

【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2年9月3日(2020.9.3)

【公表番号】特表2019-525759(P2019-525759A)

【公表日】令和1年9月12日(2019.9.12)

【年通号数】公開・登録公報2019-037

【出願番号】特願2019-503701(P2019-503701)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	9/14	(2006.01)
C 1 2 N	9/16	(2006.01)
C 1 2 N	15/55	(2006.01)
C 1 2 N	15/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/33	(2006.01)
C 1 2 N	15/54	(2006.01)
C 1 2 N	15/31	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(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)
C 1 2 N	5/0789	(2010.01)
C 1 2 N	5/078	(2010.01)
C 1 2 N	15/90	(2006.01)
C 1 2 N	15/83	(2006.01)
C 1 2 N	15/864	(2006.01)
C 1 2 N	15/867	(2006.01)
A 6 1 K	35/28	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/46	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/09	1 0 0
C 1 2 N	9/14	Z N A
C 1 2 N	9/16	Z
C 1 2 N	9/16	A
C 1 2 N	15/55	
C 1 2 N	15/10	2 0 0 Z
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/33	
C 1 2 N	15/54	
C 1 2 N	15/31	
C 1 2 N	15/63	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	
C 1 2 N	5/0789	
C 1 2 N	5/078	
C 1 2 N	15/90	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/83	Z
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/867	Z
A 6 1 K	35/28	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	38/46	
A 6 1 P	7/06	

【手続補正書】

【提出日】令和2年7月21日(2020.7.21)

【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】

ヒトB細胞リンパ腫／白血病11A (BCL11A) 遺伝子中の標的部位を切断するI-O n u I ホーミングエンドヌクレアーゼ (HE) バリアントを含み、配列番号6～19のいずれか1つに示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項2】

前記I-O n u I HEバリアントが、配列番号6～19のいずれか1つに示されるアミノ酸配列と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項3】

前記I-O n u I HEバリアントが、

(a) 配列番号1～5に示されるI-O n u I LHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26V、R28S、R30Q、N32R、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42H、G44T、V68K、A70N、S72A、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K25Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(b) 配列番号1～5に示されるI-O n u I LHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26V、R28S、R30Q、N32R、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42H、G44T、V68K、A70N、S72T、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(c) 配列番号1～5に示されるI-O n u I LHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26V、R30Q、N32S、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42H、G44T、V68K、A70N、S72T、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D

、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(d) 配列番号1～5に示されるI-OnuILHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26V、R28S、R30Q、N32K、K34N、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42H、G44T、T48I、V68K、A70N、S72T、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(e) 配列番号1～5に示されるI-OnuILHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26V、R28S、R30Q、N32R、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42R、G44T、T48I、V68K、A70N、S72T、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(f) 配列番号1～5に示されるI-OnuILHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26V、R28G、R30Q、N32R、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42R、G44T、H50R、V68K、A70N、S72T、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(g) 配列番号1～5に示されるI-OnuILHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26V、R28S、R30H、N32R、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42H、G44R、V68K、A70N、S72T、A76H、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(h) 配列番号1～5に示されるI-OnuILHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26R、R28S、R30Q、N32R、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42H、G44R、V68K、A70N、S72T、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

(i) 配列番号1～5に示されるI-OnuILHEアミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換：L26Y、R28S、R30Q、N32R、K34D、S35Y、S36A、V37T、S40R、T41I、E42H、G44R、D53E、V68R、A70E、S72T、A76L、S78Q、K80R、T82Y、L138M、T143N、S159P、E178D、C180S、N184R、I186R、K189N、S190V、K191N、L192A、G193R、Q195R、S201E、T203S、K207R、Y223H、K225Y、K227G、F232R、D236Q、V238R、およびT240E；

および T 2 4 0 E ;

(j) 配列番号 1 ~ 5 に示される I - O n u I L H E アミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換： L 2 6 V 、 R 2 8 S 、 R 3 0 Q 、 N 3 2 R 、 N 3 3 S 、 K 3 4 D 、 S 3 5 Y 、 S 3 6 A 、 V 3 7 T 、 S 4 0 R 、 T 4 1 I 、 E 4 2 H 、 G 4 4 R 、 D 5 3 E 、 V 6 8 K 、 A 7 0 N 、 S 7 2 T 、 A 7 6 L 、 S 7 8 Q 、 K 8 0 R 、 T 8 2 Y 、 L 1 3 8 M 、 T 1 4 3 N 、 S 1 5 9 P 、 E 1 7 8 D 、 C 1 8 0 S 、 N 1 8 4 R 、 I 1 8 6 R 、 K 1 8 9 N 、 S 1 9 0 V 、 K 1 9 1 N 、 L 1 9 2 A 、 G 1 9 3 R 、 Q 1 9 5 R 、 S 2 0 1 E 、 T 2 0 3 S 、 K 2 0 7 R 、 Y 2 2 3 H 、 K 2 2 5 Y 、 K 2 2 7 G 、 F 2 3 2 R 、 D 2 3 6 Q 、 V 2 3 8 R 、 および T 2 4 0 E ;

(k) 配列番号 1 ~ 5 に示される I - O n u I L H E アミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換： L 2 6 V 、 R 2 8 S 、 R 3 0 Q 、 N 3 2 R 、 N 3 3 S 、 K 3 4 D 、 S 3 5 Y 、 S 3 6 A 、 V 3 7 T 、 S 4 0 R 、 T 4 1 I 、 E 4 2 H 、 G 4 4 R 、 T 4 8 G 、 V 6 8 K 、 S 7 2 V 、 A 7 6 R 、 S 7 8 Q 、 K 8 0 V 、 T 8 2 Y 、 L 1 3 8 M 、 T 1 4 3 N 、 S 1 5 9 P 、 E 1 7 8 D 、 C 1 8 0 S 、 N 1 8 4 R 、 I 1 8 6 R 、 K 1 8 9 N 、 S 1 9 0 V 、 K 1 9 1 N 、 L 1 9 2 A 、 G 1 9 3 R 、 Q 1 9 5 R 、 S 2 0 1 E 、 T 2 0 3 S 、 K 2 0 7 R 、 Y 2 2 3 H 、 K 2 2 5 Y 、 K 2 2 7 G 、 F 2 3 2 R 、 D 2 3 6 Q 、 V 2 3 8 R 、 および T 2 4 0 E ;

(l) 配列番号 1 ~ 5 に示される I - O n u I L H E アミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換： L 2 6 V 、 R 2 8 S 、 R 3 0 Q 、 N 3 2 R 、 N 3 3 S 、 K 3 4 D 、 S 3 5 Y 、 S 3 6 A 、 V 3 7 T 、 S 4 0 R 、 T 4 1 I 、 E 4 2 H 、 G 4 4 R 、 T 4 8 G 、 V 6 8 K 、 A 7 0 Q 、 S 7 2 M 、 A 7 6 R 、 S 7 8 Q 、 K 8 0 R 、 T 8 2 Y 、 L 1 3 8 M 、 T 1 4 3 N 、 S 1 5 9 P 、 E 1 7 8 D 、 C 1 8 0 S 、 N 1 8 4 R 、 I 1 8 6 R 、 K 1 8 9 N 、 S 1 9 0 V 、 K 1 9 1 N 、 L 1 9 2 A 、 G 1 9 3 R 、 Q 1 9 5 R 、 S 2 0 1 E 、 T 2 0 3 S 、 K 2 0 7 R 、 Y 2 2 3 H 、 K 2 2 5 Y 、 K 2 2 7 G 、 F 2 3 2 R 、 D 2 3 6 Q 、 V 2 3 8 R 、 および T 2 4 0 E ;

(m) 配列番号 1 ~ 5 に示される I - O n u I L H E アミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換： L 2 6 V 、 R 2 8 S 、 R 3 0 Q 、 N 3 2 R 、 N 3 3 S 、 K 3 4 D 、 S 3 5 Y 、 S 3 6 A 、 V 3 7 T 、 S 4 0 R 、 T 4 1 I 、 E 4 2 H 、 G 4 4 R 、 T 4 8 G 、 V 6 8 K 、 A 7 0 L 、 S 7 2 V 、 A 7 6 H 、 S 7 8 Q 、 K 8 0 R 、 T 8 2 Y 、 L 1 3 8 M 、 T 1 4 3 N 、 S 1 5 9 P 、 E 1 7 8 D 、 C 1 8 0 S 、 N 1 8 4 R 、 I 1 8 6 R 、 K 1 8 9 N 、 S 1 9 0 V 、 K 1 9 1 N 、 L 1 9 2 A 、 G 1 9 3 R 、 Q 1 9 5 R 、 S 2 0 1 E 、 T 2 0 3 S 、 K 2 0 7 R 、 Y 2 2 3 H 、 K 2 2 5 Y 、 K 2 2 7 G 、 F 2 3 2 R 、 D 2 3 6 Q 、 V 2 3 8 R 、 および T 2 4 0 E ; または

(n) 配列番号 1 ~ 5 に示される I - O n u I L H E アミノ酸配列に関して、以下のアミノ酸置換： L 2 6 V 、 R 2 8 S 、 R 3 0 Q 、 N 3 2 R 、 N 3 3 S 、 K 3 4 D 、 S 3 5 Y 、 S 3 6 A 、 V 3 7 T 、 S 4 0 R 、 T 4 1 I 、 E 4 2 H 、 G 4 4 R 、 T 4 8 V 、 V 6 8 K 、 A 7 0 S 、 S 7 2 V 、 A 7 6 H 、 S 7 8 Q 、 K 8 0 R 、 T 8 2 Y 、 L 1 3 8 M 、 T 1 4 3 N 、 S 1 5 9 P 、 E 1 7 8 D 、 C 1 8 0 S 、 N 1 8 4 R 、 I 1 8 6 R 、 K 1 8 9 N 、 S 1 9 0 V 、 K 1 9 1 N 、 L 1 9 2 A 、 G 1 9 3 R 、 Q 1 9 5 R 、 S 2 0 1 E 、 T 2 0 3 S 、 K 2 0 7 R 、 Y 2 2 3 H 、 K 2 2 5 Y 、 K 2 2 7 G 、 F 2 3 2 R 、 D 2 3 6 Q 、 V 2 3 8 R 、 および T 2 4 0 E

を含む、請求項 1 または 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記 I - O n u I H E バリアントが、配列番号 6 ~ 9 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

T A L E DNA 結合ドメインをさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

前記 T A L E DNA 結合ドメインが、

- (a) 約 9 . 5 の T A L E 反復単位 ~ 約 15 . 5 の T A L E 反復単位を含む ;
 (b) 前記 B C L 1 1 A 遺伝子中のポリヌクレオチド配列と結合する ; または
 (c) 配列番号 2 6 に示されるポリヌクレオチド配列と結合する、
 請求項 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

(i) ペプチドリンカーまたはウイルス性自己切断型 2 A ペプチド、および (ii) 末端プロセシング酵素またはその生物学的に活性な断片をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

(a) 前記末端プロセシング酵素またはその生物学的に活性な断片が、5' - 3' エキソヌクレアーゼ、5' - 3' アルカリエキソヌクレアーゼ、3' - 5' エキソヌクレアーゼ、5' フラップエンドヌクレアーゼ、ヘリカーゼ、鑄型依存性 DNA ポリメラーゼ、または鑄型非依存性 DNA ポリメラーゼ活性を有する ; または

(b) 前記末端プロセシング酵素が、Trex 2 またはその生物学的に活性な断片を含む、

請求項 9 に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

前記ポリペプチドが、前記ヒト B C L 1 1 A 遺伝子を、配列番号 2 5 または配列番号 2 7 に示されるポリヌクレオチド配列において切断する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド、mRNA または cDNA。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 12】

(a) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド ;
 (b) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド ;

(c) 請求項 1 1 に記載のベクター
 を含む細胞であって、必要に応じて、前記細胞が造血細胞、造血幹細胞もしくは造血前駆細胞、CD34⁺ 細胞、または CD133⁺ 細胞である、細胞。

【請求項 13】

(i) 請求項 1 2 に記載の細胞、または請求項 1 2 に記載の細胞および生理学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 14】

異常ヘモグロビン症の少なくとも 1 つの症状またはそれと関連付けられる状態の治療、予防、または改善に使用するための、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記異常ヘモグロビン症が、サラセミアまたは鎌状赤血球症である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記サラセミアが、 - サラセミア、または - サラセミアである、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 17】

対象における - グロビンまたは胎児ヘモグロビン (HbF) の量の増加において使用するための、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記対象が異常ヘモグロビン症、またはそれと関連付けられる状態を有する、請求項 1

7に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記異常ヘモグロビン症が、サラセミアまたは鎌状赤血球症である、請求項 1 8に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記サラセミアが、 - サラセミアの - サラセミアである、請求項 1 9に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 9】

特定の実施形態において、対象は、 E / S 、 O / S 、 C / S 、 + / S 、または S / S からなる群から選択される - グロビン遺伝子型を有する。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

ヒト B 細胞リンパ腫 / 白血病 1 1 A (B C L 1 1 A) 遺伝子中の標的部位を切断するホーミングエンドヌクレアーゼ (H E) バリアントを含む、ポリペプチド。

(項目 2)

前記 H E バリアントが、 L A G L I D A D G ホーミングエンドヌクレアーゼ (L H E) バリアントである、項目 1 に記載のポリペプチド。

(項目 3)

前記ポリペプチドが、前記 H E バリアントの生物学的に活性な断片を含む、項目 1 または項目 2 に記載のポリペプチド。

(項目 4)

前記生物学的に活性な断片が、対応する野生型 H E と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、または 8 個の N 末端アミノ酸を欠く、項目 3 に記載のポリペプチド。

(項目 5)

前記生物学的に活性な断片が、対応する野生型 H E と比較して、 4 個の N 末端アミノ酸を欠く、項目 4 に記載のポリペプチド。

(項目 6)

前記生物学的に活性な断片が、対応する野生型 H E と比較して、 8 個の N 末端アミノ酸を欠く、項目 4 に記載のポリペプチド。

(項目 7)

前記生物学的に活性な断片が、対応する野生型 H E と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、または 5 個の C 末端アミノ酸を欠く、項目 3 に記載のポリペプチド。

(項目 8)

前記生物学的に活性な断片が、対応する野生型 H E と比較して、 C 末端アミノ酸を欠く、項目 7 に記載のポリペプチド。

(項目 9)

前記生物学的に活性な断片が、対応する野生型 H E と比較して、 2 個の C 末端アミノ酸を欠く、項目 7 に記載のポリペプチド。

(項目 1 0)

前記 H E バリアントが、 I - A a b M I 、 I - A a e M I 、 I - A n i I 、 I - A p a M I 、 I - C a p I I I 、 I - C a p I V 、 I - C k a M I 、 I - C p a M I 、 I - C p a M I I 、 I - C p a M I I I 、 I - C p a M I V 、 I - C p a M V 、 I - C p a V 、 I - C r a M I 、 I - E j e M I 、 I - G p e M I 、 I - G p i I 、 I - G z e M I 、 I - G z e M I I 、 I - G z e M I I I 、 I - H j e M I 、 I - L t r I I 、 I - L t r I 、

I - L t r W I、I - M p e M I、I - M v e M I、I - N c r I I、I - N c r l、I - N c r M I、I - O h e M I、I - O n u I、I - O s o M I、I - O s o M I I、I - O s o M I I I、I - O s o M I V、I - P a n M I、I - P a n M I I、I - P a n M I I I、I - P n o M I、I - S c u M I、I - S m a M I、I - S s c M I、およびI - V d i 1 4 1 Iからなる群から選択される、L H Eのバリアントである、項目1～9のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目11)

前記H Eバリアントが、I - C p a M I、I - H j e M I、I - O n u I、I - P a n M I、およびS m a M Iからなる群から選択される、L H Eのバリアントである、項目1～10のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目12)

前記H Eバリアントが、I - O n u I L H Eバリアントである、項目1～11のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目13)

前記H Eバリアントが、1個以上のアミノ酸置換を、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片の19、24、26、28、30、32、34、35、36、37、38、40、42、44、46、48、68、70、72、75、76、77、78、80、82、168、180、182、184、186、188、189、190、191、192、193、195、197、199、201、203、223、225、227、229、231、232、234、236、238、および240からなる群から選択されるアミノ酸位置に含む、項目1～12のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目14)

前記H Eバリアントが、少なくとも5個、少なくとも15個、好ましくは少なくとも25個、より好ましくは少なくとも35個、またはさらにより好ましくは少なくとも40個以上のアミノ酸置換を、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片の19、24、26、28、30、32、34、35、36、37、38、40、42、44、46、48、68、70、72、75、76、77、78、80、82、168、180、182、184、186、188、189、190、191、192、193、195、197、199、201、203、223、225、227、229、231、232、234、236、238、および240からなる群から選択されるアミノ酸位置に含む、項目1～13のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目15)

前記H Eバリアントが、少なくとも5個、少なくとも15個、好ましくは少なくとも25個、より好ましくは少なくとも35個、またはさらにより好ましくは少なくとも40個以上のアミノ酸置換を、配列番号1～19に示されるI - O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片の26、28、30、32、34、35、36、37、40、41、42、44、48、50、53、68、70、72、76、78、80、82、138、143、159、178、180、184、186、189、190、191、192、193、195、201、203、207、223、225、227、232、236、238、および240からなる群から選択されるアミノ酸位置に含む、項目1～12のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目16)

前記H Eバリアントが、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、L 2 6 R、L 2 6 Y、R 2 8 S、R 2 8 G、R 3 0 Q、R 3 0 H、N 3 2 R、N 3 2 S、N 3 2 K、N 3 3 S、K 3 4 D、K 3 4 N、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、E 4 2 R、G 4 4 T、G 4 4 R、T 4 8 I、T 4 8 G、T 4 8 V、H 5 0 R、D 5 3 E、V 6 8 K、V 6 8 R、A 7 0 N、A 7 0 E、A 7 0 N、A 7 0 Q、A 7 0 L、

A 7 0 S、S 7 2 A、S 7 2 T、S 7 2 V、S 7 2 M、A 7 6 L、A 7 6 H、A 7 6 R、
 S 7 8 Q、K 8 0 R、K 8 0 V、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1
 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、
 L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3
 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 E
 のうちの少なくとも5個、少なくとも15個、好ましくは少なくとも25個、より好まし
 くは少なくとも35個、またはさらにより好ましくは少なくとも40個以上を含む、項目
 1～15のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目17)

前記H E バリアントが、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H E アミノ酸配列
 またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、
 R 3 0 Q、N 3 2 R、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、
 E 4 2 H、G 4 4 T、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 A、A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、
 T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R
 、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0
 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D
 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載の
 ポリペプチド。

(項目18)

前記H E バリアントが、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H E アミノ酸配列
 またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、
 R 3 0 Q、N 3 2 R、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、
 E 4 2 H、G 4 4 T、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T、A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、
 T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R
 、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9
 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F
 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか
 1項に記載のポリペプチド。

(項目19)

前記H E バリアントが、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H E アミノ酸配列
 またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 3 0 Q、
 N 3 2 S、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、
 G 4 4 T、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T、A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、
 L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6
 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2
 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、
 D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載の
 ポリペプチド。

(項目20)

前記H E バリアントが、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H E アミノ酸配列
 またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、
 R 3 0 Q、N 3 2 K、K 3 4 N、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、
 E 4 2 H、G 4 4 T、T 4 8 I、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T、A 7 6 L、S 7 8 Q、
 K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、
 N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3
 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2
 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16
 のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目21)

前記H E バリアントが、配列番号1～5に示されるI - O n u I L H E アミノ酸配列

またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 R、G 4 4 T、T 4 8 I、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T、A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目22)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 G、R 3 0 Q、N 3 2 R、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 R、G 4 4 T、H 5 0 R、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T、A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目23)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、R 3 0 H、N 3 2 R、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T、A 7 6 H、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目24)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 R、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目25)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 Y、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、D 5 3 E、V 6 8 R、A 7 0 E、S 7 2 T、A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目26)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列

またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、N 3 3 S、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、D 5 3 E、V 6 8 K、A 7 0 N、S 7 2 T、A 7 6 L、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目27)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、N 3 3 S、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、T 4 8 G、V 6 8 K、S 7 2 V、A 7 6 R、S 7 8 Q、K 8 0 V、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目28)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、N 3 3 S、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、T 4 8 G、V 6 8 K、A 7 0 Q、S 7 2 M、A 7 6 R、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目29)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、N 3 3 S、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、T 4 8 G、V 6 8 K、A 7 0 L、S 7 2 V、A 7 6 H、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目30)

前記HEバリアントが、配列番号1～5に示されるI-O n u I L H Eアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片に関して、以下のアミノ酸置換：L 2 6 V、R 2 8 S、R 3 0 Q、N 3 2 R、N 3 3 S、K 3 4 D、S 3 5 Y、S 3 6 A、V 3 7 T、S 4 0 R、T 4 1 I、E 4 2 H、G 4 4 R、T 4 8 V、V 6 8 K、A 7 0 S、S 7 2 V、A 7 6 H、S 7 8 Q、K 8 0 R、T 8 2 Y、L 1 3 8 M、T 1 4 3 N、S 1 5 9 P、E 1 7 8 D、C 1 8 0 S、N 1 8 4 R、I 1 8 6 R、K 1 8 9 N、S 1 9 0 V、K 1 9 1 N、L 1 9 2 A、G 1 9 3 R、Q 1 9 5 R、S 2 0 1 E、T 2 0 3 S、K 2 0 7 R、Y 2 2 3 H、K 2 2 5 Y、K 2 2 7 G、F 2 3 2 R、D 2 3 6 Q、V 2 3 8 R、およびT 2 4 0 Eを含む、項目1～16のいずれか1項に記載のポリペプチド。

(項目31)

前記HEバリアントが、配列番号6～19のいずれか1項に示されるアミノ酸配列また

はその生物学的に活性な断片と、少なくとも 80%、好ましくは少なくとも 85%、より好ましくは少なくとも 90%、またはさらにより好ましくは少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 1～30 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 32)

前記 H E バリアントが、配列番号 6 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 33)

前記 H E バリアントが、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 34)

前記 H E バリアントが、配列番号 8 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 35)

前記 H E バリアントが、配列番号 9 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 36)

前記 H E バリアントが、配列番号 10 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 37)

前記 H E バリアントが、配列番号 11 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 38)

前記 H E バリアントが、配列番号 12 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 39)

前記 H E バリアントが、配列番号 13 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 40)

前記 H E バリアントが、配列番号 14 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 41)

前記 H E バリアントが、配列番号 15 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 42)

前記 H E バリアントが、配列番号 16 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 43)

前記 H E バリアントが、配列番号 17 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 44)

前記 H E バリアントが、配列番号 18 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 45)

前記 H E バリアントが、配列番号 19 に示されるアミノ酸配列またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 1～31 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 46)

D N A 結合ドメインをさらに含む、項目 1～45 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 47)

前記 D N A 結合ドメインが、T A L E D N A 結合ドメインおよびジンクフィンガー D

N A 結合ドメインからなる群から選択される、項目 4 6 に記載のポリペプチド。

(項目 4 8)

前記 T A L E D N A 結合ドメインが、約 9 . 5 の T A L E 反復単位～約 1 5 . 5 の T A L E 反復単位を含む、項目 4 7 に記載のポリペプチド。

(項目 4 9)

前記 T A L E D N A 結合ドメインが、前記 B C L 1 1 A 遺伝子中のポリヌクレオチド配列と結合する、項目 4 7 または項目 4 8 に記載のポリペプチド。

(項目 5 0)

前記 T A L E D N A 結合ドメインが、配列番号 2 6 に示されるポリヌクレオチド配列と結合する、項目 4 7 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 5 1)

前記ジンクフィンガー D N A 結合ドメインが、2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、または 8 個のジンクフィンガー モチーフを含む、項目 4 7 に記載のポリペプチド。

(項目 5 2)

ペプチドリンカーおよび末端プロセシング酵素またはその生物学的に活性な断片をさらに含む、項目 1 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 5 3)

ウイルス性自己切斷型 2 A ペプチドおよび末端プロセシング酵素またはその生物学的に活性な断片をさらに含む、項目 1 ～ 5 2 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 5 4)

前記末端プロセシング酵素またはその生物学的に活性な断片が、5 ' - 3 ' エキソヌクレアーゼ、5 ' - 3 ' アルカリエキソヌクレアーゼ、3 ' - 5 ' エキソヌクレアーゼ、5 ' フラップエンドヌクレアーゼ、ヘリカーゼ、鑄型依存性 D N A ポリメラーゼ、または鑄型非依存性 D N A ポリメラーゼ活性を有する、項目 5 2 または項目 5 3 に記載のポリペプチド。

(項目 5 5)

前記末端プロセシング酵素が、T r e x 2 またはその生物学的に活性な断片を含む、項目 5 2 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 5 6)

前記ポリペプチドが、前記ヒト B C L 1 1 A 遺伝子を、配列番号 2 5 または配列番号 2 7 に示されるポリヌクレオチド配列において切断する、項目 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

(項目 5 7)

項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

(項目 5 8)

項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする、m R N A 。

(項目 5 9)

項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする、c D N A 。

(項目 6 0)

項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、ベクター。

(項目 6 1)

項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを含む、細胞。

(項目 6 2)

項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、細胞。

(項目 6 3)

項目 6 0 に記載のベクターを含む、細胞。

(項目 6 4)

項目 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドによって導入される 1 個以上のゲノ

ム修飾を含む、細胞。

(項目65)

前記細胞が造血細胞である、項目61～64のいずれか1項に記載の細胞。

(項目66)

前記細胞が造血幹細胞または造血前駆細胞である、項目61～65のいずれか1項に記載の細胞。

(項目67)

前記細胞がCD34⁺細胞である、項目61～66のいずれか1項に記載の細胞。

(項目68)

前記細胞がCD133⁺細胞である、項目61～67のいずれか1項に記載の細胞。

(項目69)

項目61～68のいずれか1項に従う細胞を含む、組成物。

(項目70)

項目61～68のいずれか1項に従う細胞および生理学的に許容される担体を含む、組成物。

(項目71)

BCL11A遺伝子を細胞の集団中で編集する方法であって、項目1～56のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを前記細胞に導入することを含み、前記ポリペプチドの発現により、前記BCL11A遺伝子中の標的部位において二本鎖破断が創出される、方法。

(項目72)

BCL11A遺伝子を細胞の集団中で編集する方法であって、項目1～56のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを前記細胞に導入することを含み、前記ポリペプチドの発現により、前記BCL11A遺伝子中の標的部位において二本鎖破断が創出され、前記破断が、非相同末端結合(NHEJ)によって修復される、方法。

(項目73)

BCL11A遺伝子を細胞の集団中で編集する方法であって、項目1～56のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドとドナー修復鋳型とを前記細胞に導入することを含み、前記ポリペプチドの発現により、BCL11A遺伝子中の標的部位において二本鎖破断が創出され、前記ドナー修復鋳型が、前記二本鎖破断(DSB)の部位における相同組換え修復(HDR)によって、前記BCL11A遺伝子に組み込まれる、方法。

(項目74)

前記細胞が造血細胞である、項目71～73のいずれか1項に記載の方法。

(項目75)

前記細胞が造血幹細胞または造血前駆細胞である、項目71～74のいずれか1項に記載の方法。

(項目76)

前記細胞がCD34⁺細胞である、項目71～75のいずれか1項に記載の方法。

(項目77)

前記細胞がCD133⁺細胞である、項目71～76のいずれか1項に記載の方法。

(項目78)

前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドがmRNAである、項目71～77のいずれか1項に記載の方法。

(項目79)

5'-3'エキソヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチドが前記細胞に導入される、項目71～78のいずれか1項に記載の方法。

(項目80)

Trex2またはその生物学的に活性な断片をコードするポリヌクレオチドが前記細胞

に導入される、項目 7 1 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 1)

前記ドナー修復鋳型が、前記 D S B の B C L 1 1 A 遺伝子配列 5' に相同である 5' 相同アームと、前記 D S B の B C L 1 1 A 遺伝子配列 3' に相同である 3' 相同アームと、を含む、項目 7 3 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 2)

前記 5' 相同アームおよび 3' 相同アームの長さが、独立して、約 1 0 0 b p ~ 約 2 5 0 0 b p から選択される、項目 8 1 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記 5' 相同アームおよび 3' 相同アームの長さが、独立して、約 6 0 0 b p ~ 約 1 5 0 0 b p から選択される、項目 8 1 または項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記 5' 相同アームが約 1 5 0 0 b p であり、前記 3' 相同アームが約 1 0 0 0 b p である、項目 8 1 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 5)

前記 5' 相同アームが約 6 0 0 b p であり、前記 3' 相同アームが約 6 0 0 b p である、項目 8 1 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 6)

ウイルスベクターを使用して、前記ドナー修復鋳型を前記細胞に導入する、項目 7 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 7)

前記ウイルスベクターが、組換えアデノ随伴ウイルスベクター (rAAV) またはレトロウイルスである、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記 rAAV が、AAV 2 由来の 1 個以上の ITR を有する、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記 rAAV が、AAV 1、AAV 2、AAV 3、AAV 4、AAV 5、AAV 6、AAV 7、AAV 8、AAV 9、および AAV 10 からなる群から選択される血清型を有する、項目 8 7 または項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記 rAAV が、AAV 2 血清型または AAV 6 血清型を有する、項目 8 7 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記レトロウイルスがレンチウイルスである、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記レンチウイルスがインテグラーゼ欠乏レンチウイルス (IDLV) である、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

異常ヘモグロビン症の少なくとも 1 つの症状またはそれと関連付けられる状態を治療、予防、または改善する方法であって、対象に有効量の項目 6 9 または項目 7 0 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

(項目 9 4)

前記対象が、E / 0 、 C / 0 、 0 / 0 、 E / E 、 C / + 、 E / + 、 0 / + 、 + / + 、 C / C 、 E / S 、 0 / S 、 C / S 、 + / S 、 または S / S からなる群から選択される - グロビン遺伝子型を有する、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記組成物の前記量が、前記対象の輸血を減少させるのに有効である、項目 9 3 または 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

サラセミアの少なくとも1つの症状またはそれと関連付けられる状態を治療、予防、または改善する方法であって、前記対象に有効量の項目69または項目70に記載の組成物を投与することを含む、方法。

(項目97)

前記対象が、 - サラセミア、またはそれと関連付けられる状態を有する、項目96に記載の方法。

(項目98)

前記対象が、 - サラセミア、またはそれと関連付けられる状態を有する、項目96に記載の方法。

(項目99)

前記対象が、 E / 0 、 C / 0 、 0 / 0 、 C / C 、 E / E 、 E / + 、 C / E 、 C / + 、 0 / + 、または + / + からなる群から選択される - グロビン遺伝子型を有する、項目98に記載の方法。

(項目100)

鎌状赤血球症の少なくとも1つの症状またはそれと関連付けられる状態を治療、予防、または改善する方法であって、前記対象に有効量の項目69または項目70に記載の組成物を投与することを含む、方法。

(項目101)

前記対象が、 E / S 、 0 / S 、 C / S 、 + / S 、または S / S からなる群から選択される - グロビン遺伝子型を有する、項目100に記載の方法。

(項目102)

対象における - グロビンの量を増加させる方法であって、前記対象に有効量の項目69または項目70の組成物を投与することを含む、方法。

(項目103)

対象における胎児ヘモグロビン(HbF)の量を増加させる方法であって、前記対象に有効量の項目69または項目70の組成物を投与することを含む、方法。

(項目104)

前記対象が異常ヘモグロビン症を有する、項目102または項目103に記載の方法。

(項目105)

前記対象が、 - サラセミア、またはそれと関連付けられる状態を有する、項目104に記載の方法。

(項目106)

前記対象が、 - サラセミア、またはそれと関連付けられる状態を有する、項目104に記載の方法。

(項目107)

前記対象が、 E / 0 、 C / 0 、 0 / 0 、 C / C 、 E / E 、 E / + 、 C / E 、 C / + 、 0 / + 、または + / + からなる群から選択される - グロビン遺伝子型を有する、項目106に記載の方法。

(項目108)

前記対象が、 鎌状赤血球症、またはそれと関連付けられる状態を有する、項目104に記載の方法。

(項目109)

前記対象が、 E / S 、 0 / S 、 C / S 、 + / S 、または S / S からなる群から選択される - グロビン遺伝子型を有する、項目108に記載の方法。