

【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11日(2023.5.11)

【国際公開番号】WO2020/219933

【公表番号】特表2022-529775(P2022-529775A)

【公表日】令和4年6月24日(2022.6.24)

【年通号数】公開公報(特許)2022-114

【出願番号】特願2021-561683(P2021-561683)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 15/35(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 14/015(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

20

A 6 1 P 27/06(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/35 Z N A

C 1 2 N 7/01

30

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/015

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 38/17

40

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月24日(2023.4.24)

【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

50

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 親アデノ随伴ウイルス(AAV)キャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基570~579内に1つまたは複数のアミノ酸置換を含む改変配列を含むバリエーションAAVキャプシドタンパク質であって、前記改変配列が、HKFKSGD(配列番号1)を含み、アミノ酸残基の番号付けが、AAV5 VP1キャプシドタンパク質に対応する、バリエーションAAVキャプシドタンパク質；および

(b) 治療用遺伝子産物をコードする配列を含むポリヌクレオチドを含む、組換えAAVビリオン。

10

【請求項 2】

前記親AAVキャプシドタンパク質が、AAV5キャプシドタンパク質、またはAAV5およびAAV2ハイブリッドキャプシドタンパク質である、請求項1に記載の組換えAAVビリオン。

【請求項 3】

前記親AAVキャプシドタンパク質が、AAV2.5Tキャプシドタンパク質であり、必要に応じて、前記親AAVキャプシドタンパク質が、AAV2.5T VP1キャプシドタンパク質である、請求項1または2に記載の組換えAAVビリオン。

【請求項 4】

前記改変配列が、LAHKFKSGDA(配列番号3)を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

20

【請求項 5】

前記バリエーションAAVキャプシドタンパク質が、(a)配列番号4もしくは配列番号5に記述されるアミノ酸配列と少なくとも85%の相同性を有するキャプシド配列、または(b)配列番号6もしくは配列番号7に記述されるキャプシド配列を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

【請求項 6】

前記組換えAAVビリオンが、バリエーションAAV5ビリオン、バリエーションAAV2およびAAV5ハイブリッドビリオンまたはバリエーションAAV2.5Tビリオンである、請求項1から5のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

30

【請求項 7】

前記組換えAAVビリオンが、(a)哺乳動物に硝子体内注入される場合に、網膜の細胞に形質導入することができ、必要に応じて、前記組換えAAVビリオンが、

(1)哺乳動物に硝子体内注入される場合に、光受容細胞、網膜神経節細胞、ミュラー細胞、双極細胞、アマクリン細胞、水平細胞、および/もしくは網膜色素上皮細胞のうちの1つもしくは複数に形質導入することができる、ならびに/または(2)哺乳動物に硝子体内注入される場合に、網膜色素上皮細胞に形質導入することができる、ならびに/または

(b)AAV2.5Tと比較して、変化した細胞指向性を有する、請求項1から6のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

40

【請求項 8】

前記治療用遺伝子産物が、siRNA、miRNAまたはタンパク質であり、必要に応じて、前記治療用遺伝子産物が、抗血管内皮増殖因子(抗VEGF)遺伝子産物またはオプシンである、請求項1から7のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

【請求項 9】

前記治療用遺伝子産物をコードする前記ポリヌクレオチドが、1つまたは複数のAAVのITRと隣接しており、必要に応じて、前記1つまたは複数のAAVのITRが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、鳥類AAV、ウシAAV、イヌAAV、ウマAAV、霊長類AAV、

50

非霊長類 A A V もしくはヒツジ A A V の I T R、またはそれらのバリエーションであり、さらに必要に応じて、前記 1 つまたは複数の A A V の I T R が、A A V 2 の I T R または A A V 5 の I T R である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオン。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオンを含む医薬組成物。

【請求項 11】

組換え A A V (r A A V) ビリオンを産生するための方法であって、

(a) r A A V ビリオンが産生される条件下で宿主細胞を培養するステップであって、前記宿主細胞が、

(i) 親 A A V キャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基 570 ~ 579 内に 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む改変配列を含むバリエーション A A V キャプシドタンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、前記改変配列が、H K F K S G D (配列番号 1) を含む、ポリヌクレオチド；

(i i) r e p タンパク質をコードするポリヌクレオチド；

(i i i) 少なくとも 1 つの A A V の I T R と隣接している治療用遺伝子産物をコードする配列を含むポリヌクレオチドカセット；および

(i v) A A V ヘルパー機能

を含むステップ；ならびに

(b) 前記宿主細胞によって産生された r A A V ビリオンを回収するステップを含む、方法。

【請求項 12】

治療用遺伝子産物を被験体の網膜に提供するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオンを含む組成物、または請求項 10 に記載の医薬組成物であって、前記組成物または医薬組成物が前記被験体に硝子体内注入によって投与されることを特徴とし、必要に応じて、前記被験体が、急性黄斑視神経網膜症、ベーチェット病、脈絡膜血管新生、糖尿病性ぶどう膜炎、ヒストプラスマ症、黄斑変性症、浮腫、多病巣性脈絡膜炎、後眼部位もしくは区域に影響を与える眼外傷、眼腫瘍、網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症 (P V R)、網膜動脈閉塞性疾患、網膜剥離、ぶどう膜網膜疾患、交感性眼炎、フォークト・小柳・原田 (V K H) 症候群、ぶどう膜拡散、眼レーザー処置によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光線力学的療法によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光凝固、放射線網膜症、網膜上膜障害、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症、非網膜症糖尿病性網膜機能障害、網膜分離症、網膜色素変性症、緑内障、アッシャー症候群、錐体杆体ジストロフィー、シュタルガルト病、遺伝性黄斑変性症、脈絡網膜変性症、レーバー先天黒内障、先天停止性夜盲、全脈絡膜萎縮、バルデ・ビードル症候群、黄斑部毛細血管拡張症、レーバー遺伝性視神経症、未熟児網膜症、および色覚の障害からなる群より選択される 1 つもしくは複数の状態を有すると診断されているか、またはそれを有する疑いがある、組成物。

【請求項 13】

網膜の疾患または障害の処置を必要とする被験体の網膜の疾患または障害を処置するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオンを含む組成物、または請求項 10 に記載の医薬組成物であって、前記組成物または医薬組成物が前記被験体に硝子体内注入によって投与されることを特徴とし、必要に応じて、前記疾患または障害が、急性黄斑視神経網膜症、ベーチェット病、脈絡膜血管新生、糖尿病性ぶどう膜炎、ヒストプラスマ症、黄斑変性症、浮腫、多病巣性脈絡膜炎、後眼部位もしくは区域に影響を与える眼外傷、眼腫瘍、網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症 (P V R)、網膜動脈閉塞性疾患、網膜剥離、ぶどう膜網膜疾患、交感性眼炎、フォークト・小柳・原田 (V K H) 症候群、ぶどう膜拡散、眼レーザー処置によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光線力学的療法によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光凝固、放射線網膜症、網膜上膜障害、網膜静脈分枝閉塞

10

20

30

40

50

症、前部虚血性視神経症、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症、非網膜症糖尿病性網膜機能障害、網膜分離症、網膜色素変性症、緑内障、アッシャー症候群、錐体杆体ジストロフィー、シュタルガルト病、遺伝性黄斑変性症、脈絡網膜変性症、レーバー先天黒内障、先天停止性夜盲、全脈絡膜萎縮、バルデ・ビードル症候群、黄斑部毛細血管拡張症、レーバー遺伝性視神経症、未熟児網膜症、または色覚の障害である、組成物。

【請求項 14】

網膜の疾患または障害の処置を必要とする被験体の網膜の疾患または障害を処置する方法における使用のための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組換え AAV ビリオンを含む医薬組成物であって、前記医薬組成物が、前記被験体に硝子体内注入によって投与されることを特徴とし、必要に応じて、前記疾患または障害が、加齢性黄斑変性症 (AMD)、滲出型 AMD、萎縮型 AMD、網膜血管新生、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症または糖尿病性網膜浮腫である、医薬組成物。

10

【請求項 15】

被験体の網膜の疾患または障害の処置のための医薬の調製における使用のための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組換え AAV ビリオンを含む組成物であって、必要に応じて、前記疾患または障害が、加齢性黄斑変性症 (AMD)、滲出型 AMD、萎縮型 AMD、網膜血管新生、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症または糖尿病性網膜浮腫である、組成物。

20

【請求項 16】

親 AAV キャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基 570 ~ 579 内に 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む改変配列を含むバリエーション AAV キャプシドタンパク質であって、前記改変配列が、HKFKSGD (配列番号 1) を含み、アミノ酸残基の番号付けが、AAV5 VP1 キャプシドタンパク質に対応する、バリエーション AAV キャプシドタンパク質。

【請求項 17】

前記親 AAV キャプシドタンパク質が、AAV5 キャプシドタンパク質、または AAV5 および AAV2 ハイブリッドキャプシドタンパク質である、請求項 16 に記載のバリエーション AAV キャプシドタンパク質。

30

【請求項 18】

前記親 AAV キャプシドタンパク質が、AAV2.5T キャプシドタンパク質であり、必要に応じて、前記親 AAV キャプシドタンパク質が、AAV2.5T VP1 キャプシドタンパク質である、請求項 16 または 17 に記載のバリエーション AAV キャプシドタンパク質。

【請求項 19】

前記バリエーション AAV キャプシドタンパク質が、前記親 AAV キャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基 570 ~ 579 に LAHKFKSGDA (配列番号 3) を含む、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載のバリエーション AAV キャプシドタンパク質。

40

【請求項 20】

(a) 配列番号 4 もしくは配列番号 5 に記述されるアミノ酸配列と少なくとも 85% の同一性を有するキャプシド配列、または (b) 配列番号 6 もしくは配列番号 7 に記述されるキャプシド配列を含む、請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載のバリエーション AAV キャプシドタンパク質。

【請求項 21】

請求項 16 から 20 のいずれか一項に記載のバリエーション AAV キャプシドタンパク質をコードする核酸配列を含む核酸。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の核酸を含む発現ベクターであって、バリエーション AAV キャプシドタ

50

ンパク質をコードする核酸配列が、プロモーター配列に作動可能に連結されており、必要に応じて、repタンパク質をコードする核酸をさらに含む、必要に応じて、発現ベクター。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の発現ベクターを含む細胞。

【請求項 2 4】

治療用遺伝子産物をコードする核酸をさらに含み、必要に応じて、前記治療用遺伝子産物が、siRNA、miRNA またはタンパク質であり、さらに必要に応じて、前記治療用遺伝子産物が、抗血管内皮増殖因子（抗VEGF）遺伝子産物またはオプシンである、請求項 2 3 に記載の細胞。

10

【請求項 2 5】

前記治療用遺伝子産物をコードする前記核酸が、1つまたは複数のAAVのITRと隣接しており、必要に応じて、前記1つまたは複数のAAVのITRが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、鳥類AAV、ウシAAV、イヌAAV、ウマAAV、霊長類AAV、非霊長類AAVもしくはヒツジAAVのITR、またはそれらのバリエーションであり、さらに必要に応じて、前記1つまたは複数のAAVのITRが、AAV2のITRまたはAAV5のITRである、請求項 2 4 に記載の細胞。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

20

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本特許出願および刊行物を含む本明細書に引用されるすべての参考文献は、それらの全体が、参照により組み込まれる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

(a) 親アデノ随伴ウイルス(AAV)キャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基570~579内に1つまたは複数のアミノ酸置換を含む改変配列を含むバリエーションAAVキャプシドタンパク質であって、前記改変配列が、HKFKSGD(配列番号1)を含み、アミノ酸残基の番号付けが、AAV5 VP1キャプシドタンパク質に対応する、バリエーションAAVキャプシドタンパク質；および

30

(b) 治療用遺伝子産物をコードするポリヌクレオチド配列を含む、組換えAAVビリオン。

(項目 2)

前記親AAVキャプシドタンパク質が、AAV5キャプシドタンパク質、またはAAV5およびAAV2ハイブリッドキャプシドタンパク質である、項目1に記載の組換えAAVビリオン。

(項目 3)

前記親AAVキャプシドタンパク質が、AAV2.5Tキャプシドタンパク質である、項目1または2に記載の組換えAAVビリオン。

40

(項目 4)

前記親AAVキャプシドタンパク質が、AAV2.5T VP1キャプシドタンパク質である、項目1から3のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目 5)

前記改変配列が、LAHKFKSGDA(配列番号3)を含む、項目1から4のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目 6)

前記バリエーションAAVキャプシドタンパク質が、配列番号4または配列番号5に記述さ

50

れるアミノ酸配列と少なくとも85%の相同性を有するキャプシド配列を含む、項目1から5のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目7)

前記バリエントAAVキャプシドタンパク質が、配列番号6または配列番号7に記述されるキャプシド配列を含む、項目1から6のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目8)

前記rAAVビリオンが、バリエントAAV5、またはバリエントAAV2およびAAV5ハイブリッドビリオンである、項目1から7のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

10

(項目9)

前記rAAVビリオンが、バリエントAAV2.5Tビリオンである、項目1から8のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目10)

哺乳動物に硝子体内注入される場合に、網膜の細胞に形質導入することができる、項目1から9のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目11)

哺乳動物に硝子体内注入される場合に、光受容細胞、網膜神経節細胞、ミュラー細胞、双極細胞、アマクリン細胞、水平細胞、および網膜色素上皮細胞のうちの1つまたは複数に形質導入することができる、項目10に記載の組換えAAVビリオン。

20

(項目12)

哺乳動物に硝子体内注入される場合に、網膜色素上皮細胞に形質導入することができる、項目10または11に記載の組換えAAVビリオン。

(項目13)

前記治療用遺伝子産物が、siRNA、miRNAまたはタンパク質である、項目1から12のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目14)

前記治療用遺伝子産物が、抗血管内皮増殖因子(抗VEGF)遺伝子産物である、項目1から13のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目15)

前記治療用遺伝子産物が、オプシンである、項目1から13のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

30

(項目16)

前記治療用遺伝子産物をコードする前記ポリヌクレオチドが、1つまたは複数のAAVのITRと隣接している、項目1から15のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目17)

前記1つまたは複数のAAVのITRが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、鳥類AAV、ウシAAV、イヌAAV、ウマAAV、霊長類AAV、非霊長類AAVもしくはヒツジAAVのITR、またはそれらのバリエントである、項目16に記載の組換えAAVビリオン。

40

(項目18)

前記1つまたは複数のAAVのITRが、AAV2のITRまたはAAV5のITRである、項目16または17に記載の組換えAAVビリオン。

(項目19)

AAV2.5Tと比較して、変化した細胞指向性を有する、項目1から18のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオン。

(項目20)

項目1から19のいずれか一項に記載の組換えAAVビリオンを含む医薬組成物。

(項目21)

50

r A A Vビリオンを産生するための方法であって、

(a) r A A Vビリオンが産生される条件下で宿主細胞を培養するステップであって、前記宿主細胞が、

(i) 親 A A Vキャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基 5 7 0 ~ 5 7 9 内に 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む改変配列を含むバリエーション A A V キャプシドタンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、前記改変配列が、H K F K S G D (配列番号 1) を含む、ポリヌクレオチド；

(i i) r e pタンパク質をコードするポリヌクレオチド；

(i i i)少なくとも 1 つの A A V の I T R と隣接している治療用遺伝子産物をコードする配列を含むポリヌクレオチドカセット；および

(i v) A A Vヘルパー機能を含むステップ；ならびに

(b)前記宿主細胞によって産生された r A A V ビリオンを回収するステップを含む、方法。

(項目 2 2)

治療用遺伝子産物を被験体の網膜に提供する方法であって、前記被験体に、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオン、または項目 2 0 に記載の医薬組成物を硝子体内注入によって投与するステップを含む、方法。

(項目 2 3)

前記被験体が、急性黄斑視神経網膜症、ベーチェット病、脈絡膜血管新生、糖尿病性ぶどう膜炎、ヒストプラズマ症、黄斑変性症、浮腫、多病巣性脈絡膜炎、後眼部位もしくはは区域に影響を与える眼外傷、眼腫瘍、網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症 (P V R)、網膜動脈閉塞性疾患、網膜剥離、ぶどう膜網膜疾患、交感性眼炎、フォクト・小柳・原田 (V K H) 症候群、ぶどう膜拡張、眼レーザー処置によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光線力学的療法によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光凝固、放射線網膜症、網膜上膜障害、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症、非網膜症糖尿病性網膜機能障害、網膜分離症、網膜色素変性症、緑内障、アッシャー症候群、錐体杆体ジストロフィー、シュタルガルト病、遺伝性黄斑変性症、脈絡網膜変性症、レーバー先天黒内障、先天停止性夜盲、全脈絡膜萎縮、バルデ・ビードル症候群、黄斑部毛細血管拡張症、レーバー遺伝性視神経症、未熟児網膜症、および色覚の障害からなる群より選択される 1 つもしくは複数の状態を有すると診断されているか、またはそれを有する疑いがある、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

網膜の疾患または障害の処置を必要とする被験体の網膜の疾患または障害を処置する方法であって、前記被験体に、項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオン、または項目 2 0 に記載の医薬組成物を硝子体内注入によって投与するステップを含む、方法。

(項目 2 5)

前記疾患または障害が、急性黄斑視神経網膜症、ベーチェット病、脈絡膜血管新生、糖尿病性ぶどう膜炎、ヒストプラズマ症、黄斑変性症、浮腫、多病巣性脈絡膜炎、後眼部位もしくはは区域に影響を与える眼外傷、眼腫瘍、網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症 (P V R)、網膜動脈閉塞性疾患、網膜剥離、ぶどう膜網膜疾患、交感性眼炎、フォクト・小柳・原田 (V K H) 症候群、ぶどう膜拡張、眼レーザー処置によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光線力学的療法によって引き起こされたか、もしくは影響を受けた後眼部の状態、光凝固、放射線網膜症、網膜上膜障害、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症、非網膜症糖尿病性網膜機能障害、網膜分離症、網膜色素変性症、緑内障、アッシャー症候群、錐体杆体ジストロフィー、シュタルガルト病、遺伝性黄斑変性症、脈絡網膜変性症、レーバー先天黒内障、先天停止性夜盲、全脈絡膜萎縮、バルデ・ビードル症候群、黄斑部毛

10

20

30

40

50

細血管拡張症、レーバー遺伝性視神経症、未熟児網膜症、または色覚の障害である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

網膜の疾患または障害の処置を必要とする被験体の網膜の疾患または障害を処置する方法における使用のための項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオンであって、前記方法が、前記被験体に、前記組換え A A V ビリオンを含む医薬組成物を硝子体内注入によって投与するステップを含む、組換え A A V ビリオン。

(項目 2 7)

被験体の網膜の疾患または障害の処置のための医薬の調製における使用のための項目 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組換え A A V ビリオン。

(項目 2 8)

前記疾患または障害が、加齢性黄斑変性症 (A M D)、滲出型 A M D、萎縮型 A M D、網膜血管新生、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜虚血、虚血性網膜症または糖尿病性網膜浮腫である、項目 2 6 または 2 7 に記載の組換え A A V ビリオン。

(項目 2 9)

親 A A V キャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基 5 7 0 ~ 5 7 9 内に 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む改変配列を含むバリエント A A V キャプシドタンパク質であって、前記改変配列が、H K F K S G D (配列番号 1) を含み、アミノ酸残基の番号付けが、A A V 5 V P 1 キャプシドタンパク質に対応する、バリエント A A V キャプシドタンパク質。

(項目 3 0)

前記親 A A V キャプシドタンパク質が、A A V 5 キャプシドタンパク質、または A A V 5 および A A V 2 ハイブリッドキャプシドタンパク質である、項目 2 9 に記載のバリエント A A V キャプシドタンパク質。

(項目 3 1)

前記親 A A V キャプシドタンパク質が、A A V 2 . 5 T キャプシドタンパク質である、項目 2 9 または 3 0 に記載のバリエント A A V キャプシドタンパク質。

(項目 3 2)

前記親 A A V キャプシドタンパク質が、A A V 2 . 5 T V P 1 キャプシドタンパク質である、項目 2 9 から 3 1 のいずれか一項に記載のバリエント A A V キャプシドタンパク質。

(項目 3 3)

改変 A A V キャプシドタンパク質が、前記親 A A V キャプシドタンパク質に比べてアミノ酸残基 5 7 0 ~ 5 7 9 に L A H K F K S G D A (配列番号 3) を含む、項目 2 9 から 3 2 のいずれか一項に記載のバリエント A A V キャプシドタンパク質。

(項目 3 4)

配列番号 4 または配列番号 5 に記述されるアミノ酸配列と少なくとも 8 5 % の同一性を有するキャプシド配列を含む、項目 2 9 から 3 3 のいずれか一項に記載のバリエント A A V キャプシドタンパク質。

(項目 3 5)

配列番号 6 または配列番号 7 に記述されるキャプシド配列を含む、項目 2 9 から 3 4 のいずれか一項に記載のバリエント A A V キャプシドタンパク質。

(項目 3 6)

項目 2 9 から 3 5 のいずれか一項に記載のバリエント A A V キャプシドタンパク質をコードする核酸配列を含む核酸。

(項目 3 7)

項目 3 6 に記載の核酸を含む発現ベクターであって、バリエント A A V キャプシドタンパク質をコードする核酸配列が、プロモーター配列に作動可能に連結されている、発現ベ

10

20

30

40

50

クター。

(項目 3 8)

repタンパク質をコードする核酸をさらに含む、項目 3 7 に記載の発現ベクター。

(項目 3 9)

項目 3 7 または 3 8 に記載の発現ベクターを含む細胞。

(項目 4 0)

治療用遺伝子産物をコードする核酸をさらに含む、項目 3 9 に記載の細胞。

(項目 4 1)

前記治療用遺伝子産物が、siRNA、miRNAまたはタンパク質である、項目 4 0 に記載の細胞。

10

(項目 4 2)

前記治療用遺伝子産物が、抗血管内皮増殖因子(抗VEGF)遺伝子産物である、項目 4 0 または 4 1 に記載の細胞。

(項目 4 3)

治療剤が、オプシンである、項目 4 0 または 4 1 に記載の細胞。

(項目 4 4)

前記治療用遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドが、1つまたは複数のAAVのITRと隣接している、項目 4 0 から 4 3 のいずれか一項に記載の細胞。

(項目 4 5)

前記1つまたは複数のAAVのITRが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、鳥類AAV、ウシAAV、イヌAAV、ウマAAV、霊長類AAV、非霊長類AAVもしくはヒツジAAVのITR、またはそれらのパリアントである、項目 4 4 に記載の細胞。

20

(項目 4 6)

前記1つまたは複数のAAVのITRが、AAV2のITRまたはAAV5のITRである、項目 4 4 または 4 5 に記載の細胞。

30

40

50