

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 5 月 27 日 (2021.5.27)

【公表番号】特表 2020-516674 (P2020-516674A)

【公表日】令和 2 年 6 月 11 日 (2020.6.11)

【年通号数】公開・登録公報 2020-023

【出願番号】特願 2019-556606 (P2019-556606)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 38/45 (2006.01)

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/155 Z N A

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 38/45

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 14 日 (2021.4.14)

【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】

リピート非 A T G タンパク質 (R A N タンパク質) 翻訳を阻害する方法であって、リピート非 A T G タンパク質 (R A N タンパク質) を発現する細胞を、有効量の真核生物開始因子 2 (e I F 2) モジュレート剤またはプロテインキナーゼ R (P K R) モジュレート剤に接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2】

リピート非 A T G タンパク質 (R A N タンパク質) 翻訳と関連する疾患を処置する方法であって、リピート非 A T G タンパク質 (R A N タンパク質) を発現している対象へ、有効量の真核生物開始因子 2 (e I F 2) モジュレート剤または P K R モジュレート剤を投与することを含む、前記方法。

【請求項 3】

R A N タンパク質が、ポリ-アラニン、ポリ-ロイシン、ポリ-セリン、ポリ-システイン、ポリ-グルタミン、ポリ-L e u - P r o - A l a - C y s、ポリ-G l n - A l a - G l y - A r g、ポリ-G l y - P r o、ポリ-G l y - A r g、ポリ-G l y - A l a、またはポリ-P r o - A l a、ポリ-P r o - A r g、ポリ-G l y - P r o である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

R A N タンパク質が、ハンチントン病 (H D、H D L 2)、脆弱 X 症候群 (F R A X A)、球脊髄性筋萎縮症 (S B M A)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (D R P L A)、脊髄小脳失調症 1 (S C A 1)、脊髄小脳失調症 2 (S C A 2)、脊髄小脳失調症 3 (S C A 3)、脊髄小脳失調症 6 (S C A 6)、脊髄小脳失調症 7 (S C A 7)、脊髄小脳失調症 8 (S C A 8)、脊髄小脳失調症 1 2 (S C A 1 2) または脊髄小脳失調症 1 7 (S C A 1 7)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、脊髄小脳失調症 3 6 型 (S C A 3 6)、脊髄小脳失調症 2 9 型 (S C A 2 9)、脊髄小脳失調症 1 0 型 (S C A 1 0)、筋強直性ジストロフィー 1 型 (D M 1)、筋強直性ジストロフィー 2 型 (D M 2)、またはフックス角膜内皮ジストロフィー (例として、C T G 1 8 1) と関連する遺伝子によってコードされる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

(i) e I F 2 モジュレート剤が、e I F 2 α のリン酸化を阻害するか、e I F 2 A の発現もしくは活性を阻害するか、または、e I F 2 α のリン酸化および e I F 2 A の発現もしくは活性を阻害するか、または、(i i) e i F 2 モジュレート剤または P K R モジュレート剤が、プロテインキナーゼ R (P K R) 発現もしくは活性を阻害する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

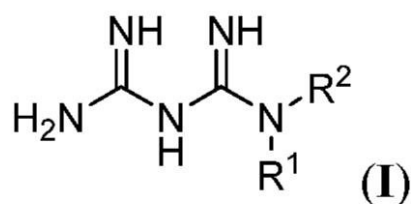
【請求項 6】

e I F 2 モジュレート剤または P K R モジュレート剤が、タンパク質、核酸、または小分子である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

e I F 2 モジュレート剤または P K R モジュレート剤が、式 (I)

【化 1】



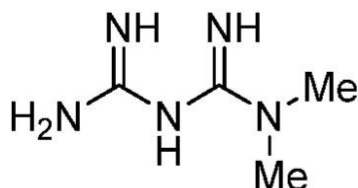
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、

立体異性体、誘導体、またはプロドラッグであり、ここで：R 1 は、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基であり；および R 2 は、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

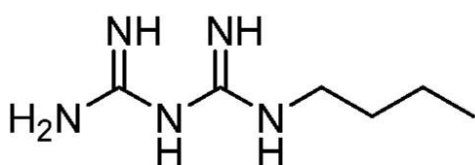
化合物が、式：

【化 2】



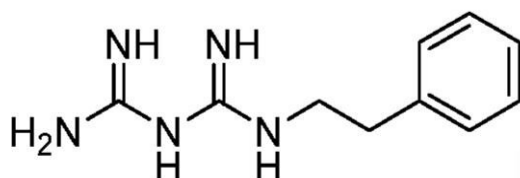
(メトホルミン)、

【化 3】



(ブホルミン)、

【化 4】



(フェンホルミン)、

で表されるものであるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、誘導体、またはプロドラッグである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

e I F 2 モジュレート剤が、阻害性核酸である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

阻害性核酸が、dsRNA、siRNA、shRNA、miRNA、人工miRNA (amiRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、またはRNAアプタマーである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

PKRモジュレート剤が、プロテインキナーゼR (PKR) のドミナントネガティブバリエーションである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

ドミナントネガティブバリエーションが、K296R突然変異を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

e i F 2 モジュレート剤が、ベクターによって細胞へ送達される、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

ウイルスベクターが、組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

r A A V が、A A V 9 カプシドタンパク質またはそれらのバリエーションを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

(i) カプシドタンパク質；および (i i) プロモーターに作動可能に連結された e I F 2 モジュレート剤をコードする導入遺伝子を含む核酸を含む、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V)。

【請求項 17】

カプシドタンパク質が、A A V 9 カプシドタンパク質またはそのバリエーションである、請求項 16 に記載の r A A V。

【請求項 18】

導入遺伝子が、プロテインキナーゼ R (P K R) のドミナントネガティブバリエーションをコードする、請求項 17 に記載の r A A V。

【請求項 19】

ドミナントネガティブバリエーションが、K 2 9 6 R 突然変異を含む、請求項 18 に記載の r A A V。

【請求項 20】

請求項 16 ～ 19 のいずれか一項に記載の r A A V および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。