

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 4 月 1 日 (2021.4.1)

【公表番号】特表 2020-510827 (P2020-510827A)

【公表日】令和 2 年 4 月 9 日 (2020.4.9)

【年通号数】公開・登録公報 2020-014

【出願番号】特願 2019-546343 (P2019-546343)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/68	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 Q	1/686	(2018.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/115	(2010.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/68	
C 0 7 K	16/46	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 Q	1/686	Z
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 0 1 K	67/027	Z N A
C 1 2 N	15/113	Z
C 1 2 N	15/115	Z
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月15日(2021.2.15)

【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】

補体関連腎症の治療に使用するための薬剤のインビボでの治療有効性を評価する方法であって、前記方法が、

(a) ゲノムがヒト C 3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を有する C 3 遺伝子のエクソンを含む齧歯類遺伝子配列の内因性齧歯類 C 3 遺伝子座での置換を含み、修飾 C 3 遺伝子を形成する、齧歯類に前記薬剤を投与することであって、前記修飾 C 3 遺伝子の発現が、前記内因性齧歯類 C 3 遺伝子座で齧歯類調節エレメントの制御下にある、投与することと、

(b) 前記薬剤が投与されていない対照齧歯類と比較して、前記腎症の一つまたは複数の症状を阻害するかどうかを評価することと、を含む方法。

【請求項 2】

前記齧歯類が、マウスまたはラットである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記核酸配列が、前記ヒト C 3 遺伝子のエクソン 1 からエクソン 4 1 を含むヒト C 3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記核酸配列が、前記ヒト C 3 遺伝子のエクソン 2 からエクソン 4 1 を含むヒト C 3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記齧歯類が、マウス C 3 タンパク質を発現する能力を有しないマウスである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記齧歯類が、内因性マウス C 5 遺伝子によってコードされたマウス C 5 タンパク質を発現するマウスである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記薬剤が、小分子化学物質、ペプチド、および抗体からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記薬剤が、抗体である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記薬剤が、モノクローナル抗体またはその機能的結合断片である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記薬剤が、阻害性核酸である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記阻害性核酸が、s i R N A、s h R N A、アプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、およびリボザイムからなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記腎症の一つまたは複数の症状が自然死を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記腎症の一つまたは複数の症状が、体重減少、骨密度の減少、体脂肪の減少、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記腎症の一つまたは複数の症状が、糸球体腎炎、好塩基球細管、硬化糸球体、蛋白円柱を有する拡張細管、メサングウム基質増加、糸球体肥大、および単核間質性炎症からなる群の一つまたは複数から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記腎症の一つまたは複数の症状が、腎臓における C3 タンパク質沈着を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記腎症の一つまたは複数の症状が、腎臓における C5b-9 膜侵襲複合体沈着を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記腎症の一つまたは複数の症状が、高血中尿素窒素 (BUN)、血清リパーゼ、血清シスタチン C、または血清非高密度リポタンパク質のうちの一つまたは複数を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記腎症の一つまたは複数の症状が、尿アルブミンまたは C5a の増加を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記腎症の一つまたは複数の症状が、腎症シグネチャー遺伝子の一つまたは複数の発現を決定することに基づいて評価される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

肝線維症の治療に使用するための薬剤のインビボでの治療有効性を評価する方法であって、前記方法が、

(a) ヒト C3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を有する C3 遺伝子のエクソンを含む齧歯類遺伝子配列の内因性齧歯類 C3 遺伝子座での置換を含み、修飾 C3 遺伝子を形成する、齧歯類に前記薬剤を投与することであって、前記修飾 C3 遺伝子の発現が、前記内因性齧歯類 C3 遺伝子座で齧歯類調節エレメントの制御下にある、投与することと、

(b) 前記薬剤が投与されていない対照齧歯類と比較して、前記肝線維症の一つまたは複数の症状を阻害するかどうかを評価することと、を含む方法。

【請求項 21】

前記齧歯類が、マウスまたはラットである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記核酸配列が、前記ヒト C3 遺伝子のエクソン 1 からエクソン 41 を含むヒト C3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む、請求項 20 または 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記核酸配列が、前記ヒト C3 遺伝子のエクソン 2 からエクソン 41 を含むヒト C3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記齧歯類が、マウス C3 タンパク質を発現する能力を有しないマウスである、請求項 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記齧歯類が、内因性マウス C5 遺伝子によってコードされたマウス C5 タンパク質を発現するマウスである、請求項 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記薬剤が、小分子化学物質、ペプチド、および抗体からなる群から選択される、請求

項 20 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記薬剤が、抗体である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記薬剤が、モノクローナル抗体またはその機能的結合断片である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記薬剤が、阻害性核酸である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記阻害性核酸が、*siRNA*、*shRNA*、アプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、およびリボザイムからなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記肝線維症の一つまたは複数の症状が、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、またはアルカリホスファターゼ (ALP) のうちの一つまたは複数である、請求項 20 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記肝線維症の一つまたは複数の症状が、肝線維症シグネチャー遺伝子の一つまたは複数の発現を決定することに基づいて評価される、請求項 20 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

ゲノムがヒト C3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を有する C3 遺伝子のエクソンを含む齧歯類遺伝子配列の内因性齧歯類 C3 遺伝子座での置換を含み、修飾 C3 遺伝子を形成する、齧歯類における補体関連腎症の症状を阻害する薬剤を特定するための方法であって、前記修飾 C3 遺伝子の発現が、前記内因性齧歯類 C3 遺伝子座で齧歯類調節エレメントの制御下にあり、前記方法が、(a) 前記齧歯類に前記薬剤を投与することと、(b) 前記薬剤が前記齧歯類における補体関連腎症の一つまたは複数の症状を阻害する場合、前記補体関連腎症の症状を阻害する薬剤として薬剤を特定することと、を含む、方法。

【請求項 34】

ヒト補体関連腎症の齧歯類モデルであって、内因性齧歯類 C3 遺伝子座において修飾 C3 遺伝子を含み、前記修飾 C3 遺伝子が、ヒト C3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を含み、前記修飾 C3 の発現が、前記内因性齧歯類 C3 遺伝子座での齧歯類調節エレメントの制御下にある、齧歯類モデル。

【請求項 35】

前記核酸配列が、前記齧歯類 C3 遺伝子座で内因性マウス C3 プロモーターに動作可能に連結される、請求項 34 に記載の齧歯類モデル。

【請求項 36】

補体関連腎症の症状を阻害する候補治療剤の治療効果を評価するための齧歯類モデルであって、(a) ヒト C3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を有する C3 遺伝子のエクソンを含む齧歯類遺伝子配列の内因性齧歯類 C3 遺伝子座での置換を含み、修飾 C3 遺伝子を形成する齧歯類であって、前記修飾 C3 遺伝子の発現が、前記内因性齧歯類 C3 遺伝子座で齧歯類調節エレメントの制御下にあり、前記齧歯類が補体関連腎症の一つまたは複数の症状を呈する、齧歯類と、(b) 一つまたは複数の候補治療剤と、を含む、齧歯類モデル。

【請求項 37】

ゲノムがヒト C3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を有する C3 遺伝子のエクソンを含む齧歯類遺伝子配列の内因性齧歯類 C3 遺伝子座での置換を含み、修飾 C3 遺伝子を形成する、齧歯類における肝線維症を阻害する薬剤を特定するための方法で

あって、前記修飾 C 3 遺伝子の発現が、前記内因性齧歯類 C 3 遺伝子座で齧歯類調節エレメントの制御下にあり、前記方法が、(a) 齧歯類に薬剤を投与することと、(b) 薬剤が齧歯類中の肝線維症の一つまたは複数の症状を阻害する場合、肝線維症を阻害する薬剤としての薬剤を特定することと、を含む方法。

【請求項 38】

ヒト肝線維症の齧歯類モデルであって、前記齧歯類のゲノムが、内因性齧歯類 C 3 遺伝子座で修飾 C 3 遺伝子を含み、前記修飾 C 3 遺伝子は、ヒト C 3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を含み、前記修飾 C 3 の発現は、前記内因性齧歯類 C 3 遺伝子座での齧歯類調節エレメントの制御下にある、齧歯類モデル。

【請求項 39】

前記核酸配列が、前記齧歯類 C 3 遺伝子座で内因性マウス C 3 プロモーターに動作可能に連結される、請求項 38 に記載の齧歯類モデル。

【請求項 40】

肝線維症の症状を阻害する候補治療剤の治療効果を評価するための齧歯類モデルであって、(a) ゲノムが、ヒト C 3 遺伝子の少なくとも一つのエクソンを含む核酸配列を有する C 3 遺伝子のエクソンを含む齧歯類遺伝子配列の内因性齧歯類 C 3 遺伝子座での置換を含み、修飾 C 3 遺伝子を形成する齧歯類であって、前記修飾 C 3 遺伝子の発現が、前記内因性齧歯類 C 3 遺伝子座で齧歯類調節エレメントの制御下にあり、前記齧歯類が補体関連腎症の一つまたは複数の症状を呈する、齧歯類と、(b) 一つまたは複数の候補治療剤と、を含む、齧歯類モデル。