

【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5年5月1日(2023.5.1)

【国際公開番号】WO2020/219988
 【公表番号】特表2022-530457(P2022-530457A)
 【公表日】令和4年6月29日(2022.6.29)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-117
 【出願番号】特願2021-563281(P2021-563281)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/864(2006.01)
 C 1 2 Q 1/70(2006.01)
 C 1 2 Q 1/6897(2018.01)
 C 4 0 B 40/08(2006.01)
 C 1 2 N 15/35(2006.01)
 C 1 2 N 7/01(2006.01)
 C 0 7 K 14/015(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
 C 1 2 Q 1/70 Z N A
 C 1 2 Q 1/6897 Z
 C 4 0 B 40/08
 C 1 2 N 15/35
 C 1 2 N 7/01
 C 0 7 K 14/015

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月21日(2023.4.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【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】

天然 A A V 血清型と比較して所望の特徴を有する A A V カプシドバリエーションを特定する方法であって、

(i) 細胞、細胞株、または組織を、 A A V バリエーションのライブラリと接触させることであって、前記ライブラリの各メンバーが、

a) A A V バリエーションカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸と

40

b) 前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質中のペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の1つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうち1つ以上とを含む、接触させることと、

(i i) 前記ライブラリ中の前記 A A V バリエーションを、前記細胞、細胞株、または組織へ形質導入させることと、

50

(i i i) 前記細胞、細胞株、または組織から前記 A A V バリエントを回収することと

、
(i v) 前記所望の特徴を有する前記 A A V カプシドバリエントを特定することと、を含む、方法。

【請求項 2】

天然 A A V 血清型と比較して所望の特徴を有する A A V カプシドバリエントを特定する方法であって、

(i) 細胞、細胞株、または組織を、A A V バリエントのライブラリと接触させることであって、前記ライブラリの各メンバーが、

a) A A V バリエントカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエントカプシドタンパク質と、 10

b) ペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の前記 a) の A A V バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸中の 1 つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうちの 1 つ以上とを含む、接触させることと、

(i i) 前記ライブラリ中の前記 A A V バリエントを、前記細胞、細胞株、または組織へ形質導入させることと、

(i i i) 前記細胞、細胞株、または組織から前記 A A V バリエントを回収することと 20

、
(i v) 前記所望の特徴を有する前記 A A V カプシドバリエントを特定することと、を含む、方法。

【請求項 3】

天然 A A V 血清型と比較して所望の特徴を有する A A V カプシドバリエントを特定する方法であって、

(i) ペプチドをコードする複数の核酸を、A A V カプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループをコードする核酸の集合体に挿入し、A A V バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸のライブラリを作成することと、

(i i) 前記ライブラリ中の A A V バリエントカプシドタンパク質をコードする各核酸を、 30

(a) バーコードを含む核酸、

(b) レポータータンパク質をコードする核酸、および

(c) 局在化シグナルをコードする核酸

に連結することと、

(i i i) アデノウイルスヘルパーおよび A A V r e p 機能を t r a n s で提供することによって、プロデューサー細胞中で A A V バリエントのライブラリを製造することと

(i v) 前記 A A V バリエントのライブラリを精製することと、

(v) 細胞、細胞株、または組織を、前記 A A V バリエントのライブラリと接触させることと、 40

(v i) 標的細胞、細胞株、または組織から前記 A A V バリエントを回収することと、

(v i i) 前記所望の特徴を有する前記 A A V カプシドバリエントを特定することであって、前記所望の特徴が、細胞または組織の向性の増強である、ことと、を含む、方法。

【請求項 4】

A A V バリエントのライブラリであって、前記ライブラリの各メンバーが、

a) A A V バリエントカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸配列と、

b) 前記 a) の A A V バリエントカプシドタンパク質中のペプチド挿入部位に隣接する 50

核酸配列中の1つ以上のサイレント変異、
c) 局在化シグナルをコードする核酸、
d) バーコードを含む核酸、および
e) レポータータンパク質をコードする核酸
 とを含む、AAVバリエーションのライブラリ。

【請求項5】

AAVバリエーションのライブラリであって、前記ライブラリの各メンバーが、
a) AAVバリエーションカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記AAVバリエーションカプシドタンパク質と、
b) ペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中のa)の前記AAVバリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸中の1つ以上のサイレント変異、
c) 局在化シグナルをコードする核酸、
d) バーコードを含む核酸、および
e) レポータータンパク質をコードする核酸
 とを含む、AAVバリエーションのライブラリ。

10

【請求項6】

前記AAVバリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および/または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、1つの核酸分子中に位置する、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法または請求項4もしくは5に記載のライブラリ。

20

【請求項7】

前記ライブラリの各メンバーが、5' ITR配列と、前記バーコードを含む核酸と、前記レポータータンパク質をコードする核酸と、前記AAVバリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸と、3' ITR配列とを、その順序で含む、請求項1に記載の方法またはライブラリ。

【請求項8】

前記AAVバリエーションのライブラリの前記AAV血清型が、AAV1、AAV2、AAV3B、AAV5、AAV6、AAV8、AAV9、AAV3、AAV4、AAV7、AAV11、AAVrh10、AAVrh39、およびAAVrh74のうちの一つ以上から選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法または請求項4もしくは5に記載のライブラリ。

30

【請求項9】

前記ライブラリの各メンバーが、第1のバーコードを含む第1の核酸と、第2のバーコードを含む第2の核酸とを含み、必要に応じて、前記第1のバーコードを含む第1の核酸と、前記第2のバーコードを含む第2の核酸とが異なっている、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法または請求項4もしくは5に記載のライブラリ。

【請求項10】

前記第1のバーコードを含む第1の核酸が、配列番号111~154の配列のうちの一つから選択される配列を含む、および/または前記第2のバーコードを含む第2の核酸が、配列番号155~198の配列のうちの一つから選択される配列を含む、請求項9に記載の方法またはライブラリ。

40

【請求項11】

前記第1のバーコードを含む第1の核酸および前記第2のバーコードを含む第2の核酸の各々が独立して、プロモーターに作動可能に連結されている、請求項9または10に記載の方法またはライブラリ。

【請求項12】

前記第1のバーコードを含む第1の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第2のバーコードを含む第2の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol I I IプロモーターもしくはRNA Pol I I Iプロモーターである、または前記第1のバーコードを含む第1の核酸に作動可能に連結され

50

た前記プロモーターが、RNA Pol IIプロモーターであり、前記第2のバーコードを含む第2の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol IIプロモーターである、請求項11に記載の方法またはライブラリ。

【請求項13】

各RNA Pol IIプロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター(hSyn1)、トランスサイレチンプロモーター(TTR)、サイトケラチン18、サイトケラチン19、unc-45ミオシンシャペロンB(unc45b)プロモーター、心筋型トロポニンT(cTnT)プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質(MBP)プロモーター、およびメチルCpG結合タンパク質2(Mecp2)プロモーターからなる群から独立して選択される、ならびに/または各RNA Pol IIIプロモーターが、U6プロモーター、H1プロモーターおよび7SKプロモーターからなる群から独立して選択される、請求項12に記載の方法またはライブラリ。

【請求項14】

前記所望の特徴が、細胞または組織の向性の増強である、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法または請求項4もしくは5に記載のライブラリ。

【請求項15】

(i)前記AAV血清型が、AAV1であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置590に挿入されるか、
 (ii)前記AAV血清型が、AAV6であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置454もしくは590に挿入されるか、
 (iii)前記AAV血清型が、AAV2であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置588に挿入されるか、
 (iv)前記AAV血清型が、AAV3Bであり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置589に挿入されるか、
 (v)前記AAV血清型が、AAV5であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置578に挿入されるか、
 (vi)前記AAV血清型が、AAV8であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置591に挿入されるか、または
 (vii)前記AAV血清型が、AAV9であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置266、455もしくは589に挿入され、
 前記位置が、前記AAV血清型におけるVP1の番号付けに対応する、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法または請求項4もしくは5に記載のライブラリ。

【請求項16】

前記局在化シグナルが、核局在化シグナル(NLS)、核エンベロープ結合ドメイン、またはヒストン結合ドメインである、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法または請求項4もしくは5に記載のライブラリ。

【請求項17】

AAVバリエーションであって、
 a) AAVバリエーションカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記AAVバリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸配列と、
 b) 前記a)のAAVバリエーションカプシドタンパク質中のペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の1つ以上のサイレント変異、
 c) 局在化シグナルをコードする核酸、
 d) バーコードを含む核酸、および
 e) レポータータンパク質をコードする核酸のうち1つ以上とを含む、AAVバリエーション。

【請求項18】

AAVバリエーションであって、

- a) AAVバリエントカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記AAVバリエントカプシドタンパク質と、
 b) ペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の前記a)のAAVバリエントカプシドタンパク質をコードする核酸中の1つ以上のサイレント変異、
 c) 局在化シグナルをコードする核酸、
 d) バーコードを含む核酸、および
 e) レポータータンパク質をコードする核酸のうちの1つ以上とを含む、AAVバリエント。

【請求項19】

前記バリエントが、第1のバーコードを含む第1の核酸と、第2のバーコードを含む第2の核酸とを含み、必要に応じて、前記第1のバーコードを含む第1の核酸と、前記第2のバーコードを含む第2の核酸とが異なっている、請求項17~18のいずれか一項に記載のバリエント。 10

【請求項20】

前記第1のバーコード配列を含む第1の核酸が、配列番号111~154の配列のうちのいずれか1つから選択される配列を含む、および/または前記第2のバーコード配列を含む第2の核酸が、配列番号155~198の配列のうちのいずれか1つから選択される配列を含む、請求項19に記載のバリエント。

【請求項21】

前記第1のバーコードを含む第1の核酸および前記第2のバーコードを含む第2の核酸の各々が独立して、プロモーターに作動可能に連結されており、必要に応じて、前記第1のバーコードを含む第1の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第2のバーコードを含む第2の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol I I IプロモーターもしくはRNA Pol I I Iプロモーターである、または前記第1のバーコードを含む第1の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol I I Iプロモーターに作動可能に連結されており、前記第2のバーコードを含む第2の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol I I Iプロモーターである、請求項19に記載のバリエント。 20

【請求項22】

前記RNA Pol I I Iプロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター(hSyn1)、トランスサイレチンプロモーター(TTR)、サイトケラチン18、サイトケラチン19、unc-45ミオシンシャペロンB(unc45b)プロモーター、心筋型トロポニンT(cTnT)プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質(MBP)プロモーター、およびメチルCpG結合タンパク質2(Mecp2)プロモーターからなる群から選択される、ならびに/または前記RNA Pol I I Iプロモーターが、U6プロモーター、H1プロモーターおよび7SKプロモーターからなる群から選択される、請求項21に記載のバリエント。 30

【請求項23】

前記AAVバリエントカプシドタンパク質をコードする核酸、および前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および/または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、互いに任意の順序で連結されている、請求項17~18のいずれか一項に記載のバリエント。 40

【請求項24】

前記ペプチドが、配列番号1~32のうちのいずれか1つまたは配列番号68~110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、請求項17~18のいずれか一項に記載のバリエント。

【請求項25】

前記ペプチドが、配列番号90~110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、請求項24に記載のバリエント。

【請求項26】

核酸分子であって、

a) AAVバリエントカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記AAVバリエントカプシドタンパク質をコードする核酸配列と、

b) 前記バリエントカプシドタンパク質の前記超可変および/または表面露出ループ中のペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の1つ以上のサイレント変異を含む前記バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸配列、

c) 局在化シグナルをコードする核酸配列、

d) バーコードを含む核酸配列、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸配列のうちの1つ以上とを含む、核酸分子 10

【請求項27】

導入遺伝子を標的細胞または組織に送達するための、請求項17~18のいずれか一項に記載のAAVバリエントを含む組成物。

【請求項28】

配列番号1~32または68~110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列の少なくとも4個の連続したアミノ酸を含むペプチドをコードする核酸分子を含むAAVベクター。

【請求項29】

前記核酸が、配列番号90~110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含むペプチドをコードする、請求項28に記載のAAVベクター。 20

【請求項30】

配列番号1~32または68~110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

【請求項31】

配列番号90~配列番号110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

【請求項32】

請求項30または31に記載のペプチドをコードする核酸分子。

【請求項33】

配列番号1~32または68~110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列の少なくとも4個の連続したアミノ酸を含むペプチドを含む、カプシドタンパク質。 30

【請求項34】

前記ペプチドが、配列番号90~配列番号110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、請求項33に記載のカプシドタンパク質。

【請求項35】

請求項33または34に記載のカプシドタンパク質をコードする核酸分子。

【請求項36】

核酸を対象の標的細胞または組織に送達するための組成物であって、請求項28または29に記載のAAVベクターを含む、組成物。 40

【請求項37】

請求項17~18のいずれか一項に記載のバリエントと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項38】

請求項33または34に記載のカプシドタンパク質であって、前記ペプチドが、

(i) AAV1カプシドタンパク質のアミノ酸位置590、

(ii) AAV6カプシドタンパク質のアミノ酸位置454もしくは590、

(iii) AAV2カプシドタンパク質のアミノ酸位置588、

(iv) AAV3Bカプシドタンパク質のアミノ酸位置589、

(v) AAV5カプシドタンパク質のアミノ酸位置578、 50

(v i) A A V 8 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1、または

(v i) A A V 9 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6、4 5 5、もしくは 5 8 9 に挿入され、

前記位置が、前記 A A V 血清型における V P 1 の番号付けに対応する、カプシドタンパク質。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 7 9 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 7 9 4】

4 3 5 . 実施形態 4 0 1 ~ 4 3 4 のいずれか 1 つに記載のカプシドタンパク質をコードする核酸分子。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

天然 A A V 血清型と比較して所望の特徴を有する A A V カプシドバリエーションを特定する方法であって、

(i) 細胞、細胞株、または組織を、A A V バリエーションのライブラリと接触させることであって、前記ライブラリの各メンバーが、

a) A A V バリエーションカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸と

b) 前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質中のペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうちの 1 つ以上とを含む、接触させることと、

(i i) 前記ライブラリ中の前記 A A V バリエーションを、前記細胞、細胞株、または組織へ形質導入させることと、

(i i i) 前記細胞、細胞株、または組織から前記 A A V バリエーションを回収することと、

(i v) 前記所望の特徴を有する前記 A A V カプシドバリエーションを特定することと、を含む、方法。

(項目 2)

天然 A A V 血清型と比較して所望の特徴を有する A A V カプシドバリエーションを特定する方法であって、

(i) 細胞、細胞株、または組織を、A A V バリエーションのライブラリと接触させることであって、前記ライブラリの各メンバーが、

a) A A V バリエーションカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質と、

b) ペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸中の 1 つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうちの 1 つ以上とを含む、接触させることと、

(i i) 前記ライブラリ中の前記 A A V バリエーションを、前記細胞、細胞株、または組織へ形質導入させることと、

(i i i) 前記細胞、細胞株、または組織から前記 A A V バリエーションを回収することと、

(i v) 前記所望の特徴を有する前記 A A V カプシドバリエーションを特定することと、を

10

20

30

40

50

含む、方法。

(項目 3)

前記ライブラリの各メンバーが、前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質中の前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記ライブラリの各メンバーが、前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸中の 1 つ以上のサイレント変異を含む、項目 2 に記載の方法。

(項目 5)

前記ライブラリの各メンバーが、局在化シグナルをコードする核酸を含む、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記ライブラリの各メンバーが、バーコードを含む核酸を含む、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記ライブラリの各メンバーが、レポータータンパク質をコードする核酸を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、および前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、別個の核酸分子中に位置する、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、1 つの核酸分子中に位置する、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、および前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、互いに任意の順序で連結されている、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記ライブラリの各メンバーが、5' I T R 配列と、前記バーコードを含む核酸と、前記レポータータンパク質をコードする核酸と、前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸と、3' I T R 配列とを、その順序で含む、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記 A A V バリエーションのライブラリが、2 つ以上の A A V 血清型に由来する A A V バリエーションカプシドタンパク質を含む、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記 A A V バリエーションのライブラリの前記 A A V 血清型が、A A V 1、A A V 2、A A V 3 B、A A V 5、A A V 6、A A V 8、A A V 9、A A V 3、A A V 4、A A V 7、A A V 11、A A V r h 10、A A V r h 39、および A A V r h 74 のうちの 1 つ以上から選択される、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記レポータータンパク質をコードする核酸および前記 A A V バリエーションカプシドをコードする核酸が、それぞれ独立して、プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記所望の特徴が、細胞または組織の向性の増強である、項目 1 ~ 14 のいずれか一項

10

20

30

40

50

に記載の方法。

(項目 16)

天然 AAV 血清型と比較して所望の特徴を有する AAV カプシドバリエーションを特定する方法であって、

(i) ペプチドをコードする複数の核酸を、AAV カプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループをコードする核酸の集合体に挿入し、AAV バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸のライブラリを作成することと、

(ii) 前記ライブラリ中の AAV バリエーションカプシドタンパク質をコードする各核酸を、

(a) バーコードを含む核酸、

(b) レポータータンパク質をコードする核酸、および

(c) 局在化シグナルをコードする核酸のうちの 1 つ以上に連結することと、

(iii) アデノウイルスヘルパーおよび AAV rep 機能を trans で提供することによって、プロデューサー細胞中で AAV バリエーションのライブラリを製造することと

—

(iv) 前記 AAV バリエーションのライブラリを精製することと、

(v) 細胞、細胞株、または組織を、前記 AAV バリエーションのライブラリと接触させることと、

(vi) 標的細胞、細胞株、または組織から前記 AAV バリエーションを回収することと、

(vii) 前記所望の特徴を有する前記 AAV カプシドバリエーションを特定することと、
を含む、方法。

(項目 17)

前記ライブラリ中の AAV バリエーションカプシドタンパク質をコードする各核酸が、バーコードを含む核酸に連結されている、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記ライブラリの各メンバーが、第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸と、第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸とを含む、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸と、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸とが異なっている、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸が、配列番号 111 ~ 154 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 18 または 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸が、配列番号 111 ~ 154 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 18 または 19 に記載の方法。

(項目 22)

前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸が、配列番号 155 ~ 198 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 18 または 19 に記載の方法。

(項目 23)

前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸が、配列番号 155 ~ 198 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 18 または 19 に記載の方法。

(項目 24)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸および前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸の各々が独立して、プロモーターに作動可能に連結されている、項目 18 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol II プロモーターである、項目 24 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 6)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第 2 のバーコードを含む核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol III プロモーターである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol II プロモーターであり、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol III プロモーターである、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 8)

各 RNA Pol II プロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター (hSyn1)、トランスサイレチンプロモーター (TTR)、サイトケラチン 18、サイトケラチン 19、unc-45 ミオシンシャペロン B (unc45b) プロモーター、心筋型トロポニン T (cTnT) プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) プロモーター、およびメチル CpG 結合タンパク質 2 (MeCP2) プロモーターからなる群から独立して選択される、項目 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

各 RNA Pol III プロモーターが、U6 プロモーター、H1 プロモーターおよび 7SK プロモーターからなる群から独立して選択される、項目 2 6 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記ライブラリ中の AAV バリエントカプシドタンパク質をコードする各核酸が、レポータータンパク質をコードする核酸に連結されている、項目 1 6 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記ライブラリ中の AAV バリエントカプシドタンパク質をコードする各核酸が、局在化シグナルをコードする核酸に連結されている、項目 1 6 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

AAV バリエントカプシドタンパク質をコードする各核酸が、前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異をさらに含む、項目 1 6 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

ステップ (iv) が、2 つ以上の AAV 血清型に基づいてバリエント AAV のライブラリを組み合わせて、単一のプールを生成することをさらに含む、項目 1 6 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 4)

AAV カプシドタンパク質の超可変および / または表面露出ループをコードする前記核酸配列の集合体が、2 つ以上の AAV 血清型に由来する配列を含む、項目 1 6 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記 AAV 血清型が、AAV1、AAV2、AAV3B、AAV5、AAV6、AAV8、AAV9、AAV3、AAV4、AAV7、AAV11、AAVrh10、AAVrh39、および AAVrh74 のうちの 1 つ以上から選択される、項目 1 6 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記ヘルパー機能が、E2A、E4、VA、E1A、および E1B のうちの 1 つ以上を含む、項目 1 6 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

10

20

30

40

50

前記 A A V rep 機能が、rep 7 8、rep 6 8、rep 5 2、および rep 4 0 遺伝子を含む、項目 1 6 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記 rep 7 8 および / または rep 6 8 遺伝子の開始コドンが、A C G から A T G に 変更される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記プロデューサー細胞が、H E K 2 9 3 細胞である、項目 1 6 ~ 3 8 のいずれか一項 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、前記バーコードを含む核 酸、前記レポータータンパク質をコードする核酸、および / または局在化シグナルをコー ドする核酸が、互いに任意の順序で連結されている、項目 1 6 ~ 3 9 のいずれか一項に記 載の方法。 10

(項目 4 1)

前記ライブラリの各メンバーが、5 ' I T R 配列と、前記バーコードを含む核酸と、前 記レポータータンパク質をコードする核酸と、前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質 をコードする核酸と、3 ' I T R 配列とを、その順序で含む、項目 1 6 ~ 4 0 のいずれか 一項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記レポータータンパク質をコードする核酸および前記 A A V バリエーションカプシドをコ ードする核酸が、それぞれ独立して、プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。 20

(項目 4 3)

前記所望の特徴が、細胞または組織の向性の増強である、項目 1 6 ~ 4 2 のいずれか一 項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記ペプチドが、4 ~ 1 5 アミノ酸の長さを有する、項目 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記 載の方法。

(項目 4 5)

前記ペプチドが、6 ~ 1 5 アミノ酸の長さを有する、項目 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記 載の方法。 30

(項目 4 6)

前記ペプチドが、7、1 0、または 1 5 アミノ酸の長さを有する、項目 4 5 に記載の方 法。

(項目 4 7)

前記ペプチドが、7 アミノ酸の長さを有する、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の V R - I、V R - I I、V R - I I I、V R - I V、V R - V、V R - V I、V R - V I I、V R - V I I I および V R - I X 領域 からなる群から選択される領域に挿入される、項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法 40

(項目 4 9)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記 V R - I に挿入される、項目 4 8 に記 載の方法。

(項目 5 0)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記 V R - I V に挿入される、項目 4 8 に 記載の方法。

(項目 5 1)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記 V R - V I I I に挿入される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記ペプチドが、カプシドタンパク質 V P 1、V P 2、または V P 3 に挿入される、項目 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸残基 4 5 0 ~ 6 0 0 の間の位置に挿入される、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

(i) 前記 A A V 血清型が、A A V 1 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入されるか、

(i i) 前記 A A V 血清型が、A A V 6 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 もしくは 5 9 0 に挿入されるか、

(i i i) 前記 A A V 血清型が、A A V 2 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入されるか、

(i v) 前記 A A V 血清型が、A A V 3 B であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入されるか、

(v) 前記 A A V 血清型が、A A V 5 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入されるか、

(v i) 前記 A A V 血清型が、A A V 8 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入されるか、または

(v i i) 前記 A A V 血清型が、A A V 9 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6、4 5 5 もしくは 5 8 9 に挿入され、

前記位置が、前記 A A V 血清型における V P 1 の番号付けに対応する、項目 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質である、項目 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記レポータータンパク質が、E G F P、m C h e r r y、m C l o v e r 3、m R u b y 3、m A p p l e、i R F P、t d T o m a t o、m V e n u s、Y F P、R F P、ホタルルシフェラーゼ、およびナノルシフェラーゼからなる群から選択される、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記 A A V バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸が、p 4 0 プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記レポータータンパク質をコードする核酸が、細胞型および / または組織特異的プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記細胞型および / または組織特異的プロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター (h S y n 1)、トランスサイレチンプロモーター (T T R)、サイトケラチン 1 8、サイトケラチン 1 9、u n c - 4 5 ミオシンシャベロン B (u n c 4 5 b) プロモーター、心筋型トロポニン T (c T n T) プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P) プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P) プロモーター、およびメチル C p G 結合タンパク質 2 (M e c p 2) プロモーターからなる群から選択される、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記細胞型および / または組織特異的プロモーターが、前記 h S y n 1 プロモーターである、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記細胞型および / または組織特異的プロモーターが、前記 T T R プロモーターである

10

20

30

40

50

項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記レポータータンパク質が、前記局在化シグナルに融合される、項目 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記局在化シグナルが、N 末端、C 末端、または N 末端および C 末端の両方で前記レポータータンパク質に融合される、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記局在化シグナルが、核局在化シグナル (N L S)、核エンベロップ結合ドメイン、またはヒストン結合ドメインである、項目 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記 N L S が、S V 4 0 N L S である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記核エンベロップ結合ドメインが、K A S H ドメインである、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記ヒストン結合ドメインが、H 2 B である、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記バーコードを含む核酸が、5 ~ 1 8 ヌクレオチド長である、項目 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 9)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 1 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 1 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 1)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 1 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 1 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 3)

前記所望の特徴を有する前記 A A V カプシドバリエーションが、関連する 1 つ以上のバーコードの配列決定によって特定される、項目 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 4)

前記所望の特徴を有する前記 A A V カプシドバリエーションが、A A V ゲノムの精製および配列決定によって特定される、項目 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 5)

前記細胞、細胞株または組織が、C N S、心臓、肺、気管、食道、筋肉、骨、軟骨、胃、膵臓、腸、肝臓、膀胱、腎臓、尿管、尿道、子宮、卵管、卵巣、精巣、前立腺、眼、血液、リンパ、および口腔粘膜からなる群から選択される、項目 1 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 6)

前記細胞が、ニューロン、グリア細胞、アストロサイト、オリゴデンドログリア、ミクログリア、シュワン細胞、上皮細胞、肝細胞、星細胞脂肪摂取細胞、クッパー細胞、肝臓内皮細胞、上皮細胞、心筋細胞、平滑筋細胞、T 細胞、B 細胞、造血幹細胞、および胚性幹細胞から選択される、項目 1 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 7)

A A V バリエーションのライブラリであって、前記ライブラリの各メンバーが、

a) A A V バリエーションカプシドタンパク質の超可変および / または表面露出ループに挿

10

20

30

40

50

入されたペプチドを含む前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸配列と、

b) 前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質中のペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうちの 1 つ以上とを含む、A A V バリエーションのライブラリ。

(項目 7 8)

A A V バリエーションのライブラリであって、前記ライブラリの各メンバーが、

a) A A V バリエーションカプシドタンパク質の超可変および / または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質と、

b) ペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の a) の前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸中の 1 つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうちの 1 つ以上とを含む、A A V バリエーションのライブラリ。

(項目 7 9)

前記ライブラリの各メンバーが、前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質中の前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異を含む、項目 7 7 に記載のライブラリ。

(項目 8 0)

前記ライブラリの各メンバーが、前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸中の 1 つ以上のサイレント変異を含む、項目 7 8 に記載のライブラリ。

(項目 8 1)

前記ライブラリの各メンバーが、局在化シグナルをコードする核酸を含む、項目 7 7 ~ 8 0 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 8 2)

前記ライブラリの各メンバーが、バーコードを含む核酸を含む、項目 7 7 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 8 3)

前記ライブラリの各メンバーが、第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸と、第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸とを含む、項目 7 7 ~ 8 2 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 8 4)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸と、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸とが異なっている、項目 8 3 に記載のライブラリ。

(項目 8 5)

前記第 1 のバーコード配列を含む第 1 の核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 8 4 に記載のライブラリ。

(項目 8 6)

前記第 1 のバーコード配列を含む第 1 の核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 8 4 に記載のライブラリ。

(項目 8 7)

前記第 2 のバーコード配列を含む第 2 の核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 8 4 に記載のライブラリ。

(項目 8 8)

前記第 2 のバーコード配列を含む第 2 の核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 8 4 に記載のライブラリ。

10

20

30

40

50

(項目 8 9)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸および前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸の各々が独立して、プロモーターに作動可能に連結されている、項目 8 3 ~ 8 8 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 9 0)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol II プロモーターである、項目 8 9 に記載のライブラリ。

(項目 9 1)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol III プロモーターである、項目 8 9 に記載のライブラリ。

(項目 9 2)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol II プロモーターに作動可能に連結されており、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol III プロモーターである、項目 8 9 に記載のライブラリ。

(項目 9 3)

前記 RNA Pol II プロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター (hSyn1)、トランスサイレチンプロモーター (TTR)、サイトケラチン 18、サイトケラチン 19、unc-45 ミオシンシャペロン B (unc45b) プロモーター、心筋型トロポニン T (cTnT) プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) プロモーター、およびメチル CpG 結合タンパク質 2 (MeCP2) プロモーターからなる群から選択される、項目 9 0 ~ 9 1 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 9 4)

前記 RNA Pol III プロモーターが、U6 プロモーター、H1 プロモーターおよび 7SK プロモーターからなる群から選択される、項目 9 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 9 5)

前記ライブラリの各メンバーが、レポータータンパク質をコードする核酸を含む、項目 7 7 ~ 9 4 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 9 6)

前記 AA V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、および前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、別個の核酸分子中に位置する、項目 7 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 9 7)

前記 AA V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、1 つの核酸分子中に位置する、項目 7 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 9 8)

前記 AA V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、および前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、互いに任意の順序で連結されている、項目 9 7 に記載のライブラリ。

(項目 9 9)

10

20

30

40

50

前記ライブラリの各メンバーが、5' I T R 配列と、前記バーコードを含む核酸と、前記レポータータンパク質をコードする核酸と、前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸と、3' I T R 配列とを、その順序で含む、項目 97 に記載のライブラリ。

(項目 100)

前記 A A V バリエーションが、A A V 1、A A V 2、A A V 3 B、A A V 5、A A V 6、A A V 8、A A V 9、A A V 3、A A V 4、A A V 7、A A V 11、A A V r h 10、A A V r h 39、および A A V r h 74 のうちの 1 つ以上に由来する、項目 77 ~ 99 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 101)

前記 A A V バリエーションのライブラリが、2 つ以上の A A V 血清型に由来する A A V バリエーションカプシドタンパク質を含む、項目 100 に記載のライブラリ。

(項目 102)

前記ペプチドが、4 ~ 15 アミノ酸の長さを有する、項目 77 ~ 101 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 103)

前記ペプチドが、6 ~ 15 アミノ酸の長さを有する、項目 102 に記載のライブラリ。

(項目 104)

前記ペプチドが、7、10、または 15 アミノ酸の長さを有する、項目 103 に記載のライブラリ。

(項目 105)

前記ペプチドが、7 アミノ酸の長さを有する、項目 104 に記載のライブラリ。

(項目 106)

前記ペプチドが、配列番号 1 ~ 32 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含む、項目 77 ~ 105 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 107)

前記ペプチドが、配列番号 1 ~ 32 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 106 に記載のライブラリ。

(項目 108)

前記ペプチドが、配列番号 68 ~ 110 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含む、項目 77 ~ 106 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 109)

前記ペプチドが、配列番号 68 ~ 110 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 108 に記載のライブラリ。

(項目 110)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の V R - I、V R - I I、V R - I I I、V R - I V、V R - V、V R - V I、V R - V I I、V R - V I I I および V R - I X 領域からなる群から選択される領域に挿入される、項目 77 ~ 109 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 111)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記 V R - I に挿入される、項目 110 に記載のライブラリ。

(項目 112)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記 V R - I V に挿入される、項目 110 に記載のライブラリ。

(項目 113)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記 V R - V I I I に挿入される、項目 110 に記載のライブラリ。

10

20

30

40

50

(項目 1 1 4)

前記ペプチドが、カプシドタンパク質 V P 1、V P 2、または V P 3 に挿入される、項目 7 7 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 1 5)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸残基 4 5 0 ~ 6 0 0 の間の位置に挿入される、項目 7 7 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 1 6)

(i) 前記 A A V 血清型が、A A V 1 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入されるか、

(i i) 前記 A A V 血清型が、A A V 6 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 もしくは 5 9 0 に挿入されるか、

(i i i) 前記 A A V 血清型が、A A V 2 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入されるか、

(i v) 前記 A A V 血清型が、A A V 3 B であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入されるか、

(v) 前記 A A V 血清型が、A A V 5 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入されるか、

(v i) 前記 A A V 血清型が、A A V 8 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入されるか、または

(v i i) 前記 A A V 血清型が、A A V 9 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6、4 5 5 もしくは 5 8 9 に挿入され、

前記位置が、前記 A A V 血清型における V P 1 の番号付けに対応する、項目 7 7 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 1 7)

前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質である、項目 7 7 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 1 8)

前記レポータータンパク質が、E G F P、m C h e r r y、m C l o v e r 3、m R u b y 3、m A p p l e、i R F P、t d T o m a t o、m V e n u s、Y F P、R F P、ホタルルシフェラーゼ、およびナノルシフェラーゼからなる群から選択される、項目 1 1 7 に記載のライブラリ。

(項目 1 1 9)

前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸が、p 4 0 プロモーターに作動可能に連結されている、項目 7 7 ~ 1 1 8 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 2 0)

前記レポータータンパク質をコードする核酸が、細胞型および/または組織特異的プロモーターに作動可能に連結されている、項目 7 7 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 2 1)

前記細胞型および/または組織特異的プロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター (h S y n 1)、トランスサイレチンプロモーター (T T R)、サイトケラチン 1 8、サイトケラチン 1 9、u n c - 4 5 ミオシンシャペロン B (u n c 4 5 b) プロモーター、心筋型トロポニン T (c T n T) プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P) プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質 (M B P) プロモーター、およびメチル C p G 結合タンパク質 2 (M e c p 2) プロモーターからなる群から選択される、項目 1 2 0 に記載のライブラリ。

(項目 1 2 2)

前記細胞型および/または組織特異的プロモーターが、前記 h S y n 1 プロモーターである、項目 1 2 1 に記載のライブラリ。

(項目 1 2 3)

10

20

30

40

50

前記細胞型および/または組織特異的プロモーターが、前記 T T R プロモーターである、項目 1 2 1 に記載のライブラリ。

(項目 1 2 4)

前記レポータータンパク質が、前記局在化シグナルに融合される、項目 7 7 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 2 5)

前記局在化シグナルが、N 末端、C 末端、または N 末端および C 末端の両方で前記レポータータンパク質に融合される、項目 1 2 4 に記載のライブラリ。

(項目 1 2 6)

前記局在化シグナルが、核局在化シグナル (N L S)、核エンベロップ結合ドメイン、またはヒストン結合ドメインである、項目 7 7 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 2 7)

前記 N L S が、S V 4 0 N L S である、項目 1 2 6 に記載のライブラリ。

(項目 1 2 8)

前記核エンベロップ結合ドメインが、K A S H ドメインである、項目 1 2 6 に記載のライブラリ。

(項目 1 2 9)

前記ヒストン結合ドメインが、H 2 B である、項目 1 2 6 に記載のライブラリ。

(項目 1 3 0)

前記バーコードを含む核酸が、5 ~ 1 8 ヌクレオチド長である、項目 7 7 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 3 1)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 7 7 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 3 2)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 7 7 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 3 3)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 7 7 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 3 4)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される、項目 7 7 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 1 3 5)

A A V バリエーションであって、

a) A A V バリエーションカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸配列と、

b) 前記 a) の A A V バリエーションカプシドタンパク質中のペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうちの 1 つ以上とを含む、A A V バリエーション。

(項目 1 3 6)

A A V バリエーションであって、

a) A A V バリエーションカプシドタンパク質の超可変および/または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質と、

b) ペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の前記 a) の A A V バリエーションカプシドタ

10

20

30

40

50

ンパク質をコードする核酸中の1つ以上のサイレント変異、

c) 局在化シグナルをコードする核酸、

d) バーコードを含む核酸、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸のうち1つ以上とを含む、AAVバリエーション。

(項目137)

前記バリエーションが、前記a)のAAVバリエーションカプシドタンパク質中の前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の1つ以上のサイレント変異を含む、項目135に記載のバリエーション。

(項目138)

前記バリエーションが、前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の前記a)のAAVバリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸中の1つ以上のサイレント変異を含む、項目136に記載のバリエーション。

(項目139)

前記バリエーションが、局在化シグナルをコードする核酸を含む、項目135～136のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目140)

前記バリエーションが、バーコードを含む核酸を含む、項目135～139のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目141)

前記バリエーションが、第1のバーコードを含む第1の核酸と、第2のバーコードを含む第2の核酸とを含む、項目138～139のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目142)

前記第1のバーコードを含む第1の核酸と、前記第2のバーコードを含む第2の核酸とが異なっている、項目141に記載のバリエーション。

(項目143)

前記第1のバーコード配列を含む第1の核酸が、配列番号111～154の配列のうちいずれか1つから選択される配列を含む、項目142に記載のバリエーション。

(項目144)

前記第1のバーコード配列を含む第1の核酸が、配列番号111～154の配列のうちいずれか1つから選択される、項目142に記載のバリエーション。

(項目145)

前記第2のバーコード配列を含む第2の核酸が、配列番号155～198の配列のうちいずれか1つから選択される配列を含む、項目142に記載のバリエーション。

(項目146)

前記第2のバーコード配列を含む第2の核酸が、配列番号155～198の配列のうちいずれか1つから選択される、項目142に記載のバリエーション。

(項目147)

前記第1のバーコードを含む第1の核酸および前記第2のバーコードを含む第2の核酸の各々が独立して、プロモーターに作動可能に連結されている、項目142～146のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目148)

前記第1のバーコードを含む第1の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第2のバーコードを含む第2の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol IIプロモーターである、項目147に記載のバリエーション。

(項目149)

前記第1のバーコードを含む第1の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第2のバーコードを含む第2の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol IIIプロモーターである、項目147に記載のバリエ

10

20

30

40

50

アント。

(項目 1 5 0)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol I I プロモーターに作動可能に連結されており、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol I I I プロモーターである、項目 1 4 7 に記載のバリエーション。

(項目 1 5 1)

前記 RNA Pol I I プロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター (hSyn1)、トランスサイレチンプロモーター (TTR)、サイトケラチン 1 8、サイトケラチン 1 9、unc-45 ミオシンシャペロン B (unc45b) プロモーター、心筋型トロポニン T (cTnT) プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) プロモーター、およびメチル CpG 結合タンパク質 2 (Mecp2) プロモーターからなる群から選択される、項目 1 4 8 ~ 1 5 0 のいずれか一項に記載のバリエーション。

10

(項目 1 5 2)

前記 RNA Pol I I I プロモーターが、U6 プロモーター、H1 プロモーターおよび 7SK プロモーターからなる群から選択される、項目 1 4 9 ~ 1 5 1 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 5 3)

前記バリエーションが、レポータータンパク質をコードする核酸を含む、項目 1 3 5 ~ 1 5 2 のいずれか一項に記載のバリエーション。

20

(項目 1 5 4)

前記 AAV バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、および前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、別個の核酸分子中に位置する、項目 1 3 5 ~ 1 5 3 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 5 5)

前記 AAV バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、1 つの核酸分子中に位置する、項目 1 3 5 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載のバリエーション。

30

(項目 1 5 6)

前記 AAV バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸、および前記局在化シグナルをコードする核酸、前記バーコードを含む核酸、および / または前記レポータータンパク質をコードする核酸が、互いに任意の順序で連結されている、項目 1 5 5 に記載のバリエーション。

(項目 1 5 7)

前記バリエーションが、5' ITR 配列と、前記バーコードを含む核酸と、前記レポータータンパク質をコードする核酸と、前記 AAV バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸と、3' ITR 配列とを、その順序で含む、項目 1 5 6 に記載のバリエーション。

40

(項目 1 5 8)

前記 AAV バリエーションが、AAV1、AAV2、AAV3B、AAV5、AAV6、AAV8、AAV9、AAV3、AAV4、AAV7、AAV11、AAVrh10、AAVrh39、および AAVrh74 からなる群に由来する、項目 1 3 5 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 5 9)

前記ペプチドが、4 ~ 1 5 アミノ酸の長さを有する、項目 1 3 5 ~ 1 5 8 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 6 0)

前記ペプチドが、6 ~ 1 5 アミノ酸の長さを有する、項目 1 5 9 に記載のバリエーション。

50

(項目 1 6 1)

前記ペプチドが、7、10、または15アミノ酸の長さを有する、項目160に記載のバリエーション。

(項目 1 6 2)

前記ペプチドが、7アミノ酸の長さを有する、項目161に記載のバリエーション。

(項目 1 6 3)

挿入されたペプチドが、配列番号1～32のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列の少なくとも4個の連続したアミノ酸を含む、項目135～162のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 6 4)

前記ペプチドが、配列番号1～32のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、項目163に記載のバリエーション。

(項目 1 6 5)

挿入されたペプチドが、配列番号68～110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列の少なくとも4個の連続したアミノ酸を含む、項目135～162のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 6 6)

前記ペプチドが、配列番号68～110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、項目165に記載のバリエーション。

(項目 1 6 7)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のVR-I、VR-II、VR-III、VR-IV、VR-V、VR-VI、VR-VII、VR-VIIIおよびVR-IX領域からなる群から選択される領域に挿入される、項目135～166のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 6 8)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記VR-Iに挿入される、項目167に記載のバリエーション。

(項目 1 6 9)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質の前記VR-IVに挿入される、項目167に記載のバリエーション。

(項目 1 7 0)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のVR-VIIIに挿入される、項目168に記載のバリエーション。

(項目 1 7 1)

前記ペプチドが、カプシドタンパク質VP1、VP2、またはVP3に挿入される、項目135～170のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 7 2)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸残基450～600の間の位置に挿入される、項目135～171のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 7 3)

(i) 前記AAV血清型が、AAV1であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置590に挿入されるか、

(ii) 前記AAV血清型が、AAV6であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置454もしくは590に挿入されるか、

(iii) 前記AAV血清型が、AAV2であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置588に挿入されるか、

(iv) 前記AAV血清型が、AAV3Bであり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置589に挿入されるか、

(v) 前記AAV血清型が、AAV5であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置578に挿入されるか、

10

20

30

40

50

(v i) 前記 A A V 血清型が、 A A V 8 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入されるか、または

(v i i) 前記 A A V 血清型が、 A A V 9 であり、前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6、4 5 5 もしくは 5 8 9 に挿入され、前記位置が、前記 A A V 血清型における V P 1 の番号付けに対応する、項目 1 3 5 ~ 1 7 2 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 7 4)

前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質である、項目 1 3 5 ~ 1 7 3 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 7 5)

前記レポータータンパク質が、EGFP、mCherry、mClover3、mRuby3、mApple、iRFP、tdTomato、mVenus、YFP、RFP、ホタルルシフェラーゼ、およびナノルシフェラーゼからなる群から選択される、項目 1 7 4 に記載のバリエーション。

(項目 1 7 6)

前記 A A V バリエーションカプシドタンパク質をコードする核酸が、p40 プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 3 5 ~ 1 7 5 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 7 7)

前記レポータータンパク質をコードする核酸が、細胞型および/または組織特異的プロモーターに作動可能に連結されている、項目 1 3 8 ~ 1 7 6 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 7 8)

前記細胞型および/または組織特異的プロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター (hSyn1)、トランスサイレチンプロモーター (TTR)、サイトケラチン 1 8、サイトケラチン 1 9、unc-45 ミオシンシャペロン B (unc45b) プロモーター、心筋型トロポニン T (cTnT) プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) プロモーター、およびメチル CpG 結合タンパク質 2 (Mecp2) プロモーターからなる群から選択される、項目 1 7 7 に記載のバリエーション。

(項目 1 7 9)

前記細胞型および/または組織特異的プロモーターが、前記 hSyn1 プロモーターである、項目 1 7 8 に記載のバリエーション。

(項目 1 8 0)

前記細胞型および/または組織特異的プロモーターが、前記 TTR プロモーターである、項目 1 7 8 に記載のバリエーション。

(項目 1 8 1)

前記レポータータンパク質が、前記局在化シグナルに融合される、項目 1 3 5 ~ 1 8 0 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 8 2)

前記局在化シグナルが、N 末端、C 末端、または N 末端および C 末端の両方で前記レポータータンパク質に融合される、項目 1 8 1 に記載のバリエーション。

(項目 1 8 3)

前記局在化シグナルが、核局在化シグナル (NLS)、核エンベロープ結合ドメイン、またはヒストン結合ドメインである、項目 1 3 5 ~ 1 8 2 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 8 4)

前記 NLS が、SV40 NLS である、項目 1 8 3 に記載のバリエーション。

(項目 1 8 5)

前記核エンベロープ結合ドメインが、KASH ドメインである、項目 1 8 3 に記載のバリエーション。

10

20

30

40

50

(項目 1 8 6)

前記ヒストン結合ドメインが、H 2 Bである、項目 1 8 3 に記載のバリエーション。

(項目 1 8 7)

前記バーコードを含む核酸が、5 ~ 1 8ヌクレオチド長である、項目 1 3 5 ~ 1 8 6 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 8 8)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか一つから選択される配列を含む、項目 1 3 5 ~ 1 8 7 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 8 9)

前記バーコード配列を含む核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか一つから選択される、項目 1 8 8 に記載のバリエーション。

10

(項目 1 9 0)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか一つから選択される配列を含む、項目 1 3 5 ~ 1 8 7 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 1 9 1)

前記バーコード配列を含む核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか一つから選択される、項目 1 9 0 に記載のバリエーション。

(項目 1 9 2)

前記 A A V バリエーションが、A A V 1 に由来する、項目 1 3 5 ~ 1 9 1 のいずれか一項に記載のバリエーション。

20

(項目 1 9 3)

前記バリエーションが、配列番号 6 8 ~ 配列番号 7 5 のうちのいずれか一つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 1 9 2 に記載のバリエーション。

(項目 1 9 4)

前記バリエーションが、配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 1 9 2 に記載のバリエーション。

(項目 1 9 5)

前記バリエーションが、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 1 9 2 に記載のバリエーション。

(項目 1 9 6)

前記 A A V バリエーションが、A A V 2 に由来する、項目 1 3 5 ~ 1 9 1 のいずれか一項に記載のバリエーション。

30

(項目 1 9 7)

前記バリエーションが、配列番号 9 0 ~ 配列番号 1 1 0 のうちのいずれか一つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 1 9 6 に記載のバリエーション。

(項目 1 9 8)

前記バリエーションが、配列番号 9 5、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 6、配列番号 9 1 および配列番号 1 0 2 からなる群から選択される配列のうちのいずれか一つを含むペプチドを含む、項目 1 9 6 に記載のバリエーション。

40

(項目 1 9 9)

前記バリエーションが、配列番号 4 ~ 7 のうちのいずれか一つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 1 9 6 に記載のバリエーション。

(項目 2 0 0)

前記 A A V バリエーションが、A A V 3 B に由来する、項目 1 3 5 ~ 1 9 1 のいずれか一項に記載のバリエーション。

(項目 2 0 1)

前記バリエーションが、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 7 6 および配列番号 8 3 からなる群から選択される配列のうちのいずれか一つを含むペプチドを含む、項目 2 0 0 に記載のバリエーション。

50

(項目 2 0 2)

前記バリエントが、配列番号 8 ~ 配列番号 1 1 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 2 0 0 に記載のバリエント。

(項目 2 0 3)

前記 A A V バリエントが、A A V 5 に由来する、項目 1 3 5 ~ 1 9 1 のいずれか一項に記載のバリエント。

(項目 2 0 4)

前記バリエントが、配列番号 2 8 ~ 配列番号 3 2 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 2 0 3 に記載のバリエント。

(項目 2 0 5)

前記 A A V バリエントが、A A V 6 に由来する、項目 1 3 5 ~ 1 9 1 のいずれか一項に記載のバリエント。

(項目 2 0 6)

前記バリエントが、配列番号 1 9 ~ 配列番号 2 7 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 2 0 5 に記載のバリエント

。

(項目 2 0 7)

前記 A A V バリエントが、A A V 9 に由来する、項目 1 3 5 ~ 1 9 1 のいずれか一項に記載のバリエント。

(項目 2 0 8)

前記バリエントが、配列番号 1 2 ~ 配列番号 1 8 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 2 0 7 に記載のバリエント。

(項目 2 0 9)

前記バリエントが、配列番号 8 6 ~ 配列番号 8 9 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、項目 2 0 7 に記載のバリエント。

(項目 2 1 0)

前記バリエントが、配列番号 8 9 の配列を含むペプチドを含む、項目 2 0 7 に記載のバリエント。

(項目 2 1 1)

核酸分子であって、

a) A A V バリエントカプシドタンパク質の超可変および / または表面露出ループに挿入されたペプチドを含む前記 A A V バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸配列と、

b) 前記バリエントカプシドタンパク質の前記超可変および / または表面露出ループ中のペプチド挿入部位に隣接する核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異を含む前記バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸配列、

c) 局在化シグナルをコードする核酸配列、

d) バーコードを含む核酸配列、および

e) レポータータンパク質をコードする核酸配列のうちの 1 つ以上とを含む、核酸分子。

(項目 2 1 2)

前記 A A V バリエントカプシドタンパク質をコードする核酸配列が、前記 a) の A A V バリエントカプシドタンパク質中の前記ペプチド挿入部位に隣接する前記核酸配列中の 1 つ以上のサイレント変異を含む、項目 2 1 1 に記載の核酸分子。

(項目 2 1 3)

前記核酸分子が、局在化シグナルをコードする核酸を含む、項目 2 1 2 に記載の核酸分子。

(項目 2 1 4)

前記核酸分子が、バーコードを含む核酸を含む、項目 2 1 2 に記載の核酸分子。

(項目 2 1 5)

前記核酸分子が、第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸と、第 2 のバーコードを含む第 2

10

20

30

40

50

の核酸とを含む、項目 2 1 1 ~ 2 1 4 に記載の核酸分子。

(項目 2 1 6)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸と、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸とが異なっている、項目 2 1 5 に記載の核酸分子。

(項目 2 1 7)

前記第 1 のバーコード配列を含む第 1 の核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 2 1 6 に記載の核酸分子。

(項目 2 1 8)

前記第 1 のバーコード配列を含む第 1 の核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちいずれか 1 つから選択される、項目 2 1 7 に記載の核酸分子。

(項目 2 1 9)

前記第 2 のバーコード配列を含む第 2 の核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 2 1 6 に記載の核酸分子。

(項目 2 2 0)

前記第 2 のバーコード配列を含む第 2 の核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちいずれか 1 つから選択される、項目 2 1 7 に記載の核酸分子。

(項目 2 2 1)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸および前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸の各々が独立して、プロモーターに作動可能に連結されている、項目 2 1 5 ~ 2 2 0 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 2 2)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol II プロモーターである、項目 2 2 1 に記載の核酸分子。

(項目 2 2 3)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターと、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、それぞれ独立して、RNA Pol III プロモーターである、項目 2 2 1 に記載の核酸分子。

(項目 2 2 4)

前記第 1 のバーコードを含む第 1 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol II プロモーターに作動可能に連結されており、前記第 2 のバーコードを含む第 2 の核酸に作動可能に連結された前記プロモーターが、RNA Pol III プロモーターである、項目 2 2 1 に記載の核酸分子。

(項目 2 2 5)

前記 RNA Pol II プロモーターが、ヒトシナプシンプロモーター (hSyn1)、トランスサイレチンプロモーター (TTR)、サイトケラチン 18、サイトケラチン 19、unc-45 ミオシンシャペロン B (unc45b) プロモーター、心筋型トロポニン T (cTnT) プロモーター、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) プロモーター、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) プロモーター、およびメチル CpG 結合タンパク質 2 (Mecp2) プロモーターからなる群から選択される、項目 2 2 2 ~ 2 2 4 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 2 6)

前記 RNA Pol III プロモーターが、U6 プロモーター、H1 プロモーターおよび 7SK プロモーターからなる群から選択される、項目 2 2 3 ~ 2 2 4 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 2 7)

前記核酸分子が、レポータータンパク質をコードする核酸を含む、項目 2 1 1 ~ 2 2 6 のいずれか一項に記載の核酸分子。

10

20

30

40

50

(項目 2 2 8)

前記 A A V バリエーションが、A A V 1、A A V 2、A A V 3 B、A A V 5、A A V 6、A A V 8、A A V 9、A A V 3、A A V 4、A A V 7、A A V 1 1、A A V r h 1 0、A A V r h 3 9、および A A V r h 7 4 のうちの 1 つ以上に由来する、項目 2 1 1 ~ 2 2 7 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 2 9)

前記挿入されたペプチドが、4 ~ 1 5 アミノ酸の長さを有する、項目 2 1 1 ~ 2 2 8 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 3 0)

前記挿入されたペプチドが、配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含む、項目 2 2 9 に記載の核酸分子。

10

(項目 2 3 1)

前記挿入されたペプチドが、配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含む、項目 2 2 9 に記載の核酸分子。

(項目 2 3 2)

前記レポータータンパク質をコードする核酸が、細胞型および / または組織特異的プロモーターに作動可能に連結されている、項目 2 1 1 ~ 2 3 1 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 3 3)

前記細胞型および / または組織特異的プロモーターが、前記 h S y n 1 プロモーターである、項目 2 3 2 に記載の核酸分子。

20

(項目 2 3 4)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 1 1 ~ 1 5 4 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 2 1 1 ~ 2 3 3 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 3 5)

前記バーコードを含む核酸が、配列番号 1 5 5 ~ 1 9 8 の配列のうちのいずれか 1 つから選択される配列を含む、項目 2 1 1 ~ 2 3 3 のいずれか一項に記載の核酸分子。

(項目 2 3 6)

導入遺伝子を標的細胞または組織に送達するための、項目 1 3 5 ~ 2 1 0 のいずれか一項に記載の A A V バリエーションの使用。

30

(項目 2 3 7)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含むペプチドをコードする核酸分子を含む A A V ベクター。

(項目 2 3 8)

前記核酸が、配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むペプチドをコードする、項目 2 3 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 2 3 9)

前記核酸が、配列番号 1 ~ 3 2 のうちの 1 つのいずれかの配列を有するペプチドをコードする、項目 2 3 7 または 2 3 8 に記載の A A V ベクター。

(項目 2 4 0)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含むペプチドをコードする核酸分子を含む A A V ベクター。

40

(項目 2 4 1)

前記核酸が、配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含むペプチドをコードする、項目 2 4 0 に記載の A A V ベクター。

(項目 2 4 2)

前記核酸が、配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちの 1 つのいずれかの配列を有するペプチドをコードする、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の A A V ベクター。

(項目 2 4 3)

前記核酸が、配列番号 7 1、7 6 ~ 8 0、8 3、8 9、9 1、9 4 ~ 9 6、1 0 1 ~ 1

50

03および106のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含むペプチドをコードする、項目240に記載のAAVベクター。

(項目244)

前記ペプチドが、カプシドタンパク質の一部である、項目237~243のいずれか一項に記載のAAVベクター。

(項目245)

前記カプシドタンパク質が、VP1、VP2、またはVP3である、項目244に記載のAAVベクター。

(項目246)

前記ペプチドが、前記カプシドタンパク質のアミノ酸残基450~600の間の位置に挿入される、項目237~245のいずれか一項に記載のAAVベクター。 10

(項目247)

前記ペプチドが、

(i) AAV1カプシドタンパク質のアミノ酸位置590、

(ii) AAV6カプシドタンパク質のアミノ酸位置454もしくは590、

(iii) AAV2カプシドタンパク質のアミノ酸位置588、

(iv) AAV3Bカプシドタンパク質のアミノ酸位置589、

(v) AAV5カプシドタンパク質のアミノ酸位置578、

(vi) AAV8カプシドタンパク質のアミノ酸位置591、または

(vii) AAV9カプシドタンパク質のアミノ酸位置266、455、もしくは589 20

に挿入され、

前記位置が、前記AAV血清型におけるVP1の番号付けに対応する、項目246に記載のAAVベクター。

(項目248)

項目237~247のいずれか一項に記載のAAVベクターと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

(項目249)

配列番号1~32のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目250)

配列番号68~110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。 30

(項目251)

配列番号71、76~80、83、89、91、94~96、101~103および106のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目252)

配列番号71、76~80、83および94~96のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目253)

配列番号89、91、101~103および106のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目254)

配列番号68~配列番号75のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。 40

(項目255)

配列番号1、配列番号2および配列番号3のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目256)

配列番号71に示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目257)

配列番号90~配列番号110のうちのいずれか1つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。 50

(項目 2 5 8)

配列番号 9 5、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 6、配列番号 9 1 および配列番号 1 0 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目 2 5 9)

配列番号 4 ~ 7 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目 2 6 0)

配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 7 6 および配列番号 8 3 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目 2 6 1)

配列番号 8 ~ 配列番号 1 1 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

10

(項目 2 6 2)

配列番号 2 8 ~ 配列番号 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目 2 6 3)

配列番号 1 9 ~ 配列番号 2 7 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目 2 6 4)

配列番号 1 2 ~ 配列番号 1 8 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

20

(項目 2 6 5)

配列番号 8 6 ~ 配列番号 8 9 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目 2 6 6)

配列番号 8 9 に示されるアミノ酸配列を含む、ペプチド。

(項目 2 6 7)

前記ペプチドが、AAVベクターの一部である、項目 2 4 9 ~ 2 6 6 のいずれか一項に記載のペプチド。

(項目 2 6 8)

前記ペプチドが、前記 AAVベクターのカプシドタンパク質の一部である、項目 2 6 7 に記載のペプチド。

30

(項目 2 6 9)

項目 2 4 9 ~ 2 6 8 のいずれか一項に記載のペプチドをコードする核酸分子。

(項目 2 7 0)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含むペプチドを含む、カプシドタンパク質。

(項目 2 7 1)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 個の連続したアミノ酸を含むペプチドを含む、カプシドタンパク質。

40

(項目 2 7 2)

前記ペプチドが、配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 2 7 0 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 2 7 3)

前記ペプチドが、配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 2 7 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 2 7 4)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 2 7 0 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 2 7 5)

50

配列番号 68 ~ 110 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 276)

前記ペプチドが、配列番号 71、76 ~ 80、83、89、91、94 ~ 96、101 ~ 103 および 106 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 277)

前記ペプチドが、配列番号 71、76 ~ 80、83、および 94 ~ 96 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 278)

前記ペプチドが、配列番号 89、91、101 ~ 103 および 106 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 279)

前記ペプチドが、配列番号 68 ~ 配列番号 75 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 280)

前記ペプチドが、配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 270 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 281)

前記ペプチドが、配列番号 71 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 282)

前記ペプチドが、配列番号 90 ~ 配列番号 110 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 283)

前記ペプチドが、配列番号 95、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 106、配列番号 91 および配列番号 102 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 284)

前記ペプチドが、配列番号 4 ~ 7 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 270 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 285)

前記ペプチドが、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 76 および配列番号 83 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 286)

前記ペプチドが、配列番号 8 ~ 配列番号 11 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 270 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 287)

前記ペプチドが、配列番号 28 ~ 配列番号 32 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 270 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 288)

前記ペプチドが、配列番号 19 ~ 配列番号 27 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 270 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 289)

前記ペプチドが、配列番号 12 ~ 配列番号 18 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 270 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 290)

前記ペプチドが、配列番号 86 ~ 配列番号 89 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 271 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 2 9 1)

前記ペプチドが、配列番号 8 9 に示されるアミノ酸配列を含む、項目 2 7 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 2 9 2)

項目 2 6 9 ~ 2 9 1 のいずれか一項に記載のカプシドタンパク質をコードする核酸分子。

(項目 2 9 3)

核酸を対象の標的細胞または組織に送達する方法であって、項目 2 3 7 ~ 2 4 7 のいずれか一項に記載の A A V ベクターを含む組成物を投与することを含む、方法。

(項目 2 9 4)

前記カプシドタンパク質が、配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 2 9 3 に記載の方法。

10

(項目 2 9 5)

前記カプシドタンパク質が、配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、項目 2 9 3 に記載の方法。

(項目 2 9 6)

前記標的細胞、細胞株または組織が、C N S、心臓、肺、気管、食道、筋肉、骨、軟骨、胃、膵臓、腸、肝臓、膀胱、腎臓、尿管、尿道、子宮、卵管、卵巣、精巣、前立腺、眼、血液、リンパ、および口腔粘膜からなる群から選択される、項目 2 9 3 ~ 2 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 7)

前記標的細胞が、ニューロン、グリア細胞、アストロサイト、オリゴデンドログリア、ミクログリア、シュワン細胞、上皮細胞、肝細胞、星細胞脂肪摂取細胞、クッパー細胞、肝臓内皮細胞、上皮細胞、心筋細胞、平滑筋細胞、T 細胞、B 細胞、造血幹細胞、および胚性幹細胞からなる群から選択される、項目 2 9 3 ~ 2 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 2 9 8)

前記標的細胞または組織が肝臓由来である、項目 2 9 6 に記載の方法。

(項目 2 9 9)

前記標的細胞または組織が C N S 由来である、項目 2 9 6 に記載の方法。

(項目 3 0 0)

項目 1 3 5 ~ 2 1 1 のいずれか一項に記載のバリエーションと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

30

(項目 3 0 1)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 0 2)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

40

(項目 3 0 3)

前記ペプチドが、配列番号 6 8 ~ 7 5 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、項目 3 0 2 に記載のライブラリ。

(項目 3 0 4)

前記ペプチドが、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む、項目 3 0 2 に記載のライブラリ。

(項目 3 0 5)

前記ペプチドが、配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 0 1 に記載のライブラリ。

(項目 3 0 6)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血

50

清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 0 7)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 0 8)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 0 9)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 0)

前記ペプチドが、配列番号 1 9 ~ 配列番号 2 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、項目 3 0 6 および 3 0 8 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 3 1 1)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 2 血清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 2)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 2 血清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 3)

前記ペプチドが、配列番号 9 0 ~ 配列番号 1 1 0 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 1 2 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 4)

前記ペプチドが、配列番号 9 5、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 6、配列番号 9 1 および配列番号 1 0 2 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 1 2 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 5)

前記ペプチドが、配列番号 4 ~ 7 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 1 1 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 6)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 3 B 血清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 7)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 3 B 血清型のカブシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 8)

前記ペプチドが、配列番号 7 6 ~ 8 5 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 1 7 に記載のライブラリ。

(項目 3 1 9)

前記ペプチドが、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 7 6 および配列番号 8 3 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 1 7 に記載のライブラリ。

10

20

30

40

50

(項目 3 2 0)

前記ペプチドが、配列番号 8 ~ 配列番号 1 1 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 2 1)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 5 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 2 2)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 5 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

10

(項目 3 2 3)

前記ペプチドが、配列番号 2 8 ~ 配列番号 3 2 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 2 1 に記載のライブラリ。

(項目 3 2 4)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 8 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 2 5)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 8 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

20

(項目 3 2 6)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 2 7)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

30

(項目 3 2 8)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 2 9)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 3 0)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

40

(項目 3 3 1)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 1 6 に記載のライブラリ。

(項目 3 3 2)

前記ペプチドが、配列番号 1 2 ~ 配列番号 1 8 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 2 6、3 2 8、および 3 3 0 のいずれか一項に記載のライブラリ。

50

(項目 3 3 3)

前記ペプチドが、配列番号 8 6 ~ 配列番号 8 9 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 2 7、3 2 9、および 3 3 1 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 3 3 4)

前記ペプチドが、配列番号 8 9 の配列を含む、項目 3 2 7、3 2 9、および 3 3 1 のいずれか一項に記載のライブラリ。

(項目 3 3 5)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

10

(項目 3 3 6)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

(項目 3 3 7)

前記ペプチドが、配列番号 6 8 ~ 配列番号 7 5 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 3 6 に記載の A A V バリエーション。

(項目 3 3 8)

前記ペプチドが、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む、項目 3 3 6 に記載の A A V バリエーション。

20

(項目 3 3 9)

前記ペプチドが、配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 3 5 に記載の A A V バリエーション。

(項目 3 4 0)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

(項目 3 4 1)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

30

(項目 3 4 2)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

(項目 3 4 3)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

40

(項目 3 4 4)

前記ペプチドが、配列番号 1 9 ~ 配列番号 2 7 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 4 0 および 3 4 2 のいずれか一項に記載の A A V バリエーション。

(項目 3 4 5)

配列番号 1 ~ 3 2 のアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 2 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

(項目 3 4 6)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 2 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエーション。

50

(項目 3 4 7)

前記ペプチドが、配列番号 9 0 ~ 配列番号 1 1 0 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 4 6 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 4 8)

前記ペプチドが、配列番号 9 5、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 6、配列番号 9 1 および配列番号 1 0 2 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 4 6 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 4 9)

前記ペプチドが、配列番号 4 ~ 7 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 4 5 に記載の A A V バリエント。

10

(項目 3 5 0)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 3 B 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 5 1)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 3 B 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 5 2)

前記ペプチドが、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 7 6 および配列番号 8 3 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 5 1 に記載の A A V バリエント。

20

(項目 3 5 3)

前記ペプチドが、配列番号 8 ~ 配列番号 1 1 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 5 0 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 5 4)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 5 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 5 5)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 5 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

30

(項目 3 5 6)

前記ペプチドが、配列番号 2 8 ~ 配列番号 3 2 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 5 4 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 5 7)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 8 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

40

(項目 3 5 8)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 8 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 5 9)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 0)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V

50

9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 1)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 2)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 3)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 4)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 1 7 3 に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 5)

前記ペプチドが、配列番号 1 2 ~ 配列番号 1 8 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 5 9、3 6 1、および 3 6 3 のいずれか一項に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 6)

前記ペプチドが、配列番号 8 6 ~ 配列番号 8 9 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 6 0、3 6 2、および 3 6 4 のいずれか一項に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 7)

前記ペプチドが、配列番号 8 9 の配列を含む、項目 3 6 0、3 6 2、および 3 6 4 のいずれか一項に記載の A A V バリエント。

(項目 3 6 8)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 6 9)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 7 0)

前記ペプチドが、配列番号 6 8 ~ 配列番号 7 5 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 6 9 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 7 1)

前記ペプチドが、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む、項目 3 6 9 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 7 2)

前記ペプチドが、配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 6 8 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 7 3)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

10

20

30

40

50

(項目 3 7 4)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 7 5)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 7 6)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

10

(項目 3 7 7)

前記ペプチドが、配列番号 1 9 ~ 配列番号 2 7 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 7 3 および 3 7 5 のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 7 8)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 2 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

20

(項目 3 7 9)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 2 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 0)

前記ペプチドが、配列番号 9 0 ~ 配列番号 1 1 0 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 7 9 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 1)

前記ペプチドが、配列番号 9 5、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 6、配列番号 9 1 および配列番号 1 0 2 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 7 9 に記載の A A V ベクター。

30

(項目 3 8 2)

前記ペプチドが、配列番号 4 ~ 7 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 7 8 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 3)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 3 B 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 4)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 3 B 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

40

(項目 3 8 5)

前記ペプチドが、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 7 6 および配列番号 8 3 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 4 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 6)

前記ペプチドが、配列番号 8 ~ 配列番号 1 1 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 3 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 7)

50

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 5 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 8)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 5 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 8 9)

前記ペプチドが、配列番号 2 8 ~ 配列番号 3 2 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 0)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 8 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 1)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 8 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 2)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 3)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 4)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 5)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 6)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 7)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 2 4 7 に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 8)

前記ペプチドが、配列番号 1 2 ~ 配列番号 1 8 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 9 2、3 9 4、および 3 9 6 のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 9 9)

前記ペプチドが、配列番号 8 6 ~ 配列番号 8 9 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 9 3、3 9 5、および 3 9 7 のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

10

20

30

40

50

(項目 4 0 0)

前記ペプチドが、配列番号 8 9 の配列を含む、項目 3 9 3、3 9 5、および 3 9 7 のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 4 0 1)

挿入されたペプチドを含むカプシドタンパク質であって、前記ペプチドが、

(i) A A V 1 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0、

(i i) A A V 6 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 もしくは 5 9 0、

(i i i) A A V 2 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 8、

(i v) A A V 3 B カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9、

(v) A A V 5 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 7 8、

(v i) A A V 8 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1、または

(v i) A A V 9 カプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6、4 5 5、もしくは 5 8 9

に挿入され、

前記位置が、前記 A A V 血清型における V P 1 の番号付けに対応する、カプシドタンパク質。

(項目 4 0 2)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 0 3)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 1 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 0 4)

前記ペプチドが、配列番号 6 8 ~ 配列番号 7 5 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 4 0 3 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 0 5)

前記ペプチドが、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む、項目 4 0 3 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 0 6)

前記ペプチドが、配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 4 0 2 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 0 7)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 0 8)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 4 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 0 9)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 1 0)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 6 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 0 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 1 1)

前記ペプチドが、配列番号 1 9 ~ 配列番号 2 7 のうちのいずれか 1 つからなる群から選

10

20

30

40

50

択されるアミノ酸配列を含む、項目407および409のいずれか一項に記載のカプシドタンパク質。

(項目412)

配列番号1～32のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチドが、AAV2血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置588に挿入される、項目401に記載のカプシドタンパク質。

(項目413)

配列番号68～110のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチドが、AAV2血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置588に挿入される、項目401に記載のカプシドタンパク質。

(項目414)

前記ペプチドが、配列番号90～配列番号110のうちのいずれか1つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目413に記載のカプシドタンパク質。

(項目415)

前記ペプチドが、配列番号95、配列番号94、配列番号96、配列番号101、配列番号103、配列番号106、配列番号91および配列番号102のうちのいずれか1つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目413に記載のカプシドタンパク質。

(項目416)

前記ペプチドが、配列番号4～7のうちのいずれか1つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目412に記載のカプシドタンパク質。

(項目417)

配列番号1～32のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチドが、AAV3B血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置589に挿入される、項目401に記載のカプシドタンパク質。

(項目418)

配列番号68～110のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチドが、AAV3B血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置589に挿入される、項目401に記載のカプシドタンパク質。

(項目419)

前記ペプチドが、配列番号78、配列番号80、配列番号77、配列番号79、配列番号76および配列番号83のうちのいずれか1つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目418に記載のカプシドタンパク質。

(項目420)

前記ペプチドが、配列番号8～配列番号11のうちのいずれか1つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目417に記載のカプシドタンパク質。

(項目421)

配列番号1～32のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチドが、AAV5血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置578に挿入される、項目401に記載のカプシドタンパク質。

(項目422)

配列番号68～110のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチドが、AAV5血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置578に挿入される、項目401に記載のカプシドタンパク質。

(項目423)

前記ペプチドが、配列番号28～配列番号32のうちのいずれか1つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目421に記載のカプシドタンパク質。

(項目424)

配列番号1～32のアミノ酸配列を含むペプチドが、AAV8血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置591に挿入される、項目401に記載のカプシドタンパク質。

10

20

30

40

50

(項目 4 2 5)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 8 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 9 1 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 2 6)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 2 7)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 2 6 6 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

10

(項目 4 2 8)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 2 9)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 4 5 5 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

20

(項目 4 3 0)

配列番号 1 ~ 3 2 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 3 1)

配列番号 6 8 ~ 1 1 0 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含むペプチドが、A A V 9 血清型のカプシドタンパク質のアミノ酸位置 5 8 9 に挿入される、項目 4 0 1 に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 3 2)

前記ペプチドが、配列番号 1 2 ~ 配列番号 1 8 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 4 2 6、4 2 8 および 4 3 0 のいずれか一項に記載のカプシドタンパク質。

30

(項目 4 3 3)

前記ペプチドが、配列番号 8 6 ~ 配列番号 8 9 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 4 2 7、4 2 9、および 4 3 1 のいずれか一項に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 3 4)

前記ペプチドが、配列番号 8 9 の配列を含む、項目 4 2 7、4 2 9、および 4 3 1 のいずれか一項に記載のカプシドタンパク質。

(項目 4 3 5)

項目 4 0 1 ~ 4 3 4 のいずれか一項に記載のカプシドタンパク質をコードする核酸分子。

40