

【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】平成26年8月21日(2014.8.21)

【公表番号】特表2013-531471(P2013-531471A)

【公表日】平成25年8月8日(2013.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-042

【出願番号】特願2013-506330(P2013-506330)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2006.01)
C 1 2 N	7/00	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 K	35/76	Z N A
C 1 2 N	7/00	
C 1 2 N	5/00	1 0 2
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	
C 1 2 N	15/00	G

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月1日(2014.7.1)

【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】

r A A V の有効量を髄腔内投与によって投与することにより、導入遺伝子を対象の中枢

神経系（CNS）組織に送達するためのベクターであって、

前記rAAVが、（i）配列番号9で示される配列を含むカプシドタンパク質および（ii）導入遺伝子と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、前記ベクター。

【請求項2】

前記rAAVの有効量を脳内投与によってさらに投与することによる、請求項1に記載のベクター。

【請求項3】

rAAVの有効量を髄腔内投与および脳内投与によって投与することにより、導入遺伝子を対象の中核神経系（CNS）組織に送達するためのベクターであって、

前記rAAVは、前記対象のCNS組織の細胞を感染させ、かつ導入遺伝子と操作可能に連結されたプロモーター核酸を含む、前記ベクター。

【請求項4】

前記脳内投与が脳室内投与である、請求項2または3に記載のベクター。

【請求項5】

前記髄腔内投与が前記対象の腰部である、請求項1～4のいずれか1項に記載のベクター。

【請求項6】

前記脳室内投与が前記対象の前脳の脳室領域内への投与である、請求項4または5に記載のベクター。

【請求項7】

髄腔内投与のための前記rAAVの用量が $10^{1.0}$ ゲノムコピー～ $10^{1.1}$ ゲノムコピーの範囲内である、請求項1～6のいずれか1項に記載のベクター。

【請求項8】

脳内投与のための前記rAAVの前記用量が、 $10^{1.0}$ ゲノムコピー～ $10^{1.1}$ ゲノムコピーの範囲内である、請求項2～6のいずれか1項に記載のベクター。

【請求項9】

前記導入遺伝子がCNS関連遺伝子である、請求項1～8のいずれか1項に記載のベクター。

【請求項10】

前記CNS関連遺伝子が神経細胞アポトーシス抑制タンパク質（NAPI）、神経成長因子（NGF）、グリア由来成長因子（GDNF）、脳由来成長因子（BDNF）、毛様体神経栄養因子（CNTF）、チロシンヒドロキシラーゼ（TH）、GTP-シクロヒドロラーゼ（GTPCH）、アミノ酸デカルボキシラーゼ（ADC）またはアスパルトアシラーゼ（ASPA）である、請求項9に記載のベクター。

【請求項11】

前記導入遺伝子が、SOD1mRNAに特異的に結合して前記対象におけるSOD1の発現を抑制する抑制性RNAをコードする、請求項1～8のいずれか1項に記載のベクター。

【請求項12】

前記抑制性RNAがアンチセンスRNA、shRNAまたはmiRNAである、請求項11に記載のベクター。

【請求項13】

前記抑制性RNAが、配列番号26で示される配列を有する、請求項11に記載のベクター。

【請求項14】

配列番号26で示される配列を含む核酸。

【請求項15】

請求項1の核酸を含む組み換えAAV。

【請求項16】

配列番号 9 で示される配列を含むカプシドタンパク質をさらに含む、請求項 1 5 に記載の組み換え A A V。

【請求項 1 7】

r A A V の有効量を、治療を必要としている対象の C N S 組織に投与することによる、前記対象における、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) を治療するための医薬組成物であって、

前記 r A A V が、(i) 配列番号 9 で示される配列を含むカプシドタンパク質および(i i) S O D 1 m R N A に特異的に結合して前記対象における S O D 1 の発現を抑制する抑制性 R N A をコードしている領域と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、前記医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記抑制性 R N A がアンチセンス R N A 、 s h R N A または m i R N A である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記抑制性 R N A が、配列番号 2 6 で示される配列を有する、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

r A A V の有効量を、治療を必要としている対象に投与することによる、前記対象における、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) を治療するための医薬組成物であって、

r A A V が配列番号 2 6 で示される配列をコードしている領域と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含み、かつ前記 r A A V が前記対象の C N S 組織の細胞を感染させる、医薬組成物。

【請求項 2 1】

r A A V の有効量を対象に投与することによる、導入遺伝子を前記対象の C N S 組織に送達するためのベクターであって、

(i) 配列番号 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 つで示される配列を有するカプシドタンパク質および(i i) 導入遺伝子と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、前記ベクター。

【請求項 2 2】

前記導入遺伝子がレポータータンパク質をコードする、請求項 2 1 に記載のベクター。

【請求項 2 3】

前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質、検出可能な生成物を産する反応を触媒する酵素、または細胞表面抗原である、請求項 2 2 に記載のベクター。

【請求項 2 4】

前記酵素が、ルシフェラーゼ、 - グルクロニダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、アミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ、アミノシクリトールホスホトランスフェラーゼ、またはピューロマイシン N - アセチル - トランスフェラーゼである、請求項 2 3 に記載のベクター。

【請求項 2 5】

前記導入遺伝子が C N S 関連遺伝子である、請求項 2 1 に記載のベクター。

【請求項 2 6】

前記 C N S 関連遺伝子が、神経細胞アポトーシス抑制タンパク質 (N A I P) 、神経成長因子 (N G F) 、グリア由来成長因子 (G D N F) 、脳由来成長因子 (B D N F) 、毛様体神経栄養因子 (C N T F) 、チロシンヒドロキシラーゼ (T H) 、 G T P - シクロヒドロラーゼ (G T P C H) 、アミノ酸デカルボキシラーゼ (A A D C) またはアスパルトアシラーゼ (A S P A) である、請求項 2 5 に記載のベクター。

【請求項 2 7】

(i) 配列番号 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 つで示される配列を有するカプシドタンパク質および(i i) C N S 関連遺伝子と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、 r A A V 。

【請求項 28】

前記CNS関連遺伝子から発現されるmRNAが、非CNS組織で優先的に発現されるmiRNAのmiRNA結合部位を含む、請求項27に記載のrAAV。

【請求項 29】

前記CNS関連遺伝子から発現されるmRNAが、CNS組織で優先的に発現されるmiRNAのmiRNA結合部位を含まない、請求項27または28に記載のrAAV。

【請求項 30】

前記プロモーターがCNS組織特異的プロモーターである、請求項27～29のいずれか1項に記載のrAAV。

【請求項 31】

前記プロモーターが、ニューロン核(NeuN)、グリア線性酸性タンパク質(GFAP)、大腸腺腫症(APC)、およびイオン化カルシウム結合アダプター分子1(Iba-1)から選択される遺伝子のプロモーターである、請求項27～30のいずれか1項に記載のrAAV。

【請求項 32】

前記CNS関連遺伝子が、神経細胞アポトーシス抑制タンパク質(NAIP)、神経成長因子(NGF)、グリア由来成長因子(GDNF)、脳由来成長因子(BDNF)、毛様体神経栄養因子(CNTF)、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)、GTP-シクロヒドロラーゼ(GTPCH)、アミノ酸デカルボキシラーゼ(AADC)またはアスパルトアシラーゼ(ASPA)である、請求項27～31のいずれか1項に記載のrAAV。

【請求項 33】

請求項27～32のいずれか1項に記載のrAAVを含む組成物。

【請求項 34】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項33に記載の組成物。

【請求項 35】

請求項33または34に記載の組成物を収納する容器を含むキット。

【請求項 36】

前記容器が密封された小瓶またはアンプルである、請求項35に記載のキット。

【請求項 37】

前記容器が注射器である、請求項35に記載のキット。

【請求項 38】

配列番号10～12で示される配列を有するカプシドタンパク質をコードしている核酸およびCNS疾患関連遺伝子をコードしている核酸を含むrAAVベクターを含む、単離された哺乳類細胞。

【請求項 39】

AAVヘルパー機能ベクターをさらに含む、請求項38に記載の単離された哺乳類細胞。

【請求項 40】

補助機能ベクターをさらに含む、請求項38または39に記載の単離された哺乳類細胞。

【請求項 41】

前記CNS関連遺伝子が、神経細胞アポトーシス抑制タンパク質(NAIP)、神経成長因子(NGF)、グリア由来成長因子(GDNF)、脳由来成長因子(BDNF)、毛様体神経栄養因子(CNTF)、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)、GTP-シクロヒドロラーゼ(GTPCH)、アミノ酸デカルボキシラーゼ(AADC)またはアスパルトアシラーゼ(ASPA)である、請求項38～40のいずれか1項に記載の単離された哺乳類細胞。

【請求項 42】

rAAVの有効量を、治療を必要としている対象のCNS組織に投与することによる、前記対象におけるカナバン病を治療するための医薬組成物であって、

前記 rAAV が、(i) AAV 血清型 2 のカプシドタンパク質以外のカプシドタンパク質および(ii) アスパルトアシラーゼ (ASPA) をコードしている領域と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4 3】

rAAV の有効量を、脳内投与以外の経路によって、治療を必要としている対象の CNS 組織に投与することによる、前記対象におけるカナバン病を治療するための医薬組成物であって、

rAAV が、アスパルトアシラーゼ (ASPA) をコードしている領域と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4 4】

rAAV の有効量を、治療を必要としている対象の CNS 組織に投与すること、および、前記投与後少なくとも一度、前記対象の腎機能を評価することによって、前記対象におけるカナバン病を治療するための医薬組成物であって、

rAAV が、アスパルトアシラーゼ (ASPA) をコードしている領域と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4 5】

rAAV の有効量を、治療を必要としている対象の CNS 組織に投与すること、および、前記投与後少なくとも一度、前記対象の視力を評価することによって、前記対象におけるカナバン病を治療するための医薬組成物であって、

rAAV がアスパルトアシラーゼ (ASPA) をコードしている領域と操作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記 rAAV が配列番号 8 または 9 で示されるようなアミノ酸配列を有するカプシドタンパク質を有する、請求項 4 2 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

投与が髄腔内的または脳内的に実施される、請求項 4 4 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

投与が血管内的に実施される、請求項 4 2 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記核酸が、CNS 組織と比較して、1つ以上の非 CNS 組織中の方が豊富である1つ以上の miRNA の1つ以上の miRNA 結合部位を含むアスパルトアシラーゼ (ASPA) mRNA を発現する、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記 CNS 組織と比較して、1つ以上の非 CNS 組織中の方が豊富である前記 1 つ以上の miRNA が、少なくとも 2 倍豊富である、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記 1 つ以上の非 CNS 組織が腎臓組織または網膜組織ではない、請求項 4 9 または 50 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

導入遺伝子を含む rAAV の有効量を対象に投与することによって、導入遺伝子を対象の中権神経系 (CNS) 組織に送達するためのベクターであって、

前記 rAAV が AAV 1、AAV 2、AAV 5、AAV 6、AAV 6.2、AAV 7、AAV 8、AAV 9、rh.10、rh.39、rh.43 および CSP 3 からなる群から選択される AAV 血清型のカプシドタンパク質を含み、

(a) 前記 AAV 血清型が AAV 1 である場合、前記投与経路は脳内、筋肉内、神経内、または脳室内ではなく、かつ / または前記対象はマウス、ラットまたはネコではない；

(b) 前記 AAV 血清型が AAV 2 である場合、前記投与経路は脳内投与または脳室内投与ではなく、かつ / または前記対象はラット、マウス、ネコ、マーモセット、またはマカクではない；

(c) 前記 AAV 血清型が AA V 5 である場合、前記投与経路は脳内投与または脳室内投与ではなく、かつ／または前記対象は、ラット、マウス、またはマーモセットではない；

(d) 前記 AAV 血清型が AA V 6 である場合、前記対象はマウスではない；

(e) 前記 AAV 血清型が AA V 7 である場合、前記投与経路は脳内投与ではなく、かつ／または前記対象はマウスまたはマカクではない；

(f) 前記 AAV 血清型が AA V 8 である場合、前記投与経路は脳内投与、腹腔内投与、または血管内投与ではなく、かつ／または前記対象はマウスまたはマカクではない；

(g) 前記 AAV 血清型が AA V 9 である場合、前記投与経路は脳内投与または血管内投与ではなく、かつ／または前記対象はラットまたはマウスではない；そして

(h) 前記 AAV 血清型が AA V r h . 10 である場合、前記投与経路は脳内投与または血管内投与ではなく、かつ／または前記対象はラットまたはマウスではない、前記ベクター。

【請求項 5 3】

前記 AAV 血清型が、AA V 1、AA V 6、AA V 7、r h . 39、r h . 43、および C S p 3 から選択され、前記投与経路が血管内投与である、請求項 5 2 に記載のベクター。

【請求項 5 4】

前記 AAV 血清型が AA V 7 であり、前記投与経路が血管内投与である、請求項 5 2 に記載のベクター。

【請求項 5 5】

前記 CNS 組織が皮質、海馬、視床、視床下部、小脳、脳幹、頸髄、胸髄、および腰髄から選択される、請求項 5 2 に記載のベクター。