

【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5年12月1日(2023.12.1)

【国際公開番号】WO2021/108609  
 【公表番号】特表2023-502782(P2023-502782A)  
 【公表日】令和5年1月25日(2023.1.25)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-015  
 【出願番号】特願2022-530253(P2022-530253)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 14/47(2006.01)

C 1 2 N 15/864(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

A 6 1 K 35/30(2015.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 38/17

A 6 1 P 25/00 Z N A

A 6 1 K 35/76

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/47

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 35/30

A 6 1 K 48/00

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年11月21日(2023.11.21)

【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】

40

【請求項1】

外傷性脳損傷(TBI)を治療するための、外因性神経原性分化1(NeuroD1)を含む薬剤であって、ここで、外因性NeuroD1が反応性星状細胞をフォークヘッドボックスG1(FoxG1)を発現する機能的ニューロンに変換し、外因性NeuroD1が対象の脳のダメージ領域における少なくとも1つの反応性星状細胞に送達されるものである、薬剤。

【請求項2】

TBIが閉鎖性頭部損傷である、請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】

脳のダメージ領域がTBIに起因する非機能的ニューロンおよび反応性星状細胞を含む、

50

請求項 1 または 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

非機能的ニューロンが死んだニューロンおよび瀕死のニューロンからなる群から選択される、請求項 3 に記載の薬剤。

【請求項 5】

非機能的ニューロンが機能的MRI (fMRI) によって検出される、請求項 3 または 4 に記載の薬剤。

【請求項 6】

ダメージ領域における非機能的ニューロンおよび反応性星状細胞の存在が主にダメージ領域における出血に起因するものではない、請求項 3 ~ 5 のいずれかに記載の薬剤。

10

【請求項 7】

ダメージ領域における非機能的ニューロンおよび反応性星状細胞の存在が主にダメージ領域における虚血に起因するものではない、請求項 3 ~ 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8】

送達が外因性NeuroD1をコードする核酸配列を含む組換え発現ベクターを介する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 9】

組換え発現ベクターがウイルス発現ベクターである、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 10】

組換えアデノ随伴ウイルス(AAV)発現ベクターである、請求項 8 に記載の薬剤。

20

【請求項 11】

外因性NeuroD1がプロモーターに作動可能に連結する核酸によりコードされる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 12】

プロモーターがグリア細胞特異的プロモーターである、請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 13】

グリア細胞特異的プロモーターがグリア線維性酸性タンパク質(GFAP)プロモーターである、請求項 12 に記載の薬剤。

【請求項 14】

GFAPプロモーターがヒトGFAP(hGFAP)プロモーターである、請求項 13 に記載の薬剤。

30

【請求項 15】

プロモーターが配列番号 5 ~ 8 からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 16】

NeuroD1以外の外因性転写因子が少なくとも1つの反応性星状細胞に提供されない、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 17】

対象がヒトである、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 18】

外因性NeuroD1がTBI後、約2日~約10日の範囲の第1の治療時間において少なくとも1つの反応性星状細胞に送達される、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の薬剤。

40

【請求項 19】

TBIがダメージ領域においてアストログリオシスの期間を引き起こし、外因性NeuroD1が、アストログリオシスの期間中またはアストログリオシスの期間後4週間以内の第1の治療時間に送達される、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 20】

外因性NeuroD1が、第1の治療時間後でかつアストログリオシスの期間中またはアストログリオシスの期間後4週間以内の第2の治療時間に送達される、請求項 19 に記載の薬剤。

50

## 【請求項 2 1】

外因性 Neuro D 1 が、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 2 の機能的断片、配列番号 4 の機能的断片、配列番号 2 と少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号 4 と少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の薬剤。

## 【請求項 2 2】

外因性 Neuro D 1 が配列番号 1 を含む核酸配列、配列番号 1 と少なくとも 8 5 % の同一性を有する核酸配列、配列番号 3 を含む核酸配列、または配列番号 3 と少なくとも 8 5 % の同一性を有する核酸配列によってコードされる、請求項 2 1 に記載の薬剤。

## 【請求項 2 3】

外因性 Neuro D 1 が脳のダメージ領域内への注射により送達される、請求項 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の薬剤。

10

## 【請求項 2 4】

外因性 Neuro D 1 がウイルス粒子内の核酸配列によりコードされる、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の薬剤。

## 【請求項 2 5】

外因性 Neuro D 1 が約  $10^7$  ~ 約  $10^{14}$  個のウイルス粒子を対象のダメージ脳領域に投与することにより送達される、請求項 2 4 に記載の薬剤。

## 【請求項 2 6】

対象の脳のダメージ領域において反応性星状細胞を機能的ニューロンに変換するための神経原性分化 1 ( Neuro D 1 ) を含む組成物であって、脳のダメージ領域が外傷性脳損傷 ( T B I ) に起因する非機能的ニューロンおよび反応性星状細胞を含む、組成物。

20

## 【請求項 2 7】

Neuro D 1 が配列番号 1 を含む核酸配列、配列番号 1 と少なくとも 8 5 % の同一性を有する核酸配列、配列番号 3 を含む核酸配列、または配列番号 3 と少なくとも 8 5 % の同一性を有する核酸配列によってコードされる、請求項 2 6 に記載の組成物。

## 【請求項 2 8】

Neuro D 1 が配列番号 2、配列番号 4、配列番号 2 の機能的断片、配列番号 4 の機能的断片、配列番号 2 と少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列、および配列番号 4 と少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 2 6 に記載の組成物。

30

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 0】

「表現型」という用語は、本明細書で言及される細胞の周知の検出可能な特徴を指す。機能的ニューロンの表現型は、ニューロンの形態、1 つ以上のニューロンマーカーの発現、ニューロンの電気生理学的特徴、シナプス形成、および神経伝達物質の放出のうちの 1 つ以上であり得るが、これらに限定されない。例えば、ニューロン表現型は、樹状突起、軸索および樹状突起棘の存在などのニューロンの特徴的な形態学的態様；シナプス点におけるシナプスタンパク質の存在、樹状突起における MAP 2 の存在、神経核タンパク質 ( Neu N )、G A B A、G A D 6 7 などのグルタミン酸デカルボキシラーゼ ( G A D )、フォークヘッドボックス G 1 ( F o x G 1 )、Tブレイン 1 ( T b r 1 )、C u x 1、C t i p 2、パルプアルブミン ( P V )、カルレチニン ( C R )、ニューロペプチド Y ( N P Y )、およびソマトスタチン ( S S T ) のうちの 1 つ以上の存在などの特徴的なニューロンタンパク質の発現および分布；ならびに自発的および誘発されるシナプス事象などの特徴的な電気生理学的徴候を包含するが、これらに限定されない。

40

## 【手続補正 3】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0143

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0143】

本開示の態様によれば、NeuroD1をコードする核酸、そのバリエーション、またはその機能的断片、それを含む組換え発現ベクターを、対象の反応性星状細胞内に導入する。反応性星状細胞における外因性NeuroD1、そのバリエーション、またはその機能的断片の発現は、反応性星状細胞を機能的ニューロンに「変換する」。

10

20

30

40

50