

【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 (C N S) 組織に送達するためのベクターであって、

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) 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 r A A V 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】

r A A V 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枢神経系 (C N S) 組織に送達するためのベクターであって、

前記 r A A V は、前記対象の C N S 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 r A A V の用量が 10^{10} ゲノムコピー ~ 10^{11} 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 r A A V の前記用量が、 10^{10} ゲノムコピー ~ 10^{11} 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 C N S 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 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ルラーゼ (A S P A) 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、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 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 11 に記載のベクター。

【請求項 13】

前記抑制性 R N A 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 A A V。

【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 15 に記載の組み換え AAV。

【請求項 17】

r AAV 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、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を治療するための医薬組成物であって、

前記 r AAV 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) SOD1 mRNA 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 18】

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 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

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 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

r AAV 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 (ALS) を治療するための医薬組成物であって、

r AAV が配列番号 26 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 AAV が前記対象の CNS 組織の細胞を感染させる、医薬組成物。

【請求項 21】

r AAV 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 CNS 組織に送達するためのベクターであって、

(i) 配列番号 10 ~ 12 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 (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 22】

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 21 に記載のベクター。

【請求項 23】

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 22 に記載のベクター。

【請求項 24】

前記酵素が、ルシフェラーゼ、 α -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 23 に記載のベクター。

【請求項 25】

前記導入遺伝子が CNS 関連遺伝子である、請求項 21 に記載のベクター。

【請求項 26】

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ミラーゼ (ASPA) である、請求項 25 に記載のベクター。

【請求項 27】

(i) 配列番号 10 ~ 12 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 (ii) CNS 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 AAV。

【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 (Ibax-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ブルである、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 r A A V が、(i) A A V 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 (i i) アスパルトアシラーゼ (A S P 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 4 3】

r A A V 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 C N S 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、

r A A V が、アスパルトアシラーゼ (A S P 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 4 4】

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、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、

r A A V が、アスパルトアシラーゼ (A S P 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 4 5】

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、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、

r A A V がアスパルトアシラーゼ (A S P 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 4 6】

前記 r A A V 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、C N S 組織と比較して、1 つ以上の非 C N S 組織中の方が豊富である 1 つ以上の m i R N A の 1 つ以上の m i R N A 結合部位を含むアスパルトアシラーゼ (A S P A) m R N A 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 C N S 組織と比較して、1 つ以上の非 C N S 組織中の方が豊富である前記 1 つ以上の m i R N A 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 C N S 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 5 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

導入遺伝子を含む r A A V 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樞神経系 (C N S) 組織に送達するためのベクターであって、

前記 r A A V が A A V 1、A A V 2、A A V 5、A A V 6、A A V 6 . 2、A A V 7、A A V 8、A A V 9、r h . 1 0、r h . 3 9、r h . 4 3 および C S p 3 からなる群から選択される A A V 血清型のカプシドタンパク質を含み、

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

(e) 前記 A A V 血清型が A A 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 A A V 血清型が A A 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 A A V 血清型が A A 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 A A V 血清型が A A V r h . 1 0 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 A A V 血清型が、A A V 1、A A V 6、A A V 7、r h . 3 9、r h . 4 3、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 A A V 血清型が A A 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 C N S 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。