

【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】平成17年3月10日(2005.3.10)

【公表番号】特表2001-504344(P2001-504344A)

【公表日】平成13年4月3日(2001.4.3)

【出願番号】特願平10-523257

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 31/12

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 31/12

【誤訳訂正書】

【提出日】平成16年6月18日(2004.6.18)

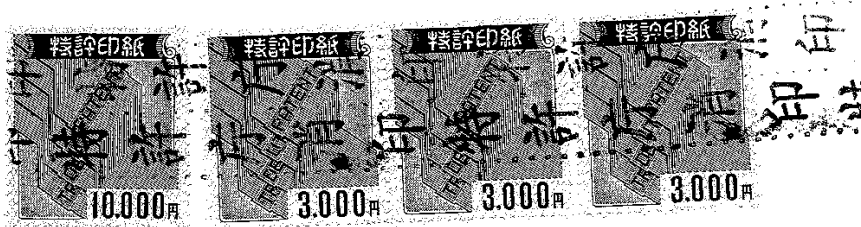
【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】補正の内容のとおり

【訂正方法】変更

【訂正の内容】



誤 訳 訂 正 書

(19,000 円)

平成16年6月18日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第523257号

2. 特許出願人

名 称 イ・デ・エム・イミュノージェネ・モレキュル

3. 代 理 人

住 所 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-22-12 SVAX TSビル

氏 名 弁理士(7866) 津 国 肇

電話(3502)7212



4. 訂正の対象

明細書および請求の範囲

5. 訂正の内容

I. 請求の範囲の欄

別紙のとおり補正を行う。

II. 明細書の欄

- (1) 明細書7頁22～23行の「同じ置換されていないポリマー性結合体」を「置換されていない同じポリマー性結合体」と訂正する。
- (2) 同10頁26～27行の「同じ置換されていないポリマー性結合体」を「置換されていない同じポリマー性結合体」と訂正する。
- (3) 同12頁12行の「同じ置換されていないポリマー性結合体」を「置換されていない同じポリマー性結合体」と訂正する。
- (4) 同12頁18行の「同じ置換されていないポリマー性結合体」を「置換されていない同じポリマー性結合体」と訂正する。
- (5) 同17頁3～4行の「イミダゾール核を有する残基、および任意の遊離の NH_3^+ 官能基」を「イミダゾール核および場合により遊離の NH_3^+ 官能基を有する残基」と訂正する。
- (6) 同17頁下から18行の「任意の」を「場合による」と訂正する。
- (7) 同19頁8行の「触覚が3つの」を「三本鎖」と訂正する。
- (8) 同19頁11行の「b. 触覚が4つの」を「b. 四本鎖」と訂正する。
- (9) 同24頁10～11行の「同じ置換されていないポリマー性結合体」を「置換されていない同じポリマー性結合体」と訂正する。
- (10) 同27頁25～26行の「4本 (tetra) の触角」を「4本 (tetra) 鎖」と訂正する。
- (11) 同29頁10行の「4本 (tetra) の触角」を「4本 (tetra) 鎖」と訂正する。
- (12) 同30頁6～7行の「4本 (tetra) の触角」を「4本 (tetra) 鎖」と訂正する。
- (13) 同32頁3行の「4本 (tetra) の触角」を「4本 (tetra) 鎖」と訂正

する。

(14) 同32頁27～28行の「4本(tetra)の触角」を「4本(tetra)鎖」と訂正する。

(15) 同33頁下から5～4行の「4本(tetra)の触角」を「4本(tetra)鎖」と訂正する。

(16) 同35頁2～3行の「4本(tetra)の触角」を「4本(tetra)鎖」と訂正する。

(17) 同36頁4行の「4本(tetra)の触角」を「4本(tetra)鎖」と訂正する。

(18) 同37頁8～9行の「4本(tetra)の触角」を「4本(tetra)鎖」と訂正する。

(19) 同39頁20行の「4本(tetra)の触角」を「4本(tetra)鎖」と訂正する。

(20) 同41頁2行の「4本(tetra)の触角」を「4本(tetra)鎖」と訂正する。

6. 訂正の理由等

I. 請求の範囲の欄

請求項1について

原文の51頁20行目記載の"the same unsubstituted polymeric conjugate"に基づき、誤訳訂正を行う。

請求項2について

原文の52頁28行目記載の"the same unsubstituted polymeric conjugate"に基づき、誤訳訂正を行う。

請求項3について

原文の54頁6行目および12行目記載の"the same unsubstituted polymeric conjugate"に基づき、誤訳訂正を行う。

請求項7について

原文の57頁4～6行目記載の"10% to 45% of the number of radicals R representing a residue carrying an imidazole nucleus and optionally a free

NH₃⁺ function, in particular a histidyl residue, it being possible..." に基づき、誤訳訂正を行う。

請求項 8 について

原文の 58 頁 17～18 行目記載の "10% to 45% of the number of radicals R representing a residue carrying an imidazole nucleus and optionally a free NH₃⁺ function, in particular a histidyl residue, it being possible..." に基づき、誤訳訂正を行う。

請求項 9 について

原文の 59 頁 10 行目記載の "triantennar lactosamine"、同頁 17 行目記載の "tetraantennar lactosamine"、および同頁 29 行目記載の "Lewis x sialyl:LECAM3/2" に基づき、誤訳訂正を行う。

請求項 12 について

原文の 63 頁 24 行目記載の "the same unsubstituted polymeric conjugate" に基づき、誤訳訂正を行う。

請求項 17 について

原文の 65 頁 20～22 行目記載の "as the active substance, at least one of the complexes according to any one of claims 1 to 11, or at least one of the conjugates according to one of claims 12 or 13" に基づき、誤訳訂正を行う。

II. 発明の詳細な説明の欄

(1) について、原文 6 頁 27 行記載の "the same unsubstituted polymeric conjugate" に基づき、誤訳訂正を行う。

(2) について、原文 9 頁 22 行目記載の "the same unsubstituted polymeric conjugate" に基づき、誤訳訂正を行う。

(3) について、原文 10 頁 32 行目記載の "the same unsubstituted polymeric conjugate" に基づき、誤訳訂正を行う。

(4) について、原文 11 頁 6 行目記載の "the same unsubstituted polymeric conjugate" に基づき、誤訳訂正を行う。

(5) について、原文 15 頁 18～20 行目記載の "10% to 45% of the number of

radicals R representing a residue carrying an imidazole nucleus and optionally a free NH_3^+ function, in particular a histidyl residue”に基づき、誤訳訂正を行う。

(6) について、原文 15 頁 31 行目記載の”optional”に基づき、誤訳訂正を行う。

(7) について、原文 17 行目記載の”triantennar lactosamine”に基づき、誤訳訂正を行う。

(8) について、原文 18 頁 4 行目記載の”tetraantennar lactosamine”に基づき、誤訳訂正を行う。

(9) について、原文 22 頁 31 行目記載の”the same unsubstituted polymeric conjugate”に基づき、誤訳訂正を行う。

(10) について、原文 26 頁 18 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(11) について、原文 27 頁 22 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(12) について、原文 28 頁 22 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(13) について、原文 30 頁 5 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(14) について、原文 31 頁 3 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(15) について、原文 31 頁 30 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(16) について、原文 32 頁 32 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(17) について、原文 33 頁 29 行目記載の”tetraantennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(18) について、原文 34 頁 28 行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(19) について、原文36頁27行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(20) について、原文37頁32行目記載の”tetra-antennar”に基づき誤訳訂正を行う。

(別紙)

請求の範囲

1. 少なくとも1つの（負に帯電した）核酸と少なくとも1つの正に帯電したポリマー性結合体との間の複合体であって、核酸とポリマー性結合体との間の結合は事実上静電的性質のものであり、ポリマー性結合体は遊離の NH_3^+ 官能基を有するモノマー単位から形成されたポリマーを含み：

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基が少なくとも10%、好都合には約15%～約45%、特に35%の割合で置換されており、この割合は例えば核磁気共鳴により、細胞膜、特にエンドサイトーシス小胞の膜および／または弱い酸性培地内のエンドソームの膜の脱安定化を引き起こす弱い酸性培地内でプロトン化され得る残基により決定され、

－上記の残基はまた以下の性質：

- ・それらは、それらを上記のポリマーに結合できるようにする官能基を有する、
 - ・それらは、細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルに関して反応性ではない、
 - ・それらは少なくとも1つの遊離の NH_3^+ 官能基を有し得る、
- を有し、

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基はまた、置換されていない同じポリマー性結合体について正の電荷の減少を引き起こし、複合体の解離の過程において核酸の塩析を容易にする非帯電残基によって置換されることも可能であり、

－上記の非帯電残基はまた、以下の性質：

- ・それらは少なくとも1つのヒドロキシル基を有する、
- ・それらは細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルに関して反応性ではない、

を有し、

－細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する分子は：

- ・上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基（例えば、リジンの $\epsilon\text{-NH}_3^+$ ）のいくつかの置換によるか、
- ・電荷の減少を引き起こす上記の非帯電残基（例えばグルコニル）のいくつかの上に、特に上記の非帯電残基のヒドロキシル基の上に、または、
- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、アセチルイミダゾール）のいくつかの上に、または、
- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、ヒスチジン）の任意の遊離の NH_3^+ 官能基の置換により、

場合により存在するが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数の少なくとも30%を構成する、複合体。

2. 少なくとも1つの（負に帯電した）核酸と少なくとも1つの正に帯電したポリマー性結合体との間の複合体であって、核酸とポリマー性結合体との間の結合は事実上静電的性質のものであり、ポリマー性結合体は遊離の NH_3^+ 官能基を有するモノマー単位から形成されたポリマーを含み：

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基が少なくとも10%、好都合には約15%～約45%、特に35%の割合で置換されており、この割合は例えば核磁気共鳴により、弱い酸性培地内で細胞膜、特にエンドサイトーシス小胞の膜および／またはエンドソームの膜の脱安定化を引き起こす弱い酸性培地内でプロトン化され得る残基により決定され、

－上記の残基はまた以下の性質：

- ・それらは、水性培地内での pK が8未満である塩基であり、その結果、カチオン性ポリマーに結合しているこれらの塩基の50%より多くの割合が $\text{pH} 7.4$ の中性培地ではプロトン化されない、
- ・それらは、それらを上記のポリマーに結合できるようにする官能基を有する、
- ・それらは、細胞膜レセプターによって認識される認識シグ

ナルに関して反応性ではない、

・それらは少なくとも1つの遊離の NH_3^+ 官能基を有し得る、
を有し、

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基はまた、置換されていない
同じポリマー性結合体について正の電荷の減少を引き起こし、複合体の解離の過
程において核酸の塩析を容易にする非帯電残基によって置換されることも可能で
あり、

－上記の非帯電残基はまた、以下の性質：

- ・それらは少なくとも1つのヒドロキシル基を有する、
- ・それらは細胞膜レセプターによって認識される認識シグナル
に関して反応性ではない、

を有し、

－細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する分子
は：

- ・上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基（例えば、リジ
ンの $\epsilon\text{-NH}_3^+$ ）のいくつかの置換によるか、
- ・電荷の減少を引き起こす上記の非帯電性の残基（例えばグ
ルコニル）のいくつかの上に、特に電荷の減少を引き起こす
上記の非帯電残基のヒドロキシル基の上に、または、
- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、アセ
チルイミダゾール）のいくつかの上に、または、
- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、ヒス
チジン）の任意の遊離の NH_3^+ 官能基の置換により、

場合により存在するが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー
性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数の少なくとも30%を構成する、
複合体。

3. 少なくとも1つの（負に帯電した）核酸と少なくとも1つの正に帯電したポ
リマー性結合体との複合体であって、核酸とポリマー性結合体との間の結合は事
実上静電的性質のものであり、ポリマー性結合体は遊離の NH_3^+ 官能基を有する

モノマー単位から形成されたポリマーを含み：

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基が少なくとも10%、好都合には約15%～約45%、特に35%の割合で置換されており、この割合は例えば核磁気共鳴により、弱い酸性培地内で細胞膜、特にエンドサイトーシス小胞の膜の脱安定化を引き起こす弱い酸性培地内でプロトン化され得る残基により決定され、

－上記の残基はまた以下の性質：

- ・それらはイミダゾール核を有する化合物のファミリーに属する、
- ・それらはキノリンのファミリーに属する、
- ・それらはプテリンのファミリーに属する、
- ・それらはピリジンのファミリーに属する、
- ・上記の残基は、それらが上記のポリマーに結合するのを可能にする官能基を有する、
- ・それらは少なくとも1つの遊離の NH_3^+ 官能基を有し得る、
- ・それらは細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルに関して反応性ではない、

を有し

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基はまた、細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する少なくとも1つの分子によって、および／または置換されていない同じポリマー性結合体について正の電荷の減少を引き起こし、複合体の解離の過程において核酸の塩析を容易にする非帯電残基によって置換されることも可能であるが、ただし、上記の残基全ては少なくとも30%の遊離の NH_3^+ 官能基を含み、

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基はまた、細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する少なくとも1つの分子によって、および／または置換されていない同じポリマー性結合体について正の電荷の減少を引き起こし、複合体の解離により核酸の塩析を容易にする非帯電残基によって置換されることも可能であり、

—上記の非帯電残基はまた、以下の性質：

- ・それらは少なくとも1つのヒドロキシル基を有する、
- ・それらは細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルに関して反応性ではない、

を有し、

—細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する分子は：

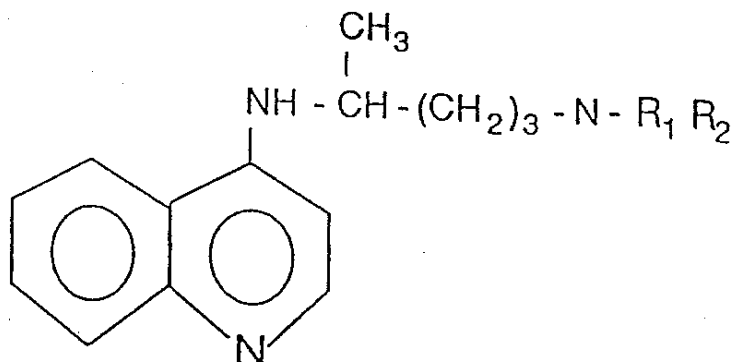
- ・上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基（例えば、リジンの $\epsilon\text{-NH}_3^+$ ）のいくつかの置換によるか、
- ・電荷の減少を引き起こす上記の非帯電残基（例えばグルコニル）のいくつかの上に、特に電荷の減少を引き起こす上記の非帯電残基のヒドロキシル基の上に、または、
- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、アセチルイミダゾール）のいくつかの上に、または、
- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、ヒスチジン）の任意の遊離の NH_3^+ 官能基の置換により、

場合により存在するが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数の少なくとも30%を構成する、複合体。

4. 弱い酸性培地内で細胞膜の脱安定化を引き起こす残基が、

—アルキルイミダゾール、ここで、アルキル基が、1～10個の、特に2～6個の炭素原子を含み、そしてイミダゾール核の窒素原子のうちただ1つのみが置換されている、

—または下式：



(式中、 R_1 はHを表し、 R_2 は $(CH_2)_n-CO_2-H$ を表し、 n は1～10まで変わる整数であり、好ましくは1～3の値を有する)のキノリンである、請求項1～3のいずれか1項記載の複合体。

5. 細胞膜の脱安定化を引き起こす残基が: ヒスチジン、4-カルボキシメチル-イミダゾール、3-(1-メチル-イミダゾール-4-イル)-アラニン、3-(3-メチル-イミダゾール-4-イル)-アラニン、2-カルボキシ-イミダゾール、ヒスタミン、3-(イミダゾール-4-イル)-L-乳酸、2-(1-メチル-イミダゾール-4-イル)エチルアミン、2-(3-メチル-イミダゾール-4-イル)エチルアミン、 β -アラニル-ヒスチジン-(カルノシン)、7-クロロ-4-(アミノ-1-メチルブチルアミノ)-キノリン、 N^4 -(7-クロロ-4-キノリニル)-1, 4-ペンタンジアミン、8-(4-アミノ-1-メチルブチルアミノ)-6-メトキシキノリン(プリマキン)、 N^4 -(6-メトキシ-8-キノリニル)-1, 4-ペンタンジアミン、キニン酸、キノリンカルボン酸、プテロイン酸、ニコチン酸、およびキノリン酸から選択され、

—上記の残基(例えばヒスチジン)の任意の遊離の NH_3^+ 官能基はまた、細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する分子によって置換することもできるが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数少なくとも30%を構成する、請求項1～3のいずれか1項記載の複合体。

6. 少なくとも1つの(負に帯電した)核酸と少なくとも1つの正に帯電したポリマー性結合体との間の請求項1～5のいずれか1項記載の複合体であって、核酸とポリマー性結合体との間の結合は事実上静電的性質のものであり、ポリマー

性結合体は遊離の NH_3^+ 官能基を有するモノマー単位から形成されるポリマー、特にリジンまたはオルニチン残基を有し、それらは：

－上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基は、少なくとも10%、好都合には約15%～約45%、特に35%の割合で、弱い酸性培地内で細胞膜の脱安定化を引き起こす残基によって置換されており、

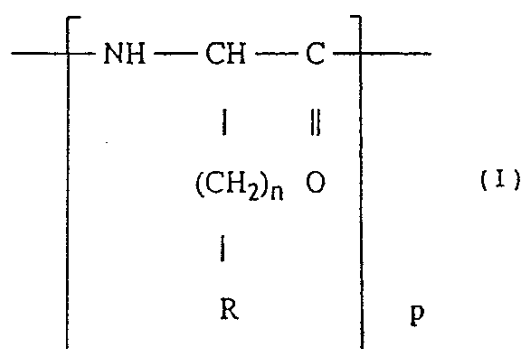
－上記の残基はまた、以下の性質：

- ・それらはイミダゾール核を有する、
- ・それらは少なくとも1つの遊離の NH_3^+ 官能基を有し得る、
- ・それらは認識シグナルについては反応性ではない、

を有し、

－上記のモノマー単位の残りの遊離の NH_3^+ 官能基はまた、細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する分子により、約1%～約60%程度まで置換され、この認識シグナルは5,000未満の分子量を有し、この認識シグナルは、約200単位のポリマー性結合体に対して1分子の量で、または約200単位のポリマー性結合体に対して約60分子の量で存在することが可能であるが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数少なくとも30%を構成する、複合体。

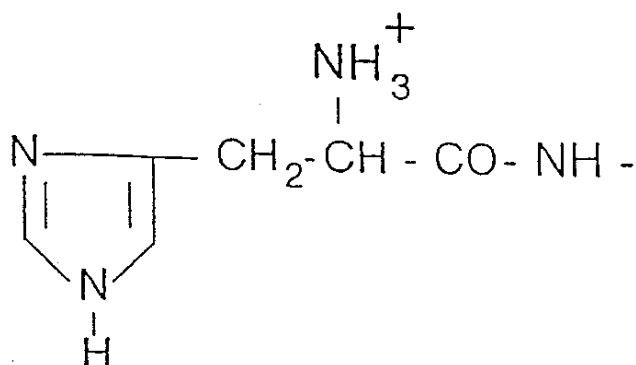
7. ポリマーが、下式 (I)



(式中、

- －pは15～900まで、好ましくは100～300まで変わる整数であり、
- －nは1～6まで変わる整数であり、好ましくは4の値を有し、
- －このポリマー性の基は基Rを有し、ここで：

・基Rの数の10%～45%はイミダゾール核および場合により遊離の NH_3^+ 官能基を有する残基、特にヒスチジル残基を表し、Rは下式：

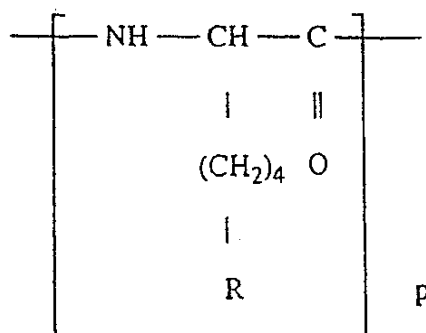


により表されることが可能であり、上記の残基の任意の遊離の NH_3^+ 官能基は認識シグナルを構成する分子によって置換されることも可能であり、

・基Rの数の10%～90%は遊離の ω -アミノ NH_3^+ を表し、場合により認識シグナルを構成する分子によって0～50%程度まで、特に、約200単位に対して0～60程度、好都合には1分子、または約200単位に対して2～100程度、好都合には50分子程度まで置換されており、および／または

・Rの0～45%程度が $\text{NH}-\text{CO}-(\text{CHOH})_m-\text{R}_1$ 基、特に、ジヒドロキシプロピオニルアミド、エリスロニルアミド、トレオニルアミド、リボニルアミド、アラビニルアミド、キシロニルアミド、リキソニルアミド、グルコニルアミド、ガラクトニルアミド、マンノニルアミド、グリコヘプトニルアミドまたはグリコオクトニルアミド基から構成されることも可能であり、mは2～15、好ましくは2～7の整数であり、 R_1 はHまたは1～15個の炭素原子を有するアルキル基、特に CH_3 を表し、これらの基は認識シグナルを構成する分子によって置換されることも可能であるが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数少なくとも30%を構成する)のポリマー性の基を含む、請求項1～3のいずれか1項記載の複合体。

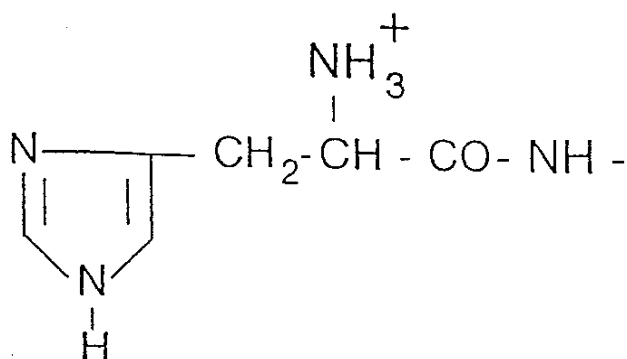
8. ポリマーが、下式(II)：



(式中：

— p は請求項 4 に示した意味を有し、

— 基 R の数の 10 % ~ 45 % は、イミダゾール核および場合により遊離の NH_3^+ 官能基を有する残基、特にヒスチジル残基を表し、R は下式：



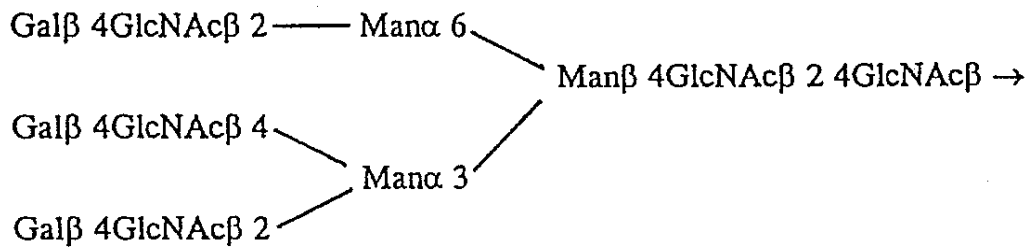
により表されることが可能であり、上記の残基の NH_3^+ 官能基は認識シグナルを構成する分子によって置換されることも可能であり、

— 基の残り、すなわち基 R の数の 30 % ~ 90 % は ω -アミノ NH_3^+ を表し、基 R の 0 ~ 45 % は細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する分子によって置換されることが可能であるが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数の少なくとも 30 % を構成する) のポリマー性の基を含む、請求項 4 記載の複合体。

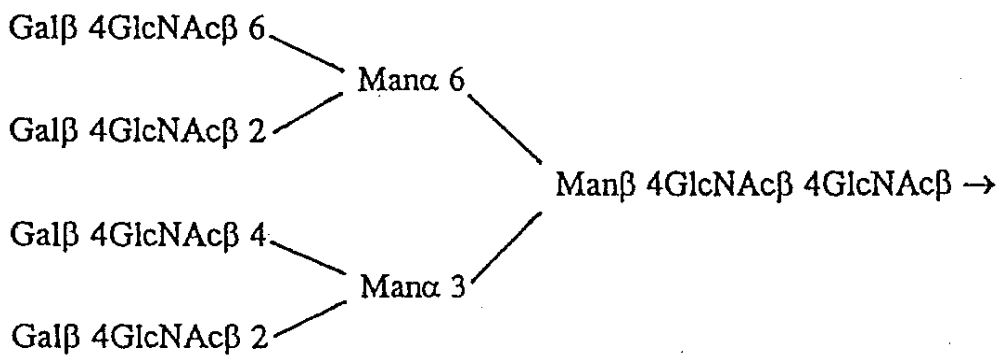
9. 認識シグナルが：

A) — 膜レクチンにより認識され、そして

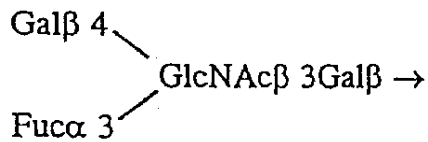
a. 三本鎖ラクトサミン型のアシアロオリゴシド：アシアロ糖タンパク質レセプター



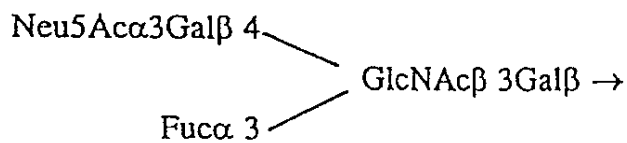
b. 四本鎖ラクトサミン型のアシアロオリゴシド：アシアロ糖タンパク質レセプター



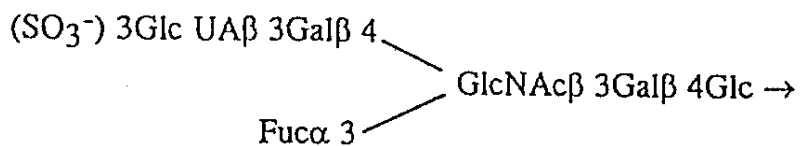
c. ルイス x : L E C A M 2 / 3



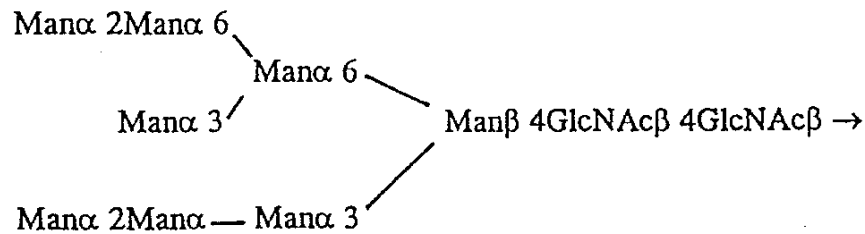
d. ルイス x シアリル : L E C A M 3 / 2



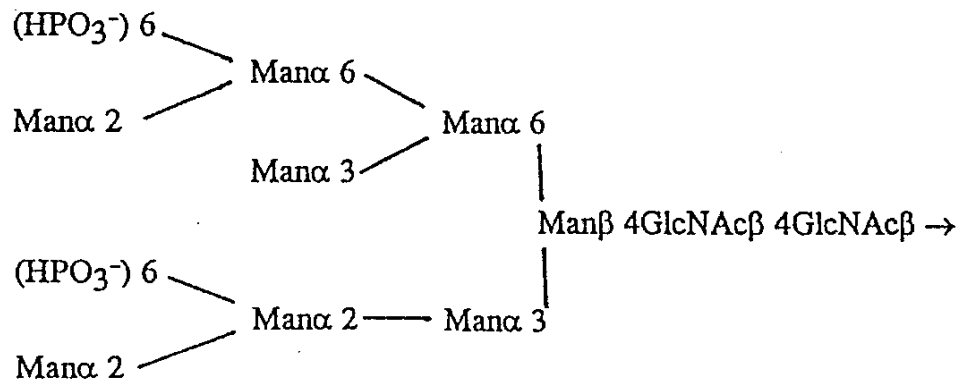
e. 硫酸化したルイス x 誘導体 (HNK 1) : L E C A M 1



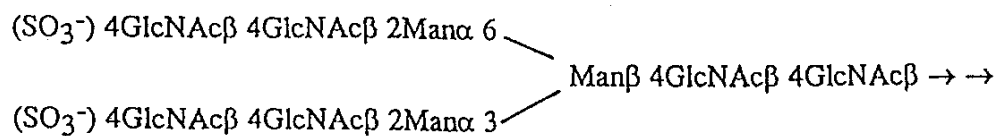
f. オリゴマンノシド：マンノースレセプター



g. リン酸化したオリゴマンノシド：マンノース 6-リン酸レセプター



h. 硫酸化したラクトサミン型のオリゴサッカライド：硫酸化 GalNAc 4レセプター



から選択される単純なまたは複雑なオシド (oside)

B) ペプチド

a) 抗炎症性ペプチドまたは血管壁のレセプターによって認識されるそれらの一定のフラグメント、例えば

—血管拡張性腸ポリペプチド (VIP)

HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN-NH₂

—心房性ナトリウム排泄増加ポリペプチド (ANP)

SLRRSSCFGRMDRIGASGLGCNSFRY

—リポコルチン

HDMNKVLDL

—ブラジキニン

R P P G F S P F R

b) インテグリンのリガンドペプチド、例えば、配列 R G D を含むペプチド、フィブロネクチンリガンド；

c) 走化性因子、例えば、ホルミルペプチドおよびそれらのアンタゴニスト；

F M L P、(N-ホルミル-M e t -L e u -P h e)；

d. ペプチドホルモン、例えば、

α -MSH：A c -S Y S M E H F R W G K P V -N H₂ および

それらのアンタゴニスト

C) 天然の代謝産物、例えば：

ービオチン、

ーカルニチン、

ーテトラヒドロ葉酸および葉酸、これらは適切なレセプターを有する一定の細胞に対する認識シグナルであると同時に細胞膜の脱安定化物質でもあり得る、

から選択されることを特徴とする、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の複合体。

10. 核酸が、

a) マーカー遺伝子、例えば

ールシフェラーゼを含む遺伝子、

ークラゲ *Aequorea victoria* のグリーンプロテイン、

ー β ガラクトシダーゼを含む遺伝子、

ークロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼを含む遺伝子、

ー抗生物質、例えば、ヒグロマイシン、ネオマイシンなどに対して耐性を与える遺伝子；

b) 治療目的を持つ遺伝子、例えば

ー低密度リポタンパク質レセプター（高コレステロール血症の場合には欠陥がある）、

ー凝固因子：第 VIII 因子および第 IX 因子、

ーフェニルアラニンヒドロキシラーゼ（フェニルケトン尿症）、

- －アデノシンデアミナーゼ（ADA免疫欠損）
- －リソソーム酵素、例えばゴシェ病の場合の β -グルコシダーゼ、
- －ジストロフィンおよびミニジストロフィン（筋障害）、
- －チロシンヒドロキシラーゼ（パーキンソン）、
- －ニューロン増殖因子（アルツハイマー）、
- －CFTR嚢胞性線維症膜貫通調節物質（嚢胞性線維症）、
- － α -1-アンチトリプシン、
- －サイトカイン類（インターロイキン、TNF腫瘍壊死因子）、
- －ヘルペス単純ウィルスのチミジンキナーゼ、
- －MHC（主要組織適合複合体）のタンパク質、特にHLA-B7、
- －シトシンデアミナーゼ、
- －センスおよびアンチセンスRNAをコードする遺伝子、
- －リボザイムをコードする遺伝子、

c) ワクチンを目的とした遺伝子

- －ウィルス抗原をコードする遺伝子（ワクチン接種）、例えば、インフルエンザウィルスの核タンパク質をコードする遺伝子

から選択され得ることを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項記載の複合体。

11. －ポリマー、特にポリリジンが、約15～約900、好ましくは200の重合度を有する、

－リジン単位の遊離の NH_3^+ 官能基が、35%の割合でヒスチジル残基により、そして場合により1～50残基のリジンに対して認識シグナルを構成する1つの分子（ここで、該シグナル分子はこの複合体が標的とする細胞のレセプターに関して少なくとも 10^5 l mol^{-1} の親和性を有する）により、あるいは場合により200残基のリジンに対して20～100分子の認識シグナル（ここで、該シグナル分子は該細胞のレセプターに関して 10^5 l mol^{-1} 未満の親和性を有する）により置換されている、

－核酸が約 10^6 ～約 10^8 、特に $3 \cdot 10^6$ ～ $30 \cdot 10^6$ の分子量を有する、

－モノマー単位の分子、特にリジン、1個当たりの核酸の塩基対の平均

数の間の比は、約 0.2～約 6、好ましくは約 0.4～約 0.6 である、請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の複合体。

12. 遊離の NH_3^+ 官能基を有する単位を含む正に帯電したポリマー性結合体であって：

—上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基が少なくとも 10%、好都合には約 15%～約 45%、特に 35% の割合で置換されており、この割合は例えば核磁気共鳴により、細胞膜、特に弱い酸性培地内のエンドサイトーシス小胞の膜の脱安定化を引き起こす残基により決定され、

—上記の残基はまた以下の性質：

- ・それらは、それらが上記のポリマーに結合できるようにする官能基を有する、
 - ・それらは、細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルに関して反応性ではない、
 - ・それらは少なくとも 1 つの遊離の NH_3^+ 官能基を有し得る、
- を有し、

—上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基はまた、置換されていない同じポリマー性結合体について正の電荷の減少を引き起こし、複合体の解離により核酸の塩析を容易にする非帯電残基によって置換されることも可能であり、

—上記の非帯電残基はまた、以下の性質：

- ・それらは少なくとも 1 つのヒドロキシル基を有する、
- ・それらは細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルに関して反応性ではない、
- ・上記の非帯電残基のヒドロキシル基は、細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する少なくとも 1 つの分子によって置換されることが可能である、

を有し、

—細胞膜レセプターによって認識される認識シグナルを構成する分子は：

- ・上記のモノマー単位の遊離の NH_3^+ 官能基（例えば、リジ

ンの $\varepsilon\text{-NH}_3^+$) のいくつかの置換によるか、

- ・電荷の減少を引き起こす上記の非帯電残基（例えばグルコニル）のいくつかの上に、特に電荷の減少を引き起こす上記の非帯電残基のヒドロキシル基の上に、または、

- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、アセチルイミダゾール）のいくつかの上に、または、

- ・細胞膜の脱安定化を引き起こす上記の残基（例えば、ヒスチジン）の任意の遊離の NH_3^+ 官能基の置換により、

場合により存在するが、ただし、全ての遊離の NH_3^+ 官能基は、上記のポリマー性結合体のポリマー性骨格のモノマー単位の数少なくとも 30% を構成する、ポリマー性結合体。

13. 請求項 12 記載の、および請求項 2 または 3 のいずれか 1 項に定義した、あるいは請求項 4 または 5 のいずれか 1 項記載の式のポリマー性の基を含む、ポリマー性結合体。

14. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項記載の複合体、あるいは請求項 12 または 13 のいずれか 1 項記載の結合体の、遺伝子、特に請求項 6 に定義したものを用いる細胞の *in vitro*、*ex vivo* または *in vivo* トランスフェクションのための使用。

15. 細胞が：

- －造血系統の細胞；

- －樹状細胞；

- －肝細胞；

- －骨格筋細胞；

- －皮膚細胞：

- ・繊維芽細胞、

- ・ケラチノサイト、

- ・樹状細胞、

- ・メラニン細胞；

- －血管壁の細胞；

- ・ 内皮、
- ・ 平滑筋、
- 気道の上皮細胞；
- 中枢神経系の細胞；
- 癌性細胞；
- 免疫系の細胞、例えば、リンパ球、マクロファージ、NK細胞など、

から選択されることを特徴とする、請求項 1 1 記載の複合体または結合体の使用。

1 6. *in vitro* または *ex vivo* トランスフェクションの方法であって、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項記載の複合体を、トランスフェクションされる細胞を含む培地に、以下：

- 培地から、細胞の細胞質への複合体の通過がある、
- 細胞の細胞質ゾルおよび／または核内で上記の複合体に含まれる核酸の塩析がある、
- トランスフェクションされた細胞内で核酸の転写および発現がある、
- トランスフェクションされた遺伝子に対応するタンパク質の発現がある

のような条件下で接触させることを特徴とする、方法。

1 7. 活性物質として、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項記載の複合体の少なくとも 1 つまたは請求項 1 2 または 1 3 のいずれか 1 項記載の結合体の少なくとも 1 つを、薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせて含むことを特徴とする、医薬組成物。

1 8. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項記載の複合体または請求項 1 2 もしくは 1 3 のいずれか 1 項記載の結合体の、目的の医薬、例えば、先天的もしくは後天的代謝不全の治療用または腫瘍の治療用の医薬の調製、あるいはワクチン、例えばインフルエンザに対するワクチンの調製のための使用。

1 9. — 請求項 1 2 または 1 3 記載のポリマー性結合体、例えば、弱い酸性培地内で細胞膜の脱安定化を引き起こす残基によって置換されたポリリジン、このポリマー性結合体は場合により認識シグナルを有することができ、それは上記のポリマー性結合体に予め結合されているか結合されておらず、該認識シグナルは

標的化される細胞の官能基である、

－場合により、移入される少なくとも1つの遺伝子、および場合により上記の遺伝子の発現の調節のための系を含むプラスミド、

－上記のポリマー性結合体への認識シグナルの任意の結合を可能にする試薬、

－請求項1～11のいずれか1項記載の複合体、またはポリマー性結合体と移入される遺伝子との間の、またはポリマー性結合体と移入される遺伝子を含むプラスミドとの間の複合体の形成を可能にする試薬、

－上記の複合体による細胞のトランスフェクションを可能にする試薬を含むセットまたはキット。