

【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2月12日(2021.2.12)

【公表番号】特表2019-520841(P2019-520841A)

【公表日】令和1年7月25日(2019.7.25)

【年通号数】公開・登録公報2019-030

【出願番号】特願2019-502170(P2019-502170)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/867	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/52	(2006.01)
C 1 2 N	15/54	(2006.01)
C 1 2 N	15/49	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/867	Z
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	45/00	
C 1 2 N	7/01	Z N A
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/52	Z
C 1 2 N	15/54	
C 1 2 N	15/49	

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月28日(2020.12.28)

【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】

レンチウイルス粒子を発現させるためのレンチウイルスベクター系であって、

a . P A R P の発現を阻害するための s h R N A を含む治療用ベクターであって、前記 s h R N A が P A R P 1 特異的 s h R N A を含む、治療用ベクター、

b . 前記 s h R N A をニューロンに標的化するためのニューロン特異的配列を含む、エン

ベローププラスミド、ならびに

c . g a g 、 p o l 、および r e v 遺伝子を含む、少なくとも 1 つのヘルパープラスミドを含み、

前記治療用ベクター、前記エンベローププラスミド、および前記少なくとも 1 つのヘルパープラスミドがパッケージング細胞株にトランスフェクトされると、P A R P の発現を阻害できるニューロン特異的レンチウイルス粒子が、前記パッケージング細胞株によって産生される、レンチウイルスベクター系。

【請求項 2】

前記 s h R N A が、配列番号 6 ~ 1 0 のうちのいずれか 1 つに、少なくとも 8 0 % 、または少なくとも 8 5 % 、または少なくとも 9 0 % 、または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する s h R N A を含む、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター系。

【請求項 3】

前記 s h R N A が、配列番号 6 ~ 1 0 のうちのいずれか 1 つを含む、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター系。

【請求項 4】

前記ニューロン特異的配列が、 V S V - G 、 F U G - C 、もしくは g p 6 4 、またはそれらのバリエントをコードする、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター系。

【請求項 5】

前記ニューロン特異的配列が、 V S V - G またはそのバリエントをコードする、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター系。

【請求項 6】

前記ニューロン特異的配列が、ニューロンへの形質導入を改善するタンパク質をコードする、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター系。

【請求項 7】

前記ニューロン特異的配列が、 T H + ニューロンへの形質導入を改善するタンパク質をコードする、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター系。

【請求項 8】

パッケージング細胞によって産生され、細胞への感染が可能なレンチウイルス粒子であって、

a . 前記細胞への感染が可能なエンベロープタンパク質、および

b . P A R P の発現を阻害するための s h R N A であって、 P A R P 1 特異的 s h R N A を含む、 s h R N A

を含む、レンチウイルス粒子。

【請求項 9】

前記細胞が、ニューロンを含む、請求項 8 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 10】

前記細胞が、 T H + ニューロンを含む、請求項 8 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 11】

前記 s h R N A が、配列番号 6 ~ 1 0 のうちのいずれか 1 つに、少なくとも 8 0 % 、または少なくとも 8 5 % 、または少なくとも 9 0 % 、または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する s h R N A を含む、請求項 8 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 12】

前記 s h R N A が、配列番号 6 ~ 1 0 のうちのいずれか 1 つを含む、請求項 8 に記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 13】

パーキンソン病に罹患している被験体を処置する方法において使用するための、レンチウイルス粒子を含む組成物であって、前記方法が、前記被験体に、前記組成物を投与することを含み、前記レンチウイルス粒子が、

a . 前記被験体の細胞への感染が可能なエンベロープタンパク質、および

b . P A R P の発現を阻害するための s h R N A であって、 P A R P 1 特異的 s h R N A

を含む、s h R N A

を含む、組成物。

**【請求項 1 4】**

前記細胞が、ニューロンを含む、請求項 1\_3 に記載の組成物。

**【請求項 1 5】**

前記細胞が、T H + ニューロンを含む、請求項 1\_3 に記載の組成物。

**【請求項 1 6】**

前記 s h R N A が、配列番号 6 ~ 1 0 のうちのいずれか 1 つに、少なくとも 8 0 %、または少なくとも 8 5 %、または少なくとも 9 0 %、または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する s h R N A を含む、請求項 1\_3 に記載の組成物。

**【請求項 1 7】**

前記 s h R N A が、配列番号 6 ~ 1 0 のうちのいずれか 1 つを含む、請求項 1\_3 に記載の組成物。

**【請求項 1 8】**

前記方法が、第 2 の治療レジメンをさらに含む、請求項 1\_3 に記載の組成物。

**【請求項 1 9】**

前記方法が、第 2 の治療レジメンをさらに含み、前記第 2 の治療レジメンが、外科的介入による切除、神経刺激、L - D O P A の投与、またはドーパミンアゴニストの投与を含む、請求項 1\_3 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 0 1 5

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 1 5】**

P A R P レベルを抑制することによって、本明細書において開示されるレンチウイルスベクター系は、ニューロン死の速度を低減させ、正常なドーパミン産生能力を保存し、かつパーキンソン病の発症を遅延または予防する。本明細書において開示されるレンチウイルスベクター系は、A A V とは異なり、休止細胞に形質導入するための高い能力を有し、ニューロンに効率的に形質導入するように最適化することができ、導入遺伝子を細胞 D N A に挿入することによって恒久的な修飾をもたらすことができる。加えて、本明細書において開示されるレンチウイルスベクター系は、A A V よりも炎症性が低く、そのため、より高い用量漸増が可能であり、別のエンベロープ糖タンパク質、ベクター組成、用量、および関連する送達方法を試験する場合、ベクター設計におけるより高い柔軟性が可能となる。

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)**

レンチウイルス粒子を発現させるためのレンチウイルスベクター系であって、

a . P A R P の発現を阻害するための s h R N A を含む治療用ベクター、

b . 前記 s h R N A をニューロンに標的化するためのニューロン特異的配列を含む、エンベローププラスミド、ならびに

c . g a g 、 p o l 、および r e v 遺伝子を含む、少なくとも 1 つのヘルパープラスミドを含み、

前記治療用ベクター、前記エンベローププラスミド、および前記少なくとも 1 つのヘルパープラスミドがパッケージング細胞株にトランスフェクトされると、P A R P の発現を阻害できるニューロン特異的レンチウイルス粒子が、前記パッケージング細胞株によって産生される、レンチウイルスベクター系。

**(項目 2)**

前記 s h R N A が、P A R P 特異的 s h R N A を含む、項目 1 に記載のレンチウイルス

ベクター系。

(項目3)

前記shRNAが、PARP1特異的shRNAを含む、項目1に記載のレンチウイルスベクター系。

(項目4)

前記shRNAが、配列番号6～10のうちのいずれか1つに、少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも95%の配列同一性を有するshRNAを含む、項目1に記載のレンチウイルスベクター系。

(項目5)

前記shRNAが、配列番号6～10のうちのいずれか1つを含む、項目1に記載のレンチウイルスベクター系。

(項目6)

前記ニューロン特異的配列が、VSV-G、FUG-C、もしくはg p 6 4、またはそれらのバリエントをコードする、項目1に記載のレンチウイルスベクター系。

(項目7)

前記ニューロン特異的配列が、VSV-Gまたはそのバリエントをコードする、項目1に記載のレンチウイルスベクター系。

(項目8)

前記ニューロン特異的配列が、ニューロンへの形質導入を改善するタンパク質をコードする、項目1に記載のレンチウイルスベクター系。

(項目9)

前記ニューロン特異的配列が、TH+ニューロンへの形質導入を改善するタンパク質をコードする、項目1に記載のレンチウイルスベクター系。

(項目10)

パッケージング細胞によって產生され、細胞への感染が可能なレンチウイルス粒子であって、

a. 前記細胞への感染が可能なエンベロープタンパク質、および

b. P ARP の発現を阻害するためのshRNAを含む、レンチウイルス粒子。

(項目11)

前記細胞が、ニューロンを含む、項目10に記載のレンチウイルス粒子。

(項目12)

前記細胞が、TH+ニューロンを含む、項目10に記載のレンチウイルス粒子。

(項目13)

前記shRNAが、P ARP 特異的shRNAを含む、項目10に記載のレンチウイルス粒子。

(項目14)

前記shRNAが、PARP1特異的shRNAを含む、項目10に記載のレンチウイルス粒子。

(項目15)

前記shRNAが、配列番号6～10のうちのいずれか1つに、少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも95%の配列同一性を有するshRNAを含む、項目10に記載のレンチウイルス粒子。

(項目16)

前記shRNAが、配列番号6～10のうちのいずれか1つを含む、項目10に記載のレンチウイルス粒子。

(項目17)

パーキンソン病に罹患している被験体を処置する方法であって、前記被験体に、レンチウイルス粒子を投与することを含み、前記レンチウイルス粒子が、

a. 前記被験体の細胞への感染が可能なエンベロープタンパク質、および

b . P A R P の発現を阻害するための s h R N Aを含む、方法。(項目18)前記細胞が、ニューロンを含む、項目17に記載の方法。(項目19)前記細胞が、TH + ニューロンを含む、項目17に記載の方法。(項目20)前記s h R N Aが、P A R P特異的s h R N Aを含む、項目17に記載の方法。(項目21)前記s h R N Aが、P A R P 1特異的s h R N Aを含む、項目17に記載の方法。(項目22)前記s h R N Aが、配列番号6～10のうちのいずれか1つに、少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも95%の配列同一性を有するs h R N Aを含む、項目17に記載の方法。(項目23)前記s h R N Aが、配列番号6～10のうちのいずれか1つを含む、項目17に記載の方法。(項目24)第2の治療レジメンをさらに含む、項目17に記載の方法。(項目25)第2の治療レジメンをさらに含み、前記第2の治療レジメンが、外科的介入による切除、神経刺激、L-DOPAの投与、またはドーパミンアゴニストの投与を含む、項目17に記載の方法。