

【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4年4月25日(2022.4.25)

【国際公開番号】WO2019/204514
 【公表番号】特表2021-520837(P2021-520837A)
 【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)
 【出願番号】特願2020-557945(P2020-557945)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12(2006.01)

10

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

A 6 1 P 27/02(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 7/01

20

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月15日(2022.4.15)

【手続補正1】

30

【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】

3'から5'の方向または5'から3'の方向のいずれかで機能的に連結された、

(a) イントロン19、23または24からなる群より選択される標的ABCA4イントロンに結合するように構成された結合ドメイン;

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

40

(c) 機能性ABCA4エキソンを含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと該標的ABCA4イントロンに隣接している内在性ABCA4エキソンとをトランススプライシングするように構成されており、それにより、該内在性ABCA4エキソンが該機能性ABCA4エキソンで置き換えられ、ABCA4における変異が修正される、

前記核酸トランススプライシング分子。

【請求項2】

結合ドメインが変異の3'側の標的ABCA4イントロンに結合し、該変異がABCA4エキソ

50

ン1～24またはイントロン1～24のうちのいずれか1つに存在している、請求項1記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項3】

標的ABCA4イントロンがイントロン19であり、変異がABCA4エキソン1～19またはイントロン1～19のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン1～19を含む、請求項2記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項4】

結合ドメインが、SEQ ID NO:25のヌクレオチド990～2,174のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン19に結合するように構成されている、請求項3記載の核酸トランススプライシング分子。

10

【請求項5】

コードドメインが機能性ABCA4エキソン1～23を含む、および/または結合ドメインが、SEQ ID NO:29のヌクレオチド80～570またはヌクレオチド720～1,081のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン23に結合するように構成されている、請求項4記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項6】

結合ドメインが、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド261～410のうちのいずれか1個もしくは複数個；

(b) SEQ ID NO:29のヌクレオチド801～950のうちのいずれか1個もしくは複数個；

または

(c) SEQ ID NO:29のヌクレオチド841～990のうちのいずれか1個もしくは複数個を含む結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成されている、

請求項5記載の核酸トランススプライシング分子。

20

【請求項7】

結合部位が、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド261～410のうちの6個またはそれより多く；

(b) SEQ ID NO:29のヌクレオチド801～950のうちの6個またはそれより多くのヌクレオチド；あるいは

(c) SEQ ID NO:29のヌクレオチド841～990のうちの6個またはそれより多くのヌクレオチド

を含む、

請求項6記載の核酸トランススプライシング分子。

30

【請求項8】

結合ドメインが、結合部位の前記6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、請求項7記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項9】

標的ABCA4イントロンがイントロン24であり、変異がABCA4エキソン1～24またはイントロン1～24のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン1～24を含む、請求項2記載の核酸トランススプライシング分子。

40

【請求項10】

結合ドメインが、SEQ ID NO:30のヌクレオチド600～1,250またはヌクレオチド1,490～2,660のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン24に結合するように構成されている、請求項9記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項11】

結合ドメインが変異の5'側の標的ABCA4イントロンに結合し、該変異がABCA4エキソン23～50またはイントロン22～49のうちのいずれか1つに存在している、請求項1記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項12】

(a)標的ABCA4イントロンがイントロン23であり、変異がABCA4エキソン24～50もし

50

くはイントロン23～49のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン24～50を含む、または

(b) 標的ABCA4イントロンがイントロン24であり、変異がABCA4エキソン25～50またはイントロン24～49のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン25～50を含む、

請求項11記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項13】

結合ドメインが、SEQ ID NO:29のヌクレオチド80～1,081のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン23に結合するように構成されている、請求項12記載の核酸トランススプライシング分子。

10

【請求項14】

結合ドメインが、SEQ ID NO:30のヌクレオチド1～250、ヌクレオチド360～610、ヌクレオチド750～1,110、ヌクレオチド300～2,100、またはヌクレオチド2,200～2,692のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン24に結合するように構成されている、請求項12記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項15】

5'から3'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド60～570、600～800または900～1,350のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメイン;

20

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン23～50を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン22とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン23～50が該機能性ABCA4エキソン23～50で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

【請求項16】

3'から5'の方向に機能的に連結された、

30

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1～510または880～1,350のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメイン;

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、

40

前記核酸トランススプライシング分子。

【請求項17】

結合部位が、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1041～1190のうちの6個もしくははそれより多く;

(b) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1171～1320のうちの6個もしくははそれより多く;

または

(c) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1201～1350のうちの6個もしくははそれより多くを含む、

請求項16記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項18】

50

結合部位が、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1041～1190のうちの8個もしくはそれより多く；

(b) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1171～1320のうちの8個もしくはそれより多く；

または

(c) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1201～1350のうちの8個もしくはそれより多く

を含む、

請求項17記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項19】

結合部位が、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1041～1190のうちの50個もしくはそれより多く； 10

(b) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1171～1320のうちの50個もしくはそれより多

く；または

(c) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1201～1350のうちの50個もしくはそれより多く

を含む、

請求項18記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項20】

結合ドメインが、結合部位の6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個
またはそれより多くの連続核酸残基を含む、請求項1～19のいずれか一項記載の核酸ト
ランススプライシング分子。

【請求項21】

結合ドメインが、結合部位の8個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である8個
またはそれより多くの連続核酸残基を含む、請求項20記載の核酸トランススプライシン
グ分子。

【請求項22】

結合ドメインが、結合部位の50個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である50
個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、請求項21記載の核酸トランススプライシ
ング分子。

【請求項23】

(i)結合ドメインが、100～200個のヌクレオチドの長さである、

(ii)コードドメインがcDNA配列である、

(iii)コードドメインが、天然に存在する配列を含む、

(iv)コードドメインがコドン最適化配列を含む、

(v)人工イントロンがスペーサー配列を含む、

(vi)核酸トランススプライシング分子が、3,000～4,000個のヌクレオチドの長さであ
る、

(vii)ABCA4遺伝子における変異がスターガルト病と関連している、

(viii)変異が光受容体細胞において発現されている、

請求項1～22のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子。

【請求項24】

(A)

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド261～410のうちの6個またはそれより多くを含む
結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成された結合ドメインであっ
て、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそ
れより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン；

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン；および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～23を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン24と
をトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキ

ソン1～23が該機能性ABCA4エキソン1～23で置き換えられる、

(B)

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド801～950のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～23を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン24とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～23が該機能性ABCA4エキソン1～23で置き換えられる、

(C)

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド841～990のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～23を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン24とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～23が該機能性ABCA4エキソン1～23で置き換えられる、

(D)

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1041～1190のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、

(E)

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1171～1320のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、あるいは

(F)

10

20

30

40

50

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1201～1350のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、

10

前記核酸トランススプライシング分子。

【請求項25】

請求項1～24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子をコードするDNA。

【請求項26】

請求項1～24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子をコードする、プロウイルスプラスミド。

【請求項27】

請求項1～24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子をコードする、アデノ随伴ウイルス(AAV)。

20

【請求項28】

光受容体細胞を優先的に標的とする、および/またはAAV5カプシドタンパク質、AAV8カプシドタンパク質、AAV8(b)カプシドタンパク質、もしくはAAV9カプシドタンパク質を含む、請求項27記載のAAV。

【請求項29】

請求項1～24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子、請求項25記載のDNA、請求項26記載のプロウイルスプラスミド、または請求項27もしくは28記載のAAVを含む、薬学的組成物。

【請求項30】

5'核酸トランススプライシング分子と3'核酸トランススプライシング分子とを含む薬学的組成物であって、該5'核酸トランススプライシング分子が請求項2～7または16～24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子であり、該3'核酸トランススプライシング分子が請求項8～14のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子である、前記薬学的組成物。

30

【請求項31】

対象の標的細胞内のABCA4遺伝子における変異を修正するための医薬の調製における、請求項29または30記載の薬学的組成物の使用。

【請求項32】

それを必要とする対象においてABCA4エキソン1～24のうちのいずれか1つまたは複数における変異を修正するための医薬の調製における、請求項2～7または16～24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物の使用。

40

【請求項33】

それを必要とする対象においてABCA4エキソン23～50のうちのいずれか1つまたは複数における変異を修正するための医薬の調製における、請求項8～14のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物の使用。

【請求項34】

それを必要とする対象においてABCA4エキソン1～24のうちのいずれか1つにおける変異およびエキソン23～50のうちのいずれか1つにおける第2の変異を修正するための医薬の調製における、請求項30記載の薬学的組成物の使用。

【請求項35】

50

ABCA4における変異と関連している障害を有する対象を処置するための医薬の調製における、請求項29または30記載の薬学的組成物の使用。

【請求項36】

ABCA4エキソン1~24またはイントロン1~24のうちのいずれか1つまたは複数における変異と関連している障害を有する対象を処置するための医薬の調製における、請求項2~7または16~24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物の使用。

【請求項37】

ABCA4エキソン23~50またはイントロン22~49のうちのいずれか1つまたは複数における変異と関連している障害を有する対象を処置するための医薬の調製における、請求項8~14のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物の使用。

10

【請求項38】

ABCA4エキソン1~24のうちのいずれか1つにおける第1の変異とエキソン23~50のうちのいずれか1つにおける第2の変異とに関連している障害を有する対象を処置するための医薬の調製における、請求項30記載の薬学的組成物の使用。

【請求項39】

(a)対象がスターガルト病を有している、

(b)前記組成物が、網膜下注射、硝子体内注射、もしくは静脈内注射による投与用に製剤化されている、および/または

20

(c)対象が前記組成物の投与後においてABCA4タンパク質発現の少なくとも10%の増大を示す、

請求項31~38のいずれか一項記載の使用。

【請求項40】

AAV 5'ITR、調節配列の機能的制御下の請求項1~24のいずれか一項記載の核酸トランススプライシング分子およびAAV3'ITRを含むゲノムベクターが内部にパッケージングされているアセンブルされたカプシドを含むアデノ随伴ウイルス(AAV)。

【請求項41】

(A)

3'から5'の方向に機能的に連結された、

30

(a)SEQ ID NO:32のヌクレオチド4,800~5,838のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてCEP290イントロン26に結合するように構成された結合ドメイン;

(b)トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c)機能性CEP290エキソン2~26を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性CEP290エキソン27とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性CEP290エキソン2~26が該機能性CEP290エキソン2~26で置き換えられ、病原性点変異が修正される、あるいは

40

(B)

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a)標的イントロン27、28、29または30のうちのいずれか1つにおいてCEP290に結合するように構成された結合ドメイン;

(b)トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c)該標的イントロンの5'側の機能性CEP290エキソンを含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性CEP290とをトラン

50

ススプライシングするように構成されており、それにより、該標的イントロンの5'側の内在性CEP290エキソンが該機能性CEP290エキソンで置き換えられ、病原性点変異が修正される、

前記核酸トランススプライシング分子。

【請求項42】

対象の標的細胞内のCEP290イントロン26における病原性点変異を修正するためのまたは該点変異によって引き起こされるLCA 10を治療するための医薬の調製における、請求項41記載の核酸トランススプライシング分子またはそのプロウイルスプラスミドもしくはAAVの使用。

【手続補正2】

10

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

別の局面において、本発明により、前述の核酸トランススプライシング分子、プロウイルスプラスミド、AAVまたは薬学的組成物のうちのいずれか1種類または複数種を備えたキットであって、対象のCEP290遺伝子における変異（例えば、障害、例えばLCA 10と関連している変異）を修正するための該1種類または複数の核酸トランススプライシング分子、プロウイルスプラスミド、AAVまたは薬学的組成物を使用するための使用説明書をさらに含むキットを提供する。

20

[本発明1001]

3'から5'の方向または5'から3'の方向のいずれかで機能的に連結された、

(a) イントロン19、23または24からなる群より選択される標的ABCA4イントロンに結合するように構成された結合ドメイン;

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c) 機能性ABCA4エキソンを含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと該標的ABCA4イントロンに隣接している内在性ABCA4エキソンとをトランススプライシングするように構成されており、それにより、該内在性ABCA4エキソンが該機能性ABCA4エキソンで置き換えられ、ABCA4における変異が修正される、

30

前記核酸トランススプライシング分子。

[本発明1002]

結合ドメインが変異の3'側の標的ABCA4イントロンに結合し、該変異がABCA4エキソン1~24またはイントロン1~24のうちのいずれか1つに存在している、本発明1001の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1003]

標的ABCA4イントロンがイントロン19であり、変異がABCA4エキソン1~19またはイントロン1~19のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン1~19を含む、本発明1002の核酸トランススプライシング分子。

40

[本発明1004]

結合ドメインが、SEQ ID NO:25のヌクレオチド990~2,174のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン19に結合するように構成されている、本発明1003の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1005]

結合部位がSEQ ID NO:25のヌクレオチド1,670~2,174のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1004の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1006]

50

結合部位がSEQ ID NO:25のヌクレオチド1,810~2,000のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1005の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1007]

結合部位がSEQ ID NO:25のヌクレオチド1,870~2,000のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1006の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1008]

結合部位がSEQ ID NO:25のヌクレオチド1,920~2,000のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1007の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1009]

標的ABCA4イントロンがイントロン23であり、変異がABCA4エキソン1~23またはイントロン1~23のうちのいずれか1つまたは複数に存在している、本発明1002の核酸トランススプライシング分子。

10

[本発明1010]

コードドメインが機能性ABCA4エキソン1~23を含む、本発明1009の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1011]

結合ドメインが、SEQ ID NO:29のヌクレオチド80~570またはヌクレオチド720~1,081のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン23に結合するように構成されている、本発明1010の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1012]

20

結合ドメインが、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド261~410のうちのいずれか1個もしくは複数個;

(b) SEQ ID NO:29のヌクレオチド801~950のうちのいずれか1個もしくは複数個;
または

(c) SEQ ID NO:29のヌクレオチド841~990のうちのいずれか1個もしくは複数個を含む結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成されている、本発明1011の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1013]

結合部位が、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド261~410のうちの6個またはそれより多く;

(b) SEQ ID NO:29のヌクレオチド801~950のうちの6個またはそれより多くのヌクレオチド;あるいは

(c) SEQ ID NO:29のヌクレオチド841~990のうちの6個またはそれより多くのヌクレオチド

を含む、

本発明1012の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1014]

結合ドメインが、結合部位の前記6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、本発明1013の核酸トランススプライシング分子。

40

[本発明1015]

標的ABCA4イントロンがイントロン24であり、変異がABCA4エキソン1~24またはイントロン1~24のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン1~24を含む、本発明1002の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1016]

結合ドメインが、SEQ ID NO:30のヌクレオチド600~1,250またはヌクレオチド1,490~2,660のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン24に結合するように構成されている、本発明1011の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1017]

結合部位がSEQ ID NO:30のヌクレオチド1,000~1,200のうちのいずれか1個また

50

は複数個を含む、本発明1012の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1018]

結合ドメインが変異の5'側の標的ABCA4イントロンに結合し、該変異がABCA4エキソン23~50またはイントロン22~49のうちのいずれか1つに存在している、本発明1001の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1019]

標的ABCA4イントロンがイントロン23であり、変異がABCA4エキソン24~50またはイントロン23~49のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン24~50を含む、本発明1014の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1020]

結合ドメインが、SEQ ID NO:29のヌクレオチド80~1,081のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン23に結合するように構成されている、本発明1015の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1021]

結合部位がSEQ ID NO:29のヌクレオチド230~1,081のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1016の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1022]

結合部位がSEQ ID NO:29のヌクレオチド250~400のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1017の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1023]

結合部位がSEQ ID NO:29のヌクレオチド690~850のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1017の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1024]

標的ABCA4イントロンがイントロン24であり、変異がABCA4エキソン25~50またはイントロン24~49のうちのいずれか1つに存在しており、コードドメインがABCA4エキソン25~50を含む、本発明1014の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1025]

結合ドメインが、SEQ ID NO:30のヌクレオチド1~250、ヌクレオチド300~2,100またはヌクレオチド2,200~2,692のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてイントロン24に結合するように構成されている、本発明1020の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1026]

結合部位がSEQ ID NO:30のヌクレオチド360~610のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1021の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1027]

結合部位がSEQ ID NO:30のヌクレオチド750~1,110のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1021の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1028]

5'から3'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド60~570、600~800または900~1,350のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメイン;

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン23~50を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン22とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン23~50が該機能性ABCA4エキソン23~50で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

10

20

30

40

50

[本発明1029]

結合部位がSEQ ID NO:28のヌクレオチド70～250のうちのいずれか1個または複数個を含む、本発明1024の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1030]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1～510または880～1,350のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメイン;

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、前記核酸トランススプライシング分子。

[本発明1031]

結合ドメインが、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1041～1190のうちのいずれか1個または複数個;

(b) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1171～1320のうちのいずれか1個または複数個;

(c) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1201～1350のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成されている、本発明1030の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1032]

結合部位が、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1041～1190のうちの6個またはそれより多く;

(b) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1171～1320のうちの6個またはそれより多く;

(c) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1201～1350のうちの6個またはそれより多くを含む、

本発明1031の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1033]

結合ドメインが、結合部位の前記6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、本発明1032の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1034]

結合ドメインが、100～200個のヌクレオチドの長さである、本発明1001～1033のいずれかの核酸トランススプライシング分子。

[本発明1035]

コードドメインがcDNA配列である、本発明1001～1034のいずれかの核酸トランススプライシング分子。

[本発明1036]

コードドメインが、天然に存在する配列を含む、本発明1001～1034のいずれかの核酸トランススプライシング分子。

[本発明1037]

コードドメインがコドン最適化配列を含む、本発明1001～1034のいずれかの核酸トランススプライシング分子。

[本発明1038]

人工イントロンがスペーサー配列を含む、本発明1001～1037のいずれかの核酸トランススプライシング分子。

[本発明1039]

10

20

30

40

50

3,000~4,000個のヌクレオチドの長さである、本発明1001~1038のいずれかの核酸トランススプライシング分子。

[本発明1040]

ABCA4遺伝子における変異がスターガルト病と関連している、本発明1001~1039のいずれかの核酸トランススプライシング分子。

[本発明1041]

スターガルト病と関連しているABCA4遺伝子における変異が光受容体細胞において発現されている、本発明1040の核酸トランススプライシング分子。

[本発明1042]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド261~410のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1~23を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン24とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1~23が該機能性ABCA4エキソン1~23で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

[本発明1043]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド801~950のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1~23を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン24とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1~23が該機能性ABCA4エキソン1~23で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

[本発明1044]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:29のヌクレオチド841~990のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン23に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン;

(b) スプライシングドメインを含む人工イントロン;および

(c) 機能性ABCA4エキソン1~23を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン24とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1~23が該機能性ABCA4エキソン1~23で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

[本発明1045]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:28のヌクレオチド1041~1190のうちの6個またはそれより多く

10

20

30

40

50

を含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン；

（b）スプライシングドメインを含む人工イントロン；および

（c）機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

10

[本発明1046]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

（a）SEQ ID NO:28のヌクレオチド1171～1320のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン；

（b）スプライシングドメインを含む人工イントロン；および

（c）機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

20

[本発明1047]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

（a）SEQ ID NO:28のヌクレオチド1201～1350のうちの6個またはそれより多くを含む結合部位においてABCA4イントロン22に結合するように構成された結合ドメインであって、該結合部位の該6個またはそれより多くのヌクレオチドに相補的である6個またはそれより多くの連続核酸残基を含む、結合ドメイン；

（b）スプライシングドメインを含む人工イントロン；および

（c）機能性ABCA4エキソン1～22を含むコードドメイン

を含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性ABCA4エキソン23とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性ABCA4エキソン1～22が該機能性ABCA4エキソン1～22で置き換えられる、

前記核酸トランススプライシング分子。

30

[本発明1048]

本発明1001～1047のいずれかの核酸トランススプライシング分子を含む、プロウイルスプラスミド。

[本発明1049]

本発明1001～1048のいずれかの核酸分子を含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)。

[本発明1050]

光受容体細胞を優先的に標的とする、本発明1049のAAV。

[本発明1051]

AAV5カプシドタンパク質、AAV8カプシドタンパク質、AAV8(b)カプシドタンパク質またはAAV9カプシドタンパク質を含む、本発明1049または1050のAAV。

[本発明1052]

本発明1001～1047のいずれかの核酸トランススプライシング分子、本発明1048のプロウイルスプラスミドまたは本発明1049～1051のいずれかのAAVを含む、薬学的組成物。

40

50

[本発明1053]

5'核酸トランススプライシング分子と3'核酸トランススプライシング分子とを含む薬学的組成物であって、該5'核酸トランススプライシング分子が本発明1002～1013または1030～1047のいずれかの核酸トランススプライシング分子であり、該3'核酸トランススプライシング分子が本発明1014～1025のいずれかの核酸トランススプライシング分子である、前記薬学的組成物。

[本発明1054]

本発明1052または1053の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、対象の標的細胞内のABCA4遺伝子における変異を修正する方法。

[本発明1055]

本発明1002～1013または1030～1047のいずれかの核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象においてABCA4エキソン1～24のうちのいずれか1つまたは複数における変異を修正する方法。

[本発明1056]

本発明1014～1025のいずれかの核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象においてABCA4エキソン23～50のうちのいずれか1つまたは複数における変異を修正する方法。

[本発明1057]

本発明1053の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象においてABCA4エキソン1～24のうちのいずれか1つにおける変異およびエキソン23～50のうちのいずれか1つにおける第2の変異を修正する方法。

[本発明1058]

本発明1052または1053の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、ABCA4における変異と関連している障害を有する対象を処置する方法。

[本発明1059]

本発明1002～1013または1030～1047のいずれかの核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、ABCA4エキソン1～24またはイントロン1～24のうちのいずれか1つまたは複数における変異と関連している障害を有する対象を処置する方法。

[本発明1060]

本発明1014～1025のいずれかの核酸トランススプライシング分子を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、ABCA4エキソン23～50またはイントロン22～49のうちのいずれか1つまたは複数における変異と関連している障害を有する対象を処置する方法。

[本発明1061]

本発明1053の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、ABCA4エキソン1～24のうちのいずれか1つにおける第1の変異とエキソン23～50のうちのいずれか1つにおける第2の変異とに関連している障害を有する対象を処置する方法。

[本発明1062]

対象がスターガルト病を有している、本発明1054～1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

前記組成物が網膜下注射、硝子体内注射または静脈内注射によって投与される、本発明1054～1062のいずれかの方法。

[本発明1064]

AAV 5'ITR、調節配列の機能的制御下の本発明1001～1047のいずれかの核酸分子およびAAV3'ITRを含むゲノムベクターが内部にパッケージングされているアセンブルされたカプシドを含むアデノ随伴ウイルス(AAV)。

[本発明1065]

対象が投与後においてABCA4タンパク質発現の少なくとも10%の増大を示す、本発明1054～1063のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

[本発明1066]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) SEQ ID NO:32のヌクレオチド4,800~5,838のうちのいずれか1個または複数個を含む結合部位においてCEP290イントロン26に結合するように構成された結合ドメイン;

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c) 機能性CEP290エキソン2~26を含むコードドメインを含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性CEP290エキソン27とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、内在性CEP290エキソン2~26が該機能性CEP290エキソン2~26で置き換えられ、病原性点変異が修正される、

前記核酸トランススプライシング分子。

10

[本発明1067]

3'から5'の方向に機能的に連結された、

(a) 標的イントロン27、28、29または30のうちのいずれか1つにおいてCEP290に結合するように構成された結合ドメイン;

(b) トランススプライシングを媒介するように構成されたスプライシングドメイン;および

(c) 該標的イントロンの5'側の機能性CEP290エキソンを含むコードドメインを含む、核酸トランススプライシング分子であって、

該核酸トランススプライシング分子が、該コードドメインと内在性CEP290とをトランススプライシングするように構成されており、それにより、該標的イントロンの5'側の内在性CEP290エキソンが該機能性CEP290エキソンで置き換えられ、病原性点変異が修正される、

前記核酸トランススプライシング分子。

20

[本発明1068]

本発明1066または1067の核酸トランススプライシング分子を含む、プロウイルスプラスミド。

30

[本発明1069]

本発明1066~1068のいずれかの核酸分子を含む、AAV。

[本発明1070]

本発明1066もしくは1067の核酸トランススプライシング分子、本発明1068のプロウイルスプラスミドまたは本発明1069のAAVを含む、薬学的組成物。

[本発明1071]

本発明1066または1067の核酸トランススプライシング分子、本発明1068のプロウイルスプラスミド、本発明1069のAAVまたは本発明1070の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、対象の標的細胞内のCEP290イントロン26における病原性点変異を修正する方法。

40

[本発明1072]

本発明1066または1067の核酸トランススプライシング分子、本発明1068のプロウイルスプラスミド、本発明1069のAAVまたは本発明1070の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、CEP290イントロン26における病原性点変異によって引き起こされるLCA 10を有する対象を処置する方法。

50