

【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】 令和 6 年 4 月 16 日 (2024.4.16)

【国際公開番号】 WO2020/072677
【公表番号】 特表 2022-512579 (P2022-512579A)
【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 2021-518063 (P2021-518063)
【国際特許分類】

10

C 0 7 K 14/47 (2006.01)
A 6 1 K 38/08 (2019.01)
A 6 1 K 35/76 (2015.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)
C 1 2 N 15/12 (2006.01)
C 1 2 N 15/864 (2006.01)
C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【F I】

C 0 7 K 14/47 Z N A
A 6 1 K 38/08
A 6 1 K 35/76
A 6 1 P 25/28
A 6 1 K 48/00
C 1 2 N 15/12
C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
C 1 2 N 15/113 Z

20

【誤訳訂正書】
【提出日】 令和 6 年 4 月 3 日 (2024.4.3)
【誤訳訂正 1】
【訂正対象書類名】 特許請求の範囲
【訂正対象項目名】 全文
【訂正方法】 変更

30

【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項 1】

M A P T 発現を抑制する 2 つ以上の人工亜鉛フィンガータンパク質転写因子 (Z F P - T F) を含む組成物であって、

2 つ以上の人工 Z F P が、t g G T G C T G G A G C T G G T G G G T g g c g g a g a (配列番号 1)、および c g G C A G A A G G T G G G c G G T G G C g g c g g c g

40

(配列番号 2) の大文字のヌクレオチドに結合し、配列番号 1 および配列番号 2 に結合する 2 つ以上の人工 Z F P - T F の結合が、M A P T 遺伝子発現の相乗的な抑制をもたらす、組成物。

【請求項 2】

(i) それぞれ配列番号 8 から 13 を含み (i i) F 1 および F 5 は位置 (-5) にアルギニンからグルタミンへの置換を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F 1 から F 6 を含む D N A 結合ドメインを含む Z F P を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

それぞれ配列番号 8 から 13 を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F 1 から F 6 を含む D N A

50

結合ドメインを含む ZFP を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

それぞれ配列番号 3、4、5、6、5、および 7 を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F1 から F6 を含む DNA 結合ドメインを含む ZFP を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

2 つの ZFP-TF を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

2 つの ZFP-TF が、

(A) (i) それぞれ配列番号 8 から 13 を含み (ii) F1 および F5 は位置 (-5) にアルギニンからグルタミンへの置換を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F1 から F6 を含む DNA 結合ドメインを含む ZFP を含む第 1 の ZFP、および

(B) それぞれ配列番号 3、4、5、6、5、および 7 を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F1 から F6 を含む DNA 結合ドメインを含む第 2 の ZFP を含む、

請求項 1 または 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

2 つの ZFP-TF が、

(A) (i) それぞれ配列番号 8 から 13 を含み (ii) F1 および F5 は位置 (-5) にアルギニンからグルタミンへの置換を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F1 から F6 を含む DNA 結合ドメインを含む ZFP を含む第 1 の ZFP、および

(B) それぞれ配列番号 8 から 13 を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F1 から F6 を含む DNA 結合ドメインを含む第 2 の ZFP を含む、

請求項 1 または 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

2 つの ZFP-TF が、

(A) それぞれ配列番号 8 から 13 を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F1 から F6 を含む DNA 結合ドメインを含む ZFP を含む第 1 の ZFP、および

(B) それぞれ配列番号 3、4、5、6、5、および 7 を含む 6 個の亜鉛フィンガー領域 F1 から F6 を含む DNA 結合ドメインを含む第 2 の ZFP を含む、

請求項 1 または 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の 2 つ以上の ZFP-TF をコードするポリヌクレオチドを含む 1 つまたは複数のウイルスベクターを含む組成物。

【請求項 10】

1 つまたは複数のウイルスベクターが、AAV ベクターである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

1 つの AAV ベクターが、2 つ以上の ZFP-TF をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

AAV ベクターが、AAV9 ベクターである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

1 つまたは複数のウイルスまたは AAV ベクターが、CMV またはシナプシン (SYN) プロモーターを含む、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

それを必要とする対象におけるタウオパチーの防止および／または処置のための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

アルツハイマー病 (AD)、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、外傷性脳傷害 (TBI)、痙攣性疾患および／または大脳皮質基底核神経節変性症を予防および／または処置するための、請求項 14 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

2つ以上のZFP-TFをコードする配列を含むAAVベクターを含み、
対象に投与されると、ZFP-TFが対象のCNSに送達される、
請求項14または15に記載の組成物。

【請求項 17】

AAVベクターが、AAV9ベクターである、請求項16に記載の組成物。

【請求項 18】

AAVベクターが、静脈内に、またはCNSに投与される、請求項16または17に記載の組成物。

【請求項 19】

AAVベクターが、対象の脳の一方または両方の半球における線条体または海馬に投与される、請求項18に記載の組成物。

【請求項 20】

2つ以上のZFP-TFの発現が、霊長類の対象の脳内のMAPT遺伝子発現および／またはタウレベルを、未処置の対象と比較して50%以上低下させる、請求項14から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

組成物の人工転写因子が、半球あたり $1 \times 10^{10} \sim 6 \times 10^{11}$ の間のrAAVベクターゲノムで、CMVまたはSYNプロモーターを含む1つまたは複数のAAVベクターによって運ばれる、請求項14から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

請求項1から21のいずれか一項に記載の組成物を含む医薬組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

ある特定の態様では、本明細書に記載の方法および組成物を使用してタウオパチーを防止および／または処置する方法が記載される。ある特定の実施形態では、対象の中樞神経系(CNS)におけるMAPT遺伝子発現および／またはタウタンパク質レベルをモジュレートする(例えば、抑制する)人工転写因子(例えば、亜鉛フィンガータンパク質(ZFP-TF)、TALE(TALE-TF)、および／またはCRISPR/Cas-TF、適宜、65918、57890、および／または57930と命名されたZFPを含むZFP-TF)の使用は、タウオパチー(例えば、アルツハイマー病(AD)、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、外傷性脳傷害(TBI)、痙攣性疾患および／または大脳皮質基底核変性症)の防止および／または処置のために使用され、好ましくは、タウオパチーの症状は、適宜、対象の脳内の神経性もつれ(neural tangle)の発生を低減させることによって、低減または除去される。本明細書に記載の方法および使用のいずれかにおいて、人工転写因子は、AAVベクター(例えば、AAV9)などのウイルスベクターによって、例えば、静脈内で、対象のCNS(例えば、脳もしくは脊髄)に送達されるか、またはCNSに、適宜、対象の脳の一方もしくは両方の半球の線条体もしくは海馬に送達される。ある特定の実施形態では、AAVベクターは、CMVまたはシンナシン(SYN)プロモーターを含む。さらなる実施形態では、人工転写因子は、霊長類の対象の脳内のMAPT遺伝子発現および／またはタウレベルを、未処置の対象と比較して、50%以上、適宜、70%以上、最大で99%低下させる。本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、人工転写因子は、半球あたり 6×10^{11} のrAAVベクターゲノムで、CMVまたはSYNプロモーターを含むAAVベクターによって運ばれる。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0024

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0024】

かくして、MAPT発現を抑制する2つ以上の人工亜鉛フィンガータンパク質転写因子（ZFP-TF）（例えば、57890または57930と組み合わせた65918と命名されるZFP）を含む組成物が、本明細書で提供される。2つ以上のZFP-TFを含む組成物は、MAPT発現を、単一のリプレッサーおよび／または未処置の対照（対象）と比較して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10倍以上抑制してもよい。組成物は、典型的には、1つまたは複数のウイルス（例えば、AAV9などのAAV）ベクター、例えば、両方のZFP-TFをコードするポリヌクレオチドを含む単一のAAVベクターまたはそれぞれのZFP-TFをコードする別々のAAVベクターによって運ばれ得るポリヌクレオチドによってコードされる、2つ以上のZFP-TFをコードする1つまたは複数のポリヌクレオチドを含む。限定されるものではないが、CMVおよび／またはシナプシン（SYN）プロモーターを含む、任意のプロモーターを使用して、ZFP-TFの発現を駆動することができる。それを必要とする対象におけるタウオパチー（例えば、アルツハイマー病（AD）、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、外傷性脳傷害（TBI）、痙攣性疾患および／または大脳皮質基底核神経節変性症）の防止および／または処置のために、本明細書に記載の1つまたは複数の組成物（例えば、2つ以上のZFP-TFをコードする配列を含む1つまたは複数のAAVベクター）を使用することができ、適宜、対象の脳内での神経性もつれの発生を低減させることによって、適宜、タウオパチーの症状が低減または除去される。組成物を、対象に、静脈内的に、またはCNSに（例えば、対象の脳の一方または両方の半球の線条体または海馬に）投与することができ、適宜、1つまたは複数のAAVベクターは、半球あたり約1E10～6E11のrAAVベクターゲノムで投与される。組成物の2つ以上のZFP-TFの発現は、霊長類の対象の脳内のMAPT遺伝子発現および／またはタウレベルを、未処置の対象と比較して50%以上、適宜、70%以上、最大で99%低下させる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0047

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0047】

タウオパチーの防止および／または処置のための組成物および方法が本明細書に開示される。特に、本明細書に記載の組成物および方法は、MAPT（タウ）タンパク質の発現を抑制して、アルツハイマー病（AD）、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、外傷性脳傷害（TBI）、痙攣性疾患および／または大脳皮質基底核神経節変性症などのタウオパチーを防止または処置するために使用される。MAPTリプレッサー（例えば、亜鉛フィンガータンパク質（ZFP-TF）、TALE（TALE-TF）、および／またはCRISPR/Cas-TFを含むMAPTモジュレーティング転写因子などの、MAPTモジュレーティング転写因子）は、例えば、タウオパチー（例えば、AD）を有する対象の脳内でのタウの凝集を低減させること、および神経性もつれの発生を低減させることによって、タウオパチーの効果および／または症状が低減されるか、または除去されるように、CNSを改変する。好ましい実施形態では、MAPTモジュレーティング転写因子は、AAVなどのウイルスベクターによって脳に送達される。AAVは、脳へのデリバリーによく適していることが示されており、したがって、MAPTモジュレーティング転写因子を送達するためのこれらのウイルスベクターの使用は、タウタンパク質の不適切な発現および、それによる凝集と関連するアルツハイマー病などの疾患の処置にとって特に有用である。

10

20

30

40

50