

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年3月24日(24.03.2022)



(10) 国際公開番号
WO 2022/059736 A1

(51) 国際特許分類:

<i>A61K 45/00</i> (2006.01)	<i>A61P 31/12</i> (2006.01)
<i>A61K 48/00</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 3/04</i> (2006.01)	<i>C12N 15/12</i> (2006.01)
<i>A61P 3/10</i> (2006.01)	<i>C12N 15/31</i> (2006.01)
<i>A61P 25/16</i> (2006.01)	<i>C12N 15/62</i> (2006.01)
<i>A61P 25/28</i> (2006.01)	<i>A61K 38/16</i> (2006.01)
<i>A61P 27/02</i> (2006.01)	<i>A61K 38/17</i> (2006.01)
<i>A61P 27/06</i> (2006.01)	

特願 2020-156757 2020年9月17日(17.09.2020) JP

(71) 出願人:株式会社レストアビジョン(**RESTORE VISION INC.**) [JP/JP]; 〒1056415 東京都港区虎ノ門1-17-1 虎ノ門ヒルズビジネスタワー15階 Tokyo (JP).

(72) 発明者:栗原 俊英 (**KURIHARA, Toshihide**); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 堅田 侑作 (**KATADA, Yusaku**); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 坪田 一男 (**TSUBOTA, Kazuo**); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/034143

(22) 国際出願日: 2021年9月16日(16.09.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

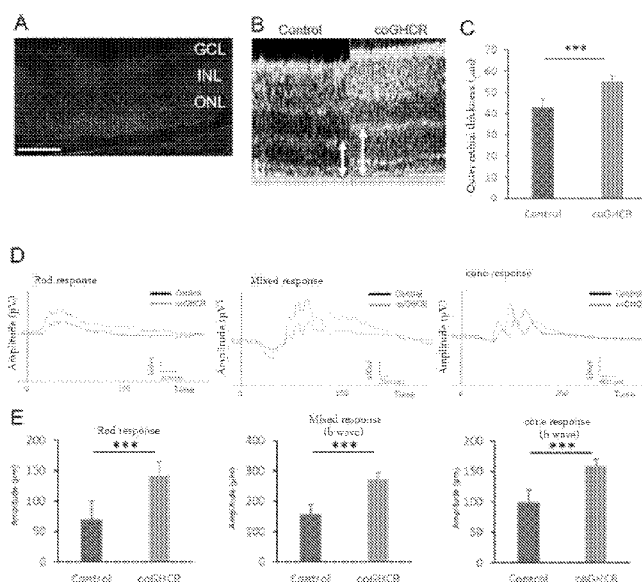
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

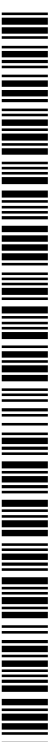
(54) **Title:** COMPOSITION FOR TREATING OR PREVENTING DISEASES, DISORDERS, OR CONDITIONS ASSOCIATED WITH ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS OR ALL-TRANS-RETINAL, PROTECTING RETINAL THICKNESS, OR SUPPRESSING REDUCTION IN RETINAL THICKNESS OR PROGRESS OF REDUCTION IN RETINAL THICKNESS

(54) 発明の名称: 小胞体ストレスまたはオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、または網膜厚を保護し、または網膜厚の萎縮もしくは萎縮進行を抑制するための組成物。

[図4]



(57) **Abstract:** The present disclosure provides a composition effective in preventing, suppressing the progression of,



WO 2022/059736 A1

(74) 代理人: ▲駒▼谷 剛志(KOMATANI, Takeshi);
〒5300011 大阪府大阪市北区大深町 3 - 1 グ
ランフロント大阪 タワーC Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則5.2(a))

or treating diseases associated with endoplasmic reticulum stress such as defective vesicular transport or disorders such as cell death caused by the toxicity of all-trans-retinal, and/or a composition for protecting the retina. Provided are: a composition for treating or preventing diseases, disorders, or conditions associated with endoplasmic reticulum stress, the composition containing a retinal regulator; a composition for treating or preventing diseases, disorders, or conditions associated with all-trans-retinal, the composition containing a retinal regulator; and a composition for protecting the retina, the composition containing a retinal regulator. By using the retinal regulator, the cis/trans ratio of retinal is controlled and the amount or concentration of all-trans-retinal generated in association with photoreception by rhodopsin is reduced. This promises a therapeutic effect against diseases associated with endoplasmic reticulum stress, diseases associated with all-trans-retinal, or the like and a retina protection effect.

(57) 要約: 本開示は、小胞輸送障害などの小胞体ストレスに関連する疾患や、オールトランスレチナールの毒性による細胞死などの障害の予防、進行抑制、または治療効果を有する組成物、及び/または網膜を保護する組成物を提供する。レチナール調節剤を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物、レチナール調節剤を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物、及びレチナール調節剤を含む、網膜を保護するための組成物が提供される。レチナール調節剤を用いることで、レチナールのシス/トランス比率を調整し、ロドプシンの光受容に伴って生じるオールトランスレチナールの量または濃度を減少させることで、小胞体ストレスに関連する疾患等、またはオールトランスレチナールに関連する疾患等の治療効果、並びに網膜の保護効果を期待できる。

明 細 書

発明の名称：

小胞体ストレスまたはオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、または網膜厚を保護し、または網膜厚の萎縮もしくは萎縮進行を抑制するための組成物。

技術分野

[0001] 本開示は、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための技術、方法、ならびにそのための組成物に関する。また本開示は、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための技術、方法、ならびにそのための組成物に関する。さらに本開示は、網膜厚を保護し、または網膜厚の萎縮や萎縮進行を抑制するための技術、方法、ならびにそのための組成物に関する。

背景技術

[0002] ロドプシンは、ヒトの動物の網膜中に7回膜貫通型構造を有する光感受性の受容体であり、医療にも応用がされている。

発明の概要

課題を解決するための手段

[0003] 本発明者らは、ロドプシンを構成するレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比を調整することで、小胞輸送障害などの小胞体ストレスに関連する疾患や、オールトランスレチナールの毒性による細胞死などの障害の予防、進行抑制、または治療効果を有することを見出した。本発明者らはまた、光吸収物質が小胞体ストレスに関連する疾患や、オールトランスレチナールの毒性による細胞死などの障害、ならびに網膜厚に関連する疾患、障害等の予防、進行抑制、または治療効果を有することを見出した。本発明者らはまた、神経活動シグナル付与剤またはデバイスが小胞体ストレスに関連する疾患や、オールトランスレチナールの毒性による細胞死などの障害、ならびに網膜厚に関連する疾患、障害等の予防、進行抑制、または治療効果を有す

ることを見出した。また本発明者らは、微生物型オプシンなどの光受容でレチナールを放さないオプシン（ロドプシン）が網膜厚を保護し、または網膜厚の萎縮や萎縮進行を抑制することを見出し、本発明を完成させた。

[0004] したがって、本開示は以下を提供する。

（項目 1） レチナール調節剤を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

（項目 2） 光吸収物質を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

（項目 3） 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

（項目 4） 光吸収物質を含む、小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物。

（項目 5） 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物。

（項目 6） オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

（項目 7） レチナール調節剤を含む、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物。

（項目 8） 光吸収物質を含む、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物。

（項目 9） 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物。

（項目 10） 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目 11） 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグ

ナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目12) 前記小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状が、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目13) 前記組成物が、網膜における、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、小胞体ストレスを低減または消失させるため、またはロドプシン輸送障害を改善するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目14) 前記組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目15) 前記組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目16) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目17) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目18) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンと

のキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目19) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目20) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目21) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目22) レチナール調節剤を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

(項目23) 光吸収物質を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

(項目24) 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

(項目25) 光吸収物質を含む、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための組成物。

(項目26) 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための組成物。

(項目27) オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。

(項目28) レチナール調節剤を含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。

(項目 29) 光吸収物質を含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。(項目 30) 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。

(項目 31) オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。

(項目 32) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 33) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 34) 前記オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状が、細胞死またはアポトーシスを含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 35) 前記組成物が、網膜における、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるため、または細胞死またはアポトーシスを阻害するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 36) 前記組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 37) 前記組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 38) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、

光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 39) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 40) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 41) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 42) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 43) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 44) レチナール調節剤を含む、網膜厚を保護するための組成物。

(項目 45) 光吸収物質を含む、網膜厚を保護するための組成物。

(項目 46) 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、網膜厚を保護するための組成物。

(項目 47) レチナール調節剤を含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物。

(項目 48) 光吸収物質を含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制する

ための組成物。

(項目 49) 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物。

(項目 50) オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、網膜厚を保護するための組成物。

(項目 51) オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物。

(項目 52) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 53) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 54) 前記網膜厚の保護、または前記網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制が、網膜内層厚の保護、または網膜内層厚の萎縮または萎縮進行の抑制、を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 55) 前記組成物が、網膜厚萎縮の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 56) 前記組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 57) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 58) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、

イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目59) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目60) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目61) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目62) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目A1) 有効量のレチナール調節剤をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目A2) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目A3) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目A4) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において小胞体ストレスを低減または消失させるため

の方法。

(項目 A 5) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において小胞体ストレスを低減または消失させるための方法。

(項目 A 6) 有効量のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目 A 7) 有効量のレチナール調節剤をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてロドプシン輸送障害を改善するための方法。

(項目 A 8) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてロドプシン輸送障害を改善するための方法。

(項目 A 9) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてロドプシン輸送障害を改善するための方法。

(項目 A 10) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 11) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 12) 前記小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状が、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病を含む、上記項目のい

ずれか一項に記載の方法。

(項目 A 1 3) 網膜における、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、小胞体ストレスを低減または消失させるため、またはロドプシン輸送障害を改善するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 1 4) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 1 5) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を、治療期間において1回投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 1 6) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 1 7) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 1 8) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 1 9) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が

、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目A20) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目A21) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目A22) 有効量のレチナール調節剤をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目A23) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目A24) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目A25) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてオールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための方法。

(項目A26) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてオールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための方法。

(項目A27) 有効量のオプシン類もしくはその誘導體またはそれをコードする核酸分子をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体においてオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための方法。

(項目 A 2 8) 有効量のレチナール調節剤をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において細胞死またはアポトーシスを阻害するための方法。

(項目 A 2 9) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において細胞死またはアポトーシスを阻害するための方法。

(項目 A 3 0) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において細胞死またはアポトーシスを阻害するための方法。

(項目 A 3 1) 有効量のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において細胞死またはアポトーシスを阻害するための方法。

(項目 A 3 2) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 3 3) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 3 4) 前記オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状が、細胞死またはアポトーシスを含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 3 5) 網膜における、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるため、または細胞死またはアポトーシスを阻害するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 3 6) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 3 7) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を、治療期間において1回投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 3 8) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 3 9) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 4 0) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 4 1) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 4 2) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア

(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目A43) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目A44) 有効量のレチナール調節剤をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚を保護するための方法。

(項目A45) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚を保護するための方法。

(項目A46) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚を保護するための方法。

(項目A47) 有効量のレチナール調節剤をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための方法。

(項目A48) 有効量の光吸収物質をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための方法。

(項目A49) 有効量の神経活動シグナル付与剤またはデバイスをそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための方法。

(項目A50) 有効量のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚を保護するための方法。

(項目A51) 有効量のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、前記被験体において網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための方法。

(項目A52) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節する

ものである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 5 3) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 5 4) 前記網膜厚の保護、または前記網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制が、網膜内層厚の保護、または網膜内層厚の萎縮または萎縮進行の抑制、を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 5 5) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を、網膜厚萎縮の発症前または発症後に被験体に投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 5 6) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を、治療期間において1回投与することを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 5 7) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 5 8) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 5 9) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、ま

たは微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 6 0) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 6 1) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 A 6 2) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 B 1) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、レチナール調節剤の使用。

(項目 B 2) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、光吸収物質の使用。

(項目 B 3) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 4) 小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物を製造するための、光吸収物質の使用。

(項目 B 5) 小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 6) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用。

(項目 B 7) ロドプシン輸送障害を改善するための組成物を製造するための、レチナール調節剤の使用。

(項目 B 8) ロドプシン輸送障害を改善するための組成物を製造するため

の、光吸収物質の使用。

(項目 B 9) ロドプシン輸送障害を改善するための組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 10) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 11) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 12) 前記小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状が、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病を含む、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 13) 前記組成物が、網膜における、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、小胞体ストレスを低減または消失させるため、またはロドプシン輸送障害を改善するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 14) 前記組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 15) 前記組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 16) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一

項に記載の使用。

(項目 B 1 7) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 1 8) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 1 9) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 2 0) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 2 1) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 2 2) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、レチナール調節剤の使用。

(項目 B 2 3) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、光吸収物質の使用。

(項目 B 2 4) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、神経活動シグナル

付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 2 5) オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための組成物を製造するための、光吸収物質の使用。

(項目 B 2 6) オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 2 7) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を製造するための、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用。

(項目 B 2 8) 細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物を製造するための、レチナール調節剤の使用。

(項目 B 2 9) 細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物を製造するための、光吸収物質の使用。

(項目 B 3 0) 細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 3 1) 細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物を製造するための、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用。

(項目 B 3 2) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 3 3) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 3 4) 前記オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状が、細胞死またはアポトーシスを含む、上記項目のいずれか一項に記

載の使用。

(項目 B 3 5) 前記組成物が、網膜における、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるため、または細胞死またはアポトーシスを阻害するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 3 6) 前記組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 3 7) 前記組成物が、治療期間において 1 回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 3 8) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 3 9) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 4 0) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 4 1) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、ま

たは微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 4 2) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 4 3) 前記 G タンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 4 4) 網膜厚を保護するための組成物を製造するための、レチナール調節剤の使用。

(項目 B 4 5) 網膜厚を保護するための組成物を製造するための、光吸収物質の使用。

(項目 B 4 6) 網膜厚を保護するための組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 4 7) 網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物を製造するための、レチナール調節剤の使用。

(項目 B 4 8) 網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物を製造するための、光吸収物質の使用。

(項目 B 4 9) 網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用。

(項目 B 5 0) 網膜厚を保護するための組成物を製造するための、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用。

(項目 B 5 1) 網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物を製造するための、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用。

(項目 B 5 2) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 5 3) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シ

グナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 5 4) 前記網膜厚の保護、または前記網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制が、網膜内層厚の保護、または網膜内層厚の萎縮または萎縮進行の抑制、を含む、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 5 5) 前記組成物が、網膜厚萎縮の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 5 6) 前記組成物が、治療期間において 1 回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 5 7) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 5 8) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 5 9) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 6 0) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に

記載の使用。

(項目 B 6 1) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 B 6 2) 前記 G タンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載の使用。

(項目 C 1) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のためのレチナール調節剤。

(項目 C 2) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のための光吸収物質。

(項目 C 3) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目 C 4) 小胞体ストレスの低減または消失における使用のための光吸収物質。

(項目 C 5) 小胞体ストレスの低減または消失における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目 C 6) 小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のためのオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子。

(項目 C 7) ロドプシン輸送障害の改善における使用のためのレチナール調節剤。

(項目 C 8) ロドプシン輸送障害の改善における使用のための光吸収物質。

(項目 C 9) ロドプシン輸送障害の改善における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目 C 1 0) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物

質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C11) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C12) 前記小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状が、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病を含む、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C13) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、網膜における、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、小胞体ストレスを低減または消失させるため、またはロドプシン輸送障害を改善するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C14) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C15) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シ

グナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C16) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C17) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C18) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C19) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C20) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C21) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C22) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のためのレチナール調節剤。

(項目C23) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のための光吸収物質。

(項目C24) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目C25) オールトランスレチナールの毒性の低減または消失における使用のための光吸収物質。

(項目C26) オールトランスレチナールの毒性の低減または消失における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目C27) オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の治療または予防における使用のためのオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子。

(項目C28) 細胞死またはアポトーシスの阻害における使用のためのレチナール調節剤。

(項目C29) 細胞死またはアポトーシスの阻害における使用のための光吸収物質。

(項目C30) 細胞死またはアポトーシスの阻害における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目C31) 細胞死またはアポトーシスの阻害における使用のためのオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子。

(項目C32) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C33) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C34) 前記オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状が、細胞死またはアポトーシスを含む、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C35) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、網膜における、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるため、または細胞死またはアポトーシスを阻害するためのものであることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C36) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に

投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C37) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C38) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C39) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C40) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C41) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシン

とのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C42) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C43) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C44) 網膜厚の保護における使用のためのレチナール調節剤。

(項目C45) 網膜厚の保護における使用のための光吸収物質。

(項目C46) 網膜厚の保護における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目C47) 網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制における使用のためのレチナール調節剤。

(項目C48) 網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制における使用のための光吸収物質。

(項目C49) 網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制における使用のための神経活動シグナル付与剤またはデバイス。

(項目C50) 網膜厚の保護における使用のためのオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子。

(項目C51) 網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制における使用のためのオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子。

(項目C52) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は

、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C53) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C54) 前記網膜厚の保護、または前記網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制が、網膜内層厚の保護、または網膜内層厚の萎縮または萎縮進行の抑制、を含む、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C55) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、網膜厚萎縮の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C56) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体を含む組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C57) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、上記項目のいずれか一

項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C58) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C59) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C60) 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C61) 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア(藍色細菌)由来である、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体。

(項目C62) 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、上記項目のいずれか一項に記載のレチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその

誘導体。

[0005] 本開示において、上記1または複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供されることが意図される。本開示のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

発明の効果

[0006] 本開示により、微生物型オプシンやキメラロドプシンなどのレチナール調節剤、および／または光吸収物質および／または神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む組成物または医薬、オプシン類等が、効率的に小胞輸送障害などの小胞体ストレスに関連する疾患や、オールトランスレチナールの毒性による細胞死などの障害または疾患を治療または予防し得ること、並びに網膜厚を保護し、または網膜厚の萎縮や萎縮進行を抑制できることが確認された。

図面の簡単な説明

[0007] [図1]図1Aは、AAV-DJベクターによって網膜に送達されたDNA発現カセットの概略図である。GHCRコード配列は、ハイブリッドCMVエンハンサー／ニワトリβ-アクチン(CAGGS)プロモーターによって駆動される。配列は逆方向末端反復(ITR)に隣接し、ポリアデニル化シグナル配列(pA)とウッドチャック肝炎転写後調節エレメント(WPRE)により安定化されている。図1BはAAV-DJ-CAGGS-EGFP硝子体内注射の2か月後のC57BL/6網膜の横断面の共焦点画像である。DAPI核対比染色を青色で示した。スケールバーは20μmである。図1C～図1Eは、コントロールマウス(AAV-DJ-CAGGS-EGFP)(C)、GHCR処理マウス(AAV-DJ-CAGGS-GHCR)(D)、およびc o GHCR処理マウス(AAV-DJ-CAGGS-c o GHCR)(E)からの光刺激のラスタープロットとPSTHである。1.0秒の照射に対する光強度が変化する白色LEDの応答を記録した。平均化されたトレースの周りの灰色領域がSEMを示す。図1Fは各光強度でのGHC

Rおよびc o G H C Rで処理された網膜神経節細胞の発火率の定量的プロットである。図1 GはG H C Rおよびc o G H C R処理マウスの網膜の単位面積 (2.6 mm^2) あたりの光に反応した網膜神経節細胞の数を示すヒストグラムである (それぞれ $n=3$)。図1 HはG H C Rおよびc o G H C RでトランスフェクトされたH K E 2 9 3 T細胞におけるG i / o結合G P C R活性化に応答するc A M P消費の変化を検出する Δ H T R Fを示すヒストグラムである (それぞれ $n=3$)。図1 Iはc o G H C Rのスペクトル感度である。エラーバーはSEMを示す。* $p<0.05$ 、** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$ 。スチューデントの両側t検定。

[図2]図2 Aは視覚誘発電位 (V E P) の結果を示す概略図である。図2 BはG H C R処理、c o G H C R処理、およびコントロールマウスでの代表的なV E P結果である。図2 Cはコントロールマウス (A A V - D J - C A G G S - E G F P)、G H C R処理マウス (A A V - D J - C A G G S - G H C R)、およびc o G H C R処理マウス (A A V - D J - C A G G S - c o G H C R) におけるV E Pの平均振幅を示すグラフである。白色L E D $3 \text{ c d s} / \text{m}^2$ のフラッシュ刺激で刺激し、信号は300 Hzでローパスフィルター処理され、60回の平均値をとった。エラーバーはSEMを示す。* $p<0.05$ 、一元配置分散分析およびT u k e yの多重比較検定。

[図3]図3 Aは明暗箱移動試験 (L D T) の概略図である。30×45×30 cmの箱で試験した。5×5 cmの開口部で隣接した同じ大きさの明るい部屋と暗い部屋があり、その中を自由に移動できる。目の見えるネズミは明るい場所では不安を感じるため、明るい部屋での滞在時間が短くなる。図3 Bは10ルクスの照明での10分間のL D Tで測定した場合の野生型マウス ($n=4$)、コントロールマウス (A A V - D J - C A G G S - E G F P) ($n=7$)、およびc o G H C R処理マウス (A A V - D J - C A G G S - c o G H C R) ($n=6$) の明るい部屋で費やした時間の割合を示すグラフである。図3 Cおよび図3 Dは、10ルクス (C) および3,000ルクス (D) の照明での10分間のL D Tで測定した場合の野生型マウス ($n=6$)

、コントロールマウス (AAV-6-CAGGS-EGFP) (n=8)、coGHCR処理マウス (AAV-6-CAGGS-coGHCR) (n=6)、ChrimsonR処理マウス (AAV-6-CAGGS-ChrimsonR) (n=6)、およびヒトロドプシン処理マウス (AAV-6-CAGGS-ロドプシン) (n=6) の明るい部屋で費やした時間の割合を示すグラフである。図3EはVRTの画像である。部屋半分では格闘ビデオが再生され、他方はコントロールとして空のケージのビデオが再生され、各領域 (青と赤) で費やされた時間を測定した。図3Fは10ルクス (C) および3,000ルクス (D) の照明でのLDTで測定した場合の、野生型マウス (n=6)、コントロールマウス (処理なしのrd1マウス)、AAV-2-coGHCR処理マウス (AAV-2-CAGGS-coGHCR) (n=6)、AAV-DJ-coGHCR処理マウス (AAV-DJ-CAGGS-coGHCR) (n=6)、およびAAV-DJ-C1V1処理マウス (AAV-DJ-CAGGS-C1V1) (n=6) の格闘ビデオ領域における割合時間の分布を示すグラフである。黒い線は平均値を示す。すべてのエラーバーはSEMを示す。* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 。一元配置分散分析およびTukeyの多重比較検定。

[図4] 図4Aは、AAV-DJ-CAGGS-coGHCR網膜下注射の2か月後のP23H網膜の横断面の共焦点画像である。coGHCRのC末端に融合したFLAGタグは緑色で示される。DAPI核対比染色は青色で示される。スケールバーは100 μ mである。図4BはcoGHCR処理マウスおよびコントロールマウス (AAV-DJ-CAGGS-EGFP網膜下注射) のPND30でのOCT網膜の断面画像である。白い矢印は、測定された外側網膜の厚さ (ONLからCOSまで) を示す。スケールバーは20 μ mである。図4CはPND30でのcoGHCR処理マウスとコントロールマウスの測定された外側網膜の厚さのヒストグラムである。図4Dおよび図4Eは、PND30でのcoGHCR処理マウスとコントロールマウスの代

表的なERG波形（桿体反応、混合反応、錐体反応）（D）と、その桿体反応、混合b波、錐体b波のERG振幅のヒストグラム（E）である。エラーバーはSEMを示す。*** $p < 0.001$ 。Unpaired t検定。

[図5]図5Aおよび図5Bは、PND31でのc o G H C R処理マウスおよびコントロールマウス（AAV-DJ-CAGGS-EGFP網膜下注射）のTUNEL染色横断面（A）と、白い四角部分の拡大画像（B）である。TUNEL陽性細胞は赤で蛍光を発している。DAPI核対比染色は青色で示した。スケールバーは図5Aが1,000 μm であり、図5Bが100 μm である。図5CはPND31におけるc o G H C R処理マウスおよびコントロールマウスのTUNEL陽性細胞のヒストグラムである。エラーバーはSEMを示す。** $p < 0.01$ 。Unpaired t検定。図5D~図5GはPND31におけるc o G H C R処理マウスおよびコントロールマウスの横断面のTEM画像である。網膜外層（D）、低倍率での外節（E）、高倍率での外節（F）、および内節（G）をそれぞれ示す。矢印は小胞体の膨張を示す。スケールバーは図5Dで20 μm 、図5Eで5 μm 、図5Fで1 μm 、図5Gで500nmである。

[図6]図6は、AAV-DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV-DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV-DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、またはAAV-6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスにおけるPND30での外側網膜の厚さを示すグラフである。

[図7]図7は、AAV-DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV-DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV-DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、またはAAV-6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスにおける桿体応答での

PND30での網膜電図の振幅を示すグラフである。

[図8]図8は、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、またはAAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスにおける混合応答でのPND30での網膜電図の振幅を示すグラフである。

[図9]図9は、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、またはAAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスにおける錐体応答でのPND30での網膜電図の振幅を示すグラフである。

[図10]図10は、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、またはAAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスにおけるATF4、XBP1、及びBIPのPND30でのウエスタンブロッティングの結果を示すグラフである。

[図11]図11は、GHC Rを網膜に遺伝子導入した後の緑内障及び糖尿病誘発モデルマウス網膜でのウエスタンブロッティングの結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0008] 以下、本開示を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の

概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0009] (定義等)

以下に本明細書において特に使用される用語の定義および／または基本的技術内容を適宜説明する。

[0010] 本明細書において、「オプシン」または「オプシン類」とは、色素であるレチナールと結合して視物質であるロドプシンを構成するタンパク質をいう。オプシンの種類は生物種や視細胞の種類により異なるが、例えば、杆体オプシン（ロドプシン）および錐体オプシン（例えば、青オプシン、緑オプシン、赤オプシン）を挙げることができる。また本明細書においてオプシンは、メラノプシン、エンセファロプシン、パノプシン、およびペロプシンを含むが、これに限られるものではない。例えば動物のオプシンは、7回膜貫通構造を持ったGタンパク質共役受容体（GPCR）であり、色素であるレチナールが結合することで光受容能を発揮するロドプシンを構成する。オプシンは、光受容に伴い三量体Gタンパク質を活性化することで、外界の光シグナルを細胞内に伝達する。本明細書において、「オプシン」と以下に説明する「ロドプシン」とはその文脈に応じて互換的に用いることができる。微生物型オプシンは光受容しても発色団であるレチナールを放出しないためロドプシンと呼ばれることが多く、他方で動物型オプシンの中では、ロドプシンは狭義には動物型の桿体視物質のことを指すため、区別するために動物型の桿体視物質以外のものをオプシンと呼ぶことが多いが、当業者であればその文脈に応じていかなるものを意味しているのか理解することができる。

[0011] オプシン（ロドプシン）は微生物型オプシンと動物型オプシンに大きく分類でき、動物型オプシンはさらに、脊椎動物視覚オプシン、脊椎動物非視覚

オプシン、無脊椎動物オプシンに分類することができる。またオプシン（ロドプシン）は Type I opsins と Type II opsins などにも分類することもできる。また脊椎動物非視覚オプシンと無脊椎動物オプシンは bistable オプシンと呼ばれ、微生物型オプシンと同じくオールトランスレチナールを発色団とするオプシンを含む。微生物型オプシンと脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンの一部は、光受容してもレチナールを放さないオプシン（ロドプシン）であり、本開示のオプシンとして利用することができる。本開示において有利に用いることができるオプシン（ロドプシン）は、光受容してもレチナールを放さないオプシン（ロドプシン）であり、例えば微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンの一部を挙げることができ、昆虫のオプシンを含む bistable オプシンも含むことができる。本開示において使用されるオプシンとしては、厳密には、微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンに該当しない場合でも、これらの有利に使用されるタイプのオプシンと同等の機能を有する機能的等価物である限り、有利に用いることができる。

[0012] 本明細書において、「ロドプシン」は、レチナールという色素を内部に有するタンパク質であり、これが光を受けることで活性化して、視覚シグナルが脳へと伝えられる。微生物由来に代表されるイオン輸送型受容体ロドプシンは、光を照射してもレチナールが外れることがないため、光を吸収することで繰り返し活性化させることができるが、動物由来に代表される Gタンパク質共役型受容体ロドプシンのように、Gタンパク質を活性化することができない。本開示で好ましく利用されるイオン輸送型受容体ロドプシンと Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラロドプシンは、従来型のロドプシンに比べて機能が亢進しているものと考えられ、特に、イオン輸送型受容体ロドプシンとして、好ましくは、微生物由来のものであり得、繰り返し使用することができるものを利用し、また、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとして、動物由来、好ましくは哺乳動物由来のものを利用する場合、

繰り返し活性化する機能を保持しつつ、内在性のGタンパク質を介した高い活性を得ることができる。理論に束縛されることは望まないが、本開示で利用されるキメラタンパク質は、動物モデルで実証されるように、げっ歯類、霊長類などの哺乳動物において十分に活性を保持して発現されることから、網膜の疾患、障害または症状の予防および進行抑制効果、特に、網膜色素変性症の予防または進行抑制を達成でき、あるいは視覚認知行動機能（例えば、明暗判定機能の改善、明所忌避機能の改善および／または危機回避機能）の改善をもたらされ、あるいは、視力改善などの視覚機能の増強効果が奏される。

[0013] 本明細書において「イオン輸送型受容体ロドプシン」とは、イオンを輸送する機能を有する任意のロドプシンを指し、イオンポンプ型受容体ロドプシン、イオンチャネル型受容体ロドプシンを挙げることができる。

[0014] イオン輸送型受容体ロドプシンについて、Gタンパク質活性化ループとの立体構造的相性と膜移行効率が重要であると考えられ、特に、藻類または微生物由来のイオン輸送型受容体ロドプシンは、Gタンパク質活性化ループとの立体構造的相性と膜移行効率が良好であり、その中でもグロエオバクター (*Gloeobacter*) 属またはグイラルディア (*Guillardia*) 属のものが好ましい。特に、グロエオバクター (*Gloeobacter*) 属に属する微生物のグロエオバクター・ピオラセウス、グイラルディア属のグイラルディア・セータが好ましい。また、グロエオバクター属に属する微生物のロドプシン（例えば、配列番号13、14）またはグイラルディア属に属する微生物のロドプシン（例えば、配列番号15、16）は、動物由来のGタンパク質共役型受容体ロドプシンのうち、哺乳動物由来のGタンパク質共役型受容体ロドプシン、好ましくは、ウシ等の偶蹄類（例えば、配列番号11、12）、ヒトなど（例えば、配列番号9、10）の霊長類のGタンパク質共役型受容体ロドプシンと組み合わせて利用されることが好ましい。また、グロエオバクター (*Gloeobacter*) 属、およびグイラルディア属等の藻類は、真正細菌である大腸菌でも真核生物であるヒトの細

胞でもよく発現するという重要な性質を有する点においても好ましい。

[0015] 本明細書において「イオンポンプ型受容体ロドプシン」とは、イオンを輸送する機能を有する任意のポンプ型のロドプシンを指す。光を感受すると、水素イオン、塩化物イオンまたはナトリウムイオン等のイオンを能動輸送することにより機能する。

[0016] 本明細書において「イオンチャネル型受容体ロドプシン」とは、イオンを輸送する機能を有する任意のチャネル型のロドプシンを指す。光を感受すると、細胞内に水素イオン、塩化物イオンまたはナトリウムイオン等のイオンを流入させることにより機能する。

[0017] 本明細書において「Gタンパク質共役型受容体ロドプシン」とは、真核細胞の細胞質膜上もしくは、細胞内部の構成膜上に存在する受容体の一種であるGタンパク質共役型受容体に分類されるロドプシンを指す。Gタンパク質共役型受容体は細胞質膜を貫通する7つの α ヘリックス構造をもち、N末端側が細胞外にC末端側が細胞内に存在し、3つの細胞外ループ (E x t r a c e l l u l a r l o o p ; E C L 1 / 2 / 3) と3つの細胞内ループ (I n t r a c e l l u l a r l o o p ; I C L 1 / 2 / 3) を持つといわれている。ロドプシンはアポタンパク質と発色団レチナールより構成されており、レチナールが光を吸収することによって異性化しタンパク質部分の構造変化を起こし、Gタンパク質を介して細胞内シグナル伝達系を駆動する。

[0018] 本明細書において、「レチナール」とは、レチンアルデヒドまたはレチネンとも呼ばれ、網膜の杆状体に含まれる視物質であるロドプシンを構成する物質をさす。ビタミンA1の一種であり、網膜に光があたることにより還元され、レチノールとなる。オプシンと結合してロドプシンを構成しているレチナールは11-シス-レチナールの分子形状をとっており、光があたることによりオールトランスレチナールに異性化し、オプシンとの結合が外れる。その後、オールトランスレチナールは視覚サイクルにおいて11-シス-レチナールに戻り、オプシンと結合する。オールトランスレチナールは光毒

性を有しており、加齢黄班変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含むさまざまな網膜の疾患に関係することが示唆されている。

[0019] 本明細書において、「レチナール調節剤」とは、上記のようなレチナールの生体内における量、濃度、またはシス／トランス比率（11-シス-レチナールとオールトランスレチナールの比率）を含む、レチナールの状態を調節するものをいう。例えば、レチナール調節剤としてビタミンAが挙げられ、ビタミンAはレチナールの材料となり得るため、網膜中のレチナールの量を調節することができる。またレチナール調節剤としては、9-cis-retinal、9-cis-retinyl-acetate、9-cis- β -caroteneを挙げることができ、これらは、オプシンと結合してロドプシンとなって光受容するが、オールトランスレチナールではなくイソロドプシンに代謝される。このイソロドプシンは視覚サイクル（visual cycle）の再生系には乗らないため、オールトランスレチナール量が下がるとともに視覚サイクルの負担が減る。これにより、特に視覚サイクル関連遺伝子（ABCA4やLRAT、RPE65）に変異のあるタイプの網膜色素変性症を中心に効果を発揮すると考えられている。またレチナール調節剤としては、retinylamineおよびemixustatを挙げることができ、これらは視覚サイクルと呼ばれる、11-シス-レチナールからオールトランスレチナールへと光異性化したオールトランスレチナールを再度11-シス-レチナールへ戻す代謝回路に働きかけ、視覚サイクルモジュレーターとして機能する物質であり、回路のスピードを調節することで毒性物質であるオールトランスレチナールの蓄積を抑制する。またレチナール調節剤としては、ビタミンA除去剤であるRBP4-TTRcomplexや、オールトランスレチナール除去剤であるPrimary Aminesを挙げることができる。またレチナール調節剤としては、光受容でレチナールを放さない微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンであるbistableオプシン、並びにイオン輸送型受容体ロドプシンとGタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラロドプシンを用いることもできる。またレチナール

調節剤としては、Zuretinolacetate (9-cis-retinol) を挙げることができ、11-シス-レチナールの代替として機能することで、実質的に調節剤として機能する。調節剤は、タンパク質の形態で提供されてもよく、これをコードする核酸分子（遺伝子医薬）として提供されてもよく、これら以外の物質として提供されてもよい。

[0020] 本明細書において「相対的レチナール調節剤」とは、レチナールに直接または間接的に作用し、シス型レチナールとトランス型レチナールとを相対的に調節するものをいう。例えば、ビタミンAはレチナールの材料となり得るため、レチナールそのものの量を調節する点で、相対的レチナール調節剤といえる。また9-cis-retinal、9-cis-retinyl-acetate、および9-cis- β -caroteneはオプシンと結合してロドプシンとなるが、光が当たるとオールトランスレチナールではなくイソロドプシンに代謝されるため、オールトランスレチナールの量を減らすことができる。すなわちオールトランスレチナールの量を調節する点で、相対的レチナール調節剤といえる。またretinylamineやemixustatは、視覚サイクルのスピードを調節することでレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節するものであるため、レチナールに作用するといえ、相対的レチナール調節剤といえる。またビタミンA除去剤であるRBP4-TTRcomplexや、オールトランスレチナール除去剤であるPrimary Aminesは、ビタミンAやオールトランスレチナールを除去することを通じてレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節するものであるため、レチナールに作用するといえ、相対的レチナール調節剤といえる。またZuretinolacetate (9-cis-retinol) は11-シス-レチナールの代替として機能する点で、レチナールに作用するといえ、相対的レチナール調節剤といえる。本明細書において、「相対的レチナール調節剤」は、視覚サイクルのレチナールの代謝回路に働きかけるという観点から「代謝性レチナール調節剤」と呼ぶこともできる。相対的レチナール調節剤は、タンパク質の形態で提供されてもよく、これをコードする核酸分子（遺伝子医薬）として提供されて

もよく、これら以外の物質として提供されてもよい。

[0021] 本明細書において「絶対的レチナール調節剤」とは、レチナールではなく、ロドプシン自体に作用し、オールトランスレチナールなどの毒性代謝物を産生しないようにすることで、レチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を絶対的に調節するものをいう。すなわち、絶対的レチナール調節剤は、光受容することで外れた11-シスレチナールがオールトランスレチナールへと光異性化し、そのオールトランスレチナールが再度11-シスレチナールへ戻されて補因子として利用する天然のロドプシンとは異なり、そもそもオールトランスレチナールを産生しないことでレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節することができる。例えば、本開示のキメラロドプシンはロドプシンを構成するオプシンに遺伝子導入することで、オールトランスレチナールを産生しないロドプシンとする点で絶対的レチナール調節剤といえる。また光受容でレチナールを放さない微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンである *bistable* オプシンも絶対的レチナール調節剤として用いることができる。本明細書において、「絶対的レチナール調節剤」は、光受容しても光を吸収して活性化するという観点から「光代償性レチナール調節剤」または「光受容性レチナール調節剤」と呼ぶこともできる。絶対的レチナール調節剤は、タンパク質の形態で提供されてもよく、これをコードする核酸分子（遺伝子医薬）として提供されてもよく、これら以外の物質として提供されてもよい。

[0022] 本明細書において、「光吸収物質」とは、内在性ロドプシンに代わって光受容する物質をいう。光吸収物質は、内在性ロドプシンの光受容を肩代わりすることにより、例えば、本来ロドプシンが光受容して産生されるオールトランスレチナールの量を減少させることができる。また光吸収物質は自己由来のものを含むことができる。また光吸収物質は好ましくは非内在性光吸収物質である。例えば、光吸収物質としては、微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンである *bistable* オプシン、並びにイオン輸送型受容体ロドプシンとGタンパク質共役型受容体ロドプシン

とのキメラロドプシンを挙げることができる。本開示で用いられる光吸収物質は、生体適合性光吸収物質であることが好ましいが、これに限定されない。本開示で用いられる光吸収物質は、神経活動シグナル付与活性を有していてもよいが、これに限定されない。光吸収物質は、タンパク質の形態で提供されてもよく、これをコードする核酸分子（遺伝子医薬）として提供されてもよく、これら以外の物質として提供されてもよい。

[0023] ある物質が本開示で用いられる光吸収物質であるかどうかを判定するために、分光光度計を用いて測定しその吸光度で判定することができる。例えば、光吸収物質であるかどうかを判定するためには、約300～約800 nmの帯域のいずれか一点、好ましくは約400～約600 nmの帯域のいずれか一点、さらに好ましくは約500 nmの波長の光を吸収するものが有利である。

[0024] 本明細書において、「生体適合性光吸収物質」とは、内在性ロドプシンに代わって光受容する物質である光吸収物質のうち、生体適合性を有するものをいう。生体適合性を有するものとしては、例えば、任意の生体物質（核酸、タンパク質、ペプチド、脂質、炭水化物、これらの複合体など）を挙げることができる。また生体適合性光吸収物質は自己由来のものを含むことができる。また生体適合性光吸収物質は好ましくは非内在性生体適合性光吸収物質である。非内在性生体適合性光吸収物質、抗原性がないものを用いることが有利であり得るが、これに限定されない。例えば、生体適合性光吸収物質としては、微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンである *bistable* オプシン、並びにイオン輸送型受容体ロドプシンと Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラロドプシンを挙げることができる。

[0025] 本明細書において、「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」とは、電気刺激を含む神経活動シグナルを中枢側の神経に伝達することができる薬剤、物質またはデバイスをいう。神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、本来、視覚伝達系によって視細胞が光を感知してニューロンを介して中枢に

視覚信号を伝えているところを、例えば失明などのように、視細胞や網膜色素上皮細胞が変性または消失した場合に、神経活動シグナルを中枢に伝達することができる。神経活動シグナル付与剤またはデバイスは自己由来のものを含むことができる。また神経活動シグナル付与剤またはデバイスは好ましくは非内在性神経活動シグナル付与剤またはデバイスである。例えば、神経活動シグナル付与剤またはデバイスとしては、電気信号付与デバイス、電気信号を発生する物質、電気信号発生チップなどの機器、あるいは微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンである *bistable* オプシン、並びにイオン輸送型受容体ロドプシンと Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラロドプシンを挙げることができ、また本明細書において、「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」は細胞治療を含むこともでき、細胞治療としては（例えば、iPS細胞由来の）視細胞移植、幹細胞移植を挙げることができる。神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、タンパク質の形態で提供されてもよく、これをコードする核酸分子（遺伝子医薬）として提供されてもよく、これら以外の物質として提供されてもよい。

[0026] 本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスであることが好ましいが、これに限定されない。神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、光吸収性を有していてもよいが、それに限定されない。

[0027] ある物質が本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスであるかどうかを判定するために、パッチクランプ法を代表とする電気生理学的手法、蛍光色素を用いた細胞内イメージング手法などを用いて電気信号を測定しその結果で判定することができる。有利には、神経活動シグナル付与剤またはデバイスであるかどうかを判定するためには、光刺激または化学刺激または電気刺激または機械刺激に反応して発生する神経活動電位を測定できることが好ましく、さらに好ましくは光刺激に対して反応して発生する神経活動電位を測定できることが好ましいが、これに限定されるものではない

。例えば、光刺激に対する反応は約500ミリ秒以内に行われることができるが、これに限定されない。

[0028] 本明細書において、「生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイス」とは、電気刺激を含む神経活動シグナルを中枢側の神経に伝達することができる薬剤、物質またはデバイスである神経活動シグナル付与剤またはデバイスのうち、生体適合性を有するものをいう。生体適合性を有するものとしては、例えば、任意の生体物質（核酸、タンパク質、ペプチド、脂質、炭水化物、これらの複合体など）あるいは生体適合性物質で構成されるデバイスを挙げることができる。生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、本来、視覚伝達系によって視細胞が光を感知してニューロンを介して中枢に視覚信号を伝えているところを、例えば失明などのように、視細胞や網膜色素上皮細胞が変性または消失した場合に、生体適合させながら、神経活動シグナルを中枢に伝達することができる。生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスは自己由来のものを含むことができる。また神経活動シグナル付与剤またはデバイスは好ましくは非内在性生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスである。非内在性生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスは抗原性がないことが有利であり得る。例えば、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスとしては、少なくとも身体との接触面が生体適合性物質で構成される電気信号付与デバイス、生体適合性物質で構成される電気信号を発生する物質、生体適合性物質で構成される電気信号発生チップなどの機器、あるいは微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンである *b i s t a b l e* オプシン、並びにイオン輸送型受容体ロドプシンとGタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラロドプシンを挙げることができ、また本明細書において、「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」は細胞治療を含むこともでき、細胞治療としては（例えば、iPS細胞由来の）視細胞移植、幹細胞移植を挙げることができる。

[0029] 本明細書において、「小胞体ストレス」とは、細胞が種々の内的または外

的環境変化にさらされることで、小胞体内腔においてタンパク質が正常に折りたたまれなくなり不良タンパク質として蓄積していく状態をいう。生体内において小胞体ストレスが生じると、細胞はその状態を改善するためにUPR (unfolded protein response) を行い、正常に折りたたまれていない不良タンパク質を排除するが、過度にまたは持続的に小胞体ストレスが起きてしまうと、UPRでも対処できなくなり、細胞はアポトーシスを引き起こす。このアポトーシスによって細胞の脱落または組織の機能不全が生じ、種々の疾患発症につながることを示唆されている。

[0030] 本明細書において、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」とは、上記のような小胞体ストレスに直接または間接的に関連し、またはそれが原因で生じる疾患、障害または症状をいう。例えば、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病が含まれるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0031] 本明細書において、「オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状」とは、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性に関連する疾患、障害または症状をいう。例えば、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性により視細胞がアポトーシスに至り発症するものが含まれる。またオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状には、加齢黄斑変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含む様々な網膜の疾患や緑内障が含まれるが、これらに限られるものではなく、直接または間接的にオールトランスレチナールの毒性に関連する疾患、障害、または症状であればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0032] 本明細書において、「網膜の疾患」とは、網膜に関する任意の疾患、障害または症状をいい、網膜変性疾患（網膜色素変性症、加齢黄斑変性など）や

、網膜症（例えば、糖尿病網膜症、増殖網膜症、単純網膜症など）、飛蚊症、網膜裂孔、網膜剥離（例えば、裂孔原性網膜剥離、非裂孔原性網膜剥離など）等を挙げることができ、網膜色素変性症、加齢黄斑変性、近視性黄斑症、黄斑ジストロフィ、糖尿病網膜症、網膜剥離等も含まれる。またこれらの障害または症状には、視力、コントラスト感度、明暗順応、色覚等の障害およびそれらに関連する症状を挙げることができる。

[0033] 本明細書において「進行抑制」または「進行遅延」は交換可能に使用され、ある疾患（例えば、小胞輸送障害やアポトーシス）の進行が抑制されることまたは遅延することをいい、抑制および遅延には、治療がなかった場合との比較で悪化の速度が減少していることのほか、疾患レベルが維持されることや改善されることも包含される。ある疾患が発症していない場合は、「発症予防」に該当することとなる。本明細書において「発症」とは、疾患の自覚症状が現れていない状態から自覚症状が現れることをいい、例えば、夜盲、視野狭窄、羞明、視力の低下や色覚異常などの症状が自覚症状として挙げることができる。

[0034] 本明細書において「タンパク質」、「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーをいう。このポリマーは、直鎖であっても分岐していてもよく、環状であってもよい。アミノ酸は、天然のものであっても非天然のものであってもよく、改変されたアミノ酸であってもよい。この用語はまた、複数のポリペプチド鎖の複合体へとアセンブルされたものを包含し得る。この用語はまた、天然または人工的に改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。そのような改変としては、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または任意の他の操作もしくは改変（例えば、標識成分との結合体化）が包含される。この定義にはまた、例えば、アミノ酸の1または2以上のアナログを含むポリペプチド（例えば、非天然アミノ酸などを含む）、ペプチド様化合物（例えば、ペプチド）および当該分野において公知の他の改変が包含される。本明細書において、「ア

ミノ酸」は、アミノ基とカルボキシル基を持つ有機化合物の総称である。本開示の実施形態に係る抗体が「特定のアミノ酸配列」を含むとき、そのアミノ酸配列中のいずれかのアミノ酸が化学修飾を受けていてもよい。また、そのアミノ酸配列中のいずれかのアミノ酸が塩、または溶媒和物を形成していてもよい。また、そのアミノ酸配列中のいずれかのアミノ酸がL型、またはD型であってもよい。それらのような場合でも、本開示の実施形態に係るタンパク質は、上記「特定のアミノ酸配列」を含むといえる。タンパク質に含まれるアミノ酸が生体内で受ける化学修飾としては、例えば、N末端修飾（例えば、アセチル化、ミリストイル化等）、C末端修飾（例えば、アミド化、グリコシルホスファチジルイノシトール付加等）、または側鎖修飾（例えば、リン酸化、糖鎖付加等）等が知られている。本開示の目的を満たす限り、天然のものでも非天然のものでもよい。

[0035] 本明細書において「キメラ」（例えば、タンパク質、オプシン、ロドプシン等）とは、同一の実体（この場合タンパク質、ロドプシンなど）において、異なる生物に由来する遺伝情報が混合している状態のものをいう。キメラタンパク質は、例えば、2つ、あるいは3つ以上の生物に由来する遺伝子配列が混在している。キメラタンパク質に含まれる配列情報は、混合する生物に由来する配列以外の別の配列を含んでいてもよい。

[0036] 本明細書において「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」、「核酸」および「核酸分子」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのヌクレオチドのポリマーをいう。この用語はまた、「オリゴヌクレオチド誘導体」または「ポリヌクレオチド誘導体」を含む。「オリゴヌクレオチド誘導体」または「ポリヌクレオチド誘導体」とは、ヌクレオチドの誘導体を含むか、またはヌクレオチド間の結合が通常とは異なるオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドをいい、互換的に使用される。そのようなオリゴヌクレオチドとして具体的には、例えば、2'-O-メチル-リボヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がホスホロチオエート結合に変換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のリ

ン酸ジエステル結合がN 3' - P 5' ホスホロアミデート結合に変換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のリボースとリン酸ジエステル結合とがペプチド核酸結合に変換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC - 5 プロピニルウラシルで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC - 5 チアゾールウラシルで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のシトシンがC - 5 プロピニルシトシンで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、オリゴヌクレオチド中のシトシンがフェノキサジン修飾シトシン (phenoxazine-modified cytosine) で置換されたオリゴヌクレオチド誘導体、DNA中のリボースが2' - O - プロピルリボースで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体およびオリゴヌクレオチド中のリボースが2' - メトキシエトキシリボースで置換されたオリゴヌクレオチド誘導体などが例示される。他にそうではないと示されなければ、特定の塩基配列はまた、明示的に示された配列と同様に、その保存的に改変された改変体 (例えば、縮重コドン置換体) および相補配列を包含することが企図される。なお、核酸の配列は、塩基配列というほか、核酸配列、ヌクレオチド配列などとも称するが、いずれも同じ意味である。具体的には、縮重コドン置換体は、1 またはそれ以上の選択された (または、すべての) コドンの3番目の位置が混合塩基および/またはデオキシイノシン残基で置換された配列を作成することにより達成され得る (Batzler et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994))。文脈に応じて本明細書において「核酸」はまた、遺伝子、cDNAなどのDNA、mRNAなどのRNA、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチドと互換可能に使用される。本明細書において「ヌクレオチド」は、天然のものでも非天然のものでもよい。本明細書において核酸はDNAまたはRNAであり得る。

- [0037] 本明細書において「遺伝子」とは、遺伝形質を規定する因子をいい、「遺伝子」は、「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」および「核酸」をさすことがある。
- [0038] 本明細書において、「核酸コンストラクト」、「コンストラクト」または「遺伝子コンストラクト」は互換可能に使用され、天然に存在する遺伝子から単離されるか、または天然には存在しない様式で組み合わせ、並置した核酸と、ベクターとを含む核酸分子である。
- [0039] 本明細書において遺伝子の「相同性」とは、2以上の遺伝子配列の、互いに対する同一性の程度をいい、一般に「相同性」を有するとは、同一性または類似性の程度が高いことをいう。「同一性」は、同一のアミノ酸の配列の相当する程度をいい、「類似性」は、同一のアミノ酸のほか、性質が類似するアミノ酸を含め、配列の相当する程度をいう。従って、ある2つの遺伝子の相同性が高いほど、それらの配列の同一性または類似性は高い。2種類の遺伝子が相同性を有するか否かは、配列の直接の比較、または核酸の場合ストリンジェントな条件下でのハイブリダイゼーション法によって調べられ得る。2つの遺伝子配列を直接比較する場合、その遺伝子配列間でDNA配列が、代表的には少なくとも50%同一である場合、好ましくは少なくとも70%同一である場合、より好ましくは少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である場合、それらの遺伝子は相同性を有する。従って本明細書において「相同体」または「相同遺伝子産物」は、本明細書にさらに記載する複合体のタンパク質構成要素と同じ生物学的機能を発揮する、別の種、好ましくは哺乳動物におけるタンパク質を意味する。このような相同体はまた、「オルソログ遺伝子産物」とも称されることもある。本開示の目的に合致する限り、このような相同体、相同遺伝子産物、オルソログ遺伝子産物等も用いることができることが理解される。
- [0040] アミノ酸は、その一般に公知の3文字記号か、またはIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionにより推奨される1文字記号のいずれかにより、本明細書中で言及され

得る。ヌクレオチドも同様に、一般に認知された1文字コードにより言及され得る。本明細書では、アミノ酸配列および塩基配列の類似性、同一性および相同性の比較は、配列分析用ツールであるBLASTを用いてデフォルトパラメータを用いて算出される。同一性の検索は例えば、NCBIのBLAST 2.2.28 (2013.4.2発行)を用いて行うことができる (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993)。本明細書における同一性の値は通常は上記BLASTを用い、デフォルトの条件でアラインした際の値をいう。ただし、パラメータの変更により、より高い値が出る場合は、最も高い値を同一性の値とする。複数の領域で同一性が評価される場合はそのうちの最も高い値を同一性の値とする。類似性は、同一性に加え、類似のアミノ酸についても計算に入れた数値である。BLASTでアミノ酸配列を比較するときのアルゴリズムには、Blastpをデフォルト設定で使用できる。測定結果はPositivesまたはIdentitiesとして数値化される。アミノ酸配列や塩基配列の相同性は、Karlin and AltschulによるアルゴリズムBLASTによって決定することができる。このアルゴリズムに基づいて、BLASTNやBLASTXと呼ばれるプログラムが開発されている (Altschul et al. J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990)。BLASTに基づいてBLASTNによって塩基配列を解析する場合には、パラメータは例えばscore=100、wordlength=12とする。また、BLASTに基づいてBLASTXによってアミノ酸配列を解析する場合には、パラメータは例えばscore=50、wordlength=3とする。BLASTとGapped BLASTプログラムを用いる場合には、各プログラムのデフォルトパラメータを用いる。これらの解析方法の具体的な手法は公知である (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

[0041] 本開示で使用される核酸またはタンパク質は、対象となるアミノ酸または塩基配列において1もしくは複数のアミノ酸またはヌクレオチドが置換、欠

失および／または付加された配列を含み得る。ここで、キメラタンパク質全長アミノ酸配列において「1もしくは複数」とは、通常、50アミノ酸以内であり、好ましくは30アミノ酸以内であり、更に好ましくは10アミノ酸以内（例えば、5アミノ酸以内、3アミノ酸以内、1アミノ酸）である。また、ドメインのアミノ酸配列において、「1もしくは複数」とは、通常、6アミノ酸以内であり、好ましくは5アミノ酸以内であり、更に好ましくは4アミノ酸以内（例えば、3アミノ酸以内、2アミノ酸以内、1アミノ酸）である。キメラタンパク質の本開示の生物学的活性を維持する場合、変異するアミノ酸残基においては、アミノ酸側鎖の性質が保存されている別のアミノ酸に変異されることが望ましい。例えばアミノ酸側鎖の性質としては、疎水性アミノ酸（A、I、L、M、F、P、W、Y、V）、親水性アミノ酸（R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T）、脂肪族側鎖を有するアミノ酸（G、A、V、L、I、P）、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸（S、T、Y）、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸（C、M）、カルボン酸およびアミド含有側鎖を有するアミノ酸（D、N、E、Q）、塩基含有側鎖を有するアミノ酸（R、K、H）、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸（H、F、Y、W）を挙げることができる（括弧内はいずれもアミノ酸の一文字標記を表す）。これらは本明細書において「保存的置換」ともいう。なお、あるアミノ酸配列に対する1または複数個のアミノ酸残基の欠失、付加および／または他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有するタンパク質がその生物学的活性を維持することは公知である（Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666、Zoller, M. J. & Smith, M. Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500、Wang, A. et al., Science 224, 1431-1433、Dalbadié-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 6409-6413）。したがって、本開示の一実施形態において「数個」

は、例えば、10、8、6、5、4、3、または2個であってもよく、それらいずれかの値以下であってもよい。欠失等がなされたキメラタンパク質は、例えば、部位特異的変異導入法、ランダム変異導入法、または抗体ファージライブラリを用いたバイオパニング等によって作製できる。部位特異的変異導入法としては、例えばKOD-Plus-Mutagenesis Kit (TOYOBO CO., LTD.)を使用できる。欠失等を導入した変異型抗体から、野生型と同様の活性のある抗体を選択することは、FACS解析やELISA等の各種キャラクタリゼーションを行うことで可能である。

[0042] 本開示の一実施形態において、本開示のキメラタンパク質のアミノ酸配列および核酸配列は、基準となる配列の、70%以上、80%以上、または90%以上の同一性または類似性を有していてもよい。本明細書において、アミノ酸配列または塩基配列について、「70%以上」は、例えば、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99%以上などであってもよく「80%以上」は、例えば、80、85、90、95、96、97、98、99%以上であってもよく「90%以上」は、例えば、90、95、96、97、98、99%以上であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。「相同性」は、2つもしくは複数間のアミノ酸配列において相同なアミノ酸数の割合を、当該技術分野で公知の方法に従って算定してもよい。割合を算定する前には、比較するアミノ酸配列群のアミノ酸配列を整列させ、同一アミノ酸の割合を最大にするために必要である場合はアミノ酸配列の一部に間隙を導入する。整列のための方法、割合の算定方法、比較方法、およびそれらに関連するコンピュータプログラムは、当該技術分野で従来からよく知られている（例えば、BLAST、GENETYX等）。「同一性」の場合は、同一のアミノ酸の割合、「類似性」の場合は、類似するアミノ酸の割合を算出する。類似なアミノ酸としては、保存的置換が可能なアミノ酸を挙げることができるがこれらに限定されない。

[0043] 本明細書において「ストリンジェント（な）条件でハイブリダイズするポ

リヌクレオチド」とは、当該分野で慣用される周知の条件をいう。本開示のポリヌクレオチド中から選択されたポリヌクレオチドをプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、プラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンブロットハイブリダイゼーション法などを用いることにより、そのようなポリヌクレオチドを得ることができる。具体的には、コロニーあるいはプラーク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7~1.0MのNaCl存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1~2倍濃度のSSC (saline-sodium citrate) 溶液 (1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM塩化ナトリウム、15mMクエン酸ナトリウムである) を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより同定できるポリヌクレオチドを意味する。「ストリンジェントな条件」は、例えば、以下の条件を採用することができる。(1) 洗浄のために低イオン強度および高温度を用いる (例えば、50℃で、0.015Mの塩化ナトリウム/0.0015Mのクエン酸ナトリウム/0.1%のドデシル硫酸ナトリウム)、(2) ハイブリダイゼーション中にホルムアミド等の変性剤を用いる (例えば、42℃で、50% (v/v) ホルムアミドと0.1%ウシ血清アルブミン/0.1%フィコール/0.1%のポリビニルピロリドン/50mMのpH6.5のリン酸ナトリウムバッファー、および750mMの塩化ナトリウム、75mMクエン酸ナトリウム)、または(3) 20%ホルムアミド、5×SSC、50mMリン酸ナトリウム (pH7.6)、5×デンハード液、10%硫酸デキストラン、および20mg/mlの変性剪断サケ精子DNAを含む溶液中で、37℃で一晩インキュベーションし、次に約37-50℃で1×SSCでフィルターを洗浄する。なお、ホルムアミド濃度は50%またはそれ以上であってもよい。洗浄時間は、5、15、30、60、もしくは120分、またはそれら以上であってもよい。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーに影響する要素としては温度、塩濃度など複数の要素が考えられ、詳細はAusubel et al., Current Protocols in Molecular

Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995)を参照することができる。「高度にストリンジェントな条件」の例は、0.0015M塩化ナトリウム、0.0015Mクエン酸ナトリウム、65～68℃、または0.015M塩化ナトリウム、0.0015Mクエン酸ナトリウム、および50%ホルムアミド、42℃である。ハイブリダイゼーション、Molecular Cloning 2nd ed., Current Protocols in Molecular Biology, Supplement 1-38, DNA Cloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University Press (1995)などの実験書に記載されている方法に準じて行うことができる。ここで、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする配列からは、好ましくは、A配列のみまたはT配列のみを含む配列が除外される。中程度のストリンジェントな条件は、例えば、DNAの長さに基づき、当業者によって、容易に決定することができ、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第3番、Vol. 1、7.42-7.45 Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001に示され、そしてニトロセルロースフィルターに関し、5×SSC、0.5% SDS、1.0mM EDTA (pH8.0)の前洗浄溶液、約40～50℃での、約50%ホルムアミド、2×SSC-6×SSC (または約42℃での約50%ホルムアミド中の、スターク溶液 (Stark's solution) などの他の同様のハイブリダイゼーション溶液) のハイブリダイゼーション条件、および約60℃、0.5×SSC、0.1% SDSの洗浄条件の使用が含まれる。従って、本開示において使用されるポリペプチドには、本開示で特に記載されたポリペプチドをコードする核酸分子に対して、高度または中程度でストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸分子によってコードされるポリペプチドも包含される。

[0044] 本明細書において「精製された」物質または生物学的因子（例えば、核酸またはタンパク質など）とは、その物質または生物学的因子に天然に随伴する因子の少なくとも一部が除去されたものをいう。従って、通常、精製された生物学的因子におけるその生物学的因子の純度は、その生物学的因子が通常存在する状態よりも高い（すなわち濃縮されている）。本明細書中で使用される用語「精製された」は、好ましくは少なくとも75重量%、より好ましくは少なくとも85重量%、よりさらに好ましくは少なくとも95重量%、そして最も好ましくは少なくとも98重量%の、同型の生物学的因子が存在することを意味する。本開示で用いられる物質または生物学的因子は、好ましくは「精製された」物質である。本明細書で使用される「単離された」物質または生物学的因子（例えば、核酸またはタンパク質など）とは、その物質または生物学的因子に天然に随伴する因子が実質的に除去されたものをいう。本明細書中で使用される用語「単離された」は、その目的に応じて変動するため、必ずしも純度で表示される必要はないが、必要な場合、好ましくは少なくとも75重量%、より好ましくは少なくとも85重量%、よりさらに好ましくは少なくとも95重量%、そして最も好ましくは少なくとも98重量%の、同型の生物学的因子が存在することを意味する。本開示で用いられる物質は、好ましくは「単離された」物質または生物学的因子である。

[0045] 本明細書において「対応する」アミノ酸または核酸あるいは部分とは、あるポリペプチド分子またはポリヌクレオチド分子（例えば、ロドプシン）において、比較の基準となるポリペプチドまたはポリヌクレオチドにおける所定のアミノ酸またはヌクレオチドあるいは部分と同様の作用を有するか、または有することが予測されるアミノ酸またはヌクレオチドをいい、特に酵素分子にあっては、活性部位中の同様の位置に存在し触媒活性に同様の寄与をするアミノ酸をいい、複合分子にあっては対応する部分（例えば、ヘパラン硫酸等）をいう。例えば、アンチセンス分子であれば、そのアンチセンス分子の特定の部分に対応するオルソログにおける同様の部分であり得る。対応するアミノ酸は、例えば、システイン化、グルタチオン化、S-S結合形成

、酸化（例えば、メチオニン側鎖の酸化）、ホルミル化、アセチル化、リン酸化、糖鎖付加、ミリスチル化などがされる特定のアミノ酸であり得る。あるいは、対応するアミノ酸は、二量体化を担うアミノ酸であり得る。このような「対応する」アミノ酸または核酸は、一定範囲にわたる領域またはドメインであってもよい。従って、そのような場合、本明細書において「対応する」領域またはドメインと称される。このような対応する領域またはドメインは、本開示において複合分子を設計する場合に有用である。

[0046] 本明細書において「対応する」遺伝子（この場合、ロドプシン等をコードするポリヌクレオチドの配列または分子であり得る）とは、ある種において、比較の基準となる種における所定の遺伝子と同様の作用を有するか、または有することが予測される遺伝子（この場合、ロドプシン等をコードするポリヌクレオチドの配列または分子であり得る）をいい、そのような作用を有する遺伝子が複数存在する場合、進化学的に同じ起源を有するものをいう。従って、ある遺伝子に対応する遺伝子は、その遺伝子のオルソログであり得る。従って、ヒトのロドプシンは、それぞれ、他の動物（特に哺乳動物）において、対応するロドプシンを見出すことができる。そのような対応する遺伝子は、当該分野において周知の技術を用いて同定することができる。従って、例えば、ある動物（例えば、マウス）における対応する遺伝子は、対応する遺伝子の基準となる遺伝子（例えば、ロドプシン等）は、配列番号9～16等の配列をクエリ配列として用いてその動物の配列を含むデータベースを検索することによって見出すことができる。

[0047] 本明細書において「一部」、「フラグメント」または「断片」とは、全長のポリペプチドまたはポリヌクレオチド（長さが n ）に対して、 $1 \sim n - 1$ までの配列長さを有するポリペプチドまたはポリヌクレオチドをいう。フラグメントの長さは、その目的に応じて、適宜変更することができ、例えば、その長さの下限としては、ポリペプチドの場合、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50およびそれ以上のアミノ酸が挙げられ、ここの具体的に列挙していない整数で表される長さ（例えば、

11など)もまた、下限として適切であり得る。また、ポリヌクレオチドの場合、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、75、100およびそれ以上のヌクレオチドが挙げられ、ここの具体的に列挙していない整数で表される長さ(例えば、11など)もまた、下限として適切であり得る。本明細書において、このようなフラグメントは、例えば、全長のものがマーカ―または標的分子として機能する場合、そのフラグメント自体もまたマーカ―または標的分子としての機能を有する限り、本開示の範囲内に入ることが理解される。

[0048] 本開示に従って、用語「活性」は、本明細書において、最も広い意味での分子の機能を指す。活性は、限定を意図するものではないが、概して、分子の生物学的機能、生化学的機能、物理的機能または化学的機能を含む。活性は、例えば、酵素活性、他の分子と相互作用する能力、および他の分子の機能を活性化するか、促進するか、安定化するか、阻害するか、抑制するか、または不安定化する能力、安定性、特定の細胞内位置に局在する能力を含む。適用可能な場合、この用語はまた、最も広い意味でのタンパク質複合体の機能にも関する。本明細書では、「生物学的活性」は、光反応の活性化などを含む。

[0049] 本明細書において「機能的等価物」とは、対象となるもとの実体に対して、目的となる機能が同じであるが構造が異なる任意のものをいう。したがって、「ロドプシン」またはそのキメラの機能的等価物は、ロドプシンまたはそのキメラ自体ではないが、ロドプシンまたはそのキメラの変異体または改変体(例えば、アミノ酸配列改変体等)であって、ロドプシンまたはそのキメラの持つ生物学的作用を有するもの、ならびに、作用する時点において、ロドプシンまたはその抗体自体またはこのロドプシンまたはそのキメラの変異体もしくは改変体に変化することができるもの(例えば、ロドプシンまたはそのキメラまたはロドプシンまたはそのキメラ変異体もしくは改変体をコードする核酸、およびその核酸を含むベクター、細胞等を含む)が包含されることが理解される。本開示の機能的等価物としては、アミノ酸配列におい

て、1もしくは複数個のアミノ酸の挿入、置換および／もしくは欠失、またはその一方もしくは両末端への付加されたものを用いることができる。本明細書において、「アミノ酸配列において、1もしくは複数個のアミノ酸の挿入、置換および／もしくは欠失、またはその一方もしくは両末端への付加」とは、部位特異的突然変異誘発法等の周知の技術的方法により、あるいは天然の変異により、天然に生じ得る程度の複数個の数のアミノ酸の置換等により改変がなされていることを意味する。改変アミノ酸配列は、例えば1～30個、好ましくは1～20個、より好ましくは1～9個、さらに好ましくは1～5個、特に好ましくは1～2個のアミノ酸の挿入、置換、もしくは欠失、またはその一方もしくは両末端への付加がなされたものであることができる。改変アミノ酸配列は、好ましくは、そのアミノ酸配列が、ロドプシンのアミノ酸配列において1または複数個（好ましくは1もしくは数個または1、2、3、もしくは4個）の保存的置換を有するアミノ酸配列であってもよい。

[0050] 本明細書において「薬剤」、「剤」または「因子」（いずれも英語では *agent* に相当する）は、広義には、交換可能に使用され、意図する目的を達成することができる限りどのような物質または他の要素（例えば、光、放射能、熱、電気などのエネルギー）でもあってもよい。そのような物質としては、例えば、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸（例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、mRNAのようなRNAを含む）、ポリサッカリド、オリゴサッカリド、脂質、有機低分子（例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子、コンビナトリアルケミストリで合成された分子、医薬品として利用され得る低分子（例えば、低分子リガンドなど）など）、これらの複合分子が挙げられるがそれらに限定されない。

[0051] 経口投与の場合、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等の種々の形状に製剤化して用いてもよく、製剤中に一般に使用される結合剤、包含剤、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、湿潤剤のような添加剤を含有させてもよい。また

、これらのほか、経口投与の場合における製剤は、内用水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の液体状態として製剤化してもよく、使用時に再溶解される乾燥状態のものとして製剤化してもよい。

[0052] 非経口投与の場合、単位投与量アンプルもしくは多投与量容器またはチューブ内に収容された状態に製剤化してもよく、また、安定剤、緩衝剤、保存剤、等張化剤等の添加剤も含有させてもよい。また、非経口投与の場合における製剤は、使用時に、適当な担体（滅菌水等）で再溶解可能な粉体に製剤化されてもよい。

[0053] 非経口投与としては、硝子体内投与、網膜下投与及び前房内投与等の眼内投与や、結膜下投与、テノン嚢下投与及び点眼投与等の眼外投与などが挙げられ、硝子体内投与であることが好ましい。本開示の組成物などは、上記で述べたような方法で、ヒトに投与することにより、治療、予防、進行抑制などに用いることができる。

[0054] 本明細書において「治療」とは、ある疾患または障害（例えば、小胞輸送障害やアポトーシス）について、そのような状態になった場合に、そのような疾患または障害の悪化を防止、好ましくは、現状維持、より好ましくは、軽減、さらに好ましくは消退させることをいい、患者の疾患、もしくは疾患に伴う1つ以上の症状の、症状改善効果あるいは予防効果を発揮しうることを含む。事前に診断を行って適切な治療を行うことは「コンパニオン治療」といい、そのための診断薬を「コンパニオン診断薬」ということがある。本開示は、遺伝子疾患を対象とするため、事前に遺伝子を検査して、患者を治療してもよい。

[0055] 本明細書において「治療薬（剤）」とは、広義には、目的の状態（例えば、網膜変性疾患など）を治療できるあらゆる薬剤をいう。本開示の一実施形態において「治療薬」は、有効成分と、薬理学的に許容される1つもしくはそれ以上の担体とを含む医薬組成物であってもよい。医薬組成物は、例えば有効成分と上記担体とを混合し、製剤学の技術分野において知られる任意の方法により製造できる。また治療薬は、治療のために用いられる物であれば

使用形態は限定されず、有効成分単独であってもよいし、有効成分と任意の成分との混合物であってもよい。また上記担体の形状は特に限定されず、例えば、固体または液体（例えば、緩衝液）であってもよい。

[0056] 本明細書において「予防」とは、ある疾患または障害（例えば、網膜変性疾患）について、そのような状態になる前に、そのような状態にならないようにすることをいう。本開示の薬剤を用いて、診断を行い、必要に応じて本開示の薬剤を用いて例えば、網膜変性疾患等の予防をするか、あるいは予防のための対策を講じることができる。本明細書において「予防薬（剤）」とは、広義には、目的の状態（例えば、小胞輸送障害やアポトーシスなど）を予防できるあらゆる薬剤をいう。

[0057] 本明細書において「キット」とは、通常2つ以上の区画に分けて、提供されるべき部分（例えば、核酸、核酸コンストラクト、目的の核酸を遺伝子導入された細胞、検査薬、診断薬、治療薬、抗体、標識、説明書など）が提供されるユニットをいう。コンパニオン診断薬などのように、いったん患者の特性を定めるための試薬により投与すべき患者を特定してから適切な患者に対してのみ特定の医薬（核酸医薬など）を投与することが好ましい場合に、診断薬と治療薬とを組み合わせ提供する場合にキットとすることがあり得る。あるいは、特定の不安定な医薬のように、安定性等のため、混合されて提供されるべきでなく、使用直前に混合して使用することが好ましいような組成物の提供を目的とするときに、このキットの形態は好ましい。そのようなキットは、好ましくは、提供される部分（例えば、核酸、核酸コンストラクト、目的の核酸を遺伝子導入された細胞、検査薬、診断薬、治療薬をどのように使用するか、あるいは、試薬をどのように処理すべきかを記載する指示書または説明書を備えていることが有利である。本明細書においてキットが試薬キットとして使用される場合、キットには、通常、検査薬、診断薬、治療薬、抗体等の使い方などを記載した指示書などが含まれる。

[0058] 本明細書における「有効成分」は、本開示の組成物などが目的とする治療、予防または進行抑制などの効果を得るために必要な量で含有される成分を

指し、効果が所望のレベル未満にまで損なわれない限りにおいて、他の成分も含有されてよい。また、本開示の医薬、組成物などは製剤化されたものであってもよい。また、本開示の医薬、組成物などの投与経路は、経口または非経口のいずれであってもよく、製剤の形態等に応じて適宜設定することができる。

[0059] 本明細書において「指示書」（添付文書や米国FDAが利用するラベルなどを含む）は、本開示を使用する方法を医師または他の使用者に対する説明を記載したものである。この指示書は、本開示の検出方法、診断薬の使い方、または医薬などを投与することを指示する文言が記載されている。また、指示書には、投与部位として、経口、網膜への投与（例えば、注射などによる）することを指示する文言が記載されていてもよい。この指示書は、本開示が実施される国の監督官庁（例えば、日本であれば厚生労働省、米国であれば食品医薬品局（FDA）など）が規定した様式に従って作成され、その監督官庁により承認を受けた旨が明記される。指示書は、いわゆる添付文書（package insert）やラベル（label）であり、通常は紙媒体で提供されるが、それに限定されず、例えば、電子媒体（例えば、インターネットで提供されるホームページ、電子メール）のような形態でも提供され得る。

[0060] （好ましい実施形態）

以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されるべきでないことが理解される。従って、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用されあるいはそれらを組み合わせて使用することができることが理解される。

[0061] （レチナール調節剤）

一つの局面において、本開示は、レチナール調節剤の新規用途を提供する。本開示の一実施形態において、レチナール調節剤は、レチナールの量また

は濃度を調節するものであり、一実施形態においては網膜中のレチナールの量または濃度を調節することができる。また他の実施形態において、レチナール調節剤は、レチナールのシス／トランス比率（11-シス-レチナールとオールトランスレチナールの比率）を調節することもできる。1つの実施形態において、このようなレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節するレチナール調節剤としては、ビタミンAが挙げられ、ビタミンAはレチナールの材料となり得るため、網膜中のレチナールの量を調節することができる。また他の実施形態において、レチナール調節剤としては、9-cis-retinal、9-cis-retinyl-acetate、9-cis- β -caroteneを挙げることができ、これらは、ロドプシンと結合して光受容するが、オールトランスレチナールではなくイソロドプシンに代謝される。このイソロドプシンは視覚サイクル（visual cycle）の再生系には乗らないため、オールトランスレチナール量が下がるとともに視覚サイクルの負担が減る。これにより、特に視覚サイクル関連遺伝子（ABCA4やLRAT、RPE65）に変異のあるタイプの網膜色素変性症を中心に効果を発揮すると考えられている。また他の実施形態において、レチナール調節剤としては、retinylamine、emixustatを挙げることができ、これらは視覚サイクルと呼ばれる、11-シス-レチナールからオールトランスレチナールへと光異性化したオールトランスレチナールを再度11-シス-レチナールへ戻す代謝回路に働きかけ、視覚サイクルモジュレーターとして機能する物質であり、回路のスピードを調節することで毒性物質であるオールトランスレチナールの蓄積を抑制する。また他の実施形態において、レチナール調節剤としては、ビタミンA除去剤であるRBP4-TTRcomplexや、オールトランスレチナール除去剤であるPrimary Aminesを挙げることができる。またレチナール調節剤としては、イオン輸送型受容体ロドプシンとGタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラロドプシンあるいは他の種類のオプシン類またはこれをコードする核酸分子を用いることもできる。また他の実施形態において、レチナール調節剤としては、Zuretinolacetate (9-cis-retinol) を挙げることができ、11-シス-

レチナールの代替として機能することで、実質的に調節剤として機能する。

[0062] 11-シス-レチナールからオールトランスレチナールへの異性化、またその後の11-シス-レチナールの再合成は視覚サイクル (visual cycle) における視物質の維持に重要な機能を果たしており、視物質再生は視細胞の感度回復過程、すなわち暗順応にも重要な役割を持つ。一方で、この視覚サイクルにおいて生じるオールトランスレチナールは、ATP結合トランスポーター ABCA4 とレチノール脱水酵素 RDH8 によりすみやかに代謝されるが、この代謝系になんらかの異常が生じた場合には視細胞におけるオールトランスレチナールの濃度上昇が引き起こされる。オールトランスレチナールは反応性の高いアルデヒド基をもつことから毒性に関与する可能性が示唆されており、またオールトランスレチナールの代謝遅延はそのエタノールアミンとの付加物である A2E を産生することが知られており、加齢黄斑変性などの疾患では A2E の蓄積が知られている。そのため、オールトランスレチナールの代謝は極めて重要である。

[0063] 1つの実施形態において、上記のようなレチナール調節剤は、光受容した際にオールトランスレチナールを生じさせないシス型レチナールや、視覚サイクルに作用してオールトランスレチナールの蓄積を防ぐもの、または直接的にオールトランスレチナールを除去するものなどの、レチナールに作用するものを用いることができる。このように、本開示の一実施形態においては、レチナールに直接または間接的に作用し、シス型レチナールとトランス型レチナールとを相対的に調節する「相対的レチナール調節剤」を用いることができる。相対的レチナール調節剤としては、例えば、ビタミンAはレチナールの材料となり得るため、レチナールそのものの量を調節する点で、相対的レチナール調節剤といえる。また9-cis-retinal、9-cis-retinyl-acetate、および9-cis- β -caroteneはオプシンと結合してロドプシンとなるが、光が当たるとオールトランスレチナールではなくイソロドプシンに代謝されるため、オールトランスレチナールの量を減らすことができる。すなわちオールトランスレチナールの量を調節する点で、相対的レチナール調節剤といえる

。またretinylamineやemixustatは、視覚サイクルのスピードを調節することでレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節するものであるため、レチナールに作用するといえ、相対的レチナール調節剤といえる。またビタミンA除去剤であるRBP4-TTRcomplexや、オールトランスレチナール除去剤であるPrimary Aminesは、ビタミンAやオールトランスレチナールを除去することを通じてレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節するものであるため、レチナールに作用するといえ、相対的レチナール調節剤といえる。またZuretinolacetate (9-cis-retinol) は11-シスレチナールの代替として機能する点で、レチナールに作用するといえ、相対的レチナール調節剤といえる。

[0064] 他の実施形態において、オールトランスレチナールなどの毒性代謝物を生じさせないロドプシンなどの絶対的レチナール調節剤を利用することもできる。このようなオールトランスレチナールなどの毒性代謝物を生じさせないロドプシンは、光受容することで外れた11-シスレチナールがオールトランスレチナールへと光異性化し、そのオールトランスレチナールが再度11-シスレチナールへ戻されて補因子として利用する天然のロドプシンとは異なり、そもそもオールトランスレチナールを産生しないことでレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節することができる。

[0065] 本開示の一実施形態において、レチナール調節剤は光受容でレチナールを放さないロドプシンまたはそれをコードする核酸分子を用いることができる。光受容でレチナールを放さないロドプシンとしては、イオン輸送型受容体ロドプシンに代表される微生物型オプシンが挙げられるが、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシン構造を含む他のオプシンであってもよく、光受容でレチナールを放さないものであれば特に限られるものではない。

[0066] オプシン（ロドプシン）は微生物型オプシンと動物型オプシンに大きく分類でき、動物型オプシンはさらに、脊椎動物視覚オプシン、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシンに分類することができる。またオプシン（ロ

ドプシン)はType I opsinsとType II opsinsなどに分類することもできる。動物型オプシンはさらに、脊椎動物視覚オプシン、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシンに分類され、本開示のキメラロドプシンは微生物型オプシンと脊椎動物視覚オプシンとのキメラタンパク質である。また脊椎動物非視覚オプシンと無脊椎動物オプシンはbistableオプシンと呼ばれ、微生物型オプシンと同じくオールトランスレチナールを発色団とするオプシンを含む。光受容でレチナールを放さないオプシン(ロドプシン)としては、微生物型オプシンと脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンの一部を挙げることができる。

[0067] 他の実施形態において、光受容でレチナールを放さないオプシン(ロドプシン)としては、11-シス-レチナールを発色団に持ちながら光受容・光異性化してもレチナールを離しにくいことが知られるbistableオプシン、特定の波長の光で元に戻ることができるタイプのオプシン、および近年見つかっている微生物型と同じくオールトランスレチナールを発色団に持ち、レチナールを離さない特殊なオプシンを用いることもできる。1つの実施形態において、光受容でレチナールを放さないオプシン(ロドプシン)として、光退色性の観点から、non bleaching pigmentsや光退色耐性オプシンを含むことができ、例えば微生物型ロドプシンもnon bleaching pigmentsに含まれる。したがって、本開示において用いることができるオプシンとしては、微生物型オプシン、非視覚オプシン、及び無脊椎動物オプシンの一部、また発色団の観点からは、オールトランスレチナールを発色団に持つオプシンや、11-シス-レチナールを発色団に持つオプシンのうちbistableなもの、また光退色の観点からは、bistable pigmentsとnon bleaching pigments、並びにこれらのオプシンと動物型オプシンとのキメラタンパク質を挙げることができる。

[0068] 本明細書において、「ロドプシン」および「オプシン」はその文脈に応じて互換的に用いることができ、またはタンパク質であるオプシンと発色団であるレチナールとが結合したものをロドプシンと呼ぶことができる。微生物

型の場合には発色団であるレチナールを放出しないためロドプシンと呼ばれることが多く、他方で動物型のカテゴリの中では、ロドプシンは狭義には動物型の桿体視物質のことを指すため、区別するために動物型の桿体視物質以外のものをオプシンと呼ぶことが多いが、当業者であればその文脈に応じていかなるものを意味しているのか理解することができる。

[0069] 本開示の一実施形態において、絶対的レチナール調節剤はキメラロドプシンであり、例えばイオン輸送型受容体ロドプシンの少なくとも一部と、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの少なくとも一部とを含むキメラロドプシンとすることができる。他の実施形態において、絶対的レチナール調節剤は、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンとすることができる。本開示のキメラロドプシンはロドプシンを構成するオプシンに遺伝子導入することで、オールトランスレチナールを産生しないロドプシンとする点で絶対的レチナール調節剤といえる。本開示で用いられるキメラロドプシンは、本開示の目的を達成することができる限り、どのようなものでもよい。本開示で用いられるキメラロドプシンは、代表的には、イオン輸送型受容体ロドプシンの少なくとも一部と、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの少なくとも一部とを含むキメラタンパク質である。代表的な例を説明すると、繰り返し使用できる微生物由来のイオン輸送型受容体ロドプシンの一部に、動物由来のGタンパク質共役型受容体ロドプシンの一部を融合することで、微生物由来のイオン輸送型受容体イオンチャンネル型受容体ロドプシンが持つ繰り返し活性化する機能を保持しつつ、Gタンパク質共役型受容体による内在性のGタンパク質を介した高い活性を得ることができ、小胞体ストレスまたはオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状に対する治療、改善、予防、または進行抑制効果を発揮することができる。絶対的レチナール調節剤として脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、微生物型オプシン、またはキメラロドプシンを用いることにより、レチナールの代謝再生系である視覚サイクル (Visual Cycle) を必要としないため、毒性を備えるオールトランスレチナールの産生もな

くなるため、オールトランスレチナルに関連する疾患、障害または症状に対する治療、改善、予防、または進行抑制効果を発揮することができる。本開示は、少ない侵襲で安全かつ長期的な効果が期待できるオプトジェネティクスを利用した遺伝子導入治療を含む。一部の実施形態では、本開示は内在性のGタンパク質シグナルカスケードとチャネルを利用し、本来の生理的な光伝達経路を使うことで、効率が高く安全な治療が可能である。

[0070] 1つの実施形態では、本開示のキメラロドプシンにおいて用いられるイオン輸送型受容体ロドプシンとしては、イオンポンプ型受容体ロドプシン、イオンチャネル型受容体ロドプシンを使用することができる。好ましい実施形態では、イオン輸送型受容体ロドプシンとしては微生物由来のものが好ましく、例えば、シアノバクテリア（藍色細菌）のものが代表的であり、例えば、グロエオバクター（*Gloeobacter*）属等の真正細菌、ボルボックス（*Volvox*）属、クラミドモナス（*Chlamydomonas*）属、ギラルディア（*Guillardia*）属等の真核生物等に属する微生物由来のロドプシンが挙げられる。グロエオバクター（*Gloeobacter*）属としては、グロエオバクター・ビオラセウス（*Gloeobacter violaceus*）等が挙げられる。ボルボックス（*Volvox*）属としては、ボルボックス・カルテリ（*Volvox carteri*）等が挙げられる。クラミドモナス（*Chlamydomonas*）属としては、クラミドモナス・ラインハーティ（*Chlamydomonas reinhardtii*）等が挙げられる。ギラルディア（*Guillardia*）属としては、ギラルディア・セータ（*Guillardia theta*）等が挙げられる。好ましい実施形態において、本開示のキメラロドプシンは、ギラルディア・セータ（*Guillardia theta*）のロドプシンのアミノ酸配列のうち、細胞質側の第2ループおよび／または細胞質側の第3ループのアミノ酸配列が、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループおよび／または細胞質側の第3ループのアミノ酸配列に置き換えられたものである。

[0071] 1つの実施形態では、本開示のキメラロドプシンにおいて用いられるGタンパク質共役型受容体ロドプシンとしては、哺乳動物由来のものが代表的であり、げっ歯類、偶蹄類、奇蹄類、霊長類、食肉類などに由来するロドプシンが好ましく、より好ましくは偶蹄類または霊長類が好ましくさらに好ましくは霊長類のロドプシンが好ましい。また、好ましいGタンパク質共役型受容体ロドプシンとしては、例えば、ウシ、ヒト、マウス、ラット、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウマ等由来のロドプシンが挙げられる。これらのうち、ウシまたはヒト由来のロドプシンが、特に好ましい。

[0072] 特定の実施形態では、本開示のキメラロドプシンは、イオン輸送型受容体ロドプシンの一部とGタンパク質共役型受容体ロドプシンの一部を含むキメラタンパク質であり、7回膜貫通型構造を有する。本開示において、イオン輸送型受容体ロドプシンの一部とGタンパク質共役型受容体ロドプシンの一部とを含むキメラタンパク質は、イオン輸送型受容体ロドプシンを繰り返し活性化させる機能とGタンパク質共役型受容体ロドプシンによるGタンパク質活性の両方を高く有するように設計されることが好ましい。この観点で、両者の活性を高く維持し、特に、高い視覚機能再生能を奏することから、本開示の核酸コンストラクトがコードするキメラタンパク質は、イオン輸送型受容体ロドプシンのアミノ酸配列のうち、細胞質側の第2ループおよび／または細胞質側の第3ループのアミノ酸配列が、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループおよび／または細胞質側の第3ループのアミノ酸配列に置き換えられたものであることが好ましい。なお、「細胞質側の第2ループ」、「細胞質側の第3ループ」とは、それぞれが7つのループのうちN末端側から2番目、N末端側から3番目に位置するループのことを指す。

[0073] 1つの実施形態では、本開示のキメラロドプシンは、配列番号14（GR）のアミノ酸配列の132番目に相当するグルタミン酸がグルタミンに置換されたアミノ酸配列を有することが有利である。グルタミン置換されたアミノ酸配列の例は、配列番号5に示すアミノ酸配列等を挙げることができるが

それらに限定されない。

- [0074] 本開示のDNA等の核酸を取得する方法としては、特に限定されないが、mRNAから逆転写することでcDNAを得る方法（例えば、RT-PCR法）、ゲノムDNAから調製する方法、化学合成により合成する方法、ゲノムDNAライブラリーやcDNAライブラリーから単離する方法等の公知の方法（例えば、特開平11-29599号公報参照）が挙げられる。
- [0075] 本明細書において、キメラタンパク質の調製は、例えば、前述のキメラタンパク質をコードするDNA等の核酸を含む発現ベクターが導入された形質転換体を使用することで行うことができる。例えば、まず、この形質転換体を適宜の条件で培養し、このDNA等の核酸がコードするキメラタンパク質を合成させる。そして、合成されたタンパク質を形質転換体または培養液から回収することにより、本開示のキメラタンパク質を得ることができる。
- [0076] より具体的に説明すると、適当な発現ベクターに上述のキメラタンパク質をコードするDNAを挿入することにより、作製できる。「適当なベクター」とは、原核生物および／または真核生物の各種の宿主内で複製保持または自己増殖できるものであればよく、使用の目的に応じて適宜選択できるものである。例えば、DNA等の核酸を大量に取得したい場合には高コピーベクターを選択でき、ポリペプチド（キメラタンパク質）を取得したい場合には発現ベクターを選択できる。その具体例としては、特に限定されず、例えば、特開平11-29599号公報に記載された公知のベクターが挙げられる。
- [0077] また、発現ベクターは、キメラタンパク質を合成するのみならず、本開示の組成物などにおいても利用することができる。すなわち、本開示の組成物などは、上述の本開示の核酸コンストラクト等が組み込まれた発現ベクターを有効成分として含有するものであってもよい。かかる発現ベクターをヒトに直接導入することで、網膜の疾患、障害または症状の治療、予防および進行抑制などに用いることができる。この場合におけるベクターは、ヒトの細胞内に導入可能なベクターを用いる。かかるベクターとしては、例えば、ア

デノ随伴ウイルスベクター（AAVベクター）、レンチウイルスベクターが好適である。

[0078] ベクターの導入方法は、ベクターや宿主の種類等に応じて適宜選択できる。その具体例としては、特に限定されないが、例えば、細菌を宿主とした場合、プロトプラスト法、コンピテント法等の公知の方法（例えば、特開平11-29599号公報参照）が挙げられる。また、発現ベクターを本開示の視覚機能再生剤または視覚機能低下予防剤の有効成分として用いる場合、例えば、上述のAAVベクター等を眼内に注射することで導入することができる。

[0079] 発現ベクターを導入する宿主は、発現ベクターに適合し形質転換され得るものであればよく、その具体例としては、特に限定されないが、細菌、酵母、動物細胞、昆虫細胞等の、公知の天然細胞もしくは人工的に樹立された細胞（特開平11-29599号公報参照）、あるいは、ヒト、マウス等の動物が挙げられる。形質転換体の培養は、キメラタンパク質が大量にかつ容易に取得できるように、形質転換体の種類等に応じて、公知の栄養培地から適宜選択し、温度、栄養培地のpH、培養時間等を適宜調整して行うことができる（例えば、特開平11-29599号公報参照）。

[0080] 本開示のオプシン類は、一つの好ましい実施形態では、核酸分子として提供され、遺伝子療法を実現する医薬として提供される。この実施形態で使用され得るオプシン類をコードする核酸分子としては、例えば、杆体オプシン（ロドプシン）および錐体オプシン（例えば、青オプシン、緑オプシン、赤オプシン）などをコードする核酸分子を挙げることができる。また本明細書においてオプシンをコードする核酸分子は、メラノプシン、エンセファロプシン、パノプシン、およびペロプシンをコードする核酸分子を含むが、これに限られるものではない。1つの実施形態では、本開示で使用される核酸分子は、微生物型オプシン、動物型オプシンなどをコードする核酸分子であってもよい。より詳細には、動物型オプシンはさらに、脊椎動物視覚オプシン、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシンなどをコードする核酸分子で

あってもよい。本開示で使用され得る核酸分子は、脊椎動物非視覚オプシンおよび無脊椎動物オプシンなどの *b i s t a b l e* オプシンをコードする核酸分子であってもよい。本開示において使用されるオプシンをコードする核酸分子としては、厳密には、微生物型オプシンや、脊椎動物非視覚オプシンや無脊椎動物オプシンに該当しない場合でも、これらの有利に使用されるタイプのオプシンと同等の機能を有する機能的等価物をコードする核酸分子である限り、有利に用いることができる。

[0081] 本開示で使用される核酸分子は、例えば、イオン輸送型受容体ロドプシンとGタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラロドプシンをコードする核酸分子であってもよい。ここで使用され得るイオン輸送型受容体ロドプシンをコードする核酸分子として、好ましくは、微生物由来のものであり得、繰り返し使用できることができるものを利用し、また、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンをコードする核酸分子として、動物由来、好ましくは哺乳動物由来のものを利用する場合、コードされるタンパク質が繰り返し活性化する機能を保持しつつ、内在性のGタンパク質を介した高い活性を得ることができる。

[0082] 本開示で使用される核酸分子は、イオンポンプ型受容体ロドプシン、イオンチャンネル型受容体ロドプシンなどをコードする核酸分子であってもよい。

[0083] 本開示で使用される核酸分子は、例えば、藻類または微生物由来のイオン輸送型受容体ロドプシンをコードする核酸分子であってもよい。好ましい実施形態では、本開示の核酸分子は、その中でもグロエオバクター (*G l o e o b a c t e r*) 属またはギラルディア (*G u i l l a r d i a*) 属のものが好ましい。特に、グロエオバクター (*G l o e o b a c t e r*) 属に属する微生物のグロエオバクター・ピオラセウス、ギラルディア属のギラルディア・セータのものが好ましい。また、グロエオバクター属に属する微生物のロドプシンをコードする核酸分子 (例えば、配列番号13) またはギラルディア属に属する微生物のロドプシンをコードする核酸分子 (例えば、配列番号15) は、動物由来のGタンパク質共役型受容体ロドプシンのう

ち、哺乳動物由来のGタンパク質共役型受容体ロドプシン、好ましくは、ウシ等の偶蹄類のものをコードする核酸分子（例えば、配列番号11）、ヒトなどのものをコードする核酸分子（例えば、配列番号9）の霊長類のGタンパク質共役型受容体ロドプシンと組み合わせて利用されることが好ましい。また、グロエオバクター（*Gloeobacter*）属、およびグイラルディア属等の藻類のものをコードする核酸分子は、真正細菌である大腸菌でも真核生物であるヒトの細胞でもよく発現するという重要な性質を有する点においても好ましい。

[0084] このほか、本開示で使用され得る核酸分子の配列は、例えば、非視覚オプシンとして、メラノプシン (OPN4 opsin 4 [Homo sapiens (human)], Gene ID: 94233)、パラピノプシン (parapinopsin[Pangasianodon hypophthalmus (striped catfish)], Gene ID:113533339)、無脊椎動物オプシンとして、タコロドプシン (LOC106878312 rhodopsin[Octopus bimaculoides], GeneID: 106878312)、イカロドプシン ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P31356.2?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=1&RID=P4MU7584014](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P31356.2?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=1&RID=P4MU7584014))、キイロシヨウジヨウバエロドプシン (Rh2Rhodopsin 2[Drosophila melanogaster (fruit fly)], Gene ID: 42261)、ハエトリグモペロプシン (accessionNo. AB525082, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AB525082>)、WP_011140202のACCESSION (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/WP_011140202.1?report=genpept) や、またはGeneIDとして、5953595、1448071、4193772、30923462、14652027、20310963、3852586、14209775、40751430、55980348、8412230、56887267、57560395、56080414、9621525、4937479、5727173、27418605、27674957、42178991、5724518、105202290、286789、107361958、107442358、107364443、110460528、110452210、110454859、110451845、42367、105211548、100492717、20132、107311309、221391、113533339、100331083などの核酸分子の配列を挙げることができる。これらの核酸分子またはこれによりコードされるタンパク質は、当業者は、本開示の各種用途の目的に応じて適切に好ましいものを利用することができる

- 。
- [0085] キメラタンパク質の単離方法および精製方法としては、特に限定されず、溶解度を利用する方法、分子量の差を利用する方法、荷電を利用する方法等の公知の方法（例えば、特開平 1 1 - 2 9 5 9 9 号公報参照）が挙げられる。
- 。
- [0086] 1つの実施形態では、本開示のキメラロドプシンをコードする核酸分子（ポリヌクレオチド）は、以下のいずれかであり得る（なお、核酸分子がRNAの場合は、核酸配列においてTはUを意味する）：
- (A) 配列番号 1 または 3 に記載の核酸配列またはそのフラグメントを含むポリヌクレオチド；
 - (B) (A) に示す核酸配列において、1ヌクレオチド以上または1もしくは数個のヌクレオチドの置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含む核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；
 - (C) (A) または (B) に示す核酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む、ポリヌクレオチド；
 - (D) (A) ~ (C) のいずれか1つに示す核酸配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドと、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドの核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；
 - (E) (A) ~ (D) のいずれか1つのポリヌクレオチドの対立遺伝子変異体の核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；
 - (F) 配列番号 2 または 4 に示すアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；
 - (G) (F) のアミノ酸配列において、1アミノ酸以上または1もしくは数個のアミノ酸の置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含むアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；
 - (H) (F) または (G) に示すアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有す

るポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド；または

(I) (F) ~ (H) に示すアミノ酸配列の断片を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド、

である、ポリヌクレオチドであって、かつ、該ポリヌクレオチドがコードするキメラタンパク質が生物学的活性を有するポリヌクレオチド。

[0087] 本明細書において「生物学的活性」の代表例としては、そのループが持つGタンパク質共役型受容体の機能（例えば、膜移行効率）を挙げることができ、このほか、小胞体輸送に関連する疾患の治療、予防、もしくは進行抑制、またはオールトランスレチナールに関連する疾患の治療、予防、もしくは進行抑制の効果を発揮することができる機能を挙げることができる。ループの場合の生物学的活性は、立体構造的相性および膜移行効率などの機能を挙げることができるがそれらに限定されない。あるいは、ループの機能は、組み込まれたタンパク質全体（ここではロドプシン）の機能で評価してもよい。

[0088] 具体的な実施形態では、本開示のキメラロドプシン（ポリペプチド）は、以下のアミノ酸配列を含むポリペプチドのいずれかであり得る：

(a) 配列番号2または4に記載のアミノ酸配列またはそのフラグメントを含むポリペプチド；

(b) (a) のアミノ酸配列において、1アミノ酸以上または1もしくは数個のアミノ酸の置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含むアミノ酸配列を含むポリペプチド；

(c) (a) または (b) に示すアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有するポリペプチド；

(d) 配列番号1または3に記載の核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる、ポリペプチド；

(e) (d) に示す核酸配列において、1ヌクレオチド以上または1もしくは数個のヌクレオチドの置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを

含むポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド；

(f) (d) または (e) に示す核酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド；

(g) (d) ~ (f) のいずれか1つに示す核酸配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドと、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド；

(h) (d) ~ (g) のいずれか1つの核酸配列の対立遺伝子変異体によってコードされるポリペプチド；または

(i) (a) ~ (h) に示すアミノ酸配列の断片を含む、ポリペプチド、であるポリペプチドであって、かつ、生物学的活性を有するポリペプチド；あるいは、本開示のキメラタンパク質は、以下のいずれかに記載のポリヌクレオチドがコードするアミノ酸配列を含み得る：

(a a) 配列番号2または4に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチドまたは配列番号1または3に記載される核酸配列を有するポリヌクレオチド

(b b) 配列番号2または4に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチドまたは配列番号1または3に記載される核酸配列に相補的なポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズできる核酸配列を有するポリヌクレオチド

(c c) 配列番号2または4に記載のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失および/または付加されたアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを有する、ポリヌクレオチド

(d d) 配列番号2または4に記載のアミノ酸配列と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド

である、ポリヌクレオチドであって、かつ、生物学的活性を有するか；あるいは (a a a) 配列番号1または3に記載の核酸配列またはそのフラグメン

トを含むポリヌクレオチド；

(b b b) (a a a) に示す核酸配列に対して少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%の同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；(c c c) (a a a) または (b b b) に示す核酸配列に対して1または複数のヌクレオチドが置換、付加および／または欠失を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；

(d d d) (a a a) ~ (c c c) のいずれかに示す核酸配列に対してストリンジент条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、
であるポリヌクレオチドであって、かつ、該キメラタンパク質が生物学的活性を有するポリヌクレオチド。

[0089] 特定の実施形態において、本開示のキメラロドプシンをコードする核酸は、配列番号1または3に示される核酸配列と少なくとも6個以上トリプレットが共通する核酸であってもよい。別の実施形態において、本開示のキメラロドプシンの核酸コンストラクトは、配列番号2または4と同一のアミノ酸をコードする核酸配列のうち、配列番号1または3に示される核酸配列と、6、9~13、15、16、18~22、27~29、31~36、39、40、43、45、48、50、51、53~55、58、59、61、65~73、75~84、86、88、89、93、97、98、100、101、104、106~108、110、112、114、115、122、123、125、128、131、133、139、143、145、146、155、157、162、165、167、169~171、174、176、179、182、183、186~189、193~198、204、205、207、209、212、215、216、218~220、224、225、227、228、230、231、233~235、238、240、242、243、246、247、249、251、253~255、257~259、261~264、266~270、272、273、275、276、279、281~287、289~291、296~299、302~305、307~316、318、319、321~3

30番目のアミノ酸をコードするトリプレットのうちの少なくとも1つが共通する核酸配列を含み得る。

[0090] 上述のGタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループをコードする核酸分子（ポリヌクレオチド）は、以下のいずれかであり得る（なお、核酸分子がRNAの場合は、核酸配列においてTはUを意味する）：

(A) 配列番号17または18に記載の核酸配列またはそのフラグメントを含むポリヌクレオチド；

(B) (A) に示す核酸配列において、1ヌクレオチド以上または1もしくは数個のヌクレオチドの置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含む核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(C) (A) または (B) に示す核酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む、ポリヌクレオチド；

(D) (A) ～ (C) のいずれか1つに示す核酸配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドと、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドの核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(E) (A) ～ (D) のいずれか1つのポリヌクレオチドの対立遺伝子変異体の核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(F) 配列番号19または25に示すアミノ酸配を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(G) (F) のアミノ酸配列において、1アミノ酸以上または1もしくは数個のアミノ酸の置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含むアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

(H) (F) または (G) に示すアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有するポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド；または

(I) (F) ～ (H) に示すアミノ酸配列の断片を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

[0091] 特定の実施形態において、上述のGタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループをコードする核酸配列は、配列番号17に示される核酸配列と少なくとも2つトリプレットが共通する核酸配列が好ましい。

[0092] あるいは、上述のGタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループとしては、以下に記載の核酸がコードするアミノ酸配列を有するものが好ましい。

[0093] (i) 配列番号19または25に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(ii) 配列番号19または25に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列に相補的なポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズできる核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(iii) 配列番号19または25に記載のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失および／または付加されたアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを有するポリヌクレオチド；

(iv) 配列番号19または25に記載のアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の相同性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド；

あるいは、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループをコードする核酸が、以下のいずれかであることが好ましい。

[0094] 特定の実施形態において、上述のGタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第3ループをコードする核酸配列は、配列番号20または21に示される核酸配列と少なくとも1つトリプレットが共通する核酸配列が好ましい。

[0095] (i) 配列番号19または25に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(ii) 配列番号19または25に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列に相補的なポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダ

イズできる核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(i i i) 配列番号 19 または 25 に記載のアミノ酸配列において 1 もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失および／または付加されたアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを有するポリヌクレオチド；

(i v) 配列番号 19 または 25 に記載のアミノ酸配列と 90% 以上の相同性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド；

(x) 配列番号 20 または 21 に記載の核酸配列またはそのフラグメントを有するポリヌクレオチド；

(y) (x) に示す核酸配列に対して少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95% の同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；

(z) (x) または (y) に示す核酸配列に対して 1 または複数のヌクレオチドが置換、付加および／または欠失を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；

(w) (x) ~ (z) のいずれかに示す核酸配列に対してストリンジেন্ট条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、
であるポリヌクレオチドであって、かつ、該ループが生物学的活性を有するポリヌクレオチド。

[0096] 上述の G タンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第 3 ループをコードする核酸分子（ポリヌクレオチド）は、以下のいずれかであり得る（なお、核酸分子が RNA の場合は、核酸配列において T は U を意味する）：

(A) 配列番号 20 または 21 に記載の核酸配列またはそのフラグメントを含むポリヌクレオチド；

(B) (A) に示す核酸配列において、1 ヌクレオチド以上または 1 もしくは数個のヌクレオチドの置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含む核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(C) (A) または (B) に示す核酸配列と少なくとも 70%、少なくとも

80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む、ポリヌクレオチド；

(D) (A) ~ (C) のいずれか1つに示す核酸配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドと、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドの核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(E) (A) ~ (D) のいずれか1つのポリヌクレオチドの対立遺伝子変異体の核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(F) 配列番号22に示すアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

(G) (F) のアミノ酸配列において、1アミノ酸以上または1もしくは数個のアミノ酸の置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含むアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

(H) (F) または (G) に示すアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有するポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド；または

(I) (F) ~ (H) に示すアミノ酸配列の断片を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

[0097] 上述のGタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第3ループとしては、以下のいずれかに記載の核酸がコードするアミノ酸配列を有するものが好ましい：

(l) 配列番号22に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(k) 配列番号22に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列に相補的なポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズできる核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(m) 配列番号22に記載のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失および／または付加されたアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを有するポリヌクレオチド；

(n) 配列番号 22 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95% 以上の相同性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド。

[0098] あるいは、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第 3 ループをコードする核酸が、以下のいずれかであることが好ましい：

(l) 配列番号 22 に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(k) 配列番号 22 に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列に相補的なポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズできる核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(m) 配列番号 22 に記載のアミノ酸配列において 1 もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失および／または付加されたアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを有するポリヌクレオチド；

(n) 配列番号 22 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95% 以上の相同性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド；

(xx) 配列番号 20 に記載の核酸配列またはそのフラグメントを有するポリヌクレオチド；

(yy) (xx) に示す核酸配列に対して少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95% の同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；

(zz) (xx) または (yy) に示す核酸配列に対して 1 または複数のヌクレオチドが置換、付加および／または欠失を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；あるいは

(ww) (xx) ~ (zz) のいずれかに示す核酸配列に対してストリンジент条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、
であるポリヌクレオチドであって、かつ、該ループが生物学的活性を有するポリヌクレオチド。

[0099] 1つの実施形態では、本開示のキメラロドプシンをコードする核酸分子（ポリヌクレオチド）は、以下のいずれかであり得る（なお、核酸分子がRNAの場合は、核酸配列においてTはUを意味する））：

（A）配列番号7に記載の核酸配列またはそのフラグメントを含むポリヌクレオチド；

（B）（A）に示す核酸配列において、1ヌクレオチド以上または1もしくは数個のヌクレオチドの置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含む核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

（C）（A）または（B）に示す核酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチドを含む、ポリヌクレオチド；

（D）（A）～（C）のいずれか1つに示す核酸配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドと、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドの核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

（E）（A）～（D）のいずれか1つのポリヌクレオチドの対立遺伝子変異体の核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

（F）配列番号8に示すアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含む、ポリヌクレオチド；

（G）（F）のアミノ酸配列において、1アミノ酸以上または1もしくは数個のアミノ酸の置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含むアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

（H）（F）または（G）に示すアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有するポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド；または

（I）（F）～（H）に示すアミノ酸配列の断片を含むポリペプチドをコードする、ポリヌクレオチド、

である、ポリヌクレオチドであって、かつ、該ポリヌクレオチドがコードするキメラタンパク質が生物学的活性を有する。

[0100] 特定の実施形態において、本開示のキメラロドプシンの核酸は、配列番号7に示される核酸配列と少なくとも14個以上トリプレットが共通する核酸配列であってもよい。別の実施形態において、本開示の核酸コンストラクトは、配列番号7と同一のアミノ酸をコードする核酸配列のうち、配列番号7に示される核酸配列と、1、2、4～9、11～17、21、22、27～30、33、34、36～41、43、45、48、49、51、54、56～58、60、63、65、68、70、71～75、77～78、81、83、84、86、89、90、92、93、95、97～99、102、103、111、113、114、123、125、130、131～137、139、142、143、146、148～153、156、160、161、165、167、168、170、171、174～176、180、182、183、187、188、190、191、196、197、199、200、202、204、208、212～214、217、219、226、229、232、236～238、240、242、243、247、248、251、252、258、263～265、267、269、271、272、274、276～280、282～284、289、290、291、294、297～299、302、304、307、310番目のアミノ酸をコードするトリプレットのうちの少なくとも1つが共通する核酸配列を含み得る。

[0101] 具体的な実施形態では、本開示のキメラロドプシン（ポリペプチド）は、以下のアミノ酸配列を含むポリペプチドのいずれかであり得る：

（a）配列番号8に記載のアミノ酸配列またはそのフラグメントを含むポリペプチド；

（b）（a）のアミノ酸配列において、1アミノ酸以上または1もしくは数個のアミノ酸の置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含むアミノ酸配列を含むポリペプチド；

（c）（a）または（b）に示すアミノ酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有す

るポリペプチド；

(d) 配列番号7に記載の核酸配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる、ポリペプチド；

(e) (d)に示す核酸配列において、1ヌクレオチド以上または1もしくは数個のヌクレオチドの置換、付加、欠失および／またはそれらの組合せを含むポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド；

(f) (d)または(e)に示す核酸配列と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%以上の配列同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド；

(g) (d)～(f)のいずれか1つに示す核酸配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドと、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド；

(h) (d)～(g)のいずれか1つの核酸配列の対立遺伝子変異体によってコードされるポリペプチド；または

(i) (a)～(h)に示すアミノ酸配列の断片を含む、ポリペプチドであるポリペプチドであって、かつ、生物学的活性を有するポリペプチド；あるいは、本開示のキメラタンパク質は、以下のいずれかに記載の核酸がコードするアミノ酸配列を含み得る：

(a a) 配列番号8に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチドまたは配列番号7に記載される核酸配列を有するポリヌクレオチド

(b b) 配列番号8に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチドまたは配列番号7に記載される核酸配列に相補的なポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズできる核酸配列を有するポリヌクレオチド

(c c) 配列番号8に記載のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が置換、欠失および／または付加されたアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを有する、ポリヌクレオチド

(d d) 配列番号 8 に記載のアミノ酸配列と 90%以上の相同性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドである、ポリヌクレオチドであって、かつ、生物学的活性を有するか；あるいは

(a a a) 配列番号 7 に記載の核酸配列またはそのフラグメントを含むポリヌクレオチド；

(b b b) (a a a) に示す核酸配列に対して少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95%の同一性を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；

(c c c) (a a a) または (b b b) に示す核酸配列に対して 1 または複数のヌクレオチドが置換、付加および／または欠失を有する核酸配列を含むポリヌクレオチド；

(d d d) (a a a) ~ (c c c) のいずれかに示す核酸配列に対してストリンジент条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、であるポリヌクレオチドであって、かつ、該キメラタンパク質が生物学的活性を有するポリヌクレオチド。

[0102] (小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制)

別の局面において、本開示は、新規の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制のための医薬、組成物、化合物または方法を提供する。本開示のこの医薬、組成物、化合物または方法は、一つの実施形態において、レチナール調節剤を利用することができる。理論に束縛されることを望まないが、本開示のレチナール調節剤は、レチナールの生体内における量、濃度、またはシス／トランス比率（11-シス-レチナールとオールトランスレチナールの比率）を含む、レチナールの状態を調節することができ、これにより、11-シス-レチナールの割合が増加し、ロドプシンの小胞体からの輸送障害が改善すると考えられる。またこのようなメカニズムにより、本開示のレチナール調節剤によって網膜変性の進行が抑制され

ると考えられる。

[0103] また本開示のレチナール調節剤は、レチナールの状態を調節することにより、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防することができると考えられる。本開示においては実施例においてレチナール調節剤による小胞体ストレス改善効果が示されており、本開示以前にはレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節することと小胞体ストレス改善効果との間には関連性が見出されておらず、本開示の結果は驚くべきものであった。

[0104] したがって、1つの局面において、本開示は、レチナール調節剤を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する方法であって、有効量の本開示の組成物を被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する組成物を製造するための、レチナール調節剤の使用を提供する。また他の局面において、絶対的レチナール調節剤を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物を提供することができる。一実施形態において、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0105] また他の局面において、絶対的レチナール調節剤を含む、小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物、化合物、医薬または方法を提供することができる。本開示は、被験者における小胞体ストレスを低減または消失

させるための方法であって、絶対的レチナール調節剤を前記被験者に投与する工程を含む、方法を提供することができる。また本開示は、小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物または医薬を製造するための絶対的レチナール調節剤の使用を提供することができる。理論に束縛されることを望まないが、絶対的レチナール調節剤は、予想外にも、小胞体ストレスを低減または消失することができ、その効果が高いことが判明した。関連する事項として、本開示の絶対的レチナール調節剤は、小胞体ストレスを低減または消失させることができることから、関連する小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を低減または消失させることができると考えられる。

[0106] 1つの実施形態では、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0107] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体等の有効成分を含む組成物は、小胞輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、小胞輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0108] （光吸収物質と小胞体ストレス）

別の局面において、本開示は、さらに別の小胞体ストレスに関連する疾患

、障害または症状の予防または進行抑制のための医薬、組成物、化合物または方法を提供する。本開示のこの医薬、組成物、化合物または方法は、一つの実施形態において、光吸収物質を利用することができる。理論に束縛されることを望まないが、本開示の光吸収物質は、内在性ロドプシンに代わって光受容することができることから、内在性ロドプシンの光受容を肩代わりすることにより、当該光受容に伴って生じうる小胞体ストレスが減少または消失するものと考えられる。このような機構の薬剤は従来提供されておらず、本開示においてはじめて提供されるものであるといえる。本開示の光吸収物質によりロドプシンの小胞体からの輸送障害が改善すると考えられる。本開示の光吸収物質はまた、内在性ロドプシンの光受容を肩代わりすることにより、網膜変性の進行が抑制されることが考えられる。

[0109] 本開示の光吸収物質は、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防することができると考えられる。本開示においては実施例において光吸収物質により、小胞体ストレス改善効果が示されておらず、本開示の結果は驚くべきものであった。

[0110] したがって、1つの局面において、本開示は、光吸収物質を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する方法であって、有効量の本開示の組成物を被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する組成物を製造するための、光吸収物質の使用を提供する。一実施形態において、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害また

は症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。好ましくは、光受容と関連するものが、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」であり得る。

[0111] 本開示の好ましい実施形態では、光吸収物質は、生体適合性である。光吸収物質はまた、自己由来のものを含むことができる。あるいは、光吸収物質は好ましくは非内在性光吸収物質である。本開示で用いられる光吸収物質は、生体適合性光吸収物質であることが好ましいが、これに限定されない。本開示で用いられる光吸収物質は、神経活動シグナル付与活性を有していてもよいが、これに限定されない。本開示で用いられる光吸収物質は、生体適合性光吸収物質であることが好ましいが、これに限定されない。

[0112] 1つの実施形態では、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0113] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示の光吸収物質等の有効成分を含む組成物は、小胞輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、小胞輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0114] （神経活動シグナル付与活性と小胞体ストレス）

別の局面において、本開示は、新規の小胞体ストレスに関連する疾患、障

害または症状の予防または進行抑制のための医薬、組成物、化合物または方法を提供する。本開示のこの医薬、組成物、化合物または方法は、この実施形態において、神経活動シグナル付与剤またはデバイスを利用することができる。理論に束縛されることを望まないが、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、電気刺激を含む神経活動シグナルを中枢側の神経に伝達することにより、予想外にも小胞体ストレスが改善することが判明した。本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、小胞体ストレスの改善により、ロドプシンの小胞体からの輸送障害が改善すると考えられる。またこのようなメカニズムにより、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスによって網膜変性の進行が抑制されることが考えられる。

[0115] また本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、レチナールの状態を調節することにより、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防することができると考えられる。本開示においては実施例において神経活動シグナル付与剤またはデバイスによる小胞体ストレス改善効果が示されており、本開示の結果は驚くべきものであった。

[0116] したがって、1つの局面において、本開示は、神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する方法であって、有効量の本開示の組成物を被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用を提供する。一実施形態において、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられる

が、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0117] 本開示の好ましい実施形態では、神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性である。神経活動シグナル付与剤またはデバイスはまた、自己由来のものを含むことができる。あるいは、神経活動シグナル付与剤またはデバイスは好ましくは非内在性神経活動シグナル付与剤またはデバイスである。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスであることが好ましいが、これに限定されない。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、光吸収性を有していてもよいが、これに限定されない。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスであることが好ましいが、これに限定されない。

[0118] 1つの実施形態では、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0119] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイス等の有効成分を含む医薬は、小胞輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、小胞輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組

み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0120] (オプシン類と小胞体ストレス)

別の局面において、本開示は、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の新規用途として、これを含む小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制のための医薬、組成物、化合物または方法を提供する。理論に束縛されることを望まないが、本開示のオプシン類もしくはその誘導体は、レチナールではなく、ロドプシン自体に作用し、オールトランスレチナールなどの毒性代謝物を産生しないようにすることで、ロドプシンの小胞体からの輸送障害が改善すると考えられる。

[0121] また本開示のオプシン類もしくはその誘導体は、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防することができると考えられる。本開示においては実施例においてオプシン類もしくはその誘導体による小胞体ストレス改善効果が示されており、本開示の結果は驚くべきものであった。

[0122] したがって、1つの局面において、本開示は、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する方法であって、有効量の本開示の組成物を被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。1つの局面において、本開示は、被験体の小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する組成物を製造するための、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用を提供する。一実施形態において、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内

障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0123] 好ましい実施形態では、本開示のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子は、自己由来であってもよく非自己由来であってもよく、同種由来であっても異種由来であってもよい。

[0124] 1つの実施形態では、「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0125] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子等の有効成分を含む医薬は、小胞輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、小胞輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0126] （ロドプシン輸送障害に関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制）

また他の局面において、本開示は、ロドプシン輸送障害を改善するための医薬、化合物、組成物または方法を提供することができる。本開示は、被験

者におけるロドプシン輸送障害を改善するための方法であって、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体を前記被験者に投与する工程を含む、方法を提供することができる。また本開示は、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物または医薬を製造するためのレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体の使用を提供することができる。本開示のこの医薬、化合物、組成物または方法は、レチナール調節剤により達成することができる。この局面において、本開示は、絶対的レチナール調節剤を含む、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物を提供することができる。本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体は、レチナールの生体内における量、濃度、またはシス／トランス比率（11-シスレチナールとオールトランスレチナールの比率）を含む、レチナールの状態を調節することができ、これによりロドプシンの輸送障害を改善することができる。ロドプシンの輸送障害は小胞体におけるもののほか、他の部位におけるものであってもよい。

[0127] チャネロドプシン2などのオプシンの異所性発現の安全性は以前に報告されているものの、本開示においては、実施例に示されるとおり、レチナール調節剤による網膜変性に対する保護効果を確認している。In vitro試験では、P23Hオプシンが誤って折り畳まれ、小胞体に蓄積されることが示されている。P23Hオプシンの小胞体蓄積は、小胞体ストレス応答とその後のアポトーシスを誘発する可能性がある。この実験の結果から、網膜外層におけるc o G H C R（キメラロドプシ）の発現が、上記の保護効果につながる小胞体ストレスおよび光受容体のアポトーシスの抑制を誘発していると考えられる。

[0128] 本明細書において「ロドプシン輸送障害」に関連する疾患、障害または症状は、網膜色素変性症および加齢黄斑変性を含む網膜変性疾患を挙げることができるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因としてロドプシンの輸送障害が関連しているものであればどのような疾

患、障害または症状もが含まれる。

[0129] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示のレチナール調節剤または絶対的レチナール調節剤等の有効成分を含む組成物は、ロドプシン輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、ロドプシン輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0130] (ロドプシン輸送障害と光吸収物質)

また他の局面において、本開示は、ロドプシン輸送障害を改善するための医薬、化合物、組成物または方法を提供することができる。本開示は、被験者におけるロドプシン輸送障害を改善するための方法であって、光吸収物質を前記被験者に投与する工程を含む、方法を提供することができる。また本開示は、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物または医薬を製造するための光吸収物質の使用を提供することができる。本開示のこの医薬、化合物、組成物または方法は、光吸収物質により達成することができる。理論に束縛されることを望まないが、本開示の光吸収物質は、内在性ロドプシンに代わって光受容することができることから、内在性ロドプシンの光受容を肩代わりすることにより、ロドプシンの輸送障害を改善することができる。ロドプシンの輸送障害は小胞体におけるもののほか、他の部位におけるものであってもよい。

[0131] チャネロドプシン2などのオプシンの異所性発現の安全性は以前に報告されているものの、本開示においては、実施例に示されるとおり、光吸収物質による網膜変性に対する保護効果を確認している。In vitro試験では、P23Hオプシンが誤って折り畳まれ、小胞体に蓄積されることが示さ

れている。P23Hオプシンの小胞体蓄積は、小胞体ストレス応答とその後のアポトーシスを誘発する可能性がある。この実験の結果から、網膜外層におけるc o G H C R（キメラロドプシ）の発現が、上記の保護効果につながる小胞体ストレスおよび光受容体のアポトーシスの抑制を誘発していると考えられる。

[0132] 本明細書において「ロドプシン輸送障害」に関連する疾患、障害または症状は、網膜色素変性症および加齢黄斑変性を含む網膜変性疾患を挙げることができるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因としてロドプシンの輸送障害が関連しているものであればどのような疾患、障害または症状も含まれる。

[0133] 本開示の好ましい実施形態では、光吸収物質は、生体適合性である。光吸収物質はまた、自己由来のものを含むことができる。あるいは、光吸収物質は好ましくは非内在性光吸収物質である。本開示で用いられる光吸収物質は、生体適合性光吸収物質であることが好ましいが、これに限定されない。本開示で用いられる光吸収物質は、神経活動シグナル付与活性を有していてもよいが、これに限定されない。本開示で用いられる光吸収物質は、生体適合性光吸収物質であることが好ましいが、これに限定されない。

[0134] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示の光吸収物質等の有効成分を含む組成物は、ロドプシン輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、ロドプシン輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0135] （ロドプシン輸送障害と神経活動シグナル付与活性）

また他の局面において、本開示は、新規のロドプシン輸送障害を改善する

ための医薬、化合物、組成物または方法を提供することができる。本開示は、被験者におけるロドプシン輸送障害を改善するための方法であって、神経活動シグナル付与剤またはデバイスを前記被験者に投与する工程を含む、方法を提供することができる。また本開示は、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物または医薬を製造するための神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用を提供することができる。本開示のこの医薬、化合物、組成物または方法は、レチナール調節剤により達成することができる。本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、理論に束縛されることを望まないが、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、電気刺激を含む神経活動シグナルを中枢側の神経に伝達することにより、ロドプシンの輸送障害を改善することができる。ロドプシンの輸送障害は小胞体におけるもののほか、他の部位におけるものであってもよい。

[0136] チャネロドプシン2などのオプシンの異所性発現の安全性は以前に報告されているものの、本開示においては、実施例に示されるとおり、神経活動シグナル付与剤またはデバイスによる網膜変性に対する保護効果を確認している。In vitro試験では、P23Hオプシンが誤って折り畳まれ、小胞体に蓄積されることが示されている。P23Hオプシンの小胞体蓄積は、小胞体ストレス応答とその後のアポトーシスを誘発する可能性がある。この実験の結果から、網膜外層におけるc o G H C R（キメラロドプシ）の発現が、上記の保護効果につながる小胞体ストレスおよび光受容体のアポトーシスの抑制を誘発していると考えられる。

[0137] 本明細書において「ロドプシン輸送障害」に関連する疾患、障害または症状は、網膜色素変性症および加齢黄斑変性を含む網膜変性疾患を挙げることができるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因としてロドプシンの輸送障害が関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0138] 本開示の好ましい実施形態では、神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性である。神経活動シグナル付与剤またはデバイスはまた、自

己由来のものを含むことができる。あるいは、神経活動シグナル付与剤またはデバイスは好ましくは非内在性神経活動シグナル付与剤またはデバイスである。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスであることが好ましいが、これに限定されない。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、光吸収性を有していてもよいが、これに限定されない。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスであることが好ましいが、これに限定されない。

[0139] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイス等の有効成分を含む組成物は、ロドプシン輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、ロドプシン輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0140] (ロドプシン輸送障害とオプシン類)

また他の局面において、本開示は、オプシン類もしくはその誘導体の新規用途として、ロドプシン輸送障害を改善するための医薬、化合物、組成物または方法を提供することができる。本開示は、被験者におけるロドプシン輸送障害を改善するための方法であって、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を前記被験者に投与する工程を含む、方法を提供することができる。また本開示は、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物または医薬を製造するためのオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用を提供することができる。本開示のこの医薬

、化合物、組成物または方法は、レチナール調節剤により達成することができる。理論に束縛されることを望まないが、本開示のオプシン類もしくはその誘導体は、レチナールではなく、ロドプシン自体に作用し、オールトランスレチナールなどの毒性代謝物を産生しないようにすることで、これによりロドプシンの輸送障害を改善することができる。ロドプシンの輸送障害は小胞体におけるもののほか、他の部位におけるものであってもよい。

[0141] チャネロドプシン2などのオプシンの異所性発現の安全性は以前に報告されているものの、本開示においては、実施例に示されるとおり、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子による網膜変性に対する保護効果を確認している。In vitro試験では、P23Hオプシンが誤って折り畳まれ、小胞体に蓄積されることが示されている。P23Hオプシンの小胞体蓄積は、小胞体ストレス応答とその後のアポトーシスを誘発する可能性がある。この実験の結果から、網膜外層におけるc o G H C R（キメラロドプシ）の発現が、上記の保護効果につながる小胞体ストレスおよび光受容体のアポトーシスの抑制を誘発していると考えられる。

[0142] 本明細書において「ロドプシン輸送障害」に関連する疾患、障害または症状は、網膜色素変性症および加齢黄斑変性を含む網膜変性疾患を挙げることができるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因としてロドプシンの輸送障害が関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0143] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む組成物は、ロドプシン輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、ロドプシン輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ

遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0144] (オプシンの新規用途)

別の局面において、本明細書において一部述べてきたように、本開示は、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための組成物、化合物、医薬または方法を提供する。本開示は、被験者における小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための方法であって、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を前記被験者に投与する工程を含む、方法を提供することができる。また本開示は、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための組成物または医薬を製造するための、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子の使用を提供することができる。

[0145] さらに別の局面において、本開示は、オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物、化合物、医薬または方法を提供する。オプシン類もしくはその誘導体は、光受容した場合にレチナールを放出しないという活性を有していてもよい。

[0146] 一実施形態において、本開示のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子が対象としうる「小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状」としては、小胞輸送障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病などが挙げられるが、これらに限られるものではなく、その疾患、障害または症状の要因として小胞体ストレスが関連しているものであればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0147] 本開示のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子

は、（レチナール調節剤）において説明されている任意のオプシンまたはロドプシン類またはその誘導体あるいはそれをコードする核酸分子であってもよい。

[0148] 本開示の他の局面において、本開示のオプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示のレチナール調節剤または絶対的レチナール調節剤等の有効成分を含む組成物は、小胞輸送障害などの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、小胞輸送障害またはそれに関連する疾患もしくは障害を事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0149] （オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制）

別の局面において、本開示は、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制するための医薬、化合物、組成物および方法を提供する。一つの実施形態において、本開示のこの医薬、化合物、組成物および方法は、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体により達成される。理論に束縛されることを望まないが、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体は、レチナールの生体内における量、濃度、またはシス／トランス比率（11-シスレチナールとオールトランスレチナールの比率）を含む、レチナールの状態を調節することができ、これにより、オールトランスレチナールの割合が減少し、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性に起因するアポトーシスが減少すると考えられる。またこのようなメカニズムにより、

本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体によって網膜変性の進行が抑制されると考えられ、同様のメカニズムにより、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防することができると考えられる。

[0150] したがって、1つの局面において、本開示は、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体の有効量を被験者に投与することを含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための方法を提供することができる。他の局面において、本開示は、被験体のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する組成物を製造するための、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体の使用を提供する。一実施形態において、「オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状」としては、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性により視細胞がアポトーシスに至り発症するものが含まれ、例えば加齢黄斑変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含む様々な網膜の疾患や緑内障が含まれるが、これらに限られるものではなく、直接または間接的にオールトランスレチナールの毒性に関連する疾患、障害、または症状であればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0151] また他の局面において、本開示において、絶対的レチナール調節剤を含む、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための組成物が提供されることができる。上記のとおり、絶対的レチナール調節剤はオールトランスレチナールを産生しないことでレチナールの量、濃度、またはシス／トランス比率を調節することができるため、これにより、オールトランス

レチナールの量および割合が低下し、その毒性も低減または消失されると考えられる。

[0152] 理論に束縛されることを望まないが、本開示の絶対的レチナール調節剤を用いた場合であっても、内因性のロドプシン、つまり光受容することで外れた11-シス-レチナールが異性化してオールトランスレチナールを産生する天然のロドプシンが存在するため、毒性代謝物であるオールトランスレチナールの減少に伴う、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の治療または予防効果や、細胞死やアポトーシスの阻害または減少効果を効率的に得られるとは想定できなかったところ、本開示においては、実施例に示されるとおり、内因性のロドプシンが存在したとしても、絶対的レチナール調節剤を用いることで、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の治療または予防効果や、細胞死やアポトーシスの阻害または減少効果を得ることができた。これは驚くべき結果である。

[0153] したがって、本開示の1つの局面において、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体を含む、細胞死（またはアポトーシス）を阻害するための組成物が提供される。

[0154] 11-シス-レチナールがなくなると、P23Hマウスの桿体外節の成長中に細胞毒性を誘発することが知られているところ、実施例に示されるとおり、c o G H C Rは微生物ロドプシンのような発色団としてのオールトランスレチナールを持っているため、シス型レチナールを消費せず、光退色を起こすことがない。そのため、発現したc o G H C Rは、視細胞を置き換えることにより、シス型レチナールの消費を抑制する可能性がある。したがって、本開示のレチナール調節剤は、シス／トランス比率における11-シス-レチナールの割合を増加させ、オールトランスレチナールの毒性を減少させることで、アポトーシスを減少させると考えられる。

[0155] また他の局面において、本開示は、被験体のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する方法であって、治療上有効量の本開示の組成物を被験体に投与する工程を含む

、方法を提供する。

[0156] 1つの実施形態では、「オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状」としては、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性により視細胞がアポトーシスに至り発症するものが含まれ、例えば加齢黄班変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含む様々な網膜の疾患や緑内障が含まれるが、これらに限られるものではなく、直接または間接的にオールトランスレチナールの毒性に関連する疾患、障害、または症状であればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0157] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体を含む組成物は、オールトランスレチナールなどの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、オールトランスレチナールに関連する疾患または障害に罹患しやすい被験者かどうかを事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0158] (オールトランスレチナールに関連疾患等と光吸収物質)

別の局面において、本開示は、さらに別のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制するための医薬、化合物、組成物および方法を提供する。一つの実施形態において、本開示のこの医薬、化合物、組成物および方法は、本開示の光吸収物質により達成される。理論に束縛されることを望まないが、本開示の光吸収物質は、内在性ロドプシンに代わって光受容することができることから、内在性ロドプシンの光受容を肩代わりすることにより、オールトランスレチナールの割合が減少し、

オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物である A 2 E などによる毒性に起因するアポトーシスが減少すると考えられる。またこのようなメカニズムにより、本開示の光吸収物質によって網膜変性の進行が抑制されると考えられ、同様のメカニズムにより、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防することができると考えられる。

[0159] したがって、1つの局面において、本開示は、光吸収物質を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、光吸収物質の有効量を被験者に投与することを含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための方法を提供することができる。他の局面において、本開示は、被験体のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する組成物を製造するための、光吸収物質の使用を提供する。一実施形態において、「オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状」としては、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物である A 2 E などによる毒性により視細胞がアポトーシスに至り発症するものが含まれ、例えば加齢黄斑変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含む様々な網膜の疾患や緑内障が含まれるが、これらに限られるものではなく、直接または間接的にオールトランスレチナールの毒性に関連する疾患、障害、または症状であればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0160] したがって、本開示の1つの局面において、光吸収物質を含む、細胞死（またはアポトーシス）を阻害するための組成物が提供される。

[0161] 11-シスレチナールがなくなると、P23Hマウスの桿体外節の成長中に細胞毒性を誘発することが知られているところ、実施例に示されるとおり、c o G H C R は微生物ロドプシンのような発色団としてのオールトランスレチナールを持っているため、シス型レチナールを消費せず、光退色を起こすことがない。そのため、発現した c o G H C R は、視細胞を置き換える

ことにより、シス型レチナールの消費を抑制する可能性がある。したがって、本開示の光吸収物質は、種々のメカニズムで、アポトーシスを減少させると考えられる。

[0162] また他の局面において、本開示は、被験体のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する方法であって、治療上有効量の本開示の組成物を被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。

[0163] 1つの実施形態では、「オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状」としては、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性により視細胞がアポトーシスに至り発症するものが含まれ、例えば加齢黄班変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含む様々な網膜の疾患や緑内障が含まれるが、これらに限られるものではなく、直接または間接的にオールトランスレチナールの毒性に関連する疾患、障害、または症状であればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0164] 本開示の好ましい実施形態では、光吸収物質は、生体適合性である。光吸収物質はまた、自己由来のものを含むことができる。あるいは、光吸収物質は好ましくは非内在性光吸収物質である。本開示で用いられる光吸収物質は、生体適合性光吸収物質であることが好ましいが、これに限定されない。本開示で用いられる光吸収物質は、神経活動シグナル付与活性を有していてもよいが、これに限定されない。本開示で用いられる光吸収物質は、生体適合性光吸収物質であることが好ましいが、これに限定されない。

[0165] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示の光吸収物質を含む組成物は、オールトランスレチナールなどの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、オールトランスレチナールに関連する疾患または障害に

罹患しやすい被験者かどうかを事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0166] (オールトランスレチナール関連疾患と神経活動シグナル付与活性)

別の局面において、本開示は、新規のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制するための医薬、化合物、組成物および方法を提供する。一つの実施形態において、本開示のこの医薬、化合物、組成物および方法は、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスにより達成される。理論に束縛されることを望まないが、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、電気刺激を含む神経活動シグナルを中枢側の神経に伝達することにより、予想外にも、オールトランスレチナールの割合が減少し、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性に起因するアポトーシスが減少すると考えられる。またこのようなメカニズムにより、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスによって網膜変性の進行が抑制されると考えられ、同様のメカニズムにより、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防することができると考えられる。

[0167] したがって、1つの局面において、本開示は、神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの有効量を被験者に投与することを含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防またはその進行を抑制するための方法を提供することができる。他の局面において、本開示は、被験体のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する組成物を製造するための、神経活動シグナル付与剤またはデバイスの使用を提供する。一実施形態において、「オールトラ

ンスレチナールに関連する疾患、障害または症状」としては、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物である A 2 E などによる毒性により視細胞がアポトーシスに至り発症するものが含まれ、例えば加齢黄斑変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含む様々な網膜の疾患や緑内障が含まれるが、これらに限られるものではなく、直接または間接的にオールトランスレチナールの毒性に関連する疾患、障害、または症状であればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0168] したがって、本開示の 1 つの局面において、神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、細胞死（またはアポトーシス）を阻害するための組成物が提供される。

[0169] 11-シス-レチナールがなくなると、P 2 3 H マウスの桿体外節の成長中に細胞毒性を誘発することが知られているところ、実施例に示されるとおり、c o G H C R は微生物ロドプシンのような発色団としてのオールトランスレチナールを持っているため、シス型レチナールを消費せず、光退色を起こすことがない。そのため、発現した c o G H C R は、視細胞を置き換えることにより、シス型レチナールの消費を抑制する可能性がある。したがって、種々のメカニズムで、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、アポトーシスを減少させると考えられる。本開示の好ましい実施形態では、神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性である。神経活動シグナル付与剤またはデバイスはまた、自己由来のものを含むことができる。あるいは、神経活動シグナル付与剤またはデバイスは好ましくは非内在性神経活動シグナル付与剤またはデバイスである。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスであることが好ましいが、これに限定されない。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、光吸収性を有していてもよいが、これに限定されない。本開示で用いられる神経活動シグナル付与剤またはデバイスは、生体適合性神経活動シグナル付与剤またはデバイスであることが好ましいが、これに限定されない。

[0170] また他の局面において、本開示は、被験体のオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療、予防、またはその進行を抑制する方法であって、治療上有効量の本開示の組成物を被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。

[0171] 1つの実施形態では、「オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状」としては、オールトランスレチナールの細胞毒性やその反応物であるA2Eなどによる毒性により視細胞がアポトーシスに至り発症するものが含まれ、例えば加齢黄班変性症、シュタルガルト病、黄色斑眼底、劣性遺伝性網膜色素変性症を含む様々な網膜の疾患や緑内障が含まれるが、これらに限られるものではなく、直接または間接的にオールトランスレチナールの毒性に関連する疾患、障害、または症状であればどのような疾患、障害または症状もが含まれる。

[0172] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示の神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む組成物は、オールトランスレチナールなどの疾患または障害になった場合に、またはそのような疾患や障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、オールトランスレチナールに関連する疾患または障害に罹患しやすい被験者かどうかを事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0173] (網膜厚の保護、萎縮進行抑制)

別の局面において、本開示は、網膜厚を保護するため、または網膜厚の萎縮進行を抑制するための医薬、化合物、組成物および方法を提供する。一つの実施形態において、本開示のこの医薬、化合物、組成物および方法は、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体によ

り達成される。理論に束縛されることを望まないが、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体は、光を受容することにより、あるいは神経活動を媒介することによって、上記のようにレチナールの量やシストランス比を調節し、毒性光代謝産物であるオールトランスレチナール量を減少させてアポトーシスを抑制し、また相対的に11-シスレチナールを増加させることで小胞体ストレスを抑制することができ、このようなメカニズムにより、視細胞の変性や消失の進行を抑制し、視細胞を中心とした網膜外層厚を保護することができる。例えば、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体は、視細胞がまだ残っている時期に、視細胞に代わって光を受容することにより、上記のような作用を奏することができる。

[0174] さらに本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体は、光を受容し、光信号を中枢まで送り続けることができると考えられる。このようなメカニズムにより、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体によって、本来廃用性に萎縮するはずの中枢側の網膜(網膜内層)を保護し、またはその廃用性萎縮の進行を抑制することができる。すなわち、視覚伝達系では、視細胞が光を感知して、ニューロンを介して脳に視覚信号が伝わる場所、例えば、視細胞や網膜色素上皮細胞が変性または消失して失明していく疾患網膜色素変性症では、視細胞がなくなると視覚信号が途絶えるため、中枢側の神経も廃用性に萎縮を生じてしまうが、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体は光信号を中枢まで送り続けることにより、廃用性萎縮を抑制することで、光受容体から中枢に至る視覚路、特に網膜内層厚を保護することが

できる。

[0175] したがって、1つの局面において、本開示は、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体を含む、網膜厚を保護するため、または網膜厚の萎縮進行を抑制するための組成物を提供することができる。1つの局面において、本開示は、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体の有効量を被験者に投与することを含む、網膜厚を保護するため、または網膜厚の萎縮進行を抑制するための方法を提供することができる。他の局面において、本開示は、被験体の網膜厚を保護する組成物、または網膜厚の萎縮進行を抑制する組成物を製造するための、レチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体の使用を提供する。一実施形態において、「網膜厚の保護」、「萎縮進行の抑制」、または「萎縮の抑制」とは、網膜内層または網膜外層の厚みを保護、保持、または維持し、網膜の萎縮や減少の進行を抑制し、または網膜厚の萎縮そのものを抑制することを指す。また本明細書において「網膜厚の保護」は「網膜厚の保持」または「網膜厚の維持」と代替的に使用でき、いずれも同じ意味である。一実施形態において、「網膜厚の保護」とは、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体を投与しない場合と比較して、網膜厚が、70~130(142)%、80~120(125)%以内に維持され、好ましくは、90~110(111)%以内に維持され、95~105%以内に維持されることをいう。一実施形態において、「萎縮進行の抑制」とは、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、光吸収物質、神経活動シグナル付与剤またはデバイス、またはオプシン類もしくはその誘導体を投与しない場合と比較して、網膜厚の萎縮の進行が、少なくとも10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは30%以上、さらに好ましくは40%以上、さらにより好ましくは50%以上抑制さ

れることをいう。

[0176] 一実施形態において、「萎縮の抑制」とは、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体を投与しない場合と比較して、網膜厚が、少なくとも70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上維持され、さらにより好ましくは現状維持されることをいう。

[0177] 本開示の他の局面において、本開示の組成物は、コンパニオン診断薬と組み合わせたキットとして提供することもできる。例えば、本開示のレチナール調節剤、絶対的レチナール調節剤、またはオプシン類もしくはその誘導体を含む組成物は、網膜厚萎縮が発症した場合に、またはそのような障害が生じることが予想される場合に、当該被験者に投与することで治療効果を発揮することができる。そのため、本開示の組成物は、網膜厚萎縮が発症しやすい被験者かどうかを事前に診断を行うためのコンパニオン診断薬と組み合わせて、被験者の遺伝子状態や被験者の持つ遺伝子を診断または検査してから、本開示の組成物が有効であると期待できる被験者のみに投与することができる。

[0178] (医薬、治療・予防法)

1つの局面において、本開示は、本開示の組成物または医薬を投与することによる治療・予防法を提供する。1つの実施形態において、本開示の組成物または医薬は、注射により投与される。別の実施形態において、本開示の組成物または医薬は硝子体内に投与される。特定の実施形態において、本開示の組成物または医薬は保存液と共に提供され得る。一部の実施形態において、保存液は緩衝液であり得る。他の実施形態において、本開示の組成物または医薬は、容器に格納された状態で提供され得る。特定の実施形態において、本開示の組成物または医薬を格納する容器は、シリンジであり得る。

[0179] 別の局面において、本開示は、本開示の組成物を含む細胞を提供する。一部の実施形態において、本開示の細胞は、網膜細胞であり得る。別の実施形態において、本開示の細胞は、細胞製剤として提供され得る。細胞製剤は、

細胞および細胞用保存液を含む。一部の実施形態において、細胞用保存液は、培養培地または緩衝液であり得る。他の実施形態において、本開示の細胞は、容器に格納された状態で提供され得る。特定の実施形態において、本開示の細胞を格納する容器は、シリンジであり得る。

[0180] 他の局面において、本開示は、本開示の組成物または細胞を含む医薬を提供する。1つの実施形態において、本開示の医薬は、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防、またはその進行を抑制するためのものであり得る。1つの実施形態において、本開示の医薬は、小胞体ストレスを低減または消失させるためのものであり得る。1つの実施形態において、本開示の医薬は、ロドプシン輸送障害を改善するためのものであり得る。1つの実施形態において、本開示の医薬は、オールトランスレチナルに関連する疾患、障害または症状を治療または予防、またはその進行を抑制するためのものであり得る。1つの実施形態において、本開示の医薬は、オールトランスレチナルの毒性を低減または消失させるためのものであり得る。1つの実施形態において、本開示の医薬は、細胞死（またはアポトーシス）を阻害するためのものであり得る。

[0181] 本開示の一局面において、本開示の組成物または医薬は核酸医薬として提供することもできる。一実施形態において、本開示の核酸医薬を用いて遺伝子療法または遺伝子治療を行う場合には、遺伝子および／または遺伝子の発現を回復または改変するために細胞のゲノム中にポリヌクレオチドを導入することができ、例えば正常遺伝子を、各種ウイルスベクター等のヒトの細胞内に導入可能なベクターや他の送達系で導入する治療法などを利用することができる。ベクターの導入方法は、ベクターや宿主の種類等に応じて適宜選択することができ、発現ベクターを本開示の組成物の有効成分として用いる場合、例えば、AAVベクター等を眼内に注射することで導入することができる。

[0182] 本明細書において使用するとき、「遺伝子療法」とは、疾患を治療するための、個体の細胞及び／又は組織への核酸配列（例えば、本明細書において

規定される導入遺伝子)の挿入である。導入遺伝子は、欠陥のある対立遺伝子を置き換える又は補充する機能的変異アレルであり得る。遺伝子療法には、天然では阻害性である、すなわち、望ましくない又は異常な(例えば、病原性の)遺伝子又はタンパク質など、内因性の遺伝子又はタンパク質の発現、活性、又は機能を阻害する、減少させる、又は低下させる導入遺伝子の挿入も含まれる。そのような導入遺伝子は外因性であってもよい。外因性の分子又は配列は、治療される対象となる細胞、組織、及び/又は個体に通常では存在しない分子又は配列であると理解される。後天性及び先天性の疾患の両方とも、遺伝子療法に適している。

[0183] 本明細書において、「遺伝子療法ベクター」は、治療用タンパク質(例えば、オプシン類など)をコードするポリヌクレオチドを宿主、例えば患者などに送達することが可能な任意のベクターである。一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、例えば、局所送達、例えば組織特異的送達のために、特定の宿主細胞または器官を標的とする。典型的には、局所送達は、主に器官、例えば肝臓でおよび/またはそれにより翻訳および発現される、mRNAによってコードされるタンパク質(例えば治療用タンパク質)を必要とし、それによってデポ、例えばタンパク質の産生(および分泌)のための肝臓デポを形成する。一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、患者の眼球に治療用タンパク質のポリヌクレオチドを送達されるように構成される。一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、患者において治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを他の組織に送達する。一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを患者の視神経に送達する。

[0184] 既知のまたは将来的に開発される遺伝子療法送達ベクターを、天然のものでも工学的に操作されたものでも、本開示の実施に用いることができる。一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、ウイルスベクターであり、例えば、ウイルス、ウイルスキャプシド、ウイルスゲノムなどを含む。一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、裸のポリヌクレオチド、例えばエピソ

ームである。一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、ポリヌクレオチド複合体を含む。遺伝子療法ベクターとして使用するための例示的で非限定的なポリヌクレオチド複合体としては、リポプレックス、ポリマーソーム、ポリペックス、デンドリマー、無機ナノ粒子（例えば、ポリヌクレオチド被覆金、シリカ、酸化鉄、リン酸カルシウムなど）が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載される遺伝子療法ベクターは、ウイルスベクター、裸のポリヌクレオチド、およびポリヌクレオチド複合体の組み合わせを含む。

[0185] 一実施形態では、遺伝子療法ベクターは、ウイルスベクターであり、そのようなものとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、レンチウイルス、またはアデノ関連ウイルスが挙げられる。一実施形態では、遺伝子療法ベクターは、アデノ関連ウイルス（AAV）であり、そのようなものとしては、血清型AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、およびAAV11、またはそれらの工学的に操作されたもしくは天然の選択されたバリエーションが挙げられる。一実施形態では、ポリヌクレオチドはまた、アデノ関連ウイルス（AAV）核酸配列を含有する。一実施形態では、遺伝子療法ベクターは、二つ以上の血清型に由来する遺伝子因子を含有するキメラアデノ関連ウイルスである。例えば、AAV1由来のrep遺伝子とAAV2由来のcap遺伝子とを有するAAVベクター（AAV1/2またはAAV RC1/2とよぶ）が、本開示の治療用タンパク質のポリヌクレオチドを細胞または必要とする患者の細胞に送達するための遺伝子療法ベクターとして、使用されてもよい。一実施形態では、遺伝子療法ベクターは、AAV1/2、AAV1/3、AAV1/4、AAV1/5、AAV1/6、AAV1/7、AAV1/8、AAV1/9、AAV1/10、AAV1/11、AAV2/1、AAV2/3、AAV2/4、AAV2/5、AAV2/6、AAV2/7、AAV2/8、AAV2/9、AAV2/10、AAV2/11、AAV3/1、AAV3/2、AAV3/4、AAV3/5、AAV3/6、AAV3/7、AAV3/8、AAV3/9、AAV3/10、AAV3/10、AAV4/1、AAV4/2、AAV4/3、AAV4/5、AAV4/6、AAV4/7、AAV4/8、AAV4/9、AAV4/10、AAV4/11、AAV5/1、AAV5/2、AAV5/3、AAV5/4、AAV5/6、AAV5/7、AAV5/8、AAV5/9、AAV

5/10、AAV5/11、AAV6/1、AAV6/2、AAV6/3、AAV6/4、AAV6/5、AAV6/7、AAV6/8、AAV6/9、AAV6/10、AAV6/10、AAV7/1、AAV7/2、AAV7/3、AAV7/4、AAV7/5、AAV7/6、AAV7/8、AAV7/9、AAV7/10、AAV7/11、AAV8/1、AAV8/2、AAV8/3、AAV8/4、AAV8/5、AAV8/6、AAV8/7、AAV8/9、AAV8/10、AAV8/11、AAV9/1、AAV9/2、AAV9/3、AAV9/4、AAV9/5、AAV9/6、AAV9/7、AAV9/8、AAV9/10、AAV9/11、AAV10/1、AAV10/2、AAV10/3、AAV10/4、AAV10/5、AAV10/6、AAV10/7、AAV10/8、AAV10/9、AAV10/11、AAV11/1、AAV11/2、AAV11/3、AAV11/4、AAV11/5、AAV11/6、AAV11/7、AAV11/8、AAV11/9、AAV11/10、それらのキメラビリオンまたは誘導体である。Gao et al., “Novel adeno-associated viruses from rhesus monkeys as vectors for human gene therapy”, PNAS 99(18): 11854-11859, Sep. 3, 2002は、遺伝子療法ベクターとして有用なAAVベクターおよびキメラビリオン、ならびにそれらの構築および使用のために、参照により本明細書に組み込まれる。

[0186] 一部の実施形態では、遺伝子療法ベクターは、特定の細胞（例えば、網膜細胞）を標的とするためにシュードタイプ化されてきた（例えば、工学的に操作されてきた）ウイルスベクターである。ウイルスベクターを使用した標的遺伝子療法の進歩の多くは、ウイルスベクターの組換えによらない（遺伝子によらない）または組換えによる（遺伝子による）改変であり、その結果、ウイルスベクターの天然の向性のシュードタイプ化、拡張、および／または再標的化がもたらされるものとして、まとめられ得る。(Nicklin and Baker (2002) *Curr. Gene Ther.* 2:273-93; Verheiji and Rottier (2012) *Advances Virol* 2012:1-15に概説されている)。遺伝子によらないアプローチは、典型的には、野生型（非修飾型）ウイルス表面タンパク質と標的細胞との両方を認識するアダプターを利用する。可溶性シュード受容体（野生型ウイルスに対する）、ポリエチレングリコールなどのポリマー、および抗体またはその一部が、アダプターのウイルス結合ドメインとして使用されてきたが、一方で、天然ペプチドまたはビタミンリガンド、ならびに抗体およびその一部が、上記のアダプターの細胞結合ドメインに使用されてき

た。例えば、標的細胞へのウイルスベクターの再標的化は、ベクター:アダプター複合体を、標的細胞の表面に発現されたタンパク質、例えば細胞表面タンパク質に結合すると達成され得る。そのようなアプローチは、AAV (Bartlett et al. (1999) *Nat. Biotechnol.* 74: 2777-2785)、アデノウイルス (Hemminki et al. (2001) *Cancer Res.* 61: 6377-81; van Beusechem et al. (2003) *Gene Therapy* 10:1982-1991; Einfeld, et al. (2001) *J. Virol.* 75:11284-91; Glasgow et al. (2009) *PLoS One* 4:e8355)、ヘルペスウイルス (Nakano et al. (2005) *Mol. Ther.* 11:617-24)、およびパラミキソウイルス (Bian et al. (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:295-303; Bian et al. (2005) *Int. J. Oncol.* 29:1359-69)、コロナウイルス (Haijema et al. (2003) *J. Virol.* 77:4528-4538; Wurdinger et al. (2005) *Gene Therapy* 12:1394-1404) について使用されてきた。

[0187] 一般的なアプローチは、ウイルスキャプシドタンパク質の組換えによる遺伝子改変であり、ゆえにウイルスキャプシドの表面の組換えによる遺伝子改変である。間接的な組み換えアプローチでは、ウイルスキャプシドは、異種の「スキャフォールド」により修飾され、次いでアダプターに連結する。アダプターは、スキャフォールドおよび標的細胞に結合する。(Arnold et al. (2006) *Mol. Ther.* 5:125-132; Ponnazhagen et al. (2002) *J. Virol.* 76:12900-907; WO 97/05266も参照) スキャフォールド、例えば(1) 抗体アダプターのFcに結合するFc結合分子(例えばFc受容体、プロテインAなど)、(2) ビオチン化されたアダプターに結合する(ストレプト)アビジン、(3)(ストレプト)アビジンに融合されたアダプターに結合するビオチン、および(4)SpyTag化アダプターに結合するSpyCatcherなど、等尺のペプチド結合を形成するタンパク質:タンパク質結合対などが、Ad(Pereboeva et al. (2007) *Gene Therapy* 14: 627-637; Park et al. (2008) *Biochemical and Biophysical Research Communications* 366: 769-774; Henning et al. (2002) *Human Gene Therapy* 13:1427-1439; Banerjee

et al. (2011) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 21:4 985-4988)、 AAV (Gigout et al. (2005) *Molecular Therapy* 11:85 6-865; Stachler et al. (2008) *Molecular Therapy* 16:1467-1473)、 およびトガウイルス(Quetglas et al. (2010) *Virus Research* 153: 179-196; Ohno et al. (1997) *Nature Biotechnology* 15:763-767; Klimstra et al. (2005) *Virology* 338:9-21)に組み込まれている。

[0188] 直接的な組み換え型ターゲティングアプローチでは、ターゲティングリガンドは、ウイルスキャプシドの中に直接的に挿入されるかまたは結合される、すなわち、タンパク質ウイルスキャプシドが異種リガンドを発現するように改変される。リガンドは、標的細胞上で優先的にまたは独占的に発現される受容体またはマーカーを向け直す、例えば結合する。ポックスウイルス (Guse et al. (2011) *Expert Opinion on Biological Therapy* 11:59 5-608; Galmiche et al. (1997) *Journal of General Virology* 78 :3019-3027; Paul et al. (2007) *Viral Immunology* 20:664-671)、 パラミキソウイルス (Nakamura and Russell (2004) *Expert Opinion on Biological Therapy* 4:1685-1692; Hammond et al. (2001) *Journal of Virology* 75:2087-2096; Galanis (2010) *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 88:620-625; Blechacz and Russell (2008) *Current Gene Therapy* 8:162-175; Russell and Peng (2009) *Current Topics in Microbiology and Immunology* 330:213-241)、 およびヘルペスウイルス (Shah and Breakefield (2006) *Current Gene Therapy* 6:361-370; Campadelli-Fiume et al. (2011) *Reviews in Medical Virology* 21:213-226) で使用されている。

[0189] 一部の実施形態では、本明細書に記載される遺伝子療法ベクターは、裸のポリヌクレオチドを含む。例えば、一部の実施形態では、治療用ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、例えば眼球付近に、デポの形成のために直接的に器官内に、静脈内に、注射されることがある。裸のポリヌクレオチドの送達の増強のための周知の追加の方法としては、以下に限定されない

が、電気穿孔、超音波穿孔、ポリヌクレオチド被覆金粒子を射出するための遺伝子銃の使用、磁気粒子、および水力学的送達が挙げられる。

[0190] 一部の実施形態では、本明細書に記載される遺伝子療法ベクターは、ポリヌクレオチド複合体、例えば、以下に限定されないが、ナノ粒子（例えば、ポリヌクレオチド自己組織化ナノ粒子、ポリマー系自己組織化ナノ粒子、無機ナノ粒子、脂質ナノ粒子、半導体性／金属ナノ粒子）、ゲルおよびハイドロゲル、カチオンおよびアニオンを含むポリヌクレオチド複合体、マイクロ粒子、およびそれらの任意の組み合わせなどを含む。

[0191] 一部の実施形態では、本明細書に開示されるポリヌクレオチドは、自己組織化ナノ粒子として製剤化されうる。非限定的な例として、ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのための送達システムで使用されうるナノ粒子を製作するために使用されてもよい（例えば、参照によりその全体を本明細書に組み込まれる国際特許出願公開第2012125987号を参照）。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド自己組織化ナノ粒子は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドのコアおよびポリマーシェルを含みうる。ポリマーシェルは、本明細書に記載されるポリマーのいずれであってもよく、当該技術分野で既知である。追加的な実施形態では、ポリマーシェルは、コア内のポリヌクレオチドを保護するために使用されうる。

一部の実施形態では、これらの自己組織化ナノ粒子は、長いポリマーのポリヌクレオチドヘアピンで形成されたマイクロスポンジであることがあり、そのポリヌクレオチドヘアピンは、結晶質の「ひだのある」シートへと形成された後、マイクロスポンジへ自己組織化される。これらのマイクロスポンジは、高密度充填されたスポンジ様のマイクロ粒子であり、それらの粒子は、効率の良い担体として機能し、積荷を細胞に送達できることがある。マイクロスポンジは、直径が $1\mu\text{m}$ から 300nm でありうる。マイクロスポンジは、当該技術分野で公知の他の薬剤と複合体化されてさらに大きなマイクロスポンジを形成してもよい。非限定的な例として、マイクロスポンジは、外層を形成して細胞による取り込みを促進するための薬剤、例えばポリカチオン性ポリ

エチレンイメ (PEI) などと複合体化されることがある。この複合体は、高温 (150°C) で安定した状態を保つことができる250nm直径の粒子を形成することができる (Grabow and Jaegar, Nature Materials 2012, 11:269-269; 参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。さらに、これらのマイクロスポンジは、リボヌクレアーゼによる分解からの並外れた程度の保護を発揮できることがある。別の実施形態では、ポリマーベースの自己組織化ナノ粒子、例えば、以下に限定されないがマイクロスポンジなどは、完全にプログラム可能なナノ粒子であることがある。ナノ粒子の幾何学的形状、サイズおよび化学量論は、積荷を送達するための最適なナノ粒子、例えば、以下に限定されないがポリヌクレオチドなどを作り出すために、正確に制御されうる。

[0192] 一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、無機ナノ粒子 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第8,257,745号) に製剤化されうる。無機ナノ粒子は、水で膨潤可能な粘土性物質を含みうるが、これに限定されない。非限定的な例として、無機ナノ粒子は、単純なケイ酸塩から作製される合成スメクタイト粘土を含みうる (例えば、それぞれが参照によりその全体を本明細書に組み込まれる米国特許第5,585,108号および第8,257,745号を参照)。

[0193] 一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、半導性材料または金属材料を含む水分散性ナノ粒子 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20120228565号) で製剤化されてもよいし、磁気ナノ粒子 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20120265001号および第20120283503号) で形成されてもよい。水分散性ナノ粒子は、疎水性ナノ粒子であっても親水性ナノ粒子であってもよい。

[0194] 一部の実施形態では、本明細書に開示されるポリヌクレオチドは、被験者に注入された時にゲルを形成しうる、当技術分野で公知の任意のハイドロゲルに封入されうる。ハイドロゲルは、親水性のポリマー鎖のネットワークで

あり、水が分散媒体であるコロイドゲルとして見出されることがある。ハイドロゲルは、吸収性の高い（99%超の水を含有可能である）天然または合成のポリマーを含みうる。ハイドロゲルは、かなり多くの水分含量があるために、天然組織と非常に類似した柔軟性も有する。本明細書に記載のハイドロゲルは、生体適合性、生分解性、および／または多孔性の脂質ナノ粒子を封入するために使用されうる。

[0195] 非限定的な例として、ハイドロゲルは、アプタマー官能化ハイドロゲルであってもよい。アプタマー官能化ハイドロゲルは、ポリヌクレオチドハイブリダイゼーションを使用して一つまたは複数のポリヌクレオチドを放出するようにプログラムされていてもよい。(Battig et al., J. Am. Chem. Society, 2012 134:12410-12413; 参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、脂質ナノ粒子内に封入されてもよく、次いで、脂質ナノ粒子がハイドロゲル内に封入されてもよい。

[0196] 一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、フィブリンゲル、フィブリンハイドロゲル、またはフィブリン接着剤内に封入されてもよい。別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、フィブリンゲル、フィブリンハイドロゲル、またはフィブリン接着剤内に封入される前に、脂質ナノ粒子または急速排除性脂質ナノ粒子に製剤化されてもよい。さらに別の実施形態では、ポリヌクレオチドは、フィブリンゲル、ハイドロゲル、またはフィブリン接着剤に封入される前に、リポプレックスとして製剤化されてもよい。フィブリンゲル、ハイドロゲル、および接着剤は、二つの構成成分、すなわちフィブリノゲン溶液とカルシウムに富むトロンビン溶液とを含む（例えば、それぞれが参照によりその全体を本明細書に組み込まれる Spicer and Mikos, Journal of Controlled Release 2010, 148: 49-55; Kidd et al, Journal of Controlled Release 2012, 157:80-85を参照）。フィブリンゲル、ハイドロゲル、および／または接着剤の構成成分の濃度は、ゲル、ハイドロゲルおよび／または接着剤の特性、ネットワークのメッシュサイズ、およ

び／または分解特性を変化させるように変更することができ、例えば、以下に限定されないが、フィブリングル、ハイドロゲル、および／または接着剤の放出特性を変化させるなどができる。（例えば、それぞれが参照によりその全体を本明細書に組み込まれる、Spicer and Mikos, *Journal of Controlled Release* 2010, 148: 49-55; Kidd et al, *Journal of Controlled Release* 2012, 157:80-85; Catelas et al, *Tissue Engineering* 2008, 14:119-128を参照されたい）。この特徴は、本明細書に開示されたポリヌクレオチドを送達するために使用される場合に有利でありうる。（例えば、それぞれが参照によりその全体を本明細書に組み込まれる、Kidd et al, *Journal of Controlled Release* 2012, 157:80-85; Catelas et al, *Tissue Engineering* 2008, 14:119-128を参照されたい）。

[0197] 一部の実施形態では、本明細書に開示されるポリヌクレオチドは、カチオンまたはアニオンを含みうる。一実施形態では、製剤は、金属カチオン、例えば、以下に限定されないが、 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mg^{+} およびそれらの組み合わせなどを含む。非限定的な例として、製剤は、ポリマーと、金属カチオンと複合体化されたポリヌクレオチドとを含みうる（例えば、それぞれが参照によりその全体を本明細書に組み込まれる米国特許第6,265,389号および第6,555,525号を参照）。

[0198] 一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、ナノ粒子および／またはマイクロ粒子に製剤化しうる。これらのナノ粒子および／またはマイクロ粒子は、任意のサイズの形状および化学に成形されうる。一例として、ナノ粒子および／またはマイクロ粒子は、LIQUIDA TECHNOLOGIES, RTM (Morrisville, N.C.) によるPRINT (登録商標) 技術を使用して作製されうる（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願公開第2007024323号を参照）。

[0199] 一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、Keystone Nano (ステートカレッジ、ペンシルバニア州) によって、ナノジャケットおよびナノリポソームで製剤化されうる。ナノジャケットは、カルシウム、リン酸塩を含めた体

内で天然に見出される化合物か、または少量のケイ酸塩も含む化合物から作製される。ナノジャケットは、5から50nmのサイズに及ぶことがあり、以下に限定されないがポリヌクレオチド、主要構築物および／またはポリヌクレオチドなどの親水性化合物および疎水性化合物を送達するために使用されうる。ナノリポソームは、脂質から作製され、例えば、以下に限定されないが体内で天然に発生する脂質から作製される。ナノリポソームは、60~80nmのサイズに及ぶことがあり、親水性および疎水性の化合物、例えば、以下に限定されないがポリヌクレオチド、主要構築物および／またはポリヌクレオチドを送達するために使用されうる。一態様では、本明細書に開示されるポリヌクレオチドは、セラミドナノリポソームなどのナノリポソームで製剤化されているがこれに限定されない。

[0200] 一部の実施形態では、ポリヌクレオチド、例えばDNAは、治療用タンパク質をコードする核酸配列に動作可能に連結されたプロモーターも含有する。特定の実施形態では、プロモーターは、特定の組織における遺伝子発現を駆動する組織特異的プロモーターである。一実施形態では、組織特異的プロモーターは、セルピナ1および／またはTTRプロモーター由来の肝特異的なエンハンサー／プロモーターである。他の実施形態では、プロモーターはCMVプロモーターである。他の実施形態では、プロモーターはユビキチンCプロモーターである。

[0201] 一部の実施形態では、ポリヌクレオチドはまた、「遺伝子座ターゲティング核酸配列」を含む。遺伝子座を標的とする配列は、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドをレシピエント宿主細胞のゲノムへ組み込むことを可能にする。一部の実施形態では、遺伝子座ターゲティング配列は、相同組み換えを可能にするための隣接する相同アームを含む。一部の実施形態では、遺伝子座ターゲティング配列は、組み込みを推進するガイドRNA配列およびII型Cas酵素（すなわち、CRISPR-Cas9法）を含む。一部の実施形態では、遺伝子座ターゲティング配列は、組み込みを推進するためのガイドジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）認識配列を含む。一部の実施形態では、遺伝子座

ターゲティング配列は、組込みを推進するための転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) 認識配列を含む。さらに他の実施形態では、遺伝子座ターゲティング配列は、組込みを推進するためのBuD由来ヌクレアーゼによって使用される単一の残基対ヌクレオチドコードを含む。

[0202] また一実施形態において、本開示の組成物を含む細胞を利用した細胞療法としては、本開示の組成物を含む網膜細胞を移植する治療法が挙げられる。一実施形態において、本開示の組成物を含む細胞は、細胞の他に、さらなる薬剤とともに投与されてもよい。このようなさらなる薬剤としては、眼科治療において通常使用される薬剤（例えば、ステロイド剤、抗生物質、抗菌物質、NSAID）が使用され得る。このようなさらなる薬剤は、医薬として本開示の細胞医薬に含まれていてもよく、あるいは、別途投与される形態で提供されてもよい。別途提供または投与される形態の場合、キットや組合せ薬剤として提供される。キットや組合せ薬剤として使用される場合は、その使用方法を記した添付書類等が組み合わされてもよい。

[0203] 好ましい実施形態では、本開示は、上記のような疾患、障害または症状の発症前または発症直後、例えば、発症（例えば、自覚症状が現れる）から、1年以内、好ましくは、6カ月以内、3カ月以内、1カ月以内に被験体に投与されることが好ましいがこれらに限定されるものではない。

[0204] 1つの特定の実施形態では、本開示の組成物は、治療期間において1回投与される。実施例に記載されるとおり、本開示の組成物は1回投与することで、その効果を奏することが確認されており、患者に対するコンプライアンスもよいと考えられる。

[0205] 1つの特定の実施形態では、本開示の組成物において、ベクターの使用量は、 $0.1 \times 10^{11} \sim 10 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼の単位用量であり、例えば、下限は、 $0.01 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.02 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.03 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.04 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.05 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.06 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.07 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.08 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.09 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.1 \times 10^{11} \text{ v g}$ / 眼、 $0.2 \times$

10¹¹vg/眼、0.3×10¹¹vg/眼、0.4×10¹¹vg/眼、0.5×10¹¹vg/眼などであり得、上限は、2×10¹¹vg/眼、3×10¹¹vg/眼、4×10¹¹vg/眼、5×10¹¹vg/眼、6×10¹¹vg/眼、7×10¹¹vg/眼、8×10¹¹vg/眼、9×10¹¹vg/眼、10×10¹¹vg/眼、15×10¹¹vg/眼、20×10¹¹vg/眼、30×10¹¹vg/眼、40×10¹¹vg/眼、50×10¹¹vg/眼、などであり得る。

[0206] (組み合わせ)

本開示の一局面において、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制のための医薬、組成物、または化合物、ロドプシン輸送障害を改善するための医薬、組成物、または化合物、アポトーシスを抑制するための医薬、組成物、または化合物、オールトランスレチナル関連障害に関連する疾患、障害または症状の予防または進行抑制するための医薬、組成物、または化合物のうち、2つ以上を組み合わせる利用することができる。一実施形態において、上記の各用途を組み合わせる用いる場合、同じ有効成分を複合用途に用いることもでき、または異なる有効成分を組み合わせる用いることもできる。

[0207] (一般技術)

本明細書において用いられる分子生物学的手法、生化学的手法、微生物学的手法は、当該分野において周知であり慣用されるものであり、例えば、Current Protocols in Molecular Biology (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471142727>) およびMolecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition) (<http://www.molecularcloning.com>) などに記載されており、これらは本明細書において関連する部分（全部であり得る）が参考として援用される。

[0208] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なく

とも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「2つの値」の「範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。

[0209] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0210] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0211] 以下に実施例を記載する。必要な場合、以下の実施例で用いる動物の取り扱い、必要な場合、慶應義塾大学その他において規定される基準および他の関連する倫理基準やガイドラインを遵守し、ヘルシンキ宣言に基づいて行った。試薬類は具体的には実施例中に記載した製品を使用した。他メーカー（Sigma-Aldrich、和光純薬、ナカライ、R&D Systems、USCN Life Science INC等）の同等品でも代用可能である。またすべての動物実験は、慶應義塾大学医学部の施設内動物管理使用委員会によって承認されたプロトコルに従って行われた。

[0212] (実施例1：ベクター調製)

キメラタンパク（GR/BvRh）をコードするDNAは以下のように作製した。Gloeobacter violaceus Rhodopsin（GR）（配列番号14）の細胞質側の第2ループに相当するN末端より137-145番目のアミノ酸に相当する配列を、ウシロドプシン（BvRh）（配列番号12）の137-145番目のアミノ酸相当配列に置換し、また、GRの細胞質側の第3ループに相当するN末端より198-206番

目のアミノ酸に相当する配列を、ウシロドプシンの225-252番目のアミノ酸相当配列に置換し、さらにGRの132番目のアミノ酸であるグルタミン酸をグルタミンに置換したキメラタンパク質をコードするDNAをpCDNA3.1ベクターに挿入した。あるいは、配列番号23に記載の塩基配列を有する核酸を生成し、これをキメラタンパク質をコードするDNAとして、pCDNA3.1ベクターHindIII/XbaIサイトに挿入した。配列番号23に記載の塩基配列は、以下のようにして生成された：Gloobacter violaceus Rhodopsin (GR) (配列番号14)の細胞質側の第2ループに相当するN末端より137-145番目のアミノ酸に相当する配列を、ウシロドプシン (BvRh) (配列番号12)の第2ループに相当する配列番号18に示す塩基配列 (配列番号19に示すアミノ酸配列をコードする)に置換し、また、GRの細胞質側の第3ループに相当するN末端より198-206番目のアミノ酸に相当する配列を、ウシロドプシンの第3ループに相当する配列番号20に示す塩基配列 (配列番号22に示すアミノ酸配列をコードする)に置換して作製した。さらに、コードするアミノ酸を変更させずに、一部の塩基を変更することで、配列番号3に記載の塩基配列を作製した。具体的には、6、9~13、15、16、18~22、27~29、31~36、39、40、43、45、48、50、51、53~55、58、59、61、65~73、75~84、86、88、89、93、97、98、100、101、104、106~108、110、112、114、115、122、123、125、128、131、133、139、143、145、146、155、157、162、165、167、169~171、174、176、179、182、183、186~189、193~198、204、205、207、209、212、215、216、218~220、224、225、227、228、230、231、233~235、238、240、242、243、246、247、249、251、253~255、257~259、261~264、266~270、272、273、275、276

、279、281～287、289～291、296～299、302～305、307～316、318、319、321～330番目のアミノ酸をコードする核酸を、コードするアミノ酸を変えずに変異させることで作製した。変異体の作製はクイックチェンジ法により行った。なお、ウシロドプシンにおいて採用した配列部分は、ヒトロドプシンのアミノ酸配列と完全一致するため、ヒトロドプシンと称しても問題ない。

[0213] AAV2シャトルプラスミドに、EGFP、又はGR/BvRh遺伝子をサブクローニングし、ウイルス発現コンストラクトとして、AAV2-CAGGS-EGFP-WPRE-pA (EGFPの発現用のベクター)、及び、AAV2-CAGGS-GR/BvRh-WPRE-pA (キメラタンパク質発現用のベクター) を作製した。ウイルスベクターのパッケージングはHEK293細胞にベクタープラスミド、AAVベクタープラスミド、アデノウイルスヘルパープラスミドの3種類のプラスミドをトランスフェクションすることにより行い、ウイルスベクターの精製には塩化セシウム法を用いた。なお、ベクター中、「ITR」は、「Inverted Terminal Repeat」の略である。「CAGGS」は、CAGプロモーターの領域の配列である。「WPRE」は、「woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element」の略である。「pA」は、ペプチド・タグを意味する。「EGFP」は、「enhanced green fluorescent protein」の略である。このようにして得たコンストラクトを以下の実施例においてはGHCR (Gloeobacter-human rhodopsin Chimeras) と呼ぶ。

[0214] (実施例2：GHCRによる網膜からの光誘発活動の復元)

CAGGSプロモーター (CAGGS-GHCR ; 図1A) の制御下にあるGHCRコード配列を含むウイルスベクター (rAAV-DJおよびrAAV-2) を、10週目にrd1マウスの硝子体に注入した。より効率的で広範な遺伝子導入のためにAAV-DJベクターを採用し、AAV-2をす

で臨床的に適用されているベンチマークとして採用した。網膜は2~4ヶ月後に取得した。レポーター遺伝子（EGFP）の発現は、網膜全体および神経節細胞層（GCL）と内顆粒層（INL）の両方で現れた（図1B）。マウスの網膜で異所性に誘導されたGHCRの機能を評価するために、RGCの細胞外電位を記録できる多電極アレイ（MEA）試験をおこなった。光受容体の変性の結果として、治療なしの対照網膜は、MEAによって検出されたRGCからの応答を示さなかった（図1C）。対照的に、治療された網膜は明らかな光誘発応答を示し、光応答は最大 10^{14} photons/cm²/sの白色LED照射で得られた（図1D）。

[0215] （実施例3：波長感度評価）

次に、ヒト遺伝子治療用の安定したベクターを作製するために、GHCRのコドン最適化バージョン（coGHCR）を設計し、ER2小胞体輸送シグナルをC末端に融合して遺伝子発現レベルを高めた。その結果、コドン最適化前には観測されなかった 10^{13} photons/cm²/sまでの光応答を確認できた（図1E、F）。さらに、単位面積あたりの発火細胞数も大幅に増加した（図1G）。ロドプシンは、異種発現においてはGi/oクラスGタンパク質に対する選択性を示すため、Gi/o活性化をホモジニアス時間分解蛍光（HTRF）cAMPアッセイによって測定したところ、活性化が5倍増加していた（図1G）。波長特異的刺激により分光感度を測定した結果、最大感度は約500nmであり、600nm以上の刺激でも光応答が得られた（図1H）。

[0216] （実施例4：視覚誘発電位の評価）

網膜での受光が視覚野に伝達されるかどうかを調査するために、視覚野からの視覚誘発電位（VEP）を調べた（図2A）。これらの実験では、両眼をAAV-DJ-CAGGS-GHCR、AAV-DJ-CAGGS-coGHCRで処理したrd1マウスと、コントロールEGFPウイルス（AAV-DJ-CAGGS-EGFP）を用いた。有意なVEPは、コントロールとGHCR処理マウスのいずれも検出されなかった。対照的に、coGH

CR処理マウスではVEPが観察された(図2B)。3cds/m²の光刺激に応答して、coGHCRCR処理マウスのVEP振幅の平均は、コントロールマウスと同じレベル(17.9μV; n=6)のGHCRCR処理マウス(22.1μV; n=8)よりも有意に高かった(56.4μV; n=6)(図2C)。この結果から、後続の実験はcoGHCRCRを用いた。

[0217] (実施例5: 明暗認識機能の評価)

次に、明暗箱移動試験(LDT)を行って、変性網膜におけるcoGHCRCRの異所性発現が視覚的回復に従って行動の変化につながるかどうかを調査した(図3A)。げっ歯類は夜行性であり、明るい環境では不安を感じるため、視覚機能に従い暗い場所にとどまる傾向があるが、盲目の動物は明るい場所と暗い場所でほぼ半分の時間を過ごした。coGHCRCR処理マウスは、未処理のrd1変異マウスと比較して、明るい場所で過ごした時間を大幅に短縮し(図3B)、行動における視覚的な回復が確認されたことを示した。さらに、効果の違いを比較するために、rd1マウスに、キメラロドプシン(AAV-6-CAGGS-coGHCRCR)、微生物ロドプシン(AAV-6-CAGGS-ChrimsonR26)、動物ロドプシン(AAV-6-CAGGS-ヒトロドプシン)、およびコントロールEGFPウイルス(AAV-6-CAGGS-EGFP)を処理した。照度3,000ルクスにおいて、コントロールマウス(0.50; n=8)と比較して、明るい場所で過ごした時間の有意な変化が、coGHCRCR処理マウス(0.32; n=6)で観察された(図3C)。同様の傾向が、ChrimsonR処理マウスで観察された(0.36; n=6)。一方で、ヒトロドプシン処理マウスでは明らかな変化は観察されなかった(0.48; n=6)。逆に、10ルクスの照明で実験を行った場合、ヒトロドプシン処理マウスは、過ごした時間に有意な変化(0.40; n=6)を示したが、ChrimsonR処理マウスは、明らかな変化を示さなかった(0.55; n=6)(図3D)。GHCRCR処理マウスは、10ルクスの照明でも有意な変化を示した(0.40; n=6)。

[0218] (実施例6：物体認識機能の評価)

L D Tは明暗の識別のみを測定するため、視覚認識テスト(V R T)を行い、キメラロドプシが物体認識機能を改善するかどうかを評価した。マウスは認知機能に視覚を用いており、格闘ビデオに惹きつけられることが知られている。格闘ビデオを表示するタブレットを用いて場所選択装置でマウスを検査した(図3 E)。15分間でコントロール領域(同じ照度の空のケージ)上にいた時間に対する格闘ビデオを流す領域上にいた時間の割合を測定した。その結果、格闘ビデオを流す領域にいた時間は、コントロール(処理なし r d 1)マウス(0.50、n=30)と比べて、c o G H C R処理(A A V - D J - C A G G S - c o G H C R)マウス(0.55、n=33)で顕著に増加していた。一方、A A V 2処理(A A V - 2 - C A G G S - c o G H C R)マウス(0.48、n=30)または微生物ロドプシン処理(A A V - D J - C A G G S - C 1 V 1)マウス(0.49、n=20)では、顕著な変化は観察されなかった(図3 F)。

[0219] (実施例7：網膜変性に対するG H C Rの保護効果)

P 2 3 Hマウスと呼ばれるP 2 3 H R H O変異を有する網膜変性のモデルマウスを用いた。網膜変性がr d 1マウスよりもゆっくり進行するため、保護効果の評価のためにP 2 3 Hマウスを用いた。A A V D J - C A G G S - c o G H C Rとコントロール(A A V D J - C A G G S - E G F P)を生後(P N D)0~1日のマウスの外側網膜を標的として網膜下送達し、形態学および電気生理学的に保護効果を定量化した。

[0220] A A V - D Jベクターの網膜下注射により、マウスの外側網膜に遺伝子が効率的に誘導された(図4 A)。光干渉断層法(O C T)により、c o G H C R処理マウスの外側網膜の厚さ(O R T；外顆粒層(O N L)から桿体外節(R O S)までの厚さ)(50.0 μ m；n=13)が、P N D 30のコントロールマウスのもの(42.7 μ m；n=10)よりもかなり厚いことがわかった(図4 B、C)。その後のフォローアップ試験においても、c o G H C R処理マウスのO R Tは、P N D 50まで有意に厚かった。

[0221] 網膜電図（ERG）測定の結果、c o G H C Rマウスは、P N D 3 0で、桿体、混合、および錐体反応（それぞれ1 4 1. 2 μ V、2 7 1. 4 μ V、および1 5 9. 0 μ V；n = 9）のすべてで、コントロールマウス（それぞれ7 0. 4 μ V、1 5 8. 7 μ V、および9 9. 1 μ V；n = 1 4）よりも大きい振幅を示した（図4 D、E）。時間経過に伴う変化を観察した結果、コントロールマウスのすべての振幅は徐々に減少したが、c o G H C R処理マウスのすべての振幅はP N D 4 2まで増加し続けた。その後、c o G H C R処理マウスの振幅は徐々に減少し、P N D 6 6までコントロールマウスの振幅よりも有意に高かった。

[0222] （実施例8：アポトーシスの検出）

また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼd U T Pニックエンドラベリング（T U N E L）をおこなった。c o G H C R処理マウスの網膜のT U N E L陽性細胞の数（2 8 9. 7細胞；n = 3）は、P N D 3 1でコントロールマウス（6 7. 3細胞；n = 3）に比べて有意に少なかった（図5 A、B、C）。

[0223] （実施例9：ERストレスの評価）

また、P N D 3 1のマウスの横断面の透過型電子顕微鏡（T E M）画像を取得した。O C Tの結果と同じく、c o G H C R処理マウスのO N L（図5 D）とR O S（図5 E）は、コントロールのものとは比べて保持されており、桿体外節構造はあまり乱れていなかった（図5 F）。さらに、c o G H C R処理マウスでは、ERストレスを示す小胞体（E R）の膨張が減少した（図5 G）。

[0224] ERストレスをさらに評価するために、ウエスタンブロッティングを行った。ERストレスマーカであるA T F 4は有意な減少を示し、B i P、P E R K、A T F 6、およびp I R E 1もP N D 1 4で減少傾向を示した。

[0225] （実施例10：他のオプシン類での評価1 網膜変性に対する保護効果）

他のオプシン類による網膜変性に対する保護効果を確認するため、実施例7と同様に、P 2 3 Hマウスを用いて、A A V D J - C A G G S - G R s

m/m1AChR-3rd-Venus (Gloeobacter rhodopsinとムスカリン受容体とのキメラロドプシン、後ろに蛍光タンパク質Venusをコードする遺伝子がついている)、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus (Gloeobacter rhodopsinとアデノシン受容体とのキメラロドプシン)、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double (Guillardia thetaのanion-conducting channel rhodopsins (別の微生物型ロドプシン) とウシ (ヒト) ロドプシンのキメラ、前方に蛍光タンパク質EGFP)、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT (微生物型ロドプシンと蛍光タンパク質tdT) と、コントロール (AAV DJ-CAGGS-EGFP) を生後 (PND) 0~1日のマウスの外側網膜を標的として網膜下送達し、形態学および電気生理学的に保護効果を定量化する。

[0226] AAV-DJベクターの網膜下注射により、マウスの外側網膜に遺伝子が効率的に誘導されることを確認し、光干渉断層法 (OCT) により、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスの外側網膜の厚さ (ORT; 外顆粒層 (ONL) から桿体外節 (ROS) までの厚さ) が、PND30のコントロールマウスのものよりも厚いことを確認した。

[0227] 各ベクター投与後PND30での外側網膜の厚さを図6に示す (各n=6)。その結果、コントロールとしてAAV DJ-CAGGS-EGFP注射マウス ($52.4 \pm 2.42 \mu\text{m}$) に対して、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス ($58.2 \pm 1.35 \mu\text{m}$)、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウス ($58.4 \pm 1.47 \mu\text{m}$)、AAV DJ-CAGGS-GRsm

／A1R-3rd-Venus注射マウス ($54.8 \pm 0.58 \mu\text{m}$)、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm／BvRh-double注射マウス ($57.8 \pm 1.36 \mu\text{m}$) すべてで外側網膜の厚さが上回った。 $*p < 0.05$ 、一元配置分散分析およびTukeyの多重比較検定。

[0228] 網膜電図 (ERG) 測定を行いAAV DJ-CAGGS-GRsm／m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm／A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm／BvRh-double注射マウス、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスについて、PND30で、桿体、混合、および錐体反応のすべてで、コントロールマウスよりも大きい振幅を示すことを確認した。

[0229] 各ベクター投与後PND30での網膜電図の振幅を図7～9に示す (各 $n = 6$)。その結果、コントロールとしてAAV DJ-CAGGS-EGFP注射マウス (桿体応答 $161.5 \pm 19.7 \mu\text{V}$, 混合応答 $382.5 \pm 74.4 \mu\text{V}$, 錐体応答 $183.8 \pm 33.9 \mu\text{V}$) に対して、AAV DJ-CAGGS-GRsm／m1AChR-3rd-Venus注射マウス (桿体応答 $162.6 \pm 25.9 \mu\text{V}$, 混合応答 $442.8 \pm 16.8 \mu\text{V}$, 錐体応答 $197.1 \pm 28.6 \mu\text{V}$)、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウス (桿体応答 $147.2 \pm 49.9 \mu\text{V}$, 混合応答 $596.8 \pm 8.9 \mu\text{V}$, 錐体応答 $308.1 \pm 33.0 \mu\text{V}$)、AAV DJ-CAGGS-GRsm／A1R-3rd-Venus注射マウス (桿体応答 $176.0 \pm 24.8 \mu\text{V}$, 混合応答 $420.7 \pm 22.3 \mu\text{V}$, 錐体応答 $204.0 \pm 29.8 \mu\text{V}$)、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm／BvRh-double注射マウス (桿体応答 $223.0 \pm 25.7 \mu\text{V}$, 混合応答 $518.5 \pm 18.4 \mu\text{V}$, 錐体応答 $249.2 \pm 16.4 \mu\text{V}$) 多くでコントロールの応答を上回った。 $*p < 0.05$ 、一元配置分散分析およびTukeyの多重

比較検定。

[0230] また時間経過に伴う変化を観察して、コントロールマウスのすべての振幅が徐々に減少する一方で、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスのすべての振幅はPND42程度まで増加し続けることを確認する。その後、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスの振幅は徐々に減少し、PND66程度までコントロールマウスの振幅よりも有意に高いことを確認する。

[0231] (実施例11：他のオプシン類での評価2 アポトーシスの検出)

また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング(TUNEL)をおこなう。AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスの網膜のTUNEL陽性細胞の数は、PND31程度でコントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0232] (実施例12：他のオプシン類での評価3 ERストレスの評価)

また、PND31程度のマウスの網膜切片の透過型電子顕微鏡(TEM)画像を取得する。OCTの結果と同じく、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射

マウス、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスのONLとROSは、コントロールのものとは比べて保持されており、桿体外節構造はあまり乱れていないことを確認する。さらに、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-GRsm/A1R-3rd-Venus注射マウス、AAV DJ-CAGGS-EGFP-GtACR2sm/BvRh-double注射マウス、AAV 6-CAGGS-ChrimsonR-tdT注射マウスでは、ERストレスを示す小胞体（ER）の膨張が減少することを確認する。

[0233] ERストレスをさらに評価するために、ウエスタンブロッティングを行う。ERストレスマーカーであるATF4が有意な減少を示し、BiP、PERK、ATF6、およびpIRE1もPND30で減少傾向を示すことを確認した。

[0234] 各ベクター投与後PND30でのウエスタンブロッティングの結果を図10に示す（各n=3）。その結果、AAV DJ-CAGGS-GRsm/m1AChR-3rd-Venus投与マウスではすべてのマーカーで減少傾向が確認されたが、その他の投与マウスでは一貫した結果が確認できなかった。

[0235] （実施例13：網膜色素変性症以外の疾患での予防効果）

Streptozotocinを野生型マウスに投与することにより糖尿病モデルマウス、加齢黄斑変性のモデルとして知られる野生型マウスの網膜にレーザーを照射することにより病的血管新生を誘導して作製するレーザー誘発CNVモデルマウス、別の加齢黄斑変性モデルとして知られる野生型マウスに強い光照射を行うことで変性を誘導する光障害モデルマウス、野生型マウスの目を遮蔽もしくは強い凹レンズを装着することで誘導する近視モデルマウスNMDA(N-methyl-D-aspartate)投与緑内障モデルマウスを実験に用いる。AAV DJ-CAGGS-coGHCRとコントロール（AAV DJ-CAGGS-EGFP）を硝子体内注射もしくは網膜下注射により網膜に遺伝子導入し、

保護効果を定量化する。

- [0236] AAV-DJベクターの硝子体内または網膜下注射により、マウスの外側網膜に遺伝子が効率的に誘導されることを確認し、光干渉断層法（OCT）により、AAV-DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスの網膜厚がコントロールに比べ厚いことを確認する。
- [0237] 網膜電図（ERG）測定を行いAAV-DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスは、桿体、混合、および錐体反応のすべてで、コントロールマウスよりも大きい振幅を示すことを確認する。
- [0238] また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング（TUNEL）をおこなう。AAV-DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスの網膜のTUNEL陽性細胞の数は、コントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。
- [0239] また、マウスの網膜切片の透過型電子顕微鏡（TEM）画像を取得する。OCTの結果と同じく、AAV-DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスのONLとROSは、コントロールのものに比べて保持されており、桿体外節構造はあまり乱れていないことを確認する。さらに、AAV-DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスでは、ERストレスを示す小胞体（ER）の膨張が減少することを確認する。
- [0240] ERストレスをさらに評価するために、ウエスタンブロッティングを行った。ERストレスマーカーであるATF4が有意な減少を示し、BiP、PERK、ATF6、およびpIRE1もPND14程度で減少傾向を示すことを確認した。
- [0241] GHCRを網膜に遺伝子導入し、緑内障及び糖尿病誘発モデルマウス網膜でのウエスタンブロッティングの結果を図11に示す（各n=3）。その結果、緑内障及び糖尿病誘発モデルにおいて、ATF4の減少が認められた。また糖尿病誘発モデルにおいてXBP1、pIRE1の減少が認められた。
- [0242] 野生型マウスの坐骨神経を結紮手術することで、坐骨神経ニューロパチー

モデルマウスを作製し実験に用いる。AAV DJ-CAGGS-coGHCRとコントロール（AAV DJ-CAGGS-EGFP）を坐骨神経に遺伝子導入し、保護効果を定量化する。

[0243] また、坐骨神経のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング（TUNEL）をおこなう。AAV DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスの坐骨神経のTUNEL陽性細胞の数は、コントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0244] また、マウスの坐骨神経切片の透過型電子顕微鏡（TEM）画像を取得する。AAV DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスでは、ERストレスを示す小胞体（ER）の膨張が減少することを確認する。

[0245] ERストレスをさらに評価するために、ウエスタンブロッティングを行う。ERストレスマーカーであるATF4が有意な減少を示し、BiP、PERK、ATF6、およびpIRE1が減少を示すことを確認する。

[0246] （実施例14：網膜厚の廃用性萎縮の進行抑制効果）

rd1マウスに対しAAV DJ-CAGGS-coGHCRとコントロール（AAV DJ-CAGGS-EGFP）を硝子体内注射もしくは網膜下注射により網膜に遺伝子導入し、保護効果を定量化する。

[0247] AAV-DJベクターの硝子体内または網膜下注射により、マウスの外側網膜に遺伝子が効率的に誘導されることを確認し、光干渉断層法（OCT）または切片の光学顕微鏡による観察により、AAV DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスの網膜厚（網膜内層厚）がコントロールに比べて厚いことを確認する。

[0248] また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング（TUNEL）をおこなう。AAV DJ-CAGGS-coGHCR注射マウスの網膜のTUNEL陽性細胞の数は、コントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0249] (実施例15：光吸収物質での評価1 網膜変性に対する保護効果)

光吸収物質の光受容を確認するため、カーボンブラック(炭素微粒子)、メラニン、カロテノイド、ポリフェノール、レチノイド、光活性化アデニル酸シクラーゼ、Acrylamide-azobenzene-quaternaryammoniumやdiethylammonium substituted for the acrylamideなどのアゾベンゼン化合物、ジアリールエテンを用いて以下の実験を行う。

[0250] 本実施例では、光吸収物質による網膜変性に対する保護効果を確認するため、実施例7と同様に、P23Hマウスを用いて、カーボンブラック(炭素微粒子)、メラニン、カロテノイド、ポリフェノール、レチノイド、アゾベンゼン化合物、ジアリールエテンを含む溶液、コントロールとして生理食塩水を生後2週以降のマウスに対して硝子体内投与し、形態学および電気生理学的に保護効果を定量化する。

[0251] 光干渉断層法(OCT)により、カーボンブラック(炭素微粒子)投与マウス、メラニン投与マウス、カロテノイド投与マウス、ポリフェノール投与マウス、レチノイド投与マウスの外側網膜の厚さ(ORT;外顆粒層(ONL)から桿体外節(ROS)までの厚さ)が、PND30またはPND50のコントロールマウスのものよりも厚いことを確認する。

[0252] 網膜電図(ERG)測定を行いカーボンブラック(炭素微粒子)投与マウス、メラニン投与マウス、カロテノイド投与マウス、ポリフェノール投与マウス、レチノイド投与マウスについて、PND30で、桿体、混合、および錐体反応のすべてで、コントロールマウスよりも大きい振幅を示すことを確認する。その後、カーボンブラック(炭素微粒子)投与マウス、メラニン投与マウス、カロテノイド投与マウス、ポリフェノール投与マウス、レチノイド投与マウス、アゾベンゼン化合物投与マウス、ジアリールエテン投与マウスの振幅は徐々に減少し、PND66程度までコントロールマウスの振幅よりも有意に高いことを確認する。

[0253] (実施例16：他のオプシン類での評価2 アポトーシスの検出)

また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレ

オチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング (TUNEL) をおこなう。カーボンブラック(炭素微粒子)投与マウス、メラニン投与マウス、カロテノイド投与マウス、ポリフェノール投与マウス、レチノイド投与マウス、アゾベンゼン化合物投与マウス、ジアリールエテン投与マウスの網膜のTUNEL陽性細胞の数は、PND31程度でコントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0254] (実施例17:他のオプシン類での評価3 ERストレスの評価)

また、PND31程度のマウスの網膜切片の透過型電子顕微鏡 (TEM) 画像を取得する。OCTの結果と同じく、カーボンブラック(炭素微粒子)投与マウス、メラニン投与マウス、カロテノイド投与マウス、ポリフェノール投与マウス、レチノイド投与マウスのONLとROSは、コントロールのものに比べて保持されており、桿体外節構造はあまり乱れていないことを確認する。さらに、カーボンブラック(炭素微粒子)投与マウス、メラニン投与マウス、カロテノイド投与マウス、ポリフェノール投与マウス、レチノイド投与マウス、アゾベンゼン化合物投与マウス、ジアリールエテン投与マウスでは、ERストレスを示す小胞体 (ER) の膨張が減少することを確認する。

[0255] ERストレスをさらに評価するために、ウエスタンブロッティングを行う。ERストレスマーカーであるATF4が有意な減少を示し、BiP、PERK、ATF6、およびpIRE1もPND14程度で減少傾向を示すことを確認する。

[0256] 光吸収物質による網膜変性に対する保護効果を確認するため、実施例7と同様に、P23Hマウスを用いて、AAV-DJ-CAGGS-光活性化アデニル酸シクラーゼと、コントロール (AAV-DJ-CAGGS-EGFP) を生後 (PND) 0~1日のマウスの外側網膜を標的として網膜下送達し、形態学および電気生理学的に保護効果を定量化する。

[0257] AAV-DJベクターの網膜下注射により、マウスの外側網膜に遺伝子が効率的に誘導されることを確認し、光干渉断層法 (OCT) により、AAV-DJ-CAGGS-光活性化アデニル酸シクラーゼ注射マウスの外側網膜

の厚さ（O R T ; 外顆粒層（O N L）から桿体外節（R O S）までの厚さ）が、P N D 3 0またはP N D 5 0のコントロールマウスのもよりも厚いことを確認する。

[0258] 網膜電図（E R G）測定を行いA A V D J - C A G G S - 光活性化アデニル酸シクラーゼ注射マウスについて、P N D 3 0で、桿体、混合、および錐体反応のすべてで、コントロールマウスよりも大きい振幅を示すことを確認する。

[0259] （実施例 1 8 : 他のオプシン類での評価 2 アポトーシスの検出）

また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ d U T P ニックエンドラベリング（T U N E L）をおこなう。A A V D J - C A G G S - 光活性化アデニル酸シクラーゼ注射マウスの網膜のT U N E L 陽性細胞の数は、P N D 3 1 程度でコントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0260] （実施例 1 9 : 他のオプシン類での評価 3 E R ストレスの評価）

また、P N D 3 1 程度のマウスの網膜切片の透過型電子顕微鏡（T E M）画像を取得する。O C T の結果と同じく、A A V D J - C A G G S - 光活性化アデニル酸シクラーゼ注射マウスのO N L とR O S は、コントロールのものに比べて保持されており、桿体外節構造はあまり乱れていないことを確認する。さらに、A A V D J - C A G G S - 光活性化アデニル酸シクラーゼ注射マウス、A A V D J - C A G G S - アゾベンゼン化合物注射マウス、A A V D J - C A G G S - ジアリールエテン注射マウスでは、E R ストレスを示す小胞体（E R）の膨張が減少することを確認する。

[0261] E R ストレスをさらに評価するために、ウエスタンブロッティングを行う。E R ストレスマーカーであるA T F 4 が有意な減少を示し、B i P、P E R K、A T F 6、およびp I R E 1 もP N D 1 4 程度で減少傾向を示すことを確認する。

[0262] 神経活動付与活性を確認するため、光活性化アデニル酸シクラーゼ、Acryl amide-azobenzene-quaternary ammoniumやdiethylammoniumsubstituted fo

r the acrylamideなどのアゾベンゼン誘導体、ジアリールエテンなど、デバイスとしてはArgusIIに代表される人工網膜などを用いて以下の実験を行う。

[0263] (実施例20：網膜厚の廃用性萎縮の進行抑制効果)

r d 1 マウスに対し、AAV DJ-CAGGS-光活性化アデニル酸シクラーゼとコントロール(AAV DJ-CAGGS-EGFP)を硝子体内注射もしくは網膜下注射により網膜に遺伝子導入し、保護効果を定量化する。

[0264] AAV-DJベクターの硝子体内または網膜下注射により、マウスの外側網膜に遺伝子が効率的に誘導されることを確認し、光干渉断層法(OCT)または切片の光学顕微鏡による観察により、AAV DJ-CAGGS-光活性化アデニル酸シクラーゼ注射マウスの網膜厚(網膜内層厚)がコントロールに比べて厚いことを確認する。

[0265] また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング(TUNEL)をおこなう。AAV DJ-CAGGS-光活性化アデニル酸シクラーゼ注射マウスの網膜のTUNEL陽性細胞の数は、コントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0266] (実施例21：網膜厚の廃用性萎縮の進行抑制効果)

r d 1 マウスに対し、アゾベンゼン誘導体、ジアリールエテンを硝子体内注射により網膜送達し、保護効果を定量化する。

[0267] 光干渉断層法(OCT)または切片の光学顕微鏡による観察により、アゾベンゼン誘導体、ジアリールエテン注射マウスの網膜厚(網膜内層厚)がコントロールに比べて厚いことを確認する。

[0268] また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング(TUNEL)をおこなう。アゾベンゼン誘導体、ジアリールエテン注射マウスの網膜のTUNEL陽性細胞の数は、コントロールマウスに比べて有意に少ないこと

を確認する。

[0269] (実施例 2 2 : 網膜厚の廃用性萎縮の進行抑制効果)

r d 1 マウスに対し、人工網膜埋入手術を実施し、光刺激を与える群と与えないコントロール群で、保護効果を定量化する。

[0270] 光干渉断層法 (OCT) または切片の光学顕微鏡による観察により、人工網膜光刺激群の網膜厚 (網膜内層厚) がコントロールに比べて厚いことを確認する。

[0271] また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ d U T P ニックエンドラベリング (TUNEL) をおこなう。人工網膜光刺激群の網膜の TUNEL 陽性細胞の数は、コントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0272] (実施例 2 3 : 網膜厚の廃用性萎縮の進行抑制効果)

r d 1 マウスに対し、視細胞移植手術を実施し、光刺激を与える群と与えないコントロール群で、保護効果を定量化する。

[0273] 光干渉断層法 (OCT) または切片の光学顕微鏡による観察により、人工網膜光刺激群の網膜厚 (網膜内層厚) がコントロールに比べて厚いことを確認する。

[0274] また、網膜のアポトーシスを検出するために、ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ d U T P ニックエンドラベリング (TUNEL) をおこなう。人工網膜光刺激群の網膜の TUNEL 陽性細胞の数は、コントロールマウスに比べて有意に少ないことを確認する。

[0275] (注記)

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。本願は、日本国特許庁に 2020 年 9 月 17 日に出願された特願 2020-

156757に対して優先権主張をするものであり、その内容はその全体があたかも本願の内容を構成するのと同様に参考として援用される。

産業上の利用可能性

[0276] 小胞体ストレスまたはオールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物、並びに網膜厚を保護するための組成物が提供された。このような技術に基づく産業（製薬等）において利用可能な技術が提供される。

配列表フリーテキスト

[0277] 配列番号1：キメラロドプシン（GR/BvRh）および小胞体輸出シグナルからなる核酸配列の一例

配列番号2：キメラロドプシン（GR/BvRh）および小胞体輸出シグナルからなるアミノ酸配列の一例

配列番号3：キメラロドプシン（GR/BvRh）、小胞体輸出シグナルおよびFLAGタグからなる核酸配列の一例

配列番号4：キメラロドプシン（GR/BvRh）、小胞体輸出シグナルおよびFLAGタグからなるアミノ酸配列の一例

配列番号5：キメラロドプシン（GR/BvRh）のアミノ酸配列の一例

配列番号6：キメラロドプシン（GtACR2/BvRh）の核酸配列の一例

配列番号7：キメラロドプシン（GtACR2/BvRh）の核酸配列の一例

配列番号8：キメラロドプシン（GtACR2/BvRh）のアミノ酸配列の一例

配列番号9：ヒトロドプシン（huRh）の核酸配列

配列番号10：ヒトロドプシン（huRh）のアミノ酸配列

配列番号11：ウシロドプシン（BvRh）の核酸配列

配列番号12：ウシロドプシン（BvRh）のアミノ酸配列

配列番号13：Gloeobacter violaceus Rhodo

psin (GR) の核酸配列

配列番号14 : *Gloeobacter violaceus* Rhodopsin (GR) のアミノ酸配列

psin (GR) のアミノ酸配列

配列番号15 : *Guillardia theta* anion channel rhodopsin2 (GtACR2) の核酸配列

配列番号16 : *Guillardia theta* anion channel rhodopsin2 (GtACR2) のアミノ酸配列

配列番号17 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループの核酸配列の一例

配列番号18 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループの核酸配列の一例

配列番号19 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループのアミノ酸配列の一例 (配列番号18に対応)

配列番号20 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第3ループの核酸配列の一例

配列番号21 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第3ループの核酸配列の一例

配列番号22 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第3ループのアミノ酸配列の一例

配列番号23 : キメラロドプシン (GR/BvRh) の核酸配列の例 (配列番号8に対応する)。開始コドンは、ヌクレオチド43-45に相当し、終止コドンはヌクレオチド994-996に相当する。

配列番号24 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループの核酸配列の一例

配列番号25 : Gタンパク質共役型受容体ロドプシンの細胞質側の第2ループのアミノ酸配列の一例 (配列番号24に対応)

請求の範囲

- [請求項1] レチナール調節剤を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項2] 光吸収物質を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項3] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項4] 光吸収物質を含む、小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物。
- [請求項5] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、小胞体ストレスを低減または消失させるための組成物。
- [請求項6] オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項7] レチナール調節剤を含む、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物。
- [請求項8] 光吸収物質を含む、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物。
- [請求項9] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、ロドプシン輸送障害を改善するための組成物。
- [請求項10] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項11] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項12] 前記小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状が、小胞輸送

障害、糖尿病、糖尿病網膜症、近視、黄斑変性（例えば、加齢黄斑変性）、緑内障、白内障、ウイルス感染症、角膜ジストロフィ、網膜芽細胞種、アルツハイマー病、パーキンソン病、生活習慣病を含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項13] 前記組成物が、網膜における、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、小胞体ストレスを低減または消失させるため、またはロドプシン輸送障害を改善するためのものであることを特徴とする、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項14] 前記組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項15] 前記組成物が、治療期間において 1 回投与されることを特徴とする、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項16] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項17] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項18] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の組成物。

- [請求項19] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項20] 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア（藍色細菌）由来である、請求項17～19のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項21] 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、請求項18または19に記載の組成物。
- [請求項22] レチナール調節剤を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項23] 光吸収物質を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項24] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項25] 光吸収物質を含む、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための組成物。
- [請求項26] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるための組成物。
- [請求項27] オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するための組成物。
- [請求項28] レチナール調節剤を含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。
- [請求項29] 光吸収物質を含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。

- [請求項30] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。
- [請求項31] オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、細胞死またはアポトーシスを阻害するための組成物。
- [請求項32] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、請求項22～31のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項33] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、請求項22～32のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項34] 前記オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状が、細胞死またはアポトーシスを含む、請求項22～24、または27のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項35] 前記組成物が、網膜における、オールトランスレチナールに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するため、オールトランスレチナールの毒性を低減または消失させるため、または細胞死またはアポトーシスを阻害するためのものであることを特徴とする、請求項22～34のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項36] 前記組成物が、前記疾患、障害または症状の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、請求項22～35のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項37] 前記組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、請求項22～36のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項38] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、請求項22～37

のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項39] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、請求項22～38のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項40] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、請求項22～39のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項41] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、請求項22～40のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項42] 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア（藍色細菌）由来である、請求項39～41のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項43] 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、請求項40または41に記載の組成物。

[請求項44] レチナール調節剤を含む、網膜厚を保護するための組成物。

[請求項45] 光吸収物質を含む、網膜厚を保護するための組成物。

[請求項46] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、網膜厚を保護するための組成物。

[請求項47] レチナール調節剤を含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物。

[請求項48] 光吸収物質を含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための

組成物。

- [請求項49] 神経活動シグナル付与剤またはデバイスを含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物。
- [請求項50] オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、網膜厚を保護するための組成物。
- [請求項51] オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子を含む、網膜厚の萎縮または萎縮進行を抑制するための組成物。
- [請求項52] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナールのシス／トランス比率を調節するものである、請求項44～52のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項53] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体は、対象となる生物体内におけるレチナール濃度を調節するものである、請求項44～53のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項54] 前記網膜厚の保護、または前記網膜厚の萎縮または萎縮進行の抑制が、網膜内層厚の保護、または網膜内層厚の萎縮または萎縮進行の抑制、を含む、請求項44～53のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項55] 前記組成物が、網膜厚萎縮の発症前または発症後に被験体に投与されることを特徴とする、請求項44～54のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項56] 前記組成物が、治療期間において1回投与されることを特徴とする、請求項44～55のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項57] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、光受容でレチナールを放さないロドプシンである、請求項44～56のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項58] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付

与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンである、請求項44～57のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項59] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンである、請求項44～58のいずれか一項に記載の組成物。

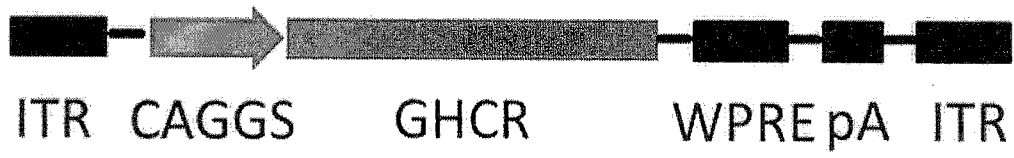
[請求項60] 前記レチナール調節剤、前記光吸収物質、前記神経活動シグナル付与剤またはデバイス、または前記オプシン類もしくはその誘導体が、イオン輸送型受容体ロドプシンと、Gタンパク質共役型受容体ロドプシンとのキメラタンパク質、脊椎動物非視覚オプシン、無脊椎動物オプシン、または微生物型オプシンをコードする核酸を含む、請求項44～59のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項61] 前記イオン輸送型受容体ロドプシンが、シアノバクテリア（藍色細菌）由来である、請求項58～60のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項62] 前記Gタンパク質共役型受容体ロドプシンが、哺乳動物由来である、請求項59または60に記載の組成物。

[図1]

A

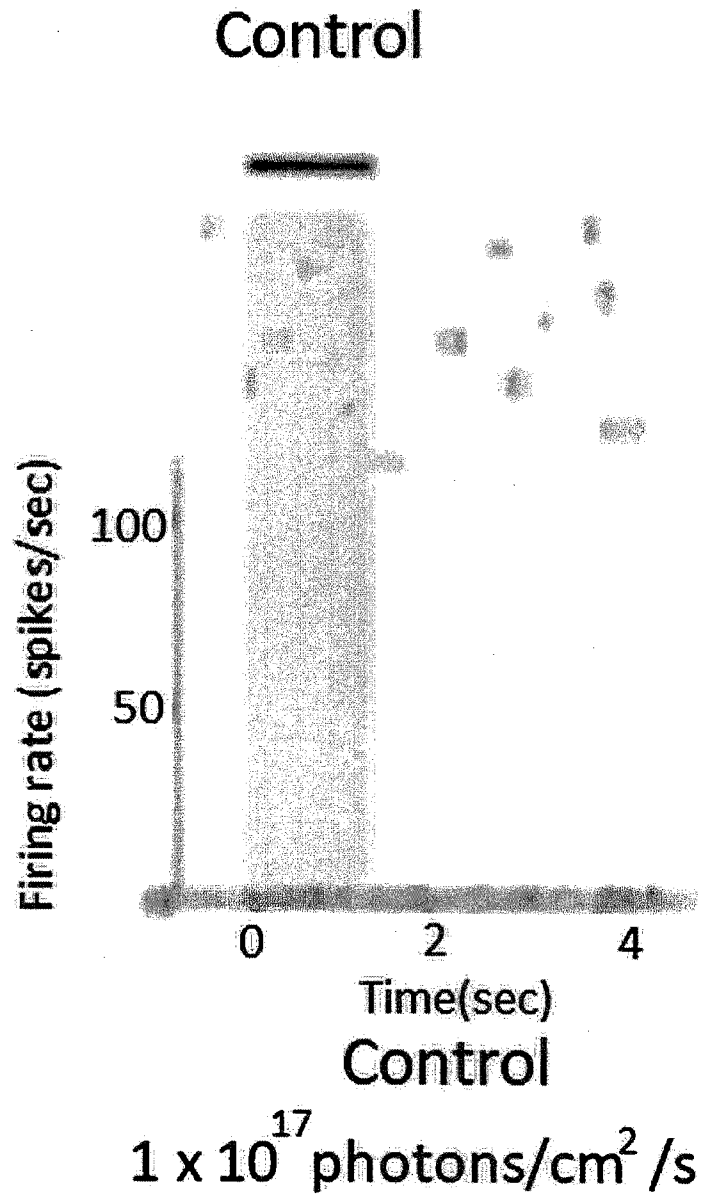


B



[図1]の続き

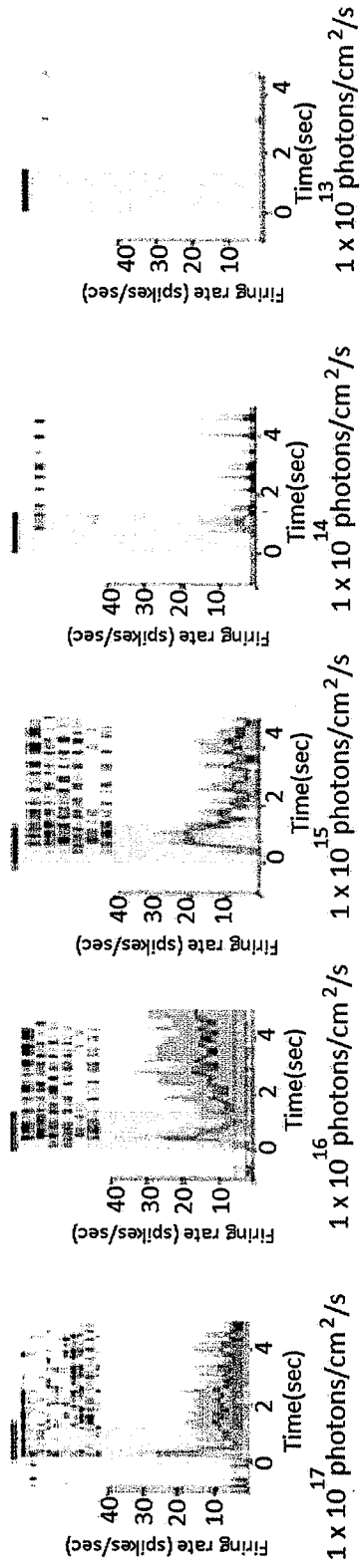
C



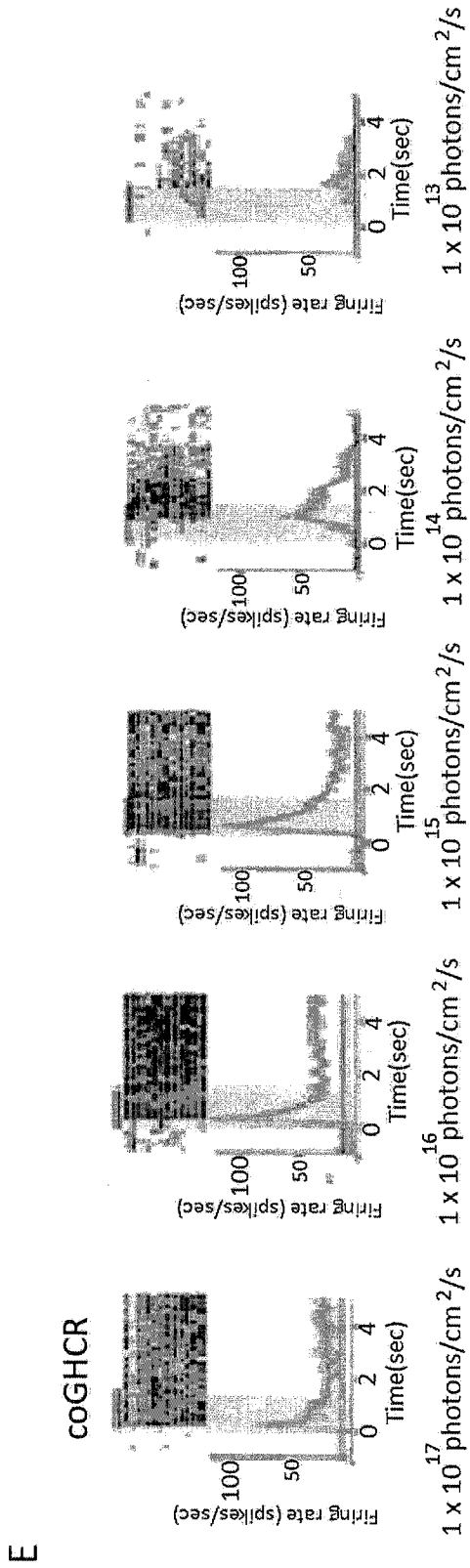
[図1]の続き

D

GHCR

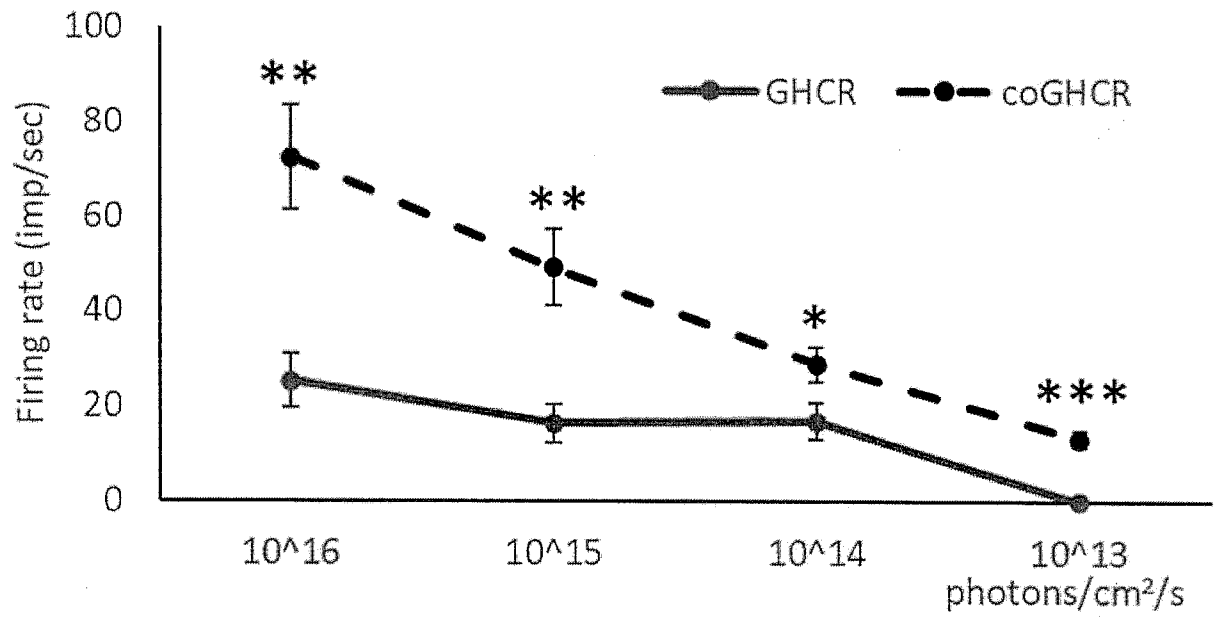


[図1]の続き

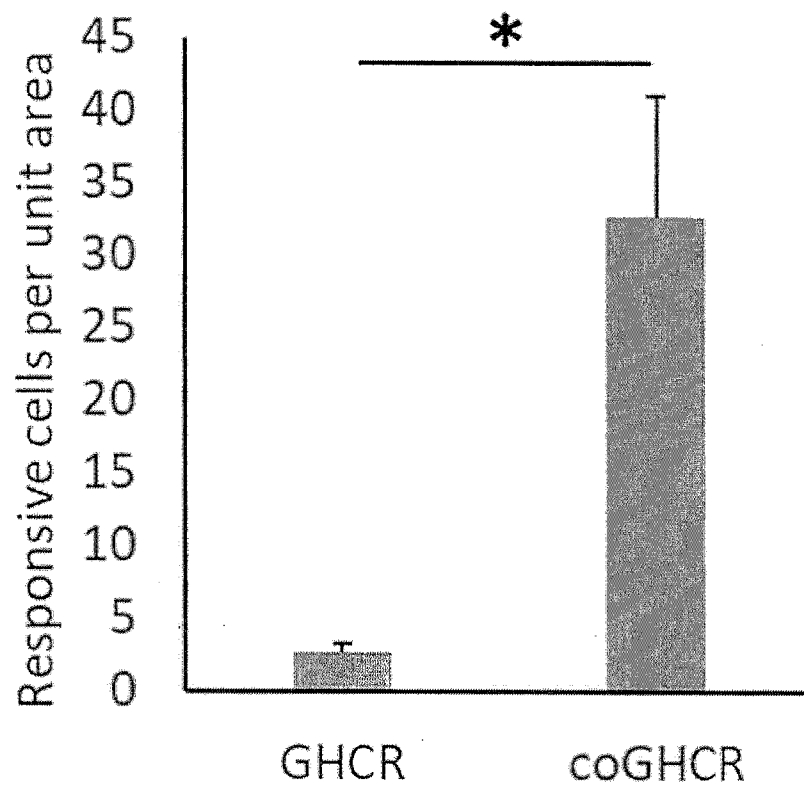


[図1]の続き

F

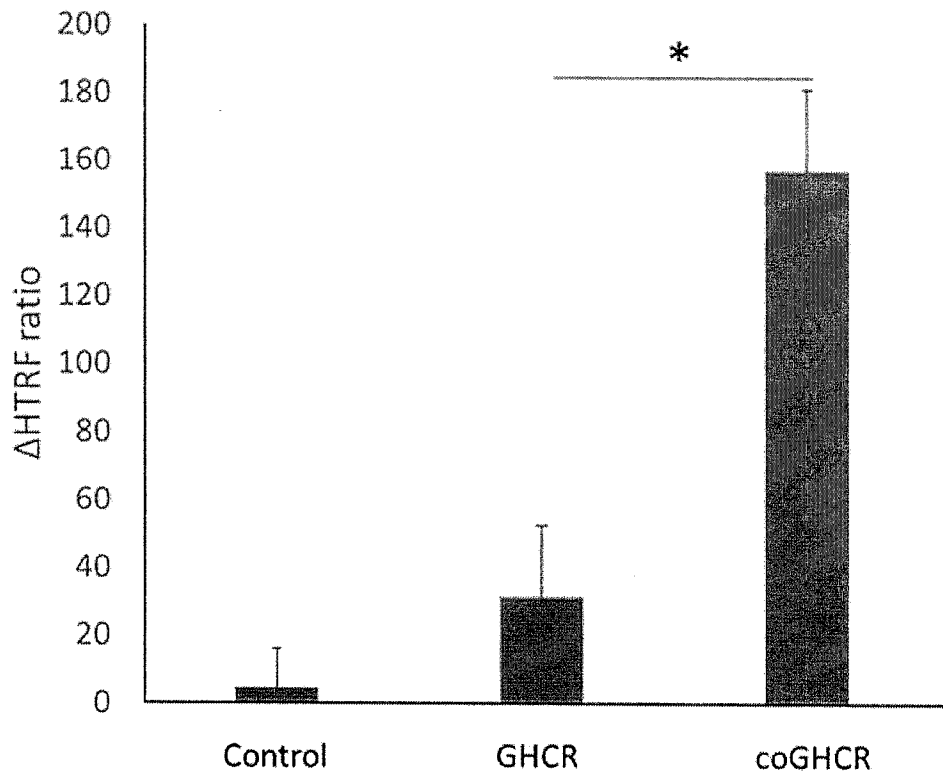


G

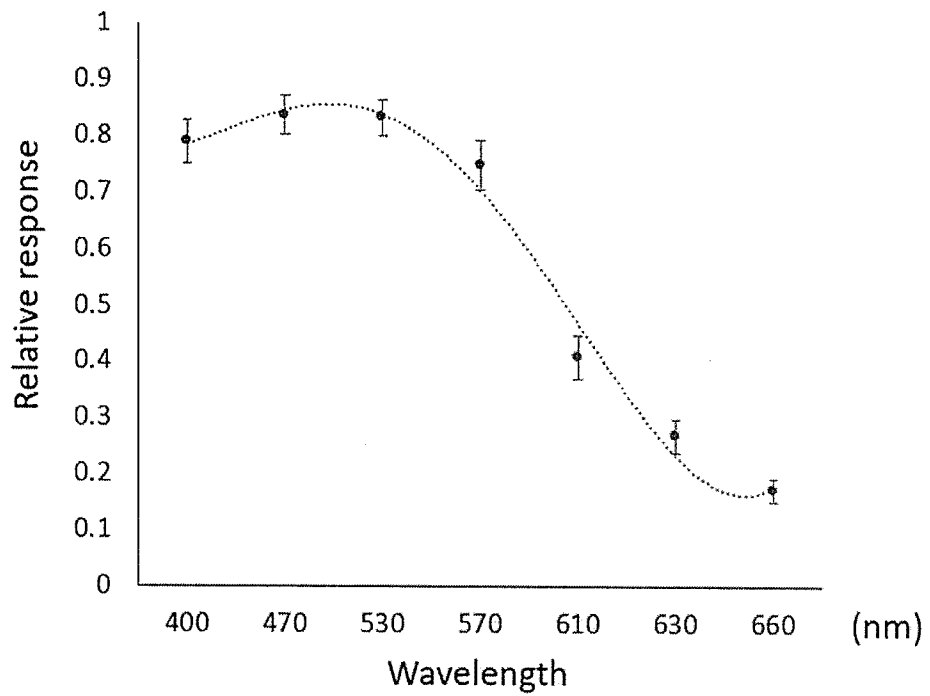


[図1]の続き

H

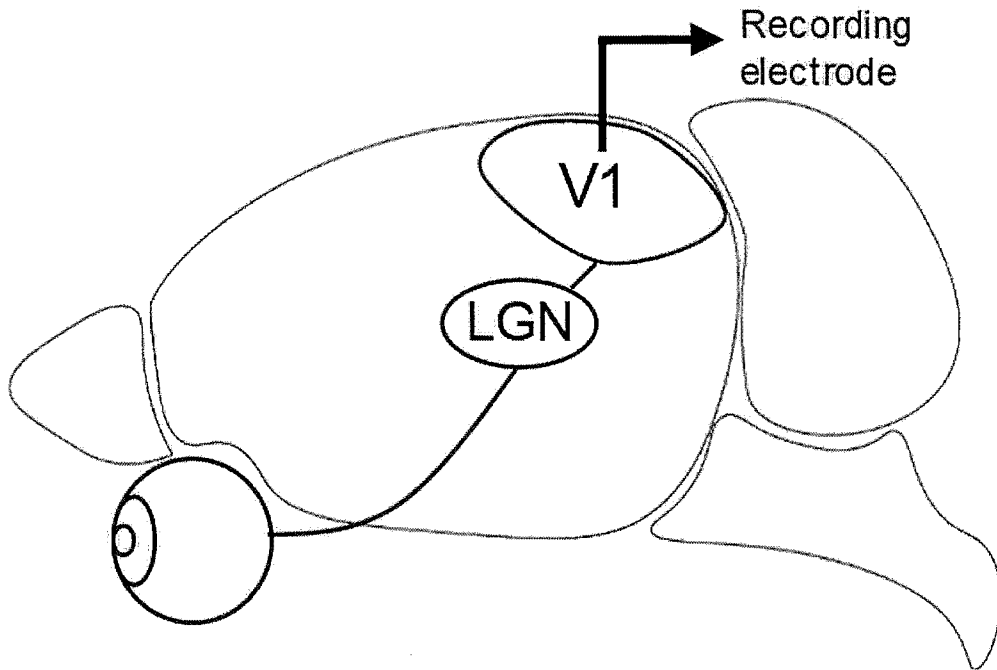


I

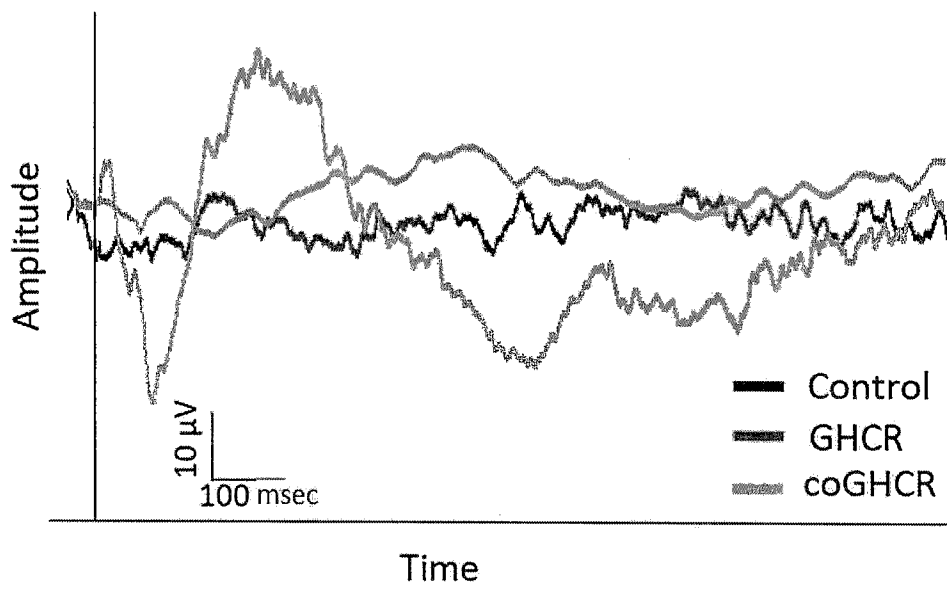


[図2]

A

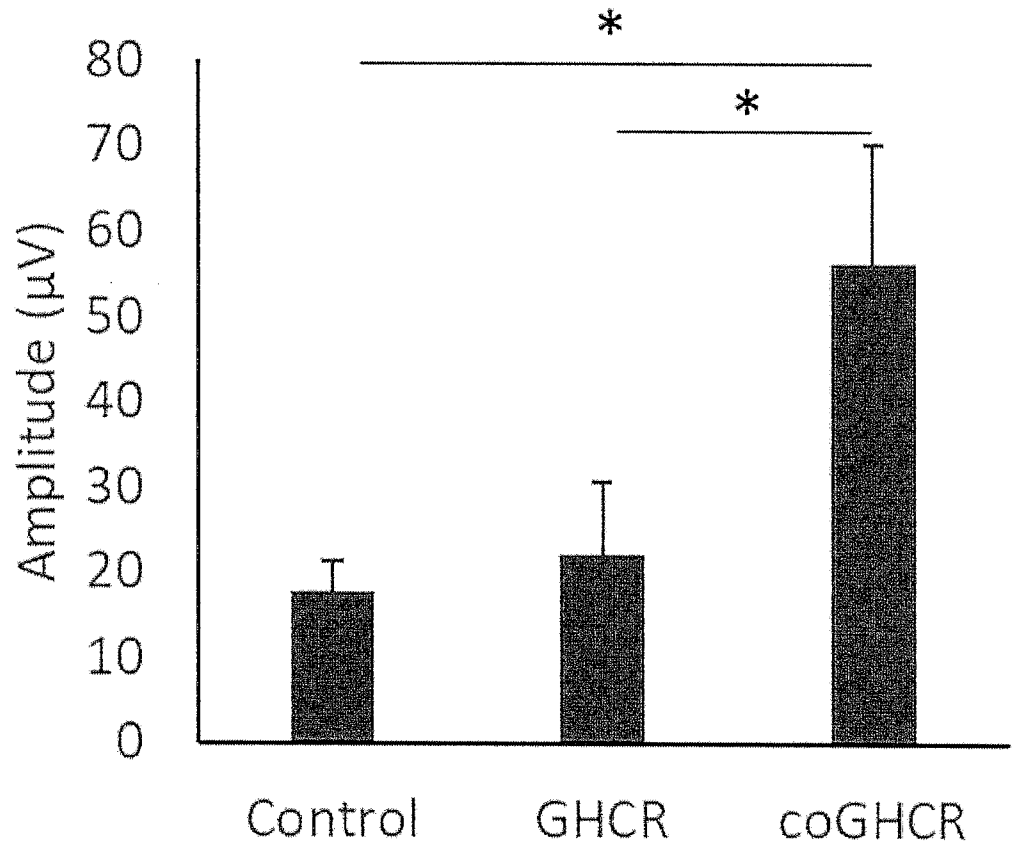


B

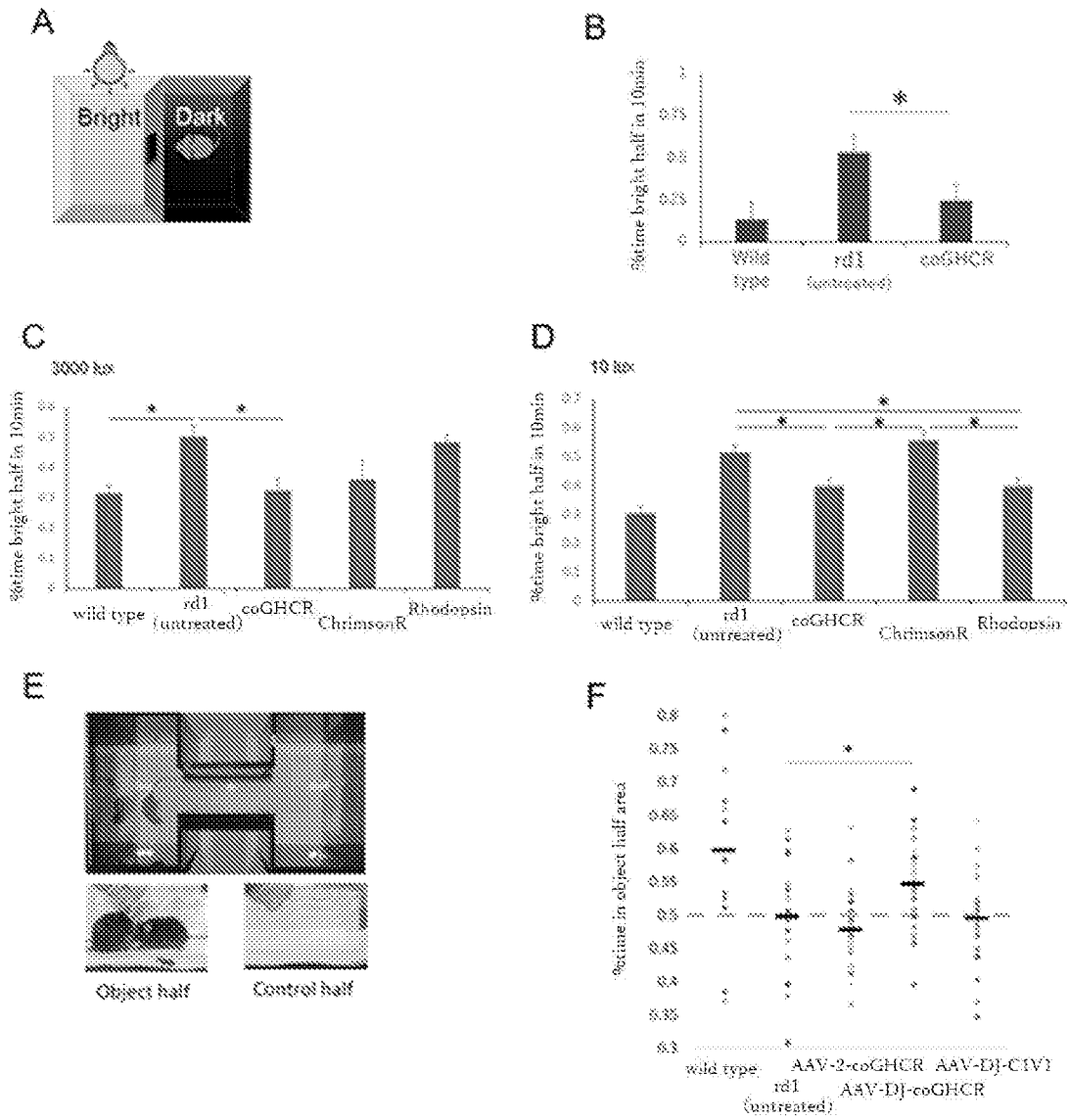


[図2]の続き

C

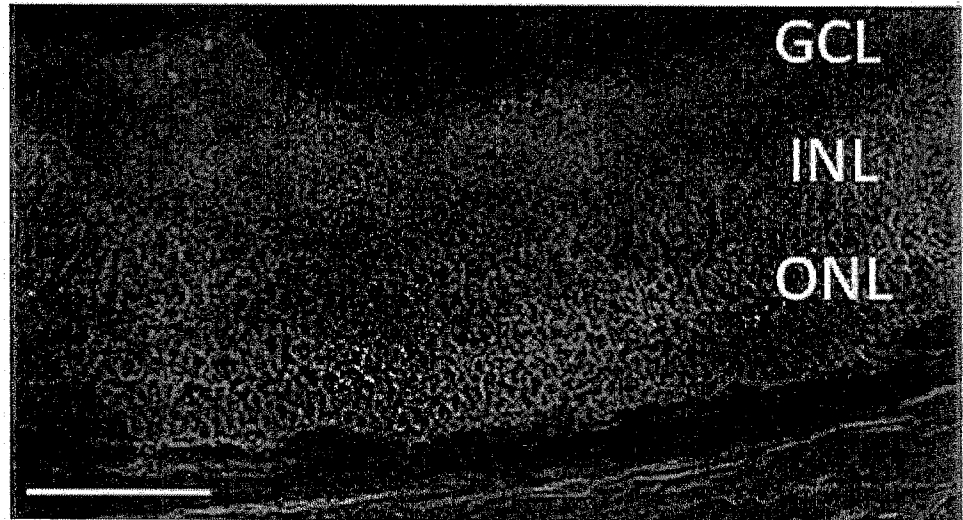


[圖3]

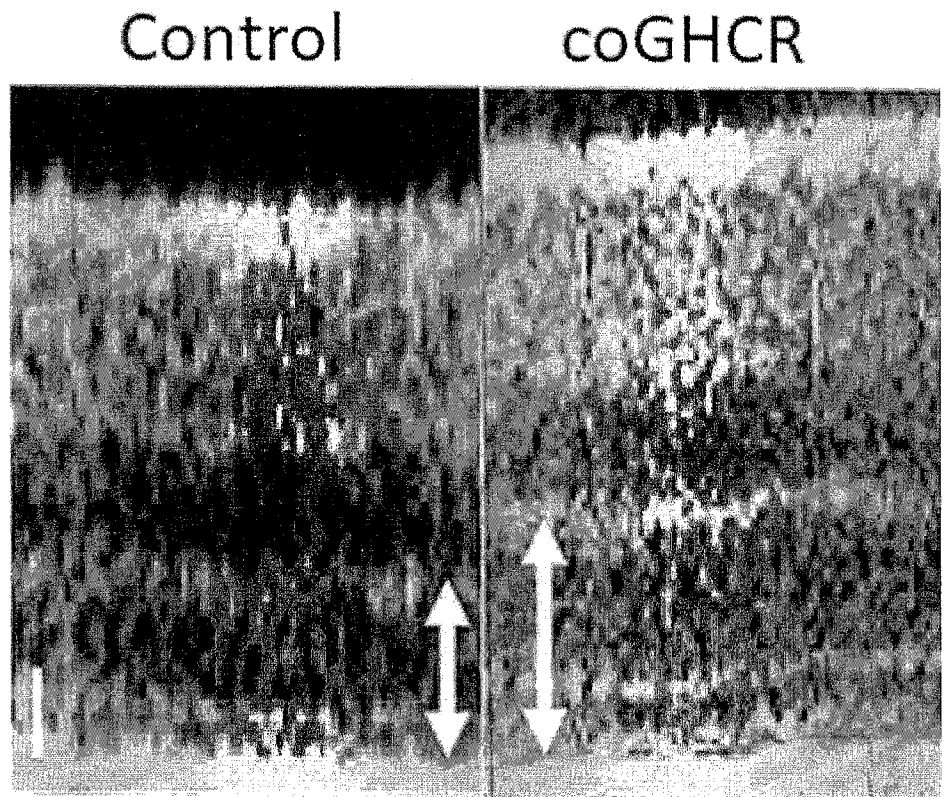


[図4]

A

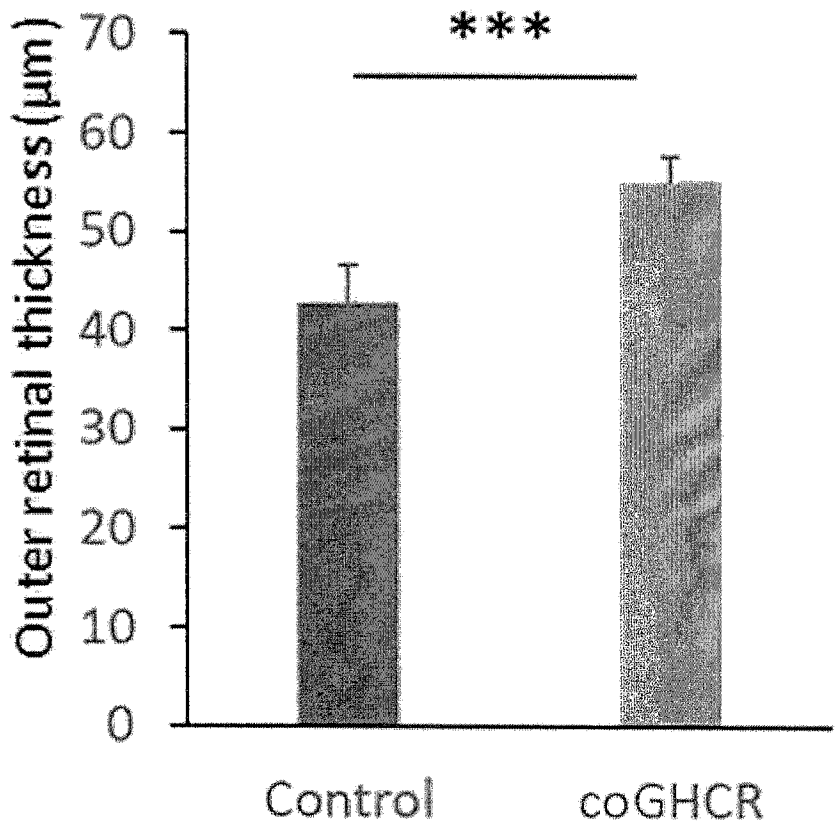


B

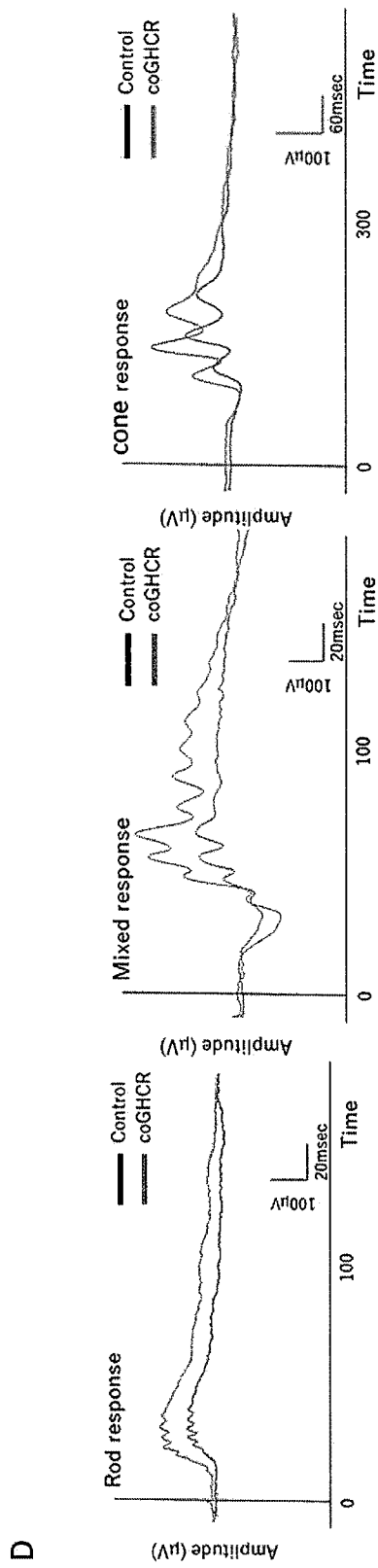


[図4]の続き

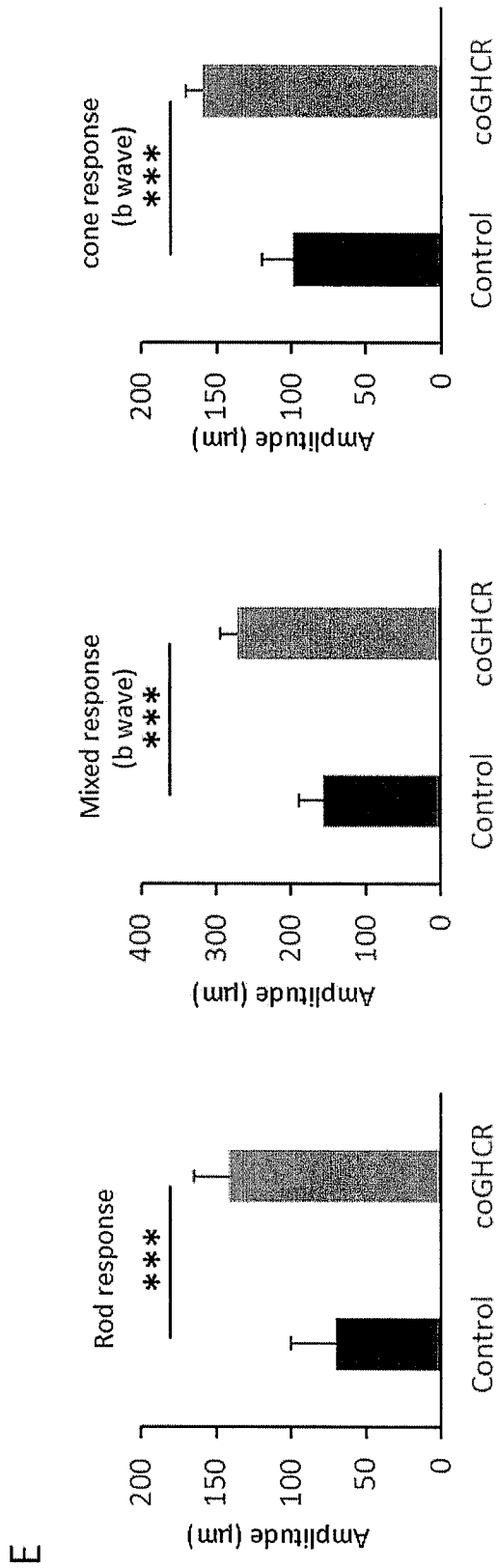
C



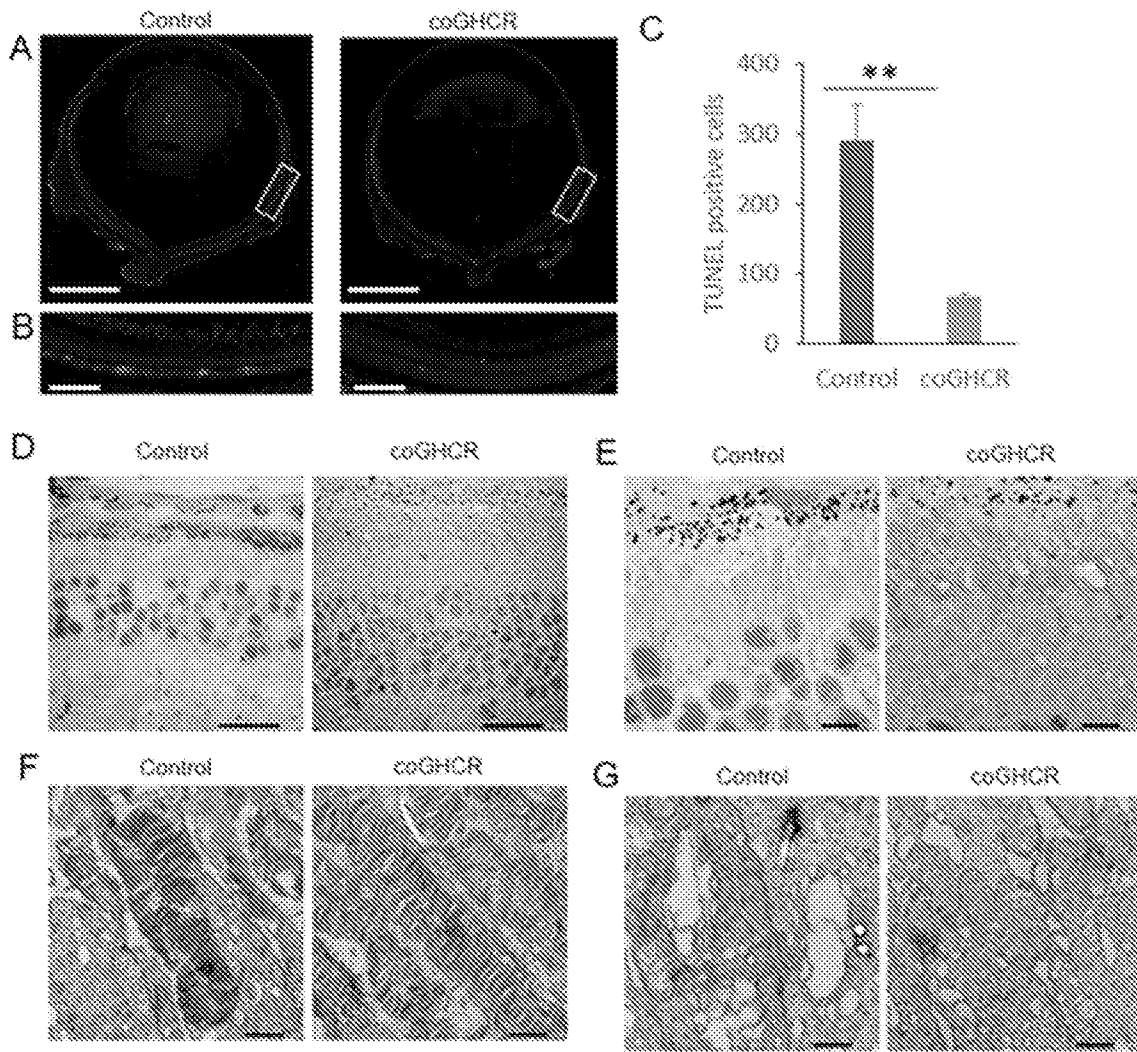
[図4]の続き



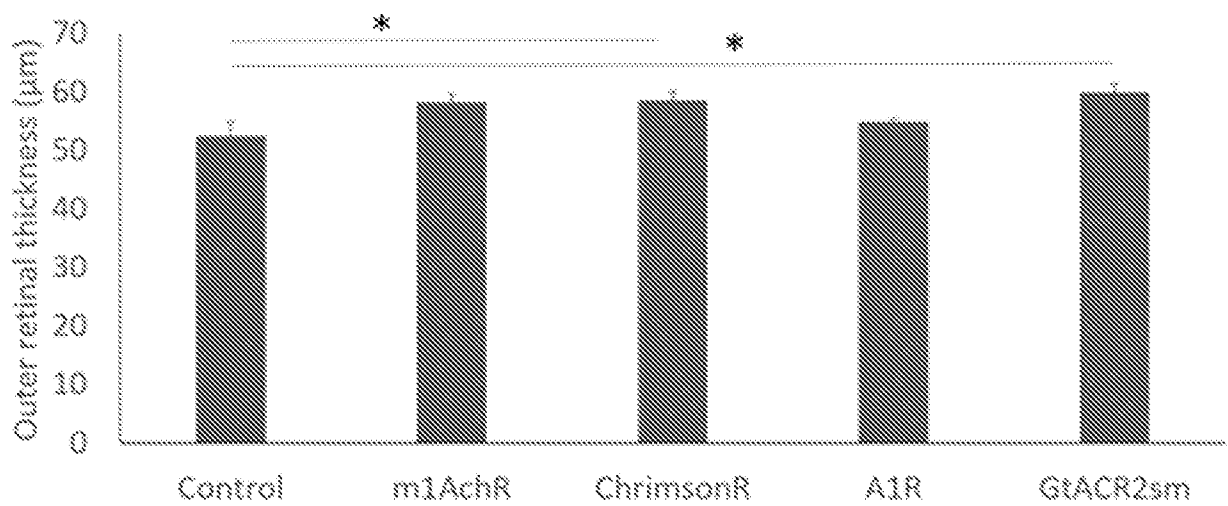
[図4]の続き



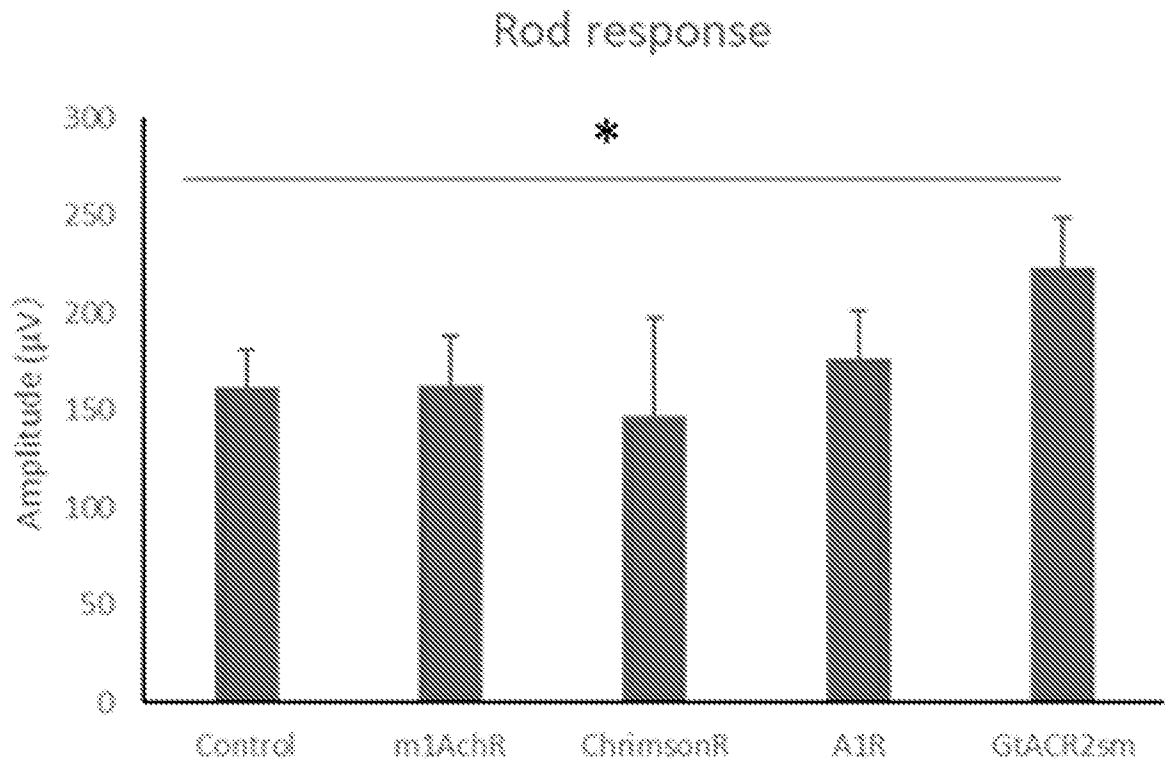
[**図5**]



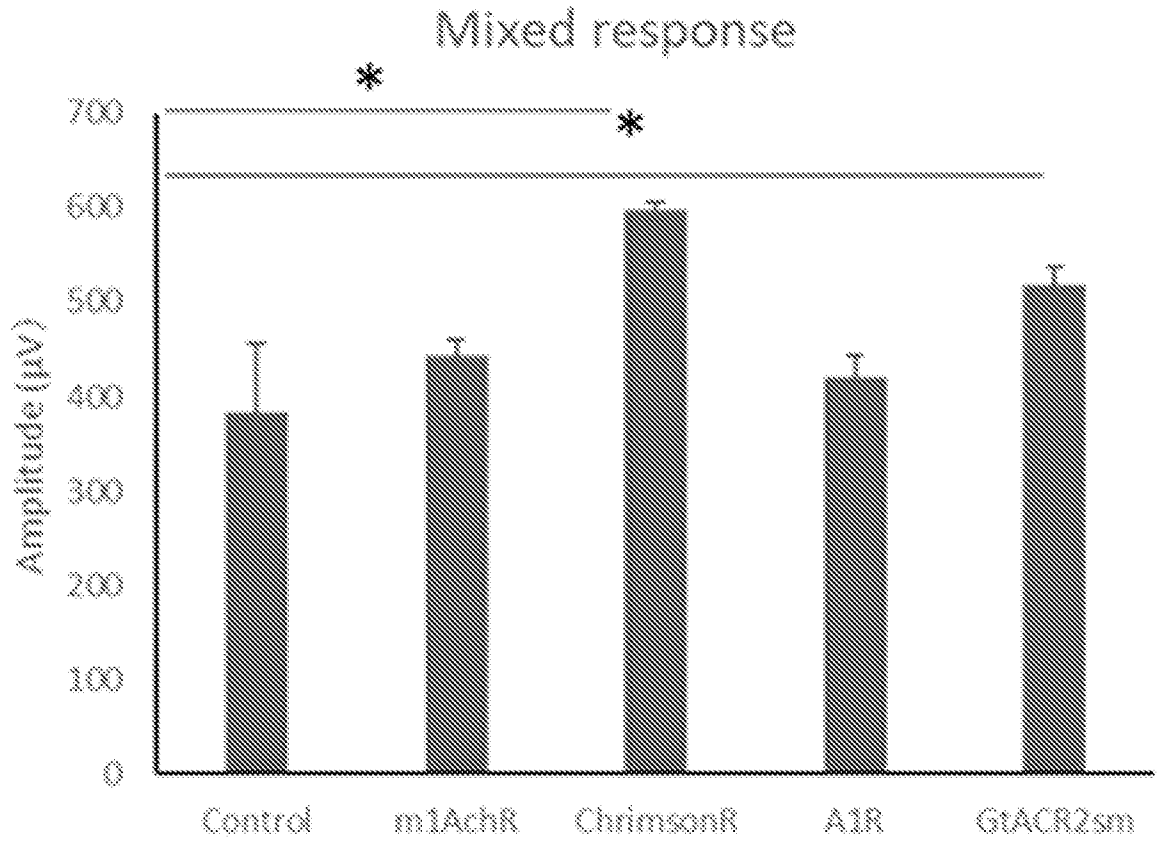
[**図6**]



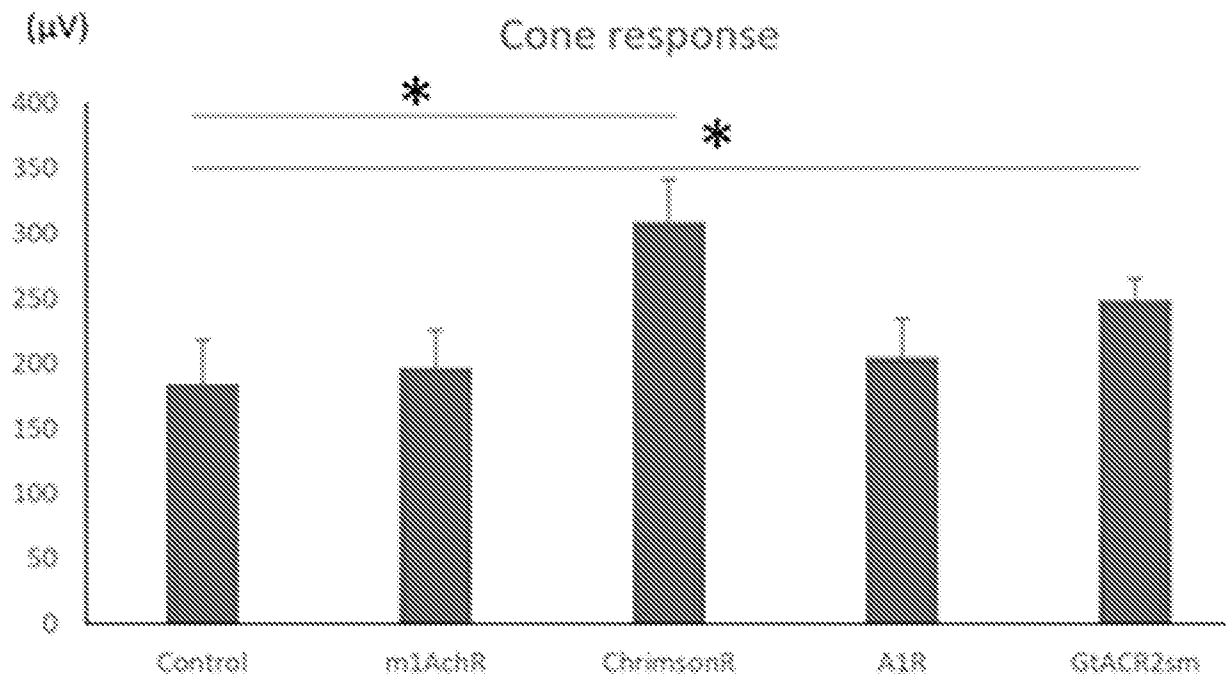
[図7]



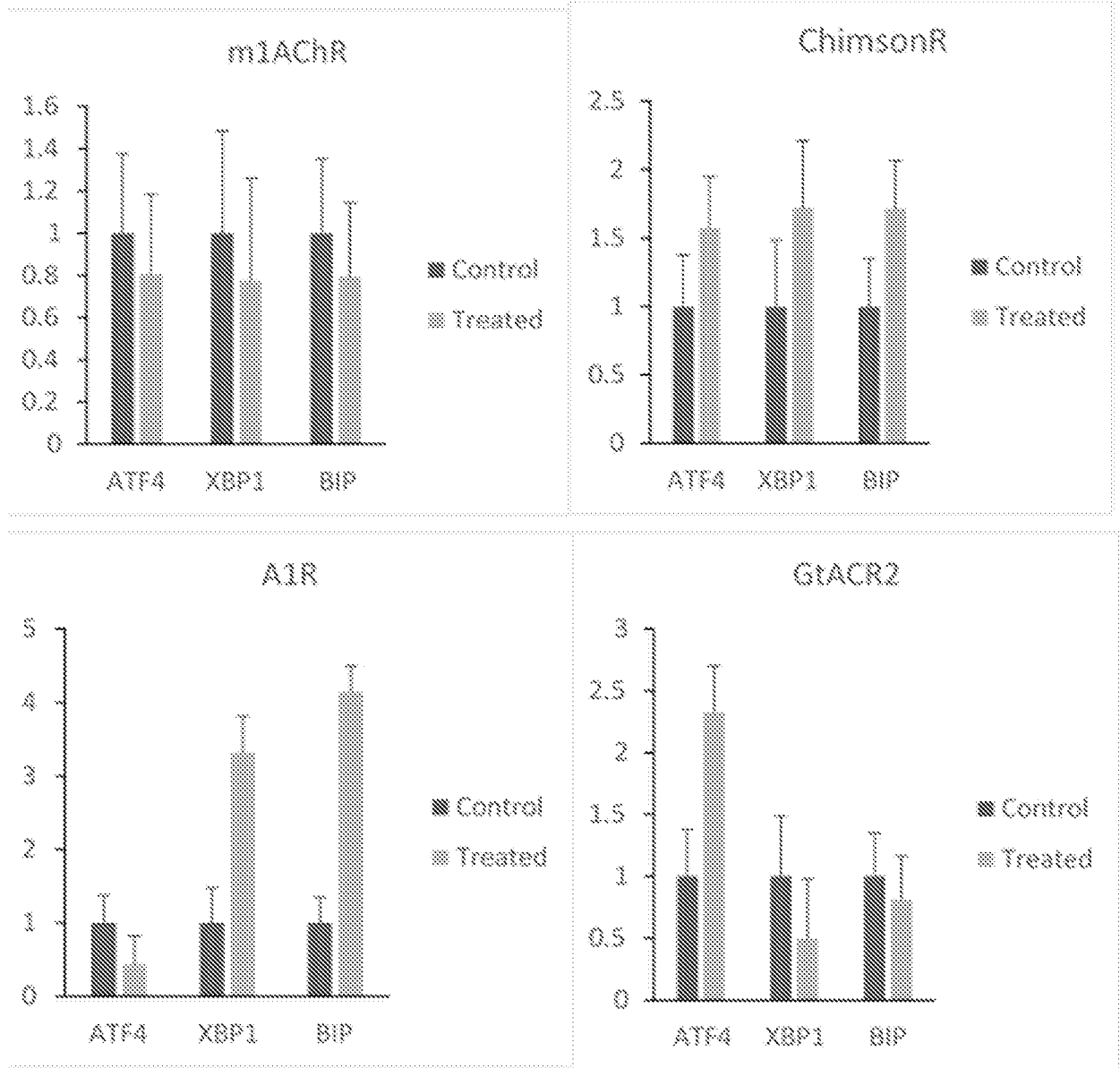
[図8]



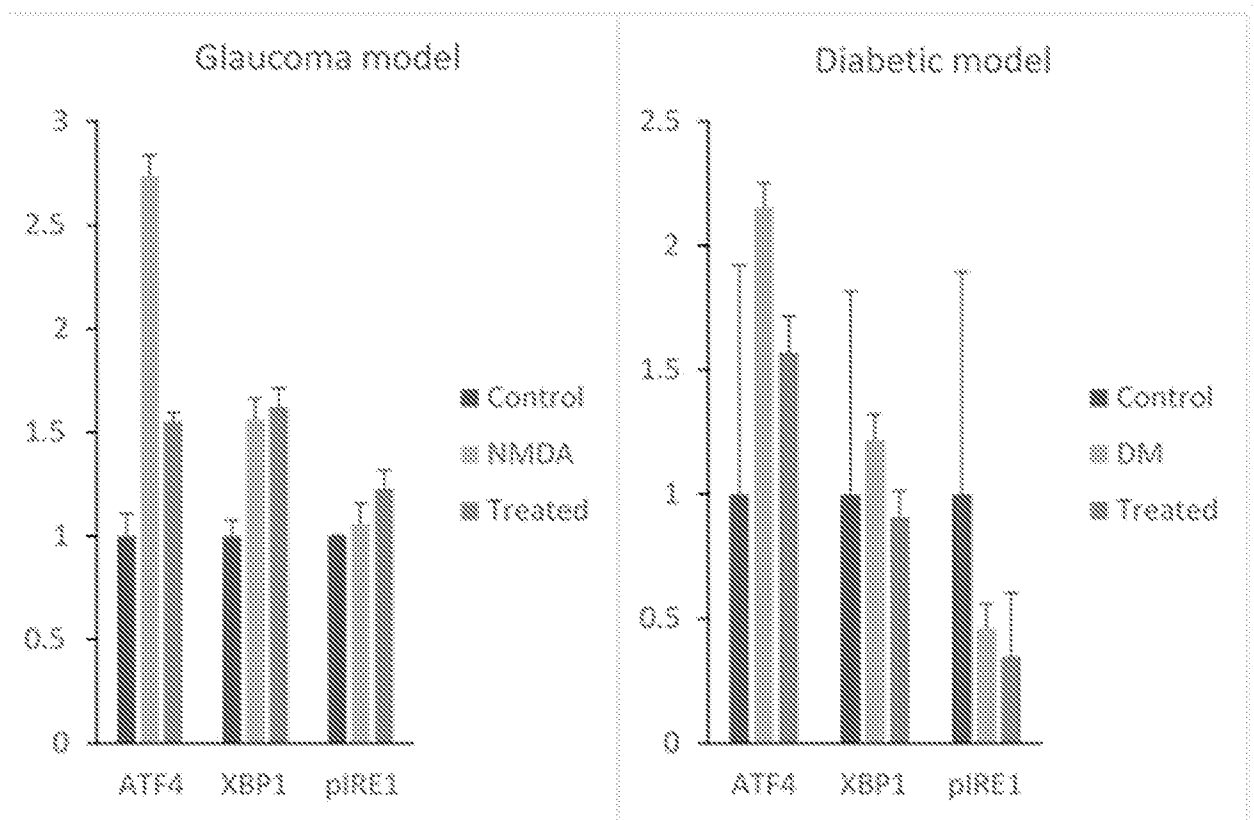
[図9]



[図10]



[Figure 11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/034143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 45/00(2006.01)i; A61K 48/00(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C12N 15/12(2006.01)i; C12N 15/31(2006.01)i; C12N 15/62(2006.01)i; A61K 38/16(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i</p> <p>FI: A61K45/00 ZNA; A61K38/17; A61K38/16; A61K48/00; A61P43/00 111; A61P3/10; A61P27/02; A61P27/06; A61P31/12; A61P25/28; A61P25/16; A61P3/04; C12N15/12; C12N15/31; C12N15/62 Z</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K45/00; A61K48/00; A61P3/04; A61P3/10; A61P25/16; A61P25/28; A61P27/02; A61P27/06; A61P31/12; A61P43/00; C12N15/12; C12N15/31; C12N15/62; A61K38/16; A61K38/17		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996</p> <p>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021</p> <p>Registered utility model specifications of Japan 1996-2021</p> <p>Published registered utility model applications of Japan 1994-2021</p>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/148913 A1 (KURIHARA, Toshihide, KATADA, Yusaku) 23 July 2020 (2020-07-23) claims 1, 4, paragraphs [0014], [0053], [0054], [0084], [0085]	1, 2, 4, 6, 10-21
Y	JP 2019-85355 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 06 June 2019 (2019-06-06) paragraphs [0001], [0004], [0100]	1, 2, 4, 6, 10-15
A		16-21
Y	JP 2019-55980 A (UNIV WAYNE STATE) 11 April 2019 (2019-04-11) claim 16, paragraphs [0007], [0049], [0058]	1, 2, 4, 6, 10-15
A		16-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 November 2021		14 December 2021
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		
		Telephone No.

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Document 1: WO 2002/038179 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 May 2002 (2002-05-16), claim 1 & AU 2002224022 A1

Document 2: JP 2019-85355 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 06 June 2019 (2019-06-06), claim 1 (Family: none)

Document 3: JP 2008-515778 A (SIRION THERAPEUTICS, INC.) 15 May 2008 (2008-05-15), claim 1 & US 2008/0254140 A1 & WO 2006/033734 A2 & EP 1778207 A2 & CA 2575265 A1 & AU 2005287343 A1

The claims are classified into the following ten inventions.

(Invention 1) Claims 1, 2, 4, and 6, and invention in claims 10-21 including “retinal regulator”, “light absorbing substance”, or “opsins or derivatives thereof, or nucleic acid molecule encoding same”

Claims 1 and 2 have the special technical feature of containing a retinal regulator or a light absorbing substance, and treating or preventing a disease, disorder, or symptom associated with endoplasmic reticulum stress, and are thus classified as invention 1.

The same also applies to claims 4 and 6, and the parts of claims 10-21 including a “retinal regulator”, a “light absorbing substance”, or “opsins or derivatives thereof, or a nucleic acid molecule encoding the same.”

(Invention 2) Claims 3 and 5, and invention in claims 10-21 including “agent or device for imparting neural activity signal”

Document 1 discloses an agent which is for preventing or treating diseases caused by endoplasmic reticulum stress and contains an ASK1 inhibitory substance (claim 1).

Document 2 discloses an endoplasmic reticulum stress inhibitor containing a compound represented by chemical formula 1, or a salt thereof (claim 1).

Claim 3 shares, with claims 1 and 2 classified as invention 1, the common technical feature of treating or preventing a disease, disorder, or symptom associated with endoplasmic reticulum stress. However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosure of document 1 or 2, and thus cannot be said to be a special technical feature. Moreover, there do not exist other identical or corresponding special technical features between these inventions.

Further, claim 3 is not dependent on claim 1 or 2. Furthermore, claim 3 is not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, claim 3 cannot be classified as invention 1, and is classified as invention 2. The same also applies to claim 5, and the parts of claims 10-21 including an “agent or device for imparting a neural activity signal.”

(Invention 3) Claims 7 and 8, and invention in claims 10-21 including “retinal regulator” or “light absorbing substance”

Document 3 discloses a method for reducing the formation of all-trans-retinal in an eye of a mammal, wherein an effective amount of a compound having a structure represented by chemical formula 1 is administered to the mammal (claim 1). Here, the compound of document 3 which reduces the formation of all-trans-retinal corresponds to the retinal regulator set forth in claims 1, 2, and 7 of the present application.

Claim 7 shares, with claims 1 and 2 classified as invention 1, the common technical feature of a therapeutic composition containing a retinal regulator. However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosure of document 3, and thus cannot be said to be a special technical feature.

Moreover, there do not exist other identical or corresponding special technical features between these inventions.

Further, claim 7 is not dependent on claim 1 or 2. Furthermore, claim 7 is not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, claim 7 cannot be classified as invention 1, and is classified as invention 3. The same also applies to claim 8, and the parts of claims 10-21 including a “retinal regulator” or a “light absorbing substance.”

Similarly, inventions 3-10 are classified as the following.

(Invention 4) Claim 9, and invention in claims 10-21 including “agent or device for imparting neural activity signal”

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

(Invention 5) Claims 22, 23, 25, and 27, and invention in claims 32-43 including “retinal regulator”, “light absorbing substance”, or “opsins or derivatives thereof, or nucleic acid molecule encoding same”

(Invention 6) Claims 24 and 26, and invention in claims 32-43 including “agent or device for imparting neural activity signal”

(Invention 7) Claims 28, 29, and 31, and invention in claims 32-43 including “retinal regulator”, “light absorbing substance”, or “opsins or derivatives thereof, or nucleic acid molecule encoding same”

(Invention 8) Claim 30, and invention in claims 32-43 including “agent or device for imparting neural activity signal”

(Invention 9) Claims 44, 45, 47, 48, 50, and 51, and invention in claims 52-62 including “retinal regulator”, “light absorbing substance”, or “opsins or derivatives thereof, or nucleic acid molecule encoding same”

(Invention 10) Claims 46 and 49, and invention in claims 52-62 including “agent or device for imparting neural activity signal”

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **Claims 1, 2, 4, and 6, and invention in claims 10-21 including “retinal regulator”, “light absorbing substance”, or “opsins or derivatives thereof, or nucleic acid molecule encoding same”**

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant’s protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant’s protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2021/034143

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2020/148913	A1	23 July 2020	(Family: none)	
JP	2019-85355	A	06 June 2019	(Family: none)	
JP	2019-55980	A	11 April 2019	US 2016/0038409	A1
				claim 16, paragraphs [0007], [0053], [0062]	
				US 2018/0064640	A1
				US 2020/0268647	A1
				WO 2014/160281	A2
				EP 2968476	B1
				CA 2903545	A1
				AU 2014243925	A1
				HK 1220625	A
				JP 2016-519063	A
				JP 2021-38240	A

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 45/00(2006.01)i; A61K 48/00(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C12N 15/12(2006.01)i; C12N 15/31(2006.01)i; C12N 15/62(2006.01)i; A61K 38/16(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i FI: A61K45/00 ZNA; A61K38/17; A61K38/16; A61K48/00; A61P43/00 111; A61P3/10; A61P27/02; A61P27/06; A61P31/12; A61P25/28; A61P25/16; A61P3/04; C12N15/12; C12N15/31; C12N15/62 Z</p>																										
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K45/00; A61K48/00; A61P3/04; A61P3/10; A61P25/16; A61P25/28; A61P27/02; A61P27/06; A61P31/12; A61P43/00; C12N15/12; C12N15/31; C12N15/62; A61K38/16; A61K38/17</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年																
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																									
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年																									
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年																									
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年																									
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020/148913 A1 (栗原俊英、堅田侑作) 23.07.2020 (2020 - 07 - 23) 特許請求の範囲請求項1, 4, 段落0014, 0053, 0054, 0084, 0085</td> <td>1, 2, 4, 6, 10-21</td> </tr> <tr> <td>Y A</td> <td>JP 2019-85355 A (武田薬品工業株式会社) 06.06.2019 (2019 - 06 - 06) 段落0001, 0004, 0100</td> <td>1, 2, 4, 6, 10-15 16-21</td> </tr> <tr> <td>Y A</td> <td>JP 2019-55980 A (ウェイン ステイト ユニバーシティー) 11.04.2019 (2019 - 04 - 11) 特許請求の範囲請求項16, 段落0007, 0049, 0058</td> <td>1, 2, 4, 6, 10-15 16-21</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	WO 2020/148913 A1 (栗原俊英、堅田侑作) 23.07.2020 (2020 - 07 - 23) 特許請求の範囲請求項1, 4, 段落0014, 0053, 0054, 0084, 0085	1, 2, 4, 6, 10-21	Y A	JP 2019-85355 A (武田薬品工業株式会社) 06.06.2019 (2019 - 06 - 06) 段落0001, 0004, 0100	1, 2, 4, 6, 10-15 16-21	Y A	JP 2019-55980 A (ウェイン ステイト ユニバーシティー) 11.04.2019 (2019 - 04 - 11) 特許請求の範囲請求項16, 段落0007, 0049, 0058	1, 2, 4, 6, 10-15 16-21	* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																								
X	WO 2020/148913 A1 (栗原俊英、堅田侑作) 23.07.2020 (2020 - 07 - 23) 特許請求の範囲請求項1, 4, 段落0014, 0053, 0054, 0084, 0085	1, 2, 4, 6, 10-21																								
Y A	JP 2019-85355 A (武田薬品工業株式会社) 06.06.2019 (2019 - 06 - 06) 段落0001, 0004, 0100	1, 2, 4, 6, 10-15 16-21																								
Y A	JP 2019-55980 A (ウェイン ステイト ユニバーシティー) 11.04.2019 (2019 - 04 - 11) 特許請求の範囲請求項16, 段落0007, 0049, 0058	1, 2, 4, 6, 10-15 16-21																								
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																									
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																									
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																									
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献																									
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																										
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																										
<p>国際調査を完了した日</p> <p>29. 11. 2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>14. 12. 2021</p>																									
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>六笠 紀子 4U 9735</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>																									

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a. 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- 紙形式又はイメージファイル形式
- b. 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)
2. さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見:

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

文献1：WO 2002/038179 A1（キッセイ薬品工業株式会社）16.05.2002(2002-05-16)

特許請求の範囲請求項1 & AU 2002224022 A1

文献2：JP 2019-85355 A（武田薬品工業株式会社）06.06.2019(2019-06-06)

特許請求の範囲請求項1（ファミリーなし）

文献3：JP 2008-515778 A（シリオン セラピューティクス，インコーポレイテッド）

15.05.2008(2008-05-15)

特許請求の範囲請求項1 & US 2008/0254140 A1 & WO 2006/033734 A2 & EP 1778207 A2 & CA 2575265 A1 & AU 2005287343 A1

請求の範囲は、以下の10つの発明に区分される。

（発明1）請求項1、2、4、6、請求項10乃至21のうち「レチナール調節剤」、「光吸収物質」あるいは「オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子」を含む発明

請求項1及び2は、レチナール調節剤あるいは光吸収物質を含む、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するという特別な技術的特徴を有しているので、発明1に区分する。

請求項4及び請求項6、請求項10乃至21のうち「レチナール調節剤」、「光吸収物質」あるいは「オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子」を含む部分についても同様である。

（発明2）請求項3、5、請求項10乃至21のうち「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」を含む発明

文献1には、ASK1阻害物質を含む小胞体ストレスに起因する疾患の予防または治療剤が記載されている（特許請求の範囲請求項1）。

文献2には、式として化1で表される化合物またはその塩を含有してなる小胞体ストレス抑制剤が記載されている（特許請求の範囲請求項1）。

請求項3は、発明1に区分された請求項1及び2と、小胞体ストレスに関連する疾患、障害または症状を治療または予防するという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献1あるいは2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項3は、請求項1あるいは2の従属請求項ではない。また、請求項3は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項3は発明1に区分できず、発明2に区分する。請求項5、請求項10乃至21のうちの「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」を含む部分についても同様である。

（発明3）請求項7、8、請求項10乃至21のうち「レチナール調節剤」あるいは「光吸収物質」を含む発明

文献3には、哺乳類の眼の中でのオールトランス-レチナールの形成を減少させる方法であって、哺乳類に有効量の、化1の構造を有する化合物を投与することが記載されている（特許請求の範囲請求項1）。ここで、文献3のオールトランス-レチナールの形成を減少させる化合物は本願請求項1、2、7に記載のレチナール調節剤に相当する。

請求項7は、発明1に区分された請求項1及び2と、レチナール調節剤を含む治療用組成物という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献3の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。

また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項7は、請求項1あるいは2の従属請求項ではない。また、請求項7は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項7は発明1に区分できず、発明3に区分する。請求項8、請求項10乃至21のうちの「レチナール調節剤」あるいは「光吸収物質」を含む部分についても同様である。

同様に以下のように区分する。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

（発明4）請求項9、請求項10乃至21のうち「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」を含む発明

（発明5）請求項22、23、25、27、請求項32乃至43のうち「レチナル調節剤」、「光吸収物質」あるいは「オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子」を含む発明

（発明6）請求項24、26、請求項32乃至43のうち「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」を含む発明

（発明7）請求項28、29、31、請求項32乃至43のうち「レチナル調節剤」、「光吸収物質」あるいは「オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子」を含む発明

（発明8）請求項30、請求項32乃至43のうち「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」を含む発明

（発明9）請求項44、45、47、48、50、51、請求項52乃至62のうち「レチナル調節剤」、「光吸収物質」あるいは「オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子」を含む発明

（発明10）請求項46、49、請求項52乃至62のうち「神経活動シグナル付与剤またはデバイス」を含む発明

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。
請求項1、2、4、6、及び請求項10乃至21のうち「レチナル調節剤」、「光吸収物質」あるいは「オプシン類もしくはその誘導体またはそれをコードする核酸分子」を含む発明

- 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
 - 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
 - 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/034143

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/148913 A1	23.07.2020	(ファミリーなし)	
JP 2019-85355 A	06.06.2019	(ファミリーなし)	
JP 2019-55980 A	11.04.2019	US 2016/0038409 A1 claim 16, [0007], [0053], [0062]	
		US 2018/0064640 A1	
		US 2020/0268647 A1	
		WO 2014/160281 A2	
		EP 2968476 B1	
		CA 2903545 A1	
		AU 2014243925 A1	
		HK 1220625 A	
		JP 2016-519063 A	
		JP 2021-38240 A	