(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-501501
(P2010-501501A)
(43)公表日　平成22年1月21日(2010.1.21)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 48/00	***(2006.01)***	A61K 48/00		4B024
A61K 38/00	***(2006.01)***	A61K 37/02		4C084
A61P 27/02	***(2006.01)***	A61P 27/02		
C12N 15/09	*(2006.01)*	C12N 15/00	A	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 11 頁）

(21)出願番号　特願2009-524955 (P2009-524955)
(86)(22)出願日　平成19年8月21日 (2007.8.21)
(85)翻訳文提出日　平成21年4月17日 (2009.4.17)
(86)国際出願番号　PCT/EP2007/007361
(87)国際公開番号　WO2008/022772
(87)国際公開日　平成20年2月28日 (2008.2.28)
(31)優先権主張番号　06119420.5
(32)優先日　平成18年8月23日 (2006.8.23)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　502407336
ノバルティス・フォルシュングスシュティフトゥング・ツヴァイクニーダーラッスング・フリードリッヒ・ミーシェー・インスティトゥート・フォー・バイオメディカル・リサーチ
Ｎｏｖａｒｔｉｓ Ｆｏｒｓｃｈｕｎｇｓｓｔｉｆｔｕｎｇ Ｚｗｅｉｇｎｉｅｄｅｒｌａｓｓｕｎｇ Ｆｒｉｅｄｒｉｃｈ Ｍｉｅｓｃｈｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ
スイス、ツェーハー－４０５８バーゼル、マウルベーアシュトラーセ６６番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】光感受性遺伝子の使用

(57)【要約】
本発明は、盲目の処置用医薬の製造のための光感受性イオンチャネルの使用およびそれを細胞特異的形態で、例えばＯＮ－双極性細胞、ＯＮ－ガングリオン細胞、またはＡＩＩアマクリン細胞に発現させる方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
盲目の処置または軽減用医薬の製造のための、光感受性イオンチャネル遺伝子またはその活性フラグメントの使用。
【請求項２】
光感受性イオンチャネル遺伝子がロドプシン遺伝子である、請求項１。
【請求項３】
ロドプシン遺伝子がチャネルロドプシン－２(ＣｈＲ２)である、請求項２。
【請求項４】
光感受性イオンチャネル遺伝子を、ＯＮ－双極性細胞、ＯＮ－ガングリオン、またはＡＩＩアマクリン細胞の少なくとも１つに投与し、発現させる、請求項１～３のいずれか。
【請求項５】
光感受性イオンチャネル遺伝子をＡＩＩアマクリン細胞に投与し、発現させる、請求項４。
【請求項６】
該光感受性イオンチャネル遺伝子を細胞特異的プロモーターの方法により制御する、請求項１～５のいずれか。
【請求項７】
光感受性イオンチャネル遺伝子を、ｍＧｌｕＲ６プロモーターまたはその機能性フラグメントもしくは誘導体により制御する、請求項６。
【請求項８】
ｍＧｌｕＲ６プロモーターの制御下にチャネルロドプシン－２(ＣｈＲ２)を含む；盲目の処置用医薬の製造において有用な構築物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の背景
本発明は、盲目の処置に関する。本発明はまた盲目の処置に使用するための構築物、ならびに盲目処置用医薬の製造における当該構築物の使用にも関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
盲目は、世界中で数百万人を身体障害者としている大きな健康問題である。盲目の最も一般的な原因は、網膜の機能不全である。網膜盲目の３つの最も一般的な形態は、網膜色素変性症(ＲＰ)、黄斑変性症(macular deneneration)(ＭＤ)および緑内障(Ｇ)である。ＲＰおよびＭＤにおいて、主要な問題は光受容体の変性およびその結果としての光感受性の喪失である。それ故、このような光受容体変性と関連する問題を避けることを可能とする必要性が存在する。
【０００３】
一つの試みにより、１,０００個ほどもの小さい電極を眼に埋め込む“義眼(seeing eye)”チップである人工網膜(retinal prosthesis)が開発されている。これは、視力を失った人が独立して働くのに十分な視力を回復する可能性を高めるであろうが、電極の数は獲得すべき高い程度または水準の視力を提供するには全く不十分である。さらに、眼に異物を挿入することに伴う問題がある。
【０００４】
近年、発現されたとき、細胞を光感受性にできる多くの遺伝子が単離および／または操作されている。ある場合には、さらなる非遺伝的因子もまた細胞を光感受性とするのに必要である。
【０００５】
２００１年のEliの一つの提案は、失明の処置のための、ホウレンソウ中のクロロフィ

ル含有タンパク質の使用であった。これらのタンパク質は、入来する光の光子のエネルギーを捕捉後、小さい電界を発する。研究により、光化学系Ｉ反応中心をリポソームに取り込むことができ、光をその上に照射したときに実験的に同等な電圧を生じる点で機能性であることが示されたが、今日まで、これは網膜細胞で働くことが示されていない。

【０００６】

UC Berkeleyの神経生物学者Richard Kramerによる他の研究は、通常光に対して非感受性である脳細胞内への光活性化スイッチの挿入を可能にするために、カリウムチャネルを、ボルト数よりむしろ光に対して応答するようにリエンジニアリングすることを研究した。しかしながら、このチャネルが常に開放されたままであり、化学“プラグ”(これは、長波長ＵＶ光で照射したときに該プラグがチャネルから放出され、カリウムをチャネルから出すように、光に対して感受性である)がチャネルに結合するように変異しなければならない。長波長光は、該プラグがチャネル内に戻り、カリウム放出を停止する原因となる。しかしながら、このようなシステムが非常に複雑であり、チャネルが誤ったタイプの網膜細胞に送達されたならば、問題が起こるであろうことが認識される。

【０００７】

Bi et al., (Neuron, 50, 2006, p23-33)は、光受容体変性を有するマウスにおける視覚応答を回復させるための、微生物型ロドプシンの使用を記載する。しかしながら、ロドプシン遺伝子の発現は、眼内の種々のタイプの細胞で起こる傾向があり、それは望ましくなくおよび／または問題である。応答を生じるのに必要な域値光強度が正常桿体および錐体光受容体よりもはるかに高いことも明らかであるが、例えば、微光環境において対応し得る方法を教示していない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

とりわけ、前記の欠点を除くおよび／または軽減することが本発明の目的である。

対象における盲目の処置に使用するのに適するシステムを提供することも本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

発明の要約

第一の局面において、盲目の処置または軽減において使用するための医薬の製造のための、光感受性(light-gated)イオンチャネル遺伝子またはその活性フラグメントの使用を提供する。

【００１０】

本医薬は、一般的に治療的に使用されるが、対象が盲目になりそうであるとして同定されているが、実際の失明はまだ起こっていないか、ほんのわずかしか起こっていないとき、予防の意味で使用してもよいことは理解すべきである。

【００１１】

盲目は、完全なまたは部分的な視覚の損失を意味する。典型的に本医薬は、黄斑変性症、緑内障および／または網膜色素変性症と関連する盲目の処置に使用し得る。しかしながら、眼の光受容体の変性または非機能性に至る全ての疾患または状態を、本医薬を使用して処置し得ることは当然である。

【００１２】

光感受性イオンチャネルの活性フラグメントは、発現されたときに、続いて該チャネルが位置する細胞内へのまたは細胞外へのイオン流およびその後のボルト数の変化を引き起こす、光捕捉分子としてまだ機能できるポリペプチドを生じるフラグメントである。

【００１３】

本発明はまた、光感受性イオンチャネル遺伝子配列またはその活性フラグメントを含むＤＮＡ構築物を、盲目である、またはその素因のある患者に投与することによる、盲目を予防的にまたは治療的に処置する方法にまで拡大されることは、当然であり、その遺伝子

配列またはそのフラグメントは、網膜細胞において１コピー以上の光感受性イオンチャネルタンパク質を発現でき、それにより、該１コピー以上の光感受性イオンチャネルタンパク質の発現が、細胞を、盲目の処置または改善が可能であるように光感受性にする。

【００１４】

典型的に、該光感受性イオンチャネル遺伝子配列または活性フラグメントを対象の網膜細胞に投与したときに、該光感受性イオンチャネルタンパク質の発現を可能にするような適切な転写／翻訳制御下に含む組み換え分子の形で、光感受性イオンチャネル遺伝子配列またはそのフラグメントを投与し得る。光感受性イオンチャネル配列またはフラグメントが、構成的および／または制御可能プロモーターのようなプロモーターの制御下にあってよいことは当然である。

【００１５】

本発明はまた、それ故、治療に使用するための、光感受性イオンチャネル遺伝子配列またはその活性フラグメントを含む組み換え分子も提供する。本組み換え分子は、プラスミド、ファージミドまたはウイルスベクターの形であり得る。さらに、組み換え的に発現させた、または化学合成した光感受性イオンチャネルタンパク質、または機能的に重要なそのフラグメントを製造し、上記疾患の処置のための、処置的または予防的手段として、適当な軟膏または他の医薬媒体を介して眼に適用し得る。

【００１６】

アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、リポソーム、ネイキッドＤＮＡ投与などのような、遺伝子治療に使用するための、多くの種々のウイルスおよび非ウイルスベクター、およびそれらの送達が既知である。遺伝子の眼の所望の細胞への転換のための可能な技術の詳細なレビューは、Wright(Br J Ophthalmol, 1997; 81: 620-622)により教示され、それを引用により本明細書に包含させる。さらに、例えば、Neurotechにより開発されたような、被包性細胞技術を使用することも可能である。

【００１７】

望ましくは、光感受性イオンチャネル遺伝子は、単細胞性藻類のような微生物、典型的にコナミドリムシ属、とりわけコナミドリムシ由来の、ロドプシンのようなロドプシン遺伝子である。好ましいロドプシンは、コナミドリムシからの光感受性カチオンチャネルである、チャネルロドプシン－２(ＣｈＲ２)であり、例えば、引用により本明細書に包含させるBoyden et al 2005(Nature Neuroscience, 8, 9; 1263-1268)を参照のこと。

【００１８】

好ましくは、医薬またはベクターを投与し、遺伝子を発現させるべき細胞は、ＯＮ－双極性細胞、ＯＮ－ガングリオン、またはＡＩＩアマクリン細胞である。さらに、光感受性を失っているが、“死滅”していない光受容体細胞自体を、光感受性イオンチャネル遺伝子発現に使用できるが、応答の極性は正常条件下の逆である。さらに光感受性イオンチャネル遺伝子の光受容体での発現は、変性の予防または遅延(show down)に働き得る。

【００１９】

該光感受性イオンチャネル遺伝子の発現が、細胞特異的プロモーターの方法により制御されることが好ましいことは理解すべきである。故に、細胞特異的プロモーターを、光感受性イオンチャネル遺伝子が、特異的細胞型にのみ発現されることを確実にするために使用し得る。例えば、ｍＧｌｕＲ６プロモーター(Ueda et al, J Neurosci. 1997 May 1;17(9):3014-23)を、ＯＮ－双極性細胞における発現の制御に用い得る。

【００２０】

適切な網膜細胞で発現されると、該光感受性イオンチャネルタンパク質が細胞の原形質膜内に入り、細胞に光感受性を付与し、光に応答したイオン輸送、カチオンまたはアニオンの誘発を可能にする。それにも関わらず、網膜が、光受容体の順応性特性のために非常に広範囲の光強度に対して感受性であることが知られているが、光感受性イオンチャネルは順応できず、それ故、狭い範囲の光強度にしか応答できないかもしれない。この場合、このような制限は、当分野で既知のイメージ・インテンシファイアおよび／またはイメー

ジ・コンバーターの使用により軽減し得る。例えば、上記の方法で処置した患者は、例えば、メガネ(spectacles)などの上にマウントしたイメージ・インテンシファイア／エンハンサーを装着し得る。

【００２１】

一例として、Telesensory(http://www.telesensory.com)から提供されるようなイメージ増感デバイス(image intensifying device)を、Microvision(http://www.microvision.com/milprod.html)により開発された網膜走査デバイス(ＲＳＤ)と組合せ、視覚が障害された患者の網膜に直接明るい、増強されたイメージを送達できる、頭部装着型装置を定位強し得る(http://www.telesensory.com/home8.html)。簡単に言うと、ＲＳＤは、個体が、付加的なスクリーンまたはモニターを必要とせずに、大きな、フルモーションイメージを見ることができるように、網膜上にイメージを投影する。それ故、増強されたイメージを、視覚障害個体の網膜上に直接投影することにより、盲目であると考えられている個体の視覚を改善することが可能であり得る。

【００２２】

光感受性イオンチャネルが網膜双極性またはガングリオン細胞に発現する場合、網膜のネットワーク処理能のいくつかの局面が失われる。例えば、光が双極性またはガングリオン細胞を活性化したならば、水平細胞仲介側方抑制が失われる。これらの場合、網膜様プロセッサー(D. Balya and B. Roska: “Retina model with real time implementation”, International Symposium on Circuits and Systems ISCAS 2005, Kobe, Japan, May, pp. 5222-5225.、http://www.anafocus.com/およびhttp://www.eutecus.com/もまた参照)を、Microvisionシステムと組合せることができる。

【００２３】

光感受性イオンチャネルが、上記のように光受容体で発現されるならば、光受容体における光応答の極性が逆転する。これは、投影されたイメージの極性を逆転することにより補正できる：暗ピクセルが明となり、明ピクセルが暗となる。

【００２４】

発明の詳細な説明

本発明を、ここで、実施例の方法により、そして図面を参照して記載する：

【図面の簡単な説明】

【００２５】

【図１ａ】本発明で使用するための構築物の模式図を示す。

【図１ｂ】本発明で使用するための構築物の模式図を示す。

【実施例】

【００２６】

プラスミド調整

代謝型グルタミン酸受容体６(ｍＧｌｕＲ６)遺伝子を、網膜内層内の、ＯＮ双極性細胞と呼ばれるある種の双極性細胞に特異的に発現させる。これらの細胞は、光受容体細胞により中継される光シグナルに対する反応性を仲介する。ｍＧｌｕＲ６遺伝子の制御配列は、その細胞特異的発現を担う。これらの制御配列またはその機能的フラグメントもしくは誘導体を、他の遺伝子の産生を指示するのに使用でき、ＯＮ双極性細胞が機能性光受容体細胞の非存在下で、光に感受性とすることができる。プロモーター分析を、プロモーター機能性フラグメントおよび誘導体の同定に使用できる(McGowen at al. Mol. Vision 1998, 4:2; Bookstein et al. PNAS 1990, 87(19); 7762-66)。

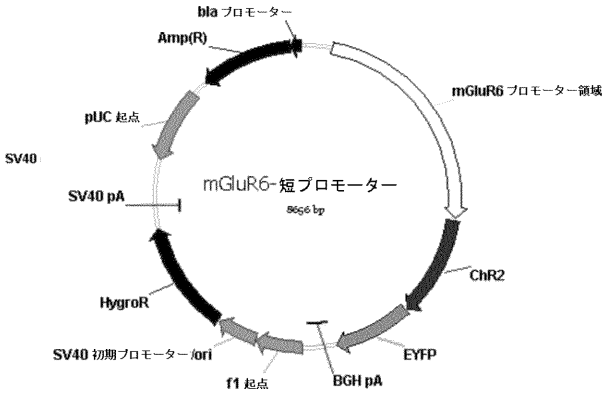
【００２７】

発現プラスミドは、蛍光タンパク質をコードする配列に融合しているチャネルロドプシン－２タンパク質コード配列に連結したｍＧｌｕＲ６プロモーター配列(Ueda et al)から成る。この蛍光“タグ”は、どの細胞がチャネルロドプシン－２タンパク質を製造するかの可視化を可能にする。これらの配列の全てを、哺乳動物細胞内に輸送し、タンパク質を産生させるためのベクターを含む、さらなるＤＮＡエレメントと組み合わせる。適当な構築物の例を、図１ａおよび１ｂに示す。

【００２８】
プラスミド送達
プラスミドを、マウスの網膜に、エレクトロポレーションと呼ばれる技術により送達できる。最初に、プラスミドの純粋調節物をマウスの眼の網膜下空間に注入する。ついで、電流を眼に適用して、ＤＮＡの網膜への挿入をもたらし得る。ＤＮＡはそこに残り、数週間発現され得る。
【００２９】
チャネルロドプシン－２タンパク質の双極性細胞内への送達の他の方法は、ウイルスを利用する方法の使用である。ｍＧｌｕＲ６プロモーター領域に連結したチャネルロドプシン－２タンパク質をコードする、組み換えアデノ随伴ウイルスを製造できる。本ウイルスを、マウス眼の硝子体内空間に注入する。ウイルス粒子が網膜の細胞に感染し、遺伝子発現を数週間後に試験する。
【００３０】
プラスミドおよび組み換えアデノ随伴ウイルスを、網膜変性症を引き起こす遺伝子変異の結果、盲目であるマウスの網膜に送達できる(Bowes et al., Nature, 1990; 347;667-680)。これらのマウスの光受容体細胞は、生後数週間以内に無くなる。これらのマウスは、ヒトを侵す網膜変性疾患の試験のために、頻繁に使用される実験モデル系である。チャネルロドプシン－２の、これらの動物の双極性細胞への導入により、目的は、他の方法では光不感受性の網膜への光感受性の回復である。それ故に、これらの試験は、網膜疾患のヒト症例の遺伝子治療アプローチの基礎として働き得る。
【００３１】
構築物がＯＮ双極性細胞に送達されたら、脳の残りの部分に、情景についての情報を提供する、網膜のアウトプット細胞であるガングリオン細胞の活性を記録し得る。多数の電極または単一電極をガングリオン細胞からの活性の記録に使用できる。正常マウスでは、ガングリオン細胞は、光により刺激されたとき、電気的“スパイク”を生じる。網膜を、盲目マウスの眼からのＯＮ双極性細胞において光感受性チャネルロドプシン－２チャネルを発現するように調製し、光で刺激し得る。光刺激中、ガングリオン細胞からのスパイク活性が記録され得る。光により惹起されるスパイク活性が測定できるならば、盲目マウスが“見る”ことができると結論付けることができる。

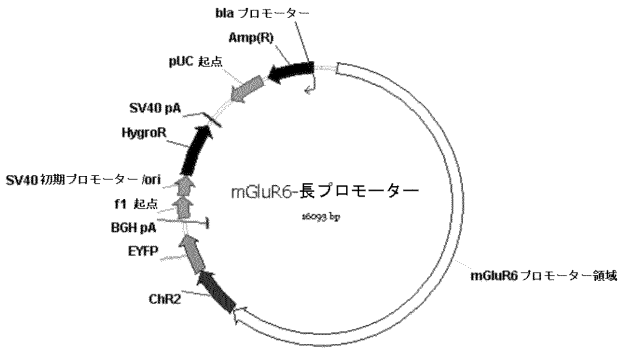
【図１ａ】

Figure 1a



【図１ｂ】

Figure 1b



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K48/00 C12N15/864 C07K14/415

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)
A61K C12N C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BI ANDING ET AL: "Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration." NEURON. 6 APR 2006, vol. 50, no. 1, 6 April 2006 (2006-04-06), pages 23-33, XP002406402 ISSN: 0896-6273	1-5
Y	the whole document	6-8
X	FLANNERY JOHN G ET AL: "Looking within for vision." NEURON. 6 APR 2006, vol. 50, no. 1, 6 April 2006 (2006-04-06), pages 1-3, XP002406403 ISSN: 0896-6273	1-5
Y	the whole document	6-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
"E" earlier document 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	Date of mailing of the international search report
1 October 2007	12/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Heder, Andreas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007361

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UEDA Y ET AL: "The mGluR6 5' upstream transgene sequence directs a cell-specific and developmentally regulated expression in retinal rod and ON-type cone bipolar cells." THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE. 1 MAY 1997, vol. 17, no. 9, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 3014-3023, XP002406404 ISSN: 0270-6474 the whole document	1-8
Y	NAGEL GEORG ET AL: "Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA. 25 NOV 2003, vol. 100, no. 24, 25 November 2003 (2003-11-25), pages 13940-13945, XP002406405 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-8
A	MASLAND R H: "The many roles of starburst amacrine cells" TRENDS IN NEUROSCIENCE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 28, no. 8, August 2005 (2005-08), pages 395-396, XP004984223 ISSN: 0166-2236	
A	TAYLOR W R ET AL: "New directions in retinal research" TRENDS IN NEUROSCIENCE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 7, July 2003 (2003-07), pages 379-385, XP004436548 ISSN: 0166-2236	
A	WO 2004/009022 A2 (GEN HOSPITAL CORP [US]; MASLAND RICHARD H [US]) 29 January 2004 (2004-01-29)	
A	WO 2004/084951 A2 (UNIV NANTES [FR]; ROLLING FABIENNE [FR]; WEBER MICHEL [FR]) 7 October 2004 (2004-10-07)	
A	WO 03/047525 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]; UNIV FLORIDA [US]) 12 June 2003 (2003-06-12)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/007361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004009022 A2	29-01-2004	AU 2003249318 A1	09-02-2004
WO 2004084951 A2	07-10-2004	US 2004208847 A1	21-10-2004
WO 03047525 A2	12-06-2003	AU 2002346611 A1	17-06-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

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

(74)代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(72)発明者 ダヴィド・バルヤ
スイス、ツェーハー－４０５８バーゼル、ラインフェルダーシュトラーセ１番
(72)発明者 パメラ・サリタ・ラガリ
スイス、ツェーハー－４０５６バーゼル、ミュールハウザーシュトラーセ７２番
(72)発明者 トーマス・アレクサンダー・ミュンヒ
ドイツ連邦共和国デー－７９５４０レラハ、ヴァイハーヴェーク１４番
(72)発明者 ボトンド・ロスカ
スイス、ツェーハー－４１０４オーバーヴィル、イン・ドリッセル８２番

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 CA01 CA09 CA11 CA20 DA02 FA02 GA11 HA17
4C084 AA02 DC50 MA58 NA14 ZA332