

【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 7 年 5 月 14 日(2025.5.14)

【公開番号】特開 2024-38327(P2024-38327A)

【公開日】令和 6 年 3 月 19 日(2024.3.19)

【年通号数】公開公報(特許)2024-051

【出願番号】特願 2024-2319(P2024-2319)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

C 1 2 N 15/09(2006.01)

C 1 2 N 15/55(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 P 9/10(2006.01)

A 6 1 K 9/51(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

A 6 1 K 47/18(2017.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

20

A 6 1 P 3/06(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 15/09 1 0 0

C 1 2 N 15/55 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 47/24

30

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/28

A 6 1 P 3/06

【手続補正書】

【提出日】令和 7 年 5 月 1 日(2025.5.1)

【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

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) プログラム可能な DNA 結合ドメインおよびデアミナーゼを含むタンパク質をコードする mRNA ; および

(i i) スペースー配列を含むガイドポリヌクレオチド

を含み、スペースー配列が、プロトスペースーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 13ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペースーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解する、組成物。

50

【請求項 2】

(i) (a) プログラム可能な DNA 結合ドメインおよびアデノシンデアミナーゼを含むタンパク質、または

(b) 該タンパク質をコードする核酸；および

(ii) スペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド

を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 13 ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解する、組成物。

【請求項 3】

(i) (a) プログラム可能な DNA 結合ドメインおよびデアミナーゼを含むタンパク質、または 10

(b) 該タンパク質をコードする核酸；および

(ii) スペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド

を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 13 ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解し、

スペーサー配列が、

(a) G C C A A U G G C C U C C U U C A G U U (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 287 のヌクレオチド 1 ~ 20)、

(b) G G C C U C C U U C A G U U G G G A C A (化学的に改変されたヌクレオチド 20 を含まない配列番号 285 のヌクレオチド 1 ~ 20)、または

(c) A A G A U A C C U G A A U A A C C C U C (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 59 のヌクレオチド 1 ~ 20)、

に対して少なくとも 80% の配列同一性を有するヌクレオチド塩基配列を含み、

大文字の A、G、および C はそれぞれアデニン、グアニン、およびシトシンを表し、大文字の U はウラシルまたはチミンを表す、組成物

【請求項 4】

(i) (a) プログラム可能な DNA 結合ドメインおよびデアミナーゼを含むタンパク質、または

(b) 該タンパク質をコードする核酸；および 30

(ii) スペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド

を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 13 ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解し、

プロトスペーサーは、

(a) G C C A A T G G C C T C C T T C A G T T (配列番号 109)、

(b) G G C C T C C T T C A G T T G G G A C A (配列番号 107)、または

(c) A A G A T A C C T G A A T A A C C C T C (配列番号 15)

に対して少なくとも 80% の配列同一性を有し、

大文字の A、T、G、および C はそれぞれアデニン、チミン、グアニン、およびシチジンを表す、組成物。 40

【請求項 5】

(i) (a) プログラム可能な DNA 結合ドメインおよびデアミナーゼを含むタンパク質、または

(b) 該タンパク質をコードする核酸；および

(ii) t r a c r 配列およびスペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド

を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 13 ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解し、

t r a c r 配列は、

G U U U U A G A G C U A G A A A U A G C A A G U U A A A A U A A G G C U A G U
C C G U U A U C A A C U U G A A A A A G U G G C A C C G A G U C G G U G C U U U
U (配列番号 6 1 のヌクレオチド塩基配列) 、
のヌクレオチド塩基配列の機能的部分に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するヌ
クレオチド塩基配列を含み、

大文字の A、G、および C はそれぞれアデニン、グアニン、およびシトシンを表し、大
文字の U はウラシルまたはチミンを表す、組成物

【請求項 6】

(i) プログラム可能な D N A 結合ドメインを含むタンパク質、または該タンパク質を
コードする核酸；および

10

(i i) スペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド
を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 1 3
ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコード
する遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解し、

前記タンパク質がアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子のヌクレオ塩基
対改変に影響し、ヌクレオ塩基対改変が A ・ T から G ・ C への塩基対改変を生じさせる、
組成物。

【請求項 7】

(i) (a) プログラム可能な D N A 結合ドメインを含むタンパク質、または

(b) 該タンパク質をコードする核酸；および

20

(i i) スペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド
を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 1 3
ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコード
する遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解し、

前記タンパク質がアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子のヌクレオチド
編集に影響し、

ヌクレオチド編集が配列番号 7 6 に記載のヌクレオチド配列のヌクレオチド 1 2 におけ
る、組成物。

【請求項 8】

(i) (a) プログラム可能な D N A 結合ドメインおよびデアミナーゼを含むタンパク
質、または

30

(b) 該タンパク質をコードする核酸；および

(i i) スペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド
を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 1 3
ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコード
する遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解し、

プロトスペーサーが、アンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子のスプライ
ス部位に存在する、組成物。

【請求項 9】

スプライス部位がスプライスドナー部位である、請求項 8 に記載の組成物。

40

【請求項 10】

スプライスドナー部位が、配列番号 7 に示されるアンジオポエチン様タンパク質 3 をコ
ードする遺伝子のイントロン 6 の 5 ' 末端である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

(i) (a) プログラム可能な D N A 結合ドメインを含むタンパク質、または該タンパ
ク質をコードする核酸；および

(i i) t r a c r 配列およびスペーサー配列を含むガイドポリヌクレオチド
を含み、スペーサー配列が、プロトスペーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 1 3
ヌクレオチド塩基を含み、プロトスペーサーがアンジオポエチン様タンパク質 3 をコード
する遺伝子上に存在し、およびウラシルはチミンと同一と解し、

50

t r a c r 配列は、以下の化学的に修飾された配列：

(a) g U U U U A G a g c u a G a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g C U a G U C c G U U A u c A A c u u G a a a a a g u G g c a c c c g A g U C g g
u g c u s u s u s u (配列番号 5 7)、

(b) g U U U U A G a g c u a g a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g c u a G U c c G U U A u c A A c u u g a a a a a g u g G c a c c c g a g u c g g
u g c u s u s u s u (配列番号 2 2 4 9) または

(c) g U U U U A G a g c u a G a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g c u a G U c c G U U A u c A A c u u G a a a a a g u g G c a c c c g a g u c g g
u g c u s u s u s u (配列番号 3 1 6 4)

10

のいずれかと少なくとも 8 0 % の同一性を有し、

1) 大文字の A、U、G、および C はそれぞれアデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し； 2) 小文字の a、u、g、および c はそれぞれ 2' - O - メチル改変アデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し、および 3) 小文字の s はホスホロチオエート (P S) 結合を表す、組成物。

【請求項 1 2】

アンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子の編集において使用するための、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

アンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子の編集において使用するための、請求項 2 に記載の組成物。

20

【請求項 1 4】

アンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子の編集において使用するための、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

アンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子の編集において使用するための、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

アンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子の編集において使用するための、請求項 8 に記載の組成物。

30

【請求項 1 7】

スプライス部位がスプライスドナー部位である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

スプライスドナー部位が、配列番号 7 に示されるアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子のイントロン 6 の 5' 末端である、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

プログラム可能な DNA 結合ドメインが、C a s 9、C a s X、C a s Y、C a s 1 2 a (C p f 1)、C a s 1 2 b、C 2 c 1、C 2 c 2、C 2 C 3、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ (Z F N)、転写アクチベーター様エフェクターヌクレアーゼ (T A L E N)、および A r g o n a u t e からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 2 0】

プログラム可能な DNA 結合ドメインが、ヌクレアーゼ不活性 s p C a s 9 ドメインまたは s p C a s 9 ニッカーゼからなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

タンパク質がさらにデアミナーゼを含む、請求項 6、7、1 1、1 4、および 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

デアミナーゼが、アデノシンデアミナーゼおよびシチジンデアミナーゼからなる群から

50

選択されるタンパク質を含む、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

ガイドポリヌクレオチドがガイド RNA である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記タンパク質をコードする核酸を含む、請求項 2 ~ 11 および 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記タンパク質をコードする核酸が mRNA である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

デアミナーゼをコードする mRNA の領域の GC % 含量が少なくとも 60 % である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

プログラム可能な DNA 結合ドメインをコードする mRNA の領域の GC % 含量が少なくとも 45 % である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 28】

mRNA の GC % 含量が少なくとも 47 % である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 29】

ガイドヌクレオチドおよび mRNA の比が、重量で約 1 : 10 から約 10 : 1 である、請求項 1、12 および 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

ガイドヌクレオチドおよび mRNA の比が、重量で約 1 : 3 から約 3 : 1 である、請求項 1、12 および 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

ガイドヌクレオチドおよび mRNA の比が、重量で約 1 : 2 から約 2 : 1 である、請求項 11、12 および 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 32】

ガイドヌクレオチドおよび mRNA の比が、重量で約 1 : 1.5 から約 1.5 : 1 である、請求項 1、12 および 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 33】

ガイドヌクレオチドおよび mRNA の比が、重量で約 1 : 1 である、請求項 1、12 および 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 34】

ガイドヌクレオチドおよび mRNA の比が、重量で約 $(1 \pm 0.2) : 1$ から約 $1 : (1 \pm 0.2)$ である、請求項 1、12 および 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 35】

状態の処置または防止を必要とする対象における状態を処置または防止する方法において使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 36】

状態がホモ接合性家族性高コレステロール血症である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

ヌクレオチド塩基配列が、配列番号 61 のヌクレオチド塩基配列の機能的部分に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 38】

ヌクレオチド塩基配列が、配列番号 61 のヌクレオチド塩基配列に対して少なくとも 80 % の配列同一性を有する、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 39】

ヌクレオチド塩基配列が、配列番号 61 のヌクレオチド塩基配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

10

20

30

40

50

t r a c r 配列が、少なくとも 1 つの化学的に改変されたヌクレオチドを含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

t r a c r 配列が、以下の化学的に修飾された配列：

(a) g U U U U A G a g c u a G a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g C U a G U C c G U U A u c A A c u u G a a a a a g u G g c a c c c g A g U C g g
u g c u s u s u s u (配列番号 5 7)、

(b) g U U U U A G a g c u a g a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g c u a G U c c G U U A u c A A c u u g a a a a a g u g G c a c c c g a g u c g g
u g c u s u s u s u (配列番号 2 2 4 9) または

(c) g U U U U A G a g c u a G a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g c u a G U c c G U U A u c A A c u u G a a a a a g u g G c a c c c g a g u c g g
u g c u s u s u s u (配列番号 3 1 6 4)

のいずれかと少なくとも 8 0 % の配列同一性を有し、

1) 大文字の A、U、G、および C はそれぞれアデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し；2) 小文字の a、u、g、および c はそれぞれ 2' - O - メチル改変アデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し、および 3) 小文字の s はホスホロチオエート (P S) 結合を表す、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

ヌクレオ塩基対改変が、配列番号 7 に示されるアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子のスプライスドナー部位である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

スプライスドナー部位が、配列番号 7 に示されるアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子のイントロン 6 の 5' 末端である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

ヌクレオ塩基対改変が、配列番号 7 に示されるアンジオポエチン様タンパク質 3 をコードする遺伝子のヌクレオチド 1 1 7 2 2 である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

ヌクレオ塩基対改変が、配列番号 7 6 に記載のヌクレオチド配列のヌクレオチド 1 2 における、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

スペーサー配列が、

(a) G C C A A U G G C C U C C U U C A G U U (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 2 8 7 のヌクレオチド 1 ~ 2 0)、

(b) G G C C U C C U U C A G U U G G G A C A (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 2 8 5 のヌクレオチド 1 ~ 2 0)、または

(c) A A G A U A C C U G A A U A A C C C U C (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 5 9 のヌクレオチド 1 ~ 2 0)、

に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するヌクレオチド塩基配列を含み、

1) 大文字の A、U、G、および C はそれぞれアデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し；2) 小文字の a、u、g、および c はそれぞれ 2' - O - メチル改変アデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し、および 3) 小文字の s はホスホロチオエート (P S) 結合を表す、請求項 1、2、および 4 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組成物

【請求項 4 7】

プロトスペーサーが、

(a) G C C A A T G G C C T C C T T C A G T T (配列番号 1 0 9)、

(b) G G C C T C C T T C A G T T G G G A C A (配列番号 1 0 7)、または

(c) A A G A T A C C T G A A T A A C C C T C (配列番号 1 5)

に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有し、

大文字の A、T、G、および C はそれぞれアデノシン、チミン、グアノシン、およびシチジンを表す、請求項 1 ~ 3、および 5 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 48】

静脈内注入のために製剤化されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 49】

投与が静脈内注入による、請求項 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 50】

mRNA が配列番号 2148、2153 または 2192 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する、請求項 1、12、および 25 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 51】

mRNA が配列番号 2148、2153 または 2192 のコーディング配列に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する、請求項 1、12、および 25 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 52】

スパーサー配列が、プロトスパーサーのヌクレオチド塩基配列の少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 23、または少なくとも 24 のヌクレオチド塩基を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 53】

プロトスパーサーが、NGG プロトスパーサー隣接モチーフ (PAM) に隣接し、N がアデニン、チミン、グアニン、またはシトシンであり、G がグアニンである、請求項 1 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 54】

対象が、ホモ接合性家族性高コレステロール血症を有する、請求項 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 55】

(i) (a) プログラム可能な DNA 結合ドメインおよびデアミナーゼを含む塩基エディタータンパク質をコードし、配列番号 2148、2153 または 2192 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列を含む mRNA ; および

30

(ii) スパーサー配列および tracr 配列を含むガイドポリヌクレオチドを含み、

a) スパーサー配列が、

(a) GCCA AUGGCCUCCUUCAGUU (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 287 のヌクレオチド 1 ~ 20)、

(b) GGCCUCCUUCAGUUGGGACA (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 285 のヌクレオチド 1 ~ 20)、または

(c) AAGAUAACCGAUAACCCUC (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 59 のヌクレオチド 1 ~ 20)、

からなる群から選択されるヌクレオチド塩基配列を含み、

40

大文字の A、G、および C がそれぞれアデニン、グアニン、およびシトシンを表し、大文字の U がウラシルまたはチミンを表し、および

b) tracr 配列が、

(a) gUUUUAGagcuagaaauagcaagUUaAaAuAag
gCUaGUCCGUAUucAAcuuGaaaaagUGgcaaccgAGUCgg
ugcusususu (配列番号 57)、

(b) gUUUUAGagcuagaaauagcaagUUaAaAuAag
gcuagUCCGUAUucAAcuugaaaaagUGgcaaccgagucgg
ugcusususu (配列番号 2249) または

(c) gUUUUAGagcuagaaauagcaagUUaAaAuAag

50

g c u a G U c c G U U A u c A A c u u G a a a a a g u g G c a c c c g a g u c g g
u g c u s u s u s u (配列番号 3 1 6 4)

からなる群から選択される化学的に修飾された配列を含み、

1) 大文字の A、U、G、および C はそれぞれアデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し; 2) 小文字の a、u、g、および c はそれぞれ 2' - O - メチル改変アデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し、および 3) 小文字の s はホスホロチオエート (P S) 結合を表す、組成物。

【請求項 5 6】

(i) m R N A であって

a) 5' 非翻訳領域、

b) アデノシンデアミナーゼおよびシチジンデアミナーゼからなる群から選択されるタンパク質を含むデアミナーゼをコードする第 1 の領域、

c) C a s 9、C a s X、C a s Y、C a s 1 2 a (C p f 1)、C a s 1 2 b、C 2 c 1、C 2 c 2、C 2 C 3、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ (Z F N)、転写アクチベーター様エフェクターヌクレアーゼ (T A L E N)、および A r g o n a u t e からなる群から選択されるプログラム可能な DNA 結合ドメインをコードする第 2 の領域、

d) 核局在化配列をコードする第 3 の領域、および

e) 3' 非翻訳領域

を含む、前記 m R N A、および

(i i) スペース配列および t r a c r 配列を含むガイドポリヌクレオチド

を含み、

a) スペース配列が、

(a) G C C A A U G G C C U C C U U C A G U U (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 2 8 7 のヌクレオチド 1 ~ 2 0)、

(b) G G C C U C C U U C A G U U G G G A C A (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 2 8 5 のヌクレオチド 1 ~ 2 0)、または

(c) A A G A U A C C U G A A U A A C C C U C (化学的に改変されたヌクレオチドを含まない配列番号 5 9 のヌクレオチド 1 ~ 2 0)、

からなる群から選択されるヌクレオチド塩基配列を含み、

大文字の A、G、および C がそれぞれアデニン、グアニン、およびシトシンを表し、大文字の U がウラシルまたはチミンを表し、

b) t r a c r 配列が、

(d) g U U U U A G a g c u a G a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g C U a G U C c G U U A u c A A c u u G a a a a a g u g G g c a c c c g A g U C g g
u g c u s u s u s u (配列番号 5 7)、

(e) g U U U U A G a g c u a g a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g c u a G U c c G U U A u c A A c u u g a a a a a g u g G c a c c c g a g u c g g
u g c u s u s u s u (配列番号 2 2 4 9) または

(f) g U U U U A G a g c u a G a a a u a g c a a G U U a A a A u A a g
g c u a G U c c G U U A u c A A c u u G a a a a a g u g G c a c c c g a g u c g g
u g c u s u s u s u (配列番号 3 1 6 4)

からなる群から選択される化学的に修飾された配列を含み、

1) 大文字の A、U、G、および C はそれぞれアデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し; 2) 小文字の a、u、g、および c はそれぞれ 2' - O - メチル改変アデノシン、ウリジン、グアノシン、およびシチジンを表し、および 3) 小文字の s はホスホロチオエート (P S) 結合を表す、組成物。

【請求項 5 7】

(1) デアミナーゼが、配列番号 2 1 4 0 に対して少なくとも 9 0 % または少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、(2) デアミナーゼをコードする第 1 の領域が、配列番号 2 1 3 9、2 1 6 2、2 1 6 9、および 2 1 7 5 からなる群から選択

10

20

30

40

50

されるヌクレオチド配列に対して少なくとも 90 % または少なくとも 95 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 56 に記載の組成物。

【請求項 58】

(1) プログラム可能な DNA 結合ドメインが、配列番号 40、2152、2156、および 2160 からなる群から選択される配列を含み、または (2) プログラム可能な DNA 結合ドメインをコードする第 2 の領域が、配列番号 2142、2151、2155、2159、2164、2171、および 2177 からなる群から選択される配列を含む、請求項 56 または 57 に記載の組成物。

【請求項 59】

核局在化配列が、配列番号 27、28、および 2146 からなる群から選択されるアミノ酸に対して少なくとも 90 % または少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、または

第 3 の領域が、配列番号 2145、2167、2173、および 2179 からなる群から選択されるヌクレオチド配列に対して少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または少なくとも 100 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 56 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 60】

5' 非翻訳領域が、配列番号 2138 に対して少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または少なくとも 100 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 56 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 61】

5' 非翻訳領域が、5' 末端に AGGA のヌクレオチド配列を含み、A および G は、アデノシンおよびグアノシンをそれぞれ表す、請求項 56 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 62】

3' 非翻訳領域が、配列番号 2147 に対して少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または少なくとも 100 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む、請求項 56 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 63】

3' 非翻訳領域が、3' 末端に u¹ Cu¹ AGA のヌクレオチド配列を含み、u¹ がメチルシュードウリジンであり、大文字の A、G および C は、アデノシン、グアノシンおよびシチジンをそれぞれ表す、請求項 56 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 64】

デアミナーゼをコードする mRNA の第 1 の領域の GC % 含量が少なくとも 60 % であり、

プログラム可能な DNA 結合ドメインをコードする第 2 の領域の GC % 含量が少なくとも 45 % であり、および

mRNA の GC % 含量が少なくとも 47 % である、請求項 56 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

30

40