

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成31年3月14日 (2019.3.14)

【公表番号】特表2017-517261(P2017-517261A)

【公表日】平成29年6月29日 (2017.6.29)

【年通号数】公開・登録公報2017-024

【出願番号】特願2016-569420(P2016-569420)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A H

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月29日 (2019.1.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列 5' - K P G R M P D V D_n L P A W P S V G P A Y R P P - 3' (配列番号: 1

5 2) を含む、C 3 タンパク質に結合するアプタマーであって、
 K が、C - 5 修飾ピリミジン、C、U、T、G、または 3 炭素スパーサーであり、
 各 P が、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、
 各 R が、各出現において、それぞれ独立して、A または G であり、
 M が、C、U、T、C - 5 修飾ピリミジン、または 3 炭素スパーサーであり、
 各 D が、各出現において、それぞれ独立して、A、C または 3 炭素スパーサーあり、
 各 V が、各出現において、それぞれ独立して、A、G、C または 3 炭素スパーサーであり

、
 L が、U、T または C - 5 修飾ピリミジンであり、
 W が、G または 3 炭素スパーサーであり、
 S が、C または 3 炭素スパーサーであり、
 Y が、C、U、または T であり、
 n が 0 または 1 である、前記 C 3 タンパク質に結合するアプタマー。

【請求項 2】

前記アプタマーが、配列 5' - K P G R M P D V D_n L P A W P S V G P A C G P P - 3' (配列番号：131) を含む、請求項 1 に記載のアプタマー。

【請求項 3】

前記アプタマーが、配列 5' - K P G R M P D V D_n L P A W P S V G P A C G P P M - 3' (配列番号：135) または 5' - K P G R M P D V D_n L P A W P S V G P A Y R P P M - 3' (配列番号：153) を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のアプタマー。

【請求項 4】

配列 5' - K P G R M P X P A W P S V G P A Y R P P - 3' (配列番号：154) を含む、C 3 タンパク質に結合するアプタマーであって、

K が、C - 5 修飾ピリミジン、C、U、T、G、または 3 炭素スパーサーであり、
 各 P が、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、
 R が、A または G であり、
 M が、C、U、T、C - 5 修飾ピリミジン、または 3 炭素スパーサーであり、
 V が、A、G、C または 3 炭素スパーサーであり、
 W が、G または 3 炭素スパーサーであり、
 S が、C または 3 炭素スパーサーであり、
 Y が、C、U、または T であり、
 X が、置換または非置換の C₂ - C₂₀ のリンカー、アルキレングリコール、及びポリアルキレングリコールから選択されるリンカーである、前記 C 3 タンパク質に結合するアプタマー。

【請求項 5】

前記アプタマーが、配列 5' - K P G R M P X P A W P S V G P A C G P P - 3' (配列番号：136) を含む、請求項 4 に記載のアプタマー。

【請求項 6】

前記アプタマーが、配列 5' - K P G R M P X P A W P S V G P A C G P P M - 3' (配列番号：137) または 5' - K P G R M P X P A W P S V G P A Y R P P M - 3' (配列番号：155) を含む、請求項 4 または請求項 5 に記載のアプタマー。

【請求項 7】

K が、C - 5 修飾ピリミジン、C、または G であり、
 各 M が、各出現において、それぞれ独立して、C または C - 5 修飾ピリミジンであり、
 及び / または

L が、A または C - 5 修飾ピリミジンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 8】

配列 5' - P A W P S V G P A Y R P P - 3' (配列番号：156) を含む、C 3 タン

パク質に結合するアプタマーであって、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Wが、Gまたは3炭素スパーサーであり、Sが、Cまたは3炭素スパーサーであり、VがA、GまたはCであり、YがC、UまたはTであり、及びRがGまたはAである、前記C3タンパク質に結合するアプタマー。

【請求項9】

配列5' - PAWPSVGPA CGPP - 3' (配列番号: 134)を含む、C3タンパク質に結合するアプタマーであって、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Wが、Gまたは3炭素スパーサーであり、及びSが、Cまたは3炭素スパーサーであり、VがA、GまたはCである、前記C3タンパク質に結合するアプタマー。

【請求項10】

配列番号: 4 ~ 28、32 ~ 34、37 ~ 75、78 ~ 118、121 ~ 130、及び139 ~ 151から選択される、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、または100%同一である配列を含む、C3タンパク質に結合するアプタマーであって、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである、前記C3タンパク質に結合するアプタマー。

【請求項11】

第1の領域及び第2の領域を含む、C3タンパク質に結合するアプタマーであって、前記第1の領域が、配列5' - P A G P C - 3' (配列番号: 132)を含み、前記第2の領域が、配列5' - G P A Y R P P - 3' (配列番号: 157)を含み、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Yが、C、U、またはTであり、及びRがGまたはAである、前記C3タンパク質に結合するアプタマー。

【請求項12】

第1の領域及び第2の領域を含む、C3タンパク質に結合するアプタマーであって、前記第1の領域が、配列5' - P A G P C - 3' (配列番号: 132)を含み、前記第2の領域が、配列5' - G P A C G P P - 3' (配列番号: 133)を含み、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである、前記C3タンパク質に結合するアプタマー。

【請求項13】

前記第1の領域の前記3'末端が、前記第2の領域の前記5'末端に共有連結されている、請求項11または請求項12に記載のアプタマー。

【請求項14】

前記第1領域及び前記第2領域が、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは5つのリンカーによって共有連結されており、各リンカーが、ヌクレオチド、置換または非置換のC₂ - C₂₀リンカー、アルキレングリコール、及びポリアルキレングリコールから独立して選択される、請求項13に記載のアプタマー。

【請求項15】

各リンカーが、ヌクレオチド、3炭素スパーサー、及びヘキサエチレングリコールから独立して選択される、請求項14に記載のアプタマー。

【請求項16】

配列5' - P A G P C - 3' (配列番号: 132)を含む、C3に結合するアプタマーであって、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである、前記C3に結合するアプタマー。

【請求項17】

配列5' - G P A Y R P P - 3' (配列番号: 157)を含む、C3に結合するアプタマーであって、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Yが、C、U、またはTであり、及びRがGまたはAである、前記C3に結合するアプタマー。

【請求項18】

配列 5' - GPACGPP - 3' (配列番号: 133) を含む、C3 に結合するアプタマーであって、各 P が、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである、前記 C3 に結合するアプタマー。

【請求項 19】

配列番号: 125 の配列を含む、C3 に結合するアプタマーであって、各 P が、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである、前記 C3 に結合するアプタマー。

【請求項 20】

各 C - 5 修飾ピリミジンがそれぞれ独立して、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BndU)、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - フェネチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (PEdU)、5 - (N - チオフェニルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (ThdU)、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (iBudU)、5 - (N - チロシルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (TyrdU)、5 - (N - 3, 4 - メチレンジオキシベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (MBndU)、5 - (N - 4 - フルオロベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (FBndU)、5 - (N - 3 - フェニルプロピルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (PPdU)、5 - (N - イミジゾリルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (ImdU)、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (TrpdU)、5 - (N - R - トレオニルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (ThrdU)、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - [1 - (3 - トリメチルアンモニウム) プロピル] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジクロリド、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NapdU)、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - [1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル)] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2NapdU)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NEdU)、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2NEdU)、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BFdU)、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾチオフェニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BTdU)、5 - (N - 3 - ベンゾチオフェニルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、及び 5 - (N - 3 - ベンゾチオフェニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジンから選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 21】

各 C - 5 修飾ピリミジンがそれぞれ独立して、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NapdU)、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキ

シアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2 N a p d U)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシシアミド) - 2' - デオキシウリジン (N E d U)、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2 N E d U)、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシシアミド) - 2' - デオキシウリジン (B F d U)、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシシアミド) - 2' - デオキシウリジン (B T d U)、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、及び 5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシシアミド) - 2' - フルオロウリジンから選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 2 2】

各 C - 5 修飾ピリミジンが、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシシアミド) - 2' - デオキシウリジン (N a p d U) である、先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 2 3】

前記アプタマーが、少なくとも 1 つの 2' - O - メチル修飾ヌクレオチドを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 2 4】

前記アプタマーが、24 ~ 100 ヌクレオチドの長さ、または 30 ~ 60 ヌクレオチドの長さ、または長さ 28 ~ 60 ヌクレオチドの長さ、または 28 ~ 50 ヌクレオチドの長さ、または 28 ~ 40 ヌクレオチドの長さ、または 40 ~ 50 ヌクレオチドの長さ、または 28 ~ 32 ヌクレオチドの長さである、先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 2 5】

前記アプタマーが、C3 タンパク質の切断を阻害する、先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 2 6】

前記 C3 タンパク質が、ヒト C3 タンパク質である、先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー。

【請求項 2 7】

先行請求項のいずれか 1 項に記載のアプタマー及び補体成分 3 (C3) タンパク質を含む組成物。

【請求項 2 8】

前記補体成分 3 (C3) タンパク質が、ヒト補体成分 3 (C3) タンパク質である、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載のアプタマーと C3 タンパク質を接触させることを含む、補体成分 3 (C3) タンパク質の切断を阻害するための方法。

【請求項 3 0】

前記 C3 タンパク質が、インビトロ試料内にある、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記 C3 タンパク質が、対象内にある、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載のアプタマーを有する補体系の接触成分を含む、補

体系の少なくとも1つの活性を阻害するための方法。

【請求項33】

前記補体系の成分が、インビトロ試料内にある、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記補体系の成分が、対象内にある、請求項32に記載の方法。

【請求項35】

請求項1～26のいずれか1項に記載のアプタマーの有効量を対象に投与することを含む、前記対象の前記補体系成分3(C3)タンパク質の切断を阻害するための方法。

【請求項36】

請求項1～26のいずれか1項に記載のアプタマーの有効量を対象に投与することを含む、前記対象の前記補体系の少なくとも1つの活性を阻害する方法。

【請求項37】

請求項1～26のいずれか1項に記載のアプタマーの有効量を対象に投与することを含む、加齢性黄斑変性症、自己免疫疾患、血液疾患、感染症、敗血症、炎症性疾患、または神経変性疾患を治療する方法。

【請求項38】

前記自己免疫疾患が、エリテマトーデス及び関節リウマチから選択される、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

前記血液疾患が、発作性夜間血色素尿症である、請求項37に記載の方法。

【請求項40】

前記炎症性疾患が、虚血/再灌流傷害、関節炎、及び腎炎から選択される、請求項37に記載の方法。

【請求項41】

前記神経変性疾患が、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択される、請求項37に記載の方法。

【請求項42】

C3タンパク質の切断を阻害するための請求項1～26のいずれか1項に記載のアプタマーの使用。

【請求項43】

前記補体系の少なくとも1つの活性を阻害するための請求項1～26のいずれか1項に記載のアプタマーの使用。

【請求項44】

加齢性黄斑変性症、自己免疫疾患、血液疾患、感染症、敗血症、炎症性疾患、または神経変性疾患を治療するための請求項1～26のいずれか1項に記載のアプタマーの使用。

【請求項45】

C3タンパク質の結合親和性を有するアプタマーを選択するための方法であって

(a) C3タンパク質と候補混合物を接触させることであって、前記候補混合物が、前記候補混合物の核酸の少なくとも1つ、またはそれぞれに含まれる1つ、いくつかまたはすべてのピリミジンがC5修飾ピリミジンを含む修飾核酸を含み

(b) 遅いオフ速度の濃縮プロセスで前記候補混合物を露出することであって、前記候補混合物のその他の核酸に関連する標的分子からの遅いオフ速度を有する核酸が前記C3タンパク質に結合して、核酸-標的分子複合体を形成し

(c) 前記候補混合物からの遅いオフ速度の核酸を分離すること

(d) 遅いオフ速度を有する前記C3タンパク質に結合可能な核酸配列で濃縮された核酸の混合物を産生するために、前記遅いオフ速度の核酸を増幅することによって、前記C3タンパク質分子への遅いオフ速度のアプタマーが選択される、前記方法。

【請求項46】

前記候補混合物が、前記配列5'-PAGPC-3'(配列番号:132)を含む核酸を含み、各Pが、各出現において、それぞれ独立して、C-5修飾ピリミジンである、請

求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記候補混合物が、前記配列 5' - G P A Y R P P - 3' (配列番号: 1 5 7) または 5' - G P A C G P P - 3' (配列番号: 1 3 3) を含む核酸を含み、各 P が、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Y が、C、U、または T であり、及び R が、G または A である、請求項 4 5 または請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

各核酸が独立して、約 2 4 ~ 約 1 0 0 ヌクレオチドの長さ、または約 3 0 ~ 約 6 0 ヌクレオチドの長さ、または約 2 8 ~ 約 6 0 ヌクレオチドの長さ、または約 4 0 ~ 約 5 0 ヌクレオチドの長さ、または約 2 8 ヌクレオチドの長さである、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

各 C - 5 修飾ピリミジンがそれぞれ独立して、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (B n d U)、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - ベンジルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - フェネチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (P E d U)、5 - (N - チオフェニルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (T h d U)、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (i B u d U)、5 - (N - チロシルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (T y r d U)、5 - (N - 3、4 - メチレンジオキシベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (M B n d U)、5 - (N - 4 - フルオロベンジルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (F B n d U)、5 - (N - 3 - フェニルプロピルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (P P d U)、5 - (N - イミジゾリルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (I m d U)、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - イソブチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (T r p d U)、5 - (N - R - トレオニルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (T h r d U)、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - [1 - (3 - トリメチルアンモニウム) プロピル] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジנקロリド、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (N a p d U)、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - [1 - (2、3 - ジヒドロキシプロピル)] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2 N a p d U)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (N E d U)、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2 N E d U)、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (B F d U)、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾチオフェニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (B T d U)、5 - (N - 3 - ベンゾチオフェニルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、及び 5 - (N - 3 - ベンゾチオフェニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジンから選択される、請求項 4 5 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

各 C - 5 修飾ピリミジンがそれぞれ独立して、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2 ' - デオキシウリジン (N a p d U)、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2 ' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2 ' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2 ' - デオキシウリジン (2 N a p d U)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2 ' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2 ' - フルオロウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - デオキシウリジン (N E d U)、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - デオキシウリジン (2 N E d U)、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - デオキシウリジン (B F d U)、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - O - メチルウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - デオキシウリジン (B T d U)、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - O - メチルウリジン、及び 5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2 ' - フルオロウリジンから選択される、請求項 45 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

各 C - 5 修飾ピリミジンが、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2 ' - デオキシウリジン (N a p d U) である、請求項 45 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 52】

前記混合物の複数の核酸が、少なくとも 1 つの 2 ' - O - メチル修飾ヌクレオチドを含む、請求項 45 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

前記混合物の複数の核酸が、C3 スペースー、H E G リンカーまたは P E G リンカーを含む、請求項 45 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

前記 C3 タンパク質が、ヒト C3 タンパク質である、請求項 45 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

いくつかの実施形態では、C3 タンパク質に結合するアプタマーは、第 1 の領域及び第 2 の領域を含み、第 1 の領域は、配列 5 ' - P A G P C - 3 ' (配列番号 : 132) を含み、第 2 の領域は、配列 5 ' - G P A Y R P P - 3 ' (配列番号 : 157) を含む。式中、各 P は、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Y は、C、U、または T であり、及び R は G または A である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

いくつかの実施形態では、C3タンパク質に結合するアプタマーは、配列5'-PAGPC-3'（配列番号：132）を含む。式中、各Pは、各出現において、それぞれ独立して、C-5修飾ピリミジンである。いくつかの実施形態では、C3タンパク質に結合するアプタマーは、配列5'-GPACGPP-3'（配列番号：133）を含む。式中、各Pは、各出現において、それぞれ独立して、C-5修飾ピリミジンである。いくつかの実施形態では、C3タンパク質に結合するアプタマーは、配列5'-GPAYRPP-3'（配列番号：157）を含む。式中、各Pは、各出現において、それぞれ独立して、C-5修飾ピリミジンであり、Yは、C、U、またはTであり、及びRはGまたはAである。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

いくつかの実施形態では、C3タンパク質の結合親和性を有するアプタマーを選択するための方法が提供される。いくつかの実施形態では、方法は以下を含む。(a) C3タンパク質と候補混合物を接触させることであって、候補混合物が、候補混合物の核酸の少なくとも1つ、またはそれぞれに含まれる1つ、いくつかまたはすべてのピリミジンがC5修飾ピリミジンを含む修飾核酸を含み、(b) 遅いオフ速度の濃縮プロセスで候補混合物を露出することであって、候補混合物のその他の核酸に関連する標的分子からの遅いオフ速度を有する核酸がC3タンパク質に結合して、核酸-標的分子複合体を形成し、(c) 候補混合物からの遅いオフ速度の核酸を分離すること、及び(d) 遅いオフ速度を有するC3タンパク質に結合可能な核酸配列で濃縮された核酸の混合物を産生するために、遅いオフ速度の核酸を増幅することによって、C3タンパク質分子への遅いオフ速度のアプタマーが選択される。いくつかの実施形態では、候補混合物は、配列5'-PAGPC-3'（配列番号：132）を含む核酸を含む。式中、各Pは、各出現において、それぞれ独立して、C-5修飾ピリミジンである。いくつかの実施形態では、候補混合物は、配列5'-GPACGPP-3'（配列番号：133）を含む核酸を含む。式中、各Pは、各出現において、それぞれ独立して、C-5修飾ピリミジンである。いくつかの実施形態では、候補混合物は、配列5'-GPAYRPP-3'（配列番号：157）を含む核酸を含む。式中、各Pは、各出現において、それぞれ独立して、C-5修飾ピリミジンであり、Yは、C、U、またはTであり、及びRは、GまたはAである。いくつかの実施形態では、各核酸は独立して、約24～約100ヌクレオチドの長さ、または約30～約60ヌクレオチドの長さ、または約28～約60ヌクレオチドの長さ、または約40～約50ヌクレオチドの長さ、または約28ヌクレオチドの長さでも良い。いくつかの実施形態では、各C-5修飾ピリミジンは、5-(N-ベンジルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(BndU)、5-(N-ベンジルカルボキシアミド)-2'-O-メチルウリジン、5-(N-ベンジルカルボキシアミド)-2'-フルオロウリジン、5-(N-フェネチルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(PedU)、5-(N-チオフェニルメチルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(ThdU)、5-(N-イソブチルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(iBudU)、5-(N-チロシルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(TyrdU)、5-(N-3,4-メチレンジオキシベンジルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(MBndU)、5-(N-4-フルオロベンジルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(FBndU)、5-(N-3-フェニルプロピルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(PPdU)、5-(N-イミジゾリルエチルカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(ImdU)、5-(N-イソブチルカルボキシアミド)-2'-O-メチルウリジン、5-(N-イソブチルカルボキシアミド)-2'-フルオロウリジン、5-(N-トリプトアミノカルボキシアミド)-2'-デオキシウリジン(TrpdU)、5-(N-

- R - トレオニルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (ThrdU)、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - トリプトアミノカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - [1 - (3 - トリメチルアンモニウム) プロピル] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジンクロリド、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NapdU)、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2) - 2' - デ - フルオロウリジン、5 - (N - [1 - (2、3 - ジヒドロキシプロピル)] カルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2NapdU)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NEdU)、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2NEdU)、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BFdU)、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BTdU)、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2) - 2' - デ - O - メチルウリジン、及び 5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジンから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 C - 5 修飾ピリミジンは、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NapdU)、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2NapdU)、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NEdU)、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 1 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (2NEdU)、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 2 - ナフチルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BFdU)、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - O - メチルウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾフラニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジン、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (BTdU)、5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2) - 2' - デ - O - メチルウリジン、及び 5 - (N - 3 - ベンゾチオフエニルエチルカルボキシアミド) - 2' - フルオロウリジンから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 C - 5 修飾ピリミジンは、5 - (N - ナフチルメチルカルボキシアミド) - 2' - デオキシウリジン (NapdU) である。いくつかの実施形態では、混合物の複数の核酸は、少なくとも 1 つの 2' - O - メチル修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、混合物の複数の核酸は、C3 スペースー、HEG リンカーまたはPEG リンカーを含む。いくつかの実施形態では、C3 のタンパク質は、ヒト C3 タンパク質である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 5 】

【図 1】図 1 A 及び図 1 B は、(A) 2 5 個の独立して由来する活性パターン 1 アプタマー配列を示す。同一または同等の (5 以下のヌクレオチド差異) アプタマーは、4 0 , 0 0 0 を超える配列のラウンド 9 プールから配列決定された回数が表示される。パターン 1 の 8 4 9 1 - 3 __ 3 の最も頻繁に配列決定されたアプタマーと同一のヌクレオチドが、各配列内で強調表示される。(B) アプタマーパターン 1 のヌクレオチド位置及びコンセンサス配列 (配列番号 1 3 5) は、上の 2 つの列に示されている。列 A、C、G、及び P (A はアデニンであり、C はシトシンであり、G はグアニンであり、P は N a p d U である) は、これらのヌクレオチドが、コンセンサス配列を定義する 2 3 ヌクレオチド位置の各々でアプタマーパターン 1 において観察される頻度を示す。コンセンサス配列では、複数のヌクレオチドのコンセンサスが、次の一文字コードで示されている。R = A または G、M = P または C、K = C、G または P、L = A または P、D = C または A、V = A、C または G。単一塩基の挿入は、位置 8 と 9 の間で可能である。この挿入は、0 . 1 6 の頻度で発生した。「挿入なし」頻度は 0 . 8 4 だった。

【図 2】タンパク質濃度 (x 軸) の関数としてプロットする結合した DNA 分子 (y 軸) の画分のグラフ表示を示す。ヒト C 3 - タンパク質濃度は、 1×10^{-7} M から 1×10^{-12} M までの範囲にわたり、平衡結合定数 (K_d) は、 $y = (\text{最大} - \text{最小}) (P_t) / (K_d + P_t) + \text{最小}$ を使用して計算した。アプタマー 8 4 9 1 - 9 4 __ 3 (配列番号 : 5)、8 4 9 1 - 9 4 __ 5 3 (配列番号 : 5 8)、及び 8 4 9 1 - 9 4 __ 9 7 (配列番号 : 1 2 5) は、それぞれ、 $3 . 13 \times 10^{-11}$ M、 $3 . 34 \times 10^{-11}$ M 及び $5 . 49 \times 10^{-11}$ M の K_d で C 3 に結合する。

【図 3】制御タンパク質のヒト C 5 濃度 (x 軸) の関数としてプロットする結合した DNA 分子 (y 軸) の画分のグラフ表示を示す。C 5 タンパク質濃度は、 1×10^{-7} M から 1×10^{-12} M の範囲にわたる。8 4 9 1 - 9 4 __ 5 3 (配列番号 : 5 8) または 8 4 9 1 - 9 4 __ 9 7 (配列番号 : 1 2 5) は、ヒト C 5 タンパク質との識別可能な結合は検出されなかった。

【図 4】パターン 1 の配列は、ヒト血清の抗体で覆われたヒツジ赤血球の補体媒介性溶血を阻害する。2 5 n M のヒト C 3 - タンパク質及び指示されたアプタマーの 1μ M を使用して、実施例 3 に記載したように実験を行った。各バーは、「阻害剤なしの制御」に関する 2 つの独立した実験の溶血パーセントの中央値を表示したものである。浸透溶解制御は、すべての赤血球が溶解されたときに 4 1 2 n m での吸光度の相対パーセントを示す。誤差バーは、2 つの実験の範囲を示す。非結合アプタマーの 8 4 9 1 - 9 4 __ 1 4 (配列番号 : 3 5)、8 4 9 1 - 9 4 __ 1 5 (配列番号 : 3 6)、8 4 9 1 - 3 9 8 __ 3 (配列番号 : 3 0) 及び 8 4 9 1 - 4 0 1 __ 3 (配列番号 : 2 9) は、2 5 % 未満の溶解を阻害する。C 3 - タンパク質結合アプタマーの 8 4 9 1 - 3 __ 3 (配列番号 : 4)、8 4 9 1 - 9 4 __ 3 (配列番号 : 5)、8 4 9 1 - 1 8 9 __ 3 (配列番号 : 8)、8 4 9 1 - 2 8 2 __ 3 (配列番号 : 9)、8 4 9 1 - 3 8 7 __ 3 (配列番号 : 1 6)、8 4 9 1 - 3 8 8 __ 3 (配列番号 : 1 8)、8 4 9 1 - 3 8 9 __ 3 (配列番号 : 6)、8 4 9 1 - 3 9 0 __ 3 (配列番号 : 7)、8 4 9 1 - 3 9 3 __ 3 (配列番号 : 1 4)、8 4 9 1 - 3 9 4 __ 3 (配列番号 : 1 1)、8 4 9 1 - 3 9 5 __ 3 (配列番号 : 1 0)、8 4 9 1 - 3 9 6 __ 3 (配列番号 : 1 3)、8 4 9 1 - 3 9 7 __ 3 (配列番号 : 1 2)、8 4 9 1 - 3 9 9 __ 3 (配列番号 : 2 7)、8 4 9 1 - 4 0 0 __ 3 (配列番号 : 2 4)、8 4 9 1 - 4 0 5 __ 3 (配列番号 : 1 7)、8 4 9 1 - 4 0 6 __ 3 (配列番号 : 1 5) 及び 8 4 9 1 - 4 0 9 __ 3 (配列番号 : 2 8) は、5 0 % 超の溶解を阻害する。

【図 5】図 5 A 及び図 5 B は、8 4 9 1 - 9 4 __ 3 (配列番号 : 5) 及びその誘導体によるヒト血清の抗体で覆われたヒツジ赤血球の補体媒介性溶血の阻害。図に示すように、ヒト C 3 - タンパク質の固定濃度 (2 0 n M) を有するアプタマーの様々な濃度を使用して

、実施例 3 に記載したように実験を行った。IC₅₀ を決定するために、データを 4 パラメータ ロジスティック方程式に当てはめる。パネル (A) は、8491-94__3 が、14.8 nM の IC₅₀ で阻害することを示し、その一方で、8491-94__26 (配列番号: 54)、8491-94__27 (配列番号: 55)、8491-94__30 (配列番号: 60)、8491-94__36 (配列番号: 66)、8491__94__37 (配列番号: 67) 及び 8491-94__43 (配列番号: 73) がそれぞれ、15.1 nM、24.6 nM、20.9 nM、25.0 nM、24.7 nM 及び 19.2 nM の IC₅₀ 値で阻害することを示す。パネル (B) は、アプタマー、8491-94__53 (配列番号: 58) が、17.1 nM の IC₅₀ で阻害することを示し、その一方で、アプタマー 8491-94__90 (配列番号: 118)、8491-94__97 (配列番号: 125) 及び 8491-94__100 (配列番号: 128) がそれぞれ、18.9 nM、15.6 nM、及び 19.7 nM の IC₅₀ 値で阻害することを示す。

【図 6】ザイモサン A 誘発補体活性化後の 8491-94__3 (配列番号: 5)、8491-94__53 (配列番号: 58) 及び 8491-94__97 (配列番号: 125) による C3a の放出 (34% の正常ヒト血清) の阻害。実施例 4 に記載したように実験を行った。8491-94__3 (配列番号: 5)、8491-94__53 (配列番号: 58) 及び 8491-94__97 (配列番号: 125) のそれぞれ、2 µM、1.5 µM、及び 3 µM の IC₅₀ 値を決定するためにデータを 4 パラメータ ロジスティック方程式に当てはめる。

【図 7】図 7A 及び図 7B は、アプタマーの 8491-94__53 (配列番号: 58)、8491-94__90 (配列番号: 118)、8491-94__97 (配列番号: 125)、8491-94__100 (配列番号: 128) 及び 8491-94__102 (配列番号: 130) (250 nM) は、実施例 5 に記載したように 0.002 units/µL の DNアーゼ I (A) で指定された数時間、37 で消化され、消化産物は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離した。バンドは SYBR ゴールドで可視化した。完全長 (FL) アプタマー及び N がヌクレオチドの数である選択された分子長マーカーのサイズを示す。(B) 濃度測定によって測定される時間に対する各完全長アプタマー バンド (SOMAmer) の残りのパーセント。接頭辞「OH」は、修飾されていない 5' 末端を示す。

【図 8】図 8A 及び図 8B は、アプタマーの 8491-94__53 (配列番号: 58)、8491-94__90 (配列番号: 118)、8491-94__97 (配列番号: 125)、8491-94__100 (配列番号: 128) 及び 8491-94__102 (配列番号: 130) は、実施例 5 に記載したように 0.014 units/µL の DNアーゼ II で指定された数時間、37 で消化され、消化産物は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離した。消化産物は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離した。バンドは SYBR ゴールドで可視化した。完全長 (FL) アプタマー及び N がヌクレオチドの数である選択された分子長マーカーのサイズを示す。(B) 濃度測定によって測定される時間に対する各完全長アプタマー バンド (SOMAmer) の残りのパーセント。接頭辞「OH」は、修飾されていない 5' 末端を示す。

【図 9】実施例 15 で説明するように、特定の例示的な C-5 修飾ピリミジン (または 5-dU 修飾) を示す。たとえば、図 10 に示すように、各修飾構造は dU に結合する。

【図 10】実施例の項で説明するように、特定の C-5 ピリミジン及び骨格修飾を示す。

【図 11】遅いオフ速度のアプタマーなどのアプタマーに組み込み得る特定の例示的な修飾ピリミジン (または C-5 修飾ピリミジン) を示す。図 11 は、R'、R''、及び R''' の定義を示す。

【図 12】図 12A 及び図 12B は、(A) ザイモサン A 誘発補体活性化後のパターン 1 SOMA mers 8491-3__3 (配列番号: 4)、8491-94__3 (配列番号: 5)、8491-189__3 (配列番号: 8)、8491-387__3 (配列番号: 16) 及び 8491-389__3 (配列番号: 6) による 10% 正常ヒト血清の C3a 放出の阻害。アプタマー濃度は 2 µM で、実施例 4 に記載したように実験を行った。データは

、阻害剤なしの制御から得られる信号のパーセントとして提示される。(B) 8 4 9 1 - 3 __ 3 (配列番号: 4)、(8 4 9 1 - 9 4 __ 3 (配列番号: 5)、8 4 9 1 - 1 8 9 __ 3 (配列番号: 8)、8 4 9 1 - 3 8 7 __ 3 (配列番号: 16) 及び 8 4 9 1 - 3 8 9 __ 3 (配列番号: 6) を実証する対照実験は、実質的に C 3 a 放出のアッセイを妨害しない。データは、阻害剤なしの制御から得られる信号のパーセントとして提示される。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 6】

いくつかの実施形態では、C 3 タンパク質に結合するアプタマーが提供され、そのアプタマーは、第 1 の領域及び第 2 の領域を含み、第 1 の領域は、配列 5' - P A G P C - 3' (配列番号: 1 3 2) を含み、第 2 の領域は、配列 5' - G P A Y R P P - 3' (配列番号: 1 5 7) を含む。式中、各 P は、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Y は、C、U、または T であり、及び R は G または A である。いくつかの実施形態では、C 3 タンパク質に結合するアプタマーが提供され、そのアプタマーは、第 1 の領域及び第 2 の領域を含み、第 1 の領域は、配列 5' - P A G P C - 3' (配列番号: 1 3 2) を含み、第 2 の領域は、配列 5' - G P A C G P P - 3' (配列番号: 1 3 3) を含む。式中、各 P は、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 8】

いくつかの実施形態では、C 3 タンパク質に結合するアプタマーが提供され、そのアプタマーは、配列 5' - P A G P C - 3' (配列番号: 1 3 2) を含む。式中、各 P は、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである。いくつかの実施形態では、C 3 タンパク質に結合するアプタマーが提供され、そのアプタマーは、配列 5' - G P A C G P P - 3' (配列番号: 1 3 3) を含む。式中、各 P は、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンである。いくつかの実施形態では、C 3 タンパク質に結合するアプタマーが提供され、そのアプタマーは、配列 5' - G P A Y R P P - 3' (配列番号: 1 5 7) を含む。式中、各 P は、各出現において、それぞれ独立して、C - 5 修飾ピリミジンであり、Y は、C、U、または T であり、及び R は G または A である。