(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-531296
(P2024-531296A)
(43)公表日　令和6年8月29日(2024.8.29)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　35/76　(2015.01)		Ａ６１Ｋ	35/76		４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ　7/01　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	7/01	ＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ　15/864　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/864	１００Ｚ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	48/00		４Ｃ０８７
Ａ６１Ｋ　47/10　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	47/10		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-509052(P2024-509052)
(86)(22)出願日　令和4年8月18日(2022.8.18)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月12日(2024.4.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/075130
(87)国際公開番号　WO2023/023590
(87)国際公開日　令和5年2月23日(2023.2.23)
(31)優先権主張番号　63/234,408
(32)優先日　令和3年8月18日(2021.8.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　513252910
ウルトラジェニックス ファーマシューティカル インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４９４９ ノバート レベローニ コート ６０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　組換えＡＡＶ製剤

(57)【要約】
本開示は、緩衝液、一価塩、多価アルコール、およびトリブロックコポリマー界面活性剤を概して含む、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子を速達するための薬学的組成物を提供する。本発明は、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）を含む組成物およびそれらの使用法を提供する。例えば、本明細書で開示される組成物は、例えば、中枢神経系に遺伝子治療のためのｒＡＡＶベクターを送達するために使用され得る。上記薬学的組成物は、７．０～７．４の間、例えば、約７．２のｐＨを有し得る。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）緩衝液；
ｃ）一価塩；
ｄ）多価アルコール；および
ｅ）トリブロックコポリマー界面活性剤、
を含む薬学的組成物。
【請求項２】
７．０～７．４の間のｐＨを有する、請求項１に記載の薬学的組成物。
【請求項３】
約７．２のｐＨを有する、請求項１に記載の薬学的組成物。
【請求項４】
前記緩衝液は、ホスフェート緩衝液である、請求項１～３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５】
ホスフェートは、５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度で前記組成物に存在する、請求項４に記載の薬学的組成物。
【請求項６】
ホスフェートは、約１０ｍＭの濃度で前記組成物に存在する、請求項５に記載の薬学的組成物。
【請求項７】
前記緩衝液は、Ｔｒｉｓ緩衝液である、請求項１～３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項８】
Ｔｒｉｓは、５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度で前記組成物に存在する、請求項７に記載の薬学的組成物。
【請求項９】
Ｔｒｉｓは、約１０ｍＭの濃度で前記組成物に存在する、請求項８に記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
前記多価アルコールは、糖アルコールである、請求項１～９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
前記糖アルコールは、エリスリトール、グリセロール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、およびキシリトールからなる群より選択される、請求項１０に記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
前記糖アルコールは、ソルビトールである、請求項１１に記載の薬学的組成物。
【請求項１３】
ソルビトールは、少なくとも１％の濃度で前記組成物に存在する、請求項１２に記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
ソルビトールは、少なくとも５％の濃度で前記組成物に存在する、請求項１３に記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
ソルビトールは、０．５％～２０％の間の濃度で前記組成物に存在する、請求項１２に記載の薬学的組成物。
【請求項１６】
ソルビトールは、５％～１０％の間の濃度で前記組成物に存在する、請求項１５に記載

の薬学的組成物。
【請求項１７】
ソルビトールは、約５％の濃度で前記組成物に存在する、請求項１２に記載の薬学的組成物。
【請求項１８】
ソルビトールは、約１０％の濃度で前記組成物に存在する、請求項１２に記載の薬学的組成物。
【請求項１９】
前記トリブロックコポリマー界面活性剤は、エチレンオキシド（ＥＯ）およびプロピレンオキシド（ＰＯ）のコポリマーである、請求項１～１８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項２０】
前記トリブロックコポリマー界面活性剤は、ポロキサマーである、請求項１９に記載の薬学的組成物。
【請求項２１】
前記ポロキサマーは、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８）である、請求項２０に記載の薬学的組成物。
【請求項２２】
前記ポロキサマーは、０．０００１％～約０．００１％の間の濃度で前記組成物に存在する、請求項２０または２１に記載の薬学的組成物。
【請求項２３】
前記ポロキサマーは、少なくとも０．０００１％の濃度で前記組成物に存在する、請求項２０または２１に記載の薬学的組成物。
【請求項２４】
前記ポロキサマーは、少なくとも０．０００５％の濃度で前記組成物に存在する、請求項２３に記載の薬学的組成物。
【請求項２５】
前記ポロキサマーは、少なくとも０．００１％の濃度で前記組成物に存在する、請求項２４に記載の薬学的組成物。
【請求項２６】
前記ポロキサマーは、約０．０００１％の濃度で前記組成物に存在する、請求項２１に記載の薬学的組成物。
【請求項２７】
前記ポロキサマーは、約０．００１％の濃度で前記組成物に存在する、請求項２１に記載の薬学的組成物。
【請求項２８】
前記多価アルコールは、ソルビトールであり、前記トリブロックコポリマー界面活性剤は、ポロキサマーである、請求項１～２７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項２９】
前記一価塩は、ＮａＣｌ、ＫＣｌ、またはこれらの組み合わせである、請求項１～２８のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項３０】
ＮａＣｌは、１００ｍＭ～２５０ｍＭの間の濃度で前記組成物に存在する、請求項２９に記載の薬学的組成物。
【請求項３１】
ＮａＣｌは、約１３０ｍＭの濃度で前記組成物に存在する、請求項２９に記載の薬学的組成物。
【請求項３２】
ＮａＣｌは、約１３５ｍＭの濃度で前記組成物に存在する、請求項２９に記載の薬学的組成物。

【請求項３３】
ＮａＣｌおよびＫＣｌを含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項３４】
ＫＣｌは、０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度で前記組成物に存在する、請求項１～３３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項３５】
ＫＣｌは、約２ｍＭの濃度で前記組成物に存在する、請求項３４に記載の薬学的組成物。
【請求項３６】
１種またはこれより多くの二価塩をさらに含む、請求項１～３５のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項３７】
前記二価塩は、$MgCl_2$、$CaCl_2$、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項３６に記載の薬学的組成物。
【請求項３８】
$MgCl_2$は、０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度で前記組成物に存在する、請求項３７に記載の薬学的組成物。
【請求項３９】
$MgCl_2$は、約１ｍＭの濃度で前記組成物に存在する、請求項３８に記載の薬学的組成物。
【請求項４０】
$CaCl_2$は、０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度で前記組成物に存在する、請求項３７～３９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項４１】
$CaCl_2$は、約１ｍＭ　$CaCl_2$の濃度で前記組成物に存在する、請求項４０に記載の薬学的組成物。
【請求項４２】
ｒＡＡＶ粒子は、1×10^{10}～2×10^{14}　ＧＣ／ｍＬの間の濃度で前記組成物に存在する、請求項１～４１のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項４３】
前記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶｈｕ３７、またはこれらのバリアントに由来するＡＡＶキャプシドを含む、請求項１～４２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項４４】
前記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９に由来するＡＡＶキャプシドを含む、請求項４３に記載の薬学的組成物。
【請求項４５】
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度のホスフェート；
ｃ）１００ｍＭ～２５０ｍＭの間の濃度のＮａＣｌ；
ｄ）１％～１０％の間の濃度のソルビトール；および
ｅ）０．０００１％～０．００１％の間の濃度のポロキサマー、
を含む薬学的組成物であって、
ここで前記組成物は、７．０～７．４の間のｐＨを有する薬学的組成物。
【請求項４６】
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）約１０ｍＭの濃度のホスフェート；
ｃ）約１３５ｍＭの濃度のＮａＣｌ；
ｄ）約５％の濃度のソルビトール；および

ｅ）約０．００１％の濃度のポロキサマー、
を含み、
ここで前記組成物は、約７．２のｐＨを有する、請求項４５に記載の薬学的組成物。
【請求項４７】
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）約１０ｍＭの濃度のホスフェート；
ｃ）約１３５ｍＭの濃度のＮａＣｌ；
ｄ）約１０％の濃度のソルビトール；および
ｅ）約０．００１％の濃度のポロキサマー、
を含み、
ここで前記組成物は、約７．２のｐＨを有する、請求項４５に記載の薬学的組成物。
【請求項４８】
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度のＴｒｉｓ；
ｃ）１００ｍＭ～２５０ｍＭの間の濃度のＮａＣｌ；
ｄ）０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度のＫＣｌ；
ｅ）０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度の$MgCl_2$；
ｆ）０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度の$CaCl_2$；
ｄ）１％～１０％の間の濃度のソルビトール；および
ｅ）０．０００１％～０．００１％の間の濃度のポロキサマー、
を含む薬学的組成物であって、
ここで前記組成物は、７．０～７．４の間のｐＨを有する薬学的組成物。
【請求項４９】
ａ）　組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）約１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ；
ｃ）約１３０ｍＭ　ＮａＣｌ；
ｄ）約２ｍＭ　ＫＣｌ；
ｅ）約１ｍＭ　$MgCl_2$；
ｆ）約１ｍＭ　$CaCl_2$；
ｄ）約５％　ソルビトール；および
ｅ）約０．００１％　ポロキサマー、
を含み、
ここで前記組成物は、約７．２のｐＨを有する、請求項４８に記載の薬学的組成物。
【請求項５０】
前記ポロキサマーは、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８）である、請求項４５～４９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５１】
前記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶｈｕ３７、またはこれらのバリアントに由来するＡＡＶキャプシドを含む、請求項４５～５０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５２】
前記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９に由来するＡＡＶキャプシドを含む、請求項５１に記載の薬学的組成物。
【請求項５３】
髄腔内投与に適している、請求項１～５２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５４】
前記髄腔内投与は、脳室内、腰椎、または大槽内投与を含む、請求項５３に記載の薬学的組成物。
【請求項５５】

前記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶキャプシドおよび前記ＡＡＶキャプシド中にパッケージされたベクターゲノムを含み、ここで前記ベクターゲノムは、ＣＤＫＬ５、またはこれらの機能的フラグメントもしくはバリアントの部分的なまたは完全なコード配列を含む、請求項１～５４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。

【請求項５６】

前記ＣＤＫＬ５のコード配列は、配列番号１２～１８および１９から選択されるヌクレオチド配列、または配列番号１２～１９のうちのいずれかと少なくとも９５％同一のヌクレオチド配列を含む、請求項５５に記載の薬学的組成物。

【請求項５７】

前記ベクターゲノムは、配列番号２０のヌクレオチド配列またはこれと少なくとも９５％同一のヌクレオチド配列を含む、請求項５５に記載の薬学的組成物。

【請求項５８】

ｒＡＡＶを被験体の中枢神経系に送達する方法であって、前記方法は、前記被験体に、請求項１～５７のいずれか１項に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する方法。

【請求項５９】

前記被験体は哺乳動物である、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】

前記投与する工程は、髄腔内投与による投与を包含する、請求項５８または５９に記載の方法。

【請求項６１】

前記髄腔内投与は、脳室内、腰椎、または大槽内投与を含む、請求項６０に記載の方法。

【請求項６２】

前記髄腔内投与は、大槽内投与を含む、請求項６１に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願への相互参照

本出願は、２０２１年８月１８日出願の米国仮特許出願第６３／２３４，４０８号（その内容全体は、全ての目的のためにそれらの全体において本明細書に参考として援用される）に基づく利益および優先権を主張する。

【０００２】

配列表

本出願は、ＸＭＬ形式において電子提出され、その全体において参考として援用される配列表を含む。上記ＸＭＬファイル（作成日：２０２２年８月１１日）は、名称ＵＬＰ＿０１３ＷＯ＿ＳＬ．ｘｍｌであり、大きさが４９キロバイトである。

【０００３】

発明の技術分野

本開示は一般に、組換えアデノ随伴ウイルスベクターを含む組成物およびそれらの使用法に関する。

【背景技術】

【０００４】

発明の背景

アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）は、直線状の１本鎖ＤＮＡゲノムをパッケージする小さなエンベロープのないウイルスである。ＡＡＶベクターは、異種遺伝子、例えば、遺伝子治療のための機能的タンパク質をコードする遺伝子の移入を媒介し得る。いくつかの組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）ベクターは、種々の障害（例えば、中枢神経系障害）を処置するために開発中である。しかし、中枢神経系への治療剤の送達は、しばしば困難である。例えば、状況によっては、ウイルスベクターは、注射部位の近傍にあるそれらの細胞のみを形質導入するか、またはそうでなければ、非常に制限された形質導入効率を示すことが観察

されている。
【０００５】
本発明は、例えば、中枢神経系へのｒＡＡＶの送達のための組成物を提供することによって、このニーズに対処する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
発明の要旨
本発明は、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）を含む組成物およびそれらの使用法を提供する。例えば、本明細書で開示される組成物は、例えば、中枢神経系に遺伝子治療のためのｒＡＡＶベクターを送達するために使用され得る。
【０００７】
１つの局面において、
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）緩衝液；
ｃ）一価塩；
ｄ）多価アルコール；および
ｅ）トリブロックコポリマー界面活性剤、
を含む薬学的組成物が提供される。
【０００８】
いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、７．０～７．４の間、例えば、約７．２のｐＨを有する。
【０００９】
いくつかの実施形態において、上記緩衝液は、ホスフェート緩衝液である。いくつかの実施形態において、ホスフェートは、５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度、例えば、約１０ｍＭで上記組成物に存在する。
【００１０】
いくつかの実施形態において、上記緩衝液は、Ｔｒｉｓ緩衝液である。いくつかの実施形態において、Ｔｒｉｓは、５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度、例えば、約１０ｍＭで上記組成物に存在する。
【００１１】
いくつかの実施形態において、上記多価アルコールは、糖アルコール、例えば、エリスリトール、グリセロール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、およびキシリトールからなる群より選択される糖アルコールである。
【００１２】
いくつかの実施形態において、上記糖アルコールは、ソルビトールである。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、少なくとも１％または少なくとも５％の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、０．５％～２０％の間、例えば、５％～１０％の間の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、約５％の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、約１０％の濃度で上記組成物に存在する。
【００１３】
いくつかの実施形態において、上記トリブロックコポリマー界面活性剤は、エチレンオキシド（ＥＯ）およびプロピレンオキシド（ＰＯ）のコポリマー（例えば、ポロキサマー）である。いくつかの実施形態において、上記ポロキサマーは、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８）である。いくつかの実施形態において、上記ポロキサマーは、約０．０００１％～約０．００１％の間の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、上記ポロキサマーは、少なくとも０．０００１％、少なくとも０．０００５％、または少なくとも０．００１％の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、上記ポロキサマーは、約０．０００１％の濃度で上記組成物に

存在する。いくつかの実施形態において、上記ポロキサマーは、約０．００１％の濃度で上記組成物に存在する。

【００１４】

いくつかの実施形態において、上記多価アルコールはソルビトールであり，上記トリブロックコポリマー界面活性剤はポロキサマーである。

【００１５】

いくつかの実施形態において、上記一価塩は、ＮａＣｌ、ＫＣｌ、またはこれらの組み合わせである。

【００１６】

いくつかの実施形態において、ＮａＣｌは、１００ｍＭ～２５０ｍＭの間の濃度、例えば、約１３０ｍＭまたは約１３５ｍＭで上記組成物に存在する。

【００１７】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、ＮａＣｌおよびＫＣｌを含む。

【００１８】

いくつかの実施形態において、ＫＣｌは、０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度、例えば、約２ｍＭで上記組成物に存在する。

【００１９】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、１種またはこれより多くの二価塩、例えば、$MgCl_2$、$CaCl_2$、またはこれらの組み合わせをさらに含む。

【００２０】

いくつかの実施形態において、$MgCl_2$は、０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度、例えば、約１ｍＭで上記組成物に存在する。

【００２１】

いくつかの実施形態において、$CaCl_2$は、０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度、例えば、約１ｍＭ　$CaCl_2$で上記組成物に存在する。

【００２２】

いくつかの実施形態において、ｒＡＡＶ粒子は、1×10^{10}～2×10^{14}　ＧＣ／ｍＬの濃度で上記組成物に存在する。

【００２３】

いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶｈｕ３７、またはこれらのバリアントに由来するＡＡＶキャプシドを含む。いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９に由来するＡＡＶキャプシドを含む。

【００２４】

例えば、いくつかの実施形態において、本開示の薬学的組成物は、

ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；

ｂ）５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度のホスフェート

ｃ）１００ｍＭ～２５０ｍＭの間の濃度のＮａＣｌ；

ｄ）１％～１０％の間の濃度のソルビトール；および

ｅ）０．０００１％～０．００１％の間の濃度のポロキサマー、

を含み、ここで上記組成物は、７．０～７．４の間のｐＨを有する。

【００２５】

いくつかの実施形態において、本開示の薬学的組成物は、

ａ）　組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；

ｂ）約１０ｍＭの濃度のホスフェート；

ｃ）約１３５ｍＭの濃度のＮａＣｌ；

ｄ）約５％の濃度のソルビトール；および

ｅ）約０．００１％の濃度のポロキサマー、

を含み、

ここで上記組成物は、約７．２のｐＨを有する。
【００２６】
いくつかの実施形態において、本開示の薬学的組成物は、
ａ）　組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）約１０ｍＭの濃度のホスフェート；
ｃ）約１３５ｍＭの濃度のＮａＣｌ；
ｄ）約１０％の濃度のソルビトール；および
ｅ）約０．００１％の濃度のポロキサマー、
を含み、
ここで上記組成物は、約７．２のｐＨを有する。
【００２７】
いくつかの実施形態において、本開示の薬学的組成物は、
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度のＴｒｉｓ；
ｃ）１００ｍＭ～２５０ｍＭの間の濃度のＮａＣｌ；
ｄ）０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度のＫＣｌ；
ｅ）０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度の$MgCl_2$；
ｆ）０．５ｍＭ～５ｍＭの間の濃度の$CaCl_2$；
ｄ）１％～１０％の間の濃度のソルビトール；および
ｅ）０．０００１％～０．００１％の間の濃度のポロキサマー、
を含み、
ここで上記組成物は、７．０～７．４の間のｐＨを有する。
【００２８】
いくつかの実施形態において、本開示の薬学的組成物は、
ａ）組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子；
ｂ）約１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ；
ｃ）約１３０ｍＭ　ＮａＣｌ；
ｄ）約２ｍＭ　ＫＣｌ；
ｅ）約１ｍＭ　$MgCl_2$；
ｆ）約１ｍＭ　$CaCl_2$；
ｄ）約５％　ソルビトール；および
ｅ）約０．００１％　ポロキサマー、
を含み、
ここで上記組成物は、約７．２のｐＨを有する。
【００２９】
いくつかの実施形態において、本開示の薬学的組成物中のポロキサマーは、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８）である。
【００３０】
いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶｈｕ３７、またはこれらのバリアントに由来するＡＡＶキャプシドを含む。いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶ９に由来するＡＡＶキャプシドを含む。
【００３１】
いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＶキャプシドおよび上記ＡＡＶキャプシドの中にパッケージされたベクターゲノムを含み、ここで上記ベクターゲノムは、ＣＤＫＬ５、またはその機能的フラグメントもしくはバリアントの部分的なまたは完全なコード配列を含む。
【００３２】
いくつかの実施形態において、上記ＣＤＫＬ５のコード配列は、配列番号１２～１８お

よび１９から選択されるヌクレオチド配列、または配列番号１２～１９のうちのいずれかと少なくとも９５％同一のヌクレオチド配列を含む。

【００３３】

いくつかの実施形態において、上記ベクターゲノムは、配列番号２０のヌクレオチド配列またはこれと少なくとも９５％同一の配列を含む。

【００３４】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、髄腔内投与に適している。いくつかの実施形態において、上記髄腔内投与は、脳室内、腰椎、または大槽内投与を含む。

【００３５】

１つの局面において、ｒＡＡＶを被験体の中枢神経系に送達する方法であって、上記方法は、上記被験体に本明細書で開示されるとおりの薬学的組成物を投与する工程を包含する方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記被験体は、哺乳動物である。

【００３６】

いくつかの実施形態において、上記投与する工程は、髄腔内投与、例えば、脳室内、腰椎、または大槽内投与を含む髄腔内投与による投与を含む。いくつかの実施形態において、上記髄腔内投与は、大槽内投与を含む。

【図面の簡単な説明】

【００３７】

本発明は、以下の図面を参照してより完全に理解され得る。

【００３８】

【図１】図１は、実施例２にさらに記載されるように、本明細書で開示されるｒＡＡＶ製剤を投与した脳組織からの種々の脳領域（前頭皮質（「Ｃｔｘ」）、尾側皮質（ｃａｕｄａｌ　ｃｏｒｔｅｘ）、小脳、および脳幹）におけるＤＮＡの１μｇあたりのゲノムコピー（ＧＣ）の計算された数字を示す棒グラフである。

【００３９】

【図２Ａ－Ｄ】図２Ａ～２Ｄは、実施例２にさらに記載されるように、本明細書で開示されるｒＡＡＶ製剤を投与したマウスにおけるベクターゲノムのＲＮＡ発現に相当する染色（ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（登録商標）によって検出される場合）を有する組織切片の代表的画像を示す。図２Ａ、２Ｂ、２Ｃ、および２Ｄは、それぞれ、群３、４、５、および６におけるマウスの組織切片からの画像を示す（実施例２を参照のこと）。

【００４０】

【図２Ｅ－Ｈ】図２Ｅ～２Ｈは、実施例２にさらに記載されるように、本明細書で開示されるｒＡＡＶ製剤を投与したマウスの皮質における、形質導入効率を示すＢａｓｅＳｃｏｐｅシグナルの定量からの相当する結果を示す円グラフである。

【００４１】

【図３】図３は、実施例２にさらに記載されるように、本明細書で開示されるｒＡＡＶ製剤を投与したマウスにおける、細胞の大部分が少なくとも１ゲノムコピーを有する（皮質組織における）組織パーセンテージを示す棒グラフである。

【００４２】

【図４Ａ－Ｄ】図４Ａ～４Ｄは、実施例２にさらに記載されるように、本明細書で開示されるｒＡＡＶ（この場合には、ＡＡＶ９－ＳＹＮ－ＣＤＫＬ５）製剤を投与したマウスにおけるＣＤＫＬ５のＲＮＡ発現に相当する染色（ＲＮＡＳｃｏｐｅ（登録商標）によって検出される場合）を有する組織切片の代表的画像を示す。図４Ａ、４Ｂ、４Ｃ、および４Ｄは、それぞれ、群３、４、５、および６におけるマウスからの結果を示す（実施例２を参照のこと）。

【００４３】

【図５】図５は、実施例２にさらに記載されるように、本明細書で開示されるｒＡＡＶ製剤（この場合には、ＡＡＶ９－ＳＹＮ－ＣＤＫＬ５）を投与したマウスからの尾側皮質組織におけるＣＤＫＬ５タンパク質発現に関して染色したウェスタンブロットを示す。ＧＡＤＰＨタンパク質発現の染色を、負荷コントロールとして示す。

【発明を実施するための形態】
【００４４】
本発明のある特定の実施形態の詳細な説明
別段注記されなければ、技術用語は、従来の使用法に従って使用される。分子生物学において共通する用語の定義は、Ｂｅｎｊａｍｉｎ Ｌｅｗｉｎ，Ｇｅｎｅｓ Ｖ、発行Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ １９９４（ＩＳＢＮ ０－１９－８５４２８７－９）；Ｋｅｎｄｒｅｗら（編），Ｔｈｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，発行 Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．，１９９４（ＩＳＢＮ ０－６３２－０２１８２－９）；およびＲｏｂｅｒｔ Ａ．Ｍｅｙｅｒｓ（編），Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：ａ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，発行 ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，１９９５（ＩＳＢＮ １－５６０８１－５６９－８）において見出され得る。
【００４５】
本開示の種々の実施形態の検討を促進するために、具体的な用語の以下の説明が提供される：
【００４６】
約：　用語「約」が定量的値の前で使用される場合、本発明はまた、別段具体的に述べられなければ、その特定の定量的値自体を含む。本明細書で使用される場合、用語「約」とは、別段示されなければまたは推測されなければ、名目上の値からの±１０％変動を言う。
【００４７】
アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）：　ヒトおよびいくらかの他の霊長類の種に感染する、小さな複製欠損性の、エンベロープのないウイルス。ＡＡＶは、疾患を引き起こすことは知られておらず、非常に軽度の免疫応答を誘発する。ＡＡＶを利用する遺伝子治療ベクターは、分裂中の細胞および休止細胞の両方に感染し得、宿主細胞のゲノムへと組み込まれることなく、染色体外状態で持続し得る。これらの特徴は、ＡＡＶを遺伝子治療のための魅力的なウイルスベクターにしている。現在では、１３の認識されているＡＡＶ血清型（ＡＡＶ１～１３）が存在する。
【００４８】
投与／投与する：　被験体に任意の効果的な経路によって薬剤（例えば、治療剤（例えば、組換えＡＡＶ））を提供するまたは与えること。例示的な投与経路としては、注射（例えば、皮下、筋肉内、皮内、腹腔内、髄腔内、脳室内または静脈内での投与）、経口、管内、舌下、直腸、経皮、鼻内、膣および吸入経路が挙げられるが、これらに限定されない。
【００４９】
～の間（ｂｅｔｗｅｅｎ）：　別段注記されなければ、用語「の間」が数値含意に言及するために使用される場合、その範囲は、特定の端点を含む。例えば、「１ｍＭ～１０ｍＭの間の（ｂｅｔｗｅｅｎ １ｍＭ ａｎｄ １０ｍＭ）」範囲は、１ｍＭ、１０ｍＭ、および１ｍＭより大きいが１０ｍＭより小さい値を含む。
【００５０】
ブロックコポリマー（ｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ）：　「ブロックコポリマー」とは、異なる重合したモノマーのブロックから構成されるポリマーをいう。「ジブロックコポリマー（ｄｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ）」は、２種の異なるブロックを有するのに対して、「トリブロックコポリマー（ｔｒｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ）」は、３種の異なるブロックを有する。
【００５１】
コード配列：　「コード配列」とは、適切な調節配列に作動可能に連結される場合に、インビトロまたはインビボでポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を意味する。コード配列は、そのコード領域の前および後ろの領域（例えば、５’非翻訳（５’ＵＴＲ）配

列および３’非翻訳（３’ＵＴＲ）配列、ならびに個々のコードセグメント（エキソン）間の介在配列（イントロン））を含んでいてもよいし、含んでいなくてもよい。

【００５２】

コドン最適化した：　「コドン最適化した」核酸とは、そのコドンが、特定のシステム（例えば、特定の種または種の群）における発現のために最適であるように変化させた核酸配列に言及する。例えば、核酸配列は、哺乳動物細胞または特定の哺乳動物種（例えば、ヒト細胞）における発現のために最適化され得る。コドン最適化は、そのコードされるタンパク質のアミノ酸配列を変化させない。

【００５３】

エンハンサー：　プロモーターの活性を増大させることによって、転写速度を増大させる核酸配列。

【００５４】

髄腔内（Ｉｎｔｒａｔｈｅｃａｌ）：　本明細書で使用される場合、「髄腔内」投与とは、脳脊髄液を保持する髄腔内空間への投与をいう。髄腔内投与法の例としては、脊髄（例えば、腰椎髄腔内）への、脳室への（例えば、脳室内（ＩＣＶ））、またはくも膜下腔への（例えば、大槽への（大槽内（ＩＣＭ））注射を介する投与が挙げられる。

【００５５】

イントロン：　タンパク質のコード情報を含まない遺伝子内のＤＮＡの伸長部。イントロンは、メッセンジャーＲＮＡの翻訳前に除去される。

【００５６】

逆位末端反復配列（ＩＴＲ）：　効率的な複製のために必要とされるアデノ随伴ウイルスのゲノムにおける対称的な核酸配列。ＩＴＲ配列は、ＡＡＶ　ＤＮＡゲノムの各末端に位置する。ＩＴＲは、ウイルスＤＮＡ合成の複製起点として働き、ＡＡＶ組み込みベクターを生成するための最先端の（state-of-the-art）ｃｉｓ構成要素である。

【００５７】

単離された：　「単離された」生物学的構成要素（例えば、核酸分子、タンパク質、ウイルスまたは細胞）は、その構成要素が天然に存在する生物の細胞もしくは組織、または生物自体における他の生物学的構成要素（例えば、他の染色体および染色体外ＤＮＡおよびＲＮＡ、タンパク質ならびに細胞）から実質的に分離または精製されている。「単離された」核酸分子およびタンパク質は、標準的な精製法によって精製されたものを含む。上記用語はまた、宿主細胞において組換え発現によって調製された核酸分子およびタンパク、ならびに化学合成された核酸分子およびタンパク質を含む。

【００５８】

作動可能に連結された：　第１の核酸配列は、この第１の核酸配列が、第２の核酸配列と機能的な関係性に配置されている場合に、この第２の核酸配列と作動可能に連結されている。例えば、プロモーターは、このプロモーターが、コード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合に、そのコード配列に作動可能に連結されている。概して、作動可能に連結されたＤＮＡ配列は連続しており、２つのタンパク質コード領域を結合する必要がある場合、同じリーディングフレームにある。

【００５９】

多価アルコール（ｐｏｌｙｈｙｄｒｉｃ　ａｌｃｏｈｏｌ）：　多価アルコールとは、１個より多くのヒドロキシル（－ＯＨ）基を有する有機化合物（二価アルコール（これは２個のヒドロキシル基を含む）および２個より多くのヒドロキシル基を有するアルコールが挙げられる）をいう。

【００６０】

プロモーター：　核酸（例えば、遺伝子）の転写を指示する／開始するＤＮＡの領域。プロモーターは、転写開始部位の近くに必要な核酸配列を含む。多くのプロモーター配列は、当業者に公知であり、さらには、人工核酸分子中に異なるプロモーター配列の組み合わせが可能である。本明細書で使用される場合、遺伝子特異的内因性プロモーターとは、目的の内因性遺伝子の発現を調節する天然のプロモーターエレメントをいう。

【００６１】
精製された： 用語「精製された」は、絶対的な純度を要求しない；むしろ、それは相対的な用語として意図される。従って、例えば、精製されたペプチド、タンパク質、ウイルス、または他の活性化合物は、天然に関連付けられたタンパク質および他の夾雑物から完全にまたは部分的に単離されているものである。ある特定の実施形態において、用語「実質的に精製された」とは、細胞、細胞培養培地、または他の粗製調製物から単離され、その最初の調製物の種々の構成要素（例えば、タンパク質、細胞デブリ、および他の構成要素）を除去するために分画に供された、ペプチド、タンパク質、ウイルスまたは他の活性化合物に言及する。
【００６２】
組換え： 組換え核酸分子は、天然に存在しない配列を有するか、または２つの別の方法で分離された配列セグメントの人工的な組み合わせによって作製される配列を有するものである。この人工的な組み合わせは、化学合成によって、または核酸分子の単離されたセグメントの人工的な操作によって（例えば、遺伝子工学技術によって）達成され得る。
【００６３】
「組換えＡＡＶ（Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＡＡＶ）」（ｒＡＡＶ）は、例えば、Ｗａｎｇら，「Ａｄｅｎｏ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｖｉｒｕｓ ｖｅｃｔｏｒ ａｓ ａ ｐｌａｔｆｏｒｍ ｆｏｒ ｇｅｎｅ ｔｈｅｒａｐｙ ｄｅｌｉｖｅｒｙ．」 Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ． ２０１９ Ｍａｙ；１８（５）：３５８－３７８およびＳａｍｕｌｓｋｉら，「ＡＡＶ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ ｇｅｎｅ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐｕｒｐｏｓｅｓ．」 Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｖｉｒｏｌ． ２０１４ Ｎｏｖ；１（１）：４２７－５１に記載される。本開示では、ｒＡＡＶは、「ｒＡＡＶ粒子（ｒＡＡＶ ｐａｒｔｉｃｌｅ）」と交換可能に使用される。
【００６４】
配列同一性： ２もしくはこれより多くの核酸配列、または２もしくはこれより多くのアミノ酸配列の間の同一性または類似性は、その配列間の同一性または類似性に関して表される。配列同一性は、パーセンテージ同一性に関して測定され得る；パーセンテージが高いほど、配列はより同一である。配列類似性は、パーセンテージ類似性に関して測定され得る（保存的アミノ酸置換が考慮される）；パーセンテージが高いほど、配列はより類似である。核酸またはアミノ酸配列のホモログまたはオルソログは、標準的方法を使用して整列される場合、比較的高い程度の配列同一性／類似性を有する。この相同性は、そのオルソログのタンパク質またはｃＤＮＡが、関係性がより遠い種（例えば、ヒト配列およびＣ．ｅｌｅｇａｎｓ配列）と比較して、関係性がより近い種（例えば、ヒト配列およびマウス配列）に由来する場合により顕著である。
【００６５】
比較のための配列のアラインメント法は、当該分野で周知である。種々のプログラムおよびアラインメントアルゴリズムは、以下に記載される： Ｓｍｉｔｈ ＆ Ｗａｔｅｒｍａｎ，Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２，１９８１；Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ＆ Ｗｕｎｓｃｈ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３，１９７０：Ｐｅａｒｓｏｎ ＆ Ｌｉｐｍａｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４，１９８８；Ｈｉｇｇｉｎｓ ＆ Ｓｈａｒｐ，Ｇｅｎｅ，７３：２３７－４４，１９８８；Ｈｉｇｇｉｎｓ ＆ Ｓｈａｒｐ，ＣＡＢＩＯＳ ５：１５１－３，１９８９；Ｃｏｒｐｅｔら，Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１６：１０８８１－９０，１９８８；Ｈｕａｎｇら Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｐｐｌｓ．ｉｎ ｔｈｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ ８，１５５－６５，１９９２：およびＰｅａｒｓｏｎら，Ｍｅｔｈ．Ｍｏｌ．Ｒｉｏ．２４：３０７－３１，１９９４。Ａｌｔｓｃｈｕｌら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０，１９９０は、配列アラインメント法および相同性計算の詳細な考慮事項を示す。
【００６６】

ＮＣＢＩ Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｓｅａｒｃｈ Ｔｏｏｌ（ＢＬＡＳＴ）（Ａｌｔｓｃｈｕｌら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０，１９９０）は、配列分析プログラム、ｂｌａｓｔｐ、ｂｌａｓｔｎ、ｂｌａｓｔｘ、ｔｂｌａｓｔｎおよびｔｂｌａｓｔｘとともに使用するために、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ）を含むいくつかの情報源から、およびインターネット上で入手可能である。さらなる情報は、ＮＣＢＩウェブサイトで見出され得る。

【００６７】

血清型：抗原の特徴的なセットによって区別される、関連性が近い微生物（例えば、ウイルス）の群。

【００６８】

Ｓｔｕｆｆｅｒ配列：２つの核酸特徴の間に（例えば、プロモーターとコード配列との間に）所望の間隔を作り出すために、または核酸分子が所望の長さのものであるように、核酸分子を伸長させるために代表的には使用されるより大きな核酸分子（例えば、ベクター）内部に含まれるヌクレオチドの配列をいう。Ｓｔｕｆｆｅｒ配列は、タンパク質コード情報を含まず、未知／合成由来／および／またはより大きな核酸分子の内部の他の核酸配列に関連しないものであり得る。

【００６９】

被験体：生きている多細胞の脊椎のある生物（ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含むカテゴリー）。いくつかの実施形態において、上記被験体は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、上記被験体は、ヒトである。１つの実施形態において、上記ヒト被験体は、成人被験体、すなわち、１８歳齢を超えているヒト被験体である。１つの実施形態において、上記ヒト被験体は、小児被験体、すなわち、０～１８歳齢（両端を含む）のヒト被験体である。いくつかの実施形態において、上記被験体（例えば、ヒト被験体）は、コルチコステロイドを投与されている。いくつかの実施形態において、上記被験体（例えば、ヒト被験体）は、ＩｇＧ分解プロテアーゼを投与されている。いくつかの実施形態において、上記被験体（例えば、ヒト被験体）は、コルチコステロイド投与されており、ＩｇＧ分解プロテアーゼをも投与されている。

【００７０】

合成の：実験室において人工的手段によって生成される。例えば、合成核酸は、実験室において化学合成され得る。

【００７１】

非翻訳領域（ＵＴＲ）：代表的なｍＲＮＡは、上記コード配列の上流および下流に、それぞれ、５’非翻訳領域（５’ ＵＴＲ）および３’非翻訳領域（３’ ＵＴＲ）を含む（Ｍｉｇｎｏｎｅ Ｆ．ら，（２００２）Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ ３：ＲＥＶＩＥＷＳ０００４を参照のこと）。

【００７２】

治療上有効な量：薬剤で処置される被験体において、または細胞において、所望の効果を達成するために十分な、特定の医薬または治療剤（例えば、組換えＡＡＶ）の量。上記薬剤の有効量は、処置されている被験体または細胞、および治療用組成物の投与様式が挙げられるが、これらに限定されないいくつかの要因に依存する。

【００７３】

疾患を処置する、改善する、または防止する（ｔｒｅａｔｉｎｇ，ａｍｅｌｉｏｒａｔｉｎｇ，ｏｒ ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ ａ ｄｉｓｅａｓｅ）：「処置する」とは、疾患または病理学的条件の徴候または症状を、それが発生し始めた後に改善する治療的介入に言及する。「改善する」とは、疾患の徴候もしくは症状の数または重篤度の低減に言及する。疾患を「防止する」とは、疾患の完全な発生を阻害することに言及する。

【００７４】

ベクター：ベクターは、ベクターが宿主細胞において複製するおよび／または組み込まれる能力を破壊することなく、外来核酸の挿入を可能にする核酸分子である。ベクター

は、宿主細胞において複製することを可能にする核酸配列（例えば、複製起点）を含み得る。ベクターはまた、１またはこれより多くの選択マーカー遺伝子および他の遺伝的エレメントを含み得る。発現ベクターは、挿入された遺伝子の転写および翻訳を可能にするために必要な調節配列を含むベクターである。本明細書中のいくつかの実施形態において、上記ベクターは、ＡＡＶベクターである。用語「ベクター」はまた、遺伝情報または遺伝物質を運ぶ因子という一般的意味において、例えば、上記遺伝物質を細胞または生物へと導入するために、使用され得る。当業者は、遺伝情報または遺伝物質を運ぶ因子としての用語「ベクター」の一般的使用、ならびにｒＡＡＶ粒子内のプラスミドまたはベクターゲノムに言及する用語「ベクター」のより具体的使用を容易に理解する。

【００７５】

別段説明されなければ、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。単数形「１つの、ある（ａ）」、「１つの、ある（ａｎ）」、および「その、この、上記（ｔｈｅ）」は、文脈が別段明確に示さなければ、複数形への言及を含む。「ＡまたはＢを含む」とは、Ａ、またはＢ、またはＡおよびＢを含むことを意味する。核酸またはポリペプチドに関して与えられる全ての塩基サイズまたはアミノ酸サイズ、および全ての分子量または分子質量値が、近似値であり、説明のために提供されることは、さらに理解されるべきである。本明細書で記載されるものに類似または等価な方法および材料が本開示の実施または試験において使用され得るものの、適切な方法および材料は、以下に記載される。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、それらの全体において参考として援用される。矛盾する場合、本明細書（用語の説明を含む）が優先する、さらに、上記材料、方法および例は、例証に過ぎず、限定ではないことが意図される。

【００７６】

Ⅰ．　薬学的組成物

多くの実施形態において、提供される組成物は、液体形態において、例えば、本明細書で記載されるとおりの種々の構成要素を含む液剤として存在する。

【００７７】

緩衝液およびｐＨ

提供される組成物は概して、ヒト被験体における注入に適した緩衝液／キャリアを含む。上記緩衝液／キャリアは、ｒＡＡＶが注入チューブに貼り付くことを防止するがインビボでのｒＡＡＶ結合活性に干渉しない構成要素を含むべきである。種々のｐＨ緩衝化剤が、本開示の組成物とともに使用するために適切であり得る。

【００７８】

適切な緩衝化剤の非限定的な例としては、例えば、ホスフェートおよびＴｒｉｓ（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）が挙げられる。例えば、いくつかの実施形態において、上記組成物は、ホスフェートを含み、例えば、ホスフェートは、５ｍＭ～３０ｍＭホスフェートの間の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、ホスフェートは、５ｍＭ～２９ｍＭの間、５ｍＭ～２８ｍＭの間、５ｍＭ～２７ｍＭの間、５ｍＭ～２６ｍＭの間、５ｍＭ～２５ｍＭの間、５ｍＭ～２４ｍＭの間、５ｍＭ～２３ｍＭの間、５ｍＭ～２２ｍＭの間、５ｍＭ～２１ｍＭの間、５ｍＭ～２０ｍＭの間、５ｍＭ～１９ｍＭの間、５ｍＭ～１８ｍＭの間、５ｍＭ～１７ｍＭの間、５ｍＭ～１６ｍＭの間、５ｍＭ～１５ｍＭの間、５ｍＭ～１４ｍＭの間のホスフェート、５ｍＭ～１３ｍＭの間、５ｍＭ～１２ｍＭの間、５ｍＭ～１１ｍＭの間、５ｍＭ～１０ｍＭの間、５ｍＭ～９ｍＭの間、５ｍＭ～８ｍＭの間、５ｍＭ～７ｍＭの間、または５ｍＭ～６ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、ホスフェートは、６ｍＭ～３０ｍＭの間、７ｍＭ～３０ｍＭの間、８ｍＭ～３０ｍＭの間、９ｍＭ～３０ｍＭの間、１０ｍＭ～３０ｍＭの間、１１ｍＭ～３０ｍＭの間、１２ｍＭ～３０ｍＭの間、１３ｍＭ～３０ｍＭの間、１４ｍＭ～３０ｍＭの間、１５ｍＭ～３０ｍＭの間、１６ｍＭ～３０ｍＭの間、１７ｍＭ～３０ｍＭの間、１８ｍＭ～３０ｍＭの間、１９ｍＭ～３０ｍＭの間、２０ｍＭ～３０ｍＭの間、２１ｍＭ～３０ｍＭの間、２２ｍＭ～３０ｍＭの間、２３ｍＭ～３０ｍＭ

の間、２４ｍＭ～３０ｍＭの間、２５ｍＭ～３０ｍＭの間、２６ｍＭ～３０ｍＭの間、２７ｍＭ～３０ｍＭの間、２８ｍＭ～３０ｍＭの間、または２９ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、ホスフェートは、少なくとも５ｍＭ、例えば、約１０ｍＭ、約１５ｍＭ、または約２０ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、上記ホスフェートは、約１０ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。

【００７９】

いくつかの実施形態において、Ｔｒｉｓは、例えば、５ｍＭ～３０ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、Ｔｒｉｓは、５ｍＭ～２９ｍＭの間、５ｍＭ～２８ｍＭの間、５ｍＭ～２７ｍＭの間、５ｍＭ～２６ｍＭの間、５ｍＭ～２５ｍＭの間、５ｍＭ～２４ｍＭの間、５ｍＭ～２３ｍＭの間、５ｍＭ～２２ｍＭの間、５ｍＭ～２１ｍＭの間、５ｍＭ～２０ｍＭの間、５ｍＭ～１９ｍＭの間、５ｍＭ～１８ｍＭの間、５ｍＭ～１７ｍＭの間、５ｍＭ～１６ｍＭの間、５ｍＭ～１５ｍＭの間、５ｍＭ～１４ｍＭの間、５ｍＭ～１３ｍＭの間、５ｍＭ～１２ｍＭの間、５ｍＭ～１１ｍＭの間、５ｍＭ～１０ｍＭの間、５ｍＭ～９ｍＭの間のＴｒｉｓ、５ｍＭ～８ｍＭの間、５ｍＭ～７ｍＭの間、または５ｍＭ～６ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、Ｔｒｉｓは、６ｍＭ～３０ｍＭの間、７ｍＭ～３０ｍＭの間、８ｍＭ～３０ｍＭの間、９ｍＭ～３０ｍＭの間、１０ｍＭ～３０ｍＭの間、１１ｍＭ～３０ｍＭの間、１２ｍＭ～３０ｍＭの間、１３ｍＭ～３０ｍＭの間、１４ｍＭ～３０ｍＭの間、１５ｍＭ～３０ｍＭの間、１６ｍＭ～３０ｍＭの間、１７ｍＭ～３０ｍＭの間、１８ｍＭ～３０ｍＭの間、１９ｍＭ～３０ｍＭの間、２０ｍＭ～３０ｍＭの間、２１ｍＭ～３０ｍＭの間、２２ｍＭ～３０ｍＭの間、２３ｍＭ～３０ｍＭの間、２４ｍＭ～３０ｍＭの間、２５ｍＭ～３０ｍＭの間、２６ｍＭ～３０ｍＭの間、２７ｍＭ～３０ｍＭの間、２８ｍＭ～３０ｍＭの間、または２９ｍＭ～３０ｍＭの間のＴｒｉｓの濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、Ｔｒｉｓは、少なくとも５ｍＭ、例えば、約１０ｍＭ、約１５ｍＭ、または約２０ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、Ｔｒｉｓは、約１０ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。

【００８０】

提供される組成物のｐＨは、一般に、６．５～８．５の間、例えば、７．０～８．５の間、７．５～８の間、または７．０～７．４の間である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約７．２のｐＨを有する。

【００８１】

多価アルコール

適切な多価アルコールの非限定的な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、および糖アルコールが挙げられる。

【００８２】

ある特定の実施形態において、上記多価アルコールは、糖アルコールである。いくつかの実施形態において、上記多価アルコールは、エリスリトール、グリセロール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、およびキシリトールからなる群より選択される糖アルコールである。いくつかの実施形態において、上記糖アルコールは、ソルビトールである。いくつかの実施形態において、上記多価アルコールは、モノ－（エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール）、ジ－（ラクチトール、イソマルト、マルチトール）、またはポリサッカリド形態のその水素化形態にある糖アルコールである

【００８３】

いくつかの実施形態において、上記多価アルコールは、０．５％～２０％の範囲で上記製剤に存在する（別段注記されなければ、本開示全体での液体組成物中の多価アルコールのパーセンテージは、重量／容積パーセンテージに言及する。１ｇ／１００ｍＬは、１％（ｗ／ｖ）に等しい）。いくつかの実施形態において、上記多価アルコールは、０．５％～１９％、０．５％～１８％、０．５％～１７％、０．５％～１６％、０．５％～１５％

、０．５％～１４％、０．５％～１３％、０．５％～１２％、０．５％～１１％、０．５％～１０％、０．５％～９％、０．５％～８％、０．５％～７％、０．５％～６％、０．５％～５％、０．５％～４％、０．５％～３％、０．５％～２％、０．５％～１％、０．５％～０．９％、０．５％～０．８％、０．５％～０．７％、または０．５％～０．６％の範囲で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、上記多価アルコールは、０．６％～２０％、０．７％～２０％、０．８％～２０％、０．９％～２０％、１％～２０％、２％～２０％、３％～２０％、４％～２０％、５％～２０％、６％～２０％、７％～２０％、８％～２０％、９％～２０％、１０％～２０％、１１％～２０％、１２％～２０％、１３％～２０％、１４％～２０％、１５％～２０％、１６％～２０％、１７％～２０％、１８％～２０％、または１９％～２０％の範囲で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、多価アルコールは、１％～１０％の範囲で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、多価アルコールは、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、または約１０％で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、多価アルコールは、約５％または約１０％で上記製剤に存在する。

【００８４】

いくつかの例示的実施形態において、上記組成物は、ソルビトールを含む。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、０．５％～２０％の範囲で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、０．５％～１９％、０．５％～１８％、０．５％～１７％、０．５％～１６％、０．５％～１５％、０．５％～１４％、０．５％～１３％、０．５％～１２％、０．５％～１１％、０．５％～１０％、０．５％～９％、０．５％～８％、０．５％～７％、０．５％～６％、０．５％～５％、０．５％～４％、０．５％～３％、０．５％～２％、０．５％～１％、０．５％～０．９％、０．５％～０．８％、０．５％～０．７％、または０．５％～０．６％の濃度で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、０．６％～２０％、０．７％～２０％、０．８％～２０％、０．９％～２０％、１％～２０％、２％～２０％、３％～２０％、４％～２０％、５％～２０％、６％～２０％、７％～２０％、８％～２０％、９％～２０％、１０％～２０％、１１％～２０％、１２％～２０％、１３％～２０％、１４％～２０％、１５％～２０％、１６％～２０％、１７％～２０％、１８％～２０％、または１９％～２０％の範囲で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、１％～１０％の範囲で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、または約１０％で上記製剤に存在する。いくつかの実施形態において、ソルビトールは、約５％または約１０％で上記製剤に存在する。

【００８５】

トリブロックコポリマー界面活性剤

適切なトリブロックコポリマー界面活性剤の非限定的な例としては、非イオン性トリブロックコポリマー界面活性剤（例えば、ポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ）およびポリ（プロピレンオキシド）（ＰＰＯ）のコポリマー（例えば、ポロキサマー））が挙げられる。ポロキサマーは、ポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ）の２つの親水性鎖が隣接するポリ（プロピレンオキシド）（ＰＰＯ）の中心の疎水性鎖から構成されるトリブロックコポリマーである。ポロキサマーは、代表的には、約１，０００～約１５，０００の分子量範囲を示す。

【００８６】

いくつかの実施形態において、上記トリブロックコポリマー界面活性剤は、ポロキサマー、例えば、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ６８（登録商標））である。

【００８７】

いくつかの実施形態において、上記トリブロックコポリマー界面活性剤（例えば、ポロキサマー）は、少なくとも０．０００１％、少なくとも０．０００５％、または少なくとも０．００１％の濃度で上記組成物に存在する（別段注記されなければ、本開示全体での液体組成物中のトリブロックコポリマー界面活性剤（例えば、ポロキサマー）のパーセン

テージは、重量／容積パーセンテージに言及する。１ｇ／１００ｍＬは、１％（ｗ／ｖ）に等しい）。いくつかの実施形態において、上記トリブロックコポリマー界面活性剤（例えば、ポロキサマー）は、０．０００１％～約０．００１％の濃度で上記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、上記トリブロックコポリマー界面活性剤（例えば、ポロキサマー）は、０．０００２％～０．００１％の間、０．０００３％～０．００１％の間、０．０００４％～０．００１％の間、０．０００５％～０．００１％の間、０．０００６％～０．００１％の間、０．０００７％～０．００１％の間、０．０００８％～０．００１％の間、０．０００９％～０．００１％の間、０．０００１％～０．０００９％の間、０．０００１％～０．０００８％の間、０．０００１％～０．０００７％の間、０．０００１％～０．０００６％の間、０．０００１％～０．０００５％の間、０．０００１％～０．０００４％の間、０．０００１％～０．０００３％、または０．０００１％～０．０００２％の間の濃度で上記組成物に存在する。

【００８８】

塩

提供される組成物は、生理学的に適合性の塩または塩の混合物を含み得る。いくつかの実施形態において、任意の含まれる塩は、約１００ｍＭ　塩化ナトリウム（ＮａＣｌ）～約２５０ｍＭ　塩化ナトリウムに等しいイオン強度に調節されるか、または生理学的に適合性の塩が、等しいイオン濃度に調節される。

【００８９】

例えば、提供される組成物は、１種もしくはこれより多くの塩、例えば、１種もしくはこれより多くの一価塩および／または１種もしくはこれより多くの二価塩を含み得る。例えば、提供される組成物は、ＮａＣｌ、ＫＣｌ、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される一価塩を含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、ＮａＣｌは、１００ｍＭ～２５０ｍＭの間、１００ｍＭ～２４０ｍＭの間、１００ｍＭ～２３０ｍＭの間、１００ｍＭ～２２０ｍＭの間、１００ｍＭ～２１０ｍＭの間、１００ｍＭ～２００ｍＭの間のＮａＣｌ、１００ｍＭ～１９０ｍＭの間、１００ｍＭ～１８０ｍＭの間、１００ｍＭ～１７０の間、１００ｍＭ～１６０ｍＭの間、１００ｍＭ～１５０ｍＭの間、１００ｍＭ～１４０ｍＭの間、１００ｍＭ～１３０ｍＭの間、１００ｍＭ～１２０ｍＭの間、１００ｍＭ～１１０ｍＭの間、９０ｍＭ～２００ｍＭの間、１１０ｍＭ～２００ｍＭの間、１２０ｍＭ～２００ｍＭの間、１３０ｍＭ～２００ｍＭの間、１４０ｍＭ～２００ｍＭの間、１５０ｍＭ～２００ｍＭの間、１６０ｍＭ～２００ｍＭの間、１７０ｍＭ～２００ｍＭの間、１８０ｍＭ～２００ｍＭの間、または１９０ｍＭ～２００ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。

【００９０】

いくつかの実施形態において、ＮａＣｌは、約１３０ｍＭまたは約１３５ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。

【００９１】

いくつかの実施形態において、ＫＣｌは、０．５ｍＭ～５ｍＭの間、０．６ｍＭ～５ｍＭの間、０．７ｍＭ～５ｍＭの間、０．８ｍＭ～５ｍＭの間、０．９ｍＭ～５ｍＭの間、１ｍＭ～５ｍＭの間、１．５ｍＭ～５ｍＭの間、２ｍＭ～５ｍＭの間、２．５ｍＭ～５ｍＭの間、３ｍＭ～５ｍＭの間、３．５ｍＭ～５ｍＭの間、４ｍＭ～５ｍＭの間、４．５ｍＭ～５ｍＭの間、０．５ｍＭ～４．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～４ｍＭの間、０．５ｍＭ～３．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～３ｍＭの間、０．５ｍＭ～２．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～２ｍＭの間、または０．５ｍＭ～１ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。

【００９２】

いくつかの実施形態において、ＫＣｌは、約２ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。

【００９３】

適切な二価塩の非限定的な例としては、$MgCl_2$、$CaCl_2$、またはこれらの組み合わせが挙げられる。例えば、いくつかの実施形態において、$MgCl_2$は、０．５ｍＭ～５ｍＭの間、０．６ｍＭ～５ｍＭの間、０．７ｍＭ～５ｍＭの間、０．８ｍＭ～５ｍＭ

の間、０．９ｍＭ～５ｍＭの間、１ｍＭ～５ｍＭの間、１．５ｍＭ～５ｍＭの間、２ｍＭ～５ｍＭの間、２．５ｍＭ～５ｍＭの間、３ｍＭ～５ｍＭの間、３．５ｍＭ～５ｍＭの間、４ｍＭ～５ｍＭの間、４．５ｍＭ～５ｍＭの間、０．５ｍＭ～４．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～４ｍＭの間、０．５ｍＭ～３．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～３ｍＭの間、０．５ｍＭ～２．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～２ｍＭの間、または０．５ｍＭ～１ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。

【００９４】

いくつかの実施形態において、$MgCl_2$は、約１ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。

【００９５】

いくつかの実施形態において、$CaCl_2$は、０．５ｍＭ～５ｍＭの間、０．６ｍＭ～５ｍＭの間、０．７ｍＭ～５ｍＭの間、０．８ｍＭ～５ｍＭの間、０．９ｍＭ～５ｍＭの間、１ｍＭ～５ｍＭの間、１．５ｍＭ～５ｍＭの間、２ｍＭ～５ｍＭの間、２．５ｍＭ～５ｍＭの間、３ｍＭ～５ｍＭの間、３．５ｍＭ～５ｍＭの間、４ｍＭ～５ｍＭの間、または４．５ｍＭ～５ｍＭの間、０．５ｍＭ～４．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～４ｍＭの間、０．５ｍＭ～３．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～３ｍＭの間、０．５ｍＭ～２．５ｍＭの間、０．５ｍＭ～２ｍＭの間、または０．５ｍＭ～１ｍＭの間の濃度で上記組成物に存在する。

【００９６】

いくつかの実施形態において、$CaCl_2$は、約１ｍＭの濃度で上記組成物に存在する。

【００９７】

組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）：

本開示において、例えば、ｒＡＡＶを被験体の中枢神経系に送達するための、例えば、遺伝子治療のための組成物およびそれらの使用方法が、記載される。

【００９８】

ＡＡＶは、Ｐａｒｖｏｖｉｒｉｄａｅ科およびＤｅｐｅｎｄｏｖｉｒｕｓ属に属する。ＡＡＶは、直線状の１本鎖ＤＮＡゲノムをパッケージする小さなエンベロープのないウイルスである。ＡＡＶ　ＤＮＡのセンス鎖およびアンチセンス鎖の両方が、等しい頻度でＡＡＶキャプシドへとパッケージされる。

【００９９】

上記ＡＡＶゲノムは、２つのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）に隣接する２つの逆位末端反復配列（ＩＴＲ）によって特徴づけられる。上記ＡＡＶ２ゲノムにおいて、例えば、上記ＩＴＲの最初の１２５ヌクレオチドは、パリンドロームであり、これは、塩基対合を最大にするようにそれら自体を折りたたんで、Ｔ字型ヘアピン構造を形成する。上記ＩＴＲの他の２０塩基（Ｄ配列といわれる）は、対合しないままである。上記ＩＴＲは、ＡＡＶ　ＤＮＡ複製にとって重要なｃｉｓ作用性配列である；上記ＩＴＲは複製起点であり、ＤＮＡポリメラーゼによる第２鎖合成のプライマーとして働く。この合成の間に形成される２本鎖ＤＮＡ（これは、複製形態モノマーといわれる）は、第２回の自己感作複製のために使用され、複製形態ダイマーを形成する。これらの２本鎖中間体は、鎖置換機構を介して処理され、パッケージングに使用される１本鎖ＤＮＡおよび転写に使用される２本鎖ＤＮＡを生じる。Ｒｅｐ結合エレメントおよび末端分離部位（ＴＲＳ）が、ＩＴＲ内に位置する。これらの特徴は、２本鎖中間体を処理するために、ＡＡＶ複製の間にウイルス調節タンパク質Ｒｅｐによって使用される。ＡＡＶ複製におけるそれらの役割に加えて、上記ＩＴＲはまた、ＡＡＶゲノムパッケージング、転写、許容できない条件下での負の調節、および部位特異的組み込みにとって必須である（Ｄａｙｓ　ａｎｄ　Ｂｅｒｎｓ，Ｃｌｉｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｒｅｖ ２１（４）：５８３－５９３，２００８）。

【０１００】

ＡＡＶの左側のＯＲＦは、４つのタンパク質－　Ｒｅｐ７８、Ｒｅｐ６８、Ｒｅｐ５２およびＲｅｐ４０をコードするＲｅｐ遺伝子を含む。右側のＯＲＦは、３つのウイルスキャプシドタンパク質（ＶＰ１、ＶＰ２およびＶＰ３）を生成するＣａｐ遺伝子を含む。そ

のＡＡＶキャプシドは、正二十面体対称へと配置される６０のウイルスキャプシドタンパク質を含む。ＶＰ１、ＶＰ２およびＶＰ３は、１：１：１０モル比で存在する（Ｄａｙａ ａｎｄ Ｂｅｒｎｓ， Ｃｌｉｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｒｅｖ ２１（４）：５８３－５９３， ２００８）。

【０１０１】

ＡＡＶは、現在のところ、遺伝子治療のために最も頻繁に使用されるウイルスのうちの１つである。ＡＡＶは、ヒトおよび数種の他の霊長類種に感染するものの、疾患を引き起こすことは知られておらず、非常に軽度の免疫応答を誘発する。ＡＡＶを利用する遺伝子治療ベクターは、分裂中の細胞および休止細胞の両方に感染し得、宿主細胞のゲノムに組み込まれることなく、染色体外の状態で持続する。ＡＡＶの有利な特徴が原因で、本開示は、本明細書で開示される組換え核酸分子および方法のためのＡＡＶの使用を企図する。

【０１０２】

ＡＡＶは、標的細胞に結合し、進入し、核に入る能力、長期間にわたって核において発現される能力、および低毒性を含め、遺伝子治療ベクターのいくつかの望ましい特徴を有する。しかし、ＡＡＶゲノムのサイズは小さいことから、組み込まれ得る異種ＤＮＡのサイズは制限がある。この問題を最小限にするために、Ｒｅｐおよび組み込み効率エレメント（ＩＥＥ）をコードしないＡＡＶベクターは、構築されている。上記ＩＴＲは、これらがパッキングに必要とされるｃｉｓシグナルであることから保持される（Ｄａｙａ ａｎｄ Ｂｅｒｎｓ， Ｃｌｉｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｒｅｖ， ２１（４）：５８３－５９３， ２００８）。遺伝子治療に適したｒＡＡＶを生成するための方法は、当該分野で周知であり（例えば、米国特許出願公開２０１２／０１００６０６；同第２０１２／０１３５５１５；同第２０１１／０２２９９７１；および同第２０１３／００７２５４８；ならびにＧｈｏｓｈら， Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ １３（４）：３２１－３２９， ２００６を参照のこと）、本明細書で開示される組換え核酸分子および方法とともに利用され得る。

【０１０３】

いくつかの局面において、本開示は、障害（例えば、中枢神経系に罹患する障害）の処置のための本明細書で開示されるｒＡＡＶの使用を提供し、ここで上記ｒＡＡＶは、ＡＡＶキャプシドおよび上記ＡＡＶキャプシド内にパッケージされたベクターゲノムを含む。いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、作動可能に連結された構成要素として、５’から３’の順序において：５’－ＩＴＲ、プロモーター配列、異種遺伝子、またはその機能的フラグメントもしくは機能的バリアントの部分的なまたは完全なコード配列、および３’－ＩＴＲを含むパッケージされたゲノムを含む。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子は、1×10^{10}～4×10^{14} ＧＣ／ｍＬの間、1×10^{10}～3×10^{14} ＧＣ／ｍＬの間、1×10^{10}～2×10^{14} ＧＣ／ｍＬの間、1×10^{10}～1×10^{14} ＧＣ／ｍＬの間、1×10^{11}～1×10^{13} ＧＣ／ｍＬの間、1×10^{12}～6×10^{12} ＧＣ／ｍＬの間、または1×10^{12}～4×10^{12} ＧＣ／ｍＬの間の濃度で上記組成物に存在する。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、ＡＡＶキャプシドおよび上記ＡＡＶキャプシドの中にパッケージされたベクターゲノムを含み、ここで上記ベクターゲノムは、（ａ）プロモーター配列；および（ｂ）異種遺伝子（例えば、治療用遺伝子生成物をコードする異種遺伝子）、またはその機能的フラグメントもしくは機能的バリアントの部分的なまたは完全なコード配列を含む。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、上記パッケージされたベクターゲノムは、本明細書で記載されるように、５’－ＩＴＲ配列、エンハンサー、イントロン、コンセンサスＫｏｚａｋ配列、ポリアデニル化シグナル、および／または３’－ＩＴＲ配列をさらに含み得る。

いくつかの実施形態において、上記組換えベクターは、１またはこれより多くのスタッファー核酸配列をさらに含み得る。１つの実施形態において、スタッファー核酸配列は、イントロンと上記異種遺伝子の上記部分的なまたは完全なコード配列との間に位置される。

【０１０７】

本明細書で記載される種々の実施形態において、上記ｒＡＡＶは、ＡＡＶキャプシドを含む。上記ＡＡＶキャプシドは、血清型１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、ｒｈ１０またはｈｕ３７のＡＡＶ（すなわち、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶｈｕ３７）、ならびにヒトおよび非ヒト霊長類組織から単離された１００を超えるバリアントのうちのいずれか１つに由来し得る。例えば、Ｃｈｏｉら，２００５，Ｃｕｒｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．５：２９９－３１０，２００５およびＧａｏら，２００５，Ｃｕｒｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．５：２８５－２９７を参照のこと。

【０１０８】

前述のキャプシドの他に、１またはこれより多くの有益な治療特性（例えば、選択された組織に対する改善された標的化、免疫応答を逃れる能力の増大、中和抗体の刺激の低減など）を有するように操作されているバリアントＡＡＶキャプシドが、本発明の範囲内に含まれる。このような操作されたバリアントキャプシドの非限定的な例は、米国特許第９，５０６，０８３号、同第９，５８５，９７１号、同第９，５８７，２８２号、同第９，６１１，３０２号、同第９，７２５，４８５号、同第９，８５６，５３９号、同第９，９０９，１４２号、同第９，９２０，０９７号、同第１０，０１１，６４０号、同第１０，０８１，６５９号、同第１０，１７９，１７６号、同第１０，２０２，６５７号、同第１０，２１４，５６６号、同第１０，２１４，７８５号、同第１０，２６６，８４５号、同第１０，２９４，２８１号、同第１０，３０１，６４８号、同第１０，３８５，３２０号、および同第１０，３９２，６３２号に、ならびにＰＣＴ公開番号ＷＯ／２０１７／１６５８５９、ＷＯ／２０１８／０２２９０５、ＷＯ／２０１８／１５６６５４、ＷＯ／２０１８／２２２５０３、およびＷＯ／２０１８／２２６６０２（これらの開示は、本明細書に参考として援用される）に記載される。

【０１０９】

ある特定の例示的な実施形態において、本発明に従って投与されるｒＡＡＶは、ＡＡＶ９キャプシドを含む。上記ＡＡＶ９キャプシドは、複数のＡＡＶ９　ｖｐタンパク質から構成される自己集合したＡＡＶキャプシドである。上記ＡＡＶ９　ｖｐタンパク質は、代表的には、配列番号１のｖｐ１アミン酸配列（ＧｅｎＢａｎｋ　Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ：ＡＡＳ９９２６４）をコードする、配列番号１１の核酸配列またはこれと少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％同一の配列によってコードされる選択的スプライスバリアントとして発現される。これらのスプライスバリアントは、配列番号１の異なる長さのタンパク質を生じる。本明細書で使用される場合、ＡＡＶ９バリアントは、例えば、ＷＯ／２０１６／０４９２３０、米国特許第８，９２７，５１４号、米国特許公開番号２０１５／０３４４９１１、および米国特許第８，７３４，８０９号に記載されるものを含む。

【０１１０】

本明細書で示されるように、本発明に従って投与されるｒＡＡＶは、いくつかの実施形態において、ＡＡＶ９キャプシドを含み得る。しかし、他の実施形態では、別のＡＡＶキャプシドが選択される。組織特異性は、キャプシドタイプによって決定され得る。適切な標的（例えば、肝臓、筋、肺、またはＣＮＳ）を形質導入するＡＡＶ血清型は、ＡＡＶウイルスベクター（例えば、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ６．２、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶｒｈ６４Ｒｌ、ＡＡＶｒｈ６４Ｒ２、ＡＡＶｒｈ８が挙げられる）のキャプシドの供給源として選択され得る。例えば、米国特許公開第２００７／００３６７６０号；米国特許公開第２００

９／０１９７３３８号；およびＥＰ１３１０５７１を参照のこと。ＷＯ　２００３／０４２３９７（ＡＡＶ７および他のシミアンＡＡＶ）、米国特許第７２８２１９９号および同第７７９０４４９号（ＡＡＶ８）も参照のこと。さらに、未だ発見されていないＡＡＶ、またはこれに基づく組換えＡＡＶが、ＡＡＶキャプシドの供給源として使用されてもよい。これらの文書はまた、ＡＡＶを生成するために選択され得る他のＡＡＶを説明し、参考として援用される。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターにおける使用のためのＡＡＶキャプシドは、前述のＡＡＶキャプシドまたはそのコード核酸のうちの一方の変異誘発によって（すなわち、挿入、欠失、または置換によって）生成され得る。いくつかの実施形態において、上記ＡＡＶキャプシドは、前述のＡＡＶキャプシドタンパク質のうちの２つまたは３つまたは４つまたはこれより多くに由来するドメインを含む、キメラである。いくつかの実施形態において、上記ＡＡＶキャプシドは、２種または３種の異なるＡＡＶまたは組換えＡＡＶに由来するＶｐ１、Ｖｐ２、およびＶｐ３モノマーのモザイクである。いくつかの実施形態において、ｒＡＡＶ組成物は、前述のキャプシドのうちの１つより多くを含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、ＡＡＶキャプシドおよび上記ＡＡＶキャプシドの中にパッケージされたベクターゲノムを含み、ここで上記ベクターゲノムは、ＣＤＫＬ５、またはこれらの機能的フラグメントもしくはバリアントの部分的なまたは完全なコード配列を含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、ＣＤＫＬ５のコード配列は、配列番号１２～１８および１９からなる群より選択されるヌクレオチド配列、または配列番号１２～１９のうちのいずれかと少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、もしくは少なくとも９９．９％同一のヌクレオチド配列を含む。

【０１１３】

例示的実施形態において、上記ｒＡＡＶは、ＡＡＶキャプシドおよび上記ＡＡＶキャプシドの中にパッケージされたベクターゲノムを含み、ここで上記ベクターゲノムは、配列番号２０のヌクレオチド配列、またはこれと少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、もしくは少なくとも９９．９％同一のヌクレオチド配列を含む。いくつかのこのような実施形態において、上記ＡＡＶキャプシドは、ＡＡＶ９キャプシドである。

【０１１４】

逆方向末端反復（ＩＴＲ）：

いくつかの実施形態において、ｒＡＡＶは、ＡＡＶ　ＩＴＲ配列を含むパッケージされたベクターゲノムを含み、これは、ＡＡＶおよびアデノウイルスヘルパー機能がｔｒａｎｓで提供される場合に、ベクターＤＮＡ複製起点およびベクターゲノムのパッケージングシグナルの両方として機能する。さらに、上記ＩＴＲは、大きなＲｅｐタンパク質による１本鎖ヌクレオチド内部ニック形成（ｓｉｎｇｌｅ－ｓｔｒａｎｄｅｄ　ｅｎｄｏｎｕｃｌｅａｔｉｃ　ｎｉｃｋｉｎｇ）の標的として働き、個々のゲノムを複製中間体から分離する。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、５’－ＩＴＲ配列は、ＡＡＶ２に由来する。いくつかの実施形態において、３’－ＩＴＲ配列は、ＡＡＶ２に由来する。いくつかの実施形態において、５’－ＩＴＲ配列および３’－ＩＴＲ配列は、ＡＡＶ２に由来する。いくつかの実施形態において、５’－ＩＴＲ配列および／または３’－ＩＴＲ配列は、ＡＡＶ２に由来し、配列番号２を含むかまたはからなる。他の実施形態において、５’－ＩＴＲ配列および／または３’－ＩＴＲ配列は、非ＡＡＶ２供給源に由来する。

【０１１６】

プロモーター

本明細書で記載される種々の局面において、上記ｒＡＡＶは、異種遺伝子の発現を駆動し、調節することを助けるプロモーター配列を含むパッケージされたベクターゲノムを含む。例示的実施形態において、上記プロモーター配列は、５’－ＩＴＲ配列と異種遺伝子の部分的なもしくは完全なコード配列との間に位置する。いくつかの実施形態において、上記プロモーター配列は、エンハンサー配列の下流に位置する。いくつかの実施形態において、上記プロモーター配列は、イントロン配列の上流に位置する。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、上記プロモーターは、ニューロン特異的プロモーターである。１つの実施形態において、上記ニューロン特異的プロモーターは、ヒトシナプシン１（ＳＹＮ１）プロモーター、マウスカルシウム／カルモジュリン依存性プロテインキナーゼＩＩ（ＣａＭＫＩＩ）プロモーター、ラットチューブリンαＩ（Ｔａ１）プロモーター、ラットニューロン特異的エノラーゼ（ＮＳＥ）プロモーター、ヒトニューロン特異的エノラーゼ（ＥＮＯ２）プロモーター、ヒト血小板由来成長因子β鎖（ＰＤＧＦ）プロモーター、ヒトＢＭ８８プロモーター、およびニューロンニコチン性受容体β２（ＣＨＲＮＢ２）プロモーターから選択される。

【０１１８】

例示的な実施形態において、ニューロン特異的プロモーターは、ＳＹＮ１プロモーター（例えば、ヒトＳＹＮ１プロモーター）である。１つの実施形態において、上記ＳＹＮ１プロモーター（例えば、ヒトＳＹＮ１プロモーター）は、配列番号３と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％またはこれより大きく同一である。例示的実施形態において、上記ＳＹＮ１プロモーター（例えば、ヒトＳＹＮ１プロモーター）は、配列番号３を含むかまたはからなる。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、上記プロモーターは、ニワトリβ－アクチン（ＣＢＡ）プロモーター、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）最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、サイロキシン結合グロブリン（ＴＢＧ）プロモーター、およびα－１アンチトリプシン（Ａ１ＡＴ）プロモーターから選択される。

【０１２０】

例示的実施形態において、上記プロモーターは、ＣＢＡプロモーターである。１つの実施形態において、上記ＣＢＡプロモーターは、配列番号４を含むかまたはからなる。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、上記プロモーターは、遺伝子特異的内因性プロモーターである。１つの実施形態において、上記プロモーターは、天然の遺伝子プロモーターエレメントを含む。

【０１２２】

<u>他のパッケージされたベクターゲノムエレメント</u>

プロモーターおよび異種遺伝子のコード配列に加えて、パッケージされたゲノムは、他の適切な転写開始配列、終結配列、エンハンサー配列、および効率的ＲＮＡプロセシングシグナルを含み得る。以下でさらに詳細に記載されるように、このような配列は、スプライシングシグナルおよびポリアデニル化（ポリＡ）シグナル、発現を増強する調節エレメント、細胞質ｍＲＮＡを安定化する配列、翻訳効率を増強する（すなわち、Ｋｏｚａｋコンセンサス配列）、およびタンパク質安定性を増強する配列を含む。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、１またはこれより多くのエンハンサー配列を含むパッケージされたベクターゲノムを含む。１つの実施形態において、上記エンハンサーは、サイトメガロウイルス最初期遺伝子（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β－アクチン（ＣＢＡ）エンハンサー、Ｅｎ３４エンハンサー、およびＡｐｏＥエンハンサーから選択される。例示的実施形態にお

いて、上記エンハンサーは、ＣＭＶエンハンサー（例えば、ＣＭＶ最初期遺伝子エンハンサー）である。１つの実施形態において、上記ＣＭＶエンハンサー（例えば、ＣＭＶ最初期遺伝子エンハンサー）は、配列番号７を含むかまたはからなる。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、１またはこれより多くのイントロン配列を含むパッケージされたベクターゲノムを含む。１つの実施形態において、上記イントロンは、ＳＶ４０　Ｓｍａｌｌ　Ｔイントロン、ウサギヘモグロビンサブユニットβ（ｒＨＢＢ）イントロン、ヒトβグロビンＩＶＳ２イントロン、β－グロビン／ＩｇＧキメライントロン、およびｈＦＩＸイントロンから選択される。１つの例示的な実施形態において、上記イントロンは、上記ＳＶ４０　Ｓｍａｌｌ　Ｔイントロンである。１つの実施形態において、上記ＳＶ４０　Ｓｍａｌｌ　Ｔイントロン配列は、配列番号８を含むかまたはそれからなる。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、コンセンサスＫｏｚａｋ配列を含むパッケージされたベクターゲノムを含む。いくつかの実施形態において、上記コンセンサスＫｏｚａｋ配列は、イントロン配列の下流に位置する。１つの実施形態において、上記コンセンサスＫｏｚａｋ配列は、ＧＣＣＧＣＣＡＣＣである。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、ポリアデニル化シグナル配列を含むパッケージされたベクターゲノムを含む。１つの実施形態において、上記ポリアデニル化シグナル配列は、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βグロビンポリアデニル化シグナル配列、および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。例示的実施形態において、上記ポリアデニル化シグナル配列は、ＳＶ４０ポリアデニル化シグナル配列である。１つの実施形態において、上記ＳＶ４０ポリアデニル化シグナル配列は、配列番号５を含むかまたはからなる。

【０１２７】

ＩＩ．　ｒＡＡＶを送達する方法

１つの局面において、本開示は、ｒＡＡＶを被験体の中枢神経系に送達する方法であって、上記方法は、上記被験体に、本明細書で記載されるとおりの薬学的組成物を投与する工程を包含する方法を提供する。

【０１２８】

例示的実施形態において、上記薬学的組成物は、髄腔内に、例えば、脳室内、腰椎、または大槽内投与を介して投与される。いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、大槽内投与によって投与される。

【０１２９】

例えば、いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、自動髄腔内インジェクターを使用して投与される。例えば、ＣＳＦダイナミクス、生理学的拍動性、および容積変位（ｖｏｌｕｍｅ　ｄｉｓｐｌａｃｅｍｅｎｔ）に対して影響力を与えるインジェクターが、ｒＡＡＶを髄腔内に送達するために利用され得る。本発明の方法において使用するための１つの可能なインジェクターの例は、Ａｌｃｙｏｎｅ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．が開発したＰｕｌｓａｒ^{TM} Ｓｍａｒｔ　Ｉｎｔｒａｔｈｅｃａｌ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｐｌａｔｆｏｒｍである。

【０１３０】

投与される具体的用量は、各患者に対して均一な用量、患者１名あたり例えば、１．０×10^{11}～１．０×10^{14}ゲノムコピー（ＧＣ）のウイルスであり得る。あるいは、患者の用量は、上記患者のおおよその体重または表面積に合わせて調節され得る。適切な投与量を決定することにおける他の要因としては、処置または防止される疾患または状態、疾患の重篤度、投与経路、および上記患者の年齢、性別および医学的状態が挙げられ得る。処置に適切な投与量を決定するために必要な計算のさらなる改良は、当業者によって

、特に、本明細書で開示される投与量情報およびアッセイに鑑みて慣用的に行われる。上記投与量はまた、適切な用量－応答データとともに使用される投与量を決定するために公知のアッセイの使用を通じて決定され得る。個々の患者の投与量はまた、上記疾患の進行がモニターされるにつれて調節され得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、ｑＰＣＲまたは液滴デジタルＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）によって測定されるように、例えば、約１．０×１０^{11} ゲノムコピー／ｋｇ 患者体重（ＧＣ／ｋｇ）～約１×１０^{14} ＧＣ／ｋｇ、約５×１０^{11} ゲノムコピー／ｋｇ 患者体重（ＧＣ／ｋｇ）～約５×１０^{13} ＧＣ／ｋｇ、または約１×１０^{12}～約１×１０^{13} ＧＣ／ｋｇのｒＡＡＶの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、約１×１０^{12}～約１×１０^{13} ゲノムコピー（ＧＣ）／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記ｒＡＡＶは、約１．１×１０^{11}、約１．３×１０^{11}、約１．６×１０^{11}、約１．９×１０^{11}、約２×１０^{11}、約２．５×１０^{11}、約３．０×１０^{11}、約３．５×１０^{11}、約４．０×１０^{11}、約４．５×１０^{11}、約５．０×１０^{11}、約５．５×１０^{11}、約６．０×１０^{11}、約６．５×１０^{11}、約７．０×１０^{11}、約７．５×１０^{11}、約８．０×１０^{11}、約８．５×１０^{11}、約９．０×１０^{11}、約９．５×１０^{11}、約１．０×１０^{12}、約１．５×１０^{12}、約２．０×１０^{12}、約２．５×１０^{12}、約３．０×１０^{12}、約３．５×１０^{12}、約４．０×１０^{12}、約４．５×１０^{12}、約５．０×１０^{12}、約５．５×１０^{12}、約６．０×１０^{12}、約６．５×１０^{12}、約７．０×１０^{12}、約７．５×１０^{12}、約８．０×１０^{12}、約８．５×１０^{12}、約９．０×１０^{12}、約９．５×１０^{12}、約１．０×１０^{13}、約１．５×１０^{13}、約２．０×１０^{13}、約２．５×１０^{13}、約３．０×１０^{13}、約３．５×１０^{13}、約４．０×１０^{13}、約４．５×１０^{13}、約５．０×１０^{13}、約５．５×１０^{13}、約６．０×１０^{13}、約６．５×１０^{13}、約７．０×１０^{13}、約７．５×１０^{13}、約８．０×１０^{13}、約８．５×１０^{13}、約９．０×１０^{13}、約９．５×１０^{13}ゲノムコピー（ＧＣ）／ｋｇの用量で投与される。上記ｒＡＡＶは、単回用量で、または所望の治療結果にとって必要とされる場合は、複数回用量（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはより多くの用量）で投与され得る。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、本発明に従ってｒＡＡＶを送達する方法は、本明細書で記載される薬学的組成物を投与する前に、ＩｇＧ分解プロテアーゼの投与をさらに含み得る。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、本発明に従って送達する方法は、ＩｇＧ分解プロテアーゼを投与されている被験体（例えば、哺乳動物、例えば、ヒト）で行われる。

【０１３４】

本発明において使用され得るプロテアーゼの例としては、例えば、ＷＯ／２０２０／０１６３１８および／またはＷＯ／２０２０／１５９９７０に記載されるもの（例えば、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｅｑｕｉ、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｃａｎｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｏｐｏｒｃｉｎｕｓ、またはＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｕｔｉｄａに由来するシステインプロテーゼが挙げられる）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３５】

ある特定の実施形態において、上記ＩｇＧ分解プロテアーゼは、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓに由来するＩｄｅＳ（配列番号９）、または配列番号９と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％同一であるプロテアーゼである。いくつかの実施形態において、上記プロテアーゼは、配列番号９の操作

されたバリアントである。操作されたＩｄｅＳプロテアーゼの例は、ＷＯ／２０２０／０１６３１８ならびに米国特許公開第２０１８００２３０７０号および同第２０１８００３７９６２号に記載される。いくつかの実施形態において、上記操作されたＩｄｅＳバリアントは、配列番号９に対して１個、２個、３個、４個、５個、またはこれより多くのアミノ酸改変を有し得る。

【０１３６】

ある特定の実施形態において、上記ＩｇＧ分解プロテアーゼは、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｅｑｕｉに由来するＩｄｅＺ（配列番号１０）または配列番号１０と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％同一であるプロテアーゼである。いくつかの実施形態において、上記プロテアーゼは、配列番号１０の操作されたバリアントである。操作されたＩｄｅＺプロテアーゼの例は、ＷＯ／２０２０／０１６３１８に記載される。いくつかの実施形態において、上記操作されたＩｄｅＺバリアントは、配列番号１０に対して１個、２個、３個、４個、５個、またはこれより多くのアミノ酸改変を有し得る。

【０１３７】

本発明において使用され得る他のプロテアーゼとしては、例えば、ＷＯ／２０１７／１３４２７４に記載される、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｕｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｏｒｃｉｎｕｓ、およびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｅｑｕｉに由来するＩｇｄＥ酵素が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、上記ＩｇＧ分解プロテアーゼは、リポソーム、ナノ粒子、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、ポリマー、微粒子、マイクロカプセル、ミセル、もしくは細胞外小胞の中に被包され得るか、またはこれらと複合体化され得る。

【０１３９】

コルチコステロイド

いくつかの実施形態において、提供される方法は、本明細書で開示されるとおりのｒＡＡＶを含む組成物を、コルチコステロイドを以前に投与している被験体に投与する工程を包含する。本明細書で開示される組成物は、髄腔内に、例えば、脳室内に、または大槽内送達を介して投与され得る。

【０１４０】

この局面に従う種々の実施形態において、上記コルチコステロイドは、プレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン、ブデソニド、ベタメタゾン、およびデフラザコートから選択され得る。例示的な実施形態において、上記コルチコステロイドは、プレドニゾロンである。

【０１４１】

この局面に従う種々の実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の少なくとも約１２時間前に、上記被験体に投与される。別の実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の少なくとも約２４時間前に、上記被験体に投与される。さらに別の実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の少なくとも約２日前に、上記被験体に投与される。さらに別の実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の少なくとも約３日前、４日前、５日前、６日前、７日前、または７日より前に、上記被験体に投与される。さらに別の実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の少なくとも約７日前、１４日前、２１日前または２１日より前に、上記被験体に投与される。さらに別の実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の少なくとも約１ヶ月前、少なくとも約２ヶ月前、または少なくとも約３ヶ月前に、上記被験体に投与される。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の１２時間～４ヶ月の間、例えば、２４時間～３ヶ月の間の前に投与される。

【０１４２】
１つの実施形態において、上記コルチコステロイドは、上記ｒＡＡＶを含む組成物を投与する前に１回投与される。別の実施形態において、上記コルチコステロイドは、上記ｒＡＡＶを含む組成物を投与する前に２回投与される。さらに別の実施形態において、上記コルチコステロイドは、上記ｒＡＡＶを含む組成物を投与する前に３回、４回、５回、またはそれより多くの回数、投与される。
【０１４３】
ヒト被験体への上記コルチコステロイドの投与は、任意の経路によるものであり得る（経口、静脈内、皮内、経皮、皮下、筋肉内、吸入（例えば、エアロゾルを介する）、頬側（例えば、舌下）、局所（すなわち、皮膚および粘膜表面（気道表面を含む）の両方）、髄腔内、関節内、胸膜内、脳内、動脈内、腹腔内、または鼻内投与が挙げられるが、これらに限定されない）。例示的な実施形態において、上記コルチコステロイドは、経口投与される。
【０１４４】
ある特定の実施形態において、コルチコステロイドの用量は、ｍｇ／ｋｇ　被験体体重の単位で測定される。他の実施形態において、コルチコステロイドの用量は、被験体に投与される用量あたりのｍｇ単位で測定される。本発明の組成物および方法とともに使用され得る用量の任意の測定値ならびに投与単位は、当該分野で標準的な手段によって変換され得る。
【０１４５】
ある特定の実施形態において、上記コルチコステロイドは、約１ｍｇ～約１０００ｍｇの用量で投与され得る。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、約３ｍｇ～約３００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、約５ｍｇ～約１５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、約１０ｍｇ～約１００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、約１５ｍｇ～約８０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、約２０ｍｇ～約６０ｍｇの用量で投与される。
【０１４６】
ある特定の実施形態において、上記コルチコステロイドは、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９　ｍｇ、約１０ｍｇ、約１１ｍｇ、約１２ｍｇ、約１３ｍｇ、約１４ｍｇ、約１５ｍｇ、約１６ｍｇ、約１７ｍｇ、約１８ｍｇ、約１９ｍｇ、約２０ｍｇ、約２１ｍｇ、約２２ｍｇ、約２３ｍｇ、約２４ｍｇ、約２５ｍｇ、約２６ｍｇ、約２７ｍｇ、約２８ｍｇ、約２９ｍｇ、約３０ｍｇ、約３１ｍｇ、約３２ｍｇ、約３３ｍｇ、約３４ｍｇ、約３５ｍｇ、約３６ｍｇ、約３７ｍｇ、約３８ｍｇ、約３９ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、または約１０００ｍｇの用量で投与され得る。
【０１４７】
ある特定の実施形態において、上記コルチコステロイドは、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ　被験体体重の用量で投与され得る。いくつかの実施形態において、抗ＣＤ１９抗体は、約０．２ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記抗ＣＤ１９抗体は、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、上記抗ＣＤ１９抗体は、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋ

ｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇ　被験体体重の用量で投与される。
【０１４８】
いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の前に、合計で少なくとも１日間、少なくとも２日間、少なくとも３日間、少なくとも４日間、少なくとも５日間、少なくとも６日間、少なくとも７日間、少なくとも８日間、少なくとも９日間、少なくとも１０日間、またはそれより多くの日数、投与され得る。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の前に、１日間～１４日間、例えば、１日間～１２日間、または１日間～１０日間の間で投与される。例えば、ある特定の例示的実施形態において、上記コルチコステロイドは、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の前に５日間、１ｍｇ／ｋｇ／日で投与され得る。
【０１４９】
いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、１ｍｇ／ｋｇ／日で４週間にわたって投与されてもよく、最初の投与は、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の５日前に行う。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドは、１ｍｇ／ｋｇ／日で４週間にわたって投与されてもよく、最初の投与は、ｒＡＡＶを含む上記組成物の投与の５日前に行い、続いて、さらに４週間にわたってコルチコステロイドの漸減を行う。
【０１５０】
この局面に従う方法は、遺伝子治療が適切であり得る任意のＣＮＳ障害を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、上記ＣＮＳ障害は、ＣＤＫＬ５欠損障害（ＣＤＤ）、アンジェルマン症候群、バッテン病、クラッベ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）Ｉ型、ＩＩ型、ＩＩＩ型、およびＩＶ型、Ｘ連鎖性ミオチュブラーミオパチー、フリードライヒ運動失調症、カナバン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、副腎白質ジストロフィー、ハンチントン病、レット症候群、ならびに脊髄小脳失調症から選択される。
【０１５１】
詳細な説明全体を通じて、組成物が、特定の構成要素を有する、包含する、もしくは含むと記載される場合、またはプロセスおよび方法が、特定の工程を有する、包含する、もしくは含むと記載される場合、さらに、その記載される構成要素から本質的になるかまたはそれからなる本発明の組成物が存在すること、ならびにその記載される処理工程から本質的になるかまたはそれからなる本発明に従うプロセスおよび方法が存在することは、企図される。
【０１５２】
本開示において、要素または構成要素が、記載される要素または構成要素のリストの中に含まれるおよび／またはリストから選択されるといわれる場合、その要素もしくは構成要素が、その記載される要素もしくは構成要素のうちのいずれか１つであり得るか、またはその要素もしくは構成要素が、その記載される要素もしくは構成要素のうちの２もしくはこれより多くからなる群より選択され得ることは、理解されるべきである。
【０１５３】
さらに、本明細書で記載される組成物または方法の要素および／または特徴が、本明細書で明示的であろうと暗示的であろうと、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の方法において組み合わされ得ることは、理解されるべきである。例えば、特定の化合物に対して言及がなされる場合、その化合物は文脈から別段理解されなければ、本発明の組成物の種々の実施形態においておよび／または本発明の方法において使用され得る。言い換えると、本開示の中で、実施形態は、明確かつ簡潔な開示が書かれ、描かれることを可能にする方法で記載され、示されているが、実施形態が、本教示および本発明から切り離されることなく、種々に組み合わされてもよいし、分離されてもよいことは、意図され、認識される。例えば、本明細書で記載され、示される全ての特徴が、本明細書で記載され、示される本発明の全ての局面に適用可能であり得ることは、認識される。
【０１５４】

表現「のうちの少なくとも１」が、文脈および用途から別段理解されなければ、その表現の後に来る記載される物体の各々、およびその記載される物体のうちの２またはこれより多くの種々の実施形態を個々に含むことは、理解されるべきである。３またはこれより多くの記載される物体に関連して、表現「および／または」は、文脈から別段理解されなければ、同じ意味を有することが理解されるべきである。

【０１５５】

用語「含む、包含する（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む、包含する（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「含む、包含する（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「有する（ｈａｖｅ）」、「有する（ｈａｖｉｎｇ）」、「含む、含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」、「含む、含有する（ｃｏｎｔａｉｎｓ）」または「含む、含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」の使用は、これらの文法上等価なものを含め、概して制限がなくかつ非限定的である、例えば、別段具体的に述べられなければ、または文脈から理解されなければ、さらなる記載されない要素または工程を排除しないと概して理解されるべきである。

【０１５６】

工程の順序またはある特定の行為を行うための順序は、本発明が実施可能なままである限りにおいて、重要ではないことが理解されるべきである。さらに、２またはこれより多くの工程または行為は、同時と見做されてもよい。

【０１５７】

任意のおよび全ての例、または例示的な文言、例えば、「のような、例えば（ｓｕｃｈａｓ）」または「が挙げられる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」の本明細書での使用は、本発明をよりよく例証することを意図するに過ぎず、別段特許請求されなければ、本発明の範囲に対する限定を課すものではない。本明細書中のいかなる文言も、任意の特許請求されていない要素を本発明の実施に必須として示すと解釈されるべきではない。

【実施例】

【０１５８】

ここで一般的に記載されている開示は、以下の実施例を参照することによってより容易に理解される。実施例は、本開示のある特定の局面および実施形態を例証する目的で含められるに過ぎず、いかなる方法によっても本開示の範囲を限定することは意図されない。

【０１５９】

実施例１：　ｒＡＡＶ組成物の生成

本実施例は、本開示における他の実施例の中で使用される種々のｒＡＡＶ含有組成物を記載する。

【０１６０】

異種遺伝子を発現するｒＡＡＶを、ヒト胚性腎臓（ＨＥＫ）またはＨｅＬａ細胞プロデューサー株において生成した。ｒＡＡＶ組成物を、以下の製剤を使用して作製した。

【表１】

表1: rAAV含有製剤

#	緩衝液	塩	多価アルコール	界面活性剤
1	10 mM ホスフェート	135 mM NaCl	5% ソルビトール (0.27 M ソルビトール)	0.001% Pluronic(登録商標) F68 (ポロキサマー 188)
2	10 mM ホスフェート	135 mM NaCl	10% ソルビトール (0.54 M ソルビトール)	0.001% Pluronic(登録商標) F68 (ポロキサマー 188)
3	10 mM ホスフェート	130 mM NaCl 2 mM KCl 1 mM $MgCl_2$, および 1 mM $CaCl_2$	5% ソルビトール (0.27 M ソルビトール)	0.001% Pluronic(登録商標) F68 (ポロキサマー 188)

【０１６１】

実施例２：　ｒＡＡＶ含有製剤の生体分布および形質導入効率

本実施例は、本明細書で開示される組成物を使用する、種々の脳領域への、治療用遺伝子生成物を発現する組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）の成功裡の送達を実証する。

【０１６２】

本実施例において、ＣＤＫＬ５（ＡＡＶ９－ＳＹＮ－ＣＤＫＬ５）を発現するｒＡＡＶを生成し、ＣＤＫＬ５が欠損したマウスに送達した。

【０１６３】

ＣＤＫＬ５欠損障害（ＣＤＤ）は、広い範囲の臨床症状および重篤度において出現し得るＣＤＫＬ５遺伝子における変異によって引き起こされる希少神経発達性疾患である。ＣＤＫＬ５遺伝子は、正常な脳の発生および機能に必須であるサイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）タンパク質をコードする。ＣＤＤは、欠失、短縮、スプライスバリアント、およびミスセンス変異を含む、ＣＤＫＬ５遺伝子における病原性バリアントによって引き起こされる。これらのバリアントは、機能的ＣＤＫＬ５タンパク質の量を低減し得るおよび／またはニューロンにおけるその活性を減少させ得る。

【０１６４】

ＨｅＬａが生成したＡＡＶ９－ＳＹＮ－ＣＤＫＬ５および実施例１の表１に示されるとおりのさらなる構成要素を含む組成物を、作製した。３週齢～５週齢の間のＣＤＫＬ５欠損性（Ｃｄｋｌ５　ＫＯ）マウスに、表２に示されるように、脳室内（ＩＣＶ）注射によってコントロールまたはｒＡＡＶ組成物のうちのいずれかを１０μＬ、投与した。「コントロール」群に、食塩水（群２）またはＨＥＫが生成したＡＡＶ９－ＳＹＮ－ＣＤＫＬ５を含むコントロール組成物（群）のいずれかを投与した。野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスをまた、コントロールとして使用した（群１）。

【表２】

表 2:

群	マウス	n	試験物品
1	C57BL/6	4	食塩水
2	CDKL5 KO	4	食塩水
3	CDKL5 KO	4	コントロール組成物 (1.35×10^{12} GC/mL HEKが生成したAAV9-SYN-CDKL5)
4	CDKL5 KO	4	10 mMホスフェート, 135 mM NaCl, 5%ソルビトール、および0.001% F68中、2.8×10^{12} GC/mLのHeLaが生成したAAV9-SYN-CDKL5
5	CDKL5 KO	3	10 mMホスフェート, 135 mM NaCl, 10%ソルビトール、および0.001% F68中の、2.6×10^{12} GC/mLのHeLaが生成したAAV9-SYN-CDKL5
6	CDKL5 KO	3	10 mM Tris, 130 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$, 5%ソルビトール、および0.001% F68中の、3.5×10^{12} GC/mLのHeLaが生成したAAV9-SYN-CDKL5

【０１６５】

マウスを注射２週間後に　　殺し、組織を、ベクターゲノム（例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）によって）、ベクターＲＮＡ（例えば、ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（登録商標）アッセイを使用して）、ＣＤＫＬ５　ＲＮＡ（例えば、ＲＮＡＳｃｏｐｅ（登録商標）アッセイを使用して）またはＣＤＫＬ５タンパク質（例えば、ウェスタンブロットによって）の存在に関して分析した。

【０１６６】

図１は、種々の脳領域（前頭皮質、尾側皮質、小脳、および脳幹）におけるＤＮＡ１μｇあたりのゲノムコピー（ＧＣ）の計算された数字を示す。試験した全３種に製剤（群４、５、および６）に関して、高量（１０^{6}またはこれより大きいＧＣ／μｇ　ＤＮＡ）のベクターゲノムを、ｒＡＡＶを投与したマウスの脳から評価した全ての脳領域において観察した。

【０１６７】

図２Ａ～２Ｄは、群３（図２Ａ）、群４（図２Ｂ）、群５（図２Ｃ）、および群（図２Ｄ）において、ｒＡＡＶを投与したマウスにおけるベクターゲノムのＲＮＡ発現に相当する染色（ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（登録商標）によって検出されるとおり）を有する組織切片の代表的画像を示す。図２Ｅ～２Ｈは、群３（図２Ｅ）、群４（図２Ｆ）、群５（図２Ｇ）、および群６（図２Ｈ）からのコントロールまたはｒＡＡＶ製剤を投与したマウスの皮質におけるＢａｓｅＳｃｏｐｅシグナル（形質導入効率を示す）の定量化からの相当する結果を示す円グラフである。各円グラフは、左上に、実験に関するマウス群の数字とともに表示されている。図２Ｅは、コントロール組成物を投与したマウス群３に関する円グラフを示す。図２Ｆ、２Ｇ、および２Ｈは、それぞれ、本明細書で開示されるｒＡＡＶ製剤を各々投与した群４、群５、および群６の円グラフを示す。各円グラフの凡例は、各円グラフの右側にあり、定量されるゲノムコピー（ＧＣ）／細胞の量を表すために、０から４までの数字を示す。数字４（微細な点描パターン）は、＞１０　ＧＣ／細胞を表す；数字３（縞のパターン）は、４～１０　ＧＣ／細胞を表す；数字２（中程度の点描パターン）は、２～３　ＧＣ／細胞を表す；数字１（網目パターン）は、１　ＧＣ／細胞を表す；数

字０（白抜き）は、ＧＣ／細胞なしを表す。図２Ｆ、２Ｇ、および２Ｈ（それぞれ、群４、群５、および群６からの結果に相当する）に示されるように、本明細書で開示される製剤を使用するｒＡＡＶの投与は、皮質において細胞の顕著なパーセンテージにおいて＞１０　ＧＣ／細胞の送達を生じた。

【０１６８】

図３は、細胞の大部分が少なくとも１ゲノムコピーを有する領域のパーセンテージを示す棒グラフである。群４、群５、および群６において、このパーセンテージは、少なくとも８０％であった。

【０１６９】

図４Ａ～４Ｄは、群３（図４Ａ）、群４（図４Ｂ）、群５（図４Ｃ）、およ、群６（図４Ｄ）において、ｒＡＡＶを投与したマウスにおけるＣＤＫＬ５のＲＮＡ発現に相当する染色（ＲＮＡＳｃｏｐｅ（登録商標）によって検出される場合）を有する組織切片の代表的画像を示す。図５は、尾側皮質組織におけるＣＤＫＬ５タンパク質発現に関して染色したウェスタンブロットを示す。ＧＡＤＰＨタンパク質発現の染色を、負荷コントロールとして示す。

【０１７０】

この実施例に記載される結果は、本明細書で開示される組成物が、組換えｒＡＡＶを種々の脳組織に送達するために使用され得、脳において異種遺伝子を発現し得ることを実証する。

【０１７１】

実施例３：　大槽内または腰椎髄腔内注射による中枢神経系へのｒＡＡＶの送達

この実施例は、大槽内または腰椎髄腔内経路を介して投与した、本明細書で記載される製剤を使用する中枢神経系へのｒＡＡＶ送達を評価するために使用され得る実験を記載する。

【０１７２】

レポーター遺伝子（例えば、ＧＦＰ）をコードするｒＡＡＶベクターを含む製剤を、実施例１に記載されるように生成し得る。非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）に、大槽への注射によって、または腰椎髄腔内注射によって、一定容積の製剤を投与し得る。投与の間に、上記非ヒト霊長類を、トレンデレンブルグ位にあり得る。

【０１７３】

上記ｒＡＡＶの生体分布を、例えば、種々の組織におけるゲノムコピーの量（ＧＣ／μｇ　ＤＮＡ）を分析することによって評価し得る。中枢神経系への送達を、種々脳組織におけるＧＣ／μｇ　ＤＮＡを分析することによって評価し得る。種々の脳組織にわたるゲノムコピーの実質的な量は、中枢神経系への成功裡の送達を示す。

【０１７４】

種々の脳組織における、および／または細胞レベルでのレポーター遺伝子の発現を、例えば、染色またはレポーター遺伝子に適した他の可視化方法を使用して、組織切片において評価し得る。

【０１７５】

実施例４：　大槽内注射を介する治療用ｒＡＡＶの送達

中枢神経系障害と関連するタンパク質をコードする遺伝子を発現するｒＡＡＶを生成し得る。上記ｒＡＡＶを含む組成物を、実施例１に記載されるように同様に製剤化し得る。上記組成物を、大槽内注射を介して、その必要性のある被験体（例えば、中枢神経系障害と診断されているかまたは中枢神経系障害を発生させるリスクにあると特定されている被験体）に送達し得る。処置、改善、または防止の転帰を、関連の中枢神経系障害に適した方法によって上記被験体において測定し得る。

【０１７６】

実施例５：　腰椎内－ＩＴ注射を介する治療用ｒＡＡＶの送達

中枢神経系障害と関連するタンパク質をコードする遺伝子を発現するｒＡＡＶを生成し得る。上記ｒＡＡＶを含む組成物を、実施例１に記載されるように同様に製剤化し得る。

上記組成物を、腰椎ＩＴ注射を介して、その必要性のある被験体（例えば、中枢神経系障害と診断されているかまたは中枢神経系障害を発生させるリスクにあると特定されている被験体）に送達し得る。処置、改善、または防止の転帰を、関連の中枢神経系障害に適した方法によって上記被験体において測定し得る。

【０１７７】

実施例６：　脳室内注射を介する治療用ｒＡＡＶの送達

中枢神経系障害と関連するタンパク質をコードする遺伝子を発現するｒＡＡＶを生成し得る。上記ｒＡＡＶを含む組成物を、実施例１に記載されるように同様に製剤化し得る。上記組成物を、脳室内注射を介して、その必要性のある被験体（例えば、中枢神経系障害と診断されているかまたは中枢神経系障害を発生させるリスクにあると特定されている被験体）に送達し得る。処置、改善、または防止の転帰を、関連の中枢神経系障害に適した方法によって上記被験体において測定し得る。

【０１７８】

参照による援用

本明細書で言及される特許文書および科学論文の各々の開示全体は、全ての目的のために参照により援用される。

【０１７９】

均等物

本開示は、その趣旨および本質的な特徴から逸脱することなく、他の具体的形態において具現化され得る。従って、前述の実施形態は、全ての点において、本明細書で記載される開示を限定するのではなく例証であるとみなされるべきである。異なる実施形態の種々の構造的要素および種々の開示される方法の工程は、種々の組み合わせおよび並べ替えにおいて利用され得、全てのこのような改変は、本開示の形態であるとみなされるべきである。本開示の範囲は、従って、前述の説明によるのではなく添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味および均等の範囲内に入る全ての変更は、その中に包含されることが意図される。

【０１８０】

配列表

配列番号１（ＡＡＶ９アミノ酸配列）

ＭＡＡＤＧＹＬＰＤＷＬＥＤＮＬＳＥＧＩＲＥＷＷＡＬＫＰＧＡＰＱＰＫＡＮＱＱＨＱＤ
ＮＡＲＧＬＶＬＰＧＹＫＹＬＧＰＧＮＧＬＤＫＧＥＰＶＮＡＡＤＡＡＡＬＥＨＤＫＡＹＤ
ＱＱＬＫＡＧＤＮＰＹＬＫＹＮＨＡＤＡＥＦＱＥＲＬＫＥＤＴＳＦＧＧＮＬＧＲＡＶＦＱ
ＡＫＫＲＬＬＥＰＬＧＬＶＥＥＡＡＫＴＡＰＧＫＫＲＰＶＥＱＳＰＱＥＰＤＳＳＡＧＩＧ
ＫＳＧＡＱＰＡＫＫＲＬＮＦＧＱＴＧＤＴＥＳＶＰＤＰＱＰＩＧＥＰＰＡＡＰＳＧＶＧＳ
ＬＴＭＡＳＧＧＧＡＰＶＡＤＮＮＥＧＡＤＧＶＧＳＳＳＧＮＷＨＣＤＳＱＷＬＧＤＲＶＩ
ＴＴＳＴＲＴＷＡＬＰＴＹＮＮＨＬＹＫＱＩＳＮＳＴＳＧＧＳＳＮＤＮＡＹＦＧＹＳＴＰ
ＷＧＹＦＤＦＮＲＦＨＣＨＦＳＰＲＤＷＱＲＬＩＮＮＮＷＧＦＲＰＫＲＬＮＦＫＬＦＮＩ
ＱＶＫＥＶＴＤＮＮＧＶＫＴＩＡＮＮＬＴＳＴＶＱＶＦＴＤＳＤＹＱＬＰＹＶＬＧＳＡＨ
ＥＧＣＬＰＰＦＰＡＤＶＦＭＩＰＱＹＧＹＬＴＬＮＤＧＳＱＡＶＧＲＳＳＦＹＣＬＥＹＦ
ＰＳＱＭＬＲＴＧＮＮＦＱＦＳＹＥＦＥＮＶＰＦＨＳＳＹＡＨＳＱＳＬＤＲＬＭＮＰＬＩ
ＤＱＹＬＹＹＬＳＫＴＩＮＧＳＧＱＮＱＱＴＬＫＦＳＶＡＧＰＳＮＭＡＶＱＧＲＮＹＩＰ
ＧＰＳＹＲＱＱＲＶＳＴＴＶＴＱＮＮＮＳＥＦＡＷＰＧＡＳＳＷＡＬＮＧＲＮＳＬＭＮＰ
ＧＰＡＭＡＳＨＫＥＧＥＤＲＦＦＰＬＳＧＳＬＩＦＧＫＱＧＴＧＲＤＮＶＤＡＤＫＶＭＩ
ＴＮＥＥＥＩＫＴＴＮＰＶＡＴＥＳＹＧＱＶＡＴＮＨＱＳＡＱＡＱＡＱＴＧＷＶＱＮＱＧ
ＩＬＰＧＭＶＷＱＤＲＤＶＹＬＱＧＰＩＷＡＫＩＰＨＴＤＧＮＦＨＰＳＰＬＭＧＧＦＧＭ
ＫＨＰＰＰＱＩＬＩＫＮＴＰＶＰＡＤＰＰＴＡＦＮＫＤＫＬＮＳＦＩＴＱＹＳＴＧＱＶＳ
ＶＥＩＥＷＥＬＱＫＥＮＳＫＲＷＮＰＥＩＱＹＴＳＮＹＹＫＳＮＮＶＥＦＡＶＮＴＥＧＶ
ＹＳＥＰＲＰＩＧＴＲＹＬＴＲＮＬ

【０１８１】

配列番号２（ＡＡＶ２　ＩＴＲ）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG
CCGGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGGCTTTGCCCG
GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT

【０１８２】

配列番号３（ＳＹＮ１プロモーター）

AGTGCAAGTGGGTTTTAGGACCAGGATGAGGCGGGGTGGG
GGTGCCTACCTGACGACCGACCCCGACCCACTGGACAAGC
ACCCAACCCCCATTCCCCAAATTGCGCATCCCCTATCAGA
GAGGGGGAGGGGAAACAGGATGCGGCGAGGCGCGTGCGCA
CTGCCAGCTTCAGCACCGCGGACAGTGCCTTCGCCCCCGC
CTGGCGGCGCGCGCCACCGCCGCCTCAGCACTGAAGGCGC
GCTGACGTCACTCGCCGGTCCCCCGCAAACTCCCCTTCCC
GGCCACCTTGGTCGCGTCCGCGCCGCCGCCCGGCCCAGCCG
GACCGCACCACGCGAGGCGCGAGATAGGGGGGGCACGGGCG
CGACCATCTGCGCTGCGGCGCCGGCGACTCAGCGCTGCCT
CAGTCTGCGGTGGGCAGCGGAGGAGTCGTGTCGTGCCTGA
GAGCGCAG

【０１８３】

配列番号４（ＣＢＡプロモーター）

TCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTC
CCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTT
TAATTATTTTATGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGG
CGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCG
GGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGG
CGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGG
CGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG

【０１８４】

配列番号５（ＳＶ４０ポリアデニル化シグナル）

GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAA
CCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGA
AATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGC
TGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTA
TGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAG

【０１８５】

（コンセンサスＫｏｚａｋ配列）

GCCGCCACC

【０１８６】

配列番号７（ＣＭＶエンハンサー）

CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCG
CCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATG
TTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCA
ATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTA
CATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACG
TCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTA
CATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTAC
GTATTAGTCATCGCTATTACCATG

【０１８７】

配列番号８（ＳＶ４０イントロン）

GCTCTAAGGTAAATATAAAATTTTTAAGTGTATAATGTGT

TAAACTACTGATTCTAATTGTTTCTCTCTTTTAGATTCCA
ACCTTTGGAACTGAT

【０１８８】

配列番号９（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ　ＩｄｅＳ）

DSFSANQEIRYSEVTPYHVTSVWTKGVTPPANFTQGEDVF
HAPYVANQGWYDITKTFNGKDDLLCGAATAGNMLHWWFDQ
NKDQIKRYLEEHPEKQKINFNGEQMFDVKEAIDTKNHQLD
SKLFEYFKEKAFPYLSTKHLGVFPDHVIDMFINGYRLSLT
NHGPTPVKEGSKDPRGGIFDAVFTRGDQSKLLTSRHDFKE
KNLKEISDLIKKELTEGKALGLSHTYANVRINHVINLWGA
DFDSNGNLKAIYVTDSDSNASIGMKKYFVGVNSAGKVAIS
AKEIKEDNIGAQVLGLFTLSTGQDSWNQTN

【０１８９】

配列番号１０（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｅｑｕｉ　ＩｄｅＺ）

MKTIAYPNKPHSLSAGLLTAIAIFSLASSNITYADDYQRN
ATEAYAKEVPHQITSVWSKGVTPLTPEQFRYNNEDVIHAP
YLAHQGWYDITKAFDGKDNLLCGAATAGNMLHWWFDQNKT
EIEAYLSKHPEKQKIIFNNQELFDLKAAIDTKDSQTNSQL
FNYFRDKAFPNLSARQLGVMPDLVLDMFINGYYLNVFKTQ
STDVNRPYQDKDKRGGIFDAVFTRGDQTTLLTARHDLKNK
GLNDISTIIKQELTEGRALALSHTYANVSISHVINLWGAD
FNAEGNLEAIYVTDSDANASIGMKKYFVGINAHGHVAISA
KKIEGENIGAQVLGLFTLSSGKDIWQKLS

【０１９０】

配列番号１１（ＡＡＶ９核酸配列）

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACA
ACCTTAGTGAAGGAATTCGCGAGTGGTGGGCTTTGAAACC
TGGAGCCCCTCAACCCAAGGCAAATCAACAACATCAAGAC
AACGCTCGAGGTCTTGTGCTTCCGGGTTACAAATACCTTG
GACCCGGCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGC
AGCAGACGCGGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGAC
CAGCAGCTCAAGGCCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTACA
ACCACGCCGACGCCGAGTTCCAGGAGCGGCTCAAAGAAGA
TACGTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCAG
GCCAAAAAGAGGCTTCTTGAACCTCTTGGTCTGGTTGAGG
AAGCGGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCTGTAGA
GCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCCTCCGCGGGTATTGGC
AAATCGGGTGCACAGCCCGCTAAAAAGAGACTCAATTTCG
GTCAGACTGGCGACACAGAGTCAGTCCCAGACCCTCAACC
AATCGGAGAACCTCCCGCAGCCCCCTCAGGTGTGGGATCT
CTTACAATGGCTTCAGGTGGTGGCGCACCAGTGGCAGACA
ATAACGAAGGTGCCGATGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAA
TTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGGGGGACAGAGTCATC
ACCACCAGCACCCGAACCTGGGCCCTGCCCACCTACAACA
ATCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACAGCACATCTGGAGG
ATCTTCAAATGACAACGCCTACTTCGGCTACAGCACCCCC
TGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCT
CACCACGTGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACTGGGG
ATTCCGGCCTAAGCGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATT
CAGGTCAAAGAGGTTACGGACAACAATGGAGTCAAGACCA

TCGCCAATAACCTTACCAGCACGGTCCAGGTCTTCACGGA
CTCAGACTATCAGCTCCCGTACGTGCTCGGGTCGGCTCAC
GAGGGCTGCCTCCCGCCGTTCCCAGCGGACGTTTTCATGA
TTCCTCAGTACGGGTATCTGACGCTTAATGATGGAAGCCA
GGCCGTGGGTCGTTCGTCCTTTTACTGCCTGGAATATTTC
CCGTCGCAAATGCTAAGAACGGGTAACAACTTCCAGTTCA
GCTACGAGTTTGAGAACGTACCTTTCCATAGCAGCTACGC
TCACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATCCACTCATC
GACCAATACTTGTACTATCTCTCAAAGACTATTAACGGTT
CTGGACAGAATCAACAAACGCTAAAATTCAGTGTGGCCGG
ACCCAGCAACATGGCTGTCCAGGGAAGAAACTACATACCT
GGACCCAGCTACCGACAACAACGTGTCTCAACCACTGTGA
CTCAAAACAACAACAGCGAATTTGCTTGGCCTGGAGCTTC
TTCTTGGGCTCTCAATGGACGTAATAGCTTGATGAATCCT
GGACCTGCTATGGCCAGCCACAAAGAAGGAGAGGACCGTT
TCTTTCCTTTGTCTGGATCTTTAATTTTTGGCAAACAAGG
AACTGGAAGAGACAACGTGGATGCGGACAAAGTCATGATA
ACCAACGAAGAAGAAATTAAAACTACTAACCCGGTAGCAA
CGGAGTCCTATGGACAAGTGGCCACAAACCACCAGAGTGC
CCAAGCACAGGCGCAGACCGGCTGGGTTCAAAACCAAGGA
ATACTTCCGGGTATGGTTTGGCAGGACAGAGATGTGTACC
TGCAAGGACCCATTTGGGCCAAAATTCCTCACACGGACGG
CAACTTTCACCCTTCTCCGCTGATGGGAGGGTTTGGAATG
AAGCACCCGCCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACACCTG
TACCTGCGGATCCTCCAACGGCCTTCAACAAGGACAAGCT
GAACTCTTTCATCACCCAGTATTCTACTGGCCAAGTCAGC
GTGGAGATCGAGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAGC
GCTGGAACCCGGAGATCCAGTACACTTCCAACTATTACAA
GTCTAATAATGTTGAATTTGCTGTTAATACTGAAGGTGTA
TATAGTGAACCCCGCCCCATTGGCACCAGATACCTGACTC
GTAATCTGTAA

【０１９１】

配列番号１２（ＣＤＫＬ５脳アイソフォーム－アイソフォーム２）

ATGAAGATTCCTAACATTGGTAATGTGATGAATAAATTTG
AGATCCTTGGGGTTGTAGGTGAAGGAGCCTATGGAGTTGT
ACTTAAATGCAGACACAAGGAAACACATGAAATTGTGGCG
ATCAAGAAATTCAAGGACAGTGAAGAAAATGAAGAAGTCA
AAGAAACGACTTTACGAGAGCTTAAAATGCTTCGGACTCT
CAAGCAGGAAACATTGTGGAGTTGAAGGAAGCATTTCGT
CGGAGGGGAAAGTTGTACTTGGTGTTTGAGTATGTTGAAA
AAATATGCTCGAATTGCTGGAAGAAATGCCAAATGGAGT
TCCACCTGAGAAAGTAAAAAGCTACATCTATCAGCTAATC
AAGGCTATTCACTGGTGCCATAAGAATGATATTGTCCATC
GAGATATAAAACCAGAAAATCTCTTAATCAGCCACAATGA
TGTCCTAAAACTGTGTGACTTTGGTTTTGCTCGTAATCTG
TCAGAAGGCAATAATGCTAATTACACAGAGTACGTTGCCA
CCAGATGGTATCGGTCCCCAGAACTCTTACTTGGCGCTCC
CTATGGAAAGTCCGTGGACATGTGGTCGGTGGGCTGTATT
CTTGGGGAGCTTAGCGATGGACAGCCTTTATTTCCTGGAG
AAAGTGAAATTGACCAACTTTTTACTATTCAGAAGGTGCT

AGGACCACTTCCATCTGAGCAGATGAAGCTTTTCTACAGT
AATCCTCGCTTCCATGGGCTCCGGTTTCCAGCTGTTAACC
ATCCTCAGTCCTTGGAAAGAAGATACCTTGGAATTTTGAA
TAGTGTTCTACTTGACCTAATGAAGAATTTACTGAAGTTG
GACCCAGCTGACAGATACTTGACAGAACAGTGTTTGAATC
ACCCTACATTTCAAACCCAGAGACTTCTGGATCGTTCTCC
TTCAAGGTCAGCAAAAAAGAAAACCTTACCCATGTGGAAAGC
AGCACATTGTCTAATAGAAACCAAGCCGGCAAAAGTACTG
CTTTGCAGTCTCACCACAGATCTAACAGCAAGGACATCCA
GAACCTGAGTGTAGGCCTGCCCCGGGCTGACGAAGGTCTC
CCTGCCAATGAAAGCTTCCTAAATGGAAACCTTGCTGGAG
CTAGTCTTAGTCCACTGCACACCCAAAACCTACCAAGCAAG
CAGCCAGCCTGGGTCTACCAGCAAAGATCTCACCAACAAC
AACATACCACACCTTCTTAGCCCAAAAGAAGCCAAGTCAA
AAACAGAGTTTGATTTTAATATTGACCCAAAGCCTTCAGA
AGGCCCAGGGACAAAGTACCTCAAGTCAAACAGCAGATCT
CAGCAGAACCGCCCACTCATTCATGGAAAGCTCTCAAAGCA
AAGCTGGGACACTGCAGCCCAATGAAAAGCAGAGTCGGCA
TAGCTATATTGACACAATTCCCCAGTCCTCTAGGAGTCCC
TCCTACAGGACCCAAGGCCAAAAAGCCATGGGGCACTGAGTG
ACTCCAAGTCTGTGAGCAACCTTTCTGAAGCCAGGGCCCA
AATTGCGGAGCCCAGTACCAGTAGGTACTTCCCATCTAGC
TGCTTAGACTTGAATTCTCCCACCAGCCCAACCCCCACCA
GACACAGTGACACGAGAACTTTGCTCAGCCCTTCTGGAAG
AAATAACCGAAATGAGGGAACGCTGGACTCACGTCGAACC
ACAACCAGACATTCTAAGACGATGGAGGAATTGAAGCTGC
CGGAGCACATGGACAGTAGCCATTCCCATTCACTGTCTGC
ACCTCACGAATCTTTTTTCTTATGGACTGGGCTACACCAGC
CCCTTTTCTTCCCAGCAACGTCCTCATAGGCATTCTATGT
ATGTGACCCGTGACAAAGTGAGAGCCAAGGGCTTGGATGG
AAGCTTGAGCATAGGGCAAGGGATGGCAGCTAGAGCCAAC
AGCCTGCAACTCTTGTCACCCCAGCCTGGAGAACAGCTCC
CTCCAGAGATGACTGTGGCAAGATCTTCGGTCAAAGAGAC
CTCCAGAGAAGGCACCTCTTCCTTCCATACACGCCAGAAG
TCTGAGGGTGGAGTGTATCATGACCCACACTCTGATGATG
GCACAGCCCCCAAAGAAAATAGACACCTATACAATGATCC
TGTGCCAAGGAGAGTTGGTAGCTTTTACAGAGTGCCATCT
CCACGTCCAGACAATTCTTTCCATGAAAATAATGTGTCAA
CTAGAGTTTCTTCTCTACCATCAGAGAGCAGTTCTGGAAC
CAACCACTCAAAAAGACAACCAGCATTCGATCCATGGAAA
AGTCCTGAAAATATTAGTCATTCAGAGCAACTCAAGGAAA
AAGAGAAGCAAGGATTTTTCAGGTCAATGAAAAAGAAAAA
GAAGAAATCTCAAACAGTACCCAATTCCGACAGCCCTGAT
CTTCTGACGTTGCAGAAATCCATTCATTCTGCTAGCACTC
CAAGCAGCAGACCAAAGGAGTGGCGCCCCGAGAAGATCTC
AGATCTGCAGACCCAAAGCCAGCCATTAAAATCACTGCGC
AAGTTGTTACATCTCTCTTCGGCCTCAAATCACCCGGCTT
CCTCAGATCCCCGCTTCCAGCCCTTAACAGCTCAACAAAC
CAAAAATTCCTTCTCAGAAATTCGGATTCACCCCCTGAGC
CAGGCCTCTGGCGGGAGCAGCAACATCCGGCAGGAACCCG

CACCGAAGGGCAGGCCAGCCCTCCAGCTGCCAGGTCAGAT
GGATCCTGGTTGGCATGTGTCCTCTGTGACCAGGAGTGCC
ACAGAGGGCCCTTCCTACTCTGAACAGCTGGGTGCCAAAA
GTGGGCCAAATGGGCACCCCTATAACAGAACAAATCGCTC
ACGAATGCCAAATCTGAATGATTTAAAAGAGACAGCCTTG

【０１９２】

配列番号１３（ＣＤＫＬ５標準アイソフォーム－アイソフォーム１）

ATGAAGATTCCTAACATTGGTAATGTGATGAATAAATTTG
AGATCCTTGGGGTTGTAGGTGAAGGAGCCTATGGAGTTGT
ACTTAAATGCAGACACAAGGAAACACATGAAATTGTGGCG
ATCAAGAAATTCAAGGACAGTGAAGAAAATGAAGAAGTCA
AAGAAACGACTTTACGAGAGCTTAAAATGCTTCGGACTCT
CAAGCAGGAAACATTGTGGAGTTGAAGGAAGCATTTCGT
CGGAGGGGAAAGTTGTACTTGGTGTTTGAGTATGTTGAAA
AAATATGCTCGAATTGCTGGAAGAAATGCCAAATGGAGT
TCCACCTGAGAAAGTAAAAAGCTACATCTATCAGCTAATC
AAGGCTATTCACTGGTGCCATAAGAATGATATTGTCCATC
GAGATATAAAACCAGAAAATCTCTTAATCAGCCACAATGA
TGTCCTAAAACTGTGTGACTTTGGTTTTGCTCGTAATCTG
TCAGAAGGCAATAATGCTAATTACACAGAGTACGTTGCCA
CCAGATGGTATCGGTCCCCAGAACTCTTACTTGGCGCTCC
CTATGGAAAGTCCGTGGACATGTGGTCGGTGGGCTGTATT
CTTGGGGAGCTTAGCGATGGACAGCCTTTATTTCCTGGAG
AAAGTGAAATTGACCAACTTTTTACTATTCAGAAGGTGCT
AGGACCACTTCCATCTGAGCAGATGAAGCTTTTCTACAGT
AATCCTCGCTTCCATGGGCTCCGGTTTCCAGCTGTTAACC
ATCCTCAGTCCTTGGAAAGAAGATACCTTGGAATTTTGAA
TAGTGTTCTACTTGACCTAATGAAGAATTTACTGAAGTTG
GACCCAGCTGACAGATACTTGACAGAACAGTGTTTGAATC
ACCCTACATTTCAAACCCAGAGACTTCTGGATCGTTCTCC
TTCAAGGTCAGCAAAAAGAAAACCTTACCATGTGGAAAGC
AGCACATTGTCTAATAGAAACCAAGCCGGCAAAAGTACTG
CTTTGCAGTCTCACCACAGATCTAACAGCAAGGACATCCA
GAACCTGAGTGTAGGCCTGCCCCGGGCTGACGAAGGTCTC
CCTGCCAATGAAAGCTTCCTAAATGGAAACCTTGCTGGAG
CTAGTCTTAGTCCACTGCACACCAAAACCTACCAAGCAAG
CAGCCAGCCTGGGTCTACCAGCAAAGATCTCACCAACAAC
AACATACCACACCTTCTTAGCCCAAAAGAAGCCAAGTCAA
AAACAGAGTTTGATTTTAATATTGACCCAAAGCCTTCAGA
AGGCCCAGGGACAAAGTACCTCAAGTCAAACAGCAGATCT
CAGCAGAACCGCCACTCATTCATGGAAAGCTCTCAAAGCA
AAGCTGGGACACTGCAGCCCAATGAAAAGCAGAGTCGGCA
TAGCTATATTGACACAATTCCCCAGTCCTCTAGGAGTCCC
TCCTACAGGACCAAGGCCAAAAGCCATGGGGCACTGAGTG
ACTCCAAGTCTGTGAGCAACCTTTCTGAAGCCAGGGCCCA
AATTGCGGAGCCCAGTACCAGTAGGTACTTCCCATCTAGC
TGCTTAGACTTGAATTCTCCCACCAGCCCAACCCCCACCA
GACACAGTGACACGAGAACTTTGCTCAGCCCTTCTGGAAG
AAATAACCGAAATGAGGGAACGCTGGACTCACGTCGAACC
ACAACCAGACATTCTAAGACGATGGAGGAATTGAAGCTGC

CGGAGCACATGGACAGTAGCCATTCCCATTCACTGTCTGC
ACCTCACGAATCTTTTTCTTATGGACTGGGCTACACCAGC
CCCTTTTCTTCCCAGCAACGTCCTCATAGGCATTCTATGT
ATGTGACCCGTGACAAAGTGAGAGCCAAGGGCTTGGATGG
AAGCTTGAGCATAGGGCAAGGGATGGCAGCTAGAGCCAAC
AGCCTGCAACTCTTGTCACCCCAGCCTGGAGAACAGCTCC
CTCCAGAGATGACTGTGGCAAGATCTTCGGTCAAAGAGAC
CTCCAGAGAAGGCACCTCTTCCTTCCATACACGCCAGAAG
TCTGAGGGTGGAGTGTATCATGACCCACACTCTGATGATG
GCACAGCCCCCAAAGAAAATAGACACCTATACAATGATCC
TGTGCCAAGGAGAGTTGGTAGCTTTTACAGAGTGCCATCT
CCACGTCCAGACAATTCTTTCCATGAAAATAATGTGTCAA
CTAGAGTTTCTTCTCTACCATCAGAGAGCAGTTCTGGAAC
CAACCACTCAAAAAGACAACCAGCATTCGATCCATGGAAA
AGTCCTGAAAATATTAGTCATTCAGAGCAACTCAAGGAAA
AAGAGAAGCAAGGATTTTTCAGGTCAATGAAAAAGAAAAA
GAAGAAATCTCAAACAGTACCCAATTCCGACAGCCCTGAT
CTTCTGACGTTGCAGAAATCCATTCATTCTGCTAGCACTC
CAAGCAGCAGACCAAAGGAGTGGCGCCCCGAGAAGATCTC
AGATCTGCAGACCCAAAGCCAGCCATTAAAATCACTGCGC
AAGTTGTTACATCTCTCTTCGGCCTCAAATCACCCGGCTT
CCTCAGATCCCCGCTTCCAGCCCTTAACAGCTCAACAAAC
CAAAAATTCCTTCTCAGAAATTCGGATTCACCCCCTGAGC
CAGGCCTCTGGCGGGAGCAGCAACATCCGGCAGGAACCCG
CACCGAAGGGCAGGCCAGCCCTCCAGCTGCCAGACGGTGG
ATGTGATGGCAGAAGACAGAGACACCATTCTGGACCCCAA
GATAGACGCTTCATGTTAAGGACGACAGAACAACAAGGAG
AATACTTCTGCTGTGGTGACCCAAAGAAGCCTCACACTCC
GTGCGTCCCAAACCGAGCCCTTCATCGTCCAATCTCCAGT
CCTGCTCCCTATCCAGTACTCCAGGTCCGAGGCACTTCCA
TGTGCCCGACACTCCAGGTCCGAGGCACTGATGCTTTCAG
CTGCCCAACCCAGCAATCCGGGTTCTCTTTCTTCGTGAGA
CACGTTATGAGGGAAGCCCTGATTCACAGGGCCCAGGTAA
ACCAAGCTGCGCTCCTGACATACCATGAGAATGCGGCACT
GACGGGCAAG

【０１９３】

配列番号１４（ＣＤＫＬ５脳アイソフォーム－アイソフォーム２－コドン最適化１）

ATGAAGATTCCTAATATTGGGAATGTGATGAATAAGTTTG
AGATTCTGGGGGGTGGTGGGGGAGGGGGCTTATGGGGTGGT
GCTGAAGTGTAGGCATAAGGAGACACATGAGATTGTGGCT
ATTAAGAAGTTTAAGGATTCTGAGGAGAATGAGGAGGTGA
AGGAGACAACACTGAGGGAGCTGAAGATGCTGAGGACACT
GAAGCAGGAGAATATTGTGGAGCTGAAGGAGGCTTTTAGG
AGGAGGGGGAAGCTGTATCTGGTGTTTGAGTATGTGGAGA
AGAATATGCTGGAGCTGCTGGAGGAGATGCCTAATGGGGT
GCCTCCTGAGAAGGTGAAGTCTTATATTTATCAGCTGATT
AAGGCTATTCATTGGTGTCATAAGAATGATATTGTGCATA
GGGATATTAAGCCTGAGAATCTGCTGATTTCTCATAATGA
TGTGCTGAAGCTGTGTGATTTTGGGTTTGCTAGGAATCTG
TCTGAGGGGAATAATGCTAATTATACAGAGTATGTGGCTA

CAAGGTGGTATAGGTCTCCTGAGCTGCTGCTGGGGGCTCC
TTATGGGAAGTCTGTGGATATGTGGTCTGTGGGGTGTATT
CTGGGGGGAGCTGTCTGATGGGCAGCCTCTGTTTCCTGGGG
AGTCTGAGATTGATCAGCTGTTTACAATTCAGAAGGTGCT
GGGGCCTCTGCCTTCTGAGCAGATGAAGCTGTTTTATTCT
AATCCTAGGTTTCATGGGCTGAGGTTTCCTGCTGTGAATC
ATCCTCAGTCTCTGGAGAGGAGGTATCTGGGGATTCTGAA
TTCTGTGCTGCTGGATCTGATGAAGAATCTGCTGAAGCTG
GATCCTGCTGATAGGTATCTGACAGAGCAGTGTCTGAATC
ATCCTACATTTCAGACACAGAGGCTGCTGGATAGGTCTCC
TTCTAGGTCTGCTAAGAGGAAGCCTTATCATGTGGAGTCT
TCTACACTGTCTAATAGGAATCAGGCTGGGAAGTCTACAG
CTCTGCAGTCTCATCATAGGTCTAATTCTAAGGATATTCA
GAATCTGTCTGTGGGGCTGCCTAGGGCTGATGAGGGGCTG
CCTGCTAATGAGTCTTTTCTGAATGGGAATCTGGCTGGGG
CTTCTCTGTCTCCTCTGCATACAAAGACATATCAGGCTTC
TTCTCAGCCTGGGTCTACATCTAAGGATCTGACAAAATAAT
AATATTCCTCATCTGCTGTCTCCTAAGGAGGCTAAGTCTA
AGACAGAGTTTGATTTTAATATTGATCCTAAGCCTTCTGA
GGGGCCTGGGACAAAGTATCTGAAGTCTAATTCTAGGTCT
CAGCAGAATAGGCATTCTTTTATGGAGTCTTCTCAGTCTA
AGGCTGGGACACTGCAGCCTAATGAGAAGCAGTCTAGGCA
TTCTTATATTGATACAATTCCTCAGTCTTCTAGGTCTCCT
TCTTATAGGACAAAGGCTAAGTCTCATGGGGCTCTGTCTG
ATTCTAAGTCTGTGTCTAATCTGTCTGAGGCTAGGGGCTCA
GATTGCTGAGCCTTCTACATCTAGGTATTTTCCTTCTTCT
TGTCTGGATCTGAATTCTCCTACATCTCCTACACCTACAA
GGCATTCTGATACAAGGACACTGCTGTCTCCTTCTGGGAG
GAATAATAGGAATGAGGGGACACTGGATTCTAGGAGGACA
ACAACAAGGCATTCTAAGACAATGGAGGAGCTGAAGCTGC
CTGAGCATATGGATTCTTCTCATTCTCATTCTCTGTCTGC
TCCTCATGAGTCTTTTTCTTATGGGCTGGGGTATACATCT
CCTTTTTCTTCTCAGCAGAGGCCTCATAGGCATTCTATGT
ATGTGACAAGGGATAAGGTGAGGGCTAAGGGGCTGGATGG
GTCTCTGTCTATTGGGCAGGGGATGGCTGCTAGGGCTAAT
TCTCTGCAGCTGCTGTCTCCTCAGCCTGGGGAGCAGCTGC
CTCCTGAGATGACAGTGGCTAGGTCTTCTGTGAAGGAGAC
ATCTAGGGAGGGGACATCTTCTTTTCATACAAGGCAGAAG
TCTGAGGGGGGGGGTGTATCATGATCCTCATTCTGATGATG
GGACAGCTCCTAAGGAGAATAGGCATCTGTATAATGATCC
TGTGCCTAGGAGGGTGGGGTCTTTTTATAGGGTGCCTTCT
CCTAGGCCTGATAATTCTTTTCATGAGAATAATGTGTCTA
CAAGGGTGTCTTCTCTGCCTTCTGAGTCTTCTTCTGGGAC
AAATCATTCTAAGAGGCAGCCTGCTTTTGATCCTTGGAAG
TCTCCTGAGAATATTTCTCATTCTGAGCAGCTGAAGGAGA
AGGAGAAGCAGGGGTTTTTTAGGTCTATGAAGAAGAAGAA
GAAGAAGTCTCAGACAGTGCCTAATTCTGATTCTCCTGAT
CTGCTGACACTGCAGAAGTCTATTCATTCTGCTTCTACAC
CTTCTTCTAGGCCTAAGGAGTGGAGGCCTGAGAAGATTTC
TGATCTGCAGACACAGTCTCAGCCTCTGAAGTCTCTGAGG

50

AAGCTGCTGCATCTGTCTTCTGCTTCTAATCATCCTGCTT
CTTCTGATCCTAGGTTTCAGCCTCTGACAGCTCAGCAGAC
AAAGAATTCTTTTTCTGAGATTAGGATTCATCCTCTGTCT
CAGGCTTCTGGGGGGGTCTTCTAATATTAGGCAGGAGCCTG
CTCCTAAGGGGAGGCCTGCTCTGCAGCTGCCTGGGCAGAT
GGATCCTGGGTGGCATGTGTCTTCTGTGACAAGGTCTGCT
ACAGAGGGGCCTTCTTATTCTGAGCAGCTGGGGGCTAAGT
CTGGGCCTAATGGGCATCCTTATAATAGGACAAATAGGTC
TAGGATGCCTAATCTGAATGATCTGAAGGAGACAGCTCTG

【０１９４】

配列番号１５（ＣＤＫＬ５脳アイソフォーム－アイソフォーム２－コドン最適化２）

ATGAAGATTCCAAATATTGGGAATGTGATGAATAAGTTTG
AGATTCTGGGGGTGGTGGGGGAGGGGGCATATGGGGTGGT
GCTGAAGTGTAGGCATAAGGAGACACATGAGATTGTGGCA
ATTAAGAAGTTTAAGGATTCAGAGGAGAATGAGGAGGTGA
AGGAGACAACACTGAGGGAGCTGAAGATGCTGAGGACACT
GAAGCAGGAGAATATTGTGGAGCTGAAGGAGGCATTTAGG
AGGAGGGGGAAGCTGTATCTGGTGTTTGAGTATGTGGAGA
AGAATATGCTGGAGCTGCTGGAGGAGATGCCAAATGGGGT
GCCACCAGAGAAGGTGAAGTCATATATTTATCAGCTGATT
AAGGCAATTCATTGGTGTCATAAGAATGATATTGTGCATA
GGGATATTAAGCCAGAGAATCTGCTGATTTCACATAATGA
TGTGCTGAAGCTGTGTGATTTTGGGTTTGCAAGGAATCTG
TCAGAGGGGAATAATGCAAATTATACAGAGTATGTGGCAA
CAAGGTGGTATAGGTCACCAGAGCTGCTGCTGGGGGCACC
ATATGGGAAGTCAGTGGATATGTGGTCAGTGGGGTGTATT
CTGGGGGAGCTGTCAGATGGGCAGCCACTGTTTCCAGGGG
AGTCAGAAGATTGATCAGCTGTTTACAATTCAGAAGGTGCT
GGGGCCACTGCCATCAGAGCAGATGAAGCTGTTTTATTCA
AATCCAAGGTTTCATGGGCTGAGGTTTCCAGCAGTGAATC
ATCCACAGTCACTGGAGAGGAGGTATCTGGGGATTCTGAA
TTCAGTGCTGCTGGATCTGATGAAGAATCTGCTGAAGCTG
GATCCAGCAGATAGGTATCTGACAGAGCAGTGTCTGAATC
ATCCAACATTTCAGACACAGAGGCTGCTGGATAGGTCACC
ATCAAGGTCAGCAAAGAGGAAGCCATATCATGTGGAGTCA
TCAACACTGTCAAATAGGAATCAGGCAGGGAAGTCAACAG
CACTGCAGTCACATCATAGGTCAAATTCAAAGGATATTCA
GAATCTGTCAGTGGGGCTGCCAAGGGCAGATGAGGGGCTG
CCAGCAAATGAGTCATTTCTGAATGGGAATCTGGCAGGGG
CATCACTGTCACCACTGCATACAAAGACATATCAGGCATC
ATCACAGCCAGGGTCAACATCAAAGGATCTGACAAATAAT
AATATTCCACATCTGCTGTCACCAAAGGAGGCAAAGTCAA
AGACAGAGTTTGATTTTAATATTGATCCAAAGCCATCAGA
GGGGCCAGGGACAAAGTATCTGAAGTCAAATTCAAGGTCA
CAGCAGAATAGGCATTCATTTATGGAGTCATCACAGTCAA
AGGCAGGGACACTGCAGCCAAATGAGAAGCAGTCAAGGCA
TTCATATATTGATACAATTCCACAGTCATCAAGGTCACCA
TCATAGGACAAAGGCAAAGTCACATGGGGCACTGTCAG
ATTCAAAGTCAGTGTCAAATCTGTCAGAGGCAAGGGCACA
GATTGCAGAGCCATCAACATCAAGGTATTTTCCATCATCA

TGTCTGGATCTGAATTCACCAACATCACCAACACCAACAA
GGCATTCAGATACAAGGACACTGCTGTCACCATCAGGGAG
GAATAATAGGAATGAGGGGACACTGGATTCAAGGAGGACA
ACAACAAGGCATTCAAAGACAATGGAGGAGCTGAAGCTGC
CAGAGCATATGGATTCATCACATTCACATTCACTGTCAGC
ACCACATGAGTCATTTTCATATGGGCTGGGGTATACATCA
CCATTTTTCATCACAGCAGAGGCCACATAGGCATTCAATGT
ATGTGACAAGGGATAAGGTGAGGGCAAAGGGGCTGGATGG
GTCACTGTCAATTGGGCAGGGGATGGCAGCAAGGGCAAAT
TCACTGCAGCTGCTGTCACCACAGCCAGGGGAGCAGCTGC
CACCAGAGATGACAGTGGCAAGGTCATCAGTGAAGGAGAC
ATCAAGGGAGGGGACATCATCATTTCATACAAGGCAGAAG
TCAGAGGGGGGGGTGTATCATGATCCACATTCAGATGATG
GGACAGCACCAAAGGAGAATAGGCATCTGTATAATGATCC
AGTGCCAAGGAGGGTGGGGTCATTTTATAGGGTGCCATCA
CCAAGGCCAGATAATTCATTTCATGAGAATAATGTGTCAA
CAAGGGTGTCATCACTGCCATCAGAGTCATCATCAGGGAC
AAATCATTCAAAGAGGCAGCCAGCATTTGATCCATGGAAG
TCACCAGAGAATATTTCACATTCAGAGCAGCTGAAGGAGA
AGGAGAAGCAGGGGTTTTTTAGGTCAATGAAGAAGAAGAA
GAAGAAGTCACAGACAGTGCCAAATTCAGATTCACCAGAT
CTGCTGACACTGCAGAAGTCAATTCATTCAGCATCAACAC
CATCATCAAGGCCAAAGGAGTGGAGGCCAGAGAAGATTTC
AGATCTGCAGACACAGTCACAGCCACTGAAGTCACTGAGG
AAGCTGCTGCATCTGTCATCAGCATCAAATCATCCAGCAT
CATCAGATCCAAGGTTTCAGCCACTGACAGCACAGCAGAC
AAAGAATTCATTTTCAGAGATTAGGATTCATCCACTGTCA
CAGGCATCAGGGGGGGTCATCAAATATTAGGCAGGAGCCAG
CACCAAAGGGGAGGCCAGCACTGCAGCTGCCAGGGCAGAT
GGATCCAGGGTGGCATGTGTCATCAGTGACAAGGTCAGCA
ACAGAGGGGCCATCATATTCAGAGCAGCTGGGGGCAAAGT
CAGGGCCAAATGGGCATCCATATAATAGGACAAATAGGTC
AAGGATGCCAAATCTGAATGATCTGAAGGAGACAGCACTG

【０１９５】

配列番号１６（ＣＤＫＬ５脳アイソフォーム－アイソフォーム２－コドン最適化３）

ATGAAGATACCAAATATAGGTAATGTAATGAATAAGTTTG
AAATACTAGGTGTAGTAGGTGAAGGTGCATATGGTGTAGT
ACTAAAGTGTAGGCATAAGGAAACACATGAAATAGTAGCA
ATAAAGAAGTTTAAGGATTCAGAAGAAAATGAAGAAGTAA
AGGAAACAACACTAAGGGAACTAAAGATGCTAAGGACACT
AAAGCAAGAAAATATAGTAGAACTAAAGGAAGCATTTAGG
AGGAGGGGTAAGCTATATCTAGTATTTGAATATGTAGAAA
AGAATATGCTAGAACTACTAGAAGAAATGCCAAATGGTGT
ACCACCAGAAAAGGTAAAGTCATATATATATCAACTAATA
AAGGCAATACATTGGTGTCATAAGAATGATATAGTACATA
GGGATATAAAGCCAGAAAATCTACTAATATCACATAATGA
TGTACTAAAGCTATGTGATTTTGGTTTTGCAAGGAATCTA
TCAGAAGGTAATAATGCAAATTATACAGAATATGTAGCAA
CAAGGTGGTATAGGTCACCAGAACTACTACTAGGTGCACC
ATATGGTAAGTCAGTAGATATGTGGTCAGTAGGTTGTATA

CTAGGTGAACTATCAGATGGTCAACCACTATTTCCAGGTG
AATCAGAAATAGATCAACTATTTACAATACAAAAGGTACT
AGGTCCACTACCATCAGAACAAATGAAGCTATTTTATTCA
AATCCAAGGTTTCATGGTCTAAGGTTTCCAGCAGTAAATC
ATCCACAATCACTAGAAAGGAGGTATCTAGGTATACTAAA
TTCAGTACTACTAGATCTAATGAAGAATCTACTAAAGCTA
GATCCAGCAGATAGGTATCTAACAGAACAATGTCTAAATC
ATCCAACATTTCAAACACAAAGGCTACTAGATAGGTCACC
ATCAAGGTCAGCAAAGAGGAAGCCATATCATGTAGAATCA
TCAACACTATCAAATAGGAATCAAGCAGGTAAGTCAACAG 10
CACTACAATCACATCATAGGTCAAATTCAAAGGATATACA
AAATCTATCAGTAGGTCTACCAAGGGCAGATGAAGGTCTA
CCAGCAAATGAATCATTTCTAAATGGTAATCTAGCAGGTG
CATCACTATCACCACTACATACAAAGACATATCAAGCATC
ATCACAACCAGGTTCAACATCAAAGGATCTAACAAATAAT
AATATACCACATCTACTATCACCAAAGGAAGCAAAGTCAA
AGACAGAATTTGATTTTAATATAGATCCAAAGCCATCAGA
AGGTCCAGGTACAAAGTATCTAAAGTCAAATTCAAGGTCA
CAACAAAATAGGCATTCATTTATGGAATCATCACAATCAA
AGGCAGGTACACTACAACCAAATGAAAAGCAATCAAGGCA 20
TTCATATATATAGATACAATACCACAATCATCAAGGTCACCA
TCATATAGGACAAAGGCAAAGTCACATGGTGCACTATCAG
ATTCAAAGTCAGTATCAAATCTATCAGAAGCAAGGGCACA
AATAGCAGAACCATCAACATCAAGGTATTTTCCATCATCA
TGTCTAGATCTAAATTCACCAACATCACCAACACCAACAA
GGCATTCAGATACAAGGACACTACTATCACCATCAGGTAG
GAATAATAGGAATGAAGGTACACTAGATTCAAGGAGGACA
ACAACAAGGCATTCAAAGACAATGGAAGAACTAAAGCTAC
CAGAACATATGGATTCATCACATTCACATTCACTATCAGC
ACCACATGAATCATTTTCATATGGTCTAGGTTATACATCA 30
CCATTTTCATCACAACAAAGGCCACATAGGCATTCAATGT
ATGTAACAAGGGATAAGGTAAGGGCAAAGGGTCTAGATGG
TTCACTATCAATAGGTCAAGGTATGGCAGCAAGGGCAAAT
TCACTACAACTACTATCACCACAACCAGGTGAACAACTAC
CACCAGAAATGACAGTAGCAAGGTCATCAGTAAAGGAAAC
ATCAAGGGAAGGTACATCATCATTTCATACAAGGCAAAAG
TCAGAAGGTGGTGTATATCATGATCCACATTCAGATGATG
GTACAGCACCAAAGGAAAATAGGCATCTATATAATGATCC
AGTACCAAGGAGGGTAGGTTCATTTTATAGGGTACCATCA
CCAAGGCCAGATAATTCATTTCATGAAAATAATGTATCAA 40
CAAGGGTATCATCACTACCATCAGAATCATCATCAGGTAC
AAATCATTCAAAGAGGCAACCAGCATTTGATCCATGGAAG
TCACCAGAAAATATATCACATTCAGAACAACTAAAGGAAA
AGGAAAAGCAAGGTTTTTTTAGGTCAATGAAGAAGAAGAA
GAAGAAGTCACAAACAGTACCAAATTCAGATTCACCAGAT
CTACTAACACTACAAAAGTCAATACATTCAGCATCAACAC
CATCATCAAGGCCAAAGGAATGGAGGCCAGAAAAGATATC
AGATCTACAAACACAATCACAACCACTAAAGTCACTAAGG
AAGCTACTACATCTATCATCAGCATCAAATCATCCAGCAT
CATCAGATCCAAGGTTTCAACCACTAACAGCACAACAAAC 50

AAAGAATTCATTTTCAGAAATAAGGATACATCCACTATCA
CAAGCATCAGGTGGTTCATCAAATATAAGGCAAGAACCAG
CACCAAAGGGTAGGCCAGCACTACAACTACCAGGTCAAAT
GGATCCAGGTTGGCATGTATCATCAGTAACAAGGTCAGCA
ACAGAAGGTCCATCATATTCAGAACAACTAGGTGCAAAGT
CAGGTCCAAATGGTCATCCATATAATAGGACAAATAGGTC
AAGGATGCCAAATCTAAATGATCTAAAGGAAACAGCACTA

【０１９６】

配列番号１７（ＣＤＫＬ５標準アイソフォーム－アイソフォーム１－コドン最適化１）

ATGAAGATTCCTAATATTGGGAATGTGATGAATAAGTTTG
AGATTCTGGGGGTGGTGGGGGAGGGGGCTTATGGGGTGGT
GCTGAAGTGTAGGCATAAGGAGACACATGAGATTGTGGCT
ATTAAGAAGTTTAAGGATTCTGAGGAGAATGAGGAGGTGA
AGGAGACAACACTGAGGGAGCTGAAGATGCTGAGGACACT
GAAGCAGGAGAATATTGTGGAGCTGAAGGAGGCTTTTAGG
AGGAGGGGGAAGCTGTATCTGGTGTTTGAGTATGTGGAGA
AGAATATGCTGGAGCTGCTGGAGGAGATGCCTAATGGGGT
GCCTCCTGAGAAGGTGAAGTCTTATATTTATCAGCTGATT
AAGGCTATTCATTGGTGTCATAAGAATGATATTGTGCATA
GGGATATTAAGCCTGAGAATCTGCTGATTTCTCATAATGA
TGTGCTGAAGCTGTGTGATTTTGGGTTTGCTAGGAATCTG
TCTGAGGGGAATAATGCTAATTATACAGAGTATGTGGCTA
CAAGGTGGTATAGGTCTCCTGAGCTGCTGCTGGGGGCTCC
TTATGGGAAGTCTGTGGATATGTGGTCTGTGGGGTGTATT
CTGGGGGGAGCTGTCTGATGGGCAGCCTCTGTTTCCTGGGG
AGTCTGAGATTGATCAGCTGTTTACAATTCAGAAGGTGCT
GGGGCCTCTGCCTTCTGAGCAGATGAAGCTGTTTTATTCT
AATCCTAGGTTTCATGGGCTGAGGTTTCCTGCTGTGAATC
ATCCTCAGTCTCTGGAGAGGAGGTATCTGGGGATTCTGAA
TTCTGTGCTGCTGGATCTGATGAAGAATCTGCTGAAGCTG
GATCCTGCTGATAGGTATCTGACAGAGCAGTGTCTGAATC
ATCCTACATTTCAGACACAGAGGCTGCTGGATAGGTCTCC
TTCTAGGTCTGCTAAGAGGAAGCCTTATCATGTGGAGTCT
TCTACACTGTCTAATAGGAATCAGGCTGGGAAGTCTACAG
CTCTGCAGTCTCATCATAGGTCTAATTCTAAGGATATTCA
GAATCTGTCTGTGGGGCTGCCTAGGGCTGATGAGGGGCTG
CCTGCTAATGAGTCTTTTCTGAATGGGAATCTGGCTGGGG
CTTCTCTGTCTCCTCTGCATACAAAGACATATCAGGCTTC
TTCTCAGCCTGGGTCTACATCTAAGGATCTGACAAATAAT
AATATTCCTCATCTGCTGTCTCCTAAGGAGGCTAAGTCTA
AGACAGAGTTTGATTTTAATATTGATCCTAAGCCTTCTGA
GGGGCCTGGGACAAAGTATCTGAAGTCTAATTCTAGGTCT
CAGCAGAATAGGCATTCTTTTATGGAGTCTTCTCAGTCTA
AGGCTGGGACACTGCAGCCTAATGAGAAGCAGTCTAGGCA
TTCTTATATTGATACAATTCCTCAGTCTTCTAGGTCTCCT
TCTTATAGGACAAAGGCTAAGTCTCATGGGGCTCTGTCTG
ATTCTAAGTCTGTGTCTAATCTGTCTGAGGCTAGGGCTCA
GATTGCTGAGCCTTCTACATCTAGGTATTTTCCTTCTTCT
TGTCTGGATCTGAATTCTCCTACATCTCCTACACCTACAA
GGCATTCTGATACAAGGACACTGCTGTCTCCTTCTGGGAG

GAATAATAGGAATGAGGGGACACTGGATTCTAGGAGGACA
ACAACAAGGCATTCTAAGACAATGGAGGAGCTGAAGCTGC
CTGAGCATATGGATTCTTCTCATTCTCATTCTCTGTCTGC
TCCTCATGAGTCTTTTTCTTATGGGCTGGGGGTATACATCT
CCTTTTTCTTCTCAGCAGAGGCCTCATAGGCATTCTATGT
ATGTGACAAGGGATAAGGTGAGGGCTAAGGGGCTGGATGG
GTCTCTGTCTATTGGGCAGGGGGATGGCTGCTAGGGCTAAT
TCTCTGCAGCTGCTGTCTCCTCAGCCTGGGGAGCAGCTGC
CTCCTGAGATGACAGTGGCTAGGTCTTCTGTGAAGGAGAC
ATCTAGGGAGGGGACATCTTCTTTTCATACAAGGCAGAAG
TCTGAGGGGGGGGTGTATCATGATCCTCATTCTGATGATG
GGACAGCTCCTAAGGAGAATAGGCATCTGTATAATGATCC
TGTGCCTAGGAGGGTGGGGTCTTTTTATAGGGTGCCTTCT
CCTAGGCCTGATAATTCTTTTCATGAGAATAATGTGTCTA
CAAGGGTGTCTTCTCTGCCTTCTGAGTCTTCTTCTGGGAC
AAATCATTCTAAGAGGCAGCCTGCTTTTGATCCTTGGAAG
TCTCCTGAGAATATTTCTCATTCTGAGCAGCTGAAGGAGA
AGGAGAAGCAGGGGTTTTTTAGGTCTATGAAGAAGAAGAA
GAAGAAGTCTCAGACAGTGCCTAATTCTGATTCTCCTGAT
CTGCTGACACTGCAGAAGTCTATTCATTCTGCTTCTACAC
CTTCTTCTAGGCCTAAGGAGTGGAGGCCTGAGAAGATTTC
TGATCTGCAGACACAGTCTCAGCCTCTGAAGTCTCTGAGG
AAGCTGCTGCATCTGTCTTCTGCTTCTAATCATCCTGCTT
CTTCTGATCCTAGGTTTCAGCCTCTGACAGCTCAGCAGAC
AAAGAATTCTTTTTCTGAGATTAGGATTCATCCTCTGTCT
CAGGCTTCTGGGGGGGTCTTCTAATATTAGGCAGGAGCCTG
CTCCTAAGGGGAGGCCTGCTCTGCAGCTGCCTGATGGGGG
GTGTGATGGGAGGAGGCAGAGGCATCATTCTGGGCCTCAG
GATAGGAGGTTTATGCTGAGGACAACAGAGCAGCAGGGGG
AGTATTTTTGTTGTGGGGATCCTAAGAAGCCTCATACACC
TTGTGTGCCTAATAGGGCTCTGCATAGGCCTATTTCTTCT
CCTGCTCCTTATCCTGTGCTGCAGGTGAGGGGGGACATCTA
TGTGTCCTACACTGCAGGTGAGGGGGGACAGATGCTTTTTC
TTGTCCTACACAGCAGTCTGGGTTTTCTTTTTTTGTGAGG
CATGTGATGAGGGAGGCTCTGATTCATAGGGCTCAGGTGA
ATCAGGCTGCTCTGCTGACATATCATGAGAATGCTGCTCT
GACAGGGAAG

【０１９７】

配列番号１８（ＣＤＫＬ５標準アイソフォーム－アイソフォーム１－コドン最適化２）

ATGAAGATTCCAAATATTGGGAATGTGATGAATAAGTTTG
AGATTCTGGGGGGTGGTGGGGGAGGGGGGCATATGGGGTGGT
GCTGAAGTGTAGGCATAAGGAGACACATGAGATTGTGGCA
ATTAAGAAGTTTAAGGATTCAGAGGAGAATGAGGAGGTGA
AGGAGACAACACTGAGGGAGCTGAAGATGCTGAGGACACT
GAAGCAGGAGAATATTGTGGAGCTGAAGGAGGCATTTAGG
AGGAGGGGGGAAGCTGTATCTGGTGTTTGAGTATGTGGAGA
AGAATATGCTGGAGCTGCTGGAGGAGATGCCAAATGGGGT
GCCACCAGAGAAGGTGAAGTCATATTTATCAGCTGATT
AAGGCAATTCATTGGTGTCATAAGAATGATATTGTGCATA
GGGATATTAAGCCAGAGAATCTGCTGATTTCACATAATGA

TGTGCTGAAGCTGTGTGATTTTGGGTTTGCAAGGAATCTG
TCAGAGGGGAATAATGCAAATTATACAGAGTATGTGGCAA
CAAGGTGGTATAGGTCACCAGAGCTGCTGCTGGGGGCACC
ATATGGGAAGTCAGTGGATATGTGGTCAGTGGGGTGTATT
CTGGGGGAGCTGTCAGATGGGCAGCCACTGTTTCCAGGGG
AGTCAGAGATTGATCAGCTGTTTACAATTCAGAAGGTGCT
GGGGCCACTGCCATCAGAGCAGATGAAGCTGTTTTATTCA
AATCCAAGGTTTCATGGGCTGAGGTTTCCAGCAGTGAATC
ATCCACAGTCACTGGAGAGGAGGAGGTATCTGGGGATTCTGAA
TTCAGTGCTGCTGGATCTGATGAAGAATCTGCTGAAGCTG
GATCCAGCAGATAGGTATCTGACAGAGCAGTGTCTGAATC
ATCCAAACATTTCAGACACAGAGGCTGCTGGATAGGTCACC
ATCAAGGTCAGCAAAGAGGAAGCCATATCATGTGGAGTCA
TCAACACTGTCAAATAGGAATCAGGCAGGGAAGTCAACAG
CACTGCAGTCACATCATAGGTCAAATTCAAAGGATATTCA
GAATCTGTCAGTGGGGCTGCCAAGGGCAGATGAGGGGCTG
CCAGCAAATGAGTCATTTCTGAATGGGAATCTGGCAGGGG
CATCACTGTCACCACTGCATACAAAGACATATCAGGCATC
ATCACAGCCAGGGTCAACATCAAAGGATCTGACAAATAAT
AATATTCCACATCTGCTGTCACCAAAGGAGGCAAAGTCAA
AGACAGAGTTTGATTTTAATATTGATCCAAAGCCATCAGA
GGGGCCAGGGACAAAGTATCTGAAGTCAAATTCAAGGTCA
CAGCAGAATAGGCATTCATTTATGGAGTCATCACAGTCAA
AGGCAGGGACACTGCAGCCAAATGAGAAGCAGTCAAGGCA
TTCATATATTGATACAATTCCACAGTCATCAAGGTCACCA
TCATATAGGACAAAGGCAAAGTCACATGGGGCACTGTCAG
ATTCAAAGTCAGTGTCAAATCTGTCAGAGGCAAGGGCACA
GATTGCAGAGCCATCAACATCAAGGTATTTTCCATCATCA
TGTCTGGATCTGAATTCACCAACATCACCAACACCAACAA
GGCATTCAGATACAAGGACACTGCTGTCACCATCAGGGAG
GAATAATAGGAATGAGGGGACACTGGATTCAAGGAGGACA
ACAACAAGGCATTCAAAGACAATGGAGGAGCTGAAGCTGC
CAGAGCATATGGATTCATCACATTCACATTCACTGTCAGC
ACCACATGAGTCATTTTCATATGGGCTGGGGTATACATCA
CCATTTTCATCACAGCAGAGGCCACATAGGCATTCAATGT
ATGTGACAAGGGATAAGGTGAGGGCAAAGGGGCTGGATGG
GTCACTGTCAATTGGGCAGGGGATGGCAGCAAGGGCAAAT
TCACTGCAGCTGCTGTCACCACAGCCAGGGGAGCAGCTGC
CACCAGAGATGACAGTGGCAAGGTCATCAGTGAAGGAGAC
ATCAAGGGAGGGGACATCATCATTTCATACAAGGCAGAAG
TCAGAGGGGGGGGGTGTATCATGATCCACACATTCAGATGATG
GGACAGCACCCAAAGGAGAATAGGCATCTGTATAATGATCC
AGTGCCAAGGAGGGTGGGGTCATTTTATAGGGTGCCATCA
CCAAGGCCAGATAATTCATTTCATGAGAATAATGTGTCAA
CAAGGGTGTCATCACTGCCATCAGAGTCATCATCAGGGAC
AAATCATTCAAAGAGGCAGCCAGCATTTGATCCATGGAAG
TCACCAGAGAATATTTCACATTCAGAGCAGCTGAAGGAGA
AGGAGAAGCAGGGGTTTTTTAGGTCAATGAAGAAGAAGAA
GAAGAAGTCACAGACAGTGCCAAATTCAGATTCACCAGAT
CTGCTGACACTGCAGAAGTCAATTCATTCAGCATCAACAC

CATCATCAAGGCCAAAGGAGTGGAGGCCAGAGAAGATTTC
AGATCTGCAGACACAGTCACAGCCACTGAAGTCACTGAGG
AAGCTGCTGCATCTGTCATCAGCATCAAATCATCCAGCAT
CATCAGATCCAAGGTTTCAGCCACTGACAGCACAGCAGAC
AAAGAATTCATTTTCAGAGATTAGGATTCATCCACTGTCA
CAGGCATCAGGGGGGTCATCAAATATTAGGCAGGAGCCAG
CACCAAAGGGGAGGCCAGCACTGCAGCTGCCAGATGGGGG
GTGTGATGGGAGGAGGCAGAGGCATCATTCAGGGCCACAG
GATAGGAGGTTTATGCTGAGGACAACAGAGCAGCAGGGGG
AGTATTTTTGTTGTGGGGATCCAAAGAAGCCACATACACC
ATGTGTGCCAAATAGGGCACTGCATAGGCCAATTTCATCA
CCAGCACCATATCCAGTGCTGCAGGTGAGGGGGGACATCAA
TGTGTCCAACACTGCAGGTGAGGGGGGACAGATGCATTTTC
ATGTCCAACACAGCAGTCAGGGTTTTCATTTTTTGTGAGG
CATGTGATGAGGGAGGCACTGATTCATAGGGCACAGGTGA
ATCAGGCAGCACTGCTGACATATCATGAGAATGCAGCACT
GACAGGGAAG

【０１９８】

配列番号１９（ＣＤＫＬ５標準アイソフォーム－アイソフォーム１－コドン最適化３）

ATGAAGATACCAAATATAGGTAATGTAATGAATAAGTTTG
AAATACTAGGTGTAGTAGGTGAAGGTGCATATGGTGTAGT
ACTAAAGTGTAGGCATAAGGAAACACATGAAATAGTAGCA
ATAAAGAAGTTTAAGGATTCAGAAGAAAATGAAGAAGTAA
AGGAAACAACACTAAGGGAACTAAAGATGCTAAGGACACT
AAAGCAAGAAAATATAGTAGAACTAAAGGAAGCATTTAGG
AGGAGGGGTAAGCTATATCTAGTATTTGAATATGTAGAAA
AGAATATGCTAGAACTACTAGAAGAAATGCCAAATGGTGT
ACCACCAGAAAAGGTAAAGTCATATATATATCAACTAATA
AAGGCAATACATTGGTGTCATAAGAATGATATAGTACATA
GGGATATAAAGCCAGAAAATCTACTAATATCACATAATGA
TGTACTAAAGCTATGTGATTTTGGTTTTGCAAGGAATCTA
TCAGAAGGTAATAATGCAAATTATACAGAATATGTAGCAA
CAAGGTGGTATAGGTCACCAGAACTACTACTAGGTGCACC
ATATGGTAAGTCAGTAGATATGTGGTCAGTAGGTTGTATA
CTAGGTGAACTATCAGATGGTCAACCACTATTTCCAGGTG
AATCAGAAATAGATCAACTATTTACAATACAAAAGGTACT
AGGTCCACTACCATCAGAACAAATGAAGCTATTTTATTCA
AATCCAAGGTTTCATGGTCTAAGGTTTCCAGCAGTAAATC
ATCCACAATCACTAGAAAGGAGGTATCTAGGTATACTAAA
TTCAGTACTACTAGATCTAATGAAGAATCTACTAAAGCTA
GATCCAGCAGATAGGTATCTAACAGAACAATGTCTAAATC
ATCCAACATTTCAAACACAAAGGCTACTAGATAGGTCACC
ATCAAGGTCAGCAAAGAGGAAGCCATATCATGTAGAATCA
TCAACACTATCAAATAGGAATCAAGCAGGTAAGTCAACAG
CACTACAATCACATCATAGGTCAAATTCAAAGGATATACA
AAATCTATCAGTAGGTCTACCAAGGGCAGATGAAGGTCTA
CCAGCAAATGAATCATTTCTAAATGGTAATCTAGCAGGTG
CATCACTATCACCACTACATACAAAGACATATCAAGCATC
ATCACAACCAGGTTCAACATCAAAGGATCTAACAAATAAT
AATATACCACATCTACTATCACCAAAGGAAGCAAAGTCAA

AGACAGAATTTGATTTTAATATAGATCCAAAGCCATCAGA
AGGTCCAGGTACAAAAGTATCTAAAAGTCAAAATTCAAGGTCA
CAACAAAAATAGGCATTCATTTATGGAATCATCACAATCAA
AGGCAGGTACACTACAACCAAAATGAAAAAGCAATCAAGGCA
TTCATATATATAGATACAATACCACAATCATCAAGGTCACCA
TCATATAGGACAAAGGCAAAGTCACATGGTGCACTATCAG
ATTCAAAAGTCAGTATCAAATCTATCAGAAGCAAGGGCACA
AATAGCAGAACCATCAACATCAAGGTATTTTCCATCATCA
TGTCTAGATCTAAATTCACCAACATCACCAACACCAACAA
GGCATTCAGATACAAGGACACTACTATCACCATCAGGTAG
GAATAATAGGAATGAAGGTACACTAGATTCAAGGAGGACA
ACAACAAGGCATTCAAAGACAATGGAAGAACTAAAGCTAC
CAGAACATATGGATTCATCACATTCACATTCACTATCAGC
ACCACATGAATCATTTTCATATGGTCTAGGTTATACATCA
CCATTTTCATCACAACAAAGGCCACATAGGCATTCAATGT
ATGTAACAAGGGATAAGGTAAGGGCAAAGGGTCTAGATGG
TTCACTATCAATAGGTCAAGGTATGGCAGCAAGGGCAAAT
TCACTACAACTACTATCACCACAACCAGGTGAACAACTAC
CACCAGAAATGACAGTAGCAAGGTCATCAGTAAAGGAAAC
ATCAAGGGAAGGTACATCATCATTTCATACAAGGCAAAAG
TCAGAAGGTGGTGTATATCATGATCCACATTCAGATGATG
GTACAGCACCAAAGGAAAATAGGCATCTATATAATGATCC
AGTACCAAGGAGGGTAGGTTCATTTTATAGGGTACCATCA
CCAAGGCCAGATAATTCATTTCATGAAAATAATGTATCAA
CAAGGGTATCATCACTACCATCAGAATCATCATCAGGTAC
AAATCATTCAAAGAGGCAACCAGCATTTGATCCATGGAAG
TCACCAGAAAATATATCACATTCAGAACAACTAAAGGAAA
AGGAAAAGCAAGGTTTTTTTAGGTCAATGAAGAAGAAGAA
GAAGAAGTCACAAACAGTACCAAATTCAGATTCACCAGAT
CTACTAACACTACAAAAGTCAATACATTCAGCATCAACAC
CATCATCAAGGCCAAAGGAATGGAGGCCAGAAAAGATATC
AGATCTACAAACACAATCACAACCACTAAAGTCACTAAGG
AAGCTACTACATCTATCATCAGCATCAAATCATCCAGCAT
CATCAGATCCAAGGTTTCAACCACTAACAGCACAACAAAC
AAAGAATTCATTTTCAGAAATAAGGATACATCCACTATCA
CAAGCATCAGGTGGTTCATCAAATATAAGGCAAGAACCAG
CACCAAAGGGTAGGCCAGCACTACAACTACCAGATGGTGG
TTGTGATGGTAGGAGGCAAAGGCATCATTCAGGTCCACAA
GATAGGAGGTTTATGCTAAGGACAACAGAACAACAAGGTG
AATATTTTTGTTGTGGTGATCCAAAGAAGCCACATACACC
ATGTGTACCAAATAGGGCACTACATAGGCCAATATCATCA
CCAGCACCATATCCAGTACTACAAGTAAGGGGTACATCAA
TGTGTCCAACACTACAAGTAAGGGGTACAGATGCATTTTC
ATGTCCAACACAACAATCAGGTTTTTCATTTTTTGTAAGG
CATGTAATGAGGGAAGCACTAATACATAGGGCACAAGTAA
ATCAAGCAGCACTACTAACATATCATGAAAATGCAGCACT
AACAGGTAAG

【０１９９】

配列番号２０（ＤＴＣ３５０）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG

CCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG
GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGTGCAAGTGGGTTT
TAGGACCAGGATGAGGCGGGGGTGGGGGGTGCCTACCTGACG
ACCGACCCCGACCCACTGGACAAGCACCCAACCCCCCATTC
CCCAAATTGCGCATCCCCTATCAGAGAGGGGGAGGGGAAA
CAGGATGCGGCGAGGCGCGTGCGCACTGCCCAGCTTCAGCA
CCGCGGACAGTGCCTTCGCCCCCGCCTGGCGGCGCGCGCC
ACCGCCGCCTCAGCACTGAAGGCGCGCTGACGTCACTCGC
CGGTCCCCCCGCAAAACTCCCCCTTCCCCGGCCACCCTTGGTCGC
GTCCGCGCCGCCGCCCGGCCCAGCCGGACCGCACCACGCGA
GGCGCGAGATAGGGGGGGCACGGGGCGCGACCATCTGCGCTG
CGGCGCCGGCGACTCAGCGCTGCCTCAGTCTGCGGTGGGC
AGCGGAGGAGTCGTGTCGTGCCTGAGAGCGCAGGCCGCCA
CCATGAAGATTCCTAACATTGGTAATGTGATGAATAAATT
TGAGATCCTTGGGGTTGTAGGTGAAGGAGCCTATGGAGTT
GTACTTAAATGCAGACACAAGGAAACACATGAAATTGTGG
CGATCAAGAAATTCAAGGACAGTGAAGAAAATGAAGAAGT
CAAAGAAACGACTTTACGAGAGCTTAAAATGCTTCGGACT
CTCAAGCAGGAAAACATTGTGGAGTTGAAGGAAGCATTTC
GTCGGAGGGGAAAGTTGTACTTGGTGTTTGAGTATGTTGA
AAAAAATATGCTCGAATTGCTGGAAGAAATGCCAAATGGA
GTTCCACCTGAGAAAGTAAAAAGCTACATCTATCAGCTAA
TCAAGGCTATTCACTGGTGCCATAAGAATGATATTGTCCA
TCGAGATATAAAACCAGAAAATCTCTTAATCAGCCACAAT
GATGTCCTAAAACTGTGTGACTTTGGTTTTGCTCGTAATC
TGTCAGAAGGCAATAATGCTAATTACACAGAGTACGTTGC
CACCAGATGGTATCGGTCCCCAGAACTCTTACTTGGCGCT
CCCTATGGAAAGTCCGTGGACATGTGGTCGGTGGGCTGTA
TTCTTGGGGAGCTTAGCGATGGACAGCCTTTATTTCCTGG
AGAAAGTGAAATTGACCAACTTTTTACTATTCAGAAGGTG
CTAGGACCACTTCCATCTGAGCAGATGAAGCTTTTCTACA
GTAATCCTCGCTTCCATGGGCTCCGGTTTCCAGCTGTTAA
CCATCCTCAGTCCTTGGAAAGAAGATACCTTGGAATTTTG
AATAGTGTTCTACTTGACCTAATGAAGAATTTACTGAAGT
TGGACCCAGCTGACAGATACTTGACAGAACAGTGTTTGAA
TCACCCTACATTTCAAACCCAGAGACTTCTGGATCGTTCT
CCTTCAAGGTCAGCAAAAAGAAAACCTTACCATGTGGAAA
GCAGCACATTGTCTAATAGAAACCAAGCCGGCAAAAGTAC
TGCTTTGCAGTCTCACCACAGATCTAACAGCAAGGACATC
CAGAACCTGAGTGTAGGCCTGCCCCGGGCTGACGAAGGTC
TCCCTGCCAATGAAAGCTTCCTAAATGGAAACCTTGCTGG
AGCTAGTCTTAGTCCACTGCACACCAAAACCTACCAAGCA
AGCAGCCAGCCTGGGTCTACCAGCAAAGATCTCACCAACA
ACAACATACCACACCTTCTTAGCCCAAAAGAAGCCAAGTC
AAAAACAGAGTTTGATTTTAATATTGACCCAAAGCCTTCA
GAAGGCCCAGGGACAAAGTACCTCAAGTCAAACAGCAGAT
CTCAGCAGAACCGCCACTCATTCATGGAAAGCTCTCAAAG
CAAAGCTGGGACACTGCAGCCCAATGAAAAGCAGAGTCGG
CATAGCTATATTGACACAATTCCCCAGTCCTCTAGGAGTC

10 20 30 40 50

CCTCCTACAGGACCAAGGCCAAAAGCCATGGGGCACTGAG
TGACTCCAAGTCTGTGAGCAACCTTTCTGAAGCCAGGGCC
CAAATTGCGGAGCCCAGTACCAGTAGGTACTTCCCATCTA
GCTGCTTAGACTTGAATTCTCCCACCAGCCCAACCCCCAC
CAGACACAGTGACACGAGAACTTTGCTCAGCCCTTCTGGA
AGAAATAACCGAAATGAGGGAACGCTGGACTCACGTCGAA
CCACAACCAGACATTCTAAGACGATGGAGGAATTGAAGCT
GCCGGAGCACATGGACAGTAGCCATTCCCATTCACTGTCT
GCACCTCACGAATCTTTTTCTTATGGACTGGGCTACACCA
GCCCCTTTTCTTCCCAGCAACGTCCTCATAGGCATTCTAT
GTATGTGACCCGTGACAAAGTGAGAGCCAAGGGCTTGGAT
GGAAGCTTGAGCATAGGGCAAGGGATGGCAGCTAGAGCCA
ACAGCCTGCAACTCTTGTCACCCCAGCCTGGAGAACAGCT
CCCTCCAGAGATGACTGTGGCAAGATCTTCGGTCAAAGAG
ACCTCCAGAGAAGGCACCTCTTCCTTCCATACACGCCAGA
AGTCTGAGGGTGGAGTGTATCATGACCCACACTCTGATGA
TGGCACAGCCCCCAAAGAAAATAGACACCTATACAATGAT
CCTGTGCCAAGGAGAGTTGGTAGCTTTTACAGAGTGCCAT
CTCCACGTCCAGACAATTCTTTCCATGAAAATAATGTGTC
AACTAGAGTTTCTTCTCTACCATCAGAGAGCAGTTCTGGA
ACCAACCACTCAAAAAGACAACCAGCATTCGATCCATGGA
AAAGTCCTGAAAATATTAGTCATTCAGAGCAACTCAAGGA
AAAAGAGAAGCAAGGATTTTTCAGGTCAATGAAAAAGAAA
AAGAAGAAATCTCAAACAGTACCCAATTCCGACAGCCCTG
ATCTTCTGACGTTGCAGAAATCCATTCATTCTGCTAGCAC
TCCAAGCAGCAGACCAAAGGAGTGGCGCCCCGAGAAGATC
TCAGATCTGCAGACCCAAAGCCAGCCATTAAAATCACTGC
GCAAGTTGTTACATCTCTCTTCGGCCTCAAATCACCCGGC
TTCCTCAGATCCCCGCTTCCAGCCCTTAACAGCTCAACAA
ACCAAAAAATTCCTTCTCAGAAATTCGGATTCACCCCCTGA
GCCAGGCCTCTGGCGGGAGCAGCAACATCCGGCAGGAACC
CGCACCGAAGGGCAGGCCAGCCCTCCAGCTGCCAGGTCAG
ATGGATCCTGGTTGGCATGTGTCCTCTGTGACCAGGAGTG
CCACAGAGGGCCCTTCCTACTCTGAACAGCTGGGTGCCAA
AAGTGGGCCAAATGGGCACCCCTATAACAGAACAAATCGC
TCACGAATGCCAAATCTGAATGATTTAAAAGAGACAGCCT
TGTAAGATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGG
ACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATT
TGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTA
TAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCA
TTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTT
TAGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCT
GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCC
GGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCG
AGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【図面】

【図１】

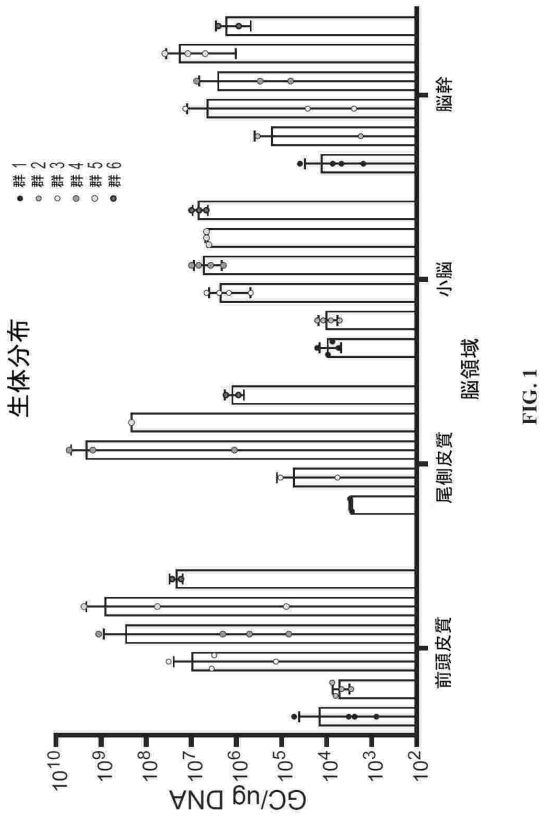
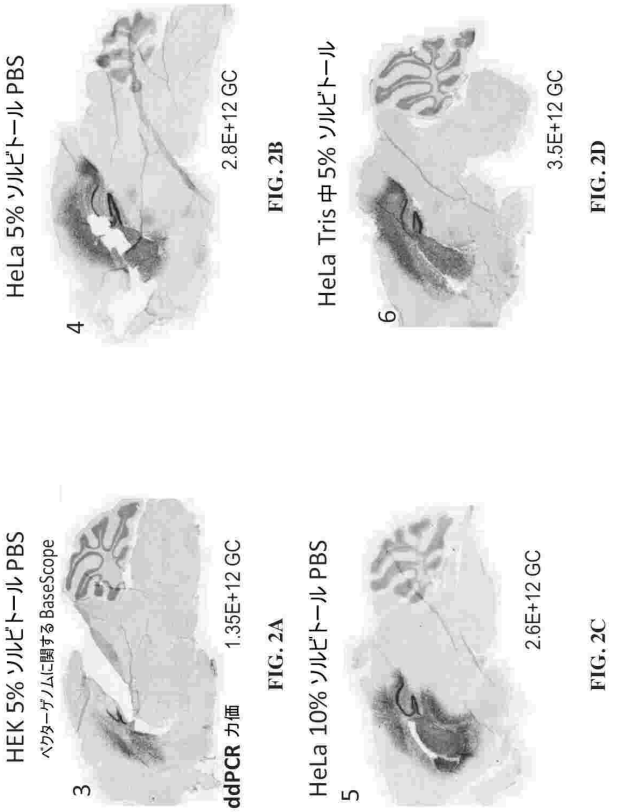
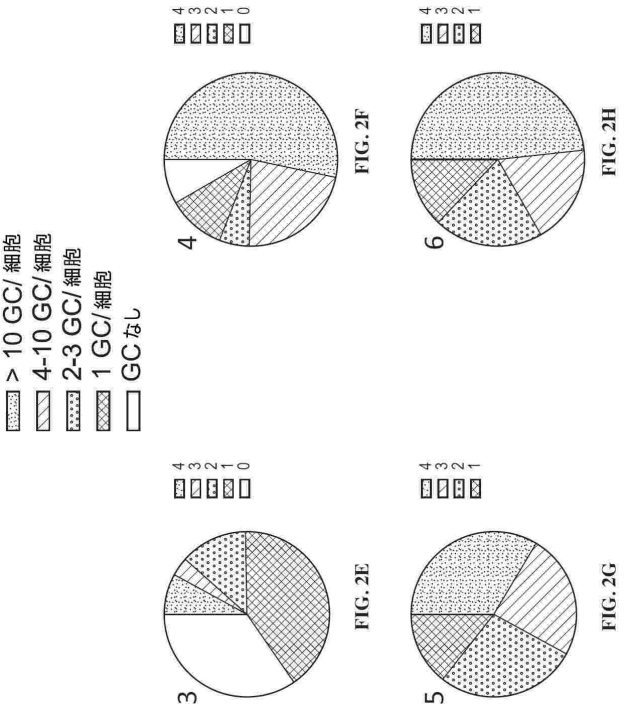


FIG. 1

【図２Ａ－Ｄ】



【図２Ｅ－Ｈ】



【図３】

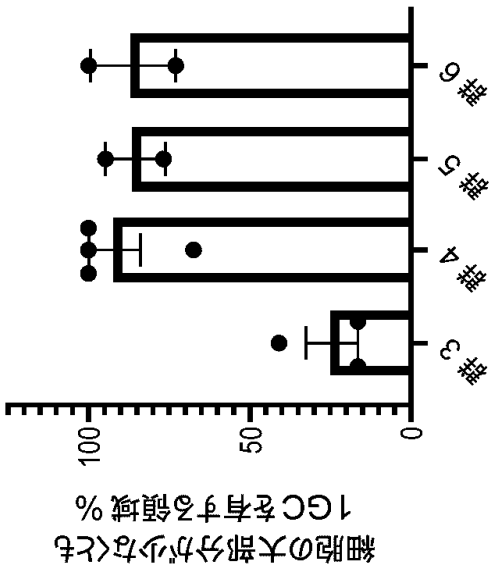


FIG. 3

【図４Ａ－Ｄ】

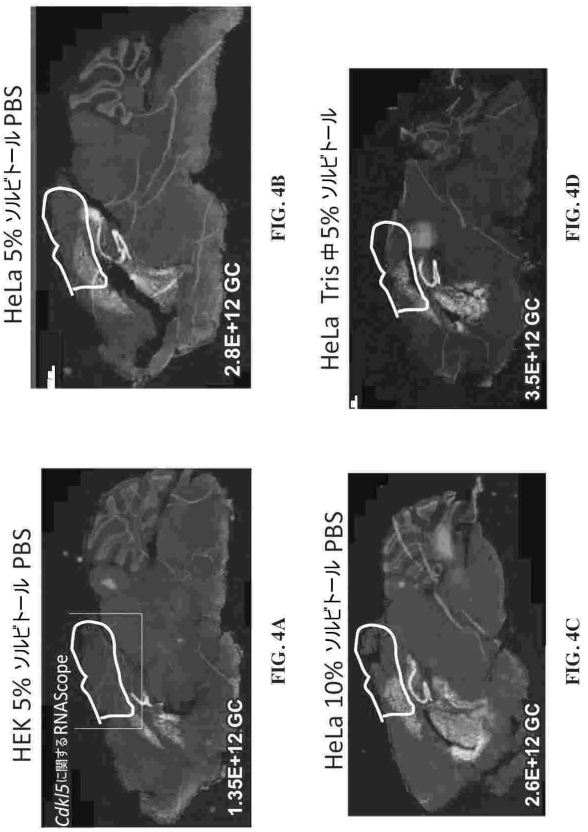


FIG. 4B

FIG. 4A

FIG. 4D

FIG. 4C

【図５】

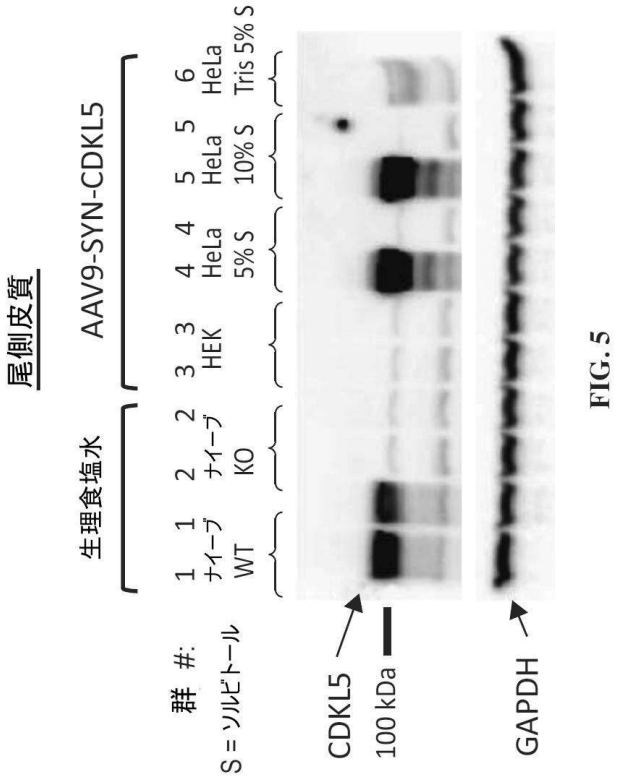


FIG. 5

【配列表】

<u>2024531296000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75130

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 35/76, A61K 35/761 (2022.01)
ADD. A61K 47/26, A61K 47/30 (2022.01)
CPC - INV. A61K 35/76, A61K 35/761
ADD. C12N 15/86, C12N 2750/14151
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/023612 A1 (VOYAGER THERAPEUTICS INC.) 30 January 2020 (30.01.2020) claims 41, 45-47, 67-81; para [0085]; [0413]-[0425]; [0445]; [0469]; [0469]; [0474]-[0475]; [0483]; [0533]; [0612]; [0623]	1-9, 45-50
X, P	WO 2021/163322 A1 (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.) 19 August 2021 (19.08.2021) full document	1-9, 45-50
A	WO 2020/214929 A1 (REGENXBIO INC.) 22 October 2020 (22.10.2020) full document	1-9, 45-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 October 2022	NOV 03 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75130

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 10-44, 51-62
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75130

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as fi led.

   b. ☐ furnished subsequent to the international fi ling date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
A61K	*47/02*	*(2006.01)*	A61K	47/02	
A61K	*47/26*	*(2006.01)*	A61K	47/26	
A61K	*9/14*	*(2006.01)*	A61K	9/14	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
C12N	*15/12*	*(2006.01)*	C12N	15/12	
C12N	*15/54*	*(2006.01)*	C12N	15/54	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ウェイ， ジュリー ユー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４９４９， ノバート， レベローニ コート ６０
(72)発明者　ファイフ－マリチッチ， シャリル リン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４９４９， ノバート， レベローニ コート ６０
(72)発明者　マラット， ジェイムズ ディー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４９４９， ノバート， レベローニ コート ６０
(72)発明者　ウォーレン， ジェイムズ シー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４９４９， ノバート， レベローニ コート ６０

Ｆターム（参考）　4B065　AA93Y AA95X AB01 AC14 BA02 CA23 CA44
4C076　AA22 AA29 AA95 BB21 CC01 DD15Z DD23 DD38 EE23F EE49F
4C084　AA13 MA23 MA41 NA05 NA13 ZA15
4C087　AA01 AA02 BC83 MA23 MA41 MA56 NA05 NA13 ZA15