

【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6年10月29日(2024.10.29)

【国際公開番号】WO2022/119974  
 【公表番号】特表2023-551873(P2023-551873A)  
 【公表日】令和5年12月13日(2023.12.13)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-234  
 【出願番号】特願2023-533276(P2023-533276)  
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)  
 C 1 2 N 15/55(2006.01)  
 C 1 2 N 15/31(2006.01)  
 C 1 2 N 15/12(2006.01)  
 C 1 2 N 15/864(2006.01)  
 C 1 2 N 5/10(2006.01)  
 A 6 1 K 35/76(2015.01)  
 A 6 1 K 48/00(2006.01)  
 A 6 1 K 9/08(2006.01)  
 A 6 1 P 25/14(2006.01)  
 A 6 1 P 25/00(2006.01)  
 A 6 1 K 31/7088(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/62            Z Z N A  
 C 1 2 N 15/55  
 C 1 2 N 15/31  
 C 1 2 N 15/12  
 C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z  
 C 1 2 N 5/10  
 A 6 1 K 35/76  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 K 9/08  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 K 31/7088

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年10月21日(2024.10.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

40

【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】

毒性標的CAGリピートRNA配列に結合することができるガイドされないRNA結合性ポリペプチドまたはガイドされるRNA結合性ポリペプチドを含むRNA結合性ポリペプチドをコードする核酸配列を含む組成物。

【請求項2】

前記RNA結合性ポリペプチドが、融合タンパク質である、請求項1に記載の組成物。

50

## 【請求項 3】

前記融合タンパク質が、前記毒性 C A G リピート RNA 配列を切断することができるエンドヌクレアーゼと融合した前記 RNA 結合性ポリペプチドを含む、請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記ガイドされない RNA 結合性ポリペプチドが、P U F または P U M B Y タンパク質である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記 P U F RNA 結合性タンパク質が、配列番号 4 4 4 ~ 4 5 1、4 6 1、4 8 0 ~ 4 8 8、5 4 9 ~ 5 5 7、または 6 5 6 のいずれか 1 つで示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 に記載の組成物。

10

## 【請求項 6】

前記 P U F RNA 結合性タンパク質が、配列番号 5 4 9 または 4 8 0 で示されるアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記毒性標的 C A G RNA リピート配列が、配列番号 4 5 3 ~ 4 5 6 または 4 7 2 ~ 4 7 9 で示される核酸配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記毒性標的 C A G RNA リピート配列が、配列番号 4 5 3 または 4 7 2 のいずれか 1 つで示される核酸配列を含む、請求項 7 に記載の組成物。

20

## 【請求項 9】

前記 C A G 標的化 P U F タンパク質が、配列番号 5 7 7、5 8 1、6 1 4、6 1 9、6 2 1、または 6 2 2 で示される核酸配列によってコードされる、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記 P U F または P U M B Y タンパク質が、ヒト P U F または P U M B Y タンパク質である、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 11】

前記 RNA 結合性ポリペプチドが、リンカー配列を含み、前記リンカー配列が、配列番号 4 1 1 で示されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 12】

前記融合タンパク質が、核局在化配列 ( N L S )、および核外輸送配列 ( N E S ) からなる群から選択される 1 つまたは複数のシグナル配列を含む、請求項 2 に記載の組成物。

30

## 【請求項 13】

前記融合タンパク質が、配列番号 4 6 0 のいずれか 1 つで示されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 14】

前記融合タンパク質が、配列番号 5 7 4 ~ 5 8 2 を含む核酸配列によってコードされる、請求項 2 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

前記融合タンパク質をコードする前記核酸分子が、プロモーターを含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

40

## 【請求項 16】

前記プロモーターが、t C A G プロモーター、E F S / U B B プロモーター、またはシナプシンプロモーターである、請求項 1 5 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

請求項 1 に記載の組成物を含む、ベクター。

## 【請求項 18】

前記ベクターが、アデノ随伴ウイルス ( A A V )、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、ナノ粒子、ミセル、リポソーム、リポプレックス、ポリマーソーム、ポリプレックス、およびデンドリマーからなる群から選択される、請求項 1 7 に記載のベクタ

50

一。

【請求項 19】

AAVベクターである、請求項 17 に記載のベクター。

【請求項 20】

前記 AAVベクターが、

第 1 の AAV ITR 配列と、

第 1 のプロモーター配列と、

少なくとも 1 つの CAG リピート RNA 結合性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列と、

第 2 の AAV ITR 配列と

を含む、請求項 19 に記載の AAVベクター。

10

【請求項 21】

前記 CAG リピート RNA 結合性ポリペプチドが、PUF または PUMBY タンパク質を含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

【請求項 22】

前記 PUF または PUMBY 配列をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号 577、581、614、619、621、または 622 で示される核酸配列を含む、請求項 21 に記載の AAVベクター。

【請求項 23】

前記第 1 のプロモーター配列が、配列番号 389、627、または 613 で示される核酸配列を含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

20

【請求項 24】

前記第 1 の AAV ITR 配列が、配列番号 597 または 598 で示される核酸配列を含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

【請求項 25】

前記第 2 の AAV ITR 配列が、配列番号 597 または 598 で示される核酸配列を含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

【請求項 26】

前記ベクターが、第 2 のプロモーター配列をさらに含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

30

【請求項 27】

前記第 2 のプロモーターが、ガイド RNA (gRNA) の発現を制御し、前記 gRNA が、(i) DR 配列および (ii) スペース配列を含む、請求項 26 に記載の AAVベクター。

【請求項 28】

前記第 2 のプロモーターが、配列番号 519 で示される核酸配列を含む、請求項 26 に記載の AAVベクター。

【請求項 29】

前記ベクターが、ポリ A 配列をさらに含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

【請求項 30】

前記ベクターが、少なくとも 1 つのリンカー配列を含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

40

【請求項 31】

前記ベクターが、少なくとも 1 つの核局在化配列をコードする核酸配列を含む、請求項 20 に記載の AAVベクター。

【請求項 32】

前記ベクターが、配列番号 588、589、624、または 625 のうちの 1 つのいずれかで示される核酸によってコードされる、請求項 20 に記載の AAVベクター。

【請求項 33】

a) 請求項 19 に記載の AAVベクターと、

50

b) 少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤および/または添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項34】

a) 請求項19に記載のAAVベクターと、  
b) AAVカプシドタンパク質とを含む、AAVウイルスベクター。

【請求項35】

前記AAVカプシドタンパク質が、AAV1カプシドタンパク質、AAV2カプシドタンパク質、AAV4カプシドタンパク質、AAV5カプシドタンパク質、AAV6カプシドタンパク質、AAV7カプシドタンパク質、AAV8カプシドタンパク質、AAV9カプシドタンパク質、AAV10カプシドタンパク質、AAV11カプシドタンパク質、AAV12カプシドタンパク質、AAV13カプシドタンパク質、AAVPHP.Bカプシドタンパク質、AAVrh74カプシドタンパク質またはAAVrh.10カプシドタンパク質である、請求項34に記載のAAVウイルスベクター。

10

【請求項36】

前記AAVカプシドタンパク質が、AAV9またはAAVrh10カプシドタンパク質である、請求項35に記載のAAVウイルスベクター。

【請求項37】

請求項17に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項38】

CAGリピート病を処置するための、請求項33に記載の医薬組成物。

20

【請求項39】

前記CAGリピート病が、ハンチントン病(HD)または脊髄小脳失調症1型(SCA1)である、請求項38に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0117

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0117】

本特許または出願のファイルは、カラーで製作された少なくとも1つの図面を含有する。カラーの図面(複数可)を伴う本特許または特許出願公開のコピーは、要請し、必要な料金を支払えば、特許庁により提供される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

毒性標的CAGリピートRNA配列に結合することができるガイドされないRNA結合性ポリペプチドまたはガイドされるRNA結合性ポリペプチドを含むRNA結合性ポリペプチドをコードする核酸配列を含む組成物。

(項目2)

前記RNA結合性ポリペプチドが、融合タンパク質である、項目1に記載の組成物。

40

(項目3)

前記融合タンパク質が、前記毒性CAGリピートRNA配列を切断することができるエンドヌクレアーゼと融合した前記RNA結合性ポリペプチドを含む、項目2に記載の組成物。

(項目4)

前記ガイドされないRNA結合性ポリペプチドが、PUFまたはPUMBYタンパク質である、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目5)

前記ガイドされるRNA結合性ポリペプチドが、Cas13dタンパク質である、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

50

(項目 6)

前記 c a s 1 3 d タンパク質が、触媒的に失活している、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 7)

前記 c a s 1 3 d タンパク質が、配列番号 5 8 7 または 5 9 0 ~ 5 9 4 のいずれか 1 つで示されるアミノ酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8)

前記エンドヌクレアーゼが、Z C 3 H 1 2 A ジンクフィンガーエンドヌクレアーゼのヌクレアーゼドメインである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 9)

P U F RNA 結合性タンパク質が、配列番号 4 4 4 ~ 4 5 1、4 6 1、4 8 0 ~ 4 8 8、5 4 9 ~ 5 5 7、または 6 5 6 のいずれか 1 つで示されるアミノ酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 10)

前記 P U F RNA 結合性タンパク質が、配列番号 5 4 9 または 4 8 0 で示されるアミノ酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 11)

前記毒性標的 C A G RNA リピート配列が、配列番号 4 5 3 ~ 4 5 6 または 4 7 2 ~ 4 7 9 で示される核酸配列のいずれか 1 つを含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 12)

前記毒性標的 C A G RNA リピート配列が、配列番号 4 5 3 または 4 7 2 のいずれか 1 つで示される核酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 13)

C A G 標的化 P U F タンパク質が、配列番号 5 7 7、5 8 1、6 1 4、6 1 9、6 2 1、または 6 2 2 で示される核酸配列によってコードされる、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 14)

前記 P U F または P U M B Y タンパク質が、ヒト P U F または P U M B Y タンパク質である、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 15)

前記 P U F または P U M B Y タンパク質が、リンカー配列によって前記 Z C 3 H 1 2 A エンドヌクレアーゼに連結されている、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 16)

前記リンカーが、配列番号 4 1 1 で示されるアミノ酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 17)

前記融合タンパク質が、核局在化配列 ( N L S )、および核外輸送配列 ( N E S ) からなる群から選択される 1 つまたは複数のシグナル配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 18)

前記 Z C 3 H 1 2 A ジンクフィンガーヌクレアーゼが、配列番号 3 5 8 または配列番号 3 5 9 で示されるアミノ酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 19)

前記融合タンパク質が、配列番号 4 6 0 のいずれか 1 つで示されるアミノ酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 20)

前記融合タンパク質が、配列番号 5 7 4 ~ 5 8 2 を含む核酸配列によってコードされる、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 21)

10

20

30

40

50

前記融合タンパク質をコードする核酸分子が、プロモーターを含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 2)

プロモーターが、t C A G プロモーター、E F S / U B B プロモーター、またはシナプシンプロモーターである、項目 1 4 に記載の組成物。

(項目 2 3)

前記項目のいずれか一項に記載の組成物を含む、ベクター。

(項目 2 4)

アデノ随伴ウイルス ( A A V )、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、ナノ粒子、ミセル、リボソーム、リポプレックス、ポリマーソーム、ポリプレックス、およびデンドリマーからなる群から選択される、項目 2 3 に記載のベクター。

(項目 2 5)

A A V ベクターである、項目 2 3 に記載のベクター。

(項目 2 6)

第 1 の A A V I T R 配列と、

第 1 のプロモーター配列と、

少なくとも 1 つの C A G リピート R N A 結合性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列と、

第 2 の A A V I T R 配列と

を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 2 7)

前記 C A G リピート R N A 結合性ポリペプチドが、P U F または P U M B Y タンパク質を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 2 8)

P U F または P U M B Y 配列をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号 5 7 7、5 8 1、6 1 4、6 1 9、6 2 1、または 6 2 2 で示される核酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 2 9)

前記 C A G リピート R N A 結合性ポリペプチドが、C a s 1 3 d タンパク質を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 0)

C a s 1 3 d 配列をコードする前記ポリヌクレオチド配列が、配列番号 5 8 7 または 5 9 0 ~ 5 9 4 で示される核酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 1)

前記第 1 のプロモーター配列が、配列番号 3 8 9、6 2 7、または 6 1 3 で示される核酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 2)

前記第 1 の A A V I T R 配列が、配列番号 5 9 7 または 5 9 8 で示される核酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 3)

前記第 2 の A A V I T R 配列が、配列番号 5 9 7 または 5 9 8 で示される核酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 4)

第 2 のプロモーター配列をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

(項目 3 5)

前記第 2 のプロモーターが、ガイド R N A ( g R N A ) の発現を制御し、前記 g R N A が、( i ) D R 配列および ( i i ) スペース配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載の A A V ベクター。

10

20

30

40

50

(項目 36)

前記第2のプロモーターが、配列番号519で示される核酸配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載のAAVベクター。

(項目 37)

ポリA配列をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載のAAVベクター。

(項目 38)

少なくとも1つのリンカー配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載のAAVベクター。

(項目 39)

少なくとも1つの核局在化配列を含む、前記項目のいずれか一項に記載のAAVベクター。

(項目 40)

前記ベクターが、配列番号588、589、624、または625のいずれかで示される核酸でコードされる、前記項目のいずれか一項に記載のAAVベクター。

(項目 41)

a) 項目25から40のいずれか一項に記載のAAVウイルスベクターと、

b) 少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤および/または添加剤とを含む、医薬組成物。

(項目 42)

a) 前記項目のいずれか一項に記載のAAVベクターと、

b) AAVカプシドタンパク質とを含む、AAVウイルスベクター。

(項目 43)

前記AAVカプシドタンパク質が、AAV1カプシドタンパク質、AAV2カプシドタンパク質、AAV4カプシドタンパク質、AAV5カプシドタンパク質、AAV6カプシドタンパク質、AAV7カプシドタンパク質、AAV8カプシドタンパク質、AAV9カプシドタンパク質、AAV10カプシドタンパク質、AAV11カプシドタンパク質、AAV12カプシドタンパク質、AAV13カプシドタンパク質、AAVPHP、Bカプシドタンパク質、AAVrh74カプシドタンパク質またはAAVrh.10カプシドタンパク質である、項目42に記載のAAVウイルスベクター。

(項目 44)

前記AAVカプシドタンパク質が、AAV9またはAAVrh10カプシドタンパク質である、項目43に記載のAAVウイルスベクター。

(項目 45)

前記項目のいずれか一項に記載のベクターを含む、細胞。

(項目 46)

哺乳動物におけるCAGリピート病を処置する方法であって、項目1から45のいずれか一項に記載の組成物またはAAVベクターを、前記哺乳動物の組織における毒性標的CAGマイクロサテライトリピート伸長(MRE)RNA配列に投与するステップを含み、それによって毒性標的RNAの発現レベルが低下される、方法。

(項目 47)

前記組成物またはAAVベクターが、対象に、静脈内、くも膜下腔内、脳内、脳室内、鼻腔内、気管内、耳内、眼内もしくは目周囲、経口、直腸、経粘膜、吸入、経皮、非経口、皮下、皮内、筋肉内、大槽内、神経内、胸膜内、局部、リンパ内、大槽内投与されるか、または神経内にある、項目46に記載の方法。

(項目 48)

前記組成物またはAAVベクターが、対象に静脈内投与される、項目46に記載の方法。

(項目 49)

CAGリピート障害が、ハンチントン病(HD)または脊髄小脳失調症1型(SCA1)である、項目46に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 項目 5 0 )

前記毒性標的 R N A の発現レベルの低下によって、前記哺乳動物における H D または S C A 1 の症状が好転する、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 5 1 )

前記毒性標的 R N A の前記発現レベルが、未処置毒性標的 C A G R N A の発現レベルの低下と比較して低下される、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 5 2 )

前記毒性 C A G リピートが、C A G <sup>3-6</sup> であるかまたはそれより多い、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 5 3 )

前記毒性 C A G リピートが、C A G <sup>8-10</sup> リピートである、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 5 4 )

低下のレベルが、1 倍 ~ 2 0 倍の間である、項目 4 6 に記載の方法。

10

20

30

40

50