【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3年9月30日(2021.9.30)

【公表番号】特表2020-532968(P2020-532968A)
【公表日】令和2年11月19日(2020.11.19)
【年通号数】公開・登録公報2020-047
【出願番号】特願2020-511377(P2020-511377)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　15/55　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　9/22　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/6811　(2018.01)
Ｃ１２Ｑ　1/6818　(2018.01)
Ｃ１２Ｎ　15/11　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/63　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/15　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/19　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　15/55
Ｃ１２Ｎ　9/22　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｑ　1/6811　Ｚ
Ｃ１２Ｑ　1/6818　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/11　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/63　Ｚ
Ｃ１２Ｎ　1/15
Ｃ１２Ｎ　1/19
Ｃ１２Ｎ　5/10

【手続補正書】
【提出日】令和3年8月20日(2021.8.20)
【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】
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にする方法において使用するための、天然に存在しないかまたは操作されたクラスター化された規則的に間隔が空いた短い回文構造のリピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連（Ｃａｓ）系であって、前記方法が、
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、前記ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系と接触させるステップであって、前記系が、
少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質または前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする核酸分子、および
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子とハイブリダイズする少なくとも１つのＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）、または前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つの核酸分子
を含み、
それによって、前記Ｃａｓ１３ｄタンパク質が、前記ｇＲＮＡと複合体を形成し、前記

ｇＲＮＡが、前記複合体を、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子へと指向させ、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にする、ステップ
を含む、系。
【請求項２】
クラスター化された規則的に間隔が空いた短い回文構造のリピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連（Ｃａｓ）系に媒介されるＲＮＡ標的化方法において使用するための、天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系であって、前記方法が、
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、前記ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系と接触させるステップであって、前記系が、
少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質または前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする核酸分子、および
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子とハイブリダイズする少なくとも１つのＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系ｇＲＮＡ、または前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つの核酸分子を含み、
それによって、前記Ｃａｓ１３ｄタンパク質が、前記ｇＲＮＡと複合体を形成し、前記ｇＲＮＡが、前記複合体を、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子へと指向させ、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にする、ステップ
を含む、系。
【請求項３】
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子とハイブリダイズするｇＲＮＡが、
成熟ｇＲＮＡ、
プレｇＲＮＡ、
１つまたは複数の全長または短縮型ダイレクトリピート（ＤＲ）配列、
１つまたは複数のスペーサー配列、
ＤＲ－スペーサー－ＤＲ－スペーサーを含む、１つまたは複数の配列、
配列番号１３１、１３５、１８０、１９０、１９９、２０９、２１３、１２９、１３０、１３２、１３３、１３４、１３６、１３７、１４８、１５０、１５１、１５２、１５４、１５６、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７６、１７８、１８２、１８４、１８６、１８８、１９１、１９２、１９３、２０１、２０３、２０５、２０７、２１１、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２または２５４に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む、１つまたは複数のＤＲ配列、
必要に応じて、前記ｇＲＮＡに挿入された核酸アプタマー、
またはこれらの組合せ
を含む、請求項１または２に記載の系。
【請求項４】
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系と接触させるステップが、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を含有する細胞に、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系を導入することを含む、請求項１から３のいずれか１項に記載の系。
【請求項５】
前記ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系が、エンドサイトーシス、リポソーム、粒子、エクソソーム、微細小胞、遺伝子銃、エレクトロポレーション、ウイルス、またはこれらの組合せを使用して、前記細胞に導入される、請求項４に記載の系。
【請求項６】
前記細胞が、真核生物細胞である、請求項４または５に記載の系。
【請求項７】

前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子または前記細胞が、前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質および前記少なくとも１つのＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系ｇＲＮＡを含む複合体と接触する、請求項１から６のいずれか１項に記載の系。

【請求項８】

前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質が、

１つまたは複数のＨＥＰＮドメインを含むか、

１５０ｋＤ以下、１４０ｋｄ以下、１３０ｋＤ以下、１２０ｋＤ以下、例えば、約９０～１２０ｋＤ、約１００～１２０ｋＤ、または約１１０ｋＤであるか、

１つまたは複数の変異型ＨＥＰＮドメインを含み、前記ガイドＲＮＡをプロセシングすることができるが、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を切り離すことはできないか、

原核生物ゲノムまたはメタゲノム、消化管メタゲノム、活性汚泥メタゲノム、嫌気性消化器メタゲノム、ニワトリ消化管メタゲノム、ヒト消化管メタゲノム、ブタ消化管メタゲノム、ウシ消化管メタゲノム、ヒツジ消化管メタゲノム、ヤギ消化管メタゲノム、カピバラ消化管メタゲノム、霊長類消化管メタゲノム、シロアリ消化管メタゲノム、糞便メタゲノム、Ｏｒｄｅｒ　ＣｌｏｓｔｒｉｄｉａｌｅｓまたはＦａｍｉｌｙ　Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ由来のゲノムに由来するＣａｓ１３ｄオルソログを含むか、

Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ａｌｂｕｓ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｉｒａｅｕｍ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ株ＸＰＤ３００２、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ　ＦＤ－１、無培養Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｐ　ＴＳ２８－ｃ４０９５、無培養Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ．、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｂｉｃｉｒｃｕｌａｎｓ、またはＲｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ　ＣＡＧ５７に由来するＣａｓ１３ｄオルソログを含むか、

配列番号１８９、２０８、２１２、４２、１７９、１９８、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９４、２００、２０２、２０４、２０６、２１０、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５または２９６に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含むか、

配列番号１９５、１９６、または１９７に示されるモチーフを含むか、

配列番号２８８、２８９、２９０、または２９１に示されるコンセンサス配列を含むか、

１つまたは複数のアミノ酸欠失を含むか、

１つまたは複数のアミノ酸挿入を含むか、

共送達された場合に全長機能性酵素を再構成することができる、２つまたはそれを上回る断片に分割されているか、

異なるＣａｓ１３ｄオルソログのキメラとなるように修飾されているか、

少なくとも１％、例えば、１～１０％短縮されているか、

必要に応じて、１つまたは複数の細胞内局在化シグナル、エフェクタードメイン、精製

タグ、親和性タグをさらに含むか、または
これらの組合せである、請求項１から７のいずれか１項に記載の系。
【請求項９】
前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする前記核酸分子が、
真核生物細胞における発現のためにコドン最適化されている少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
原核生物細胞における発現のためにコドン最適化されている少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
ヒト細胞における発現のためにコドン最適化されており、配列番号１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１４２、１４３、１４４、または１４５に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む、少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
配列番号１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１３９、１４０、または１４１に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む、少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
配列番号１８９、２０８、２１２、４２、１７９、１９８、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９４、２００、２０２、２０４、２０６、２１０、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５または２９６に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含むタンパク質をコードする、少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
原核生物ゲノムまたはメタゲノムに由来する少なくとも１つのＣａｓ１３ｄオルソログ、または
消化管メタゲノム、活性汚泥メタゲノム、嫌気性消化器メタゲノム、ニワトリ消化管メタゲノム、ヒト消化管メタゲノム、ブタ消化管メタゲノム、ウシ消化管メタゲノム、ヒツジ消化管メタゲノム、ヤギ消化管メタゲノム、カピバラ消化管メタゲノム、霊長類消化管メタゲノム、シロアリ消化管メタゲノム、糞便メタゲノム、Ｏｒｄｅｒ　Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａｌｅｓまたは Ｆａｍｉｌｙ　Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ由来のゲノムに由来する少なくとも１つのＣａｓ１３ｄオルソログ
を含む、請求項１から８のいずれか１項に記載の系。
【請求項１０】
前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする前記核酸分子が、前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列に作動可能に連結したプロモーターを含

み、必要に応じて、ベクターの一部である、請求項１から９のいずれか１項に記載の系。
【請求項１１】
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にするステップが、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を切り離すこと、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子にニックを入れること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を活性化すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を脱活性化すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を視覚化または検出すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標識すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を結合すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を濃縮すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を枯渇させること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を編集すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を輸送すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子をスプライシングするかまたはその前記スプライシングを撹乱させること、および前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子をマスクすることのうちの１つまたは複数を含む、請求項１から１０のいずれか１項に記載の系。
【請求項１２】
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を修飾するステップが、
ＲＮＡ塩基置換、
ＲＮＡ塩基欠失、
ＲＮＡ塩基挿入、
標的ＲＮＡにおける破断、
エクソンの排除、
エクソンの包含、
ＲＮＡスプライシングの撹乱、
前記ＲＮＡ分子の翻訳の撹乱、
ＲＮＡのメチル化、
ＲＮＡの脱メチル化
のうちの１つまたは複数を含む、請求項１から１１のいずれか１項に記載の系。
【請求項１３】
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子が、非コードＲＮＡである、請求項１から１２のいずれか１項に記載の系。
【請求項１４】
前記方法が、疾患を処置し、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子が、前記疾患と関連している、請求項１から１３のいずれか１項に記載の系。
【請求項１５】
複数のｇＲＮＡが、アレイの一部である、請求項１から１３のいずれか１項に記載の系。
【請求項１６】
前記方法が、診断方法であり、
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系と接触させるステップが、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系を、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を含む試料および標識を含む別個のＲＮＡと接触させることを含み、
必要に応じて、前記試料に存在する核酸分子を転写させること、
必要に応じて、前記試料に存在する核酸分子を増幅させること、および
前記標識を検出すること
を含み、前記標識を検出することが、前記試料における１つまたは複数の標的ＲＮＡの存在を示す、請求項１から１５のいずれか１項に記載の系。
【請求項１７】
前記試料が、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ＲＮＡに変換および／もしくは増幅されるゲノムＤＮＡ、生物学的患者試料、または環境試料を含む、請求項１６に記載の系。
【請求項１８】

標識を含む前記ＲＮＡが、フルオロフォアおよびクエンチャーを含むＲＮＡを含み、前記標識を検出することが、前記フルオロフォアから放出される蛍光を検出することを含むか、
標識を含む前記ＲＮＡが、フルオロフォアを含むＲＮＡを含み、前記標識を検出することが、前記フルオロフォアから放出される蛍光を検出することを含むか、または
標識を含む前記ＲＮＡが、非蛍光性分子を含むＲＮＡを含み、前記標識を検出することが、前記非蛍光性分子を検出することを含む、請求項１６または１７に記載の系。
【請求項１９】
前記方法が、ｅｘ ｖｉｖｏ、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、または無細胞系において行われる、請求項１から１８のいずれか１項に記載の系。
【請求項２０】
配列番号１８９、２０８、２１２、４２、１７９、１９８、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９４、２００、２０２、２０４、２０６、２１０、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５または２９６に対する少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性、
配列番号１９５、１９６、１９７、２８８、２８９、２９０、または２９１に示されるモチーフ、
原核生物ゲノムまたはメタゲノム、消化管メタゲノム、活性汚泥メタゲノム、嫌気性消化器メタゲノム、ニワトリ消化管メタゲノム、ヒト消化管メタゲノム、ブタ消化管メタゲノム、ウシ消化管メタゲノム、ヒツジ消化管メタゲノム、ヤギ消化管メタゲノム、カピバラ消化管メタゲノム、霊長類消化管メタゲノム、シロアリ消化管メタゲノム、糞便メタゲノム、Ｏｒｄｅｒ ＣｌｏｓｔｒｉｄｉａｌｅｓまたはＦａｍｉｌｙ Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ由来のゲノムに由来するＣａｓ１３ｄオルソログ、または
これらの組合せ
を含む、単離されたタンパク質。
【請求項２１】
Ｃａｓ１３ｄオルソログが、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ａｌｂｕｓ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｉｒａｅｕｍ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ株ＸＰＤ３００２、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ ＦＤ－１、無培養Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｐ ＴＳ２８－ｃ４０９５、無培養Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ.、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｂｉｃｉｒｃｕｌａｎｓ、またはＲｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ ＣＡＧ５７に由来するＣａｓ１３ｄオルソログを含む、請求項２０に記載の単離されたタンパク質。
【請求項２２】
細胞内局在化シグナルをさらに含む、請求項２０または２１に記載の単離されたタンパク質。

【請求項２３】
少なくとも１つの天然のＨＥＰＮドメインにおける変異を含む、請求項２０から２２のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質。
【請求項２４】
配列番号１３１、１３５、１８０、１９０、１９９、２０９、２１３、１２９、１３０、１３２、１３３、１３４、１３６、１３７、１４８、１５０、１５１、１５２、１５４、１５６、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７６、１７８、１８２、１８４、１８６、１８８、１９１、１９２、１９３、２０１、２０３、２０５、２０７、２１１、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２または２５４、またはそれらの短縮されたバージョンに対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む１つまたは複数のダイレクトリピート（ＤＲ）配列を含む、単離されたガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）。
【請求項２５】
標的ＲＮＡに特異的な１つまたは複数のスペーサー配列をさらに含む、請求項２４に記載の単離されたｇＲＮＡ。
【請求項２６】
請求項２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、および
請求項２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ
を含む、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体。
【請求項２７】
請求項２０から２３のいずれか１項に記載のタンパク質をコードする、単離された核酸分子。
【請求項２８】
配列番号１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１３９、１４０、または１４１に対する少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性、
配列番号１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１４２、１４３、１４４、または１４５に対する少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含むか、または
配列番号１８９、２０８、２１２、４２、１７９、１９８、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９４、２００、２０２、２０４、２０６、２１０、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５、または２９６に

対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を有するタンパク質配列をコードする、請求項２７に記載の単離された核酸分子。
【請求項２９】
請求項２７または２８に記載の単離された核酸分子を含む、組換えベクター。
【請求項３０】
プラスミドまたはウイルスベクターを含む、請求項２９に記載の組換えベクター。
【請求項３１】
請求項２７または２８に記載の単離された核酸分子が、プロモーターに作動可能に連結している、請求項２９または３０に記載の組換えベクター。
【請求項３２】
請求項２４または２５に記載の少なくとも１つのｇＲＮＡ、請求項２０から２３のいずれかに記載のｎＣａｓ１タンパク質をコードする少なくとも１つの配列、または両方をさらに含む、請求項２７から２８のいずれかに記載のベクター。
【請求項３３】
請求項２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、および請求項２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ、請求項２６に記載のＲＮＰ複合体、請求項２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、請求項２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、またはこれらの組合せを含む、非細菌細胞。
【請求項３４】
請求項２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、および請求項２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ、請求項２６に記載のＲＮＰ複合体、請求項２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、請求項２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、またはこれらの組合せを含む、細菌細胞であって、請求項２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、請求項２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ、請求項２６に記載のＲＮＰ複合体、請求項２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、請求項２９から３２のいずれか１項に記載のベクターが、前記細菌細胞にとって天然ではない、細菌細胞。
【請求項３５】
請求項２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、
請求項２４または２５に記載のｇＲＮＡ、
請求項２６に記載のＲＮＰ複合体、
請求項２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、
請求項２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、および／または
請求項３３に記載の非細菌細胞、および／または
請求項３４に記載の細菌細胞のうちの１つまたは複数と、
薬学的に許容される担体と
を含む、組成物。
【請求項３６】
請求項２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、
請求項２４または２５に記載のｇＲＮＡ、
請求項２６に記載のＲＮＰ複合体、
請求項２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、
請求項２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、および／または
請求項３３に記載の非細菌細胞、および／または
請求項３４に記載の細菌細胞、および／または
請求項３５に記載の組成物
のうちの１つまたは複数を含む、キット。
【請求項３７】

送達系、標識、または両方をさらに含む、請求項３６に記載のキット。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３２６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３２６】
本開示の原理が適用され得る多くの可能な実施形態を考慮すると、例示された実施形態は、本発明の例に過ぎず、本発明の範囲の限定と解釈すべきでないことを認識すべきである。むしろ、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。したがって、本発明者らは、本発明者らの発明として、これらの特許請求の範囲の範囲および精神に入るものを全て特許請求する。
特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。
（項目１）
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にする方法であって、
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、天然に存在しないかまたは操作されたクラスター化された規則的に間隔が空いた短い回文構造のリピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連（Ｃａｓ）系と接触させるステップであって、前記系が、
少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質または前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする核酸分子、および
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子とハイブリダイズする少なくとも１つのＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）、または前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つの核酸分子
を含み、
それによって、前記Ｃａｓ１３ｄタンパク質が、前記ｇＲＮＡと複合体を形成し、前記ｇＲＮＡが、前記複合体を、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子へと指向させ、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にする、ステップ
を含む、方法。
（項目２）
ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系に媒介されるＲＮＡ標的化方法であって、
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、天然に存在しないかまたは操作されたクラスター化された規則的に間隔が空いた短い回文構造のリピート（ＣＲＩＳＰＲ）－ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）系と接触させるステップであって、前記系が、
少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質または前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする核酸分子、および
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子とハイブリダイズする少なくとも１つのＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系ｇＲＮＡ、または前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つの核酸分子を含み、
それによって、前記Ｃａｓ１３ｄタンパク質が、前記ｇＲＮＡと複合体を形成し、前記ｇＲＮＡが、前記複合体を、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子へと指向させ、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にする、ステップ
を含む、方法。
（項目３）
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系と接触させるステップが、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を含有する細胞に、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系を導入することを含む、項目１または２に記載の方法。
（項目４）
前記ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系が、エンドサイトーシス、リポソーム、粒子、エクソソー

ム、微細小胞、遺伝子銃、エレクトロポレーション、ウイルス、またはこれらの組合せを使用して、前記細胞に導入される、項目３に記載の方法。
（項目５）
前記細胞が、真核生物細胞である、項目３または４に記載の方法。
（項目６）
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子または前記細胞が、前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質および前記少なくとも１つのＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系ｇＲＮＡを含む複合体と接触する、項目１から５のいずれか１項に記載の方法。
（項目７）
前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質が、
１つまたは複数のＨＥＰＮドメインを含むか、
１５０ｋＤ以下、１４０ｋｄ以下、１３０ｋＤ以下、１２０ｋＤ以下、例えば、約９０～１２０ｋＤ、約１００～１２０ｋＤ、または約１１０ｋＤであるか、
１つまたは複数の変異型ＨＥＰＮドメインを含み、前記ガイドＲＮＡをプロセシングすることができるが、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を切り離すことはできないか、
原核生物ゲノムまたはメタゲノム、消化管メタゲノム、活性汚泥メタゲノム、嫌気性消化器メタゲノム、ニワトリ消化管メタゲノム、ヒト消化管メタゲノム、ブタ消化管メタゲノム、ウシ消化管メタゲノム、ヒツジ消化管メタゲノム、ヤギ消化管メタゲノム、カピバラ消化管メタゲノム、霊長類消化管メタゲノム、シロアリ消化管メタゲノム、糞便メタゲノム、Ｏｒｄｅｒ　ＣｌｏｓｔｒｉｄｉａｌｅｓまたはＦａｍｉｌｙ　Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ由来のゲノムに由来するＣａｓ１３ｄオルソログを含むか、
Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ａｌｂｕｓ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｉｒａｅｕｍ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ株ＸＰＤ３００２、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ　ＦＤ－１、無培養Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｐ　ＴＳ２８－ｃ４０９５、無培養Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ．、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｂｉｃｉｒｃｕｌａｎｓ、またはＲｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ　ＣＡＧ５７に由来するＣａｓ１３ｄオルソログを含むか、
配列番号１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９４、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５または２９６に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含むか、
配列番号１９５、１９６、または１９７に示されるモチーフを含むか、
配列番号２８８、２８９、２９０、または２９１に示されるコンセンサス配列を含むか、
１つまたは複数のアミノ酸欠失を含むか、
１つまたは複数のアミノ酸挿入を含むか、

共送達された場合に全長機能性酵素を再構成することができる、２つまたはそれを上回る断片に分割されているか、
異なるＣａｓ１３ｄオルソログのキメラとなるように修飾されているか、
少なくとも１％、例えば、１～１０％短縮されているか、
必要に応じて、１つまたは複数の細胞内局在化シグナル、エフェクタードメイン、精製タグ、親和性タグをさらに含むか、または
これらの組合せである、項目１から６のいずれか１項に記載の方法。
（項目８）
前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする前記核酸分子が、
真核生物細胞における発現のためにコドン最適化されている少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
原核生物細胞における発現のためにコドン最適化されている少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
ヒト細胞における発現のためにコドン最適化されており、配列番号１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１４２、１４３、１４４、または１４５に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む、少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
配列番号１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１３９、１４０、または１４１に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む、少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
配列番号１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９４、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５または２９６に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含むタンパク質をコードする、少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列、
原核生物ゲノムまたはメタゲノムに由来する少なくとも１つのＣａｓ１３ｄオルソログ、または
消化管メタゲノム、活性汚泥メタゲノム、嫌気性消化器メタゲノム、ニワトリ消化管メタゲノム、ヒト消化管メタゲノム、ブタ消化管メタゲノム、ウシ消化管メタゲノム、ヒツジ消化管メタゲノム、ヤギ消化管メタゲノム、カピバラ消化管メタゲノム、霊長類消化管メタゲノム、シロアリ消化管メタゲノム、糞便メタゲノム、Ｏｒｄｅｒ　Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａｌｅｓまたは Ｆａｍｉｌｙ　Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ由来のゲノムに由来

する少なくとも１つのＣａｓ１３ｄオルソログ
を含む、項目１から７のいずれか１項に記載の方法。
（項目９）
前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質をコードする前記核酸分子が、前記少なくとも１つのＣａｓ１３ｄタンパク質コード配列に作動可能に連結したプロモーターを含み、必要に応じて、ベクターの一部である、項目１から８のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０）
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子とハイブリダイズするｇＲＮＡが、
成熟ｇＲＮＡ、
プレｇＲＮＡ、
１つまたは複数の全長または短縮型ダイレクトリピート（ＤＲ）配列、
１つまたは複数のスペーサー配列、
ＤＲ－スペーサー－ＤＲ－スペーサーを含む、１つまたは複数の配列、
配列番号１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１４８、１５０、１５１、１５２、１５４、１５６、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９１、１９２、１９３、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２または２５４に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む、１つまたは複数のＤＲ配列、
必要に応じて、前記ｇＲＮＡに挿入された核酸アプタマー、
またはこれらの組合せ
を含む、項目１から９のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１）
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標的にするステップが、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を切り離すこと、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子にニックを入れること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を活性化すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を脱活性化すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を視覚化または検出すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を標識すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を結合すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を濃縮すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を枯渇させること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を編集すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を輸送すること、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子をスプライシングするかまたはその前記スプライシングを撹乱させること、および前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子をマスクすることのうちの１つまたは複数を含む、項目１から１０のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２）
１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を修飾するステップが、
ＲＮＡ塩基置換、
ＲＮＡ塩基欠失、
ＲＮＡ塩基挿入、
標的ＲＮＡにおける破断、
エクソンの排除、
エクソンの包含、
ＲＮＡスプライシングの撹乱、
前記ＲＮＡ分子の翻訳の撹乱、
ＲＮＡのメチル化、
ＲＮＡの脱メチル化

のうちの１つまたは複数を含む、項目１から１１のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３）
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子が、非コードＲＮＡである、項目１から１２のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４）
前記方法が、疾患を処置し、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子が、前記疾患と関連している、項目１から１３のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５）
複数のｇＲＮＡが、アレイの一部である、項目１から１３のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６）
前記方法が、診断方法であり、
前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系と接触させるステップが、前記天然に存在しないかまたは操作されたＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系を、前記１つまたは複数の標的ＲＮＡ分子を含む試料および標識を含む別個のＲＮＡと接触させることを含み、
必要に応じて、前記試料に存在する核酸分子を転写させること、
必要に応じて、前記試料に存在する核酸分子を増幅させること、および
前記標識を検出すること
を含み、前記標識を検出することが、前記試料における１つまたは複数の標的ＲＮＡの存在を示す、項目１から１５のいずれか１項に記載の方法。
（項目１７）
前記試料が、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ＲＮＡに変換および／もしくは増幅されるゲノムＤＮＡ、生物学的患者試料、または環境試料を含む、項目１６に記載の方法。
（項目１８）
標識を含む前記ＲＮＡが、フルオロフォアおよびクエンチャーを含むＲＮＡを含み、前記標識を検出することが、前記フルオロフォアから放出される蛍光を検出することを含むか、
標識を含む前記ＲＮＡが、フルオロフォアを含むＲＮＡを含み、前記標識を検出することが、前記フルオロフォアから放出される蛍光を検出することを含むか、または
標識を含む前記ＲＮＡが、非蛍光性分子を含むＲＮＡを含み、前記標識を検出することが、前記非蛍光性分子を検出することを含む、項目１６または１７に記載の方法。
（項目１９）
ｅｘ ｖｉｖｏ、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、または無細胞系において行われる、項目１から１８のいずれか１項に記載の方法。
（項目２０）
配列番号１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９４、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１

、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５または２９６に対する少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性、
配列番号１９５、１９６、１９７、２８８、２８９、２９０、または２９１に示されるモチーフ、
原核生物ゲノムまたはメタゲノム、消化管メタゲノム、活性汚泥メタゲノム、嫌気性消化器メタゲノム、ニワトリ消化管メタゲノム、ヒト消化管メタゲノム、ブタ消化管メタゲノム、ウシ消化管メタゲノム、ヒツジ消化管メタゲノム、ヤギ消化管メタゲノム、カピバラ消化管メタゲノム、霊長類消化管メタゲノム、シロアリ消化管メタゲノム、糞便メタゲノム、Ｏｒｄｅｒ　Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａｌｅｓまたは Ｆａｍｉｌｙ　Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ由来のゲノムに由来するＣａｓ１３ｄオルソログ、または
これらの組合せ
を含む、単離されたタンパク質。
（項目２１）
Ｃａｓ１３ｄオルソログが、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ａｌｂｕｓ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｉｒａｅｕｍ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ株ＸＰＤ３００２、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｆｌａｖｅｆａｃｉｅｎｓ　ＦＤ－１、無培養Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｐ　ＴＳ２８－ｃ４０９５、無培養Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ．、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｂｉｃｉｒｃｕｌａｎｓ、またはＲｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ　ＣＡＧ５７に由来するＣａｓ１３ｄオルソログを含む、項目２０に記載の単離されたタンパク質。
（項目２２）
細胞内局在化シグナルをさらに含む、項目２０または２１に記載の単離されたタンパク質。
（項目２３）
少なくとも１つの天然のＨＥＰＮドメインにおける変異を含む、項目２０から２２のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質。
（項目２４）
配列番号１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１４８、１５０、１５１、１５２、１５４、１５６、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９１、１９２、１９３、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２８、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２または２５４、またはそれらの短縮されたバージョンに対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含む１つまたは複数のダイレクトリピート（ＤＲ）配列を含む、単離されたガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）。
（項目２５）
標的ＲＮＡに特異的な１つまたは複数のスペーサー配列をさらに含む、項目２４に記載の単離されたｇＲＮＡ。
（項目２６）
項目２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、および
項目２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ
を含む、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体。
（項目２７）
項目２０から２３のいずれか１項に記載のタンパク質をコードする、単離された核酸分子。

（項目２８）
配列番号１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１３９、１４０、または１４１に対する少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性、
配列番号１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１４２、１４３、１４４、または１４５に対する少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を含むか、または
配列番号１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１３８、１４７、１４９、１５３、１５５、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９４、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２９２、２９３、２９４、２９５、または２９６に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を有するタンパク質配列をコードする、項目２７に記載の単離された核酸分子。
（項目２９）
項目２７または２８に記載の単離された核酸分子を含む、組換えベクター。
（項目３０）
プラスミドまたはウイルスベクターを含む、項目２９に記載の組換えベクター。
（項目３１）
項目２７または２８に記載の単離された核酸分子が、プロモーターに作動可能に連結している、項目２９または３０に記載の組換えベクター。
（項目３２）
項目２４または２５に記載の少なくとも１つのｇＲＮＡ、項目２０から２３のいずれかに記載のｎＣａｓ１タンパク質をコードする少なくとも１つの配列、または両方をさらに含む、項目２７から２８のいずれかに記載のベクター。
（項目３３）
項目２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、および項目２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ、項目２６に記載のＲＮＰ複合体、項目２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、項目２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、またはこれらの組合せを含む、非細菌細胞。
（項目３４）
項目２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、および項目２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ、項目２６に記載のＲＮＰ複合体、項目２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、項目２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、またはこれらの組合せを含む、細菌細胞であって、項目２０から２３のいずれ

か１項に記載の単離されたタンパク質、項目２４または２５に記載の単離されたｇＲＮＡ、項目２６に記載のＲＮＰ複合体、項目２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、項目２９から３２のいずれか１項に記載のベクターが、前記細菌細胞にとって天然ではない、細菌細胞。
（項目３５）
項目２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、
項目２４または２５に記載のｇＲＮＡ、
項目２６に記載のＲＮＰ複合体、
項目２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、
項目２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、および／または
項目３３に記載の非細菌細胞、および／または
項目３４に記載の細菌細胞のうちの１つまたは複数と、
薬学的に許容される担体と
を含む、組成物。
（項目３６）
項目２０から２３のいずれか１項に記載の単離されたタンパク質、
項目２４または２５に記載のｇＲＮＡ、
項目２６に記載のＲＮＰ複合体、
項目２７から２８のいずれか１項に記載の単離された核酸分子、
項目２９から３２のいずれか１項に記載のベクター、および／または
項目３３に記載の非細菌細胞、および／または
項目３４に記載の細菌細胞、および／または
項目３５に記載の組成物
のうちの１つまたは複数を含む、キット。
（項目３７）
送達系、標識、または両方をさらに含む、項目３６に記載のキット。