

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成25年8月29日 (2013.8.29)

【公表番号】特表2013-524769(P2013-524769A)

【公表日】平成25年6月20日 (2013.6.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-032

【出願番号】特願2012-508760(P2012-508760)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A G

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/712

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 33/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月10日 (2013.7.10)

【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】

in vivoで患者の細胞または組織におけるグロビンポリヌクレオチドの機能および/または発現を調節するための組成物であって、グロビンポリヌクレオチドのアンチセンスまた

はセンス核酸分子の少なくとも5個の連続する核酸に20%の相補性を有する少なくとも1つのオリゴヌクレオチドを含む、グロビンポリヌクレオチドの核酸分子アンチセンス鎖に特異的な長さ5～30核酸塩基のアンチセンス化合物を含む組成物。

【請求項2】

オリゴヌクレオチドアンチセンス化合物がグロビンポリヌクレオチドの天然アンチセンス配列を標的にする、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

オリゴヌクレオチドが、コードおよび/または非コード核酸配列を含む核酸配列を標的にする、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

アンチセンスオリゴヌクレオチドがグロビンポリヌクレオチドのオーバーラップおよび/または非オーバーラップ配列を標的にする、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分、修飾されたヌクレオシド間結合、修飾された核酸塩基および/またはそれらの組合せを含む1または複数の修飾を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

修飾された糖部分が2'-O-メトキシエチル修飾糖部分、2'-メトキシ修飾糖部分、2'-O-アルキル修飾糖部分、または二環性糖部分を含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

修飾されたヌクレオシド間結合がホスホロチオエート、アルキルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステル、および/またはそれらの組合せを含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項8】

オリゴヌクレオチドが、ペプチド核酸、ロックド核酸(LNA)分子、その類似体または誘導体を含む少なくとも1つの修飾された核酸塩基を場合により有する、請求項5に記載の組成物。

【請求項9】

in vivoで哺乳動物の細胞または組織におけるグロビン遺伝子の発現および/または機能を増大させるための組成物であって、グロビンポリヌクレオチドの少なくとも5個の連続する核酸に少なくとも20%相補的である少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、グロビンポリヌクレオチドのアンチセンスポリヌクレオチドおよび/またはセンスポリヌクレオチドに特異的な長さ5～30核酸塩基のアンチセンス化合物を含む組成物。

【請求項10】

前記化合物が、グロビンポリヌクレオチドの少なくとも5個の連続する核酸に80%相補的である少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分、修飾されたヌクレオシド間結合、修飾された核酸塩基および/またはそれらの組合せを含む1または複数の修飾を含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

修飾された糖部分が2'-O-メトキシエチル修飾糖部分、2'-メトキシ修飾糖部分、2'-O-アルキル修飾糖部分、または二環性糖部分を含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

修飾されたヌクレオシド間結合がホスホロチオエート、アルキルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステル、および/またはそれらの組合せを含む、請求項11に記載の組成物。

## 【請求項 14】

ヌクレオシド間結合が少なくとも1つのホスホロチオエート結合を含む、請求項13に記載の組成物。

## 【請求項 15】

修飾された核酸塩基が、ペプチド核酸、ロックド核酸(LNA)分子、類似体、誘導体またはそれらの組合せを含む、請求項11に記載の組成物。

## 【請求項 16】

in vivoで哺乳動物の細胞または組織におけるグロビン遺伝子の発現および/または機能を調節するための組成物であって、配列番号1~5に記載の少なくとも1つのオリゴヌクレオチドに少なくとも20%の相補性を有する少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、グロビン分子をコードするポリヌクレオチドのアンチセンス鎖に特異的な長さ5~30核酸塩基のアンチセンス化合物を含む組成物。

## 【請求項 17】

前記化合物が、配列番号1~5に記載の少なくとも1つのオリゴヌクレオチドに80%相補的である少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項16に記載の組成物。

## 【請求項 18】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分、修飾されたヌクレオシド間結合、修飾された核酸塩基および/またはそれらの組合せを含む1または複数の修飾を含む、請求項16に記載の組成物。

## 【請求項 19】

修飾された糖部分が2'-O-メトキシエチル修飾糖部分、2'-メトキシ修飾糖部分、2'-O-アルキル修飾糖部分、または二環性糖部分を含む、請求項18に記載の組成物。

## 【請求項 20】

修飾されたヌクレオシド間結合がホスホロチオエート、アルキルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステル、および/またはそれらの組合せを含む、請求項18に記載の組成物。

## 【請求項 21】

ヌクレオシド間結合が少なくとも1つのホスホロチオエート結合を含む、請求項20に記載の組成物。

## 【請求項 22】

修飾された核酸塩基が、ペプチド核酸、ロックド核酸(LNA)分子、その類似体または誘導体を含む、請求項18に記載の組成物。

## 【請求項 23】

前記細胞または組織をアンチセンス化合物に接触させるステップが、前記アンチセンス化合物の非経口投与を含む、請求項16に記載の組成物。

## 【請求項 24】

少なくとも1つの修飾を含む合成修飾オリゴヌクレオチドであって、修飾がアルキルホスホネート、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステルまたはそれらの組合せのうちの少なくとも1つのヌクレオチド間結合を含み、グロビン分子にハイブリダイズし、かつグロビン分子の発現および/または機能を調節するアンチセンス化合物であるオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 25】

ホスホロチオエートヌクレオチド間結合と、アルキルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステルおよび/またはそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つのヌクレオチド間結合との組合せを含む、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 26】**

少なくとも1つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 27】**

ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の骨格を含む、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 28】**

ペプチド核酸、ロックド核酸(LNA)分子、類似体、誘導体および/またはそれらの組合せを含む少なくとも1つの修飾された核酸塩基を場合により含む、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 29】**

2'-O-メトキシエチル修飾糖部分、2'-メトキシ修飾糖部分、2'-O-アルキル修飾糖部分または二環性糖部分を含む修飾された糖部分を含む、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 30】**

少なくとも1つのグロビンポリヌクレオチドまたは配列番号1~5に記載のオリゴヌクレオチドに少なくとも20%相補的である、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 31】**

少なくとも1つのグロビンポリヌクレオチドまたは配列番号1~5に記載のオリゴヌクレオチドに80%相補的である、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 32】**

少なくとも1つのグロビンポリヌクレオチドまたは配列番号1~5に記載のオリゴヌクレオチドにハイブリダイズし、かつその発現および/または機能を調節する、請求項24に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 33】**

グロビンポリヌクレオチドに特異的な1または複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記ポリヌクレオチドが、そのアンチセンス配列、相補配列、対立遺伝子、相同体、アイソフォーム、変種、誘導体、変異体または断片を含む組成物。

**【請求項 34】**

オリゴヌクレオチドが、配列番号1~5に記載のヌクレオチド配列のいずれか1つと比較して少なくとも40%のヌクレオチド配列同一性を含む、請求項33に記載の組成物。

**【請求項 35】**

オリゴヌクレオチドが配列番号1~5に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項33に記載の組成物。

**【請求項 36】**

配列番号1~5に記載の1または複数のオリゴヌクレオチド、そのアンチセンス配列、相補配列、対立遺伝子、相同体、アイソフォーム、変種、誘導体、変異体または断片を含む組成物。

**【請求項 37】**

配列番号1~5に記載のオリゴヌクレオチドが1または複数の修飾されたまたは置換された核酸塩基を含む、請求項36に記載の組成物。

**【請求項 38】**

修飾された核酸塩基が、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ペプチド核酸、ロックド核酸(LNA)分子を含む修飾された塩基を含む、請求項36に記載の組成物。

**【請求項 39】**

配列番号1~5に記載のオリゴヌクレオチドが少なくとも1つのロックド核酸(LNA)分子を含む、請求項36に記載の組成物。

**【請求項 40】**

オリゴヌクレオチドが配列番号1~5に記載の配列にアンチセンスまたは相補的な配列を含む、請求項36に記載の組成物。

## 【請求項 4 1】

グロビンポリヌクレオチド、HBF/HBG、および/または配列番号1～2の少なくとも5個の連続するヌクレオチドにストリンジェントな条件下でハイブリダイズする1または複数のアンチセンスまたは相補的オリゴヌクレオチドを含む組成物。

## 【請求項 4 2】

1または複数のアンチセンスまたは相補的オリゴヌクレオチドが、グロビンポリヌクレオチド、HBF/HBG、および/または配列番号1～2の少なくとも10個の連続する核酸塩基にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする、請求項41に記載の組成物。

## 【請求項 4 3】

1または複数のアンチセンスまたは相補的オリゴヌクレオチドが、グロビンポリヌクレオチド、HBF/HBG、および/または配列番号1～3の少なくとも15個の連続する核酸塩基にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする、請求項41に記載の組成物。

## 【請求項 4 4】

1または複数のアンチセンスまたは相補的オリゴヌクレオチドが少なくとも5個のヌクレオチドを含む、請求項41に記載の組成物。

## 【請求項 4 5】

1または複数のアンチセンスまたは相補的オリゴヌクレオチドが1個から25個のヌクレオチドを含む、請求項41に記載の組成物。

## 【請求項 4 6】

グロビンポリヌクレオチドと関連する疾患を予防または治療するための組成物であって、グロビンポリヌクレオチドに結合し、前記グロビンポリヌクレオチドの発現を調節する、治療有効量の少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物。

## 【請求項 4 7】

グロビンポリヌクレオチドと関連する疾患が関節炎、炎症、神経疾患もしくは障害、自己免疫疾患、癌、細菌性疾患、ウイルス性疾患、または寄生虫を含む、請求項46に記載の組成物。

## 【請求項 4 8】

in vivo投与のためにオリゴヌクレオチドを同定および選択する方法であって、  
病態に関連する標的ポリヌクレオチドを選択するステップ；  
同定されたポリヌクレオチドに相補的であるまたはアンチセンス方向である少なくとも5個の連続するヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを同定するステップ；  
ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でアンチセンスオリゴヌクレオチドと標的ポリヌクレオチドとの間の結合の熱的融点を測定するステップ；ならびに  
in vivo投与のためのオリゴヌクレオチドを同定および選択するステップを含む方法。