

【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5年3月3日(2023.3.3)

【国際公開番号】WO2020/172720
 【公表番号】特表2022-522166(P2022-522166A)
 【公表日】令和4年4月14日(2022.4.14)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-067
 【出願番号】特願2021-549908(P2021-549908)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/864(2006.01)
 C 1 2 N 7/01(2006.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 K 31/7105(2006.01)
 A 6 1 P 21/00(2006.01)
 A 6 1 K 35/76(2015.01)
 C 1 2 N 15/113(2010.01)

【F I】

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
 C 1 2 N 7/01 Z N A
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/7105
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 K 35/76
 C 1 2 N 15/113 Z

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年2月22日(2023.2.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【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】

(a) 1位、26位、40位、43位、及び44位のアミノ酸が配列番号87に記載の対応する野生型AAV9 VP1配列に対して改変されている、改変サブユニット1(VP1)配列を含むAAV9由来のウイルスカプシドタンパク質：及び

(b) (i) 短いヘアピンマイクロRNA(shmiR)をコードする配列を含む核酸を含むDNA指向性RNAi(ddRNAi)コンストラクト；及び(ii)前記ddRNAiコンストラクトによってコードされる前記shmiR(複数可)によって標的にされないmRNA転写物を有する機能的PABPN1タンパク質をコードする配列を含む核酸を含むPABPN1コンストラクトを含むポリヌクレオチド配列を含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)。

40

【請求項2】

(i) 前記改変VP1配列が、配列番号87に記載の前記野生型AAV9 VP1配列と比較して、1位にセリン、26位にグルタミン酸、40位にアルギニン、43位にアスパラギン酸、及び44位にセリンを含むか、または

(ii) 前記改変AAV9 VP1配列が、配列番号88に記載の配列を含む、請求項1に記載のAAV。

50

【請求項 3】

(i) 前記ポリヌクレオチド配列が、5'から3'方向に、前記 d d R N A i コンストラクト及び前記 P A B P N 1 コンストラクトを含むか、または
(i i) 前記ポリヌクレオチド配列が、5'から3'方向に、前記 P A B P N 1 コンストラクト及び前記 d d R N A i コンストラクトを含む、
 請求項 1 または 2 に記載の A A V。

【請求項 4】

(b) の前記ポリヌクレオチド配列が A A V 血清型からの逆方向末端反復配列 (I T R) を含み、前記 I T R が前記 d d R N A i コンストラクト及び前記 P A B P N 1 コンストラクトを含む前記配列に隣接する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の A A V。

10

【請求項 5】

前記 I T R が A A V 2 血清型に由来する、請求項 4 に記載の A A V。

【請求項 6】

(i) 前記機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列が、その m R N A 転写物が前記 d d R N A i コンストラクトの前記 s h m i R によって標的にされないようにコード最適化されているか、

(i i) 前記機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列は、配列番号 7 3 に記載されているか、

(i i i) 前記 d d R N A i コンストラクト及び前記機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列が、前記 d d R N A i コンストラクトの上流に位置するプロモーター及び前記機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列に作動可能に連結されているか、または

20

(i v) (i) から (i i i) の任意の組合せである、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の A A V。

【請求項 7】

前記プロモーターが、筋特異的プロモーターである、請求項 6 に記載の A A V。

【請求項 8】

前記 s h m i R が、
 長さが少なくとも 1 7 ヌクレオチドのエフェクター配列；
 エフェクター相補体配列；
 ステムループ配列；及び
 一次マイクロ R N A (p r i - m i R N A) 骨格；を含み、
 前記エフェクター配列は、配列番号 1 3 及び 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の R N A 転写物中の対応する長さの領域に実質的に相補的である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の A A V。

30

【請求項 9】

前記 s h m i R が、
配列番号 3 9 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 8 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R；

配列番号 1 5 に記載のエフェクター配列及び配列番号 1 4 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R；

40

配列番号 1 7 に記載のエフェクター配列及び配列番号 1 6 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R；

配列番号 1 9 に記載のエフェクター配列及び配列番号 1 8 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R；

配列番号 2 1 に記載のエフェクター配列及び配列番号 2 0 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R；

配列番号 2 3 に記載のエフェクター配列及び配列番号 2 2 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R；

配列番号 2 5 に記載のエフェクター配列及び配列番号 2 4 に記載のエフェクター相補体配

50

列を含む *s h m i R* ;

配列番号 27 に記載のエフェクター配列及び配列番号 26 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;

配列番号 29 に記載のエフェクター配列及び配列番号 28 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;

配列番号 31 に記載のエフェクター配列及び配列番号 30 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;

配列番号 33 に記載のエフェクター配列及び配列番号 32 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;

配列番号 35 に記載のエフェクター配列及び配列番号 34 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ; 及び

配列番号 37 に記載のエフェクター配列及び配列番号 36 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* .

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の A A V .

【請求項 10】

前記 *ddRNA* i コンストラクトは、それぞれが *s h m i R* をコードする少なくとも 2 つの核酸を含み、各 *s h m i R* は、OPMD の原因である P A B P N 1 タンパク質に対応する RNA 転写物に実質的に相補的であるエフェクター配列を含み、各 *s h m i R* は、異なるエフェクター配列を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の A A V .

【請求項 11】

各 *s h m i R* が 5' から 3' 方向に、

(i) 前記 *p r i - m i R N A* 骨格の 5' 隣接配列；

前記エフェクター相補体配列；

前記ステムループ配列；

前記エフェクター配列；及び

前記 *p r i - m i R N A* 骨格の 3' 隣接配列を含むか、または

(i i) 前記 *p r i - m i R N A* 骨格の 5' 隣接配列；

前記エフェクター配列；

前記ステムループ配列；

前記エフェクター相補体配列；及び

前記 *p r i - m i R N A* 骨格の 3' 隣接配列を含む、

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の A A V .

【請求項 12】

(i) 前記ステムループ配列が配列番号 40 に記載の配列であるか、

(i i) 前記 *p r i - m i R N A* 骨格が *p r i - m i R - 30 a* 骨格であるか、

(i i i) 前記 *p r i - m i R N A* 骨格の前記 5' 隣接配列が配列番号 41 に記載され、前記 *p r i - m i R N A* 骨格の前記 3' 隣接配列が配列番号 42 に記載されているか、または

(i v) (i) から (i i i) の任意の組合せである、

請求項 11 に記載の A A V .

【請求項 13】

前記 *ddRNA* i コンストラクトは、それぞれが *s h m i R* をコードする少なくとも 2 つの核酸を含み、各 *s h m i R* は、

長さが少なくとも 17 ヌクレオチドのエフェクター配列；

エフェクター相補体配列；

ステムループ配列；及び

一次マイクロRNA (*p r i - m i R N A*) 骨格；を含み、

各 *s h m i R* は、配列番号 1、2、4、7、9、10 及び 13 のうちの 1 つに記載の RNA 転写物中の対応する長さの領域に実質的に相補的であるエフェクター配列を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の A A V .

【請求項 14】

(i) 前記少なくとも 2 つの核酸が、

配列番号 15 に記載のエフェクター配列及び配列番号 14 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 2) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 17 に記載のエフェクター配列及び配列番号 16 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 3) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 21 に記載のエフェクター配列及び配列番号 20 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 5) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

10

配列番号 27 に記載のエフェクター配列及び配列番号 26 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 9) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 31 に記載のエフェクター配列及び配列番号 30 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 13) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 33 に記載のエフェクター配列及び配列番号 32 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 14) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；及び

20

配列番号 39 に記載のエフェクター配列及び配列番号 38 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 17) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸

からなる群から選択されるか、または

(ii) 前記少なくとも 2 つの核酸が、

配列番号 56 (s h m i R 2) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 57 (s h m i R 3) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 59 (s h m i R 5) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 62 (s h m i R 9) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 64 (s h m i R 13) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

30

配列番号 65 (s h m i R 14) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

及び

配列番号 68 (s h m i R 17) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸

からなる群から選択される、請求項 13 に記載の A A V。

【請求項 15】

(i) 前記少なくとも 2 つの核酸のそれぞれは、配列番号 2、9、10 及び 13 のうちの 1 つに記載の R N A 転写物中の対応する長さの領域に実質的に相補的であるエフェクター配列を含む s h m i R をコードするか、

(ii) 前記少なくとも 2 つの核酸が、

配列番号 17 に記載のエフェクター配列及び配列番号 16 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 3) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

40

配列番号 31 に記載のエフェクター配列及び配列番号 30 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 13) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 33 に記載のエフェクター配列及び配列番号 32 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 14) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；及び

配列番号 39 に記載のエフェクター配列及び配列番号 38 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 17) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらか

50

らなる核酸

からなる群から選択されるか、または

(i i i) 前記少なくとも2つの核酸が、

配列番号57 (s h m i R 3) に記載のDNA配列を含むかまたはそれからなる核酸；

配列番号64 (s h m i R 1 3) に記載のDNA配列を含むかまたはそれからなる核酸；

配列番号65 (s h m i R 1 4) に記載のDNA配列を含むかまたはそれからなる核酸；

及び

配列番号68 (s h m i R 1 7) に記載のDNA配列を含むかまたはそれからなる核酸

からなる群から選択される、

請求項13に記載のAAV。

10

【請求項16】

前記ddRNA iコンストラクトが

(a) 配列番号31に記載のエフェクター配列及び配列番号30に記載のエフェクター相補体配列を含むshmiR (s h m i R 1 3) をコードするDNA配列を含むかまたはそれらからなる核酸；及び

(b) 配列番号39に記載のエフェクター配列及び配列番号38に記載のエフェクター相補体配列を含むshmiR (s h m i R 1 7) をコードするDNA配列を含むかまたはそれらからなる核酸

を含む、請求項1～15のいずれか1項に記載のAAV。

【請求項17】

20

前記ddRNA iコンストラクトが、

(a) 配列番号64 (s h m i R 1 3) に記載の前記DNA配列を含むかまたはそれからなる核酸；及び

(b) 配列番号68 (s h m i R 1 7) に記載の前記DNA配列を含むかまたはそれからなる核酸

を含む、請求項16に記載のAAV。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項に記載のAAVと、1つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項19】

30

眼咽頭型筋ジストロフィー (O P M D) に罹患している対象を治療するため、またはO P M D に罹患しやすい素因を有する対象においてO P M D を予防するための、請求項1～17のいずれか1項に記載のAAVまたは請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

眼咽頭型筋ジストロフィー (O P M D) に罹患している対象を治療するため、またはO P M D に罹患しやすい素因を有する対象においてO P M D を予防するための医薬の調製における、請求項1～17のいずれか1項に記載のAAVまたは請求項18に記載の医薬組成物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

40

【補正対象項目名】0288

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0288】

本開示の広範な一般的範囲から逸脱することなく、多数の変形及び/または修正が、上記の実施形態に対して行われ得ることは、当業者には理解されよう。従って、本実施形態は、全ての点で例示的であり、限定的ではないと見なされるべきである。

本出願は、以下を提供する。

1. (a) 1位、26位、40位、43位、及び44位のアミノ酸が配列番号87に記載の対応する野生型AAV9 VP1配列に対して改変されている、改変サブユニット1

50

- (V P 1) 配列を含む A A V 9 由来のウイルスカプシドタンパク質：及び
- (b) (i) 短いヘアピンマイクロRNA (s h m i R) をコードする配列を含む核酸を含む d d R N A i コンストラクト；及び (i i) 前記 d d R N A i コンストラクトによってコードされる前記 s h m i R (複数可) によって標的にされない m R N A 転写物を有する機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする配列を含む核酸を含む P A B P N 1 コンストラクトを含むポリヌクレオチド配列を含む、アデノ随伴ウイルス (A A V) 。
- 2 . 前記改変 V P 1 配列が、配列番号 8 7 に記載の前記野生型 A A V 9 V P 1 配列と比較して、1 位にセリン、2 6 位にグルタミン酸、4 0 位にアルギニン、4 3 位にアスパラギン酸、及び 4 4 位にセリンを含む、上記 1 に記載の A A V 。
- 3 . 前記改変 A A V 9 V P 1 配列が、配列番号 8 8 に記載の配列を含む、上記 1 または 2 に記載の A A V 。
- 4 . 前記ポリヌクレオチド配列が、5 ' から 3 ' 方向に、前記 d d R N A i コンストラクト及び前記 P A B P N 1 コンストラクトを含む、上記 1 ~ 3 のいずれかに記載の A A V 。
- 5 . 前記ポリヌクレオチド配列が、5 ' から 3 ' 方向に、前記 P A B P N 1 コンストラクト及び前記 d d R N A i コンストラクトを含む、上記 1 ~ 3 のいずれかに記載の A A V 。
- 6 . (b) の前記ポリヌクレオチド配列が A A V 血清型からの逆方向末端反復配列 (I T R) を含み、前記 I T R が前記 d d R N A i コンストラクト及び前記 P A B P N 1 コンストラクトを含む前記配列に隣接する、上記 1 ~ 5 のいずれかに記載の A A V 。
- 7 . 前記 I T R が A A V 2 血清型に由来する、上記 6 に記載の A A V 。
- 8 . 前記機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列が、その m R N A 転写物が前記 d d R N A i コンストラクトの前記 s h m i R によって標的にされないようにコード最適化されている、上記 1 ~ 7 のいずれかに記載の A A V 。
- 9 . 前記機能性 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列は、配列番号 7 3 に記載されている、上記 1 ~ 8 のいずれかに記載の A A V 。
- 1 0 . 前記 d d R N A i コンストラクト及び前記機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列が、前記 d d R N A i コンストラクトの上流に位置するプロモーター及び前記機能的 P A B P N 1 タンパク質をコードする前記配列に作動可能に連結されている、上記 1 ~ 9 のいずれかに記載の A A V 。
- 1 1 . 前記プロモーターが、筋特異的プロモーターである、上記 1 0 に記載の A A V 。
- 1 2 . 前記 s h m i R が、
長さ少なくとも 1 7 ヌクレオチドのエフェクター配列；
エフェクター相補体配列；
ステムループ配列；及び
一次マイクロRNA (p r i - m i R N A) 骨格；を含み、
前記エフェクター配列は、配列番号 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の R N A 転写物中の対応する長さの領域に実質的に相補的である、上記 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の A A V 。
- 1 3 . 前記 s h m i R が、
配列番号 1 5 に記載のエフェクター配列及び配列番号 1 4 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R ；
配列番号 1 7 に記載のエフェクター配列及び配列番号 1 6 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R ；
配列番号 1 9 に記載のエフェクター配列及び配列番号 1 8 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R ；
配列番号 2 1 に記載のエフェクター配列及び配列番号 2 0 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R ；
配列番号 2 3 に記載のエフェクター配列及び配列番号 2 2 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R ；
配列番号 2 5 に記載のエフェクター配列及び配列番号 2 4 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R ；
配列番号 2 7 に記載のエフェクター配列及び配列番号 2 6 に記載のエフェクター相補体配

- 列を含む *s h m i R* ;
 配列番号 29 に記載のエフェクター配列及び配列番号 28 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;
 配列番号 31 に記載のエフェクター配列及び配列番号 30 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;
 配列番号 33 に記載のエフェクター配列及び配列番号 32 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;
 配列番号 35 に記載のエフェクター配列及び配列番号 34 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ;
 配列番号 37 に記載のエフェクター配列及び配列番号 36 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* ; 及び
 配列番号 39 に記載のエフェクター配列及び配列番号 38 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* からなる群から選択される、上記 1 ~ 12 のいずれかに記載の *A A V* 。
- 14 . 前記 *s h m i R* が 5' から 3' 方向に、
 前記 *p r i - m i R N A* 骨格の 5' 隣接配列 ;
 前記エフェクター相補体配列 ;
 前記ステムループ配列 ;
 前記エフェクター配列 ; 及び
 前記 *p r i - m i R N A* 骨格の 3' 隣接配列を含む、上記 1 ~ 13 のいずれかに記載の *A A V* 。
- 15 . 前記ステムループ配列が配列番号 40 に記載の配列である、上記 14 に記載の *A A V* 。
- 16 . 前記 *p r i - m i R N A* 骨格が *p r i - m i R - 30 a* 骨格である、上記 14 または 15 に記載の *A A V* 。
- 17 . 前記 *p r i - m i R N A* 骨格の前記 5' 隣接配列が配列番号 41 に記載され、前記 *p r i - m i R N A* 骨格の前記 3' 隣接配列が配列番号 42 に記載されている、上記 14 ~ 16 のいずれかに記載の *A A V* 。
- 18 . 前記 *d d R N A i* コンストラクトは、それぞれが *s h m i R* をコードする少なくとも 2 つの核酸を含み、各 *s h m i R* は、*O P M D* の原因である *P A B P N 1* タンパク質に対応する *R N A* 転写物に実質的に相補的であるエフェクター配列を含み、各 *s h m i R* は、異なるエフェクター配列を含む、上記 1 ~ 17 のいずれかに記載の *A A V* 。
- 19 . 前記少なくとも 2 つの核酸のそれぞれは、配列番号 1、2、4、7、9、10 及び 13 のうちの 1 つに記載の *R N A* 転写物中の対応する長さの領域に実質的に相補的であるエフェクター配列を含む *s h m i R* をコードする、上記 1 ~ 18 のいずれかに記載の *A A V* 。
- 20 . 前記少なくとも 2 つの核酸が、
 配列番号 15 に記載のエフェクター配列及び配列番号 14 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* (*s h m i R 2*) をコードする *D N A* 配列を含むかまたはそれらからなる核酸 ;
 配列番号 17 に記載のエフェクター配列及び配列番号 16 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* (*s h m i R 3*) をコードする *D N A* 配列を含むかまたはそれらからなる核酸 ;
 配列番号 21 に記載のエフェクター配列及び配列番号 20 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* (*s h m i R 5*) をコードする *D N A* 配列を含むかまたはそれらからなる核酸 ;
 配列番号 27 に記載のエフェクター配列及び配列番号 26 に記載のエフェクター相補体配列を含む *s h m i R* (*s h m i R 9*) をコードする *D N A* 配列を含むかまたはそれらからなる核酸 ;
 配列番号 31 に記載のエフェクター配列及び配列番号 30 に記載のエフェクター相補体配

列を含む s h m i R (s h m i R 1 3) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 3 3 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 2 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 1 4) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；及び

配列番号 3 9 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 8 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 1 7) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸からなる群から選択される、上記 1 9 に記載の A A V。

2 1 . 前記少なくとも 2 つの核酸が、

配列番号 5 6 (s h m i R 2) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

10

配列番号 5 7 (s h m i R 3) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 5 9 (s h m i R 5) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 6 2 (s h m i R 9) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 6 4 (s h m i R 1 3) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 6 5 (s h m i R 1 4) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

及び

配列番号 6 8 (s h m i R 1 7) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸からなる群から選択される、上記 1 9 に記載の A A V。

2 2 . 前記少なくとも 2 つの核酸のそれぞれは、配列番号 2、9、10 及び 13 のうちの 1 つに記載の R N A 転写物中の対応する長さの領域に実質的に相補的であるエフェクター配列を含む s h m i R をコードする、上記 1 9 に記載の A A V。

20

2 3 . 前記少なくとも 2 つの核酸が、

配列番号 1 7 に記載のエフェクター配列及び配列番号 1 6 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 3) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 3 1 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 0 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 1 3) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 3 3 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 2 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 1 4) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；及び

30

配列番号 3 9 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 8 に記載のエフェクター相補体配列を含む s h m i R (s h m i R 1 7) をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸からなる群から選択される、上記 1 9 に記載の A A V。

2 4 . 前記少なくとも 2 つの核酸が、

配列番号 5 7 (s h m i R 3) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 6 4 (s h m i R 1 3) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

配列番号 6 5 (s h m i R 1 4) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；

及び

配列番号 6 8 (s h m i R 1 7) に記載の D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸からなる群から選択される、上記 1 9 に記載の A A V。

40

2 5 . 前記 d d R N A i コンストラクトが

(a) 配列番号 3 1 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 0 に記載のエフェクター相補体配列 (s h m i R 1 3) を含む s h m i R をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸；及び

(b) 配列番号 3 9 に記載のエフェクター配列及び配列番号 3 8 に記載のエフェクター相補体配列 (s h m i R 1 7) を含む s h m i R をコードする D N A 配列を含むかまたはそれらからなる核酸を含む、上記 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の A A V。

2 6 . 前記 d d R N A i コンストラクトが、

(a) 配列番号 6 4 (s h m i R 1 3) に記載の前記 D N A 配列を含むかまたはそれらから

50

なる核酸；

(b) 配列番号 68 (shmiR17) に記載の前記 DNA 配列を含むかまたはそれからなる核酸を含む、上記 25 に記載の AAV。

27. 上記 1 ~ 26 のいずれかに記載の AAV と、1 つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

28. 眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) に罹患している対象を治療するための方法であって、上記 1 ~ 26 のいずれかに記載の AAV または上記 27 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

29. 前記組成物が、前記対象の咽頭筋への直接注射によって投与される、上記 28 に記載の方法。

30. 前記咽頭筋が、下咽頭筋、中咽頭筋、上咽頭収縮筋、口蓋咽頭筋、耳管咽頭筋、茎突咽頭筋、またはそれらの任意の組み合わせのうちの一つ以上を含む、上記 29 に記載の方法。

10

20

30

40

50