【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23年6月16日(2011.6.16)

【公表番号】特表2009-536219(P2009-536219A)
【公表日】平成21年10月8日(2009.10.8)
【年通号数】公開・登録公報2009-040
【出願番号】特願2009-510101(P2009-510101)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/76　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/16　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　48/00
Ｃ１２Ｎ　15/00　ＺＮＡＡ
Ａ６１Ｐ　27/02
Ａ６１Ｋ　35/76
Ａ６１Ｋ　37/14

【手続補正書】
【提出日】平成22年4月30日(2010.4.30)
【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】
網膜に対する光感受性を回復するための組成物であって、該組成物は、網膜神経細胞中で発現可能な光ゲートチャネルロドプシンまたは光駆動性イオンポンプロドプシンをコードする核酸発現ベクターを含み、
該ベクターは該ロドプシンをコードするオープンリーディングフレーム、およびそれに対して作動可能に連結されたプロモーター配列、および必要に応じて転写調節配列を含み、
該組成物は、網膜神経細胞に送達され、そして該ベクターが該神経細胞中で発現されて、これによって、光感受性を回復するものであることを特徴とする、組成物。
【請求項２】
前記ロドプシンが、配列番号６を有するチャネルロドプシン－２（Ｃｈｏｐ２）、またはその生物学的に活性なフラグメント、好ましくは配列番号３、またはその保存的なアミノ酸置換改変体である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記ベクターがｒＡＡＶウイルスベクターである、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記プロモーターが構成的プロモーターである、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記構成的なプロモーターが、ハイブリッドＣＭＶエンハンサー／ニワトリβアクチンプロモーター（ＣＡＧ）である、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】

前記プロモーターがハイブリッドＣＡＧである、請求項２に記載の組成物。
【請求項７】
前記構成的なプロモーターがＣＭＶプロモーターである、請求項４に記載の組成物。
【請求項８】
前記プロモーターが誘導性プロモーターおよび／または細胞型特異的プロモーターである、請求項１に記載の組成物。
【請求項９】
前記細胞型特異的プロモーターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーター、Ｐｃｐ２（Ｌ７）プロモーターまたはニューロキニン－３（ＮＫ－３）プロモーターからなる群より選択される、請求項８に記載の組成物。
【請求項１０】
前記プロモーターが、ｍＧｌｕ６プロモーターであり、かつプロモーター配列の配列番号７の一部である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
前記ベクターが、ハイブリッドＣＭＶエンハンサー／ニワトリβ－アクチン（ＣＡＧ）プロモーター、ウッドチャック転写後調節エレメント（ＷＰＲＥ）、およびヒトまたはウシ成長ホルモンポリアデニル化配列を備える、請求項１に記載の組成物。
【請求項１２】
前記ベクターが、ＣＡＧプロモーター、ウッドチャック転写後調節エレメント（ＷＰＲＥ）、およびヒトまたはウシ成長ホルモンポリアデニル化配列を備える、請求項２に記載の組成物。
【請求項１３】
前記網膜神経細胞が、ＯＮ型およびＯＦＦ型の網膜神経節細胞、網膜桿状体双極細胞、ＡＩＩアマクリン細胞ならびにＯＮおよびＯＦＦの網膜錐体双極細胞から選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項１４】
前記ベクターが、ＯＮ型神経節細胞および／またはＯＮ型双極細胞に対して標的され、かつそこで発現される、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
前記ベクターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーターを含む、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１６】
前記ｍＧｌｕＲ６プロモーターが、プロモーター配列の配列番号７の一部である、請求項１５に記載の組成物。
【請求項１７】
前記プロモーターがＮＫ－３プロモーターであり、かつ前記ベクターがＯＦＦの錐体双極細胞に標的される、請求項９に記載の組成物。
【請求項１８】
網膜の光受容体細胞が変性されているか、または変性されかつ死滅された、失明または盲目に罹患している被験体の網膜神経細胞に対する光感受性を回復するための組成物であって、該組成物は、該神経細胞中で発現可能な光ゲートチャネルロドプシンまたは光駆動性イオンポンプロドプシンをコードする核酸ベクターを含み、
該ベクターはロドプシンをコードするオープンリーディングフレーム、およびそれに対して作動可能に連結されたプロモーター配列、および必要に応じて転写調節配列を含み、
該組成物は、該被験体の網膜に送達され、そして該ベクターが該神経細胞中で発現されて、該ロドプシンの発現が該神経細胞を光感受性にさせ、これによって該網膜に対する光感受性の回復がされるものであることを特徴とする、組成物。
【請求項１９】
前記ロドプシンが、Ｃｈｏｐ２、またはその生物学的に活性なフラグメントまたはその保存的なアミノ酸置換改変体である、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】

前記ベクターがｒＡＡＶウイルスベクターである、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２１】
前記プロモーターが構成的プロモーターである、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２２】
前記構成的なプロモーターが、ハイブリッドＣＡＧプロモーターである、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
前記プロモーターがハイブリッドＣＡＧプロモーターである、請求項１９に記載の組成物。
【請求項２４】
前記構成的なプロモーターがＣＭＶプロモーターである、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２５】
前記プロモーターが誘導性プロモーターまたは細胞型特異的プロモーターである、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２６】
前記細胞型特異的プロモーターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーター、Ｐｃｐ２（Ｌ７）プロモーターまたはニューロキニン－３（ＮＫ－３）プロモーターからなる群より選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記プロモーターが、ｍＧｌｕ６プロモーターであり、かつプロモーター配列の配列番号７の一部である、請求項２６に記載の組成物。
【請求項２８】
前記網膜神経細胞が、ＯＮ型の網膜神経節細胞、ＯＦＦ型の網膜神経節細胞、網膜桿状体双極細胞、ＡＩＩアマクリン細胞、ＯＮ型網膜錐体双極細胞またはＯＦＦ型網膜錐体双極細胞である、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２９】
前記ベクターが、ＯＮ型神経節細胞および／またはＯＮ型双極細胞に対して標的され、かつそこで発現される、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
前記ベクターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーターを含む、請求項２９に記載の組成物。
【請求項３１】
前記ｍＧｌｕＲ６プロモーターが、プロモーター配列の配列番号７の一部である、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３２】
前記プロモーターがＮＫ－３プロモーターであり、かつ前記ベクターがＯＦＦの錐体双極細胞に標的される、請求項２６に記載の組成物。
【請求項３３】
前記光感受性の回復が、前記被験体における視覚の回復を生じる、請求項１８～３２のいずれかに記載の組成物。
【請求項３４】
前記視覚が、以下の方法：
（ｉ）光刺激に対する露出後の前記被験体による光検出応答
（ｉｉ）光刺激に対する露出後の前記被験体による光投射応答；
（ｉｉｉ）光対暗のパターン化視覚刺激の被験体による光分解能；
（ｉｖ）光フラッシュ刺激因子またはパターンの視覚刺激に対する視覚皮質の応答の電気的記録、
の１つ以上によって測定されることを特徴とする、請求項３３に記載の組成物。
【請求項３５】
前記失明または盲目が、変性疾患の結果である、請求項１８～３４のいずれかに記載の組成物。

【請求項３６】
前記疾患が、網膜色素変性症または加齢性黄斑変性症である、請求項３５に記載の組成物。
【請求項３７】
前記被験体がまた、前記ベクターの送達の前、同時、または後に視力補綴物を提供されることを特徴とする、請求項１８～３４のいずれかに記載の組成物。
【請求項３８】
前記視力補綴物が、網膜インプラント、皮質インプラント、外側膝状核インプラント、または視覚神経インプラントである、請求項３７に記載の組成物。
【請求項３９】
前記被験体の視覚応答が、１つ以上の視覚刺激を用いる処置に供されることを特徴とする、請求項１８～３４のいずれかに記載の組成物。
【請求項４０】
前記被験体の視覚応答が、１つ以上の視覚刺激を用いる訓練に供されることを特徴とする、請求項３８に記載の組成物。
【請求項４１】
前記訓練が、以下の方法：
（ａ）（ｉ）変動するレベルの光刺激および／もしくはパターン刺激、ならびに／または（ｉｉ）共通の光源もしくは対象物由来の環境的刺激、を認識するように被験体を訓練することによって特徴付けられる習慣性訓練と；
（ｂ）視覚的に局所の物体を検出し、かつ訓練なしよりも有効にとりわけ該対象物を動かすために該被験体を訓練することによって特徴付けられる方向付けおよび移動度の訓練、
のうちの１つ以上によって達成されるものであることを特徴とする、請求項３９または４０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】００３７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３７】
前述の方法を使用する場合、この被験体の視覚応答は、１つ以上の視覚刺激を用いる訓練に供されてもよい。この訓練は好ましくは、以下の方法：
（ａ）（ｉ）光刺激および／もしくはパターン刺激のレベルを変更すること、ならびに／または（ｉｉ）共通の光源もしくは対象物由来の環境的刺激、を認識するように被験体を訓練することによって特徴付けられる習慣性訓練と；
（ｂ）視覚的に局所の物体を検出し、かつ訓練なしよりも有効にとりわけこの物体を動かすためにこの被験体を訓練することによって特徴付けられる方向付けおよび移動度の訓練、
のうちの１つ以上によって達成される。
本発明はまた、以下の項目を提供する。
（項目１）
網膜に対する光感受性を回復する方法であって：
（ａ）網膜神経細胞に対して、該神経細胞中で発現可能な光ゲートチャネルロドプシンまたは光駆動性イオンポンプロドプシンをコードする核酸発現ベクターを送達する工程であって、
該ベクターは該ロドプシンをコードするオープンリーディングフレーム、およびそれに対して作動可能に連結されたプロモーター配列、および必要に応じて転写調節配列を含む工程と、

（ｂ）該神経細胞中で該ベクターを発現する工程と、
を包含し、
これによって、光感受性を回復する、方法。
（項目２）
上記ロドプシンが、配列番号６を有するチャネルロドプシン－２（Ｃｈｏｐ２）、またはその生物学的に活性なフラグメント、好ましくは配列番号３、またはその保存的なアミノ酸置換改変体である、項目１に記載の方法。
（項目３）
上記ベクターがｒＡＡＶウイルスベクターである、項目１に記載の方法。
（項目４）
上記プロモーターが構成的プロモーターである、項目１に記載の方法。
（項目５）
上記構成的なプロモーターが、ハイブリッドＣＭＶエンハンサー／ニワトリβアクチンプロモーター（ＣＡＧ）である、項目４に記載の方法。
（項目６）
上記プロモーターがハイブリッドＣＡＧである、項目２に記載の方法。
（項目７）
上記構成的なプロモーターがＣＭＶプロモーターである、項目４に記載の方法。
（項目８）
上記プロモーターが誘導性プロモーターおよび／または細胞型特異的プロモーターである、項目１に記載の方法。
（項目９）
上記細胞型特異的プロモーターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーター、Ｐｃｐ２（Ｌ７）プロモーターまたはニューロキニン－３（ＮＫ－３）プロモーターからなる群より選択される、項目８に記載の方法。
（項目１０）
上記プロモーターが、ｍＧｌｕ６プロモーターであり、かつプロモーター配列の配列番号７の一部である、項目９に記載の方法。
（項目１１）
上記ベクターが、ハイブリッドＣＭＶエンハンサー／ニワトリβ－アクチン（ＣＡＧ）プロモーター、ウッドチャック転写後調節エレメント（ＷＰＲＥ）、およびヒトまたはウシ成長ホルモンポリアデニル化配列を備える、項目１に記載の方法。
（項目１２）
上記ベクターが、ＣＡＧプロモーター、ウッドチャック転写後調節エレメント（ＷＰＲＥ）、およびヒトまたはウシ成長ホルモンポリアデニル化配列を備える、項目２に記載の方法。
（項目１３）
上記網膜神経細胞が、ＯＮ型およびＯＦＦ型の網膜神経節細胞、網膜桿状体双極細胞、ＡＩＩアマクリン細胞ならびにＯＮおよびＯＦＦの網膜錐体双極細胞から選択される、項目１に記載の方法。
（項目１４）
上記ベクターが、ＯＮ型神経節細胞および／またはＯＮ型双極細胞に対して標的され、かつそこで発現される、項目１３に記載の方法。
（項目１５）
上記ベクターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーターを含む、項目１４に記載の方法。
（項目１６）
上記ｍＧｌｕＲ６プロモーターが、プロモーター配列の配列番号７の一部である、項目１５に記載の方法。
（項目１７）
上記プロモーターがＮＫ－３プロモーターであり、かつ上記ベクターがＯＦＦの錐体双

極細胞に標的される、項目９に記載の方法。
（項目１８）
網膜の光受容体細胞が変性されているか、または変性されかつ死滅された、失明または盲目に罹患している被験体の網膜神経細胞に対する光感受性を回復する方法であって：
（ａ）該被験体の網膜に対して、該神経細胞中で発現可能な光ゲートチャネルロドプシンまたは光駆動性イオンポンプロドプシンをコードする核酸ベクターを送達する工程であって、
該ベクターはロドプシンをコードするオープンリーディングフレーム、およびそれに対して作動可能に連結されたプロモーター配列、および必要に応じて転写調節配列を含む工程と、
（ｂ）該神経細胞中で該ベクターを発現する工程と、
を包含し、
該ロドプシンの発現が該神経細胞を光感受性にさせ、これによって該網膜に対する光感受性の回復がされる、方法。
（項目１９）
上記ロドプシンが、Ｃｈｏｐ２、またはその生物学的に活性なフラグメントまたはその保存的なアミノ酸置換改変体である、項目１８に記載の方法。
（項目２０）
上記ベクターがｒＡＡＶウイルスベクターである、項目１８に記載の方法。
（項目２１）
上記プロモーターが構成的プロモーターである、項目１８に記載の方法。
（項目２２）
上記構成的なプロモーターが、ハイブリッドＣＡＧプロモーターである、項目２１に記載の方法。
（項目２３）
上記プロモーターがハイブリッドＣＡＧプロモーターである、項目１９に記載の方法。
（項目２４）
上記構成的なプロモーターがＣＭＶプロモーターである、項目２１に記載の方法。
（項目２５）
上記プロモーターが誘導性プロモーターまたは細胞型特異的プロモーターである、項目１８に記載の方法。
（項目２６）
上記細胞型特異的プロモーターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーター、Ｐｃｐ２（Ｌ７）プロモーターまたはニューロキニン－３（ＮＫ－３）プロモーターからなる群より選択される、項目２５に記載の方法。
（項目２７）
上記プロモーターが、ｍＧｌｕ６プロモーターであり、かつプロモーター配列の配列番号７の一部である、項目２６に記載の方法。
（項目２８）
上記網膜神経細胞が、ＯＮ型の網膜神経節細胞、ＯＦＦ型の網膜神経節細胞、網膜桿状体双極細胞、ＡＩＩアマクリン細胞、ＯＮ型網膜錐体双極細胞またはＯＦＦ型網膜錐体双極細胞である、項目１８に記載の方法。
（項目２９）
上記ベクターが、ＯＮ型神経節細胞および／またはＯＮ型双極細胞に対して標的され、かつそこで発現される、項目２８に記載の方法。
（項目３０）
上記ベクターが、ｍＧｌｕＲ６プロモーターを含む、項目２９に記載の方法。
（項目３１）
上記ｍＧｌｕＲ６プロモーターが、プロモーター配列の配列番号７の一部である、項目３０に記載の方法。

（項目３２）
上記プロモーターがＮＫ－３プロモーターであり、かつ上記ベクターがＯＦＦの錐体双極細胞に標的される、項目２６に記載の方法。
（項目３３）
上記光感受性の回復が、上記被験体における視覚の回復を生じる、項目１８～３２のいずれかに記載の方法。
（項目３４）
上記視覚が、以下の方法：
（ｉ）光刺激に対する露出後の上記被験体による光検出応答
（ｉｉ）光刺激に対する露出後の上記被験体による光投射応答；
（ｉｉｉ）光対暗のパターン化視覚刺激の被験体による光分解能；
（ｉｖ）光フラッシュ刺激因子またはパターンの視覚刺激に対する視覚皮質の応答の電気的記録、
の１つ以上によって測定される、項目３３に記載の方法。
（項目３５）
上記失明または盲目が、変性疾患の結果である、項目１８～３４のいずれかに記載の方法。
（項目３６）
上記疾患が、網膜色素変性症または加齢性黄斑変性症である、項目３５に記載の方法。
（項目３７）
上記被験体がまた、上記ベクターの送達の前、同時、または後に視力補綴物を提供される、項目１８～３４のいずれかに記載の方法。
（項目３８）
上記視力補綴物が、網膜インプラント、皮質インプラント、外側膝状核インプラント、または視覚神経インプラントである、項目３７に記載の方法。
（項目３９）
上記被験体の視覚応答が、１つ以上の視覚刺激を用いる処置に供される、項目１８～３４のいずれかに記載の方法。
（項目４０）
上記被験体の視覚応答が、１つ以上の視覚刺激を用いる訓練に供される、項目３８に記載の方法。
（項目４１）
上記訓練が、以下の方法：
（ａ）（ｉ）変動するレベルの光刺激および／もしくはパターン刺激、ならびに／または（ｉｉ）共通の光源もしくは対象物由来の環境的刺激、を認識するように被験体を訓練することによって特徴付けられる習慣性訓練と；
（ｂ）視覚的に局所の物体を検出し、かつ訓練なしよりも有効にとりわけ該対象物を動かすために該被験体を訓練することによって特徴付けられる方向付けおよび移動度の訓練、
のうちの１つ以上によって達成される、項目３９または４０に記載の方法。