

【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5月13日(2021.5.13)

【公表番号】特表2020-512815(P2020-512815A)

【公表日】令和2年4月30日(2020.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2020-017

【出願番号】特願2019-554397(P2019-554397)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/867	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/53	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
A 6 1 K	38/44	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/867	Z N A Z
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 1 2 N	15/53	
C 1 2 N	7/01	
A 6 1 K	38/44	

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月1日(2021.4.1)

【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】

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)酵素またはそのバリエントのうちの少なくとも1つを発現するためのPAH配列、および

少なくとも1つの予め定められた相補的mRNA配列に結合できる少なくとも1つのスモールRNA配列

を含む、ウイルスベクター。

【請求項2】

前記少なくとも1つの予め定められた相補的mRNA配列が、PAH mRNA配列である、請求項1に記載のウイルスベクター。

【請求項3】

前記少なくとも1つのスモールRNA配列が、第1のプロモーターの制御下にあり、前記PAH配列が、第2のプロモーターの制御下にある、請求項1に記載のウイルスベクター。

【請求項4】

前記第1のプロモーターが、H1プロモーターを含み、前記第2のプロモーターが、肝

臓特異的プロモーターを含み、好ましくは、前記肝臓特異的プロモーターが、h A A T プロモーターを含む、請求項 3 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 5】**

前記 P A H 配列が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3 または配列番号 4 のうちの少なくとも 1 つとの 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の同一性のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 6】**

前記 P A H 配列が、前記配列の 3' 非翻訳領域 ( U T R ) で切斷されている、請求項 1 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 7】**

前記切斷された配列が、配列番号 3 または配列番号 4 のうちの少なくとも 1 つとの 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の同一性のうちの少なくとも 1 つを有する配列を含む、請求項 6 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 8】**

前記少なくとも 1 つのスモール R N A 配列が、配列番号 5 または配列番号 6 のうちの少なくとも 1 つとの 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の同一性のうちの少なくとも 1 つを有する配列を含む、請求項 1 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 9】**

パッケージング細胞により産生され標的細胞に感染できるレンチウイルス粒子であって、  
標的細胞に感染できるエンベロープタンパク質、および  
請求項 1 に記載のウイルスベクター  
を含む、レンチウイルス粒子。

**【請求項 10】**

前記標的細胞が、肝細胞、筋肉細胞、上皮細胞、内皮細胞、神経細胞、神経内分泌細胞、内分泌細胞、リンパ球、骨髄細胞、実質臓器内に存在する細胞、または造血系列の細胞、造血幹細胞、もしくは前駆造血幹細胞のうちの少なくとも 1 つである、請求項 9 に記載のレンチウイルス粒子。

**【請求項 11】**

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ ( P A H ) またはそのバリアントのうちの少なくとも 1 つを発現するための P A H 配列  
を含むウイルスベクターであって、前記 P A H 配列が切斷されている、ウイルスベクター。

**【請求項 12】**

前記 P A H 配列が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 のうちの少なくとも 1 つとの 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の同一性のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 13】**

前記 P A H 配列が、前記配列の 3' 非翻訳領域 ( U T R ) で切斷されている、請求項 1 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 14】**

前記切斷された配列が、配列番号 3 または配列番号 4 のうちの少なくとも 1 つとの 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の同一性のうちの少なくとも 1 つを有する配列を含む、請求項 1 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 15】**

少なくとも 1 つの予め定められた相補的 m R N A 配列に結合できる少なくとも 1 つのスモール R N A 配列をさらに含む、請求項 1 に記載のウイルスベクター。

**【請求項 16】**

前記少なくとも 1 つのスモール R N A 配列が、第 1 のプロモーターの制御下にあり、前記 P A H 配列が、第 2 のプロモーターの制御下にある、請求項 1 に記載のウイルスベク

ター。

【請求項 17】

前記第1のプロモーターが、H1プロモーターを含み、前記第2のプロモーターが、肝臓特異的プロモーターを含み、好ましくは、前記肝臓特異的プロモーターが、hAATプロモーターを含む、請求項16に記載のウイルスベクター。

【請求項 18】

前記少なくとも1つのスモールRNA配列が、配列番号5または配列番号6のうちの少なくとも1つとの80%、85%、90%、95%、または100%の同一性のうちの少なくとも1つを有する配列を含む、請求項15に記載のウイルスベクター。

【請求項 19】

被験体においてフェニルケトン尿症(PKU)を処置することにおける使用のための、請求項1～8もしくは11～18のいずれか一項に記載のウイルスベクター、または請求項1～8もしくは11～18のいずれか一項に記載のウイルスベクターを含むレンチウイルス粒子、または請求項9もしくは10のいずれかに記載のレンチウイルス粒子。

【請求項 20】

前記被験体が子宮内にある、請求項19に記載の使用のためのウイルスベクター。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本明細書中に記載する発明のその他の態様および利点は、本発明の態様を例により説明する添付の図面と合わせて、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)またはそのバリアントのうちの少なくとも1つを発現するためのPAH配列を含むウイルスベクターであって、前記PAH配列が切断されている、ウイルスベクター。

(項目2)

前記PAH配列が、前記配列の3'非翻訳領域(UTR)で切断されている、項目1に記載のウイルスベクター。

(項目3)

前記PAH配列が、配列番号2、配列番号3、または配列番号4のうちの少なくとも1つとの80%、85%、90%、95%、または100%の同一性のうちの少なくとも1つを含む、項目1に記載のウイルスベクター。

(項目4)

少なくとも1つの予め定められた相補的mRNA配列に結合できる少なくとも1つのスモールRNA配列をさらに含む、項目1に記載のウイルスベクター。

(項目5)

前記少なくとも1つの予め定められた相補的mRNA配列が、全長3'非翻訳領域(UTR)を含む、項目4に記載のウイルスベクター。

(項目6)

前記少なくとも1つの予め定められた相補的mRNA配列が、PAH mRNA配列である、項目4に記載のウイルスベクター。

(項目7)

前記少なくとも1つのスモールRNA配列が、shRNAを含む、項目4に記載のウイルスベクター。

(項目8)

前記少なくとも 1 つのスモール R N A 配列が、配列番号 5 または配列番号 6 のうちの少なくとも 1 つとの 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の同一性のうちの少なくとも 1 つを有する配列を含む、項目 4 に記載のウイルスベクター。

(項目 9 )

前記少なくとも 1 つのスモール R N A 配列が、第 1 のプロモーターの制御下にあり、前記 P A H 配列が、第 2 のプロモーターの制御下にある、項目 4 に記載のウイルスベクター。

(項目 10 )

前記第 1 のプロモーターが、H 1 プロモーターを含む、項目 9 に記載のウイルスベクター。

(項目 11 )

前記第 2 のプロモーターが、肝臓特異的プロモーターを含む、項目 9 に記載のウイルスベクター。

(項目 12 )

前記肝臓特異的プロモーターが、h A A T プロモーターを含む、項目 11 に記載のウイルスベクター。

(項目 13 )

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ ( P A H ) またはそのバリエントのうちの少なくとも 1 つを発現するための P A H 配列、および

少なくとも 1 つの予め定められた相補的 m R N A 配列に結合できる少なくとも 1 つのスモール R N A 配列

を含む、ウイルスベクター。

(項目 14 )

前記 P A H 配列が、配列番号 1 との 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % の同一性のうちの少なくとも 1 つを含む、項目 13 に記載のウイルスベクター。

(項目 15 )

パッケージング細胞により産生され標的細胞に感染できるレンチウイルス粒子であって

、標的細胞に感染できるエンベロープタンパク質、および

項目 4 に記載のウイルスベクター

を含む、レンチウイルス粒子。

(項目 16 )

前記標的細胞が、肝細胞、筋肉細胞、上皮細胞、内皮細胞、神経細胞、神経内分泌細胞、内分泌細胞、リンパ球、骨髄細胞、実質臓器内に存在する細胞、または造血系列の細胞、造血幹細胞、もしくは前駆造血幹細胞のうちの少なくとも 1 つである、項目 15 に記載のレンチウイルス粒子。

(項目 17 )

被験体においてフェニルケトン尿症 ( P K U ) を処置する方法であって、前記被験体に治療有効量の項目 15 に記載のレンチウイルス粒子を投与することを含む、方法。

(項目 18 )

前記治療有効量の前記レンチウイルス粒子が、複数の単回用量の前記レンチウイルス粒子を含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 19 )

前記治療有効量の前記レンチウイルス粒子が、単回用量の前記レンチウイルス粒子を含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 20 )

前記被験体が子宮内にある、項目 17 に記載の方法。

(項目 21 )

P K U 表現型と相關する前記被験体における P K U 遺伝子型を診断することをさらに含む、項目 17 に記載の方法。

(項目22)

前記診断することが、前記被験体の出生前スクリーニングの間に行われる、項目21に記載の方法。