

【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5月14日(2020.5.14)

【公表番号】特表2019-509756(P2019-509756A)

【公表日】平成31年4月11日(2019.4.11)

【年通号数】公開・登録公報2019-014

【出願番号】特願2018-551404(P2018-551404)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/11 (2006.01)
C 1 2 N 15/38 (2006.01)
C 1 2 N 15/86 (2006.01)
C 1 2 N 15/85 (2006.01)
C 1 2 N 15/867 (2006.01)
C 1 2 N 15/869 (2006.01)
C 1 2 N 15/861 (2006.01)
C 1 2 N 15/864 (2006.01)
C 1 2 N 15/863 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 31/20 (2006.01)
A 6 1 P 31/14 (2006.01)
A 6 1 P 31/22 (2006.01)
A 6 1 P 31/16 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 31/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 7/04 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 1/14 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 35/76 (2015.01)
A 6 1 K 35/761 (2015.01)
A 6 1 K 35/763 (2015.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 47/26 (2006.01)
A 6 1 K 9/127 (2006.01)
A 6 1 K 9/51 (2006.01)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)
A 6 1 K 47/42 (2017.01)
A 6 1 K 47/30 (2006.01)
A 6 1 K 47/56 (2017.01)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 31/522 (2006.01)
A 6 1 K 47/64 (2017.01)
A 6 1 K 31/513 (2006.01)
A 6 1 K 31/675 (2006.01)
A 6 1 K 31/396 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/11 Z
 C 1 2 N 15/38 Z N A
 C 1 2 N 15/86 Z
 C 1 2 N 15/85 Z
 C 1 2 N 15/867 Z
 C 1 2 N 15/869 Z
 C 1 2 N 15/861 Z
 C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
 C 1 2 N 15/863 Z
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/06
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 K 31/7105
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 35/761
 A 6 1 K 35/763
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 9/127
 A 6 1 K 9/51
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 K 47/42
 A 6 1 K 47/30
 A 6 1 K 47/56
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 31/522
 A 6 1 K 47/64
 A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/396

【手続補正書】【提出日】令和2年3月30日(2020.3.30)【手続補正1】【補正対象書類名】明細書【補正対象項目名】0087【補正方法】変更【補正の内容】【0087】

トランス-スプライシング分子の細胞送達のための最小限のダンベル型DNAベクター
 ダンベル型DNA最小ベクター、またはダンベルベクターは、従来のプラスミドベクター
 -またはウイルスベクターに対していくつかの利点を有する。多くのウイルスベクターは
 安全リスクを伴うが、より大きなプラスミドは、免疫毒性を含む副作用を誘発し得、初代
 細胞における導入遺伝子サイレンシングを患い得る。ダンベル類はこれらの欠点を有さず
 、プラスミドと比較して、細胞送達、核拡散および遺伝子発現の観点からより有効である
 。我々が初めて、RNAトランス-スプライシングを送達するためのダンベルベクターを
 生成した。それは、トランス-スプライシングカセットをプラスミドから切り出し、続いて
 ヘアピンループ構造のライゲーションにより末端を閉じることによって達成された(図
 S7a)。この方法は、ELAN法として知られている。He p G2細胞をAFPミニ遺
 伝子プラスミドでコトランスフェクトし、等モルまたは等質量のいずれかのダンベルを投
 与した。3'ERの場合、等モルまたは等質量のダンベルは、プラスミドと比較して、よ
 り高いレベルのトランス-スプライシングを誘発した(図S7b)。5'ERの場合、等
 質量のダンベルDNAは、より高いレベルのトランス-スプライシングを示した(図S7
 c)。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以
 下も包含し得る。

1. 治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである遺
 伝子の少なくとも一部分に特異的な少なくとも1つの結合ドメイン；

少なくとも1つの発現可能な自殺タンパク質または自殺系の成分であるタンパク質をコ
 ードする核酸；および

少なくとも1つのスプライシングシグナル、
 を含むトランス-スプライシングRNA (tsRNA) 分子であって、

前記結合ドメインは、内部結合および/または自己相補的配列を有しない少なくとも2
 5個の連続的な非構造化されたヌクレオチド(nt)を含む結合部位を含み、そして前記
 結合部位内にまたは当該部位の外に、前記結合ドメインは、44ntまたはそれより長い
 場合、少なくとも1つのまたは複数の、前記遺伝子に対するミスマッチヌクレオチドを有
 する、

トランス-スプライシングRNA (tsRNA) 分子。

2. 前記結合部位が、次の個数のヌクレオチドを含むかまたは次の個数のヌクレオチドか
 らなるリストから選択されるヌクレオチドの配列を含む、上記1に記載のトランス-スプ
 ライシングRNA分子：25、26、27、28、29、30、31、32、33、34
 、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、
 48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、6
 1、62、63、64、65、66、67、68、69、69、70、71、72、73
 、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、
 87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、1
 00、101、102、103、104、105、106、107、108、109、1
 10、111、112、113、114、115、116、117、118、119、1

20、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300個またはそれを超えるヌクレオチド。

3．前記結合ドメインが、治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである遺伝子の前記一部分に対して少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91、92、93、94、95、96、97、98、99%または100%相補的であるヌクレオチドの配列を含む、上記1または2に記載のトランス-スプライシングRNA分子。

4．前記結合ドメインにおけるミスマッチが、前記結合部位を含めるかまたは当該結合部位を除いて、標的に対して完全に相補的な45ntのまたはそれより長い区間を回避するように位置する、上記1～3のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

5．前記ミスマッチが、5'または3'末端から少なくとも5ヌクレオチドである、上記4に記載のトランス-スプライシングRNA分子。

6．前記の少なくとも1つの発現可能な自殺タンパク質が単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(HSVtk)である、上記1～5のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

7．前記核酸が複数の発現可能な自殺タンパク質または自殺系の成分である複数のタンパク質をコードする、上記1～6のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

8．前記tsRNAが3'ERを誘発する、上記7に記載のトランス-スプライシングRNA分子。

9．前記tsRNAが前記結合ドメインに隣接するスペーサー配列も含む、上記1～8のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

10．前記のトランス-スプライシングRNA分子が、治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである遺伝子の同一のもしくは異なる部分に対して相補的である前記結合ドメインを複数含む、上記1～9のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

11．前記結合ドメインが、治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである異なる遺伝子に相補的である、上記1～9のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

12．前記tsRNAが、結合ドメインの外側に、少なくとも1つのシス結合もしくは自己結合ドメインを含む、上記1～11のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

13. 前記 t s R N A が、結合ドメインの外側かつ前記分子の 3' に、自己相補的な配列の存在のために折りたたまれるかまたは自身と対を形成する R N A の高度に構造化された配列を含む、上記 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

14. 高度に構造化された R N A が、それとポリ A 部位の間に位置したスパーサーに隣接する、上記 13 に記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

15. 高度に構造化された R N A が、活性もしくは不活性リボザイムである、上記 14 に記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

16. 前記 t s R N A が 5' E R を誘発する、上記 14 または 15 に記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

17. 前記 t s R N A が 5' または 3' E R を誘発する、上記 1 ~ 7 または 9 ~ 15 のいずれか 1 つに記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

18. 前記疾患が、癌またはウイルス感染または細菌感染または転位因子、放射線、化学物質もしくは未知の誘因により誘発された突然変異により引き起こされる後天性遺伝疾患である、上記 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

19. 前記癌が、肝細胞がん (H C C)、子宮頸がん、腺癌、外陰癌、陰茎癌、皮膚癌、悪性黒色腫を含む黒色腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、メルケル細胞癌、肺癌、細胞膀胱癌 (c e l l b l a d d e r c a n c e r)、乳癌、結腸または直腸癌、肛門癌、子宮内膜癌、腎癌、白血病、急性骨髄性白血病 (A M L)、急性リンパ性白血病 (A L L)、慢性リンパ性白血病 (C M L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、有毛細胞白血病 (H C L)、T 細胞前リンパ球性白血病 (P - T L L)、大顆粒リンパ球性白血病、成人 T 細胞白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、鼻咽頭癌、口腔または咽頭癌、口腔咽頭癌、胃癌、脳腫瘍、骨の癌および幹細胞の癌である、上記 18 に記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

20. 前記ウイルス感染が、ヒト T 細胞白血病ウイルス (H T L V) を含むレトロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型および 2 型 (H I V - 1 および H I V - 2) を含むレンチウイルス、16 型および 18 型 (H P V - 16 および H P V - 18) を含むヒトパピローマウイルス、H A V、H B V、H C V、H D V および H E V を含む肝炎ウイルス、単純ヘルペス (H S V)、エプスタイン・バーウイルス (E B V)、サイトメガロウイルス (C M V) を含むヘルペスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、インフルエンザウイルスまたは他の任意の組み込みウイルスによる感染である、上記 18 に記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

21. 前記細菌感染が、細菌、例えばバントネラ・ヘンセラ (B a r t o n e l l a h e n s e l a e)、フランシセラ・ツラレンシス (F r a n c i s e l l a t u l a r e n s i s)、リステリア・モノサイトゲネス (L i s t e r i a m o n o c y t o g e n e s)、サルモネラ種、サルモネラ・チフス (S a l m o n e l l a t y p h i)、ブルセラ種、レジオネラ種、マイコバクテリア種、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (M y c o b a c t e r i u m t u n b e r c u l o s i s)、ノカルジア種、ロドコッカス種、エルシニア種、ナイセリア・メニンギティディス (N e i s s e r i a m e n i n g i t i d e s) 等による感染である、上記 18 に記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

22. 前記の後天性遺伝疾患が、神経線維腫症 1 型および 2 型、マッキューン・オルブライト、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (D M D)、表皮水疱症、ファンコニアおよび C、フィラデルフィア染色体、血友病 A および B、嚢胞性線維症、マックル・ウェルズ症候群、リボタンパク質リパーゼ欠損症、B - サラセミア、ビルビン酸脱水素酵素複合体欠損症等である、上記 18 に記載のトランス - スプライシング R N A 分子。

23. 上記 1 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の前記 t s R N A を含む細胞。

24. 上記 1 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の前記 t s R N A を含むベクター。

25. 前記ベクターが、裸の核酸をベースとするベクター、非ウイルスベクターまたはウイルスベクターである、上記 24 に記載のベクター。

26. 前記の裸の核酸をベースとするベクターが、RNA分子、プラスミド、DNAミニサークルまたはダンベル型DNA最小ベクターを含む、上記25に記載のベクター。

27. 前記の非ウイルスベクターが、リボソーム小胞、ナノ粒子、ポリマーコンジュゲート、抗体コンジュゲート、細胞貫通ペプチドまたはポリマーカプセルを含む、上記25に記載のベクター。

28. 前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、キメラウイルスベクター、シンドビス・ウイルスベクターまたはアルファウイルスベクター、セムリキ森林ウイルスベクターおよびベネズエラウマ脳炎ウイルスベクターである、上記25に記載のベクター。

29. 異常細胞を標的化する方法であって、上記1~22のいずれか1つに記載のtsRNAまたは前記tsRNAを含むベクターでの、*in vivo*における、腫瘍中への、局所適用；経鼻適用；肺胞適用；全身適用；経口適用；静脈内適用；筋肉適用；皮下適用；皮膚適用；腹腔内適用または注射、および、任意選択的に、前記細胞を、前記細胞を殺すために有効な前記自殺系の他の成分（単数または複数）に曝露することを含む方法。

30. 細胞を殺す方法であって、前記細胞を、上記1~22のいずれか1つに記載のtsRNAまたは前記tsRNAを含むベクターで、*ex vivo*または*in vivo*において、トランスフェクション、リポフェクション、形質導入、エレクトロポレーション、ヌクレオフェクションまたは形質転換すること、および任意選択的に、前記細胞を殺すために有効な前記自殺系の他の成分（単数または複数）に前記細胞を曝露することを含む方法。

31. 疾患を治療する方法であって、異常細胞を、上記1~22のいずれか1つに記載のtsRNAまたは前記tsRNAを含むベクターで、*ex vivo*または*in vivo*において、トランスフェクション、リポフェクション、形質導入、エレクトロポレーション、ヌクレオフェクションまたは形質転換すること、および任意選択的に、前記細胞を殺すために有効な前記自殺系の他の成分（単数または複数）に前記細胞を曝露することを含む方法。

32. 前記自殺系の前記成分（単数または複数）が、ガンシクロビル、シトシンデアミナーゼ-5-フルオロシトシン、シトクロムP450-イホスファミド、シトクロムP450-シクロホスファミドおよびニトロレダクダーゼ-5-[アジリジン-1-イル]-2,4-ジニトロベンズアミドを含むかまたはこれらからなる群から選択される、上記29~31のいずれか1つに記載の方法。

33. 前記細胞が哺乳類である、上記19~22のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子または上記23に記載の細胞または上記29~32のいずれか1つに記載の方法。

34. 前記細胞がヒトである、上記19~22のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子または上記23に記載の細胞または上記29~32のいずれか1つに記載の方法。

35. 上記1~22のいずれか1つに記載の前記tsRNAまたは上記24~28のいずれか1つに記載のベクターおよび、任意選択的に、前記トランス-スプライスされたRNAを発現する細胞の死を誘発するために有効な前記自殺系の少なくとも1つのさらに別の成分を含む薬剤。

36. 上記1~22のいずれか1つに記載の前記tsRNAまたは上記24~28のいずれか1つに記載のベクター；任意選択的に、前記トランス-スプライスされたRNAを発現する細胞の死を誘発するために有効な前記自殺系の少なくとも1つのさらに別の成分；およびヒトまたは獣医学的用途に適したキャリアーを含む医薬組成物。

37. 前記自殺系の前記1つのさらに別の成分が、ガンシクロビル、シトシンデアミナーゼ-5-フルオロシトシン、シトクロムP450-イホスファミド、シトクロムP450-シクロホスファミドおよびニトロレダクダーゼ-5-[アジリジン-1-イル]-2,4-ジニトロベンズアミドを含むかまたはこれらからなる群から選択される、上記36に

記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【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】

治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである遺伝子の少なくとも一部分に特異的な複数の結合ドメイン；

少なくとも1つの発現可能な自殺タンパク質または自殺系の成分であるタンパク質をコードする核酸；および

少なくとも1つのスプライスシグナル、

を含むトランス-スプライシングRNA (tsRNA) 分子であって、

前記結合ドメインは、内部結合および/または自己相補的配列を有しない少なくとも25個の連続的な非構造化されたヌクレオチド (nt) を含む結合部位を含み、そして前記結合部位内にまたは当該部位の外に、前記結合ドメインは、44ntまたはそれより長い場合、少なくとも1つのまたは複数の、前記遺伝子に対するミスマッチヌクレオチドを有する、

トランス-スプライシングRNA (tsRNA) 分子。

【請求項2】

前記結合部位が、次の個数のヌクレオチドを含むかまたは次の個数のヌクレオチドからなるリストから選択されるヌクレオチドの配列を含む、請求項1に記載のトランス-スプライシングRNA分子：25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300個またはそれを超えるヌクレオチド。

【請求項 3】

前記結合ドメインが、治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである遺伝子の前記一部分に対して少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相補的であるヌクレオチドの配列を含む、請求項1または2に記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 4】

前記結合ドメインにおけるミスマッチが、前記結合部位を含めるかまたは当該結合部位を除いて、標的に対して完全に相補的な45ntのまたはそれより長い区間を回避するように位置し、特に前記ミスマッチが、5'または3'末端から少なくとも5ヌクレオチドである、請求項1～3のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 5】

前記核酸が複数の発現可能な自殺タンパク質または自殺系の成分である複数のタンパク質をコードする、請求項1～4のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 6】

前記tsRNAが3'ERを誘発する、請求項5に記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 7】

前記tsRNAが前記結合ドメインに隣接するスペーサー配列も含む、請求項1～6のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 8】

前記結合ドメインが、治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである遺伝子の同一のもしくは異なる部分に対して相補的である、請求項1～7のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 9】

前記結合ドメインが、治療すべき疾患に関連するかまたは治療すべき疾患のためのバイオマーカーである異なる遺伝子に相補的である、請求項1～8のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 10】

前記tsRNAが、結合ドメインの外側に、少なくとも1つのシス結合もしくは自己結合ドメインを含む、請求項1～9のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 11】

前記tsRNAが、結合ドメインの外側かつ前記分子の3'に、自己相補的な配列の存在のために折りたたまれるかまたは自身と対を形成するRNAの高度に構造化された配列を含む、請求項1～10のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 12】

高度に構造化されたRNAが、それとポリA部位の間に位置したスペーサーに隣接し、特に前記tsRNAが5'ERを誘発する、請求項11に記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 13】

高度に構造化されたRNAが、活性もしくは不活性リボザイムであり、特に前記tsRNAが5'ERを誘発する、請求項12に記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 14】

前記tsRNAが5'または3'ERを誘発する、請求項1～5または7～13のいずれか1つに記載のトランス-スプライシングRNA分子。

【請求項 15】

前記疾患が、癌またはウイルス感染または細菌感染または転位因子、放射線、化学物質もしくは未知の誘因により誘発された突然変異により引き起こされる後天性遺伝疾患であ

る、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載のトランス - スプライシング RNA 分子。

【請求項 16】

前記癌が、特に、肝細胞がん (HCC)、子宮頸がん、膣癌、外陰癌、陰茎癌、皮膚癌、悪性黒色腫を含む黒色腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、メルケル細胞癌、肺癌、細胞膀胱癌 (cell bladder cancer)、乳癌、結腸または直腸癌、肛門癌、子宮内膜癌、腎癌、白血病、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、有毛細胞白血病 (HCL)、T細胞前リンパ球性白血病 (P-TLL)、大顆粒リンパ球性白血病、成人T細胞白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、鼻咽頭癌、口腔または咽頭癌、口腔咽頭癌、胃癌、脳腫瘍、骨の癌および幹細胞の癌であり、

前記ウイルス感染が、特に、ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV) を含むレトロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型および 2 型 (HIV - 1 および HIV - 2) を含むレンチウイルス、16 型および 18 型 (HPV - 16 および HPV - 18) を含むヒトパピローマウイルス、HAV、HBV、HCV、HDV および HEV を含む肝炎ウイルス、単純ヘルペス (HSV)、エプスタイン・バーウイルス (EBV)、サイトメガロウイルス (CMV) を含むヘルペスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、インフルエンザウイルスまたは他の任意の組み込みウイルスによる感染であり、

前記細菌感染が、特に、細菌、例えばバントネラ・ヘンセラ (*Bartonella henselae*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、サルモネラ種、サルモネラ・チフス (*Salmonella typhi*)、ブルセラ種、レジオネラ種、マイコバクテリア種、マイコバクテリウム・ツベルクルーシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、ノカルジア種、ロドコッカス種、エルシニア種またはナイセリア・メニンギティディス (*Neisseria meningitidis*) による感染であり、

前記の後天性遺伝疾患が、特に、神経線維腫症 1 型および 2 型、マッキューン・オルブライト、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)、表皮水疱症、ファンコニアおよび C、フィラデルフィア染色体、血友病 A および B、嚢胞性線維症、マックル・ウェルズ症候群、リポタンパク質リパーゼ欠損症、B - サラセミアまたはビルビン酸脱水素酵素複合体欠損症である、

請求項 15 に記載のトランス - スプライシング RNA 分子。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の前記 tsRNA を含む細胞。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の前記 tsRNA を含むベクターであって、特に、裸の核酸をベースとするベクター、非ウイルスベクターまたはウイルスベクターである、ベクター。

【請求項 19】

前記の裸の核酸をベースとするベクターが、特に、RNA 分子、プラスミド、DNA ミニサークルまたはダンベル型 DNA 最小ベクターを含み、

前記の非ウイルスベクターが、特に、リボソーム小胞、ナノ粒子、ポリマーコンジュゲート、抗体コンジュゲート、細胞貫通ペプチドまたはポリマーカプセルを含み、

前記ウイルスベクターが、特に、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、キメラウイルスベクター、シンドビス・ウイルスベクターまたはアルファウイルスベクター、セムリキ森林ウイルスベクターおよびベネズエラウマ脳炎ウイルスベクターである、

請求項 18 に記載のベクター。

【請求項 20】

異常細胞を標的化する方法に使用するための請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の t

sRNAまたは前記 t s RNAを含むベクターであって、前記方法が、前記 t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクターでの、in vivoにおける、腫瘍中への、局所適用；経鼻適用；肺胞適用；全身適用；経口適用；静脈内適用；筋肉適用；皮下適用；皮膚適用；腹腔内適用または注射、および、任意選択的に、前記細胞を、前記細胞を殺すために有効な前記自殺系の他の成分（単数または複数）に曝露することを含む、前記 t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクター。

【請求項 2 1】

細胞を殺す方法に使用するための請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクターであって、前記方法が、前記細胞を、前記 t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクターで、ex vivoにおいて、トランスフェクション、リポフェクション、形質導入、エレクトロポレーション、ヌクレオフェクションまたは形質転換すること、および任意選択的に、前記細胞を殺すために有効な前記自殺系の他の成分（単数または複数）に前記細胞を曝露することを含む、前記 t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクター。

【請求項 2 2】

疾患を治療する方法に使用するための請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクターであって、前記方法が、異常細胞を、前記 t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクターで、ex vivoまたはin vivoにおいて、トランスフェクション、リポフェクション、形質導入、エレクトロポレーション、ヌクレオフェクションまたは形質転換すること、および任意選択的に、前記細胞を殺すために有効な前記自殺系の他の成分（単数または複数）に前記細胞を曝露することを含む、前記 t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクター。

【請求項 2 3】

前記自殺系の前記成分（単数または複数）が、ガンシクロビル、シトシンデアミナーゼ - 5 - フルオロシトシン、シトクロム P 4 5 0 - イホスファミド、シトクロム P 4 5 0 - シクロホスファミドおよびニトロレダクターゼ - 5 - [アジリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジニトロベンズアミドを含むかまたはこれらからなる群から選択される、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか 1 つに記載の t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクター。

【請求項 2 4】

前記細胞が哺乳類である、請求項 1 6 に記載のトランス - スプライシング RNA 分子または請求項 1 7 に記載の細胞または請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクター。

【請求項 2 5】

前記細胞がヒトである、請求項 1 6 に記載のトランス - スプライシング RNA 分子または請求項 1 7 に記載の細胞または請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の t s RNAまたは前記 t s RNAを含むベクター。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の前記 t s RNAまたは請求項 1 8 ~ 1 9 のいずれか 1 つに記載のベクターおよび、任意選択的に、前記トランス - スプライスされた RNA を発現する細胞の死を誘発するために有効な前記自殺系の少なくとも 1 つのさらに別の成分を含む薬剤。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の前記 t s RNAまたは請求項 1 8 ~ 1 9 のいずれか 1 つに記載のベクター；任意選択的に、前記トランス - スプライスされた RNA を発現する細胞の死を誘発するために有効な前記自殺系の少なくとも 1 つのさらに別の成分；およびヒトまたは獣医学的用途に適したキャリアーを含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記自殺系の前記 1 つのさらに別の成分が、ガンシクロビル、シトシンデアミナーゼ - 5 - フルオロシトシン、シトクロム P 4 5 0 - イホスファミド、シトクロム P 4 5 0 - シクロホスファミドおよびニトロレダクターゼ - 5 - [アジリジン - 1 - イル] - 2 , 4 -

ジニトロベンズアミドを含むかまたはこれらからなる群から選択される、請求項 27 に記載の医薬組成物。