

【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7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-518265(P2020-518265A)
 【公表日】令和2年6月25日(2020.6.25)
 【年通号数】公開・登録公報2020-025
 【出願番号】特願2019-560380(P2019-560380)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/86 (2006.01)
 C 1 2 N 15/113 (2010.01)
 C 0 7 K 14/03 (2006.01)
 C 1 2 N 7/01 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/86 Z N A Z
 C 1 2 N 15/113 Z
 C 0 7 K 14/03
 C 1 2 N 7/01
 C 1 2 N 5/10
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月6日(2021.5.6)

【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】

複製モジュレータータンパク質をコードする遺伝子を含む狂犬病ウイルスベクターゲノムであって、複製モジュレータータンパク質が、ウイルスゲノムの複製に必要なウイルスタンパク質部分を含み、複製モジュレータータンパク質が、デグロンを提示する標的化されている構成とデグロンを提示しない標的化されていない構成とをとることができ、ウイルスタンパク質部分が、N(核タンパク質)タンパク質である、狂犬病ウイルスベクターゲノム。

【請求項2】

ベクターゲノムによってコードされた複製モジュレータータンパク質が、ウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含む抑制モジュレーターであり、レギュレーター部分が、デグロンを含むまたはデグロンからなり、

所望により、レギュレーター部分が、コグネート活性化剤と接触すると、標的化されていない構成へと切換え可能である、

さらに所望により、活性化剤が、レギュレーター部分をウイルスタンパク質部分から切断する、好ましくは、活性化剤がプロテアーゼである、
請求項 1 に記載のベクターゲノム。

【請求項 3】

ベクターゲノムによってコードされた複製モジュレータータンパク質が、コグネート抑制剤と接触すると、デグロンを提示する標的化されている構成へと切換え可能である、抑制可能モジュレータータンパク質であり、

所望により、複製モジュレータータンパク質が、ウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含み、抑制剤が、レギュレーター部分をモジュレータータンパク質から切断して、デグロンを創出するまたは露わにする、好ましくは、抑制剤がプロテアーゼである、

請求項 1 に記載のベクターゲノム。

【請求項 4】

レギュレーター部分が、ウイルスタンパク質部分とデグロンとの間に位置する、プロテアーゼの切断部位を含み、

所望により、

プロテアーゼが、ベクターゲノムによってコードされたその他のどのタンパク質にも作用しない；および/または

プロテアーゼが、ウイルスポテアーゼ、第 X a 因子、エンテロキナーゼ、またはトロンピンである、

請求項 2 または 3 に記載のベクターゲノム。

【請求項 5】

(a) デグロンが P E S T 配列である；ならびに/あるいは

(b) モジュレータータンパク質が、第 1 の N 末端残基を含み、第 1 の N 末端残基より高い安定性を付与する第 2 の N 末端残基を露出するようにコグネートプロテアーゼによって切断可能である；

所望により

活性化剤がベクターゲノムによってコードされ、薬剤の発現または機能が誘導性である；または、

活性化剤が、レギュレーター部分のためのリガンドである、好ましくは、デグロンが D - F K B P 配列であり、活性化剤がそのためのリガンドである、

請求項 2 に記載のベクターゲノム。

【請求項 6】

モジュレータータンパク質が、第 1 の N 末端残基を含み、第 1 の N 末端残基より低い安定性を付与する第 2 の N 末端残基を露出するようにプロテアーゼによって切断可能である；

所望により、複製モジュレータータンパク質がウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含み、抑制剤がレギュレーター部分のためのリガンドであり、レギュレーター部分および抑制剤が誘導性デグロンシステムの成分である；好ましくは、レギュレーター部分が H a l o T a g 配列、L I D - F K B P 配列、またはオーキシン誘導デグロン配列を含み、抑制剤がそのためのリガンドである；

さらに所望により、抑制剤がベクターゲノムによってコードされ、該薬剤の発現または機能が誘導性である、

請求項 3 に記載のベクターゲノム。

【請求項 7】

(a) ゲノムが、P タンパク質、M タンパク質、および/または L タンパク質をコードする遺伝子をさらに含む；

(b) ゲノムが、エンベロープタンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、所望によ

り、エンベロープタンパク質が、モノネガウイルスベクターに天然に存在するものである、または、エンベロープタンパク質が、シュードタイプ化エンベロープタンパク質である

あるいは、

(c) ベクターゲノムが、エンベロープタンパク質をコードしていない、

請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

【請求項 8】

ベクターゲノムが、1つまたは複数の異種遺伝子をさらに含み；

所望により、異種遺伝子が、マーカータンパク質、免疫応答を引き起こす対象とすることが望ましいタンパク質、リコンビナーゼ、ヌクレアーゼ、ガイドRNA (gRNA) 分子、修復鋳型RNA、または遺伝子発現の核酸モジュレーターをコードする、好ましくは、ヌクレアーゼが、RNA誘導型エンドヌクレアーゼである；そして、

さらに所望により、ガイドRNA (gRNA) 分子および/または修復鋳型RNAをコードする異種遺伝子をさらに含む、

請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

【請求項 9】

1つまたは複数のウイルスタンパク質とともに請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のベクターゲノムを含むリボ核タンパク質複合体。

【請求項 10】

(a) N、P、およびLタンパク質とともにベクターゲノムを含む；

および/または

(b) 標的細胞の細胞質に導入されると転写を開始することができる機能性ウイルスヌクレオカプシドである、

請求項 9 に記載のリボ核タンパク質複合体。

【請求項 11】

請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のウイルスベクターゲノムを含む狂犬病ウイルスベクタービリオン。

【請求項 12】

狂犬病ウイルスエンベロープタンパク質を含む、または、シュードタイプ化エンベロープタンパク質を含む、

請求項 11 に記載のベクタービリオン。

【請求項 13】

医学的処置の方法において使用される、請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のベクターゲノム、請求項 9 または 10 に記載のリボ核タンパク質複合体、あるいは請求項 11 または 12 のいずれか一項に記載のベクタービリオン。

【請求項 14】

免疫賦活剤として使用される、請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のベクターゲノム、請求項 9 または 10 に記載のリボ核タンパク質複合体、あるいは請求項 11 または 12 に記載のベクタービリオン。

【請求項 15】

請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のウイルスベクターゲノムをコードするプラス鎖核酸分子。

【請求項 16】

請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のベクターゲノムをコードする核酸構築物を含み、請求項 11 または 12 に記載のビリオンを産生することができる、パッケージング細胞。

【請求項 17】

標的細胞を、請求項 9 または 10 に記載のリボ核タンパク質複合体または請求項 11 または 12 に記載のビリオンと接触させるステップを含む、標的細胞への遺伝子送達の方法。

【請求項 18】

ベクターが抑制モジュレータータンパク質をコードし、方法が、細胞をコグネート活性化剤と接触させるステップを含む、好ましくは、活性化剤がタンパク質であり、方法が、活性化剤が標的細胞において発現されるように、活性化剤をコードする遺伝子を含む核酸を標的細胞へ導入するステップを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質をコードし、方法が、細胞をコグネート抑制剤と接触させるステップを含む、好ましくは、抑制剤がタンパク質であり、方法が、抑制剤が標的細胞において発現されるように、抑制剤をコードする遺伝子を含む核酸を標的細胞へ導入するステップを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

薬剤の発現および/または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において薬剤の発現および/または機能を誘導するステップを含む、請求項 18 または 19 に記載の方法。

【請求項 21】

(i) ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質および活性化剤をコードしており、活性化剤の発現または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において活性化剤の発現および/または機能を誘導するステップを含み、所望により、標的細胞をコグネートインデューサーと接触させるステップを含む、あるいは

(ii) ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質および抑制剤をコードしており、抑制剤の発現または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において抑制剤の発現および/または機能を誘導するステップを含み、所望により、標的細胞をコグネートインデューサーと接触させるステップを含む、

請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】

ベクターゲノムがエンベロープタンパク質をコードする遺伝子を含んでおらず、方法が、エンベロープタンパク質をコードする遺伝子を含む核酸構築物を標的細胞へ導入するステップを含む；および/または、

標的細胞が神経細胞である、

請求項 17 - 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のベクターゲノム、請求項 9 または 10 に記載のリボ核タンパク質複合体、あるいは請求項 11 または 12 に記載のピリオン、ならびに (a) コグネート活性化もしくは抑制剤またはコグネート活性化もしくは抑制剤をコードする核酸、および/または (b) エンベロープタンパク質をコードする核酸を含むキット。

【請求項 24】

請求項 9 または 10 に記載のリボ核タンパク質複合体、あるいは請求項 11 または 12 に記載のピリオンを含み、所望により賦形剤または担体と混合されている組成物であって；さらに所望により、医薬組成物であり、担体が薬学的に許容される担体である、前記組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0221

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0221】

本発明の側面

以下の番号付けされた条項は、本明細書において開示した創意に富む技術的特徴の広範囲の組合せについての記述を含む。

1. 複製モジュレータータンパク質をコードする遺伝子を含むモノネガウイルスベクターゲノムであって、複製モジュレータータンパク質が、ウイルスゲノムの複製のために必要なモノネガウイルスタンパク質部分を含み、複製モジュレータータンパク質が、デグロン

を提示する標的化されている構成とデグロンを提示しない標的化されていない構成とをとることができる、モノネガウイルスベクターゲノム。

2. ベクターゲノムによってコードされた複製モジュレータータンパク質が、ウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含む抑制モジュレーターであり、レギュレーター部分が、デグロンを含むまたはデグロンからなる、条項1に記載のベクターゲノム。

3. レギュレーター部分が、コグネート活性化剤と接触すると、標的化されていない構成へと切換え可能である、条項2に記載のベクターゲノム。

4. 活性化剤が、レギュレーター部分をウイルスタンパク質部分から切断する、条項3に記載のベクターゲノム。

5. 活性化剤がプロテアーゼである、条項4に記載のベクターゲノム。

6. レギュレーター部分が、ウイルスタンパク質部分とデグロンとの間に位置する、プロテアーゼの切断部位を含む、条項5に記載のベクターゲノム。

7. プロテアーゼが、ベクターゲノムによってコードされたその他のどのタンパク質にも作用しない、条項5または条項6に記載のベクターゲノム。

8. プロテアーゼが、ウイルスプロテアーゼ、第Xa因子、エンテロキナーゼ、またはトロンピンである、条項5から7のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

9. デグロンがPEST配列である、条項2から8のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

10. モジュレータータンパク質が、第1のN末端残基を含み、第1のN末端残基より高い安定性を付与する第2のN末端残基を露出するようにコグネートプロテアーゼによって切断可能である、条項2から9のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

11. 活性化剤がベクターゲノムによってコードされ、薬剤の発現または機能が誘導性である、条項3から10のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

12. 活性化剤が、レギュレーター部分のためのリガンドである、条項3に記載のベクターゲノム。

13. デグロンがDD-FKBP配列であり、活性化剤がそのためのリガンドである、条項12に記載のベクターゲノム。

14. ベクターゲノムによってコードされた複製モジュレータータンパク質が、コグネート抑制剤と接触すると、デグロンを提示する標的化されている構成へと切換え可能である、抑制可能モジュレータータンパク質である、条項1に記載のベクターゲノム。

15. 複製モジュレータータンパク質が、ウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含み、抑制剤が、レギュレーター部分をモジュレータータンパク質から切断して、デグロンを創出するまたは露わにする、条項14に記載のベクターゲノム。

16. 活性化剤がプロテアーゼである、条項15に記載のベクターゲノム。

17. レギュレーター部分が、ウイルスタンパク質部分とデグロンとの間に位置する、プロテアーゼのための切断部位を含む、条項14に記載のベクターゲノム。

18. プロテアーゼが、ベクターゲノムによってコードされたその他のどのタンパク質にも作用しない、条項14または条項15に記載のベクターゲノム。

19. プロテアーゼが、ウイルスプロテアーゼ、第Xa因子、エンテロキナーゼ、またはトロンピンである、条項16から18のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

20. モジュレータータンパク質が、第1のN末端残基を含み、第1のN末端残基より低い安定性を付与する第2のN末端残基を露出するようにプロテアーゼによって切断可能である、条項16から19のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

21. 複製モジュレータータンパク質がウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含み、抑制剤がレギュレーター部分のためのリガンドであり、レギュレーター部分および抑制剤が誘導性デグロンシステムの成分である、条項14に記載のベクターゲノム。

22. レギュレーター部分がHalotag配列を含み、抑制剤がそのためのリガンドである、条項21に記載のベクターゲノム。

23. レギュレーター部分がLID-FKBP配列を含み、抑制剤がそのためのリガンドである、条項21に記載のベクターゲノム。

24. レギュレーター部分がオーキシン誘導デグロン配列を含み、抑制剤がそのためのリガンドである、条項21に記載のベクターゲノム。
25. 抑制剤がベクターゲノムによってコードされ、該薬剤の発現または機能が誘導性である、条項14から24のいずれか一項に記載のベクターゲノム。
26. ラブドウイルスベクターゲノムである、条項1から25のいずれか一項に記載のベクターゲノム。
27. ベクターゲノムが、リッサウイルスベクターゲノムまたはベジクロウイルスベクターゲノムである、条項26に記載のベクターゲノム。
28. リッサウイルスベクターゲノムが狂犬病ウイルスベクターゲノムであり、またはベジクロウイルスベクターゲノムが水疱性口内炎ウイルスベクターゲノムである、条項27に記載のベクターゲノム。
29. 複製モジュレーターのウイルスタンパク質部分が、モノネガウイルスN(核タンパク質)タンパク質を含むまたはモノネガウイルスN(核タンパク質)タンパク質からなる、条項1から28のいずれか一項に記載のベクターゲノム。
30. ゲノムが、Pタンパク質、Mタンパク質、および/またはLタンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、条項29に記載のベクターゲノム。
31. ゲノムが、エンベロープタンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、条項1から30のいずれか一項に記載のベクターゲノム。
32. エンベロープタンパク質が、モノネガウイルスベクターに天然に存在するものである、条項31に記載のベクターゲノム。
33. エンベロープタンパク質が、シュードタイプ化エンベロープタンパク質である、条項31に記載のベクターゲノム。
34. ベクターゲノムが、エンベロープタンパク質をコードしていない、条項1から30のいずれか一項に記載のベクターゲノム。
35. ベクターゲノムが、1つまたは複数の異種遺伝子をさらに含む、条項1から34のいずれか一項に記載のベクターゲノム。
36. 異種遺伝子が、マーカートンパク質、免疫応答を引き起こす対象とすることが望ましいタンパク質、リコンビナーゼ、ヌクレアーゼ、ガイドRNA(gRNA)分子、修復鋳型RNA、または遺伝子発現の核酸モジュレーターをコードする、条項35に記載のベクターゲノム。
37. ヌクレアーゼが、RNA誘導型エンドヌクレアーゼである、条項36に記載のベクターゲノム。
38. RNA誘導型エンドヌクレアーゼとガイドRNA(gRNA)分子および/または修復鋳型RNAとをコードする異種遺伝子を含む、条項37に記載のベクターゲノム。
39. 1つまたは複数のウイルスタンパク質とともに条項1から38のいずれか一項に記載のベクターゲノムを含むリボ核タンパク質複合体。
40. N、P、およびLタンパク質とともにベクターゲノムを含む、条項39に記載のリボ核タンパク質複合体。
41. 標的細胞の細胞質に導入されると転写を開始することができる機能性ウイルスヌクレオカプシドである、条項39または条項40に記載のリボ核タンパク質複合体。
42. 条項1から38のいずれか一項に記載のモノネガウイルスベクターゲノムを含む、モノネガウイルスベクターピリオン。
43. 天然のモノネガウイルスエンベロープタンパク質を含む、条項42に記載のベクターゲノム。
44. シュードタイプ化エンベロープタンパク質を含む、条項42に記載のベクターピリオン。
45. 医学的処置の方法において使用される、条項1から38のいずれか一項に記載のベクターゲノム、条項39から41のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体、または条項42から44のいずれか一項に記載のベクターピリオン。
46. 免疫賦活剤として使用される、条項1から38のいずれか一項に記載のベクターゲ

ノム、条項 39 から 41 のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体、または条項 42 から 44 のいずれか一項に記載のベクターピリオン。

47. 条項 1 から 38 のいずれか一項に記載のウイルスベクターゲノムをコードするプラス鎖核酸分子。

48. 条項 1 から 38 のいずれか一項に記載のベクターゲノムをコードする核酸構築物を含み、条項 42 から 44 のいずれか一項に記載のピリオン産生することができる、パッケージング細胞。

49. 標的細胞を、条項 39 から 41 のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体または条項 42 から 44 のいずれか一項に記載のピリオンと接触させるステップを含む、標的細胞への遺伝子送達の方法。

50. ベクターが抑制モジュレータータンパク質をコードし、方法が、細胞をコグネート活性化剤と接触させるステップを含む、条項 49 に記載の方法。

51. 活性化剤がタンパク質であり、方法が、活性化剤が標的細胞において発現されるように、活性化剤をコードする遺伝子を含む核酸を標的細胞へ導入するステップを含む、条項 50 に記載の方法。

52. ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質をコードし、方法が、細胞をコグネート抑制剤と接触させるステップを含む、条項 49 に記載の方法。

53. 抑制剤がタンパク質であり、方法が、抑制剤が標的細胞において発現されるように、抑制剤をコードする遺伝子を含む核酸を標的細胞へ導入するステップを含む、条項 52 に記載の方法。

54. 薬剤の発現および/または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において薬剤の発現および/または機能を誘導するステップを含む、条項 50 から 53 のいずれか一項に記載の方法。

55. (i) ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質および活性化剤をコードしており、活性化剤の発現または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において活性化剤の発現および/または機能を誘導するステップを含む、または

(ii) ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質および抑制剤をコードしており、抑制剤の発現または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において抑制剤の発現および/または機能を誘導するステップを含む、

条項 49 に記載の方法。

56. 標的細胞をコグネートインデューサーと接触させるステップを含む、条項 55 に記載の方法。

57. ベクターゲノムがエンベロープタンパク質をコードする遺伝子を含んでおらず、方法が、エンベロープタンパク質をコードする遺伝子を含む核酸構築物を標的細胞へ導入するステップを含む、条項 49 から 56 のいずれか一項に記載の方法。

58. 標的細胞が神経細胞である、条項 49 から 57 のいずれか一項に記載の方法。

59. 条項 1 から 38 のいずれか一項に記載のベクターゲノム、条項 39 から 41 のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体、または条項 42 から 44 のいずれか一項に記載のピリオン、ならびに (a) コグネート活性化もしくは抑制剤またはコグネート活性化もしくは抑制剤をコードする核酸、および/または (b) エンベロープタンパク質をコードする核酸を含むキット。

60. 条項 39 から 41 のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体または条項 42 から 44 のいずれか一項に記載のピリオンを含み、所望により賦形剤または担体と混合されている組成物。

61. 組成物が医薬組成物であり、担体が薬学的に許容される担体である、条項 60 に記載の組成物。

非限定的に本発明は以下の態様を含む。

[態様 1]

複製モジュレータータンパク質をコードする遺伝子を含む狂犬病ウイルスベクターゲノムであって、複製モジュレータータンパク質が、ウイルスゲノムの複製に必要なウイルス

タンパク質部分を含み、複製モジュレータータンパク質が、デグロンを提示する標的化されている構成とデグロンを提示しない標的化されていない構成とをとることができ、ウイルスタンパク質部分が、N（核タンパク質）タンパク質である、狂犬病ウイルスベクターゲノム。

[態様 2]

ベクターゲノムによってコードされた複製モジュレータータンパク質が、ウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含む抑制モジュレーターであり、レギュレーター部分が、デグロンを含むまたはデグロンからなる、態様 1 に記載のベクターゲノム。

[態様 3]

レギュレーター部分が、コグネート活性化剤と接触すると、標的化されていない構成へと切換え可能である、態様 2 に記載のベクターゲノム。

[態様 4]

活性化剤が、レギュレーター部分をウイルスタンパク質部分から切断する、態様 3 に記載のベクターゲノム。

[態様 5]

活性化剤がプロテアーゼである、態様 4 に記載のベクターゲノム。

[態様 6]

レギュレーター部分が、ウイルスタンパク質部分とデグロンとの間に位置する、プロテアーゼの切断部位を含む、態様 5 に記載のベクターゲノム。

[態様 7]

プロテアーゼが、ベクターゲノムによってコードされたその他のどのタンパク質にも作用しない、態様 5 または態様 6 に記載のベクターゲノム。

[態様 8]

プロテアーゼが、ウイルスプロテアーゼ、第 X a 因子、エンテロキナーゼ、またはトロンピンである、態様 5 から 7 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 9]

デグロンが P E S T 配列である、態様 2 から 8 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 1 0]

モジュレータータンパク質が、第 1 の N 末端残基を含み、第 1 の N 末端残基より高い安定性を付与する第 2 の N 末端残基を露出するようにコグネートプロテアーゼによって切断可能である、態様 2 から 9 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 1 1]

活性化剤がベクターゲノムによってコードされ、薬剤の発現または機能が誘導性である、態様 3 から 1 0 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 1 2]

活性化剤が、レギュレーター部分のためのリガンドである、態様 3 に記載のベクターゲノム。

[態様 1 3]

デグロンが D D - F K B P 配列であり、活性化剤がそのためのリガンドである、態様 1 2 に記載のベクターゲノム。

[態様 1 4]

ベクターゲノムによってコードされた複製モジュレータータンパク質が、コグネート抑制剤と接触すると、デグロンを提示する標的化されている構成へ切換え可能である、抑制可能モジュレータータンパク質である、態様 1 に記載のベクターゲノム。

[態様 1 5]

複製モジュレータータンパク質が、ウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含み、抑制剤が、レギュレーター部分をモジュレータータンパク質から切断して、デグロンを創出するまたは露わにする、態様 1 4 に記載のベクターゲノム。

[態様 1 6]

活性化剤がプロテアーゼである、態様 15 に記載のベクターゲノム。

[態様 17]

レギュレーター部分が、ウイルスタンパク質部分とデグロンとの間に位置する、プロテアーゼのための切断部位を含む、態様 14 に記載のベクターゲノム。

[態様 18]

プロテアーゼが、ベクターゲノムによってコードされたその他のどのタンパク質にも作用しない、態様 14 または態様 15 に記載のベクターゲノム。

[態様 19]

プロテアーゼが、ウイルスプロテアーゼ、第 X a 因子、エンテロキナーゼ、またはトロンピンである、態様 16 から 18 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 20]

モジュレータータンパク質が、第 1 の N 末端残基を含み、第 1 の N 末端残基より低い安定性を付与する第 2 の N 末端残基を露出するようにプロテアーゼによって切断可能である、態様 16 から 19 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 21]

複製モジュレータータンパク質がウイルスタンパク質部分およびレギュレーター部分を含み、抑制剤がレギュレーター部分のためのリガンドであり、レギュレーター部分および抑制剤が誘導性デグロンシステムの成分である、態様 14 に記載のベクターゲノム。

[態様 22]

レギュレーター部分が H a l o T a g 配列を含み、抑制剤がそのためのリガンドである、態様 21 に記載のベクターゲノム。

[態様 23]

レギュレーター部分が L I D - F K B P 配列を含み、抑制剤がそのためのリガンドである、態様 21 に記載のベクターゲノム。

[態様 24]

レギュレーター部分がオーキシン誘導デグロン配列を含み、抑制剤がそのためのリガンドである、態様 21 に記載のベクターゲノム。

[態様 25]

抑制剤がベクターゲノムによってコードされ、該薬剤の発現または機能が誘導性である、態様 14 から 24 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 26]

ゲノムが、P タンパク質、M タンパク質、および/または L タンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、態様 1 から 25 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 27]

ゲノムが、エンベロープタンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、態様 1 から 26 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 28]

エンベロープタンパク質が、モノネガウイルスベクターに天然に存在するものである、態様 27 に記載のベクターゲノム。

[態様 29]

エンベロープタンパク質が、シュードタイプ化エンベロープタンパク質である、態様 27 に記載のベクターゲノム。

[態様 30]

ベクターゲノムが、エンベロープタンパク質をコードしていない、態様 1 から 26 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 31]

ベクターゲノムが、1 つまたは複数の異種遺伝子をさらに含む、態様 1 から 30 のいずれか一項に記載のベクターゲノム。

[態様 32]

異種遺伝子が、マーカータンパク質、免疫応答を引き起こす対象とすることが望ましい

タンパク質、リコンビナーゼ、ヌクレアーゼ、ガイドRNA (gRNA) 分子、修復鋳型RNA、または遺伝子発現の核酸モジュレーターをコードする、態様35に記載のベクターゲノム。

[態様33]

ヌクレアーゼが、RNA誘導型エンドヌクレアーゼである、態様32に記載のベクターゲノム。

[態様34]

ガイドRNA (gRNA) 分子および/または修復鋳型RNAをコードする異種遺伝子をさらに含む、態様33に記載のベクターゲノム。

[態様35]

1つまたは複数のウイルスタンパク質とともに態様1から34のいずれか一項に記載のベクターゲノムを含むリボ核タンパク質複合体。

[態様36]

N、P、およびLタンパク質とともにベクターゲノムを含む、態様35に記載のリボ核タンパク質複合体。

[態様37]

標的細胞の細胞質に導入されると転写を開始することができる機能性ウイルスヌクレオカプシドである、態様35または態様36に記載のリボ核タンパク質複合体。

[態様38]

態様1から38のいずれか一項に記載のウイルスベクターゲノムを含む狂犬病ウイルスベクタービリオン。

[態様39]

狂犬病ウイルスエンベロープタンパク質を含む、態様38に記載のベクタービリオン。

[態様40]

シュドタイプ化エンベロープタンパク質を含む、態様38に記載のベクタービリオン。

[態様41]

医学的処置の方法において使用される、態様1から34のいずれか一項に記載のベクターゲノム、態様35から37のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体、または態様38から40のいずれか一項に記載のベクタービリオン。

[態様42]

免疫賦活剤として使用される、態様1から34のいずれか一項に記載のベクターゲノム、態様35から37のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体、または態様38から40のいずれか一項に記載のベクタービリオン。

[態様43]

態様1から34のいずれか一項に記載のウイルスベクターゲノムをコードするプラス鎖核酸分子。

[態様44]

態様1から34のいずれか一項に記載のベクターゲノムをコードする核酸構築物を含み、態様38から40のいずれか一項に記載のビリオンを産生することができる、パッケージング細胞。

[態様45]

標的細胞を、態様35から37のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体または態様38から40のいずれか一項に記載のビリオンと接触させるステップを含む、標的細胞への遺伝子送達の方法。

[態様46]

ベクターが抑制モジュレータータンパク質をコードし、方法が、細胞をコグネート活性化剤と接触させるステップを含む、態様45に記載の方法。

[態様47]

活性化剤がタンパク質であり、方法が、活性化剤が標的細胞において発現されるように

、活性化剤をコードする遺伝子を含む核酸を標的細胞へ導入するステップを含む、態様 4 6 に記載の方法。

[態様 4 8]

ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質をコードし、方法が、細胞をコグネート抑制剤と接触させるステップを含む、態様 4 5 に記載の方法。

[態様 4 9]

抑制剤がタンパク質であり、方法が、抑制剤が標的細胞において発現されるように、抑制剤をコードする遺伝子を含む核酸を標的細胞へ導入するステップを含む、態様 4 8 に記載の方法。

[態様 5 0]

薬剤の発現および/または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において薬剤の発現および/または機能を誘導するステップを含む、態様 4 6 から 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

[態様 5 1]

(i) ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質および活性化剤をコードしており、活性化剤の発現または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において活性化剤の発現および/または機能を誘導するステップを含む、または

(i i) ベクターが抑制可能モジュレータータンパク質および抑制剤をコードしており、抑制剤の発現または機能が誘導性であり、方法が、標的細胞において抑制剤の発現および/または機能を誘導するステップを含む、態様 4 5 に記載の方法。

[態様 5 2]

標的細胞をコグネートインデューサーと接触させるステップを含む、態様 5 1 に記載の方法。

[態様 5 3]

ベクターゲノムがエンベロープタンパク質をコードする遺伝子を含んでおらず、方法が、エンベロープタンパク質をコードする遺伝子を含む核酸構築物を標的細胞へ導入するステップを含む、態様 4 5 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

[態様 5 4]

標的細胞が神経細胞である、態様 4 5 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

[態様 5 5]

態様 1 から 3 4 のいずれか一項に記載のベクターゲノム、態様 3 5 から 3 7 のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体、または態様 3 8 から 4 0 のいずれか一項に記載のビリオン、ならびに (a) コグネート活性化もしくは抑制剤またはコグネート活性化もしくは抑制剤をコードする核酸、および/または (b) エンベロープタンパク質をコードする核酸を含むキット。

[態様 5 6]

態様 3 5 から 3 7 のいずれか一項に記載のリボ核タンパク質複合体または態様 3 8 から 4 0 のいずれか一項に記載のビリオンを含み、所望により賦形剤または担体と混合されている組成物。

[態様 5 7]

組成物が医薬組成物であり、担体が薬学的に許容される担体である、態様 5 6 に記載の組成物。