

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-531564

(P2007-531564A)

(43) 公表日 平成19年11月8日(2007.11.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61N 1/362 (2006.01)	A61N 1/362	4B024
A61K 48/00 (2006.01)	A61K 48/00	4C027
A61B 5/0402 (2006.01)	A61B 5/04 310N	4C038
A61B 5/0488 (2006.01)	A61B 5/04 330	4C053
A61B 5/08 (2006.01)	A61B 5/08	4C084

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-501003 (P2007-501003)
 (86) (22) 出願日 平成17年2月28日 (2005. 2. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年9月21日 (2006. 9. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/006069
 (87) 国際公開番号 W02005/084751
 (87) 国際公開日 平成17年9月15日 (2005. 9. 15)
 (31) 優先権主張番号 10/788, 906
 (32) 優先日 平成16年2月27日 (2004. 2. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

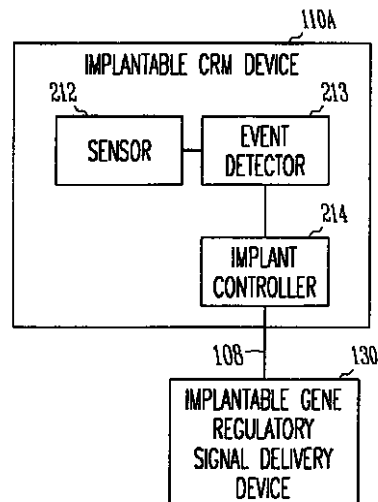
(71) 出願人 505003528
 カーディアック・ペースメーカーズ・イン
 コーポレーテッド
 アメリカ合衆国・55112・ミネソタ州
 ・セントポール・ハムライン アベニュー・
 ノース・4100
 (74) 代理人 100064621
 弁理士 山川 政樹
 (74) 代理人 100098394
 弁理士 山川 茂樹
 (72) 発明者 ジェロウアード, スティーヴン・ディ
 アメリカ合衆国・55125・ミネソタ州
 ・ウッドバリー・ホルダー リッジ ロ
 ド・8155

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 遺伝子発現を制御する埋め込み可能なシステム

(57) 【要約】

遺伝子調節システムは、プロモーターをトリガーすることによって遺伝子発現を調節する1つまたは複数の形態のエネルギーを放出することによって遺伝子治療を制御する。システムは、遺伝子治療の必要性を示す信号を検知するセンサを含むと共に、遺伝子治療に应答する。遺伝子発現の調節は、検知された信号および/またはユーザ・コマンドに基づいて制御される。一実施形態では、システムは、遺伝子治療に関連して1つまたは複数の電気治療を施す。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

所定の心臓状況を示す生理的信号を検知するセンサと、
調節可能転写制御エレメントを直接的にまたは間接的に調節する調節信号を放出する遺伝子調節信号送出デバイスと、

前記センサと前記遺伝子調節信号送出デバイスに結合し、少なくとも前記検知された生理的信号に基づいて前記調節信号の前記放出を制御するコントローラと
を備えるシステム。

【請求項 2】

前記遺伝子調節信号送出デバイスは、電界を放出する電界発生器を備える請求項 1 に記載のシステム。 10

【請求項 3】

前記遺伝子調節信号送出デバイスは、所定の周波数を有する電磁界を放出する電界発生器を備える前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 4】

前記遺伝子調節信号送出デバイスは、所定の波長とエネルギーを有する光を放出する光放出器を備える前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5】

前記遺伝子調節信号送出デバイスは、音響エネルギーを放出するスピーカを備える前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。 20

【請求項 6】

前記遺伝子調節信号送出デバイスは、化学作用物質を含む薬物送出デバイスを備える前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記遺伝子調節信号送出デバイスは、熱エネルギーを放出する熱放射器を備える前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 8】

前記検知された生理的信号から前記所定の心臓状況を検出する事象検出器をさらに備え、前記コントローラは、前記所定の心臓状況の検出に応答して前記調節信号の前記放出を制御する前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。 30

【請求項 9】

前記事象検出器は、前記所定の心臓状況の型と程度の少なくとも一方に関連する 1 つまたは複数の状態パラメータを生成する事象パラメータ発生器を備え、前記コントローラは、前記 1 つまたは複数の状態パラメータに基づいて前記調節信号の前記放出を定量的に制御する調節信号パラメータ・コントローラを備える請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記センサは電位図検知回路を備え、前記事象検出器は不整脈検出器を備える請求項 8 および 9 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 11】

前記事象検出器は心房細動検出器を備える請求項 10 に記載のシステム。 40

【請求項 12】

前記事象検出器は心室細動検出器を備える請求項 10 および 11 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 13】

前記センサは虚血を示す生理的信号を検知するセンサを備え、前記事象検出器は虚血検出器を備える請求項 8 から 12 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 14】

前記センサは、心臓代謝レベルを示す信号を検知する代謝センサを備える請求項 8 から 13 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 15】

前記センサは、pHセンサ、酸素圧（ PO_2 ）センサ、二酸化炭素圧（ PCO_2 ）センサ、グルコース・センサ、クレアチン・センサ、C反応性蛋白質センサ、クレアチン・キナーゼ・センサ、クレアチン・キナーゼMBセンサの少なくとも1つのセンサを備える請求項14に記載のシステム。

【請求項16】

前記センサは、組織インピーダンスを検知するインピーダンス・センサを備える請求項8から15のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項17】

前記インピーダンス・センサは肺インピーダンス・センサを備える請求項16に記載のシステム。

【請求項18】

前記インピーダンス・センサは呼吸センサを備える請求項16および17のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項19】

前記センサは、心臓血管系の圧力を検知する圧力センサを備える請求項8から18のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項20】

前記圧力センサは、左心房圧センサ、左心室圧センサ、動脈圧センサ、肺動脈圧センサの少なくとも1つのセンサを備える請求項19に記載のシステム。

【請求項21】

前記事象検出器は、収縮機能不全検出器を備える請求項20に記載のシステム。

【請求項22】

前記事象検出器は拡張機能不全検出器を備える請求項20および21のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項23】

前記センサは一回拍出量センサを備える請求項8から22のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項24】

前記センサは神経活動センサを備える請求項8から23のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項25】

前記神経活動センサは、神経ホルモン・レベルを検知する神経ホルモン・センサを備える請求項24に記載のシステム。

【請求項26】

前記神経活動センサは、神経電気活動を検知する活動電位レコーダを備える請求項24および25のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項27】

前記センサは心拍数変動性センサを備える請求項8から26のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項28】

前記センサは腎臓機能センサを備える請求項8から27のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項29】

前記腎臓機能センサは、腎臓出力センサ、ろ過速度センサ、アンジオテンシンIIレベル・センサの少なくとも1つのセンサを備える請求項28に記載のシステム。

【請求項30】

前記センサは、心音および呼吸音の少なくとも一方を検知する音響センサを備える請求項8から29のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項31】

前記事象検出器は、第3心音（S3）振幅が所定の閾値を超えたときに、前記所定の心

10

20

30

40

50

臓状況を検出する請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記センサ、前記遺伝子調節信号送出デバイス、前記コントローラを含む埋め込み可能医療デバイス・システムをさらに備える前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 33】

前記埋め込み可能医療デバイス・システムは、外部コマンドを受信するインプラント・テレメトリ・モジュールをさらに備え、前記コントローラは、前記検知された生理的信号と前記外部コマンドの少なくとも一方に基づいて前記調節信号の前記放出を制御するようになっており、システムは、前記インプラント・テレメトリ・モジュールに前記外部コマンドを送信する外部テレメトリ・モジュールを含む外部システムをさらに備える請求項 32 に記載のシステム。

10

【請求項 34】

前記センサ、前記遺伝子調節信号送出デバイス、前記コントローラ、前記事象検出器を含む埋め込み可能医療デバイス・システムをさらに備える請求項 8 から 31 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 35】

前記埋め込み可能医療デバイス・システムは、外部コマンドを受信するインプラント・テレメトリ・モジュールをさらに備え、前記コントローラは、前記所定の心臓状況と前記外部コマンドの少なくとも一方に基づいて前記調節信号の前記放出を制御するようになっており、システムは、前記インプラント・テレメトリ・モジュールに前記外部コマンドを送信する外部テレメトリ・モジュールを含む外部システムをさらに備える請求項 34 に記載のシステム。

20

【請求項 36】

前記埋め込み可能医療デバイス・システムは、前記インプラント・コントローラに結合したペースング回路をさらに備え、前記インプラント・コントローラは、前記調節信号の前記放出に関連してペースング・パルスの送出を制御するペースング制御モジュールを含む請求項 32 から 35 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 37】

前記ペースング制御モジュールは、さらに、少なくとも前記外部コマンドに基づいて前記ペースング・パルスの送出を制御する請求項 36 に記載のシステム。

30

【請求項 38】

前記埋め込み可能医療デバイス・システムは、前記インプラント・コントローラに結合した心臓再同期化治療 (CRT) 回路をさらに備え、前記インプラント・コントローラは、前記調節信号の前記放出に関連して CRT の送出を制御する CRT 制御モジュールを含む請求項 36 および 37 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 39】

前記埋め込み可能医療デバイス・システムは、前記インプラント・コントローラに結合したリモデリング制御治療 (RCT) 回路をさらに備え、前記インプラント・コントローラは、前記調節信号の前記放出に関連して RCT の送出を制御する RCT 治療制御モジュールを含む請求項 36 から 38 のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項 40】

前記埋め込み可能医療デバイス・システムは、前記インプラント・コントローラに結合した除細動回路をさらに備え、前記インプラント・コントローラは、前記調節信号の前記放出に関連して電氣的除細動 / 除細動ショックの送出を制御する除細動制御モジュールを含む請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 41】

前記除細動制御モジュールは、さらに、少なくとも前記外部コマンドに基づいて前記電氣的除細動 / 除細動ショックの送出を制御する請求項 40 に記載のシステム。

【請求項 42】

前記除細動ショックを 1 つまたは複数の心房に送出するために、前記除細動回路に結合

50

した少なくとも1つの心房除細動リード線をさらに備え、前記除細動制御モジュールは、心房除細動制御モジュールを備える請求項40および41のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項43】

前記除細動ショックを1つまたは複数の心室に送出するために、前記除細動回路に結合した少なくとも1つの心室除細動リード線をさらに備え、前記除細動制御モジュールは、心室除細動制御モジュールを備える請求項40から42のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項44】

前記埋め込み可能医療デバイス・システムは、少なくとも前記インプラント・コントローラと前記インプラント・テレメトリ・モジュールを収容する密閉式筐体を備える請求項32から35のいずれか一項に記載のシステム。 10

【請求項45】

前記密閉式筐体はセンサをさらに収容する請求項44に記載のシステム。

【請求項46】

前記センサは前記密閉式筐体の外にある請求項44に記載のシステム。

【請求項47】

前記外部システムは、

前記検知された生理的信号を提示する提示デバイスと、

前記外部コマンドを受信するユーザ入力デバイスとを備える請求項33および35のいずれか一項に記載のシステム。 20

【請求項48】

前記外部システムはプログラマを備える請求項33、35、47のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項49】

前記外部システムは最新の患者管理システムを備え、前記最新の患者管理システムは、

テレメトリを介して前記埋め込み可能医療デバイス・システムに無線で結合した外部デバイスと、

離れた位置から前記埋め込み可能医療デバイス・システムにアクセスすることを可能にする遠隔デバイスと、 30

前記外部デバイスと前記遠隔デバイスを接続するネットワークとを含む請求項33、35、47のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項50】

前記外部デバイスは前記ユーザ入力を備える請求項49に記載のシステム。

【請求項51】

前記遠隔デバイスは前記ユーザ入力を備える請求項49に記載のシステム。

【請求項52】

所定の心臓状況を示す生理的信号を検知するステップと、

前記生理的信号から前記所定の心臓状況を検出するステップと、

少なくとも前記所定の心臓状況の前記検出に応答して、調節可能転写制御エレメントからの発現を直接的または間接的に調節する調節信号を送出するステップとを含む方法。 40

【請求項53】

前記生理的信号を検知するステップは、埋め込み可能センサによって前記生理的信号を検知するステップを含む請求項52に記載の方法。

【請求項54】

コマンドを受信するステップと、前記コマンドに応答して前記調節信号を送出するステップをさらに含む請求項52および53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

さらなるコマンドを受信するステップと、前記さらなるコマンドに応答して前記調節信 50

号を送出するのを停止するステップをさらに含む請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記コマンドを受信するステップは、外部システムから埋め込み可能デバイスに送信された外部コマンドを受信するステップを含む請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記検知された生理的信号と前記所定の心臓状況の検出の 1 つまたは複数を外部システムに送信するステップと、

前記検知された生理的信号と前記所定の心臓状況の検出の 1 つまたは複数を外部システムを通して提示するステップとをさらに含む請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記外部コマンドを受信するステップは、医師または他の介護人によって入力される前記外部コマンドを前記外部システムを通して受信するステップを含む請求項 5 6 および 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記外部コマンドを受信するステップは、患者によって入力される前記外部コマンドを、前記外部システムを通して受信するステップを含む請求項 5 6 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記調節信号は、前記調節可能転写制御エレメントから遺伝子発現を誘導する請求項 5 2 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記調節信号は、前記調節可能転写制御エレメントからの遺伝子発現を減少させる請求項 5 2 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記送出手される調節信号の大きさは、前記生理的信号のレベルまたは量に比例する請求項 5 2 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

電界が送出手される請求項 5 2 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

所定の波長を有する光が送出手される請求項 5 2 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

音響エネルギーが送出手される請求項 5 2 から 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

化学作用物質が送出手される請求項 5 2 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

熱エネルギーが送出手される請求項 5 2 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記生理的信号を検知するステップは、少なくとも 1 つの電位図を検知するステップを含み、前記所定の心臓状況を検出するステップは、不整脈を検出するステップを含む請求項 5 2 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記所定の心臓状況を検出するステップは、心房細動を検出するステップを含む請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記所定の心臓状況を検出するステップは、心室細動を検出するステップを含む請求項 6 8 および 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記生理的信号を検知するステップは、虚血を示す生理的信号を検知するステップを含み、前記所定の心臓状況を検出するステップは、虚血を検出するステップを含む請求項 5 2 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7 2】

前記生理的信号を検知するステップは、心臓代謝レベルを示す信号を検知するステップを含む請求項 5 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記心臓代謝レベルを示す前記信号を検知するステップは、pH 値、酸素圧 (PO_2)、二酸化炭素圧 (PCO_2)、グルコース・レベル、クレアチン・レベル、C 反応性蛋白質レベル、クレアチン・キナーゼ・レベル、クレアチン・キナーゼ MB レベルの少なくとも 1 つを検知するステップを含む請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記生理的信号を検知するステップは、組織インピーダンスを検知するステップを含む請求項 5 2 から 7 3 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 7 5】

前記組織インピーダンスを検知するステップは、肺インピーダンスを検知するステップを含む請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記組織インピーダンスを検知するステップは、毎分換気量を示すインピーダンスを検知するステップを含む請求項 7 4 および 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記生理的信号を検知するステップは、心臓血管系の圧力を検知するステップを含む請求項 5 2 から 7 6 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 7 8】

前記圧力を検知するステップは、左心房圧、左心室圧、動脈圧、肺動脈圧の少なくとも 1 つを検知するステップを含む請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記所定の心臓状況を検出するステップは、収縮機能不全を検出するステップを含む請求項 7 7 および 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記所定の心臓状況を検出するステップは、拡張機能不全を検出するステップを含む請求項 7 7 から 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記生理的信号を検知するステップは、一回拍出量を検知するステップを含む請求項 5 2 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 8 2】

前記生理的信号を検知するステップは、神経活動を検知するステップを含む請求項 5 2 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記神経活動を検知するステップは、神経ホルモン・レベルを検知するステップを含む請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記神経活動を検知するステップは、神経電気活動を検知するステップを含む請求項 8 2 および 8 3 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 8 5】

前記生理的信号を検知するステップは、心拍数変動性を検知するステップを含む請求項 5 2 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記生理的信号を検知するステップは、腎臓機能を検知するステップを含む請求項 5 2 から 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記腎臓機能を検知するステップは、腎臓出力、ろ過速度、およびアンジオテンシン I レベルの少なくとも 1 つを検知するステップを含む請求項 8 6 に記載の方法。 50

【請求項 88】

前記生理的信号を検知するステップは、心音と呼吸音の少なくとも一方を検知するステップを含む請求項 52 から 87 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 89】

前記所定の心臓状況を検出するステップは、第 3 心音 (S3) 振幅が所定の閾値を超えたときに、所定の心臓状況を検出するステップを含む請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記所定の心臓状況を検出するステップは、前記所定の心臓状況の程度を検出するステップを含む請求項 52 から 89 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

前記調節信号を送出するステップに関連してペーシング・パルスを送出するステップをさらに含む請求項 52 から 90 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 92】

前記調節信号を送出するステップに関連して心臓再同期化治療 (CRT) を送出手続きをさらに含む請求項 91 に記載の方法。

【請求項 93】

前記調節信号を送出するステップに関連してリモデリング制御治療 (RCT) を施すステップをさらに含む請求項 91 および 92 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

前記調節信号を送出するステップに関連して電氣的除細動 / 除細動ショックを送出するステップをさらに含む請求項 91 から 93 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 95】

前記電氣的除細動 / 除細動ショックを送出するステップは、心房除細動ショックを送出するステップを含む請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

前記電氣的除細動 / 除細動ショックを送出するステップは、心室除細動ショックを送出するステップを含む請求項 94 および 95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

心臓状況のリスク状態にある動物において、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした調節可能転写制御エレメントを含む少なくとも 1 つの外因的に導入された発現カセットの発現を制御するのに有効な埋め込み可能デバイスを調製する方法であって、

30

発現カセットを形成するためにオープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクする転写制御エレメントを、直接的または間接的に調節することが可能な調節信号を放出する遺伝子調節信号送出デバイスを、埋め込み可能医療デバイスに導入するステップを含み、心臓状況のリスク状態にある動物における前記オープン・リーディング・フレームの前記発現は、前記状況または前記状況の少なくとも 1 つの症状を、防止するか、抑制するか、または、処置することが可能である方法。

【請求項 98】

心臓状況のリスク状態にある動物において、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした調節可能転写制御エレメントを含む少なくとも 1 つの外因的に導入された発現カセットの発現を制御する方法であって、

40

請求項 1 から 51 のいずれか一項によるシステムを設けた、心臓状況のリスク状態にある動物を用意するステップと、

前記放出信号によって、直接的または間接的に調節されることが可能であり、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした転写制御エレメントを含む少なくとも 1 つの発現カセットを動物に導入するステップを含み、前記動物における前記オープン・リーディング・フレームの前記発現は、前記状況または前記状況の少なくとも 1 つの症状を、防止するか、抑制するか、または、処置するステップが可能であり、

前記オープン・リーディング・フレームの発現を制御するために、前記状況の検出に応

50

答して信号放出を指示するステップとを含む方法。

【請求項 99】

心臓状況のリスク状態にある動物において、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした調節可能転写制御エレメントを含む少なくとも1つの外因的に導入された発現カセットの発現を制御する方法であって、

前記放出信号によって、直接的または間接的に調節されることが可能であり、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした転写制御エレメントを含む少なくとも1つの外因的に導入された発現カセットを備える動物を用意するステップを含み、前記動物における前記オープン・リーディング・フレームの前記発現は、前記状況または前記状況の少なくとも1つの症状を、防止するか、抑制するか、または、処置するステップが可能であり、

10

請求項1から51のいずれか一項によるシステムを前記動物に導入するステップを含み、前記放出信号は、前記転写制御エレメントを、それによって、前記オープン・リーディング・フレームの前記発現を、直接的または間接的に調節し、

前記オープン・リーディング・フレームの発現を制御するために、前記状況の検出に回答して信号放出を指示するステップを含む方法。

【請求項 100】

前記調節可能転写制御エレメントは、光、音響エネルギー、電界、熱エネルギー、電磁エネルギー、または化学作用物質によって調節される請求項97から99のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 101】

前記オープン・リーディング・フレームの発現は、不整脈、心房除細動、拡張機能不全、心室除細動、心室リモデリング、心不全、徐脈、または虚血を抑制するか、または、処置する請求項97から100のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 102】

前記少なくとも1つの発現カセットはDNAベクター内に存在する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 103】

前記少なくとも1つの発現カセットはウイルス・ベクター内に存在する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 104】

前記少なくとも1つの発現カセットは、筋肉内投与または静脈内投与によって導入される請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

前記少なくとも1つの発現カセットは、プラスミド・ベクター内に存在する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

前記少なくとも1つの発現カセットは、Serca2A遺伝子を含む請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 107】

前記少なくとも1つの発現カセットは、心房特異的イオン・チャンネル蛋白質遺伝子を含む請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

前記少なくとも1つの発現カセットは、ギャップ結合を調節する遺伝子産物をコード化する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 109】

前記少なくとも1つの発現カセットの発現は、哺乳動物の心臓性能を高める請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 110】

50

前記少なくとも1つの発現カセットは、心筋の伝導を変える遺伝子産物をコード化する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項111】

前記調節可能転写制御エレメントはプロモーターであり、前記オープン・リーディング・フレームは、前記調節可能プロモーターに対してアンチセンス向きである請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項112】

前記少なくとも1つの発現カセットは、 I_{K1} を変える遺伝子産物をコード化する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項113】

前記調節可能転写制御エレメントはプロモーターである請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項114】

前記発現カセットは、組織特異的エンハンサーまたは細胞特異的エンハンサーをさらに備える請求項113に記載の方法。

【請求項115】

前記調節可能転写制御エレメントはエンハンサーである請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項116】

前記発現カセットは、細胞特異的プロモーターまたは組織特異的プロモーターをさらに備える請求項115に記載の方法。

【請求項117】

前記システムは、前記心臓内に、または、前記心臓上に埋め込まれる請求項98から99および102から116のいずれか一項に記載の方法。

【請求項118】

前記システムは、血管内に、または、血管上に埋め込まれる請求項98から99および102から116のいずれか一項に記載の方法。

【請求項119】

前記オープン・リーディング・フレームは、優性負遺伝子産物をコード化する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項120】

少なくとも1つの発現カセットは、血管内皮成長因子121 (VEGF₁₂₁)、蛋白質キナーゼB (Akt)、人テロメラーゼの触媒性サブユニット (hTERT)、コネクシン43、線維芽細胞成長因子4 (FGF-4)、低酸素誘導転写因子1アルファ (HIF-1)、B細胞性白血病蛋白質2 (Bcl-2)、アデニル・シクラーゼIV (AC_{VI})、ベータ・アドレナリン・レセプター・キナーゼ1 (ARK-1)、ベータ・アドレナリン・レセプター (β-AR)、バソプレシン・レセプター2 (V₂)、筋小胞体Ca²⁺ATPase (Serca2A)、またはホスホランパンをコード化する請求項98および99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項121】

前記動物は哺乳動物である請求項98から99および102から120のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、生体組織の遺伝子治療に関し、特に、制限としてではないが、遺伝子転写トリガー信号を生成するデバイスを使用して遺伝子発現を調節する方法および装置に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

心臓は人の循環系の中心である。心臓は、2つの主要なポンピング機能を実施する電気機械システムを含む。心臓の左の部分は、肺から酸素付加済み血液を汲み上げ、酸素付加済み血液を体の器官に圧送して、酸素についての器官の代謝ニーズを器官に供給する。心臓の右の部分は、器官から脱酸素した血液を汲み上げ、脱酸素した血液を肺に圧送し、肺において、血液が酸素付加される。酸素についての体の代謝ニーズは、体の身体的活動レベルと共に増加する。ポンピング機能は、心筋（心臓筋肉）の収縮によって達成される。通常的心臓では、洞房結節、心臓の生来のペースメーカーは、活動電位として知られる電気インパルスを生成し、電気インパルスは、電気伝導系を通して心臓の種々の領域に伝播して、これらの領域内の心筋組織を励起する。通常電気伝導系における活動電位の調整された伝播遅延によって、心臓の種々の領域が、ポンピング機能が効率的に実施されるように同期して収縮する。 10

【0003】

閉塞した、または、その他の方法で損傷を受けた電気伝導系によって、心筋が、遅過ぎる、速過ぎる、かつ/または、不規則な調律で収縮させる。こうした異常な調律は、一般に、不整脈として知られる。不整脈は、心臓のポンピング効率を下げ、そのため、体への血流を減らす。低下した心筋は、収縮性を減少させてしまっており、同様に、血流の減少をもたらす。心不全患者は、通常、電気伝導系の損傷と心筋の低下の両方を受ける。血流の減少によって、種々の体の器官への血液供給が不十分になり、これらの器官が適切に機能することを妨げ、種々の症状を引き起こす。例えば、急性非代謝性心不全を患う患者では、腎臓への不十分な血液供給によって、非代謝性と呼ばれる状況である、流体が貯留され、かつ肺や体の末梢部に浮腫がもたらされる。有効な処置がない場合、急性非代謝性心不全は、心臓血管や全身の健康の急速な低下をもたらす、寿命を大幅に短縮させる。不整脈と心不全についての処置は、ペースングや除細動（除細動）治療などの電気治療、薬物治療、遺伝子ベース治療を含む生物学的治療を含むが、それに限定しない。 20

【0004】

遺伝子ベース治療は、標的細胞への治療遺伝子の送付、場合によっては、調節可能システムの使用を含む。ベクターにおける配列の発現を必要とする遺伝子ベース治療の場合、プロモーターは、発現される配列にリンクされる。強いウィルス・プロモーターは、広範囲の組織と細胞において高いレベルの発現を起こすことができ、しかし、構成的な発現は、開ループ・システムであり、コード化された遺伝子産物は、細胞毒性または耐性、または、ネガティブ・フィードバックを通じた発現の減少調節を誘導する場合がある。 30

【0005】

標的遺伝子の発現を調節する1つの術策は、内因性の調節可能エレメントを採用し、別の術策は、外因的な誘導遺伝子発現システムを採用する。例えば、熱・ショック・誘導式遺伝子座は、哺乳動物細胞の異型遺伝子の発現を調節するのに使用されており（Wurm等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、83:5414（1986）、Bovenberg等、Mol. Cell. Endocrinol.、74:45（1990））、エリトロポイエチン遺伝子からの低酸素・誘導シス作用配列（cis-acting sequence）は、低酸素誘導転写因子（HIF-I）による転写反応を可能にする（Wang等、Curr. Op. Hematol.、3:156（1996））。しかし、内因性プロモーターに基づく多くの調節可能システムは、弱い誘導と高い基底発現を受ける。 40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

必要とされるものは、例えば、心臓血管状況を処置するために、遺伝子治療ベクターの発現を制御するのに有益なデバイスである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、埋め込み可能デバイスを介して、1つまたは複数の遺伝子治療ベクターから 50

の遺伝子発現の空間的、時間的、および/または、条件付き制御を提供する。遺伝子治療ベクターは、細胞において、1つまたは複数の生得の（内因性の）遺伝子または対応するコード化された遺伝子産物（複数可）の発現、あるいは、1つまたは複数の生得でない遺伝子または対応するコード化された遺伝子産物（複数可）の発現を変える、例えば、高めるか、または、抑制するのに有益な1つまたは複数の遺伝子配列を含み、その発現は、特定の状況の少なくとも1つの症状を、インピボで、防止するか、抑制するか、または、処置する。そのため、例えば、生得の遺伝子の発現が異常であり、例えば、機能的遺伝子産物の欠如または発現の低下、あるいは、機能的遺伝子産物の過剰発現がもたらされ、あるいは、生得の遺伝子産物が、欠如するか、または、異常活動を有する、状況について、遺伝子治療ベクターは、少なくとも1つの調節可能転写制御エレメントに動作可能にリンクした遺伝子についてのオープン・リーディング・フレームを含み、生物内の細胞におけるオープン・リーディング・フレームの発現は、特定の状況の少なくとも1つの症状を防止するか、抑制するか、または、処置するのに有効である。一実施態様では、生得の遺伝子または遺伝子産物の発現を抑制することが望ましい状況について、遺伝子治療ベクターは、適切なアンチセンス遺伝子配列または突然変異遺伝子、例えば、少なくとも1つの調節可能転写制御エレメントに動作可能にリンクした、支配的な負遺伝子産物をコード化する遺伝子を含んでもよい。別の実施態様では、遺伝子または遺伝子産物を発現するか、または、その発現を増大することが望ましい状況について、遺伝子治療ベクターは、適切な遺伝子配列またはその一部分（センス向き）、すなわち、少なくとも1つの調節可能転写制御エレメントに動作可能にリンクした、全長の遺伝子産物と実質的に同じ活動を遺伝子産物にコード化する一部分を含んでもよい。一実施態様では、状況は心臓状況であり、心臓状況を有するか、または、心臓状況のリスク状態にある、哺乳動物などの動物における遺伝子治療ベクターにおける遺伝子（複数可）の発現は、心臓の規定された領域における電気生理学的特性を変える。

【0008】

遺伝子治療ベクター（複数可）における遺伝子（複数可）の発現を制御するために、ベクター（複数可）が、一旦動物に投与されると、埋め込み可能デバイスが採用される。デバイスは、遺伝子治療ベクター（複数可）が投与される前か、同時か、または、後に、動物に投与されてもよい。一実施態様では、送出されるベクター（複数可）は、そのままの細胞に関連しない。例えば、望ましい遺伝子配列を有する組み換え型ウィルスまたは単離DNAが、動物に投与される。別の実施態様では、遺伝子治療ベクター（複数可）を含む組み換え型細胞、例えば、分泌された蛋白質を発現するのに有益な、または、細胞治療に有益な細胞が採用される。埋め込み可能デバイスは、生理的パラメータまたは生理的パラメータの変化を検知することによって、または、外部コマンドの結果として信号を放出するコントローラを含み、その信号の量および/または強度は、遺伝子治療ベクターにおいて調節可能転写制御エレメントに動作可能にリンクした遺伝子の、発現を変える、例えば、発現を誘導する。そのため、センサと診断情報を採用する本発明のシステムおよび方法は、遺伝子治療の制御を可能にし、したがって、動物における、遺伝子治療ベクター（複数可）によってコード化された遺伝子産物の空間的、時間的、および/または条件付き投薬を実現する。したがって、投与される用量の滴下が容易に達成される。

【0009】

そのため、本発明は、心臓状況のリスク状態にある動物において、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした調節可能転写制御エレメントを含む少なくとも1つの外因的に導入された発現カセットの発現を制御する方法を提供する。本発明は、本発明のシステム、例えば、所定の心臓状況を示す生理的信号を検知するセンサと、調節可能転写制御エレメントを直接的にまたは間接的に調節する調節信号を放出する遺伝子調節信号送出デバイスと、センサと遺伝子調節信号送出デバイスに結合し、少なくとも検知された生理的信号に基づいて調節信号の放出を制御するようになっているコントローラとを備えるシステムを備える、心臓状況のリスク状態にある動物を用意することを含む。動物に導入される少なくとも1つの発現カセットは、放出信号によって直接的または間接的に調

節される、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした転写制御エレメントを含む。状況の検出に応答して、オープン・リーディング・フレームの発現を制御するために、システムから信号が放出される。動物におけるオープン・リーディング・フレームの発現は、状況または状況の少なくとも1つの症状を防止するか、抑制するか、または、処置する。

【0010】

心臓状況のリスク状態にある動物において、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした調節可能転写制御エレメントを含む少なくとも1つの外因的に導入された発現カセットの発現を制御する方法も提供される。方法は、信号によって、直接的または間接的に調節され、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした転写制御エレメントを含む少なくとも1つの外因的に導入された発現カセットを備える動物を用意することを含み、オープン・リーディング・フレームの発現は、心臓状況のリスク状態にある動物において、心臓状況または心臓状況の少なくとも1つの症状を、防止するか、抑制するか、または、処置することが可能である。本発明のシステムは、動物に導入され、状況の検出に応答して、オープン・リーディング・フレームの発現を制御するために、システムから信号が放出される。動物におけるオープン・リーディング・フレームの発現は、状況または状況の少なくとも1つの症状を防止するか、抑制するか、または、処置する。

10

【0011】

一実施態様では、本発明は、心臓状況のリスク状態にある動物において、オープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした調節可能転写制御エレメントを含む少なくとも1つの外因的に導入された発現カセットの発現を制御するのに効果的な埋め込み可能デバイスを調製する方法を提供する。方法は、転写制御エレメントを直接的または間接的に調節することが可能な調節信号を放出する遺伝子調節信号送出デバイスを、埋め込み可能医療デバイスに導入することを含む。少なくとも1つの外因的に導入された発現カセットにおけるオープン・リーディング・フレームの発現は、状況または状況の少なくとも1つの症状を防止するか、抑制するか、または、処置することが可能である。

20

【0012】

一実施態様では、哺乳動物は心不全を有し、フィットクローム・プロモーターに動作可能にリンクした *Serca2A* 遺伝子を有する遺伝子治療ベクターに接触する。哺乳動物はまた、心臓機能の低下、例えば、心拍数の変動性 (HRV) を検出する埋め込み可能デバイスに接触する。心臓機能の低下の検出によって、埋め込み可能デバイスは、フィットクローム・プロモーターからの発現を誘導する光を放出する。例えば、デバイスは、光ファイバまたはLEDを介して適切な信号を放出する。心臓機能を高めるのに効果的な量の遺伝子治療ベクターにおいて *Serca2A* 遺伝子を発現させるために、光信号が放出される。別の実施態様では、哺乳動物は、心不全を有し、閾値下 (筋肉励起用の閾値より低い) 電圧、閾値電圧、または閾値超え電圧、あるいは、その組合せに感受性のあるプロモーター、例えば、*MT-1* プロモーターに動作可能にリンクした β -アドレナリン・シグナリング蛋白質遺伝子を有する遺伝子治療ベクターに接触する。哺乳動物はまた、心臓機能の低下を検出する埋め込み可能デバイスと接触する。心臓機能の低下の検出によって、埋め込み可能デバイスは、プロモーターからの発現を誘導する電圧を放出する。心臓機能を高めるのに効果的な量の遺伝子治療ベクターにおいて β -アドレナリン・シグナリング蛋白質遺伝子を発現させるために、光信号が放出される。一実施態様では、デバイスから放出される信号は、遺伝子の発現を誘導し、電氣的治療、例えば、ペーシングまたは除細動を可能にする。さらに別の実施態様では、哺乳動物は、心房細動を患い、熱感受性プロモーターに動作可能にリンクした *Kir2.1* 遺伝子を有する遺伝子治療ベクターに接触する。哺乳動物は、心房電位図を検出する埋め込み可能デバイスに接触する。心房不整脈の検出によって、埋め込み可能デバイスは、熱を放出し、心房細動を終了させるのに効果的な量の遺伝子治療ベクターから、*Kir2.1* が発現される。例えば、洞調律が、一旦回復すると、デバイスから放出される熱信号は終了する。そのため、本発明のシステムは、遺

30

40

50

伝子治療のフィードバック制御を可能にする。

【0013】

図面は、一般に、制限としてではなく例として、本明細書に説明される種々の実施形態を示す。図面は、具体的に示すためだけのものであり、一定比例尺に従っていない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

以下の詳細な説明において、説明の一部を形成する添付図面が参照され、図面において、本発明を実施することができる特定の実施形態が、例示によって示される。これらの実施形態は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分に詳細に述べられ、実施形態が組み合わされてもよいこと、または、他の実施形態が利用されてもよいこと、ならびに、本発明の精神と範囲から逸脱することなく論理的変更や電気的変更が行われてもよいことが理解できるであろう。以下の詳細な説明は、例を提供し、本発明の範囲は、添付特許請求項およびその等価物によって規定される。

【0015】

本開示における「ある」、「1つの」、または「種々の」実施形態に対する参照は、必ずしも、同じ実施形態に対するものではなく、こうした参照は、2つ以上の実施形態を意図することが留意されるべきである。

【0016】

全体概要

本明細書は、とりわけ、遺伝子治療を制御する方法および装置を述べる。一実施形態では、特定の状況、例えば、心臓血管状況を有するか、または、それを有するリスク状態にある哺乳動物は、状況に関連する1つまたは複数の症状を抑制するか、防止するか、または、処置することを意図した遺伝子治療を受ける。遺伝子治療ベクターは、少なくとも1つの治療遺伝子産物をコード化し、少なくとも1つの調節可能転写制御エレメントに動作可能にリンクし、発現カセットを形成する。一実施形態では、遺伝子治療ベクターは、血管新生蛋白質、成長因子、分化因子、生存因子、サイトカイン、心臓細胞特異的構造遺伝子産物、心臓細胞特異的転写因子、または、膜蛋白質であって、例えば、ギャップ結合またはイオン・チャネル蛋白質である、あるいは、アンチセンス配列、例えば、リボゾームまたはアンチセンス・オリゴヌクレオチドを含む、膜蛋白質、あるいは、その任意の組合せを含むが、それに限定されない遺伝子産物をコード化する少なくとも1つの外来遺伝子を含む。遺伝子産物の発現は、プロモーター、例えば、誘導または抑制プロモーターあるいはエンハンサーなどの調節可能転写制御エレメントの制御下にある。例えば、エンハンサーは、グルココルチコイド反応性エンハンサーであってよく、または、プロモーターは、電磁反応性プロモーターであってよい。一実施形態では、遺伝子の発現はまた、疾患特異的、細胞特異的、または、組織特異的プロモーターおよび/またはエンハンサーのために、疾患特異的、細胞特異的、または、組織特異的、例えば、心臓細胞特異的である。例えば、エンハンサーは、筋肉クレアチン・キナーゼ (mck) エンハンサーであってよく、または、プロモーターは、アルファ・ミオシン重鎖 (MyHC) またはベータ - MyHC プロモーターであってよい (Palermo等、*Circ. Res.*、78、504 (1996) を参照されたい)。一実施形態では、転写調節エレメントは、例えば、心不全または左束閉塞を処置するために、一定の疾患状態によって増加調節される。本発明のベクターは、心不全を有する患者において増加調節されるか、または、心不全の進行中に増加調節される、遺伝子からの転写調節エレメント、例えば、細胞外信号調節キナーゼ (ERK)、ミトゲン活性化蛋白質キナーゼ (MAPK)、ストレス活性化蛋白質キナーゼ (SAPK)、p38、カルシネウリン、Akt、Na⁺/Ca²⁺交感器 (NCX)、金属メタロプロテイナーゼ - 2 (MMP - 2)、または MMP - 7 用の遺伝子を含むが、それに限定されない、遺伝子からの転写調節エレメントを含んでもよい。心房細動を処置するために、本発明のベクターは、心房細動を有する患者において増加調節される、遺伝子からの転写調節エレメント、例えば、フラビン含有モノオキシゲナーゼ I、モノアミン・オキシダーゼ B、ユビキチン特異的プロテアーゼ 8、チロシナーゼ関連蛋白質 1、チロシン

10

20

30

40

50

3 関連モノオキシゲナーゼ、MMP-2、またはMMP-7を含む反応性酸素種(ROS)の産生に関連する遺伝子を含んでもよい。収縮機能不全を処置するために、本発明のベクターは、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交感器をコード化するエレメントなどの、遺伝子からの転写調節エレメントを含んでもよい。任意選択で、それぞれが異なる外来遺伝子を有し、その中の少なくとも1つが調節可能転写制御エレメントを含む、遺伝子治療ベクターの組合せが採用される。

【0017】

遺伝子治療の前か、同時か、または、後で、遺伝子治療ベクターにおいて遺伝子(複数可)の発現を調節する埋め込み可能デバイスが、動物に設けられる。一実施形態では、デバイスは、損傷した心臓血管組織に、または、組織の近くに導入される。状況の症状、例えば、心拍数などの生理的パラメータの変化の検出にตอบสนองして、デバイスは、遺伝子治療ベクターにおける調節可能転写制御エレメントを活性化する信号を放出する。こうした信号は、電界、電磁界、光、音、温度、および/または、生物学的作用物質(すなわち、DNAによってコード化された作用物質)または、非生物学的作用物質、例えば、ベータ・アドレナリン・ブロッカ、アルファ・アドレナリン・ブロッカ、カルシウム・チャンネル・ブロッカ、ACEインヒビタ、またはアンジオテンションIIブロッカなどの化学的作用物質を含むが、それに限定されない。一実施形態では、遺伝子治療ベクターからの発現が誘導され、望ましい生理的パラメータの変化が検出された後、信号が停止される。別の実施形態では、信号は、所定の期間の間放出される。そのため、遺伝子発現は、デバイスによって放出される信号を制御することによって、オン/オフされるか、または、滴下されてもよい。

10

20

【0018】

そのため、本明細書は、埋め込み可能医療デバイス的一部分であるか、または、埋め込み可能医療デバイスに結合される埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイスを含む遺伝子調節システムを説明する。一実施形態では、埋め込み可能医療デバイスは、治療の必要性を示す所定の状況を検出する。ตอบสนองして、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイスは、1つまたは複数の信号を送出する。さらなる一実施形態では、ペーシング治療などの電氣的治療および/または薬物治療に関連して、遺伝子調節治療が実施される。埋め込み可能医療デバイスの1つの特定の例は、埋め込み可能心臓調律管理(CRM)デバイスである。本明細書において、CRMシステムの一部として特に説明されるが、遺伝子調節システムは、一般に、すべてのインビボ遺伝子治療に使用可能である。いくつかの実施形態が、異なる治療装置および方法の例を提供するために、以下に提示される。

30

【0019】

定義

「ベクター」または「構造体」(遺伝子送出「媒介物」または遺伝子伝達「媒介物」と呼ばれることもある)は、インビトロか、インビボのいずれかで、宿主細胞に送出されるポリヌクレオチドを備える高分子または分子の複合体を指す。送出されるポリヌクレオチドは、遺伝子治療のための対象とする配列を備えてもよい。ベクターは、例えば、トランスポゾンや他の部位特異的モバイル・エレメント、ウィルス・ベクターであって、例えば、アデノウィルス、アデノ関連ウィルス(AAV)、ポックスウィルス、乳頭腫ウィルス、レンチウィルス、ヘルペスウィルス、フォーミウィルス、レトロウィルス・ベクターであり、また、類型化ウィルスを含む、ウィルス・ベクター、リポソーム、その他の脂質含有複合体、さらには、宿主細胞へのポリヌクレオチドの送出を仲介することが可能な他の高分子複合体、例えば、DNAコーティングされた金粒子、ポリマー-DNA複合体、リポソームDNA複合体、リポソームポリマー-DNA複合体、ウィルス-ポリマー-DNA複合体、例えば、アデノウィルス-ポリリシン-DNA複合体、抗体-DNA複合体を含む。ベクターはまた、遺伝子送出および/または遺伝子発現をさらに調整するか、または、その他の方法で、ベクターが導入される先の細胞に有益な特性を提供する、他の構成要素または機能を含むことができる。こうした他の構成要素は、例えば、細胞への結合または細胞を標的にすることに影響を及ぼす構成要素(細胞型の、または、組織特異的な結

40

50

合を仲介する構成要素を含む)、細胞によるベクター核酸の摂取に影響を及ぼす構成要素、摂取後の細胞内のポリヌクレオチドの局在化に影響を及ぼす構成要素(核の局在化を仲介する作用物質など)、ポリヌクレオチドの発現に影響を及ぼす構成要素を含む。こうした構成要素はまた、ベクターによって送出された核酸を摂取してしまつて、かつ、核酸を発現している細胞を検出するか、または、選択するのに使用することができる検出可能なマーカーおよび/または選択可能なマーカーなどのマーカーを含むであろう。こうした構成要素は、ベクターの生来の特徴(結合および摂取を仲介する構成要素または機能を有する一定のウイルス・ベクターの使用など)として設けられ、または、ベクターは、こうした機能を提供するために修飾される。非常に多様なこうしたベクターが、当技術分野で知られており、一般に利用可能である。ベクターが宿主細胞内に維持されるとき、ベクターは、宿主細胞のゲノム内に組み込まれた自律構造として有糸分裂中に細胞によって安定して複製されるか、または、宿主細胞の核または細胞質内に維持される。

10

【0020】

「組み換え型ウイルス・ベクター」は、1つまたは複数の異型遺伝子または配列を備えるウイルス・ベクターを指す。多くのウイルス・ベクターが、封入(packaging)に関連するサイズの制約を示すため、異型遺伝子または配列は、通常、ウイルス・ゲノムの1つまたは複数の部分を置き換えることによって導入される。こうしたウイルスは、複製能欠損になる場合があり、欠失した機能(複数可)が、(例えば、複製および/または包膜化に必要な遺伝子を運ぶ、ヘルパー・ウイルスまたは封入細胞ラインを使用することによって)ウイルス複製および包膜化中に外来遺伝子中に(intrans)設けられることが必要となる。送出されるポリヌクレオチドが、ウイルス粒子の外側に運ばれる修飾されたウイルス・ベクターがまた、述べられている(例えば、Curriel等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、88:8850(1991)を参照されたい)。

20

【0021】

本明細書で使用される「遺伝子送出」、「遺伝子導入」などは、導入に使用される方法にかかわらず、宿主細胞内に外因的なポリヌクレオチド(「外来遺伝子」と呼ばれることもある)を導入することを指す用語である。こうした方法は、ベクター仲介式遺伝子導入(例えば、ウイルス感染/トランスフェクションあるいは種々の他の蛋白質ベースまたは脂質ベースの遺伝子送出複合体による)や、「むき出しの」ポリヌクレオチドの送出を容易にする技法(エレクトロポレーション、イオントフォレシス、「遺伝子ガン」送出、ポリヌクレオチドの導入に使用される種々の他の技法など)などの、種々のよく知られた技法を含む。導入されたポリヌクレオチドは、安定して、または、一時的に、宿主細胞内に維持されてもよい。安定した維持に、通常必要とされることは、導入されたポリヌクレオチドが、宿主細胞と適合する複製の起点を含むか、または、染色体外の複製(例えば、プラスミド)あるいは核のまたはミトコンドリアの染色体などの宿主細胞のレプリコン内に組み込まれることである。当技術分野で知られているように、哺乳動物細胞への遺伝子導入を仲介することが可能な多くのベクターが知られている。

30

【0022】

「外来遺伝子」によって、一時的か、永続的のいずれかで、所定の工夫によって細胞内に挿入され、ゲノム内に組み込まれるか、または、染色体外に維持される場合に生物の一部になる核酸分子(例えば、DNA)の任意の一片を意味する。こうした外来遺伝子は、遺伝子導入生物にとって部分的に、または、完全に異型(すなわち、外来)である遺伝子を含んでもよく、または、生物の内因性遺伝子にとって同種の遺伝子を表してもよい。

40

【0023】

「遺伝子導入細胞」によって、外来性遺伝子を含む細胞を意味する。例えば、発現カセットを含むベクターによって形質転換した幹細胞は、表現型特徴が変わった細胞母集団を生成するのに使用することができる。

【0024】

用語「野生型」は、遺伝子または遺伝子産物であつて、自然に生じるソースから単離さ

50

れると、遺伝子または遺伝子産物の特徴を有する、遺伝子または遺伝子産物を指す。野生型遺伝子は、母集団において最も頻繁に観測され、そのため、遺伝子の「通常」または「野生型」形態と任意に呼ばれる遺伝子である。対照的に、用語「修飾された」または「突然変異の」は、野生型の遺伝子または遺伝子産物と比較するとき、配列の修飾および/または機能的特性（すなわち、変化した特徴）を示す遺伝子または遺伝子産物を指す。自然に生じる突然変異を単離できることが留意される。自然に生じる突然変異が、野生型の遺伝子または遺伝子産物と比較するとき、変化した特徴を有することによって同定される。

【0025】

「疾患アレル」は、見分けがつく疾患を生成することが可能な遺伝子のアレルを指す。しかし、状況または一定の状況を有する母集団が、必ずわかっている疾患アレルを有するわけではない。疾患アレルは、優性または劣性であり、直接に、または、特定の遺伝学的背景または以前から存在する病理学的状況と共に存在するとき生成する場合がある。疾患アレルは、遺伝子プール内に存在してもよく（遺伝した疾患アレル）、または、体細胞突然変異によって個人においてデノボ生成されてもよい（後天性疾患アレル）。

10

【0026】

「血管系」または「血管」は、哺乳動物の体全体を通して血液（ならびにリンパ液）を運ぶ脈管系を指す用語である。

【0027】

「血管」は、動脈、小動脈、毛細血管、小静脈、静脈、洞、脈管の脈管を含む哺乳動物の血管系の脈管の任意の脈管を指す。

20

【0028】

「動脈」は、血液が心臓から出て通過する血管を指す。冠状動脈は、心臓の組織自体に供給し、一方、他の動脈は、体の残りの器官に供給する。動脈の一般的な構造は、多層動脈壁によって囲まれた内腔からなる。

【0029】

用語「形質導入」は、ウィルス・ベクターによって、好ましくは、組み換え型 AAV などの複製欠損ウィルス・ベクターによって、インピボか、インピト口のいずれかで、レシピエント細胞にポリヌクレオチドを送出することを意味する。

【0030】

用語「異型」は、遺伝子配列や制御配列などの核酸配列に関連するように、通常結合していない、かつ/または、特定の細胞に通常関連しない配列を意味する。そのため、核酸構造体またはベクターの「異型」領域は、本来、他の分子に関連することがわからない別の核酸分子内の核酸セグメント、または、それに付着した核酸セグメントである。例えば、核酸構造体の異型領域は、本来コード配列に関連することがわからない配列が側面にあるコード配列、すなわち、異型プロモーターを含むであろう。異型コード配列の別の例は、コード配列自体が、本来わからない構造体（例えば、生得の遺伝子と異なるコドンを含む合成配列）である。同様に、細胞内で通常存在しない構造体によって形質転換した細胞は、本発明のために異型と考えられるであろう。

30

【0031】

「DNA」によって、とりわけ、線状 DNA 分子（例えば、制限フラグメント）、ウィルス、プラスミド、染色体において見出される二本鎖または一本鎖形態のデオキシリボヌクレオチドのポリマー形態（アデニン、グアシン、チミン、またはシトシン）を意味する。特定の DNA 分子の構造を説明するとき、配列は、DNA の非転写鎖（すなわち、mRNA に相補的な配列を有する鎖）に沿う 5' ~ 3' 方向の配列のみを与えるという通常のやり方に従って本明細書で述べられてもよい。用語は、4 つの基底、アデニン、グアシン、チアミン、またはシトシンを含む分子、さらには、当技術分野で知られている基底類似物を含む分子を捕捉する。

40

【0032】

本明細書で使用されるが、用語「相補的な」または「相補性」は、基底対形成ルールに

50

よって関連付けられるポリヌクレオチド（すなわち、ヌクレオチドの配列）を参照して使用される。例えば、配列「A - G - T」は、配列「T - C - A」にとって相補的である。相補性は、「部分的」である場合があり、核酸の基底の一部のみが、基底対形成ルールに従って整合する。あるいは、核酸の間の「完全な」または「全体の」相補性が存在してもよい。核酸鎖の間の相補性の程度は、核酸鎖の間ハイブリダイゼーションの効率と強度への有意な作用を及ぼす。これは、増幅反応ならびに核酸間の結合に依存する検出方法において特に重要である。

【0033】

DNA分子は、「5'端部」と「3'端部」を有すると言われる。その理由は、モノヌクレオチドが反応して、1つのモノヌクレオチド・ペントース・リングの5'リン酸塩が、ホスホジエステル連鎖によって、一方向においてその近傍の3'酸素に付着するようにオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドが作成されるからである。したがって、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの端部は、その5'リン酸塩が、モノヌクレオチド・ペントース・リングの3'酸素にリンクしない場合、「5'端部」として、その3'酸素が、後続のモノヌクレオチド・ペントース・リングの5'リン酸塩にリンクしない場合、「3'端部」として呼ばれる。本明細書で使用されるが、核酸配列は、たとえ大きなオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドに対して内部にあっても、5'および3'端部を有すると言われる。線状、環状のいずれのDNA分子においても離散的エレメントは、エレメントの「上流」または5'、あるいは、「下流」または3'であると言われる。この用語は、転写が、DNA鎖に沿って5'から3'の様式で進むことを反映する。リンクした遺伝子の転写を指示するプロモーターとエンハンサー・エレメントは、一般に、コード領域の5'または上流に位置する。しかし、エンハンサーは、たとえ、プロモーター・エレメントとコード領域の3'に位置しても、その効果を発揮することができる。転写終了およびポリアデニル化信号は、コード領域の3'または下流に位置する。

【0034】

特定の遺伝子産物を「コード化する」「遺伝子」、「ポリヌクレオチド」、「コード領域」、または「配列」は、適切な調節配列の制御下に置かれたときに、インビトロまたはインビボで、遺伝子産物、例えば、ポロペプチド内に転写され、任意選択で、翻訳される核酸分子である。コード領域は、cDNAか、ゲノムDNAか、または、RNA形態のいずれかで存在してもよい。DNA形態で存在するとき、核酸分子は、一本鎖（すなわち、センス鎖）または二本鎖であってよい。コード領域の境界は、5'（アミノ）末端の開始コドンと3'（カルボキシ）末端の翻訳終止コドンによって決まる。遺伝子は、原核生物または真核生物mRNAからのcDNA、原核生物または真核生物DNAからのゲノムDNA配列、合成DNA配列を含むが、それに限定されない。そのため、遺伝子は、遺伝子産物をコード化する全長オープン・リーディング・フレーム（センス向き）、または、全長オープン・リーディング・フレームによってコード化される遺伝子産物と実質的に同じ活動で、遺伝子産物をコード化する全長オープン・リーディング・フレームの一部分（センス向き）を含むことができるポリヌクレオチド、ポリヌクレオチドの補体、例えば、全長オープン・リーディング・フレームの補体（アンチセンス向き）と、任意選択で、リンクした5'および/または3'非コード配列（複数可）またはその一部分、例えば、対応するmRNAの転写、安定性、または翻訳を抑制するのに役立つオリゴヌクレオチドを含む。転写終了配列は、通常、遺伝子配列に対して3'に位置することになる。

【0035】

「オリゴヌクレオチド」は、RNAか、DNAのいずれかで、最大100個まで、少なくとも7個のヌクレオチド、好ましくは15個、より好ましくは20個以上の順次ヌクレオチドを含み、ヌクレオチドは、選択されたmRNAの非コード鎖の補体またはコード鎖の補体に相当し、あるいは、当技術分野でよく知られている方法、例えば、Sambrook等、A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1989)の方法に規定されるように、mRNAまたはmRNAをコード化するDNAにハイブリダイゼーションし、適度に厳しい条件または非常に厳しい条

10

20

30

40

50

件下で安定して結合したままになる。

【0036】

用語「制御エレメント」は、プロモーター領域、ポリアデニレーション信号、転写終了配列、上流調節ドメイン、複製の起点、内部リボゾーム・エントリ部位（「IRES」）、エンハンサー、スプライス接合などを、ひとまとめにして指し、レシピエント細胞におけるコード配列の複製、転写、転写後処理、翻訳を、ひとまとめにして提供する。選択されたコード配列が、適切な宿主細胞において複製され、転写され、翻訳されることが可能である限り、これらの制御エレメントのすべてが常に存在する必要があるわけではない。

【0037】

用語「プロモーター領域」は、普通の意味で本明細書において使用されて、DNA調節配列を含むヌクレオチド領域を指し、ヌクレオチド領域では、調製配列は、RNAポリメラーゼを結合し、下流（3'方向）のコード配列の転写を始動することが可能な遺伝子から誘導される。そのため、「プロモーター」は、プロモーターが動作可能にリンクする遺伝子またはコード配列の転写を制御するポリヌクレオチド配列を指す。種々の異なるソースからの、構成的プロモーター、誘導的プロモーター、抑制的プロモーターを含む多数のプロモーターが、当技術分野でよく知られている。

10

【0038】

「エンハンサー・エレメント」によって、プロモーターに近接して配置されると、エンハンサー・ドメインのない状態のプロモーターから得られる転写活動に比べて増加した転写活動を与える核酸配列を意味する。したがって、「エンハンサー」は、エンハンサーが動作可能にリンクする遺伝子またはコード配列の転写を高めるポリヌクレオチド配列を含む。種々の異なるソースからの多数のエンハンサーが、当技術分野でよく知られている。プロモーター配列（一般に使用されるCMVプロモーターなど）を有するいくつかのポリヌクレオチドもまた、エンハンサー配列を有する。

20

【0039】

「心臓特異的なエンハンサーまたはプロモーター」によって、それぞれ、プロモーターに動作可能にリンクしたときに、または、単独で、心臓細胞において遺伝子発現を指示し、すべての組織またはすべての細胞型において遺伝子発現を指示しないエレメントを意味する。心臓特異的なエンハンサーまたはプロモーターは、自然に生じてもよく、または、自然に生じなくてもよい。自然に生じないエンハンサーまたはプロモーターの合成は、標準的なオリゴヌクレオチド合成技法を使用して実施することができることを、当業者は認識するであろう。

30

【0040】

「動作可能にリンクした」は、述べた構成要素が、意図した方法で機能することが可能になる関係にある並置を指す。核酸分子に関して「動作可能にリンクした」によって、2つ以上の核酸分子（例えば、転写される核酸分子、プロモーター、エンハンサー・エレメント）が、核酸分子の転写を可能にするように、接続されることを意味する。プロモーターが、コード配列の転写を制御する場合、プロモーターは、コード配列に動作可能にリンクする。動作可能にリンクしたプロモーターは、一般に、コード配列の上流に位置するが、必ずしも、コード配列に隣接するわけではない。エンハンサーがコード配列の転写を増加させる場合、エンハンサーは、コード配列に動作可能にリンクする。動作可能にリンクしたエンハンサーは、コード配列の上流、その中、またはその下流に位置することができる。転写がコード配列を通してポリアデニレーション配列内に進むように、ポリアデニレーション配列が、コード配列の下流端に位置する場合、ポリアデニレーション配列は、コード配列に動作可能にリンクする。ペプチドおよび/またはポリペプチド分子に関して「動作可能にリンクした」は、2つ以上のペプチドおよび/またはポリペプチド分子が、単一ポリペプチド鎖を生じるように接続されること、すなわち、融合ポリペプチドであって、融合物のそれぞれのペプチドおよび/またはポリペプチド構成要素の少なくとも一方の特性を有する、融合ポリペプチドを意味する。そのため、得られる融合が、分泌信号ペプチドの存在の結果として細胞から分泌されるか、または、小器官標的ペプチドの存在の結

40

50

果として小器官内に分泌される場合、信号または標的ペプチド配列は、別の蛋白質に動作可能にリンクする。

【0041】

「相同性」は、2つのポリヌクレオチド間または2つのポリペプチド間のアイデンティティのパーセントを指す。1つの配列と別の配列の間の対応は、当技術分野で知られている技法によって判定することができる。例えば、配列情報を整列させ、容易に入手可能なコンピュータ・プログラムを使用することによって2つのポリペプチド分子間の配列情報を直接比較することによって、相同性を判定することができる。あるいは、相同性領域間における安定した二重型(duplex)を形成する条件下でのポリヌクレオチドのハイブリダイゼーションと、それに続く、一本鎖特異的ヌクレアーゼ(複数可)による消化および消化したフラグメントについてのサイズ判定によって、相同性を判定することができる。ヌクレオチドまたはアミノ酸の少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%、最も好ましくは少なくとも約95%が、それぞれ、分子の規定された長さによって整合すると、上記方法を使用して判定されるとき、2つのDNAまたは2つのポリペプチド、配列は、「実質的に同相」である。

10

【0042】

「哺乳動物」によって、人およびチンパンジーと他の類人猿と猿の種などの人でない霊長類、牛、羊、豚、山羊、馬などの家畜、犬や猫などの家庭用哺乳動物、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなどのようなげっ歯類動物を含む研究用動物などを含むが、それに限定されない哺乳綱の一員を意味する。「動物」は、哺乳類、鳥類、両性類、爬虫類、魚を含む水性生物などの脊椎動物を含む。

20

【0043】

「から誘導される」によって、核酸分子が、親核酸分子から作られるか、または、設計されたことが意味され、誘導体は、親核酸分子と実質的に同じ機能特徴、例えば、遺伝子産物がそこから作られるか、または、設計された親核酸分子によってコード化された遺伝子産物と実質的に同じ活動によって遺伝子産物をコード化することを保持する。

【0044】

「発現構造体」または「発現カセット」によって、転写を指示することが可能な核酸分子が意味される。発現構造体は、少なくとも、プロモーターを含む。エンハンサーおよび/または転写終了信号などのさらなるエレメントも含まれてもよい。

30

【0045】

用語「外因的」は、細胞または生物内の蛋白質、遺伝子、核酸、またはポリヌクレオチドに関して使用されるとき、人工の手段または自然の手段によって、細胞または生物内に導入された蛋白質、遺伝子、核酸、またはポリヌクレオチドを指し、関連して、細胞は、人工の手段または自然の手段によって、他の細胞または生物に対して単離され、その後、導入された細胞を指す。外因的な核酸は、異なる生物または細胞からのものであってよく、または、生物または細胞内で自然に生じる核酸の1つまたは複数のさらなる複製であってよい。外因的な細胞は、異なる生物からのものであってよく、または、同じ生物からのものであってよい。非制限的な例として、外因的な核酸は、自然な細胞の染色体位置と異なる染色体位置にあるか、または、その他の方法で、本来見出される配列と異なる拡散配列が側面にある。

40

【0046】

用語「単離した」は、核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはウイルスに関連して使用されるとき、核酸配列、ペプチド、ポリペプチド、またはウイルスであって、自然のソース内で核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはウイルスが通常関連する先の、少なくとも1つの不純な核酸、ポリペプチド、ウイルス、または他の生物学的構成要素から同定され、単離される、核酸配列、ペプチド、ポリペプチド、またはウイルスを指す。単離された核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはウイルスは、本来見出される形態または環境と異なる形態または環境で存在する。例えば、所与のDNA配列(例えば、遺伝子)は、近傍遺伝子に近接した宿主細胞染色体上で見出され、特異的蛋白質をコード化する特異的mR

50

N A 配列などの R N A 配列は、多数の蛋白質をコード化するいくつかの他の m R N A との混合物として細胞内で見出される。単離された核酸分子は、一本鎖または二本鎖の形態で存在してもよい。単離した核酸分子が、蛋白質を発現させるために利用されるとき、分子は、最低限、センス鎖またはコーディング鎖を含むことになる（すなわち、分子は一本鎖であってよい）が、センス鎖とアンチセンス鎖の両方を含んでもよい（すなわち、分子は二本鎖であってよい）。

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用される用語「組み換え型 D N A 分子」は、分子生物学的技法によって結合した D N A セグメントからなる D N A 分子を指す。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用される用語「組み換え型蛋白質」または「組み換え型ポリペプチド」は、組み換え型 D N A 分子から発現する蛋白質分子を指す。

【 0 0 4 9 】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」、「蛋白質」は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために、別途区別しなければ、本明細書では交換可能に使用される。これらの用語はまた、糖化、アセチル化、リン酸化を含む反応を通して翻訳後に修飾される蛋白質を含む。

【 0 0 5 0 】

「成長因子」によって、少なくとも、細胞成長を促進させるか、または、表現型変化を誘導する作用物質を意味する。

【 0 0 5 1 】

用語「血管新生の」は、単独で、または、他の作用物質と組み合わせて、血管新生を誘導し、線維芽細胞成長因子（ F G F ）、血管内皮成長因子（ V E G F ）、肝細胞成長因子、アンジオジェニン、形質転換成長因子（ T G F ）、組織壊死因子（ T N F 、例えば、 T N F - ））、血小板誘導成長因子（ P D G F ）、顆粒球コロニー刺激因子（ G C S F ）、胎盤 G F 、 I L - 8 、プロリフェリン、アンジオポイエチン、例えば、アンジオポイエチン - 1 とアンジオポイエチン - 2 、スロンボスポンディン、エフィリン - A 1 、 E - セレクチン、レプチン、ヘパリン親和力調節ペプチドを含むが、それに限定されない。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用される「遺伝子調節」または「遺伝子調節治療」は、遺伝子治療ベクターにおける遺伝子発現を調節するために、1つまたは複数の遺伝子調節信号を送出することを含む。遺伝子調節信号は、転写制御エレメント、例えば、プロモーターをトリガーする信号を含む。

【 0 0 5 3 】

「ユーザ」は、患者を処置するために、遺伝子調節システムを使用する医師または他の介護人を含む。

【 0 0 5 4 】

装置

図 1 は、遺伝子調節システム 1 0 0 とそれが使用される環境の所定部分の実施形態の図である。システム 1 0 0 は、埋め込み可能システム 1 0 5 と外部システム 1 5 5 を含み、さらに埋め込み可能システム 1 0 5 と外部システム 1 5 5 との間の通信を可能にするテレメトリ・リンク 1 4 0 を含む。

【 0 0 5 5 】

埋め込み可能システム 1 0 5 は、とりわけ、埋め込み可能 C R M デバイス 1 1 0 、リード線システム 1 0 8 、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス 1 3 0 を含む。図 1 に示すように、埋め込み可能 C R M デバイス 1 1 0 は体 1 0 2 の中に埋め込まれる。一実施形態では、埋め込み可能 C R M デバイス 1 1 0 は遺伝子調節コントローラを含む。一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス 1 3 0 は、心臓 1 0 1 に 1 つまたは複数の遺伝子調節信号を送出する。別の実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス 1 3 0 は、静脈などの、体 1 2 0 の血管系に 1 つまたは複数の遺伝子調節信号を送

10

20

30

40

50

出する。種々の他の実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス 130 は、遺伝子調節治療のために標的とする体 102 の中の任意の部位に 1 つまたは複数の遺伝子調節信号を送出する。リード線システム 108 は、1 つまたは複数の遺伝子調節信号が送出される先の 1 つまたは複数の位置に対するアクセスを可能にする。一実施形態では、リード線システム 108 は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 と埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス 130 との間で電気接続を可能にする 1 つまたは複数のリード線を含む。別の実施形態では、リード線システム 108 は、信号が送出される先の位置へ、1 つまたは複数の遺伝子調節信号を送信することを可能にする。種々の実施形態では、埋め込み可能 CRM デバイス 110 は、ペースメーカー、電氣的除細動器 / 除細動器、心臓再同期化治療 (CRT) デバイス、心臓リモデリング制御治療 (RCT) デバイス、薬物送出デバイスまたは薬物送出コントローラ、細胞治療デバイス、あるいは、任意の他の埋め込み可能医療デバイスを含む。リード線システム 108 はさらに、生理的信号を検知し、ペーシング・パルス、電氣的除細動 / 除細動ショック、および / または、薬剤または他の物質を送出するリード線を含む。

10

【0056】

外部システム 155 は、外部デバイス 150、ネットワーク 160、遠隔デバイス 170 を含む。外部デバイス 150 は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 の周辺内にあり、テレメトリ・リンク 140 を介して埋め込み可能 CRM デバイス 110 と双方向に通信する。遠隔デバイス 170 は、遠隔位置にあり、ネットワーク 160 を介して外部デバイス 150 と双方向に通信し、したがって、ユーザが、遠く離れた位置から患者を監視し、処置することが可能である。

20

【0057】

システム 100 は、遺伝子調節治療の送出、すなわち、1 つまたは複数の遺伝子調節信号の送出が、埋め込み可能 CRM デバイス 110、外部デバイス 150、遠隔デバイス 170 の任意の 1 つによってトリガーされることを可能にする。一実施形態では、埋め込み可能 CRM デバイス 110 は、所定の信号または状況を検出することによって、遺伝子調節治療の送出をトリガーする。別の実施形態では、外部デバイス 150 または遠隔デバイス 170 は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 から送信された信号から異常状況を検出することによって遺伝子調節治療の送出をトリガーする。1 つの特定の实施形態では、外部システム 155 は、遺伝子調節治療の送出をトリガーすべきかどうか、また、いつトリガーすべきかを判定する治療決定アルゴリズムを実行するプロセッサを含む。別の特定の实施形態では、外部システム 155 は、埋め込み可能 CRM デバイス 155 によって取得された信号および / または検出された異常状況をユーザに提示し、遺伝子調節治療の送出をトリガーするために、ユーザからコマンドを受信するユーザインタフェースを含む。別の特定の实施形態では、ユーザインタフェースは、ユーザおよび / またはシステム 100 によって処置される患者からのコマンドを受信するために、外部デバイス 150 内に組み込まれたユーザ入力を含む。例えば、患者は、一定の症状を検知すると、遺伝子調節治療のためのコマンドを入力するように指示されてもよく、また、患者の近くの別の人が、症状を観察することによって、同じことを行ってもよい。

30

【0058】

埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイスや埋め込み可能 CRM デバイスは、本主題を制限するためでなく、具体的に示すために説明されることが理解される。CRM システムの一部として特に説明されるが、本明細書で説明する遺伝子調節システムおよび方法は、一般に、埋め込み可能または外部デバイスによって送出されるすべてのインビボ遺伝子治療に使用可能である。

40

【0059】

図 2 は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 A、リード線システム 108、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス 130 を含むシステム 100 の所定部分の回路の一実施形態を示すブロック図である。埋め込み可能 CRM デバイス 110 A は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 の 1 つの特定の实施形態を示す。一実施形態では、リード線システム 1

50

08は、埋め込み可能CRMデバイスが、遺伝子調節信号の送出を制御するための電圧または電流信号を送出するように、埋め込み可能CRMデバイス110Aと埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130との間の電気接続を可能にする。

【0060】

埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、インプラント・コントローラ214から遺伝子調節制御信号を受信し、応答して、1つまたは複数の遺伝子調節信号を、1つまたは複数の遺伝子発現を調節する外部因子であるエネルギーの1つまたは複数の形態で送出する。エネルギーの形態は、電気エネルギー、電磁エネルギー、光エネルギー、音響エネルギー、熱エネルギー、遺伝子プロモーター・システムをトリガーする任意の他の形態のエネルギーを含む。一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、1つまたは複数の遺伝子調節信号を心臓に送出する。1つの特定の形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、心臓内に設置するために設計された埋め込み可能デバイスである。別の実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、1つまたは複数の遺伝子調節信号を血液に送出する。1つの特定の形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、静脈などの血管系内に設置するために設計された埋め込み可能デバイスである。

10

【0061】

一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、電界を生成し、放出する電界発生器を含む。電界は、外因的に導入されたベクターにおいて遺伝子発現を調節するために選択された所定の周波数と強度を有する。1つの特定の形態では、電界発生器は、電圧が印加される電極を含む。電界の強度は、電極の両端の電圧を制御することによって制御される。

20

【0062】

一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、電磁界を生成し、放出する電磁界発生器を含む。電界は、外因的に導入されたベクターにおいて遺伝子発現を調節するために選択された所定の周波数と強度を有する。1つの特定の形態では、電磁界発生器は誘導コイルを含む。電磁界の強度は、コイルの両端の電圧および/またはコイルを流れる電流を制御することによって制御される。1つの特定の形態では、電磁界は、約1Hz~1kHzの周波数を有する。別の特定の形態では、電磁界は直流(d.c.)電磁界である。

30

【0063】

一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、光を放出する光放出器を含む。光は、遺伝子発現を調節するために選択された所定の波長または波長帯域と強度を有する。1つの特定の形態では、光放出器は、発光ダイオード(LED)を含む。光の強度は、LEDの両端の電圧および/またはLEDを流れる電流を制御することによって制御される。別の特定の形態では、光放出器は、1つまたは複数の別個の波長を有する光を放出するようにプログラムすることができるLEDのアレイを含む。

【0064】

一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、音を放出するスピーカを含む。音は、外因的に導入されたベクターにおいて遺伝子発現を調節するために選択された所定の周波数と強度を有する。

40

【0065】

一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、1つまたは複数の化学作用物質を放出する薬物送出デバイスを含む。1つまたは複数の化学作用物質は、転写制御エレメントからの発現を調節することが知られている特性を有する。1つまたは複数の化学作用物質の例は、テトラサイクリン、ラパマイシン、オーキシン、金属、エクジソンを含む、特定のプロモーターからの発現を誘導する化学物質を含む。

【0066】

一実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、熱エネルギーを放出する熱放射器を含む。熱エネルギーは、組織温度を、外因的に導入されたベクターに

50

において遺伝子発現を調節するのに適した点または範囲に変える。1つの特定の実施形態では、熱放射器は、電流が通過するときか、または、電圧が両端に印加されるときに、加熱される抵抗素子を含む。組織温度は、電流または電圧の振幅を制御することによって制御される。

【0067】

埋め込み可能CRMデバイス110Aは、センサ212、事象検出器213、インプラント・コントローラ214を含む。センサ212は、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130を通して投与される遺伝子調節治療によって処置可能な異常状況を示す生理的信号を検知する。事象検出器213は異常状況を検出する。インプラント・コントローラ214は、検出された異常状況に応答して、遺伝子調節治療の送出をトリガーするために、遺伝子調節制御信号を生成し、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130に送信する。一実施形態では、遺伝子調節治療は、送出時間の所定の期間の間送出される。1つの特定の実施形態では、インプラント・コントローラ214は、送出時間の所定の期間を計時するタイマを含み、遺伝子調節治療の送出を停止するために、遺伝子調節停止信号を生成し、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130に送信する。別の特定の実施形態では、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130は、送出時間の所定の期間を計時するタイマを含み、送出時間の所定の期間が終了するときに遺伝子調節治療の送出を停止する。別の実施形態では、インプラント・コントローラ214は、事象検出器213によって、異常状況がもはや検出されなくなった後に、遺伝子調節治療の送出を停止するために、遺伝子調節停止信号を生成し、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130に送信する。別の実施形態では、インプラント・コントローラ214は、ユーザまたは患者からのコマンドに応答して遺伝子調節治療の送出を停止するために、遺伝子調節停止信号を生成し、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130に送信する。一実施形態では、事象検出器213はさらに、異常状況の型と程度の少なくとも一方に関連する1つまたは複数のパラメータを生成する事象パラメータ発生器を備える。インプラント・コントローラ214は、事象パラメータ発生器によって生成された1つまたは複数のパラメータに基づいて調節信号の放出を定量的に制御する調節信号パラメータ・コントローラを含む。この実施形態では、遺伝子調節制御信号は、送出される遺伝子調節治療を規定するパラメータを含む。パラメータは、型（複数可）を含み、さらに電界強度、電磁界強度と周波数、光強度と波長、音強度と周波数、型と化学物質の量、および/または、熱エネルギーの量などの型（複数可）に応じた定量的パラメータを含む。

【0068】

一実施形態では、センサ212は、電位図を検知する心臓検知回路と、不整脈を検出する事象検出器213を含む。一実施形態では、事象検出器213は、心拍数を検出し、心拍数を1つまたは複数の閾値レートと比較することによって、不整脈を検出する。徐脈状況は、心拍数が徐脈閾値より下がったときに検出される。徐脈状況は、心拍数が頻脈閾値を超えたときに検出される。さらなる実施形態では、事象検出器213は、1つまたは複数の所定のテンプレートに対して電位図の形態学的特徴を検出することによっても、不整脈を検出する。1つの特定の実施形態では、事象検出器213は心房細動検出器を含む。1つの特定の実施形態では、事象検出器213は心室細動検出器を含む。

【0069】

一実施形態では、センサ212は、虚血を示す生理的信号を検知し、事象検出器213は虚血検出器を含む。1つの特定の実施形態では、センサ212は電位図を検知し、事象検出器213は電位図から虚血状況を検出する自動虚血検出アルゴリズムを実行する。電位図ベースの虚血検出器の1つの特定の例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Cardiac Pacemakers, Inc.に譲渡され、2001年9月25日に出願された「E V O K E D R E S P O N S E S E N S I N G F O R I S C H E M I A D E T E C T I O N」という名称の、Zhu他の米国特許出願第09/962,852号に説明されている。別の実施形態では、センサ212は、低伝達周波数（例えば、100Hz）を使用した電気インピーダンス・ベース・センサを含み、事象検出器

213は、電気インピーダンス信号から虚血状況を検出する自動虚血検出アルゴリズムを実行する。組織電気インピーダンスは、Min等、International Journal of Bioelectromagnetism、5(1):53(2003)で説明されるように、虚血中に有意に増加することが示された。センサ212は、心臓内に挿入された電極間において、低周波電気インピーダンス信号を検知する。事象検出器213は、虚血をインピーダンスの急峻な変化(値の急峻な増加など)として検出する。別の特定の実施形態では、センサ212は、心臓上、または、心臓内に配置されたリード線本体内に位置する加速度計を利用した局所的な心臓運動ベース・センサを含み、事象検出器213は、加速度信号から虚血状況を検出する自動虚血検出アルゴリズムを実行する。事象検出器213は、虚血を局所的な心臓加速度の振幅の急峻な減少として検出する。

10

【0070】

一実施形態では、センサ212は、心臓代謝レベル(心臓細胞の代謝レート)を示す代謝信号を検知する代謝センサを含む。代謝センサの例は、pHセンサ、酸素圧(PO_2)センサ、二酸化炭素圧(PCO_2)センサ、グルコース・センサ、クレアチン・センサ、C反応性蛋白質センサ、クレアチン・キナーゼ・センサ、クレアチン・キナーゼMBセンサを含み、さらにこうしたセンサの任意の組合せを含む。事象検出器213は、代謝信号から心臓代謝レベルを求め、その心臓代謝レベルを、通常心臓代謝範囲を規定する1つまたは複数の所定の閾値と比較する。異常状況は、心臓代謝レベルが通常心臓代謝範囲外にあるときに検出される。

【0071】

一実施形態では、センサ212は、肺インピーダンスまたは胸郭空洞の一部分のインピーダンスを測定するインピーダンス・センサを含む。事象検出器213は、インピーダンスがその通常範囲外であるときに異常状況を検出する。例えば、肺浮腫、すなわち、心拍出量の減少によって生じる肺内の流体の貯留は、肺または胸郭インピーダンスを増加させる。1つの特定の実施形態では、事象検出器213は、肺または胸郭インピーダンスが、所定の閾値インピーダンスを超えると、警告信号を生成する。一実施形態では、インピーダンス・センサは、患者の毎分換気量を検知する呼吸センサである。毎分換気量を検知するインピーダンス・センサの例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Cardiac Pacemakers, Inc.に譲渡された米国特許第6,459,929号「IMPLANTABLE CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT DEVICE FOR ASSESSING STATUS OF CHF PATIENTS」に説明されている。

20

30

【0072】

一実施形態では、センサ212は圧力センサである。不整脈と心不全を含む異常状況によって、心臓血管系の種々の部分の圧力が、その通常範囲から偏倚する。事象検出器213は、圧力がその通常範囲外にあるときに異常状況を検出する。1つの特定の実施形態では、事象検出器213は、心周期の収縮相中の圧力に関連する異常状況を検出する収縮機能不全検出器を含む。別の特定の実施形態では、事象検出器213は、心周期の拡張相中の圧力に関連する異常状況を検出する拡張機能不全検出器を含む。圧力センサの例は、左心房(LA)圧センサ、左心室(LV)圧センサ、動脈圧センサ、肺動脈圧センサを含むが、それに限定されない。肺浮腫は、LA圧と肺動脈圧の上昇をもたらす。低下したLVは、LV圧と動脈圧の減少をもたらす。種々の実施形態では、事象検出器213は、LA圧が所定の閾値LA圧レベルを超えると、肺動脈圧が所定の閾値肺動脈圧レベルを超えると、LV圧が所定の閾値LV圧レベルより下がる時、および/または、動脈圧が所定の閾値LV圧レベルより下がる時に、異常状況を検出する。別の実施形態では、事象検出器213は、これらの圧力の1つの圧力から、圧力変化レートなどの1つのパラメータを導出し、パラメータがその通常範囲から偏倚するときに信号を生成する。一実施形態では、LV圧センサは、心周期のすべてまたは一部分の間のLV圧とわかっている関係または予測可能な関係を有する信号を検知することによって、間接的にLV圧を検知する。こうした信号の例は、LV圧と冠状静脈圧を含むが、それに限定されない。冠状静脈圧セ

40

50

ンサを使用してLV圧を測定する1つの特定の例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡され、2002年1月4日に出願された米国特許出願第10/038,936号「METHOD AND APPARATUS FOR MEASURING LEFT VENTRICULAR PRESSURE」に説明されている。

【0073】

一実施形態では、センサ212は、心拍出量または一回拍出量(stroke volume)センサを含む。一回拍出量検知の例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、共に、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡された、米国特許第4,686,987号「BIOMEDICAL METHOD AND APPARATUS FOR CONTROLLING THE ADMINISTRATION OF THERAPY TO A PATIENT IN RESPONSE TO CHANGES IN PHYSIOLOGIC DEMAND」および米国特許第5,284,136号「DUAL INDIFFERENT ELECTRODE PACEMAKER」に説明されている。事象検出器213は、一回拍出量が所定の閾値レベルより下がるときに異常状況を検出する。

10

【0074】

一実施形態では、センサ212は、交感神経および/または副交感神経の活動を検知する神経活動センサを含む。心拍出量の有意の減少は、自律神経系が、心臓機能の低下を補償しようとするため、即座に、交感神経活動を刺激する。1つの特定の実施形態では、神経活動センサは、交感神経および/または副交感神経のホルモン・レベルを検知する神経ホルモン・センサを含む。事象検出器213は、ホルモン・レベルが所定の閾値レベルを超えるときに異常状況を検出する。別の特定の実施形態では、神経活動センサは、交感神経および/または副交感神経の電気活動を検知する活動電位レコーダを含む。事象検出器213は、交感神経の電気活動の周波数が所定の閾値レベルを超えるときに異常状況を検出する。直接的な神経活動検知と間接的な神経活動検知の例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡された米国特許第5,042,497号「ARRHYTHMIA PREDICTION AND PREVENTION FOR IMPLANTED DEVICES」に説明されている。

20

30

【0075】

一実施形態では、センサ212は心拍数変動性検出器を含む。急性非代謝性心不全を患う患者は、異常に低い心拍数変動性を示す。心拍数変動性を検出する例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡された米国特許第5,603,331号「DATA LOGGING SYSTEM FOR IMPLANTABLE CARDIAC DEVICE」に説明されている。事象検出器213は、心拍数変動性が所定の閾値レベルより下がるときに異常状況を検出する。

【0076】

一実施形態では、センサ212は腎臓機能センサを含む。急性非代謝性心不全は、心拍出量の減少に続く、主に、腎臓の流体貯留のために、末梢浮腫がもたらされる。流体貯留は、腎臓出力の低下、糸球体ろ過の低下や、アンギオテンシンの形成に関連する。そのため、1つの特定の実施形態では、腎臓機能センサは、腎臓出力を示す信号を検知する腎臓出力センサを含む。事象検出器213は、検知された腎臓出力が所定の閾値より下がるときに異常状況を検出する。別の特定の実施形態では、腎臓機能センサは、糸球体ろ過速度を示す信号を検知するろ過速度センサを含む。事象検出器213は、検知された糸球体ろ過速度が所定の閾値より下がるときに異常状況を検出する。さらに別の特定の実施形態では、腎臓機能センサは、アンギオテンシンIIレベルを示す信号を検知する化学センサを含む。事象検出器213は、検知されたアンギオテンシンIIレベルが所定の閾値レベルを超えるときに異常状況を検出する。

40

50

【0077】

一実施形態では、センサ212は心音センサおよび/または呼吸音センサである音響センサを含む。不整脈および/または心不全は、異常な心臓と肺の活動パターンをもたらし、したがって、心音と呼吸音の、その通常範囲のパターンおよび/または振幅からの偏倚をもたらす。事象検出器213は、心音または呼吸音がその通常範囲外にあるときに異常状況を検出する。例えば、心不全を示す第3心音(S3)の検出が知られている。1つの特定の実施形態では、事象検出器213は、S3活動のS3振幅または量が所定の閾値レベルを超えるとときに異常状況を検出する。心不全があるか否か監視するためにS3活動を使用する例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2003年12月24日に出版され、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡された米国特許出願第10/746,874号「A THIRD HEART SOUND ACTIVITY INDEX FOR HEART FAILURE MONITORING」に説明されている。

10

【0078】

センサ212と事象検出器213の実施形態は、制限としてではなく、例として本明細書に説明されている。種々の実施形態では、センサ212と事象検出器213は、上述した種々のセンサと検出器の組合せを含んでもよい。遺伝子調節治療によって処置可能な異常状況を直接的に、または、間接的に検出する他の方法とセンサは、一般に、遺伝子調節システム100によって使用可能である。

【0079】

1つの特定の実施形態では、遺伝子調節システム100は、心不全を処置するのに使用される。センサ212は心不全を示す信号を検知する心不全センサを含む。こうした心不全センサの例は、先に説明した、インピーダンス・センサ、圧力センサ、心拍出量または一回拍出量センサ、神経活動センサ、HRVセンサ、腎臓機能センサ、音響センサを含むが、それに限定されない。これらのセンサはそれぞれ、急性非代謝性心不全を含む、心不全または心不全に関連する症状を示すパラメータを検知する。心不全センサは、これらのセンサの1つまたは複数、および、信号を検知し、心不全を示すパラメータを生成することが可能な任意の他のセンサを含む。一実施形態では、センサ212は急性非代謝性心不全を検出する。急性非代謝性心不全を検出する検出器の例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Cardiac Pacemakers, Inc. に譲渡され、2003年12月19日に出版された米国特許出願第10/742,574号「DRUG DELIVERY SYSTEM AND METHOD EMPLOYING EXTERNAL DRUG DELIVERY DEVICE IN CONNECTION WITH COMPUTER NETWORK」に説明されている。

20

30

【0080】

埋め込み可能CRMデバイス110Aは、デバイスの電子部品の少なくとも所定部分を収容する密閉式金属筐体を含む。一実施形態では、センサ212は金属筐体内に存在する。別の実施形態では、センサ212は金属筐体の外側にある。一実施形態では、センサ212はリード線システム108内に組み込まれる。一実施形態では、センサ212は、埋め込み可能CRMデバイス110Aと通信する外部センサである。埋め込み可能デバイスが例として特に説明されるが、基礎となる概念は、埋め込み可能医療デバイスか、外部(埋め込み可能でない)医療デバイスか、または両方の組合せのいずれかで実施することができる。

40

【0081】

図3は、埋め込み可能CRMデバイス110A、リード線システム108、埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130、外部システム155を含むシステム100の所定部分の回路の別の実施形態を示すブロック図である。図3に示す埋め込み可能CRMデバイス110Bは、埋め込み可能CRMデバイス110の1つの特定の実施形態を示し、ペーシングと除細動能力を含む。遺伝子調節治療を制御することに加えて、埋め込み可能CRMデバイス110Bは、限定はしないが、徐脈型不整脈ペーシング、抗頻脈性不整脈ペ

50

ーシング、心房および/または心室電氣的除細動/除細動、CRT、RCT、薬物送出を含む治療を施す。しかし、こうした治療能力は、遺伝子調節治療を制御するために、システム100にとって必要ではなく、したがって、埋め込み可能CRMデバイス110Bの必要な要素ではない。換言すれば、埋め込み可能CRMデバイス110Bは、遺伝子調節治療の制御を含む付加的な機能を有する埋め込み可能ペースメーカーおよび/または除細動器であってもよいが、または、専用の埋め込み可能遺伝子調節治療コントローラであってもよい。

【0082】

一実施形態では、埋め込み可能CRMデバイス110Bは、センサ212、事象検出器213、インプラント・コントローラ214、ペーシング回路320、除細動回路324、インプラント・テレメトリ・モジュール316を含む。ペーシング回路320は、インプラント・コントローラ214の制御によって、ペーシング・パルスをつまたは複数の心臓領域に送出する。除細動回路324は、インプラント・コントローラ214の制御によって、電氣的除細動または除細動ショックをつまたは複数の心臓領域に送出する。センサ212は、遺伝子調節治療によって処置可能な異常状況を示す生理的信号を検知し、事象検出器213は、図2を参照して先に説明したように異常状況を検出する。埋め込み可能CRMデバイスがCRTやRCTペーシングさらには除細動を可能にする1つの特定の実施形態では、インプラント・コントローラ214は、遺伝子調節制御モジュール325、CRT制御モジュール321、RCT制御モジュール322、除細動制御モジュール323、コマンド受信器326を含む。遺伝子調節制御モジュール325は、事象検出器213によって検出された異常状況またはコマンド受信器326によって受信された遺伝子調節コマンドに回答して、遺伝子調節制御信号を生成する。コマンド受信器326は、テレメトリ・リンク140を介して外部システム155から遺伝子調節コマンドを受信する。CRT制御モジュール321は、CRTアルゴリズムを実行することによって、ペーシング回路320からのペーシング・パルスの送出を制御する。RCT制御モジュール321は、RCTアルゴリズムを実行することによって、ペーシング回路320からのペーシング・パルスの送出を制御する。除細動制御モジュール323は、頻脈性不整脈状況が検出されると、除細動回路324からの電氣的除細動/除細動ショックの送出を制御する。一実施形態では、除細動制御モジュール323は、心房のつまたは複数への電氣的除細動/除細動ショックの送出を制御する心房除細動制御モジュールを含む。一実施形態では、除細動制御モジュール323は、心室のつまたは複数への電氣的除細動/除細動ショックの送出を制御する心室除細動制御モジュールを含む。

【0083】

埋め込み可能CRMデバイス110Bは、デバイスの電子部品の少なくとも所定部分を収容する密閉式金属筐体を含む。一実施形態では、センサ212は金属筐体内に存在する。別の実施形態では、センサ212は金属筐体の外側にある。一実施形態では、センサ212はリード線システム108内に組み込まれる。一実施形態では、センサ212は、埋め込み可能CRMデバイス110Bと通信する外部センサである。

【0084】

リード線システム108は、リード線システム108Aと呼ぶ、埋め込み可能CRMデバイス110Bと埋め込み可能遺伝子調節信号送出デバイス130を接続するつまたは複数のリード線、および、リード線システム108Bと呼ぶ、ペーシング・リード線、除細動・リード線、ペーシング-除細動・リード線、またはこうしたリード線の任意の組合せを含む。リード線システム108Bは、心臓101の種々の領域からの電気信号の検知、および/または、心臓101の種々の領域へのペーシング・パルスおよび/または除細動ショックの送出を可能にする。心臓101の種々の領域は、右心房(RA)、左心房(LA)、右心室(RV)、および左心室(LV)内か、または、その周りの領域を含む。一実施形態では、リード線システム108Bは、それぞれが、少なくとも1つの検知-ペーシングまたは除細動電極を心臓101内に配設されているつまたは複数の経静脈リード線を含む。一実施形態では、リード線システム108Bは、それぞれが、少なくとも1

10

20

30

40

50

つの検知 - ペーシングまたは除細動電極を心臓 101 上に配設されている 1 つまたは複数の心外膜リード線を含む。一実施形態では、リード線システム 108 B は、心房除細動を可能にするために、心房の一方または両方の中またはその周りに配設された少なくとも 1 つの心房除細動電極を含む。一実施形態では、リード線システム 108 B は、心室除細動を可能にするために、心室の一方または両方の中またはその周りに配設された少なくとも 1 つの心室除細動電極を含む。一実施形態では、センサ 212 は、リード線システム 108 A または 108 B の少なくとも所定部分を含む。別の実施形態では、センサ 212 は、リード線システム 108 A または 108 B 内に組み込まれる。

【0085】

外部システム 155 は、外部テレメトリ・モジュール 352、外部ユーザ入力デバイス 354、提示デバイス 356、外部コントローラ 358 を含む。これらのシステム部品は、設計と医療考慮事項に応じて、外部デバイス 150、ネットワーク 160、遠隔デバイス 170 の 1 つまたは複数内に分布する。ユーザ入力デバイス 354 は、ユーザおよび/または患者からコマンドおよび/またはパラメータを受信して、遺伝子調節治療を含む治療の送出、すなわち、1 つまたは複数の遺伝子調節信号の送出を制御する。提示デバイス 356 は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 B によって取得された信号および/または検出された異常状況を表示するか、または、その他の方法で提示する。外部コントローラ 358 は、外部システム 155 の動作を制御する。一実施形態では、外部コントローラ 358 は、さらに、埋め込み可能 CRM デバイス 110 B の動作の自動制御を行う。一実施形態では、ユーザ入力デバイス 352 は、提示デバイス 356 によって提示される信号および/または異常状況の観察に基づいて、ユーザによって入力される遺伝子調節コマンドを受信する。別の実施形態では、ユーザ入力デバイス 352 は、遺伝子調節治療の即座の必要性を示す症状を、患者が身体的に検知するときに患者によって入力されるか、または、遺伝子調節治療の即座の必要性を示す症状を観察する患者の近くの人によって入力された遺伝子調節コマンドを受信する。さらなる実施形態では、外部コントローラ 358 は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 B によって取得された信号および/または検出された異常状況を自動的に解析し、解析の結果とし必要と考えられるときに、遺伝子調節コマンドを生成する。

【0086】

テレメトリ・リンク 140 は、インプラント・テレメトリ・モジュール 316 と外部テレメトリ・モジュール 352 によってサポートされる無線双方向データ伝送リンクである。一実施形態では、テレメトリ・リンク 140 は、2 つのコイル（一方のコイルはインプラント・テレメトリ・モジュール 316 に接続され、他方のコイルは外部テレメトリ・モジュール 352 に接続される）が互いに近くに設置されると形成される誘導性カップルである。別の実施形態では、テレメトリ・リンク 140 は、埋め込み可能 CRM デバイス 110 B と外部システム 155 が、少なくとも 10 フィートであるテレメトリ範囲を通じて通信することを可能にする遠方場無線周波数テレメトリ・リンクである。

【0087】

処置を受けることが可能な障害

本発明のシステムおよび方法は、遺伝子治療によって、処置、予防薬、その他を受けることが可能な任意の状況の 1 つまたは複数の症状を防止するか、抑制するか、または、処置するのに使用することができる。一実施形態では、本発明のシステムは、心臓血管状況の 1 つまたは複数の症状を処置するか、抑制するか、または、防止するのに役立つ。心臓血管状況は、冠状動脈疾患/虚血、冠状動脈疾患 (CAD)、虚血、狭心症 (胸痛)、血栓症、冠状動脈血栓症、心筋梗塞 (MI)、無症候性虚血、狭窄/再狭窄、一過性虚血発作 (TIA)、アテローム硬化症、末梢血管疾患、徐脈型不整脈、例えば、徐脈型不整脈、徐脈、洞調律不全 (洞不全症候群)、洞徐脈、洞房ブロック、不全収縮、洞停止、失神、第一度房室 (AV) ブロック、第二度房室 (AV) ブロック、第三度房室 (AV) ブロック、変時性閉鎖不全、頻脈性不整脈、例えば、頻脈性不整脈、頻脈、細動、粗動、心房細動、心房粗動、家族性心房細動、発作性心房細動、永続性心房細動、持続性心房細動、

上室性頻脈性不整脈、洞頻脈、リエントリ(リエントラントな不整脈)、A V結節性リエントリ、焦点性不整脈、期外収縮、心室細動(VF)、心室頻脈(VT)、ウルフ-パーキンソン-ホワイト症候群(WPW)、および突然心臓死、心不全、例えば、心不全、心筋症、うっ血性心不全、肥大型心筋症、リモデリング、非虚血性心筋症、拡張型心筋症、心筋症、拡張心不全、収縮心不全、および慢性心不全、心ブロック/電気障害、例えば、房室ブロック(AV)、脚ブロック(BBB)、左脚ブロック(LBBB)、右脚ブロック(RBBB)、QT延長症候群(LQTS)、心室期外収縮(PVC)、電氣的リモデリング、心室内伝導障害、および束枝ブロック、血行力学欠乏、例えば、高血圧、低血圧、左心室機能不全、低駆出率、低心拍出量、および低一回拍出量、突然心臓死、心停止、突然心臓死(SCD)、心室細動、およびポンプ不全、ならびに、細菌性心内膜炎、ウィルス性心筋炎、心外膜炎、リウマチ性心疾患、および失神を含むが、それに限定されない。特に、心臓血管状況は、不整脈、例えば、心房細動、心室細動、または徐脈、虚血、心不全、および新生物形成疾患を伴わない肥大を含むが、それに限定されず、心室リモデリング、拡張機能障害、異常体温、異常なまたは変化する(altered)圧力、例えば、変化する静脈圧、左心室圧、または左心房圧、異常なまたは変化する心拍数または心音、異常なまたは変化する電位図、異常なまたは変化する心臓代謝(変化する血液pHレベル、グルコース・レベル、PO₂レベル、PCO₂レベル、毎分換気量レベル、クレアチン・レベル、CRPレベル、Me f 2 Aレベル、クレアチン・キナーゼ・レベル、またはクレアチン・キナーゼMBレベルなど)、異常なまたは変化する肺インピーダンスまたは胸郭インピーダンス、異常なまたは変化する一回拍出量、異常なまたは変化する神経ホルモン・レベル、異常なまたは変化する電気活動、異常なまたは変化する交感神経活動、異常なまたは変化する腎臓出力、異常なまたは変化する過速度、異常なまたは変化するアンジオテンシンIIレベル、または異常なまたは変化する呼吸音を含むが、それに限定されない。

10

20

【0088】

例えば、一定の欠陥遺伝子(表1を参照されたい)、例えば、疾患アレルを伴う心臓血管状況は遺伝子治療によって処置できる。

【0089】

【表1】

状況	電流	欠陥遺伝子
LQT-1	I _{Ks} 、振幅	KVLQTI(KCNQ1)
LQT-2	I _{Kr} 、振幅	HERG (KCNH2)
LQT-3	I _{Na} 、遅延電流 (late current)	SCN5a (hNaV1.5)
LQT-5	I _{Ks} 、振幅	MinK (KCNE1)
LQT-6	I _{Kr} 、不活性化	MiRPI (KCNE2)
LQT-7	I _{K1} 、振幅	Kir2.1(KCNj2)
JLN-1	I _{Ks} 、振幅	KVLQTI(KCNQ1)
JLN-2	I _{Kr} 、振幅	MinK(KCNE1)
SIDS-1	I _{Na} 、遅延電流	SCN5a(hNaV1.5)
SIDS-2	I _{Ks} 、振幅	KVLQTI(KCNQ1)
Brugada症候群	I _{Na} 、振幅	SCN5a(hNaV1.5)
IVF	I _{Na} 、振幅	SCN5a(hNaV1.5)
CVT	細胞Ca ²⁺	RyR receptor
CCD	I _{Na} 、振幅	SCN5a(hNaV1.5)

30

40

JLN=ジェレルおよびレンジーニールセン (Jerrel & Lange-Nielsen) ;

SIDS=幼児突然死症候群; IVF=特発性心室細動;

CVT=カテコールアミン誘発性心室頻脈; CCD=心臓伝導疾患

【0090】

遺伝子治療ベクター

50

遺伝子治療ベクターは、例えば、ウィルス・ベクター、リポソーム、その他の脂質含有複合体を含み、さらに、宿主細胞への遺伝子の送出手を仲介することが可能な他の高分子複合体を含む。また、ベクターは、遺伝子送出手および/または遺伝子発現をさらに調整するか、または、その他の方法で、標的細胞に有益な特性を提供する他の構成要素または機能を含む。こうした他の構成要素は、例えば、細胞への結合または細胞を標的にすることに影響を及ぼす構成要素(細胞型の、または、組織特異的な結合を仲介する構成要素を含む)、細胞によるベクターの摂取に影響を及ぼす構成要素、摂取後の細胞内の導入した遺伝子の局在化に影響を及ぼす構成要素(核の局在化を仲介する作用物質など)、遺伝子の発現に影響を及ぼす構成要素を含む。こうした構成要素はまた、ベクターによって送出手された核酸を摂取してしまつて、かつ、核酸を発現している細胞を検出するか、または、選択するのに使用することができる検出可能なマーカおよび/または選択可能なマーカなどのマーカを含むであろう。こうした構成要素は、ベクターの生来の特徴(結合と摂取を仲介する構成要素または機能を有する一定のウィルス・ベクターの使用など)として設けられてもよく、または、ベクターを、こうした機能を提供するために修飾することができる。選択可能なマーカは、正、負、または両機能性である。正の選択可能なマーカは、そのマーカを運ぶ細胞の選択を可能にし、一方、負の選択可能なマーカは、そのマーカを運ぶ細胞を選択的に削除させる。2機能性(すなわち、正/負)マーカを含む種々のこうしたマーカ遺伝子が述べられている(例えば、W092/08796およびW094/28143を参照されたい)。こうしたマーカ遺伝子は、遺伝子治療のコンテキストにおいて有利である可能性のある付加的な制御の尺度を与えることができる。非常に多様なこうしたベクターが、当技術分野で知られており、一般に利用可能である。

【0091】

本発明の範囲内の遺伝子治療ベクターは、単離核酸、例えば、染色体外に維持することができるプラスミド・ベース・ベクターを含み、さらに、ウィルス・ベクター、例えば、組み換え型アデノウィルス、レトロウィルス、レンチウィルス、ヘルペスウィルス、ポックスウィルス、乳頭腫ウィルス、またはアデノ関連ウィルスを含むが、それに限定されず、リポソーム、例えば、DOSPA/DOPE、DOGS/DOPE、またはDMRIE/DOPEリポソームなどの中性または陽イオン・リポソーム内に存在し、かつ/または、DNA-アンチ-DNA抗体陽イオン脂質(DOTMA/DOPE)複合体などの他の分子を伴うウィルス・ベクターおよび非ウィルス・ベクターを含む。例示的な遺伝子治療ベクターは以下で述べられる。遺伝子治療ベクターは、限定はしないが、筋肉内、頬部、直腸部、静脈内、または冠状動脈内投与を含む任意の経路を介して投与されてもよく、細胞への導入を、エレクトロポレーションおよび/またはイオントフォレシスを使用して高めてもよい。

【0092】

レトロウィルス・ベクター

レトロウィルス・ベクターは、長期間の外来遺伝子の発現を可能にする、宿主ゲノム内へ安定して、かつ、精密に一体化する能力を含むいくつかの独特の特徴を示す。これらのベクターは、全身の感染や患者間の伝染のリスクを最小にするように、感染性遺伝子粒子をなくすために、エキスピボで操作することができる。類型化レトロウィルス・ベクターは、宿主細胞の親和性を変えることができる。

【0093】

レンチウィルス

レンチウィルスは、人免疫欠損ウィルスやネコ免疫欠損ウィルスを含むレトロウィルスの系列から導出される。しかし、分裂細胞に感染するだけであるレトロウィルスと違って、レンチウィルスは、分裂細胞と非分裂細胞の両方に感染する。例えば、人免疫欠損ウィルス・ゲノムに基づくレンチウィルス・ベクターは、心臓筋細胞のインピボでの効率的な形質導入が可能である。レンチウィルスは、特異的な親和性を有するが、ウィルス・エンベロープを水泡性口内炎ウィルスで類型化することは、ウィルスにより広い範囲をもたらす(Schnepp等、Meth.Mol.Med., 69:427(2002))。

【0094】

アデノウイルス・ベクター

アデノウイルス・ベクターは、ゲノムからのウイルス遺伝子発現の働きをする早期（E1AおよびE1B）遺伝子を欠失することによって、複製欠損にさせられ、染色体外の形態で宿主細胞内に安定して維持される。これらのベクターは、複製細胞と非複製細胞の両方にトランスフェクションを起こさせる能力を有し、特に、これらのベクターは、例えば、直接注入または直接灌流後に、心臓筋細胞をインビボで効率的に感染させることが示された。アデノウイルス・ベクターは、7日でピークに達し、約4週続く治療遺伝子の一時的な発現をインビボでもたらしることが示された。外来遺伝子の発現の継続期間は、心臓に特異的なプロモーターを利用する系において改善される。さらに、アデノウイルス・ベクターは、非常に高い滴定濃度で生成され、少ないウイルス容積で効率的な遺伝子導入を可能にする。

10

【0095】

アデノ関連ウイルス・ベクター

組み換え型アデノ関連ウイルス（rAAV）は、非病理学的なパルボウイルスから導出され、実質的にまったく細胞性免疫反応を誘導せず、ほとんどの系において、数ヶ月続く外来遺伝子の発現を生じる。さらに、アデノウイルスと同様に、アデノ関連ウイルス・ベクターは、複製細胞と非複製細胞の両方を感染させる能力を有し、人にとって非病理的であると考えられる。さらに、アデノ関連ウイルス・ベクターは、持続的な心臓遺伝子導入にとって有望であるように見える（Hoshijima等、Nat. Med.、8：864（2002）；Lynch等、Circ. Res.、80：197（1997））。

20

【0096】

ヘルペスウイルス/アンプリコン

単純ヘルペスウイルス1（HSV-1）は、インビボでの重要な遺伝子送付ベクターにする多くの重要な特徴を有する。2つの型のHSV-1ベース・ベクターが存在する。すなわち、1）外因的遺伝子を背景ウイルス・ゲノム内に挿入することによって生成されるベクターと、2）外因的遺伝子をアンプリコン・プラスミド内に挿入することによって生成されるHSVアンプリコン・ビリオンである。アンプリコン・プラスミドは、その後、複製され、次に、ビリオン粒子内に封入される。HSV-1は、いろいろな細胞、分割細胞と非分割細胞の両方に感染することができるが、明らかに、神経細胞に対して強い親和性を有する。HSV-1は、非常に大きなゲノム・サイズを有し、非常に大きな外来遺伝子（>35kb）を収容することができる。ヘルペスウイルス・ベクターは、大きな遺伝子、例えば、リアノジン・レセプターおよびtitinをコード化する遺伝子の送付に特に役立つ。

30

【0097】

プラスミドDNAベクター

プラスミドDNAは、より精巧な封入システムがないことを示すために、「naked DNA」と呼ばれることが多い。インビボでの心筋細胞へのプラスミドDNAの直接注入が達成された。プラスミド・ベース・ベクターは、比較的非免疫性で、かつ、非病理学的であり、細胞ゲノムに安定して一体化する可能性を有し、細胞分裂を終えた細胞においてインビボでの長期の遺伝子発現をもたらす。例えば、プラスミドDNAの筋肉注入後の、分泌された血管新生因子の発現は、外来遺伝子の焦点性の発現が比較的低いレベルであるのにもかかわらず、動物モデルにおける有意の生物学的作用を立証してきており、臨床的に有望であるように見える（Isner、Nature、415：234（2002））。さらに、プラスミドDNAは、血流中で急速に低下し、したがって、遠い器官系における外来遺伝子の発現の機会は無視できる。プラスミドDNAは、高分子複合体、例えば、リボソームまたはDNA蛋白質複合体の一部として細胞に送付されてもよく、送付は、エレクトロポレーションを含む技法を使用して高められてもよい。

40

【0098】

合成オリゴヌクレオチド

50

アンチセンス・オリゴヌクレオチドは、対象とするRNAのコード配列に対して相補的であるように設計された、短く（長さが約10～30ヌクレオチド）、化学的に合成されたDNA分子である。これらの作用物質は、拡散またはリポソームを仲介とする導入によって細胞に入り、比較的高い形質導入効率を有する。これらの作用物質は、標的遺伝子の発現を減少させるか、除去するのに役立つ、一方、非修飾オリゴヌクレオチドは、インビボで短い半減期を有し、修飾した基底、砂糖、またはリン酸基は、オリゴヌクレオチドの半減期を増加することができる。非修飾オリゴヌクレオチドの場合、例えば、アデノウィルス構造体において、アンチセンス・セグメントと、対象とする特異的なプロモーターとをリンクすることによって、こうした配列を使用することの効率が増加する。一実施形態では、エレクトロポレーションおよび/またはリポソームが、プラスミド・ベクターを送出するのに採用される。合成オリゴヌクレオチドは、高分子複合体、例えば、リポソームの一部として細胞に送われてもよく、送出手は、エレクトロポレーションなどの技法を使用して高められてもよい。

10

【0099】

調節可能転写制御エレメント

本発明のデバイスは、特定波長またはある範囲の波長の光、特定エネルギーの光、音響エネルギー、電界、化学物質、電磁エネルギー、熱エネルギー、または他の形態の温度または物質を含むが、それに限定されない、1つまたは複数の信号を送出してよく、その信号は、遺伝子治療ベクターの調節可能転写制御エレメントによって認識される。

【0100】

20

調節可能か、または、誘導可能なプロモーターのコンテキストで、導入された遺伝子の発現をインビボで制御し、したがって、インビボの遺伝子導入ベクターの薬物動態を変えるように、種々の術策が考案されてきた。これらの調節可能なプロモーターの多くは、外因的に投与される作用物質を使用して、外来遺伝子の発現を制御し、一部のプロモーターは、生理的環境を使用して遺伝子の発現を制御する。外因的な制御プロモーターの例は、テトラサイクリン反応性プロモーター、DNAからなるキメラ・トランスアクティベーター、単純ヘルペス・ビリオン蛋白質16のトランスアクティベーション・ドメインに融合した細菌性tetリプレッサからのテトラサイクリン結合ドメイン（Ho等、Brain Res. Mol. Brain Res.、41:200(1996)）；囊胞性線維症膜内外コンダクタンス調節遺伝子の5'フランキング領域の最小フラグメント上に重なる複数のサイクリック・アデノシン-リン酸反応エレメントを有するキメラ・プロモーター（Suzuki等、7:1883(1996)）；EGR1放射誘導プロモーター（Hallahan等、Nat. Med.、1:786(1995)）；およびキメラGREプロモーター（Lee等、J. Thoracic Cardio. Surg.、118:26(1996)）を含み、ラット・チロシン・アミノトランスフェラーゼ遺伝子からの5個のGREは、Ad2主後期プロモーターTATAボックス-始動部位についての挿入と連携する（Narumi等、Blood、92:812(1998)）。プロモーターの生理学的制御の例は、チミジン・キナーゼ・プロモーターのキメラと外因性と内因性の両方のトリヨードサイロニンに反応する甲状腺ホルモンおよびレチン酸反応性エレメント（Hayashi等、J. Biol. Chem.、269:23872(1994)）；炎症性刺激に反応する補体（complement）因子3および血清アミロイドA3プロモーター；grp78およびBiPストレス誘導プロモーター、グルコース剥奪、慢性無酸素症、および酸性pHによって誘導されるグルコース調節蛋白質（Gazit等、Cancer Res.、55:1660(1995)）；ならびに、低酸素症誘導因子1および低酸素細胞内で人のエリトロポイエチン遺伝子の転写を活性化し、インビボの遺伝子治療のコンテキストにおいて調節可能なプロモーターの役目を果たすことが示された、ヘテロダイマー（heterodimeric）基本ヘリックス-ループ-ヘリックス蛋白質（Forsythe等、Mol. Cell Biol.、16:4604(1996)）を含む。

30

40

【0101】

50

遺伝子治療ベクターと本発明の方法において有用な調節可能転写エレメントは、(抗黄体ホルモンによって制御される)プロゲステロン・レセプターのトランケーションされたりガンド結合ドメイン、(tetおよびdoxによって制御される)tetプロモーター(Dhawan等、Somat. Cell. Mol. Genet.、21、233(1995); Gossen等、Science、268:1766(1995); Gossen等、Science、89:5547(1992); Shockett等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、92、6522(1995))、低酸素症誘導核因子(Semenza等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、88、5680(1991); Semenza等、J. Biol. Chem.、269、23757) 10、グルココルチコイド反応エレメント(GRE)などのステロイド誘導エレメントとプロモーター(MaderおよびWhite、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、90、5603(1993))、および、RU486誘導のためのコンセンサス・エレメント上の遺伝子座(Wang等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、91:818(1994))、電磁界に感受性のあるエレメント、例えば、メタロチオネインIまたはII、c-myc、およびHSP70プロモーター内に存在するエレメント(Lin等、J. Cell. Biochem.、81:143(2001); Lin等、J. Cell. Biochem.、54:281(1994); 米国公開(published)出願20020099026)、および電気パルス(Rubens trunk等、J. Gene Med.、5:773(2003))、ならびに、酵母GAL4/TATAプロモーター、オーキシン誘導エレメント、エクジソン反応性エレメント(No等、 20、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、93:3346(1996))、ラパマイシン(FK506)またはその類似物による誘導エレメント(Rivera等、Nat. Med.、2:1028(1996); Ye等、Science、283:88(1999); Rivera等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、96:8657(1999))、tat反応性エレメント、金属、例えば、亜鉛、誘導エレメント、放射誘導エレメント、例えば、早期成長反応遺伝子(Erg-1)のプロモーターの誘導子として使用されてきたイオン化放射(Hallahan等、Nat. Med.、1:786(1995))、核レセプターPPAR(ペルオキシソーム増殖剤活性化レセプター)エレメントであって、PPREに融合した最小プロモーターからなるエレメント(PPAR反応性エレメント、WO00/78986を参照されたい)、チトクロームP4 30、50/A1プロモーター、MDR-1プロモーター、特異的サイトカインによる誘導プロモーター(Varley等、Nat. Biotech.、15:1002(1997))、光誘導エレメント(Shimizu-Sato等、Nat. Biotech.、20:1041(2002))、lacZプロモーター、および酵母Leu3プロモーターを含むが、それに限定されない。

【0102】

一部の実施形態では、筋肉特異的プロモーター、筋肉誘導プロモーター、エンハンサーなどのような細胞または組織特異的制御エレメントは、例えば、調節可能転写制御エレメントと共に特に役立つ。こうした制御エレメントは、myoD遺伝子系列からなど、アクチンおよびミオシン遺伝子系列から導出されるエレメント(Weintraub等、Science、251、761(1991)); 筋細胞特異的エンハンサー結合因子MEF-2(CserjesiおよびOlson、Mol. Cell Biol.、11、4854(1991)); 人骨格アクチン遺伝子から導出される制御エレメント(Muscata等、Mol. Cell Biol.、7、4089(1987))および心臓アクチン遺伝子; 筋肉クレアチン・キナーゼ配列エレメント(Johnson等、Mol. Cell Biol.、9、3393(1989))およびネズミ・クレアチン・キナーゼ・エンハンサー(mCK)エレメント; 骨格高速単収縮(fast-twitch)トロポニンC遺伝子、低速単収縮心臓トロポニンC遺伝子、および低速単収縮トロポニンI遺伝子から導出される制御エレメントを含むが、それに限定されない。

【0103】

心臓細胞制限プロモーターは、以下の遺伝子、すなわち、
 - ミオシン重鎖遺伝子、例えば、心室 - ミオシン重鎖遺伝子、
 - ミオシン重鎖遺伝子、例えば、心室 - ミオシン重鎖遺伝子、
 ミオシン軽鎖 2 v 遺伝子、例えば、心室ミオシン軽鎖 2 遺伝子、
 ミオシン軽鎖 2 a 遺伝子、例えば、心室ミオシン軽鎖 2 遺伝子、
 心臓筋細胞 - 制限心臓アンキリン・リピート蛋白質 (CARP) 遺伝子、
 心臓 - アクチン遺伝子、心臓 m 2 ムスカリン様アセチルコリン遺伝子、
 ANP 遺伝子、BNP 遺伝子、心臓トロポニン C 遺伝子、
 心臓トロポニン I 遺伝子、心臓トロポニン T 遺伝子、
 心臓筋小胞体 Ca - ATPase 遺伝子、骨格 - アクチン遺伝子、
 ならびに、人工心臓細胞 - 特異的プロモーターからのプロモーターを含むが、それに限定されない。

【0104】

さらに、チャンパ特異的プロモーターまたはエンハンサーはまた、例えば、心房特異的発現について採用されてもよく、ウズラ低速ミオシン鎖型 3 (MyHC3) または ANP プロモーター、または cGATA - 6 エンハンサーが採用されてもよい。心室特異的発現の場合、イロクオイ・ホメオボックス遺伝子が採用されてもよい。心室筋細胞特異的プロモーターの例は、心室ミオシン光鎖 2 プロモーターと心室ミオシン重鎖プロモーターを含む。

【0105】

他の実施形態では、疾患特異的制御エレメントが採用されてもよい。そのため、本明細書で開示される遺伝子の任意の遺伝子を含むが、それに限定されない特定の疾患に関連する遺伝子からの制御エレメントが、本発明のベクターにおいて採用されてもよい。

【0106】

それでも、心臓細胞または筋肉細胞にとって特異的でない他のプロモーターおよび/またはエンハンサー、例えば、RSV プロモーターは、本発明の発現カセットと方法において採用されてもよい。プロモーターおよび/またはエンハンサーについての他のソースは、Csx / NKX 2 . 5 遺伝子、titin 遺伝子、
 - アクチン遺伝子、マイオメシン遺伝子、M 蛋白質遺伝子、心臓トロポニン T 遺伝子、RyR 2 遺伝子、Cx40 遺伝子、および Cx43 遺伝子、Mef 2、dHAND、GATA、CarG、E-box、Csx / NKX 2 . 5、または TGF ベータ、あるいは、その組合せに結合する遺伝子からのプロモーターやエンハンサーである。

【0107】

1 つまたは複数の断続的な信号、長く続く信号、または異なるレベルの信号に対する調節可能転写制御エレメントの反応は、インピボまたはインピトロで試験されてもよい。ベクターは、マーカ遺伝子、すなわち、緑蛍光蛋白質 (GFP) などを容易に検出可能か、または、検出できるマーカ遺伝子にリンクした調節可能転写制御エレメントを含んでもよい。例えば、電気パルスに感受性のあるプロモーター、MT - I または MT - II プロモーター (Rubens truck 等、J. Gene Med.、5 : 773 (2003)) を有するベクターは、マーカ遺伝子用のオープン・リーディング・フレームにリンクされる。得られる発現カセット、例えば、アデノウィルス・ベクターまたはプラスミド・ベクターに導入されるカセットは、ネズミの細胞、例えば、ネズミの心臓細胞または心臓セクションに感染するか、または、トランスフェクションを起こすために採用される。小さなフラスコ内で使用するために設計された電極システムは、電気パルスを送出するのに使用される。そのため、細胞または細胞の溶解産物における蛍光が検出される、すなわち、ベクター特異的 RNA が、例えば、RT - PCR を使用して測定され、任意選択で、コントロール細胞からのデータと比較される。同様に、電気パルスに感受性のあるプロモーターを有するベクターは、細胞、例えば、治療遺伝子によってコード化される遺伝子産物のレベルが減少するような心臓細胞や、コントロール細胞と比較される組み換え型細胞の表現型に導入される治療遺伝子、例えば、Serca 2、について、オープン・リーディング・フレームにリンクされる。ベクターはまた、人でない大型動物モデル、例えば、豚に導入されて、その動物内の埋め込み可能デバイスからの、信号、例えば、電気パルスに回答した、外因的に導入された遺伝子のレベルおよび空間的発現が決定されてもよい。

10

20

30

40

50

【0108】

遺伝子治療ベクターについての例示的な遺伝子

遺伝子治療ベクターにおいて役立つオープン・リーディング・フレームは、肝細胞成長因子、 $AR K_{\alpha 1}$ 、内皮GF121、アンジオテンシン型IIレセプター、p16INK4a、熱ショック蛋白質(HSP)、例えば、HSP70、ナトリウムチャンネル蛋白質、例えば、SCN5A、C反応性蛋白質、コネクシン、例えば、コネクシン40、41、43、または45、筋小胞体 Ca^{2+} ATPase(SERCA2a)、リアノジン・レセプター、MiRPI、心臓内皮-1、KCNEI(I_{Ks})、蛋白質キナーゼC、HIF-1、p38MAPK、Cox-2、ホスホランパン、マトリクス・メタロプロテナーゼ、アドレナリン・レセプター(AR)およびキナーゼ、したがって、例えば、ベータARおよびベータARK、アデニル・シクラーゼ、チトクローム・オキシダーゼBサブユニットII、ATPシンターゼ・サブユニット6、カルシウム・チャンネル・蛋白質(電圧ゲート制御 Ca^{2+} チャンネルなど)、カリウム・チャンネル蛋白質(KCNA5(Kv1.5)、KCND2(Kv4.2)、KCND3(Kv4.3、 I_{10})、KCNEI(mink)、KCNE2、KCNQ1など)、ならびに、 K^+ 内向き整流チャンネル(Kir3.1(KCNJ3)、KCNH2(HERG, I_{Kr})、Kv4.3、Kir3.4、Kir6.1およびKir6.2など)用のオープン・リーディング・フレーム、ならびに、ナトリウム・カルシウム交換器($I_{Na/Ca}$)例えば、NCKX1-4用のオープン・リーディング・フレームを含む。好ましいARの例は、 β_1 -アドレナリン・レセプターまたは β_2 -アドレナリン・レセプターを含み、好ましいアデニルシクラーゼは、AC_vまたはAC_{v1}、より好ましくはAC_{v1}などの心臓ACを含む。心臓血管用途において有用な遺伝子について、表1および表2も参照されたい。

10

20

【0109】

【表2】

サブユニット	対応電流	主機能
HCN	I_f (ペースメーカー)	拡張時脱分極
Kir2.1	I_{K1}	安静時電位、最終再分極
Kir3.1/3.4	I_{KACH}	アセチルコリン作用を仲介する
ERG	I_{Kr} (α -サブユニット)	Phase-3再分極
MiRPI	変調する I_{Kr} , I_f , I_{to}	
KvLQT1	I_{Ks} (α -サブユニット)	Phase-3再分極 (特に、 β アドレナリン刺激、 I_{Ks} 抑制による)
mink	I_{Ks} (β -サブユニット)	KvLQT1により I_{Ks} を形成するのに必要
Kv4.2/4.3	I_{to} (α -サブユニット)	早期 (Phase-1) 再分極
Kv1.4	I_{to} (α -サブユニット)	早期 (Phase-1) 再分極
KChIP2	I_{to} (β -サブユニット)	I_{to} を形成するのに必要
Kv1.5/3.1	I_{Kur}	Phase-1~2再分極
Ca _v 1.2	I_{CaL} (α -サブユニット)	平坦部の維持、電気機械的結合、自動、伝導SAN、AVN
Ca _v 1.3	I_{CaL} 構成要素	マウスにおけるSAN機能の役割
Ca _v 3,103,3	I_{CaT}	ペースメーカーにおける役割
Na _v 1.5	I_{Na}	伝導A、V、PF
Cx40,43,45	I_{GJ}	細胞内伝導

30

40

【0110】

対象となる他の遺伝子は、アンジオジェン、酸性線維芽細胞成長因子(aFGF)、基礎線維芽細胞成長因子(bFGF)、線維芽細胞成長因子3(FGF-3)、線維芽細胞成長因子4(FGF-4)、線維芽細胞成長因子5(FGF-5)、線維芽細胞成長因子

50

6 (F G F - 6)、線維芽細胞成長因子7 (F G F - 7)、線維芽細胞成長因子8 (F G F - 8)、線維芽細胞成長因子9 (F G F - 9)、アンジオジェニン1、アンジオジェニン2、血小板 - 誘導内皮 - 細胞成長因子 (P D - E C G F)、形質転換成長因子 - (T G F -)、形質転換成長因子 - (T G F -)、腫瘍壊死因子 - (T N F -)、血管内皮成長因子121 (V E G F 1 2 1)、血管内皮成長因子165 (V E G F 1 6 5)、血管内皮成長因子189 (V E G F 1 8 9)、血管内皮成長因子206 (V E G F 2 0 6)、血管内皮成長因子B (V E G F - B)、血管内皮成長因子C (V E G F - C)、血管内皮成長因子D (V E G F - D)、血管内皮成長因子E (V E G F - E)、血管内皮成長因子F (V E G F - F)、アンジオポイエチン - 1、アンジオポイエチン - 2、スロソポンディン (T S P)、プロリフェリン、エフィリン - A 1 (B 6 1)、e - セレクチン、チキン (c h i c k e n) 走化性および血管新生因子 (c C A F)、レプチン、ヘパリン・アフィン調節ペプチド (H A R P)、血小板誘導成長因子 (P D G F)、例えば、P D G F - A A、P D G F - A B、またはP D G F - B B、または、ヘパリンをコード化する。

10

【0111】

こうして、一実施形態では、外来遺伝子は、血管新生蛋白質、例えば、線維芽細胞成長因子 (F G F) (酸性 - F G F、基礎 - F G F、および F G F - 5 など)、血管内皮成長因子 (V E G F)、例えば、V E G F₁₄₅、V E G F₁₂₁、V E G F₁₂₀、V E G F₁₆₄、V E G F₁₆₅、V E G F₁₈₉、およびV E G F₂₀₆、I G F - 1、T G F - ベータ、例えば、T G F - ベータ₁、単独で、または、他のサイトカインと組み合わせた白血病抑制因子 (L I F)、マイオジェニン因子、例えば、m y o D、R y R (心臓リアノジン・レセプター)、D e l I、マイオジェニン、パルプアルブミン、M y f 5、およびM R F、転写因子 (G A T A - 4 および d H A N D / e H A N D などのG A T A)、サイトカイン (カルディオトロフィン - 1、カルセクエストリン、ニューレグリン、例えば、ニューレグリン1、2、または3、およびホメオボックス遺伝子産物、例えば、C s x、t i n m a n、ならびにN K x 系列、例えば、N K x 2 . 5 など)、トランスフェリン、血小板 - 誘導成長因子 (P D G F)、表皮成長因子 (E G F)、アドレノコルチコトロピン、マフロファージ・コロニー - 刺激因子、蛋白質キナーゼCアクチベータ、内皮成長因子、₂ アドレナリン・レセプター (1 または 2)、突然変異G蛋白質レセプター・キナーゼ (G R K)、アデニル・シレース (A C)、心臓A C (人型I I、V、またはV I アデニル・シレース (米国特許第 6 , 4 3 6 , 6 7 2 号)、V 2 バソプレシン・レセプター、ホスホランバン、₁ - アドレナリン・レセプター・キナーゼ、N - カドヘリン、コネクシン - 4 0、コネクシン - 4 2、コネクシン - 4 3、収縮性蛋白質、例えば、ミオシン重鎖 (M y H C)、ミオシン軽鎖 (M y L C)、ミオシン結合蛋白質C、アクチン、トロポミオシン、トロポニン、例えばトロポニンT、M蛋白質、トロポモジュリン、筋原線維蛋白質、ストレス関連蛋白質、例えば、H S P (H S P 7 0 i、H S P 2 7、H S P 4 0、またはH S P 6 0 など)、₁ - 抗トリプシン、H F 1 - a、H F - 1 b、M E F 2、B M P - 2、B M P - 4、B M P - 1 7、B M P - 1 8、P a x 7、オキシトシン、オキシトシン・レセプター、筋細胞核因子、F r z b (公開米国出願 2 0 0 2 0 1 4 7 3 2 9)、R b - 相互作用亜鉛フィンガー蛋白質 (米国特許第 6 , 4 6 8 , 9 8 5 号)、n N O S、e N O S、i N O S、セリン/トレオニン蛋白質ホスファターゼ、心臓肥大子、C T - 1、₁、₂、₃、または₄ サルコグリカン、低酸素誘導因子1₁、b c l - 2、F a s L、サイトカインg p 1 3 0レセプター、g p 1 3 0、A k t、アデノシンA 3レセプター、アンジオジェニン、例えば、アンジオジェニン - 1 またはアンジオジェニン - 2、T N F_α、ジストロフィン、タファジン、デスミン、ラミン、トロポニンC、カスパーゼ・インヒビタ、E R K - 型のM A Pキナーゼ (p 4 2 および p 4 4、抗アポプトシス)、I L - 1 B、血清放出因子、および、I L G F (I および I I)、N G F、成長ホルモン、例えば、人成長ホルモン、または、アンジオテンシン、例えば、アンジオテンシンI Iを含むが、それに限定されない遺伝子産物をコード化する。

20

30

40

【0112】

50

別の実施形態では、例えば、一定の内因性遺伝子（野生型または突然変異）の過剰発現を特徴とする細胞などの、遺伝した、または、後天性の障害を有する哺乳動物からの細胞の場合、外来遺伝子は、内因性遺伝子の少なくとも一部分の反転補体を実質的に相当するアンチセンスまたはリボザイム配列を備えてもよく、そのアンチセンスまたはリボザイム配列は、障害を有する哺乳動物の細胞内で発現すると、内因性遺伝子の発現の減少をもたらす。あるいは、外来遺伝子は、内因性遺伝子、例えば、疾患アレルとの相溶性組み換え後に、内因性遺伝子の発現の減少と外来遺伝子の発現の増加をもたらす配列を備えてもよい。

【0113】

ベクターまたは組み換え型細胞の送出

心膜インフュージョン、心内膜心筋注入、冠状動脈内注入、冠状静脈逆行性灌流および大動脈ルート注入を含む、いくつかの技法が、心臓遺伝子送出について開発されてきた（Isner、Nature、415：234（2002））。異なる技法は、遺伝子治療の均質性において可変の反応を達成し、心臓内における焦点性遺伝子発現をもたらす（Hajjar等、Circ. Res.、86：616（2000））。こういう理由で、拡散性摂取を達成する技法が、優れていると思われる。2つのこうした方法は、ウィルス・トランフェクションの散布を達成するために、心臓の動脈および静脈循環を利用する。経皮的な手法によって直接的に、または、クロス・クランプをかけた大動脈内へのインフュージョンによって間接的に実施される動脈注入は、心不全の動物モデルにおいて有望さを示しており、動脈注入が、心臓手術時でも、経皮的インターベンションとしてのいずれでも実施することができる点で魅力がある（Hajjar等、PNAS USA、95：5251（1998））。同様に、冠状静脈洞を通るレトロ灌流は、局在化した、または、焦点性の注入技法と比較して、より大域的な遺伝子発現を生じるように見える（Boeckstegers等、Circ.、100：1（1999））。

【0114】

組み換え型細胞は、静脈内か、経静脈的か、心筋内か、または、任意の他の好都合なルートによって投与され、ニードル、カテーテル、例えば、注入ニードルまたはインフュージョン・ポート、あるいは、他の適したデバイスを含むカテーテルによって送出されてもよい。

【0115】

直接心筋注入

プラスミドDNA、ならびに、ウィルス・ベクター、例えば、アデノウィルス・ベクターおよび組み換え型細胞を含む細胞の直接心筋注入は、多くのインビボ調査において書類として記録された。この技法は、プラスミドDNAまたはアデノウィルス・ベクターと共に採用されると、心臓筋細胞の効率的な形質導入をもたらすことが示された。そのため、直接注入は、開胸手術を受ける患者における補助治療として、または、小さな切開を通じた改造された胸腔鏡による、スタンドアロン手技として採用されてもよい。一実施形態では、この投与モードは、分泌された産物（例えば、VEGF、内皮酸化窒素シンターゼ）についてコード化するか、または分泌された産物に導く遺伝子など、有意の治療反応を生成するのに、制限されたトランスフェクションを必要とするだけである遺伝子または遺伝子産物を送出するのに使用される。ウィルス、例えば、類型化した、または、DNA-、または、ウィルス-リボソーム複合体が、心筋内に送出されてもよい。

【0116】

カテーテル・ベースの送出

遺伝子物質の冠状動脈内送出は、冠状動脈の分布において支配的な筋細胞の約30%の形質導入をもたらす可能性がある。冠状動脈内灌流によるベクターの送出に影響を及ぼし、形質導入される心筋の割合を高めるパラメータは、高い冠状動脈流量、長い暴露時間、ベクター濃度、温度を含む。実質的に高い割合の心筋への遺伝子送出は、カルシウムが低く、セロトニンが高い混合物で遺伝子を投与することによって高められてもよい（Donahue等、Nat. Med.、6：1395（2000））。心不全についての遺伝子

10

20

30

40

50

治療用のこの手法の可能性のある利用は、ベクター（例えば、心臓トロポニン T）の心筋摂取を高める特異的蛋白質の使用によって増加してもよい。

【0117】

カテーテル・ベース遺伝子送定の改良された方法は、インピボでの心筋のほぼ完全なトランスフェクションを達成することができた。Hajjar等（Proc. Natl. Acad. Sci. USA、95：5251（1998））は、左心室尖部を通して、大動脈弁を横切る手術カテーテルの挿入と、大動脈と肺動脈のクロス・クランプ中における対象となる遺伝子の灌流と組み合わせる技法を使用した。この技法は、心臓のほぼ完全な形質導入をもたらし、大動脈にクロス・クランプをかけることができるときの開胸手術中に、補助遺伝子治療の送定のためのプロトコルとして役立つであろう。組み換え型細胞は、カテーテルを介して送定されてもよい。

10

【0118】

心膜送定

遺伝子物質の心膜内への注入による心室心筋への遺伝子治療は、心筋の心外膜層への効率的な遺伝子送定を示した。しかし、ヒアルロニダーゼやコラーゲナーゼは、心室機能への有害な作用を及ぼすことなく、形質導入を高めることができる。組み換え型細胞は、心膜に送定されてもよい。

【0119】

静脈内送定

静脈内遺伝子送定は、心筋遺伝子送定にとって有効である場合がある。しかし、標的送定を改善したり、静脈内に投与されたベクターの形質導入効率を改善するために、標的ベクターが採用されてもよい。一実施形態では、DNA-リポソームまたは抗体-DNA複合体の静脈内投与が採用されてもよい。

20

【0120】

リード線ベース送定

遺伝子治療は、遺伝子送定デバイスまたは内腔を、ペーシング・リード線、除細動リード線、またはペーシング-除細動リード線などのリード線内に組み込むことによって実施することができる。遺伝子送定デバイスまたは内腔を含む心内膜リード線は、心筋の心内膜層への遺伝子送定を可能にする。遺伝子送定デバイスまたは内腔を含む心外膜リード線は、心筋の心外膜層への遺伝子送定を可能にする。遺伝子送定デバイスまたは内腔を含む静脈内リード線は、静脈内遺伝子送定を可能にする。リード線ベース送定は、電気治療と遺伝子治療を同じ領域で行うのにリード線が使用されるときに、特に有利である。

30

【0121】

一般に、口投与、粘膜投与、筋肉内投与、頬投与、直腸投与を含む、任意の投与ルートが採用されてもよい。あるベクターの場合、ある投与ルートが好ましい場合がある。例えば、ウイルス、例えば、類型化ウイルスと、DNA-またはウイルス-リポソーム、例えば、HVJ-リポソームは、冠状動脈インフュージョンによって投与され、一方、HVJ-リポソーム複合体は、心膜に送定されてもよい。

【0122】

組み換え型細胞はまた、全身に、例えば、静脈内に送定されてもよい。

40

【0123】

標的ベクター

本発明は、例えば、外来遺伝子または組み換え型細胞の冠状動脈への送定によるだけでなく、遺伝子送定および/または遺伝子発現を特定の宿主細胞または宿主細胞型（例えば、心筋）を標的にして行う傾向がある特徴を有する標的ベクター構造体の使用による細胞標的操作の使用を考える。そのため、こうした標的ベクター構造体は、本明細書で述べる標的送定ベクターおよび/または標的ベクターを含むであろう。送定および/または発現を制限することは、遺伝子治療の可能性のある効果にさらに的を絞る手段として有益である。送定/発現をさらに制限する潜在的な有用性は、使用されるベクターの型やこうしたベクターの導入方法と場所に大部分依存する。例えば、冠状動脈注入による心筋へのウィ

50

ルス・ベクターの送出は、それ自体、高度な標的遺伝子送出を可能にすることが観測されている。さらに、宿主細胞（アデノウイルスや多くの他のウイルスなど）の複製への外来遺伝子組み込みをもたらさないベクターを使用すると、心臓筋細胞は、細胞が急速なターンオーバーを受けないため、比較的長い外来遺伝子発現を示すことが予想される。対照的に、より急速に分割する細胞は、細胞分割とターンオーバーによって減少する傾向があるであろう。しかし、本明細書で述べる示す送出方法に加えて、または、その代わりに、送出および/または発現を制限する他の手段もまた、採用することができる。

【0124】

標的送出ベクターは、例えば、表面構成要素（その他の半分が、標的にされる宿主細胞上で見出される、リガンド-レセプター対の要素など）、または、特定の宿主細胞または宿主細胞型への選択的な結合および/または遺伝子送出を仲介する他の機構を有するベクター（ウイルス、非ウイルス蛋白質ベース・ベクター、およびリピド・ベース・ベクターなど）を含む。当技術分野で知られるように、ウイルスと非ウイルスの両方の起点の多くのベクターは、こうした選択的な結合を容易にする固有の特性を有しており、かつ/または、選択的な標的操作を実施するために修飾されてきた（例えば、Miller等、FASEB Journal、9:190(1995); Chonn等、Curr. Opin. Biotech., 6:698(1995); Schofield等、British Med. Bull., 51:56(1995); Schreier, Pharmaceutica Acta Helvetica, 68:145(1994); Ledley, Human Gene Therapy, 6:1129(1995); WO95/34647; WO95/28494; およびWO96/00295を参照されたい）。

【0125】

標的ベクターは、送出が、特定の宿主細胞または宿主細胞型に比較的限定される外来遺伝子発現をもたらすベクター（ウイルス、非ウイルス蛋白質ベース・ベクター、およびリピド・ベース・ベクターなど）を含む。例えば、外来遺伝子は、異型組織特異的エンハンサーまたはプロモーターに動作可能にリンクすることができ、それによって、発現を、その特定の組織内の細胞に制限する。例えば、遺伝子コード化左心室ミオシン軽鎖 2 (MLC₂V) またはミオシン重鎖 (MHC) から導出された組織特異的転写制御配列は、ベクター内の外来遺伝子に融合することができる。したがって、外来遺伝子の発現を、心室心臓筋細胞に比較的制限することができる。

【0126】

投薬および投薬形態

投与された遺伝子治療ベクター（複数可）、例えば、組み換え型細胞内または無細胞形態内に存在する遺伝子治療ベクターや、特定の結果を達成するために放出されたデバイス・ベース信号の量は、選択される遺伝子とプロモーター、状況、例えば、身長、体重、年齢などの患者固有のパラメータ、さらには、予防が達成されるか、処置が達成されるかを含むが、それに限定されない種々の因子に応じて変わる。本発明の遺伝子治療ベクター/デバイス・システムは、予防のための長期継続使用になじむ。

【0127】

本発明のベクターは、好都合には、例えば、血流内（例えば、冠状動脈内）への投与に適した配合物の形態で提供されてもよい。適した投与様式は、標準的な手技に従って、それぞれの患者について開業医によって個々に最もよく決められてもよい。適した薬剤として許容されるキャリアとその配合物は、標準的な配合物取り決め、例えば、レミントンの薬剤科学 (Remington's Pharmaceuticals Sciences) に記載される。本発明のベクターは、好ましくは、中性pH、例えば、約pH6.5~約pH8.5、より好ましくは、約pH7~8の溶液において、溶液をほぼ等張にする添加剤、例えば、一般に安全と見なされるリン酸ナトリウムなどの当技術分野で知られている緩衝溶液でpHの緩衝剤処理された4.5%マンニトールまたは0.9%塩化ナトリウムと、0.1%~0.75%、より好ましくは、0.15%~0.4%メタクレゾールなどの許容可能な保存剤と一緒に生成されるべきである。所望の等張性を得ることは、塩

化ナトリウム、または、ブドウ糖、ホウ酸、酒石酸ナトリウム、プロピレングリコール、ポリオール（マンニトールおよびソルビトールなど）、または、他の無機溶質か有機溶質などの他の薬剤として許容される作用物質を使用して達成することができる。塩化ナトリウムは、ナトリウム・イオンを含む緩衝剤に特に好ましい。また、所望であれば、上記組成物の溶液を貯蔵寿命と安定性を高めるために調製することができる。治療的に有益な本発明の組成物は、一般に許容される手技に従って原料を混合することによって調製される。例えば、選択された構成要素は、混合されて、濃厚な混合物を生成することができ、濃厚な混合物は、次に、pHを制御するための水および/または緩衝剤の付加または張度を制御するための溶質の付加によって、最終の濃度と粘度になるように調整される。

【0128】

ベクターは、1回または複数回の用量で有効なベクター量を含む投薬形態として提供される。ウィルス・ベクターの場合、有効用量は、少なくとも約 10^7 ウィルス粒子、好ましくは約 10^9 ウィルス粒子、より好ましくは約 10^{11} ウィルス粒子の範囲である。ウィルス粒子の数は、 10^{14} であってよいが、好ましくは、それを超えない。留意されるが、投与される正確な用量は、担当の臨床医によって決められるが、好ましくは、1mlリン酸で緩衝剤処理された生理食塩水である。組み換え型細胞の送出的場合、投与される細胞の数は、受益者にとって有益な効果をもたらす量である。例えば、 $10^2 \sim 10^{10}$ 、例えば、 $10^3 \sim 10^9$ 、 $10^4 \sim 10^8$ 、または $10^5 \sim 10^7$ の細胞を投与することができる。プラスミドDNA単独、または、他の高分子との複合体内のプラスミドDNAの送出的場合、投与されるDNAの量は、受益者にとって有益な効果をもたらす量である。例えば、個々のまたは分割した用量が、0.0001~1mg以上、例えば、最大1g、例えば、DNAの0.001~0.5mgまたは0.01~0.1mgを投与することができる。

【0129】

一実施形態では、心臓疾患の場合、投与は、適切な冠状動脈カテーテルを使用した、1つまたは両方の冠状動脈への（または、1つまたは複数の伏在静脈または内部乳房動脈グラフトまたは他の導管）冠状動脈内注入による場合がある。当技術分野で知られるように、冠状動脈内送達を達成するために、種々のカテーテルと送達ルートを使用することができる。例えば、本発明における使用に適する種々の汎用カテーテルや改造したカテーテルは、民間部品製造業者から入手可能である。同様に、心筋への送達が冠状動脈への直接注入によって達成される場合、当技術分野で知られるように、冠状動脈にカテーテルを導入するのに、多くの手法を使用することができる。具体例を挙げると、カテーテルは、好都合には、大腿動脈内に導入され、腸骨動脈と腹部大動脈を逆行して通り抜けて、冠状動脈に入る。あるいは、カテーテルは、まず、上腕（brachial）動脈または頸動脈内に導入され、逆行して通り抜けて冠状動脈に至る。これらの、また、他の技法の詳細な説明は、当技術分野で見出すことができる（Topol(ed.)、The Textbook of Interventional Cardiology、4th Ed. (Elsevier 2002); Rutherford、Vascular Surgery、5th Ed. (W.B. Saunders Co. 2000); Wyngaarden等. (eds.)、The Cecil Textbook of Medicine、22nd Ed. (W.B. Saunders、2001); および Sabiston、The Textbook of Surgery、16th Ed. (Elsevier 2000)を含む上記を参照されたい)。

【0130】

具体例を挙げると、リポソームや他の脂質含有遺伝子送達複合体は、1つまたは複数の外来遺伝子を送達するのに使用することができる。遺伝子送達のためのこうした複合体の調製および使用の原理は、当技術分野において述べられた（例えば、Ledley、Human Gene Therapy、6:1129(1995); Miller等、FASEB Journal、9:190(1995); Chonn等、Curr. Opin. Biotech.、6:698(1995); Schofield等、British Med. Bull.、51:56(1995); Brigham等、J. Liposo

10

20

30

40

50

me Res.、3:31(1993)を参照されたい)。

【0131】

本発明による遺伝子治療ベクターの投与は、例えば受益者の生理的状況に応じて、投与の目的が治療であるか、予防であるかに応じて、また、熟練した開業医に知られている他の因子に応じて連続的であっても、断続的であってもよい。遺伝子治療ベクターの投与は、予め決まった期間にわたって実質的に連続的であってもよく、または、一連の間隔を空けた投与であってもよい。局所と全身の両方の投与が考えられる。

【0132】

任意選択で、持続した放出のために生成することができる遺伝子治療ベクターを含む1つまたは複数の適した単位投薬形態は、直腸、頬、膺を含み、さらに舌下、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸郭内、肺内、鼻腔内ルートを含む、経口または非経口を含む種々のルートによって投与することができる。適切である場合、配合物は、別々の単位投薬形態において提供されてもよく、薬局によく知られている方法の任意の方法によって調製されてもよい。こうした方法は、ベクターを、液体キャリア、固体マトリクス、半固体キャリア、細かく分割した固体キャリア、またはその組合せと連結させ、次に、必要な場合は、産物を所望の送出システムに導入するか、または、成形するステップを含んでもよい。

10

【0133】

遺伝子治療ベクターを含む薬剤配合物はよく知られており、直ぐに入手できる原料を使用して、当技術分野で知られている手技によって調製することができる。例えば、作用物質は、一般的な添加剤、賦形剤、またはキャリアを配合され、錠剤、カプセル、懸濁剤、散剤などに形成することができる。本発明のベクターはまた、経口投与に都合のよいエリキシル剤または溶液として、または、例えば、筋肉内、皮下、または静脈内ルートによる非経口投与に適切な溶液として生成することができる。

20

【0134】

ベクターの薬剤配合物はまた、水性または無水溶液またはコロイド分散の形態、または、別法として、乳化剤または懸濁剤の形態をとることができる。

【0135】

そのため、ベクターは、(例えば、注入、例えば、ポーラス注入または連続インフュージョンによる)非経口投与のために生成され、アンプル、事前充填された注射器、小容量インフュージョン容器での単位投与形態で、または、保存剤を添加された複数回投与容器で提供されてもよい。活性原料は、油状または水性媒介物内で懸濁液、溶液、または乳化液などの形態をとってもよく、懸濁、安定化、および/または分散作用物質などの配合作用物質を含んでもよい。あるいは、活性材料は、使用前の、適した媒介物、例えば、無菌の発熱物質のない水を有する組成のために、無菌固体の無菌分離または溶液からの凍結乾燥によって得られた粉末形態であってもよい。

30

【0136】

これらの配合物は、当技術分野でよく知られている薬剤として許容される媒介物やアジュバントを含むことができる。例えば、生理学的観点から許容される1つまたは複数の有機溶媒(複数可)を使用して溶液を調製することが可能である。

40

【0137】

吸息による上部(鼻)または下部呼吸路への投与の場合、ベクターは、注入器か、ネプライザか、加圧式パックか、またはエーロゾル噴霧を送出する他の好都合な手段から送ることができる。加圧式パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、二酸化炭素、または他の適したガスなどの適した推進剤を含んでもよい。加圧式エーロゾルの場合、投薬単位は、計量された量を送出する弁を設けることによって決められてもよい。

【0138】

あるいは、吸息または吸入による投与の場合、組成物は、乾燥粉末、例えば、治療作用物質と、乳糖またはデンプンなどの適した粉末との粉末混合物の形態をとってもよい。粉

50

末組成物は、例えば、カプセルかカ-トリッジ、または、例えば、吸入器、インスフレーター、または計量投薬呼吸器を使用して粉末を投与することができるゼラチンまたはプリスター・パックでの単位投薬形態で提供されてもよい。

【0139】

鼻内投与の場合、ベクターは、プラスチック・ボトル噴霧器または計量投薬呼吸器によってなど、鼻滴下、液体噴霧によって投与されてもよい。典型的な噴霧器は、Mistometer (Wintrop) および Meihaler (Ricker) である。

【0140】

ベクターの局所送与は、疾患部位に、または、その近くにベクターを投与する種々の技法によることができる。部位特異的または標的局所送与技法の例は、制限することを意図せず、利用可能な技法を具体的に示すことを意図する。例は、インフュージョンまたは留置カテーテル、例えば、針インフュージョン・カテーテルなどの局所送与カテーテル、シャントとステントまたは他の埋め込み可能デバイス、部位特異的キャリア、直接注入、または直接塗布を含む。

【0141】

局所塗布の場合、ベクターは、標的エリアへの直接塗布のための技術分野で知られているように生成されてもよい。このための従来形態は、創傷被覆材、被覆包帯、または他のポリマー被覆、軟膏剤、クリーム、ローション、ペースト、ゼリー、噴霧、エーロゾルを含み、さらに、歯磨きやマウスウォッシュの中のもの、または他の適した形態によるものを含む。軟膏剤とクリームは、例えば、適した増粘剤および/またはゲル化剤を添加して、水性または油状基剤によって生成されてもよい。ローションは、水性または油状基剤によって生成され、一般に、1つまたは複数の乳化剤、安定化剤、分散化剤、懸濁化剤、増粘剤、または着色剤を含むであろう。活性原料はまた、例えば、米国特許第4,140,122号、第4,383,529号、第4,051,842号に開示されるイオン導入、によって送与することができる。局所配合物における本発明の治療作用物質の重量パーセントは、種々の因子によることになるが、一般に、配合物の総重量の0.01%~95%、通常、重量0.1~25%であることになる。

【0142】

所望であるとき、上述した配合物は、例えば、天然ゲル、合成ポリマー・ゲル、またはその混合物を含む、ある親水性ポリマー・マトリクスと結合することによって、採用される活性原料の持続的な放出を与えるようになっていることができる。

【0143】

目滴下物または鼻滴下物などの滴下物は、1つまたは複数の分散化剤、可溶化剤、または懸濁化剤を含む水性または非水性基剤によって生成されてもよい。液体スプレーは、加圧式パックから放出されるのが望ましい。滴下物は、単純な目滴下器-覆いボトルか、特別に成形された容器によって液体内容物を一滴ずつ送与するようになっているプラスチック・ボトルによって送与することができる。

【0144】

ベクターはさらに、口または咽喉の中への局所投与のために生成される。例えば、活性原料は、味付けした基剤、通常、ショ糖やアカシアまたはトラガカントをさらに含む薬用ドロップ;ゼラチンやグリセリンまたはショ糖やアカシアなどの不活性基剤内の組成物を含む錠剤;適した液体キャリア内に本発明の組成物を含むマウスウォッシュ;本発明の組成物を含むペーストとゲル、例えば、歯用ペーストまたはゲルとして生成されてもよい。

【0145】

本明細書で述べる配合物および組成物は、抗菌剤または保存剤などの他の原料を含んでもよい。

【0146】

選択された条件についての例のベクター

一実施形態では、慢性心不全(CHF)を抑制するか、または処置するために、心臓筋細胞のカルシウム恒常性と - アデノレセプター機能を改善する遺伝子産物をコード化す

10

20

30

40

50

るベクターが採用される。例えば、一実施形態では、CHFを防止するか、抑制するか、または、処置するために、Serca2A、ホスホランパン、 β -AR、 β -ARK1インヒビタ、V2バソプレシン・レセプター、調節可能プロモーターに動作可能にリンクしたアデニル・シクラーゼ型VI遺伝子を含む、遺伝子治療ベクター、例えば、アデノウィルス・ベクターが採用される。CHFを有する哺乳動物におけるこうした遺伝子の発現は、LV機能、例えば、LV収縮性を高めることができる。例えば、心不全を処置するために、Serca2A用のオープン・リーディング・フレームに動作可能にリンクした調節可能転写制御エレメントを有する遺伝子治療ベクターが採用される。一実施形態では、調節可能転写制御エレメントは、感光性プロモーターによって調節される。遺伝子治療ベクターが哺乳動物に投与され、埋め込み式デバイスが、心臓機能の低下、例えば、HRVの減少を検出した後、デバイスは、遺伝子治療ベクター内の調節可能転写制御エレメントを活性化する波長またはエネルギーの光を放出する。Serca2A発現は、心臓性能を増加するのに有効な量で増加調節される。CHFにおける心臓筋細胞と心臓機能の喪失の一因となる場合があるアポトシスを抑制するために、Bcl-2、Akt(蛋白質キナーゼB)、またはホスファチジルインシトール-3キナーゼが、同じか、または、異なる遺伝子治療ベクターにおいて採用されてもよい。

10

【0147】

別の実施形態では、心臓細動を防止するか、抑制するか、または処置するために、HSP、心臓筋細胞逆分化、mink、コネクシン、例えば、コネクシン40、Serca2A、リアノジン・レセプター、proBNP、NPR-A、またはKir2.1~2.4のうちの一つ用の遺伝子を含むベクターが採用される。特に、内向き整流カリウム電流(I_{K1})は、結節性ペースメーカー細胞においてではなく、電氣的に静止した心房と心室におけるその強い発現について顕著である。Kir2遺伝子系列によってコード化された I_{K1} は、電位が強く負側に落ち着くように安定化し、興奮性を抑圧することができる。

20

【0148】

そのため、一実施形態では、心房細動を処置するために、熱感受性転写制御エレメントを有する遺伝子治療ベクターは、 I_{K1} の量または活動を変える遺伝子産物をコード化するオープン・リーディング・フレームにリンクする。遺伝子治療ベクターが哺乳動物に投与され、埋め込み式デバイスが、例えば、電位図によって、心房細動を検出した後、デバイスは、 I_{K1} の量または活動を変えるのに有効な量で、遺伝子産物の発現を増加させるように熱信号を放出する。所定の時間後、または、デバイスが、心房細動のないことを検出すると、熱信号が終了する。

30

【0149】

すべての出版物、特許、特許出願は、参照により組み込まれる。先に明細書において、本発明は、本発明のある好ましい実施形態に関して述べられ、多くの詳細が、具体的に示すために述べられたが、本発明は、さらなる実施形態が可能であること、本明細書の詳細の一部は、本発明の基本原則から逸脱することなくかなり変えられてもよいことが、当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0150】

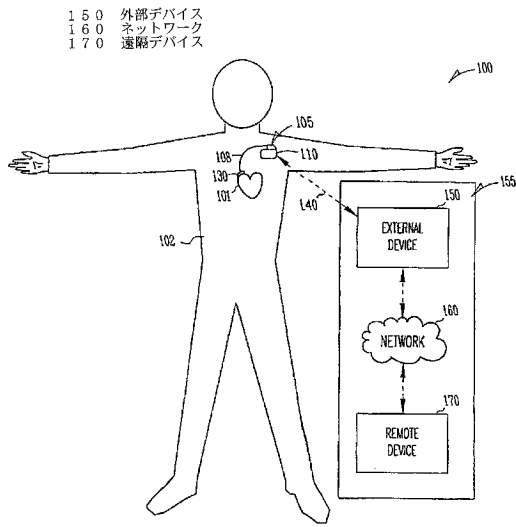
40

【図1】遺伝子調節システムおよび遺伝子調節システムが使用される環境の一部の実施形態の図である。

【図2】図1に示すような遺伝子調節システムの一部の回路の一実施形態を示すブロック図である。

【図3】図1に示すような遺伝子調節システムの一部の回路の別の実施形態を示すブロック図である。

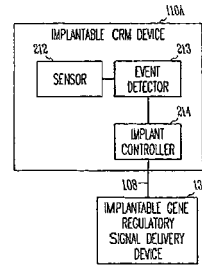
【 図 1 】



- 150 外部デバイス
- 160 ネットワーク
- 170 遠隔デバイス

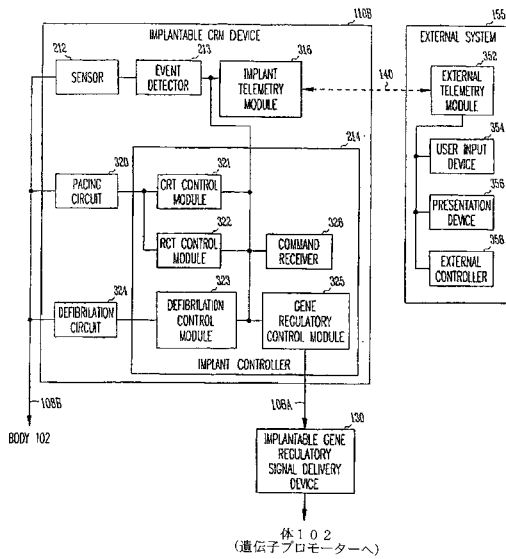
【 図 2 】

- 110 A 埋め込みに可能CRMデバイス
- 130 埋め込みに可能遺伝子調節信号送出デバイス
- 212 センサ
- 213 事象検出器
- 214 インプラント・コントローラ



【 図 3 】

- 110 B 埋め込みに可能CRMデバイス
- 130 埋め込みに可能遺伝子調節信号送出デバイス
- 155 外部システム
- 212 センサ
- 213 事象検出器
- 214 インプラント・コントローラ
- 316 インプラント・テレメトリ・モジュール
- 320 ペーシング回路
- 321 CRT制御モジュール
- 322 RCT制御モジュール
- 323 デファイブリエーション制御モジュール
- 324 デファイブリエーション回路
- 325 遺伝子調節制御モジュール
- 326 コマンド受信器
- 352 外部テレメトリ・モジュール
- 354 ユーザ入力デバイス
- 356 提示デバイス
- 358 外部コントローラ



体102 (遺伝子プロモーターへ)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/US2005/006069
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61N1/39 A61N1/362 A61M5/142 A61N1/32 A61K47/48 A61K48/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61N A61M A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/204206 A1 (PADUA RODOLFO A ET AL) 30 October 2003 (2003-10-30) abstract; figures 1,2,6,10-15 paragraph '0006! - paragraph '0014! paragraph '0053! - paragraph '0237!	1-3, 8-48,97
Y		4-51
X	US 2003/040777 A1 (SHEMER ITZIK ET AL) 27 February 2003 (2003-02-27) abstract; figure 1 paragraph '0012! - paragraph '0031! paragraph '0039!	1-3, 8-13,23, 32-34, 36,38, 39, 44-46,48
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*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 *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 *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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 21 September 2005	Date of mailing of the international search report 20 10. 2005	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Wetzig, T	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
JP/US2005/006069

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/072785 A1 (NELSON CHESTER GARY ET AL) 13 June 2002 (2002-06-13) abstract; figure 5	49-51
P,X	WO 2004/080533 A (IMPULSE DYNAMICS NV; MIKA, YUVAL; SABBAAH, HANI; HADDAD, WALID; ROUSSO,) 23 September 2004 (2004-09-23) the whole document	1-3, 8-48,97
Y	US 2002/049154 A1 (GRISSOM CHARLES B ET AL) 25 April 2002 (2002-04-25) abstract paragraphs '0008!, '0021!, '0038! - '0040!, '0086!, '0116! - '0121!	4-51
Y	WO 99/25385 A (IMARX PHARMACEUTICAL CORP) 27 May 1999 (1999-05-27) abstract page 2, line 22 - page 3, line 9 page 64, line 13 - line 25	5-51
X	WO 98/02150 A (MEDTRONIC, INC) 22 January 1998 (1998-01-22) abstract; figure 1 page 5, line 30 - page 7, line 32 page 8, line 24 - page 29, line 2	6
Y		7-51
Y	BUCHWALD A B ET AL: "Decoy oligodeoxynucleotide against activator protein-1 reduces neointimal proliferation after coronary angioplasty in hypercholesterolemic minipigs" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 39, no. 4, 20 February 2002 (2002-02-20), pages 732-738, XPO02327401 ISSN: 0735-1097 the whole document	6-51
P,X	WO 2004/093969 A (MEDTRONIC, INC; LASKE, TIMOTHY, G; SIGG, DANIEL, C; SOYKAN, ORHAN) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	6
Y	ZOU YUNZENG ET AL: "Heat shock transcription factor 1 protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury." CIRCULATION. 16 DEC 2003, vol. 108, no. 24, 16 December 2003 (2003-12-16), pages 3024-3030, XPO02345863 ISSN: 1524-4539 the whole document	7-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/006069

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 52-96, 98-121
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

see additional sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005/006069

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 8-51 (as far as dependent on claims 1-3), 97

a device adapted to emit a gene regulatory signal on the basis of an electric field

2. claims: 1, 4, 8-51 (as far as dependent on claim 4)

a device adapted to emit a gene regulatory signal on the basis of optical energy

3. claims: 1, 5, 8-51 (as far as dependent on claim 5)

a device adapted to emit a gene regulatory signal on the basis of acoustic energy

4. claims: 1, 6, 8-51 (as far as dependent on claim 6)

a device adapted to emit a gene regulatory signal on the basis of a chemical agent

5. claims: 1, 7, 8-51 (as far as dependent on claim 7)

a device adapted to emit a gene regulatory signal on the basis of thermal energy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/006069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003204206	A1	30-10-2003	NONE
US 2003040777	A1	27-02-2003	NONE
US 2002072785	A1	13-06-2002	EP 1239764 A1 18-09-2002 WO 0143631 A1 21-06-2001 US 6418346 B1 09-07-2002
WO 2004080533	A	23-09-2004	NONE
US 2002049154	A1	25-04-2002	US 6315978 B1 13-11-2001 US 2002115595 A1 22-08-2002 US 2002111294 A1 15-08-2002
WO 9925385	A	27-05-1999	AU 1390699 A 07-06-1999
WO 9802150	A	22-01-1998	AU 2458597 A 09-02-1998 CA 2260756 A1 22-01-1998 EP 0957902 A1 24-11-1999
WO 2004093969	A	04-11-2004	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 B 5/145 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 1 0	4 C 1 1 7
A 6 1 B 5/0452 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 1 2 U	
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 1 0 2 C	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ロス, ジェフリー

アメリカ合衆国・5 5 1 1 3 ・ミネソタ州・ローズヴィル・フェアリービュー アベニュー・3 1 0
6

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA19 BA01 BA63 EA04 FA02 FA06 FA07 HA11
4C027 AA02 AA04 BB05 DD04 DD05
4C038 KK04 KK05 KK08 KK10 KL01 KX01 SS01 SV03
4C053 KK02 KK07
4C084 AA13 MA65 NA10 ZA012 ZA362 ZA812 ZB212
4C117 XA01 XB01 XB04 XC19 XC21 XD24 XE13 XE15 XE16 XE17
XE19 XE20 XE24 XE27 XE29 XE60 XE64 XF03 XH02 XH16
XL08 XL10 XN03 XN04 XN06

专利名称(译)	可嵌入系统控制基因表达		
公开(公告)号	JP2007531564A	公开(公告)日	2007-11-08
申请号	JP2007501003	申请日	2005-02-28
[标]申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	心脏起搏器的公司		
[标]发明人	ジェロウアードスティーヴンディ ロスジェフリー		
发明人	ジェロウアード,スティーヴン・ディ ロス,ジェフリー		
IPC分类号	A61N1/362 A61K48/00 A61B5/0402 A61B5/0488 A61B5/08 A61B5/145 A61B5/0452 A61B5/00 C12N15/09 A61K47/48 A61M5/142 A61M5/172 A61N1/32 A61N1/365 A61N1/39		
CPC分类号	A61K47/6957 A61M5/14276 A61M5/1723 A61M2205/3523 A61N1/326 A61N1/3627 A61N1/3629 A61N1/36514 A61N1/39622		
FI分类号	A61N1/362 A61K48/00 A61B5/04.310.N A61B5/04.330 A61B5/08 A61B5/14.310 A61B5/04.312.U A61B5/00.102.C C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA19 4B024/BA01 4B024/BA63 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/FA06 4B024/FA07 4B024/HA11 4C027/AA02 4C027/AA04 4C027/BB05 4C027/DD04 4C027/DD05 4C038/KK04 4C038/KK05 4C038/KK08 4C038/KK10 4C038/KL01 4C038/KX01 4C038/SS01 4C038/SV03 4C053/KK02 4C053/KK07 4C084/AA13 4C084/MA65 4C084/NA10 4C084/ZA012 4C084/ZA362 4C084/ZA812 4C084/ZB212 4C117/XA01 4C117/XB01 4C117/XB04 4C117/XC19 4C117/XC21 4C117/XD24 4C117/XE13 4C117/XE15 4C117/XE16 4C117/XE17 4C117/XE19 4C117/XE20 4C117/XE24 4C117/XE27 4C117/XE29 4C117/XE60 4C117/XE64 4C117/XF03 4C117/XH02 4C117/XH16 4C117/XL08 4C117/XL10 4C117/XN03 4C117/XN04 4C117/XN06		
代理人(译)	山川茂树		
优先权	10/788906 2004-02-27 US		
其他公开文献	JP2007531564A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

基因调控系统通过释放一种或多种形式的能量来控制基因治疗，所述能量通过触发启动子来调节基因表达。该系统包括传感器，其感测指示基因治疗需要的信号并响应基因治疗。基于感测的信号和/或用户命令来控制基因表达的调节。在一个实施方案中，该系统应用与基因疗法有关的一种或多种电疗法。

