(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-503797
(P2023-503797A)
(43)公表日　令和5年2月1日(2023.2.1)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/64 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/64	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/711 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/711	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全36頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-520680(P2022-520680)
(86)(22)出願日　令和2年7月31日(2020.7.31)
(85)翻訳文提出日　令和4年5月13日(2022.5.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/044510
(87)国際公開番号　WO2021/066931
(87)国際公開日　令和3年4月8日(2021.4.8)
(31)優先権主張番号　62/908,687
(32)優先日　令和1年10月1日(2019.10.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,
最終頁に続く

(71)出願人　522132292
ブラウン キャスリン シー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内
(71)出願人　320012082
マグワイア マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内
(71)出願人　522132801
リー シュンジ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　分子ガイドシステムペプチド及びその使用

(57)【要約】
１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を開示する。細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の遺伝子発現の修正方法であって、上記核酸配列が、上記対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡ、上記対象となる遺伝子、または、上記対象となる遺伝子の上流の配列に結合する、上記方法を開示する。細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の標的化方法であって、上記ＭＧＳペプチドが上記細胞内標的を標的化し、上記核酸配列が、細胞内標的内の上記対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡに結合する、上記方法を開示する。
【選択図】図１

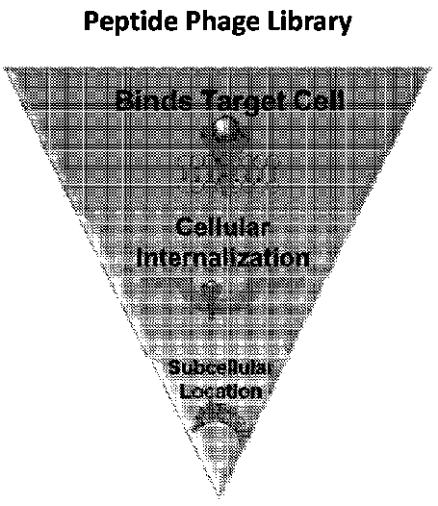


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
１つ以上の分子ガイダンスシステム（ＭＧＳ）ペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物。
【請求項２】
前記核酸配列が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記核酸配列が、細胞内標的を標的にする、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
前記１つ以上のＭＧＳペプチドが、配列：
ＹＡＡＷＰＡＳＧＡＷＴＧＴＡＰＣＳＡＧＴ（配列番号９）；
ＬＱＷＲＲＤＤＮＶＨＮＦＧＶＷＡＲＹＲＬ（配列番号２０）；
ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬＡＱＥＤＧＶＶＧＶＲ（配列番号１）；
ＡＴＥＰＲＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴＤＡＰＧ（配列番号１３）；
ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴＡＰ（配列番号１７）；
ＥＨＰＷＦＮＭＷＳＷＡＴＱＶＱＥ（配列番号３０）；またはこれらの組合せ
を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記１つ以上のＭＧＳペプチドが、ＹＡＡＷＰＡＳＧＡＷＴＧＴＡＰＣＳＡＧＴ（配列番号９）、ＬＱＷＲＲＤＤＮＶＨＮＦＧＶＷＡＲＹＲＬ（配列番号２０）、ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬＡＱＥＤＧＶＶＧＶＲ（配列番号１）、ＡＴＥＰＲＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴＤＡＰＧ（配列番号１３）、ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴＡＰ（配列番号１７）、ＥＨＰＷＦＮＭＷＳＷＡＴＱＶＱＥ（配列番号３０）、またはこれらの組み合わせと少なくとも９５％～９９％の配列同一性を有する、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記１つ以上のＭＧＳペプチドが、アセチル化されている、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
前記１つ以上のＭＧＳペプチドが、ＰＥＧ化されている、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記１つ以上のＭＧＳペプチドが、配列：
$CH_3CO-YAAWPASGAWT-PEG_{11}-C-NH_2$（配列番号１２）；
$CH_3CO-LQWRRNFGVWARYRL-PEG_{11}-C-NH_2$（配列番号２２）；
$CH_3CO-RGDLATLRQL-PEG_{11}-YC-NH_2$（配列番号４）；
$CH_3CO-d(Leu)-RGDLATLRQL-PEG_{11}-YC-NH_2$（配列番号６）；
$CH_3CO-d(Leu)-RGDLATLRQL-PEG_{11}-Y-NH_2$（配列番号７）；
$CH_3CO-KQYATPRVFWT-PEG_{11}-C-NH_2$（配列番号１６）；
$CH_3CO-FHAVPQSFYT-PEG_{11}-C-NH_2$（配列番号１９）；またはこれらの組合せ
を含む、請求項６～７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
前記１つ以上のＭＧＳペプチドが、$CH_3CO-YAAWPASGAWT-PEG_{11}-C-NH_2$（配列番号１２）；$CH_3CO-LQWRRNFGVWARYRL-PEG_{11}-C-NH_2$（配列番号２２）；$CH_3CO-RGDLATLRQL-PEG_{11}-YC-NH_2$（配列番号４）；$CH_3CO-d(Leu)-RGDLATLRQL-PEG_{11}-YC-NH_2$（配列番号６）；$CH_3CO-d(Leu)-RGDLATLRQL-PE$

Ｇ$_{11}$－Ｙ－ＮＨ$_2$（配列番号７）；ＣＨ$_3$ＣＯ－ＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴ－ＰＥＧ$_{11}$－Ｃ－ＮＨ$_2$（配列番号１６）；ＣＨ$_3$ＣＯ－ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴ－ＰＥＧ$_{11}$－Ｃ－ＮＨ$_2$（配列番号１９）；またはこれらの組み合わせと少なくとも９５％～９９％の配列同一性を有する、請求項６～７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０】

前記核酸配列が、リンカーを介して１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートしている、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１】

前記核酸配列が、標識を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１２】

前記標識が、蛍光色素である、請求項１１に記載の組成物。

【請求項１３】

前記核酸配列が、１０～３０ヌクレオチド長である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１４】

前記核酸配列が、ＤＮＡまたはＲＮＡである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１５】

１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を細胞に投与する工程を含む、対象となる遺伝子の遺伝子発現を低下させる方法であって、前記核酸配列が、前記対象となる遺伝子から転写されたＲＮＡに結合する、方法。

【請求項１６】

１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を細胞に投与する工程を含む、細胞内標的内での対象となる遺伝子を標的にする方法であって、前記ＭＧＳペプチドが、前記細胞内標的を標的にし、前記核酸配列が、細胞内標的内で、前記対象となる遺伝子から転写されたＲＮＡに結合する、方法。

【請求項１７】

前記細胞内標的が、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核である、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

前記対象となる遺伝子が、その発現または過剰発現が前記細胞に対して有害である遺伝子である、請求項１６または１７に記載の方法。

【請求項１９】

治療を必要とする対象を治療する方法であって、前記治療を必要とする対象に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした有効量の核酸配列を投与する工程を含み、前記ＭＧＳペプチドが、疾患プロセスに関与する細胞内標的を標的にする、方法。

【請求項２０】

前記細胞内標的が、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核である、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記核酸配列が、前記細胞内標的の内側で、対象となる遺伝子から転写されたＲＮＡに結合する、請求項１９または２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記対象となる遺伝子が、その発現または過剰発現が前記疾患プロセスに関与する遺伝子である、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

前記対象となる遺伝子から転写されたＲＮＡへの、前記核酸配列の前記結合により、前記対象となる遺伝子の発現の低下がもたらされる、請求項２１または２２に記載の方法。

【請求項２４】

前記ＭＧＳペプチドが、表１に記載のＭＧＳペプチドの１つ以上である、請求項１５～

２３のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年１０月１日に出願された、米国特許仮出願番号第６２／９０８，６８７号の利益を主張し、当該出願は、本明細書中にその全体が参照により組み込まれている。
【０００２】
連邦政府による資金提供を受けた研究に関する記述
本発明は、米国医学研究調達機関（ＵＳＡＭＲＡＡ）により発注された契約番号Ｗ８１ＸＷＨ－１６－１－０２６２の下で、ならびに、アメリカ国立衛生研究所により拠出された交付金番号７Ｒ０１ＣＡ１６４４４７及び７Ｒ０１ＥＢ０１４２４４の下で、政府の支援を受けて実施された。米国政府は、本発明において一定の権利を有する。
【０００３】
配列表の参照
２０２０年７月３０日に作成された「３７７９４＿００９４Ｐ１＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ．ｔｘｔ」という名前の、１８，５０５バイトのサイズを有するテキストファイルとして、２０２０年７月３１日に提出された配列表は、米国特許法施行規則第１．５２条（ｅ）（５）項に従い、参照することにより本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００４】
治療用核酸を、特定の細胞型、及び当該細胞内の特定の場所に送達する、細胞標的システムが必要とされている。
【０００５】
治療薬を特定の標的細胞、及び、当該細胞内の正しい区画に送達する能力は、多数の社会的な健康上の利益を有することができる。分子ガイドシステム（ＭＧＳ）の組み合わせにより、従来「アンドラッガブルな」標的を治療する能力を有する、新しい階級の、安全かつ有効な細胞内作用治療薬を作製することができる。これにより、新興感染症及びバイオテロリズムの治療、がん、糖尿病、神経系及び神経変性疾患、ならびに遺伝的に引き継いだ疾患に対する新規の治療法に対する新規の治療方法が開かれる。ＭＧＳの組み合わせ治療薬により、実質的に全ての病状に影響を及ぼし、現代の薬剤での主たるブレイクスルーを生み出す、全く新しいマーケットを生み出すことができる。
【発明の概要】
【０００６】
１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を開示する。
【０００７】
細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の遺伝子発現の修正方法であって、上記核酸配列が、上記対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡ、上記対象となる遺伝子、または、上記対象となる遺伝子の上流の配列に結合する、上記方法を開示する。
【０００８】
細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の標的化方法であって、上記ＭＧＳペプチドが上記細胞内標的を標的化し、上記核酸配列が、細胞内標的内の上記対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡに結合する、上記方法を開示する。
【０００９】
治療を必要とする対象の治療方法であって、上記治療を必要とする対象に、有効量の、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を投与することを含み、上記ＭＧＳペプチドが、疾患プロセスに関与する細胞内標的を標的化する、上記方法を開示する

。
【００１０】
開示した方法及び組成物のさらなる利点が、以下の説明で部分的に説明され、明細書から部分的に理解されるか、または、開示する方法及び組成物を実践することにより学ぶことができる。開示した方法及び組成物の利点は、添付の特許請求の範囲で具体的に明記される要素及び組み合わせにより認識及び達成されるであろう。前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は双方とも請求されているように、例示及び説明にすぎず、本発明を限定するものではないことを理解すべきである。
【００１１】
本明細書の一部に組み込まれ、本明細書の一部を構成する添付図面は、開示した方法及び組成物のいくつかの実施形態を示し、明細書と共に、開示した方法及び組成物の原理を説明する役割を果たす。
【図面の簡単な説明】
【００１２】
【図１】分子ガイダンスシステム（ＭＧＳ）の概略図である。分子標的化ペプチドは、ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅ技術により同定される。ペプチドは、カーゴを、他の細胞での取り込みを回避しながら標的細胞に送達する。内部化の際に、ペプチドは、細胞内の所望の場所にカーゴを向ける。
【図２】治療用核酸を、特定の細胞内小器官に標的化することにより操作可能な細胞プロセスの例を示す図である。
【図３】ＭＧＳの補助なしの、フルオロフォア標識核酸配列の内部化プロファイルと比較した、２つの異なる温度にて、フルオロフォア標識核酸配列カードが４つの異なる細胞型に内部化された、ＭＧＳの例を示す。$T^{m}CAG^{m}CATT^{m}CTAATAG^{m}CAG^{m}C$－Ｃｙ３（配列番号Ｘ）は、ヘキシルアミノまたはＭＧＳのいずれかにコンジュゲートした、使用した核酸配列である［式中、「ｍ」はメチル化を表す。］。ｃＥｔ－ＢＮＡは、制限付きエチル架橋核酸であり、ＰＳ　ＡＳＯは、ホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ＰＯはホスホジエステル結合である。位置４～６、及び１７～１９におけるヌクレオチドはｃＥｔ　ＢＮＡであり、黒色はホスホロチオエート結合を有し、黒色／下線はホスホジエステル結合を有する。
【図４】フルオロフォアの、異なる細胞型への内部化を示す、図３に示す実験の実際の蛍光データを示す。
【図５】ＭＧＳにコンジュゲートした、及びしていない、異なる細胞型へのｓｉＲＮＡ送達を示す。
【図６】ＭＧＳ送達が、標的細胞におけるアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）の効力を増加させ、非標的細胞において効果を低下させることを示す。
【図７】ＭＧＳが、標的細胞へのＡＳＯ送達を改善する免疫蛍光法研究を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
本明細書に含まれる特定の実施形態の詳細の説明及び実施例、ならびに、図面、及びそれらの前後の説明を参照することにより、開示する方法及び組成物は、より速やかに理解することができる。
【００１４】
開示する方法及び組成物は、別途記載のない限り、特定の合成法、特定の分析技術、または特定の試薬に限定されず、そのために変化し得ることと理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特定の実施形態を単に記載する目的のためのものであり、限定であることを意図されないことが理解されることになる。
【００１５】
開示される方法及び組成物に用いられ得る、それらと併せて用いられ得る、それらの調製において用いられ得る、またはそれらの産物である、材料、組成物、及び成分が開示される。これら及び他の材料は、本明細書において開示され、これらの材料の組み合わせ、

サブセット、相互作用、群などが開示される場合、これら化合物の様々な個別のまたはまとめての組み合わせ及び変形のそれぞれについての具体的な言及が明白に開示され得ないとしても、それぞれが、具体的に想定され、本明細書に記載されていると理解される。例えば、組成物が開示及び議論され、このＭＧＳペプチドを含む多数の分子に対して行われ得る多数の修飾が論じられる場合、この組成物のそれぞれ及び全ての組み合わせ及び順列、ならびに可能な修飾は、それとは反対のことが特異的に示されない限り、特異的に企図される。すなわち、分子Ａ、Ｂ、及びＣからなるクラスならびに分子Ｄ、Ｅ、及びＦからなるクラスが開示され、組み合わせ分子の例として、Ａ－Ｄが開示される場合、それぞれ個別に列挙されなかったとしても、各組み合わせが個別に及び集合的に想定される。したがって、この例では、Ａ、Ｂ及びＣ；Ｄ、Ｅ及びＦ、ならびにＡ－Ｄの組み合わせの例の開示から、Ａ－Ｅ、Ａ－Ｆ、Ｂ－Ｄ、Ｂ－Ｅ、Ｂ－Ｆ、Ｃ－Ｄ、Ｃ－Ｅ及びＣ－Ｆの組み合わせのそれぞれが具体的に想定され、開示されていると見なされるべきである。同様に、これらの任意のサブセットまたは組み合わせはまた、具体的に想定され、開示される。したがって、例えば、Ａ、Ｂ及びＣ；Ｄ、Ｅ及びＦ、ならびにＡ－Ｄの組み合わせの例の開示から、Ａ－Ｅ、Ｂ－Ｆ及びＣ－Ｅというサブグループが具体的に想定され、開示されていると見なされるべきである。この概念は、本開示の組成物を生成及び使用する方法の工程を含むが、それに限定されない、本出願の全ての態様に当てはまる。したがって、行われ得る多様な追加の工程がある場合、これらの追加工程のそれぞれは、開示される方法の任意の特定の実施形態または実施形態の組み合わせにより行われ得ること、及びそのような組み合わせのそれぞれが、特異的に企図され、開示されると見なされるべきである。

【００１６】

Ａ．定義

開示する方法及び組成物は、記載する特定の方法論、プロトコル、及び試薬が変化し得るため、これらに限定されないと理解されている。本明細書で使用する用語は特定の実施形態を説明するためだけのものであり、本発明の範囲を制限する意図はなく、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ制限されることもまた理解されなければならない。

【００１７】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、文脈上、明らかに別段に解される場合を除き、複数の指示対象を含むことに留意されたい。したがって、例えば、「ＭＧＳ」への言及は、複数のこのようなＭＧＳを含み、「核酸配列」への言及は、当業者に知られている１つ以上の核酸配列及びこれらの等価物への言及であり、他の場合もまた同様である。

【００１８】

本明細書で使用する場合、「処置する」とは、本発明の組成物を、疾患または病状を有する対象、例えばヒトまたは他の哺乳動物（例えば、動物モデル）に、当該疾患もしくは病状の影響の悪化を防止するもしくは遅延させるために、または、当該疾患もしくは病状の影響を部分的もしくは完全に逆転させるために投与することを意味することが意味される。いくつかの態様では、疾患または病状はがんであることができる。疾患、障害及び／もしくは病状と関連付けられる病態を発症するリスクを低下させるために、疾患、障害及び／もしくは病状の徴候を示さない対象に対して、ならびに／または疾患、障害及び／もしくは病状の初期の徴候のみを示す対象に対して、処置が施されてもよい。いくつかの実施形態では、処置は、１つ以上の開示する組成物を対象に送達することを含む。

【００１９】

本明細書で使用する場合、「予防する」とは、病気、疾患または病状が進行する罹病性が増加した対象において、当該病気、疾患または病状が進行する可能性を最小限に抑えることを意味することが意味される。

【００２０】

本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、投与の標的、例えば、ヒトを指す。したがって、開示されている方法の対象は、脊椎動物、例えば、哺乳動物、魚類、鳥類、

爬虫類、または両生類であることができる。「対象」という用語にはまた、飼育動物（例えば、ネコ、イヌなど）、家畜（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）、及び実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ミバエなど）も含まれる。一態様では、対象は哺乳動物である。別の態様では、対象はヒトである。この用語は、特定の年齢または性別を示さない。したがって、雌雄にかかわらず、成年、幼年、青年、及び新生対象、ならびに胎児が包含されることが意図される。

【００２１】

本明細書で使用する場合、「患者」という用語は疾患または障害に罹患している対象を指す。「患者」という用語は、ヒト及び動物対象を含む。本開示の方法のいくつかの態様では、「患者」は、投与工程前に処置が必要であると診断されている。

【００２２】

本明細書で使用する場合、用語「アミノ酸配列」とは、アミノ酸残基を表す略語、文字（ｌｅｔｔｅｒｓ）、文字（ｃｈａｒａｃｔｅｒｓ）、または言葉の一覧を意味する。本明細書で使用するアミノ酸の略語は、アミノ酸に対する従来の一文字コードであり、以下のとおりに表現される：Ａ、アラニン；Ｃ、システイン；Ｄ、アスパラギン酸；Ｅ、グルタミン酸；Ｆ、フェニルアラニン、Ｇ、グリシン；Ｈ、ヒスチジン、Ｉ、イソロイシン；Ｋ、リジン；Ｌ、ロイシン；Ｍ、メチオニン；Ｎ、アスパラギン；Ｐ、プロリン；Ｑ、グルタミン；Ｒ、アルギニン；Ｓ、セリン；Ｔ、トレオニン；Ｖ、バリン；Ｗ、トリプトファン；Ｙ、チロシン。

【００２３】

本明細書で使用する場合、「ポリペプチド」とは、任意のペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、遺伝子産物、発現産物、またはタンパク質を意味する。ポリペプチドは、連続したアミノ酸で構成される。用語「ポリペプチド」は、天然分子、または合成分子を包含する。

【００２４】

更に、本明細書で使用する場合、用語「ポリペプチド」とは、ペプチド結合または修飾ペプチド結合（例えばペプチド同配体）などにより互いに結合したアミノ酸を意味し、２０個の遺伝子がコードされたアミノ酸以外の、修飾アミノ酸を含有することができる。ポリペプチドは、自然プロセス、例えば翻訳後処理、または、当該技術分野において周知化学修飾技術のいずれかにより修飾することができる。修飾は、ペプチド骨格、アミノ酸側鎖、及びアミノまたはカルボキシル末端を含む、ポリペプチドのあらゆる場所で生じることができる。同じ種類の修飾は、所与のポリペプチド内のいくつかの部位において、同程度、または異なる程度で存在することができる。また、所与のポリペプチドは、多くの種類の修飾を有することができる。修飾としてはアセチル化、アシル化、ＡＤＰリボシル化、アミド化、共有架橋結合または環化、フラビンの共有結合、ヘム部位の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質若しくは脂質誘導体の共有結合、ホスフィチジリノシトールの共有結合、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、システインまたはピログルタメートの形成、ホルミル化、γ－カルボキシル化、グリコシル化、ＧＰＩアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストリエート化、酸化、ペルギレート化、タンパク分解性処理、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、及び、アルギニル化などの、タンパク質への、アミノ酸の転写ＲＮＡ媒介付加が挙げられるが、これらに限定されない。（Ｐｒｏｔｅｉｎｓ－Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ２ｎｄ Ｅｄ．，Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９３）；Ｐｏｓｔｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｖａｌｅｎｔ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，Ｂ．Ｃ．Ｊｏｈｎｓｏｎ，Ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．１－１２（１９８３）を参照されたい。）

【００２５】

本明細書で使用する場合、「核酸配列」という語句は、ＤＮＡまたはＲＮＡまたはＤＮＡ－ＲＮＡハイブリッド、一本鎖または二本鎖、センスまたはアンチセンスのいずれであ

れ、Ｗａｔｓｏｎ－Ｃｒｉｃｋの塩基対形成によって相補性の核酸とハイブリッド形成することができる天然に存在するまたは合成のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを指す。本発明の核酸配列はまた、ヌクレオチド類似体（例えば、ＢｒｄＵ）、及び非ホスホジエステルヌクレオシド間結合（例えば、ペプチド核酸（ＰＮＡ）またはチオジエステル結合）も含むことができる。特に、核酸配列は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ｇＤＮＡ、ｓｓＤＮＡ、ｄｓＤＮＡまたはこれらの任意の組み合わせを含むことができるが、これらに限定されない。

【００２６】

本明細書で使用する場合、「有効量」の組成物とは、所望の効果をもたらすのに十分な量の組成物を意味することが意味される。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全身状態、処置されている疾患の重症度（または、根底にある遺伝的欠陥）、使用される特定の化合物、その投与方法などに応じて、対象間で変化する。したがって、正確な「有効量」を明記することは不可能である。しかしながら、適切な「有効」量は、日常的な実験のみを用いて当業者が決定することができる。

【００２７】

本明細書で使用する場合、「選択的に結合する」とは、核酸配列（例えばカーゴ）またはＭＧＳが、その標的（例えば、特定の細胞型）を認識して、これと物理的に相互作用し、他の標的を特異的に認識せず、これと相互作用しないことを意味する。

【００２８】

用語「相同性パーセント（％）」は、本明細書では用語「同一性パーセント（％）」と同じ意味で用いられ、配列アラインメントプログラムを用いて、野生型配列または対象となる配列とアラインしたときの、核酸またはアミノ酸配列同一性のレベルを意味する。例えば、本明細書で使用する場合、８０％同一性とは、定義したアルゴリズムにより測定した８０％配列同一性と同じことを意味し、したがって、所与の配列のホモログが、所与の配列の長さにわたって８０％を超える配列同一性を有する。配列同一性の例示的なレベルとしては、所与の配列、例えば、本明細書に記載するＭＧＳ配列のいずれかに対する、８０、８５、９０、９５、９８％、またはそれ以上の配列同一性が挙げられるが、これらに限定されない。２つの配列間の同一性を測定するために使用可能な例示的なコンピュータプログラムとしては、インターネットで一般に利用可能な一式のＢＬＡＳＴプログラム、例えばＢＬＡＳＴＮ、ＢＬＡＳＴＸ、ならびに、ＴＢＬＡＳＴＸ、ＢＬＡＳＴＰ、及びＴＢＬＡＳＴＮが挙げられるが、これらに限定されない。Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ　ａｌ．，１９９０及びＡｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ　ａｌ．，１９９７もまた参照されたい。配列調査は通常、ＧｅｎＢａｎｋ　ＤＮＡ配列及び他の公的なデータベースにおける核酸配列に対する、所与の核酸配列を評価する際に、ＢＬＡＳＴＮプログラムを用いて行う。ＧｅｎＢａｎｋタンパク質配列及び他の公的なデータベースにおけるアミノ酸配列に対する、全てのリーディングフレームに翻訳されている核酸配列を調査するためには、ＢＬＡＳＴＸプログラムが好ましい。ＢＬＡＳＴＮ及びＢＬＡＳＴＸの両方を、１１．０のオープンギャップペナルティ、及び、１．０の拡大ギャップペナルティのデフォルトパラメーターを用いて実施し、ＢＬＯＳＵＭ－６２マトリックスを利用する。（例えば、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２，１９９７を参照されたい。）２つ以上の配列間での「同一性％」を測定するための、選択した配列の好ましいアラインメントは、例えば、１０．０のオープンギャップペナルティ、０．１の拡大ギャップペナルディ、及びＢＬＯＳＵＭ３０類似性マトリックスを含むデフォルトパラメーターで操作する、Ｍａｃ　Ｖｅｃｔｏｒバージョン１３．０．７でのＣＬＵＳＴＡＬ－Ｗプログラムを用いて行う。

【００２９】

置換、欠失、挿入、またはこれらの任意の組み合わせを用いて、最終の誘導体、バリアント、または類似体に到達することができる。一般に、これらの変化は、分子の変更を最小限に抑えるために、いくつかのヌクレオチドで行われる。しかし、より多くの変化が、特定の状況で許容され得る。

【００３０】
一般に、個別のバリアント配列間でのヌクレオチド同一性は、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％であることができる。したがって、「バリアント配列」とは、本発明の親または参照配列（例えば野生型配列）に対する、明記した同一性を有する配列であることができ、親配列特異性及び／または活性の、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を含むがこれらに限定されない生物学的機能を共有する。例えば、「バリアント配列」とは、本発明の親または参照配列と比較して、１、２、または３、４個のヌクレオチド塩基変化を含有し、親配列の生物学的機能、特異性、及び／または活性を共有する、または改善する配列であることができる。したがって、「バリアント配列」とは、本発明の親配列に対する、明記した同一性を有する配列であることができ、親配列特異性及び／または活性の、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を含むがこれらに限定されない生物学的機能を共有する。バリアント配列、参照配列（例えばＭＧＳ配列）の特異性及び／または活性の、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％もまた共有することができる。

【００３１】
本明細書で使用する場合、「調節する」とは、増加または減少により変化させることを意味することが意味される。

【００３２】
「任意選択的な」または「任意選択的に」とは、後に記載する事象、状況、または材料が生じ得る、生じ得ない、存在し得る、または存在し得ず、説明が、当該事象、状況、または材料が生じる、または存在する場合、及び、当該事象、状況、または材料が生じ得ない、または存在し得ない場合を含むことを意味する。

【００３３】
範囲は、「約」１つの特定の値から、及び／または「約」別の特定の値までのように本明細書において表現され得る。このような範囲が表現される場合、文脈が別の場合を具体的に示す場合を除き、ある特定の値からの、及び／または、他の特定の値までの範囲もまた、具体的に想倒され、かつ、考慮されて開示される。同様に、先行する「約」の使用によって、値が近似値として表される場合、当然のことながら、文脈が具体的に別のことを示さない限り、特定の値が、開示されていると見なされるべき別の具体的に想定される実施形態を形成する。さらに当然のことながら、文脈が具体的に別のことを示さない限り、範囲の各端点は、両方とも、他の端点と関連しても、他の端点と無関係でも重要である。最終的に、明示的に開示される範囲内に含まれる、個別の値、及び値のサブ範囲の全てもまた、具体的に想倒され、文脈が別の場合を具体的に示す場合を除き、考慮され開示されなければならないことと理解されるべきである。前述の内容は、これらの実施形態のいくつかまたは全てが明示的に開示される特定の場合であるかないかに関係なく適用される。

【００３４】
別段定めがない限り、本明細書で使用する全ての技術及び科学用語は、開示した方法及び組成物が属する当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または等価のいずれの方法及び材料も本発明の方法及び組成物の実施または試験に使用することができるが、特に有用な方法、デバイス、及び材料は、記載されるとおりである。本明細書において引用される出版物及び引用される資料は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。明細書中、本発明を、先行発明を理由にそのような開示に先行する権利がないとする承認として解釈されるべきものはなにもない。いかなる参考文献も、先行技術を構成するものであるという承認はなされない。参考文献での議論は、著者が主張すること、ならびに、出願人が、引用した文書の正確性及び適切性に挑戦す

る権利を保留することについて述べている。本明細書において多くの出版物が参照されているが、そのような参考文献は、これらのいかなる文書も当該技術分野における共通の一般知識の一部を形成していると認めるものではないことは明確に理解されるであろう。

【００３５】

本明細書の説明及び特許請求の範囲全体にわたって、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という言葉ならびにその言葉の変形、例えば「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」は、「含むがそれらに限定されない」ことを意味しており、例えば、他の付加物、構成要素、整数または工程を除外することを意図しない。特に、１つ以上の工程または操作を含むと記載された方法では、各工程に示されたものを含むことが具体的に企図され（その工程が「からなる」などの限定する用語を含まない限り）、各工程が、例えば、その工程に示されていない他の付加物、構成要素、整数または工程を除外することを意図しないことを意味する。

【００３６】

Ｂ．組成物

１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートしたカーゴを含む組成物を開示する。いくつかの態様では、カーゴは核酸である。したがって、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を開示する。いくつかの態様では、開示した組成物は、脂質膜にまたがる輸送のために使用可能であるため、膜貫通組成物またはコンジュゲートを指すことができる。

【００３７】

開示した組成物を作製するために使用される構成成分は、本明細書に開示された方法の中で使用される組成物自体と同様に開示されている。これら及び他の材料は、本明細書に開示されており、これらの材料の組み合わせ、サブセット、相互作用、群などが開示されているとき、これらの化合物の、それぞれの様々な、個別の及び集合的な、組み合わせ及び並べ替えへの具体的な言及は、明示的に開示されていないことがあるが、それぞれが本明細書において具体的に想倒され、記載されていることが理解される。

【００３８】

１．ＭＧＳペプチド

ＭＧＳペプチドまたは標的化ペプチドを、本明細書で開示する。これらのペプチドは、細胞に選択的に結合することができる。開示した組成物で使用または修飾可能なＭＧＳペプチドの例としては、ＭｃＧｕｉｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｒｅｐ．２０１４ Ｍａｒ ２７；４：４４８０に開示されているＭＧＳペプチドのうちの１つ以上を挙げることができるが、これらに限定されない。開示した組成物及び方法でもまた使用可能な、ＭＧＳペプチドの例としては、表１に示すＭＧＳ配列が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３９】

【表１－１】

表１.MGSペプチド配列。

ペプチド名	ペプチド配列	SRI参照番号：	配列番号
MGS_H2009.1	RGDLATLRQLAQEDGVVGVR	44	1
	D-Leu-RGDLATLRQL	12	2
	CH_3CO- D-Leu-RGDLATLRQL	13	3
MGS_2009.1 V4	CH3CO-RGDLATLRQL-PEG_{11}-YC-NH_2	80	4
	CH3CO-RGDLATLRQL-PEG_{11}-Y-NH_2		5
MGS_H2009.1 V5	CH3CO-d(Leu)-RGDLATLRQL-PEG_{11}-YC-NH_2	81	6
	CH3CO-d(Leu)-RGDLATLRQL-PEG_{11}-Y-NH_2		7
	CH_3CO-RGDLATLRQL	新しい番号	8
MGS_1299.2	YAAWPASGAWTGTAPCSAGT	41	9
	YAAWPASGAWT	9	10
	CH_3CO-YAAWPASGAWT	10	11
MGS_1299.2 V4	CH3CO-YAAWPASGAWT-PEG_{11}-C-NH_2	78	12
MGS_HCC15.1	ATEPRKQYATPRVFWTDAPG	49	13
	KQYATPRVFWT	38	14

【表１－２】

	CH_3CO- KQYATPRVFWT	39	15
MGS_HCC15.1 V4	CH_3CO- KQYATPRVFWT -PEG_{11}-C-NH_2	82	16
MGS_HCC15.2	FHAVPQSFYTAP	50	17
	CH_3CO-FHAVPQSFYT	6	18
MGS_HCC15.2 V8	CH3CO-FHAVPQSFYT-PEG_{11}-C-NH_2	83	19
MGS_1299.3	LQWRRDDNVHNFGVWARYRL	42	20
	LQWRRNFGVWARYRL	36	21
MGS_1299.3 V2	CH3CO-LQWRRNFGVWARYRL-PEG_{11}-C-NH_2	79	22
MGS_H460.1	EAMNSAEQSAAVVQWEKRRI	51	23
MGS_H1299.1	VSQTMRQTAVPLLWFWTGSL	40	24
MGS_A549.1	MTVCNASQRQAHAQATAVSL	52	25
MGS_HCC95.1	MRGQTGKLPTEHFTDTGVAF	60	26
MGS_H1155.1	MTGKAAAPHQEDRHANGLEQ	61	27
MGS_H1155.2	MEKLPLSKTGRTVSEGVSPP	62	28
MGS_H666.1	TNSCRGDWLCDAVPEKARV	63	29
MGS_H2009.2	EHPWFNMWSWATQVQE	45	30
	EHPWFNMWSWATQVQEKKK	27	31
MGS_H2009.3	YPGSPTQYPSSMHEYHSSSE	46	32
MGS_H2009.4	AHTIDDEWASYHMQQWNSPP	47	33
MGS_H2009.5	FEEFYSRQSNTIPYPQQYKG	48	34
MGS_H1993.1	SVEYWGERMYYDVMESLGFS	54	35
MGS_H1993.2	FAAKRAEWWDPGQLWDAVWN	55	36
MGS_H1993.3	QEALEEWFWKMMPWSGPSGQ	56	37
MGS_H1993.4	TWTDFGQWPWPFGAEGTRAF	57	38
MGS_H1993.5	MDGATWWTQLDPLLVWEGET	58	39
MGS_H1993.6	SADWFQGPAEWLLEGWMGPL	59	40
MGS_MCF7.1	LTVHGRGPEYNPSWNRRAFP	53	41
MGS_A20.1	SAKTAVSQRVWLPSHRGGEP	64	42
MGS_A20.2	KSREHVNNSACPSKRITAAL	65	43
MGS_PCM.1	WLSEAGPVVTVRALRGTGSW	66	44
MGS_C2C12.1	TGGETSGIKKAPYASTTRNR	67	45
MGS_C2C12.2	SHHGVAGVDLGGGADFKSIA	68	46
MGS_C2C12.3	SNSPLGLKDEATQRLVLEQAKWLA	69	47
MGS_XS52.1	GPEDTSRAPENQQKTFHRRW	70	48
MGS_XS52.2	SGETGSNLVGHELDFRPGSPSP	71	49
MGS_XS106.1	RYSPAATAEGRSVSKELLRV	72	50
MGS_717US.1	GQELGAWTRSKGPEVQTSVL	73	51
MGS_717S.1	ASTWRGTSAGGNRLEKMEVT	74	52
MGS_RIP.1	LSGTPERSGQAVKVKLKAIP	75	53
MGS_RIP.2	GAWEAVRDRIAEWGSWGIPS	76	54
MGS_MArg.1_細菌	AMDMYSIEDRYFGGYAPEVG	77	55

【００４０】

いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、ＹＡＡＷＰＡＳＧＡＷＴＧＴＡＰＣＳＡＧＴ（配列番号９）；ＬＱＷＲＲＤＤＮＶＨＮＦＧＶＷＡＲＹＲＬ（配列番号２０）；ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬＡＱＥＤＧＶＶＧＶＲ（配列番号１）；ＡＴＥＰＲＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴＤＡＰＧ（配列番号１３）；ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴＡＰ（配列番号１７）；ＥＨＰＷＦＮＭＷＳＷＡＴＱＶＱＥ（配列番号３０）の配列、またはこれらの組み合わせを含む。

【００４１】

いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、ＹＡＡＷＰＡＳＧＡＷＴＧＴＡＰ

ＣＳＡＧＴ（配列番号９）；ＬＱＷＲＲＤＤＮＶＨＮＦＧＶＷＡＲＹＲＬ（配列番号２０）；ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬＡＱＥＤＧＶＶＧＶＲ（配列番号１）；ＡＴＥＰＲＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴＤＡＰＧ（配列番号１３）；ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴＡＰ（配列番号１７）；またはＥＨＰＷＦＮＭＷＳＷＡＴＱＶＱＥ（配列番号３０）と、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性の配列同一性を有する。いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、本明細書で開示するＭＧＳペプチドのいずれかと、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性の配列同一性を有する。

【００４２】

いくつかの態様では、ＭＧＳペプチドを最適化することができる。例えば、配列番号３、４、５、６、７、８、１１、１２、１５、１６、１８、１９、及び２２が最適化される。ＦＯＸ－３プラットフォーム技術により同定した、個別の親ペプチド配列に修飾を加えることにより、最適化されたペプチドを入手した。これらの修飾を用いて、細胞特異的結合及び内部化のために必要な親配列内での、必須アミノ酸を同定する。これらの修飾は、親ペプチドのアミノ末端領域及びｃ末端領域の、アラニンスキャニング及び切断の組み合わせにより得られる。ＰＥＧ１１は、ＭＧＳペプチドのＣ末端の保護をもたらし、Ｃ末端にてシステインを介して結合したペプチドとカーゴ分子との間にスペーサーをもたらし、ＭＧＳ－ペプチドの可溶性を向上させる。血液中でのペプチダーゼにより分解に対するｄ（Ｌｅｕ）保護などの、アセチル化（ＣＨ３ＣＯ－）及び／またはｄアミノ酸による、アミノ末端における修飾。全てのＭＧＳペプチドに適用可能な、均一の長さの最適化ペプチドは存在せず、全ての変化を試験し、ペプチドの取り込み及び安定性における効果を確認する必要がある。ペプチド７３において、ＹＣを使用して、我々が、ペプチド合成、及び２８０ｎｍでの光の吸光度による濃縮を監視できるようにする。チロシン（Ｙ）を添加しないと、このペプチドは、監視が著しく難しくなる。

CH_3CO－ＹＡＡＷＰＡＳＧＡＷＴ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号１２）、ＣＨ３ＣＯ－ＬＱＷＲＲＮＦＧＶＷＡＲＹＲＬ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号２２）、ＣＨ３ＣＯ－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－ＹＣ－NH_2（配列番号４）、ＣＨ３ＣＯ－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－Ｙ－NH_2（配列番号５）、CH_3CO－ｄ（Ｌｅｕ）－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－ＹＣ－NH_2（配列番号６）、CH_3CO－ｄ（Ｌｅｕ）－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－Ｙ－NH_2（配列番号７）、CH_3CO－ＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号１６）、またはCH_3CO－ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号１９）の配列を含む修飾ペプチドを開示する。したがって、いくつかの態様では、開示した組成物の１つ以上のＭＧＳペプチドは、CH_3CO－ＹＡＡＷＰＡＳＧＡＷＴ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号１２）、ＣＨ３ＣＯ－ＬＱＷＲＲＮＦＧＶＷＡＲＹＲＬ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号２２）、ＣＨ３ＣＯ－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－ＹＣ－NH_2（配列番号４）、ＣＨ３ＣＯ－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－Ｙ－NH_2（配列番号５）、CH_3CO－ｄ（Ｌｅｕ）－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－ＹＣ－NH_2（配列番号６）、CH_3CO－ｄ（Ｌｅｕ）－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－Ｙ－NH_2（配列番号７）、CH_3CO－ＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号１６）、またはCH_3CO－ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号１９）、またはこれらの組み合わせであることができる。

【００４３】

いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、CH_3CO－ＹＡＡＷＰＡＳＧＡＷＴ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号１２）、ＣＨ３ＣＯ－ＬＱＷＲＲＮＦＧＶＷＡＲＹＲＬ－PEG_{11}－Ｃ－NH_2（配列番号２２）、ＣＨ３ＣＯ－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－ＹＣ－NH_2（配列番号４）、ＣＨ３ＣＯ－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－Ｙ－NH_2（配列番号５）、CH_3CO－ｄ（Ｌｅｕ）－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－ＹＣ－NH_2（配列番号６）、CH_3CO－ｄ（Ｌｅｕ）－ＲＧＤＬＡＴＬＲＱＬ－PEG_{11}－Ｙ－NH_2（配列番号７）、CH_3CO－ＫＱＹＡＴＰＲＶＦＷＴ－ＰＥＧ

$_{11}$－Ｃ－ＮＨ$_2$（配列番号１６）、またはＣＨ$_3$ＣＯ－ＦＨＡＶＰＱＳＦＹＴ－ＰＥＧ$_{11}$－Ｃ－ＮＨ$_2$（配列番号１９）と、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性の配列同一性を有する。

【００４４】

いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、Ｎ末端でのアセチル化により修飾することができる。したがって、いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドをアセチル化することができる。いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、核酸配列に化学的にコンジュゲートすることができる。いくつかの態様では、化学コンジュゲートはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）であることができる。したがって、いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドはＰＥＧ化されることができる。いくつかの態様では、ＰＥＧユニットの数は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１個、またはそれ以上であることができる。いくつかの態様では、ＰＥＧユニットの数は、１つ以上のＭＧＳペプチドを核酸配列から分離し、１つ以上のＭＧＳペプチドと核酸配列との間での、あらゆる立体干渉を防止するのに十分な長さであることができる。例えば、化学コンジュゲートを含む組成物であって、上記化学コンジュゲートがＰＥＧであり、上記ＰＥＧが１１個のＰＥＧユニットを含む、上記組成物を本明細書にて開示する。一態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは配列番号９または１０を含み、配列番号９または１０は、Ｎ末端でアセチル化されることができ、ＰＥＧに化学的にコンジュゲートされることができ、核酸配列はＰＥＧに共有結合されることができる。

【００４５】

一態様では、本明細書で開示する１つ以上のＭＧＳペプチドを切断することができる。いくつかの態様では、ＭＧＳペプチドの活性部分を、開示した組成物で使用することができる。いくつかの態様では、活性部分は、当該技術分野において周知の技術、例えばアラニンスキャニングまたは切断研究を用いて測定することができる。ＭＧＳペプチドの活性部分は、特定の細胞に結合し、当該細胞内で特定の場所を標的化するする能力を保持する部分である。例えば、配列番号９は、Ｃ末端の少なくとも９個のアミノ酸により切断することができる。したがって、配列番号１０と本明細書に記載する、配列番号９の１１量体を、ＭＧＳペプチドとして使用することができる。いくつかの態様では、配列番号１３は、Ｎ末端及び／またはＣ末端にて約３、４、または５個のアミノ酸により切断することができる。

【００４６】

表１に記載するＭＧＳペプチドのいずれか、またはこれらの組み合わせを開示する。したがって、いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、配列番号１～５５のうちのいずれか１つ、またはこれらの組み合わせを含むことができる。

【００４７】

いくつかの態様では、組成物は、１つ以上のＭＧＳペプチドを含むことができる。例えば、いくつかの態様では、組成物は１、２、３、４、または５個のＭＧＳペプチドを含むことができる。いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、４量体スキャフォールドタンパク質を形成することができる。いくつかの態様では、ＭＧＳペプチドはモノマーまたは二量体であることができる。いくつかの態様では、複数のＭＧＳペプチド、例えば、限定されないが二量体またはトリマーを共に使用することができる。いくつかの態様では、２つ以上のＭＧＳペプチドを共に使用することができ、２つ以上のＭＧＳペプチドは同一の配列を有することができる。いくつかの態様では、２つ以上のＭＧＳペプチドを共に使用することができ、２つ以上のＭＧＳペプチドは異なる配列を有することができる。いくつかの態様では、複数のＭＧＳペプチド、例えば二量体は、２つ以上の同一のＭＧＳ配列を含む。いくつかの態様では、複数のＭＧＳペプチド、例えば二量体は、少なくとも２つの異なるＭＧＳ配列を含む。

【００４８】

いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、１つ以上の細胞内標的を局在化する。例えば、細胞内標的は、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核である

ことができるが、これらに限定されない。あらゆる細胞内区画を標的化することができる。

【００４９】

ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅプラットフォームは、標的細胞に対して速やかにスクリーニング可能な、10^{9}～10^{12}個の候補ペプチドに基づくＭＧＳメンバーを含有する、確立されたファージディスプレイライブラリー、及び、特異的に標的化されたＭＧＳを同定するための細胞内システム（図２）に基づく。ペプチドは、生物過程により、及び、人工的な化学プロセスによって速やかに合成される、十分に理解された種類の生体分子である。結果として、ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅプラットフォームの力は、その速度及び柔軟性で示される。これは、当該細胞の分子的特徴についての知識に関係なく、あらゆる細胞型に適用可能であり、２～４週間でリードＭＧＳを作製する。選択したペプチドベースのＭＧＳを次に、最適の性能のために速やかに組み換える。表２は、ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅ技術を用いて同定したＭＧＳである。

【００５０】

【表２－１】

表２．ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅ技術により同定したＭＧＳ

適応症	標的化される細胞型	ＭＳＧコード及び細胞の場所	送達されるカーゴ
がん及び充実性腫瘍	非小細胞肺癌 乳癌（三重陰性を含む） 膵臓癌 前立腺癌 卵巣癌 結腸直腸癌 肝臓癌 （さらなる標的はＷＩＰである）	MGS_H1299.1_細胞内 MGS_H1299.2_細胞内 MGS_1299.3_オートファゴソーム MGS_H2009.1_ゴルジ MGS_H2009.2_リソソーム MGS_H2009.3_リソソーム MGS_H2009.4_ゴルジ/ER MGS_H2009.5_ER/リソソーム MGS_H1993.1_リソソーム MGS_H1993.2_細胞内 MGS_H1993.3_細胞内 MGS_H1993.4_有糸分裂前期細胞のみ MGS_H1993.5_細胞内 MGS_H1993.6_細胞内 MGS_H460.1_形質膜 MGS_HCC15.1_細胞内 MGS_HCC15.2_リソソーム MGS_A549.1_細胞内 MGS_HCC95.1 MGS_H1155.1 MGS_H1155.2 MGS_H666.1 MGS_MCF7	● モノクローナル抗体 ● 低分子治療薬（ドキソルビシン、パクリタキセル、ＤＭ１、アマニチン、オーリスタチン、及びデュオカルマイシン） ● フルオロフォア ● ナノ粒子（リポソーム、ミセル、量子ドット、ＳＰＩＯ） ● 造影剤（ＰＥＴ、ＮＩＲ、ＭＲ） ● ペプチド及びタンパク質 ● タンパク様毒素 ● 抗原ペプチド ● ビーズベースの捕捉
リンパ腫及び白血病	リンパ腫細胞	MGS_A20.1_形質膜 MGS_A20.2_形質膜 MGS_PCM.1_形質膜	● タンパク質 ● フルオロフォア ● ビーズベースの捕捉
ワクチン開発	樹状細胞	MGS_XS52.1_細胞内 MGS_XS52.3_細胞内	● リポソーム ● DNA ● タンパク質抗原 ● フルオロフォア
糖尿病	ランゲルハンス島のβ細胞	MSG_RII.1 MGS_RII.2	● タンパク質 ● 放射性核種

【表２－２】

病原体感染細胞	マイコプラズマアルギニン感染細胞	MGS_MArg.1_細菌	• 蛍光染料 • ビーズベースの捕捉
心血管疾患	心筋細胞	MGS_PCM.1_細胞内	• DNA • フルオロフォア
「細胞内」とは、細胞の取り込みが確認されたが、正確な細胞内区画が測定されていないことを示す。 場所情報のないＭＧＳは、細胞結合が確認されたが、細胞の場所が測定されていないことを示した。 青で強調したＭＧＳは、その標的細胞を動物モデルにホーミングすることが示されている。 ＮＳＣＬＣを標的化するＭＧＳは、膵臓、結腸、乳、及び卵巣癌などの他の器官部位に由来するがんにも結合する。			

【００５１】

いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドは、タンパク質が一般的に、核酸にコンジュゲートまたは結合する方法のいずれかで、核酸配列にコンジュゲートすることができる。いくつかの態様では、核酸配列は、リンカーを介して１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートすることができる。例えば、場合によっては、リンカーはペプチドリンカーまたは核酸リンカーであることができる。いくつかの態様では、リンカーは切断可能なリンカーであることができる。いくつかの態様では、ＭＧＳペプチドは、共有結合、バイオコンジュゲーションケミストリーを含むがこれらに限定されない任意の既知の方法を用いて、核酸配列にコンジュゲートすることができる。

【００５２】

いくつかの態様では、カーゴ分子は、１つ以上のＭＧＳ配列にコンジュゲートすることができる。いくつかの態様では、カーゴ分子は、核酸配列、タンパク質、抗体、ペプチド、ナノ粒子、染料、または低分子であることができるが、これらに限定されない。本明細書に記載するように、カーゴは核酸配列である。

【００５３】

２．核酸配列

いくつかの態様では、開示した組成物の核酸配列は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはＤＮＡ／ＲＮＡハイブリッドであることができる。いくつかの態様では、核酸配列はアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの態様では、核酸配列はｓｉＲＮＡまたはｍｉＲＮＡである。いくつかの態様では、核酸配列は任意の核酸治療薬であることができる。

【００５４】

いくつかの態様では、核酸配列は細胞内標的を標的化する。例えば、細胞内標的は、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核であることができるが、これらに限定されない。あらゆる細胞内区画を標的化することができる。

【００５５】

いくつかの態様では、核酸配列は１０～３０ヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸配列は１０～５０ヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸配列は１０～１００ヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸配列は８～５０ヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸配列は５～５０ヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸配列は５～２５０ヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸配列は５～５００ヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸配列は１Ｋｂ以下のヌクレオチド長である。いくつかの態様では、核酸のサイズは限定されない。

【００５６】
開示した組成物のいくつかの態様では、核酸配列は標識をさらに含むことができる。例えば、本明細書で開示する組成物は、検出可能な標識を含むことができる。いくつかの態様では、標識は蛍光色素であることができる。このような検出可能な標識としては、発現されるポリペプチドまたは配列の検出（例えば、精製または局在化）用に設計されたタグ配列を挙げることができるがこれらに限定されない。タグ配列としては、例えば、緑色蛍光タンパク質、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ、ポリヒスチジン、ｃ－ｍｙｃ、ヘマグルチニン、またはＦｌａｇ（商標）タグが挙げられ、コードされた核酸と融合することができる。このような検出可能な標識としては、蛍光剤、酵素標識、または放射性同位体を挙げることができるが、これらに限定されない。

【００５７】
本明細書に記載の組成物中に存在し、哺乳動物（例えば、ヒト）に適用される本明細書に開示される方法で使用される核酸の治療有効量は、（前述のように）年齢、体重及びその他の全身状態における個体差を考慮して当業者によって決定することができる。本開示の組成物は血清及び血流で安定可能であり、場合によってはより特異的であるため、あらゆる個別の構成成分を含む、組成物の用量は、未結合の場合の個別の構成成分のいずれかの有効量よりも少ない（または多い）ことができる。

【００５８】
いくつかの態様では、核酸配列はＴ^{m}ＣＡＧ^{m}ＣＡＴＴ^{m}ＣＴＡＡＴＡＧ^{m}ＣＡＧ^{m}Ｃ（配列番号５６）であることができる。配列番号５６は、ＭＡＬＡＴ　１に対する配列である。

【００５９】
３．医薬組成物
いくつかの態様では、開示した組成物は医薬組成物であることができる。例えば、いくつかの態様では、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物と、薬学上許容されるキャリアとを含む医薬組成物を開示する。「薬学上許容される」とは、当業者に周知であるとおり、活性成分のいずれの分解をも最小化するように、及び対象中のいずれの有害な副作用をも最小化するように選択される材料またはキャリアを意味する。キャリアの例としては、ジミリストイルホスファチジル（ＤＭＰＣ）、リン酸緩衝生理食塩水、または多胞体リポソームが挙げられる。例えば、ＰＧ：ＰＣ：コレステロール：ペプチドまたはＰＣ：ペプチドが本発明においてキャリアとして使用されてもよい。その他の適した薬学上許容されるキャリア及びそれらの製剤は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（１９ｔｈ ｅｄ．）ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ １９９５に記載されている。典型的には、適切な量の薬学上許容される塩を製剤に用いて、製剤を等張にする。薬学上許容されるキャリアの他の例としては、生理食塩水、リンゲル溶液、及びデキストロース溶液が挙げられるが、これらに限定されない。溶液のｐＨは、約５～約８、または約７～約７．５であることができる。さらなるキャリアとしては、組成物を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの、持続放出性調製物が挙げられ、このマトリックスは、造形物、例えばフィルム、ステント（血管形成手順の間に、容器に埋め込むことができる）、リポソーム、または微小粒子の形態である。例えば、投与の経路及び投与されている組成物の濃度に応じて、ある種のキャリアがより好ましいことがあり得ることは、当業者に自明であろう。最も典型的には、これらは、滅菌水、生理的食塩水、及び生理的なｐＨの緩衝溶液などの溶液を含む、薬物のヒトへの投与のための標準的なキャリアであろう。

【００６０】
医薬組成物は、本発明のポリペプチド、ペプチド、またはコンジュゲートの意図する活性が損なわれない限り、キャリア、増粘剤、希釈剤、緩衝剤、防腐剤などもまた含むことができる。医薬組成物は、抗菌剤、抗炎症剤、麻酔剤などといった、（本発明の組成物に加えて）１つ以上の有効成分もまた含むことができる。

【００６１】
本明細書に開示される医薬組成物は、経口または非経口投与用に調製することができる。非経口投与用に調製される医薬組成物には、静脈内（もしくは動脈内）、筋肉内、皮下、腹腔内、経粘膜（例えば、鼻腔内、膣内もしくは直腸）、または経皮（例えば、局所）投与用に調製されるものが含まれる。融合タンパク質を送達するために、エアゾール吸入もまた用いることができる。したがって、水性キャリア、例えば水、緩衝水、生理食塩水、緩衝生理食塩水（例えばＰＢＳ）などを含むがこれらに限定されない、許容されるキャリアに溶解または懸濁した融合タンパク質を含む非経口的投与のために、組成物を調製することができる。含まれる賦形剤のうちの１つ以上は、例えば、ｐＨ調整剤及び緩衝剤、浸透圧調整剤、湿潤剤、界面活性剤などのように、おおよその生理学的状態を補助することができる。組成物が固体成分を含む場合（経口投与用であり得る場合）、賦形剤のうちの１つ以上は、（例えば、錠剤、カプセルなどの製剤用の）結合剤または充填剤として機能することができる。組成物が皮膚または粘膜表面への適用のために製剤化される場合、賦形剤のうちの１つ以上は、クリーム、軟膏などの製剤用の溶媒または乳化剤であり得る。

【００６２】
医薬組成物は、無菌であってもよく、従来の無菌化技術によって無菌化しても、または無菌濾過してもよい。水溶液は、そのままで使用するために包装するかまたは凍結乾燥することができ、本開示によって包含される凍結乾燥調製物を、投与前に無菌水性キャリアと組み合わせることができる。医薬組成物のｐＨは、通常、３～１１（例えば、約５～９）または６～８（例えば、約７～８）となる。固体形態で得られた組成物を、錠剤またはカプセルの密閉包装の中などに固定量の上記の薬剤（複数可）をそれぞれ含有する、複数の単回用量単位で包装してもよい。固体形態での組成物を、局所的に適用可能なクリームまたは軟膏のために設計された圧搾可能なチューブの中などで、融通が利く分量のための容器で包装することもできる。

【００６３】
上記の医薬組成物は、治療有効量の本明細書に開示される組成物を含むように製剤化することができる。いくつかの態様では、治療的投与には予防的適用が包含される。遺伝試験及び他の予後法に基づくと、患者の相談を受ける医師は、患者が、１つ以上の自己免疫疾患に対する、臨床測定された疾病素質もしくは罹病性の増加（場合によっては、罹病性の大きな増加）を有する場合、または、患者が、がんに対する臨床測定した疾病素質もしくは罹病性の増加（場合によっては、罹病性の大きな増加）を有する場合に、予防的投与を選択することができる。

【００６４】
本明細書に記載の医薬組成物は、臨床疾患の発症を遅延させ、低減させ、または好ましくは防止するのに十分な量で、対象（例えば、ヒト対象またはヒト患者）に投与することができる。したがって、いくつかの態様では、対象はヒト対象である。治療用途において、組成物は、自己免疫疾患を既に有する、または、自己免疫疾患と診断された対象（例えばヒト対象）に、徴候もしくは症状を少なくとも部分的に改善するために、または、病状の症状の進行、その合併症、及び結果を阻害（及び、好ましくは停止）するのに十分な量で、投与される。これを達成するための適切な量は、「治療有効量」として定義される。医薬組成物の治療有効量は、治癒を達成する量であり得るが、その成果は、達成され得るいくつかのうちの１つにすぎない。示したように、治療効果量には、がんの発症もしくは進行を遅延させ、妨害し、もしくは防止する、または自己免疫疾患もしくは自己免疫疾患の症状を改善させる処置を提供する量が含まれる。症状のうちの１つ以上は重症度が低い場合がある。処置された個体では、回復が促進される可能性がある。

【００６５】
本明細書に開示される医薬組成物中のコンジュゲートの総治療有効量を、ボーラスとしてもしくは比較的短期間にわたる注入のいずれかによって哺乳動物に単回用量として投与することができ、または複数用量をより長期間にわたり（例えば、４～６、８～１２、１

４～１６、もしくは１８～２４時間ごと、もしくは２～４日、１～２週間ごと、もしくは月に１回の用量）投与する分割処置プロトコルを使用して投与することができる。あるいは、血液中の治療有効濃度を維持するのに十分な連続静脈内注入もまた、本開示の範囲内である。

【００６６】

Ｃ．方法

開示した組成物を用いる方法を開示する。本明細書で開示する組成物のいずれかを、本明細書で開示する方法で用いることができる。

【００６７】

細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の遺伝子発現の低下方法であって、上記核酸配列が、上記対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡ、上記対象となる遺伝子、または、上記対象となる遺伝子の上流の配列に結合する、上記方法を開示する。いくつかの態様では、核酸配列は、これらに限定されないが、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アプタマー、及び低分子干渉ＲＮＡなどの、任意の治療用核酸であることができる。いくつかの態様では、遺伝子発現の低下は、タンパク質レベルの測定により判定される。したがって、遺伝子発現の低下が、タンパク質レベルの低下をもたらす。

【００６８】

細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の遺伝子発現の増加方法であって、上記核酸配列が、上記対象となる遺伝子、または、上記対象となる遺伝子の上流の配列に結合する、上記方法を開示する。

【００６９】

したがって、細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の遺伝子発現の修正方法であって、上記核酸配列が、上記対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡ、上記対象となる遺伝子、または、上記対象となる遺伝子の上流の配列に結合する、上記方法を開示する。いくつかの態様では、対象となる遺伝子の遺伝子発現の修正は、対象となる遺伝子の遺伝子発現の増加または低下を含む。

【００７０】

いくつかの態様では、対象となる遺伝子の上流の配列は、対象となる遺伝子の遺伝子発現の制御を担うＤＮＡの領域であることができる。いくつかの態様では、対象となる遺伝子の上流の配列への結合により、対象となる遺伝子の遺伝子発現が増加または低下することができる。

【００７１】

細胞に、１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を含む組成物を投与することを含む、対象となる遺伝子の標的化方法であって、上記ＭＧＳペプチドが上記細胞内標的を標的化し、上記核酸配列が、細胞内標的内の上記対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡに結合する、上記方法を開示する。いくつかの態様では、細胞内標的は、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核であることができるが、これらに限定されない。

【００７２】

開示した方法のいくつかの態様では、対象となる遺伝子は、発現または過剰発現が、細胞に対して有害であるか、または疾患プロセスに関与する、任意の遺伝子であることができる。例えば、対象となる遺伝子は、開示した細胞内標的（例えば、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核）のうちの１つで過剰または過小発現し、疾患を引き起こす遺伝子であることができる。いくつかの態様では、対象となる遺伝子は、ＫＲＡＳまたはＭＹＣであることができるが、これに限定されない。

【００７３】

治療を必要とする対象の治療方法であって、上記治療を必要とする対象に、有効量の、

１つ以上のＭＧＳペプチドにコンジュゲートした核酸配列を投与することを含み、上記ＭＧＳペプチドが、疾患プロセスに関与する細胞内標的を標的化する、上記方法を開示する。いくつかの態様では、必要とする対象は、感染症、がん、糖尿病、神経系もしくは神経変性病、遺伝的に引き継いだ疾患、リソソーム疾患、ミトコンドリア病を有するか、または、バイオテロ剤に曝露されている。

【００７４】

いくつかの態様では、開示した方法は、表１に記載するＭＧＳペプチドの１つ以上を用いることができる。

【００７５】

いくつかの態様では、細胞内標的は、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核であることができるが、これらに限定されない。

【００７６】

いくつかの態様では、核酸配列は、細胞内標的の内側で、対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡに結合する。いくつかの態様では、対象となる遺伝子から転写されるＲＮＡへの、核酸配列の結合により、対象となる遺伝子の発現の低下がもたらされる。いくつかの態様では、核酸配列は、細胞内標的の内側で、対象となる遺伝子に結合する。いくつかの態様では、核酸配列は、細胞内標的の内側で、対象となる遺伝子の上流の配列に結合する。いくつかの態様では、対象となる遺伝子の配列上流は、対象となる遺伝子の遺伝子発現の制御を担うＤＮＡの領域であることができる。いくつかの態様では、対象となる遺伝子の上流の配列への結合により、対象となる遺伝子の遺伝子発現が増加または低下することができる。

【００７７】

いくつかの態様では、対象となる遺伝子は、過小発現または過剰発現が疾患プロセスに関与する、任意の遺伝子である。例えば、対象となる遺伝子は、開示した細胞内標的（例えば、リソソーム、ゴルジ装置、小胞体、細胞質、または核）のうちの１つで過剰または過小発現し、疾患を引き起こす遺伝子であることができる。いくつかの態様では、対象となる遺伝子は、ＫＲＡＳまたはＭＹＣであることができるが、これに限定されない。

【００７８】

いくつかの態様では、開示した処置方法は、１つ以上の追加の治療薬を投与することをさらに含むことができる。いくつかの態様では、開示した組成物を、単独で、または、他の生物学的活性剤と組み合わせて投与することができる。いくつかの態様では、開示した組成物を、単独で、または、１つ以上の追加の治療薬（例えば、生物学的活性剤）と組み合わせて製剤化し、対象への投与に好適な組成物にすることができる。一態様では、がんを有する、または、がんが進行するリスクのある対象の処置に関する方法、本明細書で開示する組成物を、例えば、治療有効量の放射線治療、免疫療法、もしくは化学療法、またはこれらの組み合わせと組み合わせることができる。併用療法を、同時製剤として、または個別に投与することができる。個別に投与するとき、併用療法は、同時に、または連続的に投与することができる。製剤は、当該技術分野における方法ルーティンを用いることで作製することができる。

【００７９】

Ｄ．ベクター

開示した組成物の１つ以上をコードする核酸配列を含むベクターを開示する。いくつかの態様では、ベクターは、開示したＭＧＳペプチドの１つ以上をコード可能な核酸配列のみを含む。

【００８０】

Ｅ．キット

上で記載した材料、加えて他の材料を、開示した方法を行うために有用なキット、または、開示した方法の性能を補助するキットとして、任意の好適な組み合わせで、合わせてパッケージ化することができる。所与のキットにおけるキットの構成成分が、開示した方法と共に用いるように設計され、そのように適合されている場合、有用である。例えば、

１つ以上の開示した組成物を含むキットを開示する。
【００８１】
いくつかの態様では、開示したキットは、開示したＭＧＳペプチドの１つ以上、及び／または、開示した核酸配列の１つ以上を含むことができる。
【実施例】
【００８２】
ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅプラットフォームは既に、細胞及び細胞内成分の標的化のために確認されている。確認された多数のＭＧＳが、様々な細胞標的化システムに対する、様々な開発段階（表１）にある。様々なペイロードをペプチドＭＧＳにコンジュゲートする方法は、その標的化能力を破壊することなく確立されてきた。選択したＭＧＳは、薬剤、造影剤、ナノ粒子、ＤＮＡ、及びタンパク質を、培養液及び動物モデル中の標的細胞に送達することが示されている。ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅ造影プロセスは近年洗練され、選択基準としての細胞内位置標的化を含むようになった。がん細胞内のリソソーム、オートファゴソーム、及びゴルジに蓄積し、加えて、原形質膜を標的化するＭＧＳが単離されてきた。ＭＧＳの治療効果は、正しい細胞内位置への送達に依存することが示されている。
【００８３】
十分な細胞型、病状、細胞内オルガネラ、及び、送達可能なペイロードにより、ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅプラットフォームの可能性は広大である。焦点を当てた、選択した疾患の細胞型及び細胞内成分を送達可能な、最適化されたＭＧＳの「ツールボックス」を作製するためのロバストなプラットフォームを開発することができる。これを行うために、ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅプラットフォームを用いて、標的化可能な細胞内オルガネラの数を拡大することができる。定量的マイルストーンを伴う一連の実験を行うことができる。
【００８４】
いくつかの態様では、非小型肺癌細胞株を標的化し、リソソーム、ゴルジ、及びミトコンドリアに蓄積する３つのＭＧＳの合成、特性決定、及び最適化を研究することができる。
【００８５】
さらに、細胞内位置を拡大して、リソソーム、ゴルジ、ミトコンドリア、小胞体、細胞質、及び核を含めるようにすることができる。
【００８６】
ＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅは、前例のない速度で、ヒト治療用抗体の細胞内標的化を急速な開発を発見し、これを提供して、現れる脅威に対して極めて安全かつ急速な応答を生み出す。
【００８７】
開発したＦＯＸ－Ｔｈｒｅｅ　ＭＧＳツールボックスは、様々な他のペイロードを送達することができる。送達は主たる焦点となってきたが、ＭＧＳは、多くの異なるペイロードを送達し、他の臨床用途を有することができることを記しておくことが重要である（表１）。ＭＧＳは低分子薬剤、造影剤、ナノ粒子、ＤＮＡ、放射性核種、及び他のタンパク質を送達することができる。ＭＧＳは、疾患の早期検出のために、及びコンパニオン診断として用いることができる。初期の疾患検出は多くの場合、臨床的アウトカムの主たる決定因子である。コンパニオン診断は、処置に対する応答の後に続くことができ、処置の急激な変化を可能にし、必要に応じて、時間及びコストを節約することができる。ＭＧＳ治療薬を、標的化された治療薬（低分子、核酸）に用いることができる。ＭＧＳ治療薬を、多種多様な疾患状態、インビトロ及びインビボ診断、がんに対するパーソナライズド治療薬、細胞内ナノ粒子送達、及び革新的な免疫治療に対して、標的化した治療薬（低分子、核酸、ポリマーなどの合成巨大分子、及びタンパク質）のために用いることができる。
【００８８】

【表３】

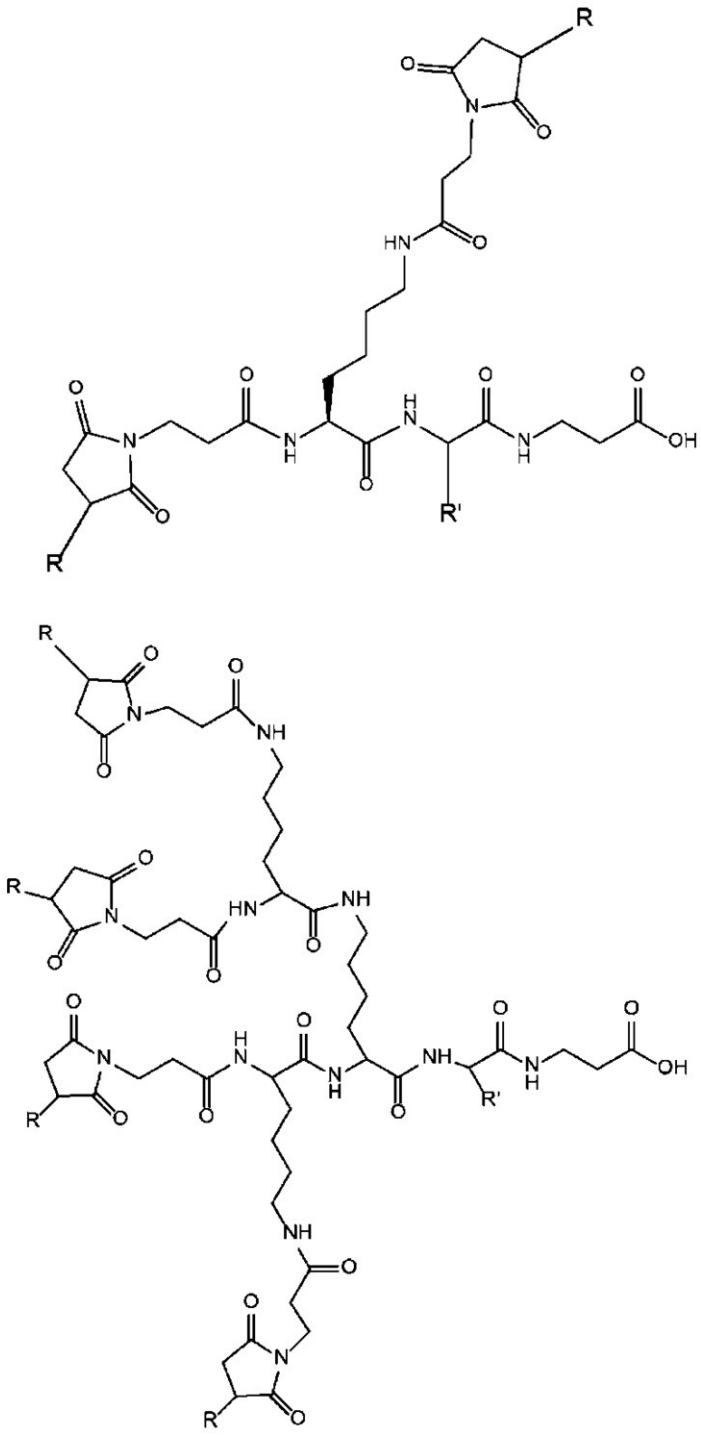
表３．ＭＧＳ配列

元のＭＧＳ名称	選択配列	最適化配列	最適価数	細胞位置	インビボ標的化
がん及び充実性腫瘍					
MGS_1299.2	YAAWPASGA WTGTAPCSAGT (配列番号９)	SRI_MGS2 V4 CH3CO-YAAWPASGAWT-PEGII-C-NH2 (配列番号１２)	二量体	リソソーム	有
MGS_1299.3	LQWRRDDNV HNFGVWARYRL (配列番号２０)	SRI_MGSS V2 CH3CO-LQWRRNFGVWARYRL-PEG_{II}-C-NH_2 (配列番号２２)	二量体	オートファゴソーム	有
MGS_H2009.1	RGDLATLRQL AQEDGVVGVR (配列番号１)	SRI_MGS1 V4 CH3CO-RGDLATLRQL-PEG_{II}-YC-NH_2 (配列番号４) SRI_MGS1 V5 CH3CO-d(Leu)-RGDLATLRQL-PEG_{II}-YC-NH_2 (配列番号６)	二量体	ゴルジ	有
MGS_HCC15.1	ATEPRKQYAT PRVFWTDAPG (配列番号１３)	SRI_MGS3_V4 CH3CO-KQYATPRVFWT-PEGII-C-NH2 (配列番号１６)	二量体	リソソーム	有
MGS_HCC15.2	FHAVPQSFYTAP (配列番号１７)	SRI_MGS4 V8 CH3CO-FHAVPQSFYT -PEGII-C-NH2 (配列番号１９)	モノマー二量体	リソソーム	有
MGS_H2009.2	EHPWFNMWS WATQVQE (配列番号３０)			リソソーム	

【００８９】

以下は、多量体化コアの構造［式中、Ｒは、システインのスルフヒドリル基を介してコンジュゲートしたＭＧＳを表す。］の例である。Ｒ’は、カーゴ（例えば、ＭＡｂ、タンパク質、他のペプチド、薬剤、ナノ粒子、造影剤、核酸、または染料）の結合部位である。結合は、マレイミドケミストリー、クリックケミストリー、アミドケミストリーを介して、及び、ヒドラゾンを介して生じることができる。

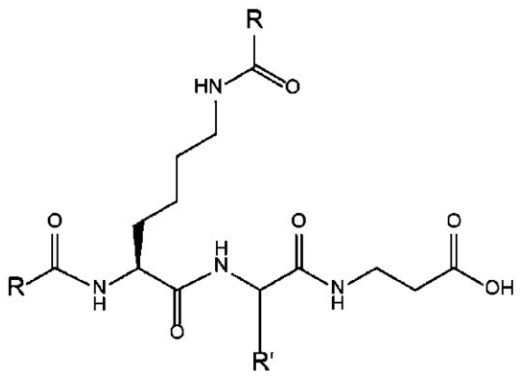
【化１】



【００９０】

二量体は、直鎖ペプチドケミストリー（マレイミド基非含有）を用いてもまた、合成することができる。以下は、直鎖ペプチドケミストリー（マレイミド基非含有）を用いて調製した二量体の構造の一例［式中、ＲはＭＧＳを表し、Ｒ’は、カーゴ（例えば、ＭＡｂ、タンパク質、他のペプチド、薬剤、ナノ粒子、造影剤、核酸、または染料）用の結合部位を表す。］である。

【化２】



【００９１】

１．実施例１：有効量、化学量論、及び、ＭＧＳ２に対する取り込み速度。

下表４は、様々な細胞株に対してのＭＧＳに対するＥＣ５０値を示す。数が示すように、内部化した分子は、約５０，０００～約１２５，０００の間にあり、１１～３７分の半減期を有する。

【００９２】

【表４】

表４：ＳＲＩ＿ＭＧＳ２＿Ｖ４のプロファイル

	SRI_MGS2_V4				
細胞株	EC_{50} (nM)	[1]飽和（分子）	[2]内部化した分子、６Ｈ	$t_{1/2}$	[3]特異度
H2009 細胞	0.72	68300 ± 3030	49500 ± 2230	13	560
H358 細胞	0.89	99900 ± 9640	97100 ± 4830	11	1100
H1993 細胞	1.2	141600 ± 28200	134300 ± 6300	12	2300
H1299 細胞	1.4	112800 ± 15500	125500 ± 5430	37	1400

１．１Ｈにおける飽和濃度での、細胞当たりでの内部化したＭＧＳ分子の平均数。
２．２０ｎＭのＭＧＳでの一定のインキュベーションでの、６Ｈにおいて内部化した分子の平均数。
３．示したがん細胞株におけるＭＧＳの取り込み速度ｖｓ移動していない不死化正常ヒト気管支上皮細胞株（ＨＢＥＣ）。

【００９３】

図３は、２つの異なる温度での、及び、対照含有、ＭＧＳ非含有での、４つの異なる細胞型に対する内部化を示す。したがって、図４は、２つの異なる温度における、細胞に内部化したフルオロフォアの存在を示す。

【００９４】

２．実施例２：カーゴとしてのＭＧＳ及び核酸

ＭＧＳの着想を核酸に適用した。遺伝子発現を調節することが知られているため、核酸は治療法に対する良い候補となるが、その不十分な薬理学的性質（例えば、大きなサイズ、高い荷電、及び、体からの速いクリアランス）により、核酸治療法は、治療薬としては前進するのが遅くなっている。ＭＧＳが核酸に適用可能であり、治療用核酸の内部化を補

助することができるのであれば、これにより、新たな治療法において核酸を用いることへの扉が開かれる。

【００９５】

この目的のために、新規のＭＧＳを適用し、ｓｉＲＮＡの細胞特異的送達を容易にした。以前に述べたように、これらのＭＧＳは、特定の上皮由来のがん細胞型に結合する固有の能力を有し、結合の際に、素早い内部化、及び、特定の細胞内位置へのトラフィッキングをトリガーする。化学的に最適化されたＭＧＳは、細胞標的に対する１～２ｎＭの親和性、４８時間を超える血清安定性、及び、通常の対照細胞よりも、標的化されたがん細胞に対する、約５０～１０００倍の特異性を有する。標的細胞は、これらのペプチドリガンドを速やかに内部化し、約１０～３０分の$t_{1/2}$で、１．５μＭ以下の細胞濃度に達する。図５は、ＭＧＳ非含有の細胞へのｓｉＲＮＡと、ｓｉＲＮＡの５’または３’のいずれかにおいてビオチン化されたＭＧＳを含む細胞へのｓｉＲＮＡの比較を示す。内部化実験はまず、Ｈ１９９３細胞を用いて実施した。この一連の実験に関して、最も右側におけるバーの群は、ＭＧＳ非含有の、５’ビオチン化ｓｉＲＮＡ＋ＳＡ－６４７、及び、３’ビオチン化ｓｉＲＮＡ＋ＳＡ－６４７であった。中央、及び、最も左側のバー群は、ＳＡ－６４７、５’ビオチン化ｓｉＲＮＡ＋ＳＡ－６４７、ならびに、第１のＭＧＳ（ＳＲＩ＿ＭＧＳ１＿Ｖ４、右）、及び、第２のＭＧＳ（ＳＲＩ＿ＭＧＳ２＿Ｖ４、中央）にコンジュゲートした、３’ビオチン化ｓｉＲＮＡ＋ＳＡ－６４７を示す。確認できるように、自身によって、ｓｉＲＮＡはＨ１９９３細胞に内部化されなかった。３つの異なる形態のｓｉＲＮＡがＳＲＩ＿ＭＧＳ１＿Ｖ４にコンジュゲートすることで、データは、３つのｓｉＲＮＡの形態全てに関して、細胞当たりで内部化された約２５０００個の分子を示す一方で、３つの異なる形態のｓｉＲＮＡの、ＳＲＩ＿ＭＧＳ２＿Ｖ４へのコンジュゲートは、細胞当たりで内部化した、約１５０，０００～２１０，０００個の分子の、さらに良い内部化を示した。Ｈ１２９９細胞を用いる実験に関しても同様の結果が確認され、ここでは、内部化が、ＭＧＳ非含有のｓｉＲＮＡ形態に対してはゼロに近く、ＳＲＩ＿ＭＧＳ２＿Ｖ４にコンジュゲートしたｓｉＲＮＡ形態に対しては、おおよその内部化が、約８０，０００～約９５，０００であった。

【００９６】

まとめると、本技術は、病原体感染細胞を標的にするＭＧＳ－を速やかに生成する能力を有し、数週間対数年で、既存の、加えて、現れる病原体に対する処置を改善する。現在の技術はあまりにも遅く、進化するウイルスに対する治療の標的化を開発することができない。

【００９７】

本技術により、兵士を保護するための全く新しい兵器庫を確立する、以前は細胞不透過性であった化合物を送達することによる、多数の疾患の治療用の、新しい種類の治療薬が開かれる。

【００９８】

本技術は、別の方法ではコミュニティを通して反応性であるか、または拡散性／再拡散性であり得る、潜在的な細胞内ウイルス感染症を検出し中和する能力をもたらす。

【００９９】

本技術は、生物学的表示器用の診断及びセンサー技術で使用可能なＭＧＳを、速やかに開発することができる。

【０１００】

本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、様々な修正及び変更を本発明に行うことが可能であることが当業者には明らかであろう。本発明の他の態様は、本明細書及び本明細書に開示された本発明の実施を検討することにより当業者に明らかとなるだろう。本明細書及び実施例は、例示にすぎないと解釈されることを意図し、本発明の真の範囲及び趣旨は、以下の特許請求の範囲により示される。

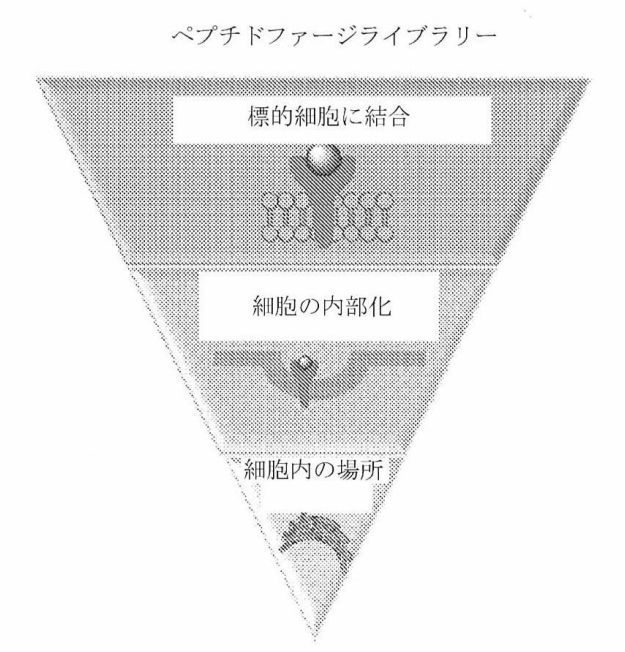
【０１０１】

当業者は、本明細書に記載の本方法及び組成物の具体的な実施形態に対する多くの等価

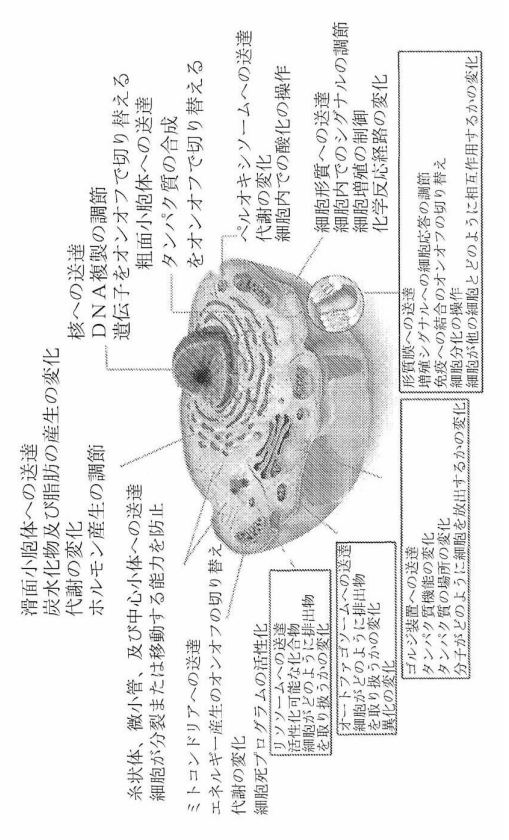
物を認識するか、または慣用的な実験を超えるものを使用せずに確認することができる。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって網羅されることが意図される。

【図面】

【図１】



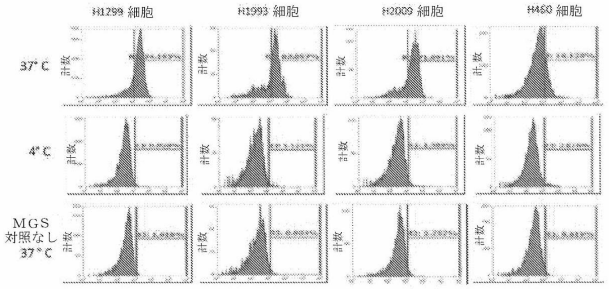
【図２】



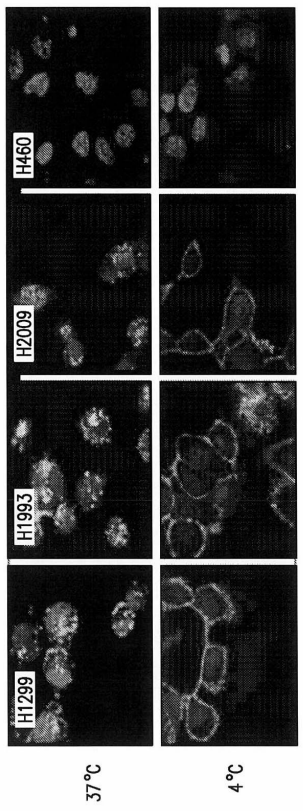
【図３】

配列 (5′-3′)	X=
X-T^{m}CAG^{m}CATT^{m}CTAATAG^{m}CAG^{m}C-Cy3	ヘキシルアミノ
X-T^{m}CAG^{m}CATT^{m}CTAATAG^{m}CAG^{m}C-Cy3	SRI_MGS2_V4

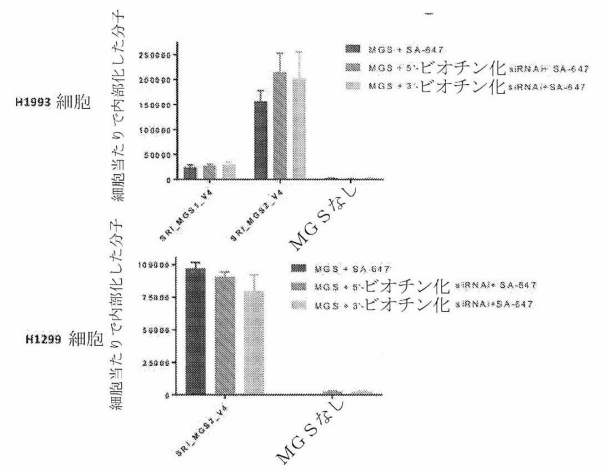
DNA, cEt BNA, PS ASO, 下線 PO



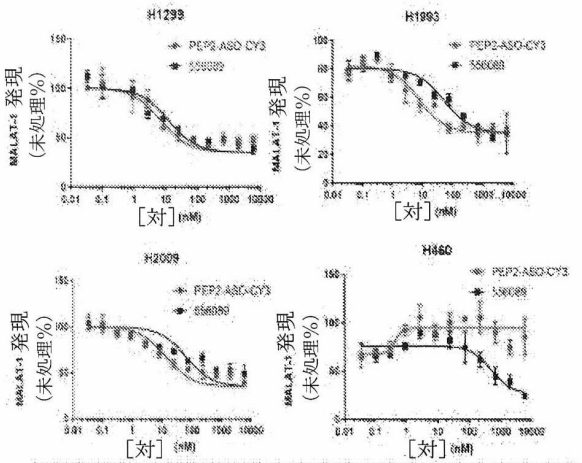
【図４】



【図５】

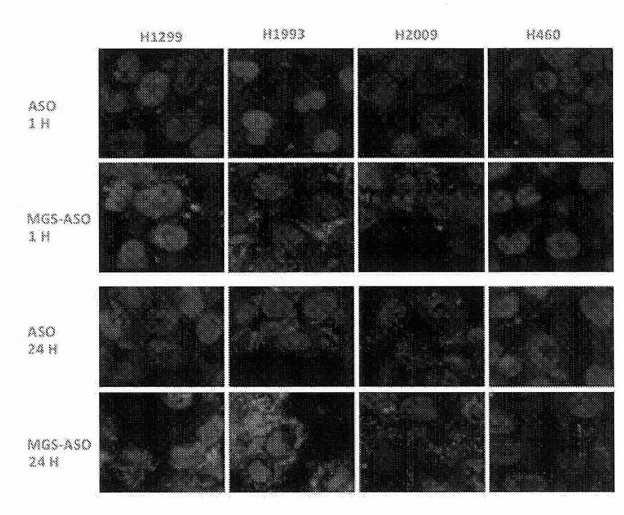


【図６】



細胞株	IC50 MGS- ASO	IC50 ASO	倍数変化
H1299	7.19	12.21	1.69
H1993	7.56	52.24	6.91
H2009	13.64	64.29	4.71
H460	N.D.	499.3	N.D.

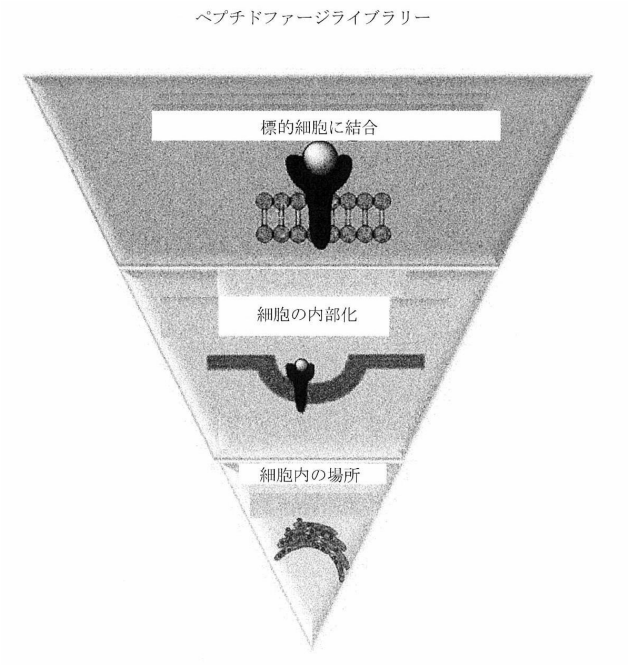
【図７】



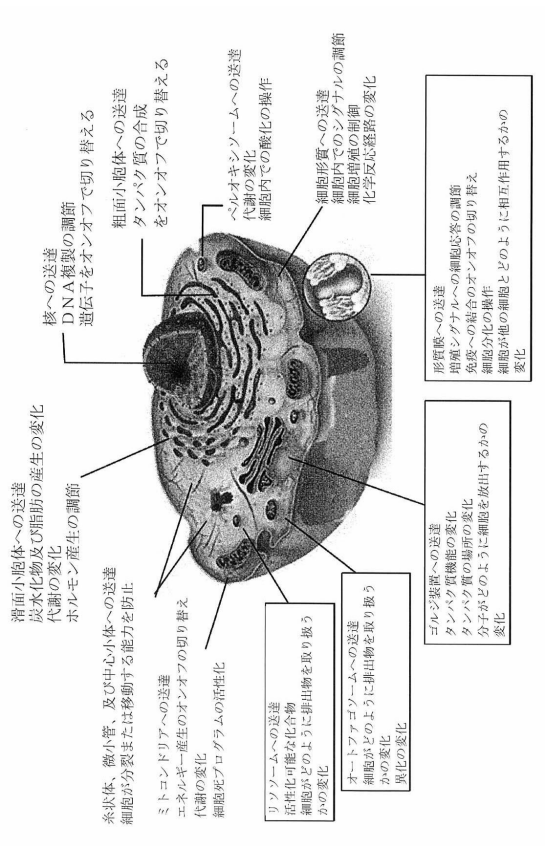
【配列表】

2023503797000001.app

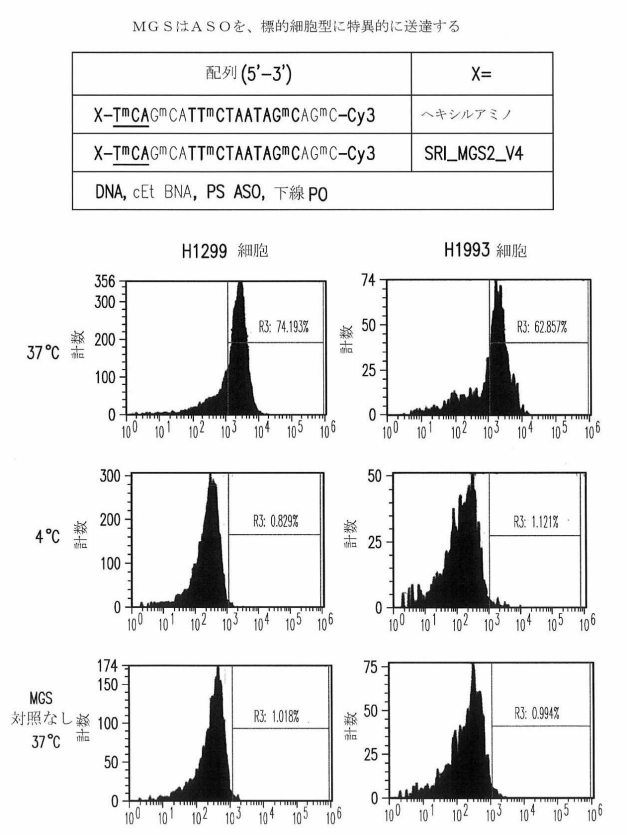
【手続補正書】
【提出日】令和3年7月26日(2021.7.26)
【手続補正１】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】全図
【補正方法】変更
【補正の内容】
【図面】
【図１】



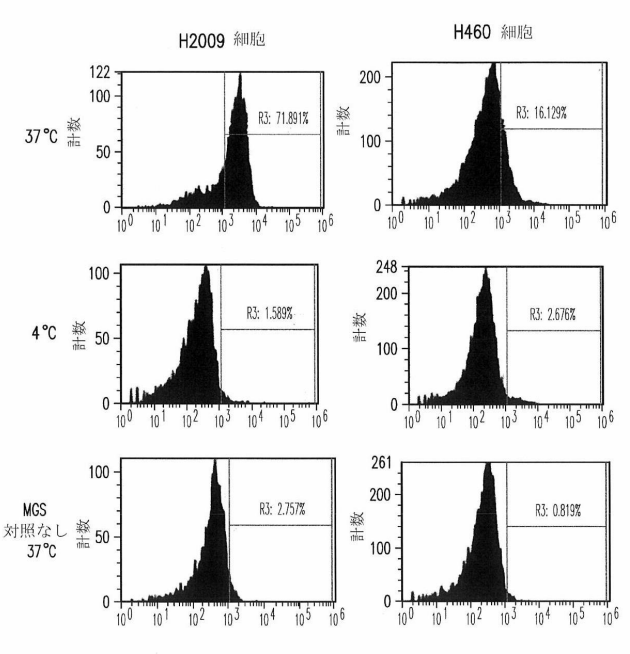
【図２】



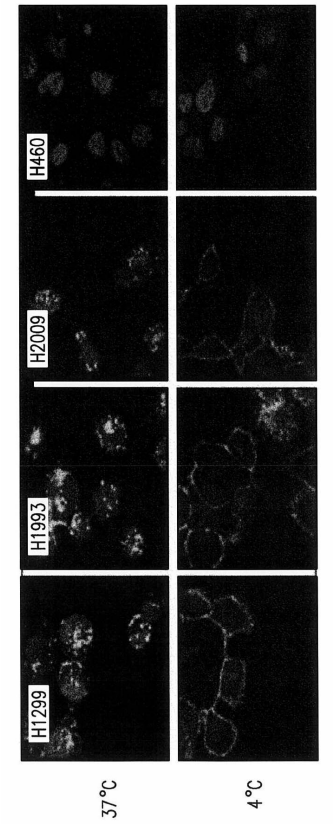
【図３－１】


MGSはASOを、標的細胞型に特異的に送達する
配列 (5'–3')
X=
X–TmCAGmCATTmCTAATAGmCAGmC–Cy3
ヘキシルアミノ
X–TmCAGmCATTmCTAATAGmCAGmC–Cy3
SRI_MGS2_V4
DNA, cEt BNA, PS ASO, 下線 PO
H1299 細胞
H1993 細胞
37℃
4℃
MGS
対照なし
37℃
計数
R3: 74.193%
R3: 62.857%
R3: 0.829%
R3: 1.121%
R3: 1.018%
R3: 0.994%

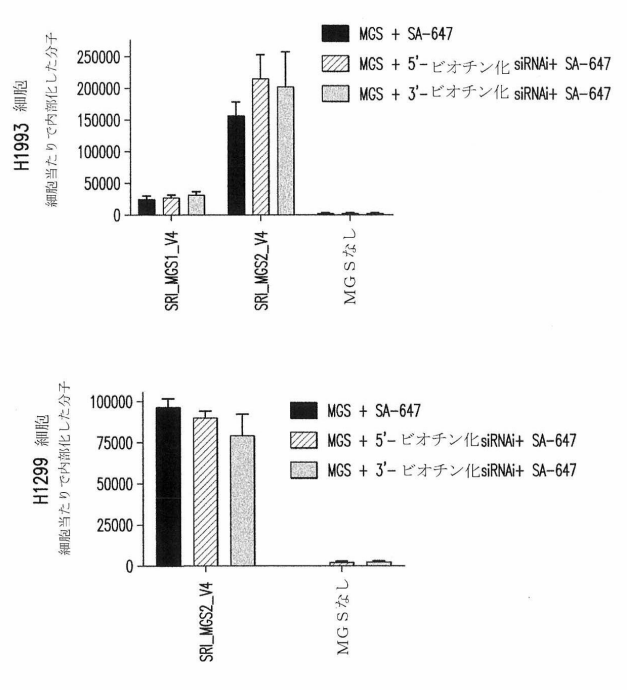
【図３－２】


H2009 細胞
H460 細胞
37℃
4℃
MGS
対照なし
37℃
計数
R3: 71.891%
R3: 16.129%
R3: 1.589%
R3: 2.676%
R3: 2.757%
R3: 0.819%

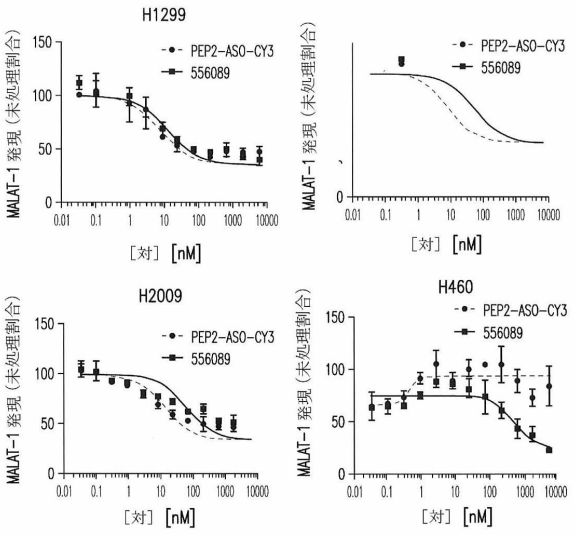
【図４】


H460
H2009
H1993
H1299
37℃
4℃

【図５】

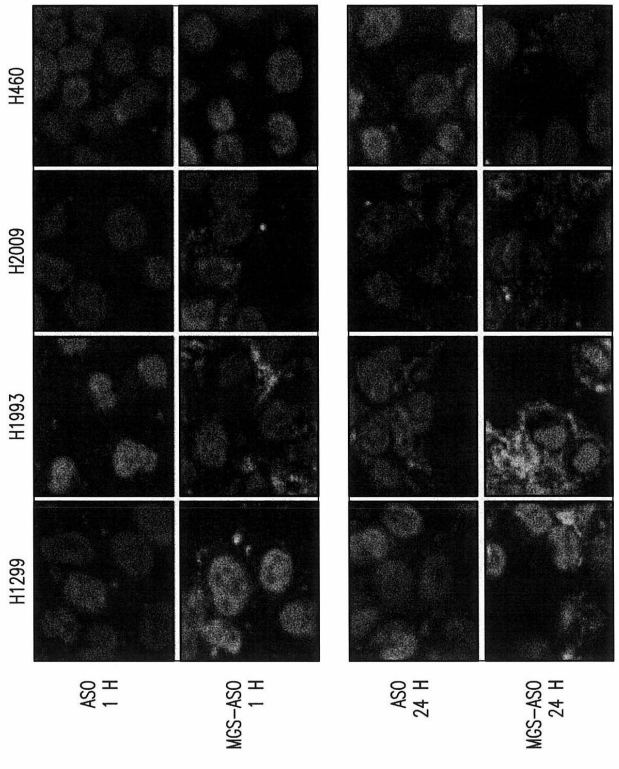

H1993 細胞
細胞当たりで内部化した分子
MGS + SA-647
MGS + 5'-ビオチン化 siRNAi+ SA-647
MGS + 3'-ビオチン化 siRNAi+ SA-647
SRI_MGS1_V4
SRI_MGS2_V4
MGSなし
H1299 細胞
細胞当たりで内部化した分子
MGS + SA-647
MGS + 5'-ビオチン化siRNAi+ SA-647
MGS + 3'-ビオチン化siRNAi+ SA-647
SRI_MGS2_V4
MGSなし

【図６】



細胞株	IC50 MGS-ASO	IC50 ASO	倍数変化
H1299	7.19	12.21	1.59
H1993	7.56	52.24	6.91
H2009	13.64	64.29	4.71
H460	N.D.	499.3	N.D.

【図７】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/044510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 38/00; A61K 39/00; A61K 39/395; A61K 45/00; A61K 48/00; A61P 35/00 (2020.01)
CPC - A61K 47/549; A61K 47/64; A61K 49/0008; A61P 35/00; C07K 7/06; C07K 7/08; C07K 14/00 (2020.08)

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 data base consulted during the international search (name of data base 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.
X	WO 2009/089186 A2 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH et al) 16 July 2009 (16.07.2009) entire document	1-3, 15-22
A	BROWN, K.C. "Peptidic Tumor Targeting Agents: The Road from Phage Display Peptide Selections to Clinical Applications," Current Pharmaceutical Design, 01 March 2010 (01.03.2010), Vol. 16, Iss. 9, Pgs. 1040-1054. entire document	1-3, 15-22
A	WO 2019/014190 A1 (BROWN et al) 17 January 2019 (17.01.2019) entire document	1-3, 15-22
A	US 2015/0315594 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC) 05 November 2015 (05.11.2015) entire document	1-3, 15-22
A	WO 2019/014199 A1 (SRI INTERNATIONAL) 17 January 2019 (17.01.2019) entire document	1-3, 15-22

☐ 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	Date of mailing of the international search report
30 October 2020	17 NOV 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/044510

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.: 4-14, 23, 24
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:

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.:

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 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	
Ｃ０７Ｋ	*7/08 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	7/08	ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ

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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,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

０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内

(71)出願人 522132812
ヴェヌゴパル インドゥ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内

(71)出願人 320012060
オールレッド カーティス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内

(74)代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610
弁理士 ▲吉▼田 和彦

(74)代理人 100109070
弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重

(74)代理人 100196405
弁理士 小松 邦光

(72)発明者 ブラウン キャスリン シー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内

(72)発明者 マグワイア マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内

(72)発明者 リー シュンジ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内

(72)発明者 ヴェヌゴパル インドゥ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３３３ エスアールアイ インターナショナル内

(72)発明者 オールレッド カーティス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロパーク レイベンスウッド アベニュー ３

３３　エスアールアイ　インターナショナル内

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC07 CC27 CC41 EE41 EE59 FF70
4C084　AA13 MA05 NA13 NA14 ZB07 ZB26
4C086　AA01 AA02 AA10 EA16 MA01 MA04 NA13 NA14 ZB07 ZB26
4H045　AA30 BA54 BA57 EA20 FA10 FA74