

【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3部門第2区分

【発行日】平成30年7月5日(2018.7.5)

【公表番号】特表2017-518372(P2017-518372A)

【公表日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2017-515026(P2017-515026)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/22 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 35/763 (2015.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 31/20

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 31/18

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/763

A 6 1 K 35/761

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月25日(2018.5.25)

【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】

Cas9エンドヌクレアーゼをコードする核酸と、複数種類のガイドRNAをコードする核酸とを含むベクターを含む組成物であって、ガイドRNAが、エプスタインバーウイルス(EBV)ゲノムを標的とし、かつ配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、または配列番号7を含む標的EBVゲノム内の相補的な配列にハイブリダイズする、前記組成物。

【請求項2】

前記ベクターが、ウイルスのゲノムに由来する調節エレメントをさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

前記調節エレメントが、ウイルスのゲノムに由来するプロモーターまたはウイルスの複製開始点である、請求項2記載の組成物。

【請求項4】

前記配列が、ウイルスのゲノムに由来するプロモーターである、請求項3記載の組成物。

【請求項5】

前記配列が、ウイルスの複製開始点を含む、請求項3記載の組成物。

【請求項6】

プロモーターが、ウイルスによる潜伏感染の状態にある細胞内でのみCas9エンドヌクレアーゼの発現を引き起こす、請求項4記載の組成物。

【請求項7】

前記ベクターがウイルスベクターである、請求項1～6のいずれか一項記載の組成物。

【請求項8】

前記ウイルスベクターが、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、アルファウイルス、ワクシニアウイルス、またはアデノ随伴ウイルスを含む、請求項7記載の組成物。

【請求項9】

前記ベクターが、プラスミド、ナノ粒子、カチオン性脂質、カチオン性ポリマー、金属ナノ粒子、ナノロッド、リボソーム、ミセル、マイクロバブル、細胞透過性ペプチド、またはリボスフェアを含む、請求項1～6のいずれか一項記載の組成物。

【請求項10】

(a) 制御配列の制御下にあり、かつ配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、または配列番号7を含む、標的EBVゲノム内の相補的な配列にハイブリダイズするガイドRNAをコードする、核酸分子、

(b) 制御配列の制御下にあり、かつCas9エンドヌクレアーゼをコードする、核酸分子、および

(c) EBV複製開始点を含むプラスミドを含む組成物であって、EBV感染真核細胞へのプラスミドの送達により、EBV感染真核細胞が、ガイドRNAおよびCas9エンドヌクレアーゼを発現して、未処置のEBV感染真核細胞と比べて低下したEBV負荷をもたらす、前記組成物。

【請求項11】

前記プラスミドが、複数種類のガイドRNAをコードする、請求項10記載の組成物。

【請求項12】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号1を含み、さらに前記プラスミドが、配列番号2を含む標的EBVゲノム内の第2の相補的な配列にハイブリダイズする第2のガイドRNA、および配列番号6を含む標的EBVゲノム内の第3の相補的な配列にハイブリダイズする第3のガイドRNAをコードする、請求項11記載の組成物。

【請求項13】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号4を含み、さらに前記プラスミドが、配列番号5を含む標的EBVゲノム内の第2の相補的な配列にハイブリダイズする第2のガイドRNAをコードする、請求項11記載の組成物。

【請求項14】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号4を含み、さらに前記プラスミドが、配列番号5を含む標的EBVゲノム内の第2の相補的な配列にハイブリダイズする第2のガイドRNA、および配列番号3を含む標的EBVゲノム内の第3の相補的な配列にハイブリダイズする第3のガイドRNAをコードする、請求項11記載の組成物。

【請求項15】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号 1 を含み、さらに前記プラスミドが、配列番号 2 を含む標的EBVゲノム内の第 2 の相補的な配列にハイブリダイズする第 2 のガイドRNA、配列番号 3 を含む標的EBVゲノム内の第 3 の相補的な配列にハイブリダイズする第 3 のガイドRNA、配列番号 4 を含む標的EBVゲノム内の第 4 の相補的な配列にハイブリダイズする第 4 のガイドRNA、配列番号 5 を含む標的EBVゲノム内の第 5 の相補的な配列にハイブリダイズする第 5 のガイドRNA、配列番号 6 を含む標的EBVゲノム内の第 6 の相補的な配列にハイブリダイズする第 6 のガイドRNA、および配列番号 7 を含む標的EBVゲノム内の第 7 の相補的な配列にハイブリダイズする第 7 のガイドRNAをコードする、請求項11記載の組成物。

【請求項 1 6】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号 3 を含み、さらに前記プラスミドが、配列番号 7 を含む標的EBVゲノム内の第 2 の相補的な配列にハイブリダイズする第 2 のガイドRNAをコードする、請求項11記載の組成物。

【請求項 1 7】

非ウイルスベクターと、Cas9エンドヌクレアーゼをコードする核酸と、配列特異的ガイドRNAとを含む組成物であって、ガイドRNAが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 を含む標的EBVゲノム内の相補的な配列を標的とする、前記組成物。

【請求項 1 8】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号 1 を含み、前記組成物が、配列番号 2 を含む標的EBVゲノム内の第 2 の相補的な配列にハイブリダイズする第 2 のガイドRNA、および配列番号 6 を含む標的EBVゲノム内の第 3 の相補的な配列にハイブリダイズする第 3 のガイドRNAをさらに含む、請求項17記載の組成物。

【請求項 1 9】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号 4 を含み、前記組成物が、配列番号 5 を含む標的EBVゲノム内の第 2 の相補的な配列にハイブリダイズする第 2 のガイドRNAをさらに含む、請求項17記載の組成物。

【請求項 2 0】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号 4 を含み、前記組成物が、配列番号 5 を含む標的EBVゲノム内の第 2 の相補的な配列にハイブリダイズする第 2 のガイドRNA、および配列番号 3 を含む標的EBVゲノム内の第 3 の相補的な配列にハイブリダイズする第 3 のガイドRNAをさらに含む、請求項17記載の組成物。

【請求項 2 1】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号 1 を含み、前記組成物が、配列番号 2 を含む標的EBVゲノム内の第 2 の相補的な配列にハイブリダイズする第 2 のガイドRNA、配列番号 3 を含む標的EBVゲノム内の第 3 の相補的な配列にハイブリダイズする第 3 のガイドRNA、配列番号 4 を含む標的EBVゲノム内の第 4 の相補的な配列にハイブリダイズする第 4 のガイドRNA、配列番号 5 を含む標的EBVゲノム内の第 5 の相補的な配列にハイブリダイズする第 5 のガイドRNA、配列番号 6 を含む標的EBVゲノム内の第 6 の相補的な配列にハイブリダイズする第 6 のガイドRNA、および配列番号 7 を含む標的EBVゲノム内の第 7 の相補的な配列にハイブリダイズする第 7 のガイドRNAをさらに含む、請求項17記載の組成物。

【請求項 2 2】

標的EBVゲノム内の前記相補的な配列が配列番号 3 を含み、前記組成物が、配列番号 7 を含む標的EBVゲノム内の第 2 の相補的な配列にハイブリダイズする第 2 のガイドRNAをさらに含む、請求項17記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記非ウイルスベクターが、ナノ粒子、カチオン性脂質、カチオン性ポリマー、金属ナノ粒子、ナノロッド、リボソーム、ミセル、マイクロバブル、細胞透過性ペプチド、またはリポスフェアを含む、請求項17～22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 2 4】

EBV感染の処置に使用するための、請求項1～23のいずれか一項記載の組成物。

【請求項25】

EBV感染を処置するための医薬の製造のための、請求項1～23のいずれか一項記載の組成物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本発明の局面は、ウイルス感染を処置するための組成物を提供する。組成物は、ヌクレアーゼのための遺伝子と、ウイルスのゲノムへ該ヌクレアーゼをターゲティングする配列と、特定の種類の細胞においてベクターからの転写を促進するプロモーターとを含むベクターを含む。組成物は、水痘帯状疱疹ウイルスによる感染を処置するために使用され得、即ち、帯状疱疹または帯状疱疹後神経痛を処置するかまたは防止するために使用され得る。いくつかの態様において、細胞は神経細胞であり、プロモーターは、神経細胞において選択的に前記遺伝子の発現を引き起こす。プロモーターは、例えば、サイトメガロウイルスプロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーター、または血小板由来増殖因子（PGDF）プロモーターであり得る。ある特定の態様において、ウイルスは水痘帯状疱疹ウイルスである。配列は、ウイルスのゲノムの中の調節エレメントを標的とするよう設計されていてよく、好ましくは、ヒトゲノムの中のいかなる正確なマッチも欠いている。ヌクレアーゼはcas9エンドヌクレアーゼであり得る。いくつかの態様において、配列は、ベクター内のクラスター化した規則的に間隔を空けた短い回文配列の繰り返し（CRISPR）領域内にあり、CRISPR領域は、ウイルスのゲノムの中の複数種類の標的にマッチする複数種類のガイドRNAをコードする。末梢神経系における転写を促進するプロモーターが使用され得る。アデノウイルスベクター、rAAVベースのベクター、またはプラスミドのような任意の適当なベクターが使用され得る。

[本発明1001]

治療薬のための遺伝子と、ウイルスに感染した細胞内で該治療薬の発現を引き起こす配列とを含むベクター

を含む、ウイルス感染を処置するための組成物。

[本発明1002]

前記治療薬が、ウイルス感染細胞の死を選択的に引き起こす機序を提供する、本発明1001の組成物。

[本発明1003]

前記治療薬が、ウイルス感染細胞の死を選択的に引き起こすタンパク質を含む、本発明1002の組成物。

[本発明1004]

前記タンパク質が、細胞における欠陥アポトーシス経路を回復させる、本発明1003の組成物。

[本発明1005]

前記治療薬がターゲティング可能なヌクレアーゼを含み、前記配列がウイルスのゲノムに由来する、本発明1001の組成物。

[本発明1006]

ターゲティング可能なヌクレアーゼがCas9エンドヌクレアーゼであり、前記ベクターが複数種類のガイドRNAをさらにコードする、本発明1005の組成物。

[本発明1007]

ガイドRNAのうちの1種類または複数種類が、ウイルスに感染した細胞のゲノムを標的とするよう設計されている、本発明1006の組成物。

[本発明1008]

前記配列が、ウイルスのゲノムに由来する調節エレメントである、本発明1007の組成物。

[本発明1009]

前記調節エレメントが、プロモーターおよび複製開始点からなる群より選択されるものである、本発明1008の組成物。

[本発明1010]

前記治療薬が、ウイルス感染細胞の死を引き起こすタンパク質を含む、本発明1001の組成物。

[本発明1011]

前記遺伝子が、BAX、BAK、BCL-2、および 溶血素からなる群より選択される、本発明1010の組成物。

[本発明1012]

前記配列が、ウイルスのゲノムに由来するプロモーターである、本発明1011の組成物。

[本発明1013]

前記配列が、ウイルスの複製開始点を含む、本発明1010の組成物。

[本発明1014]

前記治療薬が、ウイルスに感染した細胞においてアポトーシスを誘導し、非感染細胞においてはアポトーシスを誘導しない、本発明1001の組成物。

[本発明1015]

プロモーターが、ウイルスによる潜伏感染の状態にある細胞内でのみ治療薬の発現を引き起こす、本発明1001の組成物。

[本発明1016]

前記ベクターがウイルスベクターである、本発明1001の組成物。

[本発明1017]

前記ウイルスベクターが、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、アルファウイルス、ワクシニアウイルス、およびアデノ随伴ウイルスからなる群より選択される、本発明1014の組成物。

[本発明1018]

前記ベクターが、プラスミド、ナノ粒子、カチオン性脂質、カチオン性ポリマー、金属ナノ粒子、ナノロッド、リポソーム、ミセル、マイクロバブル、細胞透過性ペプチド、およびリボスフェアからなる群より選択されるものを含む、本発明1001の組成物。

[本発明1019]

抗ウイルス治療薬と、ウイルスに感染した細胞内で該治療薬の活性化を引き起こす調節エレメントとを含むベクターを含む、ウイルス感染を処置するための組成物。

[本発明1020]

前記抗ウイルス治療薬がターゲティング可能なヌクレアーゼのための遺伝子を含み、前記調節エレメントがウイルスのゲノムに由来する、本発明1019の組成物。

[本発明1021]

前記調節エレメントが、プロモーターおよび複製開始点からなる群より選択されるものである、本発明1020の組成物。

[本発明1022]

前記ヌクレアーゼがCas9エンドヌクレアーゼである、本発明1020の組成物。

[本発明1023]

前記ヌクレアーゼが、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ、およびメガヌクレアーゼからなる群より選択される、本発明1020の組成物。

。

[本発明1024]

前記ベクターが、ウイルスのゲノムに由来する核酸ヘヌクレアーゼをターゲティングするガイドRNAをさらにコードする、本発明1020の組成物。

[本発明1025]

前記ガイドRNAが、ヒトゲノムの中にパーフェクトマッチを有しないよう設計されている、本発明1024の組成物。

[本発明1026]

前記抗ウイルス治療薬が、ターゲティング可能なヌクレアーゼのための遺伝子を含む、本発明1019の組成物。

[本発明1027]

前記ヌクレアーゼがCas9エンドヌクレアーゼである、本発明1026の組成物。

[本発明1028]

前記ベクターが、ウイルスのゲノムに由来する核酸ヘヌクレアーゼをターゲティングする1種類または複数種類のガイドRNAをさらにコードする、本発明1027の組成物。

[本発明1029]

前記1種類または複数種類のガイドRNAが、ヒトゲノムの中にパーフェクトマッチを有しないよう設計されている、本発明1028の組成物。

[本発明1030]

前記1種類または複数種類のガイドRNAが、ウイルスのゲノムの中の調節エレメントを標的とするよう設計されている、本発明1029の組成物。

[本発明1031]

ウイルスが、アデノウイルス、単純ヘルペス1型、単純ヘルペス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス8型、ヒトパピローマウイルス、BKウイルス、JCウイルス、天然痘、B型肝炎ウイルス、ヒトボカウイルス、パルボウイルスB19、ヒトアストロウイルス、ノーウォークウイルス、コクサッキーウイルス、A型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、C型肝炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デングウイルス、ウエストナイルウイルス、風疹ウイルス、E型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、インフルエンザウイルス、グアナリト（Guanarito）ウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、サビアウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニバウイルス、狂犬病ウイルス、D型肝炎、ロタウイルス、オルビウイルス、コルティウイルス、およびバンナ（Banna）ウイルスからなる群より選択される、本発明1028の組成物。

[本発明1032]

ヌクレアーゼのための遺伝子と、ウイルスのゲノムへ該ヌクレアーゼをターゲティングする配列と、特定の種類の細胞内でベクターからの転写を促進するプロモーターとを含むベクター

を含む、ウイルス感染を処置するための組成物。

[本発明1033]

前記細胞が神経細胞であり、前記プロモーターが該神経細胞内で選択的に前記遺伝子の発現をさらに引き起こす、本発明1032の組成物。

[本発明1034]

前記プロモーターが、サイトメガロウイルスプロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーター、または血小板由来増殖因子（PDGF）プロモーターを含む、本発明1033の組成物。

[本発明1035]

ウイルスが水痘帯状疱疹ウイルスである、本発明1033の組成物。

[本発明1036]

前記配列が、ウイルスのゲノムの中の調節エレメントを標的とするよう設計されており、かつヒトゲノムの中のいかなる正確なマッチも欠いている、本発明1035の組成物。

[本発明1037]

前記ヌクレアーゼがCas9エンドヌクレアーゼである、本発明1036の組成物。

[本発明1038]

前記配列が、ベクター内のクラスター化した規則的に間隔を空けた短い回文配列の繰り返し（CRISPR）領域内にあり、該CRISPR領域が、ウイルスのゲノムの中の複数種類の標的にマッチする複数種類のガイドRNAをコードする、本発明1037の組成物。

[本発明1039]

前記プロモーターが末梢神経系において転写を促進する、本発明1032の組成物。

[本発明1040]

前記ベクターが、アデノウイルスベクターまたはrAAVベースのベクターを含む、本発明1039の組成物。