

【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1部門第1区分

【発行日】令和1年9月12日(2019.9.12)

【公表番号】特表2018-522595(P2018-522595A)

【公表日】平成30年8月16日(2018.8.16)

【年通号数】公開・登録公報2018-031

【出願番号】特願2018-526302(P2018-526302)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/53	(2006.01)
C 1 2 N	9/02	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 1 2 Q	1/26	(2006.01)
C 1 2 Q	1/6897	(2018.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/36	(2006.01)
A 6 1 P	25/32	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 K	38/45	(2006.01)
A 6 1 K	31/277	(2006.01)
A 6 1 K	31/122	(2006.01)
A 6 1 K	31/12	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/53	
C 1 2 N	9/02	Z N A
C 1 2 N	15/63	
C 1 2 N	15/85	
C 1 2 Q	1/26	
C 1 2 Q	1/6897	
C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	

A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/02      1 0 4
A 6 1 P	25/00      1 0 1
A 6 1 K	35/76
A 6 1 K	35/12
A 6 1 P	43/00      1 2 1
A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	43/00      1 1 1
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/198
A 6 1 K	38/45
A 6 1 K	31/277
A 6 1 K	31/122
A 6 1 K	31/12

**【手続補正書】****【提出日】**令和1年8月1日(2019.8.1)**【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**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**発現の際に、

i) チロシンヒドロキシラーゼ (T H ; E C 1 . 1 4 . 1 6 . 2 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体、及び

ii) G T P - シクロヒドロラーゼ 1 (G C H 1 ; E C 3 . 5 . 4 . 1 6 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体、及び

iii) 6 - ピルボイルテトラヒドロプロテリンシンターゼ (P T P S , E C 4 . 2 . 3 . 1 2 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体をコードする、

トリリストロン性発現系を含む、発現系であって、ベクター、場合によりウイルスベクター又はプラスミドである、発現系。**【請求項2】**

i) 及び ii) をコードするポリヌクレオチド配列間のリンクマーク、並びに、iii) 及び iii) をコードするポリヌクレオチド配列間のリンクマークをさらに含み、場合により、前記リンクマークが内部リボソーム進入部位 (I R E S ) である、

請求項1に記載の発現系。

**【請求項3】**

i) 発現の際に、G T P - シクロヒドロラーゼ 1 (G C H 1 ; E C 3 . 5 . 4 . 1 6 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体をコードし、プロモーターに動作可能に結合された、ポリヌクレオチド、及び

ii) 発現の際に、6 - ピルボイルテトラヒドロプロテリンシンターゼ (P T P S , E C 4

. 2 . 3 . 1 2 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体をコードし、プロモーターに動作可能に結合された、ポリヌクレオチド、及び

iii) 発現の際に、チロシンヒドロキシラーゼ ( T H ; E C 1 . 1 4 . 1 6 . 2 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体をコードし、プロモーターに動作可能に結合された、ポリヌクレオチド、

並びに、

少なくとも1つの内部リボソーム進入部位を含む、

請求項1または2に記載の発現系。

【請求項4】

ポリヌクレオチドi)、ii)及びiii)が同一のプロモーターに動作可能に結合している、  
請求項3に記載の発現系。

【請求項5】

発現の際に、G T P - シクロヒドロラーゼ1 ( G C H 1 ; E C 3 . 5 . 4 . 1 6 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体をコードする、第一のポリヌクレオチドであって、前記ポリヌクレオチドは、第一のプロモーターに動作可能に結合され、前記生物活性がG C H 1 の酵素活性である、第一のポリヌクレオチド、及び

発現の際に、チロシンヒドロキシラーゼ ( T H ; E C 1 . 1 4 . 1 6 . 2 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体をコードする、第二のポリヌクレオチドであって、前記ポリヌクレオチドは、第二のプロモーターに動作可能に結合され、前記生物活性がT H の酵素活性である、第二のポリヌクレオチド、及び

発現の際に、6 - ピルボイルテトラヒドロブテリンシンターゼ ( P T P S , E C 4 . 2 . 3 . 1 2 ) ポリペプチド又はその生物活性断片若しくは変異体をコードする、第三のポリヌクレオチドであって、前記ポリヌクレオチドは、第三のプロモーターに動作可能に結合され、前記生物活性がP T P S の酵素活性である、第三のポリヌクレオチド、  
を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の発現系。

【請求項6】

前記G T P - シクロヒドロラーゼ1 ( G C H 1 ) ポリペプチドが、配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも70%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも75%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも80%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも85%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも90%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも95%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも96%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも97%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも98%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも99%同一であり、より好ましくは配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5及び配列番号：6からなる群から選択されるポリペプチドと100%同一である、及び/又は

前記チロシンヒドロキシラーゼ(TH)ポリペプチドが、配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13及び配列番号：14からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも70%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも75%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも80%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも85%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも90%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも95%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも96%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも97%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも98%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと少なくとも99%同一であり、より好ましくは配列番号：40、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16及び配列番号：17からなる群から選択されるポリペプチドと100%同一である、及び/又は

前記6-ピルボイルテトラヒドロブテリンシンターゼ(PTPS)が、配列番号：41と少なくとも70%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも75%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも80%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも85%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも90%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも95%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも96%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも97%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも98%同一であり、より好ましくは配列番号：41と少なくとも99%同一であり、より好ましくは配列番号：41と100%同一である、

請求項1～5のいずれか1項に記載の発現系。

#### 【請求項7】

前記生物活性断片が、チロシンヒドロキシラーゼの触媒ドメイン(配列番号：12)及び/又は(配列番号：40)である、及び/又は

前記生物活性変異体が、突然変異したチロシンヒドロキシラーゼポリペプチドであり、配列番号：7の残基S19、S31、S40又はS404のうちの1つ又は複数が、別のアミノ酸残基に改変されている、請求項1～6のいずれか1項に記載の発現系。

【請求項8】

GTP-シクロヒドロラーゼ1(GCH1)ポリペプチド、又はそれらの生物活性断片若しくは変異体をコードする前記第一のヌクレオチド配列が、配列番号：20の配列を含み、あるいは、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)ポリペプチド、又はそれらの生物活性断片若しくは変異体をコードする前記第二のヌクレオチド配列が、配列番号：23、24、25、26及び27からなる群から選択される配列を含み、及び/あるいは、前記ポリヌクレオチドが第一、第二及び第三のプロモーターに動作可能に結合する際、発現系が、異なる又は同一のプロモーター配列である第一、第二及び第三のプロモーターを含み、及び/あるいは、場合により、前記発現系が、Tet-On、Tet-Off、Mo-MLV-LTR、MX1、プログステロン、RU486及び/又はラパマイシン誘導性プロモーターからなる群から選択される誘導性プロモーターを含み、場合により、前記プロモーターの発現パターンが全身投与可能な薬剤によって調節される。

請求項1～7のいずれか1項に記載の発現系。

【請求項9】

前記発現系が、裸のプラスミドDNAであるか、アデノ随伴ベクター(AAV)、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター及びレトロウイルスベクターからなる群から選択されるウイルスベクターであって、場合により前記AAVベクターが自己相補性AAV(scAAV)ベクターであり、場合により前記チロシンヒドロキシラーゼをコードするヌクレオチド配列が自己相補性配列である、請求項1から8のいずれか一項に記載の発現系。

【請求項10】

一つ若しくは複数のポリアデニル化配列又はSV40ポリアデニル化配列をさらに含む、並びに/あるいは、転写後調節エレメントをさらに含み、場合により、前記転写後調節エレメントが、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント(WPRE)であり、並びに/あるいは、前記TH及び/又はGCH-1及び/又はPTPS転写産物の5'末端に動作可能に結合されたイントロンをさらに含み、発現の際に、第四のポリヌクレオチドが小胞モノアミントランスポーター(VMAT)などの輸送タンパク質をコードする、請求項1～9のいずれか1項に記載の発現系。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の発現系により形質導入又はトランスフェクトされる単離された宿主細胞であって、場合により幹細胞である、宿主細胞。

【請求項12】

請求項1～10のいずれか1項に記載の発現系又は請求項11に記載の宿主細胞及び場合により薬学的に許容可能な塩、担体又はアジュvantを含む医薬組成物。

【請求項13】

医療使用のための、請求項1～12のいずれか1項に記載の発現系、宿主細胞、又は医薬組成物。

【請求項14】

パーキンソン病(PD)、L-DOPA誘発性ジスキネジア(LID)を含むジスキネジア、DOPA反応性ジストニア、ADHD、統合失調症、うつ病、血管性パーキンソン症候群、本態性振戦、慢性ストレス、遺伝子性ドバミン受容体異常、慢性オピオイド、コカイン、アルコール又はマリファナ使用、副腎不全、高血圧、低血圧、ノルアドレナリン欠乏、心的外傷後ストレス障害、病的ギャンブル障害、認知症、レビー小体型認知症及び遺伝性チロシンヒドロキシラーゼ欠乏、例えば多系統萎縮症などの状態を含む異型性パーキンソン病、進行性核上性麻痺、血管性若しくは動脈硬化性パーキンソン病、薬物誘導性パーキンソン症候群及びGTPシクロヒドロラーゼ1欠乏並びに/又はドバミン欠乏による任意のジストニア性疾病からなる群から選択される疾患の処置方法における使用のため

の、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の発現系、宿主細胞、又は医薬組成物。

【請求項 15】

パーキンソン病（PD）又は L - ドーパ処置に応答性である関連症状の処置において使用するための、である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の発現系、宿主細胞、又は医薬組成物。