 74、77 ~ 83、87 ~ 89、93 ~ 102、104 ならびに 106 および 107 のいずれかに記載の r A A V を含む治療有効量の組成物を前記ヒト対象に投与するステップを含む、方法。

(項目 1 1 3)

P C C A における前記変異が、表 1 から選択される、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

P C C B における少なくとも 1 つの変異を有すると診断されたヒト対象においてプロピオン酸血症 (P A) を処置する方法であって、前記コード配列が、P C C A のものではなく P C C B のものであり、前記プロモーターが、P C C A 遺伝子特異的内因性プロモーターではなく P C C B 遺伝子特異的内因性プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、P C C A 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列ではなく P C C B 遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、項目 1 ~ 6、8 ~ 12、17 ~ 20、26 ~ 35、38 ~ 54、56 ~ 60、65 ~ 72、75 ~ 80、84 ~ 86、90 ~ 101、103、および 105 ~ 107 のいずれかに記載の r A A V を含む治療有効量の組成物を前記ヒト対象に投与するステップを含む、方法。

(項目 1 1 5)

P C C B における前記変異が、表 2 から選択される、項目 1 1 4 に記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記 r A A V または前記組成物が、皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、または静脈内に投与される、項目 1 0 9 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記 r A A V または前記組成物が、静脈内に投与される、項目 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記 r A A V が、約 1×10^{11} ~ 約 1×10^{14} ゲノムコピー (G C) / k g の用量で投与される、項目 1 0 9 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記 r A A V が、約 1×10^{12} ~ 約 1×10^{13} ゲノムコピー (G C) / k g の用量で投与される、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記 r A A V を投与するステップが、

a) 単一用量の r A A V、または

b) 複数用量の r A A V

の投与を含む、項目 1 1 6 ~ 1 1 9 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 1 2 1)

核酸配列が、配列番号 1 の野生型コード配列と 8 0 % 未満同一である、配列番号 1 6 の P C C A ポリペプチドをコードする組換え核酸。

(項目 1 2 2)

前記核酸配列が、配列番号 2 ~ 6 から選択される配列と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む、項目 1 2 1 に記載の組換え核酸。

(項目 1 2 3)

前記核酸配列が、配列番号 2 ~ 6 から選択される配列を含む、項目 1 2 2 に記載の組換え核酸。

(項目 1 2 4)

核酸配列が、配列番号 7 の野生型コード配列と 8 0 % 未満同一である、配列番号 1 7 の P C C B ポリペプチドをコードする組換え核酸。

(項目 1 2 5)

前記核酸配列が、配列番号 8 ~ 1 2 から選択される配列と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む、項目 1 2 4 に記載の組換え核酸。

(項目 1 2 6)

前記核酸配列が、配列番号 8 ~ 1 2 から選択される配列を含む、項目 1 2 5 に記載の組換え核酸。

(項目 1 2 7)

配列番号 2 ~ 6 から選択される配列と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む組換え核酸。

(項目 1 2 8)

配列番号 2 ~ 6 から選択される配列と少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 1 2 7 に記載の組換え核酸。

(項目 1 2 9)

配列番号 2 ~ 6 から選択される配列と少なくとも 9 5 % 同一である配列を含む、項目 1 2 8 に記載の組換え核酸。

(項目 1 3 0)

配列番号 2 ~ 6 から選択される配列を含む組換え核酸。

(項目 1 3 1)

配列番号 8 ~ 1 2 から選択される配列と少なくとも 8 0 % 同一である配列を含む組換え核酸。

(項目 1 3 2)

配列番号 8 ~ 1 2 から選択される配列と少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 1 3 1 に記載の組換え核酸。

(項目 1 3 3)

配列番号 8 ~ 1 2 から選択される配列と少なくとも 9 5 % 同一である配列を含む、項目 1 3 2 に記載の組換え核酸。

(項目 1 3 4)

配列番号 8 ~ 1 2 から選択される配列を含む組換え核酸。

(項目 1 3 5)

前記核酸配列が、T G A、T A A および T A G から選択される 1 つまたは複数の終止コドンをもつ 3' 末端にさらに含む、項目 1 2 1 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の組換え核酸。

(項目 1 3 6)

項目 1 2 1 ~ 1 3 5 のいずれかに記載の組換え核酸を含む r A A V。

(項目 1 3 7)

項目 1 2 1 ~ 1 3 5 のいずれかに記載の組換え核酸または項目 1 3 6 に記載の r A A V を含む宿主細胞。

(項目 1 3 8)

He L a、C o s - 7、H E K 2 9 3、A 5 4 9、B H K、V e r o、R D、H T - 1

10

20

30

40

50

080、ARPE-19またはMRC-5細胞から選択される、項目137に記載の宿主細胞。

(項目139)

前記コード配列が、PCCBのものではなくPCCAのものであり、前記プロモーターが、PCCB遺伝子特異的内因性プロモーターではなくPCCA遺伝子特異的内因性プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、PCCB遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列ではなくPCCA遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、項目1~7、9~16、21~25、31~37、40~55、57~64、69~74、77~83、87~89、93~102、104ならびに106および107のいずれかに記載のrAAV。

10

(項目140)

前記コード配列が、PCCAのものではなくPCCBのものであり、前記プロモーターが、PCCA遺伝子特異的内因性プロモーターではなくPCCB遺伝子特異的内因性プロモーターであり、前記ポリアデニル化シグナル配列が、PCCA遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列ではなくPCCB遺伝子特異的内因性ポリアデニル化シグナル配列である、項目1~6、8~12、17~20、26~35、38~54、56~60、65~72、75~80、84~86、90~101、103、および105~107のいずれかに記載のrAAV。

20

30

40

50