

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年11月18日(18.11.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/230286 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61K 31/7115 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61K 31/712 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7125 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/018040
- (22) 国際出願日: 2021年5月12日(12.05.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-083864 2020年5月12日(12.05.2020) JP
- (71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 澤本 浩昭 (SAWAMOTO, Hiroaki); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 肥後 拓也(HIGO, Takuya); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 村田 俊平(MURATA, Shumpei); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 荒木 友(ARAKI, Yuu); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人秀和特許事務所 (IP FIRM SHUWA); 〒1030004 東京都中央区東日本橋三丁目4番10号 アクロポリス 21ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: COMPOUND, METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR REGULATING EXPRESSION OF ATAXIN 3

(54) 発明の名称: Ataxin 3発現を調節するための化合物、方法及び医薬組成物

(57) Abstract: A modified oligonucleotide that has an activity of inhibiting the expression of Ataxin 3 and has any of the following nucleic acid base sequences or a nucleic acid base sequence having 17 consecutive bases contained in the nucleic acid base sequences. 1) TCGGGTAAGTAGATTTTC (SEQ ID NO. 239), 2) GAAGTATCTGTAG-GCCTA (SEQ ID NO. 240), 3) GGAAGTATCTGTAGGAGATTA (SEQ ID NO. 241), 4) GGTTATAGGATGCAGGTA (SEQ ID NO.242), 5) AGGTTATAGGATGCAGGT (SEQ ID NO.243), 6) GAAGCTAAGTAGGTGACT (SEQ ID NO. 244), 7) TGAAGCTAAGTAGGTGAC (SEQ ID NO. 245), 8) CCTAGTCACTTTGATAGA (SEQ ID NO. 246), 9) GGAACATCTTGAGTAGGT (SEQ ID NO. 247), 10) GGTGTTCAAGGTTAGATGT (SEQ ID NO. 248), 11) GGAT-ACTCTGCCCTGTTC (SEQ ID NO. 249), 12) GGTGTCAAACGTGTGGTT (SEQ ID NO. 250), 13) CCGTGTGCTAG-TATTTGT (SEQ ID NO. 251), 14) TAGTAGAGTTTTGCTTGG (SEQ ID NO.252), 15) GATGTAGTAGAGTTTTGC (SEQ ID NO. 253), 16) TGATGTAGTAGAGTTTTG (SEQ ID NO. 254), 17) CTGATGTAGTAGAGTTTT (SEQ ID NO. 255), 19)GCAAGTTGGTTTGTGGTA (SEQ ID NO. 256), 20) TCTAGGCAATTGTGGTGG (SEQ ID NO. 257), 21) GTAACCTGCACTTCCCA (SEQ ID NO. 258), 22) GTCATCCCTATGTCTTAT (SEQ ID NO. 259), 23) GTCATATGGTCAGGGTAT (SEQ ID NO. 260), 24) TGTCATATGGTCAGGGTA (SEQ ID NO. 261), 25) ATGT-CATATGGTCAGGGT (SEQ ID NO. 262) and 26) TATGTCATATGGTCAGGG (SEQ ID NO. 263).

WO 2021/230286 A1

添付公開書類：

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

(57) 要約：A t a x i n 3 発現を阻害する活性を有し、下記いずれかの核酸塩基配列又は該核酸塩基配列に含まれる連続した17塩基の核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチド。1) TCGGGTAAGTAGATTTTC (配列番号239) 2) GAAGTATCTGTAGGCCTA (配列番号240) 3) GGACTGTATAGGAGATTA (配列番号241) 4) GGTTATAGGATGCAGGTA (配列番号242) 5) AGGTTATAGGATGCAGGT (配列番号243) 6) GAAGCTAAGTAGGTGACT (配列番号244) 7) TGAAGCTAAGTAGGTGAC (配列番号245) 8) CCTAGTCACTTTGATAGA (配列番号246) 9) GGAACATCTTGAGTAGGT (配列番号247) 10) GGTGTTCAAGGTAGATGT (配列番号248) 11) GGATACTCTGCCCTGTTTC (配列番号249) 12) GGTGTCAAACGTGTGGTT (配列番号250) 13) CCGTGTGCTAGTATTTGT (配列番号251) 14) TAGTAGAGTTTTGCTTGG (配列番号252) 15) GATGTAGTAGAGTTTTGC (配列番号253) 16) TGATGTAGTAGAGTTTTG (配列番号254) 17) CTGATGTAGTAGAGTTTT (配列番号255) 19) GCAAGTTGGTTTGTGGTA (配列番号256) 20) TCTAGGCAATTGTGGTGG (配列番号257) 21) GTAACCTCTGCACTTCCCA (配列番号258) 22) GTCATCCCTATGTCTTAT (配列番号259) 23) GTCATATGGTCAGGGTAT (配列番号260) 24) TGTCATATGGTCAGGGTA (配列番号261) 25) ATGTCATATGGTCAGGGT (配列番号262) 及び 26) TATGTCATATGGTCAGGG (配列番号263)

明 細 書

発明の名称：

A t a x i n 3発現を調節するための化合物、方法及び医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、動物におけるA t a x i n 3 (A T X N 3) のp r e m R N Aレベル、m R N Aレベル及びタンパク質レベルのうち、少なくとも1つを低減するための化合物、該化合物を用いる方法、及び該化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明の方法は、A T X N 3関連疾患、例えば、脊髄小脳変性症3型 (S C A 3、マシャド・ジョセフ病、M J Dとも称される) を治療し、予防し、又は進行遅延化するために有用である。

背景技術

[0002] 脊髄小脳変性症3型は、最も頻度の高い常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の一型である。本疾患は、平均36歳で発症し、初期は眼振、深部腱反射の亢進、構音障害等が現れる。その後、病態は進行性に悪化し、歩行困難、嚥下障害、眼麻痺、複眼等の症状が現れ、誤嚥性肺炎や、転倒事故等により20年程度で死亡するとされる。病態進行を抑制する根治治療は存在せず、運動機能障害、錐体外路障害、有痛性筋痙攣やうつ、倦怠感に対する対症療法と、病態進行を抑制するためのリハビリテーション治療が存在するのみである。

[0003] 脊髄小脳変性症3型の責任遺伝子は、1993年に14q24.3-q32に連鎖していることが報告された(非特許文献1 Takiyamaら, Nature Genetics, 1993, 4, 300-304)。次いで1994年に新規遺伝子A T X N 3 (又はM J D 1) にC A Gリピート伸長を認め、責任遺伝子に同定された(非特許文献2 Kawaguchiら, Nature Genetics, 1994, 8, 221-228.)。このC A Gリピートは正常アレルでは14から37であるのに対し、伸長アレルは61から84であり(非特許文献3 Takiyamaら, Neurol

ogy, 1997, 49, 604-606)、CAGリピート伸長と発症年齢には負の相関があることが報告されている(非特許文献2 Kawaguchiら, Nature Genetics, 1994, 8, 221-228)。CAGリピート伸長は、そのもの自体のRNA毒性、もしくはその翻訳産物であるpolyグルタミンによるミトコンドリア障害、転写異常、カルシウム恒常性異常、オートファジー異常、軸索輸送異常等、種々の病理仮説の結果(非特許文献4 M. M. Eversら, Molecular Neurobiology, 2014, 49, 1513-1531)、小脳プルキンエ細胞の機能低下、脱落に次ぎ、運動機能障害を引き起こすと考えられている。

[0004] アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ある種の遺伝子産物の発現を調節するための有効な手段として相次いで臨床応用されている。近年ではスピラザのように、中枢性の遺伝子性疾患に対しても非常に優れた効果を示すことが明らかにされ(非特許文献5 Aartsma-Rus, A. Nucleic Acid Ther. 2017, 27, 67)ている。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、したがって、ATXN3 mRNAを調節するための、いくつかの治療的、診断的、及び研究的適用に有用であることが判明する可能性がある。

[0005] これまでに、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて脊髄小脳変性症3型に対する根本治療を開発する試みがなされてきた。DE KIMPEらは、ATXN3のコーディング領域におけるCAGリピート部分を標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチドにより、異常アレルを選択的に発現低下させることを試みた(特許文献1, WO2008/018795, 及び特許文献2, WO2009/099326)。また、UZCATEGUIらは、脊髄小脳変性症3型患者の一部に共通する一塩基多型(G987C)を含む領域に対して相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを調製し、やはり異常アレル選択的な発現低下を試みた(特許文献3, WO2013/138353)。VAN ROON-MOMらは、CAGリピートが存在するエクソン1

0、及び9をエクソンスキップするATXN3 mRNAに対して相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを報告した（特許文献4，WO2015/053624）。しかしながら、これら4件の報告例はATXN3 mRNAのごく限られた領域に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの効果を検証したのみであり、遺伝子改変動物モデル（脊髄小脳変性症3型動物モデル）での有効性の報告はなかった。近年では、アレル非選択的にATXN3 mRNA全域に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの探索が行われ、例えば、アレル非選択的にアンチセンスオリゴヌクレオチドが報告され（特許文献5，WO2018/089805、特許文献6，WO2019/217708、及び特許文献7，WO2020/172559）、遺伝子改変動物モデル（脊髄小脳変性症3型動物モデル）への有効性が確認された（非特許文献6、Hayley S. McLoughlinら、Annals of Neurology, 2018, 84, 64-77）。しかしながら、この際の薬効投与量はマウス1匹あたり700 μ gと、臨床応用するには十分な薬効ポテンシャルを保持しているとは言えないものであった。以上の通り、これまで脊髄小脳変性症3型の根本治療を目指したアンチセンスオリゴヌクレオチドの開発が精力的に行われてきたものの、それらは十分な効果とは言えなかった。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：WO2008/018795
特許文献2：WO2009/099326
特許文献3：WO2013/138353
特許文献4：WO2015/053624
特許文献5：WO2018/089805
特許文献6：WO2019/217708
特許文献7：WO2020/172559

非特許文献

- [0007] 非特許文献1: Takiyamaら, Nature Genetics 1993, 4, 300-304
非特許文献2: Kawaguchiら, Nature Genetics 1994, 8, 221-228.
非特許文献3: Takiyamaら, Neurology 1997, 49, 604-606
非特許文献4: M. M. Eversら, Molecular Neurobiology, 2014, 49, 1513-1531
非特許文献5: Aartsma-Rus, A. Nucleic Acid Ther. 2017, 27, 67
非特許文献6: Hayley S. McLoughlinら, Annals of Neurology, 2018, 84, 64-77

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明の課題は、ATXN3発現を阻害するための、及び／又は、ATXN3関連疾患を治療する、予防する、遅延させる、又は改善させるための、化合物、方法、及び医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは鋭意検討を行い、ATXN3発現を強力に阻害する修飾オリゴヌクレオチドを見出し、本発明を完成させるに至った。
[0010] 本発明の要旨は以下の通りである。

[1] Ataxin 3 (ATXN3) 発現を阻害する活性を有する修飾オリゴヌクレオチドであり、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

1) TCGGGTAAGTAGATTTTC (配列番号1の2159~2176の相補配列)
(配列表の配列番号239)

2) GAAGTATCTGTAGGCCTA (配列番号1の2513~2530の相補配列)
(配列表の配列番号240)

3) GGACTGTATAGGAGATTA (配列番号1の2646~2663の相補配列)

- (配列表の配列番号 2 4 1)
- 4) GGT TATAGGATGCAGGTA (配列番号 1 の 5 8 4 4 ~ 5 8 6 1 の相補配列)
- (配列表の配列番号 2 4 2)
- 5) AGG T TATAGGATGCAGGT (配列番号 1 の 5 8 4 5 ~ 5 8 6 2 の相補配列) (配列表の配列番号 2 4 3)
- 6) GAAGCTAAGTAGGTGACT (配列番号 1 の 1 5 1 1 5 ~ 1 5 1 3 2 の相補配列) (配列表の配列番号 2 4 4)
- 7) TGAAGCTAAGTAGGTGAC (配列番号 1 の 1 5 1 1 6 ~ 1 5 1 3 3 の相補配列) (配列表の配列番号 2 4 5)
- 8) CCTAGTCACTTTGATAGA (配列番号 1 の 1 9 1 6 3 ~ 1 9 1 8 0 の相補配列) (配列表の配列番号 2 4 6)
- 9) GGAACATCTTGAGTAGGT (配列番号 1 の 1 9 7 3 7 ~ 1 9 7 5 4 の相補配列) (配列表の配列番号 2 4 7)
- 1 0) GGTGTT CAGGGTAGATGT (配列番号 1 の 2 0 8 3 5 ~ 2 0 8 5 2 の相補配列) (配列表の配列番号 2 4 8)
- 1 1) GGATACTCTGCCCTGTTC (配列番号 1 の 2 1 4 8 2 ~ 2 1 4 9 9 の相補配列) (配列表の配列番号 2 4 9)
- 1 2) GGTGTCAAACGTGTGGTT (配列番号 1 の 2 2 2 0 0 ~ 2 2 2 1 7 の相補配列) (配列表の配列番号 2 5 0)
- 1 3) CCGTGTGCTAGTATTTGT (配列番号 1 の 2 7 3 8 9 ~ 2 7 4 0 6 の相補配列) (配列表の配列番号 2 5 1)
- 1 4) TAGTAGAGTTTTGCTTGG (配列番号 1 の 3 1 5 7 0 ~ 3 1 5 8 7 の相補配列) (配列表の配列番号 2 5 2)
- 1 5) GATGTAGTAGAGTTTTGC (配列番号 1 の 3 1 5 7 4 ~ 3 1 5 9 1 の相補配列) (配列表の配列番号 2 5 3)
- 1 6) TGATGTAGTAGAGTTTTG (配列番号 1 の 3 1 5 7 5 ~ 3 1 5 9 2 の相補配列) (配列表の配列番号 2 5 4)
- 1 7) CTGATGTAGTAGAGTTTT (配列番号 1 の 3 1 5 7 6 ~ 3 1 5 9 3 の相補配列)

列) (配列表の配列番号 255)

19) GCAAGTTGGTTTGTGGTA (配列番号 1 の 32008 ~ 32025 の相補配

列) (配列表の配列番号 256)

20) TCTAGGCAATTGTGGTGG (配列番号 1 の 32127 ~ 32144 の相補配

列) (配列表の配列番号 257)

21) GTAACCTCTGCACTTCCCA (配列番号 1 の 36411 ~ 36428 の相補配

列) (配列表の配列番号 258)

22) GTCATCCCTATGTCTTAT (配列番号 1 の 36607 ~ 36624 の相補配

列) (配列表の配列番号 259)

23) GTCATATGGTCAGGGTAT (配列番号 1 の 40453 ~ 40470 の相補配

列) (配列表の配列番号 260)

24) TGTCATATGGTCAGGGTA (配列番号 1 の 40454 ~ 40471 の相補配

列) (配列表の配列番号 261)

25) ATGTCATATGGTCAGGGT (配列番号 1 の 40455 ~ 40472 の相補配

列) (配列表の配列番号 262) 及び

26) TATGTCATATGGTCAGGG (配列番号 1 の 40456 ~ 40473 の相補配

列) (配列表の配列番号 263)

(なお、本明細書においては、塩基配列は 5' から 3' の順で記載される。

)

からなる群より選択されるいずれかの核酸塩基配列又は該核酸塩基配列に含まれる連続した 17 塩基の核酸塩基配列である、前記の修飾オリゴヌクレオチド。

[2] 一本鎖である、[1] の修飾オリゴヌクレオチド。

[3] 修飾オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも 1 つのヌクレオシドが修飾糖を含む、[1] または [2] の修飾オリゴヌクレオチド。

[4] 修飾糖が二環式糖、2' -MOE (2' -O-methoxyethyl) で修飾された糖、及び 2' -OMe で修飾された糖からなる群から選択される、[3] の修飾オリゴヌクレオチド。

[5]二環式糖が、LNA、GuNA、ALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz]、又はALNA [Trz]の糖部分から選択される、[4]の修飾オリゴヌクレオチド。

[6]前記修飾オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、[1]~[5]のいずれかの修飾オリゴヌクレオチド。

[7]修飾核酸塩基が、5-メチルシトシンである、[6]の修飾オリゴヌクレオチド。

[8]前記修飾オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1つのヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、[1]~[7]のいずれかの修飾オリゴヌクレオチド。

[9]修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、[8]の修飾オリゴヌクレオチド。

[10]前記修飾オリゴヌクレオチドが、

- 1) ギャップセグメント、
- 2) 5' ウィングセグメント及び
- 3) 3' ウィングセグメント、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5' ウィングセグメントと前記3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、

前記5' ウィングセグメント及び3' ウィングセグメントを構成するヌクレオシドが修飾糖を含むものである、[1]~[9]のいずれかの修飾オリゴヌクレオチド。

[11]ATXN3発現を阻害する活性を有する、12~24残基からなる修飾オリゴヌクレオチドであり、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が配列表の配列番号1の核酸塩基配列の等長部分に少なくとも85%相補性を有し、当該オリゴヌクレオチドを構成するヌクレオシドのうち少なくとも1つがALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz]、又はALNA [Trz]の糖部分から選択される修飾糖を有する、修飾オリゴヌクレオチド。

[12] [1]~[11]のいずれかの修飾オリゴヌクレオチド、又はその医薬的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

[13] A T X N 3 関連疾患の治療、予防、又はその進行の遅延化のための、[12]の医薬組成物。

[14] 前記 A T X N 3 関連疾患が神経変性疾患である、[13]の医薬組成物。

[15] 前記神経変性疾患が脊髄小脳変性症3型である、[14]の医薬組成物。

[16] [1]~[13]のいずれかの修飾オリゴヌクレオチドの有効量をそれを必要とする対象に投与することを特徴とする、対象における A T X N 3 関連疾患の治療、予防又はその進行の遅延化のための方法。

[17] A T X N 3 関連疾患の治療、予防又はその進行の遅延化のための医薬の製造における、[1]~[11]のいずれかの修飾オリゴヌクレオチドの使用。

[18] A T X N 3 関連疾患の治療、予防又はその進行の遅延化のための、[1]~[11]のいずれかの修飾オリゴヌクレオチド。

発明の効果

[0011] 本発明により、A T X N 3 関連疾患、例えば、脊髄小脳変性症3型の症状を改善することができ、当該疾患の予防や治療に有効な医薬が提供される。本発明の修飾オリゴヌクレオチドは A T X N 3 発現を阻害する活性に優れ、毒性などの副作用も少ないので、A T X N 3 関連疾患の予防又は治療薬の有効成分として優れている。

発明を実施するための形態

[0012] 前述の概要及び以下の詳細な説明の両方とも例示的且つ説明的なものに過ぎず、請求される本発明を制限するものではないことを理解されたい。本明細書では、別段の記載がない限り、単数形の使用は複数形を含む。本明細書では、用語「含むこと (including)」並びに他の形態、例えば「含む (includes)」及び「含まれる (included)」の使用

は、限定的なものではない。さらに、別段の記載がない限り、「要素」などの用語は、1つのユニットを含む要素と1つを超えるサブユニットを含む要素を包含する。

[0013] 本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成上の目的のためだけであり、記載される主題を制限するものとして解釈されるべきでない。これらに限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍及び論文を含めた、本出願で引用されるすべての文書又は文書の一部は、本明細書で論じる文書の一部に関して、及びその全体が、参照により本明細書に明確に組み込まれる。

[0014] (定義)

具体的な定義が与えられない限り、本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、並びに医化学及び薬化学に関連して利用される命名法、及びそれらの手順及び技法は、当技術分野で周知であり、一般に使用されるものである。標準的な技法を、本明細書中で使用する化学合成及び化学分析に使用することができる。許容される場合、本明細書の開示の全体を通して言及される、すべての特許、出願、公開出願及び他の刊行物、国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) などのデータベースを通して入手可能な GenBank 受託番号及び関連する配列情報並びに他のデータは、本明細書に論じる文書の一部に関して、及びその全体が、参照により組み込まれる。

また、本明細書は、電子フォーマットの配列表と共に出願するが、当該電子フォーマット中に記載する配列表の情報は、参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる。

[0015] 別段の指示がない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

[0016] 「核酸塩基」は、別の核酸の塩基と対形成することができる複素環部分を意味する。

[0017] 「核酸塩基配列」は、本発明のオリゴヌクレオチドを構成する、連続的な核酸塩基の順序を意味する。

[0018] 「ヌクレオシド」は、糖と核酸塩基が連結した分子を意味する。ある種の

実施態様では、ヌクレオシドはリン酸基に連結している。

- [0019] 「ヌクレオチド」は、ヌクレオシドの糖部分にリン酸基が結合した分子を意味する。天然に存在するヌクレオチドは糖部分がリボース又はデオキシリボースであり、リン酸基を介してホスホジエステル結合により共有結合している。
- [0020] 「オリゴマー化合物」又は「オリゴマー」は、核酸分子の少なくとも一領域にハイブリダイズすることができる、連結モノマーサブユニットのポリマーを意味する。
- [0021] 「オリゴヌクレオチド」は、各ヌクレオシド及び各ヌクレオシド間結合が、互いに独立して連結したヌクレオシドのポリマーを意味する。
- [0022] 「ヌクレオシド間結合」は、ヌクレオシド間の化学結合を指す。
- [0023] 「天然に存在するヌクレオシド間結合」は、3' - 5' ホスホジエステル結合を意味する。
- [0024] 「修飾ヌクレオシド間結合」は、天然に存在するヌクレオシド間結合（すなわち、ホスホジエステルヌクレオシド間結合）からの置換又は任意の変化を指す。例えば、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合があるが、これに限定されない。
- [0025] 「ホスホロチオエートヌクレオシド間結合」は、非架橋酸素原子の1つを硫黄原子で置き換えることによってホスホジエステル結合が修飾される、ヌクレオシド間の結合を意味する。ホスホロチオエート結合は、当該修飾ヌクレオシド間結合の1例である。
- [0026] 「修飾塩基」は、アデニン、シトシン、グアニン、チミジン又はウラシル以外の任意の核酸塩基を指す。例えば、5-メチルシトシンがあるが、これに限定されない。「非修飾核酸塩基」は、プリン塩基のアデニン（A）及びグアニン（G）、並びにピリミジン塩基のチミン（T）、シトシン（C）及びウラシル（U）を意味する。
- [0027] 「修飾オリゴヌクレオチド」は、少なくとも1つの当該修飾ヌクレオシド及び／又は当該修飾ヌクレオシド間結合を含むオリゴヌクレオチドを意味す

る。

[0028] 「塩」とは酸に含まれている1つ以上の解離しうる水素イオンを、金属イオンやアンモニウムイオンなどの陽イオンで置換した化合物の総称であり、修飾オリゴヌクレオチドの塩としては、ホスホロチオエート、もしくはホスホジエステル上、又は修飾核酸塩基内の官能基（例えば、アミノ基）上で、無機物イオン（例えば、ナトリウムイオン、マグネシウムイオン）と形成される塩（例えば、ナトリウム塩、マグネシウム塩）を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0029] 「糖」又は「糖部分」は、天然糖部分又は修飾糖部分を意味する。

[0030] 「修飾糖」は、天然の糖からの置換又は変化を指す。修飾糖としては、例えば、置換糖部分及び二環式糖が挙げられる。

[0031] 「置換糖部分」は、RNA又はDNAの天然糖以外のフラノシルを意味する。

[0032] 「二環式糖」は、同一環上に存在する2つの異なる炭素原子の架橋によって修飾されるフラノシル環を意味する。「二環式核酸」は、ヌクレオシド又はヌクレオチドのフラノース部分が、「二環式糖」を含む、ヌクレオシド又はヌクレオチドを指す。

[0033] 「一本鎖オリゴヌクレオチド」は、相補鎖とハイブリダイズしていないオリゴヌクレオチドを意味する。

[0034] 「ATXN3」は、Ataxin 3ともいわれる核酸又はタンパク質を意味する。ATXN3は、例えば、ATXN3遺伝子から転写される各種プライミングバリエーション、一塩基置換体（SNP）又はCAGリピート伸長を含むものであってもよい。

[0035] 「相補的」は、第一の核酸と第二の核酸の核酸塩基間の対形成に対する能力を意味する。ある種の実施態様では、アデニンがチミジン又はウラシルと相補的である。ある種の実施態様では、シトシンがグアニンと相補的である。ある種の実施態様では5-メチルシトシンは、グアニンと相補的である。

[0036] 「完全に相補的（相補性ともいう）」又は「100%相補的（相補性とも

いう)」は、第一の核酸の核酸塩基配列の各核酸塩基のすべてが、第二の核酸の第二の核酸塩基配列中に相補的核酸塩基を有することを意味する。ある種の実施態様では、第一の核酸は修飾オリゴヌクレオチドであり、標的核酸が第二の核酸である。

- [0037] 「ミスマッチ」又は「非相補的核酸塩基」は、第一の核酸の核酸塩基が、第二の核酸又は標的核酸の対応する核酸塩基と対形成できない場合を指す。
- [0038] 「標的核酸」、「標的RNA」及び「標的RNA転写産物」はすべて、修飾オリゴヌクレオチドが標的とすることができる核酸を指す。ある種の実施態様では、標的核酸はATXN3 mRNA又はATXN3 pre-mRNAの領域を含む。
- [0039] 「モチーフ」は、修飾オリゴヌクレオチド中の化学的に異質な領域の組み合わせを意味する。
- [0040] 「直接隣接する」は、直接隣接する要素間に介在性の要素がないことを意味する。
- [0041] 「医薬的に許容可能な塩」は、本発明の修飾オリゴヌクレオチドの生理学的及び医薬的に許容可能な塩、すなわち、修飾オリゴヌクレオチドの所望の生物活性を保持し、望ましくない毒性効果をそれに与えない塩を意味する。
- [0042] 「投与すること」は、薬剤を動物に与えることを意味し、これらに限定されないが、例えば、医療専門家あるいは家族による投与及び自己投与が挙げられる。
- [0043] 「改善」は、関連する疾患、障害又は状態の少なくとも1つの指標、徴候又は症状を減らすことを指す。指標の重度は、当業者に既知の主観的又は客観的尺度によって決定することができる。
- [0044] 「動物」は、ヒト、又はこれらに限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタを含めた非ヒト動物、並びにこれらに限定されないが、サル及びチンパンジーを含めた非ヒト霊長類を指す。
- [0045] 「有効量」は、薬剤を必要としている個体において所望の生理的転帰を実現するのに十分である、本発明の修飾オリゴヌクレオチドの量を意味する。

有効量は、処置される個体の健康及び身体状態、処置される個体の分類群、組成物の製剤、個体の医学的状態の評価並びに他の関連する因子に応じて、個体間で変動し得る。

[0046] 「個体」は、処置又は療法について選択されたヒト又は非ヒト動物を意味する。

[0047] 「予防する」は、数分から無期限の期間にわたって、疾患、障害もしくは好ましくない健康状態、又は当該疾患、障害もしくは好ましくない健康状態に関連する1つ以上の症状、の発症又は発生を遅延させるか又は未然に防ぐことを意味する。予防するは、疾患、障害又は好ましくない健康状態を発生する危険性を低減させることも意味する。

[0048] 「治療する」は、疾患、障害もしくは好ましくない健康状態、又は当該疾患、障害もしくは好ましくない健康状態に関連する1つ以上の症状、を軽減するか、もしくは排除するか、もしくは進行を抑制するか、又は、当該疾患、障害、もしくは好ましくない健康状態自体の1つもしくはそれ以上の原因を部分的に解消するか又は根絶することを意味する。

[0049] (具体的実施態様)

下記に示すある種の具体的実施態様は、これらに限定するものではないが、ATXN3の発現を阻害するための化合物、該化合物を用いる方法、及び該化合物を含有する医薬組成物を提供する。

[0050] (1) 修飾オリゴヌクレオチド

本発明の修飾オリゴヌクレオチド(以下、「本発明化合物」又は「本発明修飾オリゴヌクレオチド」と称することがある)は、ATXN3発現を阻害する活性を有するATXN3のアンチセンスオリゴヌクレオチドである。本発明におけるATXN3発現(レベル)の阻害とは、ATXN3遺伝子から転写されたpre-mRNAレベル、pre-mRNAからスプライシングを受けたmRNAレベル及びmRNAから翻訳されたATXN3タンパク質レベルのうち、少なくとも1つを抑制することを意味する。ATXN3 pre-mRNAは、SNP及び/又は脊髄小脳変性症3型の患者に認められ

るCAGリピート伸長を含むものであってもよいが、例えば、NC_000014.9:c92106621-92058552 Homo sapiens chromosome 14, GRCh38.p13 Primary Assemblyに記載の配列（配列表の配列番号1）で示されるものが挙げられる。ATXN3 mRNAは、バリエント、SNP及び脊髄小脳変性症3型の患者に認められるCAGリピート伸長のうち、少なくとも1つを含むものであってもよいが、例えば、GenBank受託番号NM_004993.5に記載の配列（配列表の配列番号2）で示されるものが挙げられる。尚、配列番号1および2ではDNAの塩基配列を示すが、RNA配列の場合はTをUに読み替える。

[0051] 本発明化合物が有するATXN3発現の阻害の程度は、ATXN3のpre-mRNAレベル、mRNAレベル及びタンパク質レベルのうち、少なくとも1つが当該化合物を投与しない場合に比べて低下し、その結果としてATXN3関連疾患に伴う症状の予防及び／又は改善が認められる程度であればいずれの程度でもよいが、具体的には、例えば、後述するin vitro ATXN3発現測定方法において、本発明化合物と細胞を接触させた後、ATXN3発現レベルが、非接触時又は陰性コントロール物質接触時と比較して、少なくとも70%以下、好ましくは50%以下、より好ましくは40%以下、さらに好ましくは30%以下、特に好ましくは20%以下であるものが用いられる。

[0052] 本発明化合物は、ATXN3発現を阻害する活性を有する、12～24残基、好ましくは16～18残基、より好ましくは18残基からなる修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ配列表の配列番号1の核酸塩基配列の5'末端から256～273位、404～427位、541～558位、647～665位、697～716位、767～784位、2043～2066位、2092～2109位、2159～2177位、2502～2530位、2646～2667位、4011～4029位、4038～4063位、4259～4292位、5179～5196位、5762～5777位、5843

～5870位、7203～7225位、7535～7553位、7602～7617位、7741～7758位、7788～7810位、10273～10288位、10997～11014位、11642～11672位、11734～11759位、11799～11825位、12710～12727位、13136～13156位、14325～14340位、15114～15139位、15703～15723位、18108～18123位、18749～18766位、19061～19078位、19163～19181位、19355～19372位、19736～19756位、20833～20854位、21059～21077位、21482～21502位、22109～22126位、22192～22220位、22913～22930位、22998～23013位、23046～23074位、24651～24670位、26470～26485位、27388～27412位、30559～30582位、31570～31595位、31841～31858位、32006～32029位、32127～32144位、33630～33647位、35710～35729位、36411～36441位、36607～36624位、37690～37705位、38556～38576位、38587～38624位、40452～40492位、40539～40557位、41281～41300位、41392～41410位、42805～42820位、43091～43106位又は45892～45909位のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続する核酸塩基配列（以下「ATXN3相補的核酸塩基配列」と称する）を含むものであればいずれのものでもよい。また、上記ATXN3相補的核酸塩基配列は、8～18個の連続する核酸塩基配列であることが好ましく、さらに好ましくは16、17又は18個の連続する核酸塩基配列である。

[0053] 又は、ATXN3相補的核酸塩基配列としては、配列表の配列番号1の核酸塩基配列の5'末端から1512～1536位、1568～1583位、3931～3946位、5668～5683位、7817～7832位、9

925～9940位、10409～10424位、10556～10571位、10584～10599位、11002～11017位、11617～11632位、12076～12091位、14074～14089位、14213～14228位、16211～16226位、16740～16755位、18015～18030位、18033～18048位、20832～20847位、20848～20863位、22116～22131位、22194～22225位、27062～27077位、27271～27286位、29393～29408位、30535～30550位、30556～30571位、30930～30945位、33237～33252位、34900～34915位、35841～35856位、41294～41309位、42110～42125位、43182～43197位、43209～43233位、43933～43948位又は44050～44065位のいずれかの等長部分に相補的な16個又はそれ以上の連続する核酸塩基配列であってもよい。

[0054] ここで、本発明の修飾オリゴヌクレオチドは、上記ATXN3相補的核酸塩基配列以外にその全長が12～24残基、好ましくは16～18残基、より好ましくは18残基となる範囲で、またその全長の核酸塩基配列が配列表の配列番号1の核酸塩基配列の等長部分に少なくとも85%相補性を有するものであれば、その5'末端側及び／又は3'末端側に付加配列を有してもよい。さらに、付加配列は、本発明の修飾オリゴヌクレオチドがATXN3発現を阻害する活性を有するものであれば、いかなるものでもよい。

[0055] 前記修飾オリゴヌクレオチドの全長の核酸塩基配列は配列表の配列番号1の等長部分に少なくとも85%の相補性を有するものであるが、その相補性は好ましくは90%、より好ましくは95%、さらに好ましくは100%であるものである。ここで、等長部分とは、本発明の修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列と、ATXN3 pre-mRNA又はmRNAの核酸塩基配列とで例えばBLAST、Genetyxソフトウェア(GENETYX CORPORATION)等のソフトウェアを用いてアラインした際に、

相同性を有する部分として検出される部分を意味する。つまり、本発明のオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、ATXN3 pre-mRNA又はmRNAの核酸塩基配列の等長部分に対して完全相補的であることが望ましいが、1つ又は複数のミスマッチ核酸塩基を有していてもよく、85%以上、90%以上、好ましくは95%以上の相補性を有するものが用いられる。

[0056] 上記ミスマッチ核酸塩基は、連続していてもよく、ATXN3相補的核酸塩基配列が挟まれていてもよい。ATXN3 pre-mRNA又はmRNAとの本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドの相補性パーセントは、例えば、当技術分野で既知のBLASTプログラム(basic local alignment search tools)及びPowerBLASTプログラム(Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)、Genetyxソフトウェア(GENETYX CORPORATION)を使用して、慣例的に決定することができる。相同性パーセント、配列同一性又は相補性は、例えば、ギャッププログラム(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)によって、Smith and Waterman(Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489)のアルゴリズムを使用するデフォルト設定、Genetyxソフトウェア(GENETYX CORPORATION)を使用して決定することができる。例えば、修飾オリゴヌクレオチドの20個の核酸塩基のうちの18個が、ATXN3 pre-mRNAの等長部分に相補的でありハイブリダイズする時、修飾オリゴヌクレオチドは、90パーセントの相補性を有する。

[0057] 本発明化合物の活性の検証方法としては、本発明化合物がATXN3発現を阻害することを検証できる方法であればいかなるものでもよいが、具体的

には、例えば、後述する *in vitro* ATXN3 発現測定方法が用いられる。

[0058] かくして選択された本発明の修飾オリゴヌクレオチドとしては、配列表の配列番号1の核酸塩基配列の5'末端から256～273位、404～421位、405～422位、407～424位、408～425位、409～426位、410～427位、541～558位、647～664位、648～665位、697～714位、698～715位、699～716位、767～784位、1512～1527位、1521～1536位、1568～1583位、2043～2060位、2045～2062位、2046～2063位、2047～2064位、2048～2065位、2051～2066位、2092～2109位、2159～2176位、2162～2177位、2502～2519位、2513～2530位、2646～2663位、2650～2667位、3931～3946位、4011～4028位、4012～4029位、4038～4053位、4041～4058位、4046～4063位、4259～4274位、4267～4284位、4268～4285位、4269～4286位、4277～4292位、5179～5196位、5668～5683位、5762～5777位、5843～5860位、5844～5861位、5845～5862位、5853～5870位、7203～7220位、7208～7225位、7535～7552位、7536～7553位、7602～7617位、7741～7758位、7788～7805位、7792～7809位、7793～7810位、7817～7832位、9925～9940位、10273～10288位、10409～10424位、10556～10571位、10584～10599位、10997～11014位、11002～11017位、11617～11632位、11642～11659位、11643～11660位、11644～11661位、11645～11662位、11646～11663位、11648～11665位、11649～11666位、11650～11665位、11650～11667位、11

651~11668位、11654~11669位、11655~11672位、11734~11751位、11735~11752位、11738~11753位、11741~11758位、11744~11759位、11799~11816位、11800~11817位、11810~11825位、12076~12091位、12710~12727位、13136~13153位、13141~13156位、14074~14089位、14213~14228位、14325~14340位、15114~15129位、15115~15132位、15116~15133位、15124~15139位、15703~15720位、15704~15721位、15705~15722位、15706~15723位、16211~16226位、16740~16755位、18015~18030位、18033~18048位、18108~18123位、18749~18766位、19061~19078位、19163~19180位、19166~19181位、19355~19372位、19736~19753位、19737~19754位、19738~19755位、19739~19756位、20832~20847位、20833~20850位、20835~20852位、20836~20853位、20837~20854位、20838~20855位、20839~20854位、20848~20863位、21059~21076位、21060~21077位、21482~21499位、21483~21500位、21487~21502位、22109~22126位、22116~22131位、22192~22209位、22193~22210位、22194~22209位、22194~22211位、22195~22212位、22196~22213位、22197~22214位、22197~22214位、22198~22215位、22198~22215位、22199~22214位、22199~22216位、22200~22217位、22201~22218位、22202~22219位、22203~22220位、22203~22218位、22210~22225位、22913

~22930位、22998~23013位、23046~23063位、
23047~23064位、23048~23065位、23049~23
066位、23050~23067位、23055~23072位、230
56~23073位、23057~23074位、24651~24668
位、24652~24669位、24653~24670位、26470~
26485位、27062~27077位、27271~27286位、2
7388~27405位、27389~27406位、27391~274
08位、27392~27409位、27393~27410位、2739
4~27411位、27395~27412位、29393~29408位
、30535~30550位、30556~30571位、30559~3
0576位、30560~30577位、30561~30578位、30
564~30581位、30565~30582位、30930~3094
5位、31570~31587位、31574~31591位、31575
~31592位、31576~31591位、31576~31593位、
31577~31594位、31578~31595位、31580~31
595位、31841~31858位、32006~32021位、320
06~32023位、32007~32024位、32008~32025
位、32009~32026位、32010~32027位、32011~
32028位、32012~32029位、32127~32144位、3
3237~33252位、33630~33647位、34900~349
15位、35710~35725位、35711~35728位、3571
2~35729位、35841~35856位、36411~36428位
、36412~36429位、36413~36428位、36413~3
6430位、36417~36432位、36426~36441位、36
607~36624位、36609~36624位、37690~3770
5位、38556~38571位、38559~38576位、38587
~38604位、38588~38605位、38589~38606位、
38590~38607位、38593~38610位、38594~38

611位、38596～38613位、38597～38614位、38598～38615位、38599～38616位、38600～38617位、38601～38618位、38604～38621位、38606～38623位、38607～38624位、40452～40467位、40453～40470位、40454～40471位、40455～40472位、40456～40473位、40470～40485位、40475～40492位、40539～40556位、40540～40557位、41281～41298位、41285～41300位、41294～41309位、41392～41409位、41393～41410位、42110～42125位、42805～42820位、43091～43106位、43182～43197位、43209～43224位、43218～43233位、43933～43948位、44050～44065位又は45892～45909位のいずれかから選択される核酸塩基配列、好ましくは、2159～2176位、5668～5683位、5845～5862位、11650～11665位、12076～12091位、14213～14228位、15115～15132位、16740～16755位、18033～18048位、22199～22214位、22203～22218位、27062～27077位、31575～31592位、31576～31591位、31576～31593位、32006～32021位、35841～35856位、36607～36624位、36609～36624位、37690～37705位、40453～40470位、40454～40471位、40455～40472位、40456～40473位、40470～40485位または41294～41309位のいずれかから選択される核酸塩基配列、より好ましくは、12076～12091位、22199～22214位、22203～22218位、27062～27077位、31576～31591位、32006～32021位、35841～35856位、36609～36624位、40453～40470位または41294～41309位のいずれかから選択される核酸塩

基配列に相補的な配列からなるもの又は該核酸塩基配列に含まれる連続した16又は17塩基の核酸塩基配列に相補的な配列からなるものが挙げられる。ここで、修飾オリゴヌクレオチドの全長の核酸塩基配列が配列表の配列番号1の核酸塩基配列の等長部分に100%相補性を有するものであれば、その5'末端側及び／又は3'末端側に1又は2残基の付加配列を有してもよい。

[0059] このようにして選択された修飾オリゴヌクレオチドのうち、SH-SY5Y細胞へ終濃度3 μ Mとなるようgymnosis法にて添加し、ATXN3 mRNAレベルを修飾オリゴヌクレオチド非接触時と比較して、70%以下に阻害する修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列としては、例えば、配列表の配列番号1の核酸塩基配列の5'末端から698~715位、699~716位、2043~2060位、2046~2063位、2047~2064位、2092~2109位、2159~2176位、2513~2530位、2646~2663位、2650~2667位、4041~4058位、5843~5860位、5844~5861位、5845~5862位、7792~7809位、11642~11659位、11643~11660位、11644~11661位、11645~11662位、11649~11666位、11650~11667位、11655~11672位、11734~11751位、11735~11752位、12710~12727位、13136~13153位、15115~15132位、15116~15133位、15704~15721位、15706~15723位、19163~19180位、19737~19754位、20835~20852位、20836~20853位、20837~20854位、21482~21499位、21483~21500位、22192~22209位、22194~22211位、22199~22216位、22200~22217位、22201~22218位、22202~22219位、23056~23073位、27388~27405位、27389~27406位、27392~27409位、27393~27410位

、27394～27411位、30559～30576位、30560～30577位、30564～30581位、31570～31587位、31574～31591位、31575～31592位、31576～31593位、31577～31594位、31578～31595位、31841～31858位、32006～32023位、32007～32024位、32008～32025位、32009～32026位、32011～32028位、32127～32144位、35711～35728位、35712～35729位、36411～36428位、36412～36429位、36607～36624位、38559～38576位、38587～38604位、38588～38605位、38589～38606位、38590～38607位、38593～38610位、38594～38611位、38604～38621位、38607～38624位、40453～40470位、40454～40471位、40455～40472位、40456～40473位、40475～40492位、41281～41298位、41392～41409位、41393～41410位又は45892～45909位のいずれかから選択される核酸塩基配列に相補的な配列からなるもの又は該核酸塩基配列に含まれる連続した16又は17塩基の核酸塩基配列に相補的な配列からなるものが挙げられる。

[0060] 本発明の修飾オリゴヌクレオチドの具体的な核酸塩基配列としては、例えば、

TCGGGTAAGTAGATTTTC (配列番号1の2159～2176の相補配列) (配列表の配列番号239)、

GAAGTATCTGTAGGCCTA (配列番号1の2513～2530の相補配列) (配列表の配列番号240)、

GGACTGTATAGGAGATTA (配列番号1の2646～2663の相補配列) (配列表の配列番号241)、

GGTTATAGGATGCAGGTA (配列番号1の5844～5861の相補配列) (配列表の配列番号242)、

AGGTTATAGGATGCAGGT (配列番号1の5845～5862の相補配列) (配列表の配列番号243)、

GAAGCTAAGTAGGTGACT (配列番号1の15115～15132の相補配列) (配列表の配列番号244)、

TGAAGCTAAGTAGGTGAC (配列番号1の15116～15133の相補配列) (配列表の配列番号245)、

CCTAGTCACTTTGATAGA (配列番号1の19163～19180の相補配列) (配列表の配列番号246)、

GGAACATCTTGAGTAGGT (配列番号1の19737～19754の相補配列) (配列表の配列番号247)、

GGTGTTCAAGGTAGATGT (配列番号1の20835～20852の相補配列) (配列表の配列番号248)、

GGATACTCTGCCCTGTTC (配列番号1の21482～21499の相補配列) (配列表の配列番号249)、

GGTGTCAAACGTGTGGTT (配列番号1の22200～22217の相補配列) (配列表の配列番号250)、

CCGTGTGCTAGTATTTGT (配列番号1の27389～27406の相補配列) (配列表の配列番号251)、

TAGTAGAGTTTTGCTTGG (配列番号1の31570～31587の相補配列) (配列表の配列番号252)、

GATGTAGTAGAGTTTTGC (配列番号1の31574～31591の相補配列) (配列表の配列番号253)、

TGATGTAGTAGAGTTTTG (配列番号1の31575～31592の相補配列) (配列表の配列番号254)、

CTGATGTAGTAGAGTTTT (配列番号1の31576～31593の相補配列) (配列表の配列番号255)、

GCAAGTTGGTTTGTGGTA (配列番号1の32008～32025の相補配列) (配列表の配列番号256)、

TCTAGGCAATTGTGGTGG（配列番号1の32127～32144の相補配列）（配列表の配列番号257）、

GTAACCTCTGCACTTCCCA（配列番号1の36411～36428の相補配列）（配列表の配列番号258）、

GTCATCCCTATGTCTTAT（配列番号1の36607～36624の相補配列）（配列表の配列番号259）、

GTCATATGGTCAGGGTAT（配列番号1の40453～40470の相補配列）（配列表の配列番号260）、

TGTCATATGGTCAGGGTA（配列番号1の40454～40471の相補配列）（配列表の配列番号261）、

ATGTCATATGGTCAGGGT（配列番号1の40455～40472の相補配列）（配列表の配列番号262）、又は

TATGTCATATGGTCAGGG（配列番号1の40456～40473の相補配列）（配列表の配列番号263）

に記載される核酸塩基配列又は該核酸塩基配列に含まれる連続した17塩基の核酸塩基配列が挙げられる。

[0061] 前記本発明の修飾オリゴヌクレオチドの具体的な核酸塩基配列として、好ましくは、

TCGGGTAAGTAGATTTTC（配列番号1の2159～2176の相補配列）（配列表の配列番号239）、

AGGTTATAGGATGCAGGT（配列番号1の5845～5862の相補配列）（配列表の配列番号243）、

GAAGCTAAGTAGGTGACT（配列番号1の15115～15132の相補配列）（配列表の配列番号244）、

GTCATCCCTATGTCTTAT（配列番号1の36607～36624の相補配列）（配列表の配列番号259）、

GTCATATGGTCAGGGTAT（配列番号1の40453～40470の相補配列）（配列表の配列番号260）、

TGTCATATGGTCAGGGTA (配列番号1の40454~40471の相補配列) (配列表の配列番号261)、

ATGTCATATGGTCAGGGT (配列番号1の40455~40472の相補配列) (配列表の配列番号262)、又は

TATGTCATATGGTCAGGG (配列番号1の40456~40473の相補配列) (配列表の配列番号263)

に記載される核酸塩基配列又は該核酸塩基配列に含まれる連続した17塩基の核酸塩基配列が挙げられ、より好ましくは、

GTCATATGGTCAGGGTAT (配列番号1の40453~40470の相補配列) (配列表の配列番号260)

に記載される核酸塩基配列又は該核酸塩基配列に含まれる連続した17塩基の核酸塩基配列が挙げられる。

[0062] これらの配列のうち、1つ以上のシトシンは後述する修飾核酸塩基の5-メチルシトシンでもよく、具体的には、例えば、配列番号23、配列番号38、配列番号63、配列番号131、配列番号148、配列番号149、配列番号150または配列番号151に示す配列が挙げられ、好ましくは配列番号148に示す配列が挙げられる。

[0063] また、本発明の修飾オリゴヌクレオチドの16塩基の核酸塩基配列としては、例えば、配列番号264、配列番号179、配列番号265、配列番号266、配列番号192、配列番号267、配列番号268、配列番号204、配列番号269、配列番号214、配列番号220、配列番号270、配列番号271、配列番号228または配列番号230に示す配列が挙げられ、好ましくは配列番号265、配列番号268、配列番号204、配列番号269、配列番号214、配列番号220、配列番号270、配列番号271または配列番号230に示す配列が挙げられる。

[0064] これらの配列のうち、1つ以上のシトシンは後述する修飾核酸塩基の5-メチルシトシンでもよく、具体的には、例えば、配列番号168、配列番号184、配列番号187、配列番号194、配列番号203、配列番号208

、配列番号224、または配列番号225に示す配列が挙げられ、好ましくは配列番号184、配列番号203、配列番号208、配列番号224または配列番号225に示す配列が挙げられる。

[0065] 本発明修飾オリゴヌクレオチドは、2本鎖修飾オリゴヌクレオチドであってもよいが、1本鎖修飾オリゴヌクレオチドが好ましく用いられる。

[0066] (修飾糖)

本発明修飾オリゴヌクレオチドは、それを構成する少なくとも1つのヌクレオシドが修飾糖を含むものが好ましく用いられる。本発明において修飾糖とは、糖部分が修飾されたものをいい、当該修飾糖を1つ以上含む修飾オリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ安定性の増強、結合親和性の増大等の有利な特徴を有する。修飾糖のうち少なくとも一つは、二環式糖、2'-MOEで修飾された糖、及び2'-OMeで修飾された糖からなる群から選択されることが好ましい。二環式糖としては、例えば、以下に示すように、LNA、GuNA、ALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz]、又はALNA [Trz]の糖部分があげられ、ALNA [Ms]の糖部分が好ましく用いられる。

[0067] 置換糖部分の例としては、これらに限定されないが、5'-ビニル、5'-メチル(R又はS)、4'-S、2'-F、2'-OCH₃(2'-OMe)、2'-OCH₂CH₃、2'-OCH₂CH₂F及び2'-O(CH₂)₂OCH₃(2'-MOE)置換基を含むヌクレオシドが挙げられる。2'位の置換基は、アリル、アミノ、アジド、チオ、O-アリル、O-C₁~C₁₀アルキル、OCF₃、OCH₂F、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)及びO-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n) (式中、各R₁、R_m及びR_nは独立に、H又は置換もしくは無置換のC₁~C₁₀アルキルである)から選択することができる。

[0068] 二環式糖を有するヌクレオシドの例としては、これらに限定されないが、4'と2'のリボシル環原子の間の架橋を含むヌクレオシドが挙げられる。

ある種の実施態様では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、架橋が以下の式の1つを含む、1つ又は複数の二環式糖を有するヌクレオシドを含む： $4' - (CH_2) - O - 2'$ (LNA)； $4' - (CH_2) - S - 2'$ ； $4' - (CH_2)_2 - O - 2'$ (ENA)； $4' - CH(CH_3) - O - 2'$ 及び $4' - CH(CH_2OCH_3) - O - 2'$ (及びそれらの類似物。米国特許7, 399, 845号を参照されたい)； $4' - C(CH_3)(CH_3) - O - 2'$ (及びそれらの類似物。WO2009/006478号を参照されたい)； $4' - CH_2 - N(OCH_3) - 2'$ (及びそれらの類似物。WO2008/150729号を参照されたい)； $4' - CH_2 - O - N(CH_3) - 2'$ (及びそれらの類似物。US2004-0171570号を参照されたい)； $4' - CH_2 - N(R) - O - 2'$ (式中、Rは、H、C1~C12アルキル又は保護基である) (米国特許7, 427, 672号を参照されたい)； $4' - CH_2 - C(H)(CH_3) - 2'$ (及びそれらの類似物。Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照されたい)；並びに $4' - CH_2 - C(=CH_2) - 2'$ (及びそれらの類似物。WO2008/154401号を参照されたい)。

[0069] さらに二環式糖を有するヌクレオシドが、発表文献に報告されている (例えば：Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129 (26) 8362-8379；Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372；Elayadi et al., Curr. Opinion Inven. Drugs, 2001, 2, 558-561；Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7；Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243；Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638；Singh et al., Chem. Commun., 1998

, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., ; 米国特許US7, 399, 845号; 6, 770, 748号; 6, 525, 191号; 6, 268, 490号; 米国US2008-0039618号; US2007-0287831号; US2004-0171570号; US2009-0012281号; WO2010/036698; WO2009/067647号; WO2009/067647号; WO2007/134181号; WO2005/021570号; WO2004/106356号; WO94/14226号; WO2009/006478号; WO2008/154401号; 及びWO2008/150729号を参照されたい)。前述の二環式糖を有するヌクレオシドのそれぞれは、例えば α -L-リボフラノース及び β -D-リボフラノースを含む1つ又は複数の光学活性な糖配置を有して、調製することができる。

[0070] 二環式糖を有するヌクレオシドのGuNAはグアニジン架橋を有する人工ヌクレオシドとして報告されている (WO2014/046212号、WO2017/047816号を参照されたい)。二環式ヌクレオシドのALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Trz] 及びALNA [Oxz] は架橋型人工核酸アミノLNA (ALNA) として報告されている (国際出願 PCT/JP2019/044182号 (WO2020/100826) を参照されたい)。

[0071] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは、ペントフラノシル糖部分の4' と2' の炭素原子の間に架橋を含み、これらには限定されないが、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-C(R_a)=C(R_b)-$ 、 $-C(R_a)=N-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-Si(R_a)_2-$ 及び $-S(=O)_x-$ から独立に選択される1つ又は1つから4つの連結基を含む架橋が含まれ、式中、Xは0、1又は2であり; nは1、2、3又は4であり; 各 R_a 及び R_b は、独立に、H

、保護基、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、芳香環基、置換芳香環基、複素環基、置換複素環基、 $C_5 \sim C_7$ 脂環基、置換 $C_5 \sim C_7$ 脂環基、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、 CN 、スルホニル ($S(=O)_2-J_1$) 又はスルホキシル ($S(=O)-J_1$) であり、各 J_1 及び J_2 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、芳香環基、置換芳香環基、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、複素環基、置換複素環基、 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル又は保護基である。

[0072] ある種の実施態様では、二環式糖部分の架橋は、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$ 、 $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ 又は $C(R_aR_b)-O-N(R)-$ である。ある種の実施態様では、架橋は、 $4'-CH_2-2'$ 、 $4'-(CH_2)_2-2'$ 、 $4'-(CH_2)_3-2'$ 、 $4'-CH_2-O-2'$ (この場合の二環式糖を有するヌクレオシドをLNAともいう)、 $4'-(CH_2)_2-O-2'$ 、 $4'-CH_2-O-N(R)-2'$ 及び $4'-CH_2-N(R)-O-2'$ であり、式中、各Rは独立に、 H 、保護基又は $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。

[0073] ある種の実施態様では、二環式糖部分の架橋は、 $4'-CH_2-O-2'$ (LNA)又は $CH_2-N(R)-$ であり、式中、各Rは独立に $-SO_2-CH_3$ (ALNA [Ms])、 $-CO-NH-CH_3$ (ALNA [mU])、 $1,5$ -ジメチル- $1,2,4$ -トリアゾール- 3 -イル (ALNA [Trz])、 $-CO-NH-CH(CH_3)_2$ (ALNA [ipU])、 5 -メチル- $1,2,4$ -オキサジアゾール- 3 -イル (ALNA [Oxz]) である (国際出願PCT/JP2019/044182号 (W02020/100826))。

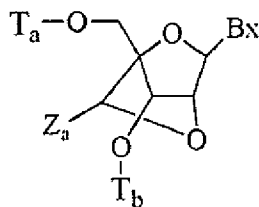
[0074] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは、異性体立体配置によってさらに定義される。例えば、 $4'-(CH_2)-O-2'$ 架橋を含

むヌクレオシドは、 α -L-立体配置で存在してもよいし、 β -D-立体配置で存在してもよい。

[0075] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは、4'-2' 架橋を有するものを含み、そうした架橋としては、これらに限定されないが、 α -L-4'-(CH₂)-O-2'、 β -D-4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R)-2'、4'-CH₂-N(R)-O-2'、4'-CH(CH₃)-O-2'、4'-CH₂-S-2'、4'-CH₂-CH(CH₃)-2' 及び4'-(CH₂)₃-2' (式中、Rは、H、保護基、C₁~C₁₂アルキル、又はC₁~C₁₂アルキルで置換されてもよいウレアもしくはグアニジンである)が挙げられる。

[0076] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは以下の式を有する：

[化1]



式中、

B_xは複素環塩基部分であり；

T_a及びT_bはそれぞれ独立に、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等であり；

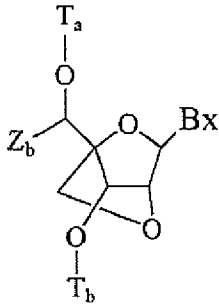
Z_aは、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、置換C₁~C₆アルキル、置換C₂~C₆アルケニル、置換C₂~C₆アルキニル、アシル、置換アシル、置換アミド、チオール又は置換チオールである。

[0077] ある種の実施態様では、置換基のそれぞれは独立に、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、OJ_c、NJ_cJ_d、SJ_c、N₃、OC(=X)J_c及びNJ_e、C(=X)NJ_cJ_d (式中、各J_c、J_d及びJ_eは独立に、H、C₁~C₆ア

ルキル又は置換 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 X は O 又は N である)から独立に選択される置換基で一置換又は多置換される。

[0078] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは以下の式を有する：

[化2]



式中、

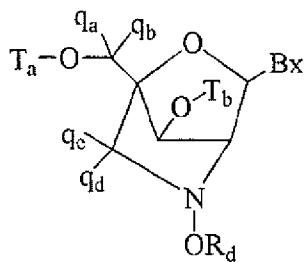
Bx は複素環塩基部分であり；

T_a 及び T_b はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等であり；

Z_b は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、置換 $C_1\sim C_6$ アルキル、置換 $C_2\sim C_6$ アルケニル、置換 $C_2\sim C_6$ アルキニル又は置換アシル($C(=O)-$)である。

[0079] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは以下の式を有する：

[化3]



式中、

Bx は複素環塩基部分であり；

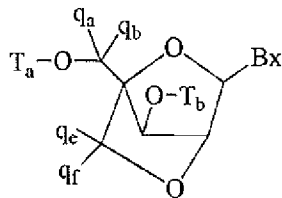
T_a 及び T_b はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等であり；

R_d は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル又は置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり；

各 q_a 、 q_b 、 q_c 及び q_d は独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル又は置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アシル、置換アシル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル又は置換 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。

[0080] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは以下の式を有する：

[化4]



式中、

B_x は複素環塩基部分であり；

T_a 及び T_b はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等であり；

q_a 、 q_b 、 q_c 及び q_d はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、 OJ_j 、 SJ_j 、 SOJ_j 、 SO_2J_j 、 NJ_jJ_k 、 N_3 、 CN 、 $C(=O)OJ_j$ 、 $C(=O)NJ_jJ_k$ 、 $C(=O)J_j$ 、 $O-C(=O)NJ_jJ_k$ 、 $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$ 、 $N(H)C$

(=O) -N J_j J_kもしくはN (H) C (=S) N J_j J_kであり；

又は、q_e及びq_fは共に=C (q_g) (q_h) であり；

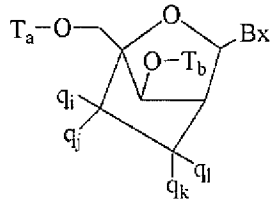
q_g及びq_hはそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C₁~C₁₂アルキルもしくは置換C₁~C₁₂アルキルである。

[0081] 4' -CH₂-O-2' 架橋を有する、アデニン、シトシン、グアニン、5-メチルシトシン、チミン及びウラシル二環式ヌクレオシド (LNAともいう) の合成及び調製は、それらのオリゴマー化及び核酸認識特性と共に記載されている (Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630)。二環式糖を有するヌクレオシドの合成は、WO98/39352及びWO99/14226にも記載されている。

[0082] 4' -CH₂-O-2' (この場合の二環式ヌクレオシドをLNAともいう) 及び4' -CH₂-S-2' などの4' -2' 架橋基を有する様々な二環式ヌクレオシドの類似物も、調製されている (Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222)。核酸ポリメラーゼの基質として使用するための、二環式ヌクレオシドを含むオリゴデオキシリボヌクレオチド二本鎖の調製も記載されている (Wengel et al., WO99/14226)。さらに、2' -アミノ-LNA (この場合の二環式ヌクレオシドをALNAともいう)、すなわち立体構造的に制限された高親和性オリゴヌクレオチド類似物の合成が、当技術分野で記載されている (Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039)。さらに、2' -アミノ-及び2' -メチルアミノ-LNAが調製されており、相補的なRNA鎖及びDNA鎖との二本鎖の熱安定性が以前に報告されている。

[0083] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドは以下の式を有する：

[化5]



式中、

B x は複素環塩基部分であり；

T_a 及び T_b はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等であり；

各 q_i、q_j、q_k 及び q_l は独立に、H、ハロゲン、C₁～C₁₂アルキル、置換C₁～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニル、置換C₂～C₁₂アルケニル、C₂～C₁₂アルキニル、置換C₂～C₁₂アルキニル、C₁～C₁₂アルコキシル、置換C₁～C₁₂アルコキシル、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO₂J_j、NJ_jJ_k、N₃、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k 又は N(H)C(=S)NJ_jJ_k であり；

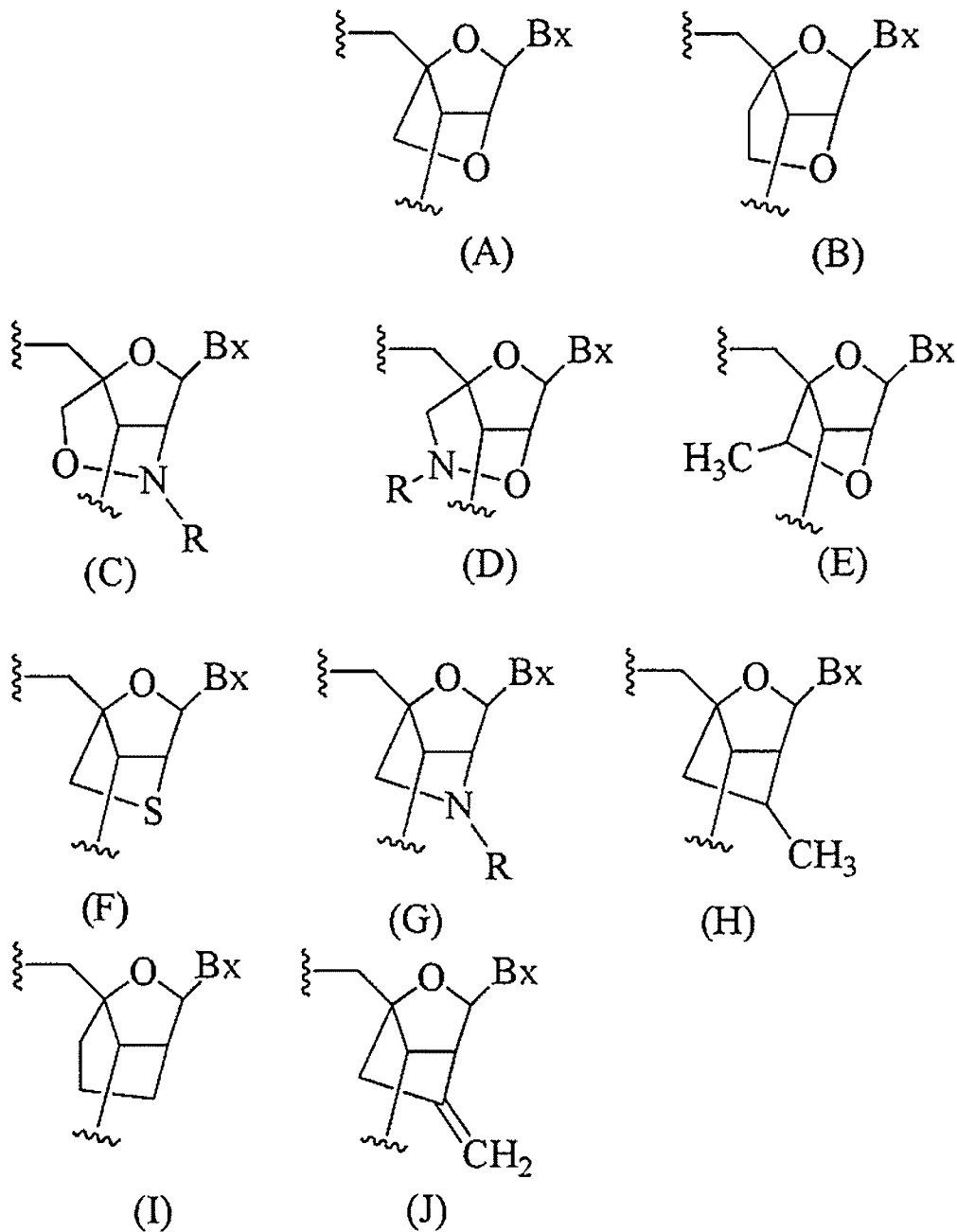
q_i 及び q_j 又は q_l 及び q_k は共に =C(q_g)(q_h) であり、式中、q_g 及び q_h はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C₁～C₁₂アルキル又は置換C₁～C₁₂アルキルである。

[0084] 4' - (CH₂)₃ - 2' 架橋及びアルケニル類似物架橋 4' - CH=CH - CH₂ - 2' を有する1つの炭素環式二環式ヌクレオシドが記載されている (Frier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25 (22), 4429-4443 及び Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740)。炭素環式二環式ヌクレオシドの合成及び調製も、そのオリゴマー化及び生化学的な研究と共に記載されている (Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129 (26), 8362-837

9)。

[0085] ある種の実施態様では、二環式糖を有するヌクレオシドとしては、これらに限定されないが、以下に示すような化合物が挙げられる。

[0086] [化6]

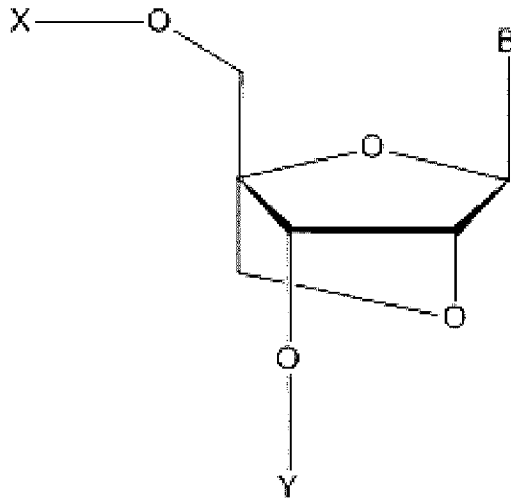


式中、Bxは塩基部分であり、Rは独立に、保護基、C₁~C₆アルキル又

はC₁~C₆アルコキシである。

[0087] ある種の実施態様（LNA）では、二環式糖を有するヌクレオシドは以下の一般式：

[化7]

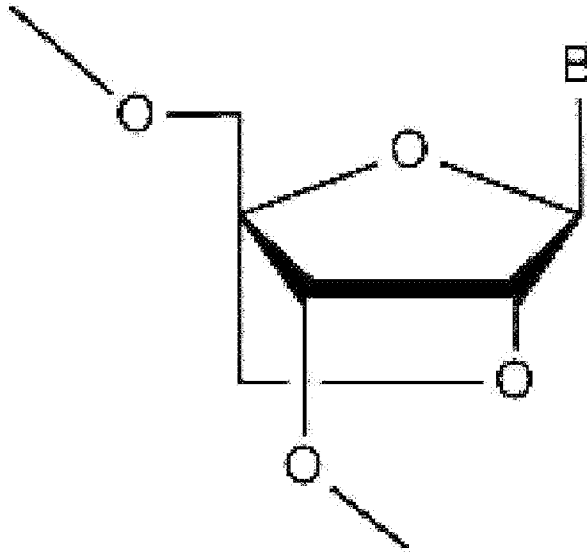


[式中、

Bは、核酸塩基であり；

X及びYは、それぞれ独立に、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等]で表されるヌクレオシドを挙げることができる（WO98/39352を参照）。典型的な具体例は、下記式：

[化8]

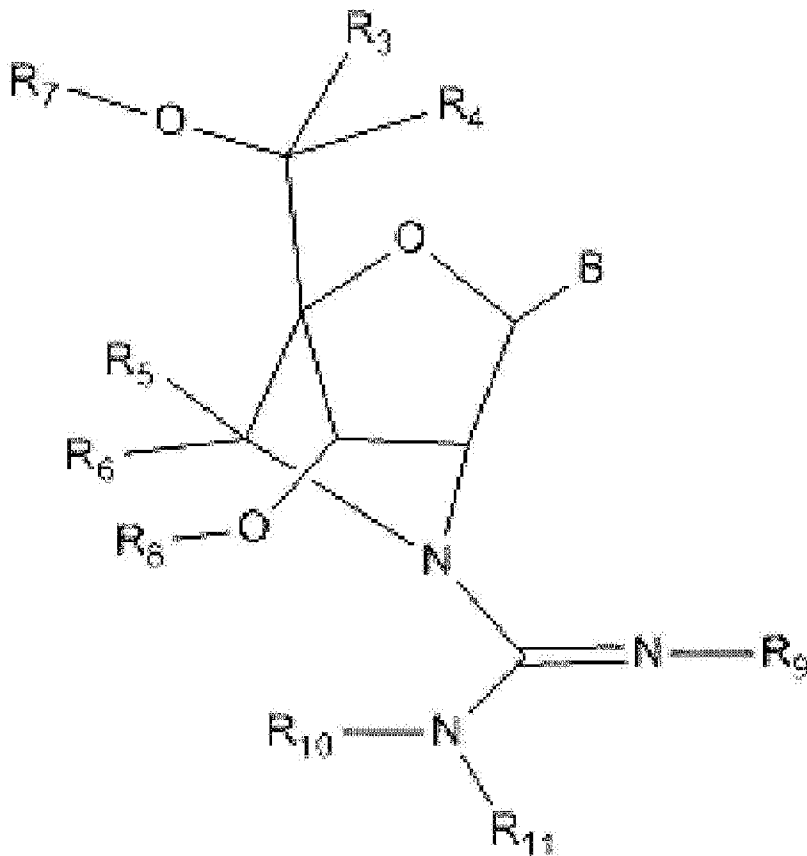


で示されるヌクレオチドを挙げるができる。

[0088] ある種の実施態様 (GuNA) では、二環式を含むヌクレオシドは下記一

般式：

[化9]

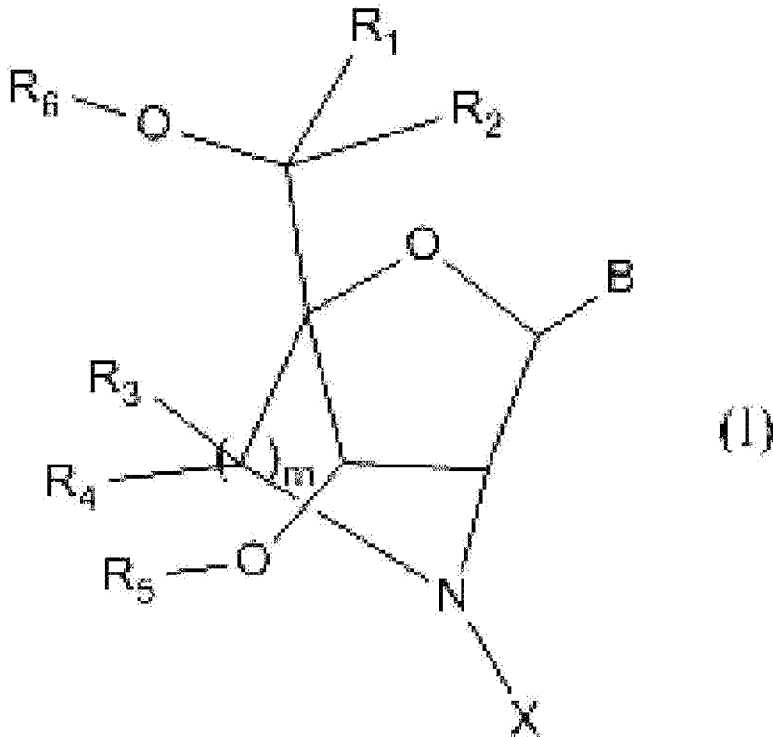


[式中、Bは核酸塩基であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 は各々独立して水素原子、又は1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R_7 、 R_8 はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等であり、そして R_9 、 R_{10} 、 R_{11} は各々独立して水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、又はアミノ基の保護基である。]

で表されるヌクレオシドである（例えば、国際公開第2014/046212号、国際公開第2017/047816号を参照）。

[0089] ある種の実施態様（ALNA [mU]）では、二環式糖を含むヌクレオシドは下記一般式（1）：

[化10]



[式中、

Bは、核酸塩基であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は各々独立して、水素原子、又は1つ以上の置換基

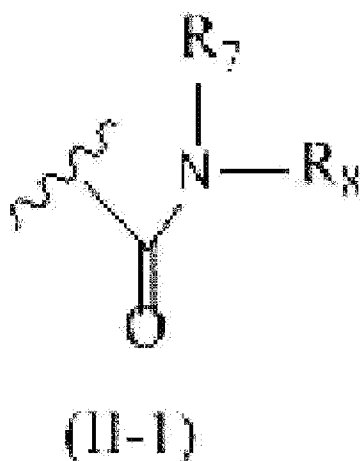
で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R₅及びR₆は各々独立して、水素原子、水酸基の保護基、置換されてもよいリン酸基、リン部分又は支持体への共有結合等であり；

mは、1又は2であり；

Xは、下記式（II-1）：

[化11]



で示される基であり；

式（II-1）中に記載の記号：

[化12]



は、2'-アミノ基との結合点を示し；

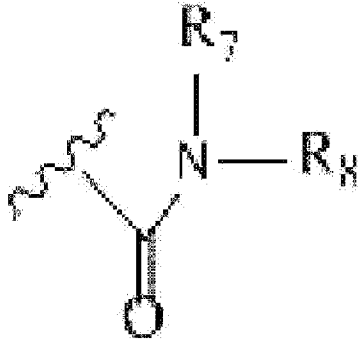
R₇及びR₈の一方が水素原子であり、他方が1つ以上の置換基で置換されてもよいメチル基である。]

で表されるヌクレオシドである（例えば、国際出願 PCT/JP2019/044182号（W02020/100826）を参照）。典型的な具体例は、R₇及びR₈の一方が水素原子であり、他方が無置換のメチル基である、ヌクレオシドである。

[0090] ある種の実施態様（ALNA [ipU]）では、二環式糖を含むヌクレオシドは上記のALNA [mU]において定義する一般式（1）を有するヌクレオシドであって、該式中、

Xが、下記式（11-1）：

[化13]



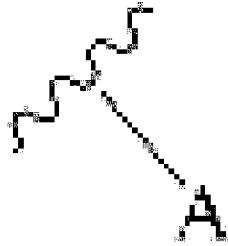
(11-1)

で示される基であり；

R₇及びR₈の一方が水素原子であり、他方が1つ以上の置換基で置換されてもよいイソプロピル基である（例えば、国際出願 PCT/JP2019/044182号（W02020/100826）を参照）。典型的な具体例は、R₇及びR₈の一方が水素原子であり、他方が無置換のイソプロピル基である、ヌクレオシドである。

[0091] ある種の実施態様（ALNA [Trz]）では、二環式を含むヌクレオシドは上記一般式（1）を有するヌクレオシドであって、該式中、Xが、下記式（11-2）：

[化14]



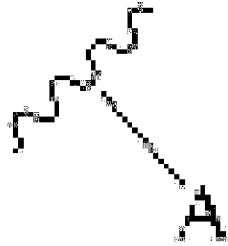
(11-2)

で示される基であり；

Aが、1つ以上の置換基で置換されていてもよいトリアゾリル基である（例えば、国際出願 PCT/JP2019/044182号（W02020/100826）を参照）。ALNA [Trz] の典型的な具体例は、Aが、1又は複数のメチル基を有してもよいトリアゾリル基であり、より具体的には、1, 5-ジメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である、ヌクレオシドである。

[0092] ある種の実施態様（ALNA [Oxz]）では、上記のALNA [mU] において定義する一般式（1）を有するヌクレオシドであって、該式中、Xが、下記式（11-2）：

[化15]



(11-2)

で示される基であり；

Aが、1つ以上の置換基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基である（例えば、国際出願 PCT/J P 2 0 1 9 / 0 4 4 1 8 2号（W02020/100826）を参照）。典型的な具体例は、Aが1又は複数のメチル基を有してもよいオキサジアゾリル基であり、より具体的には、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基である、ヌクレオシド又はヌクレオチドである。

[0093] ある種の実施態様（ALNA [Ms]）では、二環式を含むヌクレオシドは上記一般式（1）を有するヌクレオシドであって、該式中、Xが、下記一般式（11-3）：

[化16]



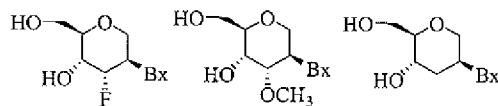
(11-3)

で示される基であり；

Mは、1つ以上の置換基で置換されていてもよいメチル基で置換された、スルホニル基である（例えば、国際出願 PCT/J P 2 0 1 9 / 0 4 4 1 8 2 号 (W02020/100826) を参照）。ALNA [Ms] の典型的な具体例は、Mが無置換のメチル基で置換されたスルホニル基である、ヌクレオシドである。

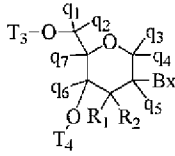
[0094] ある種の実施態様では、ヌクレオシドは、糖代用物とのリボシル環の置き換えによって修飾される。そうした修飾としては、これらに限定されないが、代用環系（DNA類似物と言われることもある）、例えば、モルホリノ環、シクロヘキセニル環、シクロヘキシル環又はテトラヒドロピラニル環、例えば以下の式のうちの1つを有するものとのリボシル環の置き換えが挙げられる：

[化17]



[0095] ある種の実施態様では、以下の式を有する糖代用物が選択される：

[化18]



式中、

B xは複素環塩基部分であり；

T₃及びT₄はそれぞれ独立に、テトラヒドロピランヌクレオシド類似物をオリゴマー化合物に連結するヌクレオシド間連結基、又はT₃及びT₄の一方は、テトラヒドロピランヌクレオシド類似物をオリゴマー化合物もしくはオリゴヌクレオチドに連結するヌクレオシド間連結基であり、T₃及びT₄の他方は、H、ヒドロキシル保護基、連結共役基又は5'もしくは3' -末端基であり；

q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇はそれぞれ独立に、H、C₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、置換C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル又は置換C₂~C₆アルキニルであり；

R₁及びR₂の一方は水素であり、他方はハロゲン、置換又は無置換のアルコキシ、N J₁ J₂、S J₁、N₃、OC (=X) J₁、OC (=X) N J₁ J₂、N J₃ C (=X) N J₁ J₂及びCN (式中、XはO、S又はN J₁であり、各J₁、J₂及びJ₃は独立に、H又はC₁~C₆アルキルである) から選択される。

[0096] ある種の実施態様では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇はそれぞれHである。ある種の実施態様では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇の少なくとも1つはH以外である。ある種の実施態様では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及びq₇の少なくとも1つはメチルである。ある種の実施態様では、R₁及びR₂の一方がFであるTHPヌクレオシドが提供される。ある種の実施態様では、R₁がフルオロであり、且つR₂がHであり；R₁がメトキシであり、且つR₂がHであり、及びR₁がメトキシエトキシであり、且つ

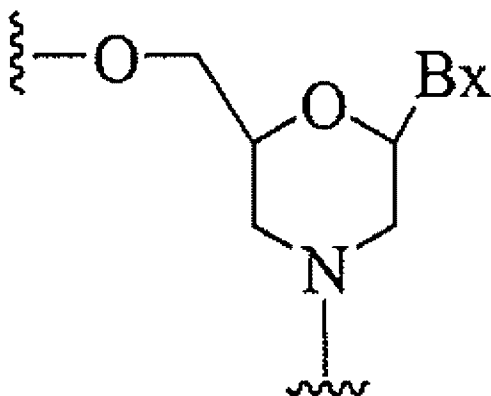
R₂がHである。

[0097] そうした糖代用物としては、これらに限定されないが、当技術分野で、ヘキシトール核酸（HNA）、アルトリトール核酸（ANA）及びマンニトール核酸（MNA）と言われるものが挙げられる（Leumann, C. J., Bioorg. & Med. Chem., 2002, 10, 841-854を参照されたい）。

[0098] ある種の実施態様では、糖代用物は、5つを超える原子及び1つを超えるヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルホリノ糖部分を含むヌクレオシド及びオリゴマー化合物でのその使用が報告されている（例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510；並びに米国特許5,698,685；5,166,315；5,185,444；及び5,034,506を参照されたい）。

[0099] 本明細書で使用する場合、用語「モルホリノ」は以下の構造を有する糖代用物を意味する：

[化19]



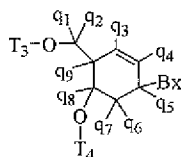
[0100] ある種の実施態様では、例えば、上記のモルホリノ構造から様々な置換基を付加する又は変えることによって、モルホリノを修飾することができる。そうした糖代用物は、本明細書で「修飾モルホリノ」と言われる。

[0101] ある種の実施態様では、オリゴヌクレオチドは、天然に存在するヌクレオシドのペントフラノシル残基の代わりに6員シクロヘキセニルを有するヌクレオシドである、1つ又は複数の修飾シクロヘキセニルヌクレオシドを含む

。修飾シクロヘキセニルヌクレオシドとしては、これらに限定されないが、当技術分野で記載されたものが挙げられる（例えば、共有に係る、2010年4月10日に公開されたWO2010/036696、Robeyns et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130 (6), 1979-1984; Horvath et al., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129 (30), 9340-9348; Gu et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24 (5-7), 993-998; Nauwelaerts et al., Nucleic Acids Research, 2005, 33 (8), 2452-2463; Robeyns et al., Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61 (6), 585-586; Gu et al., Tetrahedron, 2004, 60 (9), 2111-2123; Gu et al., Oligonucleotides, 2003, 13 (6), 479-489; Wang et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 4499-4505; Verbeure et al., Nucleic Acids Research, 2001, 29 (24), 4941-4947; Wang et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82; Wang et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20 (4-7), 785-788; Wang et al., J. Am. Chem., 2000, 122, 8595-8602; WO06/047842号; 及びWO01/049687号を参照されたい; それぞれのテキストは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

[0102] ある種の修飾シクロヘキセニルヌクレオシドは以下の式を有する：

[化20]



式中、

B x は複素環塩基部分であり；

T₃及びT₄はそれぞれ独立に、シクロヘキセニルヌクレオシド類似物をオリゴヌクレオチド化合物に連結するヌクレオシド間連結基であり、又はT₃及びT₄の一方は、テトラヒドロピランヌクレオシド類似物をオリゴヌクレオチド化合物に連結するヌクレオシド間連結基であり、T₃及びT₄の他方は、H、ヒドロキシル保護基、連結共役基もしくは5' -もしくは3' -末端基であり；

q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、q₇、q₈及びq₉はそれぞれ独立に、H、C₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、置換C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、置換C₂~C₆アルキニル又は他の糖置換基である。

[0103] オリゴヌクレオチドに組み込むためのヌクレオシドを修飾するのに使用することができる、多くの他の二環式及び三環式の糖代用環系が当技術分野で既知である（例えば、総説：Leumann, Christian J., *Bioorg. & Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854を参照されたい）。そうした環系は、活性を増強するために様々なさらなる置換を受けることができる。

[0104] 修飾糖の調製方法は当業者に周知である。そうした修飾糖の調製を教示するいくつかの代表的なU. S. 特許は、これらに限定されないが、U. S. : 4, 981, 957 ; 5, 118, 800 ; 5, 319, 080 ; 5, 359, 044 ; 5, 393, 878 ; 5, 446, 137 ; 5, 466, 786 ; 5, 514, 785 ; 5, 519, 134 ; 5, 567, 811 ; 5

, 576, 427; 5, 591, 722; 5, 597, 909; 5, 610, 300; 5, 627, 053; 5, 639, 873; 5, 646, 265; 5, 670, 633; 5, 700, 920; 5, 792, 847及び6, 600, 032並びにWO2005/121371号が挙げられ、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

[0105] 修飾糖部分を有するヌクレオチドでは、核酸塩基部分（天然、修飾又はそれらの組み合わせ）は、適切な核酸標的とのハイブリダイゼーションの間維持される。

[0106] 好ましい修飾糖はALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz]、又はALNA [Trz]の糖部分であり、この中ではALNA [Ms]の糖部分がより好ましい。これらの修飾糖は新規であり、これらの修飾糖を含むATXN3に対する修飾オリゴヌクレオチドはATXN3のいずれの領域にハイブリダイズするものでもよい。

すなわち、ある種の実施形態では、本発明の修飾オリゴヌクレオチドは、ATXN3発現を阻害する活性を有する、12～24残基、好ましくは、16、17又は18塩基からなる修飾オリゴヌクレオチドであり、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が配列表の配列番号1の核酸塩基配列の等長部分に少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の相補性を有し、当該オリゴヌクレオチドを構成するヌクレオシドのうち少なくとも1つがALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz]、又はALNA [Trz]の糖部分から選択される修飾糖を有する、修飾オリゴヌクレオチドである。

[0107] (修飾核酸塩基)

核酸塩基（又は塩基）の修飾又は置換は、天然に存在する又は合成の非修飾核酸塩基と構造的に識別可能であり、こうした非修飾核酸塩基とさらに機能的に互換性がある。天然及び修飾核酸塩基の両方とも、水素結合に関与することができる。そうした核酸塩基修飾は、ヌクレアーゼ安定性、結合親和性又はいくつかの他の有益な生物学的特性をオリゴヌクレオチド化合物に与

えることができる。本発明修飾オリゴヌクレオチドは、それを構成する少なくとも1つのヌクレオチドが修飾核酸塩基を含むものが好ましく用いられる。修飾核酸塩基としては、例えば、5-メチルシトシン(5-me-C)があげられる。5-メチルシトシンは、5位に結合したメチル基で修飾されたシトシンを意味する。5-メチルシトシン置換を含めたある種の核酸塩基置換は、オリゴヌクレオチドの結合親和性を増大させるのに特に有用である。例えば、5-メチルシトシン置換は、核酸の二本鎖安定性を0.6~1.2℃増大させることが示されている(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., eds., Antisense Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278)。

[0108] さらに修飾核酸塩基としては、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサントシン、ヒポキサントシン、2-アミノアデニン、アデニン及びグアニンの6-メチル及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの2-プロピル及び他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-ハロウラシル及びシトシン、5-プロピニル(-C≡C-CH₃)ウラシル及びシトシン並びにピリミジン塩基の他のアルキニル誘導体、6-アゾウラシル、シトシン及びチミン、5-ウラシル(シュードウラシル)、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシル及び他の8-置換アデニン及びグアニン、5-ハロ、特に5-ブロモ、5-トリフルオロメチル及び他の5-置換ウラシル及びシトシン、7-メチルグアニン及び7-メチルアデニン、2-F-アデニン、2-アミノアデニン、8-アザグアニン及び8-アザアデニン、7-デアザグアニン及び7-デアザアデニン、3-デアザグアニン及び3-デアザアデニンが挙げられる。

複素環塩基部分は、プリン又はピリミジン塩基が他の複素環、例えば、7-デアザアデニン、7-デアザグアノシン、2-アミノピリジン及び2-ピリドンで置き換えられているものを含むこともできる。修飾オリゴヌクレ

オチドの結合親和性を増大させるのに特に有用な核酸塩基としては、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジン及びN-2、N-6及びO-6置換プリン（2-アミノプロピルアデニン、5-プロピニルウラシル及び5-プロピニルシトシンを含める）が挙げられる。

[0109] （修飾ヌクレオシド間結合）

RNA及びDNAの天然に存在するヌクレオシド間結合は、3'-5'ホスホジエステル結合である。1つ又は複数の修飾された、すなわち天然に存在しない、ヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドは、例えば、細胞取り込みの増強、標的核酸に対する親和性の増強及びヌクレアーゼの存在下での安定性の増大などの特性が理由で、天然に存在するヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドよりも好ましいことが多い。

[0110] 修飾ヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドは、リン原子を保持するヌクレオシド間結合及びリン原子を有さないヌクレオシド間結合を含む。代表的なリン含有ヌクレオシド間結合としては、これらに限定されないが、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホルアミデート及びホスホロチオエートの1つ以上が挙げられる。リン含有及び非リン含有結合の調製方法は周知である。

[0111] 本発明修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、修飾オリゴヌクレオチドがATXN3発現を阻害する活性を有するものであればいかなるものでもよいが、少なくとも1つのヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含むものが好ましく用いられ、例えば、全てヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合であってもよい。

[0112] （修飾オリゴヌクレオチドモチーフ）

ある種の実施態様では、本発明の修飾オリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼによる分解に対する抵抗性の増大、細胞取り込みの増大、標的核酸に対する結合親和性の増大及び／又はATXN3発現阻害活性の増大を獲得するために、ギャップマーモチーフを有することができる。

[0113] 「ギャップマー」は、RNase Hによる切断を支援する複数のヌクレ

オシドを有する内部領域が、1つ又は複数のヌクレオシドを有する外部領域間に位置する、修飾オリゴヌクレオチドを意味する。内部領域は、「ギャップセグメント」と言うことができ、外部領域は「ウイングセグメント」と言うことができる。ギャップセグメントより5'側に存在するウイングセグメントを「5'ウイングセグメント」と言うことができ、ギャップセグメントより3'側に存在するウイングセグメントを「3'ウイングセグメント」と言うことができる。ギャップマーでは、ギャップへ接近している各々のウイングのヌクレオシド(5'ウイングの最も3'側のヌクレオシド及び3'ウイングの最も5'側のヌクレオシド)の糖部分は、隣接するギャップヌクレオシドの糖部分とは異なる。例えば、5'ウイングの最も3'側のヌクレオシド及び3'ウイングの最も5'側のヌクレオシドの糖部分は、修飾糖であり、隣接するギャップヌクレオシドの糖部分は、天然のDNAの糖部分である。

[0114] ウィンガーギャップーウイングモチーフは、「X-Y-Z」として記載することができ、「X」は5'ウイング領域の配列長を表し、「Y」はギャップ領域の配列長を表し、「Z」は3'ウイング領域の配列長を表す。

[0115] ある種の実施形態では、本発明修飾オリゴヌクレオチドは、1)ギャップセグメント、2)5'ウイングセグメント及び3)3'ウイングセグメント、を含み、前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントとの間に位置付けられ、前記5'ウイングセグメント及び3'ウイングセグメントのヌクレオシドが修飾糖を含む、修飾オリゴヌクレオチドである。ギャップセグメントのヌクレオシドの糖部分は、天然のDNAの糖部分のみでもよいし、1又はそれ以上の修飾糖を含んでもよい。修飾糖としては、二環式糖、2'-MOEで修飾された糖、及び2'-OMeで修飾された糖からなる群から選択されることが好ましく、二環式糖としては、例えば、LNA、GuNA、ALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz] 及びALNA [Trz] の少なくとも1つの糖部分があげられる。

[0116] ギャップセグメント、5' ウィングセグメント及び3' ウィングセグメントに含まれるヌクレオシドの数は、ATXN3発現阻害活性を有すればいかなるものでもよいが、例えば、ギャップセグメントが12個、5' ウィングセグメントが3個及び3' ウィングセグメントが3個、またはギャップセグメントが10個、5' ウィングセグメントが3個及び3' ウィングセグメントが3個、があげられ、ギャップセグメントが12個、5' ウィングセグメントが3個及び3' ウィングセグメントが3個がより好ましい。

[0117] ある種の実施形態では、ヌクレアーゼ安定性などの特性を增强するため、修飾オリゴヌクレオチドの一方又は両方の末端に、キャップ構造が含まれる。好適なキャップ構造には、4', 5'-メチレンヌクレオチド、1-(β -D-エリトロフラノシル)ヌクレオチド、4'-チオヌクレオチド、炭素環式ヌクレオチド、1, 5-アンヒドロヘキシトールヌクレオチド、L-ヌクレオチド、 α -ヌクレオチド、修飾塩基ヌクレオチド、ホスホロジチオアート結合、スレオ-ペントフラノシルヌクレオチド、非環式3', 4'-セコヌクレオチド、非環式3, 4-ジヒドロキシブチルヌクレオチド、非環式3, 5-ジヒドロキシペンチルヌクレオチド、3'-3'-逆位ヌクレオチド部分、3'-3'-逆位脱塩基部分、3'-2'-逆位ヌクレオチド部分、3'-2'-逆位脱塩基部分、1, 4-ブタンジオールホスフェート、3'-ホスホルアミデート、ヘキシルホスフェート、アミノヘキシルホスフェート、3'-ホスフェート、3'-ホスホロチオエート、ホスホロジチオアート、架橋メチルホスホネート部分及び非架橋メチルホスホネート部分、5'-アミノアルキルホスフェート、1, 3-ジアミノ-2-プロピルホスフェート、3-アミノプロピルホスフェート、6-アミノヘキシルホスフェート、1, 2-アミノドデシルホスフェート、ヒドロキシプロピルホスフェート、5'-5'-逆位ヌクレオチド部分、5'-5'-逆位脱塩基部分、5'-ホスホルアミデート、5'-ホスホロチオエート、5'-アミノ、架橋及び/又は非架橋5'-ホスホルアミデート、ホスホロチオエート、並びに5'-メルカプト部分がある。

[0118] (本発明化合物の評価方法)

本発明化合物の評価方法としては、本発明化合物がATXN3の細胞内における発現レベルの阻害を検証できる方法であればいかなるものでもよいが、具体的には、例えば、以下に示す*in vitro*及び*in vivo* ATXN3発現測定方法が用いられる。

[0119] 本発明化合物の細胞内におけるATXN3発現の阻害を評価するための、*in vitro* ATXN3発現測定方法は、ATXN3が発現している細胞（以下、「ATXN3発現細胞」と称することがある）であればいずれのものも用いることができるが、例えば、SH-SY5Y細胞（ヒト神経芽腫細胞、例えば、ATCC CRL-2266）があげられる。

[0120] 本発明化合物をATXN3発現細胞に接触させる方法も特に制限はないが、一般的に核酸を細胞内へ導入するために用いられる方法が挙げられる。具体的には、例えば、リポフェクション法やエレクトロポレーション法、*Gymnosis*法等である。*Gymnosis*法では、本発明化合物は、例えば、終濃度0.3、1、3、10又は30 μ Mで処理することができる。

[0121] ATXN3の細胞内におけるmRNAレベルは、当技術分野で既知の様々な方法でアッセイすることができる。具体的には、例えば、ノーザンブロット解析、競合的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）又は定量的リアルタイムPCR等が挙げられる。

[0122] ATXN3の細胞内におけるタンパク質レベルは、当技術分野で既知の様々な方法でアッセイすることができる。具体的には、例えば、免疫沈降法、ウェスタンブロット解析（免疫ブロット法）、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）、定量的タンパク質アッセイ、タンパク質活性アッセイ（例えば、カスパーゼ活性アッセイ）、免疫組織化学法、免疫細胞化学法又は蛍光活性化セルソーティング（FACS）等があげられる。

[0123] 本発明化合物の細胞内におけるATXN3発現の阻害を評価するための、*in vivo* ATXN3発現測定方法は、例えば、ATXN3を発現する動物に対して、本発明化合物を投与し、当該細胞において上述のATXN

3発現レベルの解析を行う方法が挙げられる。

[0124] 本発明化合物は、市販されているDNA・RNA合成用アミダイト（LNAも含む）を使用してホスホロアミダイト法により合成することができる。人工核酸ALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz] 及びALNA [Trz] は、国際出願 PCT/JP2019/044182号（W02020/100826）に記載された方法によりオリゴマーを合成することができる（後述の参考例を参照）。

[0125] （本発明化合物によるATXN3関連疾患の治療）

本発明化合物はATXN3発現を阻害することにより、ATXN3関連疾患を治療することができる。ATXN3関連疾患としては、ATXN3の異常により引き起こされる疾患であれば特に制限はないが、神経変性疾患が例示される。

また、本発明化合物は、神経変性疾患の1つ又は複数の症状を改善することができ、症状としては、例えば、運動失調症、ニューロパシー及び凝集体形成があげられる。神経変性疾患としては、例えば、脊髄小脳変性症3型があげられる。

脊髄小脳変性症3型では、ATXN3にCAGリピート伸長が生じることにより、RNA毒性、もしくはその翻訳産物であるpolyグルタミンによるミトコンドリア障害、転写異常、カルシウム恒常性異常、オートファジー異常、軸索輸送異常等が引き起こされ、小脳プルキンエ細胞の機能低下、脱落に次ぎ、運動機能障害等が起こる。ATXN3のCAGリピート伸長を発現させた脊髄小脳変性症3型モデル動物に対し、ATXN3 mRNAの発現阻害を引き起こすATXN3のアンチセンスオリゴヌクレオチド投与により、運動機能障害が抑制されることが知られている。従って、強力的にATXN3発現を阻害する本発明修飾オリゴヌクレオチドは、脊髄小脳変性症3型に対し、治療、予防、又は進行遅延化をすることができる。

[0126] したがって、本発明は、ATXN3関連疾患の治療、予防又は進行遅延化に使用するための修飾オリゴヌクレオチド；ATXN3関連疾患の治療、予

防又は進行遅延化に使用するための医薬組成物；A T X N 3 関連疾患を治療、予防又は進行遅延化するための修飾オリゴヌクレオチドの使用；A T X N 3 関連疾患の治療、予防又は進行遅延化用医薬の製造における修飾オリゴヌクレオチドの使用；A T X N 3 関連疾患の治療、予防又は進行遅延化用医薬の製造に使用するための修飾オリゴヌクレオチド；有効量の修飾オリゴヌクレオチドを、その必要のある対象に投与することを含む、A T X N 3 関連疾患の治療、予防又は進行遅延化方法；を提供する。

[0127] (2) 修飾オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物

本発明化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む本発明化合物は、医薬組成物として用いることができる。医薬組成物の調製のために、修飾オリゴヌクレオチドを1つ以上の医薬的に許容可能な活性又は不活性な物質と混合することができる。医薬組成物の製剤化のための組成物及び方法は、投与経路、疾患の程度又は投与される用量を含めたいくつかの判断基準によって選択することができる。

例えば、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射剤が用いられる。かかる注射剤は、自体公知の方法に従って、例えば、上記修飾オリゴヌクレオチドを通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁又は乳化することによって調製する。注射用の水性液としては、例えば、リン酸緩衝食塩水、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール(例、エタノール)、ポリアルコール(例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン界面活性剤〔例、ポリソルベート80、HC0-50(polyoxyethylene(50mol) adduct of hydrogenated castor oil)〕などと併用してもよい。また、緩衝剤、pH調整剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤、安定化剤などを含むことができる。かかる組成物は公知の方法によって製造される。

[0128] 非経口投与としては、例えば、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、頭蓋内投与、髄腔内投与、脳室内投与があげられるがこれらに限定されない。投与は、持続的又は長期的でもよいし、短期的又は

断続的でもよい。

- [0129] 経口投与のための組成物としては、固体又は液体の剤形、具体的には錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、希釈剤もしくは賦形剤を含有するものである。錠剤用の担体、賦形剤としては、例えば、乳糖、でんぶん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどが用いられ、希釈剤としては、例えば、生理食塩水が用いられる。
- [0130] また、本発明の医薬組成物には、核酸導入用試薬を含むことができる。該核酸導入用試薬としては、リポソーム、リポフェクチン、リポフェクタミン、DOGS (トランスフェクタム)、DOPE、DOTAP、DDAB、DHDEAB、HDEAB、ポリブレン、あるいはポリ(エチレンジミン)(PEI)等の陽イオン性脂質等を用いることができる。
- [0131] また、本発明の医薬組成物に含まれる修飾オリゴヌクレオチドは、1つ又は複数の場所で、脂肪酸、コレステロール、糖質、リン脂質、抗体等の生体内分子に対して親和性を有するタンパク質、ビオチン、フェナジン、ビタミン、ペプチド、葉酸塩、フェナントリジン、アントラキノ、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン及び色素のコンジュゲート基とコンジュゲートしたものが好ましく用いられる。上記コンジュゲートした修飾オリゴヌクレオチドは公知の方法によって製造され、その活性、組織分布、細胞分布又は細胞取り込みを増強するものを選択することができる。
- [0132] 上記コンジュゲート基は修飾オリゴヌクレオチドに直接結合しているものか、あるいはコンジュゲート基は、アミノ、ヒドロキシル、カルボン酸、チオール、不飽和部分(例えば、二重又は三重結合)、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(ADO)、スクシニミジル4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサノール-1-カルボキシレート(SMCC)、6-アミノヘキサノ酸(AHEX又はAHA)、アジド、置換C1~C10アルキル、置換若しくは非置換C2~C10アルケニル、及び置換若しくは非置換C2~C

10アルキニルから選択される連結部分により修飾オリゴヌクレオチドに結合している。ここで、置換基は、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、アジド、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニルから選択される。

[0133] 本発明の医薬組成物の投与形態としては、経口投与、静脈内投与又は動脈内投与などの全身投与であってもよいし、頭蓋内投与、髄腔内投与又は脳室内投与などの局所投与であってもよいがこれらに限定されない。本発明の医薬組成物の投与量は、使用目的、疾患の重篤度、患者の年齢、体重、性別等により適宜変更し得るが、通常、修飾オリゴヌクレオチド量として、0.1ng~100mg/kg/日、好ましくは、1ng~10mg/kg/日の範囲から選ぶことができる。

[0134] 非限定開示及び参照による組み込み

本明細書に記載のある種の化合物、組成物及び方法は、ある種の実施態様に従って特異的に記載されているが、以下の実施例は、本明細書に記載の化合物を例示する役割を果たすにすぎず、これを限定することを意図しない。本出願に記載される参考文献のそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

[0135] 実施例 1

In vitro評価用修飾オリゴヌクレオチド化合物の合成及び精製

ALNA [Ms] アミダイト (国際出願 PCT/JP2019/044182号 (W02020/100826) に記載された方法により合成) を用いて、修飾オリゴヌクレオチド化合物を、DNA/RNAオリゴヌクレオチド自動合成機 nS-811 (株式会社ジーンデザイン製) により0.5 μmolスケールにてCPG又はポリスチレン担体を用いて合成した。アミダイトは全て0.1 Mのアセトニトリル溶液に調製、非天然型ヌクレオシドにおけるカップリング時間は10分間で行い、それ以外の工程はnS-811の標準条件にて行った。活性化剤はActivator 42 (Sigma-Aldrich)、チオ化にはSulfurizing Reagent 11 (Gren Research Corporation)、酸化にはOxidizer (

Sigma-Aldrich)を使用した。合成したオリゴヌクレオチドは28%アンモニア水溶液を加えて85℃にて8時間反応させることで担体からの切り出しと塩基部の脱保護を行った。アンモニアを濃縮留去したのち、NAP10にて簡易精製を行った後、逆相HPLC精製を行った。

[0136] 合成した修飾オリゴヌクレオチド化合物を表1（18残基の修飾オリゴヌクレオチド）及び表2（16残基の修飾オリゴヌクレオチド）に示す。化合物の表記は、各ヌクレオチドが3文字で表される。但し3'末端のヌクレオチドはヌクレオシド間結合がないため2文字で表される。

1) 第1文字は大文字で表され、下記核酸塩基を示す：

A = アデニン、T = チミン、G = グアニン、C = シトシン、U = ウラシル、M = 5-メチルシトシン、

2) 第2文字は下記各糖部分を示す：

m = ALNA [Ms]、d = 2'-デオキシリボース、

3) 第3文字は下記ヌクレオシド間結合を示す：

s = ホスホロチオエート、p = ホスホジエステル。

標的開始位置は、修飾オリゴヌクレオチドのATXN3 pre-mRNA 5' 標的部（修飾オリゴヌクレオチドの3'末端に対応する配列表の配列番号1の位置）を示し、標的終了位置は、修飾オリゴヌクレオチドのATXN3 pre-mRNA 3' 標的部（修飾オリゴヌクレオチドの5'末端に対応する配列表の配列番号1の位置）を示す。

[0137] 実施例2

修飾オリゴヌクレオチド化合物の精製、及び純度確認

合成した修飾オリゴヌクレオチド化合物の精製及び純度確認は、逆相HPLCにより以下の条件で行った。

逆相HPLC（精製）

移動相：

A液：400mM ヘキサフルオロイソプロパノール、15mM トリエチルアミン

B液：メタノール

グラジエント： A : B = 83 : 17 → 70 : 30 (10 min)

使用カラム：

分取 Waters XBridge@ Oligonucleotide BEH C18 OBDTM Prep Column, 130 Å, 2.5 μm, 10 mm * 50 mm

流速：

分取 5 mL/min

カラム温度：60℃

検出：UV (260 nm)

[0138] 逆相HPLC (純度確認)

移動相：

A液：400 mM ヘキサフルオロイソプロパノール、15 mM トリエチルアミン水溶液

B液：メタノール

グラジエント： A : B = 82 : 18 → 73.5 : 26.5 (5 min)

使用カラム：

Waters XBridge@ Oligonucleotide BEH C18 OBDTM Prep Column, 130 Å, 2.5 μm, 4.6 mm * 50 mm

流速：1 mL/min

カラム温度：60℃

検出：UV (260 nm)

[0139] 実施例3

In vitro ATXN3発現比試験 (Gymnosis法)

SH-SY5Y細胞を1ウェル当たり 3×10^3 個播種すると同時に、合成した修飾オリゴヌクレオチドを終濃度3又は $10 \mu\text{mol/L}$ で添加し、CO₂インキュベーターで3日間インキュベーションした。細胞からRNAを抽

出後、逆転写反応を行い、cDNAを得た。得られたcDNAを用いて、ATXN3又はGAPDHに対するプライマー及びプローブによる定量的リアルタイムPCRを行った。ATXN3 mRNAレベルはGAPDHに対する量比を算出することにより得た。ATXN3発現比は、修飾オリゴヌクレオチドを添加した細胞におけるATXN3 mRNAレベルを、修飾オリゴヌクレオチドを添加していない細胞におけるATXN3 mRNAレベルと比較して百分率で算出した。18残基の修飾オリゴヌクレオチドを終濃度3 $\mu\text{mol/L}$ 添加した際のATXN3発現比の結果を表1および表3に示し、16残基の修飾オリゴヌクレオチドを終濃度10 $\mu\text{mol/L}$ 添加した際のATXN3発現比の結果を表2に示した。

[0140] 実施例4

In vitro ATXN3発現比試験 (Gymnosis法)

WO2018/089805に記載の代表修飾オリゴヌクレオチドである650528、WO2019/217708に記載の代表修飾オリゴヌクレオチドである1100673またはWO2020/172559に記載の代表修飾オリゴヌクレオチドである1287095を合成した。これらの修飾オリゴヌクレオチドの標的開始位置と標的終了位置は表4に記載の通りである。合成は2'-MOE (2'-O-methoxyethyl) アミダイトを用い、実施例1、及び実施例2と同様にして行った。SH-SY5Y細胞を1ウェル当たり 3×10^3 個播種すると同時に、合成した修飾オリゴヌクレオチドを終濃度3又は10 $\mu\text{mol/L}$ で添加し、CO₂インキュベーターで3日間インキュベーションした。細胞からRNAを抽出後、逆転写反応を行い、cDNAを得た。得られたcDNAを用いて、ATXN3又はGAPDHに対するプライマー及びプローブによる定量的リアルタイムPCRを行った。ATXN3 mRNAレベルはGAPDHに対する量比を算出することにより得た。ATXN3発現比は、修飾オリゴヌクレオチドを添加した細胞におけるATXN3 mRNAレベルを、修飾オリゴヌクレオチドを添加していない細胞におけるATXN3 mRNAレベルと比較して百分率で算出した。結果を表

4 に示した。

[0141] [表1-1]

化合物番号	配列番号	標的開始位置	標的終了位置	配列	A T X N 3 発現比 (3µM)
1	3	256	273	GmsMmsGmsTdsAdsGdsGdsTdsGdsAdsTdsGdsMdsTdsMdsMmsMmsMm	80.0
2	4	404	421	AmsGmsGmsAdsAdsTdsMdsMdsTdsMdsMdsGdsAdsAdsAmsGmsMm	75.6
3	5	405	422	AmsAmsGmsGdsAdsAdsTdsMdsMdsTdsMdsMdsGdsAdsAdsAmsAmsGm	86.9
4	6	407	424	TmsGmsAmsAdsGdsGdsAdsAdsTdsMdsMdsTdsMdsMdsGdsAmsAmsAm	90.2
5	7	408	425	GmsTmsGmsAdsAdsGdsGdsAdsAdsTdsMdsMdsTdsMdsMdsGmsAmsAm	74.5
6	8	409	426	GmsGmsTmsGdsAdsAdsGdsGdsAdsAdsTdsMdsMdsTdsMdsMmsGmsAm	84.8
7	9	410	427	GmsGmsGmsTdsGdsAdsAdsGdsGdsAdsAdsTdsMdsMdsTdsMmsMmsGm	82.2
8	10	541	558	GmsAmsMmsTdsMdsMdsAdsAdsTdsAdsTdsAdsGdsAdsAdsTmsTmsGm	76.1
9	11	647	664	GmsTmsMmsAdsGdsGdsMdsMdsMdsTdsAdsMdsAdsGdsTdsGmsGmsGm	73.1
10	12	648	665	TmsGmsTmsMdsAdsGdsGdsMdsMdsMdsTdsAdsMdsAdsGdsTmsGmsGm	79.6
11	13	697	714	MmsGmsAmsMdsTdsTdsMdsMdsTdsGdsTdsTdsAdsGmsGmsGm	79.2
12	14	698	715	AmsMmsGmsAdsMdsTdsTdsMdsMdsTdsGdsTdsTdsTdsAmsGmsGm	68.8
13	15	699	716	GmsAmsMmsGdsAdsMdsTdsTdsMdsMdsTdsGdsTdsTdsTmsAmsGm	64.4
14	16	767	784	GmsMmsMmsTdsGdsMdsTdsMdsMdsGdsGdsAdsAdsGdsAmsTmsGm	78.3
15	17	2043	2060	AmsGmsTmsAdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsAdsMdsAdsTdsGmsTmsTm	65.7
16	18	2045	2062	GmsAmsAmsGdsTdsAdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsAdsMdsAmsTmsGm	75.4
17	19	2046	2063	GmsGmsAmsAdsGdsTdsAdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsAdsMmsAmsTm	67.5
18	20	2047	2064	AmsGmsGmsAdsAdsGdsTdsAdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsAmsMmsAm	69.0
19	21	2048	2065	MmsAmsGmsGdsAdsAdsGdsTdsAdsGdsTdsGdsGdsAmsAmsMm	71.2
20	22	2092	2109	GmsTmsMmsMdsMdsAdsAdsMdsTdsAdsGdsGdsTdsAdsAmsAmsAm	68.8
21	23	2159	2176	TmsMmsGmsGdsGdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsAdsTdsTdsTmsTmsMm	51.2
22	24	2502	2519	AmsGmsGmsMdsMdsTdsAdsTdsAdsMdsMdsAdsTdsGdsMmsTmsGm	79.9
23	25	2513	2530	GmsAmsAmsGdsTdsAdsTdsMdsTdsGdsTdsAdsGdsGdsMdsMmsTmsAm	57.9
24	26	2646	2663	GmsGmsAmsMdsTdsGdsTdsAdsTdsAdsGdsGdsAdsGdsAdsTmsTmsAm	55.0
25	27	2650	2667	GmsAmsAmsTdsGdsGdsAdsMdsTdsGdsTdsAdsTdsAdsGdsGmsAmsGm	63.2
26	28	4011	4028	MmsMmsTmsMdsTdsTdsAdsGdsTdsGdsMdsTdsMdsMdsMmsGmsAm	75.2
27	29	4012	4029	TmsMmsMmsTdsMdsTdsTdsAdsGdsTdsGdsMdsTdsMdsMmsMmsGm	73.3
28	30	4041	4058	AmsAmsGmsMdsTdsGdsTdsMdsAdsAdsTdsMdsTdsAdsGdsMmsAmsGm	65.2
29	31	4046	4063	GmsGmsGmsAdsMdsAdsAdsGdsMdsTdsGdsTdsMdsAdsAcTmsMmsTm	80.1
30	32	4267	4284	TmsAmsGmsGdsMdsMdsAdsGdsAdsMdsTdsTdsMdsAdsTmsTmsGm	77.6
31	33	4268	4285	TmsTmsAmsGdsMdsMdsAdsGdsMdsMdsTdsTdsMdsAmsTmsTm	76.0
32	34	4269	4286	TmsTmsTmsAdsGdsGdsMdsMdsMdsAdsGdsAdsMdsTdsTdsMmsAmsTm	72.0
33	35	5179	5196	MmsAmsAmsTdsGdsAdsMdsAdsAdsTdsGdsAdsGdsMdsMdsMmsAmsMm	78.7
34	36	5843	5860	GmsTmsTmsAdsTdsAdsGdsGdsAdsTdsGdsMdsAdsGdsGdsTmsAmsAm	63.9
35	37	5844	5861	GmsGmsTmsTdsAdsTdsAdsGdsGdsAdsTdsGdsMdsAdsGdsGmsTmsAm	54.2
36	38	5845	5862	AmsGmsGmsTdsTdsAdsTdsAdsGdsGdsAdsTdsGdsMdsAdsGmsGmsTm	45.8
37	39	5853	5870	AmsTmsAmsAdsTdsGdsGdsAdsGdsGdsTdsTdsAdsTdsAmsGmsGm	70.3
38	40	7203	7220	GmsAmsAmsTdsAdsAdsGdsTdsAdsGdsMdsTdsTdsGdsGdsAmsGmsMm	75.9
39	41	7208	7225	GmsTmsAmsAdsGdsGdsAdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsMmsTmsTm	75.2
40	42	7535	7552	GmsAmsMmsAdsMdsMdsAdsGdsGdsTdsTdsTdsGdsMdsMdsMmsMmsTm	70.9
41	43	7536	7553	AmsGmsAmsMdsAdsMdsMdsAdsGdsGdsTdsTdsGdsMdsMmsMmsMm	73.3
42	44	7741	7758	AmsTmsGmsGdsGdsAdsGdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsAdsMdsAmsAmsMm	77.6
43	45	7788	7805	GmsGmsAmsMdsTdsGdsMdsAdsMdsMdsMdsAdsAdsGdsMdsTmsMmsAm	72.2
44	46	7792	7809	AmsGmsAmsGdsGdsGdsAdsMdsTdsGdsMdsMdsMdsMdsAmsAmsGm	68.4
45	47	7793	7810	AmsAmsGmsAdsGdsGdsGdsMdsTdsGdsMdsMdsMdsMmsAmsAm	70.3
46	48	10997	11014	MmsMmsMmsMdsAdsMdsTdsMdsTdsAdsAdsTdsAdsTdsGdsAmsAmsGm	70.4
47	49	11642	11659	GmsTmsMmsGdsMdsTdsMdsAdsGdsGdsAdsGdsGdsTmsTmsMm	62.2
48	50	11643	11660	GmsGmsTmsMdsGdsMdsTdsMdsAdsGdsGdsAdsGdsGdsGmsTmsTm	68.3
49	51	11644	11661	AmsGmsGmsTdsMdsGdsMdsTdsMdsAdsGdsGdsAdsGdsGmsGmsTm	63.0
50	52	11645	11662	TmsAmsGmsGdsTdsMdsGdsMdsTdsMdsAdsGdsGdsAdsGdsAmsGmsGm	66.3
51	53	11646	11663	AmsTmsAmsGdsGdsTdsMdsGdsMdsTdsMdsAdsGdsGdsAmsGmsGm	74.9
52	54	11651	11668	MmsAmsGmsAdsGdsAdsTdsAdsGdsGdsTdsMdsGdsMdsTdsMmsAmsGm	72.9
53	55	11655	11672	TmsMmsTmsGdsMdsAdsGdsAdsGdsAdsTdsAdsGdsGdsTdsMmsGmsMm	62.2
54	56	11734	11751	MmsGmsGmsTdsAdsAdsGdsMdsAdsMdsTdsAdsGdsAdsTmsGmsGm	62.9
55	57	11735	11752	AmsMmsGmsGdsTdsAdsAdsGdsMdsMdsMdsTdsAdsGdsAmsTmsGm	58.8
56	58	11741	11758	AmsGmsTmsGdsGdsMdsMdsGdsGdsTdsAdsAdsGdsMmsAmsMm	73.4
57	59	11799	11816	AmsGmsTmsGdsMdsTdsGdsGdsMdsMdsTdsAdsMdsTdsMmsTmsGm	81.2

[0142] [表1-2]

58	60	11800	11817	AmsAmsGmsTdsGdsMdsTdsGdsGdsGdsMdsMdsTdsAdsMdsTmsMmsTm	86.4
59	61	12710	12727	GmsMmsTmsAdsTdsGdsTdsTdsAdsGdsTdsTdsGdsTdsGdsTmsAmsMm	59.0
60	62	13136	13153	AmsAmsMmsGdsTdsMdsTdsMdsTdsGdsMdsAdsGdsMdsAdsGmsMmsTm	67.0
61	63	15115	15132	GmsAmsAmsGdsMdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsGdsAmsMmsTm	48.7
62	64	15116	15133	TmsGmsAmsAdsGdsMdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsGmsAmsMm	58.9
63	65	15703	15720	AmsGmsAmsGdsGdsTdsGdsAdsTdsTdsMdsMdsAdsMdsTmsMmsGm	78.7
64	66	15704	15721	TmsAmsGmsAdsGdsGdsTdsGdsAdsTdsTdsMdsMdsAdsMmsTmsMm	66.8
65	67	15705	15722	MmsTmsAmsGdsAdsGdsTdsGdsAdsTdsTdsMdsMdsMdsAmsMmsTm	75.9
66	68	15706	15723	MmsMmsTmsAdsGdsAdsGdsGdsTdsGdsAdsTdsTdsMdsMdsMmsAmsMm	68.4
67	69	18749	18766	GmsGmsTmsAdsAdsTdsAdsGdsMdsTdsAdsGdsMdsAdsAmsGmsAm	86.4
68	70	19061	19078	GmsMmsTmsAdsMdsTdsMdsTdsGdsGdsTdsAdsMdsAdsGdsGmsAmsAm	71.4
69	71	19163	19180	MmsMmsTmsAdsGdsTdsMdsAdsMdsTdsTdsTdsGdsAdsTdsAmsGmsAm	64.3
70	72	19355	19372	GmsMmsAmsMdsTdsAdsGdsGdsGdsMdsTdsMdsAdsTdsMmsTmsGm	90.2
71	73	19736	19753	GmsAmsAmsMdsAdsTdsMdsTdsTdsGdsAdsGdsTdsAdsGmsTmsGm	95.8
72	74	19737	19754	GmsGmsAmsAdsMdsAdsTdsMdsTdsTdsGdsAdsGdsTdsAdsGmsGmsTm	63.1
73	75	19738	19755	AmsGmsGmsAdsAdsMdsAdsTdsMdsTdsTdsGdsAdsGdsTdsAmsGmsGm	76.5
74	76	19739	19756	MmsAmsGmsGdsAdsMdsAdsTdsMdsTdsTdsGdsAdsGdsTmsAmsGm	83.0
75	77	20833	20850	TmsGmsTmsTdsMdsAdsGdsGdsGdsTdsAdsGdsAdsTdsGdsTmsMmsAm	79.8
76	78	20835	20852	GmsGmsTmsGdsTdsTdsMdsAdsGdsGdsGdsTdsAdsGdsAdsTmsGmsTm	58.5
77	79	20836	20853	AmsGmsGmsTdsGdsTdsTdsMdsAdsGdsGdsGdsTdsAdsGdsAmsTmsGm	60.6
78	80	21059	21076	GmsGmsGmsTdsGdsGdsGdsMdsAdsTdsAdsMdsAdsGmsGmsMm	91.8
79	81	21060	21077	AmsGmsGmsGdsTdsGdsGdsGdsMdsAdsTdsAdsMdsAmsGmsGm	97.5
80	82	21482	21499	GmsGmsAmsTdsAdsMdsTdsMdsTdsGdsMdsMdsTdsGdsTmsTmsMm	54.4
81	83	21483	21500	TmsGmsGmsAdsTdsAdsMdsTdsMdsTdsGdsMdsMdsTdsGmsTmsTm	65.1
82	84	22109	22126	AmsAmsGmsMdsTdsAdsGdsAdsTdsGdsMdsTdsAdsMdsAdsMmsAmsMm	82.0
83	85	22195	22212	MmsAmsAmsAdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsTdsTdsGdsMmsAmsTm	70.1
84	86	22196	22213	TmsMmsAmsAdsAdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsTdsTdsGmsMmsAm	95.4
85	87	22197	22214	GmsTmsMmsAdsAdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsTdsTdsTmsGmsMm	82.2
86	88	22198	22215	TmsGmsTmsMdsAdsAdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsTdsTmsTmsGm	85.4
87	89	22200	22217	GmsGmsTmsGdsTdsMdsAdsAdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsGmsTmsTm	55.3
88	90	22913	22930	GmsTmsAmsMdsMdsTdsTdsMdsMdsTdsGdsTdsGdsAdsTdsGmsGmsTm	70.1
89	91	23046	23063	MmsAmsGmsGdsMdsTdsAdsMdsTdsMdsAdsMdsTdsTdsAmsMmsTmsGm	76.0
90	92	23047	23064	GmsMmsAmsGdsGdsMdsTdsAdsMdsTdsMdsAdsMdsTdsTdsAmsMmsTm	90.4
91	93	23048	23065	AmsGmsMmsAdsGdsGdsMdsTdsAdsMdsTdsMdsAdsMdsTdsTmsAmsMm	70.9
92	94	23049	23066	GmsAmsGmsMdsAdsGdsGdsMdsTdsAdsMdsTdsMdsAdsMdsTmsTmsAm	86.9
93	95	23050	23067	TmsGmsAmsGdsMdsAdsGdsGdsMdsTdsAdsMdsTdsMdsAdsMmsTmsTm	84.8
94	96	23055	23072	TmsTmsGmsAdsMdsTdsGdsAdsGdsMdsAdsGdsGdsMdsTdsAmsMmsTm	70.5
95	97	23056	23073	MmsTmsTmsGdsAdsMdsTdsGdsAdsGdsMdsAdsGdsGdsMdsTmsAmsMm	65.6
96	98	23057	23074	AmsMmsTmsTdsGdsAdsMdsTdsGdsAdsGdsMdsAdsGdsGdsMmsTmsAm	74.4
97	99	24651	24668	MmsAmsGmsGdsMdsMdsTdsTdsMdsMdsAdsTdsAdsGdsTmsGmsTm	72.4
98	100	24652	24669	MmsMmsAmsGdsGdsMdsMdsTdsTdsMdsMdsAdsTdsAdsGmsTmsGm	80.1
99	101	24653	24670	TmsMmsMmsAdsGdsGdsMdsMdsTdsTdsMdsMdsAdsTdsAmsGmsTm	77.4
100	102	27388	27405	MmsGmsTmsGdsTdsGdsMdsTdsAdsGdsTdsAdsTdsTdsGmsTmsTm	56.2
101	103	27389	27406	MmsMmsGmsTdsGdsTdsGdsMdsTdsAdsGdsTdsAdsTdsTdsTmsGmsTm	60.0
102	104	27391	27408	GmsGmsMmsMdsGdsTdsGdsTdsGdsMdsTdsAdsGdsTdsAdsTmsTmsTm	83.6
103	105	27392	27409	TmsGmsGmsMdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsMdsTdsAdsGdsTdsAmsTmsTm	67.8
104	106	27393	27410	TmsTmsGmsGdsMdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsMdsTdsAdsGdsTmsAmsTm	61.9
105	107	27394	27411	AmsTmsTmsGdsGdsMdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsMdsTdsAdsGmsTmsAm	66.8
106	108	27395	27412	GmsAmsTmsTdsGdsGdsMdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsMdsTdsAmsGmsTm	83.2
107	109	30559	30576	AmsAmsGmsGdsTdsTdsGdsMdsMdsTdsGdsMdsMdsMdsTmsGmsTm	69.8
108	110	30560	30577	MmsAmsAmsGdsGdsTdsTdsGdsMdsMdsTdsGdsMdsMdsMmsTmsGm	64.5
109	111	30561	30578	AmsMmsAmsAdsGdsGdsTdsTdsGdsMdsMdsTdsGdsAdsMdsMmsTmsTm	75.1
110	112	30564	30581	GmsGmsTmsAdsMdsAdsGdsGdsTdsTdsGdsMdsMdsTdsGmsAmsMm	64.3
111	113	30565	30582	GmsGmsGmsTdsAdsMdsAdsGdsGdsTdsTdsGdsMdsMdsTmsGmsAm	73.8
112	114	31570	31587	TmsAmsGmsTdsAdsGdsAdsGdsTdsTdsTdsGdsMdsTdsTmsGmsGm	54.3
113	115	31574	31591	GmsAmsTmsGdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsTdsTdsTmsGmsMm	57.3
114	116	31575	31592	TmsGmsAmsTdsGdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsTdsTmsTmsGm	49.3
115	117	31576	31593	MmsTmsGmsAdsTdsGdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsTmsTmsTm	44.1

[0143] [表1-3]

116	118	31841	31858	GmsTmsGmsGdsTdsGdsGdsMdsTdsMdsAdsAdsGdsTdsAdsTmsTmsAm	58.2
117	119	32007	32024	MmsAmsAmsGdsTdsTdsGdsGdsTdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsTmsAmsMm	65.1
118	120	32008	32025	GmsMmsAmsAdsGdsTdsTdsGdsGdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsTmsAm	56.4
119	121	32009	32026	TmsGmsMmsAdsAdsGdsTdsTdsGdsGdsTdsTdsTdsGdsTdsGmsGmsTm	56.1
120	122	32010	32027	MmsTmsGmsMdsAdsAdsGdsTdsTdsGdsGdsTdsTdsTdsGdsTmsGmsGm	72.1
121	123	32011	32028	MmsMmsTmsGdsMdsAdsAdsGdsTdsTdsGdsGdsTdsTdsTdsGmsTmsGm	62.0
122	124	32012	32029	TmsMmsMmsTdsGdsMdsAdsAdsGdsTdsTdsGdsGdsTdsTdsTmsGmsTm	76.6
123	125	32127	32144	TmsMmsTmsAdsGdsGdsMdsAdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsTmsGmsGm	60.5
124	126	33630	33647	GmsMmsAmsTdsGdsGdsMdsTdsAdsAdsTdsGdsAdsTdsGdsMmsAmsMm	83.5
125	127	35711	35728	TmsGmsTmsGdsAdsAdsGdsGdsTdsAdsGdsMdsGdsAdsAdsMmsAmsTm	65.3
126	128	35712	35729	GmsTmsGmsTdsGdsAdsAdsGdsGdsTdsAdsGdsMdsGdsAdsAmsAmsAm	68.9
127	129	36411	36428	GmsTmsAmsAdsMdsTdsMdsTdsGdsMdsAdsMdsTdsTdsMdsMmsMmsAm	64.9
128	130	36413	36430	AmsAmsGmsTdsAdsAdsMdsTdsMdsTdsGdsMdsAdsMdsTmsMmsMm	74.7
129	131	36607	36624	GmsTmsMmsAdsTdsMdsMdsMdsTdsAdsTdsGdsTdsMdsTmsAmsTm	47.4
130	132	38559	38576	GmsMmsAmsAdsMdsAdsGdsTdsMdsTdsGdsGdsAdsTdsTdsMmsTmsMm	52.8
131	133	38587	38604	GmsAmsGmsGdsTdsGdsTdsMdsMdsTdsTdsGdsTdsTdsAdsMmsTmsGm	65.6
132	134	38588	38605	GmsGmsAmsGdsTdsGdsTdsMdsMdsTdsTdsGdsTdsTdsAmsMmsTm	58.0
133	135	38589	38606	TmsGmsGmsAdsGdsGdsTdsGdsTdsMdsMdsTdsTdsGdsTdsTmsAmsMm	61.6
134	136	38590	38607	GmsTmsGmsAdsGdsGdsTdsGdsTdsMdsMdsTdsTdsGdsTmsTmsAm	63.6
135	137	38593	38610	AmsTmsTmsGdsTdsGdsGdsAdsGdsGdsTdsGdsTdsMdsMdsTmsTmsGm	62.1
136	138	38594	38611	MmsAmsTmsTdsGdsTdsGdsGdsAdsGdsGdsTdsGdsTdsMdsMmsTmsTm	64.2
137	139	38596	38613	GmsAmsMmsAdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsGdsGdsTdsTmsMmsMm	82.5
138	140	38597	38614	GmsGmsAmsMdsAdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsGdsGdsTdsGmsTmsMm	86.2
139	141	38598	38615	MmsGmsGmsAdsMdsAdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsGdsGdsTmsGmsTm	85.8
140	142	38599	38616	AmsMmsGmsGdsAdsMdsAdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsGdsGmsTmsGm	93.2
141	143	38600	38617	MmsAmsMmsGdsGdsAdsMdsAdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsAdsGmsGmsTm	87.0
142	144	38601	38618	MmsMmsAmsMdsGdsGdsMdsAdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsAmsGmsGm	73.1
143	145	38604	38621	MmsMmsTmsMdsMdsAdsMdsGdsGdsAdsMdsAdsTdsTdsGdsTmsGmsGm	61.6
144	146	38606	38623	GmsGmsMmsMdsTdsMdsMdsMdsGdsGdsAdsMdsAdsTdsTmsGmsTm	72.0
145	147	38607	38624	TmsGmsGmsMdsMdsTdsMdsMdsMdsGdsGdsAdsMdsAdsTmsTmsGm	68.9
146	148	40453	40470	GmsTmsMmsAdsTdsAdsTdsGdsGdsTdsMdsAdsGdsGdsTmsAmsTm	21.6
147	149	40454	40471	TmsGmsTmsMdsAdsTdsAdsTdsGdsGdsTdsMdsAdsGdsGdsTmsAm	51.7
148	150	40455	40472	AmsTmsGmsTdsMdsAdsTdsAdsTdsGdsGdsTdsMdsAdsGdsGmsGmsTm	46.9
149	151	40456	40473	TmsAmsTmsGdsTdsMdsAdsTdsAdsTdsGdsGdsTdsMdsAdsGmsGmsGm	51.3
150	152	40475	40492	TmsGmsMmsMdsMdsAdsGdsGdsAdsGdsTdsAdsTdsGdsAmsTmsGm	69.5
151	153	40539	40556	TmsAmsMmsAdsGdsMdsAdsMdsTdsTdsMdsMdsGdsGdsAmsTmsGm	71.3
152	154	40540	40557	TmsTmsAmsMdsAdsGdsMdsAdsMdsTdsTdsMdsMdsGdsGdsAmsGmsTm	82.7
153	155	41281	41298	GmsMmsTmsAdsTdsGdsGdsAdsTdsGdsTdsMdsTdsAmsMmsAmsGm	56.9
154	156	41392	41409	AmsAmsGmsAdsMdsMdsMdsTdsTdsTdsGdsGdsGdsMdsTmsTmsTm	63.6
155	157	41393	41410	TmsAmsAmsGdsAdsMdsMdsTdsTdsTdsGdsGdsGdsMmsTmsTm	58.3
156	158	45892	45909	GmsTmsAmsGdsMdsTdsMdsTdsTdsGdsGdsMdsAdsMdsTdsAmsGmsMm	57.0

[0144]

[表2-1]

化合物番号	配列番号	標の開始位置	標の終了位置	配列	A T X N 3 発現比 (10 μ M)
157	159	1512	1527	TmsMmsMmsGdsAdsGdsAdsTdsGdsTdsTdsTdsMmsTmsAm	47.8
158	160	1521	1536	TmsMmsAmsAdsAdsGdsTdsTdsTdsCdsGdsAmsGmsAm	56.4
159	161	1568	1583	MmsAmsAmsCdsTdsAdsTdsAdsGdsAdsCdsTdsGmsAmsGm	74.6
160	162	2051	2066	TmsMmsAmsGdsGdsAdsGdsTdsAdsGdsTdsGdsTmsGmsGm	62.1
161	163	2162	2177	TmsTmsMmsGdsGdsTdsAdsAdsGdsTdsAdsGdsAmsTmsTm	49.4
162	164	3931	3946	GmsMmsAmsCdsTdsAdsTdsCdsTdsGdsCdsCdsAdeGmsGmsGm	63.6
163	165	4038	4053	GmsTmsMmsAdsAdsTdsCdsTdsAdsGdsCdsAdsGdsMmsAmsTm	65.3
164	166	4259	4274	MmsTmsTmsCdsAdsTdsTdsGdsTdsGdsTdsGdsGmsGmsMm	83.8
165	167	4277	4292	TmsAmsTmsGdsAdsTdsTdsTdsAdsGdsGdsCdsMmsMmsAm	66.9
166	168	5668	5683	TmsMmsAmsGdsTdsTdsGdsGdsAdsGdsTdsTdsTmsAmsMm	34.2
167	169	5762	5777	GmsAmsTmsTdsTdsGdsTdsGdsTdsGdsCdsTdsCdsMmsTmsMm	35.7
168	170	7602	7617	GmsMmsTmsTdsTdsCdsCdsCdsAdsTdsGdsCdsTdsAmsMmsMm	81.8
169	171	7817	7832	GmsMmsTmsCdsAdsCdsTdsCdsCdsTdsGdsGdsAmsMmsAm	85.0
170	172	9925	9940	AmsMmsGmsTdsGdsCdsGdsAdsTdsAdsAdsTdsCdsTmsTmsMm	85.1
171	173	10273	10288	AmsGmsAmsAdsAdsTdsGdsTdsAdsAdsGdsCdsGmsGmsGm	68.3
172	174	10409	10424	GmsTmsMmsAdsTdsTdsGdsCdsGdsTdsGdsCdsAmsTmsAm	80.1
173	175	10556	10571	TmsGmsGmsGdsAdsTdsGdsTdsAdsGdsCdsAdsAmsMmsAm	85.5
174	176	10584	10599	GmsAmsMmsTdsAdsTdsTdsGdsAdsAdsGdsGdsMmsTmsGm	56.6
175	177	11002	11017	AmsTmsGmsCdsCdsCdsAdsCdsTdsCdsTdsAdsAmsTmsAm	52.9
176	178	11617	11632	TmsMmsTmsGdsGdsAdsTdsAdsCdsAdsCdsTdsMmsAmsMm	64.2
177	179	11650	11665	AmsGmsAmsTdsAdsGdsGdsTdsCdsGdsCdsTdsCdsAmsGmsGm	29.3
178	180	11654	11669	GmsMmsAmsGdsAdsGdsAdsTdsAdsGdsGdsTdsCdsGmsMmsTm	64.9
179	181	11738	11753	MmsAmsMmsGdsGdsTdsAdsAdsAdsGdsCdsAdsCdsTmsAmsGm	57.9
180	182	11744	11759	MmsAmsGmsTdsGdsCdsAdsCdsGdsGdsTdsAdsAmsAmsGm	55.5
181	183	11810	11825	GmsAmsAmsAdsCdsGdsCdsAdsAdsGdsTdsGdsMmsTmsGm	80.0
182	184	12076	12091	TmsAmsAmsGdsTdsTdsCdsTdsCdsCdsTdsGdsGmsGmsMm	26.2
183	185	13141	13156	AmsTmsGmsAdsAdsCdsGdsTdsCdsTdsCdsTdsCdsMmsAmsGm	67.8
184	186	14074	14089	TmsTmsGmsAdsCdsAdsCdsTdsAdsTdsTdsTdsCdsAmsGmsGm	40.8
185	187	14213	14228	AmsTmsAmsGdsCdsTdsTdsGdsCdsTdsCdsAdsAdsGmsAmsMm	30.4
186	188	14325	14340	GmsMmsTmsGdsCdsAdsTdsGdsTdsAdsTdsCdsAmsMmsTmsAm	58.2
187	189	15114	15129	GmsMmsTmsAdsAdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsGdsAmsMmsTmsTm	57.9
188	190	15124	15139	TmsTmsAmsGdsGdsAdsTdsGdsAdsAdsGdsCdsTdsAmsAmsGm	72.5
189	191	16211	16226	MmsTmsGmsCdsAdsCdsTdsCdsGdsGdsCdsCdsTmsAmsAm	57.0
190	192	16740	16755	AmsGmsAmsTdsTdsCdsCdsAdsAdsTdsTdsGdsTdsGmsAmsGm	29.4
191	193	18015	18030	AmsGmsMmsCdsTdsAdsTdsCdsAdsCdsCdsAdsCdsGmsTmsMm	42.5
192	194	18033	18048	MmsAmsGmsCdsGdsTdsCdsAdsCdsCdsCdsAdsAdsAmsTmsMm	30.2
193	195	18108	18123	TmsAmsMmsTdsTdsAdsCdsAdsAdsGdsCdsGdsCdsTmsGmsMm	79.8
194	196	19166	19181	GmsMmsMmsTdsAdsGdsTdsCdsAdsCdsTdsTdsTdsGmsAmsTm	50.7
195	197	20832	20847	TmsMmsAmsGdsGdsGdsTdsAdsGdsAdsTdsGdsTdsMmsAmsAm	38.1
196	198	20839	20854	TmsAmsGmsGdsTdsGdsTdsTdsCdsAdsGdsGdsTmsAmsGm	37.0
197	199	20848	20863	AmsGmsTmsCdsAdsAdsGdsCdsTdsAdsGdsGdsTmsGmsTm	48.2
198	200	21487	21502	AmsAmsTmsGdsGdsAdsTdsAdsCdsTdsCdsTdsGdsMmsMmsMm	55.6
199	201	22116	22131	TmsMmsMmsCdsCdsAdsAdsGdsCdsTdsAdsGdsAdsTmsGmsMm	66.0
200	202	22194	22209	AmsMmsGmsTdsGdsTdsGdsGdsTdsTdsGdsCdsAmsTmsMm	39.3
201	203	22199	22214	GmsTmsMmsAdsAdsCdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsTmsTmsTm	22.6
202	204	22203	22218	AmsGmsGmsTdsGdsTdsCdsAdsAdsCdsGdsTdsGmsTmsGm	22.1
203	205	22210	22225	MmsTmsAmsTdsTdsTdsAdsAdsGdsGdsTdsGdsTdsMmsAmsAm	70.6
204	206	22998	23013	AmsTmsMmsAdsGdsAdsCdsTdsGdsCdsCdsTdsGdsMmsAmsTm	66.8
205	207	26470	26485	GmsMmsAmsCdsTdsTdsAdsCdsAdsAdsGdsGdsTmsGmsGm	59.3
206	208	27062	27077	GmsGmsTmsGdsCdsTdsGdsCdsTdsAdsAdsTdsAdsTmsAmsMm	27.6
207	209	27271	27286	GmsMmsAmsCdsTdsAdsTdsAdsAdsGdsCdsAdsMmsTmsAm	48.9
208	210	29393	29408	TmsMmsAmsTdsGdsCdsAdsGdsCdsCdsTdsGdsTdsTmsAmsMm	42.4
209	211	30535	30550	AmsAmsGmsCdsAdsCdsTdsAdsGdsTdsTdsAdsTdsTmsGmsMm	62.8
210	212	30556	30571	TmsGmsMmsCdsTdsGdsAdsCdsCdsCdsTdsGdsTdsTmsTmsAm	45.4

[表2-2]

211	213	30930	30945	AmsGmsMmsTdsTdsGdsAdsTdsAdsCdsCdsTdsTmsAmsGm	50.0
212	214	31576	31591	GmsAmsTmsGdsTdsAdsGdsTdsAdsGdsGdsTdsTmsTmsTm	13.7
213	215	31580	31595	AmsGmsMmsTdsGdsAdsTdsGdsTdsAdsGdsTdsAmsGmsAmsGm	51.7
214	216	32006	32021	GmsTmsTmsGdsGdsTdsTdsGdsTdsGdsGdsTdsAmsMmsTm	17.1
215	217	33237	33252	GmsTmsAmsGdsGdsAdsTdsTdsCdsTdsGdsGdsTdsTmsAmsMm	43.9
216	218	34900	34915	AmsTmsAmsAdsGdsTdsAdsCdsCdsTdsTdsTdsGdsAmsTmsMm	57.7
217	219	35710	35725	GmsAmsAmsGdsGdsTdsAdsGdsCdsGdsAdsAdsCdsAmsTmsGm	41.7
218	220	35841	35856	GmsGmsTmsAdsAdsCdsTdsGdsCdsTdsCdsCdsTdsTmsAmsAm	21.2
219	221	36413	36428	GmsTmsAmsAdsCdsTdsCdsTdsGdsCdsAdsCdsTdsTmsMmsMm	36.7
220	222	36417	36432	GmsAmsAmsAdsGdsTdsAdsAdsCdsTdsCdsTdsGdsMmsAmsMm	49.2
221	223	36426	36441	MmsGmsAmsGdsAdsCdsCdsTdsGdsGdsAdsAdsAmsTmsAm	51.8
222	224	36609	36624	GmsTmsMmsAdsTdsCdsCdsCdsTdsAdsTdsGdsTdsMmsTmsTm	18.7
223	225	37690	37705	GmsTmsGmsTdsTdsTdsTdsGdsGdsCdsTdsGdsTdsAmsMmsTm	33.0
224	226	38556	38571	AmsGmsTmsCdsTdsGdsGdsAdsTdsTdsCdsTdsCdsTmsAmsMm	47.5
225	227	40452	40467	AmsTmsAmsTdsGdsGdsTdsCdsAdsGdsGdsTdsAmsTmsGm	48.0
226	228	40470	40485	GmsAmsGmsTdsAdsTdsAdsGdsAdsTdsGdsCdsTdsAmsTmsGm	33.6
227	229	41285	41300	AmsTmsGmsCdsTdsAdsTdsGdsGdsAdsTdsGdsTdsAmsMmsTm	75.8
228	230	41294	41309	GmsAmsGmsTdsAdsTdsTdsAdsCdsAdsTdsGdsCdsTmsAmsTm	22.0
229	231	42110	42125	TmsTmsTmsCdsTdsAdsTdsTdsTdsGdsAdsGdsCdsAmsMmsGm	38.2
230	232	42805	42820	GmsTmsAmsTdsAdsCdsAdsGdsTdsTdsGdsAdsAdsGmsGmsGm	69.2
231	233	43091	43106	GmsMmsTmsGdsTdsAdsAdsGdsCdsTdsTdsTdsGmsAmsTm	49.4
232	234	43182	43197	GmsGmsAmsGdsAdsCdsTdsTdsGdsCdsCdsTdsGdsMmsAmsTm	38.7
233	235	43209	43224	GmsTmsAmsCdsGdsTdsAdsTdsGdsTdsTdsTdsAdsGmsTmsMm	66.5
234	236	43218	43233	TmsTmsAmsTdsGdsGdsTdsGdsGdsTdsAdsCdsGmsTmsAm	51.5
235	237	43933	43948	GmsTmsGmsTdsAdsGdsGdsGdsAdsAdsCdsTmsTmsMm	49.5
236	238	44050	44065	MmsTmsTmsGdsAdsGdsGdsGdsAdsGdsTdsAdsGdsTmsAmsMm	59.2

[0146] [表3]

化合物番号	配列番号	標的開始位置	標的終了位置	配列	ATXN3発現比 (3µM)
237	272	11648	11665	AmsGmsAmsTdsAdsGdsGdsTdsMdsGdsMdsTdsMdsAdsGdsGmsAmsGm	73.3
238	273	11649	11666	GmsAmsGmsAdsTdsAdsGdsGdsTdsMdsGdsMdsTdsMdsAdsGmsGmsAm	56.1
239	274	11650	11667	AmsGmsAmsGdsAdsTdsAdsGdsGdsTdsMdsGdsMdsTdsMdsAmsGmsGm	64.6
240	275	20837	20854	TmsAmsGmsGdsTdsGdsTdsTdsMdsAdsGdsGdsTdsAdsGmsAmsTm	62.1
241	276	20838	20855	MmsTmsAmsGdsGdsTdsGdsTdsTdsMdsAdsGdsGdsTdsAmsGmsAm	77.3
242	277	22192	22209	AmsMmsGmsTdsGdsTdsGdsTdsTdsGdsMdsAdsTdsMmsMmsMm	57.7
243	278	22193	22210	AmsAmsMmsGdsTdsGdsTdsGdsTdsTdsTdsGdsMdsAdsTmsMmsMm	74.5
244	279	22194	22211	AmsAmsAmsMdsGdsTdsGdsTdsGdsTdsTdsTdsGdsMdsAmsTmsMm	70.0
245	280	22199	22216	GmsTmsGmsTdsMdsAdsAdsMdsGdsTdsGdsTdsGdsGdsTmsTmsTm	54.2
246	281	22201	22218	AmsGmsGmsTdsCdsTdsMdsAdsAdsMdsGdsTdsGdsTdsGmsGmsTm	48.9
247	282	22202	22219	AmsAmsGmsGdsTdsGdsTdsMdsAdsAdsMdsGdsTdsGdsTmsGmsGm	54.6
248	283	22203	22220	TmsAmsAmsGdsGdsTdsGdsTdsMdsAdsAdsMdsGdsTdsGmsTmsGm	74.8
249	284	32006	32023	AmsAmsGmsTdsTdsGdsGdsTdsTdsTdsGdsTdsGdsTdsAmsMmsTm	65.9
250	285	36412	36429	AmsGmsTmsAdsAdsMdsTdsMdsTdsGdsMdsAdsMdsTdsTdsMmsMmsMm	65.5

[0147] [表4]

	compound ID	標的開始位置	標的終了位置	3µM	10µM
WO2018/089805	650528	44828	44845	82.0	61.8
WO2019/217708	1100673	43010	43029	52.4	35.4
WO2020/172559	1287095	44221	44240	41.7	29.0

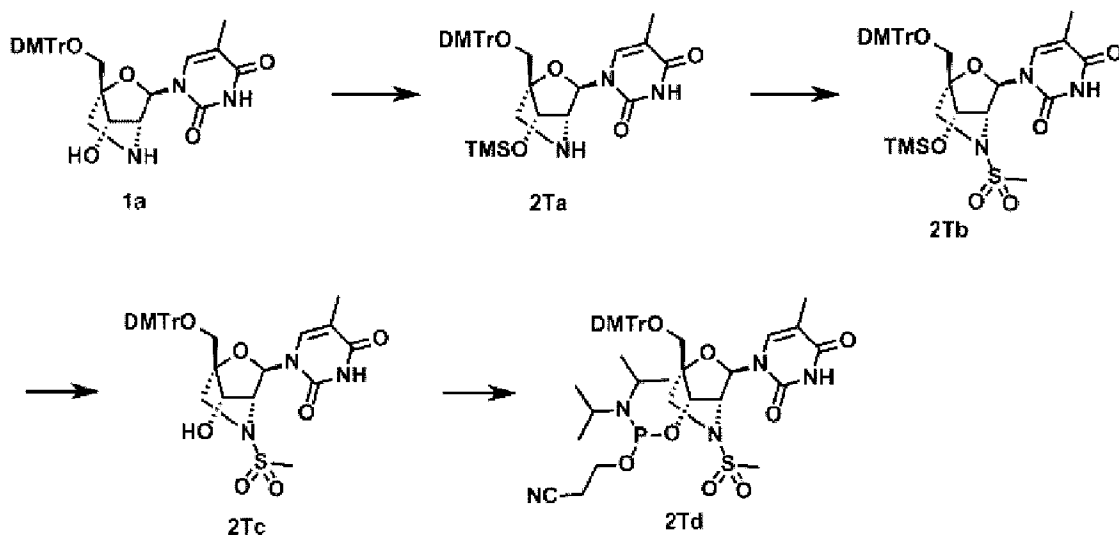
[0148] 参考例

ALNA [Ms] 含有ヌクレオシド、ALNA [mU] 含有ヌクレオシド、ALNA [ipU] 含有ヌクレオシド、ALNA [Trz] 含有ヌクレオシド、ALNA [Oxz] 含有ヌクレオシドの合成法のスキームを以下に示

す。なお、出発化合物 1 a, 1 d, 1 g は国際公開第 2017/047816 号に記載された方法で合成することができる。

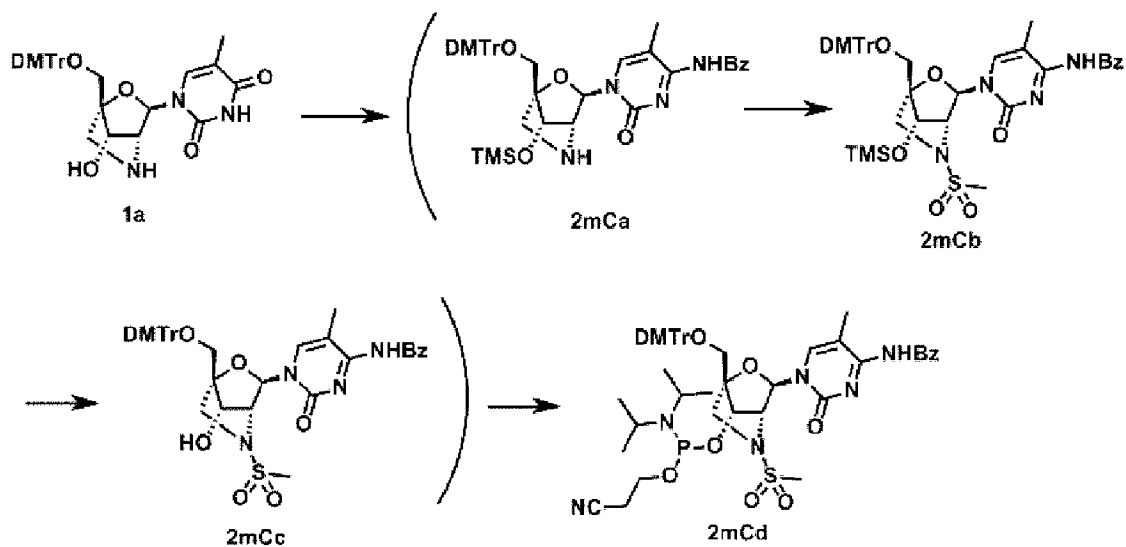
[0149] ALNA [Ms] - T の合成

[化21]



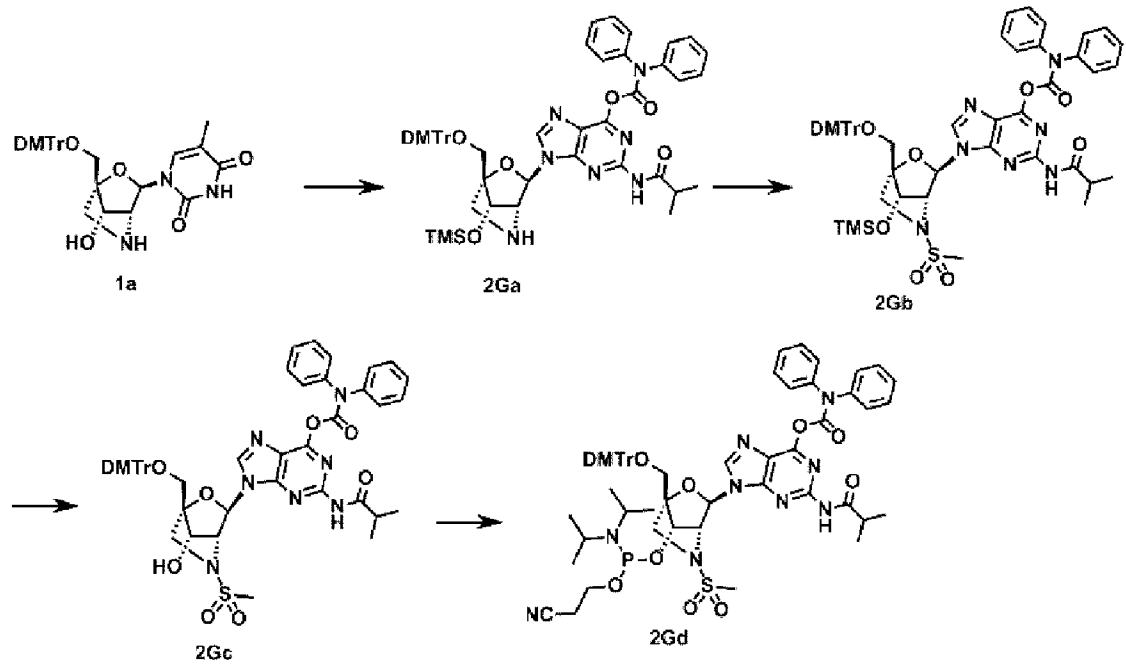
[0150] ALNA [Ms] - mC の合成

[化22]



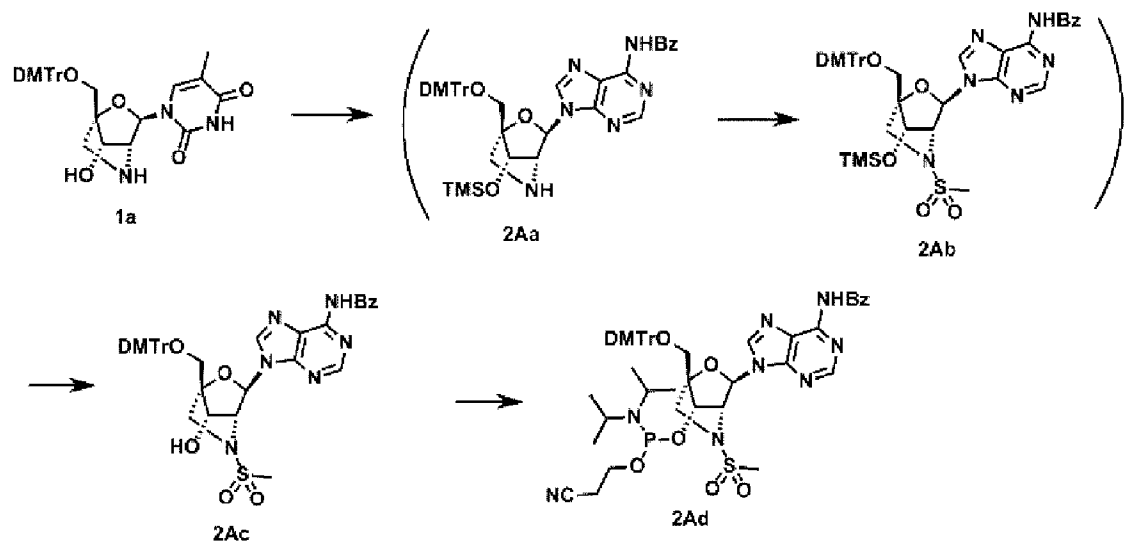
[0151] ALNA [Ms] - Gの合成

[化23]



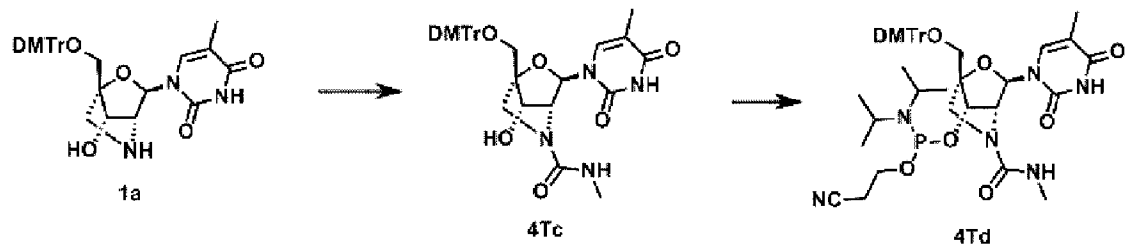
[0152] ALNA [Ms] - Aの合成

[化24]



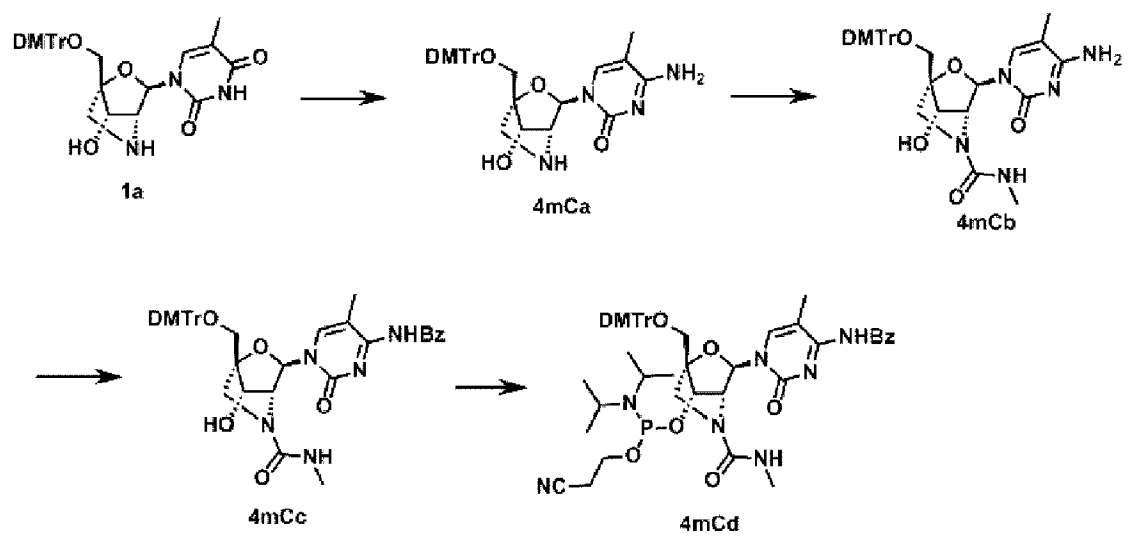
[0153] ALNA [mU] - Tの合成

[化25]



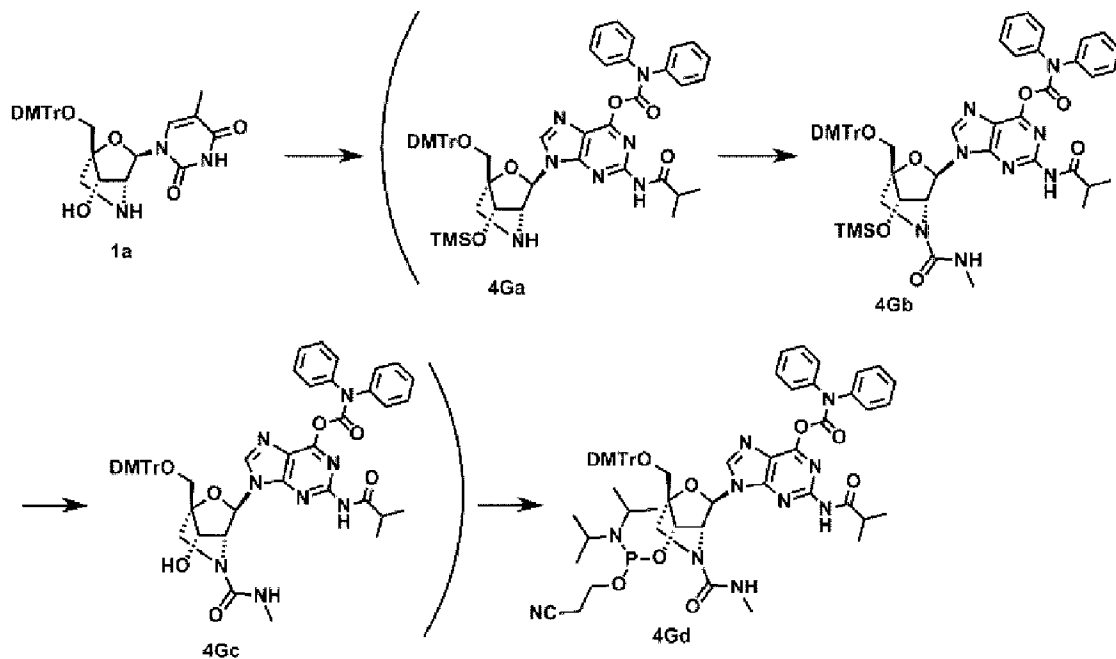
[0154] ALNA [mU] - mCの合成

[化26]



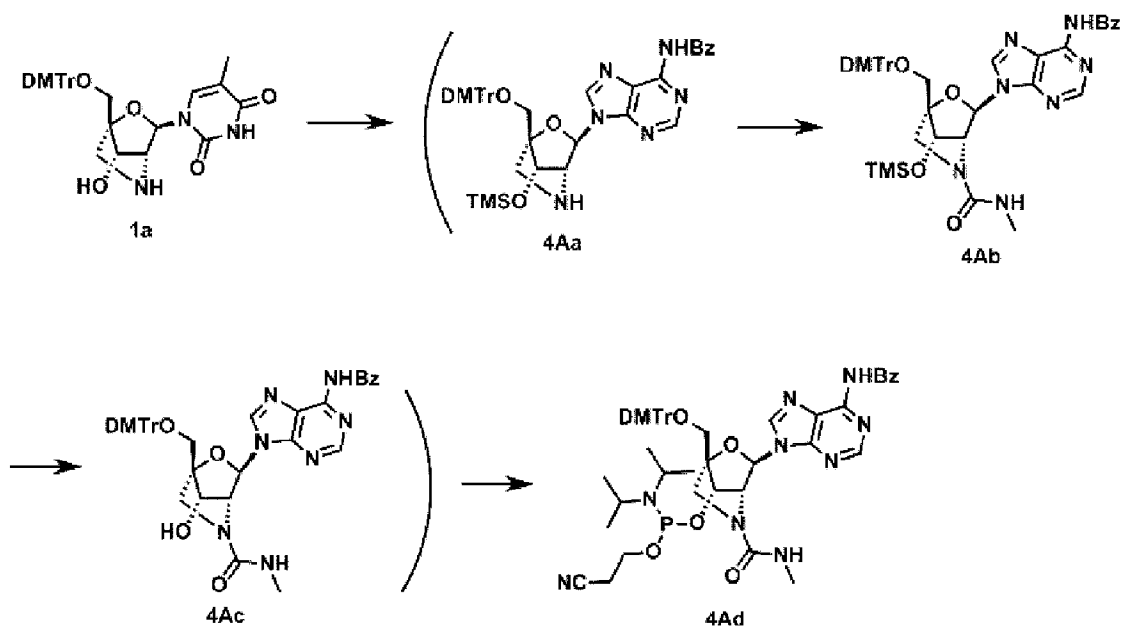
[0155] ALNA [mU] - Gの合成

[化27]



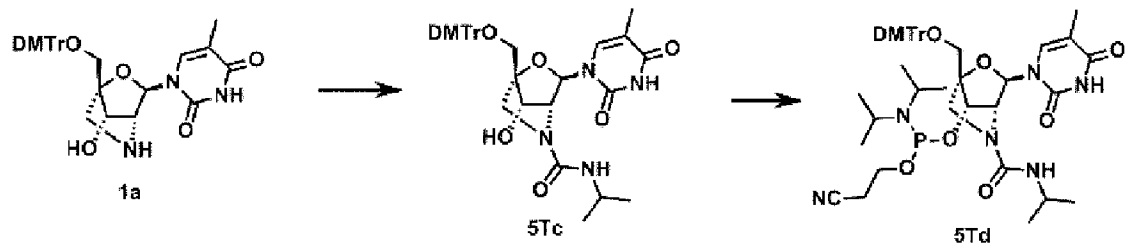
[0156] ALNA [mU] - Aの合成

[化28]



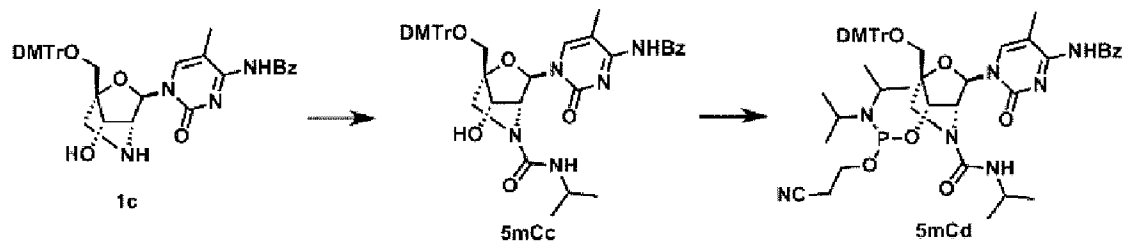
[0157] ALNA [ipU] - Tの合成

[化29]



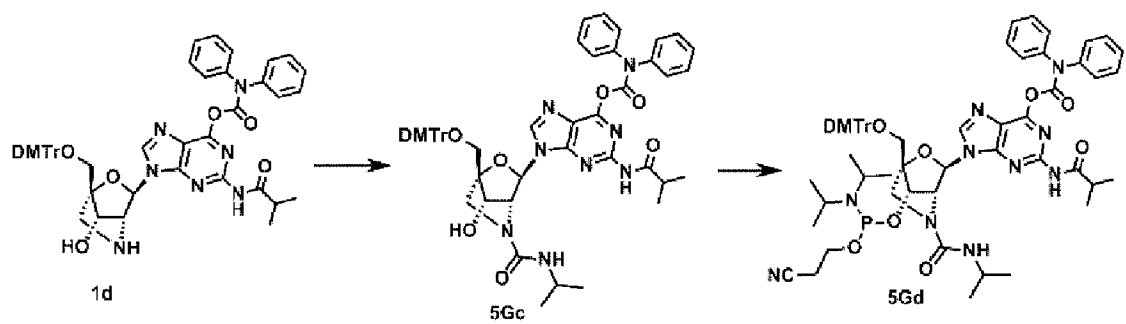
[0158] ALNA [i p U] -mCの合成

[化30]



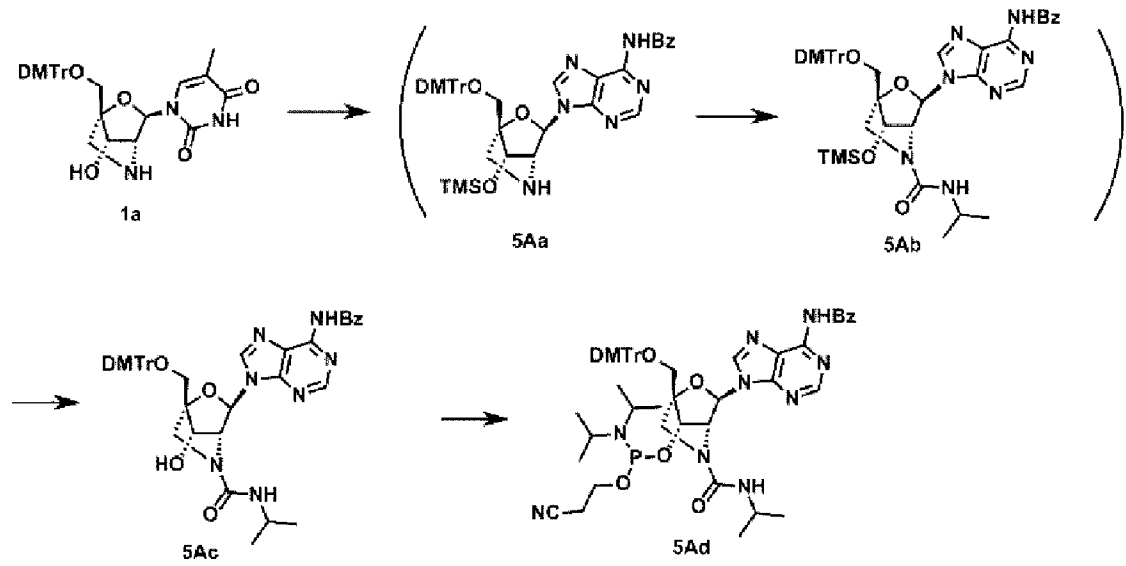
[0159] ALNA [i p U] -Gの合成

[化31]



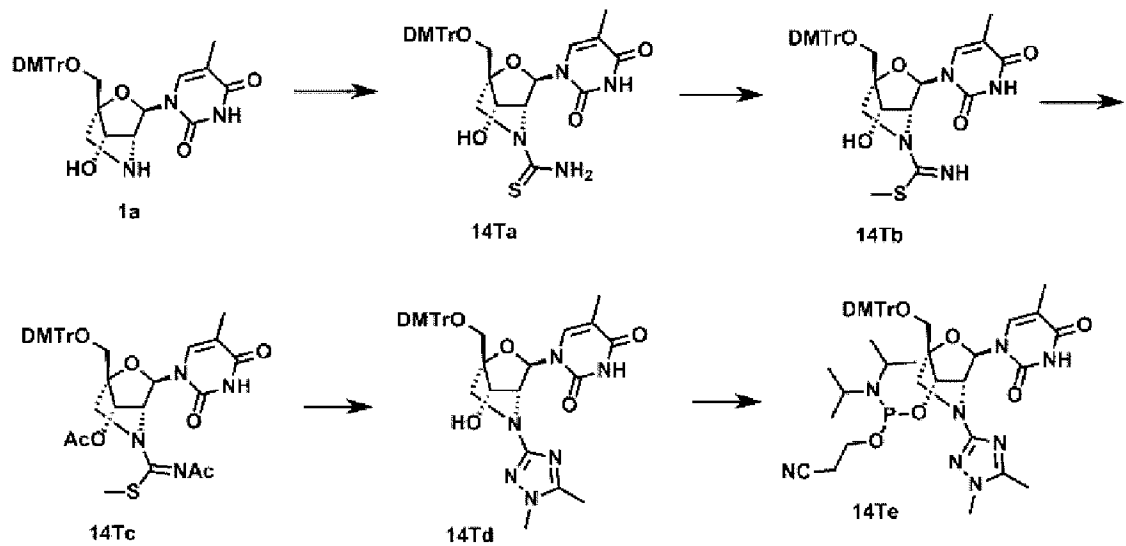
[0160] ALNA [i p U] -Aの合成

[化32]



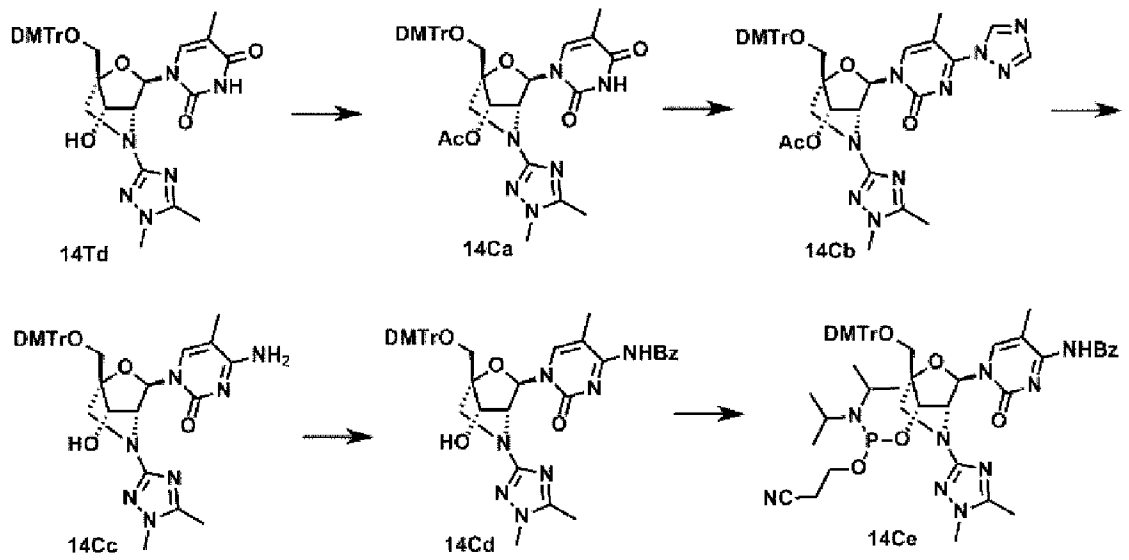
[0161] ALNA [Trz] -Tの合成

[化33]



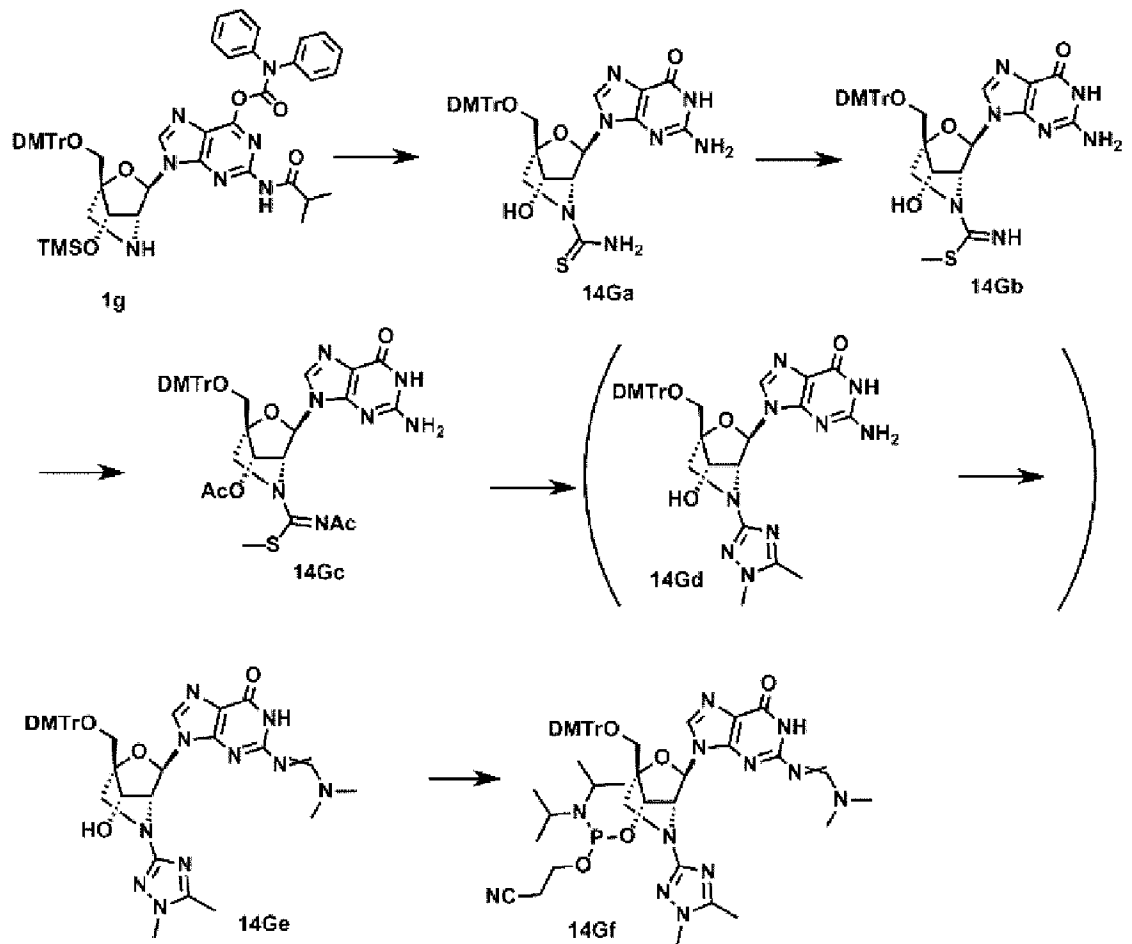
[0162] ALNA [Trz] -mCの合成

[化34]



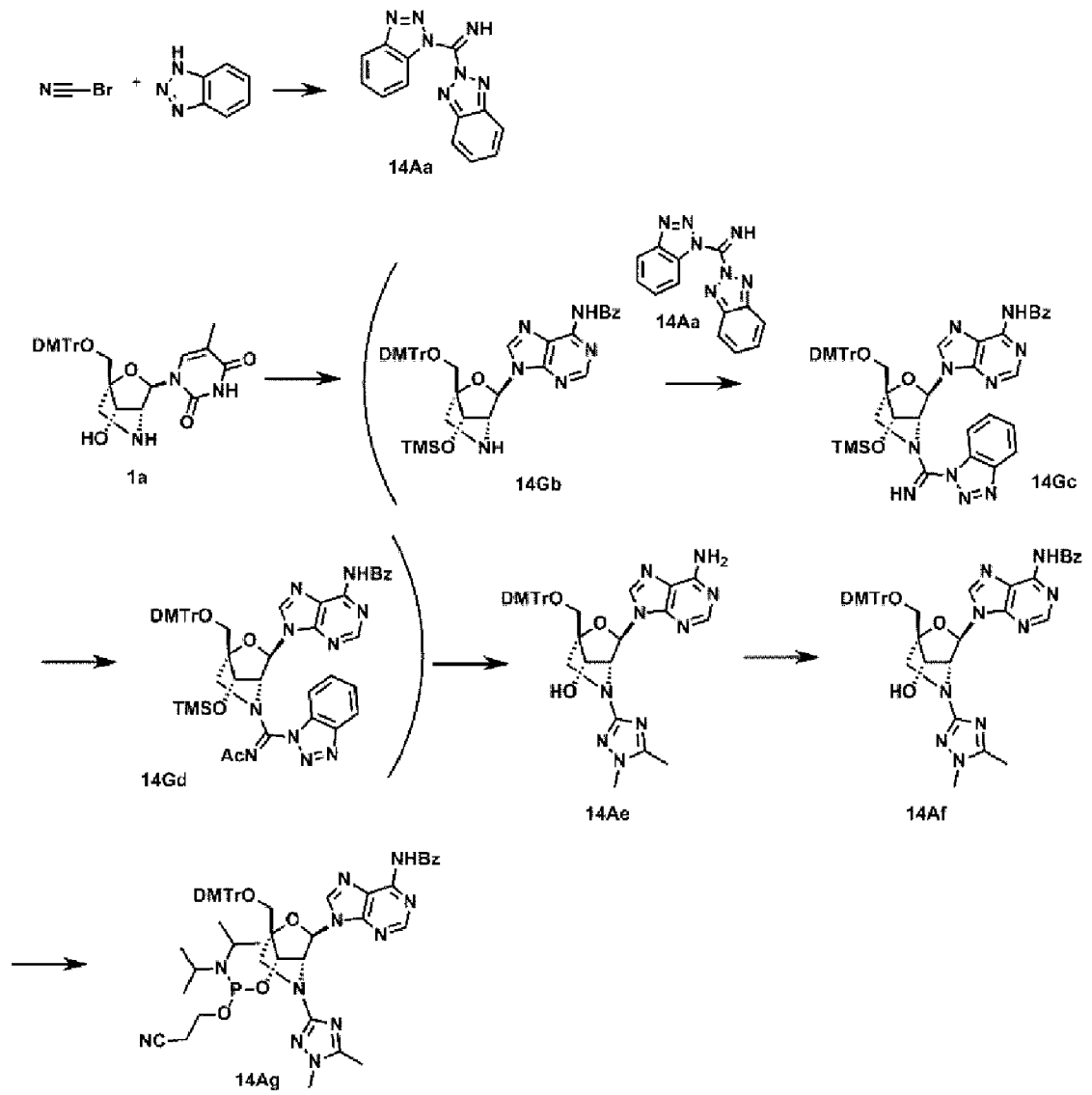
[0163] ALNA [Trz]-Gの合成

[化35]



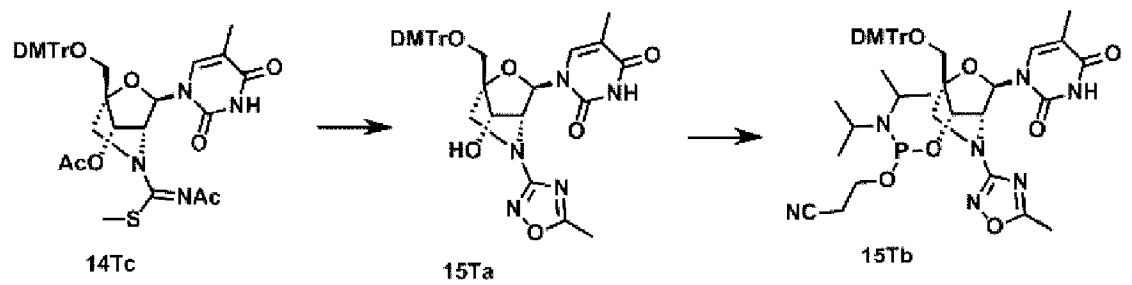
[0164] ALNA [Trz]-Aの合成

[化36]



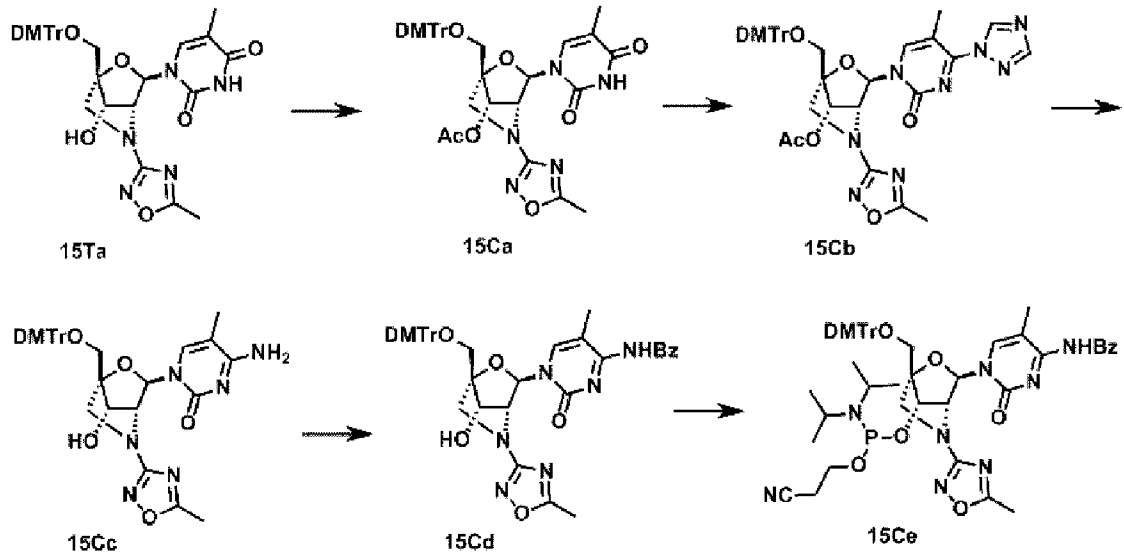
[0165] ALNA [O x z] - Tの合成

[化37]



[0166] ALNA [O x z] - m C の合成

[化38]



[0167] 本明細書では、別段の記載がない限り、単数形の使用は複数形を含む。本明細書では、別段の記載がない限り、「又は」の使用は「及び／又は」を意味する。さらに、用語「含むこと (including)」並びに他の形態、例えば「含む (includes)」及び「含まれる (included)」の使用は、限定的なものではない。さらに、別段の記載がない限り、「要素」などの用語は、1つのユニットを含む要素と1つを超えるサブユニットを含む要素を包含する。

[0168] 本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成上の目的のためだけであり、記載される主題を制限するものとして解釈されるべきでない。これらに限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍及び論文を含めた、本出願で引用されるすべての文書又は文書の一部は、本明細書で論じる文書の一部に関して、及びその全体が、参照により本明細書に明確に組み込まれる。

[0169] 具体的な定義が与えられない限り、本明細書に記載の分析化学、有機合成

化学、並びに医化学及び薬化学に関連して利用される命名法、及びそれらの手順及び技法は、当技術分野で周知であり、一般に使用されるものである。標準的な技法を、本明細書中で使用する化学合成及び化学分析に使用することができる。許容される場合、本明細書の開示の全体を通して言及される、すべての特許、出願、公開出願及び他の刊行物、国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）などのデータベースを通して入手可能なGenBank受託番号及び関連する配列情報並びに他のデータは、本明細書に論じる文書の一部に関して、及びその全体が、参照により組み込まれる。

また、本明細書は、電子フォーマットの配列表と共に出願するが、当該電子フォーマット中に記載する配列表の情報は、参照によりその全体が本明細書中に組み込まれる。

請求の範囲

[請求項1]

Ataxin 3 (ATXN3) 発現を阻害する活性を有する修飾オリゴヌクレオチドであり、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

1) TCGGGTAAGTAGATTTTC (配列番号1の2159～2176の相補配列) (配列表の配列番号239)

2) GAAGTATCTGTAGGCCTA (配列番号1の2513～2530の相補配列) (配列表の配列番号240)

3) GGACTGTATAGGAGATTA (配列番号1の2646～2663の相補配列) (配列表の配列番号241)

4) GGTTATAGGATGCAGGTA (配列番号1の5844～5861の相補配列) (配列表の配列番号242)

5) AGGTTATAGGATGCAGGT (配列番号1の5845～5862の相補配列) (配列表の配列番号243)

6) GAAGCTAAGTAGGTGACT (配列番号1の15115～15132の相補配列) (配列表の配列番号244)

7) TGAAGCTAAGTAGGTGAC (配列番号1の15116～15133の相補配列) (配列表の配列番号245)

8) CCTAGTCACTTTGATAGA (配列番号1の19163～19180の相補配列) (配列表の配列番号246)

9) GGAACATCTTGAGTAGGT (配列番号1の19737～19754の相補配列) (配列表の配列番号247)

10) GGTGTTCAAGGTAGATGT (配列番号1の20835～20852の相補配列) (配列表の配列番号248)

11) GGATACTCTGCCCTGTTC (配列番号1の21482～21499の相補配列) (配列表の配列番号249)

12) GGTGTCAAACGTGTGGTT (配列番号1の22200～22217の相補配列) (配列表の配列番号250)

- 1 3) CCGTGTGCTAGTATTTGT (配列番号1の27389~27406の相補配列) (配列表の配列番号251)
- 1 4) TAGTAGAGTTTTGCTTGG (配列番号1の31570~31587の相補配列) (配列表の配列番号252)
- 1 5) GATGTAGTAGAGTTTTGC (配列番号1の31574~31591の相補配列) (配列表の配列番号253)
- 1 6) TGATGTAGTAGAGTTTTG (配列番号1の31575~31592の相補配列) (配列表の配列番号254)
- 1 7) CTGATGTAGTAGAGTTTT (配列番号1の31576~31593の相補配列) (配列表の配列番号255)
- 1 9) GCAAGTTGGTTTGTGGTA (配列番号1の32008~32025の相補配列) (配列表の配列番号256)
- 2 0) TCTAGGCAATTGTGGTGG (配列番号1の32127~32144の相補配列) (配列表の配列番号257)
- 2 1) GTAACCTCTGCACTTCCCA (配列番号1の36411~36428の相補配列) (配列表の配列番号258)
- 2 2) GTCATCCCTATGTCTTAT (配列番号1の36607~36624の相補配列) (配列表の配列番号259)
- 2 3) GTCATATGGTCAGGGTAT (配列番号1の40453~40470の相補配列) (配列表の配列番号260)
- 2 4) TGTCATATGGTCAGGGTA (配列番号1の40454~40471の相補配列) (配列表の配列番号261)
- 2 5) ATGTCATATGGTCAGGGT (配列番号1の40455~40472の相補配列) (配列表の配列番号262) 及び
- 2 6) TATGTCATATGGTCAGGG (配列番号1の40456~40473の相補配列) (配列表の配列番号263)
- からなる群より選択されるいずれかの核酸塩基配列又は該核酸塩基配列に含まれる連続した17塩基の核酸塩基配列である、前記修飾オリ

ゴヌクレオチド。

- [請求項2] 一本鎖である、請求項1に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項3] 修飾オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1つのヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項1または2に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項4] 修飾糖が二環式糖、2'-MOE (2'-O-methoxyethyl) で修飾された糖、及び2'-OMeで修飾された糖からなる群から選択される、請求項3に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項5] 二環式糖が、LNA、GuNA、ALNA [Ms]、ALNA [mU]、ALNA [ipU]、ALNA [Oxz]、又はALNA [Trz]の糖部分から選択される、請求項4に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項6] 前記修飾オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項7] 修飾核酸塩基が、5-メチルシトシンである、請求項6に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項8] 前記修飾オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1つのヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、請求項1～7のいずれか1項に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項9] 修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項8に記載の修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項10] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
1) ギャップセグメント、
2) 5' ウィングセグメント及び
3) 3' ウィングセグメント、を含み、
前記ギャップセグメントが、前記5' ウィングセグメントと前記3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、
前記5' ウィングセグメント及び3' ウィングセグメントを構成する

ヌクレオシドが修飾糖を含むものである、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

- [請求項11] A T X N 3 発現を阻害する活性を有する、12～24 残基からなる修飾オリゴヌクレオチドであり、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が配列表の配列番号 1 の核酸塩基配列の等長部分に少なくとも 85%相補性を有し、当該オリゴヌクレオチドを構成するヌクレオシドのうち少なくとも 1 つが A L N A [M s]、A L N A [m U]、A L N A [i p U]、A L N A [O x z]、又は A L N A [T r z] の糖部分から選択される修飾糖を有する、修飾オリゴヌクレオチド。
- [請求項12] 請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチド、又はその医薬的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。
- [請求項13] A T X N 3 関連疾患の治療、予防、又はその進行の遅延化のための、請求項 12 に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 前記 A T X N 3 関連疾患が神経変性疾患である、請求項 13 に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 前記神経変性疾患が脊髄小脳変性症 3 型である、請求項 14 に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドの有効量をそれを必要とする対象に投与することを特徴とする、対象における A T X N 3 関連疾患の治療、予防又はその進行の遅延化のための方法。
- [請求項17] A T X N 3 関連疾患の治療、予防又はその進行の遅延化のための医薬の製造における、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドの使用。
- [請求項18] A T X N 3 関連疾患の治療、予防又はその進行の遅延化のための、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 48/00(2006.01)i; A61P25/28(2006.01)i; A61P43/00(2006.01)i; C12N 15/113(2010.01)i; A61K 31/7088(2006.01)i; A61K 31/7115(2006.01)i; A61K 31/712(2006.01)i; A61K 31/7125(2006.01)i FI: C12N15/113 Z ZNA; A61P43/00 111; A61P25/28; A61K31/7088; A61K48/00; A61K31/7125; A61K31/7115; A61K31/712 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) A61K48/00; A61P25/28; A61P43/00; C12N15/113; A61K31/7088; A61K31/7115; A61K31/712; A61K31/7125 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2020/100826 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) 22 May 2020 (2020-05-22) claims 1-33, examples 1-12, 19-39, 96-121	5, 11-18
X	WO 2019/217708 A1 (IONIS PHARMACEUTICALS, INC.) 14 November 2019 (2019-11-14) claims 1-77	1-10, 12-18
X	JP 2019-534009 A (IONIS PHARMACEUTICALS, INC.) 28 November 2019 (2019-11-28) claims 1-60	1-10, 12-18
X	JP 2015-511821 A (ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S) 23 April 2015 (2015-04-23) claims 1-148	1-10, 12-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 29 June 2021 (29.06.2021)		Date of mailing of the international search report 13 July 2021 (13.07.2021)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018040

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOORE, L. R. et al., "Evaluation of antisense oligonucleotides targeting ATXN3 in SCA3 mouse models.", MOLECULAR THERAPY NUCLEIC ACIDS, 16 June 2017, vol. 7, pp. 200-210, doi:10.1016/j.omtn.2014.04.005 abstract, fig. 1-6, page 201, left-column, lines 7-15, page 207, left-column line 9 to right-column, line 5	1-10, 12-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018040

Box No. 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

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

Invention group 1: invention in claims 1-10 and parts referring to any one of claims 1-10 in claims 12-18

Invention group 2: invention in claim 11 and parts referring to claim 11 in claims 12-18

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/018040

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2020/100826 A1	22 May 2020	(Family: none)	
WO 2019/217708 A1	14 Nov. 2019	TW 202003541 A claims 1-77	
JP 2019-534009 A	28 Nov. 2019	WO 2018/089805 A1 claims 1-60 US 2019/0247420 A1 EP 3538656 A1 CN 109923210 A KR 10-2019-0076025 A	
JP 2015-511821 A	23 Apr. 2015	WO 2013/138353 A2 claims 1-148 US 2015/0315595 A1 EP 2839008 A2 CN 104254610 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 48/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C12N 15/113(2010.01)i; A61K 31/7088(2006.01)i; A61K 31/7115(2006.01)i; A61K 31/712(2006.01)i; A61K 31/7125(2006.01)i FI: C12N15/113 Z ZNA; A61P43/00 111; A61P25/28; A61K31/7088; A61K48/00; A61K31/7125; A61K31/7115; A61K31/712</p>																				
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K48/00; A61P25/28; A61P43/00; C12N15/113; A61K31/7088; A61K31/7115; A61K31/712; A61K31/7125</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2021年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)</p>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2021年	日本国実用新案登録公報	1996-2021年	日本国登録実用新案公報	1994-2021年										
日本国実用新案公報	1922-1996年																			
日本国公開実用新案公報	1971-2021年																			
日本国実用新案登録公報	1996-2021年																			
日本国登録実用新案公報	1994-2021年																			
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, A</td> <td>WO 2020/100826 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 22.05.2020 (2020-05-22) Cl.1-33, Ex.1-12, 19-39, 96-121</td> <td>5, 11-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019/217708 A1 (IONIS PHARMACEUTICALS, INC.) 14.11.2019 (2019-11-14) Cl.1-77</td> <td>1-10, 12-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2019-534009 A (アイオーニス ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド) 28.11.2019 (2019-11-28) Cl.1-60</td> <td>1-10, 12-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2015-511821 A (ロシュ・イノベーション・センター・コペンハーゲン・アクティベーション・グループ) 23.04.2015 (2015-04-23) Cl.1-148</td> <td>1-10, 12-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>MOORE, L.R., et al., "Evaluation of antisense oligonucleotides targeting ATXN3 in SCA3 mouse models.", MOLECULAR THERAPY NUCLEIC ACIDS, 2017.06.16, Vol.7, pp.200-210, doi: 10.1016/j.omtn.2014.04.005 Abstract, Fig. 1-6, p.201, left-column, lines 7 to 15, p.207, left-column, 1.9 to right-column, 1.5</td> <td>1-10, 12-18</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー "A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの "E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの "L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） "O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 "P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 "T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの "X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの "Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの "&" 同一パテントファミリー文献</p>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	P, A	WO 2020/100826 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 22.05.2020 (2020-05-22) Cl.1-33, Ex.1-12, 19-39, 96-121	5, 11-18	X	WO 2019/217708 A1 (IONIS PHARMACEUTICALS, INC.) 14.11.2019 (2019-11-14) Cl.1-77	1-10, 12-18	X	JP 2019-534009 A (アイオーニス ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド) 28.11.2019 (2019-11-28) Cl.1-60	1-10, 12-18	X	JP 2015-511821 A (ロシュ・イノベーション・センター・コペンハーゲン・アクティベーション・グループ) 23.04.2015 (2015-04-23) Cl.1-148	1-10, 12-18	X	MOORE, L.R., et al., "Evaluation of antisense oligonucleotides targeting ATXN3 in SCA3 mouse models.", MOLECULAR THERAPY NUCLEIC ACIDS, 2017.06.16, Vol.7, pp.200-210, doi: 10.1016/j.omtn.2014.04.005 Abstract, Fig. 1-6, p.201, left-column, lines 7 to 15, p.207, left-column, 1.9 to right-column, 1.5	1-10, 12-18
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																		
P, A	WO 2020/100826 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 22.05.2020 (2020-05-22) Cl.1-33, Ex.1-12, 19-39, 96-121	5, 11-18																		
X	WO 2019/217708 A1 (IONIS PHARMACEUTICALS, INC.) 14.11.2019 (2019-11-14) Cl.1-77	1-10, 12-18																		
X	JP 2019-534009 A (アイオーニス ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド) 28.11.2019 (2019-11-28) Cl.1-60	1-10, 12-18																		
X	JP 2015-511821 A (ロシュ・イノベーション・センター・コペンハーゲン・アクティベーション・グループ) 23.04.2015 (2015-04-23) Cl.1-148	1-10, 12-18																		
X	MOORE, L.R., et al., "Evaluation of antisense oligonucleotides targeting ATXN3 in SCA3 mouse models.", MOLECULAR THERAPY NUCLEIC ACIDS, 2017.06.16, Vol.7, pp.200-210, doi: 10.1016/j.omtn.2014.04.005 Abstract, Fig. 1-6, p.201, left-column, lines 7 to 15, p.207, left-column, 1.9 to right-column, 1.5	1-10, 12-18																		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>29.06.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>13.07.2021</p>																			
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>野村 英雄 4B 4155</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3448</p>																			

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

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

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

発明群1：請求項1-10に係る発明、請求項12-18に係る発明のうち請求項1-10を引用する部分

発明群2：請求項11に係る発明、請求項12-18に係る発明のうち請求項11を引用する部分

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

- 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
 - 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
 - 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/018040

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2020/100826	A1	22.05.2020	(ファミリーなし)			
WO	2019/217708	A1	14.11.2019	TW	202003541	A	
				Cl.1-77			
JP	2019-534009	A	28.11.2019	WO	2018/089805	A1	
				Cl.1-60			
				US	2019/0247420	A1	
				EP	3538656	A1	
				CN	109923210	A	
				KR	10-2019-0076025	A	
JP	2015-511821	A	23.04.2015	WO	2013/138353	A2	
				Cl.1-148			
				US	2015/0315595	A1	
				EP	2839008	A2	
				CN	104254610	A	