

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3835809号

(P3835809)

(45) 発行日 平成18年10月18日(2006.10.18)

(24) 登録日 平成18年8月4日(2006.8.4)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 31/70 (2006.01)	A 6 1 K 31/70
A 6 1 K 35/76 (2006.01)	A 6 1 K 35/76
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02

請求項の数 11 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平6-519650	(73) 特許権者	ローン・ブーラン・ロレ・ソシエテ・アノニム
(86) (22) 出願日	平成6年2月28日(1994.2.28)		フランス国エフー92160アントニイ・アベニュー レイモンドーアロン20
(65) 公表番号	特表平8-509208	(73) 特許権者	アンステイテユ・ナショナル・ド・ラ・サント・エ・ド・ラ・ルシエルシュ・メデイカル
(43) 公表日	平成8年10月1日(1996.10.1)		フランス国エフー75654パリセーデクス13・リュド トルビアク101
(86) 国際出願番号	PCT/FR1994/000220	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉
(87) 国際公開番号	W01994/020146		
(87) 国際公開日	平成6年9月15日(1994.9.15)		
審査請求日	平成13年1月25日(2001.1.25)		
(31) 優先権主張番号	93/02438		
(32) 優先日	平成5年3月3日(1993.3.3)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組み換えアデノウイルスおよび眼疾患の治療のための遺伝子療法におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

眼の少なくとも1つ細胞における遺伝子発現用調製物を調製するための、挿入遺伝子を含む欠陥組み換えアデノウイルスの使用方法であって、
 該欠陥組み換えアデノウイルスが網膜下注入または硝子体内注入により眼の少なくとも1つの細胞に投与されるものであり、そして
 該挿入遺伝子が前記眼の細胞においてその発現を可能にする少なくとも1つの塩基配列を含む、
 ことを特徴とする使用方法。

【請求項2】

欠陥組み換えアデノウイルスが、感染細胞におけるその複製に必要なゲノムの領域を欠如していることを特徴とする、請求項1記載の使用方法。

【請求項3】

欠陥組み換えアデノウイルスが、タイプAd2アデノウイルスであることを特徴とする、請求項1または2記載の使用方法。

【請求項4】

欠陥組み換えアデノウイルスが、タイプAd5アデノウイルスであることを特徴とする、請求項1または2記載の使用方法。

【請求項5】

挿入遺伝子が、タンパク質またはタンパク質断片をコードしていることを特徴とする、請

10

20

求項 1～4 の 1 つに記載の使用方法。

【請求項 6】

挿入遺伝子が、アンチセンス配列であることを特徴とする、請求項 1～4 の 1 つに記載の使用方法。

【請求項 7】

色素性網膜炎のような遺伝性疾患の治療用医薬組成物を調製するためのものである、請求項 1 記載の使用方法。

【請求項 8】

挿入遺伝子を含む欠陥組み換えアデノウイルスの角膜内皮細胞、光受容器細胞、二極細胞、神経節細胞、あるいは眼球運動筋細胞中で該遺伝子を発現するための作用剤であって、
該欠陥組み換えアデノウイルスが網膜下注入または硝子体内注入により少なくとも 1 つの眼の細胞に投与されるものであり、そして

10

該挿入遺伝子が前記各細胞においてその発現を可能にする少なくとも 1 つの塩基配列を含む、

ことを特徴とする作用剤。

【請求項 9】

作用剤が、眼への投与に適切な注射剤形で、欠陥組み換えアデノウイルスの十分量を含むことを特徴とする、請求項 8 記載の作用剤。

【請求項 10】

欠陥組み換えアデノウイルスが、欠陥組み換えタイプ A d 2 または A d 5 アデノウイルスであることを特徴とする、請求項 8～9 の 1 つに記載の作用剤。

20

【請求項 11】

作用剤が、欠陥組み換えアデノウイルスの $10^4 \sim 10^{14}$ p f u / m l を含むことを特徴とする、請求項 10 記載の作用剤。

【発明の詳細な説明】

本発明は、新規な組み換えウイルス、それらの調製、および眼への遺伝子の伝達とそれらの眼での発現による遺伝子療法におけるそれらの使用に関する。また、本発明は、該組み換えウイルスを含む医薬組成物にも関する。より具体的には、本発明は、欠陥組み換えウイルスおよび眼疾患の治療のためのそれらの使用に関する。

眼疾患、特に遺伝病の治療は、現代において解決されていない問題の構成要素である。これらの疾患の中には、例えば、不利な遺伝的変性による色素性網膜炎を挙げることができ、現在、それに対する治療法はまだない。さらに、炎症後の疾病（網膜変性、およびそれに類するもの）のような非遺伝的疾患についても、現在では適切な治療法はない。特にコルチコイドを用いて、予防的に作用させるべき努力が特になされるけれども、これらの疾病を治療するための満足できる方法は、現在まだ得られていない。

30

それゆえ、眼疾患の特異的、効果的および局所的な治療をなし得る手段を持つことができることは重要である。本発明は、遺伝子療法により眼疾患を治療する可能性を実証することによって、この問題に対する有利なアプローチを提供する。

遺伝子療法は、冒された細胞もしくは器官中に遺伝情報を導入することによって、欠陥もしくは異常（変異、異常発現、等）を矯正することにある。この遺伝情報は、器官から抽出された細胞中にイン・ビトロで導入され、次に、その改変細胞を体内に再導入するか、または適切な組織中に、イン・ビボで直接導入されるかのいずれでもよい。この第 2 の場合には、DNA と D E A Eーデキストランの (Pagano et al., J. Virol. 1 (1967) 891)、DNA と核タンパク質の (Kaneda et al., Science 243 (1989) 375)、DNA と脂質の (Felgner et al., PNAS 84 (1987) 7413) 複合体、リポソームの使用 (Fraley et al., J. Biol. Chem. 255 (1980) 10431) およびそれに類するものを伴う種々のトランスフェクション技術を含む各種の技術が存在する。より最近では、遺伝子の伝達のためのベクターとしてウイルスの使用が、これらの物理的なトランスフェクション技術の有望な代替法として出現した。これに関連して、ある種の細胞集団への感染力について、種々のウイルスが試験された。これらは、特に、レトロウイルス (R S V, H M B、M M S、およ

40

50

びそれに類するもの)、H S Vウイルス、アデノ随伴ウイルスおよびアデノウイルスを含む。

しかしながら、これまで、これらのベクターのどれもが、眼への遺伝子伝達について使用されてこなかったし、使用できるとして記述されることもなかった。本発明は、遺伝子療法によって眼疾患を治療することができるという最初の例証を構成する。

本発明の第1の主題は、眼疾患の治療を意図した医薬組成物の調製のための、挿入遺伝子を含む欠陥組み換えウイルスの使用にある。

より具体的には、眼の細胞に感染し、挿入遺伝子を発現することができるウイルス由来の欠陥組み換えウイルスが、細胞病理学的現象または病原作用を引き起こすことなく、本発明に従って使用される。本発明において使用され得るウイルスは、例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、あるいはまたH S Vウイルスである。

本発明は、さらに具体的には、アデノウイルス型ウイルスが、眼に目的の遺伝子を伝達し、そこで遺伝子を発現することができるという実証に基づく。後に示される実施例は、アデノウイルスが、投与様式にしたがって、角膜内皮、光受容器細胞、視神経細胞、二極細胞、およびそれに類するものに、かなりの期間、細胞病理学的影響を受けることなく、効果的に、遺伝子を伝達することができることを示す。さらに、顕微手術（マイクロインジェクション）による眼の異なる区分への比較的容易なアクセス、ならびにこの器官（デスメーム膜、ブルック膜、レンズ、およびそれに類するもの）における自然のバリアーの存在のために、本発明は、有利には、治療されるべき疾患にしたがって、著しく標的を絞った遺伝子の伝達を可能にする。また、提示された結果は、目的の遺伝子の発現が、長期間にわたって安定である（50日で活性の損失なし）ことを示す。

好適な実施の態様においては、本発明は、眼疾患の治療を意図した医薬組成物の調製のための、挿入遺伝子を含む欠陥組み換えアデノウイルスの使用にある。用語“欠陥ウイルスもしくはアデノウイルス”は、標的細胞中で自律的に複製できないウイルスを示す。それゆえ、一般に、本発明の明細書に用いられる欠陥ウイルスのゲノムは、少なくとも感染細胞における該ウイルスの複製に必要な塩基配列を欠いている。これらの領域は、除去（全部もしくは一部）されていても、非機能的にされていても、他の配列、特に挿入遺伝子によって置換されていてもよい。それにもかかわらず、好ましくは、欠陥ウイルスは、ウイルス粒子の包膜に必要なゲノムの配列は保持している。

より具体的には、アデノウイルスに関しては、ウイルス粒子は、異なる血清タイプの形で存在し、その構造および性質は、いくらか変化している。それにもかかわらず、これらのウイルスは、ヒト、特に非免疫抑制被験者に対して病原性がない。本発明に関し、これらの血清タイプのうち、アデノウイルスタイプ2もしくは5（Ad2もしくはAd5）を使用することが好ましい。アデノウイルスAd5の場合には、複製に必要な配列は、E1AおよびE1B領域である。レトロウイルス、アデノ随伴ウイルス、またはH S Vウイルス（単純ヘルペスウイルス）由来の欠陥組み換えウイルスは、既に文献に記載されている [Roemer and Friedmann, Eur. J. Biochem. 208 (1992) 211; Dobson et al., Neuron 5 (1990) 353; Chiocca et al., New Biol. 2 (1990) 739; Miyanojara et al., New Biol. , 4 (1992) 238; W091/18088] 。

本発明の目的のために、用語“挿入遺伝子”は、組み換えウイルス中に導入されたいずれかのDNA配列をも表し、標的細胞におけるその発現が求められる。

特に、それは、タンパク質（単数または複数）またはタンパク質（単数または複数）の一部分をコードしている1種または複数の構造遺伝子であり得る。このようにコードされたタンパク質またはタンパク質の一部分は、標的細胞に関して相同（すなわち、細胞が、いかなる疾患をも示さない場合、標的細胞で正常に発現されるタンパク質）であるタンパク質でも、また該細胞に関して異種であるタンパク質でもよい。最初の場合には、そのタンパク質の発現は、例えば、細胞での不十分な発現か、または不活性であったり活性の低いタンパク質の発現を矯正するか、さもなければ、該タンパク質を過剰に発現させることができる。第2の場合には、発現されたタンパク質は、例えば、疾患を克服できるように、その細胞に欠失している活性を、補充するか、供給することができる。

本発明の目的のための挿入遺伝子には、より具体的には、次のものを挙げることができる：

- － 眼の遺伝的病理に関与する遺伝子、
- － 成長因子、サイトカインもしくは神経栄養因子をコードする遺伝子：すなわち、各種眼疾患におけるこれらの遺伝子の発現産物の予防的または治療的役割が、特に光の影響下での光受容器細胞の劣化について証明されている (Lavail et al., PNAS 89 (1992) 11249)、
- － 調節因子 (転写因子、翻訳因子) に関する遺伝子、
- － 酵素をコードする遺伝子、
- － 抗がん性をもつタンパク質、例えば、インターフェロン、腫瘍壊死因子、およびそれに類するものをコードする遺伝子、あるいはまた、
- － 眼の感染に対して局所的なワクチン接種 (予防) を可能にする抗原をコードする遺伝子。

具体的な、しかし限定しない例として、以下のものが挙げられる：

- * 旋回性萎縮に関与するオルニチン・アミノトランスフェラーゼ遺伝子 (Akaki et al., J. Biol. Chem. 267 (18) (1992) 12950)、
- * 色素性網膜炎の形状に関与するロドプシン遺伝子 (Dryja et al., Nature 343 (1990) 364)、
- * 色素性網膜炎の形状に関与する R D S ペリフェリン遺伝子 (Farrar et al., Nature 354 (1991) 478)、
- * B 1 型眼皮膚の白色症に関与するチロシナーゼ遺伝子 (Giebel et al., Am. J. Hum. Genet. 48 (1991) 1159)、
- * レーベル病に関与するミトコンドリア N D I 遺伝子 (Howell et al., Am. J. Hum. Genet. 48 (1991) 935)、
- * 網膜変性を緩和させる c G M P ホスホジエステラーゼの β - サブユニットの遺伝子 (Lem et al., PNAS 89 (1992) 4422)、
- * r a b グラニルゲラニルトランスフェラーゼ遺伝子、その欠失は脈絡膜における網膜変性に関与していると思われる (Seabra et al., Science 259 (1993) 377)、
- * ある種の遺伝性網膜ジストロフィーに観察される光受容器細胞の退化を妨げることができる、ベーシック繊維芽細胞成長因子 (b F G F) 遺伝性 (Faktorovich et al., Nature 347 (1990) 83)、
- * インターロイキン - 8 遺伝子、それは角膜において血管新生を誘導させ得る (Strieter et al., Am. J. Pathol. 141 (6) (1992) 1279)。

用語 “挿入遺伝子” は、またアンチセンス配列を示しており、標的細胞中でのその発現により、遺伝子の発現もしくは細胞 m R N A の転写を制御することができる。そのような配列は、例えば、標的細胞において細胞 m R N A に相補的な R N A に転写され、その結果、それらのタンパク質への翻訳を阻止することができる。

一般に、挿入遺伝子は、また、感染細胞においてその発現を可能にする配列も含む。問題の配列は、これらの配列が、感染細胞中で機能できる場合には、自然に、該遺伝子の発現に係わっているものである。また、それらは、異なる起源の配列であってもよい (他のタンパク質の発現に係わる配列か、または合成塩基配列でさえもよい)。特に、それらは、感染が望まれる細胞のゲノム、または使用されるウイルスのゲノムに由来する配列であってもよい。アデノウイルスの場合には、例えば、E 1 A、M L P 遺伝子、およびそれに類するもののプロモーターを挙げることができる。そのうえ、これらの発現配列は、活性化、調節等の配列の付加によって修飾され得る。さらに、挿入遺伝子が、発現配列を含まない場合には、それは、そのような配列の下流で欠陥ウイルスのゲノム中に挿入されてもよい。

以下においては、欠陥組み換えアデノウイルスの構築および使用が、より詳細に述べられる。それにもかかわらず、この記述は、当業者によって、前述のような本発明に関して使用され得る他のウイルスに応用できることが理解されている。

欠陥組み換えアデノウイルスは、アデノウイルスと、中でも挿入が望まれる遺伝子をもつプラスミドとの間の相同組み換えによって作製される。相同組み換えは、適切な細胞系への該アデノウイルスと該プラスミドのコ・トランスフェクション (c o t r a n s f e c t i o n) の後に起きる。使用される細胞系は、好ましくは、(i) 該要素によって形質転換可能であり、そして (i i) 欠陥アデノウイルスのゲノムの一定部分を相補できる配列を、好ましくは、組み換えのリスクを避けるために組み込まれた形で、含むことが必要である。細胞系の例としては、ヒト胎児腎系 293 (Graham et al., J. Gen. Virol. 36 (1977) 59) を挙げることができ、それは、特にそのゲノムに組み込まれた、アデノウイルス Ad5 のゲノムの左手部分 (12%) を含む。

その後、増殖したベクターは、回収され、分子生物学の標準技術によって精製される。また、本発明は、眼への投与に好適な形態で、上記の欠陥組み換えウイルスの十分量を含む医薬組成物にも関する。

特に、欠陥組み換えウイルスは、注射剤、点眼液、眼用軟膏、等の形で存在してもよい。眼への投与に好適な剤形用として薬物学的に受容できる担体は、特に、生理食塩液 (リン酸モノナトリウムまたはジナトリウム、塩化ナトリウム、カリウム、カルシウムもしくはマグネシウム、等、またはそのような塩の混合液)、軟質パラフィン、液状パラフィンおよびそれに類するものである。

点眼液もしくは眼用軟膏の場合には、治療的適用は、欠陥組み換えウイルスの比較的弱い拡散のために、より限定される可能性があるものと理解されている。

眼疾患の治療のためのそれらの使用においては、本発明による欠陥組み換えウイルスは、種々の方法で、特に、場合により、硝子体手術後の網膜下注射によるか、または硝子体内注射によって、単回もしくは複数回注射で投与されてもよい (図1、参照)。網膜下注射は、眼の異なる部位に選択的に行われ、特に、硝子体、前眼房もしくは眼球後部の空間において実施され得る。本出願に示された結果は、これらの異なる形式の注射が、眼の異なる組織、特に、角膜内皮、光受容器細胞、二極細胞、神経節細胞、あるいはまた眼球運動筋の細胞に、目的に合った方法で感染させ得ることを示している。

注射に使用される用量は、種々のパラメーターに従って、特に、使用される投与方法、問題の疾患、発現される遺伝子あるいはまた必要な治療期間に従って適応され得る。一般的に言えば、本発明による組み換えアデノウイルスは、 $10^4 \sim 10^{14}$ p f u / m l、好ましくは、 $10^6 \sim 10^{10}$ p f u / m l の用量形式で製剤化され、投与される。用語 p f u (プラーク形成単位) は、ウイルス液の感染力に対応し、適切な細胞培養の感染と一般に48時間後の感染細胞のプラーク数の測定によって決定される。ウイルス液の p f u タイトアの測定技術は、文献において良く報告されている。

標的細胞中での挿入遺伝子の発現安定性に関していえば、本発明は、数回の注射により殆どの眼疾患を治療することを可能にした。

したがって、本発明は、眼疾患、特に、その機作が、分子レベルで解明されている疾患の治療についての非常に有効な方法を提供する。特に、遺伝子の関与は、旋回性萎縮、ノリー病 (N o r r i e ' s d i s e a s e) (Hum. Mol. Genet. 1 (7) (1992) 461)、網膜変性 (Bowes et al., PNAS 86 (1989) 9722)、レーベル病、脈絡膜欠如 (Cremers et al., Nature 347 (1990) 674)、光受容器細胞の変性、色素性網膜炎、白色症、キアンズーサイレ (K e a r n s - S a y r e) 症候群 (Shoffner et al., PNAS 86 (1989) 7952) 等において証明されている。また、本発明は、炎症性疾患に起因する角膜における後天性逆変性、炎症後の網膜不調、等の治療のためにも役立つ。

本発明は、また、タンパク質またはペプチドによる治療を可能にするが、慣用的投与ルートによるその利用は、身体で分解され除去されるメカニズムに非常に敏感であること、そして細胞への侵入に関する問題があることのために、非常に仮説的である。本発明によるウイルスの使用は、標的細胞の集団内で、目的にタンパク質またはペプチドの直接発現を可能にするので、上記メカニズムにもはや影響されることはない。

より具体的には、本出願に示された全結果は、増殖に欠陥のある組み換えアデノウイルスが、眼の細胞へのイン・ビボの遺伝子伝達に特に有利なベクターを構成することを証明す

10

20

30

40

50

る。実施された実験は、これらの細胞での長期間安定な遺伝子発現の可能性を示す。特に、安定な発現は、注射後、50日観察される。さらにまた、網膜のあらゆる障害（特に、色素性網膜炎）が、実際に、広範囲の網膜に影響を与えるので、異なる眼細胞における発現の幅広いスペクトルは、特に有利な結果をもたらす。

そのうえ、この治療は、ヒトならびに、ヒツジ、ウシ、家畜（イヌ、ネコ等）、ウマ、サカナおよびそれに類するようなどんな動物にも関係する。

本発明は、次に示す実施例によって、より完全に述べられるが、これは例示であり、限定されないものとして考慮されるべきである。

図の説明

図1：眼の図解表示。C＝角膜；AC＝前眼房；L＝レンズ；V＝硝子体；I＝光彩；ON＝視神経；R＝眼球後部の空間。 10

欠陥組み換えアデノウイルス（Ad. RSVβGal）の構築：

組み換えアデノウイルスを調製し得る一般的操作は、本明細書の一般的部分に記述されている。

アデノウイルスAd. RSVβGalは、変異株アデノウイルスAd-d1324（Thimmappaya et al., Cell 31 (1982) 543）とプラスミドpAd. RSVβGal（Akli et al., 1993）との間のイン・ビボでの相同組み換えによって得られた欠陥組み換えアデノウイルス（E1およびE3領域が欠失されている）である。

プラスミドpAd. RSVβGalは、5'→3'方向に、次のものを含む、—アデノウイルスAd5の左手末端に対応するPvuII断片：ITR配列、複製起点、包膜シグナルおよびE1Aアンプリファイヤーを含む； 20

—RSV（ラウス肉腫ウイルス）プロモーター制御下のβ-ガラクトシダーゼをコードする遺伝子；

—アデノウイルスAd5のゲノムの第2断片であって、それは、プラスミドpAd. RSVβGalとアデノウイルスd1324との相同組み換えを可能にする。

酵素C1aIによる直鎖化の後、プラスミドpAd. RSVβGalとアデノウイルスd1324が、リン酸カルシウム存在下で、系293中にコ・トランスフェクションされて、相同組み換えされる。このようにして創出された組み換えアデノウイルスは、プレート上での精製によって選択される。単離後、組み換えアデノウイルスのDNAが、細胞系293において増殖され、それによって約 10^{10} pfu/mlのタイターをもつ未精製の組み換え欠陥アデノウイルスを含む培養上澄液を得る。 30

ウイルス粒子は、一般に、既知の技術（特に、Graham et al., Virology 52 (1973) 456）にしたがって、塩化セシウム濃度勾配での遠心により精製される。アデノウイルスAd. RSVβGalは、20%グリセロール中-80℃で貯蔵される。注射前に、アデノウイルス懸濁液は、リン酸バッファーPBSで1/3に希釈される。

イン・ビボの注射

—プロトコール

3～7週齢のC57B1/6マウスを、アベルチンを用いて麻酔する。次いで、組み換えアデノウイルスAd. RSVβGal $10^7 \sim 10^8$ pfuを、それぞれの眼に、前眼房、または硝子体、または眼球後部空間のいずれか（図1参照）の中に注射する。動物を、注射後7～50日に、頸部脱臼によって屠殺し、眼を回収して、液体窒素で固定する。矢状および冠状切片（10～15 μm）を、低温槽で作製し、次に、X-galの存在で染色してβ-ガラクトシダーゼ活性を示すが、それは、感染細胞の核中の青いしみの出現によって目視することができ、ヘマトキシリンとエオシンを用いて対向染色される。 40

—前眼房への注射

前眼房の空間に、アデノウイルスAd. RSVβGal 10^8 pfuを注射した後は、内皮層の細胞のみが、β-ガラクトシダーゼ活性を表す。一方、上皮または間質細胞は、そのような注射に続いて、どんな着色をも表さない。さらにまた、標識（感染）された細胞は、投与時間にかかわらず内皮層に平均的に分布している。この結果は、本発明が、眼の内皮細胞に遺伝子を伝達し、そこで発現させ得ることを示している。 50

一硝子体内注射

また、硝子体内注射は、網膜の異なる細胞種を感染する目的をもって実施された。前眼房空間に注射後の内皮細胞における均一な分布とは逆に、硝子体内注射後の陽性（感染）細胞の分布は、注射点に対応する半網膜に限定される。レンズの大きいサイズと硝子体液の粘稠特性が、この局限された発現を説明するであろう。しかしながら、一時的な鼻内注射が、同時に行われる時には、両半網膜の細胞が感染される。それゆえ、これらの結果は、遺伝子を網膜へ伝達し、そこで、それを発現することができることを示している。また、それらは、治療されるべき疾患に依存して、特に、その網膜での分布に依存して、一方の半網膜のみへの伝達を狙うことも可能であることを示している。

神経節、二極細胞および光受容器細胞に対応する3種の核層が、また、3週目（網膜の発生が完結する時）と、ならびに成熟マウスにおいて、強い着色を表す。LacZタンパク質の核局在を可能にするシグナルの存在にもかかわらず、注射部位の数種の細胞の標識（それゆえ感染）は、着色が、細胞質中へ拡散するほど強く現れる。このために、標識された核の軸索（視神経を形成するために一点に集まる）に対応する神経繊維の層が、均質に標識される。

網膜細胞の異なる層の注意深い解析では、それらの厚さにおいて、いかなる重大な減少をも現さない。さらにまた、視神経のヘッド（head）は、アデノウイルスの高投与量（ 10^7 pfu）においてさえも悪い影響を受けない。

一眼球後部空間への注射

強膜を通してのウイルス拡散の可能性を評価するために、マウスは、眼球後部空間に注射された。網膜染色とは逆に、4本の眼球運動筋の繊維のほとんど100%が、感染され、 β -ガラクトシダーゼ活性を発現した。

これらの集積された結果は、複製に欠陥のある組み換えアデノウイルスが、イン・ビボで、眼の細胞へ遺伝子を伝達するための特に有利なベクターを構成することを明らかに証明する。

【図1】

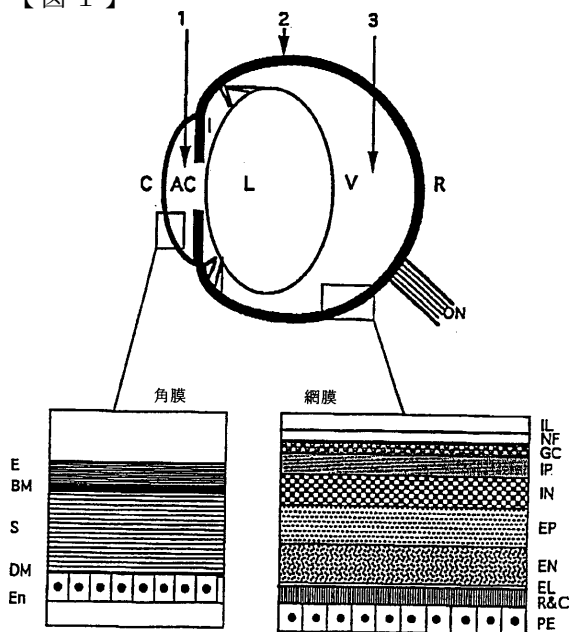


FIGURE 1

フロントページの続き

- (72)発明者 ブリヤン, パスカル
フランス国エフー7 5 0 1 5パリ・リュデユドクトウールルー1 0
- (72)発明者 ペリコーデ, ミシエル
フランス国エフー2 8 3 2 0エクロスヌ・リュドシヤルトル3 1

審査官 八原 由美子

- (56)参考文献 特表平0 4－5 0 0 6 7 2 (J P, A)
LAWRENCE E. STRAMM et al., Exp. Eye. Res., 1 9 9 0年, Vol.50, p.521-532
Le Gal La salle G et al., Science, 1 9 9 3年 2月, Vol.259, No.5097, p.988-990
Leslie Stratford-Perricaudet et al., Human Gene Transfer., 1 9 9 1年, Vol.219, p.51-6
1

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 48/00
A61K 31/70
A61K 35/76
A61P 27/02
CA(STN)
MEDLINE(STN)