【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３部門第２区分
【発行日】令和2年7月30日(2020.7.30)

【公表番号】特表2019-518772(P2019-518772A)
【公表日】令和1年7月4日(2019.7.4)
【年通号数】公開・登録公報2019-026
【出願番号】特願2018-567204(P2018-567204)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/7105　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/712　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　7/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/113　(2010.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/7105
Ａ６１Ｋ　31/712
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｐ　11/00
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｐ　17/00
Ａ６１Ｐ　11/06
Ａ６１Ｐ　11/08
Ａ６１Ｐ　21/00
Ａ６１Ｐ　3/00
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　9/12
Ａ６１Ｐ　27/02
Ａ６１Ｐ　7/06
Ａ６１Ｐ　37/04
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　1/04
Ｃ１２Ｎ　15/113　ＺＮＡＺ

【手続補正書】
【提出日】令和2年6月18日(2020.6.18)
【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】
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＯＮ）であって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり、前記ＡＯＮは、前記相補的標的ＲＮＡ領域と１つまたは複数のミスマッチ、ゆらぎおよび／またはバルジを含み；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、５’末端Ｏ６－ベンジルグアニン修飾を含まず；
ｅ）前記ＡＯＮは、５’末端アミノ修飾を含まず；
ｆ）前記ＡＯＮは、ＳＮＡＰタグドメインに共有結合していない、ＡＯＮ。
【請求項２】
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるＡＯＮであって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり、前記ＡＯＮは、前記相補的標的ＲＮＡ領域と１つまたは複数のミスマッチ、ゆらぎおよび／またはバルジを含み；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、１７ｍｅｒまたは２０ｍｅｒではない、ＡＯＮ。
【請求項３】
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるＡＯＮであって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり、前記ＡＯＮは、前記相補的標的ＲＮＡ領域と１つまたは複数のミスマッチ、ゆらぎおよび／またはバルジを含み；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、１７ヌクレオチドより長いか、または１４ヌクレオチドより短い、Ａ

ＯＮ。
【請求項４】
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるＡＯＮであって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、前記相補的標的ＲＮＡ領域との１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のミスマッチ、ゆらぎおよび／またはバルジを含む、ＡＯＮ。
【請求項５】
前記標的アデノシンに対向する前記ヌクレオチドが、シチジン、デオキシシチジン、ウリジン、またはデオキシウリジンである、請求項１～４のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
【請求項６】
前記標的アデノシンに対向する前記ヌクレオチドからすぐ５’および／または３’にあるヌクレオチドが、２’－ＯＨ基を有するリボース、または２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
【請求項７】
前記ＡＯＮ中の他の全てのヌクレオチドが、２’－Ｏ－アルキル基、好ましくは２’－Ｏ－メチル基を含む、請求項５または６に記載のＡＯＮ。
【請求項８】
少なくとも１つのホスホロチオエート連結を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
【請求項９】
前記ＡＯＮの５’末端および３’末端の２、３、４、５、または６個の末端ヌクレオチドが、ホスホロチオエート連結で結合している、請求項８に記載のＡＯＮ。
【請求項１０】
５’および３’末端の５個の末端ヌクレオチドが、ホスホロチオエート連結で結合している、請求項９に記載のＡＯＮ。
【請求項１１】
１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６または１７ヌクレオチドより長い、請求項１～１０のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
【請求項１２】
１００ヌクレオチドより短い、好ましくは６０ヌクレオチドより短い、請求項１～１１のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
【請求項１３】
１８～７０ヌクレオチド、好ましくは１８～６０ヌクレオチド、より好ましくは１８～５０ヌクレオチドを含む、請求項１１または１２に記載のＡＯＮ。
【請求項１４】
請求項１～１３のいずれか一項に記載のＡＯＮおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項１５】
遺伝的障害の治療または予防用の、請求項１～１３のいずれかに記載のＡＯＮを含む医薬組成物であって、前記遺伝的障害は、好ましくは、嚢胞性線維症、ハーラー症候群、アルファ－１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症、パーキンソン病、アルツハイマー病、白皮症、筋萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル（Cadasil）症候群、シャルコー・マリー・トゥース（Charcot-Marie-Tooth）病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）

、遠位型脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー型（Duchenne/Becker）筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、表皮水疱症、ファブリー病、第Ｖ因子ライデン関連疾患、家族性腺腫、ポリポーシス、ガラクトース血症、ゴーシェ病（Gaucher's Disease）、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、血友病、遺伝性ヘモクロマトーシス（Hereditary Hematochromatosis）、ハンター症候群、ハンチントン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多凝集反応症候群（Inherited polyagglutination syndrome）、レーバー先天黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィーＩ型およびＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病タイプＡ、ＢおよびＣ、ＮＹ－ｅｓｏ１関連がん、ポイツ・ジェガース症候群、フェニルケトン尿症、ポンペ病、原発性繊毛病（Primary Ciliary Disease）、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異のようなプロトロンビン変異関連障害、肺高血圧症、網膜色素変性症、サンドホフ病、重症複合型免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、鎌状赤血球貧血、脊髄性筋萎縮症、スタルガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖免疫不全、および癌からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項１６】

遺伝的障害の治療または予防のための薬剤の製造における請求項１～１３のいずれか一項に記載のＡＯＮの使用であって、前記遺伝的障害は、好ましくは、嚢胞性線維症、ハーラー症候群、アルファ－１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症、パーキンソン病、アルツハイマー病、白皮症、筋萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、遠位型脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、表皮水疱症、ファブリー病、第Ｖ因子ライデン関連疾患、家族性腺腫、ポリポーシス、ガラクトース血症、ゴーシェ病、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、血友病、遺伝性ヘモクロマトーシス、ハンター症候群、ハンチントン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多凝集反応症候群、レーバー先天黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィーＩ型およびＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病タイプＡ、ＢおよびＣ、ＮＹ－ｅｓｏ１関連がん、ポイツ・ジェガース症候群、フェニルケトン尿症、ポンペ病、原発性繊毛病、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異のようなプロトロンビン変異関連障害、肺高血圧症、網膜色素変性症、サンドホフ病、重症複合型免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、鎌状赤血球貧血、脊髄性筋萎縮症、スタルガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖免疫不全、および癌からなる群から選択される、ＡＯＮの使用。

【請求項１７】

細胞内の標的ＲＮＡに存在する少なくとも１つの標的アデノシンの脱アミノ化のための方法であって：

（ｉ）請求項１～１３のいずれか一項に記載のＡＯＮを前記細胞に提供するステップ；

（ｉｉ）前記ＡＯＮを前記細胞に取り込ませるステップ；

（ｉｉｉ）前記ＡＯＮを前記標的ＲＮＡにアニーリングさせるステップ；

（ｉｖ）野生型酵素に見出されるような天然ｄｓＲＮＡ結合ドメインを含むＡＤＡＲ酵素により、前記標的ＲＮＡ中の前記標的アデノシンをイノシンに脱アミノ化させるステップ；および

（ｖ）任意選択で、前記標的ＲＮＡ中の前記イノシンの存在を同定するステップ

を含む方法。

【請求項１８】

ステップ（ｖ）が：

ａ）前記標的ＲＮＡ配列を配列決定するステップ；

ｂ）脱アミノ化によってＵＧＧコドンに編集されるＵＧＡまたはＵＡＧ終止コドン内に前記標的アデノシンが位置する場合、機能的な、伸長した、全長のおよび／または野生型のタンパク質の存在を評価するステップ；

ｃ）両方の標的アデノシンの脱アミノ化によってＵＧＧコドンに編集されるＵＡＡ終止コ

ドン内に２つの標的アデノシンが位置する場合、機能的な、伸長した、全長のおよび／または野生型のタンパク質の存在を評価するステップ；
ｄ）プレｍＲＮＡのスプライシングが脱アミノ化によって変化したか否かを評価するステップ；または
ｅ）機能的読み出しを使用するステップであって、ここで前記脱アミノ化後の前記標的ＲＮＡが、機能的な、全長の、伸長したおよび／または野生型のタンパク質をコードする、ステップ
を含む、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記標的ＲＮＡ配列が、ＣＦＴＲ（例えば、１７８４Ｇ＞Ａ変異を編集するため）、ＣＥＰ２９０（例えば、ｃ．２９９１＋１６５５Ａ＞Ｇ変異を編集するため）、アルファ１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ；例えば、９９８９Ｇ＞Ａ変異；もしくは１０９６Ｇ＞Ａ変異を編集するため）、ＬＲＲＫ２（例えば、Ｇ６０５５変異を編集するため）、ＢＤＮＦ（例えば、ＲＮＡレベルでＶａｌ６６Ｍｅｔ変異を修復するため）をコードするか、または前記標的ＲＮＡがＩＤＵＡ遺伝子によってコードされる（例えば、ｃ．１２０５Ｇ＞Ａ（Ｗ４０２Ｘ）変異を編集するため）、請求項１～１８のいずれか一項に記載のＡＯＮまたは方法。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１３５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１３５】
本発明は、単なる例示として上記で説明されており、本発明の範囲および本質内から逸脱することなく変更がなされ得ることが理解されると予想される。

本発明は以下の態様を含み得る。
［１］
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＯＮ）であって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり、前記ＡＯＮは、任意選択で、前記相補的標的ＲＮＡ領域と１つまたは複数のミスマッチ、ゆらぎおよび／またはバルジを含み；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、５’末端Ｏ６－ベンジルグアニン修飾を含まず；
ｅ）前記ＡＯＮは、５’末端アミノ修飾を含まず；
ｆ）前記ＡＯＮは、ＳＮＡＰタグドメインに共有結合していない、ＡＯＮ。
［２］
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるＡＯＮであって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり、前記ＡＯＮは、任意選択で、前記相補的標的ＲＮＡ領域と１つまたは複数のミスマッチ、ゆらぎお

よび／またはバルジを含み；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、１７ｍｅｒまたは２０ｍｅｒではない、ＡＯＮ。
［３］
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるＡＯＮであって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり、前記ＡＯＮは、任意選択で、前記相補的標的ＲＮＡ領域と１つまたは複数のミスマッチ、ゆらぎおよび／またはバルジを含み；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、１７ヌクレオチドより長いか、または１４ヌクレオチドより短い、ＡＯＮ。
［４］
細胞内に存在するＡＤＡＲ酵素による標的ＲＮＡ中に存在する標的アデノシンの脱アミノ化のための、細胞内で標的ＲＮＡと二本鎖複合体を形成することができるＡＯＮであって：
ａ）前記ＡＯＮは、前記標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ領域に相補的であり；
ｂ）前記ＡＯＮは、１つまたは複数の糖修飾を有する１つまたは複数のヌクレオチドを含み、ただし、前記標的アデノシンに対向するヌクレオチドは、２’－ＯＨ基を有するリボースまたは２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含み；
ｃ）前記ＡＯＮは、ＡＤＡＲ酵素に結合することができる分子内ステムループ構造を形成することができる部分を含まず；
ｄ）前記ＡＯＮは、任意選択で、前記相補的標的ＲＮＡ領域との１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のミスマッチ、ゆらぎおよび／またはバルジを含む、ＡＯＮ。
［５］
前記標的アデノシンに対向する前記ヌクレオチドが、シチジン、デオキシシチジン、ウリジン、またはデオキシウリジンである、請求項１～４のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
［６］
前記標的アデノシンに対向する前記ヌクレオチドからすぐ５’および／または３’にあるヌクレオチドが、２’－ＯＨ基を有するリボース、または２’－Ｈ基を有するデオキシリボースを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
［７］
前記ＡＯＮ中の他の全てのヌクレオチドが、２’－Ｏ－アルキル基、好ましくは２’－Ｏ－メチル基を含む、請求項５または６に記載のＡＯＮ。
［８］
少なくとも１つのホスホロチオエート連結を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
［９］
前記ＡＯＮの５’末端および３’末端の２、３、４、５、または６個の末端ヌクレオチドが、ホスホロチオエート連結で結合している、請求項８に記載のＡＯＮ。
［１０］

５’および３’末端の５個の末端ヌクレオチドが、ホスホロチオエート連結で結合している、請求項９に記載のＡＯＮ。
［１１］
１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６または１７ヌクレオチドより長い、請求項１～１０のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
［１２］
１００ヌクレオチドより短い、好ましくは６０ヌクレオチドより短い、請求項１～１１のいずれか一項に記載のＡＯＮ。
［１３］
１８～７０ヌクレオチド、好ましくは１８～６０ヌクレオチド、より好ましくは１８～５０ヌクレオチドを含む、請求項１１または１２に記載のＡＯＮ。
［１４］
請求項１～１３のいずれか一項に記載のＡＯＮおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。
［１５］
遺伝的障害の治療または予防における使用のための請求項１～１３のいずれかに記載のＡＯＮであって、前記遺伝的障害は、好ましくは、嚢胞性線維症、ハーラー症候群、アルファ－１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症、パーキンソン病、アルツハイマー病、白皮症、筋萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル（Cadasil）症候群、シャルコー・マリー・トゥース（Charcot-Marie-Tooth）病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、遠位型脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー型（Duchenne/Becker）筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、表皮水疱症、ファブリー病、第Ｖ因子ライデン関連疾患、家族性腺腫、ポリポーシス、ガラクトース血症、ゴーシェ病（Gaucher's Disease）、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、血友病、遺伝性ヘモクロマトーシス（Hereditary Hematochromatosis）、ハンター症候群、ハンチントン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多凝集反応症候群（Inherited polyagglutination syndrome）、レーバー先天黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィーＩ型およびＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病タイプＡ、ＢおよびＣ、ＮＹ－ｅｓｏ１関連がん、ポイツ・ジェガース症候群、フェニルケトン尿症、ポンペ病、原発性繊毛病（Primary Ciliary Disease）、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異のようなプロトロンビン変異関連障害、肺高血圧症、網膜色素変性症、サンドホフ病、重症複合型免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、鎌状赤血球貧血、脊髄性筋萎縮症、スタルガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖免疫不全、および癌からなる群から選択される、ＡＯＮ。
［１６］
遺伝的障害の治療または予防のための薬剤の製造における請求項１～１３のいずれか一項に記載のＡＯＮの使用であって、前記遺伝的障害は、好ましくは、嚢胞性線維症、ハーラー症候群、アルファ－１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症、パーキンソン病、アルツハイマー病、白皮症、筋萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、遠位型脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、表皮水疱症、ファブリー病、第Ｖ因子ライデン関連疾患、家族性腺腫、ポリポーシス、ガラクトース血症、ゴーシェ病、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、血友病、遺伝性ヘモクロマトーシス、ハンター症候群、ハンチントン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多凝集反応症候群、レーバー先天黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィーＩ型およびＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病タイプＡ、ＢおよびＣ、ＮＹ－ｅｓｏ１関連がん、ポイツ・ジェガース症候群、フェニルケトン尿症、ポンペ病、原発性繊毛病、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異のようなプロトロンビン変異関連障害、肺高血圧症、網膜色素変性症、サンドホフ病、重症複合型免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、鎌状赤血球貧血、

脊髄性筋萎縮症、スタルガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖免疫不全、および癌からなる群から選択される、ＡＯＮの使用。
［１７］
細胞内の標的ＲＮＡに存在する少なくとも１つの標的アデノシンの脱アミノ化のための方法であって：
（ｉ）請求項１～１３のいずれか一項に記載のＡＯＮを前記細胞に提供するステップ；
（ｉｉ）前記ＡＯＮを前記細胞に取り込ませるステップ；
（ｉｉｉ）前記ＡＯＮを前記標的ＲＮＡにアニーリングさせるステップ；
（ｉｖ）野生型酵素に見出されるような天然ｄｓＲＮＡ結合ドメインを含むＡＤＡＲ酵素により、前記標的ＲＮＡ中の前記標的アデノシンをイノシンに脱アミノ化させるステップ；および
（ｖ）任意選択で、前記標的ＲＮＡ中の前記イノシンの存在を同定するステップ
を含む方法。
［１８］
ステップ（ｖ）が：
ａ）前記標的ＲＮＡ配列を配列決定するステップ；
ｂ）脱アミノ化によってＵＧＧコドンに編集されるＵＧＡまたはＵＡＧ終止コドン内に前記標的アデノシンが位置する場合、機能的な、伸長した、全長のおよび／または野生型のタンパク質の存在を評価するステップ；
ｃ）両方の標的アデノシンの脱アミノ化によってＵＧＧコドンに編集されるＵＡＡ終止コドン内に２つの標的アデノシンが位置する場合、機能的な、伸長した、全長のおよび／または野生型のタンパク質の存在を評価するステップ；
ｄ）プレｍＲＮＡのスプライシングが脱アミノ化によって変化したか否かを評価するステップ；または
ｅ）機能的読み出しを使用するステップであって、ここで前記脱アミノ化後の前記標的ＲＮＡが、機能的な、全長の、伸長したおよび／または野生型のタンパク質をコードする、ステップ
を含む、請求項１７に記載の方法。
［１９］
前記標的ＲＮＡ配列が、ＣＦＴＲ（例えば、１７８４Ｇ＞Ａ変異を編集するため）、ＣＥＰ２９０（例えば、ｃ．２９９１＋１６５５Ａ＞Ｇ変異を編集するため）、アルファ１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ；例えば、９９８９Ｇ＞Ａ変異；もしくは１０９６Ｇ＞Ａ変異を編集するため）、ＬＲＲＫ２（例えば、Ｇ６０５５変異を編集するため）、ＢＤＮＦ（例えば、ＲＮＡレベルでＶａｌ６６Ｍｅｔ変異を修復するため）をコードするか、または前記標的ＲＮＡがＩＤＵＡ遺伝子によってコードされる（例えば、ｃ．１２０５Ｇ＞Ａ（Ｗ４０２Ｘ）変異を編集するため）、請求項１～１８のいずれか一項に記載のＡＯＮまたは方法。