

【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4年12月20日(2022.12.20)

【国際公開番号】WO2020/123816
 【公表番号】特表2022-513797(P2022-513797A)
 【公表日】令和4年2月9日(2022.2.9)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-024
 【出願番号】特願2021-533528(P2021-533528)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/34(2006.01)
 C 1 2 N 15/11(2006.01)
 C 1 2 N 7/01(2006.01)
 A 6 1 K 47/46(2006.01)
 A 6 1 K 35/76(2015.01)
 A 6 1 P 37/02(2006.01)
 A 6 1 P 31/00(2006.01)
 A 6 1 P 29/00(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 1/04(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/34
 C 1 2 N 15/11 Z Z N A
 C 1 2 N 7/01
 A 6 1 K 47/46
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 1/04

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月12日(2022.12.12)

【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】

以下：

(a) 遺伝子エレメント又はその相補体の核酸配列を含む第1核酸配列であって、前記遺伝子エレメント又は前記その相補体がプロモータエレメントと、エフェクターをコード化する核酸配列とを含む、第1核酸配列；及び

(b) O R F 1分子をコード化する第2核酸

を含み、

前記第1核酸分子が前記第2核酸分子とは別である(例えば、前記第2核酸分子とトランスである)、

単離細胞、例えば、宿主細胞。

50

【請求項 2】

粒子、例えば、合成粒子を製造する方法であって、以下：

a) 以下：

(i) 遺伝子エレメント又はその相補体の核酸配列を含む第 1 核酸配列であって、前記遺伝子エレメント又は前記その相補体がプロモータエレメントと、エフェクターをコード化する核酸配列とを含む、第 1 核酸配列；及び

(ii) ORF 1 分子をコード化する第 2 核酸を含む宿主細胞を用意するステップ；並びに

b) 前記粒子を作製するのに好適な条件下で前記宿主細胞を培養するステップを含み、

前記第 1 核酸分子が前記第 2 核酸分子とは別である（例えば、前記第 2 核酸分子とトランスである）、方法。

10

【請求項 3】

(i) 前記方法が、ステップ (a) の前に、前記第 1 核酸分子及び / 又は前記第 2 核酸分子を前記宿主細胞に導入するステップをさらに含む；且つ / 或いは

(ii) 前記第 2 核酸分子は、前記第 1 核酸分子の前に、それと同時に、又はその後前記宿主細胞に導入される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

(i) 前記遺伝子エレメントがアネロウイルス (Anellovirus) ORF 1 ポリペプチド（例えば、ORF 1 タンパク質）をコード化しない；

20

(ii) 前記遺伝子エレメントがアネロウイルス (Anellovirus) ORF 1、ORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくは ORF 1 / 2 をコード化しない；

(iii) 前記第 2 核酸がプラスミドであるか、ウイルス核酸であるか、若しくは細胞染色体中に組み込まれる（例えば、前記宿主細胞のゲノムに組み込まれる）；

(iv) 前記第 2 核酸分子が、ORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、ORF 1 / 1、若しくは ORF 1 / 2（例えば、表 16 にいずれかに列挙される通り）又はそれと少なくとも 70%（例えば、少なくとも 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは 100%）の配列同一性を有するアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列の 1 つ又は複数をコード化する；

30

(v) 前記第 1 核酸が、以下：TATA ボックス、イニシエータエレメント、キャップ部位、転写開始部位、5' UTR 保存ドメイン、及び / 若しくは本明細書に記載されるアネロウイルス (Anellovirus)（例えば、表 A1、A3、A5、A7、A9、A11、B1 ~ B5、1、3、5、7、9、11、13、15、若しくは 17 のいずれかに列挙される通り）由来の GC リッチ領域、又はそれに対して少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する配列のうち 1 つ若しくは複数を含む；

(vi) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、配列番号 112 のアルファトルクウイルス (Alphatorquevirus) コンセンサス 5' UTR 配列と少なくとも 75% の同一性を有する核酸配列を含む；

40

(vii) 前記粒子が、アネロウイルス (Anellovirus) ORF 1 核酸（例えば、アルファトルクウイルス (Alphatorquevirus)、ベータトルクウイルス (Betatorquevirus)、又はガンマトルクウイルス (Gammatorquevirus) の ORF 1 核酸）によりコード化されるポリペプチドを含むタンパク質性外層を含む；

(viii) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、プロモータエレメントと、エフェクターをコード化する DNA 配列とを含む；

(ix) 前記エフェクターが、内在性エフェクター又は外性エフェクターである；

(x) 前記第 2 核酸がパッケージングシグナルを欠失する；

50

(x i) 前記プロモータエレメントが、野生型アネロウイルス (*Anellovirus*) に対して外性である；且つ / 或いは

(x i i) 前記プロモータエレメントが、野生型アネロウイルス (*Anellovirus*) に対して内在性である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の単離細胞又は方法。

【請求項 5】

(a) 前記 O R F 1 分子が、以下：

(i) 配列番号 2 1 7 のアミノ酸配列又はそれと少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(i i) 配列番号 5 4 のヌクレオチド 6 1 2 ~ 2 6 1 2 によりコード化される；

(i i i) 表 1 6 に列挙される *arg* リッチ領域、ゼリーロールドメイン、超可変ドメイン、N 2 2 ドメイン、及び / 若しくは C 末端ドメインのアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列のうち 1 つ若しくは複数を含むアミノ酸配列を含む；

(i v) 配列番号 5 8 のアミノ酸配列又はそれと少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(v) アミノ酸配列 $Y N P X^2 D X G X^2 N$ (配列番号 8 2 9) (X^n は、各々独立して、任意の n 個のアミノ酸の連続した配列である) を含む；

(v i) アミノ酸配列 $Y N P X^2 D X G X^2 N$ (配列番号 8 2 9) とフランキングする第 1 鎖及び / 又は第 2 鎖をさらに含み、例えば、前記第 1 鎖は、前記アミノ酸配列 $Y N P X^2 D X G X^2 N$ (配列番号 8 2 9) のチロシン (*Y*) 残基を含み、且つ / 又は前記第 2 鎖は、前記アミノ酸配列 $Y N P X^2 D X G X^2 N$ (配列番号 8 2 9) の第 2 アスパラギン (*N*) 残基 (*N* から *C*) を含む；且つ / 或いは

(v i i) N 末端から C 末端方向の順で、第 1 鎖、第 2 鎖、第 1 ヘリックス、第 3 鎖、第 4 鎖、第 5 鎖、第 2 ヘリックス、第 6 鎖、第 7 鎖、第 8 鎖、及び第 9 鎖を含む；且つ / 或いは

(b) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、以下：

(i) 配列番号 5 4 のヌクレオチド 2 8 6 8 ~ 2 9 2 9 の核酸配列又はそれと少なくとも 8 5 % 同一の核酸配列を含む；且つ / 或いは

(i i) 配列番号 5 4 のヌクレオチド 3 2 3 ~ 3 9 3 の核酸配列又はそれと少なくとも 9 0 % 同一の核酸配列を含む；

(i i i) 宿主細胞内でのローリングサークル複製により増幅されて、例えば、少なくとも 8 コピーを産生することができる；

(i v) 一本鎖である；

(v) 環状である；

(v i) DNA である；

(v i i) マイナス鎖 DNA である；

(v i i i) ヒト細胞に進入する前記粒子の 1 0 % 、 8 % 、 6 % 、 4 % 、 3 % 、 2 % 、 1 % 、 0 . 5 % 、 0 . 2 % 、 0 . 1 % 未満の頻度で組み込まれる；

(i x) 表 3 9 に示されるコンセンサス G C リッチ領域の配列を含む；

(x) 少なくとも 1 0 0 ヌクレオチド長の配列を含み、これは、少なくとも 7 0 % (例えば、約 7 0 ~ 1 0 0 % 、 7 5 ~ 9 5 % 、 8 0 ~ 9 5 % 、 8 5 ~ 9 5 % 、 若しくは 8 5 ~ 9 0 %) の位置の G 又は C から構成される；

(x i) 配列番号 1 2 0 の核酸配列を含む；且つ / 或いは

(x i i) 約 1 . 5 ~ 2 . 0 、 2 . 0 ~ 2 . 5 、 2 . 5 ~ 3 . 0 、 3 . 0 ~ 3 . 5 、 3 . 1 ~ 3 . 6 、 3 . 2 ~ 3 . 7 、 3 . 3 ~ 3 . 8 、 3 . 4 ~ 3 . 9 、 3 . 5 ~ 4 . 0 、 4 . 0 ~ 4 . 5 、 又は 4 . 5 ~ 5 . 0 k b の長さを有する、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の単離細胞又は方法。

【請求項 6】

請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法に従って製造される合成粒子。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

以下：

(I) 以下：

(a) プロモータエレメントと；

(b) エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と；

(c) 野生型アネロウイルス (Anellovirus) の 5' UTR 保存ドメインに対して少なくとも 90% の配列同一性を有する配列と

を含む遺伝子エレメントまたはその相補体であって、

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体がアネロウイルス (Anellovirus) ORF 1 ポリペプチド (例えば、ORF 1 タンパク質) をコード化しない、遺伝子エレメントまたはその相補体；

(II) アネロウイルス (Anellovirus) ORF 1 によりコード化されるポリペプチド、例えば、ORF 1 分子を含むタンパク質性外層

を含む、合成粒子であって；

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、前記タンパク質性外層内に閉じ込められており；且つ

前記合成粒子が、前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体をヒト細胞内に送達することができる、合成粒子。

10

【請求項 8】

被験者の疾患又は障害の治療に使用するための組成物であって、請求項 6 又は 7 に記載の合成粒子を含み、任意選択で、前記疾患又は障害が、免疫障害、インターフェロン症 (例えば、I 型インターフェロン症)、感染症、炎症性障害、自己免疫疾患、癌 (例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌)、及び胃腸障害から選択される、組成物。

20

【請求項 9】

被験者の疾患又は障害の治療するための薬剤の製造における、請求項 6 又は 7 に記載の合成粒子の使用であって、任意選択で、前記疾患又は障害が、免疫障害、インターフェロン症 (例えば、I 型インターフェロン症)、感染症、炎症性障害、自己免疫疾患、癌 (例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌)、又は胃腸障害である、使用。

【請求項 10】

以下：

(i) 以下：

(a) プロモータエレメントと、

(b) 外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と、

(c) 配列番号 878 のヌクレオチド 185 ~ 255 のヌクレオチド配列、若しくはそれに対して少なくとも 90% 同一の核酸配列を含む 5' UTR と

を含む遺伝子エレメントまたはその相補体；及び

(ii) 配列番号 921 又は 927 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 90% の同一性を有するアミノ酸配列を含む ORF 1 分子を含むタンパク質性外層

を含む合成粒子において；

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、前記タンパク質性外層内に閉じ込められており；且つ

前記合成粒子が、前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体をヒト細胞内に送達することができる、合成粒子。

40

【請求項 11】

(i) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、配列番号 878 のヌクレオチド 185 ~ 255 のアネロウイルス (Anellovirus) 5' UTR 保存ドメインヌクレオチド配列、又はそれに対して少なくとも 95% 同一の核酸配列を含む；

(ii) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、配列番号 886 のヌクレオチ

50

ド185～254のアネロウイルス(Aneellovirus)5'UTR保存ドメインヌクレオチド配列、又はそれに対して少なくとも95%同一の核酸配列を含む；

(iii)前記ORF1分子が、配列番号878のヌクレオチド512～2545によりコード化される；

(iv)前記ORF1分子が、配列番号886のヌクレオチド501～2489によりコード化される；

(v)前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、以下；

(i)配列番号878のヌクレオチド3141～3264、若しくは

(ii)配列番号886のヌクレオチド3076～3176

の核酸配列；

又はそれに対して少なくとも90%の配列同一性を有する核酸配列を含む；

(vi)前記ORF1分子が、表D2又はD4に列挙されるargリッチ領域、ゼリーロールドメイン、超可変ドメイン、N22ドメイン、及び/又はC末端ドメインの1つ若しくは複数を含むアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(vii)前記ORF1分子が、以下；

(i)配列番号883、若しくは

(ii)配列番号891

のアミノ酸配列；

又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(viii)前記合成粒子が、表C1又はC2に列挙されるORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む；

(ix)前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、表C1又はC2に列挙されるORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する；

(x)前記合成粒子が、表C1又はC2に列挙されるORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含まない；且つ/或いは

(xi)前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、表C1又はC2に列挙されるORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化しない、

請求項6、7又は10のいずれかに記載の合成粒子。

【請求項12】

以下；

(i)以下；

(a)プロモータエレメントと、

(b)外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と；

(c)配列番号894のヌクレオチド178～248の核酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する核酸配列と、

を含む遺伝子エレメントまたはその相補体；及び

(ii)配列番号933のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むORF1分子を含むタンパク質性外層を含む合成粒子において；

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、前記タンパク質性外層内に閉じ込めら

10

20

30

40

50

れており；且つ

前記合成粒子が、前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体を真核細胞内に送達することができる；

任意選択で；

(v) 前記ORF 1分子が、配列番号894のヌクレオチド572～2758によりコード化される；

(ii) 前記ORF 1分子が、表D6に列挙されるargリッチ領域、ゼリーロールドメイン、超可変ドメイン、N22ドメイン、及び/又はC末端ドメインの1つ若しくは複数を含むアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(iii) 前記ORF 1分子が、配列番号900のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(iv) 前記合成粒子が、表C3に列挙されるORF 1、ORF 2、ORF 2/2、ORF 2/3、TAIP、ORF 1/1、若しくはORF 1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む；且つ/或いは

(v) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、表C3に列挙されるORF 1、ORF 2、ORF 2/2、ORF 2/3、TAIP、ORF 1/1、若しくはORF 1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、

合成粒子。

【請求項13】

以下；

(i) 以下；

(a) プロモータエレメントと、

(b) 外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と、

(c) 配列番号903のヌクレオチド176～246の核酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する核酸配列と、

を含む遺伝子エレメントまたはその相補体；及び

(ii) 配列番号939のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むORF 1分子を含むタンパク質性外層を含む合成粒子において；

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、前記タンパク質性外層内に閉じ込められており；且つ

前記合成粒子が、前記遺伝子エレメントを真核細胞内に送達することができる；

任意選択で；

(i) 前記ORF 1分子が、配列番号903のヌクレオチド581～2884によりコード化される；

(ii) 前記ORF 1分子が、表D8に列挙されるargリッチ領域、ゼリーロールドメイン、超可変ドメイン、N22ドメイン、及び/又はC末端ドメインの1つ若しくは複数を含むアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(iii) 前記ORF 1分子が、配列番号908のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(iv) 前記合成粒子が、表C4に列挙されるORF 2、ORF 2/2、ORF 2/3、TAIP、ORF 1/1、若しくはORF 1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む；且つ/或いは

(v) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、表C4に列挙されるORF 1、O

10

20

30

40

50

RF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2
のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコ
ード化する、
合成粒子。

【請求項14】

以下：

(i) 以下：

(a) プロモータエレメントと、

(b) 外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロ
モータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と、

(c) 配列番号911のヌクレオチド170～240の核酸配列に対して少なくとも9
0%同一性を有する核酸配列と、

を含む遺伝子エレメントまたはその相補体；及び

(i i) 配列番号945のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも90%の同一性
を有するアミノ酸配列を含むORF 1分子を含むタンパク質性外層

を含む合成粒子において；

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、前記タンパク質性外層内に閉じ込めら
れており；且つ

前記合成粒子が、前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体を真核細胞内に送達する
ことができ；

任意選択で；

(i) 前記ORF 1分子が、配列番号911のヌクレオチド614～2911によりコード
化される；

(i i) 前記ORF 1分子が、表D10に列挙されるargリッチ領域、ゼリーロールド
メイン、超可変ドメイン、N22ドメイン、及び/又はC末端ドメインの1つ若しくは複
数を含むアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配
列を含む；

(i i i) 前記ORF 1分子が、配列番号916のアミノ酸配列、又はそれに対して少な
くとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む；

(i v) 前記合成粒子が、表C5に列挙されるORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、
TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2のアミノ酸配列、又はそれに対して少な
くとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む；且つ/或
いは

(v) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、表C5に列挙されるORF 1、O
RF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2
のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコ
ード化する

合成粒子。

【請求項15】

(a) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、以下：

(i) 配列番号894のヌクレオチド3555～3696、

(i i) 配列番号903のヌクレオチド3720～3828；又は

(i i i) 配列番号911のヌクレオチド3716～3815

の核酸配列；

又はそれに対して少なくとも90%の配列同一性を有する核酸配列を含む；

(b)

(i) 前記合成粒子が、表C3～C5に列挙されるORF 1、ORF 2、ORF 2 /
2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2のアミノ酸配列、又
はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含
まない；

10

20

30

40

50

(i i) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、表 C 3 ~ C 5 に列挙される O R F 1、O R F 2、O R F 2 / 2、O R F 2 / 3、T A I P、O R F 1 / 1、若しくは O R F 1 / 2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列をコード化しない；且つ / 或いは

(i i i) 前記 O R F 1 分子が、アミノ酸配列 $Y N P X^2-D X G X^2-N$ (X^n は、各々独立して、任意の n 個のアミノ酸の連続した配列である) を含み、任意選択で、前記 O R F 1 分子が、アミノ酸配列 $Y N P X^2-D X G X^2-N$ とフランキングする第 1 鎖及び第 2 鎖をさらに含み、例えば、前記第 1 鎖は、前記アミノ酸配列 $Y N P X^2-D X G X^2-N$ のチロシン (Y) 残基を含み、且つ / 又は前記第 2 鎖は、前記アミノ酸配列 $Y N P X^2-D X G X^2-N$ の第 2 アスパラギン (N) 残基 (N から C) を含む；

10

(c)

(i) 前記 O R F 分子が、N 末端から C 末端方向の順で、第 1 鎖、第 2 鎖、第 1 ヘリックス、第 3 鎖、第 4 鎖、第 5 鎖、第 2 ヘリックス、第 6 鎖、第 7 鎖、第 8 鎖、及び第 9 鎖を含む；

(i i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、宿主細胞内でのローリングサークル複製により増幅されて、例えば、少なくとも 8 コピーを産生することができる；

(i i i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、一本鎖である；

(i v) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、環状である；

(v) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、DNA である；

(v i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、マイナス鎖 DNA である；且つ / 或いは

20

(v i i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、例えば前記細胞に進入する前記粒子の 1 0 %、8 %、6 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0 . 5 %、0 . 2 %、0 . 1 % 未満の頻度で組み込まれ、前記合成粒子は非統合性である；

(d)

(i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、表 3 8 に示すコンセンサス 5 ' U T R 核酸配列の配列を含む；

(i i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、表 3 9 に示すコンセンサス G C リッチ領域の配列を含む；

(i i i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、少なくとも 1 0 0 ヌクレオチド長の配列を含み、これは、少なくとも 7 0 % (例えば、約 7 0 ~ 1 0 0 %、7 5 ~ 9 5 %、8 0 ~ 9 5 %、8 5 ~ 9 5 %、若しくは 8 5 ~ 9 0 %) の位置の G 又は C から構成される；

30

(i v) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、配列番号 1 2 0 の核酸配列を含む；

(v) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、表 1 1 の核酸配列のヌクレオチド 1 ~ 3 9 3 のアネロウイルス (A n e l l o v i r u s) 5 ' U T R 保存ドメインヌクレオチド配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する配列及び表 1 1 の核酸配列のヌクレオチド 2 8 6 8 ~ 2 9 2 9 のアネロウイルス (A n e l l o v i r u s) G C リッチ領域に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する配列を含む；且つ / 或いは

40

(v i) 前記遺伝子エレメント又は前記その相補体が、表 1 1 のヌクレオチド配列に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有する配列を含む；

(e)

(i) 前記プロモータエレメントが、野生型アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) に対して外性である；又は

(i i) 前記プロモータエレメントが、野生型アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) に対して内在性である；

(f)

(i) 前記外性エフェクターが、治療薬、例えば、治療用ペプチド若しくはポリペプチド又は治療用核酸をコード化する；

50

(i i) 前記外性エフェクターが、調節核酸、例えば、m i R N A、s i R N A、m R N A、l n c R N A、R N A、D N A、アンチセンスR N A、g R N A；蛍光タグ若しくはマーカ、抗原、ペプチド、天然の生物活性ペプチド由来の合成若しくは類似ペプチド、アゴニスト若しくはアンタゴニストペプチド、抗微生物ペプチド、孔形成ペプチド、二環式ペプチド、ターゲティング若しくは細胞傷害性ペプチド、分解若しくは自滅ペプチド、小分子、免疫エフェクター（例えば、免疫応答/シグナルに対する感受性に影響を与える）、細胞死誘導タンパク質（アポトーシス若しくは壊死の誘導物質）、腫瘍の非溶解性阻害剤（例えば、癌タンパク質の阻害剤）、後成的修飾剤、後成的酵素、転写因子、D N A若しくはタンパク質修飾酵素、D N A挿入剤、排出ポンプ阻害剤、核受容体アクチベータ若しくは阻害剤、プロテアソーム阻害剤、1酵素の競合阻害剤、タンパク質合成エフェクター若しくは阻害剤、ヌクレアーゼ、タンパク質断片若しくはドメイン、リガンド、抗体、受容体、又はC R I S P R系若しくは成分を含む；

10

(i i i) 前記外性エフェクターが、m i R N Aを含み、宿主遺伝子の発現を低減する；

(i v) 前記外性エフェクターが、約20～200、30～180、40～160、50～140、60～120、200～2000、200～500、500～1000、1000～1500、又は1500～2000ヌクレオチド長の核酸配列を含む；

(v) 前記外性エフェクターをコードする前記核酸配列が、約20～200、30～180、40～160、50～140、60～120、200～2000、200～500、500～1000、1000～1500、又は1500～2000ヌクレオチド長である；

20

(v i) 前記合成粒子が、表C1～C5に列挙されるO R F 2、O R F 2 / 2、O R F 2 / 3、O R F 1、O R F 1 / 1、若しくはO R F 1 / 2から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列の1つ若しくは複数を（例えば、タンパク質性外層中に）含む；且つ/或いは

(v i i) 前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、約1.5～2.0、2.0～2.5、2.5～3.0、3.0～3.5、3.1～3.6、3.2～3.7、3.3～3.8、3.4～3.9、3.5～4.0、4.0～4.5、又は4.5～5.0 k bの長さを有する；且つ/或いは

30

(g)

(i) 前記合成粒子が、ヒト細胞、例えば、免疫細胞、肝細胞、又は肺上皮細胞に感染することができる；

(i i) 前記合成粒子が、実質的に非免疫原性であり、例えば、実施例4に記載の方法に従って検出される場合、例えば、検出可能な及び/又は不要な免疫応答を誘導せず、任意選択で、前記実質的に非免疫原性の粒子が、被験者において、免疫応答が欠損する対照被験者における効力の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、又は100%である効力を有する；

(i i i) 少なくとも1000の前記粒子の集団が、少なくとも約100コピー（例えば、少なくとも1、2、3、4、5、10、20、30、40、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、又は1000コピー）の遺伝子エレメントを1つ若しくは複数のヒト細胞内に送達することができる；且つ/或いは

40

(i v) 前記合成粒子が、表C1～C5に列挙されるO R F 2、O R F 2 / 2、O R F 2 / 3、O R F 2 t / 3、O R F 1、O R F 1 / 1、若しくはO R F 1 / 2から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列の1つ若しくは複数を（例えば、タンパク質性外層中に）含む、請求項6、7又は10～14のいずれか1項に記載の合成粒子。

【請求項16】

請求項6、7又は10～15のいずれかに記載の合成粒子、及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む、医薬組成物であって；

50

任意選択で：

(i) 前記医薬組成物が、少なくとも 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、又は 10^9 の合成粒子を含む；且つ / 或いは

(i i) 前記医薬組成物が、予め定めた比の粒子：感染性単位（例えば、 $< 300 : 1$ 、 $< 200 : 1$ 、 $< 100 : 1$ 、若しくは $< 50 : 1$ ）を有する、

医薬組成物。

【請求項 17】

以下：

(i) 例えば、表 C 1 ~ C 5 のいずれかに列挙される ORF 1 分子、又は表 B 1 ~ B 5 のいずれかに列挙される核酸配列の ORF 1 領域を含む ORF 1 分子；

10

(i i) 例えば、表 C 1 ~ C 5 のいずれかに列挙される ORF 2 分子、又は表 B 1 ~ B 5 のいずれかに列挙される核酸配列の ORF 2 領域を含む ORF 2 分子；

(i i i) 例えば、表 C 1 ~ C 5 のいずれかに列挙される ORF 3 分子、又は表 B 1 ~ B 5 のいずれかに列挙される核酸配列の ORF 3 領域を含む ORF 3 分子

の 1 つ若しくは複数（例えば、全部）をコード化する核酸分子であって、任意選択で、前記核酸分子が、プラスミド、ウイルスゲノム、又は二本鎖環状 DNA（例えば、インビトロ環状化により生産される）である、核酸分子。

【請求項 18】

以下：

(i) 請求項 6、7 又は 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の合成粒子の前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体の配列を含む第 1 核酸（例えば、二本鎖又は一本鎖環状 DNA）と、

20

(i i) 例えば、表 C 1 ~ C 5 のいずれかに列挙される ORF 1、ORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、ORF 1 / 1、若しくは ORF 1 / 2 から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するアミノ酸配列の 1 つ若しくは複数をコード化する第 2 核酸配列と

を含む、反応混合物であって；

任意選択で：

(i) 前記第 1 核酸及び第 2 核酸が、同じ核酸分子中にある；

(i i) 前記第 1 核酸及び第 2 核酸が、異なる核酸分子である；

30

任意選択で、前記第 2 核酸配列が、ヘルパー細胞又はヘルパーウイルスに含まれ；

(i i i) 前記第 1 核酸及び第 2 核酸が、異なる核酸分子であり、且つ、前記第 2 核酸が、二本鎖環状 DNA として提供される；或いは

(i v) 前記第 1 核酸及び第 2 核酸が、異なる核酸分子であり、且つ、前記第 1 及び第 2 核酸が、二本鎖環状 DNA として提供される、

反応混合物。

【請求項 19】

合成粒子調製物を製造する方法であって、前記方法が、以下：

a) 請求項 6、7 若しくは 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の複数の合成粒子、請求 16 に記載の医薬組成物、又は請求項 18 に記載の反応混合物を用意するステップ；

40

d) 任意選択で、以下：本明細書に記載の混入物、光学密度測定値（例えば、OD 260）、粒子数（例えば、HPLC により）、感染力（例えば、粒子：感染単位比）のうち 1 つ又は複数について前記複数を評価するステップ；並びに

c) 例えば、(b) のパラメータの 1 つ又は複数が、指定閾値を満たす場合、例えば、被験者への投与に好適な医薬組成物として、前記複数の合成粒子を製剤化するステップを含む、方法。

【請求項 20】

以下：

(i) 請求項 6、7 又は 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の合成粒子の遺伝子エレメントの前記核酸配列を含む第 1 核酸分子、及び

50

(i i) 任意選択で、表 C 1 ~ C 5 のいずれかに列挙される O R F 1、O R F 2、O R F 2 / 2、O R F 2 / 3、O R F 1 / 1、若しくは O R F 1 / 2 から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列の 1 つ若しくは複数をコード化する第 2 核酸分子；

を含む宿主細胞。

【請求項 2 1】

外性エフェクター（例えば、治療用外性エフェクター）を哺乳動物細胞に送達するための組成物であって、請求項 6、7 又は 1 0 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の合成粒子を含み、以下；

前記合成粒子を哺乳動物細胞と接触させることを特徴とし；

ここで、前記合成粒子は、前記遺伝子エレメントを前記哺乳動物細胞に送達することができ；

任意選択で、前記遺伝子エレメントを宿主細胞中の前記タンパク質性外層内に閉じ込めるのに好適な条件下で、前記遺伝子エレメントを前記宿主細胞に導入することにより、前記合成粒子が生産され；

これによって、前記治療用外性エフェクターを前記哺乳動物細胞に送達する、組成物。

【請求項 2 2】

以下；

(a) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 ゼリーロール領域配列と；

(b) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 超可変領域 (H V R) 配列と；

(c) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 N 2 2 ドメイン配列と；

(d) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 C 末端ドメイン (C T D) 配列と

を含むポリペプチドであって、前記ポリペプチドがアネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 アルギニンリッチ領域の欠失を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 3】

以下；

(a) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 ポリペプチドを含むタンパク質性外層と；

(b) 前記タンパク質性外層により閉じ込められた遺伝子エレメントまたはその相補体とを含む粒子を含む単離細胞であって；

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、前記アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 ポリペプチドに結合することができる；且つ

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、以下；

(a) 治療用ペプチドをコード化する異種配列または核酸に作動可能に連結したプロモータと；

(b) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) 5 ' U T R と

を含む、単離細胞。

【請求項 2 4】

以下；

(i) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 ポリペプチドをコード化する核酸分子と、

(i i) 前記アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) O R F 1 ポリペプチドに結合することができる遺伝子エレメントまたはその相補体と

を含む、単離細胞であって、

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が、以下；

(a) 治療用ペプチドをコード化する異種配列または核酸に作動可能に連結したプロモータと；

(b) アネロウイルス (A n e l l o v i r u s) 5 ' U T R と

10

20

30

40

50

を含み、

任意選択で、前記アネロウイルス (Anellovirus) ORF1ポリペプチドをコード化する前記核酸が、プラスミドであるか、ウイルス核酸であるか、若しくは細胞染色体中に組み込まれる、単離細胞。

【請求項25】

以下：

(i) 複数のアネロウイルス (Anellovirus) ORF1ポリペプチドと、
(ii) 少なくとも1つの前記アネロウイルス (Anellovirus) ORF1ポリペプチドに結合することができる遺伝子エレメントまたはその相補体と
を含む、単離細胞であって、

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が：

(a) 治療用ペプチドをコード化する異種配列または核酸に作動可能に連結したプロモータと；

(b) アネロウイルス (Anellovirus) 5'UTRと

を含む、単離細胞。

【請求項26】

(i) 前記単離細胞が、前記アネロウイルス (Anellovirus) ORF1ポリペプチドをコード化する核酸分子をさらに含み；

任意選択で、前記アネロウイルス (Anellovirus) ORF1ポリペプチドをコード化する前記核酸プラスミドであるか、ウイルス核酸であるか、若しくは細胞染色体中に組み込まれる；

(ii) 前記単離細胞が、ORF2をコード化する核酸をさらに含み；任意選択で：

(a) ORF2をコード化する前記核酸が前記アネロウイルス (Anellovirus) ORF1ポリペプチドをコード化する前記核酸分子と同一である；又は

(b) ORF2をコード化する前記核酸が前記アネロウイルス (Anellovirus) ORF1ポリペプチドをコード化する前記核酸分子と異なる、

請求項23又は25に記載の単離細胞。

【請求項27】

前記遺伝子エレメントまたは前記その相補体が：

(i) アネロウイルス (Anellovirus) ORF1をコード化する任意の配列を含まない；

アネロウイルス (Anellovirus) ORF2をコード化する任意の配列を含まない；及び/若しくは

アネロウイルス (Anellovirus) ORF3をコード化する任意の配列を含まない；又は；又は

(ii) アネロウイルス (Anellovirus) ORF1をコード化する任意の配列を含まず、非機能性アネロウイルス (Anellovirus) ORF1をコード化する核酸配列を含む；

アネロウイルス (Anellovirus) ORF2をコード化する任意の配列を含まず、非機能性アネロウイルス (Anellovirus) ORF2をコード化する核酸配列を含む；及び/若しくは

アネロウイルス (Anellovirus) ORF3をコード化する任意の配列を含まず、非機能性アネロウイルス (Anellovirus) ORF3をコード化する核酸配列を含む、

請求項23～26のいずれかに記載の単離細胞であって、

任意選択で、前記単離細胞はヒト細胞である、

単離細胞。

【請求項28】

請求項23～27のいずれかに記載の単離細胞の集団。

【手続補正2】

10

20

30

40

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1308

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1308】

ORF1のN22ドメイン中のYNPX²DXGX²Nモチーフ(配列番号829)の二次構造も、それを取り囲む保存二次構造を有する。5~6AA鎖で開始して、これは、モチーフの1位のチロシン(Y)後に切断し、モチーフのほとんどは、8~9AAランダムコイルとして末端アスパラギン(N)まで配列し、その地点で、7~8AAの別の鎖が開始する。例示的なアネロウイルス(Aneillovirus)ORF1N22モチーフ配列のアラインメントを図48に示す。このモチーフ中のチロシンは鎖を切断し、第2鎖が、モチーフの末端アスパラギンで開始する。

10

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

以下：

(i)以下：

(a)プロモータエレメントと、

(b)外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と；

(c)配列番号878のヌクレオチド185~255のヌクレオチド配列、若しくはそれに対して少なくとも90%同一の核酸配列を含む5'UTRと、
を含む遺伝子エレメント；及び

20

(ii)配列番号921又は927のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むORF1分子を含むタンパク質性外層を含む合成アネロソームにおいて；

前記遺伝子エレメントが、前記タンパク質性外層内に閉じ込められており；且つ

前記合成アネロソームが、前記遺伝子エレメントをヒト細胞内に送達することができる、合成アネロソーム。

(項目2)

前記遺伝子エレメントが、配列番号878のヌクレオチド185~255のアネロウイルス(Aneillovirus)5'UTR保存ドメインヌクレオチド配列、又はそれと少なくとも95%同一の核酸配列を含む、項目1に記載の合成アネロソーム。

30

(項目3)

前記遺伝子エレメントが、配列番号886のヌクレオチド185~254のアネロウイルス(Aneillovirus)5'UTR保存ドメインヌクレオチド配列、又はそれと少なくとも95%同一の核酸配列を含む、項目1又は2に記載の合成アネロソーム。

(項目4)

前記ORF1分子が、配列番号878のヌクレオチド512~2545によりコード化される、項目1~3のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目5)

前記ORF1分子が、配列番号886のヌクレオチド501~2489によりコード化される、項目1~4のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

40

(項目6)

前記遺伝子エレメントが、以下：

(i)配列番号878のヌクレオチド3141~3264、若しくは

(ii)配列番号886のヌクレオチド3076~3176

の核酸配列；

又はそれに対して少なくとも90%の配列同一性を有する核酸配列を含む、項目1~5のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目7)

50

前記ORF 1分子が、表D 2又はD 4に列挙されるargリッチ領域、ゼリーロールドメイン、超可変ドメイン、N 2 2ドメイン、及び/又はC末端ドメインの1つ若しくは複数を含むアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目1～6のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目8)

前記ORF 1分子が、以下：

(i) 配列番号883、若しくは

(ii) 配列番号891

のアミノ酸配列；

又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列

を含む、項目1～7のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

10

(項目9)

表C 1又はC 2に列挙されるORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む、項目1～8のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目10)

前記遺伝子エレメントが、表C 1又はC 2に列挙されるORF 1、ORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目1～9のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

20

(項目11)

前記合成アネロソームが、表C 1又はC 2に列挙されるORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含まない、項目1～10のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目12)

前記遺伝子エレメントが、表C 1又はC 2に列挙されるORF 1、ORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、TAIP、ORF 1 / 1、若しくはORF 1 / 2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化しない、項目1～11のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

30

(項目13)

以下：

(i) 以下：

(a) プロモータエレメントと、

(b) 外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と；

(c) 配列番号894のヌクレオチド178～248の核酸配列に対して少なくとも90%の同一性を有する核酸配列と、

を含む遺伝子エレメント；及び

(ii) 配列番号933のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むORF 1分子を含むタンパク質性外層

を含む合成アネロソームにおいて；

前記遺伝子エレメントが、前記タンパク質性外層内に閉じ込められており；且つ

前記合成アネロソームが、前記遺伝子エレメントを真核細胞内に送達することができる、合成アネロソーム。

40

(項目14)

以下：

(i) 以下：

(a) プロモータエレメントと、

50

(b) 外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と；

(c) 配列番号 9 0 3 のヌクレオチド 1 7 6 ~ 2 4 6 の核酸配列に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する核酸配列と、
を含む遺伝子エレメント；及び

(i i) 配列番号 9 3 9 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む O R F 1 分子を含むタンパク質性外層
を含む合成アネロソームにおいて；

前記遺伝子エレメントが、前記タンパク質性外層内に閉じ込められており；且つ

前記合成アネロソームが、前記遺伝子エレメントを真核細胞内に送達することができる、
合成アネロソーム。

10

(項目 1 5)

以下；

(i) 以下；

(a) プロモータエレメントと、

(b) 外性エフェクターをコード化する核酸配列であって、前記核酸配列が、前記プロモータエレメントに作動可能に連結されている、核酸配列と；

(c) 配列番号 9 1 1 のヌクレオチド 1 7 0 ~ 2 4 0 の核酸配列に対して少なくとも 9 0 % 同一性を有する核酸配列と、
を含む遺伝子エレメント；及び

20

(i i) 配列番号 9 4 5 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む O R F 1 分子を含むタンパク質性外層
を含む合成アネロソームにおいて；

前記遺伝子エレメントが、前記タンパク質性外層内に閉じ込められており；且つ

前記合成アネロソームが、前記遺伝子エレメントを真核細胞内に送達することができる、
合成アネロソーム。

(項目 1 6)

前記 O R F 1 分子が、配列番号 8 9 4 のヌクレオチド 5 7 2 ~ 2 7 5 8 によりコード化される、
項目 1 3 に記載の合成アネロソーム。

(項目 1 7)

前記 O R F 1 分子が、配列番号 9 0 3 のヌクレオチド 5 8 1 ~ 2 8 8 4 によりコード化される、
項目 1 4 に記載の合成アネロソーム。

30

(項目 1 8)

前記 O R F 1 分子が、配列番号 9 1 1 のヌクレオチド 6 1 4 ~ 2 9 1 1 によりコード化される、
項目 1 5 に記載の合成アネロソーム。

(項目 1 9)

前記遺伝子エレメントが、以下；

(i) 配列番号 8 9 4 のヌクレオチド 3 5 5 5 ~ 3 6 9 6、

(i i) 配列番号 9 0 3 のヌクレオチド 3 7 2 0 ~ 3 8 2 8；又は

(i i i) 配列番号 9 1 1 のヌクレオチド 3 7 1 6 ~ 3 8 1 5

の核酸配列；

又はそれに対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する核酸配列を含む、項目 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

40

(項目 2 0)

前記 O R F 1 分子が、表 D 6 に列挙される a r g リッチ領域、ゼリーロールドメイン、
超可変ドメイン、N 2 2 ドメイン、及び / 又は C 末端ドメインの 1 つ若しくは複数を含む
アミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 8 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、
項目 1 3 に記載の合成アネロソーム。

(項目 2 1)

前記 O R F 1 分子が、表 D 8 に列挙される a r g リッチ領域、ゼリーロールドメイン、

50

超可変ドメイン、N22ドメイン、及び/又はC末端ドメインの1つ若しくは複数を含むアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目14に記載の合成アネロソーム。

(項目22)

前記ORF1分子が、表D10に列挙されるargリッチ領域、ゼリーロールドメイン、超可変ドメイン、N22ドメイン、及び/又はC末端ドメインの1つ若しくは複数を含むアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目15に記載の合成アネロソーム。

(項目23)

前記ORF1分子が、配列番号900のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目13に記載の合成アネロソーム。

10

(項目24)

前記ORF1分子が、配列番号908のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目14に記載の合成アネロソーム。

(項目25)

前記ORF1分子が、配列番号916のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目15に記載の合成アネロソーム。

(項目26)

表C3に列挙されるORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む、項目13に記載の合成アネロソーム。

20

(項目27)

表C4に列挙されるORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む、項目14に記載の合成アネロソーム。

(項目28)

表C5に列挙されるORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをさらに含む、項目15に記載の合成アネロソーム。

30

(項目29)

前記遺伝子エレメントが、表C3に列挙されるORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目13に記載の合成アネロソーム。

(項目30)

前記遺伝子エレメントが、表C4に列挙されるORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目14に記載の合成アネロソーム。

40

(項目31)

前記遺伝子エレメントが、表C5に列挙されるORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目15に記載の合成アネロソーム。

(項目32)

前記遺伝子エレメントが、表C3に列挙されるORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくはORF1/2のアミノ酸配列、又はそれ

50

に対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目 13 に記載の合成アネロソーム。

(項目 33)

前記遺伝子エレメントが、表 C4 に列挙される ORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくは ORF1/2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目 14 に記載の合成アネロソーム。

(項目 34)

前記遺伝子エレメントが、表 C5 に列挙される ORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくは ORF1/2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目 15 に記載の合成アネロソーム。

10

(項目 35)

前記遺伝子エレメントが、表 C3 に列挙される ORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくは ORF1/2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目 13 に記載の合成アネロソーム。

(項目 36)

前記遺伝子エレメントが、表 C4 に列挙される ORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくは ORF1/2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目 14 に記載の合成アネロソーム。

20

(項目 37)

前記遺伝子エレメントが、表 C5 に列挙される ORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくは ORF1/2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列をコード化する、項目 15 に記載の合成アネロソーム。

(項目 38)

前記合成アネロソームが、表 C3 ~ C5 に列挙される ORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくは ORF1/2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含まない、項目 13 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

30

(項目 39)

前記遺伝子エレメントが、表 C3 ~ C5 に列挙される ORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、TAIP、ORF1/1、若しくは ORF1/2 のアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の同一性を有するアミノ酸配列をコード化しない、項目 13 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 40)

前記 ORF1 分子が、アミノ酸配列 $YNPX^2DXGX^2N$ (X^n は、各々独立して、任意の n 個のアミノ酸の連続した配列である) を含む、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

40

(項目 41)

前記 ORF1 分子が、アミノ酸配列 $YNPX^2DXGX^2N$ とフランキングする第 1 鎖及び第 2 鎖をさらに含み、例えば、前記第 1 鎖は、前記アミノ酸配列 $YNPX^2DXGX^2N$ のチロシン (Y) 残基を含み、且つ/又は前記第 2 鎖は、前記アミノ酸配列 $YNPX^2DXGX^2N$ の第 2 アスパラギン (N) 残基 (N から C) を含む、項目 40 に記載の合成アネロソーム。

(項目 42)

前記 ORF1 分子が、N 末端から C 末端方向の順で、第 1 鎖、第 2 鎖、第 1 ヘリックス、第 3 鎖、第 4 鎖、第 5 鎖、第 2 ヘリックス、第 6 鎖、第 7 鎖、第 8

50

鎖、及び第9鎖を含む、項目1~42のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。
(項目43)

前記遺伝子エレメントが、宿主細胞内でのローリングサークル複製により増幅されて、例えば、少なくとも8コピーを産生することができる、項目1~42のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目44)

前記遺伝子エレメントが、一本鎖である、項目1~43のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目45)

前記遺伝子エレメントが、環状である、項目1~44のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

10

(項目46)

前記遺伝子エレメントが、DNAである、項目1~45のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目47)

前記遺伝子エレメントが、マイナス鎖DNAである、項目1~46のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目48)

前記遺伝子エレメントが、例えば前記細胞に進入する前記アネロソームの10%、8%、6%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.2%、0.1%未満の頻度で組み込まれ、前記合成アネロソームは非統合性である、項目1~47のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

20

(項目49)

前記遺伝子エレメントが、表16-1に示すコンセンサス5'UTR核酸配列の配列を含む、項目1~48のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目50)

前記遺伝子エレメントが、表16-2に示すコンセンサスGCリッチ領域の配列を含む、項目1~49のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目51)

前記遺伝子エレメントが、少なくとも100ヌクレオチド長の配列を含み、これは、少なくとも70% (例えば、約70~100%、75~95%、80~95%、85~95%、若しくは85~90%)の位置のG又はCから構成される、項目1~50のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

30

(項目52)

前記遺伝子エレメントが、配列番号120の核酸配列を含む、項目1~51のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目53)

前記遺伝子エレメントが、表11の核酸配列のヌクレオチド1~393のアネロウイルス (Anellovirus) 5'UTR保存ドメインヌクレオチド配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有する配列及び表11の核酸配列のヌクレオチド2868~2929のアネロウイルス (Anellovirus) GCリッチ領域に対して少なくとも85%の配列同一性を有する配列を含む、項目1~52のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

40

(項目54)

前記遺伝子エレメントが、表11のヌクレオチド配列に対して少なくとも75%の配列同一性を有する、項目1~53のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目55)

前記プロモータエレメントが、野生型アネロウイルス (Anellovirus) に対して外性である、項目1~54のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目56)

50

前記プロモータエレメントが、野生型アネロウイルス (Anellovirus) に対して内在性である、項目 1 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 57)

前記外性エフェクターが、治療薬、例えば、治療用ペプチド若しくはポリペプチド又は治療用核酸をコード化する、項目 1 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 58)

前記外性エフェクターが、調節核酸、例えば、miRNA、siRNA、mRNA、lncRNA、RNA、DNA、アンチセンスRNA、gRNA；蛍光タグ若しくはマーカ、抗原、ペプチド、天然の生物活性ペプチド由来の合成若しくは類似ペプチド、アゴニスト若しくはアンタゴニストペプチド、抗微生物ペプチド、孔形成ペプチド、二環式ペプチド、ターゲティング若しくは細胞傷害性ペプチド、分解若しくは自滅ペプチド、小分子、免疫エフェクター（例えば、免疫応答/シグナルに対する感受性に影響を与える）、細胞死誘導タンパク質（アポトーシス若しくは壊死の誘導物質）、腫瘍の非溶解性阻害剤（例えば、癌タンパク質の阻害剤）、後成的修飾剤、後成的酵素、転写因子、DNA若しくはタンパク質修飾酵素、DNA挿入剤、排出ポンプ阻害剤、核受容体アクチベータ若しくは阻害剤、プロテアソーム阻害剤、1酵素の競合阻害剤、タンパク質合成エフェクター若しくは阻害剤、ヌクレアーゼ、タンパク質断片若しくはドメイン、リガンド、抗体、受容体、又はCRISPR系若しくは成分を含む、項目 1 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 59)

前記外性エフェクターが、miRNAを含み、宿主遺伝子の発現を低減する、項目 1 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 60)

前記外性エフェクターが、約 20 ~ 200、30 ~ 180、40 ~ 160、50 ~ 140、60 ~ 120、200 ~ 2000、200 ~ 500、500 ~ 1000、1000 ~ 1500、又は 1500 ~ 2000ヌクレオチド長の核酸配列を含む、項目 1 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 61)

前記外性エフェクターをコード化する前記核酸配列が、約 20 ~ 200、30 ~ 180、40 ~ 160、50 ~ 140、60 ~ 120、200 ~ 2000、200 ~ 500、500 ~ 1000、1000 ~ 1500、又は 1500 ~ 2000ヌクレオチド長である、項目 1 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 62)

表 C1 ~ C5 に列挙される ORF2、ORF2/2、ORF2/3、ORF1、ORF1/1、若しくは ORF1/2 から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 85% の配列同一性を有するアミノ酸配列の 1 つ若しくは複数を（例えば、タンパク質性外層中に）含む、項目 1 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 63)

前記遺伝子エレメントが、約 1.5 ~ 2.0、2.0 ~ 2.5、2.5 ~ 3.0、3.0 ~ 3.5、3.1 ~ 3.6、3.2 ~ 3.7、3.3 ~ 3.8、3.4 ~ 3.9、3.5 ~ 4.0、4.0 ~ 4.5、又は 4.5 ~ 5.0 kb の長さを有する、項目 1 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 64)

前記合成アネロソームが、ヒト細胞、例えば、免疫細胞、肝細胞、又は肺上皮細胞に感染することができる、項目 1 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 65)

実質的に非免疫原性であり、例えば、実施例 4 に記載の方法に従って検出される場合、例えば、検出可能な及び/又は不要な免疫応答を誘導しない、項目 1 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム。

(項目 66)

10

20

30

40

50

前記実質的に非免疫原性のアネロソームが、被験者において、免疫応答が欠損する対照被験者における効力の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、又は100%である効力を有する、項目65に記載の合成アネロソーム。

(項目67)

少なくとも1000の前記アネロソームの集団が、少なくとも約100コピー(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、10、20、30、40、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、又は1000コピー)の遺伝子エレメントを1つ若しくは複数のヒト細胞内に送達することができる、項目1~66のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

10

(項目68)

表C1~C5に列挙されるORF2、ORF2/2、ORF2/3、ORF2t/3、ORF1、ORF1/1、若しくはORF1/2から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列の1つ若しくは複数を(例えば、タンパク質性外層中に)含む、項目1~67のいずれか1項に記載の合成アネロソーム。

(項目69)

項目1~68のいずれか1項に記載の合成アネロソーム、及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む、医薬組成物。

(項目70)

20

少なくとも10³、10⁴、10⁵、10⁶、10⁷、10⁸、又は10⁹の合成アネロソームを含む、項目69に記載の医薬組成物。

(項目71)

前記医薬組成物が、予め定めた比の粒子：感染性単位(例えば、<300:1、<200:1、<100:1、若しくは<50:1)を有する、項目69又は70に記載の医薬組成物。

(項目72)

以下：

(i) 例えば、表C1~C5のいずれかに列挙されるORF1分子、又は表B1~B5のいずれかに列挙される核酸配列のORF1領域を含むORF1分子；

30

(ii) 例えば、表C1~C5のいずれかに列挙されるORF2分子、又は表B1~B5のいずれかに列挙される核酸配列のORF2領域を含むORF2分子；

(iii) 例えば、表C1~C5のいずれかに列挙されるORF3分子、又は表B1~B5のいずれかに列挙される核酸配列のORF3領域を含むORF3分子の1つ若しくは複数(例えば、全部)をコード化する核酸分子。

(項目73)

前記核酸分子が、プラスミド、ウイルスゲノム、又は二本鎖環状DNA(例えば、インピトロ環状化により生産される)である、項目72に記載の核酸分子。

(項目74)

以下：

40

(i) 項目1~68のいずれか1項に記載の合成アネロソームの前記遺伝子エレメントの配列を含む第1核酸(例えば、二本鎖又は一本鎖環状DNA)、及び

(ii) 例えば、表C1~C5のいずれかに列挙されるORF1、ORF2、ORF2/2、ORF2/3、ORF1/1、若しくはORF1/2から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列の1つ若しくは複数をコード化する第2核酸配列を含む、反応混合物。

(項目75)

前記第1核酸及び第2核酸が、同じ核酸分子中にある、項目74に記載の反応混合物。

(項目76)

50

前記第 1 核酸及び第 2 核酸が、異なる核酸分子である、項目 7 4 に記載の反応混合物。
(項目 7 7)

前記第 1 核酸及び第 2 核酸が、異なる核酸分子であり、且つ、前記第 2 核酸が、二本鎖環状 DNA として提供される、項目 7 4 に記載の反応混合物。
(項目 7 8)

前記第 1 核酸及び第 2 核酸が、異なる核酸分子であり、且つ、前記第 1 及び第 2 核酸が、二本鎖環状 DNA として提供される、項目 7 4 に記載の反応混合物。
(項目 7 9)

前記第 2 核酸配列が、ヘルパー細胞又はヘルパーウイルスに含まれる、項目 7 6 に記載の反応混合物。

(項目 8 0)

合成アネロソームを作製する方法であって、前記方法が、以下：

a) 以下：

(i) 項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソームの遺伝子エレメントの前記核酸配列を含む第 1 核酸分子と、

(i i) 例えば、表 C 1 ~ C 5 のいずれかのいずれかに列挙される、ORF 1、ORF 2、ORF 2 / 2、ORF 2 / 3、ORF 1 / 1、若しくは ORF 1 / 2 から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列の 1 つ若しくは複数をコード化する第 2 核酸分子と、

を含む宿主細胞を用意するステップ；及び

b) 前記合成アネロソームを作製するのに好適な条件下で前記宿主細胞をインキュベートするステップを含み、

それによって前記合成アネロソームを作製する方法。

(項目 8 1)

ステップ (a) の前に、前記第 1 核酸分子及び / 又は前記第 2 核酸分子を前記宿主細胞に導入するステップをさらに含む、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記第 2 核酸分子が、前記第 1 核酸分子の前に、それと同時に、又はその後前記宿主細胞に導入される、項目 8 1 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記第 2 核酸分子が、前記宿主細胞のゲノム中に組み込まれる、項目 8 0 又は 8 1 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記第 2 核酸分子が、ヘルパー (例えば、ヘルパープラスミド又はヘルパーウイルスのゲノム) である、項目 8 0 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 5)

第 2 核酸分子が、アミノ酸配列 [W / F] X⁷ H X³ C X¹ C X⁵ H (Xⁿ は、任意の n 個のアミノ酸の連続した配列である) を含む ORF 2 分子をコード化する、項目 8 0 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 6)

合成アネロソーム調製物を製造する方法であって、前記方法が、以下：

c) 項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の複数の合成アネロソーム、項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、又は項目 7 4 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の反応混合物を用意するステップ；

d) 任意選択で、以下：本明細書に記載の混入物、光学密度測定値 (例えば、OD 2 6 0)、粒子数 (例えば、HPLC により)、感染力 (例えば、粒子：感染単位比) のうち 1 つ又は複数について前記複数を評価するステップ；並びに

c) 例えば、(b) のパラメータの 1 つ又は複数が、指定閾値を満たす場合、例えば、被験者への投与に好適な医薬組成物として、前記複数の合成アネロソームを製剤化するステップ

10

20

30

40

50

を含む、方法。

(項目 8 7)

以下：

(i) 項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソームの遺伝子エレメントの前記核酸配列を含む第 1 核酸分子、及び

(i i) 任意選択で、表 C 1 ~ C 5 のいずれかに列挙される O R F 1、O R F 2、O R F 2 / 2、O R F 2 / 3、O R F 1 / 1、若しくは O R F 1 / 2 から選択されるアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列の 1 つ若しくは複数をコード化する第 2 核酸分子；

を含む宿主細胞。

(項目 8 8)

外性エフェクター（例えば、治療用外性エフェクター）を哺乳動物細胞に送達する方法において、以下：

(a) 項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソームを用意するステップ；及び

(b) 哺乳動物細胞を前記合成アネロソームと接触させるステップ

を含み；

ここで、前記合成アネロソームは、前記遺伝子エレメントを前記哺乳動物細胞に送達することができる；

任意選択で、前記遺伝子エレメントを宿主細胞中の前記タンパク質性外層内に閉じ込めるのに好適な条件下で、前記遺伝子エレメントを前記宿主細胞に導入することにより、前記合成アネロソームが生産され；

これによって、前記治療用外性エフェクターを前記哺乳動物細胞に送達する、方法。

(項目 8 9)

前記遺伝子エレメントの宿主細胞への送達を目的とする、項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム又は項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

(項目 9 0)

被験者の疾患又は障害の治療を目的とする、項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム又は項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

(項目 9 1)

前記疾患又は障害が、免疫障害、インターフェロン症（例えば、I 型インターフェロン症）、感染症、炎症性障害、自己免疫疾患、癌（例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌）、及び胃腸障害から選択される、項目 9 0 に記載の使用。

(項目 9 2)

被験者の疾患又は障害の治療に使用するための、項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム又は項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

(項目 9 3)

被験者の疾患又は障害を治療する方法であって、前記方法が、項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム、又は項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を前記被験者に投与するステップを含み、前記疾患又は障害が、免疫障害、インターフェロン症（例えば、I 型インターフェロン症）、感染症、炎症性障害、自己免疫疾患、癌（例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌）、及び胃腸障害から選択される、方法。

(項目 9 4)

被験者の疾患又は障害を治療するための薬剤の製造における、項目 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の合成アネロソーム、又は項目 6 9 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用であって、任意選択で、前記疾患又は障害が、免疫障害、インターフェロン症（例えば、I 型インターフェロン症）、感染症、炎症性障害、自己免疫疾患、癌（例えば、固形腫瘍、例えば、肺癌）、又は胃腸障害から選択される、使用。

10

20

30

40

50