

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】令和3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-518259(P2020-518259A)
 【公表日】令和2年6月25日(2020.6.25)
 【年通号数】公開・登録公報2020-025
 【出願番号】特願2019-560248(P2019-560248)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/35 (2006.01)
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7105 (2006.01)
 C 1 2 N 7/01 (2006.01)
 C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【F I】

C 1 2 N 15/35
 A 6 1 K 35/76 Z N A
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 31/7105
 C 1 2 N 7/01
 C 1 2 N 15/113 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月6日(2021.5.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1の末端逆位配列(I T R)と、センス鎖配列およびアンチセンス鎖配列をコードする調節性ポリヌクレオチドを含む核酸に作動可能に連結されたプロモータと、第2のI T Rとを含むアデノ随伴ウイルス(A A V)ゲノムであって、

前記コードされたアンチセンス鎖配列が、配列番号9 1 8、9 2 0、9 1 4 ~ 9 1 7、9 1 9、または9 2 1 ~ 1 0 1 3のいずれか1つのヌクレオチド配列と少なくとも8 0 %、8 5 %、または8 6 %同一のヌクレオチド配列を含み、

前記A A Vウイルスゲノムが、以下のうちの1つまたは複数を含む、

(i) 配列番号1 3 8 0または1 3 8 1 ~ 1 3 8 3のいずれか1つのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも9 0 ~ 9 5 %同一の配列を含む第1のI T R配列；

(i i) 配列番号1 4 1 0、1 4 1 1 ~ 1 4 1 4のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも9 0 ~ 9 5 %同一の配列を含むプロモータ；または

(i i i) 配列番号1 3 8 2、1 3 8 0、1 3 8 1、1 3 8 3、または1 3 8 4のい

れか1つのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90～95%同一の配列を含む第2のITR配列、

アデノ随伴ウイルス(AAV)ゲノム。

【請求項2】

前記コードされたアンチセンス鎖配列が、配列番号918、920、914～917、919、または921～1013のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、請求項1に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項3】

前記コードされたセンス鎖配列が、配列番号1079、1082、1044、1014～1043、1045～1078、1080、1081、または1083～1160のいずれか1つのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、または86%同一のヌクレオチド配列を含む、請求項1または2に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項4】

(i) 前記コードされたアンチセンス鎖配列が、配列番号918のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、または86%同一のヌクレオチド配列を含み、かつ前記コードされたセンス鎖配列が、配列番号1079のヌクレオチド配列を含み；

(ii) 前記コードされたアンチセンス鎖配列が、配列番号918のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、または86%同一のヌクレオチド配列を含み、かつ前記コードされたセンス鎖配列が、配列番号1082のヌクレオチド配列を含み；
または

(iii) 前記コードされたアンチセンス鎖配列が、配列番号920のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、または86%同一のヌクレオチド配列を含み、かつ前記コードされたセンス鎖配列が、配列番号1044のヌクレオチド配列を含む

請求項1～3のいずれか一項に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項5】

前記コードされたアンチセンス鎖配列が、914～917、919、または921～1013のいずれか1つのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、または86%同一のヌクレオチド配列を含み、かつ

前記コードされたセンス鎖配列が、1014～1043、1045～1078、1080、1081、または1083～1160を含むヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、または86%同一のヌクレオチド配列を含む、

請求項1～3のいずれか一項に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項6】

(i) 前記アンチセンス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1335、1351、1336、1333、1334、1337～1345、または1350のいずれか1つのヌクレオチド配列を含み；

(ii) 前記センス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1331、1349、1309、1280～1308、1310～1330、1332、または1348のいずれか1つのヌクレオチド配列を含み；

(iii) 前記アンチセンス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1335のヌクレオチド配列を含み、かつ前記センス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1331のヌクレオチド配列を含み；

(iv) 前記アンチセンス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1351のヌクレオチド配列を含み、かつ前記センス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1349のヌクレオチド配列を含み；または

(v) 前記アンチセンス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1336のヌクレオチド配列を含み、かつ前記センス鎖配列をコードするヌクレオチド配列が、配列番号1309のヌクレオチド配列を含む、

請求項1～5のいずれか一項に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項 7】

前記コードされたアンチセンス鎖配列および/または前記コードされたセンス鎖配列が

(i) 19 ~ 25ヌクレオチド長、19 ~ 24ヌクレオチド長、または19 ~ 21ヌクレオチド長；および/または

(i i) 少なくとも19、20、または21ヌクレオチド長、を含む、請求項1 ~ 6のいずれか一項に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項 8】

(i) 前記コードされたセンス鎖配列および前記コードされたアンチセンス鎖配列が、少なくとも1ヌクレオチドの3'オーバーハングを含み；

(i i) 前記コードされたセンス鎖配列および前記コードされたアンチセンス鎖配列が、少なくとも2ヌクレオチドの3'オーバーハングを含み；および/または

(i i i) 前記コードされたアンチセンス鎖配列および標的mRNA配列が、少なくとも1つのミスマッチを含む、

請求項1 ~ 7のいずれか一項に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項 9】

前記調節性ポリヌクレオチドが、

(i) 第1のフランキング領域；

(i i) ループ領域；および/または

(i i i) 第2のフランキング領域、をさらに含む、

請求項1 ~ 8のいずれか一項に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項 10】

前記第1のフランキング領域が、

(i) 5'スペーサ配列および5'フランキング配列であって、前記5'フランキング配列が任意選択で前記5'スペーサ配列の5'に位置する、5'スペーサ配列および5'フランキング配列；および/または

(i i) 配列番号1163、1167、1161、1162、または1164 ~ 1166のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも90 ~ 95%同一のヌクレオチド配列、

を含む、請求項9に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項 11】

前記ループ領域が、

(i) 配列番号1172、1175、1169、1168、1170、1171、1173、または1174のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%同一のヌクレオチド配列を含む；および/または

(i i) 4 ~ 20ヌクレオチド長である、

請求項9または10に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項 12】

前記調節性ポリヌクレオチドが、ステムループ構造を含み、

前記ステムループ構造が、5'から3'方向に、

(i) 5'スペーサ配列および前記センス鎖配列を含む5'ステムアームであって、前記5'スペーサ配列が前記センス鎖配列の5'に位置する、5'ステムアーム；

(i i) 前記ループ領域；および/または

(i i i) 前記アンチセンス鎖配列および3'スペーサ配列を含む3'ステムアームであって、前記3'スペーサ配列が前記アンチセンス鎖配列の3'に位置する、3'ステムアーム、

を含む、請求項1 ~ 9のいずれか一項に記載のAAVウイルスゲノム。

【請求項 13】

前記第2のフランキング領域が、

(i) 3'スペーサ配列および3'フランキング配列であって、前記3'フランキング

配列が任意選択で前記 3' スペーサ配列の 3' に位置する、3' スペーサ配列および 3' フランキング配列；および/または

(i i) 配列番号 1 1 7 8、1 1 8 2、または 1 1 7 9 ~ 1 1 8 1 のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 % ~ 9 5 % 同一のヌクレオチド配列、を含む、請求項 9 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 1 4】

前記ポリヌクレオチドが、5 から 3' 方向に、

(i) 5' フランキング領域、センス鎖配列、ループ領域、アンチセンス鎖配列、および 3' フランキング領域；または

(i i) 5' フランキング領域、アンチセンス鎖配列、ループ領域、センス鎖配列、および 3' フランキング領域、

を順に含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 1 5】

前記調節性ポリヌクレオチドが、

(i) 配列番号 1 2 6 2、1 3 4 7、1 2 5 0、1 1 8 3 ~ 1 2 4 9、1 2 5 1 ~ 1 2 6 1、1 2 6 3 ~ 1 2 7 9 または 1 3 4 6 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 ~ 9 5 % 同一のヌクレオチド配列；

(i i) 配列番号 1 2 6 2 のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 ~ 9 5 % 同一のヌクレオチド配列；

(i i i) 配列番号 1 3 4 7 のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 ~ 9 5 % 同一のヌクレオチド配列；

(i v) 配列番号 1 2 5 0 のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 ~ 9 5 % 同一のヌクレオチド配列、

を含む、請求項 9 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 1 6】

(i) 第 1 の I T R 配列が、配列番号 1 3 8 0 または 1 3 8 1 ~ 1 3 8 3 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 ~ 9 5 % 同一の配列を含む；

(i i) 前記プロモータが、C B A プロモータ、C M V プロモータ、H 1 プロモータ、T 7 プロモータ、U B C プロモータ、G U S B プロモータ、N S E プロモータ、シナプシンプロモータ、M e C P 2 プロモータ、または G F A P プロモータを含む；

(i i i) 前記プロモータが、配列番号 1 4 1 0、1 4 1 1 ~ 1 4 1 4 のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 ~ 9 5 % 同一の配列を含む；および/または

(i v) 前記第 2 の I T R 配列が、配列番号 1 3 8 2、1 3 8 0、1 3 8 1、1 3 8 3、または 1 3 8 4 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも 9 0 ~ 9 5 % 同一の配列を含む、

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 1 7】

(i) エンハンサー；

(i i) 多重クローニング部位 (M C S)、例えば、少なくとも 1 つまたは少なくとも 2 つの M C S；

(i i i) イントロン、例えば、少なくとも 1、2、または 3 つのイントロン；

(i v) エクソン、例えば、少なくとも 1、2、または 3 つのエクソン；

(v) フィラー配列；

(v i) m i R N A 結合部位；および/または

(v i i) ポリ A シグナル配列領域、

をさらに含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 1 8】

(i) 前記エンハンサーが、C M V エンハンサーを含む；

(i i) 前記エンハンサーが、配列番号 1 4 0 8 または 1 4 0 9 を含む；

(i i i) 前記 M C S が、配列番号 1 3 8 4 ~ 1 3 8 7 または 1 3 8 9 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列、または T C G A G のヌクレオチド配列を含む；

(i v) 前記イントロンが、S V 4 0 イントロン、I e 1 イントロン、または グロビンイントロンを含む；

(v) 前記イントロンが、配列番号 1 4 1 7 ~ 1 4 1 9 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む；

(v i) 前記エクソンが、I e 1 エクソンまたは グロビンエクソンを含む；

(v i i) 前記エクソンが、配列番号 1 4 1 5 または 1 4 1 6 のヌクレオチド配列を含む；

(v i i i) 前記ポリ A シグナル配列領域が、ウサギグロビンポリアデニル化シグナル配列領域を含む；および/または

(i x) ポリ A シグナル配列領域が、配列番号 1 4 2 0 ~ 1 4 2 3 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、

請求項 1 7 に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 1 9】

(i) 配列番号 1 3 8 0 および 1 3 8 1 から選択される 5 ' 末端逆位配列 (I T R) 配列領域；

(i i) 配列番号 1 4 0 8 および 1 4 0 9 から選択されるエンハンサー配列領域；

(i i i) 配列番号 1 4 1 0 ~ 1 4 1 4 から選択されるプロモータ配列領域；

(i v) 配列番号 1 4 1 7 ~ 1 4 1 9 から選択される第 1 のイントロン配列領域；

(v) 配列番号 1 2 6 2、1 3 4 7、1 2 5 0、1 1 8 3 ~ 1 2 4 9、1 2 5 1 ~ 1 2 6 1、1 2 6 3 ~ 1 2 7 9 および 1 3 4 6 から選択される調節性ポリヌクレオチド配列領域；

(v i) 配列番号 1 4 2 0 ~ 1 4 2 3 から選択されるポリアデニル化 (p o l y A) シグナル配列領域；および

(v i i) 配列番号 1 3 8 2 および 1 3 8 3 から選択される 3 ' I T R 配列領域、を順に含む、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 2 0】

(i) 配列番号 1 3 8 0 の配列を含む 5 ' 末端逆位配列 (I T R) 配列領域；

(i i) 配列番号 1 3 8 4 の配列を含む第 1 の多重クローニング部位 (M C S) 配列領域；

(i i i) 配列番号 1 4 0 8 の配列を含むエンハンサー配列領域；

(i i i i) 配列番号 1 4 1 0 の配列を含むプロモータ配列領域；

(i v) 配列番号 1 4 1 7 の配列を含む第 1 のイントロン配列領域；

(v) 配列番号 1 2 6 2、1 2 5 0、および 1 3 4 7 から選択される調節性ポリヌクレオチド配列領域；

(v i) 配列 T C G A G を含む第 2 の M C S 配列領域；

(v i i) 配列番号 1 4 2 0 の配列を含むポリアデニル化 (p o l y A) シグナル配列領域；および

(v i i i) 配列番号 1 3 8 2 の配列を含む 3 ' I T R 配列領域、

を順に含む、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム、およびカプシドを含む、A A V ウイルス粒子。

【請求項 2 2】

前記カプシドが、A A V 1 カプシドである、請求項 2 1 に記載の A A V ウイルス粒子。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノムを含む核酸を含む、ベクター。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム、請求項 21 もしくは 22 に記載の A A V ウイルス粒子、または請求項 23 に記載のベクターを含む、細胞であって、

任意選択で、前記細胞が、哺乳類細胞、中型有棘ニューロン、皮質ニューロン、またはアストロサイトである、細胞。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム、または請求項 21 もしくは 22 に記載の A A V ウイルス粒子と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 26】

細胞における H T T 発現を阻害する方法に使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノムを含む A A V ウイルス粒子、請求項 21 もしくは 22 に記載の A A V ウイルス粒子、または請求項 25 に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 27】

前記細胞が、
(i) 哺乳類細胞；
(i i) C N S 細胞；
(i i i) ニューロン；
(i v) 中型有棘ニューロンまたは皮質ニューロン；
(v) アストロサイト；および/または
(v i) 対象内、
である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記対象が、ハンチントン病 (H D) を有すると診断されているか、または診断された、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】

対象におけるハンチントン病 (H D) の治療に使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の A A V ウイルスゲノム、請求項 21 もしくは 22 に記載の A A V ウイルス粒子、または請求項 25 に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 30】

前記治療が、
(i) 前記対象における H D の症状の改善であって、任意選択で、前記症状が、無関心または自発性の欠如、不機嫌、易怒、激越または不安、自己管理不足、判断力低下、強情、脱抑制、抑鬱、自殺念慮、多幸症、攻撃性、妄想、強迫、性欲亢進、幻覚、ジストニア、発話の悪化、不明瞭な発話、嚥下困難、体重減少、動作緩慢、協調運動障害、認知機能障害、不安定歩行と不随意運動 (舞踏運動)、C N S 悪化である、改善；および/または
(i i) H D の予防、を含む、
請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

H T T 遺伝子、m R N A、および/またはタンパク質の発現が、C N S 細胞および/または C N S 領域において阻害され、
任意選択で、
(i) 前記 C N S 細胞が、ニューロン、中型有棘ニューロン、アストロサイト、またはそれらの組合せを含み；
(i i) 前記 C N S 領域が、前脳領域、中脳領域、被殻領域、線条体領域、皮質領域、運動皮質領域、体性感覚皮質領域、側頭皮質領域、またはそれらの組合せであり；および/または
(i i i) 前記 C N S 領域が被殻領域である、
請求項 26 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

(i) H T T m R N A の発現が、少なくとも 2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、または 9 0 % 阻害され；および / または

(i i) 前記 H T T 遺伝子が、前記細胞内で機能獲得効果を引き起こす、請求項 2 6 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記 H T T が、野生型 H T T 遺伝子、m R N A、および / またはタンパク質；少なくとも 1 つの突然変異を含む H T T 遺伝子、m R N A、および / またはタンパク質；C A G リピート、例えば、C A G 伸張 H T T、任意選択で少なくとも 3 6 ~ 4 0 以上の C A G リピートを含む、H T T 遺伝子；またはそれらの組合せを含む、

請求項 2 6 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記 H D が、

(i) 若年性 H D、例えば 2 ~ 2 0 歳の対象の H D；

(i i) 初期段階の H D；

(i i i) 後期段階の H D；

(i v) 完全浸透 H D であって、例えば、前記 H T T 遺伝子が少なくとも 4 1 回以上の C A G リピートを有する、完全浸透 H D；

(v) 不完全浸透 H D、例えば、前記 H T T 遺伝子が少なくとも 3 6 ~ 4 0 回の C A G リピートを有する、不完全浸透 H D；および / または

(v i) 無症候性の H D、

である、請求項 2 8 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物が、

(i) 前記対象の被殻および / または視床に；

(i i) 対象への両側注入（例えば、両側性被殻内注入）を介して；および / または

(i i i) 実質内注射によって；

投与される、請求項 2 7 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記組成物が、H D の治療または予防に好適な追加の治療剤と併用して前記対象に投与され、

任意選択で、前記追加の治療薬が、神経保護剤、ドーパミン枯渇剤（例えば、テトラベナジン）、ベンゾジアゼピン（例えば、クロナゼパム）、抗痙攣薬（例えば、バルプロ酸ナトリウムおよび / またはレベチラセタム）、ドーパミンのアミノ酸前駆物質（例えば、レボドパ）、骨格筋弛緩薬（例えば、バクロフェン、チザニジン）、神経筋接合部におけるアセチルコリン放出の阻害剤（例えば、ボツリヌス毒素）、非定型神経遮断薬（例えば、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、スルピリド、ハロペリドール、クロザピン、アリピプラゾール）、A T P / 細胞エナジェティクスを増加させる薬剤（例えば、クレアチン）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（S S R I）（例えば、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、ミルタザピン、ベンラファキシン）、催眠剤（例えば、ゾピクロンおよび / またはゾルピデム）、気分安定薬（例えば：リチウム）、I G F - I、G D N F、B D N F、C T N F、V E G F、コリベリン、キサリプロデン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、A D N F、またはそれらの組合せ、を含む、

請求項 2 9 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。