

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 1 月 30 日 (2020.1.30)

【公表番号】特表 2019-500347 (P2019-500347A)

【公表日】平成 31 年 1 月 10 日 (2019.1.10)

【年通号数】公開・登録公報 2019-001

【出願番号】特願 2018-529240 (P2018-529240)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/30 (2015.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/30

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

A 6 1 K 38/17

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 12 月 13 日 (2019.12.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アンチセンスオリゴマー (A S O) を含む医薬組成物であって、A S O が、P R P F 8 タンパク質をコードする保持されたイントロン含有 m R N A 前駆体 (R I C m R N A 前駆体) の標的部分に相補的であり、R I C m R N A 前駆体が、保持されたイントロン、保持されたイントロンの 5' スプライス部位に隣接しているエクソン、および保持されたイントロンの 3' スプライス部位に隣接しているエクソンを含み、A S O の R I C m R N A 前駆体との結合が、R I C m R N A 前駆体を発現する細胞内で、保持されたイントロンを R I C m R N A 前駆体から構成的にスプライシングさせることにより、細胞内で、P R P F 8 タンパク質をコードする m R N A のレベルを増加させる医薬組成物。

【請求項 2】

薬として使用するための請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

被験体の網膜色素変性症 1 3 (R P 1 3) を処置することに使用するための請求項 1 又

は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

保持されたイントロンがイントロン 3 1 であり、R I C m R N A 前駆体の標的部分は、保持されたイントロン 3 1 の 5' スプライス部位に対して + 6 ~ 保持されたイントロン 3 1 の 3' スプライス部位に対して - 1 6 までの領域内にある請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R I C m R N A 前駆体が、S E Q I D N O : 4 に少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を備えた配列を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R I C m R N A 前駆体の標的部分が、S E Q I D N O : 4 4 8 の少なくとも 8 つの隣接する核酸を含む領域に少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を備えた配列を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

A S O が、S E Q I D N O : 2 3 4 - 4 4 5 から選択される配列に少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を備えた配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

P R P F 8 タンパク質が、
i) 同等の野生型タンパク質と比較して、機能が低下した形態、または
i i) 同等の野生型タンパク質と比較して、十分に機能的な形態
で生成される、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

A S O が、ホスホロチオエート結合またはホスホロジアミデート結合を含む骨格修飾、または修飾された糖部もしくは糖アナログを含み、該修飾された糖部もしくは糖アナログが、必要に応じて、ホスホロジアミデートモルホリノ、ロックド核酸、ペプチド核酸、2' - O - メチル、2' - フルオロ、あるいは 2' - O - メトキシエチル部分を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

A S O が、8 ~ 5 0 の核酸塩基からなる、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

処置される被験体において P R P F 8 タンパク質の量または活性が不足している、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

処置される被験体において P R P F 8 タンパク質の量または活性が不足しており、P R P F 8 タンパク質の量の不足は、P R P F 8 タンパク質のハプロ不全によって引き起こされ、ここで被験体は、機能的な P R P F 8 タンパク質をコードする第 1 の対立遺伝子、P R P F 8 タンパク質が生成されない第 2 の対立遺伝子、または非機能的な P R P F 8 タンパク質をコードする第 2 の対立遺伝子を有し、A S O は、第 1 の対立遺伝子から転写された R I C m R N A 前駆体の標的部分に結合する、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

処置される被験体において P R P F 8 タンパク質の量または活性が不足しており、被験体は、

(a)

(i) P R P F 8 タンパク質が野生型対立遺伝子からの生成と比較して、減少したレベルで生成され、

(i i) P R P F 8 タンパク質が同等の野性型 P R P F 8 タンパク質と比較して機能が低下した形態で生成され、あるいは、

(i i i) P R P F 8 タンパク質が生成されない、

第 1 の変異対立遺伝子と、

(b)

(i) P R P F 8 タンパク質が野生型対立遺伝子からの生成と比較して、減少したレベルで生成され、

(i i) P R P F 8 タンパク質が同等の野性型 P R P F 8 タンパク質と比較して機能が低下した形態で生成され、あるいは、

(i i i) P R P F 8 タンパク質が生成されない、

第 2 の変異対立遺伝子とを有し、

ここで、被験体が第 1 の変異対立遺伝子 (a) (i i i) を有するとき、第 2 の変異対立遺伝子は (b) (i) あるいは (b) (i i) であり、ここで、被験体が第 2 の変異対立遺伝子 (b) (i i i) を有するとき、第 1 の変異対立遺伝子は (a) (i) あるいは (a) (i i) であり、ここで、R I C m R N A 前駆体は、(a) (i) あるいは (a) (i i) である第 1 の変異対立遺伝子、または、(b) (i) あるいは (b) (i i) である第 2 の変異対立遺伝子から転写される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

A S O が、被験体のくも膜下腔内注射、脳室内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、あるいは静脈内注射によって投与される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

A S O が、P R P F 8 タンパク質をコードする遺伝子から転写された m R N A 前駆体の選択的スプライシングを調節することにより、細胞内で、P R P F 8 タンパク質または P R P F 8 タンパク質をコードする m R N A の量を増加させない、請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 0】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され記載された一方、そのような実施形態が一例としてのみ提供されていることは当業者にとって明白である。多くの変更、変化および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者の心に思い浮かぶであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその同等物の範囲内の方法および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

本明細書は、発明の以下の態様を包含する。

[1]

被験体の細胞により標的タンパク質または機能的 R N A の発現を増加させることによって被験体の網膜色素変性症 1 8 (R P 1 8) または網膜色素変性症 1 3 (R P 1 3) を処置する方法であって、

ここで、前記細胞は、保持されたイントロン含有 m R N A 前駆体 (R I C m R N A 前駆体) を有し、R I C m R N A 前駆体は、保持されたイントロン、5 ' スプライス部位に隣接しているエクソン、3 ' スプライス部位に隣接しているエクソンを含み、R I C m R N A 前駆体は、標的タンパク質または機能的 R N A をコードし、

前記方法は、

被験体の細胞を、標的タンパク質または機能的RNAをコードするRIC mRNA前駆体の標的部分に相補的なアンチセンスオリゴマー(ASO)と接触させる工程を含み、それによって、保持されたイントロンは、標的タンパク質または機能的RNAをコードするRIC mRNA前駆体から構成的にスプライシングされ、それにより、被験体の細胞内で、標的タンパク質または機能的RNAをコードするmRNAのレベルを増加させ、標的タンパク質または機能的RNAの発現を増加させる、方法。

[2]

保持されたイントロン含有mRNA前駆体(RIC mRNA前駆体)を有している細胞によって、PRPF3またはPRPF8である標的タンパク質の発現を増加させる方法であって、

RIC mRNA前駆体は、保持されたイントロン、保持されたイントロンの5'スプライス部位に隣接しているエクソン、保持されたイントロンの3'スプライス部位に隣接しているエクソンを含み、RIC mRNA前駆体はPRPF3またはPRPF8タンパク質をコードし、

前記方法は、

細胞を、PRPF3またはPRPF8タンパク質をコードするRIC mRNA前駆体の標的部分に相補的なアンチセンスオリゴマー(ASO)と接触させる工程を含み、それによって、保持されたイントロンは、PRPF3またはPRPF8タンパク質をコードするRIC mRNA前駆体から構成的にスプライシングされ、それにより、細胞内で、PRPF3またはPRPF8タンパク質をコードするmRNAのレベルを増加させ、PRPF3またはPRPF8タンパク質の発現を増加させる、方法。

[3]

RP18を処置する方法であって標的タンパク質がPRPF3である、またはRP13を処置する方法であって、標的タンパク質がPRPF8である、[1]に記載の方法。

[4]

標的タンパク質または機能的RNAは、被験体において量あるいは活性が不足している標的タンパク質あるいは機能的RNAを機能的に増大させるか、これに取って代わる、補償タンパク質あるいは補償機能的RNAである、[1]に記載の方法。

[5]

細胞は、PRPF3またはPRPF8タンパク質の量または活性の不足によって引き起こされた疾病を有する被験体内にあるか又は被験体に由来する、[2]に記載の方法。

[6]

標的タンパク質の量の不足は、標的タンパク質のハプロ不全によって引き起こされ、ここで、被験体は、機能的な標的タンパク質をコードする第1の対立遺伝子、標的タンパク質が産生されない第2の対立遺伝子、または非機能的な標的タンパク質をコードする第2の対立遺伝子を有し、アンチセンスオリゴマーは、第1の対立遺伝子から転写されたRIC mRNA前駆体の標的部分に結合する、[1] - [5]のいずれか1つに記載の方法。

。

[7]

被験体は、標的タンパク質の量または機能の不足に起因する障害により引き起こされた疾病を抱えており、

ここで、被験体は、

a .

i . 標的タンパク質が野生型対立遺伝子からの産生と比較して、減少したレベルで産生され、

ii . 標的タンパク質が同等の野生型タンパク質と比較して機能が低下した形態で産生され、あるいは、

iii . 標的タンパク質が産生されない、
第1の変異対立遺伝子と、

b .

i . 標的タンパク質が野生型対立遺伝子からの産生と比較して、減少したレベルで産生され、

i i . 標的タンパク質が同等の野性型タンパク質と比較して機能が低下した形態で産生され、あるいは、

i i i . 標的タンパク質が産生されない、

第 2 の変異対立遺伝子とを有し、

ここで、被験体が第 1 の変異対立遺伝子 a . i i i . を有するとき、第 2 の変異対立遺伝子は b . i . あるいは b . i i . であり、ここで、被験体が第 2 の変異対立遺伝子 b . i i i . を有するとき、第 1 の変異対立遺伝子は a . i . あるいは a . i i . であり、ここで、R I C m R N A 前駆体は、a . i . あるいは a . i i . である第 1 の変異対立遺伝子、および / または、b . i . あるいは b . i i . である第 2 の変異対立遺伝子から転写される、[1] - [5] のいずれか 1 つに記載の方法。

[8]

標的タンパク質は、同等の野性型タンパク質と比較して、機能が低下した形態で産生される、[7] に記載の方法。

[9]

標的タンパク質は、同等な野性型タンパク質と比較して、十分に機能的な形態で産生される、[7] に記載の方法。

[1 0]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 6 から、保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 1 6 までの領域内の保持されたイントロンにある、[1] - [9] のいずれか 1 つに記載の方法。

[1 1]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 4 9 8 から、保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 4 9 6 までの領域内の保持されたイントロンにある、[1] - [9] のいずれか 1 つに記載の方法。

[1 2]

標的タンパク質は P R P F 3 である、[1] - [1 1] のいずれか 1 つに記載の方法。

[1 3]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 4 9 8 から、保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 4 9 6 までの領域内の保持されたイントロンにある、[1 2] に記載の方法。

[1 4]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 5 - 3 2 3 のいずれか 1 つに対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 1 0 0 % 相補的である配列を含む、[1 2] または [1 3] に記載の方法。

[1 5]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 4 4 7 または S E Q I D N O : 4 4 6 の少なくとも 8 の隣接する核酸を含む領域に対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[1 2] - [1 4] のいずれか 1 つに記載の方法。

[1 6]

A S O は、S E Q I D N O : 5 - 3 2 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[1 2] - [1 5] のいずれか 1 つに記載の方法。

[1 7]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 3 に対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[1 3] - [1 6] のいずれか 1 つに記載の方法。

[1 8]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 1 に対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる、[1 3] - [1 7] のいずれか 1 つに記載の方法。

[1 9]

標的タンパク質が P R P F 8 である、[1] - [1 1] のいずれか 1 つに記載の方法。

[2 0]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 1 5 6 から、保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 1 5 6 までの領域内の保持されたイントロンにある、[1 9] に記載の方法。

[2 1]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 3 2 4 - 4 4 5 のいずれか 1 つに対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 1 0 0 % 相補的である配列を含む、[1 9] または [2 0] に記載の方法。

[2 2]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 4 4 8 の少なくとも 8 の隣接する核酸に対して、少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[1 9] - [2 1] のいずれか 1 つに記載の方法

。

[2 3]

A S O は、S E Q I D N O : 2 3 4 - 4 4 5 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[1 9] - [2 2] のいずれか 1 つに記載の方法。

[2 4]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 4 に対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[2 0] - [2 3] のいずれか 1 つに記載の方法。

[2 5]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 2 に対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる、[2 0] - [2 4] のいずれか 1 つに記載の方法。

[2 6]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、

(a) 保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 6 から + 1 0 0 の領域、あるいは、

(b) 保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 1 6 から - 1 0 0 の領域、の内部の保持されたイントロンにある、[1] - [9] および [1 2] - [2 5] のいずれか 1 つに記載の方法。

[2 7]

アンチセンスオリゴマーは、少なくとも 1 つの保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位の約 1 0 0 ヌクレオチド下流から、少なくとも 1 つの保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位の約 1 0 0 ヌクレオチド上流の領域内にある R I C m R N A 前駆体の一部を標的とする、[1] - [9] および [1 2] - [2 5] のいずれか 1 つに記載の方法。

[2 8]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、

(a) 保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に隣接するエクソン中の + 2 e から - 4 e の領域、あるいは、

(b) 保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に隣接するエクソン中の + 2 e から - 4 e の領域、

の内部の保持されたイントロンである、[1] - [9] および [1 2] - [2 5] のいずれか 1 つに記載の方法。

[2 9]

アンチセンスオリゴマーは、機能的RNAまたは標的タンパク質をコードする遺伝子から転写されたmRNA前駆体の選択的スプライシングを調節することにより、標的タンパク質または機能的RNAの量を増加させない、[1] - [2 8] のいずれか1つに記載の方法。

[3 0]

アンチセンスオリゴマーは、標的タンパク質または機能的RNAをコードする遺伝子の突然変異に起因する異常なスプライシングを調節することにより、標的タンパク質または機能的RNAの量を増加させない、[1] - [2 9] のいずれか1つに記載の方法。

[3 1]

RIC mRNA前駆体は、全長のmRNA前駆体の部分的なスプライシング、または野生型のmRNA前駆体の部分的なスプライシングによって産生された、[1] - [3 0] のいずれか1つに記載の方法。

[3 2]

標的タンパク質または機能的RNAをコードするmRNAは、全長の成熟mRNA、あるいは野生型の成熟mRNAである、[1] - [3 1] のいずれか1つに記載の方法。

[3 3]

産生された標的タンパク質は全長のタンパク質あるいは野生型のタンパク質である、[1] - [3 2] のいずれか1つに記載の方法。

[3 4]

アンチセンスオリゴマーと接触させた細胞において産生された標的タンパク質または機能的RNAをコードするmRNAの総量は、対照細胞において産生された標的タンパク質または機能的RNAをコードするmRNAの総量と比較して、約1.1から約10倍、約1.5から約10倍、約2から約10倍、約3から約10倍、約4から約10倍、約1.1から約5倍、約1.1から約6倍、約1.1から約7倍、約1.1から約8倍、約1.1から約9倍、約2から約5倍、約2から約6倍、約2から約7倍、約2から約8倍、約2から約9倍、約3から約6倍、約3から約7倍、約3から約8倍、約3から約9倍、約4から約7倍、約4から約8倍、約4から約9倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍増加する、[1] - [3 3] のいずれか1つに記載の方法。

[3 5]

アンチセンスオリゴマーと接触させた細胞によって産生された標的タンパク質の総量は、対照細胞によって産生された標的タンパク質の総量と比較して、約1.1から約10倍、約1.5から約10倍、約2から約10倍、約3から約10倍、約4から約10倍、約1.1から約5倍、約1.1から約6倍、約1.1から約7倍、約1.1から約8倍、約1.1から約9倍、約2から約5倍、約2から約6倍、約2から約7倍、約2から約8倍、約2から約9倍、約3から約6倍、約3から約7倍、約3から約8倍、約3から約9倍、約4から約7倍、約4から約8倍、約4から約9倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、あるいは少なくとも約10倍増加する、[1] - [3 4] のいずれか1つに記載の方法。

[3 6]

アンチセンスオリゴマーは、ホスホロチオエート結合またはホスホロジアミデート結合を含む骨格修飾を含む、[1] - [3 5] のいずれか1つに記載の方法。

[3 7]

アンチセンスオリゴマーはホスホロジアミデートモルホリノ、ロックド核酸、ペプチド核酸、2'-O-メチル、2'-フルオロ、あるいは2'-O-メトキシエチル部分を含む、[1] - [3 6] のいずれか1つに記載の方法。

[3 8]

アンチセンスオリゴマーは、少なくとも1つの修飾された糖部を含む、[1] - [3 7] のいずれか1つに記載の方法。

[3 9]

それぞれの糖部は修飾された糖部である、[3 8] に記載の方法。

[4 0]

アンチセンスオリゴマーは、8 から 5 0 の核酸塩基、8 から 4 0 の核酸塩基、8 から 3 5 の核酸塩基、8 から 3 0 の核酸塩基、8 から 2 5 の核酸塩基、8 から 2 0 の核酸塩基、8 から 1 5 の核酸塩基、9 から 5 0 の核酸塩基、9 から 4 0 の核酸塩基、9 から 3 5 の核酸塩基、9 から 3 0 の核酸塩基、9 から 2 5 の核酸塩基、9 から 2 0 の核酸塩基、9 から 1 5 の核酸塩基、1 0 から 5 0 の核酸塩基、1 0 から 4 0 の核酸塩基、1 0 から 3 5 の核酸塩基、1 0 から 3 0 の核酸塩基、1 0 から 2 5 の核酸塩基、1 0 から 2 0 の核酸塩基、1 0 から 1 5 の核酸塩基、1 1 から 5 0 の核酸塩基、1 1 から 4 0 の核酸塩基、1 1 から 3 5 の核酸塩基、1 1 から 3 0 の核酸塩基、1 1 から 2 5 の核酸塩基、1 1 から 2 0 の核酸塩基、1 1 から 1 5 の核酸塩基、1 2 から 5 0 の核酸塩基、1 2 から 4 0 の核酸塩基、1 2 から 3 5 の核酸塩基、1 2 から 3 0 の核酸塩基、1 2 から 2 5 の核酸塩基、1 2 から 2 0 の核酸塩基、あるいは1 2 から 1 5 の核酸塩基からなる、[1] - [3 9] のいずれか1つに記載の方法。

[4 1]

アンチセンスオリゴマーは、タンパク質をコードする R I C m R N A 前駆体の標的部分に少なくとも8 0 %、少なくとも8 5 %、少なくとも9 0 %、少なくとも9 5 %、少なくとも9 8 %、少なくとも9 9 %、あるいは1 0 0 %相補的である、[1] - [4 0] のいずれか1つに記載の方法。

[4 2]

細胞は、標的タンパク質または機能的 R N A をコードする遺伝子から転写された R I C m R N A 前駆体の集団を含み、ここで、R I C m R N A 前駆体の集団は2つ以上の保持されたイントロンを含み、および、ここで、アンチセンスオリゴマーは、R I C m R N A 前駆体の集団で最も豊富な保持されたイントロンに結合する、[1] - [4 1] のいずれか1つに記載の方法。

[4 3]

最も豊富な保持されたイントロンに対するアンチセンスオリゴマーの結合は、標的タンパク質または機能的 R N A をコードする m R N A を産生する R I C m R N A 前駆体の集団からの2つ以上の保持されたイントロンのスプライシングアウトを誘発する、[4 6] に記載の方法。

[4 4]

細胞は、標的タンパク質または機能的 R N A をコードする遺伝子から転写された R I C m R N A 前駆体の集団を含み、ここで、R I C m R N A 前駆体の集団は2つ以上の保持されたイントロンを含み、および、ここで、アンチセンスオリゴマーは、R I C m R N A 前駆体の集団で2番目に豊富な保持されたイントロンに結合する、[1] - [4 1] のいずれか1つに記載の方法。

[4 5]

2番目に豊富な保持されたイントロンに対するアンチセンスオリゴマーの結合は、標的タンパク質または機能的 R N A をコードする m R N A を産生するために R I C m R N A 前駆体の集団からの2つ以上の保持されたイントロンのスプライシングアウトを誘発する、[4 4] に記載の方法。

[4 6]

疾病は疾患または障害である、[5] - [4 5] のいずれか1つに記載の方法。

[4 7]

疾患または障害は R P 1 8 または R P 1 3 である、[4 6] に記載の方法。

[4 8]

標的タンパク質と R I C m R N A 前駆体は P R P F 3 遺伝子または P R P F 8 遺伝子

によってコードされる、[4 7]に記載の方法。

[4 9]

前記方法はタンパク質発現を評価する工程をさらに含む、[1] - [4 8]のいずれか1つに記載の方法。

[5 0]

被験体はヒトである、[1] - [4 9]のいずれか1つに記載の方法。

[5 1]

被験体はヒト以外の動物である、[1] - [4 9]のいずれか1つに記載の方法。

[5 2]

被験体は胎児、胚、あるいは子供である、[1] - [5 0]のいずれか1つに記載の方法。

[5 3]

細胞はエクスピボである、[1] - [5 1]のいずれか1つに記載の方法。

[5 4]

アンチセンスオリゴマーは、被験体の硝子体内注射、網膜下注射、局所投与、移植、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、あるいは静脈内注射によって投与される、[1] - [5 1]のいずれか1つに記載の方法。

[5 5]

5' スプライス部位に隣接するエクソンの - 3 e から - 1 e と、保持されたイントロンの + 1 から + 6 にある9つのヌクレオチドは、対応する野生型配列と同一である、[1] - [5 4]のいずれか1つに記載の方法。

[5 6]

保持されたイントロンの - 1 5 から - 1 と 3' スプライス部位に隣接するエクソンの + 1 e にある16のヌクレオチドは、対応する野生型配列と同一である、[1] - [5 5]のいずれか1つに記載の方法。

[5 7]

[1] - [5 6]のいずれか1つの方法に使用されるアンチセンスオリゴマー。

[5 8]

SEQ ID NO : 5 - 4 4 5のいずれか1つに対して少なくとも約80%、85%、90%、95%、97%、あるいは100%の配列同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴマー。

[5 9]

[5 7]または[5 8]のアンチセンスオリゴマーと賦形剤を含む医薬組成物。

[6 0]

硝子体注射、網膜下注射、局所投与、移植、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、あるいは静脈内注射により、[5 8]記載の医薬組成物を投与することによって、必要としている被験体を処置する方法。

[6 1]

不足しているタンパク質または不足している機能的RNAに関係する、必要としている被験体のRP18またはRP13を処置するために細胞によって標的タンパク質または機能的RNAの発現を増加させる方法に使用するためのアンチセンスオリゴマーを含む組成物であって、

ここで、不足しているタンパク質または機能的RNAは、被験体において量あるいは活性が不足しており、ここで、アンチセンスオリゴマーは、標的タンパク質または機能的RNAをコードする、保持されたイントロン含有mRNA前駆体(RIC mRNA前駆体)の構成的スプライシングを増強し、

ここで、標的タンパク質は、

(a) 不足しているタンパク質、あるいは、

(b) 被験体において不足しているタンパク質を機能的に増大させるか、これに取って代わる、補償タンパク質であり、

ここで、機能的RNAは、

(a) 不足しているRNA、あるいは、

(b) 被験体において不足している機能的RNAを機能的に増大させるか、これに取って代わる、補償機能的RNAであり、

ここで、RIC mRNA前駆体は、保持されたイントロン、5'スプライス部位に隣接しているエクソン、および3'スプライス部位に隣接しているエクソンを含み、保持されたイントロンは、標的タンパク質または機能的RNAをコードするRIC mRNA前駆体からスプライシングされ、それによって、被験体において標的タンパク質または機能的RNAの産生または活性を増加させる、組成物。

[6 2]

必要としている被験体においてPRPF3またはPRPF8タンパク質に関係する疾病を処置する方法に使用するためのアンチセンスオリゴマーを含む組成物であって、

該方法は、被験体の細胞によってPRPF3またはPRPF8タンパク質の発現を増加させる工程であって、細胞が保持されたイントロン、保持されたイントロンの5'スプライス部位に隣接しているエクソン、および保持されたイントロンの3'スプライス部位に隣接しているエクソンを含む、保持されたイントロン含有mRNA前駆体(RIC mRNA前駆体)を有し、RIC mRNA前駆体がPRPF3またはPRPF8タンパク質をコードする、工程と、細胞をアンチセンスオリゴマーと接触させる工程であって、それによって、保持されたイントロンは、PRPF3またはPRPF8タンパク質をコードするRIC mRNA前駆体の転写産物から構成的にスプライシングされ、それにより、被験体の細胞内で、PRPF3またはPRPF8タンパク質をコードするmRNAのレベルを増加させ、PRPF3またはPRPF8タンパク質の発現を増加させる、工程を含む、組成物。

[6 3]

標的タンパク質PRPF3は、NM__004698の配列によってコードされる、またはPRPF8はNM__006445の配列によってコードされる、[6 2]に記載の組成物。

[6 4]

疾病は疾患または障害である、[6 2]または[6 3]に記載の組成物。

[6 5]

疾患または障害はRP18またはRP13である、[6 5]に記載の組成物。

[6 6]

標的タンパク質とRIC mRNA前駆体はPRPF3またはPRPF8遺伝子によってコードされる、[6 5]に記載の組成物。

[6 7]

アンチセンスオリゴマーは、保持されたイントロンの5'スプライス部位に対して+6から、保持されたイントロンの3'スプライス部位に対して-16までの領域内の保持されたイントロンにあるRIC mRNA前駆体の一部を標的とする、[6 1] - [6 6]のいずれか1つに記載の組成物。

[6 8]

RIC mRNA前駆体の標的部分は、保持されたイントロンの5'スプライス部位に対して+498から、保持されたイントロンの3'スプライス部位に対して-496の領域内の保持されたイントロンにある、[6 1] - [6 7]のいずれか1つに記載の組成物。

。

[6 9]

標的タンパク質はPRPF3である、[6 1] - [6 8]のいずれか1つに記載の組成物。

[7 0]

RIC mRNA前駆体の標的部分は、保持されたイントロンの5'スプライス部位に対して+498から、保持されたイントロンの3'スプライス部位に対して-496の領

域内の保持されたイントロンにある、[6 9] に記載の組成物。

[7 1]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 5 - 3 2 3 のいずれか 1 つに対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % 相補的である配列を含む、[6 9] または [7 0] に記載の組成物。

[7 2]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 4 4 7 または S E Q I D N O : 4 4 6 の少なくとも 8 つの隣接する核酸を含む領域に対し、少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[6 9] - [7 2] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[7 3]

A S O は、S E Q I D N O : 5 - 3 2 3 のいずれか 1 つに対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[6 9] - [7 0] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[7 4]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 3 に対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[7 0] - [7 3] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[7 5]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 1 に対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる、[7 0] - [7 4] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[7 6]

標的タンパク質は P R P F 8 である、[6 1] - [6 8] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[7 7]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 1 5 6 から、保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 1 5 6 の領域内の保持されたイントロンにある、[7 6] に記載の組成物。

[7 8]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 3 2 4 - 4 4 5 のいずれか 1 つに、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 1 0 0 % 相補的な配列を含む、[7 6] または [7 7] に記載の組成物。

[7 9]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、S E Q I D N O : 4 4 8 の少なくとも 8 の隣接する核酸を含む領域に対して、少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[7 6] - [7 8] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[8 0]

A S O は、S E Q I D N O : 2 3 4 - 4 4 5 のいずれか 1 つに対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[7 6] - [7 9] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[8 1]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 4 に対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[7 7] - [8 0] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[8 2]

R I C m R N A 前駆体は、S E Q I D N O : 2 に対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる、[7 7] - [8 1] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[8 3]

アンチセンスオリゴマーは R I C m R N A 前駆体の一部を標的とし、これは、
(a) 保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 6 から + 1 0 0 の領域、あるいは
(b) 保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 1 6 から - 1 0 0 の領域、
の内部の保持されたイントロンにある、[6 1] - [6 6] および [6 9] - [8 2] の
いずれか 1 つに記載の組成物。

[8 4]

アンチセンスオリゴマーは、少なくとも 1 つの保持されたイントロンの 5 ' スプライス
部位の約 1 0 0 ヌクレオチド下流から、少なくとも 1 つの保持されたイントロンの 3 ' ス
プライス部位の約 1 0 0 ヌクレオチド上流までの領域内にある R I C m R N A 前駆体の
一部を標的とする、[6 1] - [6 6] および [6 9] - [8 2] のいずれか 1 つに記載
の組成物。

[8 5]

R I C m R N A 前駆体の標的部分は、
(a) 保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に隣接するエクソン中の + 2 e から -
4 e の領域、あるいは、
(b) 保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に隣接するエクソン中の + 2 e から -
4 e の領域、
の内部にある、[6 1] - [6 6] および [6 9] - [8 2] のいずれか 1 つに記載の組
成物。

[8 6]

アンチセンスオリゴマーは、標的タンパク質または機能的 R N A をコードする遺伝子か
ら転写された m R N A 前駆体の選択的スプライシングを調節することにより標的タンパク
質または機能的 R N A の量を増加させない、[6 1] - [8 5] のいずれか 1 つに記載の
組成物。

[8 7]

アンチセンスオリゴマーは、標的タンパク質または機能的 R N A をコードする遺伝子の
突然変異に起因する異常なスプライシングを調節することにより、機能的 R N A または機
能的タンパク質の量を増加させない、[6 1] - [8 6] のいずれか 1 つに記載の組成物
。

[8 8]

R I C m R N A 前駆体は、全長の m R N A 前駆体、または野生型の m R N A 前駆体の
部分的なスプライシングによって産生された、[6 1] - [8 7] のいずれか 1 つに記載
の組成物。

[8 9]

標的タンパク質または機能的 R N A をコードする m R N A は、全長の成熟 m R N A 、あ
るいは野生型の成熟 m R N A である、[6 1] - [8 8] のいずれか 1 つに記載の組成物
。

[9 0]

産生された標的タンパク質は全長のタンパク質あるいは野生型のタンパク質である、[
6 1] - [8 9] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[9 1]

保持されたイントロンは律速イントロンである、[6 1] から [9 0] のいずれか 1 つ
に記載の組成物。

[9 2]

前記保持されたイントロンは前記 R I C m R N A 前駆体で最も豊富な保持されたイン
トロンである、[6 1] - [9 1] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[9 3]

保持されたイントロンは前記 R I C m R N A 前駆体で 2 番目に豊富な保持されたイン

トロンである、[6 1] - [9 1] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[9 4]

アンチセンスオリゴマーは、ホスホロチオエート結合またはホスホロジアミデート結合を含む骨格修飾を含む、[6 1] - [9 3] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[9 5]

前記アンチセンスオリゴマーはアンチセンスオリゴヌクレオチドである、[6 1] - [9 4] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[9 6]

アンチセンスオリゴマーはホスホロジアミデートモルホリノ、ロックド核酸、ペプチド核酸、2' - O - メチル、2' - フルオロ、あるいは2' - O - メトキシエチル部分を含む、[6 1] - [9 5] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[9 7]

アンチセンスオリゴマーは少なくとも 1 つの修飾された糖部を含む、[6 1] - [9 6] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[9 8]

それぞれの糖部は修飾された糖部である、[9 7] に記載の組成物。

[9 9]

アンチセンスオリゴマーは、8 から 5 0 の核酸塩基、8 から 4 0 の核酸塩基、8 から 3 5 の核酸塩基、8 から 3 0 の核酸塩基、8 から 2 5 の核酸塩基、8 から 2 0 の核酸塩基、8 から 1 5 の核酸塩基、9 から 5 0 の核酸塩基、9 から 4 0 の核酸塩基、9 から 3 5 の核酸塩基、9 から 3 0 の核酸塩基、9 から 2 5 の核酸塩基、9 から 2 0 の核酸塩基、9 から 1 5 の核酸塩基、1 0 から 5 0 の核酸塩基、1 0 から 4 0 の核酸塩基、1 0 から 3 5 の核酸塩基、1 0 から 3 0 の核酸塩基、1 0 から 2 5 の核酸塩基、1 0 から 2 0 の核酸塩基、1 0 から 1 5 の核酸塩基、1 1 から 5 0 の核酸塩基、1 1 から 4 0 の核酸塩基、1 1 から 3 5 の核酸塩基、1 1 から 3 0 の核酸塩基、1 1 から 2 5 の核酸塩基、1 1 から 2 0 の核酸塩基、1 1 から 1 5 の核酸塩基、1 2 から 5 0 の核酸塩基、1 2 から 4 0 の核酸塩基、1 2 から 3 5 の核酸塩基、1 2 から 3 0 の核酸塩基、1 2 から 2 5 の核酸塩基、1 2 から 2 0 の核酸塩基、あるいは1 2 から 1 5 の核酸塩基からなる、[6 1] - [9 8] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[1 0 0]

アンチセンスオリゴマーは、タンパク質をコードする R I C mRNA 前駆体の標的部分に少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、あるいは 1 0 0 % 相補的である、[6 1] - [9 9] のいずれか 1 つに記載の組成物。

[1 0 1]

[6 1] - [1 0 0] に記載の組成物のいずれかのアンチセンスオリゴマーおよび賦形剤を含む医薬組成物。

[1 0 2]

被験体の硝子体内注射、網膜下注射、局所投与、移植、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、あるいは静脈内注射により、[1 0 1] に記載の医薬組成物を投与することによって必要としている被験体を処置する方法。

[1 0 3]

不足している P R P F 3 mRNA の転写産物の標的配列にハイブリダイズするアンチセンスオリゴマーであって、不足している P R P F 3 mRNA の転写産物が保持されたイントロンを含み、アンチセンスオリゴマーが不足している P R P F 3 mRNA の転写産物からの保持されたイントロンのスプライシングアウトを誘発する、アンチセンスオリゴマーと、

薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、
医薬組成物。

[1 0 4]

不足している P R P F 3 m R N A の転写産物は、P R P F 3 R I C m R N A 前駆体の転写産物である、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 0 5]

P R P F 3 R I C m R N A 前駆体の転写産物の標的部分は、保持されたイントロンの 5' スプライス部位に対して + 5 0 0 から、保持されたイントロンの 3' スプライス部位に対して - 5 0 0 までの領域内の保持されたイントロンにある、[1 0 3] または [1 0 4] に記載の医薬組成物。

[1 0 6]

P R P F 3 R I C m R N A 前駆体の転写産物は、S E Q I D N O : 1 に対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる、[1 0 3] または [1 0 4] に記載の医薬組成物。

[1 0 7]

P R P F 3 R I C m R N A 前駆体の転写産物は、S E Q I D N O : 3 - 4 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[1 0 3] - [1 0 4] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[1 0 8]

アンチセンスオリゴマーは、ホスホロチオエート結合またはホスホロジアミデート結合を含む骨格修飾を含む、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 0 9]

アンチセンスオリゴマーはアンチセンスオリゴヌクレオチドである、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 1 0]

アンチセンスオリゴマーはホスホロジアミデートモルホリノ、ロックド核酸、ペプチド核酸、2' - O - メチル、2' - フルオロ、あるいは 2' - O - メトキシエチル部分を含む、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 1 1]

アンチセンスオリゴマーは少なくとも 1 つの修飾された糖部を含む、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 1 2]

アンチセンスオリゴマーは、8 から 5 0 の核酸塩基、8 から 4 0 の核酸塩基、8 から 3 5 の核酸塩基、8 から 3 0 の核酸塩基、8 から 2 5 の核酸塩基、8 から 2 0 の核酸塩基、8 から 1 5 の核酸塩基、9 から 5 0 の核酸塩基、9 から 4 0 の核酸塩基、9 から 3 5 の核酸塩基、9 から 3 0 の核酸塩基、9 から 2 5 の核酸塩基、9 から 2 0 の核酸塩基、9 から 1 5 の核酸塩基、1 0 から 5 0 の核酸塩基、1 0 から 4 0 の核酸塩基、1 0 から 3 5 の核酸塩基、1 0 から 3 0 の核酸塩基、1 0 から 2 5 の核酸塩基、1 0 から 2 0 の核酸塩基、1 0 から 1 5 の核酸塩基、1 1 から 5 0 の核酸塩基、1 1 から 4 0 の核酸塩基、1 1 から 3 5 の核酸塩基、1 1 から 3 0 の核酸塩基、1 1 から 2 5 の核酸塩基、1 1 から 2 0 の核酸塩基、1 1 から 1 5 の核酸塩基、1 2 から 5 0 の核酸塩基、1 2 から 4 0 の核酸塩基、1 2 から 3 5 の核酸塩基、1 2 から 3 0 の核酸塩基、1 2 から 2 5 の核酸塩基、1 2 から 2 0 の核酸塩基、あるいは 1 2 から 1 5 の核酸塩基を含む、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 1 3]

アンチセンスオリゴマーは、P R P F 3 R I C m R N A 前駆体の転写産物の標的部分に対して、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、あるいは 1 0 0 % 相補的である、[1 0 3] または [1 0 4] に記載の医薬組成物。

[1 1 4]

P R P F 3 R I C m R N A 前駆体の転写産物の標的部分は、S E Q I D N O :

4 4 6 - 4 4 7 から選択される配列内にある、[1 0 3] または [1 0 4] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[1 1 5]

アンチセンスオリゴマーは、SEQ ID NO : 5 - 3 2 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、あるいは 9 9 % の配列同一性であるヌクレオチド配列を含む、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 1 6]

アンチセンスオリゴマーは、SEQ ID NO : 5 - 3 2 3 から選択されたヌクレオチド配列を含む、[1 0 3] に記載の医薬組成物。

[1 1 7]

医薬組成物は、髄腔内注射、脳室内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、あるいは静脈内注射のために製剤される、[1 0 3] - [1 1 6] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[1 1 8]

不足している PRPF 8 mRNA の転写産物の標的配列にハイブリダイズするアンチセンスオリゴマーであって、不足している PRPF 8 mRNA の転写産物が保持されたイントロンを含み、アンチセンスオリゴマーが不足している PRPF 8 mRNA の転写産物からの保持されたイントロンのスプライシングアウトを誘発する、アンチセンスオリゴマーと、

薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、
医薬組成物。

[1 1 9]

不足している PRPF 8 mRNA の転写産物は、PRPF 8 RIC mRNA 前駆体の転写産物である、[1 1 8] に記載の医薬組成物。

[1 2 0]

PRPF 8 RIC mRNA 前駆体の転写産物の標的部分は、保持されたイントロンの 5 ' スプライス部位に対して + 5 0 0 から、保持されたイントロンの 3 ' スプライス部位に対して - 5 0 0 までの領域内の保持されたイントロンにある、[1 1 8] または [1 1 9] に記載の医薬組成物。

[1 2 1]

PRPF 8 RIC mRNA 前駆体の転写産物は、SEQ ID NO : 2 に対して、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる、[1 1 8] または [1 1 9] に記載の医薬組成物。

[1 2 2]

PRPF 8 RIC mRNA 前駆体の転写産物は、SEQ ID NO : 3 - 4 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、あるいは 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[1 1 8] または [1 1 9] に記載の医薬組成物。

[1 2 3]

アンチセンスオリゴマーは、ホスホロチオエート結合またはホスホロジアミデート結合を含む骨格修飾を含む、[1 1 8] に記載の医薬組成物。

[1 2 4]

アンチセンスオリゴマーはアンチセンスオリゴヌクレオチドである、に記載の医薬組成物。

[1 2 5]

アンチセンスオリゴマーはホスホロジアミデートモルホリノ、ロックド核酸、ペプチド核酸、2 ' - O - メチル、2 ' - フルオロ、あるいは 2 ' - O - メトキシエチル部分を含む、[1 1 8] に記載の医薬組成物。

[1 2 6]

アンチセンスオリゴマーは少なくとも1つの修飾された糖部を含む、[1 1 8]に記載の医薬組成物。

[1 2 7]

アンチセンスオリゴマーは、8から50の核酸塩基、8から40の核酸塩基、8から35の核酸塩基、8から30の核酸塩基、8から25の核酸塩基、8から20の核酸塩基、8から15の核酸塩基、9から50の核酸塩基、9から40の核酸塩基、9から35の核酸塩基、9から30の核酸塩基、9から25の核酸塩基、9から20の核酸塩基、9から15の核酸塩基、10から50の核酸塩基、10から40の核酸塩基、10から35の核酸塩基、10から30の核酸塩基、10から25の核酸塩基、10から20の核酸塩基、10から15の核酸塩基、11から50の核酸塩基、11から40の核酸塩基、11から35の核酸塩基、11から30の核酸塩基、11から25の核酸塩基、11から20の核酸塩基、11から15の核酸塩基、12から50の核酸塩基、12から40の核酸塩基、12から35の核酸塩基、12から30の核酸塩基、12から25の核酸塩基、12から20の核酸塩基、あるいは12から15の核酸塩基を含む、[1 1 8]に記載の医薬組成物。

[1 2 8]

アンチセンスオリゴマーは、P R P F 8 R I C m R N A 前駆体の転写産物の標的部分に対して、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、あるいは100%相補的である、[1 1 8]または[1 1 9]に記載の医薬組成物。

[1 2 9]

P R P F 8 R I C m R N A 前駆体の転写産物の標的部分は、S E Q I D N O : 4 4 8 から選択される配列内にある、[1 1 8]または[1 1 9]のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[1 3 0]

アンチセンスオリゴマーは、S E Q I D N O : 3 2 4 - 4 4 5 のいずれか1つに対して少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、あるいは99%の配列同一性であるヌクレオチド配列を含む、[1 1 8]に記載の医薬組成物。

[1 3 1]

アンチセンスオリゴマーは、S E Q I D N O : 3 2 4 - 4 4 5 から選択されるヌクレオチド配列を含む、[1 1 8]に記載の医薬組成物。

[1 3 2]

医薬組成物は、硝子体内注射、網膜下注射、局所投与、移植、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、あるいは静脈内注射のために製剤される、[1 1 8]から[1 3 1]のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[1 3 3]

P R P F 3 タンパク質の機能的な形態をコードする十分に処理されたP R P F 3 m R N A 転写産物を産生するべく、保持されたイントロンの除去を促すために不足しているP R P F 3 m R N A 転写産物の処理を誘発する方法であって、

前記方法は、

(a) 被験体の標的細胞へアンチセンスオリゴマーを接触させる工程と、

(b) アンチセンスオリゴマーを不足しているP R P F 3 m R N A の転写産物にハイブリダイズする工程であって、不足しているP R P F 3 m R N A の転写産物が、P R P F 3 タンパク質の機能形態をコードすることができ、少なくとも1つの保持されたイントロンを含む、工程と、

(c) P R P F 3 タンパク質の機能的な形態をコードする十分に処理されたP R P F 3 m R N A 転写産物を産生するために不足しているP R P F 3 m R N A 転写産物から少なくとも1つの保持されたイントロンを除去する工程と、

(d)十分に処理されたPRPF3 mRNAの転写産物からPRPF3タンパク質の機能形態を翻訳する工程を含む、方法。

[134]

保持されたイントロンは保持されたイントロン全体である、[133]に記載の方法。

[135]

不足しているPRPF3 mRNAの転写産物は、PRPF3 RIC mRNA前駆体の転写産物である、[133]または[134]に記載の方法。

[136]

PRPF3タンパク質の量または活性の不足によって引き起こされた疾病を有する被験体を処置する方法であって、

前記方法は、

SEQ ID NO: 5 - 323のいずれか1つに対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含むアンチセンスオリゴマーを被験体に投与する工程を含む、方法。

[137]

PRPF8タンパク質の機能的な形態をコードする十分に処理されたPRPF8 mRNA転写産物を産生するべく、保持されたイントロンの除去を促すために不足しているPRPF8 mRNA転写産物の処理を誘発する方法であって、

前記方法は、

(a)被験体の標的細胞へアンチセンスオリゴマーを接触させる工程と、

(b)アンチセンスオリゴマーを不足しているPRPF8 mRNAの転写産物にハイブリダイズする工程であって、不足しているPRPF8 mRNAの転写産物が、PRPF8タンパク質の機能形態をコードすることができ、少なくとも1つの保持されたイントロンを含む、工程と、

(c)PRPF8タンパク質の機能的な形態をコードする十分に処理されたPRPF8 mRNA転写産物を産生するために不足しているPRPF8 mRNA転写産物から少なくとも1つの保持されたイントロンを除去する工程と、

(d)十分に処理されたPRPF8 mRNAの転写産物からPRPF8タンパク質の機能形態を翻訳する工程を含む、方法。

[138]

保持されたイントロンは保持されたイントロン全体である、[137]に記載の方法。

[139]

不足しているPRPF8 mRNAの転写産物は、PRPF8 RIC mRNA前駆体の転写産物である、[137]または[138]に記載の方法。

[140]

PRPF8タンパク質の量または活性の不足によって引き起こされた疾病を有する被験体を処置する方法であって、

前記方法は、

SEQ ID NO: 324 - 445のいずれか1つに対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含むアンチセンスオリゴマーを被験体に投与する工程を含む、方法。