

【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 6 月 20 日 (2019.6.20)

【公表番号】特表 2018-523978 (P2018-523978A)

【公表日】平成 30 年 8 月 30 日 (2018.8.30)

【年通号数】公開・登録公報 2018-033

【出願番号】特願 2017-564379 (P2017-564379)

【国際特許分類】

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

A 6 1 K 35/74 (2015.01)

A 6 1 K 35/741 (2015.01)

A 6 1 K 35/742 (2015.01)

A 6 1 K 35/744 (2015.01)

A 6 1 K 35/745 (2015.01)

A 6 1 P 7/08 (2006.01)

C 1 2 N 9/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 1/21 Z N A

A 6 1 K 35/74 A

A 6 1 K 35/741

A 6 1 K 35/742

A 6 1 K 35/744

A 6 1 K 35/745

A 6 1 P 7/08

C 1 2 N 9/10

C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 5 月 17 日 (2019.5.17)

【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】

アルギニンレギュロンを含む遺伝子操作細菌であって、前記細菌が、同じ条件下の同じ細菌亜型の野生型 N - アセチルグルタミン酸シンターゼと比較して低いアルギニンフィードバック阻害を有する機能性 N - アセチルグルタミン酸シンターゼをコードする遺伝子を含み、前記細菌が、機能性 A r g R を欠くように遺伝子操作されており、前記細菌が、短鎖脂肪酸を産生することができる生合成経路をコードする遺伝子カセットを含む、遺伝子操作細菌。

【請求項 2】

アルギニンフィードバック抵抗性 N - アセチルグルタミン酸シンターゼをコードする前記遺伝子が、外因性環境条件により誘導されるプロモーターに作動可能に連結している、及び / 又は、短鎖脂肪酸を産生することができる生合成経路をコードする前記遺伝子カセットが、外因性環境条件により誘導されるプロモーターに作動可能に連結している、請求項 1 に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 3】

前記低いアルギニンフィードバック阻害を有する機能性 N - アセチルグルタミン酸シンターゼをコードする遺伝子に作動可能に連結したプロモーターと、短鎖脂肪酸を産生することができる生合成経路をコードする前記遺伝子カセットに作動可能に連結したプロモーターが、同じプロモーターの別個のコピーである、請求項 2 に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 4】

短鎖脂肪酸を産生することができる生合成経路をコードする前記遺伝子カセットが、前記低いアルギニンフィードバック阻害を有する機能性 N - アセチルグルタミン酸シンターゼをコードする遺伝子に作動可能に連結したプロモーターと異なるプロモーターに作動可能に連結している、請求項 2 に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 5】

前記低いアルギニンフィードバック阻害を有する機能性 N - アセチルグルタミン酸シンターゼをコードする遺伝子に作動可能に連結したプロモーターが、

(a) 哺乳動物の小腸に見いだされる外因性環境条件により誘導される；

(b) 低酸素または嫌気的条件下で誘導される；又は

(c) 肝損傷を示す 1 つもしくは複数の分子または代謝物により誘導される、

請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 6】

短鎖脂肪酸を産生することができる生合成経路をコードする前記遺伝子カセットに作動可能に連結したプロモーターが、

(a) 哺乳動物の小腸に見いだされる外因性環境条件により誘導される；

(b) 低酸素または嫌気的条件下で誘導される；

(c) 肝損傷を示す 1 つもしくは複数の分子または代謝物により誘導される；

(d) 活性窒素種の存在により誘導される；

(e) 活性酸素種の存在により誘導される；又は

(f) 哺乳動物消化管に天然で存在しない環境因子により誘導される、

請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 7】

前記低いアルギニンフィードバック阻害を有する機能性 N - アセチルグルタミン酸シンターゼをコードする遺伝子及び / 又は短鎖脂肪酸を産生することができる生合成経路をコードする前記遺伝子カセットが、細菌における染色体上又は細菌におけるプラスミド上に存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 8】

対応する野生型細菌に通常存在する機能性 *argR* 遺伝子の各コピーが、1 つもしくは複数のヌクレオチドの欠失、挿入または置換により、独立に欠失したまたは不活性にされている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 9】

前記短鎖脂肪酸が、酪酸又はプロピオン酸である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 10】

リファキシミンに対する耐性を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の遺伝子操作細菌。

【請求項 11】

前記細菌が、バクテロイデス属、ビフィドバクテリウム属、クロストリジウム属、大腸菌、乳酸桿菌属および乳酸球菌属からなる群から選択されるプロバイオティク細菌である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の細菌。

【請求項 12】

前記細菌が、大腸菌ニッスルである、請求項 11 に記載の細菌。

【請求項 13】

前記細菌は、

(a) 細菌が、哺乳動物消化管内に存在する場合、補足される遺伝子における栄養要求体である；及び／又は

(b) ジアミノピメリン酸またはチミン生合成経路における酵素における栄養要求体である、

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の細菌。

【請求項 1 4】

前記細菌は、細菌に対して有毒な物質をコードする追加の遺伝子を有するようにさらに操作され、前記追加の遺伝子が、哺乳動物消化管に天然で存在しない環境因子により直接的または間接的に誘導されるプロモーターの制御下にある、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の細菌。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の細菌および薬学的に許容される担体を含む、薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 6】

高アンモニア血症を低減するまたは高アンモニア血症に関連する疾患を治療する方法における使用のための、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

(a) 前記疾患が、尿素回路異常症である；

(b) 前記疾患が、アルギニノコハク酸尿症、アルギナーゼ欠損症、カルバモイルリン酸シンテターゼ欠損症、シトルリン血症、N - アセチルグルタミン酸シンテターゼ欠損症またはオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症である；

(c) 前記疾患が、肝臓障害；有機酸障害；イソ吉草酸尿症；3 - メチルクロトニルグリシン尿症；メチルマロン酸尿症；プロピオン酸尿症；脂肪酸酸化欠損；カルニチン回路欠損症；カルニチン欠損症； - 酸化欠損症；リシン尿性タンパク不耐症；ピロリン - 5 - カルボン酸シンテターゼ欠損症；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；オルニチンアミノトランスフェラーゼ欠損症；炭酸脱水酵素欠損症；高インスリン症 - 高アンモニア血症症候群；ミトコンドリア障害；パルプロ酸療法；アスパラギナーゼ療法；完全腸管外栄養；グリシン含有溶液を用いた膀胱鏡検査；肺／骨髓移植後；門脈体静脈短絡；尿路感染症；尿管拡張；多発性骨髄腫；化学療法；感染；神経因性膀胱；または腸内細菌過剰増殖である；又は

(d) 前記疾患が、肝性脳症、急性肝不全または慢性肝不全である、

請求項 1 6 に記載の使用のための組成物。