

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和6年11月29日(2024.11.29)

【国際公開番号】WO2022/109398

【公表番号】特表2023-550485(P2023-550485A)

【公表日】令和5年12月1日(2023.12.1)

【年通号数】公開公報(特許)2023-226

【出願番号】特願2023-530843(P2023-530843)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/85(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

C 1 2 N 15/85 Z Z N A

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 7/01

A 6 1 K 31/713

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 48/00

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月21日(2024.11.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

40

【請求項1】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含む二本鎖RNA(dsRNA)分子であって、前記アンチセンス鎖が、配列番号1～5のいずれか1つのジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2(DGAT2)核酸配列に実質的に相補的な配列を含む、前記分子。

【請求項2】

前記アンチセンス鎖が、配列番号6～10のいずれか1つのDGAT2核酸配列に実質的に相補的な配列を含み、任意選択で、

前記dsRNAが、配列番号1～10のいずれか1つのDGAT2核酸配列の少なくとも10、11、12、もしくは13の連続ヌクレオチドに対する相補性、及び/または配

50

列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列との 3 つ以下のミスマッチ、または配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に対する完全な相補性、を含み；及び/または

前記アンチセンス鎖が、約 15ヌクレオチド長 ~ 25ヌクレオチド長、または 20ヌクレオチド長、21ヌクレオチド長または 22ヌクレオチド長を含み；及び/または

前記センス鎖が、約 15ヌクレオチド長 ~ 25ヌクレオチド長、または 15ヌクレオチド長、16ヌクレオチド長、18ヌクレオチド長、20ヌクレオチド長または 21ヌクレオチド長を含み；及び/または

前記 dsRNA が、15塩基対 ~ 20塩基対、または 15塩基対、16塩基対、18塩基対、20塩基対または 21塩基対の二本鎖領域を含み；及び/または

前記 dsRNA が、平滑末端または少なくとも 1 つの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含み、任意選択で、

前記 dsRNA が、約 2ヌクレオチド ~ 5ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含むか、または

前記 dsRNA が、2ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含むか、または

前記 dsRNA が、5ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含み；及び/または

前記 dsRNA が、天然に存在するヌクレオチドを含むか、または

前記 dsRNA が、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含み、任意選択で、

前記修飾ヌクレオチドが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-アミノ修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、ヌクレオチドを含む非天然塩基、またはそれらの混合物を含み；及び/または

前記 dsRNA が、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間連結を含み、任意選択で、

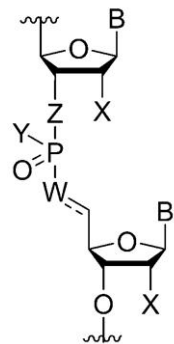
前記修飾ヌクレオチド間連結が、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含み；及び/または

前記 dsRNA が、4 ~ 16 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結または 4 ~ 13 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含み、任意選択で、

前記 dsRNA が、8 または 13 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含むか、任意選択で、

前記 dsRNA が、式 I :

【化 1】



(I) ;

(式中、

10

20

30

40

50

B は塩基対部分であり；  
 W は、O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub>、及びCHからなる群から選択され；  
 X は、ハロ、ヒドロキシ、及びC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群から選択され、  
 Y は、O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup>、及びSHからなる群から選択され、  
 Z はO及びCH<sub>2</sub>からなる群から選択され；  
 R は保護基であり、

## 【化2】

==

10

は任意選択で二重結合である結合である)

の少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結を含み；及び/または

前記 dsRNA が、少なくとも80%の化学修飾ヌクレオチドを含み、任意選択で、

前記 dsRNA が、完全に化学修飾されているか、または

前記 dsRNA が、少なくとも70%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む、  
 または

前記アンチセンス鎖が、少なくとも70%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む、  
 任意選択で、

前記アンチセンス鎖が、70%~90%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む、  
 または

20

前記センス鎖が、少なくとも65%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む、任意  
 選択で、

前記センス鎖が、100%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む；及び/または  
 前記センス鎖が、前記アンチセンス鎖と前記センス鎖との間に1つ以上のヌクレオチドミ  
 スマッチを含み、任意選択で、

前記1つ以上のヌクレオチドミスマッチが、センス鎖の5'末端から2、6、及び12  
 位に存在するか、または

前記ヌクレオチドミスマッチが、前記センス鎖の5'末端から2、6、及び12位に存  
 在し；及び/または

前記アンチセンス鎖が、5'ホスフェート、5'-アルキルホスホネート、5'アルキル 30  
 ンホスホネート、または5'アルケニルホスホネートを~~含む~~、任意選択で、

前記アンチセンス鎖が、5'ビニルホスホネートを含む、請求項に記載の dsRNA  
 分子。

## 【請求項3】

前記 dsRNA がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が5'末端及び3'末端を~~含~~  
 、

A:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列  
 に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

40

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、6、14、及び16位のヌクレオチ  
 ドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが  
 、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエ  
 ートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

B:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列

50

に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から4、5、6、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が100%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

10

C:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、4、5、6、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が100%の2'-O-メチル修飾を含み；

20

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

D:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも80%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、4、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

30

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が少なくとも80%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

E:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、6、14、16、及び20位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

40

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記3'末端から7及び9~11位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(8) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

F:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列

50

に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、6、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記3'末端から7、10、及び11位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(8) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、

請求項1に記載のdsRNA分子。

【請求項4】

前記アンチセンス鎖の前記5'末端から20位のヌクレオチドが、2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；及び/または

機能部分が、前記アンチセンス鎖の前記5'末端及び/または3'末端に連結されたり；及び/または

機能部分が、前記センス鎖の前記5'末端及び/または3'末端に連結されたり；及び/または

機能部分が、前記センス鎖の前記3'末端に連結されている、請求項または3に記載のdsRNA分子。

【請求項5】

前記機能部分が、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)部分を含み；及び/または

前記機能部分が、疎水性部分を含み、任意選択で、

前記疎水性部分が、脂肪酸、ステロイド、セコステロイド、脂質、ガングリオシド、ヌクレオシド類似体、エンドカンナビノイド、ビタミン、及びそれらの混合物からなる群から選択され、任意選択で、

前記ステロイドが、コレステロール及びリトコール酸(LCA)からなる群から選択されるか；または

前記脂肪酸が、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、及びドコサン酸(DCA)からなる群から選択される、請求項4に記載のdsRNA分子。

【請求項6】

前記機能部分が、リンカーにより前記アンチセンス鎖及び/またはセンス鎖に連結されており、任意選択で、

前記リンカーが開裂性リンカーであり、任意選択で、前記開裂性リンカーが、ホスホジエステル結合、ジスルフィド結合、酸に不安定な結合、光開裂性結合、またはホスホジエステルヌクレオチド間連結を有するdTdTジヌクレオチドを含み、任意選択で、前記酸に不安定な結合が、チオプロピオネート結合またはカルボキシジメチルマレイン酸無水物(CDM)結合を含み；及び/または

前記リンカーが二価または三価のリンカーを含み、任意選択で、前記二価または三価のリンカーが、

10

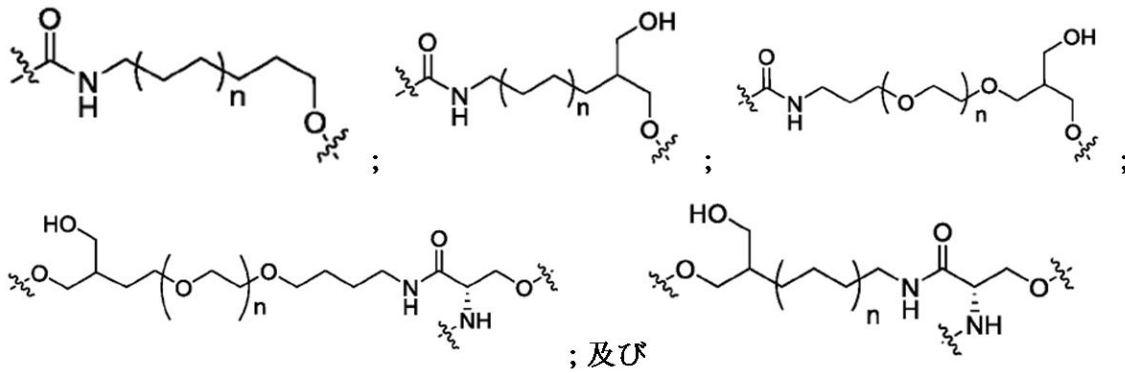
20

30

40

50

## 【化 3】



(式中、nは、1、2、3、4、または5である)

から選択され、及び/または

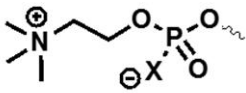
前記リンカーが、エチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスホジエステル、ホスホロチオエート、ホスホルアミデート、アミド、カルバメート、またはそれらの組み合わせを含み、及び/または

前記リンカーが三価リンカーである場合、前記リンカーはホスホジエステルまたはホスホジエステル誘導体をさらに連結し、任意選択で、

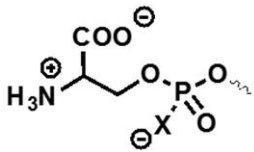
20

前記ホスホジエステルまたはホスホジエステル誘導体が、

## 【化 4】

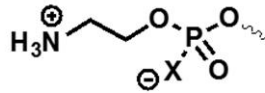


(Z c 1) ;

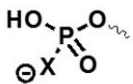


(Z c 2) ;

30



(Z c 3) ; 及び



(Z c 4)

40

(式中、Xは、O、S、またはBH<sub>3</sub>である)

からなる群から選択される、請求項5に記載のdsRNA分子。

## 【請求項 7】

センス鎖の前記3'末端から1及び2位のヌクレオチド、ならびにアンチセンス鎖の前記5'末端から1及び2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエート結合を介して隣接するリボヌクレオチドに結合され、任意選択で、

前記dsRNAが、前記DGAT2遺伝子の発現を少なくとも約50%阻害するか、または

50

前記  $dsRNA$  が、 $SREBP1c$ 、 $FASN$ 、 $SCD1$ 、及び  $ACC1$  遺伝子の 1 種以上の発現を少なくとも約 50% 阻害する、  
請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の  $dsRNA$  分子。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の  $dsRNA$  分子及び薬学的に許容される担体を含む、生物におけるジアシルグリセロール O - アシルトランスフェラーゼ 2 ( $DGAT2$ ) 遺伝子の発現を阻害するための医薬組成物であって、任意選択で、

前記  $dsRNA$  が、前記  $DGAT2$  遺伝子の発現を少なくとも約 50% または少なくとも 80% 阻害する、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の  $dsRNA$  分子を含む、細胞における  $DGAT2$  遺伝子の発現を阻害するための剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の  $dsRNA$  分子を含む、かかる治療を必要とする患者において  $DGAT2$  に関連する疾患を治療または管理するための医薬であって、任意選択で、

前記疾患が、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( $NAFLD$ )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( $NASH$ )、脂肪異栄養症、部分的脂肪異栄養症、代謝症候群、心血管疾患、またはそれらの組み合わせである、医薬。

【請求項 11】

配列番号 1 ~ 10 の  $DGAT2$  核酸配列に実質的に相補的な  $dsRNA$  分子をコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された調節配列を含むベクターであって、任意選択で、

前記  $dsRNA$  分子が  $DGAT2$  遺伝子の発現を少なくとも 30% 阻害するか、または前記  $dsRNA$  分子が前記  $DGAT2$  遺伝子の発現を少なくとも約 80% 阻害する、ベクター。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のベクター及び  $AAV$  キャプシドを含む組換えアデノ随伴ウイルス ( $rAAV$ )。

【請求項 13】

二本鎖  $RNA$  ( $dsRNA$ ) 分子を含む、かかる治療を必要とする患者において  $DGAT2$  に関連する疾患を治療または管理するための医薬であって、該  $dsRNA$  分子が、センス鎖及びアンチセンス鎖を含み、

前記アンチセンス鎖が、ジアシルグリセロール O - アシルトランスフェラーゼ 2 ( $DGAT2$ ) 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み、そして、

前記  $dsRNA$  分子が、投与後 4 週間、 $DGAT2$  遺伝子発現を少なくとも約 50% 阻害し、任意選択で、

前記  $dsRNA$  分子が、投与後 8 週間、 $DGAT2$  遺伝子発現を少なくとも約 50% 阻害するか、または

前記  $dsRNA$  分子が、投与後 12 週間、 $DGAT2$  遺伝子発現を少なくとも約 50% 阻害し、及び/または

前記  $dsRNA$  分子が、 $DGAT2$  遺伝子発現を少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、または少なくとも約 90% 阻害し、及び/または

前記  $dsRNA$  分子が、 $DGAT2$  遺伝子発現を約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、または約 90% 阻害し、及び/または

前記  $dsRNA$  が、約 0.1 mg/kg ~ 約 100 mg/kg の用量、または約 0.1 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 3 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、または約 30 mg/kg の用量で投与され、及び/または

10

20

30

40

50

前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 10 の D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；及び/または

前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列の少なくとも 10、11、12、または 13 の連続ヌクレオチドに対する相補性を含むか；または

前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列との 3 つ以下のミスマッチを含むか；または

前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に対する完全な相補性を含み；及び/または

前記アンチセンス鎖が、約 15 ヌクレオチド長 ~ 25 ヌクレオチド長を含み；及び/または 10

前記センス鎖が、約 15 ヌクレオチド長 ~ 25 ヌクレオチド長を含み；任意選択で、

前記アンチセンス鎖が、20 ヌクレオチド長、21 ヌクレオチド長または 22 ヌクレオチド長であり、及び/または

前記センス鎖が、15 ヌクレオチド長、16 ヌクレオチド長、18 ヌクレオチド長または 20 ヌクレオチド長であり；及び/または

前記 dsRNA 分子が、15 塩基対 ~ 20 塩基対の二本鎖領域を含み、任意選択で、

前記 dsRNA 分子が、15 塩基対、16 塩基対、18 塩基対塩基対または 20 塩基対の二本鎖領域を含み；及び/または

前記 dsRNA が平滑末端を含むか、前記 dsRNA が少なくとも 1 つの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、任意選択で、 20

前記 dsRNA が約 2 ヌクレオチド ~ 5 ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含むか、または

前記 dsRNA が 2 ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含むか、または

前記 dsRNA が 5 ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む；及び/または

前記 dsRNA が少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含み、任意選択で、

前記修飾ヌクレオチドが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-アミノ修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、ヌクレオチドを含む非天然塩基、またはそれらの混合物を含み；及び/または 30

前記 dsRNA が少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間連結を含み、任意で選択で、

前記修飾ヌクレオチド間連結がホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含み；任意選択で、

前記 dsRNA が 4 ~ 16 個のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含むか、または

前記 dsRNA が 4 ~ 13 個のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含み；任意選択で、 40

前記 dsRNA が少なくとも 80% の化学修飾ヌクレオチドを含むか、または

前記 dsRNA が完全に化学修飾されているか、または

前記 dsRNA が少なくとも 70% の 2'-O-メチルヌクレオチド修飾を ~~含み~~、任意選択で、

前記アンチセンス鎖が少なくとも 70% の 2'-O-メチルヌクレオチド修飾を ~~含む~~、または

前記アンチセンス鎖が 70% ~ 90% の 2'-O-メチルヌクレオチド修飾を ~~含み~~、任意選択で、

前記センス鎖が少なくとも 65% の 2'-O-メチルヌクレオチド修飾を ~~含む~~、または

前記センス鎖が 100% の 2'-O-メチルヌクレオチド修飾を ~~含み~~；及び/または 50

前記アンチセンス鎖が、5'ホスフェート、5'-アルキルホスホネート、5'アルキルホスホネート、または5'アルケニルホスホネートを含み、任意選択で、

前記アンチセンス鎖が5'ビニルホスホネートを含む、医薬。

【請求項14】

前記 dsRNA がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が5'末端及び3'末端を有し、

A:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

10

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、6、14、及び16位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

B:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

20

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から4、5、6、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が100%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

30

C:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、4、5、6、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が100%の2'-O-メチル修飾を含み；

40

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1~2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

D:

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1~10のいずれか1つのD G A T 2核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも80%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、4、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1~2位から1~7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

50

- ( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；
- ( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 8 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；
- ( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

E：

- ( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；
- ( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；
- ( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、6、14、16、及び 20 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；
- ( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；
- ( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；
- ( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；
- ( 7 ) 前記センス鎖の前記 3 ' 末端から 7 及び 9 ~ 1 1 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；
- ( 8 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している；または

10

F：

- ( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；
  - ( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；
  - ( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、6、及び 14 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；
  - ( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；
  - ( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；
  - ( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；
  - ( 7 ) 前記センス鎖の前記 3 ' 末端から 7、10、及び 11 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；
  - ( 8 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、
- 請求項 1.3 に記載の医薬。

20

30

【請求項 15】

前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 20 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではないか、または

機能部分が前記アンチセンス鎖の 5 ' 末端及び / または 3 ' 末端に連結している、または

機能部分が前記センス鎖の 5 ' 末端及び / または 3 ' 末端に連結している、または

機能部分が前記センス鎖の 3 ' 末端に連結しており；任意選択で、

40

前記機能部分が、N - アセチルガラクトサミン ( G a l N A c ) 部分または疎水性部分を含み、任意選択で、

前記疎水性部分が、脂肪酸、ステロイド、セコステロイド、脂質、ガングリオシド、ヌクレオシド類似体、エンドカンナビノイド、ビタミン、及びそれらの混合物からなる群から選択され、任意選択で、

前記ステロイドが、コレステロール及びリトコール酸 ( L C A ) からなる群から選択される、請求項 1.4 に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0346

50

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0346】

## 均等物

本開示は、その趣旨または本質的特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具現化され得る。したがって、前述の実施形態は本開示を限定するものではなく、あらゆる点において例示的であると見なされるべきものである。したがって、本開示の範囲は、前述の説明によってではなく添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味及び均等の範囲内に入るすべての変更は、本明細書に包含されることが意図される。

さらに、本願発明は次の態様を含む。

## 〔態様 1〕

センス鎖及びアンチセンス鎖を含む二本鎖 RNA ( ds RNA ) 分子であって、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 5 のいずれか 1 つのジアシルグリセロール O - アシルトランスフェラーゼ 2 ( DGAT2 ) 核酸配列に実質的に相補的な配列を含む、前記分子。

## 〔態様 2〕

前記アンチセンス鎖が、配列番号 6 ~ 10 のいずれか 1 つの DGAT2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含む、態様 1 に記載の ds RNA。

## 〔態様 3〕

配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの DGAT2 核酸配列の少なくとも 10、11、12、もしくは 13 の連続ヌクレオチドに対する相補性を含む、態様 1 または 2 に記載の ds RNA。

## 〔態様 4〕

配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの DGAT2 核酸配列との 3 つ以下のミスマッチを含む、態様 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 5〕

配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの DGAT2 核酸配列に対する完全な相補性を含む、態様 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 6〕

前記アンチセンス鎖が約 15 ヌクレオチド長 ~ 25 ヌクレオチド長を含む、態様 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 7〕

前記センス鎖が約 15 ヌクレオチド長 ~ 25 ヌクレオチド長を含む、態様 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 8〕

前記アンチセンス鎖が 20 ヌクレオチド長である、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 9〕

前記アンチセンス鎖が 21 ヌクレオチド長である、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 10〕

前記アンチセンス鎖が 22 ヌクレオチド長である、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 11〕

前記センス鎖が 15 ヌクレオチド長である、態様 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 12〕

前記センス鎖が 16 ヌクレオチド長である、態様 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の ds RNA。

## 〔態様 13〕

10

20

30

40

50

前記センス鎖が18ヌクレオチド長である、態様1～10のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様14]

前記センス鎖が20ヌクレオチド長または21ヌクレオチド長である、態様1～10のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様15]

15塩基対～20塩基対の二本鎖領域を含む、態様1～14のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様16]

15塩基対の二本鎖領域を含む、態様1～15のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様17]

16塩基対の二本鎖領域を含む、態様1～15のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様18]

18塩基対の二本鎖領域を含む、態様1～15のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様19]

20塩基対または21塩基対の二本鎖領域を含む、態様1～15のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様20]

前記dsRNAが平滑末端を含む、態様1～19のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様21]

前記dsRNAが少なくとも1つの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様1～20のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様22]

前記dsRNAが約2ヌクレオチド～5ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様21に記載のdsRNA。

[態様23]

前記dsRNAが2ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様21に記載のdsRNA。

[態様24]

前記dsRNAが5ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様21に記載のdsRNA。

[態様25]

前記dsRNAが天然に存在するヌクレオチドを含む、態様1～24のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様26]

前記dsRNAが少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、態様1～24のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様27]

前記修飾ヌクレオチドが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2'-アミノ修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、メルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、ヌクレオチドを含む非天然塩基、またはそれらの混合物を含む、態様26に記載のdsRNA。

[態様28]

前記dsRNAが少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間連結を含む、態様1～27のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様29]

前記修飾ヌクレオチド間連結がホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、態様28に記載のdsRNA。

[態様30]

10

20

30

40

50

4 ~ 16 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、態様 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 31 ]

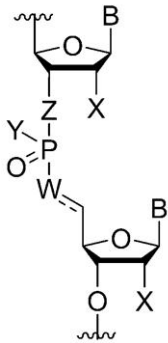
4 ~ 13 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含み、任意選択で 8 または 13 のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、態様 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 32 ]

前記 dsRNA が、式 I :

【化 27】

10



20

(I);

(式中、

B は塩基対部分であり；

W は、O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub>、及び CH からなる群から選択され；

X は、ハロ、ヒドロキシ、及び C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され、

Y は、O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup>、及び SH からなる群から選択され、

Z は O 及び CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

30

R は保護基であり、

【化 28】

==

は任意選択で二重結合である結合である)

の少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間連結を含む、態様 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 33 ]

前記 dsRNA が少なくとも 80 % の化学修飾ヌクレオチドを含む、態様 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

40

[ 態様 34 ]

前記 dsRNA が完全に化学修飾されている、態様 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 35 ]

前記 dsRNA が少なくとも 70 % の 2' - O - メチルヌクレオチド修飾を含む、態様 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 36 ]

前記アンチセンス鎖が少なくとも 70 % の 2' - O - メチルヌクレオチド修飾を含む、態様 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

50

## [ 態様 37 ]

前記アンチセンス鎖が70%～90%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む、態様36に記載のdsRNA。

## [ 態様 38 ]

前記センス鎖が少なくとも65%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む、態様1～33のいずれか1項に記載のdsRNA。

## [ 態様 39 ]

前記センス鎖が100%の2'-O-メチルヌクレオチド修飾を含む、態様38に記載のdsRNA。

## [ 態様 40 ]

前記センス鎖が前記アンチセンス鎖と前記センス鎖との間に1つ以上のヌクレオチドミスマッチを含む、態様1～39のいずれか1項に記載のdsRNA。

## [ 態様 41 ]

前記1つ以上のヌクレオチドミスマッチがセンス鎖の5'末端から2、6、及び12位に存在する、態様40に記載のdsRNA。

## [ 態様 42 ]

前記ヌクレオチドミスマッチが前記センス鎖の5'末端から2、6、及び12位に存在する、態様40に記載のdsRNA。

## [ 態様 43 ]

前記アンチセンス鎖が、5'ホスフェート、5'-アルキルホスホネート、5'アルキレン<sup>20</sup>ホスホネート、または5'アルケニルホスホネートを含む、態様1～42のいずれか1項に記載のdsRNA。

## [ 態様 44 ]

前記アンチセンス鎖が5'ビニルホスホネートを含む、態様43に記載のdsRNA。

## [ 態様 45 ]

アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が5'末端及び3'末端を有する、態様1に記載のdsRNAであって、

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1～10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から2、6、14、及び16位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1～2位から1～7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

(6) 前記センス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(7) 前記センス鎖の前記5'末端から1～2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、

前記dsRNA。

## [ 態様 46 ]

アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が5'末端及び3'末端を有する、態様1に記載のdsRNAであって、

(1) 前記アンチセンス鎖が、配列番号1～10のいずれか1つのD G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

(2) 前記アンチセンス鎖が少なくとも70%の2'-O-メチル修飾を含み；

(3) 前記アンチセンス鎖の前記5'末端から4、5、6、及び14位のヌクレオチドが2'-メトキシ-リボヌクレオチドではなく；

(4) 前記アンチセンス鎖の前記3'末端から1～2位から1～7位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

(5) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

10

30

40

50

( 6 ) 前記センス鎖が 1 0 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、  
前記 dsRNA。

[ 態様 4 7 ]

アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有する、態様 1 に記載の dsRNA であって、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、4、5、6、及び 1 4 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

( 6 ) 前記センス鎖が 1 0 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、  
前記 dsRNA。

[ 態様 4 8 ]

アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有する、態様 1 に記載の dsRNA であって、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 8 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、4、及び 1 4 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 8 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、

前記 dsRNA。

[ 態様 4 9 ]

アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有する、態様 1 に記載の dsRNA であって、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、6、1 4、1 6、及び 2 0 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 7 ) 前記センス鎖の前記 3 ' 末端から 7 及び 9 ~ 1 1 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 8 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、

前記 dsRNA。

前記 dsRNA。

[ 態様 50 ]

アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5' 末端及び 3' 末端を有する、態様 1 に記載の dsRNA であって、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 70 % の 2' - O - メチル修飾を含み；

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5' 末端から 2、6、及び 14 位のヌクレオチドが 2' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 70 % の 2' - O - メチル修飾を含み；

( 7 ) 前記センス鎖の前記 3' 末端から 7、10、及び 11 位のヌクレオチドが 2' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 8 ) 前記センス鎖の前記 5' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、

前記 dsRNA。

[ 態様 51 ]

前記アンチセンス鎖の前記 5' 末端から 20 位のヌクレオチドが 2' - メトキシ - リボヌクレオチドではない、態様 45 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 52 ]

機能部分が前記アンチセンス鎖の前記 5' 末端及び / または 3' 末端に連結されている、態様 1 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 53 ]

機能部分が前記センス鎖の前記 5' 末端及び / または 3' 末端に連結されている、態様 1 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 54 ]

機能部分が前記センス鎖の前記 3' 末端に連結されている、態様 1 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 55 ]

前記機能部分が N - アセチルガラクトサミン ( GalNAc ) 部分を含む、態様 52 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 56 ]

前記機能部分が疎水性部分を含む、態様 52 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 57 ]

前記疎水性部分が、脂肪酸、ステロイド、セコステロイド、脂質、ガングリオシド、ヌクレオシド類似体、エンドカンナビノイド、ビタミン、及びそれらの混合物からなる群から選択される、態様 56 に記載の dsRNA。

[ 態様 58 ]

前記ステロイドがコレステロール及びリトコール酸 ( LCA ) からなる群から選択される、態様 57 に記載の dsRNA。

[ 態様 59 ]

前記脂肪酸が、エイコサペンタエン酸 ( EPA )、ドコサヘキサエン酸 ( DHA )、及びドコサン酸 ( DCA ) からなる群から選択される、態様 57 に記載の dsRNA。

[ 態様 60 ]

前記機能部分がリンカーにより前記アンチセンス鎖及び / またはセンス鎖に連結されている、態様 52 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の dsRNA。

[ 態様 61 ]

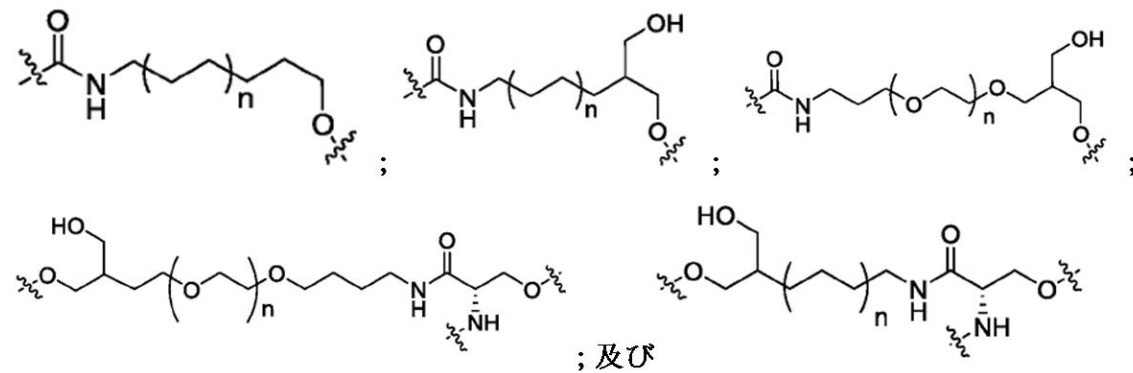
前記リンカーが開裂性リンカーであり、任意選択で前記開裂性リンカーが、ホスホジエ

エステル結合、ジスルフィド結合、酸に不安定な結合、光開裂性結合、またはホスホジエステルヌクレオチド間連結を有する d T d T ジヌクレオチドを含み、任意選択で前記酸に不安定な結合が - チオプロピオネート結合またはカルボキシジメチルマレイン酸無水物 ( C D M ) 結合を含む、態様 6 0 に記載の d s R N A 。

[ 態様 6 2 ]

前記リンカーが二価または三価のリンカーを含み、任意選択で前記二価または三価のリンカーが、

【化 2 9】



( 式中、n は、1、2、3、4、または 5 である )

から選択される、態様 6 0 に記載の d s R N A 。

[ 態様 6 3 ]

前記リンカーが、エチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスホジエステル、ホスホロチオエート、ホスホルアミデート、アミド、カルバメート、またはそれらの組み合わせを含む、態様 6 0 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の d s R N A 。

[ 態様 6 4 ]

前記リンカーが三価リンカーである場合、前記リンカーはホスホジエステルまたはホスホジエステル誘導体をさらに連結する、態様 6 0 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の d s R N A 。

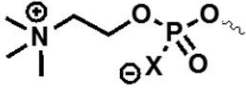
[ 態様 6 5 ]

前記ホスホジエステルまたはホスホジエステル誘導体が、

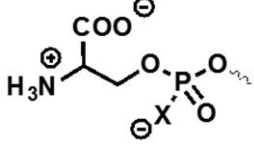
40

50

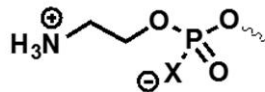
【化 3 0】



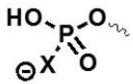
(Z c 1) ;



(Z c 2) ;



(Z c 3) ; 及び



(Z c 4)

(式中、Xは、O、S、またはBH<sub>3</sub>である)

からなる群から選択される、態様64に記載のdsRNA。

[態様66]

センス鎖の前記3'末端から1及び2位のヌクレオチド、ならびにアンチセンス鎖の前記5'末端から1及び2位のヌクレオチドが、ホスホロチオエート結合を介して隣接するリボヌクレオチドに結合される、態様1~65のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様67]

前記DGAT2遺伝子の発現を少なくとも約50%阻害する、態様1~66のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様68]

SREBP1c、FASN、SCD1、及びACC1遺伝子の1種以上の発現を少なくとも約50%阻害する、態様1~66のいずれか1項に記載のdsRNA。

[態様69]

態様1~66のいずれか1項に記載のdsRNA及び薬学的に許容される担体を含む、生物におけるジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2(DGAT2)遺伝子の発現を阻害するための医薬組成物。

[態様70]

前記dsRNAが前記DGAT2遺伝子の発現を少なくとも約50%阻害する、態様69に記載の医薬組成物。

[態様71]

前記dsRNAが前記DGAT2遺伝子の発現を少なくとも80%阻害する、態様69に記載の医薬組成物。

[態様72]

細胞におけるDGAT2遺伝子の発現の阻害方法であって、

(a) 態様1~66のいずれか1項に記載の二本鎖リボ核酸(dsRNA)を前記細胞内に導入することと；

(b) ステップ(a)で産生された前記細胞を、前記DGAT2遺伝子のmRNA転写物の分解を得るのに十分な時間維持し、それによって前記細胞中の前記DGAT2遺伝子の発現を阻害することと

10

20

30

40

50

を含む、前記方法。

[ 態様 7 3 ]

D G A T 2 に関連する疾患の治療または管理方法であって、かかる治療を必要とする患者に、治療有効量の態様 1 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の d s R N A を投与することを含む、前記方法。

[ 態様 7 4 ]

前記疾患が、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、脂肪異栄養症、部分的脂肪異栄養症、代謝症候群、心血管疾患、またはそれらの組み合わせである、態様 7 3 に記載の方法。

[ 態様 7 5 ]

前記 d s R N A が前記患者の肝臓及び白色脂肪組織の一方または両方に投与される、態様 7 3 または 7 4 に記載の方法。

[ 態様 7 6 ]

前記 d s R N A が、静脈内 ( I V ) 注射、皮下 ( S Q ) 注射、またはそれらの組み合わせによって投与される、態様 7 3 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 7 7 ]

前記 d s R N A を投与することが、肝臓及び白色脂肪組織の 1 つ以上において D G A T 2 遺伝子 m R N A の減少を引き起こす、態様 7 3 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 7 8 ]

前記 d s R N A を投与することが、肝細胞及び脂肪細胞の 1 つ以上において D G A T 2 遺伝子 m R N A の減少を引き起こす、態様 7 3 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 7 9 ]

前記 d s R N A が前記 D G A T 2 遺伝子の発現を少なくとも約 5 0 % 阻害する、態様 7 3 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 0 ]

前記 d s R N A が前記 D G A T 2 遺伝子の発現を少なくとも約 8 0 % 阻害する、態様 7 3 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 1 ]

D G A T 2 遺伝子発現が投与後 4 週間少なくとも約 5 0 % 阻害される、態様 7 3 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 2 ]

D G A T 2 遺伝子発現が投与後 8 週間少なくとも約 5 0 % 阻害される、態様 7 3 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 3 ]

D G A T 2 遺伝子発現が投与後 1 2 週間少なくとも約 5 0 % 阻害される、態様 7 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 4 ]

前記 d s R N A が、約 1 m g / k g、約 3 m g / k g、または約 1 0 m g / k g の用量で投与される、態様 7 3 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 8 5 ]

配列番号 1 ~ 1 0 の D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な d s R N A 分子をコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された調節配列を含むベクター。

[ 態様 8 6 ]

前記 d s R N A 分子が前記 D G A T 2 遺伝子の発現を少なくとも約 3 0 % 阻害する、態様 8 5 に記載のベクター。

[ 態様 8 7 ]

前記 d s R N A 分子が前記 D G A T 2 遺伝子の発現を少なくとも約 5 0 % 阻害する、態様 8 5 に記載のベクター。

[ 態様 8 8 ]

前記 d s R N A 分子が前記 D G A T 2 遺伝子の発現を少なくとも約 8 0 % 阻害する、態

10

20

30

40

50

様 8 5 に記載のベクター。

[ 態様 8 9 ]

前記 dsRNA がセンス鎖及びアンチセンス鎖を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 ~ 1 0 の D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含む、態様 7 6 に記載のベクター。

[ 態様 9 0 ]

態様 8 5 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のベクターを含む細胞。

[ 態様 9 1 ]

態様 8 5 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のベクター及び A A V キャプシドを含む組換えアデノ随伴ウイルス ( r A A V ) 。

[ 態様 9 2 ]

D G A T 2 に関連する疾患の治療または管理方法であって、かかる治療を必要とする患者に、治療有効量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む二本鎖 RNA ( dsRNA ) 分子を投与することを含み、

前記アンチセンス鎖が、ジアシルグリセロール O - アシルトランスフェラーゼ 2 ( D G A T 2 ) 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み、

前記 dsRNA 分子が、投与後 4 週間、D G A T 2 遺伝子発現を少なくとも約 5 0 % 阻害する、

前記方法。

[ 態様 9 3 ]

前記 dsRNA 分子が、投与後 8 週間、D G A T 2 遺伝子発現を少なくとも約 5 0 % 阻害する、態様 9 2 に記載の方法。

[ 態様 9 4 ]

前記 dsRNA 分子が、投与後 1 2 週間、D G A T 2 遺伝子発現を少なくとも約 5 0 % 阻害する、態様 9 2 に記載の方法。

[ 態様 9 5 ]

前記 dsRNA 分子が、D G A T 2 遺伝子発現を少なくとも約 6 0 % 、少なくとも約 6 5 % 、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 7 5 % 、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 8 5 % 、または少なくとも約 9 0 % 阻害する、態様 9 2 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

。

[ 態様 9 6 ]

前記 dsRNA 分子が、D G A T 2 遺伝子発現を約 5 0 % 、約 5 5 % 、約 6 0 % 、約 6 5 % 、約 7 0 % 、約 7 5 % 、約 8 0 % 、約 8 5 % 、または約 9 0 % 阻害する、態様 9 2 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 9 7 ]

前記 dsRNA が約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 0 0 m g / k g の用量で投与される、態様 9 2 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 9 8 ]

前記 dsRNA が、約 0 . 1 m g / k g 、約 0 . 3 m g / k g 、約 0 . 5 m g / k g 、約 1 m g / k g 、約 3 m g / k g 、約 5 m g / k g 、約 1 0 m g / k g 、約 1 5 m g / k g 、約 2 0 m g / k g 、約 2 5 m g / k g 、または約 3 0 m g / k g の用量で投与される、態様 9 2 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 9 9 ]

前記アンチセンス鎖が配列番号 1 ~ 1 0 の D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含む、態様 9 2 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 0 ]

前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列の少なくとも 1 0 、 1 1 、 1 2 、または 1 3 の連続ヌクレオチドに対する相補性を含む、態様 9 2 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 1 ]

10

20

30

40

50

前記アンチセンス鎖が配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列との 3 つ以下のミスマッチを含む、態様 9 2 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 2 ]

前記アンチセンス鎖が配列番号 1 ~ 10 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に対する完全な相補性を含む、態様 9 2 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 3 ]

前記アンチセンス鎖が約 1 5 ヌクレオチド長 ~ 2 5 ヌクレオチド長を含む、態様 9 2 ~ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 4 ]

前記センス鎖が約 1 5 ヌクレオチド長 ~ 2 5 ヌクレオチド長を含む、態様 9 2 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

[ 態様 1 0 5 ]

前記アンチセンス鎖が 2 0 ヌクレオチド長である、態様 9 2 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 6 ]

前記アンチセンス鎖が 2 1 ヌクレオチド長である、態様 9 2 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 7 ]

前記アンチセンス鎖が 2 2 ヌクレオチド長である、態様 9 2 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

[ 態様 1 0 8 ]

前記センス鎖が 1 5 ヌクレオチド長である、態様 9 2 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 0 9 ]

前記センス鎖が 1 6 ヌクレオチド長である、態様 9 2 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 0 ]

前記センス鎖が 1 8 ヌクレオチド長である、態様 9 2 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 1 ] 30

前記センス鎖が 2 0 ヌクレオチド長である、態様 9 2 ~ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 2 ]

前記 d s R N A 分子が 1 5 塩基対 ~ 2 0 塩基対の二本鎖領域を含む、態様 9 2 ~ 1 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 3 ]

前記 d s R N A 分子が 1 5 塩基対の二本鎖領域を含む、態様 9 2 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 4 ]

前記 d s R N A 分子が 1 6 塩基対の二本鎖領域を含む、態様 9 2 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

[ 態様 1 1 5 ]

前記 d s R N A 分子が 1 8 塩基対の二本鎖領域を含む、態様 9 2 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 6 ]

前記 d s R N A 分子が 2 0 塩基対の二本鎖領域を含む、態様 9 2 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 7 ]

前記 d s R N A が平滑末端を含む、態様 9 2 ~ 1 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 8 ] 50

前記 dsRNA が少なくとも 1 つの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様 9 2 ~ 1 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 1 9 ]

前記 dsRNA が約 2 ヌクレオチド ~ 5 ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様 9 2 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 2 0 ]

前記 dsRNA が 2 ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様 9 2 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 2 1 ]

前記 dsRNA が 5 ヌクレオチドの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを含む、態様 9 2 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

[ 態様 1 2 2 ]

前記 dsRNA が少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、態様 9 2 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 2 3 ]

前記修飾ヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - デオキシ - 2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、2' - デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、2' - アミノ修飾ヌクレオチド、2' - アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、ヌクレオチドを含む非天然塩基、またはそれらの混合物を含む、態様 1 2 2 に記載の方法。 20

[ 態様 1 2 4 ]

前記 dsRNA が少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間連結を含む、態様 9 2 ~ 1 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 2 5 ]

前記修飾ヌクレオチド間連結がホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、態様 1 2 4 に記載の方法。

[ 態様 1 2 6 ]

前記 dsRNA が 4 ~ 1 6 個のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、態様 9 2 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 2 7 ]

前記 dsRNA が 4 ~ 1 3 個のホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む、態様 9 2 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

[ 態様 1 2 8 ]

前記 dsRNA が少なくとも 8 0 % の化学修飾ヌクレオチドを含む、態様 9 2 ~ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 2 9 ]

前記 dsRNA が完全に化学修飾されている、態様 9 2 ~ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 3 0 ]

前記 dsRNA が少なくとも 7 0 % の 2' - O - メチルヌクレオチド修飾を含む、態様 9 2 ~ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

[ 態様 1 3 1 ]

前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2' - O - メチルヌクレオチド修飾を含む、態様 9 2 ~ 1 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 3 2 ]

前記アンチセンス鎖が 7 0 % ~ 9 0 % の 2' - O - メチルヌクレオチド修飾を含む、態様 9 2 ~ 1 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 3 3 ]

前記センス鎖が少なくとも 6 5 % の 2' - O - メチルヌクレオチド修飾を含む、態様 9 2 ~ 1 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。 50

## [ 態様 1 3 4 ]

前記センス鎖が 1 0 0 % の 2 ' - O - メチルヌクレオチド修飾を含む、態様 9 2 ~ 1 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 1 3 5 ]

前記アンチセンス鎖が、5 ' ホスフェート、5 ' - アルキルホスホネート、5 ' アルキレンホスホネート、または 5 ' アルケニルホスホネートを含む、態様 9 2 ~ 1 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 1 3 6 ]

前記アンチセンス鎖が 5 ' ピニルホスホネートを含む、態様 1 3 5 に記載の方法。

## [ 態様 1 3 7 ]

前記 dsRNA がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有し、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、6、1 4、及び 1 6 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、

態様 9 2 に記載の方法。

## [ 態様 1 3 8 ]

前記 dsRNA がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有し、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 4、5、6、及び 1 4 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

( 6 ) 前記センス鎖が 1 0 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、

態様 9 2 に記載の方法。

## [ 態様 1 3 9 ]

前記 dsRNA がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有し、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み；

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み；

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、4、5、6、及び 1 4 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく；

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており；

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり；

態様 9 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 6 ) 前記センス鎖が 1 0 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み ;

( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、  
態様 9 2 に記載の方法。

[ 態様 1 4 0 ]

前記 d s R N A がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有し、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み ;

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 8 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み ;

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、4、及び 1 4 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく ;

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており ;

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり ;

( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 8 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み ;

( 7 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、  
態様 9 2 に記載の方法。

[ 態様 1 4 1 ]

前記 d s R N A がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有し、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み ;

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み ;

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、6、1 4、1 6、及び 2 0 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく ;

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており ;

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり ;

( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み ;

( 7 ) 前記センス鎖の前記 3 ' 末端から 7 及び 9 ~ 1 1 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく ;

( 8 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、  
態様 9 2 に記載の方法。

[ 態様 1 4 2 ]

前記 d s R N A がアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、各鎖が 5 ' 末端及び 3 ' 末端を有し、

( 1 ) 前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つの D G A T 2 核酸配列に実質的に相補的な配列を含み ;

( 2 ) 前記アンチセンス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み ;

( 3 ) 前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2、6、及び 1 4 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく ;

( 4 ) 前記アンチセンス鎖の前記 3 ' 末端から 1 ~ 2 位から 1 ~ 7 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合しており ;

( 5 ) 前記アンチセンス鎖の一部が前記センス鎖の一部に相補的であり ;

( 6 ) 前記センス鎖が少なくとも 7 0 % の 2 ' - O - メチル修飾を含み ;

( 7 ) 前記センス鎖の前記 3 ' 末端から 7、1 0、及び 1 1 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではなく ;

10

20

30

40

50

( 8 ) 前記センス鎖の前記 5 ' 末端から 1 ~ 2 位のヌクレオチドが、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結を介して互いに結合している、  
態様 9 2 に記載の方法。

[ 態様 1 4 3 ]

前記アンチセンス鎖の前記 5 ' 末端から 2 0 位のヌクレオチドが 2 ' - メトキシ - リボヌクレオチドではない、態様 1 3 7 ~ 1 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 4 4 ]

機能部分が前記アンチセンス鎖の 5 ' 末端及び / または 3 ' 末端に連結している、態様 9 2 ~ 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 4 5 ]

機能部分が前記センス鎖の 5 ' 末端及び / または 3 ' 末端に連結している、態様 9 2 ~ 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 4 6 ]

機能部分が前記センス鎖の 3 ' 末端に連結している、態様 9 2 ~ 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 4 7 ]

前記機能部分が N - アセチルガラクトサミン ( G a l N A c ) 部分を含む、態様 1 4 4 ~ 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 4 8 ]

前記機能部分が疎水性部分を含む、態様 1 4 4 ~ 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 態様 1 4 9 ]

前記疎水性部分が、脂肪酸、ステロイド、セコステロイド、脂質、ガングリオシド、ヌクレオシド類似体、エンドカンナビノイド、ビタミン、及びそれらの混合物からなる群から選択される、態様 1 4 8 に記載の方法。

[ 態様 1 5 0 ]

前記ステロイドがコレステロール及びリトコール酸 ( L C A ) からなる群から選択される、態様 1 4 9 に記載の方法。

10

20

30

40

50