

【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 3 年 11 月 11 日 (2021.11.11)

【公表番号】特表 2020-537544 (P2020-537544A)

【公表日】令和 2 年 12 月 24 日 (2020.12.24)

【年通号数】公開・登録公報 2020-052

【出願番号】特願 2020-540683 (P2020-540683)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|---------|-----------|
| C 1 2 N | 15/56 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/12 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/13 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/57 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/53 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/61 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/24 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/113 | (2010.01) |
| C 1 2 N | 15/63 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/864 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/866 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 1/15 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 1/19 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 1/21 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 5/10 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/16 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 48/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/7088 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 35/76 | (2015.01) |

【F I】

| | | |
|---------|---------|---------|
| C 1 2 N | 15/56 | Z N A |
| C 1 2 N | 15/12 | |
| C 1 2 N | 15/13 | |
| C 1 2 N | 15/57 | |
| C 1 2 N | 15/53 | |
| C 1 2 N | 15/61 | |
| C 1 2 N | 15/24 | |
| C 1 2 N | 15/113 | Z |
| C 1 2 N | 15/63 | Z |
| C 1 2 N | 15/864 | 1 0 0 Z |
| C 1 2 N | 15/866 | Z |
| C 1 2 N | 1/15 | |
| C 1 2 N | 1/19 | |
| C 1 2 N | 1/21 | |
| C 1 2 N | 5/10 | |
| A 6 1 P | 25/16 | |
| A 6 1 K | 48/00 | |
| A 6 1 K | 31/7088 | |
| A 6 1 K | 35/76 | |

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月1日(2021.10.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下を含む、単離された核酸：

(i) 導入遺伝子が、配列番号28のヌクレオチド配列を含む、プログラニュリン(PGRN)タンパク質をコードする導入遺伝子を含む発現構築物、
および

(ii) 発現構築物に隣接する2つのアデノ随伴ウイルス(AAV)逆方向末端反復(ITR)配列。

【請求項2】

導入遺伝子が、プロモーターに作動可能に連結されている、請求項1に記載の単離された核酸。

【請求項3】

プロモーターが、ニワトリ-ベータアクチン(CBA)プロモーターである、請求項2に記載の単離された核酸。

【請求項4】

CMVエンハンサーをさらに含む、請求項3に記載の単離された核酸。

【請求項5】

ウッドチャック肝炎ウイルスの転写後調節要素(WPRE)をさらに含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離された核酸。

【請求項6】

ウシ成長ホルモンポリAシグナルテールをさらに含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離された核酸。

【請求項7】

各ITR配列が、野生型AAV2 ITR配列である、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離された核酸。

【請求項8】

各ITR配列が、発現構築物に対して近位の「D」領域(配列番号27)を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離された核酸。

【請求項9】

少なくとも1つのITR配列が、発現構築物に対してITRの外側に位置する「D」領域(配列番号27)を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離された核酸。

【請求項10】

発現構築物に対して5'に位置するITR配列が、発現構築物に対して近位の「D」領域(配列番号27)を含み、および、発現構築物に対して3'に位置するITR配列が、発現構築物に対してITR配列の外側に位置する「D」領域(配列番号27)を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の単離された核酸。

【請求項11】

5'ITRの核酸配列が、配列番号69のヌクレオチド1～145であり、および3'ITRが、配列番号69の核のヌクレオチド4041～4185である、請求項10の単離された核酸。

【請求項12】

5'ITRと発現構築物との間にTRY領域をさらに含み、ここで、TRY領域が配列番号28に示される配列を有する、請求項11に記載の単離された核酸。

【請求項13】

2つのアデノ随伴ウイルス(AAV)逆方向末端反復(ITR)が隣接したプログラニ
ュリン(PGRN)タンパク質をコードする導入遺伝子を含む発現構築物を含み、ここで
、前記導入遺伝子が、配列番号68のヌクレオチド配列を含む、組換えアデノ随伴ウイル
ス(rAAV)ベクター。

【請求項14】

導入遺伝子が、プロモーターに作動可能に連結されている、請求項13に記載のrAA
Vベクター。

【請求項15】

プロモーターが、ニワトリベータアクチン(CBA)プロモーターである、請求項14
に記載のrAAVベクター。

【請求項16】

CMVエンハンサーをさらに含む、請求項15に記載のrAAVベクター。

【請求項17】

ウッドチャック肝炎ウイルスの転写後調節要素(WPRE)をさらに含む、請求項13
~16のいずれか一項に記載のrAAVベクター。

【請求項18】

ウシ成長ホルモンポリAシグナルテールをさらに含む、請求項13~16のいずれか一
項に記載のrAAVベクター。

【請求項19】

各ITR配列が、野生型AAV2 ITR配列である、請求項13~16のいずれか一
項に記載のrAAVベクター。

【請求項20】

各ITR配列が、発現構築物に対して近位の「D」領域(配列番号27)を含む、請求
項13~16のいずれか一項に記載のrAAVベクター。

【請求項21】

少なくとも1つのITR配列が、発現構築物に対してITRの外側に位置する「D」領
域(配列番号27)を含む、請求項13~16のいずれか一項に記載のrAAVベクター。

【請求項22】

発現構築物に対して5'に位置するITR配列が、発現構築物に対して近位の「D」領
域(配列番号27)を含み、および、発現構築物に対して3'に位置するITR配列が、
発現構築物に対してITR配列の外側に位置する「D」領域(配列番号27)を含む、請
求項13~16のいずれか一項に記載のrAAVベクター。

【請求項23】

5'ITRの核酸配列が、配列番号69のヌクレオチド1~145であり、および、3
'ITRの核酸配列が、配列番号69の核のヌクレオチド4041~4185である、請
求項22に記載のrAAVベクター。

【請求項24】

5'ITRと発現構築物との間にTRY領域をさらに含み、ここで、TRY領域が配列番号2
8に示される配列を有する、請求項23に記載のrAAVベクター。

【請求項25】

以下を含む、組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)：
(i)アデノ随伴ウイルス(AAV)カプシドタンパク質；
および
(ii)請求項13~24のいずれか一項に記載のrAAVベクター。

【請求項26】

AAVカプシドタンパク質が、AAV9カプシドタンパク質である、請求項25に記載
のrAAV。

【請求項27】

3'から5'の順番で、以下を含む核酸を含む、組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV
)ベクター：

- (a) 5 ' アデノ随伴ウイルス (A A V) 逆方向末端反復 (I T R) ;
- (b) C M V エンハンサー ;
- (c) ニワトリベータアクチン (C B A) プロモーター ;
- (d) 配列番号 6 8 のヌクレオチド配列を含む、プログラニュリン (P G R N) タンパク質をコードする導入遺伝子 ;
- (e) ウッドチャック肝炎ウイルスの転写後調節要素 (W P R E) ;
- (f) ウシ成長ホルモンポリ A シグナルテール ;

および

- (g) 3 ' A A V I T R .

【請求項 2 8】

以下を含む、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) :

- (i) A A V カプシドタンパク質 ;

および

- (i i) 請求項 2 7 に記載の r A A V ベクター。

【請求項 2 9】

A A V カプシドタンパク質が、A A V 9 カプシドタンパク質である、請求項 2 8 に記載の r A A V .

【請求項 3 0】

請求項 1 3 ~ 2 4、および 2 7 のいずれか一項に記載の r A A V ベクターを含む、プラスミド。

【請求項 3 1】

配列番号 6 8 に示されるヌクレオチド配列を含む、パキユロウイルスベクター。

【請求項 3 2】

以下を含む、細胞 :

- (i) 1 つ以上のアデノ随伴ウイルス rep タンパク質、および / または、1 つ以上のアデノ随伴ウイルス cap タンパク質をコードする第 1 のベクター ;

および

- (i i) 配列番号 6 8 に示されるヌクレオチド配列を含む、第 2 のベクター。

【請求項 3 3】

第 1 のベクターが、プラスミドであり、および、第 2 のベクターが、プラスミドである、請求項 3 2 に記載の細胞。

【請求項 3 4】

哺乳動物細胞であり、任意にここで、前記哺乳動物細胞が、H E K 2 9 3 細胞である、請求項 3 2 または 3 3 に記載の細胞。

【請求項 3 5】

第 1 のベクターが、パキユロウイルスベクターであり、および、第 2 のベクターが、パキユロウイルスベクターである、請求項 3 2 に記載の細胞。

【請求項 3 6】

以下を含む、請求項 2 5、2 6、2 8、および 2 9 のいずれか一項に記載の組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) を生成する方法 :

- (i) 細胞に、1 つ以上のアデノ随伴ウイルス rep タンパク質、および / または、1 つ以上のアデノ随伴ウイルス cap タンパク質をコードする第 1 のベクター、および配列番号 6 8 のヌクレオチド配列を含む r A A V ベクターを送達すること ;

- (i i) r A A V のパッケージングを可能にする条件の下で細胞を培養すること ;

および

- (i i i) r A A V の収集のために培養宿主細胞または培養培地を回収すること。

【請求項 3 7】

パーキンソン病を有するかまたは有すると疑われる対象を処置するための薬物の製造における、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の単離された核酸、請求項 1 3 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の r A A V ベクター、または請求項 2 5、2 6、2 8、および 2 9 のい

ずれか一項に記載の r A A V の使用。

【請求項 3 8】

薬物が、対象の C N S への直接注射のために製剤化される、請求項 3 7 に記載の使用。

【請求項 3 9】

対象の中樞神経系 (C N S) に対する直接注射が、脳内注射、実質内注射、髄腔内注射、大槽内注射、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

対象の C N S に対する直接注射が、対流強化送達 (C E D) を含む、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 1】

薬物が、末梢注射のために製剤化され、ここで任意に、末梢注射が、静脈内注射である、請求項 3 7 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 1】

本開示の側面は、プログラニューリンタンパク質 (例えば、P R G N 遺伝子の遺伝子産物) をコードする発現構築物を含む、単離された核酸に関する。P G R N タンパク質は、発生、炎症、細胞増殖、およびタンパク質の恒常性に関するタンパク質である、プログラニューリンを指す。ヒトにおいて、P G R N 遺伝子は 1 7 番染色体に位置する。いくつかの態様において、P G R N 遺伝子は、N C B I 参照配列 NP_002078.1 (配列番号 6 7) によって表されるペプチドをコードする。いくつかの態様において、単離された核酸は、配列番号 6 8 に示される配列を含む。いくつかの態様において、単離された核酸は、コドン最適化された P G R N コード配列を含む。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 6】

均等物

本出願には、以下の文献の内容全体が参照により組み込まれる：2 0 1 8 年 1 0 月 3 日に提出された代理人整理番号 P1094.70002W000 により参照される国際 P C T 出願；2 0 1 8 年 1 0 月 3 日に提出された代理人整理番号 P1094.70004W000 により参照される国際 P C T 出願；2 0 1 7 年 1 0 月 3 日に提出された米国仮出願第 62/567,296 号、表題「ライソゾーム病の遺伝子治療」；2 0 1 7 年 1 0 月 3 日に提出された第 62/567,311 号、表題「ライソゾーム病の遺伝子治療」；2 0 1 7 年 1 0 月 3 日に提出された第 62/567,319 号、表題「ライソゾーム病の遺伝子治療」；2 0 1 7 年 1 0 月 3 日に提出された第 62/567,301 号、表題「ライソゾーム病の遺伝子治療」；2 0 1 7 年 1 0 月 3 日に提出された第 62/567,310 号、表題「ライソゾーム病の遺伝子治療」；2 0 1 7 年 1 0 月 3 日に提出された第 62/567,303 号、表題「ライソゾーム病の遺伝子治療」；および 2 0 1 7 年 1 0 月 3 日に提出された第 62/567,305 号、表題「ライソゾーム病の遺伝子治療」。