

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510975
(P2025-510975A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864	Z Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76		4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/713 (2006.01)	A 6 1 K	31/713		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/7105 (2006.01)	A 6 1 K	31/7105		4 C 0 8 7
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全86頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557528(P2024-557528)	(71)出願人	501102988		
(86)(22)出願日	令和5年3月30日(2023.3.30)		ユニバーシティ オブ ピッツバーグ		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月19日(2024.11.19)		オブ ザ コモンウェルス システム オブ		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/016871		ハイヤー エデュケーション		
(87)国際公開番号	WO2023/192463		アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 5		
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		2 6 0、ピッツバーグ、サッカレイ ア		
(31)優先権主張番号	63/325,540		ベニュー 1 3 0、ガードナー スティール		
(32)優先日	令和4年3月30日(2022.3.30)		カンファレンス センター ファースト		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		フロア		
(31)優先権主張番号	63/325,541		1st Floor Gardner S		
(32)優先日	令和4年3月30日(2022.3.30)		teel Conference Cen		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ter, 130 Thackeray A		
(31)優先権主張番号	63/325,542		venue, Pittsburgh PA		
			15260, United States		
			of America		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 網膜細胞に核酸を送達するためのアデノ随伴ウイルスベクター

(57)【要約】
本文書は、AAVベクター（例えば、AAV2ベクター）に関する。例えば、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）、そのようなAAVカプシドポリペプチド、そのようなベクターをコードする核酸分子、そのようなAAVカプシドポリペプチドをコードする核酸分子、そのような核酸分子を含有する及び／または発現する宿主細胞、ならびに、そのようなベクター及び／またはAAVカプシドポリペプチドを作製または使用するための方法及び材料を提供する。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

A A V カプシドポリペプチドを含むアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターであって、前記カプシドポリペプチドは、配列番号 2 ～ 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、前記 A A V ベクター。

【請求項 2】

前記カプシドポリペプチドは、前記配列番号 2 ～ 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 10 の、アミノ酸位置 587 及び 588 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のベクター。

10

【請求項 3】

前記カプシドポリペプチドは、前記配列番号 5 のアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 10 の、アミノ酸位置 587 及び 588 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 4】

前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 10 の位置 585 ～ 590 のアミノ酸が、前記配列番号 2 ～ 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 5】

前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 10 の位置 585 ～ 590 のアミノ酸が、前記配列番号 2 のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のベクター。

20

【請求項 6】

前記ベクターは A A V 2 ベクターである、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 7】

前記ベクターは、少なくとも 1×10^7 の力価の前記ベクターが、ヒトの目に硝子体内投与されたとき、網膜細胞の 2.5 % 超に感染する、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のベクター。

30

【請求項 8】

前記ベクターは、RNA またはポリペプチドをコードする外来性核酸を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 9】

前記外来性核酸は RNA をコードする、請求項 8 に記載のベクター。

【請求項 10】

前記 RNA は、siRNA またはマイクロ RNA である、請求項 9 に記載のベクター。

【請求項 11】

前記外来性核酸はポリペプチドをコードする、請求項 8 に記載のベクター。

【請求項 12】

前記ポリペプチドは、A B C A 4 ポリペプチド、C R B 1 ポリペプチド、N P H P 5 ポリペプチド、または N R 2 E 3 ポリペプチドである、請求項 11 に記載のベクター。

40

【請求項 13】

前記ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当する A A V ベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現する、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 14】

前記カプシドポリペプチドは、配列番号 11 ～ 42 のいずれかのアミノ酸配列を含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 15】

50

請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載のベクターと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む組成物。

【請求項 16】

前記組成物は、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個の前記ベクターを含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記薬学的に許容される賦形剤は、リン酸緩衝生理食塩水、Hank's 平衡塩溶液、及びブルロニック F68 のうちの 1 つ以上を含む、請求項 15 または 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

外来性核酸配列を、哺乳類の網膜細胞に送達する方法であって、前記方法は、前記網膜細胞を、AAV カプシドポリペプチドと、前記外来性核酸配列と、を含む AAV ベクターと接触させることを含み、前記カプシドポリペプチドは、配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含み、前記 AAV ベクターは前記網膜細胞に感染し、それにより、前記外来性核酸配列を前記網膜細胞に送達する、前記方法。

【請求項 19】

前記カプシドポリペプチドは、前記配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 10 の、アミノ酸位置 587 及び 588 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記カプシドポリペプチドは、前記配列番号 5 のアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 10 の、アミノ酸位置 587 及び 588 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 10 の位置 585～590 のアミノ酸が、前記配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 10 の位置 585～590 のアミノ酸が、前記配列番号 2 のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

前記哺乳類はヒトである、請求項 18～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記方法は AAV 2 ベクターである、請求項 18～23 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 25】

前記ベクターは、少なくとも 1×10^7 の力価の前記ベクターが、ヒトの目に硝子体内投与されたとき、網膜細胞の 2.5 % 超に感染する、請求項 18～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記外来性核酸配列は、RNA またはポリペプチドをコードする、請求項 18～25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記外来性核酸は RNA をコードする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記 RNA は、siRNA またはマイクロ RNA である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記外来性核酸はポリペプチドをコードする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

10

20

30

40

50

前記ポリペプチドは、A B C A 4 ポリペプチド、C R B 1 ポリペプチド、N P H P 5 ポリペプチド、またはN R 2 E 3 ポリペプチドである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当の A A V ベクターからの、網膜細胞内での発現度合いよりも、前記網膜細胞内の前記外来性核酸配列を多く発現する、請求項 18～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記方法は、前記ベクターを含む組成物を前記哺乳類に硝子体内投与し、それによって、前記網膜細胞を前記ベクターと接触させることを含む、請求項 18～31 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記組成物は、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個の前記ベクターを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

網膜の病状の処置を必要とする哺乳類での、網膜の病状の処置方法であって、前記方法は、前記網膜の病状を有する哺乳類の網膜細胞を、網膜 A A V カプシドポリペプチドと、外来性核酸配列と、を含む A A V ベクターと接触させることを含み、前記カプシドポリペプチドは、配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含み、前記 A A V ベクターは、前記網膜細胞に感染し、前記網膜細胞内での、前記外来性核酸配列の発現を駆動し、これにより、前記網膜の病状を処置する、前記方法。

【請求項 35】

前記哺乳類はヒトである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記網膜の病状は、L C A、O C A 1、色素性網膜炎、桿体／錐体ジストロフィー、錐体ジストロフィー、スターガルド病、アッシャー症候群、X L R P、及び X L R S からなる群から選択される、請求項 34 または 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記細胞は、前記配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 10 の、アミノ酸位置 587 及び 588 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 34～36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記細胞は、前記配列番号 5 のアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 10 の、アミノ酸位置 587 及び 588 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 34～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 10 の位置 585～590 のアミノ酸が、前記配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 34～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 10 の位置 585～590 のアミノ酸が、前記配列番号 2 のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、請求項 34～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

前記ベクターは A A V 2 ベクターである、請求項 34～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

少なくとも 1×10^7 の力価の前記ベクターが、前記哺乳類の目に硝子体内投与されたとき、前記ベクターは、網膜細胞の 2.5 % 超に感染する、請求項 34～41 のいずれか

10

20

30

40

50

1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記外来性核酸配列は RNA をコードする、請求項 3 4 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記 RNA は、s i RNA またはマイクロ RNA である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記外来性核酸はポリペプチドをコードする、請求項 3 4 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記ポリペプチドは、A B C A 4 ポリペプチド、C R B 1 ポリペプチド、N P H P 5 ポリペプチド、及び N R 2 E 3 ポリペプチドである、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当の A A V ベクターからの、網膜細胞内での発現度合いよりも、前記網膜細胞内の前記外来性核酸配列を多く発現する、請求項 3 4 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記方法は、前記ベクターを含む組成物を前記哺乳類に硝子体内投与し、それによって、前記網膜細胞を前記ベクターと接触させることを含む、請求項 3 4 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記ベクターは、約 1×10^7 ~ 約 1×10^{14} 個の前記ベクターを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

A A V カプシドポリペプチドを含む、自然に存在しないアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターであって、前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 1 0 のアミノ酸位置 5 8 7 及び 5 8 8 の間に位置する式 A のアミノ酸配列挿入物を含む、配列番号 1 または配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含み、前記式 A は、
- L 1 - E G S G R N (配列番号 2) - L 2 -

[式中、前記 L 1 及び前記 L 2 はそれぞれ独立して、1、2、または 3 つのアミノ酸を有する最適なアミノ酸リンカーである。] である、前記自然に存在しない A A V カプシドポリペプチド。

【請求項 5 1】

前記 L 1 は、1 つのアミノ酸 X 1 である、請求項 5 0 に記載のベクター。

【請求項 5 2】

前記 X 1 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 5 1 に記載のベクター。

【請求項 5 3】

前記 X 1 は A である、請求項 5 4 に記載のベクター。

【請求項 5 4】

前記 L 1 は、2 つのアミノ酸 X 2 - X 1 である、請求項 5 0 に記載のベクター。

【請求項 5 5】

前記 X 1 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 5 4 に記載のベクター。

【請求項 5 6】

前記 X 1 は A である、請求項 5 5 に記載のベクター。

【請求項 5 7】

前記 X 2 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 5 4 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 5 8】

前記 X 2 は L である、請求項 5 7 に記載のベクター。

【請求項 5 9】

前記 X 2 - X 1 は L A である、請求項 5 4 に記載のベクター。

【請求項 6 0】

前記 L 1 は、3つのアミノ酸 X 3 - X 2 - X 1 である、請求項 5 0 に記載のベクター。

【請求項 6 1】

前記 X 1 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 6 0 に記載のベクター。

【請求項 6 2】

前記 X 1 は A である、請求項 6 1 に記載のベクター。

10

【請求項 6 3】

前記 X 2 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 6 0 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 6 4】

前記 X 2 は L である、請求項 6 3 に記載のベクター。

【請求項 6 5】

前記 X 2 - X 1 は L A である、請求項 6 0 に記載のベクター。

【請求項 6 6】

前記 X 3 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 6 0 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載のベクター。

20

【請求項 6 7】

前記 L 1 は存在しない、請求項 5 0 に記載のベクター。

【請求項 6 8】

前記 L 2 は、1つのアミノ酸 Z 1 である、請求項 5 0 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 6 9】

前記 Z 1 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 6 8 に記載のベクター。

【請求項 7 0】

前記 Z 1 は A である、請求項 6 8 に記載のベクター。

30

【請求項 7 1】

前記 L 2 は、2つのアミノ酸 Z 1 - Z 2 である、請求項 5 0 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 7 2】

前記 Z 1 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 7 1 に記載のベクター。

【請求項 7 3】

前記 Z 1 は A である、請求項 7 1 に記載のベクター。

【請求項 7 4】

前記 Z 2 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 7 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載のベクター。

40

【請求項 7 5】

前記 Z 2 は L である、請求項 7 4 に記載のベクター。

【請求項 7 6】

前記 Z 1 - Z 2 は A L である、請求項 7 5 に記載のベクター。

【請求項 7 7】

前記 L 2 は、3つのアミノ酸 Z 1 - Z 2 - Z 3 である、請求項 5 0 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 7 8】

前記 Z 1 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請

50

求項 77 に記載のベクター。

【請求項 79】

前記 Z1 は A である、請求項 78 に記載のベクター。

【請求項 80】

前記 Z2 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 77～79 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 81】

前記 Z2 は L である、請求項 80 に記載のベクター。

【請求項 82】

前記 Z1 - Z2 は AL である、請求項 77 に記載のベクター。

10

【請求項 83】

前記 Z3 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、請求項 77～82 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 84】

前記 L2 は存在しない、請求項 50～67 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 85】

前記アミノ酸配列挿入物は、配列番号 2～5 のいずれか 1 つを含む、請求項 50 に記載のベクター。

【請求項 86】

自然に存在しない AAV カプシドポリペプチドであって、前記カプシドポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸位置 587 及び 588 の間に位置する式 A のアミノ酸配列挿入物を含む、配列番号 1 または配列番号 10 のアミノ酸配列を含み、前記式 A は、

20

- L1 - EGSGRN (配列番号 2) - L2 -

〔式中、前記 L1 及び前記 L2 はそれぞれ独立して、1、2、または 3 つのアミノ酸を有する最適なアミノ酸リンカーである。〕である、前記自然に存在しない AAV カプシドポリペプチド。

【請求項 87】

外来性核酸配列を、必要とする哺乳類に投与する方法であって、前記方法は、有効量の、請求項 50～85 のいずれか 1 項に記載のベクターを、前記哺乳類に投与することを含み、前記ベクターは、前記外来性核酸配列を含む、前記方法。

30

【請求項 88】

前記哺乳類はヒトである、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

前記投与することは、前記有効量を、前記哺乳類の目に投与することを含む、請求項 87 または 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記投与することは、前記哺乳類の細胞内での、前記外来性核酸配列の発現を可能にするのに十分である、請求項 87～89 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 91】

前記外来性核酸配列は治療用ポリペプチドをコードする、請求項 87～90 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 92】

必要とする患者における、前記患者の目に、有効量の AAV ベクターを投与することを含む、網膜疾患の処置方法であって、前記 AAV ベクターは、AAV カプシドポリペプチド及び外来性核酸配列を含み、前記 AAV カプシドポリペプチドは、式 A により表される、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願の相互参照

本出願は、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,541号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,543号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,553号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,562号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,540号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,542号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,544号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,548号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,550号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,551号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,555号、2022年3月30日に出願された米国特許出願第63/325,558号、及び、2022年3月30日に
10
出願された米国特許出願第63/325,559号の利益を主張する。先願の開示は、本願の開示の一部とみなされる（そして、本願の開示に、参照により組み込まれる）。

【0002】

連邦政府資金に関する声明

本発明は、国立衛生研究所により付与されたMH120094の下、政府の支援を受けて行われた。当該政府は、本発明においてある特定の権利を有する。

【0003】

本文書は、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターに関する。例えば、本文書は、（a）核酸を中心窩錐体に送達する能力、（b）核酸を網膜細胞に送達する、増加した効率、（c）核酸を網膜細胞に送達し、網膜細胞内で高発現レベルの核酸を駆動する能力、（d）核酸を、網膜領域にわたり（例えば、少なくとも2つの網膜領域にわたり）網膜細胞に送達する能力、（e）核酸を、目の傍中心窩領域の網膜細胞に送達する能力、（f）核酸を、眼内の2つ以上の異なる網膜細胞型に送達する能力、（g）核酸を、網膜色素上皮（RPE）細胞に送達する能力、（h）核酸を、網膜の光受容体細胞に送達する、増加した効率、（i）核酸を、網膜の網膜神経節細胞に送達する、増加した効率、（j）核酸を、網膜の双極細胞に送達する、増加した効率、（k）核酸をオフ網膜神経節細胞に送達する、増加した効率、及び／または、（l）増加したパッケージ効率、及び、核酸を細胞（例えば、網膜細胞）に送達する能力を有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）
20
30
を作製及び使用するための方法及び物質を提供する。

【背景技術】

【0004】

AAVベクターなどのウイルスベクターは、*in vivo*核酸送達のための効率的なビヒクルであり、臨床でのこれらの使用が拡大している。効果的なAAVベクター調製物を作製するための、改善されたAAVベクター及びAAV製造技術は、実験室及び臨床でのAAVベクターの使用を、さらに拡大させるはずである。

【発明の概要】

【0005】

本文書は、AAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を提供する。例えば、本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を提供する。表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）に感染し、外来性核酸を感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現させる能力を有することができる。本文書は、核酸を、網膜細胞に送達する能力を有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。
40

【0006】

本明細書に記載するように、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、*in vivo* で網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）に感染し、外来性核酸を感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現させる能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）の網膜細胞における、配列番号 1 のアミノ酸配列から構成される AAV カプシドポリペプチドを有する、相当する AAV ベクター（例えば、野生型 AAV2 ベクター）により駆動される外来性核酸の mRNA 発現のレベルよりも高い（例えば、少なくとも 2 % 高い、少なくとも 2.5 % 高い、少なくとも 5 % 高い、少なくとも 7.5 % 高い、少なくとも 10 % 高い、少なくとも 25 % 高い、少なくとも 50 % 高い、少なくとも 75 % 高い、または、少なくとも 100 % 高い）、一定レベルの、外来性核酸の mRNA 発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を、7m8 AAV2 ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5 (189):189ra76 (2013) 及び Bennett et al., J. Struct. Biol., 209 (2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2 ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）の代わりに使用し、核酸を網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）に送達することができる。

10

20

30

40

50

【0007】

別の態様では、本文書は、AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を提供する。例えば、本文書は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を提供する。表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、*in vivo* で中心窩錐体に感染し、外来性核酸を、感染した中心窩錐体に送達することで、感染した中心窩錐体が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を、中心窩錐体に送達する能力を有する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。

【0008】

本明細書に記載するように、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、*in vivo* で中心窩錐体に感染し、外来性核酸を、感染した中心窩錐体に送達することで、感染した中心窩錐体が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の中心窩に存在する錐体細胞において、感染し、外来性核酸の mRNA 発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の中心窩錐体において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）の中心窩錐体における、配列番号 1 のアミノ酸配列から構成される AAV カプシドポリペプチドを有する、相当する AAV ベクター（例えば、野生型 AAV2 ベクター）により駆動される外来性核酸の mRNA 発現のレベルよりも高い（例えば、少なくとも 10 % 高い、少なくとも 25 % 高い、少なくとも 50 % 高い、少なくとも 75 % 高い、または、少なくとも 100 % 高い）、一定レベルの、外来性核酸の mRNA 発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリ

ペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を、7m8 AAV2ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76 (2013) 及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）の代わりに使用し、核酸を中心窩錐体へ送達することができる。

【0009】

別の態様では、本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を提供する。表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）に感染し、外来性核酸を感染した網膜細胞へ送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を高レベルで発現させる能力を有することができる。本文書は、核酸を網膜細胞へ送達し、網膜細胞内で高発現レベルの核酸を駆動する能力を有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。

10

【0010】

本明細書に記載するように、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）に感染し、外来性核酸を感染した網膜細胞へ送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を高レベルで発現させる能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の眼内で、網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）の少なくとも2%（例えば、少なくとも2.5%、少なくとも5%、少なくとも7.5%、少なくとも10%、または少なくとも25%）において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）の網膜細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター（例えば、野生型AAV2ベクター）により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い（例えば、少なくとも2%高い、少なくとも2.5%高い、少なくとも5%高い、少なくとも7.5%高い、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い）、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を、7m8 AAV2ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76 (2013) 及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）の代わりに使用し、核酸を網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）へ送達することができる。

20

30

40

【0011】

別の態様では、本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター

50

一)を提供する。表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、*in vivo*で、網膜領域にわたり(例えば、少なくとも2つの網膜領域にわたり)、網膜細胞(例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞)に感染し、外来性核酸を感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を、網膜領域にわたる網膜細胞に送達し、送達された核酸の、網膜細胞内での発現を駆動する能力を有するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。例えば、本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、核酸を、中心窩領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)、傍中心窩領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)、血管アーケード領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)、及び/または、周辺領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)に送達することができる。

10

【0012】

本明細書に記載するように、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、*in vivo*で、網膜領域にわたり(例えば、少なくとも2つの網膜領域にわたり)、網膜細胞(例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞)に感染し、外来性核酸を感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、哺乳類(例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類)の目の、中心窩領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)、傍中心窩領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)、血管アーケード領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)、及び/または、周辺領域にある網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%)において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、哺乳類(例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類)の目の、中心窩領域、傍中心窩領域、血管アーケード領域、及び/または、周辺領域の網膜細胞において、対照哺乳類(例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類)におけるこれらの領域の網膜細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター(例えば、野生型AAV2ベクター)により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を、7m8 AAV2ベクター(Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76(2013)及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433(2020))の代わりに、または、K912 AAV2ベクター(Ozturk et al., eLife, 10:e64175(2021))の

20

30

40

50

代わりに使用し、核酸を網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）に送達することができる。

【0013】

別の態様では、本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を提供する。表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で、目の傍中心窩領域の網膜細胞に感染し、外来性核酸を、傍中心窩領域の感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を、目の傍中心窩領域の網膜細胞に送達する能力を有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を作製及び使用するのための方法及び物質もまた提供する。

10

【0014】

本明細書に記載するように、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で、目の傍中心窩領域の網膜細胞に感染し、外来性核酸を、感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の目の傍中心窩領域に存在する網膜細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、または少なくとも約25%）において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の目の傍中心窩領域の網膜細胞において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）の目の傍中心窩領域の網膜細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター（例えば、野生型AAV2ベクター）により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い（例えば、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い）、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を、7m8 AAV2ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76 (2013) 及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）の代わりに使用し、核酸を、目の傍中心窩領域の網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞、光受容体細胞、及び双極細胞）に送達することができる。

20

30

【0015】

別の態様では、本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を提供する。表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で、眼内の2つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、又は7つ以上）の異なる網膜細胞型に感染し、外来性核酸を、感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を、眼内の2つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、又は7つ以上）の異なる網膜細胞型に送達し、これらの網膜細胞内で、送達された核酸の発現を駆動する能力を有するAAVベクター（例

40

50

例えば、AAV2ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。例えば、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、核酸を、網膜神経節細胞、無軸索細胞、水平細胞、双極細胞、ミュラーグリア細胞、光受容体細胞、及び網膜色素上皮（RPE）細胞の、目の網膜細胞型のうちの2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、又は7つに送達することができる。場合によっては、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、硝子体内投与後に、核酸を、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の目の網膜神経節細胞、無軸索細胞、水平細胞、双極細胞、ミュラーグリア細胞、光受容体細胞、及びRPE細胞のうちの少なくともいくつか（例えば、少なくとも2%、少なくとも2.5%、少なくとも5%、少なくとも10%、又は少なくとも25%）に送達することができる。

10

【0016】

本明細書に記載するように、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で、眼内の2つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、又は7つ以上）の異なる網膜細胞型に感染し、外来性核酸を、感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、例えば、硝子体内投与後に、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の目の、網膜神経節細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%）、無軸索細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%）、水平細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%）、双極細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%）、ミュラーグリア細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%）、光受容体細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、もしくは少なくとも約25%）、及び／または、RPE網膜細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、または少なくとも約25%）において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の目の網膜神経節細胞、無軸索細胞、水平細胞、双極細胞、ミュラーグリア細胞、光受容体細胞、及び／または、RPE細胞において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）のこれらの網膜細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター（例えば、野生型AAV2ベクター）により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い（例えば、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い）、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を、7m8 AAV2ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76 (2013) 及び Bennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）の代わりに使用し、核酸を、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の眼内の、2つ以上

20

30

40

50

(例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、又は7つ以上)の異なる網膜細胞型に送達することができる。

【0017】

別の態様では、本文書は、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を提供する。表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、*in vivo*でRPE細胞に感染し、外来性核酸を、感染したRPE細胞に送達することで、感染したRPE細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸をRPE細胞に送達し、送達された核酸の、RPE細胞内での発現を駆動する能力を有するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。例えば、本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、例えば、硝子体内投与後に、核酸を、哺乳類の目のRPE網膜細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、または少なくとも約25%)に送達することができる。

10

【0018】

本明細書に記載するように、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、*in vivo*でRPE細胞に感染し、外来性核酸を、感染したRPE細胞に送達することで、感染したRPE細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、哺乳類(例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類)の目のRPE細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、または少なくとも約25%)において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、哺乳類(例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類)の目のRPE細胞において、対照哺乳類(例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類)のRPE細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター(例えば、野生型AAV2ベクター)により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い(例えば、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い)、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を、7m8 AAV2ベクター(Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76(2013)及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433(2020))の代わりに、または、K912 AAV2ベクター(Ozturk et al., eLife, 10:e64175(2021))の代わりに使用し、核酸をRPE細胞に送達することができる。

20

30

40

【0019】

別の態様では、本文書は、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を提供する。表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、*in vivo*で網膜の光受容体細胞に感染し、外来性核酸を、感染した光受容体細胞に送達することで、感染した光受容体細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を網膜の光受容体細胞に送達する能力を有するA

50

AAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。

【0020】

本明細書に記載するように、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で網膜の光受容体細胞に感染し、外来性核酸を、感染した光受容体細胞に送達することで、感染した光受容体細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の目の光受容体細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、または少なくとも約25%）において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の網膜の光受容体細胞において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）の網膜の光受容体細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター（例えば、野生型AAV2ベクター）により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い（例えば、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い）、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を、7m8 AAV2ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76 (2013) 及び Bennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）の代わりに使用し、核酸を網膜の光受容体細胞に送達することができる。

【0021】

別の態様では、本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を提供する。表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で網膜神経節細胞に感染し、外来性核酸を、感染した網膜神経節細胞に送達することで、感染した網膜神経節細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を、網膜神経節細胞に送達する能力を有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。

【0022】

本明細書に記載するように、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で網膜神経節細胞に感染し、外来性核酸を、感染した網膜神経節細胞に送達することで、感染した網膜神経節細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の目の網膜神経節細胞の、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、または少なくとも約25%）において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の網膜神経節細胞において、対照哺乳類（例えば、

対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類)の目の網膜神経節細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター(例えば、野生型AAV2ベクター)により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い(例えば、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い)、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を、7m8 AAV2ベクター(Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76(2013)及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433(2020))の代わりに、または、K912 AAV2ベクター(Ozturk et al., eLife, 10:e64175(2021))の代わりに使用し、核酸を網膜の光受容体細胞に送達することができる。

10

20

30

40

50

【0023】

別の態様では、本文書は、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を提供する。表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、in vivoで網膜の双極細胞に感染し、外来性核酸を、感染した双極細胞に送達することで、感染した網膜双極細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を網膜の双極細胞に送達する能力を有するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。

【0024】

本明細書に記載するように、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、in vivoで網膜の双極細胞に感染し、外来性核酸を、感染した双極細胞に送達することで、感染した双極細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、哺乳類(例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類)の網膜の双極細胞の、少なくとも約2%(例えば、少なくとも約2.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%、少なくとも約10%、または少なくとも約25%)において、感染し、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、哺乳類(例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類)の網膜の双極細胞において、対照哺乳類(例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類)の網膜の双極細胞における、配列番号1のアミノ酸配列から構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター(例えば、野生型AAV2ベクター)により駆動される外来性核酸のmRNA発現のレベルよりも高い(例えば、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い)、一定レベルの、外来性核酸のmRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表1(もしくはそのバリエーション)または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)を、7m8 AAV2ベクター(Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5(189):189ra76(2013)及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209(2):107433(2020))の代わりに、または、K912 AAV2ベクター(Ozturk et al., eLife, 10:e64175(2021))の代わりに使用し、核酸を網膜の光受容体細胞に送達することができる。

【0025】

別の態様では、本文書は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を提供する。表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、*in vivo* でオフ網膜神経節細胞に感染し、外来性核酸を、感染したオフ網膜神経節細胞に送達することで、感染したオフ網膜神経節細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、核酸を、オフ網膜神経節細胞に送達する能力を有する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。

【0026】

本明細書に記載するように、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、*in vivo* でオフ網膜神経節細胞に感染し、外来性核酸を、感染したオフ網膜神経節細胞に送達することで、感染したオフ網膜神経節細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）のオフ網膜神経節細胞の、少なくとも約 2 %（例えば、少なくとも約 2.5 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 7.5 %、少なくとも約 10 %、または少なくとも約 25 %）において、感染し、外来性核酸の mRNA 発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）のオフ網膜神経節細胞において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）のオフ網膜神経節細胞における、配列番号 1 のアミノ酸配列から構成される AAV カプシドポリペプチドを有する、相当する AAV ベクター（例えば、野生型 AAV2 ベクター）により駆動される外来性核酸の mRNA 発現のレベルよりも高い（例えば、少なくとも 10 % 高い、少なくとも 25 % 高い、少なくとも 50 % 高い、少なくとも 75 % 高い、または、少なくとも 100 % 高い）、一定レベルの、外来性核酸の mRNA 発現を駆動する能力を有することができる。少なくとも 50 % 高い、少なくとも 75 % 高い、または、少なくとも 100 % 高い）、一定レベルの、外来性核酸の mRNA 発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を、7m8 AAV2 ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5 (189):189ra76 (2013) 及び Bennett et al., J. Struct. Biol., 209 (2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2 ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）の代わりに使用し、核酸を網膜の光受容体細胞に送達することができる。

【0027】

別の態様では、本文書は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を提供する。表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する、本明細書に記載する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、増加したパッケージ化効率を有し、*in vivo* または *in vitro* で細胞（例えば、網膜細胞）に感染する能力、及び、外来性核酸を、感染した細胞に送達することで、感染した RPE 細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。本文書は、増加したパッケージ効率を有し、核酸を、*in vivo* または *in vitro* で細胞（例えば、網膜細胞）に送達する能力を有し、送達された核酸の、細胞内での発現を駆動する能力を有する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を作製及び使用するための方法及び物質もまた提供する。例えば、本明細書に記載する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、配列番号 1 のアミノ酸配列で構成される AAV カ

プシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター（例えば、野生型AAV2ベクター）のパッケージ化効率よりも高いパッケージ化効率を有することができる。

【0028】

本明細書に記載するように、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、増加したパッケージ化効率（例えば、配列番号1のアミノ酸配列で構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター（例えば、野生型AAV2ベクター）のパッケージ化効率よりも大きいパッケージ化効率）、*in vivo*または*in vitro*で細胞（例えば、網膜細胞）に感染する能力、及び、外来性核酸を感染した細胞に駆動することで、感染した細胞が外来性核酸を発現する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、配列番号1のアミノ酸配列で構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する、相当するAAVベクター（例えば、野生型AAV2ベクター）のパッケージ化効率よりも高い（例えば、少なくとも10%高い、少なくとも25%高い、少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、または、少なくとも100%高い）、パッケージ化効率を有することができる。場合によっては、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有する、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、7m8 AAV2ベクター（Dalkara et al., Sci. Transl. Med., 5 (189):189ra76 (2013) 及びBennett et al., J. Struct. Biol., 209 (2):107433 (2020)）の代わりに、または、K912 AAV2ベクター（Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)）のパッケージ化効率よりも高い、パッケージ化効率を有することができる。

【0029】

一般に、本文書の一態様は、アデノ随伴ウイルス（AAV）カプシドポリペプチドを含む、AAVベクター（例えば、AAV2ベクター）に関し、カプシドポリペプチドは、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列を含む。カプシドポリペプチドは、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間（または、代替配列適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号1の位置585～590（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号1の位置585～590（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号2のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。ベクターは、AAV2ベクターであることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト（または、非ヒト霊長類）の目に硝子体内投与

10

20

30

40

50

されたとき、ベクターは、網膜細胞の2.5%超に感染することができる。ベクターは、RNAまたはポリペプチドをコードする外来性核酸を含むことができる。外来性核酸は、RNAをコードすることができる。RNAは、siRNAまたはマイクロRNAであることができる。外来性核酸は、ポリペプチドをコードすることができる。ポリペプチドは、ABCA4ポリペプチド、CRB1ポリペプチド、NPHP5ポリペプチド、またはNR2E3ポリペプチドであることができる。ベクターは、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当するAAVベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現することができる。

【0030】

別の態様では、本文書は、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドに関する。ポリペプチドは、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間（または、代替配列適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号1の位置585～590（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号1の位置585～590（または、代替配列、例えば、配列番号10の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号2のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。場合によっては、カプシドポリペプチドは、配列番号11～26のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト（または、非ヒト霊長類）の目に硝子体内投与されたとき、ポリペプチドを含むAAVベクターは、網膜細胞の2.5%超に感染することができる。ポリペプチドを含むAAVベクターは、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当するAAVベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現することができる。

【0031】

別の態様では、本文書は、アデノ随伴ウイルス（AAV）カプシドポリペプチドを含むAAVベクターをコードする核酸分子に関し、カプシドポリペプチドは、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列を含む。カプシドポリペプチドは、配列番号2～5のいずれか1つのアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間（または、代替配列、例えば、配列番号10の適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を含むことができる。場合によっては、カプシドポリペプチドは、配列番号11～26のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。カプシドポリペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間（

10

20

30

40

50

または、代替配列の適切なアミノ酸位置)に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。場合によっては、カプシドポリペプチドは、配列番号27~42のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。カプシドポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号2のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。ベクターは、AAV2ベクターであることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト(または、非ヒト霊長類)の目に硝子体内投与されたとき、ベクターは、網膜細胞の2.5%超に感染することができる。ベクターは、RNAまたはポリペプチドをコードする外来性核酸を含むことができる。外来性核酸は、RNAをコードすることができる。RNAは、siRNAまたはマイクロRNAであることができる。外来性核酸は、ポリペプチドをコードすることができる。ポリペプチドは、ABCA4ポリペプチド、CRB1ポリペプチド、NPHP5ポリペプチド、またはNR2E3ポリペプチドであることができる。ベクターは、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当するAAVベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現することができる。核酸分子は、DNAであることができる。

10

20

30

40

50

【0032】

別の態様では、本文書は、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドをコードする核酸分子に関する。ポリペプチドは、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間(または、代替配列適切なアミノ酸位置)に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号11~42のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。ポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号2のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも

も 99% 同一の代替配列) を含むことができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト (または、非ヒト霊長類) の目に硝子体内投与されたとき、ポリペプチドを含む AAV ベクターは、2 つ以上の網膜領域内の網膜細胞の 2% 超に感染することができる。ポリペプチドを含む AAV ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当する AAV ベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現することができる。核酸分子は、DNA であることができる。

【0033】

別の態様では、本文書は、先行する 2 段落のいずれかの核酸分子を含む宿主細胞に関する。宿主細胞は、ベクターを発現することができる。宿主細胞は、ポリペプチドを発現することができる。

【0034】

別の態様では、本文書は、AAV カプシドポリペプチドを含む AAV ベクターを含む宿主細胞に関し、カプシドポリペプチドは、配列番号 2~5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む。カプシドポリペプチドは、配列番号 2~5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸位置 587 と 588 の間 (または、代替配列適切なアミノ酸位置) に位置することを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列 (または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一の代替配列) を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 5 のアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸位置 587 と 588 の間 (または、代替配列の適切なアミノ酸位置) に位置することを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列 (または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一の代替配列) を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 1 の位置 585~590 (または、代替配列の適切なアミノ酸位置) のアミノ酸が、配列番号 2~5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列 (または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一の代替配列) を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 1 の位置 585~590 (または、代替配列の適切なアミノ酸位置) のアミノ酸が、配列番号 2 のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列 (または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、もしくは少なくとも 99% 同一の代替配列) を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 11~42 のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。ベクターは、AAV 2 ベクターであることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト (または、非ヒト霊長類) の目に硝子体内投与されたとき、ベクターは、網膜細胞の 2.5% 超に感染することができる。ベクターは、RNA またはポリペプチドをコードする外来性核酸を含むことができる。外来性核酸は、RNA をコードすることができる。RNA は、siRNA またはマイクロRNA であることができる。外来性核酸は、ポリペプチドをコードすることができる。ポリペプチドは、ABCA4 ポリペプチド、CRB1 ポリペプチド、NPHP5 ポリペプチド、または NR2E3 ポリペプチドであることができる。ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当する AAV ベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現することができる。宿主細胞は、網膜細胞であることができる。

【0035】

別の態様では、本文書は、配列番号 2~5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを含む宿主細胞に関する。ポリペプチドは、配列番号 2~5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸位置 587 と 588 の間 (または、代

10

20

30

40

50

替配列適切なアミノ酸位置)に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。ポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号5のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。場合によっては、カプシドポリペプチドは、配列番号11~42のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト(または、非ヒト霊長類)の目に硝子体内投与されたとき、ポリペプチドを含むAAVベクターは、網膜細胞の2.5%超に感染することができる。ポリペプチドを含むAAVベクターは、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当するAAVベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現することができる。宿主細胞は、網膜細胞であることができる。

10

20

30

40

50

【0036】

別の態様では、本文書は、AAVカプシドポリペプチドを含むAAVベクターを含む組成物に関し、カプシドポリペプチドは、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列を含む。カプシドポリペプチドは、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間(または、代替配列適切なアミノ酸位置)に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号5のアミノ酸配列が、配列番号1のアミノ酸位置587と588の間(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)に位置することを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号2~5のいずれか1つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号1の位置585~590(または、代替配列の適切なアミノ酸位置)のアミノ酸が、配列番号2のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1のアミノ酸配列(または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列)を含むことができる。カプシドポリペ

チドは、配列番号 11～42 のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。ベクターは、AAV2 ベクターであることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト（または、非ヒト霊長類）の目に硝子体内投与されたとき、ベクターは、網膜細胞の 2.5 % 超に感染することができる。ベクターは、RNA またはポリペプチドをコードする外来性核酸を含むことができる。外来性核酸は、RNA をコードすることができる。RNA は、siRNA またはマイクロRNA であることができる。外来性核酸は、ポリペプチドをコードすることができる。ポリペプチドは、ABCA4 ポリペプチド、CRB1 ポリペプチド、NPHP5 ポリペプチド、または NR2E3 ポリペプチドであることができる。ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当する AAV ベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現することができる。組成物は、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のベクターを含むことができる。組成物は、リン酸緩衝生理食塩水、ハンクス平衡塩溶液、またはプルロニック（登録商標）F68 を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0037】

別の態様では、本文書は、外来性核酸配列を、哺乳類の網膜細胞に送達する方法に関する。方法は、網膜細胞を、AAV カプシドポリペプチドと外来性核酸配列とを含む AAV ベクターと接触させることを含み（または、これから本質的になり、または、これからなり）、カプシドポリペプチドは、配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含み、AAV ベクターは網膜細胞に感染し、これにより、外来性核酸配列を網膜細胞に送達する。カプシドポリペプチドは、配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸位置 587 と 588 の間（または、代替配列適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、もしくは少なくとも 99 % 同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 5 のアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸位置 587 と 588 の間（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、もしくは少なくとも 99 % 同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 1 の位置 585～590（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、もしくは少なくとも 99 % 同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 1 の位置 585～590（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号 2 のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、もしくは少なくとも 99 % 同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 11～42 のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。哺乳類はヒト（または、非ヒト霊長類）であることができる。ベクターは、AAV2 ベクターであることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、ヒト（または、非ヒト霊長類）の目に硝子体内投与されたとき、ベクターは、網膜細胞の 2.5 % 超に感染することができる。外来性核酸配列は、RNA またはポリペプチドをコードすることができる。外来性核酸は、RNA をコードすることができる。RNA は、siRNA またはマイクロRNA であることができる。外来性核酸は、ポリペプチドをコードすることができる。ポリペプチドは、ABCA4 ポリペプチド、CRB1 ポリペプチド、NPHP5 ポリペプチド、または NR2E3 ポリペプチドであることができる。ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含

む、相当の A A V ベクターからの、網膜細胞内での発現度合いよりも、網膜細胞内の外来性核酸配列を多く発現することができる。方法は、ベクターを含む組成物を哺乳類に硝子体内投与し、それによって、網膜細胞をベクターと接触させることを含むことができる。組成物は、約 1×10^7 ～ 約 1×10^{14} 個のベクターを含むことができる。

【0038】

別の態様では、本文書は、網膜の病状の処置方法に関する。方法は、網膜の病状を有する哺乳類の目の網膜細胞を、網膜 A A V カプシドポリペプチドと、外来性核酸配列と、を含む A A V ベクターと接触させることを含み（または、これから本質的になり、または、これからなり）、カプシドポリペプチドは、配列番号 2 ～ 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含み、A A V ベクターは、網膜細胞に感染し、網膜細胞内での外来性核酸配列の発現を駆動し、それによって、網膜の病状を処置する。哺乳類はヒト（または、非ヒト霊長類）であることができる。網膜の病状は、L C A、O C A 1、色素性網膜炎、桿体／錐体ジストロフィー、錐体ジストロフィー、スターガルド病、アッシャー症候群、X L R P、及び X L R S からなる群から選択することができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 2 ～ 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸位置 5 8 7 と 5 8 8 の間（または、代替配列適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 5 のアミノ酸配列が、配列番号 1 のアミノ酸位置 5 8 7 と 5 8 8 の間（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）に位置することを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 1 の位置 5 8 5 ～ 5 9 0（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号 2 ～ 5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一の代替配列）を含むことができる。カプシドポリペプチドは、配列番号 1 の位置 5 8 5 ～ 5 9 0（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）のアミノ酸が、配列番号 5 のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 のアミノ酸配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一の代替配列）を含むことができる。場合によっては、カプシドポリペプチドは、配列番号 11 ～ 42 のいずれかのアミノ酸配列を含むことができるか、または、これから構成されることができる。ベクターは、A A V 2 ベクターであることができる。少なくとも 1×10^7 の力価のベクターが、哺乳類の目に硝子体内投与されたとき、ベクターは、網膜細胞の 2 . 5 % 超に感染することができる。外来性核酸配列は、R N A をコードすることができる。R N A は、s i R N A またはマイクロ R N A であることができる。外来性核酸は、ポリペプチドをコードすることができる。ポリペプチドは、A B C A 4 ポリペプチド、C R B 1 ポリペプチド、N P H P 5 ポリペプチド、及び N R 2 E 3 ポリペプチドであることができる。ベクターは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当の A A V ベクターからの、網膜細胞内での発現度合いよりも、少なくとも 2 つの網膜領域の網膜細胞内の外来性核酸配列を多く発現することができる。方法は、ベクターを含む組成物を哺乳類に硝子体内投与し、それによって、網膜細胞をベクターと接触させることを含むことができる。組成物は、約 1×10^7 ～ 約 1×10^{14} 個のベクターを含むことができる。

【0039】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本発明が関

係する当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の方法及び材料を用いて、本発明の実践で使うことができるが、好適な方法及び方法が以下に記載される。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によってその全体が組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含む本明細書が優先されることになる。加えて、材料、方法、及び実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

【0040】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細が、付随する以下の記述で説明される。本発明の他の特性、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

10

【0041】

【図1-1】配列番号11～76の表である。

【図1-2】図1-1の続きである。

【図1-3】図1-2の続きである。

【図1-4】図1-3の続きである。

【図1-5】図1-4の続きである。

【図1-6】図1-5の続きである。

【図1-7】図1-6の続きである。

【図1-8】図1-7の続きである。

【図1-9】図1-8の続きである。

20

【図1-10】図1-9の続きである。

【図1-11】図1-10の続きである。

【図1-12】図1-11の続きである。

【図1-13】図1-12の続きである。

【図1-14】図1-13の続きである。

【図1-15】図1-14の続きである。

【図1-16】図1-15の続きである。

【図1-17】図1-16の続きである。

【図1-18】図1-17の続きである。

【図1-19】図1-18の続きである。

30

【図1-20】図1-19の続きである。

【図1-21】図1-20の続きである。

【図1-22】図1-21の続きである。

【図1-23】図1-22の続きである。

【図1-24】図1-23の続きである。

【図1-25】図1-24の続きである。

【図1-26】図1-25の続きである。

【図1-27】図1-26の続きである。

【図1-28】図1-27の続きである。

【図1-29】図1-28の続きである。

40

【図1-30】図1-29の続きである。

【図1-31】図1-30の続きである。

【図1-32】図1-31の続きである。

【図1-33】図1-32の続きである。

【図2】いくつかの実施形態に従った、野生型AAV2 Repポリペプチドと、位置587及び588（配列番号1の付番を用いる）の間に位置する、挿入配列（例えば、配列番号2～5のいずれか1つ、または、式Aの配列）を含むように改変された、示されたAAV2カプシドポリペプチドと、を含むAAVベクターの図である。

【図3】いくつかの実施形態に従った、変異体AAV2 Repポリペプチド（AAV2-M1T-REP）と、位置587及び588（配列番号1の付番を用いる）の間に位置

50

する、挿入配列（例えば、配列番号 2～5 のいずれか 1 つ、または、式 A の配列）を含むように改変された、示された A A V 2 カプシドポリペプチドと、を含む A A V ベクターの図である。

【図 4】いくつかの実施形態に従った、野生型 A A V 2 R e p ポリペプチドと、位置 585～590（配列番号 1 の付番を用いる）におけるアミノ酸残基の置換として、挿入配列（例えば、配列番号 2～5 のいずれか 1 つ、または、式 A の配列）を含むように改変された、示された A A V 2 カプシドポリペプチドと、を含む A A V ベクターの図である。

【図 5】いくつかの実施形態に従った、変異体 A A V 2 R e p ポリペプチド（A A V 2 - M 1 T - R E P）と、位置 585～590（配列番号 1 の付番を用いる）におけるアミノ酸残基の置換として、挿入配列（例えば、配列番号 2～5 のいずれか 1 つ、または、式 A の配列）を含むように改変された、示された A A V 2 カプシドポリペプチドと、を含む A A V ベクターの図である。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本文書は、A A V ベクター（例えば、A A V 2 ベクター）を提供する。例えば、本文書は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含有する A A V ベクター（例えば、A A V 2 ベクター）を提供する。任意の適切な A A V ベクターは、本明細書に記載するカプシドポリペプチド（例えば、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチド）を含むように、プライマーを設計することができる。例えば、A A V 2、A A V 8、及び A A V 9 は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含むように設計することができる。場合によっては、A T G 開始コドン（例えば、A A V 2 - M 1 T - R E P）の代わりに、A A V R e p ポリペプチド（例えば、A A V 2 R e p 7 8 及び R e p 6 8 ポリペプチド；例えば、配列番号 75～76 を参照されたい）に対する A C G 開始コドンを有する A A V 2 は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチドを含むように設計することができる。

【0043】

任意の適切な A A V カプシドポリペプチドは、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設計することができる。例えば、A A V 2、A A V 6、A A V 8、及び A A V 9 カプシドポリペプチドは、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設計することができる。場合によっては、A A V 2 カプシドポリペプチドは、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設計することができる。場合によっては、以下のアミノ酸配列を有する A A V 2 カプシドポリペプチドは、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設計することができる：

10

20

30

40

50

【化 1】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDD
SRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQER
LKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVK TAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWH
CDSTWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFS
PRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS
AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPF
HSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRTNTPSGTTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYR
QQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGS
EKTNDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYST
GQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (配列
番号 1)。

10

2つの太字のアミノ酸残基は、位置 587 及び 588 に存在し、下線を引いたアミノ酸は、位置 585～590 に存在する。

20

【0044】

場合によっては、以下のアミノ酸配列を有する AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV2 カプシドポリペプチド）は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設計することができる。

【化 2】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPG
PPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNX₁ADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPY
LKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVK TAPGKKRPVEHSPVEP
DSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNN
EGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYST
PWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQ
VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRT
GNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRTNTPSGTTTTQSRLQFSQAGASDI
RDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEE
KFFPQSGVLIFGKQGSEKTNDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADV
NTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPST
TFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSX₂NVDFTVDTNGVYSEP
RPIGTRYLTRNL (式中、X₁はEまたはAであり、X₂はVまたはIである) (配列番号 1
0)。

30

40

【0045】

場合によっては、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 同一である AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV2 カプシドポリペプチド）は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設計することができる。

【0046】

場合によっては、本明細書で想到されるある特定の AAV2 配列は、V708I 及び／

50

または E 6 7 A 置換などの、配列番号 1 の修飾または変異を含むことができる。
【 0 0 4 7 】

A A V カプシドポリペプチド（例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド）が、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設定する場合、その含まれるアミノ酸配列は、A A V カプシドポリペプチド（例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド）に沿った任意の適切な位置に位置することができる。例えば、配列番号 2 ～ 5 のいずれか 1 つなどの、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列は、A A V カプシドポリペプチド（例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド）の位置 5 8 7 及び 5 8 8 において、自然に存在するアミノ酸残基の間に位置することができる、A A V カプシドポリペプチド（例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド）の位置 4 5 2 及び 4 5 3 において、自然に存在するアミノ酸残基の間に位置することができる、または、A A V カプシドポリペプチド（例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド）の位置 4 5 3 及び 4 5 4 において、自然に存在するアミノ酸残基の間に位置することができる。

【 0 0 4 8 】
【表 1】

表 1. A A V カプシドポリペプチドに挿入可能なアミノ酸配列。

アミノ酸配列	配列番号	アミノ酸配列をコードする核酸配列	配列番号
EGGSGRN	2	GAGGGCAGCGCCGGAAC	6
AEGSGRN	3	GCAGAGGGCAGCGCCGGAAC	7
LAEGGSGRN	4	CTAGCAGAGGGCAGCGCCGGAAC	8
LAEGSGRNA	5	CTAGCAGAGGGCAGCGCCGGAACGCT	9

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載するように、A A V ベクターは、式 A のアミノ酸配列挿入物を含む A A V カプシドポリペプチドを有するように設計することができる。例えば、A A V ベクターは、配列番号 1 のアミノ酸位置 5 8 7 と 5 8 8（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）の間に位置する、式 A のアミノ酸配列挿入物を含む、配列番号 1 の A A V カプシドポリペプチド（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、もしくは少なくとも 9 9 % 同一の代替配列）を有するように設計することができる。式 A は、以下のとおりであることができる：

－ L 1 － E G S G R N（配列番号 2）－ L 2 －

式中、L 1 及び L 2 はそれぞれ独立して、1、2、または 3 つのアミノ酸を有する最適なアミノ酸リンカーである。場合によっては、L 1、L 2、または、L 1 と L 2 の両方が、存在しない場合がある。場合によっては、L 1 は 1 つのアミノ酸 X 1、2 つのアミノ酸 X 2 － X 1、または、3 つのアミノ酸 X 3 － X 2 － X 1 であることができる。X 1 が存在する場合、X 1 は、A、V、I、及び L からなる群から選択されるアミノ酸残基であることができる。X 2 が存在する場合、X 2 は、A、V、I、及び L からなる群から選択されるアミノ酸残基であることができる。X 3 が存在する場合、X 3 は、A、V、I、及び L からなる群から選択されるアミノ酸残基であることができる。場合によっては、L 2 は、1 つのアミノ酸 Z 1、2 つのアミノ酸 Z 1 － Z 2、または、3 つのアミノ酸 Z 1 － Z 2 － Z 3 であることができる。Z 1 が存在する場合、Z 1 は、A、V、I、及び L からなる群から選択されるアミノ酸残基であることができる。Z 2 が存在する場合、Z 2 は、A、V、I、及び L からなる群から選択されるアミノ酸残基であることができる。Z 3 が存在する場合、Z 3 は、A、V、I、及び L からなる群から選択されるアミノ酸残基であることができる。L 1 リンカーの例としては、限定されるものではないが、A、V、I、L、A A

、AV、AI、AL、VA、VV、VI、VL、IA、IV、II、IL、LA、LV、LI、LL、AAA、AAV、AAI、AAL、AVA、AVV、AVI、AVL、AIA、AIV、AII、AIL、ALA、ALV、ALI、ALL、VAA、VAV、VAI、VAL、VVA、VVV、VVI、VVL、VIA、VIV、VII、VIL、VLA、VLV、VLI、VLL、IAA、IAV、IAI、IAL、IVA、IVV、IVI、IVL、IIA、IIV、III、IIL、ILA、ILV、ILI、ILL、LAA、LAV、LAI、LAL、LVA、LVV、LVI、LVL、LIA、LIV、LII、LIL、LLA、LLV、LLI、及びLLLが挙げられる。L2リンカーの例としては、限定されるものではないが、A、V、I、L、AA、AV、AI、AL、VA、V 10
V、VI、VL、IA、IV、II、IL、LA、LV、LI、LL、AAA、AAV、AAI、AAL、AVA、AVV、AVI、AVL、AIA、AIV、AII、AIL、ALA、ALV、ALI、ALL、VAA、VAV、VAI、VAL、VVA、VVV、VVI、VVL、VIA、VIV、VII、VIL、VLA、VLV、VLI、VLL、IAA、IAV、IAI、IAL、IVA、IVV、IVI、IVL、IIA、IIV、III、IIL、ILA、ILV、ILI、ILL、LAA、LAV、LAI、LAL、LVA、LVV、LVI、LVL、LIA、LIV、LII、LIL、LLA、LLV、LLI、及びLLLが挙げられる。

10

【0050】

場合によっては、本明細書で提供するAAV2カプシドポリペプチドは、アスパラギン 20
ー587とアルギニンー588の間（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）に挿入される、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含む、配列番号1に記載の配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を有することができる（例えば、図2～3を参照されたい）。場合によっては、本明細書で提供するAAV2カプシドポリペプチドは、アスパラギンー587とアルギニンー588の間（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）に挿入される、配列番号2～5のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む、配列番号1に記載の配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも9 30
6%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を有することができる。

30

【0051】

場合によっては、AAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）が、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むように 40
設定する場合、その含まれるアミノ酸配列を使用して、AAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）に沿った任意の適切な位置に位置する、1つ以上の自然に存在するアミノ酸残基を置き換えることができる。例えば、配列番号2～5のいずれか1つなどの、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を使用して、AAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）の位置585～590における、自然に存在するアミノ酸残基を置き換えることができる（例えば、図4～5を参照されたい）。

40

【0052】

場合によっては、本明細書で提供するAAV2カプシドポリペプチドは、位置585～ 50
590（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）におけるアミノ酸残基が、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列で置き換えられることを除いて、配列番号1に記載の配列（または、配列番号10に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号1に記載のアミノ酸配列と少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%同一の代替配列）を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAV2カプシドポリペプチドは、アミノ酸残基585～590（または、代替配列の適切なアミノ酸位置）が、配列番号2～5の

50

いずれか 1 つに記載のアミノ酸配列（またはそのバリエーション）で置き換えられることを除き、配列番号 1 に記載の配列（または、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列である、もしくは、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、もしくは少なくとも 99 % 同一の代替配列）を有することができる。

【0053】

場合によっては、AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV 2 カプシドポリペプチド）は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載の 2 つ以上のアミノ酸配列を含むように設計することができる。例えば、AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV 2 カプシドポリペプチド）は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載の 2 つまたは 3 つのアミノ酸配列を含むように設計することができる。

10

【0054】

本明細書に記載するように、AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV 2 カプシドポリペプチド）は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むように設計することができる。表 1 に記載のアミノ酸配列のバリエーションとは、アミノ酸配列が、1、2、または 3 つのアミノ酸付加、欠失、置換、またはこれらの組み合わせを有することを除いて、表 1 に記載のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を意味する。例えば、配列番号 2 のバリエーションは、1、2、または 3 つのアミノ酸付加、欠失、置換、またはこれらの組み合わせを有することを除いて、配列番号 2 であることができる。場合によっては、本明細書で提供するバリエーションは、1、2、または 3 つのアミノ酸付加を含有することを除いて、配列番号 2～5 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列であることができる。場合によっては、本明細書で提供するバリエーションは、1、2、または 3 つのアミノ酸欠失を含有することを除いて、配列番号 2～5 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列であることができる。場合によっては、本明細書で提供するバリエーションは、1、2、または 3 つのアミノ酸置換を含有することを除いて、配列番号 2～5 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列であることができる。場合によっては、本明細書で提供するバリエーションは、1 つのアミノ酸付加、欠失、または置換を含有することを除いて、配列番号 2～5 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列であることができる。場合によっては、本明細書で提供するバリエーションは、2 つのアミノ酸付加、欠失、置換、またはこれらの組み合わせを含有することを除いて、配列番号 2～5 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列であることができる。場合によっては、本明細書で提供するバリエーションは、3 つのアミノ酸付加、欠失、置換、またはこれらの組み合わせを含有することを除いて、配列番号 2～5 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列であることができる。

20

30

【0055】

場合によっては、バリエーションに存在するアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換であることができる。例えば、保存的アミノ酸置換は、あるアミノ酸残基を、類似の側鎖を有する別のアミノ酸残基の代わりに用いることにより作製することができる。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、 β 分岐側鎖を有するアミノ酸（例えばトレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を挙げることができる。

40

【0056】

場合によっては、バリエーションに存在するアミノ酸置換は、非保存的アミノ酸置換であることができる。非保存的アミノ酸置換は、あるアミノ酸残基を、非類似の側鎖を有する別のアミノ酸残基の代わりに用いることにより作製することができる。非保存的置換の例としては、限定されるものではないが、(a) 親水性残基（例えば、セリンまたはトレオニ

50

ン)を、疎水性残基(例えば、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、バリン、またはアラニン)の、(b)システインまたはプロリンを、任意の他の残基の、(c)塩基性側鎖を有する残基(例えば、リジン、アルギニン、またはヒスチジン)を、酸性側鎖を有する残基(例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸)の、及び、(d)嵩高い側鎖を有する残基(例えば、フェニルアラニン)を、グリシン、または、小さな側鎖を有する他の残基の代わりに用いることが挙げられる。

【0057】

特定のアミノ酸と、特定の配列識別数により参照されるアミノ酸配列とのパーセント配列同一性は、以下のとおりに決定される。まず、BLASTPバージョン2.0.14を含む、スタンドアロン版のBLASTからのBLAST 2シーケンス(BL2seq)プログラムを用いて、アミノ酸配列を、特定の配列識別数に記載の配列と比較する。このスタンドアロン版のBLASTZは、Fish & Richardsonのウェブサイト(例えば、www.fr.com/blast/)、または、米国政府の国立生物工学情報センターウェブサイト(www.ncbi.nlm.nih.gov)から入手することができる。BL2seqプログラムの使用方法を説明する取扱説明書は、BLASTZに付随するreadmeファイルに見出すことができる。BL2seqは、BLASTNまたはBLASTPアルゴリズムのいずれかを使用して、2つの配列の比較を行う。BLASTNは核酸配列を比較するために使用されるが、BLASTPはアミノ酸配列を比較するために使用される。2つのアミノ酸配列を比較するために、BL2seqのオプションを以下のとおりに設定する：-iを、比較する第1のアミノ酸配列を含むファイル(例えば、C:¥seq1.txt)に設定し、-jを、比較する第2のアミノ酸配列を含むファイル(例えば、C:¥seq2.txt)に設定し、-pをblastpに設定し、-oを、任意の所望のファイル名(例えば、C:¥output.txt)に設定し、他の全てのオプションは、そのデフォルト設定のままとする。例えば、以下のコマンドを使用して、2つのアミノ酸配列間の比較を含む出力ファイルを生成することができる：C:¥BL2seq -i c:¥seq1.txt -j c:¥seq2.txt -p blastp -o c:¥output.txt。比較した2つの配列が相同性を分かち合う場合、指定した出力ファイルは、これらの相同性の領域を、アラインされた配列として提示する。比較した2つの配列が相同性を分かち合わない場合、指定の出力ファイルは、アラインされた配列を提示しない。アラインされたら、一致数は、同一のアミノ酸残基が両方の配列で提示される位置の数を数えることにより測定される。一致した位置とは、同一のアミノ酸残基が、アラインされた配列の同じ位置で生じる位置を意味する。パーセント配列同一性は、一致数を、識別された配列(例えば、配列番号1)に記載の配列の長さで除し、続いて、得られた値に100を乗ずることにより決定される。例えば、配列番号1に記載の配列とアラインされたときに、725個の一致を有するアミノ酸配列は、配列番号1に記載の配列と98.6%同一である(即ち、 $725 \div 735 \times 100 = 98.6$)。パーセント配列同一性の値は、小数第2位で四捨五入することに注意されたい。例えば、78.11、78.12、78.13、及び78.14は、切り捨てて78.1にする一方で、78.15、78.16、78.17、78.18、及び78.19は、切り上げて78.2にする。長さの値は常に整数であることにもまた注意されたい。

【0058】

アミノ酸配列バリエーションの生成方法としては、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸の、(例えば、PCRによる)部位特異的変異導入または無作為変異導入を挙げることができる。例えば、Zoller, Curr. Opin. Biotechnol. 3: 348-354 (1992)を参照されたい。

【0059】

本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、1つ以上の外来性核酸配列を含むように設計することができる。例えば、本明細書に記載するAAVベクター(例えば、AAV2ベクター)は、対象となるRNA、及び／または、対象となるポ

リペプチドをコードする外来性核酸配列を含むように設計することができる。外来性核酸配列は、対象となる任意の適切なRNAをコードするように設計することができる。本明細書で提供するAAVベクターに含まれるように設計される外来性核酸配列によりコードされることが可能な、対象となるRNAの例としては、限定されるものではないが、siRNA、遺伝子編集のためのRNA構成成分、及びマイクロRNAが挙げられる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクターに含まれる外来性核酸配列によりコードされることが可能な、対象となるRNAは、例えば、加齢関連黄斑変性症に付随する中心窩下CNVMを処置するためのSIRNA-027（例えば、NCT00363714を参照されたい）、例えば、糖尿病性黄斑浮腫を処置するためのCand5／ペバシラニブ（例えば、NCT00306904を参照されたい）、例えば、糖尿病性黄斑浮腫を処置するためのPF-04523655（例えば、NCT01445899を参照されたい）、例えば、NAIONでの視神経萎縮を処置するためのQPI-1007（例えば、NCT01064505）、例えば、虚血性CRVOを処置して血管新生緑内障を予防するためのアガニルセン（例えば、NCT02947867を参照されたい）、例えば、色素性網膜炎／2型アッシャー症候群を処置するためのQR-421a（例えば、NCT03780257を参照されたい）、例えば、常染色体優性色素性網膜炎を処置するためのQR-1123（例えば、NCT04123626を参照されたい）、例えば、加齢関連黄斑変性症に付随する地図上萎縮を処置するためのIONIS-FB-LRx（例えば、NCT03815825を参照されたい）、または、例えば、レーバー先天黒内障を処置するためのセポファルセン／QR-110（例えば、NCT03913143を参照されたい）であることができる。

10

20

【0060】

外来性核酸配列は、対象となる任意の適切なポリペプチドをコードするように設計することができる。本明細書で提供するAAVベクターに含まれるように設計される外来性核酸配列によりコードされることが可能な、対象となるポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、治療用ポリペプチド、栄養因子ポリペプチド、遺伝子編集ポリペプチド（例えば、Cas9ポリペプチド、TALENポリペプチド、または、ジンクフィンガーポリペプチド）、酵素、光発生ツールポリペプチド（例えば、ChRポリペプチド、NhpRポリペプチド、または、ReachRポリペプチド）、抗体、抗体ドメイン（例えば、VHドメイン）、サイトカイン、抗血管新生ポリペプチド、及び、神経保護ポリペプチドが挙げられる。本明細書で提供するAAVベクターに含まれるように設計される外来性核酸配列によりコードされることが可能な、対象となるポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、ABCA4ポリペプチド、CRB1ポリペプチド、NPHP5ポリペプチド、NR2E3ポリペプチド、PDE6Aポリペプチド、PDE6Bポリペプチド、PDE6Cポリペプチド、PRPF31ポリペプチド、RPE65ポリペプチド、RPGRポリペプチド、RS1ポリペプチド、TYRポリペプチド、ポリペプチド、USH2Aポリペプチド、ポリペプチド、MYO7Aポリペプチド、ポリペプチド、REP1ポリペプチド、ポリペプチド、OPN1LWポリペプチド、ポリペプチド、OPN1MWポリペプチド、CNGA3ポリペプチド、CNGB3ポリペプチド、GUCY2Dポリペプチド、GACA1Aポリペプチド、GNAT2ポリペプチド、PDE6Hポリペプチド、PROM1ポリペプチド、PRPH2ポリペプチド、CRXポリペプチド、NPHP5ポリペプチド、EYSポリペプチド、ND4ポリペプチド、CLN1-14ポリペプチド（例えば、CLN3ポリペプチド、CLN5ポリペプチド、CLN6ポリペプチド、もしくはCLN8ポリペプチド）、NYXポリペプチド、GRM6ポリペプチド、TRPM1ポリペプチド、GPR179ポリペプチド、LRI3ポリペプチド、グリア細胞由来の神経栄養因子（GDNF）ポリペプチド、脳由来の神経栄養因子（BDNF）ポリペプチド、線維芽細胞増殖因子（FGF）ポリペプチド、切頭ロッド由来円錐生存因子（RdCVF）ポリペプチド、完全長ロッド由来円錐生存因子（RdCVFL）ポリペプチド、アポトーシスのX連鎖阻害剤（XIAP）ポリペプチド、可溶性fms関連受容体型チロシンキナーゼ1（sFLT）ポリペプチド、CYP4V2ポリペプチド、パルミトイルタ

30

40

50

ンパク質チオエステラーゼ1ポリペプチド、トリペプチジルペプチダーゼ1ポリペプチド、DNAJC5ポリペプチド、MFS DOPAC8ポリペプチド、カテプシンDポリペプチド、グラヌリンポリペプチド、ATP13A2ポリペプチド、カテプシンFポリペプチド、KCTD7ポリペプチド、「P」遺伝子ポリペプチド、TRP1ポリペプチド、MATP(SLC45A2)ポリペプチド、SLC24A5ポリペプチド、LRMDAポリペプチド、GPR143ポリペプチド、RPGR-エクソン1-ORF15ポリペプチド、USH2bポリペプチド、USH1Cポリペプチド、CDH23ポリペプチド、PCDH15ポリペプチド、SANSポリペプチド、USH1Hポリペプチド、CIB2ポリペプチド、USH1Kポリペプチド、ADGRV1ポリペプチド、WHRNポリペプチド、PDZD7ポリペプチド、CLRN1ポリペプチド、HARSポリペプチド、RP2ポリペプチド、FAM161ポリペプチド、DLKポリペプチド、RHOポリペプチド、CHMポリペプチド、BEST1ポリペプチド、RP1ポリペプチド、OPA1ポリペプチド、CEP290ポリペプチド、RDH12ポリペプチド、CACNA1ポリペプチド、BBS1ポリペプチド、FAM161Aポリペプチド、CERKLポリペプチド、PRPF8ポリペプチド、RP1L1ポリペプチド、SNRNP200ポリペプチド、IMPG2ポリペプチド、CDHR1ポリペプチド、IMPDH1ポリペプチド、CNGB1ポリペプチド、MERTKポリペプチド、KCNV2ポリペプチド、AIPL1ポリペプチド、RPGRIIP1ポリペプチド、TULP1ポリペプチド、C2ORF71(別名PCARE)ポリペプチド、MAKポリペプチド、TIMP3ポリペプチド、GUCA1Aポリペプチド、ALMS1ポリペプチド、BBS10ポリペプチド、IFT140ポリペプチド、CNGA1ポリペプチド、NMNAT1ポリペプチド、COL2A1ポリペプチド、EFEMP1ポリペプチド、WFS1ポリペプチド、RDH5ポリペプチド、PRPF3ポリペプチド、LRP5ポリペプチド、TOPORSポリペプチド、DHDDSポリペプチド、LCA5ポリペプチド、IQCB1ポリペプチド、RP9ポリペプチド、ATXN7ポリペプチド、BBS2ポリペプチド、SAGRLBP1ポリペプチド、ND6(MT-ND6)ポリペプチド、C1QTNF5ポリペプチド、VPS13Bポリペプチド、KIF11ポリペプチド、MT-TL1ポリペプチド、KLHL7ポリペプチド、ACO2ポリペプチド、C2orf2(別名CFAP410)ポリペプチド、AHI1ポリペプチド、KIZポリペプチド、SPATA7ポリペプチド、TTLL5ポリペプチド、HGSNATポリペプチド、NRLポリペプチド、OATポリペプチド、FLVCR1ポリペプチド、ABCC6ポリペプチド、LRATポリペプチド、CEP78ポリペプチド、CDH3ポリペプチド、FZD4ポリペプチド、BBS12ポリペプチド、HK1ポリペプチド、PRDM13ポリペプチド、ADAM9ポリペプチド、BBS7ポリペプチド、CABP4ポリペプチド、ABHD12ポリペプチド、COL18A1ポリペプチド、MFRPポリペプチド、RIMS1ポリペプチド、ROM1ポリペプチド、BBS4ポリペプチド、IMPG1ポリペプチド、INPP5Eポリペプチド、VCANポリペプチド、POC1Bポリペプチド、RAX2ポリペプチド、TSPAN12ポリペプチド、CACNA2D4ポリペプチド、JAG1ポリペプチド、MKKSポリペプチド、NPHP4ポリペプチド、BBS9ポリペプチド、COL11A1ポリペプチド、ELOVL4ポリペプチド、NDPポリペプチド、NPHP1ポリペプチド、RGRポリペプチド、BBS5ポリペプチド、WDR19ポリペプチド、C8ORF37ポリペプチド、CTNNA1ポリペプチド、LAMP2ポリペプチド、PEX1ポリペプチド、PHYHポリペプチド、ATF6ポリペプチド、PRPS1ポリペプチド、SEMA4Aポリペプチド、ARL6ポリペプチド、CNNM4ポリペプチド、OTX2ポリペプチド、PRPF6ポリペプチド、RBP3ポリペプチド、PNPLA6ポリペプチド、SLC24A1ポリペプチド、USH1Gポリペプチド、PITPNM3ポリペプチド、TTC8ポリペプチド、ARSGポリペプチド、CWC27ポリペプチド、DRAM2ポリペプチド、PRCDポリペプチド、REEP6ポリペプチド、SSBP1ポリペプチド、LAMA1ポリペプチド、RAB28ポリペプチド、ZNF408ポリペプチド、GNAT1ポリペプチド、IDH3Aポリペプチド、PDE6Gポリペプチド、PEX6ポリペプチド、TUBポリペプチド、

10

20

30

40

50

C E P 2 5 0 ポリペプチド、F S C N 2 ポリペプチド、G R K 1 ポリペプチド、R B P 4
ポリペプチド、R D 3 ポリペプチド、A G B L 5 ポリペプチド、C A P N 5 ポリペプチド
、I F T 1 7 2 ポリペプチド、K C N J 1 3 ポリペプチド、P A X 2 ポリペプチド、C C
2 D 2 A ポリペプチド、H M C N 1 ポリペプチド、M T - A T P 6 ポリペプチド、R C B
T B 1 ポリペプチド、A R L 2 B P ポリペプチド、C A 4 ポリペプチド、D F N B 3 1 ポ
リペプチド、G N B 3 ポリペプチド、M M A C H C ポリペプチド、P R P F 4 ポリペプチ
ド、R G S 9 ポリペプチド、A R H G E F 1 8 ポリペプチド、K I A A 1 5 4 9 ポリペ
プチド、M K S 1 ポリペプチド、M T T P (M T - T P ではない) ポリペプチド、P L K
4 ポリペプチド、R P G R I P 1 L ポリペプチド、S D C C A G 8 ポリペプチド、S R D
5 A 3 ポリペプチド、T U B B 4 B ポリペプチド、A D A M T S 1 8 ポリペプチド、A R
L 3 ポリペプチド、C O L 1 1 A 2 ポリペプチド、M V K ポリペプチド、N B A S ポリペ
プチド、O F D 1 ポリペプチド、P 3 H 2 ポリペプチド、R G S 9 B P ポリペプチド、C
S P P 1 ポリペプチド、I T M 2 B ポリペプチド、P A N K 2 ポリペプチド、P E X 7 ポ
リペプチド、P O M G N T 1 ポリペプチド、S L C 4 A 7 ポリペプチド、T M E M 2 3 1
ポリペプチド、T R N T 1 ポリペプチド、T U B G C P 6 ポリペプチド、Z N F 5 1 3 ポ
リペプチド、A F G 3 L 2 ポリペプチド、A R L 1 3 B ポリペプチド、C 5 O R F 4 2 (10
別名 C P L A N E 1) ポリペプチド、C O L 9 A 1 ポリペプチド、C T S D ポリペプチド
、D T H D 1 ポリペプチド、D Y N C 2 H 1 ポリペプチド、I F T 8 1 ポリペプチド、K
I A A 0 5 8 6 ポリペプチド、M F N 2 ポリペプチド、N P H P 3 ポリペプチド、P C Y
T 1 A ポリペプチド、P E X 1 2 ポリペプチド、P L A 2 G 5 ポリペプチド、P O C 5
ポリペプチド、S C A P E R ポリペプチド、S L C 2 5 A 4 6 ポリペプチド、P C Y T 1 A
ポリペプチド、P E X 1 2 ポリペプチド、P L A 2 G 5 ポリペプチド、P O C 5 ポリペ
プチド、S C A P E R ポリペプチド、S L C 2 5 A 4 6 ポリペプチド、C E P 1 6 4 ポリペ
プチド、C L C C 1 ポリペプチド、C O L 9 A 2 ポリペプチド、C T N N B 1 ポリペプチ
ド、D H X 3 8 ポリペプチド、G N P T G ポリペプチド、G R N ポリペプチド、G U C A
1 B ポリペプチド、I F T 2 7 ポリペプチド、I F T 7 4 ポリペプチド、K I A A 0 5 5
6 ポリペプチド、L R P 2 ポリペプチド、M A P K A P K 3 ポリペプチド、M I R 2 0 4
ポリペプチド、M T - N D 3 ポリペプチド、M T - R N R 1 ポリペプチド、M T - T S 2
ポリペプチド、N D 5 (M T - N D 5) ポリペプチド、N E K 2 ポリペプチド、O P N 1
S W ポリペプチド、P E X 1 3 ポリペプチド、P E X 2 ポリペプチド、R H B D D 2 ポリ
ペプチド、S A M D 1 1 ポリペプチド、S C L T 1 ポリペプチド、S L C 7 A 1 4 ポリペ
プチド、T C T N 1 ポリペプチド、T C T N 2 ポリペプチド、T L C D 3 B ポリペプチド
、T R E X 1 ポリペプチド、T T P A ポリペプチド、U N C 1 1 9 ポリペプチド、W D P
C P ポリペプチド、A C B D 5 ポリペプチド、A H R ポリペプチド、A R M C 9 ポリペ
プチド、A S R G L 1 ポリペプチド、A T O H 7 ポリペプチド、B 9 D 1 ポリペプチド、B
9 D 2 ポリペプチド、B B I P 1 ポリペプチド、C 1 2 O R F 6 5 ポリペプチド、C 2 C
D 3 ポリペプチド、C 5 A R 2 ポリペプチド、C C D C 1 8 8 ポリペプチド、C C T 2 ポ
リペプチド、C E P 1 0 4 ポリペプチド、C E P 1 2 0 ポリペプチド、C E P 1 9 ポリペ
プチド、C E P 4 1 ポリペプチド、C I S D 2 ポリペプチド、C L U A P 1 ポリペプチド
、C O L 9 A 3 ポリペプチド、C R B 2 ポリペプチド、C T C 1 ポリペプチド、D A C T
2 ポリペプチド、D D R 1 ポリペプチド、E N S A ポリペプチド、E S P N ポリペプチド
、E X O S C 2 ポリペプチド、F B N 3 ポリペプチド、G D F 6 ポリペプチド、G P R 1
2 5 ポリペプチド、H K D C 1 ポリペプチド、H M X 1 ポリペプチド、I D H 3 B ポリペ
プチド、I F T 4 3 ポリペプチド、I F T 8 0 ポリペプチド、I N V S ポリペプチド、K
I A A 0 7 5 3 ポリペプチド、K I F 3 B ポリペプチド、K I F 7 ポリペプチド、L R R
T M 4 ポリペプチド、L Z T F L 1 ポリペプチド、
M T - A T P 8 ポリペプチド、M T - C O 1 ポリペプチド、M T - C O 2 ポリペプチド、
M T - C O 3 ポリペプチド、M T - C Y B ポリペプチド、M T - N D 2 ポリペプチド、M
T - N D 4 L ポリペプチド、M T - R N R 2 ポリペプチド、M T - T A ポリペプチド、M
T - T C ポリペプチド、M T - T D ポリペプチド、M T - T E ポリペプチド、M T - T F 50

ポリペプチド、MT-TGポリペプチド、MT-THポリペプチド、MT-TIポリペプチド、MT-TKポリペプチド、MT-TL2ポリペプチド、MT-TMポリペプチド、MT-TNポリペプチド、MT-TP（MTTPではない）ポリペプチド、MT-TQポリペプチド、MT-TRポリペプチド、MT-TS1ポリペプチド、MT-TTポリペプチド、MT-TVポリペプチド、MT-TWポリペプチド、MT-TYポリペプチド、NEUROD1ポリペプチド、PDE6Dポリペプチド、PEX10ポリペプチド、PEX11Bポリペプチド、PEX14ポリペプチド、PEX16ポリペプチド、PEX19ポリペプチド、PEX26ポリペプチド、PEX3ポリペプチド、PEX5ポリペプチド、PGK1ポリペプチド、PISDポリペプチド、PPP2R3Cポリペプチド、PROS1ポリペプチド、PSEN1ポリペプチド、RDH11ポリペプチド、RRM2Bポリペプチド、SMARCA4ポリペプチド、SPP2ポリペプチド、TCTN3ポリペプチド、TEAD1ポリペプチド、TMEM107ポリペプチド、TMEM138ポリペプチド、TMEM216ポリペプチド、TMEM67ポリペプチド、TPP1ポリペプチド、TRIM32ポリペプチド、USP45ポリペプチド、及びZNF423ポリペプチドが挙げられる。

10

【0061】

場合によっては、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクターは、1つ以上の細胞（例えば、網膜細胞）内で遺伝子編集を行うように設計することができる。このような遺伝子編集は、1つ以上の細胞のゲノム改変をもたらすことができる。このようなゲノム改変の例としては、対象となるRNA及び／またはポリペプチドをコードする核酸の、1つ以上の細胞への標的化挿入、1つ以上の細胞のゲノム配列の標的化改変（例えば、標的化不活性化もしくはノックアウト）、ならびに、1つ以上の内での核酸（例えば、RNAをコードする核酸、制御性核酸配列、及び／または、対象となるポリペプチドをコードする核酸）の標的化置換が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0062】

任意の適切な遺伝子編集構成成分を、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクターに、これらの1つ以上のAAVベクターを使用して、これらの細胞のゲノムの効率的に編集するように、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の標的細胞（例えば、1つ以上の網膜細胞）に遺伝子編集構成成分を送達することができるように、組み換えることができる。通常、遺伝子編集構成成分としては、所望の場所でゲノム核酸を切断可能な構成成分、及び、切断されたら、当該所望の場所に挿入可能となるように設計された任意のドナー核酸が挙げられるが、これらに限定されない。任意の適切な、希少切断エンドヌクレアーゼを使用して、所望の場所でゲノム核酸を切断することができる。このような希少切断エンドヌクレアーゼの例としては、メガヌクレアーゼ、転写活性化様エフェクター（TALE）ヌクレアーゼ（TALEN（商標）；Collectis, Paris, France）、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、及び、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列反復（CRISPR）／Casシステムのエンドヌクレアーゼ（例えば、CRISPR／Cas9システムのエンドヌクレアーゼ）が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Baker, Nature Methods, 9:23-26（2012）；国際PCT特許出願公開第WO2004/067736号；国際PCT特許出願公開第WO2011/072246号；米国特許第8,586,363号；Porteus and Carroll, Nature Biotechnol., 23:967-973（2005）；Jinek et al., Science, 337:816-821（2012）；Mali et al., Science, 339:823-826（2013）；Li et al., Nature Biotechnology, 31（8）:688-691（2013）；及びMakarova et al., Nat. Rev. Microbiol., 9（6）:467-477（2011））を参照されたい。

30

40

【0063】

場合によっては、遺伝子置換を容易にするために、細胞（例えば、網膜細胞）のゲノム

50

核酸内の2つの配列（ある配列のいずれかの側の1つが除去される）を、エンドヌクレアーゼ切断の標的とすることができる。例えば、除去される配列の5'末端に隣接する第1の標的配列、及び、除去される配列の3'末端に隣接する第2の標的配列を、ガイドRNAにより標的化し、Cas9切断を可能にすることができるか、または、これらの標的を特異的に認識するように設計されたTALENにより標的化することができる。本明細書で提供する1つ以上のAAVベクターを用いての、(a)ゲノムDNAに対して標的化されたエンドヌクレアーゼ、及び、(b)ドナー核酸構築物の送達によって、両方のゲノム標的での切断、ゲノム標的間での配列の除去、及び、ドナー配列の、欠失場所への挿入を可能にすることができる。

【0064】

本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、発現するように設計された外来性核酸配列に作動可能に連結した、任意の適切なプロモーター及び／または他の調節配列（例えば、エンハンサー、転写開始部位、翻訳開始部位、及び終結シグナル）を含むことができる。場合によっては、発現を駆動するために用いられるプロモーターは、構成プロモーター、制御可能なプロモーター、組織特異的プロモーター、またはウイルス性プロモーターであることができる。本明細書に記載のとおり使用可能な構成プロモーターの例としては、SV40プロモーター、CMVプロモーター、及びE1ALPHAプロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載のとおり使用可能な制御可能なプロモーターの例としては、誘導性プロモーター、及び抑制性プロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載のとおり使用可能な組織特異的プロモーターの例としては、ロドプシンプロモーター、錐体アレスチンプロモーター、及びシナプシンプロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載のとおり使用可能なウイルス性プロモーターの例としては、アデノウイルスプロモーター、ワクシニアウイルスプロモーター、CMVプロモーター（例えば、前初期CMVプロモーター）、及びAAVプロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、総数が最大約5kbのヌクレオチドを含むことができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、総数が約1kb～約5kb、約1kb～約4kb、約1kb～約3kb、約2kb～約5kb、約2kb～約4kb、約2kb～約3kb、約3kb～約5kb、約3kb～約4kb、または約4kb～約5kbである、ヌクレオチドを含むことができる。

【0066】

表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含有する、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、*in vivo*で、網膜領域にわたり（例えば、2、3、または4つの網膜領域にわたり）、網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞）を感染させ、外来性核酸配列を感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸配列を発現させる能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、野生型AAV2と比較したときに、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）のより多くの網膜細胞において、感染し、外来性核酸配列のRNA発現を駆動する能力を有することができる。場合によっては、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）の網膜細胞において、対照哺乳類（例えば、対照ヒトまたは対照非ヒト霊長類）の網膜細胞における、配列番号1に記載のアミノ酸配列で構成されるAAVカプシドポリペプチドを有する対照AAVベクター（例えば、野生型AAV2）により駆動される、外来性核酸配列のRNA発現のレベルよりも大きい、一定レベルの、外来性核酸配列の発現を駆動する能力を有することができる。

【0067】

表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシ

10

20

30

40

50

ドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含有する、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）により感染可能な網膜細胞の例としては、限定されるものではないが、網膜神経節細胞、網膜色素上皮細胞、光受容体細胞、双極細胞、無軸索細胞、ミュラーグリア、及び水平細胞が挙げられる。

【0068】

本文書は、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクター（例えば、本明細書で提供する1つ以上のAAV2ベクター）を含有する組成物もまた提供する。例えば、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクター（例えば、本明細書で提供する1つ以上のAAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）に投与し、当該哺乳類を処置するための医薬組成物として製剤化することができる。場合によっては、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクター（例えば、本明細書で提供する1つ以上のAAV2ベクター）は、外来性核酸配列を、網膜細胞内での発現のために網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞）に送達するための、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）に投与するための医薬組成物として製剤化することができる。例えば、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）に投与するための医薬組成物として製剤化することができる。場合によっては、本明細書で提供する医薬組成物は、例えば、他の箇所（Gervasi, et al., Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 131: 8-24 (2018)）に記載されているように、緩衝液、塩、界面活性剤、糖、張性調節剤、またはこれらの組み合わせなどの、薬学的に許容される担体を含むことができる。本明細書で提供する医薬組成物を作製するために使用可能な薬学的に許容される担体の例としては、限定されるものではないが、水、乳酸、クエン酸、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、界面活性剤（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80、もしくはポロキサマー188）、デキストラン40、もしくは糖（例えば、ソルビトール、マンニトール、スクロース、デキストロース、もしくはトレハロース）、またはこれらの組み合わせが挙げられる。例えば、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を含むように設計された医薬組成物は、緩衝液（例えば、酢酸塩、クエン酸塩、ヒスチジン、コハク酸塩、リン酸塩、またはヒドロキシメチルアミノメタン（トリス）緩衝液）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80、またはポロキサマー188）、及び、スクロースなどの糖を含むように製剤化することができる。本明細書で提供する医薬組成物に含めることが可能な他の成分としては、限定されるものではないが、グリシンもしくはアルギニンなどのアミノ酸、アスコルビン酸、メチオニン、もしくはエチレンジアミン四酢酸（EDTA）などの酸化防止剤、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【0069】

場合によっては、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクター（例えば、1つ以上のAAV2ベクター）を含めるように医薬組成物を製剤化する場合、任意の適切な力価のAAVベクターを用いることができる。例えば、本明細書で提供する医薬組成物は、 1×10^7 より大きい（例えば、 1×10^8 より大きい、 1×10^9 より大きい、 1×10^{10} より大きい、 1×10^{11} より大きい、 1×10^{12} より大きい、 1×10^{13} より大きい、または 1×10^{14} より大きい）力価で、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を有するように製剤化することができる。場合によっては、本明細書で提供する医薬組成物は、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} （例えば、約 1×10^7 ～約 1×10^{13} 、約 1×10^7 ～約 1×10^{12} 、約 1×10^7 ～約 1×10^{11} 、約 1×10^7 ～約 1×10^{10} 、約 1×10^8 ～約 1×10^{14} 、約 1×10^9 ～約 1×10^{14} 、約 1×10^{10} ～約 1×10^{14} 、約 1×10^8 ～約 1×10^{12} 、または、約 1×10^9 ～約 1×10^{11} ）の力価で、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を有するように製剤化することができる。

【0070】

本明細書で提供する医薬組成物は、任意の適した形態であることができる。例えば、本

明細書で提供する医薬組成物は、液体、半固体、または固体となるように設計することができる。場合によっては、本明細書で提供する医薬組成物は、液体溶液（例えば、注射可能な、及び／または注入可能な溶液）、分散液、懸濁液、錠剤、丸薬、粉末、マイクロエマルション、リポソーム、または座薬であることができる。場合によっては、本明細書で提供する医薬組成物は、凍結乾燥することができる。場合によっては、本明細書で提供する医薬組成物（例えば、本明細書で提供する1つ以上のAAV2ベクターなどの、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクターを含む医薬組成物）を、急激な放出から保護するように設計された担体またはコーティングと共に製剤化することができる。例えば、本明細書で提供する医薬組成物は、他の文献（米国特許公開公報第2019/0241667号；同第2019/0233522号；及び、同第2019/0233498号）に記載されている、制御放出製剤または徐放性製剤として製剤化することができる。

10

【0071】

本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドをコードする核酸分子もまた提供する。場合によっては、核酸分子は、表1に記載のDNA配列（例えば、配列番号6～9のいずれか1つ）によりコードされるアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドをコードするように設計することができる。

【0072】

本文書は、本明細書に記載するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）をコードする核酸分子もまた提供する。例えば、単離核酸分子は、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクター（例えば、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有するAAV）をコードするように設計することができる。場合によっては、核酸分子は、表1に記載のDNA配列（例えば、配列番号6～9のいずれか1つ）によりコードされるアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有するAAVベクターをコードするように設計することができる。

20

【0073】

本文書は、本明細書で提供する核酸分子を含有する宿主細胞もまた提供する。例えば、宿主細胞は、本明細書に記載するAAVカプシドポリペプチドをコードする核酸分子、及び／または、本明細書に記載するAAVベクターをコードする核酸分子を含むように設計することができる。場合によっては、宿主細胞は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドをコードする核酸分子を含むように設計することができる。場合によっては、宿主細胞は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを有するAAVベクターをコードする核酸分子を含むように設計することができる。本明細書に記載するAAVカプシドポリペプチドをコードする核酸分子、及び／または、本明細書に記載するAAVベクターをコードする核酸分子を含むように設計することができる宿主細胞の例としては、限定されるものではないが、HEK293T細胞（ATCC）、293AAV細胞（Cell Biolabs）、NEB 5-α細胞、Takara Bio S te l l a r細胞、及びMegaX細胞が挙げられる。任意の適切な方法を使用して、本明細書で提供する核酸分子（例えば、本明細書に記載するAAVカプシドポリペプチド及び／または本明細書に記載するAAVベクターをコードする核酸分子）を、細胞に導入することができる。例えば、ウイルストランスフェクション、電気穿孔法、一過性トランスフェクション、及び遺伝子銃技術を用いて、本明細書で提供する核酸分子を細胞に導入することができる。

30

40

【0074】

本文書は、本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を作製するための方法及び材料もまた提供する。例えば、本文書は、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列を含むAAVカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）を作製するための方法及び材料を提供する。本明細書に記載するように、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸

50

配列を含む AAV カプシドポリペプチドを含むように、AAV ベクターを構築することができる。任意の適切な方法を用いて、本明細書で提供する AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV2 カプシドポリペプチド）（例えば、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含むカプシドポリペプチド）を有する、AAV ベクターを構築することができる。例えば、他の文献で記載されているものなどの、分子クローニング及び AAV ベクター産生技術を用いて、本明細書で提供する AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV2 カプシドポリペプチド）を有する AAV ベクターを構築し、産生することができる（例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory, NY (1989); Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N. Y. (1994); Grieger et al., Nat. Protoc., 1 (3): 1412-28 (2006); 及び Flannery et al., Methods Mol. Biol., 935: 351-69 (2013) を参照されたい）。場合によっては、二重または三重トランスフェクション法を用いて、HEK293T 細胞 (ATCC) または 293 AAV 細胞 (Cell Biolabs) 内で AAV ベクターを産生することができる（例えば、Grieger et al., Nat. Protoc., 1 (3): 1412-28 (2006); 及び Flannery et al., Methods Mol. Biol., 935: 351-69 (2013) を参照されたい）。

10

20

【0075】

本文書は、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を使用するための方法及び材料もまた提供する。例えば、本文書は、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを含有する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を使用するための方法及び材料を提供する。本明細書に記載するように、本明細書で提供する AAV ベクターを使用して、*in vivo* で、網膜領域にわたり、網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞）を感染させ、外来性核酸配列を感染した網膜細胞に送達することで、感染した網膜細胞が外来性核酸配列を発現させることができる。

30

【0076】

場合によっては、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）（例えば、表 1（もしくはそのバリエーション）または式 A に記載のアミノ酸配列を含む AAV カプシドポリペプチドを含有する AAV ベクター）を使用して、網膜の病状（例えば、網膜疾患）を処置することができる。例えば、網膜の病状（例えば、網膜疾患）を処置可能な RNA 及び／またはポリペプチドをコードする外来性核酸配列を含有し、その発現を駆動するように設計された、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）を、AAV ベクターが、(a) 網膜細胞（例えば、網膜神経節細胞）に感染し、(b) 感染した網膜細胞内で、送達された外来性核酸の発現を駆動し、それにより、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度を低減する、及び／または、網膜の病状の進行を遅らせるとなるような方法で、網膜の病状を有する哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）に投与することができる。

40

【0077】

本明細書に記載するように、本明細書で提供する AAV ベクター（例えば、AAV2 ベクター）は、対象となる任意の適切な RNA、及び／または、対象となるポリペプチドをコードする外来性核酸配列を含み、この発現を駆動するように設計することができる。網膜の病状（例えば、網膜疾患）を処置するように、本明細書で提供する AAV ベクターを設計する場合、網膜の病状を処置可能な RNA 及び／またはポリペプチドをコードする外来性核酸配列を、AAV ベクターに含めることができる。網膜の病状（例えば、網膜疾患）を処置するように設計され、かつ、本明細書で提供する AAV ベクターに含められるよ

50

うに設計される外来性核酸配列によりコードされることが可能なRNAの例としては、限定されるものではないが、例えば、加齢関連黄斑変性症に付随する中心窩下CNVMを処置するためのSIRNA-027（例えば、NCT00363714を参照されたい）、例えば、糖尿病性黄斑浮腫を処置するためのCand5／ペバシラニブ（例えば、NCT00306904を参照されたい）、例えば、糖尿病性黄斑浮腫を処置するためのPF-04523655（例えば、NCT01445899を参照されたい）、例えば、NAIONでの視神経萎縮を処置するためのQPI-1007（例えば、NCT01064505）、例えば、虚血性CRVOを処置して血管新生緑内障を予防するためのアガニルセン（例えば、NCT02947867を参照されたい）、例えば、色素性網膜炎／2型アッシャー症候群を処置するためのQR-421a（例えば、NCT03780257を参照されたい）、例えば、常染色体優性色素性網膜炎を処置するためのQR-1123（例えば、NCT04123626を参照されたい）、例えば、加齢関連黄斑変性症に付随する地図上萎縮を処置するためのIONIS-FB-LRx（例えば、NCT03815825を参照されたい）、及び、例えば、レーバー先天黒内障を処置するためのセポファルセン／QR-110（例えば、NCT03913143を参照されたい）が挙げられる。網膜の病状（例えば、網膜疾患）を処置するように設計され、かつ、本明細書で提供するAAVベクターに含められるように設計される外来性核酸配列によりコードされることが可能なポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、ABCA4ポリペプチド、CRB1ポリペプチド、NPHP5ポリペプチド、NR2E3ポリペプチド、PDE6Aポリペプチド、PDE6Bポリペプチド、PDE6Cポリペプチド、PRPF31ポリペプチド、RPE65ポリペプチド、RPGRポリペプチド、RS1ポリペプチド、TYRポリペプチド、ポリペプチド、USH2Aポリペプチド、ポリペプチド、MYO7Aポリペプチド、ポリペプチド、REP1ポリペプチド、ポリペプチド、OPN1LWポリペプチド、ポリペプチド、OPN1MWポリペプチド、CNGA3ポリペプチド、CNGB3ポリペプチド、GUCY2Dポリペプチド、GACA1Aポリペプチド、GNAT2ポリペプチド、PDE6Hポリペプチド、PROM1ポリペプチド、PRPH2ポリペプチド、CRXポリペプチド、NPHP5ポリペプチド、EYSポリペプチド、ND4ポリペプチド、CLN1-14ポリペプチド（例えば、CLN3ポリペプチド、CLN5ポリペプチド、CLN6ポリペプチド、もしくはCLN8ポリペプチド）、NYXポリペプチド、GRM6ポリペプチド、TRPM1ポリペプチド、GPR179ポリペプチド、LRIT3ポリペプチド、グリア細胞由来の神経栄養因子（GDNF）ポリペプチド、脳由来の神経栄養因子（BDNF）ポリペプチド、線維芽細胞増殖因子（FGF）ポリペプチド、切頭ロッド由来円錐生存因子（RdCVF）ポリペプチド、完全長ロッド由来円錐生存因子（RdCVFL）ポリペプチド、アポトーシスのX連鎖阻害剤（XIAP）ポリペプチド、可溶性fms関連受容体型チロシンキナーゼ1（sFLT）ポリペプチド、CYP4V2ポリペプチド、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ1ポリペプチド、トリペプチジルペプチダーゼ1ポリペプチド、DNAJC5ポリペプチド、MFS DOPAC8ポリペプチド、カテプシンDポリペプチド、グラヌリンポリペプチド、ATP13A2ポリペプチド、カテプシンFポリペプチド、KCTD7ポリペプチド、「P」遺伝子ポリペプチド、TRP1ポリペプチド、MATP（SLC45A2）ポリペプチド、SLC24A5ポリペプチド、LRMDAポリペプチド、GPR143ポリペプチド、RPGR-エクソン1-ORF15ポリペプチド、USH2bポリペプチド、USH1Cポリペプチド、CDH23ポリペプチド、PCDH15ポリペプチド、SANSポリペプチド、USH1Hポリペプチド、CIB2ポリペプチド、USH1Kポリペプチド、ADGRV1ポリペプチド、WHRNポリペプチド、PDZD7ポリペプチド、CLRN1ポリペプチド、HARSポリペプチド、RP2ポリペプチド、FAM161ポリペプチド、DLKポリペプチド、RHOポリペプチド、CHMポリペプチド、BEST1ポリペプチド、RP1ポリペプチド、OPA1ポリペプチド、CEP290ポリペプチド、RDH12ポリペプチド、CACNA1ポリペプチド、BBS1ポリペプチド、FAM161Aポリペプチド、CKERKLポリペプチド、PRPF8ポリペプチド、RP1L1ポリペプチド、SNRNP

10

20

30

40

50

200ポリペプチド、IMPG2ポリペプチド、CDHR1ポリペプチド、IMPDH1
ポリペプチド、CNGB1ポリペプチド、MERTKポリペプチド、KCNV2ポリペ
プチド、AIPL1ポリペプチド、RPGRIIP1ポリペプチド、TULP1ポリペプチド
、C2ORF71（別名PCARE）ポリペプチド、MAKポリペプチド、TIMP3ポ
リペプチド、GUCA1Aポリペプチド、ALMS1ポリペプチド、BBS10ポリペ
プチド、IFT140ポリペプチド、CNGA1ポリペプチド、NMNAT1ポリペプチド
、COL2A1ポリペプチド、EFEMP1ポリペプチド、WFS1ポリペプチド、RD
H5ポリペプチド、PRPF3ポリペプチド、LRP5ポリペプチド、TOPORSポリ
ペプチド、DHDDSポリペプチド、LCA5ポリペプチド、IQCB1ポリペプチド、
RP9ポリペプチド、ATXN7ポリペプチド、BBS2ポリペプチド、SAGRLB
P1ポリペプチド、ND6（MT-ND6）ポリペプチド、C1QTNF5ポリペプチド
、VPS13Bポリペプチド、KIF11ポリペプチド、MT-TL1ポリペプチド、K
LHL7ポリペプチド、ACO2ポリペプチド、C21orf2（別名CFAP410）
ポリペプチド、AHI1ポリペプチド、KIZポリペプチド、SPATA7ポリペプチド
、TTLL5ポリペプチド、HGSNATポリペプチド、NRLポリペプチド、OATポ
リペプチド、FLVCR1ポリペプチド、ABCC6ポリペプチド、LRATポリペプチ
ド、CEP78ポリペプチド、CDH3ポリペプチド、FZD4ポリペプチド、BBS1
2ポリペプチド、HK1ポリペプチド、PRDM13ポリペプチド、ADAM9ポリペ
プチド、BBS7ポリペプチド、CABP4ポリペプチド、ABHD12ポリペプチド、C
OL18A1ポリペプチド、MFRPポリペプチド、RIMS1ポリペプチド、ROM1
ポリペプチド、BBS4ポリペプチド、IMPG1ポリペプチド、INPP5Eポリペ
プチド、VCANポリペプチド、POC1Bポリペプチド、RAX2ポリペプチド、TSP
AN12ポリペプチド、CACNA2D4ポリペプチド、JAG1ポリペプチド、MKK
Sポリペプチド、NPHP4ポリペプチド、BBS9ポリペプチド、COL11A1ポリ
ペプチド、ELOVL4ポリペプチド、NDPポリペプチド、NPHP1ポリペプチド、
RGRポリペプチド、BBS5ポリペプチド、WDR19ポリペプチド、C8ORF37
ポリペプチド、CTNNA1ポリペプチド、LAMP2ポリペプチド、PEX1ポリペ
プチド、PHYHポリペプチド、ATF6ポリペプチド、PRPS1ポリペプチド、SEM
A4Aポリペプチド、ARL6ポリペプチド、CNNM4ポリペプチド、OTX2ポリ
ペプチド、PRPF6ポリペプチド、RBP3ポリペプチド、PNPLA6ポリペプチド、
SLC24A1ポリペプチド、USH1Gポリペプチド、PITPNM3ポリペプチド、
TTC8ポリペプチド、ARSGポリペプチド、CWC27ポリペプチド、DRAM2ポ
リペプチド、PRCDポリペプチド、REEP6ポリペプチド、SSBP1ポリペプチド
、LAMA1ポリペプチド、RAB28ポリペプチド、ZNF408ポリペプチド、GN
AT1ポリペプチド、IDH3Aポリペプチド、PDE6Gポリペプチド、PEX6ポリ
ペプチド、TUBポリペプチド、CEP250ポリペプチド、FSCN2ポリペプチド、
GRK1ポリペプチド、RBP4ポリペプチド、RD3ポリペプチド、AGBL5ポリ
ペプチド、CAPN5ポリペプチド、IFT172ポリペプチド、KCNJ13ポリペプチ
ド、PAX2ポリペプチド、CC2D2Aポリペプチド、HMCN1ポリペプチド、MT
-ATP6ポリペプチド、RCBTB1ポリペプチド、ARL2BPポリペプチド、CA
4ポリペプチド、DFNB31ポリペプチド、GNB3ポリペプチド、MMACHCポリ
ペプチド、PRPF4ポリペプチド、RGS9ポリペプチド、ARHGEF18ポリペ
プチド、KIAA1549ポリペプチド、MKS1ポリペプチド、MTTP（MT-TP
ではない）ポリペプチド、PLK4ポリペプチド、RPGRIIP1Lポリペプチド、SD
CCAG8ポリペプチド、SRD5A3ポリペプチド、TUBB4Bポリペプチド、AD
AMTS18ポリペプチド、ARL3ポリペプチド、COL11A2ポリペプチド、MV
Kポリペプチド、NBASポリペプチド、OFD1ポリペプチド、P3H2ポリペプチ
ド、RGS9BPポリペプチド、CSPP1ポリペプチド、ITM2Bポリペプチド、PA
NK2ポリペプチド、PEX7ポリペプチド、POMGNT1ポリペプチド、SLC4A
7ポリペプチド、TMEM231ポリペプチド、TRNT1ポリペプチド、TUBGCP

10

20

30

40

50

6 ポリペプチド、ZNF513 ポリペプチド、AFG3L2 ポリペプチド、ARL13B
ポリペプチド、C5ORF42（別名CPLANE1）ポリペプチド、COL9A1 ポリ
ペプチド、CTSD ポリペプチド、DTHD1 ポリペプチド、DYNC2H1 ポリペプチ
ド、IFT81 ポリペプチド、KIAA0586 ポリペプチド、MFN2 ポリペプチド、
NPHP3 ポリペプチド、PCYT1A ポリペプチド、PEX12 ポリペプチド、PLA
2G5 ポリペプチド、POC5 ポリペプチド、SCAPER ポリペプチド、SLC25A
46 ポリペプチド、PCYT1A ポリペプチド、PEX12 ポリペプチド、PLA2G5
ポリペプチド、POC5 ポリペプチド、SCAPER ポリペプチド、SLC25A46 ポ
リペプチド、CEP164 ポリペプチド、CLCC1 ポリペプチド、COL9A2 ポリペ
プチド、CTNNB1 ポリペプチド、DHX38 ポリペプチド、GNPTG ポリペプチド
、GRN ポリペプチド、GUCA1B ポリペプチド、IFT27 ポリペプチド、IFT7
4 ポリペプチド、KIAA0556 ポリペプチド、LRP2 ポリペプチド、MAPKAP
K3 ポリペプチド、MIR204 ポリペプチド、MT-ND3 ポリペプチド、MT-RN
R1 ポリペプチド、MT-TS2 ポリペプチド、ND5（MT-ND5）ポリペプチド、
NEK2 ポリペプチド、OPN1SW ポリペプチド、PEX13 ポリペプチド、PEX2
ポリペプチド、RHBDD2 ポリペプチド、SAMD11 ポリペプチド、SCLT1 ポリ
ペプチド、SLC7A14 ポリペプチド、TCTN1 ポリペプチド、TCTN2 ポリペプ
チド、TLCD3B ポリペプチド、TREX1 ポリペプチド、TTPA ポリペプチド、U
NC119 ポリペプチド、WDPCP ポリペプチド、
ACBD5 ポリペプチド、AHR ポリペプチド、ARMC9 ポリペプチド、ASRGL1
ポリペプチド、ATOH7 ポリペプチド、B9D1 ポリペプチド、B9D2 ポリペプチド
、BBIP1 ポリペプチド、C12ORF65 ポリペプチド、C2CD3 ポリペプチド、
C5AR2 ポリペプチド、CCDC188 ポリペプチド、CCT2 ポリペプチド、CEP
104 ポリペプチド、CEP120 ポリペプチド、CEP19 ポリペプチド、CEP41
ポリペプチド、CISD2 ポリペプチド、CLUAP1 ポリペプチド、COL9A3 ポリ
ペプチド、CRB2 ポリペプチド、CTC1 ポリペプチド、DACT2 ポリペプチド、D
DR1 ポリペプチド、ENSA ポリペプチド、ESPN ポリペプチド、EXOSC2 ポリ
ペプチド、FBN3 ポリペプチド、GDF6 ポリペプチド、GPR125 ポリペプチド、
HKDC1 ポリペプチド、HMX1 ポリペプチド、IDH3B ポリペプチド、IFT43
ポリペプチド、IFT80 ポリペプチド、INVS ポリペプチド、KIAA0753 ポリ
ペプチド、KIF3B ポリペプチド、KIF7 ポリペプチド、LRRTM4 ポリペプチド
、LZTFL1 ポリペプチド、MT-ATP8 ポリペプチド、MT-CO1 ポリペプチド
、MT-CO2 ポリペプチド、MT-CO3 ポリペプチド、MT-CYB ポリペプチド、
MT-ND2 ポリペプチド、MT-ND4L ポリペプチド、MT-RNR2 ポリペプチド
、MT-TA ポリペプチド、MT-TC ポリペプチド、MT-TD ポリペプチド、MT-
TE ポリペプチド、MT-TF ポリペプチド、MT-TG ポリペプチド、MT-TH ポリ
ペプチド、MT-TI ポリペプチド、MT-TK ポリペプチド、MT-TL2 ポリペプチ
ド、MT-TM ポリペプチド、MT-TN ポリペプチド、MT-TP（MTTPではない
）ポリペプチド、MT-TQ ポリペプチド、MT-TR ポリペプチド、MT-TS1 ポリ
ペプチド、MT-TT ポリペプチド、MT-TV ポリペプチド、MT-TW ポリペプチド
、MT-TY ポリペプチド、NEUROD1 ポリペプチド、PDE6D ポリペプチド、P
EX10 ポリペプチド、PEX11B ポリペプチド、PEX14 ポリペプチド、PEX1
6 ポリペプチド、PEX19 ポリペプチド、PEX26 ポリペプチド、PEX3 ポリペ
プチド、PEX5 ポリペプチド、PGK1 ポリペプチド、PISD ポリペプチド、PPP2
R3C ポリペプチド、PROS1 ポリペプチド、PSEN1 ポリペプチド、RDH11 ポ
リペプチド、RRM2B ポリペプチド、SMARCA4 ポリペプチド、SPP2 ポリペ
プチド、TCTN3 ポリペプチド、TEAD1 ポリペプチド、TMEM107 ポリペプチ
ド、TMEM138 ポリペプチド、TMEM216 ポリペプチド、TMEM67 ポリペプチ
ド、TPP1 ポリペプチド、TRIM32 ポリペプチド、USP45 ポリペプチド、及び
ZNF423 ポリペプチドが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0078】

本明細書で提供するAAVベクター（例えば、AAV2ベクター）（例えば、表1（もしくはそのバリエーション）または式Aに記載のアミノ酸配列と、治療用RNA及び／またはポリペプチドをコードする外来性核酸配列と、を含むAAVカプシドポリペプチドを含有するAAVベクター）を使用して、任意の適切な網膜の病状（例えば、網膜疾患）を処置することができる。このような網膜の病状の例としては、限定されるものではないが、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、1型眼皮膚白皮症（OCA1）、色素性網膜炎、桿体／錐体ジストロフィー、錐体ジストロフィー、桿体ジストロフィー、スターガルト病、アッシャー症候群、X連鎖色素性網膜炎（XLRP）、X連鎖網膜分離症（XLR）、脈絡膜血症、1色覚、青錐体1色型色覚、色覚異常、緑内障、視神経萎縮症、バッテン病、先天性静止型夜盲症（CSNB）、黄斑変性症、CERB1関連網膜ジストロフィー、及び、中心窩錐体ジストロフィーが挙げられる。

10

【0079】

特定の網膜の病状を処置するために、本明細書で提供するAAVベクターを用いて送達可能な治療用RNA及びポリペプチドの例を、表2及び3に記載する。遺伝子編集構成成分を送達するように設計された、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクターを用いて特定の網膜の病状を処置するために、不活性化及び／またはノックアウト可能なゲノム核酸の例を、表3に記載する。遺伝子編集構成成分を送達するように設計された、本明細書で提供する1つ以上のAAVベクターを用いて特定の網膜の病状を処置するために、健全なアレルと置換可能な、疾患を引き起こすアレルのゲノム核酸の例を、表3に記載する。

20

【0080】

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 網膜の病状を処置するための治療用ポリペプチドの例。

網膜の病状	治療用ポリペプチドの例
スターガルト病	ABCA4
レーバー先天性黒内障 8	CRB1
レーバー先天性黒内障	NPHP5
色素性網膜炎 37	NR2E3
桿体／錐体ジストロフィー	PDE6A/PDE6B
桿体／錐体ジストロフィー	PDE6c
色素性網膜炎 11	PRPF31
レーバー先天性黒内障 2	RPE65
X連鎖色素性網膜炎	RPGR
X連鎖網膜分離症	RS1
眼皮膚白皮症 1 型	TYR
アッシャー症候群	PCDH15
アッシャー症候群	USH2a
アッシャー症候群	USH2b
MYO7A 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IB	MYO7A
USH1C 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IC	USH1C
CDH23 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ ID	CDH23
PCDH15 及び／または CDH23 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ ID-F	PCDH15 及び／または CDH23
PCDH15 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IF	PCDH15
SANS 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IG	SANS
USH1H 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IH	USH1H
CIB2 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ II	CIB2
USH1K 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IK	USH1K
USH2A 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IIA	USH2A
ADGRV1 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IIC	ADGRV1

【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

WHRN 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IID	WHRN
GPR98 及び／または PDZD7 での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IIC (ADGRV1 は、GPR98 としても知られている)	GPR98 及び／または PDZD7
CLRN1 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IIIA	CLRN1
HARS 遺伝子での変異により引き起こされる、アッシャー症候群サブタイプ IIIB	HARS 遺伝子での変異により引き起こされる、IIIB
色素性網膜炎	1 つ以上の栄養因子
レーバー先天性黒内障	1 つ以上の栄養因子
1 色覚	CNGA3、CNGB3、及び／または PDE6H
あらゆる盲検疾患	光遺伝学的ツール：Chr、NhpR、ReachR、及び／または他のもの
青錐体 1 色型色覚	OPN1LW 及び／または OPN1MW
錐体ジストロフィー	GNAT2
錐体－桿体ジストロフィー	PDE6C 及び／または PROM1

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

【表 3 - 1】

表 3. 網膜の病状を処置するために発現可能なポリペプチドの例、網膜の病状を処置するためにノックアウト可能なポリペプチドの例、及び／または、網膜の病状を処置するために、ノックアウトし、代替物（例えば、野生型もしくは非疾患版）と置換可能であるポリペプチドの例。

疾患	ポリペプチド	遺伝子発現	遺伝子 KO	遺伝子編集-置換
1 色覚	CNGA3	X		
1 色覚	CNGB3	X		
1 色覚	PDE6H	X		
あらゆる盲検疾患	光遺伝学的ツール : Chr、NhpR、及び／または ReachR	X		
バッテン病	CTSD	X		
ビエッティ結晶性ジストロフィー	CYP4V2	X		X
青錐体 1 色型色覚	OPN1LW	X		
青錐体 1 色型色覚	OPN1MW	X		
脈絡膜血症	REP1	X		
錐体ジストロフィー	PDE6c	X		
錐体ジストロフィー	GNAT2	X		
錐体－桿体ジストロフィー	PDE6C	X		
錐体－桿体ジストロフィー	PROM1	X		
錐体／桿体ジストロフィー	PRPH2	X	X	X
CSNB	NYX	X		
CSNB	GRM6	X		
CSNB	TRPM1	X		
CSNB	GPR179	X		
CSNB	LRIT3	X		
緑内障	栄養因子	X		
緑内障	補体阻害因子	X		
緑内障	アポトーシス阻害因子	X		
緑内障	生存因子	X		
緑内障	神経保護因子	X		
LCA	NPHP5	X		
LCA	GUCY2D	X		
レーバー先天性黒内障	RPE65	X		
レーバー先天性黒内障 8	CRB1	X		X

【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

LHON	ND4	X		
黄斑ジストロフィー	CRX	X	X	X
眼皮膚白皮症 1 型	TYR	X		
視神経萎縮症	CLN1-14	X		
色素性網膜炎	EYS	X		X
色素性網膜炎	RHO	X	X	X
色素性網膜炎	PRPF31	X		
色素性網膜炎	PDE6A	X		
ベストロフィノパチー	BEST1	X	X	
色素性網膜炎	PRPF3	X		
色素性網膜炎	PRPF8	X		
色素性網膜炎	TOPORS	X	X	X
色素性網膜炎 37	NR2E3	X	X	X
桿体／錐体ジストロフィー	PDE6B	X		
RP、LCA、その他	栄養因子	X		
スターガルト病	ABCA4	X		X
アッシュヤー症候群	PCDH15	X		
アッシュヤー症候群	USH2A	X		X
アッシュヤー症候群	MYO7A	X		X
XLRP	RPGR	X		
XLRS	RS1	X		
湿潤型 AMD	生存因子	X		
乾燥型 AMD	生存因子	X		
糖尿病性網膜症	生存因子	X		
糖尿病性黄斑浮腫	生存因子	X		
色素性網膜炎	生存因子	X		
湿潤型 AMD	アポトーシス阻害因子	X		
乾燥型 AMD	アポトーシス阻害因子	X		
糖尿病性網膜症	アポトーシス阻害因子	X		
糖尿病性黄斑浮腫	アポトーシス阻害因子	X		
色素性網膜炎	アポトーシス阻害因子	X		
湿潤型 AMD	補体阻害因子	X		

10

20

30

40

【 0 0 8 4 】

50

【表 3 - 3】

乾燥型 AMD	補体阻害因子	X		
糖尿病性網膜症	補体阻害因子	X		
糖尿病性黄斑浮腫	補体阻害因子	X		
湿潤型 AMD	神経保護因子	X		
乾燥型 AMD	神経保護因子	X		
糖尿病性網膜症	神経保護因子	X		
糖尿病性黄斑浮腫	神経保護因子	X		
色素性網膜炎	神経保護因子	X		
湿潤型 AMD	抗 VEGF ポリペプチド	X		
糖尿病性網膜症	抗 VEGF ポリペプチド	X		
糖尿病性黄斑浮腫	抗 VEGF ポリペプチド	X		
湿潤型 AMD	光遺伝学的ツール：Chr、NhpR、及び／または ReachR	X		
乾燥型 AMD	光遺伝学的ツール：Chr、NhpR、及び／または ReachR	X		
糖尿病性網膜症	光遺伝学的ツール：Chr、NhpR、及び／または ReachR	X		
糖尿病性黄斑浮腫	光遺伝学的ツール：Chr、NhpR、及び／または ReachR	X		
色素性網膜炎	光遺伝学的ツール：Chr、NhpR、及び／または ReachR	X		

10

20

30

40

【0085】

場合によっては、血管新生を阻害する能力を有する1つ以上のポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、網膜の病状を処置することができる。本明細書に記載するとおりに使用可能な、血管新生を阻害する能力を有するポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、モノクローナル抗VEGF抗体ポリペプチド、アンギオスタチンポリペプチド、siRNAポリペプチド、及びエンドスタチンポリペプチドが挙げられる。場合によっては、モノクローナル抗VEGF抗体ポリペプチド、アンギオスタチンポリペプチド、siRNA、及び／またはエンドスタチンポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて

50

、湿潤型AMDを処置することができる。場合によっては、モノクローナル抗VEGF抗体ポリペプチド、アンギオスタチンポリペプチド、siRNA、及び／またはエンドスタチンポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性網膜症を処置することができる。場合によっては、モノクローナル抗VEGF抗体ポリペプチド、アンギオスタチンポリペプチド、siRNA、及び／またはエンドスタチンポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性黄斑浮腫を処置することができる。

【0086】

場合によっては、神経保護能力を有する1つ以上のポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、網膜の病状を処置することができる。本明細書に記載するとおり使用可能な神経保護能力を付与する能力を有するポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、GDNFポリペプチド、CNTFポリペプチド、IGF-1ポリペプチド、VEGFポリペプチド、及びBDNFポリペプチドが挙げられる。場合によっては、GDNFポリペプチド、CNTFポリペプチド、IGF-1ポリペプチド、VEGFポリペプチド、及び／またはBDNFポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、湿潤型AMDを処置することができる。場合によっては、GDNFポリペプチド、CNTFポリペプチド、IGF-1ポリペプチド、VEGFポリペプチド、及び／またはBDNFポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、乾燥型AMDを処置することができる。場合によっては、GDNFポリペプチド、CNTFポリペプチド、IGF-1ポリペプチド、VEGFポリペプチド、及び／またはBDNFポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性網膜症を処置することができる。場合によっては、GDNFポリペプチド、CNTFポリペプチド、IGF-1ポリペプチド、VEGFポリペプチド、及び／またはBDNFポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性黄斑浮腫を処置することができる。

【0087】

場合によっては、光遺伝学能力を付与する1つ以上のポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、網膜の病状を処置することができる。本明細書に記載するとおり使用可能な光遺伝学的能力を付与する能力を有するポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、ChRポリペプチド、ChR2ポリペプチド、ArchTポリペプチド、NpHRポリペプチド、及びChrimsonRポリペプチドが挙げられる。場合によっては、ChRポリペプチド、ChR2ポリペプチド、ArchTポリペプチド、NpHRポリペプチド、及び／またはChrimsonRポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、湿潤型AMDを処置することができる。場合によっては、ChRポリペプチド、ChR2ポリペプチド、ArchTポリペプチド、NpHRポリペプチド、及び／またはChrimsonRポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、乾燥型AMDを処置することができる。場合によっては、ChRポリペプチド、ChR2ポリペプチド、ArchTポリペプチド、NpHRポリペプチド、及び／またはChrimsonRポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性網膜症を処置することができる。場合によっては、ChRポリペプチド、ChR2ポリペプチド、ArchTポリペプチド、NpHRポリペプチド、及び／またはChrimsonRポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性黄斑浮腫を処置することができる。

【0088】

場合によっては、アポトーシスを阻害する能力を有する1つ以上のポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、網膜の病状を処置することができる。本明細書に記載するとおり使用可能な、アポトーシスを阻害する能力を有するポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、XIAPポリペプチ

ド、cIAP1ポリペプチド、C-IAP2ポリペプチド、Livinポリペプチド、及びSurvivinポリペプチドが挙げられる。場合によっては、XIAPポリペプチド、cIAP1ポリペプチド、C-IAP2ポリペプチド、Livinポリペプチド、及び／またはSurvivinポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、湿潤型AMDを処置することができる。場合によっては、XIAPポリペプチド、cIAP1ポリペプチド、C-IAP2ポリペプチド、Livinポリペプチド、及び／またはSurvivinポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性網膜症を処置することができる。場合によっては、XIAPポリペプチド、cIAP1ポリペプチド、C-IAP2ポリペプチド、Livinポリペプチド、及び／またはSurvivinポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性黄斑浮腫を処置することができる。

10

【0089】

場合によっては、補体を阻害する能力を有する1つ以上のポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、網膜の病状を処置することができる。本明細書に記載するとおりに使用可能な、補体を阻害する能力を有するポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、補体因子Iポリペプチド、補体因子Hポリペプチド、及びsCD59ポリペプチドが挙げられる。場合によっては、補体因子Iポリペプチド、補体因子Hポリペプチド、及び／またはsCD59ポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、湿潤型AMDを処置することができる。場合によっては、補体因子Iポリペプチド、補体因子Hポリペプチド、及び／またはsCD59ポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、乾燥型AMDを処置することができる。場合によっては、補体因子Iポリペプチド、補体因子Hポリペプチド、及び／またはsCD59ポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性網膜症を処置することができる。場合によっては、補体因子Iポリペプチド、補体因子Hポリペプチド、及び／またはsCD59ポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性黄斑浮腫を処置することができる。

20

【0090】

場合によっては、生存因子を誘導する能力を有する1つ以上のポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、網膜の病状を処置することができる。本明細書に記載するとおりに使用可能な、生存因子を誘導する能力を有するポリペプチドの例としては、限定されるものではないが、RdCVFポリペプチド、RdCVFLポリペプチド、HIF-1ポリペプチド、IAPファミリーポリペプチド、及びBCL-2ファミリーポリペプチドが挙げられる。場合によっては、RdCVFポリペプチド、RdCVFLポリペプチド、HIF-1ポリペプチド、IAPファミリーポリペプチド、及び／またはBCL-2ファミリーポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、湿潤型AMDを処置することができる。場合によっては、RdCVFポリペプチド、RdCVFLポリペプチド、HIF-1ポリペプチド、IAPファミリーポリペプチド、及び／またはBCL-2ファミリーポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、乾燥型AMDを処置することができる。場合によっては、RdCVFポリペプチド、RdCVFLポリペプチド、HIF-1ポリペプチド、IAPファミリーポリペプチド、及び／またはBCL-2ファミリーポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性網膜症を処置することができる。場合によっては、RdCVFポリペプチド、RdCVFLポリペプチド、HIF-1ポリペプチド、IAPファミリーポリペプチド、及び／またはBCL-2ファミリーポリペプチドを発現するように設計された、本明細書で提供するAAVベクターを用いて、糖尿病性黄斑浮腫を処置することができる。

30

40

【0091】

50

任意の適切な方法を使用して、本明細書で提供する A A V ベクター、または、本明細書で提供する組成物（例えば、医薬組成物）を、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）に投与することができる。例えば、本明細書で提供する組成物（例えば、本明細書で提供する 1 つ以上の A A V ベクターを含有する医薬組成物）は、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）に、硝子体内、（例えば、静脈内注射もしくは注入による）静脈内、（例えば、皮下注射による）皮下、（例えば、腹腔内注射による）腹腔内、経口、吸入、（例えば、筋肉注射による）筋肉内、網膜下、硝子体内、全身、または脈絡膜上投与することができる。場合によっては、組成物（例えば、本明細書で提供する医薬組成物）の投与経路及び／または様式は、処置される哺乳類に対して調整することができる。

【0092】

場合によっては、網膜の病状を処置するための、有効量の、本明細書で提供する A A V ベクターを含有する組成物（例えば、本明細書で提供する医薬組成物）は、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度を低減する、及び／または、哺乳類に対して顕著な毒性を産生することなく、網膜の病状の進行を遅らせる量であることができる。例えば、有効量の、本明細書で提供する A A V ベクターは、約 1×10^7 個のウイルスゲノム～約 1×10^{14} 個のウイルスゲノム（例えば、約 1×10^7 個のウイルスゲノム～約 1×10^{13} 個のウイルスゲノム、約 1×10^7 個のウイルスゲノム～約 1×10^{12} 個のウイルスゲノム、約 1×10^7 個のウイルスゲノム～約 1×10^{11} 個のウイルスゲノム、約 1×10^7 個のウイルスゲノム～約 1×10^{10} 個のウイルスゲノム、約 1×10^8 個のウイルスゲノム～約 1×10^{14} 個のウイルスゲノム、約 1×10^9 個のウイルスゲノム～約 1×10^{14} 個のウイルスゲノム、約 1×10^{10} 個のウイルスゲノム～約 1×10^{14} 個のウイルスゲノム、約 1×10^8 個のウイルスゲノム～約 1×10^{12} 個のウイルスゲノム、または、約 1×10^9 個のウイルスゲノム～約 1×10^{11} 個のウイルスゲノム）であることができる。場合によっては、有効量の、本明細書で提供する A A V ベクターは、約 1×10^{10} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg ～約 1×10^{14} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg（例えば、約 1×10^{10} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg ～約 1×10^{13} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg、約 1×10^{10} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg ～約 1×10^{12} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg、約 1×10^{10} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg ～約 1×10^{11} 個のウイルスゲノム／体重 1 kg）であることができる。有効量は一定であることができるか、または、処置に対する哺乳類の応答に応じて、スライド制で、もしくは、変動用量として調整することができる。各種要因が、特定用途に用いられる実際の有効量に影響を及ぼす可能性がある。例えば、網膜の病状の重症度、投与経路、哺乳類の年齢及び総体的な健康状態、賦形剤の使用法、他の網膜薬剤の使用などの、他の治療的または予防的処置との同時使用の可能性、ならびに、処置を行う医師の判断によって、投与される、本明細書で提供する組成物（例えば、本明細書で提供する A A V ベクターを含有する医薬組成物）の実際の有効量を増加または減少させる必要があり得る。

【0093】

場合によっては、効果的な投与頻度の、本明細書で提供する A A V ベクターを含有する組成物（例えば、本明細書で提供する医薬組成物）は、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度を低減する、及び／または、哺乳類に対して顕著な毒性を産生することなく、網膜の病状の進行を遅らせる頻度であることができる。各種因子が、特定用途に用いられる実際の効果的な頻度に影響を及ぼす可能性がある。例えば、網膜の病状の重症度、投与経路、哺乳類の年齢及び総体的な健康状態、賦形剤の使用法、他の網膜薬剤の使用などの、他の治療的または予防的処置との同時使用の可能性、ならびに、処置を行う医師の判断によって、本明細書で提供する組成物の、実際の有効な投与頻度を増加または減少させる必要があり得る。

【0094】

場合によっては、効果的な投与期間の、本明細書で提供する A A V ベクターを含有する組成物（例えば、本明細書で提供する医薬組成物）は、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度を低減する、及び／または、哺乳類に対して顕著な毒性を産生することなく、網膜の

10

20

30

40

50

病状の進行を遅らせる期間であることができる。例えば、効果的な投与期間の、本明細書で提供する医薬組成物は、一回投与から、数週間～数ヶ月（例えば、4～12週間）まで変動することができる。場合によっては、期間は、哺乳類が生きている限りの間であることができる。複数の因子が、特定用途に用いられる実際の効果的な期間に影響を及ぼす可能性がある。例えば、網膜の病状の重症度、投与経路、哺乳類の年齢及び総体的な健康状態、賦形剤の使用法、他の網膜薬剤の使用などの、他の治療的または予防的処置との同時使用の可能性、ならびに、処置を行う医師の判断によって、本明細書で提供する組成物（例えば、本明細書で提供するAAVベクターを含有する医薬組成物）の実際の効果的な投与期間を増加または減少させる必要があり得る。

【0095】

10

場合によっては、網膜の病状を処置するための、有効量の、本明細書で提供するAAVベクターを含有する組成物（例えば、本明細書で提供する医薬組成物）を、哺乳類（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類）に1回または2回投与して、当該哺乳類を処置することができる。

【0096】

本発明を以下の実施例でさらに説明し、これらは、特許請求の範囲に記載する本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0097】

実施例1—変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

20

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196 (2020) 及びOzturk et al., eLife, 10:e64175 (2021) を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAVベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAVライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

30

【0098】

注射後に、AAVベクターを互いに、in vivoで競合させた。AAVベクターの感染に成功することで、DNAバーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を用いて、個別の細胞のcDNAライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNAバーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。AAVカプシドポリペプチドの性能を、DNAの存在ではなくmRNA転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAVベクター核酸の発現を駆動する、AAVベクターの能力を反映した。

40

【0099】

配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置した配列番号5、例えば、図1を参照されたい）を含んだカプシドポリペプチドを有するAAVベクターは、7m8 AAVベクターと同様の方法で、網膜細胞内でmRNAに感染し、mRNA発現を駆動する能力を示した。したがって、配列番号14を含んだカプシドポリペプチド

50

を有する A A V ベクターは、配列番号 1 で構成される A A V 2 カプシドポリペプチドを含有する野生型 A A V 2 ベクターよりも高い、網膜細胞の感染力を示す能力を有する。

【0100】

まとめると、表 1（または式 A）に記載のアミノ酸配列を有する A A V カプシドポリペプチド（例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド）を含む A A V ベクターは、網膜細胞で、導入遺伝子の発現を媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0101】

実施例 2 - A A V ベクターを用いる、網膜の病状の処置

表 1（または式 A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号 2 または 5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有する A A V 2 カプシドポリペプチドを含めるように、A A V ベクターを構築した。構築した A A V ベクターを、約 1×10^7 ~ 約 1×10^{14} 個の A A V ベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0102】

実施例 3 - 変異カプシドポリペプチドを含有する A A V ベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有する A A V ベクターを作製し、これらの作製した A A V ベクターから、網膜での中心窩錐体の感染に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定の A A V ベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196 (2020) 及び Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021) を参照されたい。簡潔に述べると、A A V 変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各 A A V ベクターが固有の DNA バーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異 A A V カプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化された A A V ベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、A A V ベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、A A V カプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。A A V ライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

【0103】

注射後に、A A V ベクターを互いに、in vivo で競合させた。A A V ベクターの感染に成功することで、DNA バーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を用いて、個別の細胞の cDNA ライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNA バーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。A A V カプシドポリペプチドの性能を、DNA の存在ではなく mRNA 転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、A A V ベクター核酸の発現を駆動する、A A V ベクターの能力を反映した。

【0104】

配列番号 1 のアミノ酸残基 587 及び 588 の間に位置するアミノ酸配列挿入物（18 個のベクター）、または、配列番号 1 のアミノ酸残基 585 ~ 590 の置換としてのアミノ酸配列挿入物（1 個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有する A A V ベクターが、中心窩細胞での発現を媒介した。総体的ランキングに基づき A A V ベクターのランクを付け、+++ は、試験したベクターの上位 1 / 3 で実施されたものを示し、++ は、試験したベクターの中央 1 / 3 で実施されたものを示し、+ は、試験したベクターの下位 1 / 3 で実施されたものを示す。これらを、中心窩細胞での総合的な遺伝子発現度合い

10

20

30

40

50

の観点で判定した。配列番号 14（配列番号 1 のアミノ酸残基 587 及び 588 の間に挿入された配列番号 5、例えば、図 1 を参照されたい）では、「+」が得られた。野生型 AAV2 ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

【0105】

まとめると、表 1（または式 A）に記載のアミノ酸配列を有する AAV カプシドポリペプチド（例えば、AAV2 カプシドポリペプチド）を含む AAV ベクターは、硝子体内注射後に、中心窩錐体で、導入遺伝子の発現を媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0106】

実施例 4 - AAV ベクターを用いる、網膜の病状の処置

表 1（または式 A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号 2 または 5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有する AAV2 カプシドポリペプチドを含めるように、AAV ベクターを構築した。構築した AAV ベクターを、約 1×10^7 ~ 約 1×10^{14} 個の AAV ベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0107】

実施例 5 - 変異カプシドポリペプチドを含有する AAV ベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有する AAV ベクターを作製し、これらの作製した AAV ベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定の AAV ベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196 (2020) 及び Ozturk et al., eLife, 10:e64175 (2021) を参照されたい。簡潔に述べると、AAV 変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各 AAV ベクターが固有の DNA バーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異 AAV カプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化された AAV ベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAV ベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAV カプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAV ライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

【0108】

注射後に、AAV ベクターを互いに、in vivo で競合させた。AAV ベクターの感染に成功することで、DNA バーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を用いて、個別の細胞の cDNA ライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNA バーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。AAV カプシドポリペプチドの性能を、DNA の存在ではなく mRNA 転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAV ベクター核酸の発現を駆動する、AAV ベクターの能力を反映した。

【0109】

配列番号 1 のアミノ酸残基 587 及び 588 の間に位置するアミノ酸配列挿入物（合計で 305 個のベクターがあり、合計のうちの 3 つ未満の固有のベクターが、合計で 2 回以上存在する）、または、配列番号 1 のアミノ酸残基 585 ~ 590 の置換としてのアミノ酸配列挿入物（19 個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有する AAV ベクターが、網膜細胞での発現を媒介した。総体的ランキングに基づき AAV ベクターのランクを付け、+++ は、試験したベクターの上位 1 / 3 で実施されたものを示し、++ は、試

10

20

30

40

50

験したベクターの中央 1 / 3 で実施されたものを示し、++ は、試験したベクターの下位 1 / 3 で実施されたものを示す。これらを、網膜細胞での総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号 1 4（配列番号 1 のアミノ酸残基 5 8 7 及び 5 8 8 の間に挿入された配列番号 5、例えば、図 1 を参照されたい）では、「+++」が 1 回、「++」が 4 回、そして「+」が 1 回得られた。野生型 A A V 2 ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

【0110】

まとめると、表 1（または式 A）に記載のアミノ酸配列を有する A A V カプシドポリペプチド（例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド）を含む A A V ベクターは、硝子体内注射後に網膜細胞で、導入遺伝子の発現（例えば、高発現）を媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

10

【0111】

実施例 6 - A A V ベクターを用いる、網膜の病状の処置

表 1（または式 A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号 2 または 5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有する A A V 2 カプシドポリペプチドを含めるように、A A V ベクターを構築した。構築した A A V ベクターを、約 1×10^7 ~ 約 1×10^{14} 個の A A V ベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0112】

20

実施例 7 - 変異カプシドポリペプチドを含有する A A V ベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有する A A V ベクターを作製し、これらの作製した A A V ベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定の A A V ベクターをスクリーニングした。例えば、O z t u r k e t a l . , b i o R x i v , 2020.10.01.323196 (2020) 及び O z t u r k e t a l . , e L i f e , 10:e64175 (2021) を参照されたい。簡潔に述べると、A A V 変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各 A A V ベクターが固有の DNA バーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異 A A V カプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化された A A V ベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、A A V ベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、A A V カプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。A A V ライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

30

【0113】

注射後に、A A V ベクターを互いに、i n v i v o で競合させた。A A V ベクターの感染に成功することで、DNA バーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X G e n o m i c s）を用いて、個別の細胞の c D N A ライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNA バーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。A A V カプシドポリペプチドの性能を、DNA の存在ではなく m R N A 転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、A A V ベクター核酸の発現を駆動する、A A V ベクターの能力を反映した。

40

【0114】

配列番号 1 のアミノ酸残基 5 8 7 及び 5 8 8 の間に位置するアミノ酸配列挿入物（4 4 個のベクター、いくつかは重複）、または、配列番号 1 のアミノ酸残基 5 8 5 ~ 5 9 0 の置換としてのアミノ酸配列挿入物（2 つのベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有

50

する A A V ベクターが、2 つ以上の網膜領域にわたる、網膜細胞での発現を媒介した。総体的ランキングに基づき A A V ベクターのランクを付け、+++ は、試験したベクターの上位 1 / 3 で実施されたものを示し、++ は、試験したベクターの中央 1 / 3 で実施されたものを示し、+ は、試験したベクターの下位 1 / 3 で実施されたものを示す。これらを、網膜領域にわたる総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号 1 4 (配列番号 1 のアミノ酸残基 5 8 7 及び 5 8 8 の間に挿入された配列番号 5、例えば、図 1 を参照されたい) では、「++」が 2 回得られた。野生型 A A V 2 ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

【0115】

まとめると、表 1 (または式 A) に記載のアミノ酸配列を有する A A V カプシドポリペプチド (例えば、A A V 2 カプシドポリペプチド) を含む A A V ベクターは、少なくとも 2 つの異なる網膜領域の網膜細胞に核酸を送達し、当該網膜細胞で核酸を発現する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0116】

実施例 8 - A A V ベクターを用いる、網膜の病状の処置

表 1 (または式 A) に記載のアミノ酸配列 (例えば、配列番号 2 または 5)、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有する A A V 2 カプシドポリペプチドを含めるように、A A V ベクターを構築した。構築した A A V ベクターを、約 1×10^7 ~ 約 1×10^{14} 個の A A V ベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の 1 つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0117】

実施例 9 - 変異カプシドポリペプチドを含有する A A V ベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有する A A V ベクターを作製し、これらの作製した A A V ベクターの、目の傍中心窩領域の感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定の A A V ベクターをスクリーニングした。例えば、O z t u r k e t a l . , b i o R x i v , 2 0 2 0 . 1 0 . 0 1 . 3 2 3 1 9 6 (2020) を参照されたい。簡潔に述べると、A A V 変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類 (カニクイザルまたはアカゲザル) の目に注射した。ライブラリー中の各 A A V ベクターが固有の DNA バーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異 A A V カプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化された A A V ベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、A A V ベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、A A V カプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。A A V ライブラリー (例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー) の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

【0118】

注射後に、A A V ベクターを互いに、i n v i v o で競合させた。A A V ベクターの感染に成功することで、DNA バーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術 (10X Genomics) を用いて、個別の細胞の cDNA ライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNA バーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。A A V カプシドポリペプチドの性能を、DNA の存在ではなく mRNA 転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、A A V ベクター核酸の発現を駆動する、A A V ベクターの能力を反映した。

【0119】

配列番号 1 のアミノ酸残基 5 8 7 及び 5 8 8 の間に位置するアミノ酸配列挿入物 (合計で 7 9 個のベクターがあり、合計のうちの 3 つ未満の固有のベクターが、合計で 2 回以上

10

20

30

40

50

存在する)、または、配列番号1のアミノ酸残基585~590の置換としてのアミノ酸配列挿入物(2つ個のベクター)を含んだカプシドポリペプチドを有するAAVベクターが、傍中心窩領域の網膜細胞での発現を媒介した。総体的ランキングに基づきAAVベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1/3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1/3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1/3で実施されたものを示す。これらを、網膜の傍中心窩領域での総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号14(配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい)では、「++」が1回、そして「+」が1回得られた。野生型AAV2ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

10

【0120】

まとめると、表1(または式A)に記載のアミノ酸配列を有するAAVカプシドポリペプチド(例えば、AAV2カプシドポリペプチド)を含むAAVベクターは、硝子体内注射後に傍中心窩領域の網膜細胞で、導入遺伝子の発現を媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0121】

実施例10-AAVベクターを用いる、網膜の病状の処置

表1(または式A)に記載のアミノ酸配列(例えば、配列番号2または5)、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するAAV2カプシドポリペプチドを含めるように、AAVベクターを構築した。構築したAAVベクターを、約 1×10^7 ~約 1×10^{14} 個のAAVベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び/または、網膜の病状の進行が遅くなる。

20

【0122】

実施例11-変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び/または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196(2020)及びOzturk et al., eLife, 10:e64175(2021)を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類(カニクイザルまたはアカゲザル)の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAVベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAVライブラリー(例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー)の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

30

40

【0123】

注射後に、AAVベクターを互いに、in vivoで競合させた。AAVベクターの感染に成功することで、DNAバーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術(10X Genomics)を用いて、個別の細胞のcDNAライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNAバーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び/または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。AAVカプシドポリペプチドの性能を、DNAの存在ではなくmRNA転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAVベクター核酸の発現を駆動する、AAVベクターの能力を反映した。

50

【0124】

配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置するアミノ酸配列挿入物（合計で76個のベクターがあり、合計のうちの3つ未満の固有のベクターが、合計で2回以上存在する）、または、配列番号1のアミノ酸残基585～590の置換としてのアミノ酸配列挿入物（8個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有するAAVベクターは、眼内の複数の異なる網膜細胞型に核酸を送達し、核酸を発現させる能力を媒介し、それにより、多くの異なる網膜細胞型に核酸を送達する、効率的な方法をもたらす。総体的ランキングに基づきAAVベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1／3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1／3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1／3で実施されたものを示す。これらを、細胞型にわたる総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい）では、「+」が得られた。野生型AAV2ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

10

【0125】

まとめると、表1（または式A）に記載のアミノ酸配列を有するAAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含むAAVベクターは、硝子体内注射後に、眼内の複数の異なる網膜細胞で、導入遺伝子の発現を媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

20

【0126】

実施例12－AAVベクターを用いる、網膜の病状の処置

表1（または式A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号2または5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するAAV2カプシドポリペプチドを含めるように、AAVベクターを構築した。構築したAAVベクターを、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のAAVベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0127】

実施例13－変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196 (2020) 及びOzturk et al., eLife, 10:e64175 (2021) を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAVベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAVライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

30

40

【0128】

注射後に、AAVベクターを互いに、in vivoで競合させた。AAVベクターの感染に成功することで、DNAバーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を用いて、個別の細胞のcDNAライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNAバーコードの存在及び量に基づき

50

、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。AAVカプシドポリペプチドの性能を、DNAの存在ではなくmRNA転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAVベクター核酸の発現を駆動する、AAVベクターの能力を反映した。

【0129】

配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置するアミノ酸配列挿入物（10個のベクター）は、RPE細胞での発現を媒介した。総体的ランキングに基づきAAVベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1／3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1／3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1／3で実施されたものを示す。配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい）では、「+」が得られた。これらを、RPE細胞での総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。野生型AAV2ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

10

【0130】

まとめると、表1（または式A）に記載のアミノ酸配列を有するAAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含むAAVベクターは、硝子体内注射後にRPE細胞で、導入遺伝子の発現を媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0131】

実施例14－AAVベクターを用いる、網膜の病状の処置

20

表1（または式A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号2または5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するAAV2カプシドポリペプチドを含めるように、AAVベクターを構築した。構築したAAVベクターを、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のAAVベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0132】

実施例15－変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196（2020）及びOzturk et al., eLife, 10:e64175（2021）を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAVベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAVライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

30

40

【0133】

注射後に、AAVベクターを互いに、in vivoで競合させた。AAVベクターの感染に成功することで、DNAバーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を用いて、個別の細胞のcDNAライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNAバーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い

50

、最適なベクターを同定した。AAVカプシドポリペプチドの性能を、DNAの存在ではなくmRNA転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAVベクター核酸の発現を駆動する、AAVベクターの能力を反映した。

【0134】

配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置するアミノ酸配列挿入物（合計で72個のベクターがあり、合計のうちの3つ未満の固有のベクターが、合計で2回以上存在する）、または、配列番号1のアミノ酸残基585～590の置換としてのアミノ酸配列挿入物（7個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有するAAVベクターが、光受容体細胞での発現を優先的に媒介した。総体的ランキングに基づきAAVベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1/3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1/3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1/3で実施されたものを示す。これらを、網膜細胞での総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい）では、「+++」が1回、「++」が1回、そして「+」が1回得られた。野生型AAV2ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

10

【0135】

まとめると、表1（または式A）に記載のアミノ酸配列を有するAAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含むAAVベクターは、硝子体内注射後に光受容体細胞で、導入遺伝子の発現を優先的に媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

20

【0136】

実施例16－AAVベクターを用いる、網膜の病状の処置

表1（または式A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号2または5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するAAV2カプシドポリペプチドを含めるように、AAVベクターを構築した。構築したAAVベクターを、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のAAVベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0137】

30

実施例17－変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196 (2020) 及びOzturk et al., eLife, 10:e64175 (2021) を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAVベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAVライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

40

【0138】

注射後に、AAVベクターを互いに、in vivoで競合させた。AAVベクターの感染に成功することで、DNAバーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を

50

用いて、個別の細胞のcDNAライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNAバーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。AAVカプシドポリペプチドの性能を、DNAの存在ではなくmRNA転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAVベクター核酸の発現を駆動する、AAVベクターの能力を反映した。

【0139】

配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置するアミノ酸配列挿入物（合計で248個のベクターがあり、合計のうちの3つ未満の固有のベクターが、合計で2回以上存在する）、または、配列番号1のアミノ酸残基585～590の置換としてのアミノ酸配列挿入物（15個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有するAAVベクターが、網膜神経節細胞での発現を優先的に媒介した。総体的ランキングに基づきAAVベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1／3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1／3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1／3で実施されたものを示す。これらを、網膜細胞での総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい）では、「+++」が1回、「++」が2回、そして「+」が1回得られた。野生型AAV2ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

【0140】

まとめると、表1（または式A）に記載のアミノ酸配列を有するAAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含むAAVベクターは、硝子体内注射後に網膜神経節細胞で、導入遺伝子の発現を優先的に媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0141】

実施例18－AAVベクターを用いる、網膜の病状の処置

表1（または式A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号2または5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するAAV2カプシドポリペプチドを含めるように、AAVベクターを構築した。構築したAAVベクターを、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のAAVベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0142】

実施例19－変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196 (2020) 及びOzturk et al., eLife, 10:e64175 (2021) を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAVベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAVライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

【0143】

注射後に、AAVベクターを互いに、*in vivo*で競合させた。AAVベクターの感染に成功することで、DNAバーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を用いて、個別の細胞のcDNAライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNAバーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。AAVカプシドポリペプチドの性能を、DNAの存在ではなくmRNA転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAVベクター核酸の発現を駆動する、AAVベクターの能力を反映した。

【0144】

配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置するアミノ酸配列挿入物（67個のベクター）、または、配列番号1のアミノ酸残基585～590の置換としてのアミノ酸配列挿入物（7個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有するAAVベクターは、双極細胞での発現を優先的に媒介した。総体的ランキングに基づきAAVベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1／3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1／3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1／3で実施されたものを示す。これらを、網膜細胞での総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい）では、「+」が得られた。野生型AAV2ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

【0145】

まとめると、表1（または式A）に記載のアミノ酸配列を有するAAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含むAAVベクターは、硝子体内注射後に双極細胞で、導入遺伝子の発現を優先的に媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0146】

実施例20－AAVベクターを用いる、網膜の病状の処置

表1（または式A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号2または5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するAAV2カプシドポリペプチドを含めるように、AAVベクターを構築した。構築したAAVベクターを、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のAAVベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

【0147】

実施例21－変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196 (2020) 及びOzturk et al., eLife, 10:e64175 (2021)を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。別のライブラリーのバージョンでは、AAVベクターを霊長類の網膜に注射し、続いて、AAVカプシドポリペプチドをコードする核酸を、中心窩細胞から増幅し、「濃縮」ライブラリーを得た。AAVライブラリー（例えば、元のライブラリー、再パックライブラリー、及び濃縮ライブラリー）の各反復を、霊長類の目に硝子体内注射した。

【0148】

注射後に、AAVベクターを互いに、*in vivo*で競合させた。AAVベクターの感染に成功することで、DNAバーコードの発現がもたらされた。単一細胞懸濁液を、単離した網膜組織から作製し、単一細胞マイクロ流体技術（10X Genomics）を用いて、個別の細胞のcDNAライブラリーを作製した。複数の並行した細胞型の、異なる数千の細胞からのトランスクリプトームでの、DNAバーコードの存在及び量に基づき、細胞の特異性、発現レベル、及び／または、他の望ましい特徴に従い、演算分析を行い、最適なベクターを同定した。AAVカプシドポリペプチドの性能を、DNAの存在ではなくmRNA転写物のレベルに基づいて評価し、細胞に侵入する能力を単に有するものとは対照的に、AAVベクター核酸の発現を駆動する、AAVベクターの能力を反映した。

10

【0149】

配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置するアミノ酸配列挿入物（61個のベクター）、または、配列番号1のアミノ酸残基585～590の置換としてのアミノ酸配列挿入物（3個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有するAAVベクターは、オフ網膜神経節細胞での発現を優先的に媒介した。総体的ランキングに基づきAAVベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1／3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1／3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1／3で実施されたものを示す。これらを、網膜細胞での総合的な遺伝子発現度合いの観点で判定した。配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい）では、「+++」が得られた。野生型AAV2ベクターを用いた場合、検出限界内では発現が検出されなかった。

20

【0150】

まとめると、表1（または式A）に記載のアミノ酸配列を有するAAVカプシドポリペプチド（例えば、AAV2カプシドポリペプチド）を含むAAVベクターは、硝子体内注射後にオフ網膜神経節細胞で、導入遺伝子の発現を優先的に媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0151】

実施例22－AAVベクターを用いる、網膜の病状の処置

表1（または式A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号2または5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するAAV2カプシドポリペプチドを含めるように、AAVベクターを構築した。構築したAAVベクターを、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のAAVベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

30

【0152】

実施例23－変異カプシドポリペプチドを含有するAAVベクターの構築

ハイスループット法を用いて、変異カプシドポリペプチドを有するAAVベクターを作製し、これらの作製したAAVベクターから、感染網膜細胞に対して高効率及び／または特異性を示す能力を有する、特定のAAVベクターをスクリーニングした。例えば、Ozturk et al., bioRxiv, 2020.10.01.323196（2020）及びOzturk et al., eLife, 10:e64175（2021）を参照されたい。簡潔に述べると、AAV変異体の非常に複雑なライブラリーを作製し、霊長類（カニクイザルまたはアカゲザル）の目に注射した。ライブラリー中の各AAVベクターが固有のDNAバーコードを含有するように、これらのライブラリーを作製し、これにより、変異AAVカプシドポリペプチドの追跡が可能となった。あるライブラリーのバージョンでは、上手くパッケージ化されたAAVベクターを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）増幅して再パッケージ化し、「再パック」ライブラリーを得た。

40

【0153】

AAVカプシドポリペプチドのパッケージ化性能を、元のライブラリー、及び「リパッ

50

ク」ライブラリーでのパッケージ化の成功に基づき評価すると、A A Vベクターがパッケージ化する能力を反映していた。

【0154】

配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に位置するアミノ酸配列挿入物（19個のベクター）、または、配列番号1のアミノ酸残基585～590の置換としてのアミノ酸配列挿入物（8個のベクター）を含んだカプシドポリペプチドを有するA A Vベクターは、効率的なパッケージ化を媒介した。総体的ランキングに基づきA A Vベクターのランクを付け、+++は、試験したベクターの上位1／3で実施されたものを示し、++は、試験したベクターの中央1／3で実施されたものを示し、+は、試験したベクターの下位1／3で実施されたものを示す。配列番号14（配列番号1のアミノ酸残基587及び588の間に挿入された配列番号5、例えば、図1を参照されたい）では、「+++」が得られた。

10

【0155】

まとめると、表1（または式A）に記載のアミノ酸配列を有するA A Vカプシドポリペプチド（例えば、A A V2カプシドポリペプチド）を含むA A Vベクターは、効率的なパッケージ化を媒介する能力を有することができることを、これらの結果は示している。

【0156】

実施例24－A A Vベクターを用いる、網膜の病状の処置

表1（または式A）に記載のアミノ酸配列（例えば、配列番号2または5）、及び、治療用ポリペプチドをコードする外来性核酸配列を有するA A V2カプシドポリペプチドを含めるように、A A Vベクターを構築した。構築したA A Vベクターを、約 1×10^7 ～約 1×10^{14} 個のA A Vベクターの量で、網膜の病状を有すると同定されたヒトに硝子体内投与した。投与後に、網膜の病状の1つ以上の症状の重症度が低下する、及び／または、網膜の病状の進行が遅くなる。

20

【0157】

実施例25－変異カプシドポリペプチドを含有するA A Vベクター

多様性の高い、A A Vバリエーションのライブラリー（約 1×10^5 ～約 1×10^6 個のライブラリー）をプールし、硝子体内注射により、アカゲザル及びカニクイザルの非ヒト霊長類（ $n=4$ ）の目に注射した。A A Vを、GFP導入遺伝子の発現を駆動する、遍在するCMVプロモーターと共にパッケージ化した。固有のA A Vバリエーションを同定するバーコードを、GFP導入遺伝子の後に含めた。注射の30～60日後に、シングルセルRNA-Seqを使用して、GFPの発現を、プール内のバリエーションの性能の基準値として定量した。配列番号5を有するバリエーションは、4匹の非ヒト霊長類でのこのスクリーニングで、トップパフォーマーとして現れた。導入遺伝子を発現する細胞の数に従って、性能を定量した。

30

【0158】

別の実験において、配列番号66を有するバリエーションを含むA A Vバリエーションを、クローニングし、パッケージ化し、一緒にプールした。A A Vバリエーションをプールし、硝子体内注射により、アカゲザル及びカニクイザルの非ヒト霊長類（ $n=3$ ）の目に注射した。A A Vを、GFP導入遺伝子の発現を駆動する、遍在するCAGプロモーターと共にパッケージ化した。固有のA A Vバリエーションを同定するバーコードを、GFP導入遺伝子の後に含めた。注射の30～60日後に、シングルセルRNA-Seqを使用して、GFPの発現を、プール内のバリエーションの性能の基準値として定量した。A A V2（科学名：アデノ随伴ウイルス2（単離体Srivastava／1982）；UniProt Taxon ID番号648242）を、スクリーン内のベンチマーク対照として、混合物に含めた。導入遺伝子を発現する細胞の数に従って、各バリエーションの性能を定量した。配列番号66を含有するバリエーションは、非ヒト霊長類全てにおける細胞型全てにまたがり、自然に存在する血清型対照よりも優れており、組み換え血清型と同様のパフォーマンスを発揮した。配列番号5を含有するバリエーションの注射によってもまた、自然に存在する血清型で観察された発現度合いと比較して、細胞当たりの導入遺伝子の発現度合いの増加がもたら

40

50

された（表 4）。
【 0 1 5 9 】
【 表 4 】

表 4.

細胞型	配列番号 6 6 を含むよ うに組み換えられた A A V 2	野生型 A A V 2
杆体	+++++	nd
錐体	nd	nd
水平細胞	+++++	nd
非双極性	+++	nd
双極性	++++++	nd
無軸索細胞	+++++++	+++++++
ミクログリア	++++	+++++
ミュラーグリア	+++++++	+++++
網膜神経節細胞	+++++++	nd
網膜色素上皮	+++++	nd
全ての細胞	+++++++	+++++

n d＝検出不能。加えて、ランク付けは、感染した細胞の、1 o g 転換割合（％）に基づいた。

【 0 1 6 0 】
表 1（または式 A）に記載のアミノ酸配列を含む A A V カプシドポリペプチドを有する A A V ベクターは、網膜細胞に効果的に感染し、これらの感染細胞での、送達された核酸の高レベルの発現をもたらすことを、これらの結果は示している。

【 0 1 6 1 】
実施例 2 6－追加の実施形態

【 0 1 6 2 】
実施形態 1。配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む A A V カプシドポリペプチド。

【 0 1 6 3 】
実施形態 2。上記細胞は、上記配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 1 0 の、アミノ酸位置 5 8 7 及び 5 8 8 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 1 に記載のポリペプチド。

【 0 1 6 4 】
実施形態 3。上記細胞は、上記配列番号 5 のアミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 1 0 の、アミノ酸位置 5 8 7 及び 5 8 8 の間に位置することを除き、配列番号 1 または配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 1 に記載のポリペプチド。

【 0 1 6 5 】
実施形態 4。上記ポリペプチドは、配列番号 1 または配列番号 1 0 の位置 5 8 5～5 9 0 のアミノ酸が、上記配列番号 2～5 のいずれか 1 つのアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号 1 または配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 1 に記載のポリペプチド。

【0166】

実施形態5。上記ポリペプチドは、配列番号1または配列番号10の位置585～590のアミノ酸が、上記配列番号2のアミノ酸配列で置換されていることを除き、配列番号1または配列番号10のアミノ酸配列を含む、実施形態1に記載のポリペプチド。

【0167】

実施形態6。上記ポリペプチドを含むAAVベクターは、少なくとも 1×10^7 の力価の上記ベクターが、ヒトの目に硝子体内投与されたとき、網膜細胞の2.5%超に感染する、実施形態1～5のいずれか1つに記載のポリペプチド。

【0168】

実施形態7。上記ポリペプチドを含むAAVベクターは、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなるカプシドポリペプチドを含む、相当するAAVベクターからの発現度合いよりも多くの核酸を、網膜細胞で発現する、実施形態1～6のいずれか1つに記載のポリペプチド。

10

【0169】

実施形態8。実施形態1～7のいずれか1つに記載のポリペプチドをコードする核酸分子。

【0170】

実施形態9。上記核酸分子はDNAである、実施形態8に記載の核酸分子。

【0171】

実施形態10。実施形態8または9に記載の核酸分子を含む宿主細胞。

20

【0172】

実施形態11。上記宿主細胞は、上記ポリペプチドを含むベクターを発現する、実施形態10に記載の宿主細胞。

【0173】

実施形態12。上記宿主細胞は、上記ポリペプチドを発現する、実施形態10に記載の宿主細胞。

【0174】

実施形態13。実施形態1～7のいずれか1つに記載のポリペプチドを含む宿主細胞。

【0175】

実施形態14。上記宿主細胞は網膜細胞である、実施形態10～13のいずれか1つに記載の宿主細胞。

30

【0176】

実施形態15。自然に存在しないAAVカプシドポリペプチドであって、前記カプシドポリペプチドは、配列番号1または配列番号10のアミノ酸位置587及び588の間に位置する式Aのアミノ酸配列挿入物を含む、配列番号1または配列番号10のアミノ酸配列を含み、前記式Aは、

—L1—EGSGRN（配列番号2）—L2—

〔式中、上記L1及び上記L2はそれぞれ独立して、1、2、または3つのアミノ酸を有する最適なアミノ酸リンカーである。〕である、上記自然に存在しないAAVカプシドポリペプチド。

40

【0177】

実施形態16。上記L1は、1つのアミノ酸X1である、実施形態15に記載のカプシドポリペプチド。

【0178】

実施形態17。上記X1は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態17に記載のカプシドポリペプチド。

【0179】

実施形態18。上記X1はAである、実施形態17に記載のカプシドポリペプチド。

【0180】

実施形態19。上記L1は、2つのアミノ酸X2—X1である、実施形態15に記載の

50

カプシドポリペプチド。

【0181】

実施形態20。上記X1は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態19に記載のカプシドポリペプチド。

【0182】

実施形態21。上記X1はAである、実施形態19に記載のカプシドポリペプチド。

【0183】

実施形態22。上記X2は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態19～21のいずれか1つに記載のカプシドポリペプチド。

【0184】

実施形態23。上記X2はLである、実施形態22に記載のカプシドポリペプチド。

【0185】

実施形態24。上記X2-X1はLAである、実施形態19に記載のカプシドポリペプチド。

【0186】

実施形態25。上記L1は、3つのアミノ酸X3-X2-X1である、実施形態15に記載のカプシドポリペプチド。

【0187】

実施形態26。上記X1は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態25に記載のカプシドポリペプチド。

【0188】

実施形態27。上記X1はAである、実施形態26に記載のカプシドポリペプチド。

【0189】

実施形態28。上記X2は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態25～27のいずれか1つに記載のカプシドポリペプチド。

【0190】

実施形態29。上記X2はLである、実施形態28に記載のカプシドポリペプチド。

【0191】

実施形態30。上記X2-X1はLAである、実施形態25に記載のカプシドポリペプチド。

【0192】

実施形態31。上記X3は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態25～30のいずれか1つに記載のカプシドポリペプチド。

【0193】

実施形態32。上記L1は存在しない、実施形態15に記載のカプシドポリペプチド。

【0194】

実施形態33。上記L2は、1つのアミノ酸Z1である、実施形態15～32のいずれか1つに記載のカプシドポリペプチド。

【0195】

実施形態34。上記Z1は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態33に記載のカプシドポリペプチド。

【0196】

実施形態35。上記Z1はAである、実施形態34に記載のカプシドポリペプチド。

【0197】

実施形態36。上記L2は、2つのアミノ酸Z1-Z2である、実施形態15～32のいずれか1つに記載のカプシドポリペプチド。

【0198】

実施形態37。上記Z1は、A、V、I、及びLからなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態36に記載のカプシドポリペプチド。

【0199】

10

20

30

40

50

実施形態 38。上記 Z1 は A である、実施形態 37 に記載のカプシドポリペプチド。

【0200】

実施形態 39。上記 Z2 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態 36～38 のいずれか 1 つに記載のカプシドポリペプチド。

【0201】

実施形態 40。上記 Z2 は L である、実施形態 39 に記載のカプシドポリペプチド。

【0202】

実施形態 41。上記 Z1－Z2 は AL である、実施形態 36 に記載のカプシドポリペプチド。

【0203】

実施形態 42。上記 L2 は、3 つのアミノ酸 Z1－Z2－Z3 である、実施形態 15～32 のいずれか 1 つに記載のカプシドポリペプチド。

【0204】

実施形態 43。上記 Z1 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態 42 に記載のカプシドポリペプチド。

【0205】

実施形態 44。上記 Z1 は A である、実施形態 43 に記載のカプシドポリペプチド。

【0206】

実施形態 45。上記 Z2 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態 42～44 のいずれか 1 つに記載のカプシドポリペプチド。

【0207】

実施形態 46。上記 Z2 は L である、実施形態 45 に記載のカプシドポリペプチド。

【0208】

実施形態 47。上記 Z1－Z2 は AL である、実施形態 42 に記載のカプシドポリペプチド。

【0209】

実施形態 48。上記 Z3 は、A、V、I、及び L からなるアミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態 42～47 のいずれか 1 つに記載のカプシドポリペプチド。

【0210】

実施形態 49。上記 L2 は存在しない、実施形態 15～32 のいずれか 1 つに記載のカプシドポリペプチド。

【0211】

実施形態 50。上記アミノ酸配列挿入物は、配列番号 2～5 のいずれか 1 つを含む、実施形態 15 に記載のカプシドポリペプチド。

【0212】

実施形態 51。実施形態 15～51 のいずれか 1 つに記載のカプシドポリペプチドを含むウイルス粒子。

【0213】

他の実施形態

本発明は、その詳細な説明と併せて説明されているが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を例示することを意図するものであり、限定するものではないことを理解されたい。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲内とする。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 - 1】

配列番号 1 1 ~ 7 6

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL (配列番号 1 1)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DVYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL (配列番号 1 2)

【図 1 - 3】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL (配列番号 1 5)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DVYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL (配列番号 1 6)

【図 1 - 2】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
RDVYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 1 3)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DRDVYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKF
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 1 4)

【図 1 - 4】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
RDVYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 1 7)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGPMPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTIALPTYNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DRDVYLQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKF
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 1 8)

10

20

30

40

50

【図 1 - 5】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASF
ITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL (配列番号 1 9)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASF
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL (配列番号 2 0)

【図 1 - 7】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASF
ITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
TRYLTRNL (配列番号 2 3)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASF
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL (配列番号 2 4)

【図 1 - 6】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 2 1)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAK
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 2 2)

【図 1 - 8】

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 2 5)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYLVQGPWIAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPANPSTTFSAAK
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL (配列番号 2 6)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAFAEFQERLKEDTSFG

10

20

30

40

50

【図 1 - 9】

GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPI
WAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQYST
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
NL (配列番号 2 7)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQG
PIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQYST
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 2 8)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA

【図 1 - 1 1】

NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPI
WAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQYST
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
NL (配列番号 3 1)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQG
PIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQYST
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 3 2)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP

【図 1 - 1 0】

RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQ
GPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQYS
TGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 2 9)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQ
QGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTR
YLTRNL (配列番号 3 0)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG

【図 1 - 1 2】

WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQ
GPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQYS
TGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 3 3)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQ
QGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTR
YLTRNL (配列番号 3 4)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKGP PPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPLYKYNHADA EFERLKEEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTDGADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN

10

20

30

40

50

【図 1 - 1 3】

NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
WAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQYSTG
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
NL (配列番号 3 5)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
PIWAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQYST
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 3 6)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN

【図 1 - 1 5】

SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
WAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQYSTG
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
NL (配列番号 3 9)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
PIWAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQYST
QVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 4 0)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT

【図 1 - 1 4】

NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
WAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQYS
TGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 3 7)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
WAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTR
YLRNL (配列番号 3 8)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS

【図 1 - 1 6】

NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
WAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQYS
TGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTR
RNL (配列番号 4 1)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNTFTSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSL VNP GPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
WAKIPHDTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTSSAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTR
YLRNL (配列番号 4 2)

配列番号 4 3:

AAV2-MIT-REP (A T G のかわりの、A A V R e p ポリペプチド用の A C G 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWVKLKP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQPPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFS PRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN

10

20

30

40

50

【図 1－17】

NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASF
ITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL

配列番号 4 4:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DVYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL

配列番号 4 5:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS

【図 1－19】

NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASF
ITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIG
TRYLTRNL

配列番号 4 8:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DVYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL

配列番号 4 9:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG

【図 1－18】

SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
RDVYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL

配列番号 4 6:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL

配列番号 4 7:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT

【図 1－20】

ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
RDVYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL

配列番号 5 0:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
DVYVLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL

配列番号 5 1:
AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAEEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEVHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTVALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD

10

20

30

40

50

【図 1－2 1】

EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL

配列番号 5 2:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DVYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL

配列番号 5 3:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQD

【図 1－2 3】

ITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIG
TRYLTRNL

配列番号 5 6:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDR
DVYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAKFAS
FITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPI
GTRYLTRNL

配列番号 5 7:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQD
RDVYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAKF

【図 1－2 2】

RDVYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAKF
ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSE
PRPIGTRYLTRNL

配列番号 5 4:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQ
DRDVYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAK
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSE
PRPIGTRYLTRNL

配列番号 5 5:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRD
VYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAKFAS

【図 1－2 4】

ASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL

配列番号 5 8:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQ
DRDVYVLQGPIWAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAK
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPR
PIGTRYLTRNL

配列番号 5 9:

AAV2-MIT-REP (ATG の代わりの、AAV Rep ポリペプチド用の ACG 開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGP
NGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADADEFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAGPKKRPEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRTWTALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQCLPPFADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWG
ATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQEGSGRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYVLQGPI
WAKIPHDTGHHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTVPVANPSTTFSAAKFASFITQYSTG

10

20

30

40

50

【図 1 － 2 5】

QVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 0:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQG
PIWAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYST
GQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 1:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLYQ
GPIWAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYS

【図 1 － 2 7】

QVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 4:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQG
PIWAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYST
GQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 5:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLYQ
GPIWAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYS

【図 1 － 2 6】

TGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 2:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL
QGPIWAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 3:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLYQ
WAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYSTG

【図 1 － 2 8】

TGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 6:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL
QGPIWAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

配列番号 6 7:

AAV2-MIT-REP (ATGのかわりの、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIQW WKLP GPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNEADAAAEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFQERLKEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPVQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNP LIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKT SADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQEGSGRNATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLYQ
WAKIPH TDGHFHPSPLMGGFGLKHPP PQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYSTG

10

20

30

40

50

【図 1 － 2 9】

QVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYL TRNL

配列番号 6 8:

AAV2-MIT-REP (ATGの代わりに、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFERL KEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQG
PIWAKIPHITDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYST
GQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYL TRNL

配列番号 6 9:

AAV2-MIT-REP (ATGの代わりに、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFERL KEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQ
GPIWAKIPHITDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYS

【図 1 － 3 1】

QVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYL TRNL

配列番号 7 2:

AAV2-MIT-REP (ATGの代わりに、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFERL KEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQG
PIWAKIPHITDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYST
GQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYL TRNL

配列番号 7 3:

AAV2-MIT-REP (ATGの代わりに、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFERL KEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQ
GPIWAKIPHITDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQYS

【図 1 － 3 0】

TGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYL TRNL

配列番号 7 0:

AAV2-MIT-REP (ATGの代わりに、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFERL KEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL
QGPIWAKIPHITDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVD TNGVYSEPRPIGTR YLTRNL

配列番号 7 1:

AAV2-MIT-REP (ATGの代わりに、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFERL KEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQEGSGRNAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQ
GPIWAKIPHITDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQSTG

【図 1 － 3 2】

TGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTRYL TRNL

配列番号 7 4:

AAV2-MIT-REP (ATGの代わりに、AAV Re pポリペプチド用のACG開始コドン) +
MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFG
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADA EFERL KEDTSFG
GNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPA
RKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVG
NSSGNWHCDSTWMGDRVITSTRT WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTP
WGYFDNRFHCHFSRWDQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIAN
NLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRT
NTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTG
ATKYHLNGRDSL VNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITD
EEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQAEGSGRNAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL
QGPIWAKIPHITDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPV PANPSTTFAAKFASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVD TNGVYSEPRPIGTR YLTRNL

10

20

30

40

50

【図 1 - 3 3】

AAV2-MIT-REP (A T G の代わりの、A A V R e p 7 8 及び R e p 6 8 ポリペプチド用の A C G 開始コドン)

M 1 T 変異体 R e p 7 8 :
TPGFYEIVIKVPSDLDEHLPGISDSFVNWVAEKEWELPPDSMDLNLIEQAPLTVAEK
LQRDFLTEWRRVSKAPEALFFVQFEKGESYFHMHVLVETTGVKSMVLGRFLSQIREK
LIQRIYRGIEPTLPNWFVAVTKTRNGAGGGNKVVDECYIPNYLLPKTQPELQWAWTN
MEQYLSACLNLTERKRLVAQHLTHVSTQEQNKENQNPNSDAPVIRSKTSARYMEL
VGWLVDKGITSEKQWQEDQASYISFNAAASNSRSQIKAALDNAGKIMSLTKTAPDYL
VGQQPVEDISSNRIYKILELNGYDPQY AASVFLGWATKKFGKRNTIWLFGPATTGKT
NIAEIAHTVPFYGCVNWTNENFPFNDVCVKMVIWWEEGKMTAKVVESAKAILGG
SKVRVDQKCKSSAQIDPTPVIVTSNTNMCAVIDGNSTTFEHQQPLQDRMFKFELTRR
LDHDFGKVTKQEVKDFFRWAKDHVVEVEHEFYVKKGGAKKRPAPSDADISEPKRV
RESVAQPSTSDAEASINYADRYQNKCSRHVGMNLMFPCRQCERMNQNSNICFTHG
QKDCLECFPVSESPVSVVKKAYQKLCYIHHIMGKVPDACTACDLVNVLDLDDCIFE
Q (配列番号 7 5)

M 1 T 変異体 R e p 6 8 :
TPGFYEIVIKVPSDLDEHLPGISDSFVNWVAEKEWELPPDSMDLNLIEQAPLTVAEK
LQRDFLTEWRRVSKAPEALFFVQFEKGESYFHMHVLVETTGVKSMVLGRFLSQIREK
LIQRIYRGIEPTLPNWFVAVTKTRNGAGGGNKVVDECYIPNYLLPKTQPELQWAWTN
MEQYLSACLNLTERKRLVAQHLTHVSTQEQNKENQNPNSDAPVIRSKTSARYMEL
VGWLVDKGITSEKQWQEDQASYISFNAAASNSRSQIKAALDNAGKIMSLTKTAPDYL
VGQQPVEDISSNRIYKILELNGYDPQY AASVFLGWATKKFGKRNTIWLFGPATTGKT
NIAEIAHTVPFYGCVNWTNENFPFNDVCVKMVIWWEEGKMTAKVVESAKAILGG
SKVRVDQKCKSSAQIDPTPVIVTSNTNMCAVIDGNSTTFEHQQPLQDRMFKFELTRR
LDHDFGKVTKQEVKDFFRWAKDHVVEVEHEFYVKKGGAKKRPAPSDADISEPKRV
RESVAQPSTSDAEASINYADRLARGHSL (配列番号 7 6)

【図 2】

野生型 67E 及び野生型 708V:



変異体 E67A 及び野生型 708V:



野生型 67E 及び変異体 V708I:



変異体 E67A 及び変異体 V708I:



【図 3】

野生型 67E 及び野生型 708V:



変異体 E67A 及び野生型 708V:



野生型 67E 及び変異体 V708I:



変異体 E67A 及び変異体 V708I:



【図 4】

野生型 67E 及び野生型 708V:



変異体 E67A 及び野生型 708V:



野生型 67E 及び変異体 V708I:



変異体 E67A 及び変異体 V708I:



10

20

30

40

50

【図 5】

野生型 67E 及び野生型 708V:



変異体 E67A 及び野生型 708V:



野生型 67E 及び変異体 V708I:



変異体 E67A 及び変異体 V708I:



1008505606.doc

【配列表】

202551097500001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/018871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C12N 15/864; A61K 48/00; A61P 27/02; C07K 14/005 (2023.01) ADD. - A61K 9/00; C07K 14/015 (2023.01) CPC - INV. - C12N 15/8645; A61K 48/0075, 9/0048; A61P 27/02; C07K 14/005 (2023.08) ADD. - C07K 14/015; C12N 2750/14143 (2023.08) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/0277607 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 03 September 2020 (03.09.2020) entire document	1, 2, 6, 18, 19, 23, 34-36, 50-55, 67, 85, 86, 92
A	WO 2021/050102 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 18 March 2021 (18.03.2021) entire document	1, 2, 6, 18, 19, 23, 34-36, 50-55, 67, 85, 86, 92
A	WO 2019/169159 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION et al.) 06 September 2019 (06.09.2019) entire document	1, 2, 6, 18, 19, 23, 34-36, 50-55, 67, 85, 86, 92
A	WO 2021/041951 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION et al.) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document	1, 2, 6, 18, 19, 23, 34-36, 50-55, 67, 85, 86, 92
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 September 2023		Date of mailing of the international search report NOV 07 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/016871

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed.
- b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/016871

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 7-17, 24-33, 37-49, 66, 68-84, 87-91
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 6, 18, 19, 23, 34-36, 50-66, 67, 85, 86, and 92

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/016871

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/016871

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-6, 18-23, 34-36, 50-65, 67, 68, 86, and 92 are drawn to AAV vectors, methods for delivering an exogenous nucleic acid sequence to a retinal cell in a mammal, methods for treating a retinal condition in a mammal in need thereof, non-naturally occurring AAV vectors, non-naturally occurring AAV capsid polypeptides, and methods of treating a retinal disorder in a patient in need thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a capsid polypeptide selected to be SEQ ID NO: 1 with an insert of SEQ ID NO: 2 between amino acid positions 587 and 588. The first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Specifically, the first named invention was selected based on the first listed compound species presented in the claims (see claim 2). It is believed that claims 1, 2, 6, 18, 19, 23, 34-36, 50-65, 67, 68, 86, and 92 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO: 1 with an insert of SEQ ID NO: 2 between amino acid positions 587 and 588.

Applicant is invited to elect additional capsid polypeptides and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a capsid polypeptide selected to be SEQ ID NO: 10 with an insert of SEQ ID NO: 3. Additional capsid polypeptides and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for AAV vector capsids requiring the selection of alternative capsid polypeptides where "wherein said capsid polypeptide comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO:1 or SEQ ID NO: 10 except that said amino acid sequence of any one of SEQ ID NOs:2-5 is located between amino acid positions 587 and 588 of SEQ ID NO:1 or SEQ ID NO:10."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of an adeno-associated virus (AAV) vector comprising an AAV capsid polypeptide, wherein said capsid polypeptide; a method for delivering an exogenous nucleic acid sequence to a retinal cell within a mammal, wherein said method comprises contacting said retinal cell with an AAV vector comprising an AAV capsid polypeptide and said exogenous nucleic acid sequence, wherein said AAV vector infects said retinal cell, thereby delivering said exogenous nucleic acid sequence to said retinal cell; a method for treating a retinal condition in a mammal in need thereof, wherein said method comprises contacting retinal cells of a mammal having said retinal condition with AAV vectors comprising an AAV capsid polypeptide and an exogenous nucleic acid sequence, wherein said AAV vectors infect said retinal cells and drive expression of said exogenous nucleic acid sequence within said retinal cells, thereby treating said retinal condition; a non-naturally occurring adeno-associated virus (AAV) vector comprising an AAV capsid polypeptide, wherein said capsid polypeptide comprises an amino acid sequence comprising an amino acid sequence insert of Formula A, wherein said Formula A is: -L1-EGSGRN (SEQ ID NO:2)-L2-, wherein said L1 and said L2 are each independently optional amino acid linkers having one, two, or three amino acids; a non-naturally occurring AAV capsid polypeptide, wherein said capsid polypeptide comprises an amino acid sequence comprising an amino acid sequence insert of Formula A, wherein said Formula A is: -L1-EGSGRN (SEQ ID NO:2)-L2-, wherein said L1 and said L2 are each independently optional amino acid linkers having one, two, or three amino acids; and a method of treating a retinal disorder in a patient in need thereof, comprising administering to the patient's eye an effective amount of an AAV vector, wherein the AAV vector comprises an AAV capsid polypeptide and an exogenous nucleic acid sequence, wherein the AAV capsid polypeptide is represented by Formula A. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

WO 2021/050102 A1 to University of Pittsburgh – of the Commonwealth System of Higher Education (hereinafter, "Pittsburgh") teaches an adeno-associated virus (AAV) vector (an AAV vector; Para. [0059]) comprising an AAV capsid polypeptide (the AAV vector may be packaged in a capsid protein; Para. [0060]), said capsid polypeptide (the AAV vector may be packaged in a capsid protein; Para. [0060]); a method for delivering an exogenous nucleic acid sequence to a retinal cell within a mammal (delivery of the nucleic acid to a cell...administration to ocular cells e.g. retinal pigment epithelial cells...delivery and expression in a host e.g. a mammal; Paras. [0055], [0059], [0065]), wherein said method comprises contacting said retinal cell with an AAV vector (AAV vector...suitable for administration to ocular cells e.g. retinal pigment epithelial cells...the vector is contacted with the cell; Paras. [0059], [0063]) comprising an AAV capsid polypeptide and said exogenous nucleic acid sequence (a nucleic acid encoding a polypeptide comprising a constitutively active form of TFEB...a vector comprising the nucleic acid...the vector is an AAV vector...the AAV vector may be packaged in a capsid protein; Paras. [0043], [0057], [0059], [0060]), wherein said AAV vector infects said retinal cell, thereby delivering said exogenous nucleic acid sequence to said retinal cell (an AAV vector suitable for administration to ocular cells e.g. retinal pigment epithelial cells...delivery of the nucleic acid to a cell; Paras. [0055], [0059]); wherein an AAV vector suitable for administration infects the cell and delivers a nucleic acid; a method for treating a retinal condition in a mammal in need thereof (a method of preventing and/or treating AMD, Stargardt's macular retinal degeneration in a subject...delivery and expression in a host e.g. a mammal; Paras. [0009], [0065]), wherein said method comprises contacting retinal cells of a mammal having said retinal condition with AAV vectors (AAV vector...suitable for administration to ocular cells e.g. retinal pigment epithelial cells...the vector is contacted with the cell; Paras. [0059], [0063]) comprising an AAV capsid polypeptide and an exogenous nucleic acid sequence (a nucleic acid encoding a polypeptide comprising a constitutively active form of TFEB...a vector comprising the nucleic acid...the vector is an AAV vector...the AAV vector may be packaged in a capsid protein; Paras. [0043], [0057], [0059], [0060]), wherein said AAV vectors infect said retinal cells and drive expression of said exogenous nucleic acid sequence within said retinal cells (an AAV vector suitable for administration to ocular cells e.g. retinal pigment epithelial cells...delivery of the nucleic acid to a cell...delivery and expression in a host; Paras. [0055], [0059], [0065]); wherein an AAV vector suitable for administration infects the cell and delivers a nucleic acid, thereby treating said retinal condition (a method of preventing and/or treating AMD, Stargardt's macular retinal degeneration in a subject; Para.[0009]); a non-naturally occurring adeno-associated virus (AAV) vector comprising an AAV capsid polypeptide (the AAV vector may be engineered or newly synthesized AAV viruses...the AAV vector may be packaged in a capsid protein; Paras. [0059]-[0060]), wherein said capsid polypeptide comprises an amino acid sequence (a capsid protein; Para. [0060]; wherein proteins comprises amino acid sequences); a non-naturally occurring AAV capsid polypeptide (the AAV vector may be engineered or newly synthesized AAV viruses...the AAV vector may be packaged in a capsid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/016871

protein; Paras. [0059]-[0060]), wherein said capsid polypeptide comprises an amino acid sequence (a capsid protein; Para. [0060]; wherein proteins comprises amino acid sequences); and a method of treating a retinal disorder in a patient in need thereof (a method of preventing and/or treating AMD, Stargardt's macular retinal degeneration in a subject...delivery and expression in a host e.g. a mammal; Paras. [0009], [0065]), comprising administering to the patient's eye an effective amount of an AAV vector (AAV vector...suitable for administration to ocular cells e.g. retinal pigment epithelial cells...the vector is contacted with the cell; Paras. [0059], [0063]), wherein the AAV vector comprises an AAV capsid polypeptide and an exogenous nucleic acid sequence (a nucleic acid encoding a polypeptide comprising a constitutively active form of TFEB...a vector comprising the nucleic acid...the vector is an AAV vector...the AAV vector may be packaged in a capsid protein; Paras. [0043], [0057], [0059], [0060]).

10

WO 2019/169159 A1 to University of Pittsburgh - of the Commonwealth System of Higher Education et al. (hereinafter, "Pittsburgh_2") teaches an amino acid sequence insert of Formula A, wherein said Formula A is: -L1-sequence-L2-, wherein said L1 and said L2 are each independently optional amino acid linkers having one, two, or three amino acids (AAV vectors incorporating SpyTag/SnoopTag, SpyCatcher, SnoopCatcher, SpyTag002, or SnoopTag002...linker peptides were inserted into position 453 or 588 of VP3 subunit of AAV...as shown in Table 1, linker sequences TG_GLS were used for SpyTag or SpySnoop...TG_GLS indicates that TG and GLS sequences were included to flank the SpyTag insert; Paras. [0043], [0053]); wherein the AAV capsid polypeptide is represented by Formula A of -L1-sequence-L2- (AAV vectors incorporating SpyTag/SnoopTag, SpyCatcher, SnoopCatcher, SpyTag002, or SnoopTag002...linker peptides were inserted into position 453 or 588 of VP3 subunit of AAV...as shown in Table 1, linker sequences TG_GLS were used for SpyTag or SpySnoop...TG_GLS indicates that TG and GLS sequences were included to flank the SpyTag insert; Paras. [0043], [0053]).

US 2020/0277607 A1 to The Regents of the University of California (hereinafter, "California") teaches EGSGRN (SEQ ID NO:2) (double-stranded RNA binding domain of ADAR of SEQ ID NO: 126; Para. [0094]; residues 275-280 of SEQ ID NO: 126 are 100% identical to Applicant's SEQ ID NO: 2).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16	
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/35 (2006.01)	C 1 2 N	15/35	

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,543

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,544

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,548

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,550

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,551

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,553

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,555

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,558

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,559

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/325,562

(32)優先日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 トーマス バーン, リア キャロライン

アメリカ合衆国 1 5 2 6 0 ペンシルベニア州, ピッツバーグ, サッカレイ アベニュー 1 3 0, ガードナー スティール カンファレンス センター ファースト フロア

(72)発明者 ジョンソン, モリー イー.

アメリカ合衆国 1 5 2 6 0 ペンシルベニア州, ピッツバーグ, サッカレイ アベニュー 1 3 0, ガードナー スティール カンファレンス センター ファースト フロア

(72)発明者 スタッファー, ウィリアム リチャード

アメリカ合衆国 1 5 2 6 0 ペンシルベニア州, ピッツバーグ, サッカレイ アベニュー 1 3 0, ガードナー スティール カンファレンス センター ファースト フロア

(72)発明者 オズトウルク, ビルゲ エシン

アメリカ合衆国 1 5 2 6 0 ペンシルベニア州, ピッツバーグ, サッカレイ アベニュー 1 3 0, ガードナー スティール カンファレンス センター ファースト フロア

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD23 DD26Z EE23

4C084 AA02 AA13 BA01 BA44 MA17 MA58 NA14 ZA33

4C086 AA01 AA02 EA16 MA03 MA05 MA17 MA58 NA14 ZA33

4C087 AA01 AA02 BC83 MA17 MA58 NA14 ZA33