

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7557469号
(P7557469)

(45)発行日 令和6年9月27日(2024.9.27)

(24)登録日 令和6年9月18日(2024.9.18)

(51)国際特許分類		F I	
C 1 2 N	15/113(2010.01)	C 1 2 N	15/113
A 6 1 K	31/7115(2006.01)	A 6 1 K	31/7115
A 6 1 K	31/712(2006.01)	A 6 1 K	31/712
A 6 1 K	31/7125(2006.01)	A 6 1 K	31/7125
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
請求項の数 28 (全143頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-544144(P2021-544144)	(73)特許権者	595104323
(86)(22)出願日	令和2年1月29日(2020.1.29)		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
(65)公表番号	特表2022-518929(P2022-518929 A)		Ionis Pharmaceutical s, Inc.
(43)公表日	令和4年3月17日(2022.3.17)		アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル コート 2855
(86)国際出願番号	PCT/US2020/015701	(74)代理人	100118902
(87)国際公開番号	WO2020/160163		弁理士 山本 修
(87)国際公開日	令和2年8月6日(2020.8.6)	(74)代理人	100106208
審査請求日	令和5年1月25日(2023.1.25)		弁理士 宮前 徹
(31)優先権主張番号	62/798,353	(74)代理人	100196508
(32)優先日	平成31年1月29日(2019.1.29)		弁理士 松尾 淳一
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100163784
(31)優先権主張番号	62/915,764		
(32)優先日	令和1年10月16日(2019.10.16)		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 A P P の発現を低減するための化合物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、
該修飾オリゴヌクレオチドは、15～30個の連結したヌクレオシドからなり、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号1の核酸塩基652～697の等長部分の少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、又は少なくとも21個の連続した核酸塩基に相補的であり、
該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含み、
該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号1～7の核酸塩基配列のうちのいずれかに、少なくとも90%相補的であり、
該オリゴマー化合物が、細胞または動物におけるA P P R N A及び/又はタンパク質の量を低下させることができる、
上記オリゴマー化合物。

【請求項2】

修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、
該修飾オリゴヌクレオチドは、15～30個の連結したヌクレオシドからなり、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、
a) 配列番号42、43、116、117、191、192、265、266、338

、4 1 3、4 1 4、又は4 7 8 ~ 4 8 7の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも1 5、少なくとも1 6、少なくとも1 7、又は少なくとも1 8個の核酸塩基；または
b) 配列番号5 0 5 ~ 5 0 7又は5 1 3 ~ 5 1 6の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも1 5、少なくとも1 6、少なくとも1 7、少なくとも1 8、少なくとも1 9、又は2 0個の核酸塩基；または
c) 配列番号5 9 9の核酸塩基配列の少なくとも1 5、少なくとも1 6、少なくとも1 7、少なくとも1 8、少なくとも1 9、少なくとも2 0、少なくとも2 1、少なくとも2 2、又は2 3個の核酸塩基；

を含み、

該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含み、

該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号1 ~ 7の核酸塩基配列のうちのいずれかに、少なくとも90%相補的であり、

該オリゴマー化合物が、細胞または動物におけるAPP RNA及び/又はタンパク質の量を低下させることができる、

上記オリゴマー化合物。

【請求項3】

修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号1 ~ 7の核酸塩基配列のうちのいずれかに、少なくとも95%相補的、又は100%相補的である、請求項1又は2に記載のオリゴマー化合物。

【請求項4】

修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも1個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項5】

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが二環式糖部分を含む、または、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、該2' - 4' 橋が、 $-O-C_2H-$ 又は $O-CH(CH_3)-$ である、請求項4に記載のオリゴマー化合物。

【請求項6】

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが非二環式修飾糖部分を含む、または、修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが、2' - MOE修飾糖部分、2' - OMe修飾糖部分、又は2' - F修飾糖部分である非二環式修飾糖部分を含む、請求項4又は5に記載のオリゴマー化合物。

【請求項7】

a) 修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが非二環式修飾糖部分を含む；または

b) 修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1個の修飾ヌクレオシドが、2' - MOE修飾糖部分、2' - OMe修飾糖部分、又は2' - F修飾糖部分である非二環式修飾糖部分を含む；

請求項4 ~ 6のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項8】

修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも1個の修飾ヌクレオシドを含む、または、修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ及びPNAから選択される糖代替物を含む少なくとも1個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項1 ~ 7のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項9】

修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 10】

a) 修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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である；または
b) 修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合である；または
c) 修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である；または
d) 修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から独立して選択される；
請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

10

【請求項 11】

修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個の修飾核酸塩基を含む、または、修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個の修飾核酸塩基を含み、該修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 12】

a) 修飾オリゴヌクレオチドが、15 ~ 17、15 ~ 25、16 ~ 20、16 ~ 18、18 ~ 22、18 ~ 25、18 ~ 20、20 ~ 25、又は 21 ~ 23 個の連結したヌクレオシドからなる；または
b) 修飾オリゴヌクレオチドが、18、20、21、又は 23 個の連結したヌクレオシドからなる；
請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

20

【請求項 13】

オリゴマー化合物が RNAse H 化合物である、または、オリゴマー化合物が RNAse H 化合物であり、修飾オリゴヌクレオチドがギャップマーである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 14】

a) 修飾オリゴヌクレオチドが、
1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域；
6 ~ 10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域；及び
1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域；
を含む糖モチーフを有し、
該 5' 領域の最も 3' 側のヌクレオシド及び該 3' - 領域の最も 5' 側のヌクレオシドが、修飾糖部分を含み、
該中央領域ヌクレオシドの各々が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含むヌクレオシドから選択され、該中央領域が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む少なくとも 6 個のヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含む 2 つ以下のヌクレオシドを含む；または
b) 修飾オリゴヌクレオチドが、
1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域；
6 ~ 10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域；及び
1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域；
を含む糖モチーフを有し、
該 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び該 3' - 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、
該中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む；または
c) 修飾オリゴヌクレオチドが、
5 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域；
10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域；及び
5 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域；

30

40

50

を含む糖モチーフを有し、

該 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び該 3' - 領域ヌクレオシドの各々が c E t 修飾糖部分又は 2' - M O E 修飾糖部分のいずれかを含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む；

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 1 5】

オリゴマー化合物が、RNA i 化合物である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 1 6】

オリゴマー化合物が、少なくとも 1 5 個の連続した核酸塩基を含む標的領域を含むアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含み、

a) 該標的領域が A P P RNA の等長部分に少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、又は 1 0 0 % 相補的である；および/または

b) アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくとも 1 9、2 0、2 1、又は 2 5 個の連続した核酸塩基を含む；および/または

c) A P P RNA が、配列番号 1 ~ 7 のいずれかの核酸塩基配列を有する；および/または

d) アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2' - F、2' - O M e、2' - N M A、L N A、及び c E t から選択される修飾糖部分、又は G N A 及び U N A から選択される糖代替物を含む；および/または

e) アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、又は 1 0 0 % が、2' - F 及び 2' - O M e から選択される修飾糖部分を含む；および/または

f) オリゴマー化合物が、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの最も 5' 側のヌクレオシドの 5' 位に結合した安定化したリン酸基を含む；および/または

g) オリゴマー化合物が、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの最も 5' 側のヌクレオシドの 5' 位に結合した安定化したリン酸基を含み、該安定化したリン酸基が、シクロプロピルホスホネート又は (E) - ビニルホスホネートを含む；

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 1 7】

オリゴマー化合物が一本鎖オリゴマー化合物である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 1 8】

オリゴマー化合物が、修飾オリゴヌクレオチド、RNA i 化合物、又はアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 1 9】

a) オリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む；または

b) オリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役リンカーが単結合からなる；または

c) オリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役リンカーが切断可能である；または

d) オリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役リンカーが 1 ~ 3 個のリンカー - ヌクレオシドを含む；および/または

e) オリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役基が、修飾オリゴヌクレオチド又はアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 5' 末端または 3' 末端に結合される；および/または

f) オリゴマー化合物が、末端基を含む；

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 2 0】

10

20

30

40

50

オリゴマー化合物がリンカー - ヌクレオシドを含まない、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 21】

請求項 16 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物と、センス RNA i オリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物と、を含むオリゴマー二重鎖であって、
該センス RNA i オリゴヌクレオチドは、17 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなり、
該センス RNA i オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、少なくとも 15 個の連続した核酸塩基を含むアンチセンスハイブリダイズ領域を含み、アンチセンスハイブリダイズ領域が、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90 % 相補的である、上記オリゴマー二重鎖。

10

【請求項 22】

a) センス RNA i オリゴヌクレオチドが、18 ~ 25、20 ~ 25、又は 21 ~ 23 個の連結したヌクレオシドからなる、又は、センス RNA i オリゴヌクレオチドが、21 又は 23 個の連結したヌクレオシドからなる；および / または

b) アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 3' 側のヌクレオシド、もしくはセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 3' 側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである；および / または、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 5' 側のヌクレオシド、もしくはセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 5' 側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである；または

20

c) 二重鎖がアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 3' 末端で平滑末端を有する、または、二重鎖がアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 5' 末端で平滑末端を有する；および / または

d) センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2' - F、2' - OMe、LNA、及び cEt から選択される修飾糖部分、又は GNA 及び UNA から選択される糖代替物を含む；または

e) センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2' - F、2' - OMe、LNA、及び cEt から選択される修飾糖部分、又は GNA 及び UNA から選択される糖代替物を含み、該センス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分又は糖代替物を含む；または

30

f) センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2' - F、2' - OMe、LNA、及び cEt から選択される修飾糖部分、又は GNA 及び UNA から選択される糖代替物を含み、該センス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分又は糖代替物を含み、該センス RNA i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、又は 100 % が、2' - F 及び 2' - OMe から選択される修飾糖部分を含む；および / または

g) センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾核酸塩基を含む；および / または

h) センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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；または

40

i) センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合であり、該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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である；および / または

j) 化合物が、アンチセンス又はセンス RNA i オリゴヌクレオチドの一端又は両端に結合した 1 ~ 5 個の脱塩基糖部分を含む；および / または

k) オリゴマー二重鎖が、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド及びセンス RNA i オリゴヌクレオチドからなる；

請求項 21 に記載のオリゴマー二重鎖。

【請求項 23】

a) 第 2 のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む；または

50

b) 第2のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役リンカーが単結合からなる；または

c) 第2のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役リンカーが切断可能である；または

d) 第2のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役リンカーが、1～3個のリンカー-ヌクレオシドを含む；および/または

e) 第2のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含み、該共役基が、センスRNA i オリゴヌクレオチドの5'末端または3'末端結合される、または、センスRNA i オリゴヌクレオチドの内部位置にあるリボシル糖部分の2'位を介して結合している；および/または

f) 第2のオリゴマー化合物が末端基を含む；

請求項21又は22に記載のオリゴマー二重鎖。

【請求項24】

共役基がC₁₆アルキル基を含む、請求項19に記載のオリゴマー化合物又は請求項23に記載のオリゴマー二重鎖。

【請求項25】

請求項1～20及び24のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物、又は請求項21～24のいずれか1項に記載のオリゴマー二重鎖、及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項26】

薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液、滅菌生理食塩水、又はPBSである；および/または、医薬組成物が、

(a) 修飾オリゴヌクレオチド及び滅菌生理食塩水；または

(b) 修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液

から本質的になる、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

動物におけるAPP関連疾患を治療するための、請求項25又は26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

a) APP関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、又は脳アミロイド血管症である；または

b) APP関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、又は脳アミロイド血管症であり、該APP関連疾患の少なくとも1つの症状又は特徴が改善される；および/または

c) APP関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、又は脳アミロイド血管症であり、該APP関連疾患の少なくとも1つの症状又は特徴が改善され、該症状又は特徴が、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、及び/又は異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である；

請求項27に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、電子形式の配列表とともに出願されている。配列表は、2020年1月22日に作成された、サイズが580KBのBIOL0351WOSEQ__ST25.txtと題されたファイルとして提供されている。配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

細胞または動物におけるAPP RNAの量または活性を低下させ、場合によっては、

10

20

30

40

50

細胞または動物における A P P タンパク質の量を低下させるための、化合物、方法、及び医薬組成物を提供する。特定のそのような化合物、方法、及び医薬組成物は、神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴を改善するのに有用である。そのような症状及び特徴には、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、ならびに異常なアミロイド沈着を含む、認知障害が含まれる。このような神経変性疾患には、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、及び脳アミロイド血管症が含まれる。

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病 (A D) は、加齢性認知症の最も一般的な原因であり、年間推定 5 7 0 万人のアメリカ人に影響を及ぼしている (A l z h e i m e r ' s A s s o c i a t i o n . 2 0 1 8 A l z h e i m e r ' s D i s e a s e F a c t s a n d F i g u r e s . A l z h e i m e r ' s D e m e n t . 2 0 1 8 ; 1 4 (3) : 3 6 7 - 4 2 9) 。 A D は、顕在的な臨床症状が現れる前に、脳内に - アミロイド斑が蓄積することを特徴とする。このような顕在的な臨床症状には、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、ならびに進行性認知症を含む、認知障害が含まれる。

10

【0004】

ダウン症 (D S) 患者は、早期発症アルツハイマー病 (A D i n D S) を経験する可能性があり、 D S 患者の多くは 4 0 歳までにアミロイド斑の形成が観察され、ダウン症患者の 5 0 % 超では 5 0 歳までにアルツハイマー型認知症が観察される。

20

【0005】

脳アミロイド血管症 (C A A) は、 C N S の血管に - アミロイドが沈着することを特徴とする関連疾患である。 C A A は、剖検時に A D 患者において観察されることが多いが、 A D の臨床徴候がなくても加齢と関連している。

【0006】

A D 、 A D i n D S 、 及び C A A は、いずれも - アミロイド斑の異常な蓄積を特徴とする。 - アミロイド (A) は、 A P P が - 、 - 、 及び - セクレターゼによってプロセシングされる際の、アミロイド前駆体タンパク質 (A P P) に由来する。 4 2 のアミノ酸フラグメント A に加えて、 A P P の他の様々なフラグメントも形成され、そのうちのいくつかは、 A D における認知症の発症に寄与すると考えられている (N h a n , e t a l . , " T h e m u l t i f a c e t e d n a t u r e o f a m y l o i d p r e c u r s o r p r o t e i n a n d i t s p r o t e o l y t i c f r a g m e n t s : f r i e n d s a n d f o e s " , A c t a N e u r o p a t h . , 2 0 1 5 , 1 2 9 (1) : 1 - 1 9 に概説される)。 A D i n D S 患者における発症率の増加は、 2 1 番染色体上に存在する A P P 遺伝子のコピー数の増加に直接関係していると考えられている。

30

【0007】

特定の R N A i 化合物について説明されてきた。 R N A i 化合物は、 R N A サイレンシング複合体 (R I S C) と相互作用し、最終的に標的核酸を切断する。例えば、 S h a r p e t a l . , 2 0 0 1 , G e n e s D e v . 1 5 : 4 8 5 ; B e r n s t e i n , e t a l . , 2 0 0 1 , N a t u r e , 4 0 9 : 3 6 3 ; N y k a n e n , e t a l . , 2 0 0 1 , C e l l , 1 0 7 : 3 0 9 ; E l b a s h i r , e t a l . , 2 0 0 1 , G e n e s D e v . 1 5 : 1 8 8 ; L i m a e t a l . , (2 0 1 2) C e l l 1 5 0 : 8 8 3 - 8 9 4 を参照のこと。

40

【0008】

現在、 A D 、 A D i n D S 、 及び C A A などの神経変性疾患を治療するための許容可能な選択肢が不足している。したがって、そのような疾患を治療するための化合物、方法、及び医薬組成物を提供することが、本明細書の目的である。

【発明の概要】

50

【 0 0 0 9 】

A P P R N A の量または活性を低下させ、特定の実施形態においては、細胞または動物における A P P タンパク質の量を低下させるための、化合物、方法、及び医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、動物は、神経変性疾患に罹患する。特定の実施形態では、動物は、アルツハイマー病 (A D) に罹患する。特定の実施形態では、動物は、ダウン症候群と関連したアルツハイマー病 (A D i n D S) に罹患する。特定の実施形態では、動物は、脳アミロイド血管症 (C A A) に罹患する。特定の実施形態では、A P P R N A の発現を減少させるのに有用な化合物は、オリゴマー化合物である。特定の実施形態では、A P P R N A の発現を減少させるのに有用な化合物は、修飾オリゴヌクレオチドである。

10

【 0 0 1 0 】

また、神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴を改善するのに有用な方法も提供される。特定の実施形態では、神経変性疾患はアルツハイマー病である。特定の実施形態では、神経変性疾患はダウン症患者におけるアルツハイマー病である。特定の実施形態では、神経変性疾患は脳アミロイド血管症 (C A A) である。特定の実施形態では、症状または特徴には、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、または異常なアミロイド沈着を含む、認知障害が含まれる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 1 】

当該一般的な説明及び以下の詳細な説明はどちらも例示的かつ説明的であるにすぎず、限定するものではないと理解すべきである。本明細書において、単数形の使用は、別段の明示がある場合を除き、複数形を含む。本明細書で使用される場合、「または (o r) 」の使用は、別段の言明がある場合を除き、「及び / または (a n d / o r) 」を意味する。さらに、「～を含む (i n c l u d i n g) 」という用語、ならびに「～を含む (i n c l u d e s) 」及び「含まれる (i n c l u d e d) 」などの他の形態の使用は、限定的ではない。また、「要素」または「成分」などの用語は、別段の言明がある場合を除き、1 つのユニットを含む要素及び成分と 2 つ以上のサブユニットを含む要素及び成分をどちらも包含する。

20

【 0 0 1 2 】

本明細書で使用する節の見出しは、構成上の目的のためだけにあり、記述の主題を限定するものとして解釈されるべきではない。本出願に挙げる全ての文書、または文書の部分は、これらに限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍、及び論文を含み、本明細書で検討する文書の部分を参照することにより、その全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

30

【 0 0 1 3 】

定義

特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載する分析化学、合成有機化学、ならびに医化学及び製薬化学に関連して用いられる術語、ならびにそれらの手順及び技法は、周知であり、当技術分野で一般に使用されるものである。許可されている場合、本開示全体を通じて言及されている全ての特許、出願、公開出願及び他の刊行物、ならびに他のデータは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【 0 0 1 4 】

別段の指示がある場合を除き、以下の用語は、以下の意味を有する。

【 0 0 1 5 】

定義

本明細書で使用される場合、「2' - デオキシヌクレオシド」は、2' - H (H) デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを意味する。特定の実施形態では、2' - デオキシヌクレオシドは、2' - D - デオキシヌクレオシドであり、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含み、これは、天然に存在するデオキシリボ核酸 (D N A) に見られるよう

50

な - D 配置を有する。特定の実施形態では、2' - デオキシヌクレオシド、または非修飾 2' - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドは、修飾核酸塩基を含み得るか、または RNA 核酸塩基（ウラシル）を含み得る。

【0016】

本明細書で使用される場合、「2' - 置換ヌクレオシド」は、2' - 置換糖部分を含むヌクレオシドを意味する。本明細書で使用される場合、糖部分に関する「2' - 置換」は、H または OH 以外の少なくとも 1 つの 2' - 置換基を含む糖部分を意味する。

【0017】

本明細書で使用される場合、「3' 標的部位」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが標的核酸にハイブリダイズされる場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドに相補的である標的核酸の最も 3' 側のヌクレオチドを指す。

10

【0018】

本明細書で使用される場合、「5' 標的部位」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが標的核酸にハイブリダイズされる場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドに相補的である標的核酸の最も 5' 側のヌクレオチドを指す。

【0019】

本明細書で使用される場合、「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 - メチルシトシンは、修飾核酸塩基である。

【0020】

本明細書で使用される場合、「脱塩基糖部分」は、核酸塩基に結合していないヌクレオシドの糖部分を意味する。そのような脱塩基糖部分は、当技術分野では「脱塩基ヌクレオシド」と呼ばれることがある。

20

【0021】

本明細書で使用される場合、「投与」または「投与すること」は、動物に薬剤または組成物を提供することを意味する。

【0022】

本明細書で使用される場合、「動物」は、ヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0023】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス活性」は、アンチセンス化合物のその標的核酸へのハイブリダイゼーションに起因する任意の検出可能及び／または計測可能な変化を意味する。特定の実施形態では、アンチセンス活性は、アンチセンス化合物の非存在下での標的核酸レベルまたは標的タンパク質レベルと比較した、かかる標的核酸によってコードされる標的核酸またはタンパク質の量または発現の減少である。

30

【0024】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス化合物」は、少なくとも 1 つのアンチセンス活性を達成することができるオリゴマー化合物を意味する。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アンチセンスオリゴヌクレオチド」は、標的核酸に相補的であり、少なくとも 1 つのアンチセンス活性を達成することができるオリゴマー化合物のオリゴヌクレオチド部分を含む、オリゴヌクレオチドを意味する。アンチセンスオリゴヌクレオチドには、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド及びアンチセンス RNA se H オリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0026】

本明細書で使用される場合、治療に関する「改善」は、治療がない場合の同じ症状と比較して、少なくとも 1 つの症状に改善が見られることを意味する。特定の実施形態では、改善は、症状の重症度もしくは頻度の低下、または症状の重症度もしくは頻度における発症の遅延もしくは進行の遅延である。特定の実施形態では、症状または特徴は、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、または異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である。

【0027】

50

本明細書で使用される場合、「二環式ヌクレオシド」または「BNA」は、二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0028】

本明細書で使用される場合、「二環式糖」または「二環式糖部分」は、2つの環を含む修飾糖部分を意味し、第2の環は、第1の環における原子の2つを接続する架橋を介して形成されることにより、二環式構造を形成する。特定の実施形態では、二環式糖部分の第1の環は、フラノシル部分である。特定の実施形態では、二環式糖部分は、フラノシル部分を含まない。

【0029】

本明細書で使用される場合、2つのオリゴヌクレオチドによって形成される二重鎖に関する「平滑」または「平滑末端」は、末端の対になっていないヌクレオチドがない（すなわち、オーバーハングヌクレオチドがない）ことを意味する。二本鎖RNA化合物の一端または両末端は平滑であってもよい。

【0030】

本明細書で使用される場合、「切断可能な部分」は、生理学的条件下で、例えば、細胞、動物、またはヒトの内部で切断される結合または原子団を意味する。

【0031】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関する「相補的」は、オリゴヌクレオチドまたはその1つ以上の領域の核酸塩基、及び別の核酸またはその1つ以上の領域の核酸塩基の少なくとも70%が、オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列及び他の核酸が対向する方向にアラインメントしている場合、互いに水素結合することができることを意味する。相補的核酸塩基とは、互いに水素結合を形成することができる核酸塩基を意味する。相補的な核酸塩基対には、アデニン（A）及びチミン（T）、アデニン（A）及びウラシル（U）、シトシン（C）及びグアニン（G）、5-メチルシトシン（mC）及びグアニン（G）が挙げられる。天然の核酸塩基または他の修飾核酸塩基と対になる特定の修飾核酸塩基は、当技術分野で知られている。例えば、イノシンは、アデノシン、シトシン、またはウラシルと対形成することができる。相補的オリゴヌクレオチド及び/または核酸は、各ヌクレオシドにおける核酸塩基相補性を有することを必要としない。むしろ、いくつかのミスマッチが許容される。本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関して「完全に相補的な」または「100%相補的な」は、オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドにおいて別のオリゴヌクレオチドまたは核酸に相補的であることを意味する。

【0032】

本明細書で使用される場合、「共役基」は、オリゴヌクレオチドに直接結合される原子団を意味する。共役基には、共役部分と、共役部分をオリゴヌクレオチドに結合する共役リンカーが含まれる。

【0033】

本明細書で使用される場合、「共役リンカー」は、共役部分をオリゴヌクレオチドに接続する少なくとも1つの結合を含む単結合または原子団を意味する。

【0034】

本明細書で使用される場合、「共役部分」は、共役リンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合する原子団を意味する。

【0035】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドの文脈における「連続した」は、互いに直接隣接するヌクレオシド、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間結合を指す。例えば、「連続した核酸塩基」は、配列において互いに直接隣接する核酸塩基を意味する。

【0036】

本明細書で使用される場合、「拘束エチル」または「cEt」または「cEt修飾糖部分」は、二環式糖の第2の環が、
- Dリボシル糖部分の4'炭素及び2'炭素を接続する架橋を介して形成される
- Dリボシル二環式糖部分を意味し、該架橋は式4' - CH(C

10

20

30

40

50

H₃) - O - 2' を有し、該架橋のメチル基はS配置にある。

【0037】

本明細書で使用される場合、「cEtヌクレオシド」は、cEt修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0038】

本明細書で使用される場合、「キラルが豊富な集団」は、同一の分子式の複数の分子を意味し、特定のキラル中心に特定の立体化学配置を含む集団内の分子の数またはパーセンテージが、特定のキラル中心がステレオランダムである場合、集団内の同じ特定のキラル中心に同じ特定の立体化学配置を含むと予想される分子の数またはパーセンテージよりも大きい。各分子内に複数のキラル中心を有する分子のキラルが豊富な集団は、1つ以上のステレオランダムキラル中心を含有することができる。特定の実施形態では、分子は修飾オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、分子は修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物である。

10

【0039】

本明細書で使用される場合、「二本鎖」は、互いにハイブリダイズした核酸（オリゴヌクレオチドを含むが、これに限定されない）の相補鎖によって形成される二重鎖を意味する。特定の実施形態では、二本鎖領域の2本の鎖は別個の分子である。特定の実施形態では、2本の鎖は、それ自体の上に折りたたまれた同じ分子の領域である（例えば、ヘアピン構造）。

【0040】

本明細書で使用される場合、「二重鎖」または「二重鎖領域」は、互いにハイブリダイズする2つのオリゴヌクレオチドまたはその部分によって形成される構造を意味する。

20

【0041】

本明細書で使用される場合、「ギャップマー」は、1個以上のヌクレオシドを有する外部領域の間に配置されたRNAse H切断を支持する複数のヌクレオシドを有する内部領域を含む修飾オリゴヌクレオチドを意味し、該内部領域を含むヌクレオシドの少なくとも1つが、各外部領域の少なくとも1個のヌクレオシドとは化学的に異なる。具体的には、内部領域と各外部領域の境界を定義するヌクレオシドは、化学的に異なる必要がある。内部領域は「ギャップ」と呼んでもよく、外部領域は「ウィング」と呼んでもよい。別段の指示がある場合を除き、「ギャップマー」は糖モチーフを指す。特定の実施形態では、ギャップの各ヌクレオシドの糖部分は、2'-D-デオキシリボシル糖部分である。特定の実施形態では、ギャップは、ギャップの1、2、3、4、または5位に1個の2'-置換ヌクレオシドを含み、ギャップのヌクレオシドの残りは2'-D-デオキシヌクレオシドである。別段の指示がある場合を除き、ギャップマーは、1個以上の修飾ヌクレオシド間結合及び/または修飾核酸塩基を含み得、そのような修飾は、必ずしも糖修飾のギャップマーパターンに従うとは限らない。本明細書で使用される場合、「混合ギャップマー」という用語は、2'-D-デオキシヌクレオシドを含むギャップと、少なくとも2つの異なる糖修飾を含む修飾ヌクレオシドを含むウィングを有するギャップマーを指す。

30

【0042】

本明細書で使用される場合、「ホットスポット領域」は、標的核酸上の核酸塩基の範囲であり、オリゴマー化合物の介在によるその標的核酸の量または活性の低下の影響を受けやすい範囲である。

40

【0043】

本明細書で使用される場合、「ハイブリダイゼーション」は、相補的なオリゴヌクレオチド及び/または核酸の対形成またはアニーリングを意味する。特定の機構に限定するわけではないが、ハイブリダイゼーションの最も一般的な機構では水素結合を伴い、これは、相補的な核酸塩基間のワトソン-クリック型、フーグスティーン型または逆フーグスティーン型の水素結合であり得る。

【0044】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間結合」は、オリゴヌクレオチド中の隣接

50

したヌクレオシド間の共有結合である。本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオシド間結合」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合以外の任意のヌクレオシド間結合を意味する。「ホスホロチオエートヌクレオシド間結合」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合の非架橋酸素原子のうちの1つが硫黄原子で置換された、修飾されたヌクレオシド間結合である。

【0045】

本明細書で使用される場合、「逆位ヌクレオシド(inverted nucleoside)」は、本明細書に示されるように、3'から3'及び/または5'から5'のヌクレオシド間結合を有するヌクレオチドを意味する。

【0046】

本明細書で使用される場合、「逆位糖部分(inverted sugar moiety)」は、3'から3'及び/または5'から5'のヌクレオシド間結合を有する、逆位ヌクレオシドの糖部分または脱塩基糖部分を意味する。

【0047】

本明細書で使用される場合、「リンカー-ヌクレオシド」は、オリゴヌクレオチドを共役部分に直接的または間接的に連結するヌクレオシドを意味する。リンカー-ヌクレオシドは、オリゴマー化合物の共役リンカー内に位置する。リンカー-ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドと連続している場合でも、オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチド部分の一部とは見なされない。

【0048】

「脂質ナノ粒子」または「LNP」は、核酸分子、例えば、RNAiまたはRNAiが転写されるプラスミドなどの薬学的に活性な分子をカプセル化する脂質層を含む小胞である。LNPは、例えば、米国特許第6,858,225号、第6,815,432号、第8,158,601号、及び第8,058,069号に記載されており、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0049】

本明細書で使用される場合、「非二環式修飾糖部分」は、第2の環を形成するための糖の2つの原子間に架橋を形成しない、置換基などの修飾を含む修飾糖部分を意味する。

【0050】

本明細書で使用される場合、「ミスマッチ」または「非相補的」は、第1及び第2の核酸配列がアラインメントされている場合に、第2の核酸配列または標的核酸の対応する核酸塩基と相補的ではない第1の核酸配列の核酸塩基を意味する。

【0051】

本明細書で使用される場合、「MOE」はO-メトキシエチルを意味する。「2'-MOE」または「2'-MOE修飾糖」は、リボシル糖部分の2'-OH基の代わりに2'-OCH₂CH₂OCH₃基を意味する。本明細書で使用される場合、「2'-MOEヌクレオシド」は、2'-MOE糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0052】

本明細書で使用される場合、「モチーフ」は、オリゴヌクレオチドにおける、非修飾及び/または修飾糖部分、核酸塩基、及び/またはヌクレオシド間結合のパターンを意味する。

【0053】

本明細書で使用される場合、「神経変性疾患」は、神経機能の喪失及びニューロンの死を含む、機能または構造の進行性の喪失によって特徴付けられる状態を意味する。特定の実施形態では、神経変性疾患はアルツハイマー病である。特定の実施形態では、神経変性疾患はダウン症患者におけるアルツハイマー病である。特定の実施形態では、神経変性疾患は脳アミロイド血管症である。

【0054】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基」は、非修飾核酸塩基または修飾核酸塩基を意味する。核酸塩基は複素環式部分である。本明細書で使用される場合、「非修飾核酸塩基

10

20

30

40

50

」は、アデニン（Ａ）、チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、ウラシル（Ｕ）、またはグアニン（Ｇ）である。本明細書で使用される場合、「修飾核酸塩基」は、少なくとも１つの他の核酸塩基と対形成することができる、非修飾Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｕ、またはＧ以外の原子団である。「５－メチルシトシン」は、修飾核酸塩基である。ユニバーサル塩基は、５つの非修飾核酸塩基の任意の１つと対形成できる修飾核酸塩基である。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基配列」は、任意の糖またはヌクレオシド間結合修飾と関係のない核酸またはオリゴヌクレオチドの連続した核酸塩基の順序を意味する。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」は、核酸塩基及び糖部分を含む化合物または化合物のフラグメントを意味する。核酸塩基及び糖部分は、それぞれ独立して、非修飾であるか、または修飾される。

10

【００５７】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシドオーバーハング」は、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及びセンスRNA i オリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションによって形成された二重鎖の一方または両末端にある対になっていないヌクレオチドを指す。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオシド」は、修飾核酸塩基及び／または修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

20

【００５９】

本明細書で使用される場合、「連結ヌクレオシド」は、連続した配列で接続されているヌクレオシドである（すなわち、連結されたものの間に追加のヌクレオチドが存在しない）。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー化合物」は、オリゴヌクレオチド、及び任意選択で、共役基または末端基などの１つ以上の追加の特徴を意味する。オリゴマー化合物は、第１のオリゴマー化合物に相補的であるか、または対になっていない可能性がある第２のオリゴマー化合物と対形成し得る。「一本鎖オリゴマー化合物」は、対になっていないオリゴマー化合物である。「オリゴマー二重鎖」という用語は、相補的な核酸塩基配列を有する２つのオリゴマー化合物によって形成される二重鎖を意味する。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物は、「二重鎖オリゴマー化合物」と呼ばれることがある。

30

【００６１】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」は、ヌクレオシド間結合を介して接続した連結ヌクレオチドのポリマーを意味し、各ヌクレオチド及びヌクレオシド間結合は修飾されても、または非修飾でもよい。別段の指示がある場合を除き、オリゴヌクレオチドは８～５０個の連結ヌクレオチドからなる。オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドに相補的な第２のオリゴヌクレオチドと対形成し得るか、または対にならない可能性がある。「一本鎖オリゴヌクレオチド」は、対になっていないオリゴヌクレオチドである。「二本鎖オリゴヌクレオチド」は、第２のオリゴヌクレオチドと対形成されるオリゴヌクレオチドである。「オリゴヌクレオチド二重鎖」は、相補的な核酸塩基配列を有する２つの対形成されたオリゴヌクレオチドによって形成される二重鎖を意味する。オリゴヌクレオチド二重鎖の各オリゴは、「二重鎖オリゴヌクレオチド」または「二本鎖オリゴヌクレオチド」である。

40

【００６２】

本明細書で使用される場合、「修飾オリゴヌクレオチド」は、少なくとも１個のヌクレオチドまたはヌクレオシド間結合が修飾されている、オリゴヌクレオチドを意味する。本明細書で使用される場合、「非修飾オリゴヌクレオチド」は、いずれのヌクレオチド修飾またはヌクレオシド間修飾も含まないオリゴヌクレオチドを意味する。したがって、非修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、DNAまたはRNAヌクレオチドであり、各

50

ヌクレオシド間結合はホスホジエステル結合である。

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または希釈剤」は、動物への投与に使用するのに好適な任意の物質を意味する。このような特定の担体は、対象による経口摂取用の医薬組成物、例えば、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤、及びロゼンジ剤の製剤化を可能にする。特定の実施形態では、薬学的に許容される担体または希釈剤は、滅菌水、滅菌生理食塩水、滅菌緩衝液、または滅菌人工脳脊髄液である。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、化合物の生理学的及び薬学的に許容される塩を意味する。薬剂的に許容される塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、かつそれに望ましくない毒物学的影響を与えない。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」は、対象への投与に好適な物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、オリゴマー化合物及び無菌水溶液を含み得る。特定の実施形態では、医薬組成物は、特定の細胞株におけるフリー取込みアッセイ (f r e e u p t a k e a s s a y) において活性を示す。

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」は、動物またはその細胞内で第 2 の形態に変換される、体外にある第 1 の形態の治療薬を意味する。典型的には、プロドラッグの動物内での変換は、細胞または組織に存在する酵素 (例えば、内因性またはウイルス性酵素) もしくは化学物質の作用によって、及び / または生理学的条件によって促進される。特定の実施形態では、プロドラッグの第 1 の形態は、第 2 の形態よりも活性が低い。

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用される場合、「量または活性を低下させるかまたは阻害する」は、未処置試料または対照試料における転写発現または活性と比べた、転写発現または活性の低下または遮断を指し、必ずしも転写発現または活性の完全消失を示すわけではない。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用される場合、「RNAi 化合物」は、少なくとも部分的に、RISC または Ago 2 を介して作用して、標的核酸及び / または標的核酸によってコードされるタンパク質を調節するアンチセンス化合物を意味する。RNAi 化合物としては、二本鎖 siRNA、一本鎖 RNA (ssRNA)、及びマイクロ RNA 模倣物を含むマイクロ RNA が挙げられるが、これに限定されるものではない。RNAi 化合物は、共役基及び / または末端基を含み得る。特定の実施形態では、RNAi 化合物は、標的核酸の量、活性、及び / またはスプライシングを調節する。RNAi 化合物という用語では、RNAse H を介して作用するアンチセンス化合物は除外される。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用される場合、「RNAi オリゴヌクレオチド」は、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドまたはセンス RNAi オリゴヌクレオチドを意味する。

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド」は、標的配列に相補的であり、RNAi に好適な少なくとも 1 つの化学修飾を含む領域を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用される場合、「センス RNAi オリゴヌクレオチド」は、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの領域に相補的であり、そのようなアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドと二重鎖を形成することができる領域を含むオリゴヌクレオチドを意味する。アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド及びセンス RNAi オリゴヌクレオチドによって形成される二重鎖は、二本鎖 RNAi 化合物 (dsRNAi) または短鎖干渉 RNA (siRNA) と呼ばれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用される場合、「RNase H化合物」は、少なくとも部分的に、RNase Hを介して作用して、標的核酸及び/または標的核酸によってコードされるタンパク質を調節するアンチセンス化合物を意味する。特定の実施形態では、RNase H化合物は一本鎖である。特定の実施形態では、RNase H化合物は二本鎖である。RNase H化合物は、共役基及び/または末端基を含み得る。特定の実施形態では、RNase H化合物は、標的核酸の量または活性を調節する。RNase H化合物という用語は、主にRISC/Ago2を介して作用するアンチセンス化合物を除外する。

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される場合、「アンチセンスRNase Hオリゴヌクレオチド」は、標的配列に相補的であり、RNase Hの存在による核酸還元に適した少なくとも1つの化学修飾を含む領域を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

10

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関して「自己相補的な」は、それ自体に対して少なくとも部分的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを意味する。

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用される場合、「一本鎖」は、対になっておらず、二重鎖の一部ではない核酸（オリゴヌクレオチドを含むが、これに限定されない）を意味する。一本鎖化合物は、相補的な核酸とハイブリダイズして二重鎖を形成することができ、その時点で、それらはもはや一本鎖ではない。

20

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される場合、「安定化したリン酸基」は、DNAまたはRNA上で天然に生じる5'-リン酸よりも代謝的により安定である5'-リン酸類似体を意味する。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用される場合、「標準細胞アッセイ」は、実施例1または5に記載のアッセイ及びその合理的な変形を意味する。

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される場合、同一の分子式の分子の集団の文脈における「ステレオランダムキラル中心」は、ランダムな立体化学的配置を有するキラル中心を意味する。例えば、ステレオランダムキラル中心を含む分子の集団において、ステレオランダムキラル中心の(S)配置を有する分子の数は、ステレオランダムキラル中心の(R)配置を有する分子の数と同じであり得るが、必ずしも同じではない。キラル中心の立体化学的配置は、立体化学的配置を制御するように設計されていない合成方法の結果である場合、ランダムであると見なされる。特定の実施形態では、ステレオランダムキラル中心は、ステレオランダムホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

30

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される場合、「糖部分」は、非修飾糖部分または修飾糖部分を意味する。本明細書で使用される場合、「非修飾糖部分」は、RNAに見られるような2'-OH(H)リボシル部分（「非修飾RNA糖部分」）、またはDNAに見られるような2'-H(H)デオキシリボシル糖部分（「非修飾DNA糖部分」）を意味する。非修飾糖部分は、1'、3'、及び4'位の各々に1個の水素、3'位に1個の酸素、5'位に2個の水素を有する。本明細書で使用される場合、「修飾糖部分」または「修飾糖」は、修飾フラノシル糖部分または糖代替物を意味する。

40

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用される場合、「糖代替物」は、別の基（例えば、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合、共役基、または末端基）に核酸塩基を連結することができる、フラノシル糖部分以外を有する修飾糖部分を意味する。糖代替物を含む修飾ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチド内の1つ以上の位置に組み込むことができ、そのようなオリゴヌクレオチドは、相補的なオリゴマー化合物または標的核酸にハイブリダイズすることができる。

【 0 0 8 1 】

50

本明細書で使用される場合、「症状または特徴」は、疾患または障害の存在または程度を示す物理的特徴または試験結果を意味する。特定の実施形態では、症状は、対象、または該対象を検査もしくは試験する医療専門家にとって明らかなものである。特定の実施形態では、特徴は、死後検査を含むが、これに限定されない侵襲的診断検査で明らかである。

【0082】

本明細書で使用される場合、「標的核酸」及び「標的RNA」は、アンチセンス化合物が影響を与えるように設計されている核酸を意味する。標的RNAとはRNA転写産物を意味し、別様に明記されない限り、プレmRNA及びmRNAが含まれる。

【0083】

本明細書で使用される場合、「標的領域」は、オリゴマー化合物がハイブリダイズするように設計される標的核酸の一部を意味する。

10

【0084】

本明細書で使用される場合、「末端基」は、オリゴヌクレオチドの末端に共有結合する、化学基または原子団を意味する。

【0085】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」は、動物に治療効果をもたらす薬剤または組成物の量を意味する。例えば、治療有効量は、病気の症状を改善する。

【0086】

特定の実施形態

本開示は、以下の非限定的な番号付けされた実施形態を提供する。

20

【0087】

実施形態1．12～30個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列がAPP RNAの等長部分に少なくとも80%相補的であり、該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖、糖代替物、及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、該オリゴマー化合物。

【0088】

実施形態2．12～30個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号12～501のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、17、または18の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物。

30

【0089】

実施形態3．12～30個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、配列番号502～516のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、17、18、19または20の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物。

【0090】

実施形態4．12～30個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、

配列番号1の核酸塩基40～78の等長部分、

配列番号1の核酸塩基69～146の等長部分、

配列番号1の核酸塩基83～129の等長部分、

40

配列番号1の核酸塩基194～231の等長部分、

配列番号1の核酸塩基194～238の等長部分、

配列番号1の核酸塩基236～268の等長部分、

配列番号1の核酸塩基258～284の等長部分、

配列番号1の核酸塩基285～311の等長部分、

配列番号1の核酸塩基296～321の等長部分、

配列番号1の核酸塩基307～330の等長部分、

配列番号1の核酸塩基339～383の等長部分、

配列番号1の核酸塩基415～439の等長部分、

配列番号1の核酸塩基415～477の等長部分、

50

配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 0 6 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 2 3 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 4 1 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 5 3 0 ~ 5 5 7 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 6 3 6 ~ 6 6 1 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 6 5 2 ~ 6 9 7 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 9 2 0 ~ 9 5 0 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 1 5 2 ~ 1 1 7 9 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 6 5 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 7 4 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 5 1 8 ~ 1 5 4 3 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 5 3 1 ~ 1 5 9 3 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 5 4 4 ~ 1 5 9 3 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 6 3 5 ~ 1 6 5 7 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 7 7 8 ~ 1 8 0 0 の等長部分、
配列番号 1 の核酸塩基 1 8 8 2 ~ 1 9 0 8 の等長部分、または
配列番号 1 の核酸塩基 2 0 5 1 ~ 2 0 7 4 の等長部分の、少なくとも 8、少なくとも 9、
少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、
少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、
または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基に相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴ
マー化合物。

10

20

【 0 0 9 1 】

実施形態 5 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号 1 ~ 7 の核酸塩基配列のいずれかに少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、または 100 % 相補的である核酸塩基配列を有する、実施形態 1 ~ 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 0 9 2 】

実施形態 6 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 ~ 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 0 9 3 】

実施形態 7 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 6 に記載のオリゴマー化合物。

30

【 0 0 9 4 】

実施形態 8 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 7 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 0 9 5 】

実施形態 9 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含み、該 2' - 4' 橋が、- O - C₂H- 及び - O - C H (C H₃) - から選択される、実施形態 8 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 0 9 6 】

実施形態 10 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、非二環式修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 5 ~ 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

【 0 0 9 7 】

実施形態 11 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含む少なくとも 1 個のヌクレオシドと、非二環式修飾糖部分を含む少なくとも 1 個のヌクレオシドと、を含む、実施形態 7 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 0 9 8 】

実施形態 12 . 該非二環式修飾糖部分が、2' - M O E 修飾糖部分または 2' - O M e 修飾糖部分である、実施形態 10 または 11 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 0 9 9 】

50

実施形態 13 . 該二環式修飾糖部分が、2' - 4' 橋を有し、該 2' - 4' 橋が、- O - C H₂ 及び - O - C H (C H₃) - から選択される、実施形態 11 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 0 】

実施形態 14 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 1 】

実施形態 15 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ及び P N A から選択される糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 14 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 2 】

実施形態 16 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、
1 ~ 5 個の連結した 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
6 ~ 10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
1 ~ 5 個の連結した 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域、を含む糖モチーフを有し、
該 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び該 3' - 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、実施形態 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 3 】

実施形態 17 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、
5 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、
10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、
該 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び該 3' - 領域ヌクレオシドの各々が c E t 修飾糖部分または 2' - M O E 修飾糖部分のいずれかを含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、実施形態 16 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 4 】

実施形態 18 . 該修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合を含む、実施形態 1 ~ 17 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 5 】

実施形態 19 . 該修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合である、実施形態 18 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 6 】

実施形態 20 . 少なくとも 1 個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である、実施形態 18 または 19 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 7 】

実施形態 21 . 該修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、実施形態 18 または 20 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 8 】

実施形態 22 . 各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から独立して選択される、実施形態 18、20、または 21 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 0 9 】

実施形態 23 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾核酸塩基を含む、実施形態 1 ~ 22 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 0 】

実施形態 24 . 該修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、実施形態 23 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 1 】

実施形態 25 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、12 ~ 22、12 ~ 20、14 ~ 18、14 ~ 20、15 ~ 17、15 ~ 25、16 ~ 20、16 ~ 18、18 ~ 22、または 1

10

20

30

40

50

8 ～ 20 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ～ 24 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0112】

実施形態 26 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、18 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ～ 25 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0113】

実施形態 27 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、20 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ～ 25 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0114】

実施形態 28 . 該修飾オリゴヌクレオチドからなる、実施形態 1 ～ 27 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

【0115】

実施形態 29 . 共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む、実施形態 1 ～ 27 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0116】

実施形態 30 . 該共役リンカーが単結合からなる、実施形態 29 に記載のオリゴマー化合物。

【0117】

実施形態 31 . 該共役リンカーが切断可能である、実施形態 29 に記載のオリゴマー化合物。

20

【0118】

実施形態 32 . 該共役リンカーが 1 ～ 3 個のリンカー - ヌクレオシドを含む、実施形態 29 に記載のオリゴマー化合物。

【0119】

実施形態 33 . 該共役基が、該修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で該修飾オリゴヌクレオチドに結合される、実施形態 29 ～ 32 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0120】

実施形態 34 . 該共役基が、該修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で該修飾オリゴヌクレオチドに結合される、実施形態 29 ～ 32 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0121】

30

実施形態 35 . 末端基を含む、実施形態 1 ～ 27 及び 29 ～ 34 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0122】

実施形態 36 . 該オリゴマー化合物が一本鎖オリゴマー化合物である、実施形態 1 ～ 35 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0123】

実施形態 37 . 該オリゴマー化合物がリンカー - ヌクレオシドを含まない、実施形態 1 ～ 31 または 33 ～ 36 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0124】

実施形態 38 . 実施形態 1 ～ 27、29 ～ 35、または 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二重鎖。

40

【0125】

実施形態 39 . 実施形態 1 ～ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または実施形態 38 に記載のオリゴマー二重鎖を含むか、またはそれらからなるアンチセンス化合物。

【0126】

実施形態 40 . 実施形態 1 ～ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、または実施形態 38 に記載のオリゴマー二重鎖、及び薬学的に許容される担体もしくは希釈剤を含む、医薬組成物。

【0127】

実施形態 41 . 該薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液、滅菌生理食塩水、また

50

は P B S である、実施形態 4 0 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 8 】

実施形態 4 2 . 該医薬組成物が、該修飾オリゴヌクレオチド及び滅菌生理食塩水から本質的になる、実施形態 4 1 に記載の医薬組成物。

【 0 1 2 9 】

実施形態 4 3 . 実施形態 4 0 ~ 4 2 のいずれかに記載の医薬組成物を動物に投与することを含む方法。

【 0 1 3 0 】

実施形態 4 4 . A P P に関連した疾患を治療する方法であって、A P P に関連した疾患に罹患しているかまたは発症のリスクがある個体に、実施形態 4 0 ~ 4 2 のいずれかに記載の治療有効量の医薬組成物を投与し、それにより A P P に関連した該疾患を治療することを含む、該方法。

10

【 0 1 3 1 】

実施形態 4 5 . 該 A P P 関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、または脳アミロイド血管症である、実施形態 4 4 に記載の方法。

【 0 1 3 2 】

実施形態 4 6 . 該 A P P 関連疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が改善される、実施形態 4 3 ~ 4 5 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 3 3 】

実施形態 4 7 . 該症状または特徴が、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、及び / または異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である、実施形態 4 6 に記載の方法。

20

【 0 1 3 4 】

実施形態 4 8 . 1 7 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなるアンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドを含む R N A i 化合物であって、該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、少なくとも 1 5 個の連続した核酸塩基を含む標的領域を含み、該標的領域は、A P P R N A の等長部分に少なくとも 9 0 % 相補的であり、該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドは、修飾糖部分または糖代替物を含む修飾ヌクレオシドである、該 R N A i 化合物。

【 0 1 3 5 】

30

実施形態 4 9 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドが 1 8 ~ 2 5 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 4 8 に記載の R N A i 化合物。

【 0 1 3 6 】

実施形態 5 0 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドが 2 0 ~ 2 5 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 4 8 に記載の R N A i 化合物。

【 0 1 3 7 】

実施形態 5 1 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドが 2 1 ~ 2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 4 8 に記載の R N A i 化合物。

【 0 1 3 8 】

実施形態 5 2 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドが 2 1 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 4 8 に記載の R N A i 化合物。

40

【 0 1 3 9 】

実施形態 5 3 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドが 2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 4 8 に記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 0 】

実施形態 5 4 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、A P P R N A の等長部分に少なくとも 9 5 % 相補的である、実施形態 4 8 ~ 5 3 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 1 】

実施形態 5 5 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、A P P R

50

N A の等長部分に 1 0 0 % 相補的である、実施形態 4 8 ~ 5 3 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 2 】

実施形態 5 6 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくとも 1 9 個の連続した核酸塩基を含む、実施形態 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 3 】

実施形態 5 7 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくとも 2 1 個の連続した核酸塩基を含む、実施形態 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 4 】

実施形態 5 8 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくとも 2 5 個の連続した核酸塩基を含む、実施形態 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 5 】

実施形態 5 9 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体を構成する、実施形態 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 6 】

実施形態 6 0 . 該アンチセンスオリゴヌクレオチドの標的領域が、配列番号 1 ~ 7 の等長部分に相補的である、実施形態 4 8 ~ 5 9 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 7 】

実施形態 6 1 . 該 A P P R N A が配列番号 1 ~ 3 または配列番号 4 ~ 7 のいずれかの核酸塩基配列を有する、実施形態 4 8 ~ 6 0 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 8 】

実施形態 6 2 . 該アンチセンス R N A i 化合物の標的領域の核酸塩基配列が、配列番号 5 1 7 ~ 6 6 5 、 8 1 5 ~ 8 4 0 、 または 8 6 7 ~ 8 8 8 のいずれかの少なくとも 1 2 、 1 3 、 1 4 、 1 5 、 1 6 、 1 7 、 1 8 、 1 9 、 1 0 、 2 1 個の核酸塩基である、実施形態 4 8 ~ 6 1 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 4 9 】

実施形態 6 3 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2 ' - F 、 2 ' - O M e 、 2 ' - N M A 、 L N A 、 及び c E t から選択される修飾糖部分、または G N A 及び U N A から選択される糖代替物を含む、実施形態 4 8 ~ 6 2 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 5 0 】

実施形態 6 4 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分または糖代替物を含む、実施形態 4 8 ~ 6 3 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 5 1 】

実施形態 6 5 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも 8 0 % が、2 ' - F 及び 2 ' - O M e から選択される修飾糖部分を含む、実施形態 4 8 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

【 0 1 5 2 】

実施形態 6 6 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも 9 0 % が、2 ' - F 及び 2 ' - O M e から選択される修飾糖部分を含む、実施形態 6 5 のいずれかに記載の R N A i 化合物。

【 0 1 5 3 】

実施形態 6 7 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、2 ' - F 及び 2 ' - O M e から選択される修飾糖部分を含む、実施形態 6 6 に記載の R N A i 化合物。

【 0 1 5 4 】

10

20

30

40

50

実施形態 68 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 ヌクレオシドが、2' - F 修飾糖部分を含む、実施形態 48 ~ 67 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0155】

実施形態 69 . 2' - F 修飾糖部分を含む該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドのうちの少なくとも 2 つが互いに隣接している、実施形態 68 に記載の RNA i 化合物。

【0156】

実施形態 70 . 2' - F 修飾糖部分を含む該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 3 個のヌクレオシドが連続している、実施形態 69 に記載の RNA i 化合物。

【0157】

実施形態 71 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 個のヌクレオシドが、GNA 糖代替物を含む、実施形態 48 ~ 66 または 68 ~ 70 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0158】

実施形態 72 . 該 GNA 糖代替物が (S) - GNA である、実施形態 71 に記載の RNA i 化合物。

【0159】

実施形態 73 . 該 GNA 糖代替物を含むヌクレオシドが、5' 末端から数えて該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 7 位にある、実施形態 71 または 72 に記載の RNA i 化合物。

【0160】

実施形態 74 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドのうちの 1 個のヌクレオシドが UNA である、実施形態 48 ~ 66 または 68 ~ 73 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0161】

実施形態 75 . 該 UNA 糖代替物を含むヌクレオシドが、5' 末端から数えて該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 7 位にある、実施形態 74 に記載の RNA i 化合物。

【0162】

実施形態 76 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドのうちの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾核酸塩基を含む、実施形態 48 ~ 75 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0163】

実施形態 77 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドのうちの少なくとも 1 個の核酸塩基がイノシンである、実施形態 76 に記載の RNA i 化合物。

【0164】

実施形態 78 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドのうちの少なくとも 1 個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、実施形態 48 ~ 77 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0165】

実施形態 79 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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である、実施形態 78 に記載の RNA i 化合物。

【0166】

実施形態 80 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態 48 ~ 79 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0167】

実施形態 81 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの各末端にある 1 ~ 3 個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である、実施形態 79 ~ 80 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 8 】

実施形態 8 2 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの各末端にある 1 ~ 3 個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であり、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの残りのヌクレオシド間結合の全てがホスホジエステルヌクレオシド間結合である、実施形態 8 1 に記載の RNA i 化合物。

【 0 1 6 9 】

実施形態 8 3 . 1 7 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなるセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含む、実施形態 4 8 ~ 8 2 のいずれかに記載の RNA i 化合物であって、該センス RNA i オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、少なくとも 1 5 個の連続した核酸塩基を含むアンチセンスハイブリダイズ領域を含み、該アンチセンスハイブリダイズ領域が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 9 0 % 相補的であり、該センス RNA i オリゴヌクレオチド及び該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドが、互いにハイブリダイズして二重鎖を形成する、該 RNA i 化合物。

10

【 0 1 7 0 】

実施形態 8 4 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドが 1 8 ~ 2 5 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 8 3 に記載の RNA i 化合物。

【 0 1 7 1 】

実施形態 8 5 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドが 2 0 ~ 2 5 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 8 3 に記載の RNA i 化合物。

【 0 1 7 2 】

実施形態 8 6 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドが 2 1 ~ 2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 8 3 に記載の RNA i 化合物。

20

【 0 1 7 3 】

実施形態 8 7 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドが 2 1 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 8 3 に記載の RNA i 化合物。

【 0 1 7 4 】

実施形態 8 8 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドが 2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態 8 3 に記載の RNA i 化合物。

【 0 1 7 5 】

実施形態 8 9 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領域が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 9 5 % 相補的である、実施形態 8 3 ~ 8 8 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

30

【 0 1 7 6 】

実施形態 9 0 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領域が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの等長部分に 1 0 0 % 相補的である、実施形態 8 3 ~ 8 8 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 1 7 7 】

実施形態 9 1 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領域が、少なくとも 2 0 個の連続した核酸塩基を含む、実施形態 8 3 ~ 9 0 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

40

【 0 1 7 8 】

実施形態 9 2 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領域が、少なくとも 2 1 個の連続した核酸塩基を含む、実施形態 8 3 ~ 9 0 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 1 7 9 】

実施形態 9 3 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領域が、少なくとも 2 5 個の連続した核酸塩基を含む、実施形態 8 3 ~ 9 0 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 1 8 0 】

実施形態 9 4 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領

50

域が、該センスRNAiオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体を構成する、実施形態83～93のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0181】

実施形態95．該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの1～4個の最も3'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、実施形態83～94のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0182】

実施形態96．該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの1～4個の最も5'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、実施形態83～95のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0183】

実施形態97．該センスRNAiオリゴヌクレオチドの1～4個の最も3'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、実施形態83～96のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0184】

実施形態98．該センスRNAiオリゴヌクレオチドの1～4個の最も4'側のヌクレオシドがオーバーハングヌクレオシドである、実施形態83～97のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0185】

実施形態99．該二重鎖が、該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端で平滑末端を有する、実施形態83～94のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0186】

実施形態100．該二重鎖が、該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端で平滑末端を有する、実施形態83～94、または99のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0187】

実施形態101．少なくとも1つのオーバーハングヌクレオシドがデオキシリボヌクレオシドである、実施形態95～97のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0188】

実施形態102．該センスRNAiオリゴヌクレオチドのうちの少なくとも1個のヌクレオシドが、修飾ヌクレオシドである、実施形態83～101のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0189】

実施形態103．該センスRNAiオリゴヌクレオチドの少なくとも1個のヌクレオシドが、2'-F、2'-OMe、LNA、cEtから選択される修飾糖部分、またはGNA及びUNAから選択される糖代替物を含む、実施形態102に記載のRNAi化合物。

【0190】

実施形態104．該センスRNAiオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分または糖代替物を含む、実施形態83～103のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0191】

実施形態105．該センスRNAiオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも80%が、2'-F及び2'-OMeから選択される修飾糖部分を含む、実施形態83～104のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0192】

実施形態106．該センスRNAiオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、2'-F及び2'-OMeから選択される修飾糖部分を含む、実施形態105に記載のRNAi化合物。

【0193】

実施形態107．該センスRNAiオリゴヌクレオチドの1～4個のヌクレオシドが2'-F修飾糖部分を含む、実施形態83～106のいずれかに記載のRNAi化合物。

【0194】

10

20

30

40

50

実施形態 108 . 2' - F 修飾糖部分を含む該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 2 個のヌクレオシドが互いに隣接している、実施形態 83 ~ 107 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0195】

実施形態 109 . 2' - F 修飾糖部分を含む該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 3 個のヌクレオシドが連続している、実施形態 108 に記載の RNA i 化合物。

【0196】

実施形態 110 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが GNA である、実施形態 83 ~ 105 または 107 ~ 109 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0197】

実施形態 111 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 個のヌクレオシドが GNA である、実施形態 83 ~ 105 または 107 ~ 109 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0198】

実施形態 112 . 該 GNA 糖代替物が、(S) - GNA である、実施形態 110 または 111 に記載の RNA i 化合物。

【0199】

実施形態 113 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが UNA である、実施形態 83 ~ 105 または 107 ~ 109 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0200】

実施形態 114 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 個のヌクレオシドが UNA である、実施形態 83 ~ 105 または 107 ~ 109 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0201】

実施形態 115 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、実施形態 83 ~ 114 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0202】

実施形態 116 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の核酸塩基がヒポキサンチンである、実施形態 115 に記載の RNA i 化合物。

【0203】

実施形態 117 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのうちの少なくとも 1 個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、実施形態 83 ~ 116 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0204】

実施形態 118 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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である、実施形態 117 に記載の RNA i 化合物。

【0205】

実施形態 119 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態 118 に記載の RNA i 化合物。

【0206】

実施形態 120 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの各末端にある 1 ~ 3 個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である、実施形態 117 ~ 119 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【0207】

実施形態 121 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの各末端の 1 ~ 3 個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であり、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの残りのヌクレオシド間結合の全てがホスホジエステルヌクレオシド間結合である、実施形態 120 に記載の RNA i 化合物。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 8 】

実施形態 1 2 2 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの最も 5 ' 側のヌクレオシドの 5 ' 位に結合した安定化したリン酸基を含む、実施形態 4 8 ~ 1 2 1 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 0 9 】

実施形態 1 2 3 . 該安定化したリン酸基が、(E) - ビニルホスホネートを含む、実施形態 1 2 2 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 1 0 】

実施形態 1 2 4 . 該安定化したリン酸基が、シクロプロピルホスホネートを含む、実施形態 1 2 2 に記載の RNA i 化合物。

10

【 0 2 1 1 】

実施形態 1 2 5 . 該化合物が、該アンチセンス RNA オリゴヌクレオチドの一端または両端に結合した 1 ~ 5 個の脱塩基糖部分を含む、実施形態 4 8 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 1 2 】

実施形態 1 2 6 . 該化合物が、該アンチセンス RNA オリゴヌクレオチドの一端または両端に結合した 1 個の脱塩基糖部分を含む、実施形態 1 2 5 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 1 3 】

実施形態 1 2 7 . 各脱塩基糖部分が逆位である、実施形態 1 2 5 または 1 2 6 に記載の RNA i 化合物。

20

【 0 2 1 4 】

実施形態 1 2 8 . 該脱塩基糖部分が、ホスホロチオエート結合を介して該アンチセンス RNA オリゴヌクレオチドに結合している、実施形態 1 2 5 ~ 1 2 7 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 1 5 】

実施形態 1 2 9 . 該化合物が、該センス RNA オリゴヌクレオチドの一端または両端に結合した 1 ~ 5 個の脱塩基糖部分を含む、実施形態 4 8 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 1 6 】

実施形態 1 3 0 . 該化合物が、該センス RNA オリゴヌクレオチドの一端または両端に結合した 1 個の脱塩基糖部分を含む、実施形態 1 2 9 に記載の RNA i 化合物。

30

【 0 2 1 7 】

実施形態 1 3 1 . 各脱塩基糖部分が逆位である、実施形態 1 2 9 または 1 3 0 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 1 8 】

実施形態 1 3 2 . 該脱塩基糖部分が、ホスホロチオエート結合を介して該センス RNA オリゴヌクレオチドに結合している、実施形態 1 2 9 ~ 1 3 1 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 1 9 】

実施形態 1 3 3 . 該 RNA i 化合物がプロドラッグである、実施形態 4 8 ~ 1 3 2 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

40

【 0 2 2 0 】

実施形態 1 3 4 . 該化合物が共役基を含む、実施形態 4 8 ~ 1 3 2 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 1 】

実施形態 1 3 5 . 該共役基が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドに共役される、実施形態 1 3 4 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 2 】

実施形態 1 3 6 . 該共役基が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 5 ' 末端に共役される、実施形態 1 3 5 に記載の RNA i 化合物。

50

【 0 2 2 3 】

実施形態 1 3 7 . 該共役基が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端に共役される、実施形態 1 3 5 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 4 】

実施形態 1 3 8 . 該共役基が、該センス RNA i オリゴヌクレオチドに共役される、実施形態 1 3 4 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 5 】

実施形態 1 3 9 . 該共役基が、該センス RNA i オリゴヌクレオチドの 5 ' 末端に共役される、実施形態 1 3 8 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 6 】

実施形態 1 4 0 . 該共役基が、該センス RNA i オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端に共役される、実施形態 1 3 8 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 7 】

実施形態 1 4 1 . 該共役基が、該センス RNA i オリゴヌクレオチドに直接結合している、実施形態 1 3 8 ~ 1 4 0 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 8 】

実施形態 1 4 2 . 該共役基が 1 ~ 5 個の脱塩基糖部分を介して該センス RNA i オリゴヌクレオチドに結合している、実施形態 1 3 8 ~ 1 4 1 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 2 9 】

実施形態 1 4 3 . 該 1 ~ 5 個の脱塩基糖部分が逆位である、実施形態 1 4 2 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 3 0 】

実施形態 1 4 4 . 該共役基がピロリジンリンカーを含む、実施形態 1 3 4 ~ 1 4 3 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 3 1 】

実施形態 1 4 5 . 該共役基が細胞標的部分を含む、実施形態 1 3 4 ~ 1 4 4 のいずれかに記載の RNA i 化合物。

【 0 2 3 2 】

実施形態 1 4 6 . 該細胞標的部分が神経伝達物質受容体リガンドである、実施形態 1 4 5 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 3 3 】

実施形態 1 4 7 . 該標的リガンドが G A B A トランスポーターを標的とする、実施形態 1 4 6 に記載の RNA i 化合物。

【 0 2 3 4 】

実施形態 1 4 8 . 実施形態 4 8 ~ 1 4 7 のいずれかに記載の RNA i 化合物、及び薬剤的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【 0 2 3 5 】

実施形態 1 4 9 . 該薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液、滅菌生理食塩水、または P B S である、実施形態 1 4 8 に記載の医薬組成物。

【 0 2 3 6 】

実施形態 1 5 0 . 該医薬組成物が、該 RNA i 化合物及び滅菌生理食塩水から本質的になる、実施形態 1 4 9 に記載の医薬組成物。

【 0 2 3 7 】

実施形態 1 5 1 . 脂質を含む、実施形態 1 4 8 または 1 4 9 に記載の医薬組成物。

【 0 2 3 8 】

実施形態 1 5 2 . 脂質ナノ粒子を含む、実施形態 1 5 1 に記載の医薬組成物。

【 0 2 3 9 】

実施形態 1 5 3 . 実施形態 1 4 8 ~ 1 5 2 のいずれかに記載の医薬組成物を動物に投与することを含む方法。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 0 】

実施形態 1 5 4 . A P P に関連した疾患を治療する方法であって、A P P に関連した疾患に罹患しているかまたは発症のリスクがある個体に、実施形態 1 4 8 ~ 1 5 2 のいずれかに記載の治療有効量の医薬組成物を投与し、それにより A P P に関連した該疾患を治療することを含む、該方法。

【 0 2 4 1 】

実施形態 1 5 5 . 該 A P P 関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、または脳アミロイド血管症である、実施形態 1 5 4 に記載の方法。

【 0 2 4 2 】

実施形態 1 5 6 . 該 A P P 関連疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が改善される、実施形態 1 5 5 に記載の方法。

10

【 0 2 4 3 】

実施形態 1 5 7 . 該症状または特徴が、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、及び/または異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である、実施形態 1 5 6 に記載の方法。

【 0 2 4 4 】

実施形態 1 5 8 . 1 2 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が A P P R N A の等長部分に少なくとも 8 0 % 相補的であり、該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖、糖代替物、及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、該オリゴマー化合物。

20

【 0 2 4 5 】

実施形態 1 5 9 . 1 2 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1 2 ~ 5 0 1 のうちのいずれかの少なくとも 1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、または 1 8 個の核酸塩基を含み、該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、該オリゴマー化合物。

【 0 2 4 6 】

実施形態 1 6 0 . 1 2 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 5 0 2 ~ 5 1 6 のうちのいずれかの少なくとも 1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、または 2 0 個の核酸塩基を含み、該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、該オリゴマー化合物。

30

【 0 2 4 7 】

実施形態 1 6 1 . 1 2 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 5 1 7 ~ 6 6 5、8 1 5 ~ 8 4 0、または 8 6 7 ~ 8 8 8 のうちのいずれかの少なくとも 1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、または 2 3 個の核酸塩基を含み、該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、該オリゴマー化合物。

40

【 0 2 4 8 】

実施形態 1 6 2 . 1 2 ~ 3 0 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

配列番号 1 の核酸塩基 4 0 ~ 7 8 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 6 9 ~ 1 4 6 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 8 3 ~ 1 2 9 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 8 3 ~ 2 4 6 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 9 4 ~ 2 2 5 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 1 9 4 ~ 2 3 1 の等長部分、

50

配列番号 1 の核酸塩基 1 9 4 ~ 2 3 8 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 ~ 2 6 8 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 5 8 ~ 2 8 8 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 8 5 ~ 3 1 1 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 9 6 ~ 3 2 1 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 3 0 7 ~ 3 3 0 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 3 2 9 ~ 3 5 2 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 3 3 0 ~ 3 5 2 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 3 3 9 ~ 3 8 3 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 4 1 5 ~ 4 3 9 の等長部分、	10
配列番号 1 の核酸塩基 4 1 3 ~ 4 7 7 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 4 1 5 ~ 4 7 7 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 0 6 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 2 3 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 4 7 7 ~ 5 4 1 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 5 3 0 ~ 5 5 7 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 5 8 1 ~ 6 3 8 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 6 3 6 ~ 6 6 1 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 6 5 2 ~ 6 9 7 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 7 2 8 ~ 8 2 1 の等長部分、	20
配列番号 1 の核酸塩基 7 7 0 ~ 8 2 1 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 9 2 0 ~ 9 5 0 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 0 0 6 ~ 1 0 4 9 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 1 5 2 ~ 1 1 7 9 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 6 5 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 7 4 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ~ 1 3 3 2 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ~ 1 3 1 1 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 2 8 9 ~ 1 3 3 2 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 5 1 8 ~ 1 5 4 3 の等長部分、	30
配列番号 1 の核酸塩基 1 5 3 1 ~ 1 5 9 3 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 5 4 4 ~ 1 5 9 3 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 6 3 4 ~ 1 6 5 7 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 7 7 8 ~ 1 8 0 0 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 1 8 8 2 ~ 1 9 0 8 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 0 5 1 ~ 2 0 7 4 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 3 1 1 7 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 3 1 1 7 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 2 6 5 5 の等長部分、	
配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 2 6 5 5 の等長部分、	40
配列番号 1 の核酸塩基 2 6 7 5 ~ 3 0 5 4 の等長部分、または	
配列番号 3 の核酸塩基 3 1 9 2 ~ 3 2 7 7 の等長部分の、少なくとも 8、少なくとも 9、	
少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14	
、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19	
、少なくとも 20、または少なくとも 21 個の連続した核酸塩基に相補的であり、該修飾	
オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1	
つの修飾を含む、該オリゴマー化合物。	
【 0 2 4 9 】	
実施形態 1 6 3 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基	
配列全体にわたって測定した場合に、配列番号 1 ~ 7 の核酸塩基配列のいずれかに少なく	

とも 80%、85%、90%、95%、または 100% 相補的である核酸塩基配列を有する、実施形態 158 ~ 162 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0250】

実施形態 164 . 該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾ヌクレオシドである、実施形態 158 ~ 162 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0251】

実施形態 165 . 該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、修飾糖部分を含む、実施形態 164 に記載のオリゴマー化合物。

【0252】

実施形態 166 . 該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが二環式糖部分を含む、実施形態 165 に記載のオリゴマー化合物。 10

【0253】

実施形態 167 . 該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、該 2' - 4' 橋が、 $-O_2C$ 及び $-O-CH(CH_3)-$ から選択される、実施形態 166 に記載のオリゴマー化合物。

【0254】

実施形態 168 . 該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、非二環式修飾糖部分を含む、実施形態 162 ~ 167 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0255】

実施形態 169 . 該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' - 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、非二環式修飾糖部分を含む、実施形態 168 に記載のオリゴマー化合物。 20

【0256】

実施形態 170 . 該非二環式修飾糖部分が 2' - MOE 修飾糖部分、2' - OMe 修飾糖部分、または 2' - F 修飾糖部分である、実施形態 168 または 169 に記載のオリゴマー化合物。

【0257】

実施形態 171 . 該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、糖代替物を含む、実施形態 158 ~ 170 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 30

【0258】

実施形態 172 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ及び PNA から選択される糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 171 に記載のオリゴマー化合物。

【0259】

実施形態 173 . 該修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合を含む、実施形態 158 ~ 172 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0260】

実施形態 174 . 該修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合である、実施形態 173 に記載のオリゴマー化合物。 40

【0261】

実施形態 175 . 少なくとも 1 個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である、実施形態 173 または 174 に記載のオリゴマー化合物。

【0262】

実施形態 176 . 該修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、実施形態 173 または 175 に記載のオリゴマー化合物。

【0263】

実施形態 177 . 各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から独立して選択される、実施形態 173、175、または 176 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 50

【0264】

実施形態178. 該修飾オリゴヌクレオチドが、修飾核酸塩基を含む、実施形態158～177のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0265】

実施形態179. 該修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、実施形態178に記載のオリゴマー化合物。

【0266】

実施形態180. 該修飾オリゴヌクレオチドが、12～22、12～20、14～18、14～20、15～17、15～25、16～20、16～18、18～22、18～25、18～20、20～25、または21～23個の連結したヌクレオシドからなる、実施形態158～179のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

【0267】

実施形態181. 該修飾オリゴヌクレオチドが、18個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態158～180のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0268】

実施形態182. 該修飾オリゴヌクレオチドが、20個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態158～180のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0269】

実施形態183. 該修飾オリゴヌクレオチドが、21個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態158～180のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

【0270】

実施形態184. 該修飾オリゴヌクレオチドが、23個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態158～180のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0271】

実施形態185. 該オリゴマー化合物がRNAse H化合物である、実施形態158～184のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0272】

実施形態186. 該修飾オリゴヌクレオチドがギャップマーである、実施形態185に記載のオリゴマー化合物。

【0273】

30

実施形態187. 該修飾オリゴヌクレオチドが、
1～6個の連結した5'-領域ヌクレオシドからなる5'-領域、
6～10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
1～6個の連結した3'-領域ヌクレオシドからなる3'-領域、を含む糖モチーフを有し、

該5'-領域の最も3'-側のヌクレオシド及び該3'-領域の最も5'-側のヌクレオシドは、修飾糖部分を含み、

該中央領域ヌクレオシドの各々が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシド及び2'-置換糖部分を含むヌクレオシドから選択され、該中央領域が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む少なくとも6個のヌクレオシド及び2'-置換糖部分を含む2つ以下のヌクレオシドを含む、請求項158～186のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

【0274】

実施形態188. 該修飾オリゴヌクレオチドが、
1～6個の連結した5'-領域ヌクレオシドからなる5'-領域、
6～10個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
1～6個の連結した3'-領域ヌクレオシドからなる3'-領域、を含む糖モチーフを有し、

該5'-領域ヌクレオシドの各々及び該3'-領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む、実施

50

形態 158 ~ 183 または 185 ~ 187 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0275】

実施形態 189 . 該修飾オリゴヌクレオチドが、
5 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、
10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、
該 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び該 3' - 領域ヌクレオシドの各々が c E t 修飾糖部
分または 2' - M O E 修飾糖部分のいずれかを含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が 2' -
- D - デオキシリボシル糖部分を含む、実施形態 188 に記載のオリゴマー化合物。

【0276】

実施形態 190 . 該オリゴマー化合物が R N A i 化合物である、実施形態 158 ~ 184 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0277】

実施形態 191 . 該オリゴマー化合物が、少なくとも 15 個の連続した核酸塩基を含む
標的領域を含むアンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドを含み、該標的領域が A P P
R N A の等長部分に少なくとも 90 % 相補的である、実施形態 158 ~ 190 のいずれかに
記載のオリゴマー化合物。

【0278】

実施形態 192 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、A P P
R N A の等長部分に対して少なくとも 95 % 相補的であるか、または 100 % 相補的であ
る、実施形態 191 に記載のオリゴマー化合物。

【0279】

実施形態 193 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくと
も 19、20、21、または 25 個の連続した核酸塩基を含む、実施形態 191 ~ 192
のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0280】

実施形態 194 . 該 A P P R N A が配列番号 1 ~ 7 のいずれかの核酸塩基配列を有す
る、実施形態 191 ~ 193 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0281】

実施形態 195 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌク
レオシドが、2' - F、2' - O M e、2' - N M A、L N A、及び c E t から選択される修
飾糖部分、または G N A 及び U N A から選択される糖代替物を含む、実施形態 191 ~ 1
94 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0282】

実施形態 196 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが修飾
糖部分または糖代替物を含む、実施形態 191 ~ 195 のいずれかに記載のオリゴマー化
合物。

【0283】

実施形態 197 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なく
とも 80 %、少なくとも 90 %、または 100 % が、2' - F 及び 2' - O M e から選択さ
れる修飾糖部分を含む、実施形態 191 ~ 196 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0284】

実施形態 198 . 該アンチセンス R N A i オリゴヌクレオチドの最も 5' 側のヌクレオシ
ドの 5' 位に結合した安定化したリン酸基を含む、実施形態 191 ~ 197 のいずれかに記
載のオリゴマー化合物。

【0285】

実施形態 199 . 該安定化したリン酸基がシクロプロピルホスホネートまたは (E) -
ビニルホスホネートを含む、実施形態 198 に記載のオリゴマー化合物。

【0286】

実施形態 200 . 該オリゴマー化合物が一本鎖オリゴマー化合物である、実施形態 15

10

20

30

40

50

8 ~ 199 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0287】

実施形態201．該修飾オリゴヌクレオチドまたは該RNAiアンチセンスオリゴヌクレオチドからなる、実施形態158 ~ 200 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0288】

実施形態202．共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む、実施形態158 ~ 200 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0289】

実施形態203．該共役リンカーが単結合からなる、実施形態202に記載のオリゴマー化合物。

【0290】

実施形態204．該共役リンカーが切断可能である、実施形態202に記載のオリゴマー化合物。

【0291】

実施形態205．該共役リンカーが1 ~ 3 個のリンカー - ヌクレオシドを含む、実施形態202に記載のオリゴマー化合物。

【0292】

実施形態206．該共役基が該修飾オリゴヌクレオチドまたは該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に結合される、実施形態202 ~ 205 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0293】

実施形態207．該共役基が該修飾オリゴヌクレオチドまたは該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に結合される、実施形態202 ~ 205 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0294】

実施形態208．末端基を含む、実施形態158 ~ 200 または202 ~ 206 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0295】

実施形態209．該オリゴマー化合物がリンカー - ヌクレオシドを含まない、実施形態158 ~ 204 または206 ~ 208 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0296】

実施形態210．実施形態188 ~ 209 のいずれかのアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含む第1のオリゴマー化合物と、17 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなるセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含む第2のオリゴマー化合物と、を含むオリゴマー二重鎖であって、該センスRNAiオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、少なくとも15 個の連続した核酸塩基を含むアンチセンスハイブリダイズ領域を含み、該アンチセンスハイブリダイズ領域が、該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも90 % 相補的である、該オリゴマー二重鎖。

【0297】

実施形態211．該センスRNAiオリゴヌクレオチドが、18 ~ 25、20 ~ 25、または21 ~ 23 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態210に記載のオリゴマー二重鎖。

【0298】

実施形態212．該センスRNAiオリゴヌクレオチドが、21 または23 個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態211に記載のオリゴマー二重鎖。

【0299】

実施形態213．該アンチセンスまたは該センスRNAiオリゴヌクレオチドの1 ~ 4 個の最も3'側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、実施形態210 ~ 212 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0300】

10

20

30

40

50

実施形態 214 . 該アンチセンスまたはセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 5' 側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、実施形態 210 ~ 213 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0301】

実施形態 215 . 該二重鎖が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 3' 末端で平滑末端を有する、実施形態 210 ~ 214 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0302】

実施形態 216 . 該二重鎖が、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 5' 末端で平滑末端を有する、実施形態 210 ~ 214 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0303】

実施形態 217 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2'-F、2'-OMe、LNA、cEt から選択される修飾糖部分、または GNA 及び UNA から選択される糖代替物を含む、実施形態 210 ~ 216 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0304】

実施形態 218 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分または糖代替物を含む、実施形態 217 に記載のオリゴマー二重鎖。

【0305】

実施形態 219 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも 80%、少なくとも 90%、または 100% が、2'-F 及び 2'-OMe から選択される修飾糖部分を含む、実施形態 218 に記載のオリゴマー二重鎖。

【0306】

実施形態 220 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾核酸塩基を含む、実施形態 210 ~ 219 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0307】

実施形態 221 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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、実施形態 210 ~ 220 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0308】

実施形態 222 . 該センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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である、実施形態 221 に記載のオリゴマー二重鎖。

【0309】

実施形態 223 . 該化合物が、該アンチセンスまたはセンス RNA オリゴヌクレオチドの一端または両端に結合した 1 ~ 5 個の脱塩基糖部分を含む、実施形態 210 ~ 222 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0310】

実施形態 224 . 該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド及び該センス RNA i オリゴヌクレオチドからなる、実施形態 210 ~ 223 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0311】

実施形態 225 . 該第 2 のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む、実施形態 210 に記載のオリゴマー二重鎖。

【0312】

実施形態 226 . 該共役リンカーが単結合からなる、実施形態 225 に記載のオリゴマー二重鎖。

【0313】

実施形態 227 . 該共役リンカーが切断可能である、実施形態 225 に記載のオリゴマー二重鎖。

10

20

30

40

50

【0314】

実施形態228. 該共役リンカーが1～3個のリンカー-ヌクレオシドを含む、実施形態225に記載のオリゴマー二重鎖。

【0315】

実施形態229. 該共役基が該センスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に結合される、実施形態225～228のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0316】

実施形態230. 該共役基が該センスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に結合される、実施形態225～225のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0317】

実施形態231. 該共役基が該センスRNAiオリゴヌクレオチド内の内部位置でリボシル糖部分の2'位を介して結合される、実施形態225～225のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0318】

実施形態232. 少なくとも1つの共役基がC₁₆アルキル基を含む、実施形態202～207のいずれかに記載のオリゴマー化合物または実施形態225～231のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

【0319】

実施形態233. 該第2のオリゴマー化合物が末端基を含む、実施形態210に記載のオリゴマー二重鎖。

【0320】

実施形態234. 実施形態158～209のいずれかに記載のオリゴマー化合物または実施形態210～233に記載のオリゴマー二重鎖、及び薬学的に許容される担体もしくは希釈剤を含む、医薬組成物。

【0321】

実施形態235. 該薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液、滅菌生理食塩水、またはPBSである、実施形態234に記載の医薬組成物。

【0322】

実施形態236. 該医薬組成物が、該修飾オリゴヌクレオチド及び滅菌生理食塩水から本質的になる、実施形態234に記載の医薬組成物。

【0323】

実施形態237. 実施形態234～236のいずれかに記載の医薬組成物を、動物に投与することを含む方法。

【0324】

実施形態238. APPに関連した疾患を治療する方法であって、APPに関連した疾患に罹患しているかまたは発症のリスクがある個体に、実施形態234～236のいずれかに記載の治療有効量の医薬組成物を投与し、それによりAPPに関連した該疾患を治療することを含む、該方法。

【0325】

実施形態239. 該APP関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、または脳アミロイド血管症である、実施形態238に記載の方法。

【0326】

実施形態240. 該APP関連疾患の少なくとも1つの症状または特徴が改善される、実施形態238～239のいずれかに記載の方法。

【0327】

実施形態241. 該症状または特徴が、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、及び/または異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である、実施形態240に記載の方法。

【0328】

I. 特定のオリゴヌクレオチド

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、連結ヌクレオシドからなる、オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物が本明細書に提供される。オリゴヌクレオチドは、非修飾オリゴヌクレオチド（RNAまたはDNA）であり得るか、または修飾オリゴヌクレオチドであり得る。修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾RNAまたはDNAと比較して少なくとも1つの修飾を含む。すなわち、修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも1個の修飾ヌクレオシド（修飾糖部分及び/または修飾核酸塩基を含む）及び/または少なくとも1個の修飾ヌクレオシド間結合を含む。特定の実施形態では、APPに相補的なアンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド、及び任意にアンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドに相補的なセンスRNA i オリゴヌクレオチドを含むRNA i 化合物が本明細書に提供される。アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及びセンスRNA i オリゴヌクレオチドは、典型的には、少なくとも1個の修飾ヌクレオシド及び/または少なくとも1個の修飾ヌクレオシド間結合を含む。修飾オリゴヌクレオチドにおける使用に好適な特定の修飾ヌクレオシド及び修飾ヌクレオシド間結合は、以下に記載のとおりである。

10

【0329】

A．特定の修飾ヌクレオシド

修飾ヌクレオシドには、修飾糖部分もしくは修飾核酸塩基、または修飾糖部分及び修飾核酸塩基の両方が含まれる。特定の実施形態では、以下の修飾糖部分及び/または以下の修飾核酸塩基を含む修飾ヌクレオシドは、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及び/またはセンスRNA i オリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。

20

【0330】

1．特定の糖部分

特定の実施形態では、修飾糖部分は、非二環式修飾糖部分である。特定の実施形態では、修飾糖部分は、二環式または三環式糖部分である。特定の実施形態では、修飾糖部分は、糖代替物である。そのような糖代替物は、他の種類の修飾糖部分のものに対応する1つ以上の置換を含み得る。

【0331】

特定の実施形態では、修飾糖部分は、1つ以上の置換基を有するフラノシル環を含む非二環式修飾糖部分であり、そのいずれも、フラノシル環の2つの原子を架橋して二環式構造を形成しない。そのような非架橋置換基は、2'、3'、4'、及び/または5'位にある置換基を含むがこれらに限定されない、フラノシルの任意の位置にあってもよい。特定の実施形態では、非二環式修飾糖部分の1つ以上の非架橋置換基は分岐している。非二環式修飾糖部分に好適な2'-置換基の例としては、2'-F、2'-OCH₃（「OMe」または「O-メチル」）、及び2'-O（CH₂）₂OCH₃（「MOE」）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、2'-置換基は、ハロ、アリル、アミノ、アジド、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、O-C₁~C₁₀アルコキシ、O-C₁~C₁₀置換アルコキシ、O-C₁~C₁₀アルキル、O-C₁~C₁₀置換アルキル、S-アルキル、N（R_m）-アルキル、O-アルケニル、S-アルケニル、N（R_m）-アルケニル、O-アルキニル、S-アルキニル、N（R_m）-アルキニル、O-アルキレニル-O-アルキル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、O-アルカリル、O-アラルキル、O（CH₂）₂SCH₃、O（CH₂）₂ON（R_m）（R_n）またはOCH₂C（=O）-N（R_m）（R_n）の中から選択され、式中、各R_m及びR_nは、独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換のC₁~C₁₀アルキル、-O（CH₂）₂ON（CH₃）₂（「DMAOE」）、2'-OCH₂OCH₂N（CH₂）₂（「DMAEOE」）、ならびにCook et al., U.S. 6,531,584; Cook et al., U.S. 5,859,221、及びCook et al., U.S. 6,005,087に記載されている2'-置換基である。これらの2'-置換基の特定の実施形態は、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ（NO₂）、チオール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルの中から独立して選択される1つ以上の置換基でさらに置換され得る。特定の実施形態では、非二環式修飾糖部分は、3'位に置換基を含む。修飾糖部分の3'

30

40

50

位に好適な置換基の例には、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル（例えば、メチル、エチル）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、非二環式修飾糖部分は、4'位に置換基を含む。非二環式修飾糖部分に好適な4'-置換基の例には、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル、及びManoharan et al., WO 2015/106128に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。非二環式修飾糖部分に好適な5'-置換基の例には、5'-メチル（RまたはS）、5'-ビニル、エチル、及び5'-メトキシが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、非二環式修飾糖部分は、Migawa et al., WO 2008/101157及びRajeev et al., US 2013/0203836に記載の、2つ以上の非架橋糖置換基、例えば、2'-F-5'-メチル糖部分、ならびに修飾糖部分及び修飾ヌクレオシドを含む。

【0332】

特定の実施形態では、2'-置換非二環式修飾ヌクレオシドは、F、NH₂、N₃、OCF₃、OCH₃、O(CH₂)₃NH₂、CH₂CH=CH₂、OCH₂CH=CH₂、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びN-置換アセトアミド（OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)）から選択される非架橋2'-置換基を含む糖部分を含み、式中、各R_m及びR_nは、独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換のC₁~C₁₀アルキルである。

【0333】

特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシド非二環式修飾ヌクレオシドは、F、OCF₃、OCH₃、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(CH₃)₂、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、O(CH₂)₂ON(CH₃)₂（「DMAOE」）、OCH₂OCH₂N(CH₂)₂（「DMAEOE」）、及びOCH₂C(=O)-N(H)CH₃（「NMA」）から選択される非架橋2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0334】

特定の実施形態では、2'-置換非二環式修飾ヌクレオシドは、F、OCH₃、及びOCH₂CH₂OCH₃から選択される非架橋2'置換基を含む糖部分を含む。

【0335】

天然に存在する核酸では、糖は3'と5'で互いに連結している。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、代替位置、例えば2'において連結された、または5'から3'に逆に連結した、1個以上のヌクレオシドもしくは糖部分を含む。例えば、連結が2'位にある場合、2'-置換基は、代わりに3'位にあり得る。

【0336】

特定の修飾糖部分は、第2の環を形成して二環式糖部分をもたらすフラノシル環の2つの原子を架橋する置換基を含む。そのような二環式糖部分を含むヌクレオシドは、二環式ヌクレオシド（BNA）、ロックドヌクレオシド、または立体配座が制限された（conformationally restricted）ヌクレオチド（CRN）と呼ばれている。特定のそのような化合物は、米国特許公開第2013/0190383号及びPCT公開WO2013/036868に記載されている。特定の実施形態では、二環式糖部分は、4'及び2'フラノース環原子との間に架橋を含む。特定の実施形態では、フラノース環はリボース環である。そのような4'と2'を架橋する糖置換基には、4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2'（「LNA」）、4'-CH₂-S-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'（「ENA」）、4'-CH(CH₃)-O-2'（S配置の場合に「拘束エチル」または「cEt」と称される）、4'-CH₂-O-CH₂-2'、4'-CH₂-N(R)-2'、4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'（「拘束MOE」または「cMOE」）及びその類似体（例えば、Seth et al., U.S. 7,399,845, Bhat et al., U.S. 7,569,686, Swayze et al., U.S. 7,741,457、及

び Swayze et al., U.S. 8,022,193 を参照のこと)、4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U.S. 8,278,283 を参照のこと)、4'-CH₂-N(OCH₃)-2' 及びその類似体 (例えば、Prakash et al., U.S. 8,278,425 を参照のこと)、4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (例えば、Allerson et al., U.S. 7,696,345 及び Allerson et al., U.S. 8,124,745 を参照のこと)、4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (例えば、Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134 を参照のこと)、4'-CH₂-C(=CH₂)-2' 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U.S. 8,278,426 を参照のこと)、4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2'、4'-C(aR R_b)-O-N(R)-2'、4'-C₂H-O-N(R)-2'、及び 4'-C₂H-N(R)-O-2' が挙げられるが、これらに限定されず、式中、各 R、R_a、及び R_b は、独立して、H、保護基、または C₁~C₁₂ アルキルである (例えば、Imanishi et al., U.S. 7,427,672 を参照のこと)。

【0337】

特定の実施形態では、このような 4' と 2' の架橋は、独立して、-[C(R_a)(R_b)]_n-、-[C(R_a)(R_b)]_n-O-、C(R_a)=C(R_b)-、C(R_a)=N-、C(=NR_a)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R_a)₂-、-S(=O)_x-、及び N(R_a)- から独立して選択される 1~4 個の連結基を含み、

式中、

x は、0、1、または 2 であり、

n は、1、2、3、または 4 であり、

各 R_a 及び R_b は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、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、C₅~C₂₀ アリール、置換 C₅~C₂₀ アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅~C₇ 脂環式ラジカル、置換 C₅~C₇ 脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、CN、スルホニル(S(=O)₂-J₁)、またはスルホキシル(S(=O)-J₁)；ならびに各 J₁ 及び J₂ は、独立して、H、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、C₅~C₂₀ アリール、置換 C₅~C₂₀ アリール、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、C₁~C₁₂ アミノアルキル、置換 C₁~C₁₂ アミノアルキル、または保護基である。

【0338】

追加の二環式糖部分が当技術分野で知られている、例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 8362-8379; 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; We

10

20

30

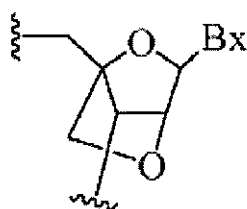
40

50

ngel et al., U.S. 7,053,207, Imanishi et al., U.S. 6,268,490, Imanishi et al. U.S. 6,770,748, Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6,794,499, Wengel et al., U.S. 6,670,461; Wengel et al., U.S. 7,034,133, Wengel et al., U.S. 8,080,644; Wengel et al., U.S. 8,034,909; Wengel et al., U.S. 8,153,365; Wengel et al., U.S. 7,572,582; and Ramasamy et al., U.S. 6,525,191, Torsten et al., WO 2004/106356, Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7,547,684; Seth et al., U.S. 7,666,854; Seth et al., U.S. 8,088,746; Seth et al., U.S. 7,750,131; Seth et al., U.S. 8,030,467; Seth et al., U.S. 8,268,980; Seth et al., U.S. 8,546,556; Seth et al., U.S. 8,530,640; Migawa et al., U.S. 9,012,421; Seth et al., U.S. 8,501,805; Allersson et al., US2008/0039618; 及び Migawa et al., US2015/0191727を参照のこと。特定の実施形態では、二環式糖部分及びそのような二環式糖部分を組み込むヌクレオシドは、異性体配置によってさらに定義される。例えば、LNAヌクレオシド(本明細書に記載の)は、 β -L配置または β -D配置であってもよい。

【0339】

【化1】



LNA (β -D-配置)

橋 = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (α -L-配置)

橋 = 4'-CH₂-O-2'

【0340】

β -L-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2')または β -L-LNA二環式ヌクレオシドは、アンチセンス活性を示したオリゴヌクレオチドに組み込まれている(Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。ロックド核酸をsiRNAに添加すると、血清中のsiRNAの安定性が高まり、オフターゲット効果が減少することが示されている(Elmen, J. et al., (2005) Nucleic Acids Research 33(1): 439-447; Mook, OR. et al., (2007) Mal Cane Ther 6(3): 833-843; Grunweller, A. et al., (2003) Nucleic Acids Research 31(12): 3185-3193)。本明細書では、二環式ヌクレオシドの一般的な説明に両方の異性体配置が含まれる。特定の二環式ヌクレオシド(例えば、LNAまたはcEt)の位置が本明細書の例示的な実施形態で特定される場合、別様に明記されない限り、それらは β -D配置である。

【0341】

特定の実施形態では、修飾糖部分は、1つ以上の非架橋糖置換基及び1つ以上の架橋糖

置換基（例えば 5' - 置換基及び 4' - 2' 架橋糖）を含む。

【0342】

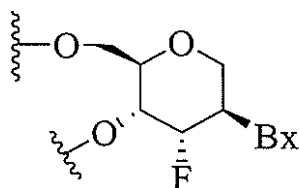
特定の実施形態では、修飾糖部分は、糖代替物である。特定のそのような実施形態では、糖部分の酸素原子は、例えば硫黄、炭素または窒素原子で置き換えられる。特定のそのような実施形態では、このような修飾糖部分は、本明細書に記載の架橋及び/または非架橋置換基も含む。例えば、特定の糖代替物には、4' - 硫黄原子ならびに 2' 位（例えば Bhat et al., U.S. 7, 875, 733 及び Bhat et al., U.S. 7, 939, 677 を参照のこと）及び/または 5' 位に置換が含まれる。

【0343】

特定の実施形態では、糖代替物は 5 原子以外を有する環を含む。例えば、特定の実施形態では、糖代替物は 6 員のテトラヒドロピラン（「THP」）を含む。そのようなテトラヒドロピランは、さらに修飾または置換され得る。このような修飾テトラヒドロピランを含むヌクレオシドには、これらに限定されないが、ヘキシトール核酸（「HNA」）、アニトール核酸（「ANA」）、マニトール核酸（「MNA」）（例えば、Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841 - 854 を参照のこと）、フルオロ HNA：

【0344】

【化 2】



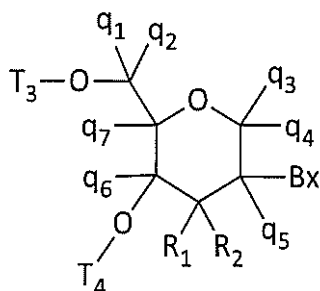
F-HNA

【0345】

（「F-HNA」，例えば、Swayze et al., U.S. 8, 088, 904；Swayze et al., U.S. 8, 440, 803；Swayze et al., U.S. 8, 796, 437；及び Swayze et al., U.S. 9, 005, 906 を参照のこと；F-HNA は、F-THP または 3'-フルオロテトラヒドロピランとも称することができる）、及び、以下の式を有する追加の修飾 THP 化合物を含むヌクレオシドが挙げられる：

【0346】

【化 3】



【0347】

式中、上記の修飾 THP ヌクレオシドの各々について、独立して

Bx は、核酸塩基部分であり、

T₃ 及び T₄ は、それぞれ独立して、修飾 THP ヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの

残りに連結するヌクレオシド間連結基であるか、または T_3 及び T_4 のうちの一方が修飾 THP ヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残りに連結するヌクレオシド間連結基であり、 T_3 及び T_4 のうちの他方が H 、ヒドロキシル保護基、連結共役基、または $5'$ もしくは $3'$ 末端基であり、

q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 、及び q_7 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ 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、または置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

R_1 及び R_2 の各々は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルコキシ、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $OC(=X)J_1$ 、 $OC(=X)NJ_1J_2$ 、 $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ 、及び CN の中から独立して選択され、式中、 X は O 、 S 、または NJ_1 であり、各 J_1 、 J_2 、及び J_3 は、独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【0348】

特定の実施形態では、修飾 THP ヌクレオシドが提供され、 q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 、及び q_7 はそれぞれ H である。特定の実施形態では、 q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 、及び q_7 のうちの少なくとも1つは H 以外である。特定の実施形態では、 q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 、及び q_7 のうちの少なくとも1つはメチルである。特定の実施形態では、 R_1 及び R_2 の1つが F である修飾 THP ヌクレオシドが提供される。特定の実施形態では、 R_1 は F であり、 R_2 は H であり、特定の実施形態では、 R_1 はメトキシであり、 R_2 は H であり、特定の実施形態では、 R_1 はメトキシエトキシであり、 R_2 は H である。

20

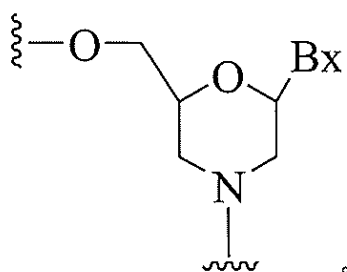
【0349】

特定の実施形態では、糖代替物が、5超の原子及び2つ以上の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、及びオリゴヌクレオチドにおけるそれらの使用が報告されている（例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510及びSummerton et al., U.S. 5,698,685; Summerton et al., U.S. 5,166,315; Summerton et al., U.S. 5,185,444; ならびにSummerton et al., U.S. 5,034,506を参照のこと）。本明細書で使用される場合、用語「モルホリノ」は以下の構造を有する糖代替物を意味する：

【0350】

30

【化4】



【0351】

40

特定の実施形態では、モルホリノは、例えば、様々な置換基を付加するか、または改変することによって、上記モルホリノ構造から修飾されてもよい。そのような糖代替物を本明細書では「修飾モルホリノ」と称する。

【0352】

特定の実施形態では、糖代替物是非環式部分を含む。そのような非環式糖代替物を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例には、ペプチド核酸（「PNA」）、非環式ブチル核酸（例えば、Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865を参照のこと）、ならびにManoharan et al., WO 2011/133876に記載のヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、糖代替物是非環式部分を含む。そ

50

のような非環式糖代替物を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例には、ペプチド核酸（「PNA」）、非環式ブチル核酸（例えば、Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865を参照のこと）、ならびにManoharan et al., US 2013/130378に記載のヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。PNA化合物の調製を教示する代表的な米国特許としては、米国特許第5,539,082号；同第5,714,331号；及び同第5,719,262号が挙げられるが、これらに限定されない。本発明のRNA iオリゴヌクレオチドでの使用に好適な追加のPNA化合物は、例えば、Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500に記載されている。

10

【0353】

特定の実施形態では、糖代替物は、UNA（アンロックド核酸）ヌクレオシドの「アンロックド」糖構造である。UNAは、アンロックド非環式核酸であり、糖の結合のいずれもが除去されており、アンロックド糖代替物が形成される。UNAの調製を教示する代表的な米国刊行物には、これらに限定されるわけではないが、米国特許第8,314,227号、及び米国特許公開番号第2013/0096289号、同第2013/0011922号、及び同第2011/0313020号が挙げられ、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0354】

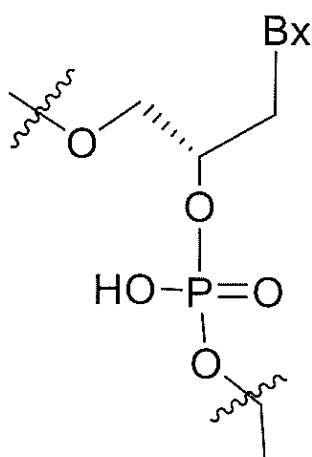
特定の実施形態では、糖代替物は、以下に示されるように、GNA（グリコール核酸）ヌクレオシドに見られるようなグリセロールであり；

20

(S) - GNA

【0355】

【化5】



30

【0356】

式中、Bxは任意の核酸塩基を表す。

【0357】

40

多くの他の二環式糖及び三環式糖ならびに糖代替物が当技術分野で知られており、これらは修飾ヌクレオシドに使用することができる。

【0358】

2. 特定の修飾核酸塩基

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾核酸塩基を含む1個以上のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む1個以上のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、脱塩基ヌクレオシドと称される核酸塩基を含まない、1個以上のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、1つ以上のイノシンヌクレオシド（すなわち、ヒポキサンチン核酸塩基を含むヌクレオシド）を含む。

50

【0359】

特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、5 - 置換ピリミジン、6 - アザピリミジン、アルキルまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、ならびにN - 2、N - 6及びO - 6置換プリンから選択される。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、5 - メチルシトシン、2 - アミノプロピルアデニン、5 - ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2 - アミノアデニン、6 - N - メチルグアニン、6 - N - メチルアデニン、2 - プロピルアデニン、2 - チオウラシル、2 - チオチミン及び2 - チオシトシン、5 - プロピニル (- C \equiv C - CH₃) ウラシル、5 - プロピニルシトシン、6 - アゾウラシル、6 - アゾシトシン、6 - アゾチミン、5 - リボシルウラシル (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、8 - アザ及び他の8 - 置換プリン、5 - ハロ、特に5 - ブロモ、5 - トリフルオロメチル、5 - ハロウラシル、及び5 - ハロシトシン、7 - メチルグアニン、7 - メチルアデニン、2 - F - アデニン、2 - アミノアデニン、7 - デアザグアニン、7 - デアザアデニン、3 - デアザグアニン、3 - デアザアデニン、6 - N - ベンゾイルアデニン、2 - N - イソブチリルグアニン、4 - N - ベンゾイルシトシン、4 - N - ベンゾイルウラシル、5 - メチル4 - N - ベンゾイルシトシン、5 - メチル4 - N - ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、広域塩基 (promiscuous base)、サイズ拡張塩基 (size-expanded base) 及びフッ素化塩基から選択される。さらなる修飾核酸塩基としては、三環式ピリミジン、例えば1, 3 - ジアザフェノキサジン - 2 - オン、1, 3 - ジアザフェノチアジン - 2 - オン、及び9 - (2 - アミノエトキシ) - 1, 3 - ジアザフェノキサジン - 2 - オン (G - クランプ) が挙げられる。修飾核酸塩基としては、プリンまたはピリミジン塩基が他の複素環により置き換えられているもの、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 - ピリドンを挙げることできる。さらなる核酸塩基としては、Merigan et al., U.S. 3, 687, 808に開示されているもの、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J. I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858 - 859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y. S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273 - 288に開示されているもの、ならびにChapters 6及び15, Antisense Drug Technology, Crooke S. T., Ed., CRC Press, 2008, 163 - 166及び442 - 443に開示されているものが挙げられる。

【0360】

上述の修飾核酸塩基及び他の修飾核酸塩基のうちのいくつかについて調製を教示する刊行物には、Manohara et al., US 2003/0158403、Manoharan et al., US 2003/0175906、Dinh et al., U.S. 4, 845, 205、Spielvogel et al., U.S. 5, 130, 302、Rogers et al., U.S. 5, 134, 066、Bischofberger et al., U.S. 5, 175, 273、Urdea et al., U.S. 5, 367, 066、Benner et al., U.S. 5, 432, 272、Matteucci et al., U.S. 5, 434, 257、Gmeiner et al., U.S. 5, 457, 187、Cook et al., U.S. 5, 459, 255、Froehler et al., U.S. 5, 484, 908、Matteucci et al., U.S. 5, 502, 177、Hawkins et al., U.S. 5, 525, 711、Haralambidis et al., U.S. 5, 552, 540、Cook et al., U.S. 5, 587, 469、Froehler et al., U.S. 5, 594, 121、Switzer et al., U.S. 5, 596

, 091、Cook et al., U.S. 5,614,617、Froehler et al., U.S. 5,645,985、Cook et al., U.S. 5,681,941、Cook et al., U.S. 5,811,534、Cook et al., U.S. 5,750,692、Cook et al., U.S. 5,948,903、Cook et al., U.S. 5,587,470、Cook et al., U.S. 5,457,191、Matteucci et al., U.S. 5,763,588、Froehler et al., U.S. 5,830,653、Cook et al., U.S. 5,808,027、Cook et al., 6,166,199、及び Matteucci et al., U.S. 6,005,096 が挙げられるが、これに限定されない。

10

【0361】

3. 特定の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' から 5' へのホスホジエステル結合である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、1 個以上の修飾ヌクレオシド間結合を使用して一緒に連結され得る。ヌクレオシド間結合基の 2 つの主なクラスは、リン原子の存在または非存在により規定される。代表的なリン含有ヌクレオシド間結合としては、限定されるものではないが、ホスホジエステル結合（「P = O」）を含有するホスフェート（非修飾または天然存在結合とも称される）、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホラミデート、及びホスホロチオエート（「P = S」）、及びホスホロジチオエート（「HS - P = S」）が挙げられる。代表的な非リン酸を含有するヌクレオシド間結合基には、メチレンメチルイミノ（ $-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$ ）、チオジエステル、チオノカルバメート（ $-O-C(=O)(NH)-S-$ ）、シロキサン（ $-O-SiH_2-O-$ ）、及び N, N' - ジメチルヒドラジン（ $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$ ）が含まれるが、これらに限定されない。天然のリン酸結合と比較して、修飾ヌクレオシド間結合は、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を変える（通常は増加させる）ために使用され得る。特定の実施形態では、キラル原子を有するヌクレオシド間結合は、ラセミ混合物として、または別個の鏡像異性体として調製され得る。リン含有及び非リン含有ヌクレオシド間結合の調製方法は、当業者に周知である。

20

【0362】

キラル中心を有する代表的ヌクレオシド間結合には、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが含まれるが、これに限定されるものではない。キラル中心を有するヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドは、ステレオランダムなヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団としても、また特定の立体化学配置をしたホスホロチオエート結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団としても調製することができる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合はいずれもステレオランダムである。そのような修飾オリゴヌクレオチドは、各ホスホロチオエート結合の立体化学配置がランダムに選択される合成方法を使用して作製することができる。それにもかかわらず、それぞれ個々のオリゴヌクレオチド分子の各々個々のホスホロチオエートには定義された立体配置がある。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、独立して選択される特定の立体化学配置にある特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を 1 つ以上含む修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオエート結合は、集団内分子の少なくとも 65% に存在する。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオエート結合は、集団内分子の少なくとも 70% に存在する。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオエート結合は、集団内分子の少なくとも 80% に存在する。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオエート結合は、集団内分子の少なくとも 90% に存在する。特定の実施形態では、特定の立体配置の特定のホスホロチオエート結合は、集団内分子の少なくとも 99% に存在する。修飾オリゴヌクレオチドのそのようなキラルが豊富な集団は、当

30

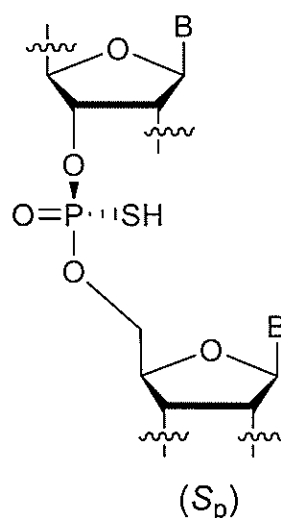
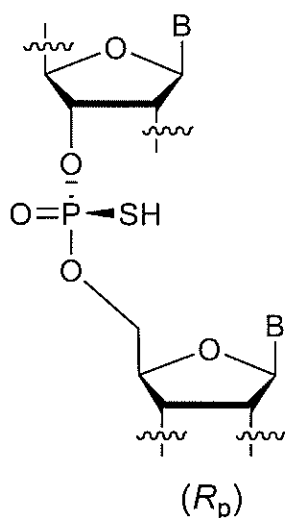
40

50

該技術分野で公知の合成方法、例えば、Oka et al., JACS 125, 8307 (2003)、Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)、及びWO2017/015555などに記載の方法を使用して作製することができる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(Sp)立体配置にある指示されたホスホロチオエートを少なくとも1つ有する修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(Rp)立体配置にあるホスホロチオエートを少なくとも1つ有する修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。特定の実施形態では、(Rp)ホスホロチオエート及び/または(Sp)ホスホロチオエートを含む修飾オリゴヌクレオチドは、それぞれ、以下の式：の1つ以上を含み、式中、「B」は核酸塩基を示す。

【0363】

【化6】



【0364】

別段の指示がある場合を除き、本明細書に記載する修飾オリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオシド間結合は、ステレオランダムでも、特定の立体化学配置でもあり得る。

【0365】

中性ヌクレオシド間結合には、限定することなく、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、MMI (3' - CH₂ - N(CH₃) - O - 5')、アミド - 3 (3' - CH₂ - C(=O) - N(H) - 5')、アミド - 4 (3' - CH₂ - N(H) - C(=O) - 5')、ホルムアセタール (3' - O - CH₂ - O - 5')、メトキシプロピル (MOP)、及びチオホルムアセタール (3' - S - CH₂ - O - 5') が含まれる。さらなる中性ヌクレオシド間結合には、シロキサン (ジアルキルシロキサン)、カルボン酸エステル、カルボキサミド、硫化物、スルホン酸エステル及びアミドを含む非イオン性結合が含まれる (例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3及び4, 40 - 65を参照のこと)。さらなる中性ヌクレオシド間結合には、N、O、S及びCH₂の構成成分部を混合で含む非イオン結合が含まれる。

【0366】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチド (アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド及び/またはセンスRNAiオリゴヌクレオチドなど) は、以下に示すように、1つ以上の逆位ヌクレオシドを含み：

【0367】

10

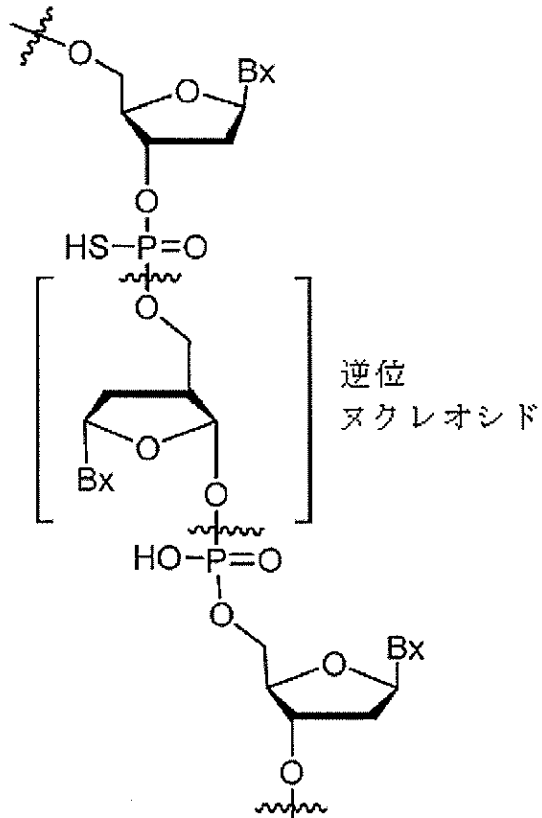
20

30

40

50

【化 7】



10

20

【 0 3 6 8 】

式中、各 B x は、独立して任意の核酸塩基を表す。

【 0 3 6 9 】

特定の実施形態では、逆位ヌクレオシドは末端（すなわち、オリゴヌクレオチドの一端の最後のヌクレオシド）であり、したがって、上に示したヌクレオシド間結合は 1 個だけ存在する。特定のそのような実施形態では、追加の特徴（共役基など）を逆位ヌクレオシドに結合させてもよい。そのような末端逆位ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの一端または両末端に結合させることができる。

30

【 0 3 7 0 】

特定の実施形態では、そのような基は核酸塩基を欠き、本明細書では逆位糖部分と呼ばれる。特定の実施形態では、逆位糖部分は末端（すなわち、オリゴヌクレオチドの一端の最後のヌクレオシドに結合している）であり、したがって、上記ヌクレオシド間結合は 1 個だけ存在する。特定のそのような実施形態では、追加の特徴（共役基など）は、逆位糖部分に結合させてもよい。このような末端逆位糖部分は、オリゴヌクレオチドの一端または両末端に結合させることができる。

40

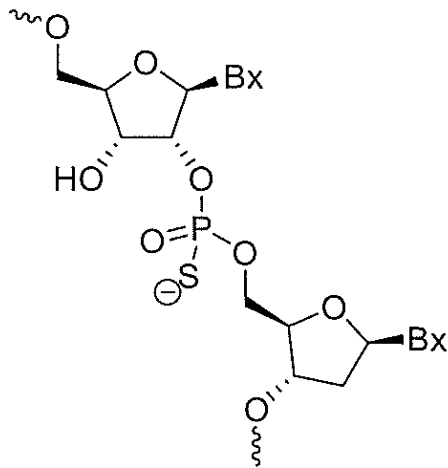
【 0 3 7 1 】

特定の実施形態では、核酸は、標準的な 3' から 5' への連結ではなく、2' から 5' への連結であり得る。このような結合を以下に示す。

【 0 3 7 2 】

50

【化 8】



10

【 0 3 7 3 】

式中、各 B x は任意の核酸塩基を表す。

【 0 3 7 4 】

B . 特定のモチーフ

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を含む修飾ヌクレオシドを 1 つ以上含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む修飾ヌクレオシドを 1 つ以上含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシド間結合を 1 つ以上含む。そのような実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの、修飾、非修飾、及び異なる修飾の、糖部分、核酸塩基、及び / またはヌクレオシド間結合がパターンまたはモチーフを定義する。特定の実施形態では、糖部分、核酸塩基、及びヌクレオシド間結合のパターンはそれぞれ互いに独立している。したがって、修飾オリゴヌクレオチドは、その糖モチーフ、核酸塩基モチーフ、及び / またはヌクレオシド間結合モチーフによって表され得る（本明細書で使用する場合、核酸塩基モチーフは、核酸塩基の配列とは関係のない核酸塩基に対する修飾を表す）。

20

【 0 3 7 5 】

1 . 特定の糖モチーフ

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたは糖モチーフでオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配置された 1 種以上の修飾糖及び / または非修飾糖部分を含む。特定の例では、そのような糖モチーフには本明細書で論じる糖修飾のうち任意のものが含まれるが、これに限定されるものではない。

30

【 0 3 7 6 】

均一に修飾されたオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、完全に修飾された糖モチーフを有する領域を含むか、またはそれからなる。そのような実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの完全に修飾された領域の各ヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチド全体の各ヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、完全に修飾された糖モチーフを有する領域を含むか、またはそれからなり、完全に修飾された領域内の各ヌクレオシドは、本明細書において均一に修飾された糖モチーフと呼ばれる同じ修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、完全に修飾されたオリゴヌクレオチドは、均一に修飾されたオリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、均一に修飾されたヌクレオチドの各ヌクレオシドは、同じ 2' 修飾を含む。

40

【 0 3 7 7 】

ギャップマーオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、2 つの外部領域、すなわち「ウィン

50

グ」及び中央もしくは内部領域、すなわち「ギャップ」によって定義される、ギャップマーモチーフを有する領域を含むか、またはそれからなる。ギャップマーモチーフの3つの領域（5'ウィング、ギャップ、及び3'ウィング）は、ヌクレオシドの連続した配列を形成し、各ウィングのヌクレオシドの糖部分の少なくともいくつかは、ギャップのヌクレオシドの糖部分の少なくともいくつかとは異なる。具体的には、少なくともギャップに最も近い各ウィングのヌクレオシドの糖部分（5' - ウィングの最も3'側のヌクレオシド及び3' - ウィングの最も5' - 側のヌクレオシド）は、隣接するギャップヌクレオシドの糖部分とは異なり、したがって、ウィングとギャップの間の境界（すなわち、ウィング/ギャップ接合部）を定義する。特定の実施形態では、ギャップ内の糖部分は、互いに同一である。特定の実施形態では、ギャップは、ギャップの1個以上の他のヌクレオシドの糖部分とは異なる糖部分を有する1個以上のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、2個のウィングの糖モチーフは、互いに同一である（対称性ギャップマー）。特定の実施形態では、5' - ウィングの糖モチーフは、3' - ウィングの糖モチーフとは異なる（非対称性ギャップマー）。

【0378】

特定の実施形態では、ギャップマーのウィングは、1～6個のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウィングの各ヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウィングの少なくとも1個のヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウィングの少なくとも2個のヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウィングの少なくとも3個のヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウィングの少なくとも4個のヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。

【0379】

特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは、7～12個のヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの各ヌクレオシドは、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの少なくとも1個のヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。

【0380】

特定の実施形態では、ギャップマーはデオキシギャップマーである。特定の実施形態では、各ウィング/ギャップ接合部のギャップ側のヌクレオシドは、2' - デオキシリボシル糖部分を含み、各ウィング/ギャップ接合部のウィング側のヌクレオシドは修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップの各ヌクレオシドは、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーの各ウィングの各ヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの少なくとも1個のヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの少なくとも1個のヌクレオシドは、2' - OMe糖部分を含む。

【0381】

本明細書では、ギャップマーの3つの領域の長さ（ヌクレオシドの数）は、表記法[5' - ウィング中のヌクレオシドの数] - [ギャップ中のヌクレオシドの数] - [3' - ウィング中のヌクレオシドの数]を用いて提供されてもよい。したがって、3 - 10 - 3ギャップマーは、各ウィング中の3個の連結ヌクレオシドと、ギャップ中の10個の連結ヌクレオシドからなる。そのような用語が特定の修飾を伴う場合、この修飾は各ウィングの各糖部分の修飾であり、ギャップヌクレオシドは2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む。したがって、5 - 10 - 5MOEギャップマーは、5' - ウィング中の5個の連結2' - MOEヌクレオシドと、ギャップ中の10個の連結2' - D - デオキシヌクレオシドと、3' - ウィング中の5個の連結2' - MOEヌクレオシドからなる。3 - 10 - 3cEtギャップマーは、5'ウィング中の3個の連結cEtヌクレオシドと、ギャップ中の10個の連結2' - D - デオキシヌクレオシドと、3'ウィング中の3個の連結cEtヌクレオシドからなる。5 - 8 - 5ギャップマーは、5'ウィング中の修飾糖部分を含む5個の連結ヌクレオシドと、ギャップ中の8個の連結2' - D - デオキシヌクレオシドと、3'

ウィング中の修飾糖部分を含む 5 個の連結ヌクレオシドからなる。5 - 8 - 5 混合ギャップマーは、5' - 及び / または 3' - ウィングに少なくとも 2 つの異なる修飾糖部分を有する。

【0382】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、5 - 10 - 5 MOE ギャップマーである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、3 - 10 - 3 BNA ギャップマーである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、3 - 10 - 3 cet ギャップマーである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、3 - 10 - 3 LNA ギャップマーである。

【0383】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、5' ウィング中の 5 個の連結 2' - MOE ヌクレオシド、ギャップ中の 8 個の連結 2' - - D - デオキシヌクレオシド、ならびに 3' - ウィング中の cet 及び 2' - MOE ヌクレオシドの混合物からなる 5 - 8 - 5 混合ギャップマーである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、eeeeedddddd k k e e e の糖モチーフを有し、各「e」は、2' - MOE 修飾糖部分を含むヌクレオシドを表し、各「d」は、2' - - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを表し、各「k」は、cet 修飾糖部分を含むヌクレオシドを表す。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、eeeeedddddd k e e e e の糖モチーフを有し、各「e」は、2' - MOE 修飾糖部分を含むヌクレオシドを表し、各「d」は、2' - - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを表し、各「k」は、cet 修飾糖部分を含むヌクレオシドを表す。

【0384】

アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドの糖部分は、修飾糖部分である。

【0385】

特定のそのような実施形態では、少なくとも 1 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 2 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 5 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 8 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 10 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 12 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 14 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 15 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 17 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定のそのような実施形態では、少なくとも 18 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定のそのような実施形態では、少なくとも 20 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定のそのような実施形態では、少なくとも 21 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。

【0386】

特定の実施形態では、少なくとも 1 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 2 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 3 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 4 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、1 個ではあるが 1 個以下のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖を含む。特定の実施形態では、1 または 2 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、1 ~ 3 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 1 ~ 4 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、2 ~ 4 個の連続した 2' - F 修飾ヌクレオシドのブロックを有する。特定の実施形態では、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 4 個のヌ

10

20

30

40

50

クレオシドは 2' - F 修飾ヌクレオシドであり、それらの 2' - F 修飾ヌクレオシドのうちの 3 個は連続している。特定のそのような実施形態では、ヌクレオシドの残りは 2' OMe 修飾されている。

【0387】

センスRNAiオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドのうちの少なくとも 1 個のヌクレオシドの糖部分は、修飾糖部分である。

【0388】

特定のそのような実施形態では、少なくとも 1 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 2 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 5 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 8 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 10 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 12 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 14 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 15 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 17 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定のそのような実施形態において、少なくとも 18 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定のそのような実施形態において、少なくとも 20 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。特定のそのような実施形態において、少なくとも 21 個のヌクレオシドは、2' - OMe 修飾糖部分を含む。

【0389】

特定の実施形態では、少なくとも 1 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 2 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 3 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 4 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、1 個ではあるが 1 個以下のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、1 または 2 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖を含む。特定の実施形態では、1 ~ 3 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、少なくとも 1 ~ 4 個のヌクレオシドは、2' - F 修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは、2 ~ 4 個の連続した 2' - F 修飾ヌクレオシドのブロックを有する。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドの 4 個のヌクレオシドは 2' - F 修飾ヌクレオシドであり、それらの 2' - F 修飾ヌクレオシドのうちの 3 個は連続している。特定のそのような実施形態では、ヌクレオシドの残りは 2' OMe 修飾されている。

【0390】

2. 特定の核酸塩基モチーフ

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたはモチーフでオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配置された修飾及び/または非修飾核酸塩基を含む。特定の実施形態では、各核酸塩基が修飾される。特定の実施形態では、核酸塩基のうちのいずれも修飾されない。特定の実施形態では、各プリンまたは各ピリミジンが修飾される。特定の実施形態では、各アデニンが修飾される。特定の実施形態では、各グアニンが修飾される。特定の実施形態では、各チミンが修飾される。特定の実施形態では、各ウラシルが修飾される。特定の実施形態では、各シトシンが修飾される。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドのシトシン核酸塩基の一部または全ては、5 - メチルシトシンである。特定の実施形態では、全てのシトシン核酸塩基は 5 - メチルシトシンであり、修飾オリゴヌクレオチドの他の全ての核酸塩基は非修飾核酸塩基である。

【0391】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基のブロックを含む。特定のそのような実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの 3' 末端に存在する。特

定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの 3' 末端の 3 個のヌクレオチド内に存在する。特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの 5' 末端に存在する。特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの 5' 末端の 3 個のヌクレオチド内に存在する。

【0392】

ギャップマーオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含むヌクレオシドを含む。特定のそのような実施形態では、修飾核酸塩基を含む 1 個のヌクレオシドは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドの中央ギャップにある。特定のそのような実施形態では、該ヌクレオシドの糖部分は、2'-デオキシリボシル糖部分である。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、2-チオピリミジン及び 5-プロピンピリミジンから選択される。

10

【0393】

アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 1 個のヌクレオシドは、UNA である。

特定の実施形態では、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 1 個のヌクレオシドは、GNA である。

特定の実施形態では、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個のヌクレオシドは、DNA である。特定のそのような実施形態では、1 ~ 4 個の DNA ヌクレオシドは、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの一端または両端にある。

20

【0394】

センス RNAi オリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、センス RNAi オリゴヌクレオチドの 1 個のヌクレオシドは、UNA である。

【0395】

特定の実施形態では、センス RNAi オリゴヌクレオチドの 1 個のヌクレオシドは、GNA である。

【0396】

特定の実施形態では、センス RNAi オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個のヌクレオシドは、DNA である。特定のそのような実施形態において、1 ~ 4 個の DNA ヌクレオシドは、センス RNAi オリゴヌクレオチドの一端または両端にある。

30

【0397】

3. 特定のヌクレオシド間結合モチーフ

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたはモチーフでオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配置された修飾及び/または非修飾ヌクレオシド間結合を含む。特定の実施形態では、各ヌクレオシド間結合基は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合 ($P=O$) である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合基は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合 ($P=S$) である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合から独立して選択される。特定の実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、ステレオランダムホスホロチオエート (Sp) ホスホロチオエート、及び (Rp) ホスホロチオエートから独立して選択される。

40

【0398】

ギャップマーオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの糖モチーフはギャップマーであり、ギャップ内のヌクレオシド間結合は全て修飾されている。特定のそのような実施形態では、ウィングにおけるヌクレオシド間結合のいくつかまたは全ては、非修飾ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。特定の実施形態では、末端ヌクレオシド間結合は修飾されて

50

いる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの糖モチーフはギャップマーであり、ヌクレオシド間結合モチーフは、少なくとも1つのウィングに少なくとも1個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含み、少なくとも1つのホスホジエステル結合は、末端ヌクレオシド間結合ではなく、残りのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。特定のそのような実施形態では、全てのホスホロチオエート結合はステレオランダムである。特定の実施形態では、ウィング内の全てのホスホロチオエート結合は、(Sp)ホスホロチオエートであり、ギャップは少なくとも1つのSp、Sp、Rpモチーフを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、そのようなヌクレオシド間結合モチーフを含む修飾オリゴヌクレオチドが豊富である。

【0399】

特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、s o s o s s s s s s s s s o s s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はリン酸ヌクレオシド間結合を表す。特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、s o o o s s s s s s s s s o o s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」は、リン酸ヌクレオシド間結合を表す。特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、s o o o s s s s s s s s s o o s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」は、リン酸ヌクレオシド間結合を表す。

【0400】

アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、修飾結合である。特定の実施形態では、最も5'側の結合(すなわち、5'末端から最初のヌクレオシドを5'末端から第2のヌクレオシドに結合する)は、修飾されている。特定の実施形態では、2つの最も5'側の結合は、修飾されている。特定の実施形態では、3'末端からの最初の1つまたは2つの結合は、修飾されている。特定のそのような実施形態では、修飾結合は、ホスホロチオエート結合である。特定の実施形態では、残りの結合は、全て非修飾のホスホジエステル結合である。

【0401】

特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、逆位結合である。

【0402】

センスRNAiオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、修飾結合である。特定の実施形態では、最も5'側の結合(すなわち、5'末端から最初のヌクレオシドを5'末端から第2のヌクレオシドに結合する)は、修飾されている。特定の実施形態では、2つの最も5'側の結合は、修飾されている。特定の実施形態では、3'末端からの最初の1つまたは2つの結合は、修飾されている。特定のそのような実施形態では、修飾結合は、ホスホロチオエート結合である。特定の実施形態では、残りの結合は、全て非修飾のホスホジエステル結合である。

【0403】

特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの結合は、逆位結合である。

【0404】

C. 特定の長さ

活性を失わずに、オリゴヌクレオチドの長さを増減することが可能である。例えば、Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992)において、卵母細胞注射モデルにおいて標的RNAの切断を誘導するそれらの能力について、13~25核酸塩基長の一連のオリゴヌクレオチドを試験した。オリゴヌクレオチドの末端近くに8または11のミスマッチ塩基を有する25核酸塩基長のオリゴヌクレオチドは、ミスマッチを含まないオリゴヌクレオチドほどではな

10

20

30

40

50

ったものの、標的RNAの特異的切断を導くことができた。同様に、標的特異的切断が、13核酸塩基オリゴヌクレオチド（1つまたは3つのミスマッチを有するものを含む）を使用して達成された。

【0405】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾オリゴヌクレオチドを含む）は、任意の様々な長さ範囲を有し得る。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、X～Y個の連結ヌクレオチドからなり、Xは、当該範囲のヌクレオチドの最小数を表し、Yは、当該範囲のヌクレオチドの最大数を表す。特定のそのような実施形態では、X及びYは、X～Yの条件で、それぞれ独立して、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49及び50から選択される。例えば、特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、12～13個、12～14個、12～15個、12～16個、12～17個、12～18個、12～19個、12～20個、12～21個、12～22個、12～23個、12～24個、12～25個、12～26個、12～27個、12～28個、12～29個、12～30個、13～14個、13～15個、13～16個、13～17個、13～18個、13～19個、13～20個、13～21個、13～22個、13～23個、13～24個、13～25個、13～26個、13～27個、13～28個、13～29個、13～30個、14～15個、14～16個、14～17個、14～18個、14～19個、14～20個、14～21個、14～22個、14～23個、14～24個、14～25個、14～26個、14～27個、14～28個、14～29個、14～30個、15～16個、15～17個、15～18個、15～19個、15～20個、15～21個、15～22個、15～23個、15～24個、15～25個、15～26個、15～27個、15～28個、15～29個、15～30個、16～17個、16～18個、16～19個、16～20個、16～21個、16～22個、16～23個、16～24個、16～25個、16～26個、16～27個、16～28個、16～29個、16～30個、17～18個、17～19個、17～20個、17～21個、17～22個、17～23個、17～24個、17～25個、17～26個、17～27個、17～28個、17～29個、17～30個、18～19個、18～20個、18～21個、18～22個、18～23個、18～24個、18～25個、18～26個、18～27個、18～28個、18～29個、18～30個、19～20個、19～21個、19～22個、19～23個、19～24個、19～25個、19～26個、19～27個、19～28個、19～29個、19～30個、20～21個、20～22個、20～23個、20～24個、20～25個、20～26個、20～27個、20～28個、20～29個、20～30個、21～22個、21～23個、21～24個、21～25個、21～26個、21～27個、21～28個、21～29個、21～30個、22～23個、22～24個、22～25個、22～26個、22～27個、22～28個、22～29個、22～30個、23～24個、23～25個、23～26個、23～27個、23～28個、23～29個、23～30個、24～25個、24～26個、24～27個、24～28個、24～29個、24～30個、25～26個、25～27個、25～28個、25～29個、25～30個、26～27個、26～28個、26～29個、26～30個、27～28個、27～29個、27～30個、28～29個、28～30個、または29～30個の連結ヌクレオチドからなる。

【0406】

アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは17～30個の連結ヌクレオチドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは17～25個の連結ヌクレオチドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは17～23個の連結ヌクレオチドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは17～21個の連結ヌクレオチドからなる。

。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは18～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは20～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは21～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは23～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは18～25個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは20～22個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは21～23個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは23～24個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは20個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは21個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは22個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは23個の連結ヌクレオシドからなる。

10

【0407】

センスRNAiオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは17～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは17～25個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは17～23個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは17～21個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは18～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは20～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは21～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは23～30個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは18～25個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは20～22個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは21～23個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは23～24個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは20個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは21個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは22個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは23個の連結ヌクレオシドからなる。

20

30

【0408】

D．特定の修飾オリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、上記の修飾（糖、核酸塩基、ヌクレオシド間結合）は、修飾オリゴヌクレオチドに組み込まれる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、それらの修飾モチーフ及び全長によって特徴付けられる。特定の実施形態では、そのようなパラメータはそれぞれ、互いに独立している。したがって、別段の指示がある場合を除き、ギャップマー糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、修飾されても修飾されなくてもよく、糖修飾のギャップマー修飾パターンに従っても従わなくてもよい。例えば、糖ギャップマーのウィング領域内のヌクレオシド間結合は、互いに同一であるか、または異なり得、糖モチーフのギャップ領域のヌクレオシド間結合と同一であるか、または異なり得る。同様に、そのような糖ギャップマーオリゴヌクレオチドは、糖修飾のギャップマーパターンとは関係なく、1個以上の修飾核酸塩基を含み得る。別段の指示がある場合を除き、全ての修飾は、核酸塩基配列とは無関係である。

40

【0409】

50

E . 修飾オリゴヌクレオチドの特定の集団

集団の修飾オリゴヌクレオチドの全てが同一の分子式を有する修飾オリゴヌクレオチドの集団は、ステレオランダム集団またはキラルが豊富な集団とすることができる。修飾オリゴヌクレオチドの全てのキラル中心のうちの全ては、ステレオランダム集団においてステレオランダムである。キラルが豊富な集団において、少なくとも1つの特定のキラル中心は、集団の修飾オリゴヌクレオチドにおいてステレオランダムではない。特定の実施形態では、キラルが豊富な集団の修飾オリゴヌクレオチドは、
- Dリボシル糖部分が豊富であり、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てがステレオランダムである。特定の実施形態では、キラルが豊富な集団の修飾オリゴヌクレオチドは、特定の立体化学的配置において、
- Dリボシル糖部分、及び少なくとも1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合の両方が豊富である。

10

【0410】

F . 核酸塩基配列

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（非修飾または修飾オリゴヌクレオチド）は、それらの核酸塩基配列によってさらに説明される。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のオリゴヌクレオチド、または標的核酸などの同定された参照核酸に相補的な核酸塩基配列を有する。特定のそのような実施形態では、オリゴヌクレオチドの領域は、第2のオリゴヌクレオチド、または標的核酸などの同定された参照核酸に相補的な核酸塩基配列を有する。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの領域または全長の核酸塩基配列は、第2のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸などの核酸に、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的である。

20

【0411】

II . 特定のオリゴマー化合物

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾または非修飾）及び任意選択で1つ以上の共役基及び/または末端基からなるオリゴマー化合物が本明細書に提供される。共役基は、1つ以上の共役部分と、共役部分をオリゴヌクレオチドに連結する共役リンカーとからなる。共役基は、オリゴヌクレオチドの一端または両末端、及び/または任意の内部位置に結合し得る。特定の実施形態では、共役基は修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの2'位に結合する。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの一端または両末端に結合する共役基は、末端基である。特定のそのような実施形態では、共役基または末端基は、オリゴヌクレオチドの3'及び/または5'末端に結合する。特定のそのような実施形態では、共役基（または末端基）は、オリゴヌクレオチドの3'末端に結合する。特定の実施形態では、共役基は、オリゴヌクレオチドの3'末端付近に結合する。特定の実施形態では、共役基（または末端基）は、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合する。特定の実施形態では、共役基は、オリゴヌクレオチドの5'末端付近に結合する。

30

【0412】

末端基の例には、共役基、キャッピング基、リン酸部分、保護基、修飾または非修飾のヌクレオシド、及び独立して修飾または非修飾である2つ以上のヌクレオシドが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0413】

A . 特定のRNAi化合物

RNAi化合物は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド及び任意選択でセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含む。RNAi化合物はまた、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドまたはセンスRNAiオリゴヌクレオチド（存在する場合）に結合し得る末端基及び/または共役基を含み得る。

【0414】

二重鎖

アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド及びセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含むRNAi化合物は、センスRNAiオリゴヌクレオチドがアンチセンスRNAiオリゴ

50

ヌクレオチドに相補的なアンチセンスハイブリダイズ領域を含むため、二重鎖を形成する。特定の実施形態では、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及びセンスRNA i オリゴヌクレオチドの各核酸塩基は、互いに相補的である。特定の実施形態では、2つのRNA i オリゴヌクレオチドは、互いに相対した少なくとも1つのミスマッチを有する。

【0415】

特定の実施形態では、アンチセンスハイブリダイズ領域は、センスRNA i オリゴヌクレオチド及びアンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドの全長を構成する。特定の実施形態では、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及びセンスRNA i オリゴヌクレオチドのうち的一方または両方は、ハイブリダイズしない一端または両末端に追加のヌクレオシド（オーバーハングヌクレオシド）を含む。特定の実施形態では、オーバーハングヌクレオシドはDNAである。特定の実施形態では、オーバーハングヌクレオシドは、互いに（2つ以上が存在する場合）、ホスホロチオエート結合を有する第1の非オーバーハングヌクレオシドに連結されている。

【0416】

B. 特定の共役基

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは1つ以上の共役基に共有結合する。特定の実施形態では、共役基は、薬力学的特性、薬物動態学的特性、安定特性、結合特性、吸収特性、組織分布特性、細胞分布特性、細胞取り込み特性、電荷特性、及びクリアランス特性を含むが、これらに限定されない、結合オリゴヌクレオチドの1つ以上の特性を修飾する。

【0417】

特定の実施形態では、1つ以上の炭水化物部分の修飾オリゴヌクレオチドへの共役は、修飾オリゴヌクレオチドの1つ以上の特性を最適化することができる。特定の実施形態では、炭水化物部分は、修飾オリゴヌクレオチドの修飾サブユニットに結合している。例えば、修飾オリゴヌクレオチドのうちの1つ以上のリボヌクレオチドサブユニットのリボース糖は、別の部分、例えば、炭水化物リガンドが結合している非炭水化物（好ましくは環状）担体で置き換えることができる。サブユニットのリボース糖がそのように置換されたリボヌクレオチドサブユニットは、本明細書では、修飾糖部分であるリボース置換修飾サブユニット（RRMS）と呼ばれる。環状担体は、炭素環系であり得る、すなわち、1つ以上の環原子は、ヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄であり得る。環状担体は、単環式環系であり得るか、または2つ以上の環、例えば、縮合環を含み得る。環状担体は、完全に飽和した環系であり得るか、または、それは1つ以上の二重結合を含み得る。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドはアンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドはセンスRNA i オリゴヌクレオチドである。

【0418】

特定の実施形態では、共役基は、結合オリゴヌクレオチドに新たな特性、例えばオリゴヌクレオチドの検出を可能にするフルオロフォアまたはレポーター基を付与する。特定の共役基及び共役部分は、以前から説明されてきた、例えば、コレステロール部分（Letting et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556）、コール酸（Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060）、チオエーテル、例えば、ヘキシル-S-トリチルチオール（Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770）、チオコレステロール（Oberhauser et al., Nucleic Acids Res., 1992, 20, 533-538）、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオールまたはウンデシル残基（Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et

t al., Biochimie, 1993, 75, 49-54)、リン脂質、例えば、ジヘキサデシル-rac-グリセロールまたはトリエチルアンモニウム1,2-ジ-O-ヘキサデシル-rac-グリセロ-3-H-ホスホネート(Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shee et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783)、ポリアミンまたはポリエチレングリコール鎖(Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973)、またはアダマンタン酢酸、パルミチル部分(Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237)、オクタデシルアミンまたはヘキシルアミノ-カルボニル-オキシコレステロール部分(Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937)、トコフェノール基(Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; 及びNishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740)、またはGalNAcクラスター(例えば、WO2014/179620)。

【0419】

特定の実施形態では、共役基は、C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アルキル、C5アルキル、C22アルケニル、C20アルケニル、C16アルケニル、C10アルケニル、C21アルケニル、C19アルケニル、C18アルケニル、C15アルケニル、C14アルケニル、C13アルケニル、C12アルケニル、C11アルケニル、C9アルケニル、C8アルケニル、C7アルケニル、C6アルケニル、またはC5アルケニルのいずれかから選択され得る。

【0420】

特定の実施形態では、共役基は、C22アルキル、C20アルキル、C16アルキル、C10アルキル、C21アルキル、C19アルキル、C18アルキル、C15アルキル、C14アルキル、C13アルキル、C12アルキル、C11アルキル、C9アルキル、C8アルキル、C7アルキル、C6アルキル、及びC5アルキルのいずれかから選択され得、該アルキル鎖は1つ以上の不飽和結合を有する。

【0421】

1. 共役部分

共役部分には、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、糖(例えば、GalNAc)、ビタミン部分、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、葉酸、脂質、リン脂質、ピオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、フルオロフォア、及び色素が含まれるが、これらに限定されない。

【0422】

特定の実施形態では、共役部分には、有効成分、例えばアスピリン、ワーファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、(S)-(+) - プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、2,3,5-トリヨード安息香酸、フィンゴリモド、フルフェナム酸、フォリン酸、ベンゾチアジジン、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメタシン(indomethacin)、バルビツレート、セファロスポリン、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗菌薬、または抗生物質が含まれる。

【0423】

2. 共役リンカー

共役部分は、共役リンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合する。特定のオリゴマー化合物では、共役リンカーは単結合である(すなわち、共役部分は単結合を介してオリゴ

10

20

30

40

50

ヌクレオチドに直接結合している)。特定の実施形態では、共役リンカーは、ヒドロカルビル鎖、またはエチレングリコール、ヌクレオシド、もしくはアミノ酸単位などの繰り返し単位のオリゴマーなどの鎖構造を含む。

【0424】

特定の実施形態では、共役リンカーは、ピロリジンを含む。

【0425】

特定の実施形態では、共役リンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される1つ以上の基を含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、及びエーテル基から選択される基を含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、アルキル及びアミド基から選択される基を含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、アルキル及びエーテル基から選択される基を含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、少なくとも1つのリン部分を含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、少なくとも1つのリン酸基を含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、少なくとも1つの中性結合基を含む。

【0426】

特定の実施形態では、上記の共役リンカーを含む共役リンカーは、二官能性の連結部分、例えば本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドなど、化合物への結合共役基として有用であることが当分野で知られているものである。一般に、二官能性連結部分には少なくとも2つの官能基が含まれる。官能基のうち一方は、化合物の特定の部位に結合するために選択され、他方は共役基に結合するために選択される。二官能性連結部分に使用される官能基の例としては、求核性基と反応するための求電子基、及び求電子基と反応するための求核性基が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、二官能性連結部分には、アミノ、ヒドロキシル、カルボン酸、チオール、アルキル、アルケニル、及びアルキニルから選択される1つ以上の基が含まれる。

【0427】

共役リンカーの例としては、ピロリジン、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(ADO)、スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(SMCC)、及び6-アミノヘキサン酸(AHEXまたはAHA)が含まれるが、これらに限定されない。他の共役リンカーには、置換もしくは非置換のC₁~C₁₀アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₁₀アルケニル、または置換もしくは非置換のC₂~C₁₀アルキニルが含まれるが、これらに限定されず、好ましい置換基の非限定的な一覧には、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、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、及びアルキニルが挙げられる。

【0428】

特定の実施形態では、共役リンカーは1~10個のリンカー-ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、共役リンカーは2~5個のリンカー-ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、共役リンカーは正確に3個のリンカー-ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、TCAモチーフを含む。特定の実施形態では、そのようなリンカー-ヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態では、そのようなリンカー-ヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。特定の実施形態では、リンカー-ヌクレオシドは非修飾である。特定の実施形態では、リンカー-ヌクレオシドは、プリン、置換プリン、ピリミジン、または置換ピリミジンから選択される任意に保護された複素環式塩基を含む。特定の実施形態では、切断可能な部分は、ウラシル、チミン、シトシン、4-N-ベンゾイルシトシン、5-メチルシトシン、4-N-ベンゾイル-5-メチルシトシン、アデニン、6-N-ベンゾイルアデニン、グアニン、及び2-N-イソブチリルグアニンから選択されるヌクレオシドである。リンカー-ヌクレオシドは、標的組織に到達した後、オリゴマー化合物から切断されることが一般的に望ましい。したがって、リンカー-ヌクレオシドは、典型的には、互いに、及び切断可能な結合を介してオリゴマー化合物の残り

の部分に、連結されている。特定の実施形態では、そのような切断可能な結合は、ホスホジエステル結合である。

【0429】

本明細書では、リンカー - ヌクレオシドはオリゴヌクレオチドの一部とは見なされない。したがって、オリゴマー化合物が、特定の数または範囲の連結ヌクレオシド及び/または参照核酸に対する特定の相補性パーセントからなるオリゴヌクレオチドを含み、該オリゴマー化合物が、リンカー - ヌクレオシドを含む共役リンカーを含む共役基も含む実施形態において、これらのリンカー - ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの長さにはカウントされず、参照核酸に対するオリゴヌクレオチドの相補性パーセントの決定にも使用されない。例えば、オリゴマー化合物は、(1) 8 ~ 30 個のヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチド、及び(2) 修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドと連続する 1 ~ 10 個のリンカー - ヌクレオシドを含む共役基を含み得る。そのようなオリゴマー化合物中の連続する連結ヌクレオシドの総数は 30 を超える。あるいは、オリゴマー化合物は、8 ~ 30 個のヌクレオシドからなり、共役基を含まない修飾オリゴヌクレオチドを含み得る。そのようなオリゴマー化合物中の連続する連結ヌクレオシドの総数は 30 以下である。特に明記しない限り、共役リンカーは 10 個以下のリンカー - ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、5 個以下のリンカー - ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、3 個以下のリンカー - ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、2 個以下のリンカー - ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、共役リンカーは、1 個以下のリンカー - ヌクレオシドを含む。

10

20

【0430】

特定の実施形態では、共役基がオリゴヌクレオチドから切断されることが望ましい。例えば、特定の状況では、特定の共役部分を含むオリゴマー化合物は、特定の細胞型によりよく取り込まれるが、オリゴマー化合物が取り込まれると、共役基が切断されて、非共役または親オリゴヌクレオチドが放出されることが望ましい。したがって、特定の共役リンカーは、1 つ以上の切断可能な部分を含み得る。特定の実施形態では、切断可能な部分は、切断可能な結合である。特定の実施形態では、切断可能な部分は、少なくとも 1 つの切断可能な結合を含む原子団である。特定の実施形態では、切断可能な部分は、1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個以上の切断可能な結合を有する原子団を含む。特定の実施形態では、切断可能な部分は、リソソームなどの細胞内部または細胞内区画で選択的に切断される。特定の実施形態では、切断可能な部分は、ヌクレアーゼなどの内因性酵素によって選択的に切断される。

30

【0431】

特定の実施形態では、切断可能な結合は、アミド結合、エステル結合、エーテル結合、一方または両方のホスホジエステルのエステル結合、リン酸エステル結合、カルバメート結合、またはジスルフィド結合の中から選択される。特定の実施形態では、切断可能な結合は、一方または両方のホスホジエステルのエステル結合である。特定の実施形態では、切断可能な部分は、リン酸またはホスホジエステルを含む。特定の実施形態では、切断可能な部分は、オリゴヌクレオチドと共役部分または共役基との間のリン酸結合である。

【0432】

40

特定の実施形態では、切断可能な部分は、1 つ以上のリンカー - ヌクレオシドを含むか、またはそれからなる。特定のそのような実施形態では、1 つ以上のリンカー - ヌクレオシドは、互いに、及び/または切断可能な結合を介してオリゴマー化合物の残りの部分に連結される。特定の実施形態では、そのような切断可能な結合は、非修飾ホスホジエステル結合である。特定の実施形態では、切断可能な部分は、リン酸ヌクレオシド間結合によってオリゴヌクレオチドの 3' または 5' 末端ヌクレオシドのいずれかに結合し、リン酸またはホスホロチオエート結合によって共役リンカーまたは共役部分の残りに共有結合する 2' - デオキシヌクレオシドである。特定のそのような実施形態では、切断可能な部分は、2' - デオキシアデノシンである。

【0433】

50

50

5'末端ビニルホスホネートである場合、5'VPは5'-E-VP異性体（すなわち、トランス-ビニルホスホネート）、5'-Z-VP異性体（すなわち、シス-ビニルホスホネート）、またはそれらの混合物のいずれかであり得る。そのようなリン酸基は、任意の修飾オリゴヌクレオチドに結合することができるが、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドへのそのような基の結合が特定のRNAi化合物の活性を改善することが特に示されている。例えば、Prakash et al., Nucleic Acids Res., 43(6):2993-3011, 2015; Elkayam, et al., Nucleic Acids Res., 45(6):3528-3536, 2017; Parmar, et al. ChemBioChem, 17(11)985-989; 2016; Harastzi, et al., Nucleic Acids Res., 45(13):7581-7592, 2017を参照のこと。特定の実施形態では、リン酸安定化基は、5'-シクロプロピルホスホネートである。例えば、WO/2018/027106を参照のこと。

10

【0441】

特定の実施形態では、末端基は、1つ以上の脱塩基ヌクレオシド及び/または逆位ヌクレオシドを含む。特定の実施形態では、末端基は、1つ以上の2'連結ヌクレオシドを含む。特定のそのような実施形態では、2'連結ヌクレオシドは脱塩基ヌクレオシドである。

【0442】

D. 特定のRNAiモチーフ

RNAi化合物は、モチーフまたは特定の機能によって説明することができる。

20

【0443】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(ii) 3'末端に結合した共役部、及び

(iii) 1、3、5、7、9~11、13、17、19、及び21位での2'-F修飾、ならびに2、4、6、8、12、14~16、18、及び20位での2'-OMe修飾（5'末端から数えて）、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

30

(i) 23ヌクレオチドの長さ、

(ii) 1、3、5、9、11~13、15、17、19、21、及び23位での2'-OMe修飾、ならびに2、4、6~8、10、14、16、18、20、及び22位での2'F修飾（5'末端から数えて）、ならびに、

(iii) 21と22位ヌクレオシドの間、及び22と23位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合（5'末端から数えて）、を含み、

該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端の2つのヌクレオチドはオーバーハングヌクレオチドであり、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端及びセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端を構成するRNAi化合物二重鎖の末端は平滑末端を有する（すなわち、どちらのオリゴヌクレオチドもその末端にオーバーハングヌクレオチドを有しておらず、代わりにセンスRNAiオリゴヌクレオチドのハイブリダイズ領域はセンスRNAiオリゴヌクレオチドの最も3'側のヌクレオシドを含み、そのヌクレオチドはアンチセンスオリゴヌクレオチドの最も5'側のヌクレオチドとハイブリダイズする）。

40

【0444】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(ii) 3'末端に結合した共役部、

(iii) 1、3、5、7、9~11、13、17、19、及び21位での2'-F修飾

50

、ならびに 2、4、6、8、12、14、16、18、及び 20 位での 2' - OMe 修飾 (5' 末端から数えて)、ならびに、

(iv) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、及び 2 と 3 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 23 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 1、3、5、7、9、11～13、15、17、19、及び 21～23 位での 2' - OMe 修飾、ならびに 2、4、6、8、10、14、16、18、及び 20 位での 2' F 修飾 (5' 末端から数えて)、ならびに

(iii) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、2 と 3 位ヌクレオシドの間、21 と 22 位ヌクレオシドの間、及び 22 と 23 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、を含み、

該 RNAi 二重鎖は、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 3' 末端に 2 つのヌクレオチドオーバーハングを含み、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 5' 末端に平滑末端を含む。

【0445】

特定の実施形態では、本明細書に記載の RNAi 化合物は、

(a) 以下を有するセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 21 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 3' 末端に結合した共役部、

(iii) 1～6、8、10、及び 12～21 位での 2' - OMe 修飾、ならびに 7 及び 9 位での 2' - F 修飾、ならびに 11 位でのデオキシヌクレオチド (5' 末端から数えて)、

(iv) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、及び 2 と 3 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 23 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 1、3、7、9、11、13、15、17、及び 19～23 位での 2' - OMe 修飾、ならびに 2、4～6、8、10、12、14、16、及び 18 位での 2' F 修飾 (5' 末端から数えて)、ならびに

(iii) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、2 と 3 位ヌクレオシドの間、21 と 22 位ヌクレオシドの間、及び 22 と 23 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、を含み、

該 RNAi 二重鎖は、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 3' 末端に 2 つのヌクレオチドオーバーハングを有し、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 5' 末端に平滑末端を有する。

【0446】

特定の実施形態では、本明細書に記載の RNAi 化合物は、

(a) 以下を有するセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 21 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 3' 末端に結合した共役部、

(iii) 1～6、8、及び 12～21 位での 2' - OMe 修飾、ならびに 7、及び 9～11 位での 2' - F 修飾、ならびに、

(iv) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、及び 2 と 3 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 23 ヌクレオチドの長さ、

(i i) 1、3～5、7、8、10～13、15、及び17～23位での2'-OMe修飾、ならびに2、6、9、14、及び16位での2'-F修飾(5'末端から数えて)、ならびに

(i i i) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、21と22位ヌクレオシドの間、及び22と23位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、を含み、

該RNAi二重鎖は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオチドオーバーハングを有し、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に平滑末端を有する。

【0447】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(i i) 3'末端に結合した共役部、

(i i i) 1～6、8、及び12～21位での2'-OMe修飾、ならびに7、及び9～11位での2'-F修飾、ならびに、

(i v) 1と2位ヌクレオシドの間、及び2と3位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 23ヌクレオチドの長さ、

(i i) 1、3～5、7、10～13、15、及び17～23位での2'-OMe修飾、ならびに2、6、8、9、14、及び16位での2'-F修飾(5'末端から数えて)、ならびに

(i i i) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、21と22位ヌクレオシドの間、及び22と23位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、を含み、

該RNAi二重鎖は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオチドオーバーハングを有し、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に平滑末端を有する。

【0448】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 19ヌクレオチドの長さ、

(i i) 3'末端に結合した共役部、

(i i i) 1～4、6、及び10～19位での2'-OMe修飾、ならびに5、及び7～9位での2'-F修飾、ならびに、

(i v) 1と2位ヌクレオシドの間、及び2と3位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(i i) 1、3～5、7、10～13、15、及び17～21位での2'-OMe修飾、ならびに2、6、8、9、14、及び16位での2'-F修飾(5'末端から数えて)、ならびに

(i i i) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、19と20位ヌクレオシドの間、及び20と21位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、を含み、

該RNAi二重鎖は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオチドオーバーハングを有し、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に平

10

20

30

40

50

滑末端を有する。

【0449】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(ii) 6位で結合した共役部(5'末端から数えて)、

(iii) 7及び9～11位での2'-F修飾、ならびに1～5、8、及び12～21位での2'-OMe修飾(5'末端から数えて)、ならびに

(iv) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、19と20位ヌクレオシドの間、及び20と21位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、

10

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 23ヌクレオチドの長さ、

(ii) 1、3～5、7、10～13、15、及び17～23位での2'-OMe修飾、ならびに2、6、8、9、14、及び16位での2'-F修飾(5'末端から数えて)、

(iii) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、21と22位ヌクレオシドの間、及び22と23位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、ならびに、

(iv) 最も5'側のヌクレオシドの5'位に結合した安定化したリン酸基を含み、

20

該RNAi二重鎖は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオチドオーバーハングを含み、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に平滑末端を含む。

【0450】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(ii) 3'末端に結合した共役部、

(iii) 7及び9～11位での2'-F修飾、ならびに1～6、8、及び12～21位での2'-OMe修飾(5'末端から数えて)、

30

(iv) 1と2位ヌクレオシドの間、及び2と3位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 23ヌクレオチドの長さ、

(ii) 1、3～5、7～13、15、及び17～23位での2'-OMe修飾、6位での(5)-GNA修飾、ならびに2、14、及び16位での2'-F修飾(5'末端から数えて)、ならびに、

(iii) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、21と22位ヌクレオシドの間、及び22と23位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、を含み、

40

該RNAi二重鎖は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端に2つのヌクレオチドオーバーハングを含み、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端に平滑末端を含む。

【0451】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(ii) 3'末端に結合した共役部、

(iii) 7及び9～11位での2'-F修飾、ならびに1～6、8、及び12～21位

50

での 2' - OMe 修飾 (5' 末端から数えて)、

(iv) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、及び 2 と 3 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、
ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 23 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 1、3 ~ 6、8 ~ 13、15、及び 17 ~ 23 位での 2' - OMe 修飾、7 位での (S) - GNA 修飾、ならびに 2、14、及び 16 位での 2' F 修飾 (5' 末端から数えて)、ならびに、

(iii) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、2 と 3 位ヌクレオシドの間、21 と 22 位ヌクレオシドの間、及び 22 と 23 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、を含み、

10

該 RNAi 二重鎖は、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 3' 末端に 2 つのヌクレオチドオーバーハングを含み、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 5' 末端に平滑末端を含む。

【0452】

特定の実施形態では、本明細書に記載の RNAi 化合物は、

(a) 以下を有するセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 21 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 6 位で結合した共役部 (5' 末端から数えて)、ならびに

20

(iii) 7 及び 9 ~ 11 位での 2' - F 修飾、ならびに 1 ~ 5、8、及び 12 ~ 21 位での 2' - OMe 修飾 (5' 末端から数えて)、

(iv) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、2 と 3 位ヌクレオシドの間、19 と 20 位ヌクレオシドの間、及び 20 と 21 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 23 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 1、3 ~ 5、7 ~ 13、15、及び 17 ~ 23 位での 2' - OMe 修飾、6 位での (S) - GNA 修飾、ならびに 2、14、及び 16 位での 2' F 修飾 (5' 末端から数えて)、

30

(iii) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、2 と 3 位ヌクレオシドの間、21 と 22 位ヌクレオシドの間、及び 22 と 23 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、ならびに、

(iv) 最も 5' 側のヌクレオシドの 5' 位に結合した安定化したリン酸基を含み、

該 RNAi 二重鎖は、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 3' 末端に 2 つのヌクレオチドオーバーハングを含み、アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 5' 末端に平滑末端を含む。

【0453】

特定の実施形態では、本明細書に記載の RNAi 化合物は、

40

(a) 以下を有するセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

(i) 21 ヌクレオチドの長さ、

(ii) 6 位で結合した共役部 (5' 末端から数えて)、

(iii) 7 及び 9 ~ 11 位での 2' - F 修飾、ならびに 1 ~ 5、8、及び 12 ~ 21 位での 2' - OMe 修飾 (5' 末端から数えて)、ならびに

(iv) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、2 と 3 位ヌクレオシドの間、19 と 20 位ヌクレオシドの間、及び 20 と 21 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5' 末端から数えて)、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチド：

50

(i) 2 3ヌクレオチドの長さ、

(i i) 1、3 ~ 6、8 ~ 13、15、及び17 ~ 23位での2' - OMe修飾、7位での(S) - GNA修飾、ならびに2、14、及び16位での2' F修飾(5'末端から数えて)、

(i i i) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、21と22位ヌクレオシドの間、及び22と23位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、ならびに、

(i v) 最も5'側のヌクレオシドの5'位に結合した安定化したリン酸基を含み、

該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端の2つのヌクレオチドはオーバーハングヌクレオシドであり、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの5'末端及びセンスRNAiオリゴヌクレオチドの3'末端を構成するRNAi化合物二重鎖の末端は平滑末端を有する(すなわち、どちらのオリゴヌクレオチドもその末端にオーバーハングヌクレオシドを有しておらず、代わりにセンスRNAiオリゴヌクレオチドのハイブリダイズ領域はセンスRNAiオリゴヌクレオチドの最も3'側のヌクレオシドを含み、そのヌクレオシドはアンチセンスオリゴヌクレオチドの最も5'側のヌクレオシドとハイブリダイズする)。

【0454】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(i i) 5'末端に結合した共役部、

(i i i) 1 ~ 8、及び12 ~ 21位での2' - OMe修飾、ならびに9 ~ 11位での2' - F修飾、ならびに、

(i v) 最も5'側のヌクレオシドと最も3'側のヌクレオシドの両方に結合した逆位の脱塩基糖部分、
ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(i i) 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、及び21位での2' - OMe修飾、ならびに2、4、6、8、10、12、14、16、18、及び20位での2' F修飾(5'末端から数えて)、ならびに、

(i i i) 1と2位ヌクレオシドの間、2と3位ヌクレオシドの間、3と4位ヌクレオシドの間、及び20と21位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、を含む。

【0455】

特定の実施形態では、本明細書に記載のRNAi化合物は、

(a) 以下を有するセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(i i) 5'末端に結合した共役部、

(i i i) 1 ~ 8、及び12 ~ 21位での2' - OMe修飾、ならびに9 ~ 11位での2' - F修飾、

(i v) 1と2位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合(5'末端から数えて)、ならびに、

(v) 最も3'側のヌクレオシドに結合した逆位の脱塩基糖部分、

ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド：

(i) 21ヌクレオチドの長さ、

(i i) 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、及び21位での2' - OMe修飾、ならびに2、4、6、8、10、12、14、16、18、及び20位での2' F修飾(5'末端から数えて)、ならびに、

10

20

30

40

50

(i i i) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、 2 と 3 位ヌクレオシドの間、 3 と 4 位ヌクレオシドの間、及び 2 0 と 2 1 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5 ' 末端から数えて)、を含む。

【 0 4 5 6 】

特定の実施形態では、本明細書に記載の RNA i 化合物は、

(a) 以下を有するセンス RNA i オリゴヌクレオチド：

(i) 1 9 ヌクレオチドの長さ、

(i i) 5 ' 末端に結合した共役部、

(i i i) 2、 4、 6、 8、 1 0、 1 2、 1 4、 1 6、 1 8、 及び 2 0 位での 2 ' - O M e 修飾、ならびに 1、 3、 5、 7、 9、 1 1、 1 3、 1 5、 1 7、 1 9、 及び 2 1 位での 2 ' F 修飾 (5 ' 末端から数えて)、ならびに、

(i v) 1 7 と 1 8 位ヌクレオシドの間、及び 1 8 と 1 9 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5 ' 末端から数えて)、ならびに、

(b) 以下を有するアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド：

(i) 1 9 ヌクレオチドの長さ、

(i i) 1、 3、 5、 7、 9、 1 1、 1 3、 1 5、 1 7、 1 9、 及び 2 1 位での 2 ' - O M e 修飾、ならびに 2、 4、 6、 8、 1 0、 1 2、 1 4、 1 6、 1 8、 及び 2 0 位での 2 ' F 修飾 (5 ' 末端から数えて)、ならびに、

(i i i) 1 と 2 位ヌクレオシドの間、 2 と 3 位ヌクレオシドの間、 1 7 と 1 8 位ヌクレオシドの間、及び 1 8 と 1 9 位ヌクレオシドの間のホスホロチオエートヌクレオシド間結合 (5 ' 末端から数えて)、を含む。

【 0 4 5 7 】

上記の実施形態のいずれにおいても、センス RNA i オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端の共役部は、標的部分を含み得る。特定のそのような実施形態では、標的部分は、神経伝達物質受容体を標的とする。特定の実施形態では、細胞標的部分は、神経伝達物質トランスポーターを標的とする。特定の実施形態では、細胞標的部分は、G A B A トランスポーターを標的とする。例えば、W O 2 0 1 1 / 1 3 1 6 9 3、W O 2 0 1 4 / 0 6 4 2 5 7 を参照のこと。

【 0 4 5 8 】

特定の実施形態では、RNA i 化合物は、2 1 ヌクレオチドのセンス RNA i オリゴヌクレオチド及び 2 3 ヌクレオチドのアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含み、該センス RNA i オリゴヌクレオチドは、5 ' 末端から 9、 1 0、 1 1 位に 3 つの連続した 2 ' - F 修飾ヌクレオシドの少なくとも 1 つのモチーフを含み、該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、5 ' 末端から 1 1、 1 2、 1 3 位に 3 個の連続したヌクレオチドに 3 個の 2 ' - O - メチル修飾のモチーフを少なくとも 1 つ含み、該 RNA i 化合物の一端は平滑末端を有し、他方の端は 2 個のヌクレオチドオーバーハングを含む。好ましくは、2 ヌクレオチドのオーバーハングは、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端にある。

【 0 4 5 9 】

特定の実施形態では、2 個のヌクレオチドオーバーハングがアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端にある場合、末端 3 個のヌクレオチド間に 2 個のホスホロチオエートヌクレオシド間結合があり得、該 3 個のヌクレオチドのうちの 2 個はオーバーハングヌクレオチドであり、第 3 のヌクレオチドはオーバーハングヌクレオチドの隣にある対をなすヌクレオチドである。特定の実施形態では、RNA i 化合物は、センス RNA i オリゴヌクレオチドの 5 ' 末端及びアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 5 ' 末端の両方で、末端 3 個のヌクレオチド間に 2 個のホスホロチオエートヌクレオシド間結合をさらに有する。特定の実施形態では、RNA i 化合物のセンス RNA i オリゴヌクレオチド及びアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの全てのヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドである。特定の実施形態では、各ヌクレオチドは、例えば、交互モチーフにおいて、2 ' - O

- メチルまたは 3' - フルオロで独立して修飾される。任意選択で、RNAi 化合物は共役部を含む。

【0460】

特定の実施形態では、モチーフの一部であるヌクレオチドを含む、RNAi 化合物のセンスRNAiオリゴヌクレオチド及びアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドにおける全てのヌクレオチドは、修飾され得る。各ヌクレオチドは、同じまたは異なる修飾で修飾することができ、これは、非連結リン酸酸素の一方または両方の1つ以上の変化、リボース糖、例えば、リボース糖上の2'ヒドロキシルの構成成分の変化、「脱ホスホ」リンカーによるリン酸部分の大規模置換、天然に存在する塩基の修飾または置換、及び、リボース-リン酸骨格の置換または修飾を含むことができる。

10

【0461】

特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチド及びアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、LNA、cEt、UNA、HNA、CeNA、2'-MOE、2'-OMe、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-デオキシ、2'-ヒドロキシル、または2'-フルオロで独立して修飾される。RNAi 化合物は、2つ以上の修飾を含むことができる。一実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチド及びアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、2'-O-メチルまたは2'-Fで独立して修飾される。特定の実施形態では、修飾は2'-NMA修飾である。

【0462】

本明細書で使用される「交互モチーフ」という用語は、1つ以上の修飾を有するモチーフを指し、各修飾は、1つのRNAiオリゴヌクレオチドの交互ヌクレオチド上で起こる。交互ヌクレオチドとは、1ヌクレオチドおきに1つ、または3ヌクレオチドおきに1つ、または同様のパターンを指し得る。例えば、A、B、及びCがそれぞれヌクレオチドに対する1つのタイプの修飾を表す場合、交互モチーフは、「A B A B A B A B A B A B . . .」、「A A B B A A B B A A B B . . .」、「A A B A A B A A B A A B . . .」、「A A A B A A A B A A A B . . .」、「A A A B B B A A A B B B . . .」、または「A B C A B C A B C A B C . . .」、などであり得る。

20

【0463】

交互モチーフに含まれる修飾のタイプは、同じであっても異なってもよい。例えば、A、B、C、Dがそれぞれヌクレオチドの1つのタイプの修飾を表す場合、交互パターン、すなわち1ヌクレオチドおきの修飾が同じである可能性があるが、センスRNAiオリゴヌクレオチドまたはアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの各々は、「A B A B A B . . .」、「A C A C A C . . .」、「B D B D B D . . .」、または「C D C D C D . . .」など、交互モチーフ内の修飾のいくつかの可能性から選択され得る。

30

【0464】

特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド上の交互モチーフの修飾パターンと比較した、センスRNAiオリゴヌクレオチド上の交互モチーフの修飾パターンは、シフトされる。このシフトは、センスRNAiオリゴヌクレオチドの修飾ヌクレオチドのグループがアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの異なって修飾されたヌクレオチドのグループに対応するようなものであり得、逆もまた同様である。例えば、センスRNAiオリゴヌクレオチドは、RNAi二重鎖においてアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドと対にされた場合、センスRNAiオリゴヌクレオチドの交互モチーフは、RNAiオリゴヌクレオチドの5'-3'から「A B A B A B」で始まってもよく、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの交互モチーフは、二重鎖領域内のRNAiオリゴヌクレオチドの5'-3'から「B A B A B A」で始まってもよい。別の例として、センスRNAiオリゴヌクレオチドの交互モチーフは、RNAiオリゴヌクレオチドの5'-3'から「A A B B A A B B」で始まってもよく、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの交互モチーフは、二重鎖領域内のRNAiオリゴヌクレオチドの5'-3'から「B B A A B B A A」で始まってもよく、その結果、センスRNAiオリゴヌクレオチドとアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドとの間に10個の修飾パターンの完全または部分的なシ

40

50

フトが存在する。

【 0 4 6 5 】

特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドの2' - O - メチル修飾と2' - F修飾の交互モチーフのパターンを含むRNAi化合物は、最初にアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの2' - O - メチル修飾と2' - F修飾の交互モチーフのパターンと比較したシフトを最初に有する、すなわち、センスRNAiオリゴヌクレオチドの2' - O - メチル修飾ヌクレオチドは、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの2' - F修飾ヌクレオチドと塩基対形成し、逆もまた同様である。センスRNAiオリゴヌクレオチドの1位は2' - F修飾で始まってもよく、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの1位は2' - O - メチル修飾で始まってもよい。

10

【 0 4 6 6 】

センスRNAiオリゴヌクレオチド及び/またはアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドへの3つの連続したヌクレオチド上の3つの同一の修飾の1つ以上のモチーフの導入は、センスRNAiオリゴヌクレオチド及び/またはアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドに存在する初期修飾パターンを中断する。センス及び/またはアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドへの3つの連続したヌクレオチド上の3つの同一の修飾の1つ以上のモチーフを導入することによるセンス及び/またはアンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの修飾パターンのこの中断は、驚くべきことに、標的遺伝子に対する遺伝子サイレンシング活性を増強する。一実施形態では、3つの連続した25ヌクレオチド上の3つの同一の修飾のモチーフがRNAiオリゴヌクレオチドのいずれかに導入される場合、モチーフの隣のヌクレオチドの修飾は、モチーフの修飾とは異なる修飾である。例えば、モチーフを含む配列の部分は、「...NaYYYNb...」であり、ここで「Y」は3つの連続したヌクレオチド上の3つの同一の修飾のモチーフの修飾を表し、「Na」及び「Nb」は、Yの修飾とは異なる、モチーフ「YYY」の隣のヌクレオチドの修飾を表し、Na及びNbは同じ修飾でも異なる修飾でもよい。あるいは、ウィング修飾が存在する場合、Na及び/またはNbが存在するか、または存在しない可能性がある。

20

【 0 4 6 7 】

特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは、式(I)によって表され得る：

$$5' \text{ } n_p - N_a - (X \ X \ X) \text{ } i - N_b - Y \ Y \ Y - N_b - (Z \ Z \ Z) \text{ } r N_a - n_q 3' \text{ (I)}$$

30

式中、

i及びjは、それぞれ独立して0または1であり、

p及びqは、それぞれ独立して0～6であり、

各Naは、独立して、少なくとも2つの異なる修飾ヌクレオシドを含む0～25個の連結ヌクレオシドを表し、

各Nbは、独立して0～10個の連結ヌクレオシドを表し、

各np及びnqは、独立してオーバーハングヌクレオシドを表し、

式中、Nb及びYは同じ修飾を有さず、

XXX、YYY、及びZZZはそれぞれ独立して修飾ヌクレオシドを表し、各Xヌクレオシドは同じ修飾を有し、各Yヌクレオシドは同じ修飾を有し、各Zヌクレオシドは同じ修飾を有する。特定の実施形態では、各Yは2' - F修飾を含む。

40

【 0 4 6 8 】

特定の実施形態では、Na及びNbは、交互パターンの修飾を含む。

【 0 4 6 9 】

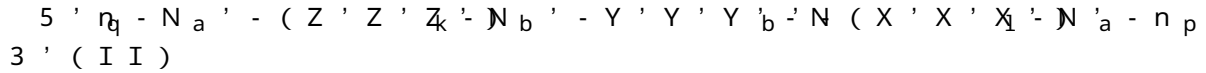
特定の実施形態では、YYYモチーフは、標的核酸の切断部位に、またはその近くに存在する。例えば、RNAi化合物が17～23ヌクレオチド長の二重鎖領域を有する場合、YYYモチーフは、センスRNAiのオリゴヌクレオチドの切断部位に、またはその近くに存在し得る(例えば、6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12；または11、12、13位に存在し得る)、その順番は、5'末端から1

50

番目のヌクレオチドから数え始めるか、または必要に応じて、5'末端から、二重鎖領域内の1番目の対をなすヌクレオチドから始める。

【0470】

特定の実施形態では、RNA_iのアンチセンスRNA_iオリゴヌクレオチドは、次の式によって表され得る：



式中、

k及びlは、それぞれ独立して0または1であり、

p'及びq'は、それぞれ独立して0～6であり、

各N_a'は、独立して、少なくとも2個の異なって修飾されたヌクレオチドを含む0～25個の連結ヌクレオチドを表し、

各N_b'は、独立して、0～10の連結ヌクレオチドを表し、

各n_p'及びn_q'は、独立して、オーバーハングヌクレオチドを表し、

式中、N_b'及びY'は同じ修飾を有さず、

X'X'X'、Y'Y'Y'、及びZ'Z'Z'は、それぞれ独立して修飾ヌクレオチドを表し、各X'ヌクレオチドは同じ修飾を有し、各Y'ヌクレオチドは同じ修飾を有し、各Z'ヌクレオチドは同じ修飾を有する。特定の実施形態では、各Y'は2'-F修飾を含む。特定の実施形態では、各Y'は2'-OMe修飾を含む。

【0471】

特定の実施形態では、N_a'及び/またはN_b'は、交互パターンの修飾を含む。

【0472】

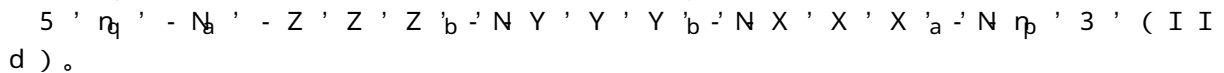
特定の実施形態では、Y'Y'Y'モチーフは、標的核酸の切断部位に、またはその近くに存在する。例えば、RNA_i化合物が17～23ヌクレオチド長の二重鎖領域を有する場合、Y'Y'Y'モチーフは、アンチセンスRNA_iオリゴヌクレオチドの9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；または13、14、15位に存在し得る、その順番は、5'末端から1番目のヌクレオチドから数え始めるか、または必要に応じて、5'末端から、二重鎖領域内の1番目の対をなすヌクレオチドから始める。好ましくは、Y'Y'Y'モチーフは、11、12、13位に存在する。

【0473】

特定の実施形態では、kが1でlが0、またはkが0でlが1、またはk及びlの両方が1である。

【0474】

したがって、アンチセンスRNA_iオリゴヌクレオチドは次の式で表すことができる：



【0475】

アンチセンスRNA_iオリゴヌクレオチドが式IIbで表される場合、N_b'は0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、または0個の連結ヌクレオチドを表す。各N_a'は、独立して2～20、2～15、または2～10個の連結ヌクレオチドを表す。

【0476】

アンチセンスRNA_iオリゴヌクレオチドが式IIcで表される場合、N_b'は0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、または0個の連結ヌクレオチドを表す。各N_a'は、独立して2～20、2～15、または2～10個の連結ヌクレオチドを表す。

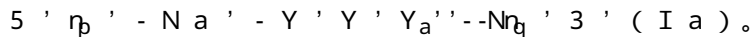
【0477】

アンチセンスRNA_iオリゴヌクレオチドが式IIdで表される場合、N_b'は0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、または0個の連結ヌクレオチドを表す。各N_a'は、独立して2～20、2～15、または2～10個の連結ヌクレオチドを表す。好ましくは

、 N_b' は 0、1、2、3、4、5、または 6 である。

【0478】

特定の実施形態では、 k が 0 で l が 0 であり、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、以下の式で表すことができる：



【0479】

アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドが式 IIa で表される場合、各 N_a' は、独立して 2 ~ 20、2 ~ 15、または 2 ~ 10 個の連結ヌクレオチドを表す。

【0480】

各 X' 、 Y' 、及び Z' は、互いに同じでも異なってもよい。

10

【0481】

センス RNA i オリゴヌクレオチド及びアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、LNA、UNA、cEt、HNA、CeNA、2'-メトキシエチル、2'-O-メチル、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-ヒドロキシル、または 2'-フルオロで独立して修飾することができる。例えば、センス RNA i オリゴヌクレオチド及びアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、2'-O-メチルまたは 2'-フルオロで独立して修飾される。特に、各 X 、 Y 、 Z 、 X' 、 Y' 、及び Z' は、2'-O-メチル修飾または 2'-フルオロ修飾を表し得る。特定の実施形態では、修飾は 2'-NMA 修飾である。

【0482】

20

特定の実施形態では、RNA i 化合物のセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、二重鎖領域が 21 ヌクレオチドの場合、RNA i オリゴヌクレオチドの 9、10、及び 11 位に存在する YYY モチーフを含み得、その順番は、5' 末端から 1 番目のヌクレオチドから数え始めるか、または必要に応じて 5' 末端から、二重鎖領域内の 1 番目の対をなすヌクレオチドから数え始め、 Y は 2'-F 修飾を表す。センス RNA i オリゴヌクレオチドは、二重鎖領域の反対側の末端にウィング修飾として XXX モチーフまたは ZZZ モチーフをさらに含み得、XXX 及び ZZZ は、それぞれ独立して 2'-O-メチル修飾または 2'-フルオロ修飾を表す。

【0483】

特定の実施形態では、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、RNA i オリゴヌクレオチドの 11、12、13 位に存在する Y'Y'Y' モチーフを含み得、その順番は、5' 末端から 1 番目のヌクレオチドから数え始めるか、または必要に応じて 5' 末端から、二重鎖領域内の 1 番目の対をなすヌクレオチドから数え始め、 Y は 2'-O-メチル修飾を表す。アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、二重鎖領域の反対側の末端にウィング修飾として X'X'X' モチーフまたは Z'Z'Z' モチーフをさらに含み得、X'X'X' または Z'Z'Z' は、それぞれ独立して 2'-O-メチル修飾または 2'-フルオロ修飾を表す。

30

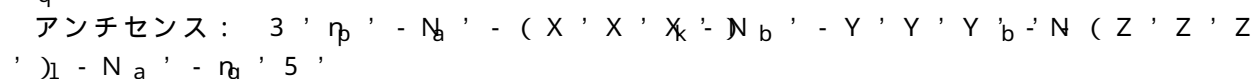
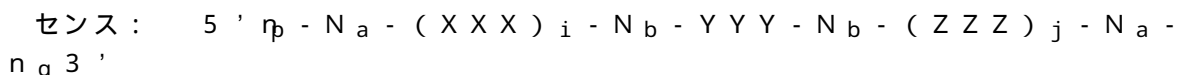
【0484】

上記の式 Ia 、 Ib 、 Ic 、及び Id のいずれか 1 つによって表されるセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、それぞれ式 IIa 、 IIb 、 IIc 、及び IId のいずれか 1 つによって表されるアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドと二重鎖を形成する。

40

【0485】

したがって、本明細書に記載の RNA i 化合物は、センス RNA i オリゴヌクレオチド及びアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含み得、各 RNA i オリゴヌクレオチドは、14 ~ 30 ヌクレオチドを有し、該 RNA i 二重鎖は、式 (III) によって表され：



式中、

i 、 j 、 k 、及び l は、それぞれ独立して 0 または 1 であり、

50

p、p'、q、及びq'は、それぞれ独立して0～6であり、
各N_a及びN_a'は、独立して0～25個の連結ヌクレオシドを表し、各配列は少なくとも2個の異なって修飾されたヌクレオチドを含み、

各N_b及びN_b'は、独立して0～10個の連結ヌクレオシドを表し、
式中、それぞれが存在する場合も存在しない場合もある各n_p'、n_p、n_q'、及びn_q
は、独立してオーバーハングヌクレオチドを表し、

XXX、YYY、X'X'X'、Y'Y'Y'、及びZ'Z'Z'は、それぞれ、3つの連続したヌクレオチド上の3つの同一の修飾の1つのモチーフを独立して表す。

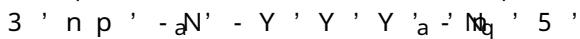
【0486】

特定の実施形態では、iが0でjが0である、またはiが1でjが0である、またはiが0でjが1である、またはi及びjの両方が0である、またはi及びjの両方が1である。別の実施形態では、kが0でlが0である、またはkが1でlが0である、またはkが0でlが1である、またはk及びlの両方が0である、またはk及びlの両方が1である。

10

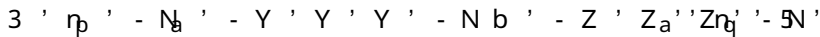
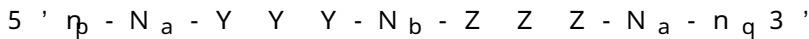
【0487】

RNA_i二重鎖を形成するセンスRNA_iオリゴヌクレオチドとアンチセンスRNA_iオリゴヌクレオチドの例示的な組み合わせには、以下の式が含まれる：

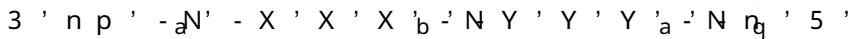
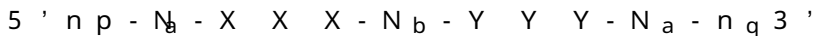


(IIIa)

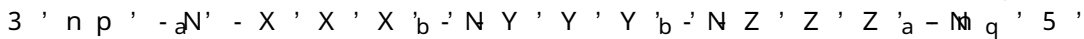
20



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

【0488】

30

RNA_i化合物が式IIIaで表される場合、各N_aは、独立して2～20、2～15、または2～10個の連結ヌクレオシドを表す。

【0489】

RNA_i化合物が式IIIbで表される場合、各N_bは、独立して1～10、1～7、1～5、または1～4個の連結ヌクレオシドを表す。各N_aは、独立して2～20、2～15、または2～10個の連結ヌクレオシドを表す。

【0490】

RNA_i化合物が式IIIcで表される場合、各N_b、N_b'は、独立して0～10、0～7、0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、または0個の連結ヌクレオシドを表す。各N_aは、独立して2～20、2～15、または2～10個の連結ヌクレオシドを表す。

40

【0491】

RNA_i化合物が式IIIdで表される場合、各N_b、N_b'は、独立して0～10、0～7、0～10、0～7、0～5、0～4、0～2、または0個の連結ヌクレオシドを表す。各N_a、N_a'は、独立して、2～20、2～15、または2～10個の連結ヌクレオシドである。各N_a、N_a'、N_b、N_b'は、独立して交互パターンの修飾を含む。

【0492】

式III、IIIa、IIIb、IIIc、及びIIIdのX、Y、及びZの各々は、互いに同じであっても異なってもよい。

【0493】

50

RNAi化合物が式III、IIIa、IIIb、IIIc、及び/またはIIIdによって表される場合、Yヌクレオチドの少なくとも1つは、Y'ヌクレオチドの1つと塩基対を形成し得る。あるいは、Yヌクレオチドのうちの少なくとも2つは、対応するY'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る、または、3つのYヌクレオチド全てが、対応するY'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る。

【0494】

RNAi化合物が式IIIbまたはIIIdによって表される場合、Zヌクレオチドのうちの少なくとも1つは、Z'ヌクレオチドのうちの1つと塩基対を形成し得る。あるいは、Zヌクレオチドのうちの少なくとも2つは、対応するZ'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る、または、3つのZヌクレオチド全てが、対応するZ'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る。

10

【0495】

RNAi化合物が式IIIcまたはIIIdによって表される場合、Xヌクレオチドのうちの少なくとも1つは、X'ヌクレオチドのうちの1つと塩基対を形成し得る。あるいは、Xヌクレオチドのうちの少なくとも2つは、対応するX'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る、または、3つのXヌクレオチド全てが、対応するX'ヌクレオチドと塩基対を形成し得る。

【0496】

特定の実施形態では、Yヌクレオチドの修飾はY'ヌクレオチドの修飾とは異なり、Zヌクレオチドの修飾はZ'ヌクレオチドの修飾とは異なり、及び/またはXヌクレオチドの修飾はX'ヌクレオチドの修飾とは異なる。

20

【0497】

特定の実施形態では、RNAi化合物が式IIIdによって表される場合、N_a修飾は、2'-O-メチルまたは2'-フルオロ修飾である。別の実施形態では、RNAi化合物が式IIIdによって表される場合、N_a修飾は2'-O-メチルまたは2'-フルオロ修飾であり、n_p' > 0であり、少なくとも1つのn_p'は隣接ヌクレオチドにホスホロチオエート結合を介して連結されている。他の実施形態では、RNAi化合物が式IIIdで表される場合、N_a修飾は2'-O-メチルまたは2'-フルオロ修飾であり、n_p' > 0であり、少なくとも1つのn_p'が隣接ヌクレオチドにホスホロチオエート結合を介して連結されており、センスRNAiオリゴヌクレオチドは、2価または3価の分岐リンカーを通じて結合した1つ以上の細胞標的化基に共役する。特定の実施形態では、RNAi化合物が式IIIdで表される場合、N_a修飾は2'-O-メチルまたは2'-フルオロ修飾であり、n_p' > 0であり、少なくとも1つのn_p'が隣接ヌクレオチドにホスホロチオエート結合を介して連結されており、センスRNAiオリゴヌクレオチドは少なくとも1つのホスホロチオエート結合を含み、センスRNAiオリゴヌクレオチドは2価または3価の分岐リンカーを通じて結合した1つ以上の細胞標的化基に共役する。

30

【0498】

特定の実施形態では、RNAi化合物が式IIIaで表される場合、N_a修飾は2'-O-メチルまたは2'-フルオロ修飾であり、n_p' > 0であり、少なくとも1つのn_p'が隣接ヌクレオチドにホスホロチオエート結合を介して連結されており、センスRNAiオリゴヌクレオチドは少なくとも1つのホスホロチオエート結合を含み、センスRNAiオリゴヌクレオチドは2価または3価の分岐リンカーを通じて結合した1つ以上の細胞標的化基に共役する。

40

【0499】

特定の実施形態では、修飾は2'-NMA修飾である。

【0500】

特定の実施形態では、アンチセンス鎖は、最も5'側のヌクレオシドの5'位に結合した安定化したリン酸基を含み得る。特定の実施形態では、安定化したリン酸基は、(E)-ビニルホスホネートを含む。特定の実施形態では、安定化したリン酸基は、シクロプロピルホスホネートを含む。

50

【0501】

特定の実施形態では、アンチセンス鎖は、シードペアリング不安定化修飾を含み得る。特定の実施形態では、シードペアリング不安定化修飾は、6位(5'末端から数えて)に位置する。特定の実施形態では、シードペアリング不安定化修飾は、7位(5'末端から数えて)に位置する。特定の実施形態では、シードペアリング不安定化修飾は、GNA糖代替物である。特定の実施形態では、シードペアリング不安定化修飾は、(S)-GNAである。特定の実施形態では、シードペアリング不安定化修飾は、UNAである。特定の実施形態では、シードペアリング不安定化修飾は、モルホリノである。

【0502】

特定の実施形態では、センス鎖は、最も5'側のヌクレオシドに結合した逆位の脱塩基糖部分を含み得る。特定の実施形態では、センス鎖は、最も3'側のヌクレオシドに結合した逆位の脱塩基糖部分を含み得る。特定の実施形態では、センス鎖は、最も5'側及び最も3'側のヌクレオシドの両方に結合した逆位の脱塩基糖部分を含み得る。

【0503】

特定の実施形態では、センス鎖は、6位(5'末端から数えて)に結合した共役部を含み得る。特定の実施形態では、共役部は、ヌクレオシドの2'位に結合している。特定の実施形態では、共役部は、C₁₆脂質共役部である。特定の実施形態では、センス鎖の6位にある修飾ヌクレオシドは、2'-O-ヘキサデシル修飾糖部分を有する。

【0504】

IV. アンチセンス活性

特定の実施形態では、オリゴマー化合物及びオリゴマー二重鎖は、標的核酸にハイブリダイズすることができ、少なくとも1つのアンチセンス活性をもたらす、そのようなオリゴマー化合物及びオリゴマー二重鎖はアンチセンス化合物である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、それらが標準的な細胞アッセイにおいて標的核酸の量または活性を25%以上減少または阻害する場合、アンチセンス活性を有する。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、1個以上の標的核酸に選択的に影響を及ぼす。そのようなアンチセンス化合物は、1つ以上の標的核酸にハイブリダイズして1つ以上の所望のアンチセンス活性をもたらす、1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしないか、または重大な望ましくないアンチセンス活性をもたらすような方法で1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしない、核酸塩基配列を含む。

【0505】

特定のアンチセンス活性において、アンチセンス化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらす。例えば、特定のアンチセンス化合物は、RNase Hの介在による標的核酸の切断をもたらす。RNase Hは、RNA:DNA二重鎖のRNA鎖を切断する細胞性エンドヌクレアーゼである。このようなRNA:DNA二重鎖のDNAは、非修飾DNAである必要はない。特定の実施形態では、RNase H活性を誘発するのに十分に「DNA様」であるアンチセンス化合物が、本明細書に記載される。特定の実施形態では、ギャップマーのギャップにおける1つ以上の非DNA様ヌクレオシドは許容される。

【0506】

特定のアンチセンス活性では、アンチセンス化合物またはアンチセンス化合物の一部がRNA誘導サイレンシング複合体(RISC)にロードされ、最終的に標的核酸の切断をもたらす。例えば、特定のアンチセンス化合物は、アルゴノートによる標的核酸の切断をもたらす。RISCにロードされるアンチセンス化合物はRNAi化合物である。RNAi化合物は、二本鎖(siRNAまたはdsRNAi)または一本鎖(ssRNA)の場合がある。

【0507】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、その標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらさない。特定の実施形態では、アンチセンス化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸のスプライシングの変

10

20

30

40

50

化をもたらす。特定の実施形態では、アンチセンス化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸とタンパク質または他の核酸との間の結合相互作用の阻害をもたらす。特定の実施形態では、アンチセンス化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸の翻訳の変化をもたらす。

【0508】

アンチセンス活性は、直接的または間接的に観察される可能性がある。特定の実施形態では、アンチセンス活性の観察または検出は、そのような標的核酸によってコードされる標的核酸またはタンパク質の量の変化、核酸もしくはタンパク質のスプライスバリエーションの比率の変化、及び/または細胞もしくは動物の表現型の変化、の観察または検出を含む。

【0509】

V. 特定の標的核酸

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、標的核酸は、内因性RNA分子である。特定の実施形態では、標的核酸は、タンパク質をコードする。特定のそのような実施形態では、標的核酸は、イントロン、エクソン、及び非翻訳領域を含む、成熟mRNA及びブレ mRNA から選択される。特定の実施形態では、標的RNAは成熟mRNAである。特定の実施形態では、標的核酸はブレ mRNA である。特定の実施形態では、標的領域は完全にイントロン内にある。特定の実施形態では、標的領域はイントロン/エクソン接合部にまたがる。特定の実施形態では、標的領域はイントロン内で少なくとも50%である。特定の実施形態では、標的核酸はレトロジーンのRNA転写産物である。特定の実施形態では、標的核酸は非コードRNAである。特定の実施形態では、標的非コードRNAは、長い非コードRNA、短い非コードRNA、イントロンRNA分子から選択される。

【0510】

A. 標的核酸及び二重鎖相補性に対する相補性/ミスマッチ

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に相補的である。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸に99%、95%、90%、85%、または80%相補的である。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に対して少なくとも80%相補的であり、標的核酸に対して100%または完全に相補的である領域を含む。特定の実施形態では、完全な相補性の領域は、6~20、10~18、または18~20の核酸塩基長である。

【0511】

ギャップマーオリゴヌクレオチド

活性を失わずに、ミスマッチ塩基を導入することは可能である。例えば、Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93: 463-471, March 2001) は、bcl-2 mRNA に対して100%の相補性を有し、かつbcl-xL mRNA に対して3つのミスマッチを有するオリゴヌクレオチドが、in vitro 及び in vivo でbcl-2 及びbcl-xL 両方の発現を低減できることを実証した。さらに、このオリゴヌクレオチドは、in vivo で強力な抗腫瘍活性を示した。Maher 及びDolnick (Nuc. Acid. Res. 16: 3341-3358, 1988) は、一連のタンデム14核酸塩基オリゴヌクレオチド、ならびにそれぞれ2つまたは3つの該タンデムオリゴヌクレオチドの配列で構成される28及び42核酸塩基オリゴヌクレオチドを、ヒトDHFRの翻訳を停止させるその能力について、ウサギ網状赤血球アッセイで試験した。3つの14核酸塩基オリゴヌクレオチドの各々は単独で、28または42核酸塩基オリゴヌクレオチドよりもレベルは低かったものの、翻訳を阻害することができた。

【0512】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸に対して1つ以上のミスマッチな核酸塩基を含む。特定の実施形態では、標的に対するアンチセンス活性は、そのような

10

20

30

40

50

ミスマッチによって減少するが、非標的に対する活性は、より大きな量だけ減少する。したがって、特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの選択性が改善される。特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチド内に特異的に配置される。特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップ領域の5'末端から1、2、3、4、5、6、7、または8位にある。特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップ領域の3'末端から9、8、7、6、5、4、3、2、1位にある。特定の実施形態では、ミスマッチは、ウィング領域の5'末端から1、2、3、または4位にある。特定の実施形態では、ミスマッチは、ウィング領域の3'末端から4、3、2、または1位にある。

【0513】

アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド

10

特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは、標的核酸に対して1つ以上のミスマッチ核酸塩基を含む。特定の実施形態では、標的に対するRNAi活性は、そのようなミスマッチによって減少するが、非標的に対する活性は、より大きな量だけ減少する。したがって、特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの選択性が改善される。

【0514】

特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは、標的核酸に相補的な標的領域を含む。特定の実施形態では、標的領域は、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも25、または少なくとも25の連続したヌクレオチドを含むか、またはそれらからなる。特定の実施形態では、標的領域は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの70%、80%、85%、90%、95%を構成する。特定の実施形態では、標的領域は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシドを構成する。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの標的領域は、標的核酸に対して少なくとも99%、95%、90%、85%、または80%相補的である。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドの標的領域は、標的核酸に対して100%相補的である。

20

【0515】

30

センスRNAiオリゴヌクレオチド

特定の実施形態では、RNAi化合物は、センスRNAiオリゴヌクレオチドを含む。そのような実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドに相補的なアンチセンスハイブリダイズ領域を含む。特定の実施形態では、アンチセンスハイブリダイズ領域は、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも25、または少なくとも25の連続したヌクレオチドを含むか、またはそれらからなる。特定の実施形態では、アンチセンスハイブリダイズ領域は、センスRNAiオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの70%、80%、85%、90%、95%を構成する。特定の実施形態では、アンチセンスハイブリダイズ領域は、センスRNAiオリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシドを構成する。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領域は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドに対して少なくとも99%、95%、90%、85%、または80%相補的である。特定の実施形態では、センスRNAiオリゴヌクレオチドのアンチセンスハイブリダイズ領域は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドに対して100%相補的である。

40

【0516】

センスRNAiオリゴヌクレオチドのハイブリダイズ領域は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドとハイブリダイズして二重鎖領域を形成する。特定の実施形態では、そ

50

のような二重鎖領域は、ヌクレオシドの7つのハイブリダイズしたペアからなる（各ペアの一方はアンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド上にあり、各ペアの他方はセンスRNA i オリゴヌクレオチド上にある）。特定の実施形態では、二重鎖領域は、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも25、または少なくとも25の連続したハイブリダイズしたペアを含む。特定の実施形態では、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、二重鎖領域において対をなしている（すなわち、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドは、オーバーハングヌクレオシドを有さない）。特定の実施形態では、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドは、3'末端及び/または5'末端に対をなしていないヌクレオシド（オーバーハングヌクレオシド）を含む。特定の実施形態では、センスRNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、二重鎖領域において対をなしている（すなわち、センスRNA i オリゴヌクレオチドは、オーバーハングヌクレオシドを有さない）。特定の実施形態では、センスRNA i オリゴヌクレオチドは、3'末端及び/または5'末端において対をなしていないヌクレオシド（オーバーハングヌクレオシド）を含む。特定の実施形態では、アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチド及びセンスRNA i オリゴヌクレオチドによって形成される二重鎖は、一端または両端にオーバーハングを含まない。オーバーハングのないこのような末端は、平滑末端と呼ばれる。アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドがオーバーハングヌクレオシドを有する特定の実施形態では、それらのオーバーハングヌクレオシドのうちの1つ以上は、標的核酸に相補的である。アンチセンスRNA i オリゴヌクレオチドがオーバーハングヌクレオシドを有する特定の実施形態では、それらのオーバーハングヌクレオシドのうちの1つ以上は、標的核酸に相補的ではない。

【0517】

B. APP

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該標的核酸は、APPである。特定の実施形態では、APP核酸は、配列番号1（Ensembl転写物ENST00000346798.7のcDNA）に記載の配列または配列番号2の相補体（ヌクレオチド25878001~26174000が切断されたGENBANK受入番号NC_00021.9が）を有する。特定の実施形態では、APP核酸は、配列番号3（Ensembl転写物ENST00000357903.7のcDNA）、配列番号4（Ensembl転写物ENST00000348990.9のcDNA）、配列番号5（Ensembl転写物ENST00000440126.7のcDNA）、配列番号6（Ensembl転写物ENST00000354192.7のcDNA）、及び/または配列番号7（Ensembl転写物ENST00000358918.7のcDNA）を含むがこれらに限定されない、APPの既知のスプライスバリエーションのいずれかに記載される配列を有する。特定の実施形態では、細胞を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、または配列番号7に相補的なオリゴマー化合物と接触させることにより、APP RNAの量が減少し、特定の実施形態では、APPタンパク質の量を減少させる。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチドからなる。特定の実施形態では、細胞を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、または配列番号7に相補的なオリゴマー化合物と接触させることにより、
- アミロイドの凝集の減少をもたらす。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチドからなる。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチド及び共役基からなる。

【0518】

C. 特定の組織における特定の標的核酸

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該標的核酸は、薬理学的に関連する組織におい

10

20

30

40

50

て発現される。特定の実施形態では、薬理学的に関連する組織は、中枢神経系を構成する細胞及び組織である。このような組織には、皮質、脊髄、及び海馬が含まれる。

【 0 5 1 9 】

V I . 特定の医薬組成物

特定の実施形態では、1つ以上のオリゴマー化合物を含む医薬組成物が本明細書に記載される。特定の実施形態では、1つ以上のオリゴマー化合物は、それぞれ修飾オリゴヌクレオチドからなる。特定の実施形態では、医薬組成物には、薬学的に許容される希釈剤または担体が含まれる。特定の実施形態では、医薬組成物は、滅菌生理食塩溶液及び1つ以上のオリゴマー化合物を含む、またはそれからなる。特定の実施形態では、滅菌生理食塩水は、医薬品グレードの生理食塩水である。特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び滅菌水を含む、またはそれからなる。特定の実施形態では、滅菌水は、医薬品グレードの水である。特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及びリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) を含む、またはそれからなる。特定の実施形態では、滅菌 P B S は医薬品グレードの P B S である。特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び人工脳脊髄液を含むか、またはそれからなる。特定の実施形態では、人工脳脊髄液は、医薬品グレードである。

10

【 0 5 2 0 】

特定の実施形態では、医薬組成物には修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液が含まれる。特定の実施形態では、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液からなる。特定の実施形態では、医薬組成物は、本質的に、修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液からなる。特定の実施形態では、人工脳脊髄液は、医薬品グレードである。

20

【 0 5 2 1 】

特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び1つ以上の賦形剤を含む。特定の実施形態では、賦形剤は、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンから選択される。

【 0 5 2 2 】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、医薬組成物または製剤を調製するために薬剂的に許容される活性及び/または不活性物質と混合され得る。組成物及び医薬組成物を製剤化するための方法は、投与経路、疾患の程度、または投与される用量を含むが、これらに限定されないいくつかの基準によって決まる。

30

【 0 5 2 3 】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物を含む医薬組成物は、オリゴマー化合物の任意の薬学的に許容される塩、オリゴマー化合物のエステル、またはそのようなエステルの塩を包含する。特定の実施形態では、オリゴマー化合物を含む医薬組成物は、ヒトを含む動物への投与時に、生物学的に活性な代謝物またはその残渣を(直接的または間接的に)提供することができる1つ以上のオリゴヌクレオチドを含む。したがって、例えば、本開示は、オリゴマー化合物の薬剂的に許容される塩、プロドラッグ、そのようなプロドラッグの薬剂的に許容される塩、及び他の生物学的等価物を対象とする。好適な薬剂的に許容される塩には、ナトリウム塩及びカリウム塩が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドに結合した1つ以上の共役基を含み、該共役基は、体内の内因性ヌクレアーゼによって切断される。

40

【 0 5 2 4 】

脂質部分は、様々な方法で核酸療法において用いられている。特定のそのような方法において、核酸、例えばオリゴマー化合物は、カチオン性脂質と中性脂質の混合物から作られた事前形成されたりポソームまたはリポプレックスに導入される。特定の方法において、モノまたはポリカチオン性脂質とのDNA複合体は、中性脂質の存在なしで形成される。特定の実施形態では、脂質部分は、特定の細胞または組織への医薬品の分布を増加させるように選択される。特定の実施形態では、脂質部分は、脂肪組織への医薬品の分布を増

50

加させるように選択される。特定の実施形態では、脂質部分は、筋肉組織への医薬品の分布を増加させるように選択される。

【0525】

特定の実施形態では、医薬組成物は、送達系を含む。送達系の例として、リボソーム及びエマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。特定の送達系は、疎水性化合物を含む医薬組成物を含む、特定の医薬組成物の調製に有用である。特定の実施形態では、ジメチルスルホキシドなどの特定の有機溶媒が用いられる。

【0526】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本発明の1つ以上の薬剤を特定の組織または細胞型に送達するように設計された1つ以上の組織特異的送達分子を含む。例えば、特定の実施形態では、医薬組成物は、組織特異的抗体でコーティングされたりリボソームを含む。

10

【0527】

特定の実施形態では、医薬組成物は、共溶媒系を含む。そのような共溶媒系のいくつかは、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、及び水相を含む。特定の実施形態では、そのような共溶媒系は、疎水性化合物に用いられる。そのような共溶媒系の非限定的な例にはV P D共溶媒系があり、これは、3 w / v %のベンジルアルコール、8 w / v %の非極性界面活性剤ポリソルベート80（商標）、及び65 w / v %のポリエチレングリコール300を含む無水エタノールの溶液である。そのような共溶媒系の割合は、それらの溶解度及び毒性特性を著しく変化させることなく大幅に変化し得る。さらに、共溶媒成分の同一性は変化し得、例えば、他の界面活性剤をポリソルベート80（商標）の代わりに使用してもよく、ポリエチレングリコールの画分サイズは変化し得、他の生体適合性ポリマーは、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンに取って代わり得、他の糖または多糖は、デキストロースと置き換わり得る。

20

【0528】

特定の実施形態では、医薬組成物は、口腔投与のために調製される。特定の実施形態では、医薬組成物は、バッカル投与のために調製される。特定の実施形態では、医薬組成物は、注入による投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内（I T）、脳室内（I C V）など）のために調製される。ある特定のそのような実施形態では、医薬組成物は、担体を含み、水溶液、例えば、水または生理学的に相溶性の緩衝液、例えば、ハンクス溶液、リンガー溶液、または生理学的生理食塩水緩衝液などの中で製剤化される。特定の実施形態では、他の成分（例えば、溶解に役立つか、または防腐剤の役目を果たす成分）が含まれる。特定の実施形態では、注入可能な懸濁液は、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いて調製される。注入用の特定の医薬組成物は、単位剤形で、例えば、アンプル単位で提供されるか、または多回投与容器内に提供される。注入用の特定の医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンであり、懸濁化剤、安定化剤、及び/または分散剤などの製剤化剤を含有し得る。注入用の医薬組成物における使用に好適な特定の溶媒には、親油性溶媒及び脂肪油、例えば、ゴマ油、合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド、及びリポソームが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0529】

特定の条件下で、本明細書に開示される特定の化合物は酸として作用する。そのような化合物は、プロトン化（遊離酸）形態で、またはイオン化されて、及び陽イオン（塩）形態と会合して、描写または記載され得るが、そのような化合物の水溶液は、そのような形態の間で平衡状態で存在する。例えば、水溶液中のオリゴヌクレオチドのリン酸結合は、遊離酸、陰イオン、及び塩形態の間で平衡状態で存在する。別段の指示がある場合を除き、本明細書に記載の化合物は、そのような全ての形態を含むことを意図している。さらに、特定のオリゴヌクレオチドは、いくつかのそのような結合を有し、それらの各々は平衡状態にある。したがって、溶液中のオリゴヌクレオチドは、全て平衡状態にある複数の位置に形態の集合として存在する。「オリゴヌクレオチド」という用語は、そのような全ての形態を含むことを意図している。描写された構造は、必然的に単一の形態を表す。それ

40

50

にもかかわらず、別段の指示がある場合を除き、そのような図面は同様に対応する形態を含むことを意図している。本明細書において、「またはその塩」という用語が後に続く化合物の遊離酸を示す構造は、完全にまたは部分的に、プロトン化し得る／脱プロトン化し得る／カチオンと会合し得る、全てのそのような形態を明示的に含む。特定の場合には、1つ以上の特定の陽イオンが識別される。

【0530】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物は、ナトリウムを含む水溶液中にある。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物は、カリウムを含む水溶液中にある。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物は、PBS中にある。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物は、水中にある。特定のそのような実施形態では、溶液のpHは、所望のpHを達成するために、NaOH及び／またはHClで調整される。

10

【0531】

本明細書では、ある特定の用量について説明する。用量は、用量単位の形態であり得る。明確にするために、ミリグラム単位の修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の用量（または投与単位）は、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の遊離酸形態の質量を示す。上記のように、水溶液中で、遊離酸は陰イオン形態及び塩形態と平衡状態にある。しかしながら、用量を計算する目的で、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物は、無溶媒、酢酸ナトリウムを含まない、無水、遊離酸として存在すると想定されている。例えば、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物がナトリウムを含む溶液中にある場合（例えば、生理食塩水）、修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物は、部分的または完全に脱プロトン化され、Na⁺イオンと会合し得る。しかしながら、プロトンの質量は、なお用量の重量にカウントされ、Na⁺イオンの質量は用量の重量にカウントされない。したがって、例えば、いくつかの完全にプロトン化された分子10mgの用量または投与単位は、10mgと計量される。これは、10.58mgの無溶媒、酢酸ナトリウムを含まない、無水ナトリウム化(sodiated)化合物番号699467、または10.65mgの無溶媒、酢酸ナトリウムを含まない、無水ナトリウム化合物番号1381709に相当する。オリゴマー化合物が共役基を含む場合、共役基の質量は、そのようなオリゴマー化合物の用量の計算に含まれる。共役基も酸を有する場合、その共役基は同様に用量を計算する目的で完全にプロトン化されると想定される。

20

30

【0532】

VII. 特定のホットスポット領域

1. 配列番号3の核酸塩基3192~3277

特定の実施形態では、配列番号3の核酸塩基3192~3277は、ホットスポット領域を含む。特定の実施形態では、オリゴマー化合物またはオリゴマー二重鎖は、配列番号3の核酸塩基3192~3277内で相補的である修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、23核酸塩基長である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは、以下の糖モチーフ(5'から3')：mfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmを有し、「m」は2'-Oメチルリボシル糖を表し、「f」は2'-フルオロリボシル糖を表し、及びsssoooooo oooooo oooooo ssの連結モチーフ(5'から3')を有し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

40

【0533】

配列番号821~824の核酸塩基配列は、配列番号3の核酸塩基3192~3277内で相補的である。

【0534】

RNAi化合物1382120、1382123、1382124、及び1382128は、配列番号3の核酸塩基3192~3277内で相補的であるアンチセンスRNAi

50

オリゴヌクレオチドを含む。

【0535】

特定の実施形態では、配列番号3の核酸塩基5635～5677内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、標準的な細胞アッセイにおいて、*in vitro*でAPP RNAの少なくとも92%の減少を達成する。特定の実施形態では、配列番号3の核酸塩基5635～5677内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、標準的な細胞アッセイにおいて、*in vitro*でAPP RNAの平均94%の減少を達成する。

【0536】

2. 追加のホットスポット領域

特定の実施形態では、以下の表に記載されている範囲は、ホットスポット領域を含む。
各ホットスポット領域は、「開始部位配列番号1」列として識別される配列番号1の核酸塩基で始まり、「停止部位配列番号1」列として識別される配列番号1の核酸塩基で終わる。特定の実施形態では、オリゴマー化合物またはオリゴマー二重鎖は、以下の表に定義されるように、ホットスポット領域1～47のいずれか内に相補的である修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは18核酸塩基長である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは20核酸塩基長である。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは23核酸塩基長である。特定の実施形態では、以下の表に示されるように、RNAse Hベースのアンチセンスオリゴヌクレオチド及びRISCベースのRNAiオリゴマー二重鎖の両方が、所与のホットスポット領域内で活性である。

【0537】

特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、ギャップマーである修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、糖モチーフe e e e e d d d d d d d k k e e e eを有し、各「e」は、2'-MOE糖部分を含むヌクレオシドであり、各「k」は、c E t糖部分を含むヌクレオシドであり、各「d」は、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、糖モチーフe e e e e d d d d d d d k e e e eを有し、各「e」は、2'-MOE糖部分を含むヌクレオシドであり、各「k」は、c E t糖部分を含むヌクレオシドであり、各「d」は、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、5-10-5 MOEギャップマーである。

【0538】

特定の実施形態では、オリゴマー二重鎖は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチド及びセンスRNAiオリゴヌクレオチドを含み、該アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは、所与のホットスポット領域内に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは23ヌクレオシド長であり、以下の糖モチーフ(5'から3')：m f m f m f m f m f m f m f m f m m mを有し、「m」は2'-Oメチルリボシル糖を表し、「f」は2'-フルオロリボシル糖を表し、及びs s o o o o o o o o o o s sの連結モチーフ(5'から3')を有し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。いずれの場合もセンスRNAiオリゴヌクレオチドは21ヌクレオシド長であり、以下の糖モチーフ(5'から3')：f m f m f m f m f m f m f m f m f m f m f m fを有し、「m」は2'-Oメチルリボシル糖を表し、「f」は2'-フルオロリボシル糖を表し、及びs s o o o o o o o o o o o o o o o o o o o s sの連結モチーフ(5'から3')を有し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【0539】

以下の表の「ギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチド」/「範囲内の化合物ID」列にリストされているギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、指定されたホットスポット領域内の配列番号1に相補的である。以下の表の「ギャップ

マーアンチセンスオリゴヌクレオチド」/「範囲内の配列番号」列にリストされているギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、指定されたホットスポット領域内の標的配列、配列番号 1 に相補的である。

【0540】

以下の表の「RNAi 化合物」/「範囲内の RNAi 化合物 ID」列にリストされている RNAi 化合物 ID に対応するアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、指定されたホットスポット領域内の配列番号 1 に相補的である。「RNAi 化合物」/「範囲内の配列番号」列にリストされているアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドリストの核酸塩基配列は、指定されたホットスポット領域内の標的配列、番号 1 に相補的である。

10

【0541】

特定の実施形態では、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的なギャップマーは、以下の表に示すように、標準細胞アッセイにおける *in vitro* での APP RNA の、少なくとも「ギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチド」/「最小減少率(%)」(未処理の対照細胞と比較した最小減少率(%))を達成する。特定の実施形態では、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表に示すように、標準細胞アッセイにおける *in vitro* での APP RNA の、「ギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチド」/「平均減少率(%)」(未処理の対照細胞と比較した平均減少率(%))の平均を達成する。特定の実施形態では、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表に示すように、標準細胞アッセイ

20

【0542】

特定の実施形態では、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的なアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドを有する RNAi オリゴマー二重鎖は、以下の表に示すように、標準細胞アッセイにおける *in vitro* での APP RNA の、少なくとも「RNAi 化合物」/「RNAi 最小減少率(%)」(未処理の対照細胞と比較した最小減少率(%))を達成する。特定の実施形態では、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的なアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドを有する RNAi オリゴマー二重鎖は、以下の表に示すように、標準細胞アッセイにおける *in vitro* での APP RNA の、「RNAi 化合物」/「平均減少率(%)」(未処理の対照細胞と比較した平均減少率(%))の平均を達成する。特定の実施形態では、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的なアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドを有する RNAi オリゴマー二重鎖は、以下の表に示すように、標準細胞アッセイにおける *in vitro* での APP RNA の、「RNAi 化合物」/「RNAi 最大減少率(%)」(未処理の対照細胞と比較した最大減少率(%))の最大を達成する。

30

【0543】

40

50

【表 1 a - 1】

表 1 a A P P ホットスポット活性

ホット スポット 領域 I D	開始 部位 配列 番号 1	停止部 位配列 番号 1	ギャップマーアンチセンス オリゴヌクレオチド			R N A i 化合物		
			最小減 少率 (%)	最大減 少率 (%)	平均減 少率 (%)	最小減 少率 (%)	最大減 少率 (%)	平均減少 率 (%)
1	40	78	54	74	60	8	8	8
2	69	146	41	69	53	8	83	53
3	83	246	40	77	56	62	93	78
4	94	225	45	77	58	62	93	81
5	83	129	41	69	53	67	67	67
6	194	231	45	75	58	80	80	80
7	194	238	40	75	57	80	80	80
8	236	268	46	76	62	92	92	92
9	258	288	48	81	66	82	82	82
10	285	311	46	59	51	89	89	89
11	296	321	46	76	61	n/a	n/a	n/a
12	307	330	41	60	50	76	76	76
13	330	352	34	64	55	n/a	n/a	n/a
14	329	352	33	64	51	65	65	65
15	339	383	38	81	56	50	50	50
16	413	477	23	74	55	30	90	68
17	415	477	23	74	55	n/a	n/a	n/a
18	415	439	57	65	62	n/a	n/a	n/a
19	477	506	1	71	52	n/a	n/a	n/a
20	477	523	1	81	59	92	92	92
21	477	541	1	81	59	92	97	95
22	530	557	56	70	65	n/a	n/a	n/a
23	581	638	71	76	73	80	91	85
24	636	661	55	84	68	24	24	24
25	652	697	1	85	62	79	79	79
26	728	821	58	76	67	65	86	78

【 0 5 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 a - 2】

27	770	821	58	58	58	65	85	75
28	920	950	41	67	53	19	19	19
29	1006	1049	13	62	43	72	72	72
30	1152	1179	40	78	57	n/a	n/a	n/a
31	1227	1274	33	74	50	33	33	33
32	1227	1265	33	74	49	n/a	n/a	n/a
33	1268	1332	0	0	0	85	92	89
34	1268	1311	n/a	n/a	n/a	85	92	88
35	1289	1332	0	0	0	91	92	91
36	1518	1543	39	65	50	28	28	28
37	1531	1593	33	80	55	44	71	57
38	1544	1593	33	80	56	71	71	71
39	1634	1657	0	82	43	n/a	n/a	n/a
40	1778	1800	39	58	51	n/a	n/a	n/a
41	1882	1908	43	90	70	n/a	n/a	n/a
42	2051	2074	51	58	53	n/a	n/a	n/a
43	2360	3117	n/a	n/a	n/a	59	96	88
44	2402	3117	n/a	n/a	n/a	59	96	88
45	2360	2655	n/a	n/a	n/a	83	94	90
46	2402	2655	n/a	n/a	n/a	83	94	90
47	2675	3054	n/a	n/a	n/a	84	96	91

【 0 5 4 5 】

【表 1 b - 1】

表 1 b A P P ホットスポット化合物及び配列

ホ ッ ト ス ポ ット 領 域 I D	開 始 部 位 配 列 番 号 1	停 止 部 位 配 列 番 号 1	ギャップマーアンチセンスオリ ゴヌクレオチド		RNA i 化合物	
			範囲 内の 化 合 物 ID	範囲内の配列番号	範囲内の RNAi 化合物 ID	範囲 内の 配 列 番 号 (アン チセ ンス 配列)
1	4 0	78	82840 4- 82840 7	22, 241, 31 5, 391	1381712	668
2	6 9	146	82841 2-	23, 24, 95, 96, 170, 17	1381733, 1381734, 1381740	674, 6 75, 67 8

【 0 5 4 6 】

【表 1 b - 2】

			82842 1	1, 243, 317 , 392, 393		
3	8 3	246	82841 3- 82842 9	12, 23, 24, 95, 96, 97, 170, 171, 1 72, 243, 24 4, 245, 317 , 318, 319, 393, 394, 3 95	1381733, 1381735, 1381736, 1381740, 1381755, 1381771, 1381773	674, 6 76, 67 7, 678 , 682, 686, 6 88
4	9 4	225	82841 7- 82842 4	24, 96, 171 , 244, 317, 318, 393, 3 94	1381733, 1381735, 1381736, 1381740, 1381755, 1381771	674, 6 76, 67 7, 678 , 682, 686
5	8 3	129	82841 3- 82842 0	23, 24, 95, 96, 170, 24 3, 317, 393	1381733	674
6	1 9 4	231	69946 7, 828 423- 82842 6	12, 97, 172 , 318, 394	1381771	686
7	1 9 4	238	69946 7, 828 423- 82842 9	12, 97, 172 , 245, 318, 319, 394, 3 95	1381771	686
8	2 3 6	268	82843 4- 82843 8	26, 99, 174 , 320, 396	1381772	687
9	2 5 8	288	82844 0- 82844 5	27, 100, 17 5, 248, 321 , 397	1381776	689
10	2 8 5	311	82844 7- 82845 2	28, 101, 17 6, 249, 323 , 398	1381778	690

【 0 5 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 b - 3】

11	2 9 6	321	82845 4- 82845 7	29, 102, 17 7, 250	n/a	n/a
12	3 0 7	330	69950 0, 699 501, 6 99503 , 6995 05	13, 88, 163 , 386	1381789	692
13	3 3 0	352	69951 9, 828 458- 82846 1	15, 103, 17 8, 251, 400	n/a	n/a
14	3 2 9	352	69951 8, 699 519, 8 28458 - 82846 1	15, 103, 17 8, 251, 313 400	1381790	693
15	3 3 9	383	82846 3- 82846 7	30, 104, 17 9, 252, 401	1381798	697
16	4 1 3	477	82848 0- 82849 1	33, 34, 107 , 108, 182, 183, 255, 2 56, 327, 32 8, 404, 405	1381817, 1381818, 1381825	702, 7 03, 70 4
17	4 1 5	477	82848 0- 82849 1	33, 34, 107 , 108, 182, 183, 255, 2 56, 327, 32 8, 404, 405	1381817, 1381825	702, 7 04
18	4 1 5	439	82848 0- 82848 2	33, 327, 40 4	n/a	n/a

【 0 5 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 b - 4】

19	4 7 7	506	69953 3, 699 535, 8 28497 - 82849 8, 912 249- 91225 1, 912 292	16, 257, 33 0, 388, 475 , 502	n/a	n/a
20	4 7 7	523	69953 3, 699 535, 6 99537 , 6995 39, 82 8497- 82849 9, 912 249- 91225 5, 912 292- 91229 4	16, 90, 165 , 257, 258, 330, 388, 4 75- 477, 502- 504	1381832	708
21	4 7 7	541	69953 3, 699 535, 6 99537 , 6995 39, 82 8497- 82850 3, 912 249- 91225 5, 912 292- 91229 4	16, 36, 90, 110, 165, 2 57, 258, 33 0, 331, 388 , 407, 475- 477, 502- 504	1381832, 1381904	708, 7 31

【 0 5 4 9 】

10

20

30

40

【表 1 b - 5】

22	5 3 0	557	82850 7- 82850 9	37, 111, 40 8	n/a	n/a
23	5 8 1	638	82852 6, 828 527	40, 114	1381918, 1381923	736, 7 38
24	6 3 6	661	82853 1- 82853 5	41, 115, 19 0, 264, 412	1381935	743
25	6 5 2	697	82853 7- 82854 7, 912 256- 91227 2, 912 295- 91229 7, 912 303- 91230 6	42, 43, 116 , 117, 191, 192, 265, 2 66, 338, 41 3, 414, 478 -487, 505- 507, 513- 516	1381953	748
26	7 2 8	821	82855 0- 82855 1	44, 118	1381982, 1381988, 1382012, 1382030	759, 7 60, 76 7, 773
27	7 7 0	821	82855 1	118	1382012, 1382030	767, 7 73
28	9 2 0	950	82876 9- 87877 4	78, 154, 22 8, 303, 376 , 452	1382212	804
29	1 0 0 6	1049	82879 0- 82879 2	82, 157, 23 2	1382237, 1382243	807, 8 10
30	1 1	1179	82856 5-	46, 120, 26 8, 341, 417	n/a	n/a

10

20

30

40

【 0 5 5 0 】

【表 1 b - 6】

	5 2		82856 9			
31	1 2 2 7	1274	69959 0, 699 592, 6 99594 , 6995 96, 69 9600, 82857 7- 82858 3	17, 18, 48, 92, 122, 16 6, 270, 271 , 343, 344, 390, 419	1381746	679
32	1 2 2 7	1265	69959 0, 699 592, 6 99594 , 6995 96, 82 8577- 82858 3	17, 48, 92, 122, 166, 2 70, 271, 34 3, 344, 390 , 419	n/a	n/a
33	1 2 6 8	1332	82858 4	197	1381751, 1381752, 1381756	680, 6 81, 68 3
34	1 2 6 8	1311	n/a .	n/a	1381751, 1381752	680, 6 81
35	1 2 8 9	1332	82858 4	197	1381752, 1381756	681, 6 83
36	1 5 1 8	1543	82859 8- 82860 2	51, 125, 20 0, 274, 422	1381828	706
37	1 5 3 1	1593	69963 1, 828 604-	19, 52, 53, 126- 128, 201, 2 02, 275, 27	1381835, 1381840	709, 7 10

10

20

30

40

【 0 5 5 1 】

【表 1 b - 7】

			82861 7	6, 349, 350 , 423-425		
38	1 5 4 4	1593	69963 1, 828 605- 82861 7	19, 52, 53, 126- 128, 201, 2 02, 275, 27 6, 349, 350 , 424, 425	1381840	710
39	1 6 3 4	1657	82864 1- 82864 3, 912 285- 91229 1, 912 298- 91230 0	207, 281, 3 54, 498- 510	n/a	n/a
40	1 7 7 8	1800	82865 6- 82865 8	60, 135, 43 2	n/a	n/a
41	1 8 8 2	1908	82867 4- 82867 8	62, 138, 21 3, 287, 360	n/a	n/a
42	2 0 5 1	2074	82870 8- 82871 0	68, 144, 44 1	n/a	n/a
43	2 3 6 0	3117	n/a	n/a	1381981, 1381994, 1381995, 1381998, 1381999, 1382004, 1382006, 1382019, 1382020, 1382025, 1382033, 1382034, 1382039, 1382051- 1382054, 1382059, 1382063, 1382069- 1382071, 1382075, 1382078, 1382080, 1382087-1382090, 1382103- 1382107, 1382116, 1382119	758, 7 61- 766, 7 69, 77 0, 772 , 774, 775, 7 77, 77 9, 780 - 794, 7

10

20

30

40

【 0 5 5 2 】

【表 1 b - 8】

						95- 801
44	2 4 0 2	3117	n/a	n/a	1381995, 1381998, 1381999, 1382004, 1382006, 1382019, 1382020, 1382025, 1382033, 1382034, 1382039, 1382051- 1382054, 1382059, 1382063, 1382069- 1382071, 1382075, 1382078, 1382080, 1382087-1382090, 1382103- 1382107, 1382116, 1382119	762- 766, 7 69, 77 0, 772 , 774, 775, 7 77, 77 9, 780 - 794, 7 95- 801
45	2 3 6 0	2655	n/a	n/a	1381981, 1381994, 1381995, 1381998, 1381999, 1382004, 1382006, 1382019, 1382020, 1382025, 1382033, 1382034, 1382039, 1382051	758, 7 61- 766, 7 69, 77 0, 772 , 774, 775, 7 77, 77 9
46	2 4 0 2	2655	n/a	n/a	1381995, 1381998, 1381999, 1382004, 1382006, 1382019, 1382020, 1382025, 1382033, 1382034, 1382039, 1382051	762- 766, 7 69, 77 0, 772 , 774, 775, 7 77, 77 9
47	2 6 7 5	3054	n/a	n/a	1382052, 1382054, 1382059, 1382063, 1382069- 1382071, 1382075, 1382078, 1382080, 1382087-1382090, 1382103- 1382105, 1382116	780, 7 82- 794, 7 95- 797, 8 00

10

20

30

40

【0553】

参照による非限定的な開示及び組み込み

本明細書に列挙される文献及び特許公報の各々は、参照によりその全体が組み込まれる。

【0554】

本明細書に記載のある特定の化合物、組成物及び方法が、ある特定の実施形態に従った特異性を持って記載されたが、以下の実施例は、本明細書に記載の化合物を例示するためだけに機能し、その化合物を限定することを意図するものではない。本出願に引用される参考文献、GenBank受入番号、ENSEMBL識別番号などの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

50

【 0 5 5 5 】

本出願に添付される配列表が必要に応じて各配列を「RNA」または「DNA」のいずれか一方と特定するが、実際には、それらの配列は、化学修飾の任意の組み合わせで修飾され得る。当業者であれば、修飾オリゴヌクレオチドを説明するための「RNA」または「DNA」のそのような指定が、ある特定の事例において、任意であることを容易に認識するであろう。例えば、2'-OH糖部分及びチミン塩基を含むヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾糖を有するDNA（DNAの1つの2'-Hに代えて2'-OH）または修飾塩基を有するRNA（RNAのウラシルに代えて、チミン（メチル化ウラシル））と記載され得る。したがって、配列表中のものを含むが、これらに限定されない本明細書に提供される核酸配列は、修飾核酸塩基を有するそのような核酸を含むが、これらに限定されない天然または修飾RNA及び/またはDNAの任意の組み合わせを含有する核酸を包含するよう意図される。さらなる例であって制限するものではなく、核酸塩基配列「ATCGATCG」を有するオリゴマー化合物は、修飾または非修飾にかかわらず、RNA塩基、例えば、配列「AUCGAUCG」を有するオリゴマー化合物、ならびに「AUCGATCG」などのいくつかのDNA塩基及びいくつかのRNA塩基を有するオリゴマー化合物、ならびに「AT^mCGAUCG」などの他の修飾核酸塩基を有するオリゴマー化合物を含むそのような化合物を含むが、これらに限定されないそのような核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物を包含し、式中、^mCは、5位にメチル基を含むシトシン塩基を示す。

10

【 0 5 5 6 】

本明細書に記載の特定の化合物（例えば、修飾オリゴヌクレオチド）は、1つ以上の不斉中心を含有し、それ故に、絶対立体化学の点で、（R）もしくは（S）、糖アノマーなどの場合、もしくは、またはアミノ酸などの場合（D）もしくは（L）と定義され得る、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体配置を生じさせる。特定の立体異性体配置を有すると描写または記載される本明細書に提供される化合物には、指示された化合物のみが含まれる。未定義の立体化学を用いて描写または記載される本明細書に提供される化合物には、別途指定されない限り、それらのステレオランダム及び任意に純粋な形態を含む全てのそのような可能な異性体が含まれる。同様に、本明細書に記載の化合物の互変異性形態も、別途記載のない限り含まれる。別段の指示がある場合を除き、本明細書に記載の化合物は、対応する塩形態を含むことが意図される。

20

30

【 0 5 5 7 】

本明細書に記載の化合物は、1つ以上の原子が、指示した元素の非放射性同位体または放射性同位体で置き換えられている変形例を含む。例えば、水素原子を含む本明細書に記載の化合物は、¹H水素原子の各々に対する全ての可能な重水素置換を包含する。本明細書に記載の化合物によって包含される同位体置換としては、¹Hの代わりに²Hまたは³H、¹²Cの代わりに¹³Cまたは¹⁴C、¹⁴Nの代わりに¹⁵N、¹⁶Oの代わりに¹⁷Oまたは¹⁸O、及び³²Sの代わりに³³S、³⁴S、³⁵S、または³⁶Sが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、非放射性同位体置換は、治療用または研究用ツールとして使用するために有益である新しい特性をオリゴマー化合物に付与することができる。特定の実施形態では、放射性同位体置換は、化合物を撮像などの研究または診断目的に好適なものにすることができる。

40

【実施例】

【 0 5 5 8 】

以下の実施例は、本開示の特定の実施形態を例示するものであり、限定するものではない。さらに、特定の実施形態が提供される場合、本発明者らは、それらの特定の実施形態の一般的適用を企図している。例えば、特定のモチーフを有するオリゴヌクレオチドの開示は、そのモチーフまたは同様のモチーフを有するさらなるオリゴヌクレオチドへの合理的な支持を提供する。同様に、例えば、特定の高親和性修飾が特定の位置に出現する場合、同一の位置での他の高親和性修飾は、別途示されない限り、好適であると見なされる。

【 0 5 5 9 】

50

ヒトAPP核酸に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを、*in vitro*でAPP RNAレベルにおける効果について試験した。

以下の表では、修飾オリゴヌクレオチドは18ヌクレオシド長であり、糖モチーフ e e e e d d d d d d d k k e e e を有し、各「e」は、2'-MOE糖部分を含むヌクレオシドであり、各「k」は、cEt糖部分を含むヌクレオシドであり、各「d」は、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドである。ヌクレオシド間結合モチーフは s o o o s s s s s s s s s s o o s s であり、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5-メチルシトシンである。

「開始部位」は、修飾オリゴヌクレオチドがヒト遺伝子配列において相補的である最も 5' 側のヌクレオチドを示す。「停止部位」は、修飾オリゴヌクレオチドがヒト遺伝子配列において相補的である最も 3' 側のヌクレオチドを示す。以下の表に記載されている各修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号 1 (Ensembl 転写物 ENST00000346798.7 の cDNA)、配列番号 2 の相補体 (ヌクレオチド 25878001 ~ 26174000 が切断された GENBANK 受入番号 NC_00021.9)、配列番号 3 (Ensembl 転写物 ENST00000357903.7 の cDNA)、配列番号 4 (Ensembl 転写物 ENST00000348990.9 の cDNA)、配列番号 5 (Ensembl 転写物 ENST00000440126.7 の cDNA)、配列番号 6 (Ensembl 転写物 ENST00000354192.7 の cDNA)、及び / または配列番号 7 (Ensembl 転写物 ENST00000358918.7 の cDNA) に 100% 相補的である。修飾オリゴヌクレオチドが配列番号 1 及び / または配列番号 2 に 100% 相補的である場合、それはまた、配列番号 3 ~ 7 のいずれかに 100% 相補的であり得るが、この情報は以下の表には表示されない。「N/A」は、修飾オリゴヌクレオチドが、その特定の遺伝子配列に 100% 相補的ではないことを示す。

ウェルあたり20,000細胞の密度で培養されたSH-SY5Y細胞を、エレクトロポレーションによって7,000nMの修飾オリゴヌクレオチドで処理した。約24時間の処理期間の後、全RNAが細胞から分離され、APP RNAレベルを定量的リアルタイムRT-PCRによって測定した。ヒトAPPプライマープローブセットHTS96（順方向配列CCTTCCCGTGAAATGGAGAGTT、本明細書で配列番号910と指定；逆配列CACAGAGTCAGCCCCAAAAGA、本明細書で配列番号911と指定；プローブ配列CCTGGACGATCTCCAGCCGTGG、本明細書で配列番号912と指定）を使用してRNAレベルを測定した。APP RNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定された全RNA含有量に応じて調節した。結果は、未処理の対照細胞と比較したAPP RNAレベル（%）として以下の表に示される。

10

20

30

40

【表 2 - 1】

表 2

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5-8-5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
699467	207	224	61970	61987	CAATGCAGG TTTGGTCC	42	12
699501	308	325	83977	83994	CCAGTTCTG GATGGTCAC	40	13
699511	321	338	83990	84007	GGCCCCGCT TGCACCACT	47	14
699519	331	348	84000	84017	CACTGCTTG CGGCCCCGC	36	15
699535	489	506	N/A	N/A	ATGTCTCTT TGGCGACGG	52	16
699594	1246	1263	N/A	N/A	ATGACCTGG GACATTCTC	26	17
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTC TCATGACCT	29	18
699631	1544	1561	218297	218314	TAGGGTGTG CTGTCTGTC	28	19
699660	1844	1861	262161	262178	CACGGGAAG GAGCTCCAC	69	20
828401	36	53	3382	3399	GTGCCAAAC CGGGCAGCA	58	21
828407	61	78	3407	3424	GCCGTCCAG GCGGCCAGC	46	22
828413	83	100	N/A	N/A	AGTGGGTAC CTCCAGCGC	54	23
828419	98	115	61861	61878	GCCAGCATT ACCATCAGT	53	24
828430	224	241	61987	62004	GATGCCTTC CTTGGTATC	70	25
828436	246	263	N/A	N/A	AGACTTCTT GGCAATACT	24	26
828442	260	277	83929	83946	CTGCAGTTC AGGGTAGAC	28	27
828448	286	303	83955	83972	TGGTTGGCT TCTACCACA	54	28

【 0 5 6 4 】

10

20

30

40

【表 2 - 2】

8284 54	296	313	83965	83982	GGTCACTGG TTGGTTGGC	40	29
8284 64	341	358	84010	84027	ATGGGTCTT GCACTGCTT	19	30
8284 70	370	387	84039	84056	AAGCAGCGG TAGGGAATC	49	31
8284 76	379	396	N/A	N/A	TCACCAACT AAGCAGCGG	70	32
8284 82	422	439	120685	120702	GAATTTGCA CTGTTCAGG	36	33
8284 88	451	468	120714	120731	TCGCAAACA TCCATCCTC	32	34
8284 94	466	483	120729	120746	CAGTGAAGA TGAGTTTCG	73	35
8285 02	516	533	122821	122838	CATGCAAGT TGGTACTCT	36	36
8285 08	533	550	122838	122855	CAGCAACAT GCCGTAGTC	30	37
8285 14	549	566	122854	122871	TGTCAATTC CGCAGGGCA	60	38
8285 20	563	580	122868	122885	TACCCCTCG GAACTTGTC	38	39
8285 26	589	606	122894	122911	TCAGCCAGT GGGCAACAC	29	40
8285 32	638	655	122943	122960	ATCCGAGTC ATCCTCCTC	19	41
8285 38	654	671	122959	122976	CTCCGCCCC ACCAGACAT	46	42
8285 44	674	691	122979	122996	ATCTGCATA GTCTGTGTC	47	43
8285 50	752	769	152014	152031	GTCATCATC GGCTTCTTC	24	44
8285 62	1130	1147	191529	191546	GGTACTGGC TGCTGTTGT	26	45
8285 68	1159	1176	191558	191575	GTCTCGAGA TACTTGTC	42	46
8285 74	1186	1203	191585	191602	TGGGCATGT TCATTCTCA	15	47
8285 80	1233	1250	191632	191649	TTCTCTCTC GGTGCTTGG	31	48
8285 87	1453	1470	198892	198909	GCGGTGATG TAGTTCTCC	35	49

【 0 5 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

8285 93	1476	1493	N/A	N/A	GCCGAGGAG GAACAGCCT	46	50
8285 99	1520	1537	218273	218290	TTCTGCGCG GACATACTT	49	51
8286 10	1564	1581	218317	218334	CGCACATGC TCGAAATGC	20	52
8286 16	1575	1592	218328	218345	GATCCACCA TGC GCACAT	48	53
8286 22	1586	1603	218339	218356	GGCTTTCTT GGGATCCAC	42	54
8286 28	1598	1615	218351	218368	CCGGATCTG AGCGGCTTT	46	55
8286 34	1605	1622	218358	218375	CCTGGGACC GGATCTGAG	37	56
8286 39	1629	1646	219319	219336	AAATCACAC GGAGGTGTG	72	57
8286 45	1648	1665	219338	219355	GACTGATTC ATGCGCTCA	13	58
8286 51	1765	1782	262082	262099	TCACTAATC ATGTTGGCC	45	59
8286 57	1781	1798	262098	262115	GTAAGTATG CCTTGTTTC	42	60
8286 63	1816	1833	262133	262150	GTTTCGGTC AAAGATGGC	44	61
8286 74	1882	1899	262199	262216	TGCCACGGC TGGAGATCG	57	62
8286 80	1947	1964	268927	268944	GGCGGGCAT CAACAGGCT	99	63
8286 86	1970	1987	268950	268967	GGTCAGTCC TCGGTCGGC	106	64
8286 92	1979	1996	268959	268976	TGGTCGAGT GGTCAGTCC	71	65
8286 97	1988	2005	N/A	N/A	CCCAGAACC TGGTCGAGT	86	66
8287 03	2017	2034	276347	276364	GAGATCTCC TCCGTCTTG	57	67
8287 09	2053	2070	276383	276400	GAGTCATGT CGGAATTCT	42	68
8287 15	2070	2087	276400	276417	GATGAACTT CATATCCTG	70	69
8287 21	2128	2145	282162	282179	CCAATGATT GCACCTTTG	43	70

【 0 5 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

8287 27	2141	2158	282175	282192	GCCCACCAT GAGTCCAAT	54	71
8287 33	2153	2170	282187	282204	TATGACAAC ACCGCCAC	70	72
8287 39	2173	2190	282207	282224	GTGATGACG ATCACTGTC	74	73
8287 45	2286	2303	292270	292287	AGCCGTTCT GCTGCATCT	79	74
8287 51	885	902	N/A	N/A	CCTCTCGAA CCACCTCTT	65	75
8287 57	897	914	N/A	N/A	GTTTCAGAGC ACACCTCTC	35	76
8287 63	910	927	173829	173846	CCCGTCTCG GCTTGTTCA	46	77
8287 69	920	937	173839	173856	TCGGCACGG CCCCGTCTC	55	78
8287 75	934	951	173853	173870	CGGGAGATC ATTGCTCGG	78	79
8287 81	946	963	173865	173882	TCAAAGTAC CAGCGGGAG	58	80
8287 85	989	1006	173908	173925	ACATCCGCC GTAAAAGAA	69	81
8287 90	1015	1032	173934	173951	GTGTCAAAG TTGTTCCGG	46	82
8287 96	1038	1055	173957	173974	ACACGGCCA TGCAGTACT	46	83
8288 02	1069	1086	176586	176603	TTGAGTAAA CTTTGGGAC	69	84
8288 08	1094	1111	176611	176628	TCGGGCAAG AGGTTCCCTG	77	85
8288 14	1102	1119	176619	176636	ACAGGATCT CGGGCAAGA	42	86
8288 20	N/A	N/A	33811	33828	ACAAGTCCT CTAATTGGT	56	87

【 0 5 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5-8-5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
699503	311	328	83980	83997	GCACCAGTTCTGGATGGT	49	88
699512	323	340	83992	84009	GCGGCCCGCTTGACCA	77	89
699537	491	508	N/A	N/A	GCATGTCTCTTTGGCGAC	72	90
699568	948	965	173867	173884	CATCAAAGTACCAGCGGG	70	91
699596	1248	1265	N/A	N/A	TCATGACCTGGGACATTC	48	92
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	34	18
828402	38	55	3384	3401	CAGTGCCAAACCGGGCAG	69	93
828408	63	80	3409	3426	GAGCCGTCCAGGCGCCA	80	94
828414	84	101	N/A	N/A	CAGTGGGTACCTCCAGCG	59	95
828420	112	129	61875	61892	GGTTCAGCCAGCAGCCA	39	96
828425	212	229	61975	61992	GGTATCAATGCAGGTTT	25	97
828431	225	242	61988	62005	GGATGCCTTCCTTGGTAT	63	98
828437	250	267	N/A	N/A	GGGTAGACTTCTTGGCAA	38	99
828443	265	282	83934	83951	GTGATCTGCAGTTCAGGG	22	100
828449	288	305	83957	83974	GTTGGTTGGCTTCTACCA	47	101
828455	300	317	83969	83986	GGATGGTCACTGGTTGGT	24	102
828459	332	349	84001	84018	GCACTGCTTGCGGCCCG	36	103

【 0 5 6 8 】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

8284 65	343	360	84012	84029	GGATGGGTC TTGCACTGC	39	104
8284 71	372	389	84041	84058	CTAAGCAGC GGTAGGGAA	70	105
8284 77	381	398	N/A	N/A	ACTCACCAA CTAAGCAGC	52	106
8284 83	429	446	120692	120709	GGTGTAAAG ATTTGCACT	61	107
8284 89	453	470	120716	120733	TTTCGCAAA CATCCATCC	49	108
8284 95	473	490	120736	120753	GGTGTGCCA GTGAAGATG	64	109
8285 03	524	541	122829	122846	GCCGTAGTC ATGCAAGTT	37	110
8285 09	540	557	122845	122862	CGCAGGGCA GCAACATGC	31	111
8285 15	551	568	122856	122873	CTTGTCAAT TCCGCAGGG	74	112
8285 21	564	581	122869	122886	CTACCCCTC GGAAC TTGT	67	113
8285 27	621	638	122926	122943	CCGCATCAG CAGAAATCCA	24	114
8285 33	639	656	122944	122961	CATCCGAGT CATCCTCCT	16	115
8285 39	657	674	122962	122979	CTGCTCCGC CCCACCAGA	47	116
8285 45	676	693	122981	122998	CCATCTGCA TAGTCTGTG	24	117
8285 51	804	821	152066	152083	CGTAGGGTT CCTCAGCCT	42	118
8285 63	1131	1148	191530	191547	GGGTACTGG CTGCTGTTG	41	119
8285 69	1162	1179	191561	191578	GGTGTCTCG AGATACTTG	52	120
8285 75	1224	1241	191623	191640	GGTGCTTGG CCTCAAGCC	71	121
8285 81	1235%	1252	191634	191651	CATTCTCTC TCGGTGCTT	67	122
8285 88	1455	1472	198894	198911	GAGCGGTGA TG TAGTTCT	65	123
8285 94	1485	1502	N/A	N/A	CGTGACGAG GCCGAGGAG	88	124

【 0 5 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

8286 00	1521	1538	218274	218291	GTTCTGCGC GGACATACT	35	125
8286 05	1546	1563	218299	218316	TTTAGGGTG TGCTGTCTG	29	126
8286 11	1566	1583	218319	218336	TGCGCACAT GCTCGAAAT	52	127
8286 17	1576	1593	218329	218346	GGATCCACC ATGCGCACA	46	128
8286 23	1588	1605	218341	218358	GCGGCTTTC TTGGGATCC	60	129
8286 29	1599	1616	218352	218369	ACCGGATCT GAGCGGCTT	50	130
8286 35	1607	1624	N/A	N/A	AACCTGGGA CCGGATCTG	69	131
8286 40	1632	1649	219322	219339	CATAAATCA CACGGAGGT	61	132
8286 46	1650	1667	219340	219357	GAGACTGAT TCATGCGCT	30	133
8286 52	1768	1785	262085	262102	GGTTCACTA ATCATGTTG	50	134
8286 58	1783	1800	262100	262117	CCGTAAGTG ATCCTTGGT	43	135
8286 64	1833	1850	262150	262167	GCTCCACGG TGGTTTTCG	69	136
8286 69	1848	1865	262165	262182	CATTCACGG GAAGGAGCT	39	137
8286 75	1883	1900	262200	262217	ATGCCACGG CTGGAGATC	43	138
8286 81	1961	1978	268941	268958	TCGGTCGGC AGCAGGGCG	98	139
8286 87	1971	1988	268951	268968	TGGTCAGTC CTCGGTCGG	87	140
8286 93	1981	1998	268961	268978	CCTGGTCGA GTGGTCAGT	91	141
8286 98	1991	2008	N/A	N/A	CAACCCAGA ACCTGGTCG	88	142
8287 04	2019	2036	276349	276366	CAGAGATCT CCTCCGTCT	46	143
8287 10	2057	2074	276387	276404	TCCTGAGTC ATGTCGGAA	49	144
8287 16	2073	2090	276403	276420	GATGATGAA CTTCATATC	80	145

【 0 5 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

8287 22	2130	2147	282164	282181	GTCCAATGA TTGCACCTT	51	146
8287 28	2143	2160	282177	282194	CCGCCCACC ATGAGTCCA	91	147
8287 34	2155	2172	282189	282206	GCTATGACA ACACCGCCC	41	148
8287 40	2175	2192	282209	282226	AGGTGATGA CGATCACTG	75	149
8287 46	2288	2305	292272	292289	GTAGCCGTT CTGCTGCAT	85	150
8287 52	887	904	N/A	N/A	CACCTCTCG AACCACCTC	49	151
8287 58	900	917	173819	173836	CTTGTTGAG AGCACACCT	55	152
8287 64	912	929	173831	173848	GCCCCGTCT CGGCTTGTT	42	153
8287 70	924	941	173843	173860	TTGCTCGGC ACGGCCCCG	33	154
8287 76	935	952	173854	173871	GCGGGAGAT CATTGCTCG	53	155
8287 86	992	1009	173911	173928	GCCACATCC GCCGTAAAA	72	156
8287 91	1017	1034	173936	173953	CTGTGTCAA AGTTGTTCC	38	157
8287 97	1039	1056	173958	173975	CACACGGCC ATGCAGTAC	38	158
8288 03	1077	1094	176594	176611	GGGTAGTCT TGAGTAAAC	54	159
8288 09	1095	1112	176612	176629	CTCGGGCAA GAGGTTCTT	90	160
8288 15	1105	1122	176622	176639	TTAACAGGA TCTCGGGCA	58	161
8288 21	N/A	N/A	33815	33832	ACCAACAAG TCCTCTAAT	105	162

【 0 5 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5-8-5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
699505	313	330	83982	83999	TTGCACCAGTTCTGGATG	53	163
699514	325	342	83994	84011	TTGCGGCCCGCTTGCAC	61	164
699539	493	510	N/A	N/A	CTGCATGTCTCTTTGGCG	42	165
699590	1237	1254	191636	191653	GACATTCTCTCTCGGTGC	66	166
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	60	18
699669	1983	2000	N/A	N/A	AACCTGGTCGAGTGGTCA	166	167
828403	39	56	3385	3402	GCAGTGCCAAACCGGCA	73	168
828409	66	83	3412	3429	CCCAGCCGTCCAGGCGG	70	169
828415	86	103	N/A	N/A	ATCAGTGGGTACCTCCAG	56	170
828421	129	146	61892	61909	AGAACATGGCAATCTGGG	45	171
828426	214	231	61977	61994	TTGGTATCAATGCAGGTT	37	172
828432	233	250	61996	62013	ATACTGCAGGATGCCTTC	108	173
828438	251	268	N/A	N/A	AGGGTAGACTTCTTGGCA	54	174
828444	266	283	83935	83952	GGTGATCTGCAGTTCAGG	19	175
828450	289	306	83958	83975	GGTTGGTTGGCTTCTACC	52	176
828456	302	319	83971	83988	CTGGATGGTCACTGGTTG	38	177
828460	334	351	84003	84020	TTGCACTGCTTGCGGCCC	40	178
828466	361	378	84030	84047	TAGGGAATCACAAAGTGG	62	179
828472	373	390	N/A	N/A	ACTAAGCAGCGGTAGGGA	63	180
828478	409	426	120672	120689	TCAGGAACGAGAAGGGCA	67	181
828484	432	449	120695	120712	CCTGGTGTAAGAATTGTC	38	182
828490	456	473	120719	120736	GAGTTTCGCAAACATCCA	26	183
828496	474	491	120737	120754	CGGTGTGCCAGTGAAGAT	98	184
828504	525	542	122830	122847	TGCCGTAGTCATGCAAGT	82	185
828510	541	558	122846	122863	CCGCAGGGCAGCAACATG	76	186
828516	555	572	122860	122877	GGAACCTGTCAATTCCGC	115	187
828522	567	584	122872	122889	ACTCTACCCCTCGGAACT	101	188
828528	624	641	122929	122946	CCTCCGCATCAGCAGAAT	24	189
828534	643	660	122948	122965	CAGACATCCGAGTCATCC	45	190
828540	662	679	122967	122984	TGTGTCTGCTCCGCCCA	49	191
828546	677	694	122982	122999	CCCATCTGCATAGTCTGT	33	192
828552	881	898	152143	152160	TCGAACCACCTCTTCCAC	88	193
828564	1147	1164	191546	191563	TTGTCAACGGCATCAGGG	88	194
828570	1164	1181	191563	191580	CAGGTGTCTCGAGATACT	80	195

【 0 5 7 2 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

828576	1225	1242	191624	191641	CGGTGCTTGGCCTCAAGC	88	196
828584	1315	1332	198029	198046	TGGATAACTGCCTTCTTA	150	197
828589	1457	1474	198896	198913	CAGAGCGGTGATGTAGTT	74	198
828595	1512	1529	218265	218282	GGACATACTTCTTTAGCA	67	199
828601	1524	1541	218277	218294	TCTGTTCTGCGCGGACAT	55	200
828606	1548	1565	218301	218318	GCTTTAGGGTGTGCTGTC	36	201
828612	1568	1585	218321	218338	CATGCGCACATGCTCGAA	48	202
828618	1577	1594	218330	218347	GGGATCCACCATGCGCAC	68	203
828624	1590	1607	218343	218360	GAGCGGCTTTCTTGGGAT	106	204
828630	1600	1617	218353	218370	GACCGGATCTGAGCGGCT	75	205
828636	1608	1625	N/A	N/A	TAACCTGGGACCGGATCT	105	206
828641	1635	1652	219325	219342	GCTCATAAATCACACGGA	40	207
828647	1684	1701	219374	219391	TCGGCCACTGCAGGCACG	87	208
828653	1771	1788	262088	262105	CTTGTTTACTAATCATG	70	209
828659	1784	1801	262101	262118	TCCGTAAGTATCCTTGG	78	210
828665	1837	1854	262154	262171	AGGAGCTCCACGGTGGTT	165	211
828670	1849	1866	262166	262183	CCATTACGGGAAGGAGC	31	212
828676	1885	1902	262202	262219	GAATGCCACGGCTGGAGA	17	213
828682	1963	1980	268943	268960	CCTCGGTGCGCAGCAGGG	151	214
828688	1973	1990	268953	268970	AGTGGTCAGTCCTCGGTC	97	215
828699	2001	2018	276331	276348	TGATATTTGTCAACCCAG	51	216
828705	2021	2038	276351	276368	TTCAGAGATCTCCTCCGT	101	217
828711	2058	2075	276388	276405	ATCCTGAGTCATGTCGGA	88	218
828717	2117	2134	282151	282168	ACCTTTGTTTGAACCCAC	47	219
828723	2132	2149	282166	282183	GAGTCCAATGATTGCACC	92	220
828729	2146	2163	282180	282197	ACACCGCCCACCATGAGT	94	221
828735	2157	2174	282191	282208	TCGCTATGACAACCCGC	47	222
828741	2209	2226	282243	282260	ATGGATGTGTACTGTTTC	46	223
828747	2289	2306	292273	292290	CGTAGCCGTTCTGCTGCA	157	224
828753	889	906	N/A	N/A	CACACCTCTCGAACCACC	56	225
828759	901	918	173820	173837	GCTTGTTTCTGAGCACACC	63	226
828765	914	931	173833	173850	CGGCCCCGTCTCGGCTTG	119	227
828771	926	943	173845	173862	CATTGCTCGGCACGGCCC	59	228
828777	937	954	173856	173873	CAGCGGGAGATCATTGCT	75	229
828782	952	969	173871	173888	GTCACATCAAAGTACCAG	53	230
828787	993	1010	173912	173929	CGCCACATCCGCCGTAAA	100	231
828792	1032	1049	173951	173968	CCATGCAGTACTCTTCTG	87	232
828798	1041	1058	173960	173977	CACACACGGCCATGCAGT	80	233
828804	1080	1097	176597	176614	CCTGGGTAGTCTTGAGTA	114	234
828810	1097	1114	176614	176631	ATCTCGGGCAAGAGGTTT	69	235
828816	1108	1125	N/A	N/A	AGTTTAACAGGATCTCGG	71	236

【 0 5 7 3 】

10

20

30

40

【表 5 - 1】

表 5

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5-8-5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
699506	314	331	83983	84000	CTTGCACCAGTTCTGGAT	60	237
699516	327	344	83996	84013	GCTTGCGGCCCCGCTTGC	85	238
699573	995	1012	173914	173931	GCCGCCACATCCGCCGTA	97	239
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	57	18
699623	1428	1445	198867	198884	GGCGGCGGCGGTCATTGA	105	240
828404	40	57	3386	3403	AGCAGTGCCAAACCGGGC	26	241
828410	67	84	3413	3430	GCCCGAGCCGTCCAGGCG	66	242
828416	89	106	N/A	N/A	ACCATCAGTGGGTACCTC	46	243
828422	150	167	61913	61930	TGTGCATGTTCACTCTGC	23	244
828427	216	233	61979	61996	CCTTGGTATCAATGCAGG	45	245
828433	235	252	61998	62015	CAATACTGCAGGATGCCT	80	246
828439	252	269	N/A	N/A	CAGGGTAGACTTCTTGCC	104	247
828445	267	284	83936	83953	TGGTGATCTGCAGTTCAAG	31	248
828451	291	308	83960	83977	CTGGTTGGTTGGCTTCTA	48	249
828457	304	321	83973	83990	TTCTGGATGGTCACTGGT	54	250
828461	335	352	84004	84021	CTTGCACTGCTTGCGGCC	48	251
828467	366	383	84035	84052	AGCGGTAGGAATCACAA	58	252
828473	375	392	N/A	N/A	CAACTAAGCAGCGGTAGG	61	253
828479	410	427	120673	120690	GTCAGGAACGAGAAGGGC	117	254
828485	437	454	120700	120717	CCTCTCCTGGTGTAAGAA	42	255
828491	460	477	120723	120740	AGATGAGTTTCGCAACA	52	256
828497	477	494	120740	120757	CGACGGTGTGCCAGTGAA	35	257
828499	506	523	122811	122828	GGTACTCTTCTCACTGCA	32	258
828505	527	544	122832	122849	CATGCCGTAGTCATGCAA	66	259
828511	543	560	122848	122865	TTCCGCAGGGCAGCAACA	57	260
828517	557	574	122862	122879	TCGGAACCTGTCAATTCC	82	261
828523	568	585	122873	122890	AACTCTACCCCTCGGAAC	79	262
828529	633	650	122938	122955	AGTCATCCTCCTCCGCAT	81	263
828535	644	661	122949	122966	CCAGACATCCGAGTCATC	40	264
828541	664	681	122969	122986	TCTGTGTCTGCTCCGCCC	33	265
828547	680	697	N/A	N/A	ACTCCCATCTGCATAGTC	43	266
828553	882	899	152144	152161	CTCGAACCACCTCTTCCA	100	267
828565	1152	1169	191551	191568	GATACTTGTCAACGGCAT	22	268
828571	1167	1184	191566	191583	CCCCAGGTGTCTCGAGAT	50	269

【 0 5 7 4 】

10

20

30

40

【表 5 - 2】

828577	1227	1244	191626	191643	CTCGGTGCTTGGCCTCAA	44	270
828582	1238	1255	191637	191654	GGACATTCTCTCTCGGTG	40	271
828590	1461	1478	198900	198917	CCTGCAGAGCGGTGATGT	98	272
828596	1515	1532	218268	218285	CGCGGACATACTTCTTTA	54	273
828602	1526	1543	218279	218296	CTTCTGTTCTGCGCGGAC	51	274
828607	1550	1567	218303	218320	ATGCTTTAGGGTGTGCTG	66	275
828613	1569	1586	218322	218339	CCATGCGCACATGCTCGA	67	276
828619	1579	1596	218332	218349	TTGGGATCCACCATGCGC	64	277
828625	1592	1609	218345	218362	CTGAGCGGCTTTCTTGGG	84	278
828631	1601	1618	218354	218371	GGACCGGATCTGAGCGGC	62	279
828637	1610	1627	N/A	N/A	CATAACCTGGGACCGGAT	38	280
828642	1637	1654	219327	219344	GCGCTCATAAATCACACG	55	281
828648	1692	1709	219382	219399	GAATCTCCTCGGCCACTG	38	282
828654	1773	1790	262090	262107	TCCTTGTTTCACTAATCA	67	283
828660	1788	1805	262105	262122	CGTTTCCGTAAGTATCC	83	284
828666	1839	1856	262156	262173	GAAGGAGCTCCACGGTGG	139	285
828671	1851	1868	262168	262185	CTCCATTACGCGGAAGGA	35	286
828677	1887	1904	262204	262221	AAGAATGCCACGGCTGGA	25	287
828683	1965	1982	268945	268962	GTCTCGGTCCGCAGCAG	198	288
828689	1975	1992	268955	268972	CGAGTGGTCAGTCCTCGG	130	289
828694	1984	2001	N/A	N/A	GAACCTGGTCGAGTGGTC	131	290
828700	2010	2027	276340	276357	CCTCCGTCTTGATATTTG	291	291
828706	2046	2063	276376	276393	GTCGGAATTCTGCATCCA	50	292
828712	2059	2076	276389	276406	TATCCTGAGTCATGTCGG	84	293
828718	2119	2136	282153	282170	GCACCTTTGTTTGAACCC	48	294
828724	2134	2151	282168	282185	ATGAGTCCAATGATTGCA	55	295
828730	2147	2164	282181	282198	AACACCGCCCACCATGAG	113	296
828736	2162	2179	282196	282213	CACTGTCGCTATGACAAC	139	297
828742	2223	2240	282257	282274	CCACACCATGATGAATGG	84	298
828748	2305	2322	292289	292306	TTGTAGGTTGGATTTTCG	76	299
828754	890	907	N/A	N/A	GCACACCTCTCGAACCAC	71	300
828760	904	921	173823	173840	TCGGCTTGTTTCAAGCAC	90	301
828766	916	933	173835	173852	CACGGCCCCGTCTCGGCT	71	302
828772	928	945	173847	173864	ATCATTGCTCGGCACGGC	45	303
828778	940	957	173859	173876	TACCAGCGGGAGATCATT	68	304
828783	954	971	173873	173890	CAGTCACATCAAAGTACC	33	305
828793	1034	1051	173953	173970	GGCCATGCAGTACTCTTC	90	306
828799	1047	1064	173966	173983	CGCTGCCACACACGGCCA	73	307
828805	1081	1098	176598	176615	TCCTGGGTAGTCTTGAGT	124	308
828811	1098	1115	176615	176632	GATCTCGGGCAAGAGGTT	74	309
828817	1111	1128	N/A	N/A	GGAAGTTTAACAGGATCT	80	310

【 0 5 7 5 】

10

20

30

40

【表 6 - 1】

表 6

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5-8-5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
699498	305	322	83974	83991	GTTCTGGATGGTCACTGG	83	311
699508	316	333	83985	84002	CGCTTGCACCAGTTCTGG	65	312
699518	329	346	83998	84015	CTGCTTGC GGCCCGCTT	67	313
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	61	18
699644	1612	1629	N/A	N/A	GTCATAACCTGGGACCGG	77	314
828405	42	59	3388	3405	GGAGCAGTGCCAAACCGG	44	315
828411	68	85	3414	3431	CGCCCCGAGCCGTCAGGC	81	316
828417	94	111	61857	61874	GCATTACCATCAGTGGGT	39	317
828423	194	211	61957	61974	GGTCCCTGATGGATCTGA	50	318
828428	219	236	61982	61999	CTTCCTTGGTATCAATGC	29	319
828434	236	253	61999	62016	GCAATACTGCAGGATGCC	48	320
828440	258	275	N/A	N/A	GCAGTTCAGGGTAGACTT	51	321
828446	279	296	83948	83965	CTTCTACCACATTGGTGA	88	322
828452	294	311	83963	83980	TCACTGGTTGGTTGGCTT	41	323
828462	337	354	84006	84023	GTCTTGCACTGCTTGC GG	84	324
828468	367	384	84036	84053	CAGCGGTAGGGAATCACA	71	325
828474	376	393	N/A	N/A	CCAACTAAGCAGCGGTAG	76	326
828480	415	432	120678	120695	CACTTGTCAGGAACGAGA	35	327
828486	439	456	120702	120719	ATCCTCTCCTGGTGTAAAG	77	328
828492	462	479	120725	120742	GAAGATGAGTTTCGCAAA	80	329
828498	478	495	120741	120758	GCGACGGTGTGCCAGTGA	64	330
828500	509	526	122814	122831	GTTGGTACTCTTCTCACT	64	331
828506	528	545	122833	122850	ACATGCCGTAGTCATGCA	114	332
828512	545	562	122850	122867	AATTCGCAGGGCAGCAA	63	333
828518	561	578	122866	122883	CCCCTCGGAACCTGTCAA	96	334
828524	570	587	122875	122892	CAAACCTACCCCTCGGA	75	335
828530	634	651	122939	122956	GAGTCATCCTCCTCCGCA	70	336
828536	646	663	122951	122968	CACCAGACATCCGAGTCA	96	337
828542	666	683	122971	122988	AGTCTGTGTCTGCTCCGC	26	338
828548	681	698	N/A	N/A	CACTCCCATCTGCATAGT	71	339
828560	N/A	N/A	191523	191540	GGCTGCTGTTGTAGGAAC	45	340
828566	1154	1171	191553	191570	GAGATACTTGTCAACGGC	41	341
828572	1168	1185	191567	191584	TCCCCAGGTGTCTCGAGA	63	342
828578	1229	1246	191628	191645	CTCTCGGTGCTTGGCCTC	63	343

【 0 5 7 6 】

10

20

30

40

【表 6 - 2】

828583	1239	1256	191638	191655	GGGACATTCTCTCTCGGT	65	344
828585	1451	1468	198890	198907	GGTGATGTAGTTCTCCAG	58	345
828591	1462	1479	198901	198918	GCCTGCAGAGCGGTGATG	100	346
828597	1517	1534	218270	218287	TGCGCGGACATACTTCTT	67	347
828603	1529	1546	218282	218299	GTCTTCTGTTCTGCGCG	128	348
828608	1557	1574	218310	218327	GCTCGAAATGCTTTAGGG	39	349
828614	1572	1589	218325	218342	CCACCATGCGCACATGCT	28	350
828620	1580	1597	218333	218350	CTTGGGATCCACCATGCG	69	351
828626	1594	1611	218347	218364	ATCTGAGCGGCTTTCTTG	74	352
828632	1603	1620	218356	218373	TGGGACCGGATCTGAGCG	77	353
828643	1640	1657	219330	219347	CATGCGCTCATAAATCAC	52	354
828649	1694	1711	219384	219401	CTGAATCTCCTCGGCCAC	90	355
828655	1775	1792	262092	262109	GATCCTTGTTTACTAAT	85	356
828661	1804	1821	262121	262138	GATGGCATGAGAGCATCG	88	357
828667	1841	1858	262158	262175	GGGAAGGAGCTCCACGGT	91	358
828672	1853	1870	262170	262187	CTCTCCATTACGCGGAAG	73	359
828678	1891	1908	262208	262225	CCAAAAGAATGCCACGGC	10	360
828684	1967	1984	268947	268964	CAGTCCTCGGTCGGCAGC	233	361
828690	1977	1994	268957	268974	GTCGAGTGGTCAGTCCTC	74	362
828695	1986	2003	N/A	N/A	CAGAACCTGGTCGAGTGG	90	363
828701	2013	2030	276343	276360	TCTCCTCCGTCTTGATAT	242	364
828707	2047	2064	276377	276394	TGTCGGAATTCTGCATCC	84	365
828713	2061	2078	276391	276408	CATATCCTGAGTCATGTC	67	366
828719	2121	2138	282155	282172	TTGCACCTTTGTTGAAC	76	367
828725	2136	2153	282170	282187	CCATGAGTCCAATGATTG	85	368
828731	2148	2165	282182	282199	CAACACGCCCACCATGA	257	369
828737	2166	2183	282200	282217	CGATCACTGTCGCTATGA	86	370
828743	2283	2300	292267	292284	CGTTCTGCTGCATCTTGG	90	371
828749	2310	2327	292294	292311	AGAACTTGAGGTTGGAT	50	372
828755	892	909	N/A	N/A	GAGCACACCTCTCGAACC	85	373
828761	906	923	173825	173842	TCTCGGCTTGTTTCAAGC	62	374
828767	917	934	173836	173853	GCACGGCCCCGTCTCGGC	75	375
828773	932	949	173851	173868	GGAGATCATGCTCGGCA	35	376
828779	942	959	173861	173878	AGTACCAGCGGGAGATCA	84	377
828784	969	986	173888	173905	GGGCACACTTCCCTTCAG	84	378
828788	996	1013	173915	173932	TGCCGCCACATCCGCCGT	64	379
828794	1036	1053	173955	173972	ACGGCCATGCAGTACTCT	53	380
828800	1048	1065	173967	173984	GCGCTGCCACACACGGCC	67	381
828806	1084	1101	176601	176618	GGTTCCTGGGTAGTCTTG	73	382
828812	1099	1116	176616	176633	GGATCTCGGGCAAGAGGT	80	383
828818	1124	1141	N/A	N/A	GGCTGCTGTTGTAGGAAG	73	384

【 0 5 7 7 】

【表 6 - 3】

828830	N/A	N/A	83927	83944	GCAGTTCAGGGTAGACCT	74	385
--------	-----	-----	-------	-------	--------------------	----	-----

【 0 5 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 7

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5-8-5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
699500	307	324	83976	83993	CAGTTCTGG ATGGTCACT	59	386
699509	317	334	83986	84003	CCGCTTGCA CCAGTTCTG	43	387
699533	487	504	N/A	N/A	GTCTCTTTG GCGACGGTG	32	388
699572	985	1002	173904	173921	CCGCCGTAA AAGAATGGG	85	389
699592	1244	1261	N/A	N/A	GACCTGGGA CATTCTCTC	58	390
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTC TCATGACCT	47	18
828406	44	61	3390	3407	CAGGAGCAG TGCCAAACC	45	391
828412	69	86	3415	3432	GCGCCCGAG CCGTCCAGG	51	392
828418	97	114	61860	61877	CCAGCATTA CCATCAGTG	31	393
828424	200	217	61963	61980	GGTTTTGGT CCCTGATGG	55	394
828429	221	238	61984	62001	GCCTTCCTT GGTATCAAT	60	395
828435	238	255	62001	62018	TGGCAATAC TGCAGGATG	27	396
828441	259	276	N/A	N/A	TGCAGTTCA GGGTAGACT	52	397
828447	285	302	83954	83971	GGTTGGCTT CTACCACAT	51	398
828453	295	312	83964	83981	GTCAGTGGT TGGTTGGCT	78	399
828458	330	347	83999	84016	ACTGCTTGC GGCCCCGCT	66	400

【 0 5 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

8284 63	339	356	84008	84025	GGGTCTTGC ACTGCTTGC	41	401
8284 69	368	385	84037	84054	GCAGCGGTA GGGAATCAC	85	402
8284 75	378	395	N/A	N/A	CACCAACTA AGCAGCGGT	102	403
8284 81	417	434	120680	120697	TGCACTTGT CAGGAACGA	43	404
8284 87	441	458	120704	120721	CCATCCTCT CCTGGTGTA	54	405
8284 93	464	481	120727	120744	GTGAAGATG AGTTTCGCA	88	406
8285 01	513	530	122818	122835	GCAAGTTGG TACTCTTCT	40	407
8285 07	530	547	122835	122852	CAACATGCC GTAGTCATG	44	408
8285 13	547	564	122852	122869	TCAATTCGG CAGGGCAGC	72	409
8285 19	562	579	122867	122884	ACCCCTCGG AACTTGTC	66	410
8285 25	571	588	122876	122893	ACAAACTCT ACCCCTCGG	90	411
8285 31	636	653	122941	122958	CCGAGTCAT CCTCCTCCG	42	412
8285 37	652	669	122957	122974	CCGCCCCAC CAGACATCC	44	413
8285 43	671	688	122976	122993	TGCATAGTC TGTGTCTGC	45	414
8285 49	682	699	N/A	N/A	TCACTCCCA TCTGCATAG	94	415
8285 61	1128	1145	191527	191544	TACTGGCTG CTGTTGTAG	116	416
8285 67	1157	1174	191556	191573	CTCGAGATA CTTGTC AAC	60	417
8285 73	1169	1186	191568	191585	ATCCCCAGG TGTCTCGAG	78	418
8285 79	1231	1248	191630	191647	CTCTCTCGG TGCTTGCC	58	419
8285 86	1452	1469	198891	198908	CGGTGATGT AGTTCTCCA	71	420
8285 92	1474	1491	198913	198930	CGAGGAGGA ACAGCCTGC	69	421

【 0 5 8 0 】

10

20

30

40

【表 7 - 3】

8285 98	1518	1535	218271	218288	CTGCGCGGA CATACTTCT	61	422
8286 04	1531	1548	218284	218301	CTGTCCTTC TGTTCGCG	57	423
8286 09	1559	1576	218312	218329	ATGCTCGAA ATGCTTTAG	59	424
8286 15	1574	1591	218327	218344	ATCCACCAT GCGCACATG	53	425
8286 21	1582	1599	218335	218352	TTCTTGCGA TCCACCATG	112	426
8286 27	1595	1612	218348	218365	GATCTGAGC GGCTTTCTT	127	427
8286 33	1604	1621	218357	218374	CTGGGACCG GATCTGAGC	68	428
8286 38	1624	1641	219314	219331	ACACGGAGG TGTGTCATA	54	429
8286 44	1642	1659	219332	219349	TTCATGCGC TCATAAATC	100	430
8286 50	1696	1713	219386	219403	TCCTGAATC TCCTCGGCC	59	431
8286 56	1778	1795	262095	262112	ACTGATCCT TGGTTCACT	61	432
8286 62	1812	1829	262129	262146	CGGTCAAAG ATGGCATGA	79	433
8286 68	1842	1859	262159	262176	CGGGAAGGA GCTCCACGG	100	434
8286 73	1856	1873	262173	262190	GAACTCTCC ATTCACGGG	113	435
8286 79	1939	1956	N/A	N/A	TCAACAGGC TCAACTTCG	178	436
8286 85	1969	1986	268949	268966	GTCAGTCCT CGGTCGGCA	138	437
8286 91	1978	1995	268958	268975	GGTCGAGTG GTCAGTCCT	158	438
8286 96	1987	2004	N/A	N/A	CCAGAACCT GGTCGAGTG	124	439
8287 02	2014	2031	276344	276361	ATCTCCTCC GTCTTGATA	322	440
8287 08	2051	2068	276381	276398	GTCATGTCG GAATTCTGC	49	441
8287 14	2067	2084	276397	276414	GAACTTCAT ATCCTGAGT	99	442

【 0 5 8 1 】

10

20

30

40

【表 7 - 4】

8287 20	2123	2140	282157	282174	GATTGCACC TTTGTGTTGA	306	443
8287 26	2138	2155	282172	282189	CACCATGAG TCCAATGAT	114	444
8287 32	2151	2168	282185	282202	TGACAACAC CGCCACCA	102	445
8287 38	2170	2187	282204	282221	ATGACGATC ACTGTGCT	96	446
8287 44	2285	2302	292269	292286	GCCGTTCTG CTGCATCTT	152	447
8287 50	883	900	N/A	N/A	TCTCGAACC ACCTCTTCC	100	448
8287 56	895	912	N/A	N/A	TCAGAGCAC ACCTCTCGA	109	449
8287 62	909	926	173828	173845	CCGTCTCGG CTTGTTTCAG	64	450
8287 68	918	935	173837	173854	GGCACGGCC CCGTCTCGG	70	451
8287 74	933	950	173852	173869	GGGAGATCA TTGCTCGGC	56	452
8287 80	945	962	173864	173881	CAAAGTACC AGCGGGAGA	79	453
8287 89	999	1016	173918	173935	GGTTGCCGC CACATCCGC	98	454
8287 95	1037	1054	173956	173973	CACGGCCAT GCAGTACTC	58	455
8288 01	1062	1079	N/A	N/A	AACTTTGGG ACATGGCGC	89	456
8288 07	1086	1103	176603	176620	GAGGTTCCCT GGGTAGTCT	86	457
8288 13	1101	1118	176618	176635	CAGGATCTC GGGCAAGAG	68	458
8288 19	N/A	N/A	33809	33826	AAGTCCTCT AATTGGTCC	82	459

【 0 5 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5－8－5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 3 開始部位	配列番号 3 停止部位	配列番号 4 開始部位	配列番号 4 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
828554	N/A	N/A	999	1016	GGAACCTCGAACCACCTCT	121	460
828555	N/A	N/A	1001	1018	TAGGAACCTCGAACCACCT	87	461
828556	N/A	N/A	1002	1019	GTAGGAACCTCGAACCACC	56	462
828557	N/A	N/A	1005	1022	GTTGTAGGAACCTCGAACC	88	463
828558	N/A	N/A	1008	1025	GCTGTTGTAGGAACCTCGA	79	464
828559	N/A	N/A	1010	1027	CTGCTGTTGTAGGAACCTC	43	465
828824	1195	1212	N/A	N/A	CTGTTGTAGGAATGGCGC	145	468
828825	1200	1217	N/A	N/A	GGCTGCTGTTGTAGGAAT	57	469

【 0 5 8 3 】

【表 9】

表 9

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5-8-5 ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 5 開始部位	配列番号 5 停止部位	配列番号 6 開始部位	配列番号 6 停止部位	配列番号 7 開始部位	配列番号 7 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
828 822	241	258	N/A	N/A	N/A	N/A	CAGTGGG TACATAG TTGA	122	466
828 823	243	260	N/A	N/A	N/A	N/A	CCATCAG TGGGTAC ATAG	57	467
828 826	N/A	N/A	176	193	N/A	N/A	AGGGTAG ACCTCCA GCGC	57	470
828 827	N/A	N/A	178	195	N/A	N/A	TCAGGGT AGACCTC CAGC	80	471
828 828	N/A	N/A	180	197	N/A	N/A	GTTCAGG GTAGACC TCCA	84	472
828 829	N/A	N/A	182	199	N/A	N/A	CAGTTCA GGGTAGA CCTC	67	473
828 831	N/A	N/A	N/A	N/A	1952	1969	GTCAACC CAGAACC TTCG	121	474

【0584】

実施例 2: *in vitro*でのヒト APP の複数回投与に対する修飾オリゴヌクレオチドの効果

上記の例から選択された修飾オリゴヌクレオチドは、SH-S5Y 細胞において様々な用量で試験した。ウェルあたり 20,000 細胞の密度でプレーティングされた細胞を、以下の表に示されるように、エレクトロポレーションによって様々な修飾オリゴヌクレオチドで処理した。約 24 時間の処理期間の後、全 RNA が細胞から分離され、APP RNA レベルを定量的リアルタイム PCR によって測定した。本明細書で上記に記載されたヒト APP プライマープロブセット HTS96 を使用して、RNA レベルを測定した。APP RNA レベルは GAPDH に対して正規化した。結果は、未処理の対照細胞と比較した APP RNA レベル (%) として以下の表に示されている。各修飾オリゴヌクレオチドの最大阻害濃度の半分 (IC₅₀) も示されている。IC₅₀ は、excel のデータの対数 / 線形プロットで線形回帰を使用して計算した。「N.D.」(「データなし」) は、その特定の試験において、その特定の修飾オリゴヌクレオチドについて阻害率 (%) が決定されなかったことを示す。「N.C.」(「計算なし」) は、試験された濃度の範囲が IC₅₀ の正確な計算に十分ではなかったことを示す。

【0585】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10

SH-S5Y細胞におけるヒトAPP RNA発現の用量依存的減少

化合物 ID	APP RNA 発現 (対照%)				IC50 (μM)
	0.31 nM	1.25 nM	5.0 nM	20.0 nM	
828425	87	55	36	18	2.3
828426	84	87	54	27	6.6
828443	126	107	144	62	N.C.
828444	108	83	51	26	5.8
828455	83	96	58	25	7.3
828464	71	43	18	7	0.9
828490	61	38	34	19	0.7
828527	85	52	21	30	1.4
828528	97	63	37	20	3.2
828532	74	49	44	11	1.4
828533	64	49	40	10	1.2
828545	78	52	27	14	1.5
828546	110	62	72	52	N.C.
828550	103	75	82	59	N.C.
828574	59	38	22	21	0.6
828606	151	107	76	63	N.C.
828610	129	81	58	34	7.8
828645	69	58	25	20	1.5

【0586】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1

SH-SY5Y細胞におけるヒトAPP RNA発現の用量依存的減少

	APP RNA 発現(対照%)				IC50(μM)
	0.31 nM	1.25 nM	5.0 nM	20.0 nM	
699533	63	33	25	13	0.6
828404	78	56	30	N. D.	1.7
828417	92	57	48	19	3.2
828418	63	40	27	10	0.7
828422	68	36	23	8	0.8
828428	44	29	40	13	0.1
828435	83	55	34	34	1.9
828445	113	52	37	6	2.7
828463	103	103	13	N. D.	2.6
828480	83	56	30	11	1.9
828499	86	66	32	11	2.3
828501	134	47	38	9	3.2
828531	77	76	39	54	3.6
828541	70	69	40	31	3.1
828542	60	51	31	7	0.9
828565	46	27	14	5	0.2
828614	63	40	26	9	0.7
828645	94	73	35	27	3.8
828773	61	39	43	17	0.8

10

20

【0587】

実施例3：in vitroでのヒトAPP RNAの単回投与に対する混合ウィング及び混合バックボーンまたはMOE及び混合バックボーン修飾オリゴヌクレオチドの効果
ヒトAPPに相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表に示す化学修飾パターンで合成した。以下の表の修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーである。ギャップマーは、2'-デオキシヌクレオシドを含む中央ギャップセグメントを有し、cEtヌクレオシド及び/または2'-MOEヌクレオシドを含む5'末端及び3'末端の両方にウィングセグメントが隣接している。各ギャップマー全体の全てのシトシン残基は5-メチルシトシンである。ヌクレオシド間結合は、混合ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

30

【0588】

ウェルあたり20,000細胞の密度で培養されたSH-SY5Y細胞を、エレクトロポレーションによって4,000nMの修飾オリゴヌクレオチドで処理した。約24時間の処理期間の後、全RNAが細胞から分離され、APP RNAレベルを定量的リアルタイムRT-PCRによって測定した。ヒトAPPプライマープロベセットRTS35571(順方向配列CCCACCTTTGTGATTCCTACC、本明細書で配列番号913と指定；逆配列ATCCATCCTCTCCTGGTGTA、本明細書で配列番号914と指定；プローブ配列TGATGCCCTTCTCGTTCTGACAA、本明細書で配列番号915と指定)を使用してRNAレベルを測定した。APP RNAレベルは、RIBOGREEN(登録商標)で測定された全RNA含有量に応じて調節した。結果は、未処理の対照細胞と比較したAPP RNAレベル(%)として以下の表に示される。

40

50

【 0 5 8 9 】

以下の表 1 2 の修飾オリゴヌクレオチドは 1 8 ヌクレオシド長であり、糖モチーフ e e e e d d d d d d d d k e e e e を有し、各「e」は、2' - MOE 糖部分を含むヌクレオシドであり、各「k」は、c E t 糖部分を含むヌクレオシドであり、各「d」は、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドである。ヌクレオシド間結合モチーフは、s o s o s s s s s s s s s s s s o s s s s であり、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は 5 - メチルシトシンである。「開始部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列において相補的である最も 5' 側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列において相補的である最も 3' 側のヌクレオシドを示す。

10

【 0 5 9 0 】

【表 1 2 - 1】

表 1 2

混合ウィング及び混合バックボーンを有する 5 - 8 - 5 ギャップマーによる A P P の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
912249	487	504	N/A	N/A	GTCTCTTTGGCGACGGTG	99	388
912250	488	505	N/A	N/A	TGTCTCTTTGGCGACGGT	36	475
912251	489	506	N/A	N/A	ATGTCTCTTTGGCGACGG	29	16
912252	490	507	N/A	N/A	CATGTCTCTTTGGCGACG	36	476
912253	491	508	N/A	N/A	GCATGTCTCTTTGGCGAC	33	90
912254	492	509	N/A	N/A	TGCATGTCTCTTTGGCGA	27	477
912255	493	510	N/A	N/A	CTGCATGTCTCTTTGGCG	19	165
912256	657	674	122962	122979	CTGCTCCGCCCCACCAGA	52	116

20

30

【 0 5 9 1 】

40

50

【表 1 2 - 2】

912257	659	676	122964	122981	GTCTGCTCCGCCCCACCA	64	478
912258	661	678	122966	122983	GTGTCTGCTCCGCCCCAC	32	479
912259	662	679	122967	122984	TGTGTCTGCTCCGCCCCA	30	191
912260	663	680	122968	122985	CTGTGTCTGCTCCGCCCC	46	480
912261	664	681	122969	122986	TCTGTGTCTGCTCCGCCC	99	265
912262	665	682	122970	122987	GTCTGTGTCTGCTCCGCC	17	481
912263	666	683	122971	122988	AGTCTGTGTCTGCTCCGC	15	338
912264	667	684	122972	122989	TAGTCTGTGTCTGCTCCG	43	482
912265	668	685	122973	122990	ATAGTCTGTGTCTGCTCC	43	483
912266	669	686	122974	122991	CATAGTCTGTGTCTGCTC	28	484
912267	670	687	122975	122992	GCATAGTCTGTGTCTGCT	24	485
912268	671	688	122976	122993	TGCATAGTCTGTGTCTGC	33	414
912269	672	689	122977	122994	CTGCATAGTCTGTGTCTG	41	486
912270	674	691	122979	122996	ATCTGCATAGTCTGTGTC	60	43
912271	676	693	122981	122998	CCATCTGCATAGTCTGTG	24	117
912272	678	695	122983	123000	TCCCATCTGCATAGTCTG	17	487
912273	1614	1631	N/A	N/A	GTGTCATAACCTGGGACC	36	488
912274	1616	1633	N/A	N/A	GTGTGTCATAACCTGGGA	41	489
912275	1618	1635	N/A	N/A	AGGTGTGTCATAACCTGG	61	490
912276	1620	1637	219310	219327	GGAGGTGTGTCATAACCT	52	491
912277	1622	1639	219312	219329	ACGGAGGTGTGTCATAAC	56	492
912278	1624	1641	219314	219331	ACACGGAGGTGTGTCATA	52	429
912279	1626	1643	219316	219333	TCACACGGAGGTGTGTCA	69	493
912280	1628	1645	219318	219335	AATCACACGGAGGTGTGT	51	494
912281	1630	1647	219320	219337	TAAATCACACGGAGGTGT	45	495
912282	1631	1648	219321	219338	ATAAATCACACGGAGGTG	68	496
912283	1632	1649	219322	219339	CATAAATCACACGGAGGT	352	132
912284	1633	1650	219323	219340	TCATAAATCACACGGAGG	362	497
912285	1634	1651	219324	219341	CTCATAAATCACACGGAG	32	498
912286	1635	1652	219325	219342	GCTCATAAATCACACGGA	26	207
912287	1636	1653	219326	219343	CGCTCATAAATCACACGG	85	499
912288	1637	1654	219327	219344	GCGCTCATAAATCACACG	150	281
912289	1638	1655	219328	219345	TGCGCTCATAAATCACAC	63	500
912290	1639	1656	219329	219346	ATGCGCTCATAAATCACA	56	501
912291	1640	1657	219330	219347	CATGCGCTCATAAATCAC	61	354

【 0 5 9 2 】

以下の表 1 3 の修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、5 - 10 - 5 MOE ギャップマーである。ヌクレオシド間結合モチーフは、s o s o s s s s s s s s s s s s s s s o s s s s であり、各「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5 - メチルシトシンである。「開始部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列において相補的である最も5'側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列において相補的である最も3'側のヌクレオシドを示す。

【 0 5 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 3

混合バックボーンを有する 5-10-5 MOE ギャップマーによる APP RNA の低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	APP RNA (対照%)	配列番号
912292	486	505	N/A	N/A	TGTCTCTTTGGCGACGGTGT	37	502
912293	490	509	N/A	N/A	TGCATGTCTCTTTGGCGACG	25	503
912294	492	511	N/A	N/A	ACTGCATGTCTCTTTGGCGA	23	504
912295	663	682	122968	122985	GTCTGTGTCTGCTCCGCCCC	15	505
912296	665	684	122970	122987	TAGTCTGTGTCTGCTCCGCC	32	506
912297	670	689	122975	122992	CTGCATAGTCTGTGTCTGCT	40	507
912298	1634	1653	219324	219341	CGCTCATAAATCACACGGAG	18	508
912299	1635	1654	219325	219342	GCGCTCATAAATCACACGGA	30	509
912300	1636	1655	219326	219343	TGCGCTCATAAATCACACGG	67	510
912301	1633	1652	219323	219340	GCTCATAAATCACACGGAGG	23	511
912302	1632	1651	219322	219339	CTCATAAATCACACGGAGGT	72	512
912303	669	688	122974	122991	TGCATAGTCTGTGTCTGCTC	27	513
912304	668	687	122973	122990	GCATAGTCTGTGTCTGCTCC	28	514
912305	671	690	122976	122993	TCTGCATAGTCTGTGTCTGC	42	515
912306	672	691	122977	122994	ATCTGCATAGTCTGTGTCTG	48	516

【0594】

実施例 4：ヒト APP 核酸に相補的なアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドを有する RNA i 化合物の設計

ヒト APP 核酸に相補的なアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド、及びアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドに相補的なセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含む RNA i 化合物を以下のように設計した。

【0595】

以下の表の RNA i 化合物は、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド及びセンス RNA i オリゴヌクレオチドからなり、いずれの場合も該アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドは 23 ヌクレオチド長であり、以下の糖モチーフ (5' から 3') : m f m f m f m f m f m f m f m f m m m を有し、「m」は 2'-Oメチルリボシル糖を表し、「f」は 2'-フルオロリボシル糖を表し、及び s s o o o o o o o o o o o o o o o o o o o s s の連結モチーフ (5' から 3') を有し、「o」はホスホジエステルヌクレオチド間結合を表し、「s」はホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表す。いずれの場合もセンス RNA i オリゴヌクレオチドは 21 ヌクレオチド長であり、以下の糖モチーフ (5' から 3') : f m f m f m f m f m f m f m f m f m f m f m f を有し、「m」は 2'-Oメチルリボシル糖を表し、「f」は 2'-フルオロリボシル糖を表し、及び s s o o o o o o o o o o o o o o o o o o o s s の連結モチーフ (5' から 3') を有し、「o」はホスホジエステルヌクレオチド間結合を表し、「s」はホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表す。各アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドは、標的核酸 (APP) に相補的であり、各センス RNA i オリゴヌクレオチドは、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 21 個のヌクレオチド (5' から 3') の最初のものに相補的であり、アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの最後の 2 つの 3'-ヌクレオチドは、センス RNA i オリゴヌクレオチド

とペアになっていない（オーバーハングヌクレオシドである）。

【 0 5 9 6 】

「開始部位」は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドがヒト遺伝子配列において相補的である最も5'側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドがヒト遺伝子配列において相補的である最も3'側のヌクレオシドを示す。以下の表に記載されている各修飾アンチセンスRNAiオリゴヌクレオチドは、以下の表に示されているように、配列番号1（本明細書に記載）、配列番号2（本明細書に記載）、または配列番号3（本明細書に記載）のいずれかに100%相補的である。

【 0 5 9 7 】

【表14 - 1】

10

表14

ヒトAPP配列番号1を標的とするRNAi化合物

化合物 番号	アンチ センス オリゴ ID	アンチセンス配列 (5' から 3')	配 列 番 号	配 列 番 号 1 ア ン チ セ ン ス 開 始 部 位	配 列 番 号 1 ア ン チ セ ン ス 停 止 部 位	セ ン ス オリ ゴ ID	セ ン ス 配 列 (5' から 3')	配 列 番 号
13817 09	13817 14	AGCAGUGCCAAACCGGGC AGCAU	517	35	57	13817 15	GCUGCCCGUUUGGCAC UGCU	66 6
13817 10	13817 13	AUCGCGACCCUGCGCGGG GCACC	518	14	36	13817 11	UGCCCCGCGCAGGGUCG CGAU	66 7
13817 12	13817 17	GCCGUCCAGGCGGCCAGC AGGAG	519	56	78	13817 16	CCUGCUGGCCGCCUGGA CGGC	66 8
13817 18	13817 20	UUGUCAACGGCAUCAGGG GUACU	520	114 2	116 4	13817 19	UACCCUGAUGCCGUUG ACAA	66 9
13817 21	13817 22	AAAUGGGCAUGUUCAUUC UCAUC	521	118 4	120 6	13817 24	UGAGAAUGAACAUGCC AUUU	67 0
13817 23	13817 26	UCCCCAGGUGUCUCGAGA UACUU	522	116 3	118 5	13817 28	GUAUCUCGAGACACCUG GGGA	67 1
13817 25	13817 30	AGCCUCUCUUUGGCUUUC UGGAA	523	120 5	122 7	13817 29	CCAGAAAGCCAAAGAGA GGCU	67 2
13817 27	13817 32	CUCUCUCGGUGCUUGGCC UCAAG	524	122 6	124 8	13817 31	UGAGGCCAAGCACCAG AGAG	67 3
13817 33	13817 42	AGCAGGCCAGCAUACCA UCAGU	525	98	120	13817 39	UGAUGGUAUUGCUGGCC UGCU	67 4
13817 34	13817 37	GUGGGUACCUCAGCGCC CGAGC	526	77	99	13817 38	UCGGGCGCUGGAGGUAC CCAC	67 5
13817 35	13817 43	CCAUUCUGGACAUUCAUG UGCAU	527	161	183	13817 41	GCACAUGAAUGUCCAGA AUGG	67 6
13817 36	13817 45	AUGUUCAGUCUGCCACAG AACAU	528	140	162	13817 44	GUUCUGUGGCAGACUGA ACAU	67 7

20

30

40

50

【 0 5 9 8 】

【表 1 4 - 2 】

13817 40	13817 48	AUGGCAAUCUGGGGUUCA GCCAG	529 %	119	141	13817 50	GGCUGAACCCAGAUUG CCAU	67 8
13817 46	13817 49	UCUCUCAUGACCUGGGAC AUUCU	530	124 7	126 9	13817 47	AAUGUCCCAGGUCAUGA GAGA	67 9
13817 51	13817 54	UGACGUUCUGCCUCUUC CAUUC	531	126 8	129 0	13817 53	AUGGGAAGAGGCAGAAC GUCA	68 0
13817 52	13817 62	GCUUUAGGCAAGUUCUUU GCUUG	532	128 9	131 1	13817 64	AGCAAAGAACUUGCCUA AAGC	68 1
13817 55	13817 58	GAUGGAUCUGAAUCCAC UUCCC	533	182	204	13817 57	GAAGUGGGAUUCAGAU CAUC	68 2
13817 56	13817 60	UGGAUAACUGCCUUCUUA UCAGC	534	131 0	133 2	13817 63	UGAUAAGAAGGCAGUUA UCCA	68 3
13817 59	13817 67	UCCACUUUCUCCUGGAAA UGCUG	535	133 1	135 3	13817 68	GCAUUUCCAGGAGAAAAG UGGA	68 4
13817 61	13817 65	GCUGCUUCCUGUCCAAA GAUUC	536	135 2	137 4	13817 66	AUCUUUGGAACAGGAAG CAGC	68 5
13817 71	13817 69	UCAAUGCAGGUUUUGGUC CCUGA	537	203	225	13817 70	AGGGACCAAAACCUGCA UUGA	68 6
13817 72	13817 77	GGGUAGACUUCUUGGCAA UACUG	538	245	267	13817 75	GUUUGCCAAGAAGUCU ACCC	68 7
13817 73	13817 80	UGCAGGAUGCCUCCUUG GUAUC	539	224	246	13817 74	UACCAAGGAAGGCAUCC UGCA	68 8
13817 76	13817 85	ACAUUGGUGAUCUGCAGU UCAGG	540	266	288	13817 83	UGAACUGCAGAUACCA AUGU	68 9
13817 78	13817 79	ACUGGUUGGUUGGCUUCU ACCAC	541	287	309	13817 81	GGUAGAAGCCAACCAAC CAGU	69 0
13817 82	13817 86	ACCAGCUGCUGUCUCUG UUGGC	542	137 3	139 5	13817 84	CAACGAGAGACAGCAGC UGGU	69 1
13817 89	13817 87	UUGCACCAGUUCUGGAUG GUCAC	543	308	330	13817 88	GACCAUCCAGAACUGGU GCAA	69 2
13817 90	13817 99	UUGCACUGCUUGCGGCC CGCUU	544	329	351	13818 00	GCGGGGCCGCAAGCAGU GCAA	69 3
13817 91	13817 93	CGGUCAUUGAGCAUGGCU UCCAC	545	141 5	143 7	13817 94	GGAAGCCAUGCUCUAAUG ACCG	69 4
13817 92	13817 97	ACUCUGGCCAUGUGUGUC UCCAC	546	139 4	141 6	13817 96	GGAGACACAUUGGCCA GAGU	69 5
13817 95	13818 04	UUCUCCAGGGCCAGGCGG CGGCG	547	143 6	145 8	13818 03	CCGCCGCCUGGCCUGG AGAA	69 6
13817 98	13818 01	AUCACAAAGUGGGGAUGG GUCUU	548	350	372	13818 06	GACCCAUCCCCACUUUG UGAU	69 7
13818 02	13818 07	GCCUGCAGAGCGGUGAUG UAGUU	549	145 7	147 9	13818 05	CUACAUCACCGCUCUGC AGGC	69 8

【 0 5 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

13818 08	13818 15	UGACGAGGCCGAGGAGGA ACAGC	550	147 8	150 0	13818 19	UGUUCCUCCUGGCCUC GUCA	69 9
13818 09	13818 12	AGGGCAUCACUUACAAAC UCACC	551	392	414	13818 11	UGAGUUUGUAAGUGAUG CCCU	70 0
13818 10	13818 16	CCAACUAAGCAGCGGUAG GGAAU	552	371	393	13818 13	UCCCUACCGCUGCUUAG UUGG	70 1
13818 17	13818 20	AUCCUCUCCUGGUGUAAG AAUUU	553	434	456	13818 14	AUUCUUACACCAGGAGA GGAU	70 2
13818 18	13818 23	UUGCACUUGUCAGGAACG AGAAG	554	413	435	13818 21	UCUCGUUCCUGACAAGU GCAA	70 3
13818 25	13818 24	AGAUGAGUUUCGCAAACA UCCAU	555	455	477	13818 22	GGAUGUUUGCGAAACUC AUCU	70 4
13818 26	13818 29	UUCUUUAGCAUAUUGAAC ACGUG	556	149 9	152 1	13818 27	CGUGUCAAUAUGCUAA AGAA	70 5
13818 28	13818 33	UUCUGUUCUGCGCGGACA UACUU	557	152 0	154 2	13818 34	GUAUGUCCGCGCAGAAC AGAA	70 6
13818 30	13818 36	UUGGCGACGGUGGCCAG UGAAG	558	476	498	13818 31	UCACUGGCACACCGUCG CCAA	70 7
13818 32	13818 37	CUCUUCUCACUGCAUGUC UCUUU	559	497	519	13818 38	AGAGACAUGCAGUGAGA AGAG	70 8
13818 35	13818 43	UUUAGGGUGUGCUGUCUG UCCUU	560	154 1	156 3	13818 39	GGACAGACAGCACACCC UAAA	70 9
13818 40	13818 41	AUGCGCACAUGCUCGAAA UGCUU	561	156 2	158 4	13818 45	GCAUUUCGAGCAUGUGC GCAU	71 0
13818 42	13818 46	GCGGCUUUCUUGGGAUCC ACCAU	562	158 3	160 5	13818 47	GGUGGAUCCCAAGAAAG CCGC	71 1
13818 44	13818 49	AUAACCUUGGGACCGGAUC UGAGC	563	160 4	162 6	13818 48	UCAGAUCGGUCCAGG UUAU	71 2
13818 50	13818 52	UAAAUACACGGAGGUGU GUCAU	564	162 5	164 7	13818 51	GACACACCUCCGUGUGA UUUA	71 3
13818 53	13818 56	AGAGACUGAUUCAUGCGC UCAUA	565	164 6	166 8	13818 57	UGAGCGCAUGAAUCAGU CUCU	71 4
13818 54	13818 59	GGCAGUUGUAGAGCAGG GAGAG	566	166 7	168 9	13818 60	CUCCUUGCUCUACAACG UGCC	71 5
13818 55	13818 66	UGAAUCUCCUGGCCACU GCAGG	567	168 8	171 0	13818 67	UGCAGUGGCCGAGGAGA UUCA	71 6
13818 58	13818 65	AGCAGCUCAUCAACUUCA UCCUG	568	170 9	173 1	13818 62	GGAUGAAGUUGAUGAGC UGCU	71 7
13818 61	13818 69	GAAUAGUUUUGCUCUUUC UGAAG	569	173 0	175 2	13818 63	UCAGAAAGAGCAAAACU AUUC	71 8
13818 64	13818 70	AUGUUGGCCAAGACGUCA UCUGA	570	175 1	177 3	13818 68	AGAUGACGUCUUGGCCA ACAU	71 9

10

20

30

40

【 0 6 0 0 】

【表 1 4 - 4】

13818 72	13818 71	CUGAUCCUUGGUUCACUA AUCAU	571	177 2	179 4	13818 73	GAUUAGUGAACCAAGGA UCAG	72 0
13818 74	13818 78	AUGAGAGCAUCGUUCCG UAACU	572	179 3	181 5	13818 77	UUACGGAACGAUGCUC UCAU	72 1
13818 75	13818 81	GGAAGGAGCUCCACGGUG GUUUU	573	183 5	185 7	13818 80	AACCACCGUGGAGCUCC UUCC	72 2
13818 76	13818 83	UUCGUUUCGGUCAAGAU GGCAU	574	181 4	183 6	13818 85	GCCAUCUUUGACCGAAA CGAA	72 3
13818 79	13818 84	UGCCACGGCUGGAGAUCG UCCAG	575	187 7	189 9	13818 86	GGACGAUCCAGCCGU GGCA	72 4
13818 82	13818 90	AGGCUGAACUCUCCAUUC ACGGG	576	185 6	187 8	13818 91	CGUGAAUGGAGAGUUA GCCU	72 5
13818 87	13818 88	ACAGAGUCAGCCCCAAA GAAUG	577	189 8	192 0	13818 89	UUCUUUUGGGGUGACU CUGU	72 6
13818 92	13818 95	UCGUUUUCUGUGUUGGCU GGCAC	578	191 9	194 1	13818 94	GCCAGCCAACACAGAAA ACGA	72 7
13818 93	13819 02	CGGGCAUACAGGCUCA ACUUC	579	194 0	196 2	13819 03	AGUUGAGCCUGUUGAUG CCCG	72 8
13818 96	13818 98	CCAGAACCUGGUCGAGUG GUCAG	580	198 2	200 4	13818 99	GACCACUCGACCAGGU CUGG	72 9
13818 97	13819 00	AGUCCUCGGUCGGCAGCA GGGCG	581	196 1	198 3	13819 01	CCCUGCUGCCGACCGAG GACU	73 0
13819 04	13819 08	CCGUAGUCAUGCAAGUUG GUACU	582	518	540	13819 07	UACCAACUUGCAUGACU ACGG	73 1
13819 09	13819 06	AUUCGCGAGGGCAGCAAC AUGCC	583	539	561	13819 05	CAUGUUGCUGCCUGCG GAAU	73 2
13819 10	13819 15	UCUACCCUCGGAACUUG UCAAU	584	560	582	13819 16	UGACAAGUCCGAGGGG UAGA	73 3
13819 11	13819 14	UCCGUCUUGAUUUUGUC AACCC	585	200 3	202 5	13819 13	GUUGACAAUAUCAAGA CGGA	73 4
13819 12	13819 19	AUCUUCACUUCAGAGAUC UCCUC	586	202 4	204 6	13819 17	GGAGAUCUCUGAAGUGA AGAU	73 5
13819 18	13819 21	UCCACAUUGUCACUUUCU UCAGC	587	602	624	13819 20	UGAAGAAAGUGACAAUG UGGA	73 6
13819 22	13819 24	UCAUGUCGGAAUUCUGCA UCCAU	588	204 5	206 7	13819 26	GGAUGCAGAAUCCGAC AUGA	73 7
13819 23	13819 25	GCCAGUGGGCAACACACA AACUC	589	581	603	13819 27	GUUUGUGUGUUGCCAC UGGC	73 8
13819 28	13819 32	UGAUGAACUUAUAUCCU GAGUC	590	206 6	208 8	13819 36	CUCAGGAUAUGAAGUUC AUCA	73 9
13819 29	13819 34	GCAAAGAACACCAUUUU UGAUG	591	208 7	210 9	13819 31	UCAAAAAUUGGUGUUCU UUGC	74 0

10

20

30

40

【 0 6 0 1 】

【表 1 4 - 5】

13819 30	13819 37	UCCUCCUCCGCAUCAGCA GAAUC	592	623	645	13819 38	UUCUGCUGAUGCGGAGG AGGA	74 1
13819 33	13819 41	UUGUUUGAACCCACAUCU UCUGC	593	210 8	213 0	13819 42	AGAAGAUGUGGGUUCAA ACAA	74 2
13819 35	13819 40	CCCCACCAGACAUCCGAG UCAUC	594	644	666	13819 43	UGACUCGGGAUGUCUGGU GGGG	74 3
13819 39	13819 45	AUGAGUCCAAUGAUUGCA CCUUU	595	212 9	215 1	13819 44	AGGUGCAAUCAUUGGAC UCAU	74 4
13819 46	13819 55	GCUAUGACAACACCGCCC ACCAU	596	215 0	217 2	13819 51	GGUGGGCGGUGUUGUCA UAGC	74 5
13819 49	13819 54	UGUUUCUUCUUCAGCAUC ACCAA	597	219 2	221 4	13819 47	GGUGAUGCUGAAGAAGA AACA	74 6
13819 50	13819 56	AAGGUGAUGACGAUCACU GUCGC	598	217 1	219 3	13819 57	GACAGUGAUCGUCAUCA CCUU	74 7
13819 53	13819 52	GCAUAGUCUGUGUCUGCU CCGCC	599	665	687	13819 48	CGGAGCAGACACAGACU AUGC	74 8
13819 58	13819 65	CCAUGAUGAAUGGAUGUG UACUG	600	221 3	223 5	13819 66	GUACACAUCCAUAUUAUC AUGG	74 9
13819 59	13819 62	GCGGCGUCAACCUCCACC ACACC	601	223 4	225 6	13819 61	UGUGGUGGAGGUUGACG CCGC	75 0
13819 60	13819 68	UGGCGCUCUCUGGGGUG ACAGC	602	225 5	227 7	13819 64	UGUCACCCAGAGGAGC GCCA	75 1
13819 63	13819 71	UAGGUUGGAUUUUCGUAG CCGUU	603	229 7	231 9	13819 69	CGGCUACGAAAAUCCAA CCUA	75 2
13819 67	13819 73	ACUUUGUCUUCACUCCCA UCUGC	604	686	708	13819 75	AGAUGGGAGUGAAGACA AAGU	75 3
13819 70	13819 74	UUCUGCUGCAUCUUGGAC AGGUG	605	227 6	229 8	13819 72	CCUGUCCAAGAUGCAGC AGAA	75 4
13819 76	13819 78	UCCUCCUCUGCUACUUCU ACUAC	606	707	729	13819 80	AGUAGAAGUAGCAGAGG AGGA	75 5
13819 77	13819 89	UGCAUCUGCUCAAAGAAC UUGUA	607	231 8	234 0	13819 90	CAAGUUCUUUGAGCAGA UGCA	75 6
13819 79	13819 84	GCUGUGCGGGGUCUAG UUCUG	608	233 9	236 1	13819 85	GAACUAGACCCCGCCA CAGC	75 7
13819 81	13819 83	UGCUGUCCAACUUCAGAG GCUGC	609	236 0	238 2	13819 87	AGCCUCUGAAGUUGGAC AGCA	75 8
13819 82	13819 91	UCGUCAUCAUGGCUUCU UCUUC	610	749	771	13819 86	AGAAGAAGCCGAUGAUG ACGA	75 9
13819 88	13819 92	UCUCCACCUCAGCCACU UCUUC	611	728	750	13819 93	AGAAGUGGUGAGGUGG AAGA	76 0
13819 94	13819 97	UGGGUAGUGAAGCAAUGG UUUUG	612	238 1	240 3	13819 96	AAACCAUUGCUUCACUA CCCA	76 1

10

20

30

40

【 0 6 0 2 】

【表 1 4 - 6】

13819 95	13820 03	UAUUCUAUAAAUGGACAC CGAUG	613	240 2	242 4	13820 00	UCGGUGUCCAUUUUAUAG AAUA	76 2
13819 98	13820 02	ACAGCACAGCUGUCAAAA GGCGA	614	246 5	248 7	13820 01	GCCUUUUGACAGCUGUG CUGU	76 3
13819 99	13820 07	GAUAAUGAGUAAAUCAUA AAACG	615	244 4	246 6	13820 05	UUUUAUGAUUUACUCAU UAUC	76 4
13820 04	13820 11	CGGGUUUGUUUCUCCCA CAUUA	616	242 3	244 5	13820 08	AUGUGGGAAGAAACAAA CCCG	76 5
13820 06	13820 10	GUUCAGGCAUCUACUUGU GUUAC	617	248 6	250 8	13820 09	AACACAAGUAGAUGCCU GAAC	76 6
13820 12	13820 13	UCCUCAGCCUCUUCCUCU ACCUC	618	791	813	13820 14	GGUAGAGGAAGAGGCUG AGGA	76 7
13820 15	13820 17	UCUGUGGCUUCUUCGUAG GGUUC	619	812	834	13820 18	ACCCUACGAAGAAGCCA CAGA	76 8
13820 19	13820 21	AAAGAGAGAUAGAAUACA UUACU	620	252 8	255 0	13820 16	UAAUGUAUUCUAUCUCU CUUU	76 9
13820 20	13820 24	CUGAUGUGUGGAUUAUU CAAGU	621	250 7	252 9	13820 22	UUGAAUUAUCCACACA UCAG	77 0
13820 23	13820 29	GUGGCAAUGCUGGUGGUU CUCUC	622	833	855	13820 28	GAGAACCACCAGCAUUG CCAC	77 1
13820 25	13820 27	GUAGUAUAGAGACCAAAA UGUAA	623	254 9	257 1	13820 26	ACAUUUUGGUCUCUAUA CUAC	77 2
13820 30	13820 32	UCAUCACCAUCCUCAUCG UCCUC	624	770	792	13820 31	GGACGAUGAGGAUGGUG AUGA	77 3
13820 33	13820 38	UACACAAAACCAUUAUU AAUGU	625	257 0	259 2	13820 35	AUUUAUUAUGGGUUUUG UGUA	77 4
13820 34	13820 37	AUACAGCUAAAUUCUUUA CAGUA	626	259 1	261 3	13820 42	CUGUAAAGAAUUUAGCU GUAU	77 5
13820 36	13820 41	UCUGUGGUGGUGGUGGUG GUGGU	627	854	876	13820 40	CACCACCACCACCACCA CAGA	77 6
13820 39	13820 46	AUCUAUUC AUGCACUAGU UUGAU	628	261 2	263 4	13820 47	CAAACUAGUGCAUGAAU AGAU	77 7
13820 43	13820 44	CGAACCACCUCUCCACA GACUC	629	875	897	13820 45	GUCUGUGGAAGAGGUGG UUCG	77 8
13820 51	13820 64	GUGAUAAAUAUCAGGAG AGAAU	630	263 3	265 5	13820 60	UCUCUCCUGAUUAUUUA UCAC	77 9
13820 52	13820 58	UCACAAACCACAAGAAUA AUUAU	631	267 5	269 7	13820 55	UAUUAUUCUUGUGGUUU GUGA	78 0
13820 53	13820 57	UACAACUGGCUAAGGGGC UAUGU	632	265 4	267 6	13820 56	AUAGCCCCUAGCCAGU UGUA	78 1
13820 54	13820 61	GUAAAGUAGGACUUAUU GGGUC	633	269 6	271 8	13820 62	CCCAAUUAAGUCCUACU UUAC	78 2

10

20

30

40

【 0 6 0 3 】

50

【表 1 4 - 7】

13820 59	13820 68	CCAUCGAUUCUAAAAGCA UAUGU	634	271 7	273 9	13820 65	AUAUGCUUUAAAGAAUCG AUGG	78 3
13820 63	13820 67	CACGUUCACAUGAAGCAU CCCCC	635	273 8	276 0	13820 66	GGGAUGCUUCAUGUGAA CGUG	78 4
13820 69	13820 76	CAAGAGAAGCAGCUGAAC UCCCA	636	275 9	278 1	13820 72	GGAGUUCAGCUGCUUCU CUUG	78 5
13820 70	13820 74	AUCAGGAAAGGAAUACUU AGGCA	637	278 0	280 2	13820 73	CCUAAGUAUCCUUUCC UGAU	78 6
13820 71	13820 77	AUCUGAAAUAUUAAAAA UGUUU	638	282 2	284 4	13820 79	ACAUUUUUAAAGUAUUUC AGAU	78 7
13820 75	13820 81	UUAACUUUAAAAUGCAUA GUGAU	639	280 1	282 3	13820 82	CACUAUGCAUUUAAAAG UUAU	78 8
13820 78	13820 85	GAUAAAAAUCUCUCUAA AGCAU	640	284 3	286 5	13820 83	GCUUUAGAGAGAUUUUU UUUC	78 9
13820 80	13820 86	GUACAGUAAAAUGCAGUC AUGGA	641	286 4	288 6	13820 84	CAUGACUGCAUUUUACU GUAC	79 0
13820 87	13820 95	AUAUAGCAGAAGCAGCAA UCUGU	642	288 5	290 7	13820 98	AGAUUGCUGCUUCUGCU AUAU	79 1
13820 88	13820 92	CUCUUAAUCCUAUAUCA CAAAU	643	290 6	292 8	13820 91	UUGUGAUUAAGGAAUUA AGAG	79 2
13820 89	13820 93	GAAGAAACAAACGUGUGU AUCCU	644	292 7	294 9	13820 97	GAUACACACGUUUGUUU CUUC	79 3
13820 90	13820 96	GUGUGCACAUAAAACAGG CACGA	645	294 8	297 0	13821 00	GUGCCUGUUUUAUGUGC ACAC	79 4
13821 03	13821 01	CUUGAAGUCUCAAUGCCU AAUGU	646	296 9	299 1	13821 02	AUUAGGCAUUGAGACUU CAAG	79 5
13821 04	13820 99	ACGUGGACAAAAAAGAA AAGCU	647	299 0	301 2	13820 94	CUUUUCUUUUUUUGUCC ACGU	79 6
13821 05	13821 10	CUUUUAUCAAAGACCCAAA GAUAC	648	301 1	303 3	13821 18	AUCUUUGGGUCUUUGAU AAAG	79 7
13821 06	13821 12	ACCAGCAGAGCACCCUC CCCAC	649	307 4	309 6	13821 08	GGGAGGGGUGCUCUGC UGGU	79 8
13821 07	13821 11	ACCCGCCCGUAAAAGUG CUUAC	650	305 3	307 5	13821 14	AAGCACUUUACGGGGC GGGU	79 9
13821 16	13821 13	ACAAUGAACAGGGAUUCU UUUCU	651	303 2	305 4	13821 09	AAAAGAAUCCCGUUCA UUGU	80 0
13821 19	13821 15	GAGAAUUCUUGGUAUUG AAGAC	652	309 5	311 7	13821 17	CUUCAAUUACCAAGAAU UCUC	80 1
13822 07	13822 16	CCUCUCGAACCACCUCUU CCACA	653	880	902	13822 15	UGGAAGAGGUGGUUCGA GAGG	80 2
13822 08	13822 10	UCUCGGCUUGUUCAGAGC ACACC	654	901	923	13822 11	UGUGCUCUGAACAAGCC GAGA	80 3

10

20

30

40

【 0 6 0 4 】

50

【表 1 4 - 8】

13822 12	13822 17	UCAUUGCUCGGCACGGCC CCGUC	655	922	944	13822 18	CGGGGCCGUGCCGAGCA AUGA	80 4
13822 22	13822 30	CAUCAAAGUACCAGCGGG AGAUC	656	943	965	13822 32	UCUCCCGCUGGUACUUU GAUG	80 5
13822 29	13822 35	GGGCACACUCCCUUCAG UCACA	657	964	986	13822 36	UGACUGAAGGGAAGUGU GCCC	80 6
13822 37	13822 41	CCAUGCAGUACUCUUCUG UGUCA	658	102 7	104 9	13822 42	ACACAGAAGAGUACUGC AUGG	80 7
13822 39	13822 44	CACAUCCGCCGUAAAAGA AUGGG	659	985	100 7	13822 45	CAUUCUUUUACGGCGGA UGUG	80 8
13822 40	13822 49	ACAUGGCGCUGCCACACA CGGCC	660	104 8	107 0	13822 48	CCGUGUGUGGCAGCGCC AUGU	80 9
13822 43	13822 38	CAAAGUUGUCCGGUUGC CGCCA	661	100 6	102 8	13822 47	GCGGCAACCGGAACAAC UUUG	81 0
13822 56	13822 63	CUCGGGCAAGAGGUUCCU GGGUA	662	109 0	111 2	13822 60	CCCAGGAACCUCUUGCC CGAG	81 1
13822 59	13822 61	UAGUCUUGAGUAAACUUU GGGAC	663	106 9	109 1	13822 62	CCCAAAGUUUACUCAAG ACUA	81 2
13822 69	13822 66	ACUGGCUGCUGUUGUAGG AAGUU	664	112 2	114 4	13822 67	CUUCCUACAACAGCAGC CAGU	81 3
13822 73	13822 76	UUGUAGGAAGUUUAAACAG GAUCU	665	111 1	113 3	13822 75	AUCCUGUUAAACUUCU ACAA	81 4

10

20

【 0 6 0 5 】

30

40

50

【表 15 - 1】

表 15

ヒトAPP配列番号3を標的とするRNAi化合物

化合物番号	アンチセンスオリゴID	アンチセンス配列 (5' から 3')	配列番号	配列番号3 アンチセンス開始部位	配列番号3 アンチセンス停止部位	センスオリゴID	センス配列 (5' から 3')	配列番号
1376142	1378900	GCCGUCUCCCGGGGCC CCGCGC	815	63	85	1378899	GCGGGGCCCCGGGAG ACGGC	841
1376283	1376285	CGCCUACCGCUGCCGAG GAAACU	816	21	43	1378828	UUUCCUCGGCAGCGGU AGGCG	842
1378827	1378829	GCACGCUCUCCGCGUG CUCUCG	817	42	64	1378830	AGAGCACGCGGAGGAG CGUGC	843
1378897	1378901	UCUGCCCGCGCCGCCAC CGCCGC	818	84	106	1378898	GGCGUGGCGGCGCGG GCAGA	844
1381703	1381705	UGGGAUCCGCCGCGUCC UUGCUC	819	105	127	1381704	GCAAGGACGCGGCGGA UCCCA	845
1381706	1381708	CCGAGUGCGCUGCUGUG CGAGUG	820	126	148	1381707	CUCGCACAGCAGCGCA CUCGG	846
1382120	1382121	AUCCUGCAGAAAAUUGU UUUGGA	821	319	321	1382122	CAAAACAUUUUCUGC AGGAU	847
1382123	1382129	UAAUUUAUUUAUGUAAU ACAGUG	822	325	327	1382126	CUGUAUUACAUAUAUA AAUUA	848
1382124	1382131	UGUAGAAAGCGAUC AUG UCAUAA	823	323	325	1382125	AUGACAUGAUCGCUUU CUACA	849
1382128	1382134	AAGCAAUGAUUCUGUAC AAUCAU	824	321	323	1382127	GAUUGUACAGAAUCAU UGCUU	850
1382130	1382136	CUUGCCCGGGGUUAUUU UAUUUA	825	327	329	1382135	AAUAAAAUAACCCCGG GCAAG	851
1382132	1382137	AGUCAUCCUCAAAGAA AAGUCU	826	329	331	1382139	ACUUUUUUUGAAGGA UGACU	852

【 0 6 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

13821 33	13821 38	CUUCGAUUUUUAAUGU CUGUAG	82 7	331 8	334 0	13821 40	ACAGACAUUUAAUAAU CGAAG	85 3
13821 41	13821 45	UUAAAGAAAAUUGAAUC UGCCUC	82 8	336 0	338 2	13821 46	GGCAGAUUCAUUUUUC UUUAA	85 4
13821 42	13821 48	UCUUCUCCCCACCCAAA AUUACU	82 9	333 9	336 1	13821 43	UAAUUUUGGGUGGGGA GAAGA	85 5
13821 44	13821 50	AUUUUCAUUCUUCUUUUG UAUCAU	83 0	340 2	342 4	13821 49	GAUACAAAAGAAGAUG AAAAU	85 6
13821 47	13821 53	AUAAAUGAAACUUCAGA CUGGUU	83 1	338 1	340 3	13821 55	CCAGUCUGAAGUUUCA UUUAU	85 7
13821 51	13821 54	UGUCCAGGCAUGCCUUC CUCAUC	83 2	344 4	346 6	13821 57	UGAGGAAGGCAUGCCU GGACA	85 8
13821 52	13821 56	UCCCCUUAUAUUGCCAC UCCAUC	83 3	342 3	344 5	13821 58	GGAAGUGGCAAUUAA GGGGA	85 9
13821 59	13821 64	ACACAUCUAAAAAGAAG GGUUUG	83 4	346 5	348 7	13821 60	AACCCUUCUUUUAAGA UGUGU	86 0
13821 61	13821 68	UGUAUUUAUUACAUGA AAACAC	83 5	350 7	352 9	13821 67	GUUUUCAUGUAAAUAA AUACA	86 1
13821 62	13821 66	ACCAUUUUUAUACAAAUU GAAGAC	83 6	348 6	350 8	13821 65	CUUCAUUUGUAUAAA AUGGU	86 2
13821 63	13821 69	UGCUCUCCAAGAAUGU AUUUAU	83 7	352 1	354 3	13821 70	AAAUACAUCUUGGAG GAGCA	86 3
13822 70	13822 71	GAAUGGCGCUGCCACAC ACGGCC	83 8	118 1	120 3	13822 72	CCGUGUGUGGCAGCGC CAUUC	86 4
13822 74	13822 77	UACUGGCUGCUGUUGUA GGAAUG	83 9	119 9	122 1	13821 97	UCCUACAACAGCAGC CAGUA	86 5
13822 78	13822 79	ACUGACGGAGCCCGAGC GCGGCG	84 0	1 1	23 23	13822 80	CCGCGCUCGGGCUCCG UCAGU	86 6

10

20

30

【 0 6 0 7 】

40

50

【表 1 6 - 1】

表 1 6

ヒト A P P 配列番号 4 を標的とする R N A i

化合物番号	アンチセンスオリゴ ID	アンチセンス配列 (5' から 3')	配列番号	配列番号 4 アンチセンス開始部位	配列番号 4 アンチセンス停止部位	センスオリゴ ID	センス配列 (5' から 3')	配列番号
1382173	1382178	GGAACUCGAACCACCUCUCCAC	867	994	1016	1382177	GGAAGAGGUGGUUCCA GUUCC	889
1382172	1382179	UAGGAACUCGAACCACCUCUCC	868	996	1018	1382174	AAGAGGUGGUUCGAGU UCCUA	890
1382175	1382183	AACUCGAACCACCUCUCCACAG	869	992	1014	1382180	GUGGAAGAGGUGGUUC GAGUU	891
1382176	1382182	AGGAACUCGAACCACCUCUCCA	870	995	1017	1382184	GAAGAGGUGGUUCGAG UUCCU	892
1382181	1382185	GAACUCGAACCACCUCUCCACA	871	993	1015	1382188	UGGAAGAGGUGGUUCG AGUUC	893
1382171	1382186	ACUCGAACCACCUCUCCACAGA	872	991	1013	1382187	UGUGGAAGAGGUGGUU CGAGU	894
1382191	1382194	UACUGGCUGCUGUUGUAGGAACU	873	1011	1033	1382197	UCCUACAACAGCAGC CAGUA	865
1382190	1382199	UUGUAGGAACUCGAACCACCUCU	874	999	1021	1382192	AGGUGGUUCGAGUUC UACAA	895
1382193	1382198	ACUGGCUGCUGUUGUAGGAACUC	875	1010	1032	1382200	GUUCCUACAACAGCAG CCAGU	896
1382189	1382195	GUAGGAACUCGAACCACCUCUUC	876	997	1019	1382196	AGAGGUGGUUCGAGUU CCUAC	897
1382206	1382204	GUACUGGCUGCUGUUGUAGGAAC	877	1012	1034	1382201	UCCUACAACAGCAGCC AGUAC	898
1382205	1382203	GUUGUAGGAACUCGAACCACCUC	878	1000	1022	1382202	GGUGGUUCGAGUUCU ACAAC	899

【 0 6 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

13822 09	13822 14	CUGUUGUAGGAACUCGA ACCACC	87 9	100 2	102 4	13822 13	UGGUUCGAGUCCUAC AACAG	90 0
13822 19	13822 23	UGUAGGAACUCGAACCA CCUCUU	88 0	998	102 0	13822 21	GAGGUGGUUCGAGUUC CUACA	90 1
13822 20	13822 26	UGUUGUAGGAACUCGAA CCACCU	88 1	100 1	102 3	13822 24	GUGGUUCGAGUCCUA CAACA	90 2
13822 28	13822 34	UGCUGUUGUAGGAACUC GAACCA	88 2	100 4	102 6	13822 33	GUUCGAGUCCUACAA CAGCA	90 3
13822 25	13822 31	GCUGUUGUAGGAACUCG AACCAC	88 3	100 3	102 5	13822 27	GGUUCGAGUCCUACA ACAGC	90 4
13822 50	13822 51	CUGCUGUUGUAGGAACU CGAACC	88 4	100 5	102 7	13822 53	UUCGAGUCCUACAAC AGCAG	90 5
13822 46	13822 54	GGCUGCUGUUGUAGGAA CUCGAA	88 5	100 7	102 9	13822 52	CGAGUCCUACAACAG CAGCC	90 6
13822 55	13822 57	UGGCUGCUGUUGUAGGA ACUCGA	88 6	100 8	103 0	13822 58	GAGUCCUACAACAGC AGCCA	90 7
13822 68	13822 65	GCUGCUGUUGUAGGAAC UCGAAC	88 7	100 6	102 8	13822 64	UCGAGUCCUACAACA GCAGC	90 8
13820 48	13820 50	CUGGCUGCUGUUGUAGG AACUCG	88 8	100 9	103 1	13820 49	AGUCCUACAACAGCA GCCAG	90 9

10

20

【0609】

実施例5：in vitroでのヒトAPP RNAの単回投与に対するRNAi化合物の効果

上記の二本鎖RNAi化合物は、同じ培養条件下で一連の実験で試験した。各実験の結果は、以下の個別の表に示されている。

【0610】

ウェルあたり6000細胞の密度で培養されたHeLa細胞は、20nMの二本鎖RNAiを含むRNAiMAXを使用してトランスフェクトした。約24時間の処理期間の後、RNAが細胞から分離され、APP RNAレベルを定量的リアルタイムRT-PCRによって測定した。ヒトプライマープローブセットRTS35571（本明細書で上記に記載された）を使用してRNAレベルを測定した。APP RNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定された全RNA含有量に対して正規化した。結果は、PBS対照と比較して、APP RNAの変化率（%）として表される。記号「

30

【0611】

【化10】



40

【0612】

「」は、修飾オリゴヌクレオチドがプライマープローブセットのアンプリコン領域内の標的転写物に相補的であり、したがって関連データが信頼できないことを示す。そのような場合、そのような修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を正確に評価するために、代替のプライマープローブを使用する追加のアッセイを実施しなければならない。

【0613】

50

【表 17 - 1】

表 17

RNA i による APP RNA の低減

化合物番号	APP RNA (対照%)
1376283	96
1378827	102
1376142	135
1378897	96
1381703	59
1381706	40
1381710	81
1381709	18
1381712	92
1381734	91
1381733	33
1381735	8
1381736	38
1381740	17
1381755	7

10

20

【0614】

30

40

50

【表 1 7 - 2】

1381771	20
1381772	8
1381778	11
1381773	30
1381776	18
1381789	24
1381790	35
1381798	50
1381809	26
1381810	33
1381817	70
1381818	16
1381825	10
1381830	88
1381832	8
1381835	56
1381842	58
1381909	76
1381904	3
1381910	90
1381918	9
1381923	20
1381930	85
1381935	76
1381953	21
1381982	14
1381988	25
1382030	15
1382173	88
1382172	94
1382176	89
1382175	49
1382181	82
1382171	26
1382191	28
1382189	88
1382193	105
1382190	87
1382205	99
1382206	75
1382208	27

10

20

30

40

【 0 6 1 5 】

50

【表 1 7 - 3】

1382209	83
1382207	75
1382212	81
1382219	66
1382220	87
1382222	58
1382225	108
1382228	109
1382229	40
1382243	28
1382237	28
1382239	63
1382240	60
1382250	86
1382246	101
1382255	96
1382259	55
1382256	83
1382268	100
1382269	64
1382270	66
1382273	51
1382274	47
1382278	93

10

20

30

【 0 6 1 6 】

【表 1 8 - 1】

表 1 8

RNA i による APP RNA の低減

化合物番号	APP RNA (対照%)
1381718	51
1381721	53
1381723	61
1381725	51
1381727	98
1381746	66
1381751	15
1381756	9
1381752	8
1381761	68
1381759	50

40

50

【 0 6 1 7 】

【表 1 8 - 2 】

1381782	21
1381791	32
1381792	76
1381795	90
1381802	66
1381808	98
1381826	9
1381828	72
1381840	29
1381844	63
1381850	45
1381853	7
1381854	71
1381858	23
1381855	44
1381861	8
1381864	13
1381872	42
1381874	6
1381875	56
1381876	8
1381879	72
1381887	82
1381882	32
1381892	5
1381896	89
1381897	73
1381893	17
1381911	19
1381912	17
1381922	9
1381928	10
1381929	14
1381933	16
1381939	7
1381949	13
1381946	49
1381950	37
1381959	62
1381958	8
1381960	97

10

20

30

40

【 0 6 1 8 】

50

【表 18 - 3】

1381963	12
1381967	13
1381970	8
1381976	70
1381981	13
1381979	97
1381977	16
1381994	12
1381998	13
1381995	9
1381999	8
1382006	10
1382004	8
1382012	35
1382015	60
1382019	7
1382020	11
1382025	8
1382023	38
1382034	6
1382033	10
1382036	89
1382043	62
1382039	17
1382048	89
1382053	38
1382051	9
1382059	8

10

20

30

【0619】

【表 19 - 1】

表 19

RNAiによるAPP RNAの低減

化合物番号	APP RNA(対照%)
1382052	12
1382054	5
1382063	16
1382070	10
1382069	10
1382071	10
1382075	7

40

50

【 0 6 2 0 】

【表 1 9 - 2 】

1382078	11
1382080	13
1382088	14
1382089	5
1382087	9
1382090	7
1382104	4
1382103	6
1382105	5
1382107	30
1382106	41
1382116	7
1382119	7
1382120	8
1382123	5
1382124	7
1382128	5
1382130	67
1382132	51
1382133	57
1382141	60
1382142	67
1382144	68
1382147	56
1382151	66
1382152	62
1382159	62
1382162	54
1382161	51
1382163	64

10

20

30

【 0 6 2 1 】

実施例 6 : トランスジェニックマウスにおけるヒト A P P に相補的な修飾オリゴヌクレオチドの活性

40

上記の化合物は、A P P を含む全ての既知のヒト 2 1 番染色体 (H s a 2 1) 遺伝子の 9 2 % を含む自由に分離するほぼ完全な H s a 2 1 を含有する T c 1 トランスジェニックマウスモデルにおいて試験する (O ' D o h e r t y e t a l . , S c i e n c e 2 0 0 5 3 0 9 (5 7 4 3) : 2 0 3 3 - 2 0 3 7) 。化合物は、L a m b e t a l . , H u m a n M o l G e n e t i c s 1 9 9 7 , 6 (9) : 1 5 3 5 - 4 1 に記載されているように、スウェーデンの突然変異 (K 6 7 0 N / M 6 7 1 L) を含むヒト A P P 遺伝子全体を含有する R 1 . 4 0 Y A C トランスジェニックマウスモデルにおいても試験する。2 ~ 3 匹のマウスの群に 3 0 0 μ g の A S O または P B S 対照を I C V 注射し、投与後 2 週間で 殺した。様々な C N S 組織を収集した。A P P R N A は、上記の実施例 1 に記載されているように、R T - P C R によって測定した。

50

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[態様 1] 12 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が A P P R N A の等長部分に少なくとも 80 % 相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 2] 12 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 12 ~ 501 のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、または 18 個の核酸塩基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

10

[態様 3] 12 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 502 ~ 516 のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 個の核酸塩基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[態様 4] 12 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 517 ~ 665、814 ~ 840、または 867 ~ 888 のうちのいずれかの少なくとも 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、または 23 個の核酸塩基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

20

[態様 5] 12 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、

配列番号 1 の核酸塩基 40 ~ 78 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 69 ~ 146 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 83 ~ 129 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 83 ~ 246 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 94 ~ 225 の等長部分、

30

配列番号 1 の核酸塩基 194 ~ 231 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 194 ~ 238 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 236 ~ 268 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 258 ~ 288 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 285 ~ 311 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 296 ~ 321 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 307 ~ 330 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 329 ~ 352 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 330 ~ 352 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 339 ~ 383 の等長部分、

40

配列番号 1 の核酸塩基 415 ~ 439 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 413 ~ 477 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 415 ~ 477 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 477 ~ 506 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 477 ~ 523 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 477 ~ 541 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 530 ~ 557 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 581 ~ 638 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 636 ~ 661 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 652 ~ 697 の等長部分、

50

- 配列番号 1 の核酸塩基 7 2 8 ~ 8 2 1 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 7 7 0 ~ 8 2 1 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 9 2 0 ~ 9 5 0 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 0 0 6 ~ 1 0 4 9 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 1 5 2 ~ 1 1 7 9 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 6 5 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 2 7 ~ 1 2 7 4 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ~ 1 3 3 2 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 6 8 ~ 1 3 1 1 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 2 8 9 ~ 1 3 3 2 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 1 8 ~ 1 5 4 3 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 3 1 ~ 1 5 9 3 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 5 4 4 ~ 1 5 9 3 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 6 3 4 ~ 1 6 5 7 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 7 7 8 ~ 1 8 0 0 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 1 8 8 2 ~ 1 9 0 8 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 0 5 1 ~ 2 0 7 4 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 3 1 1 7 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 3 1 1 7 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 3 6 0 ~ 2 6 5 5 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 4 0 2 ~ 2 6 5 5 の等長部分、
 配列番号 1 の核酸塩基 2 6 7 5 ~ 3 0 5 4 の等長部分、または
 配列番号 3 の核酸塩基 3 1 9 2 ~ 3 2 7 7 の等長部分の、少なくとも 8、少なくとも 9、
 少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、
 少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、
 少なくとも 20、または少なくとも 21 個の連続した核酸塩基に相補的であり、
 前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少
 なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。
 [態様 6] 前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記修飾オリゴヌクレオチド
 の核酸塩基配列全体にわたって測定した場合に、配列番号 1 ~ 7 の核酸塩基配列のうちの
 いずれかに、少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、または 100 % 相補的である
 、態様 1 ~ 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
 [態様 7] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾ヌクレ
 オシドである、態様 1 ~ 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
 [態様 8] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾糖部分
 を含む、態様 7 に記載のオリゴマー化合物。
 [態様 9] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、二環式
 糖部分を含む、態様 8 に記載のオリゴマー化合物。
 [態様 10] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' -
 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、前記 2' - 4' 橋が、- O - ϵ H 及び - O - C H (
 C H₃) - から選択される、態様 9 に記載のオリゴマー化合物。
 [態様 11] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、非二
 環式修飾糖部分を含む、態様 5 ~ 10 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
 [態様 12] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、2' -
 4' 橋を有する二環式糖部分を含み、少なくとも 1 個のヌクレオシドが非二環式修飾糖部分
 を含む、態様 11 に記載のオリゴマー化合物。
 [態様 13] 前記非二環式修飾糖部分が、2' - M O E 修飾糖部分、2' - O M e 修飾糖部
 分、または 2' - F 修飾糖部分である、態様 11 または 12 に記載のオリゴマー化合物。
 [態様 14] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌク
 レオシドを含む、態様 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 1 5] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドが、モルホリノ及び PNA から選択される糖代替物を含む、態様 1 4 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 1 6] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合を含む、態様 1 ~ 1 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 1 7] 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合である、態様 1 6 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 1 8] 少なくとも 1 個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である、態様 1 7 または 1 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 1 9] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 1 6 または 1 8 に記載のオリゴマー化合物。

10

[態様 2 0] 各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から独立して選択される、態様 1 6、1 8、または 1 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 1] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾核酸塩基を含む、態様 1 ~ 2 0 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 2] 前記修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、態様 2 1 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 3] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 2 2、1 2 ~ 2 0、1 4 ~ 1 8、1 4 ~ 2 0、1 5 ~ 1 7、1 5 ~ 2 5、1 6 ~ 2 0、1 6 ~ 1 8、1 8 ~ 2 2、1 8 ~ 2 5、1 8 ~ 2 0、2 0 ~ 2 5、または 2 1 ~ 2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

[態様 2 4] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 8 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 5] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 0 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 6] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 1 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 7] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 3 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 2 8] 前記オリゴマー化合物が、RNAse H 化合物である、態様 1 ~ 2 7 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

30

[態様 2 9] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、態様 2 8 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 0] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、

6 ~ 1 0 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域の最も 3' 側のヌクレオシド及び前記 3' - 領域の最も 5' 側のヌクレオシドが、修飾糖部分を含む、

40

前記中央領域ヌクレオシドの各々が、2' - - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含むヌクレオシドから選択され、前記中央領域が、2' - - D - デオキシリボシル糖部分を含む少なくとも 6 個のヌクレオシド及び 2' - 置換糖部分を含む 2 つ以下のヌクレオシドを含む、態様 1 ~ 2 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 3 1] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

1 ~ 6 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、

6 ~ 1 0 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

1 ~ 6 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、

50

前記 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' - 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、態様 1 ~ 26 または 28 ~ 29 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 32] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

5 個の連結した 5' - 領域ヌクレオシドからなる 5' - 領域、

10 個の連結した中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

5 個の連結した 3' - 領域ヌクレオシドからなる 3' - 領域、を含む糖モチーフを有し、

前記 5' - 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' - 領域ヌクレオシドの各々が c E t 修飾糖部分または 2' - M O E 修飾糖部分のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、態様 31 に記載のオリゴマー化合物。

10

[態様 33] 前記オリゴマー化合物が、RNAi 化合物である、態様 1 ~ 27 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 34] 前記オリゴマー化合物が、少なくとも 15 個の連続した核酸塩基を含む標的領域を含むアンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドを含み、前記標的領域が APP RNA の等長部分に少なくとも 90 % 相補的である、態様 1 ~ 33 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 35] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの標的領域が、APP RNA の等長部分に対して少なくとも 95 % 相補的であるか、または 100 % 相補的である、態様 34 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 36] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの標的領域が、少なくとも 19、20、21、または 25 個の連続した核酸塩基を含む、態様 34 ~ 35 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

[態様 37] 前記 APP RNA が、配列番号 1 ~ 7 のいずれかの核酸塩基配列を有する、態様 34 ~ 36 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 38] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2' - F、2' - OMe、2' - NMA、LNA、及び c E t から選択される修飾糖部分、または GNA 及び UNA から選択される糖代替物を含む、態様 34 ~ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 39] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分または糖代替物を含む、態様 34 ~ 35 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

30

[態様 40] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、または 100 % が、2' - F 及び 2' - OMe から選択される修飾糖部分を含む、態様 34 ~ 39 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 41] 前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの最も 5' 側のヌクレオシドの 5' 位に結合した安定化したリン酸基を含む、態様 34 ~ 40 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 42] 前記安定化したリン酸基が、シクロプロピルホスホネートまたは (E) - ビニルホスホネートを含む、態様 41 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 43] 前記オリゴマー化合物が一本鎖オリゴマー化合物である、態様 1 ~ 42 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

[態様 44] 前記修飾オリゴヌクレオチドまたは前記 RNAi アンチセンスオリゴヌクレオチドからなる、態様 1 ~ 43 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 45] 共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む、態様 1 ~ 44 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 46] 前記共役リンカーが単結合からなる、態様 45 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 47] 前記共役リンカーが切断可能である、態様 45 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 48] 前記共役リンカーが、1 ~ 3 個のリンカー - ヌクレオシドを含む、態様 45 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 49] 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたは前記アンチセンス RNAi オリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合される、態様 45 ~ 48 のいずれかに記載のオリゴ

50

マー化合物。

[態様 5 0] 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたは前記アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 3' 末端に結合される、態様 4 5 ~ 4 8 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 5 1] 末端基を含む、態様 1 ~ 5 0 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 5 2] 前記オリゴマー化合物がリンカー - ヌクレオシドを含まない、態様 1 ~ 4 7 または 4 9 ~ 5 1 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 5 3] 態様 3 4 ~ 5 2 のいずれかに記載のアンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含む第 1 のオリゴマー化合物と、17 ~ 30 個の連結したヌクレオシドからなるセンス RNA i オリゴヌクレオチドを含む第 2 のオリゴマー化合物と、を含むオリゴマー二重鎖であって、前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、少なくとも 15 個の連続した核酸塩基を含むアンチセンスハイブリダイズ領域を含み、前記アンチセンスハイブリダイズ領域が、前記アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの等長部分に少なくとも 90 % 相補的である、前記オリゴマー二重鎖。

10

[態様 5 4] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドが、18 ~ 25、20 ~ 25、または 21 ~ 23 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 5 3 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 5 5] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドが、21 または 23 個の連結したヌクレオシドからなる、態様 5 3 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 5 6] 前記アンチセンスまたは前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 3' 側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、態様 5 3 ~ 5 5 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

20

[態様 5 7] 前記アンチセンスまたはセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 1 ~ 4 個の最も 5' 側のヌクレオシドが、オーバーハングヌクレオシドである、態様 5 3 ~ 5 6 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 5 8] 前記二重鎖が前記アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 3' 末端で平滑末端を有する、態様 5 3 ~ 5 5 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 5 9] 前記二重鎖が前記アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチドの 5' 末端で平滑末端を有する、態様 5 3 ~ 5 5 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 6 0] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、2'-F、2'-OMe、LNA、cEt から選択される修飾糖部分、または GNA 及び UNA から選択される糖代替物を含む、態様 5 3 ~ 5 9 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

30

[態様 6 1] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが、修飾糖部分または糖代替物を含む、態様 6 0 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 6 2] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、または 100 % が、2'-F 及び 2'-OMe から選択される修飾糖部分を含む、態様 6 1 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 6 3] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドが、修飾核酸塩基を含む、態様 5 3 ~ 6 2 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 6 4] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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、態様 5 3 ~ 6 3 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

40

[態様 6 5] 前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個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である、態様 6 4 に記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 6 6] 前記化合物が、前記アンチセンスまたはセンス RNA オリゴヌクレオチドの一端または両端に結合した 1 ~ 5 個の脱塩基糖部分を含む、態様 5 3 ~ 6 5 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

[態様 6 7] 前記アンチセンス RNA i オリゴヌクレオチド及び前記センス RNA i オリゴヌクレオチドからなる、態様 5 3 ~ 6 6 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

50

〔態様 68〕前記第 2 のオリゴマー化合物が、共役部分及び共役リンカーを含む共役基を含む、態様 53～66 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 69〕前記共役リンカーが単結合からなる、態様 68 に記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 70〕前記共役リンカーが切断可能である、態様 69 に記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 71〕前記共役リンカーが 1～3 個のリンカー-ヌクレオシドを含む、態様 69 に記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 72〕前記共役基が前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合される、態様 69～71 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 73〕前記共役基が前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの 3' 末端に結合される、態様 69～71 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 74〕前記共役基が、前記センス RNA i オリゴヌクレオチドの内部位置にあるリボシル糖部分の 2' 位を介して結合している、態様 69～71 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 75〕少なくとも 1 つの共役基が C₁₆ アルキル基を含む、態様 45～50 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または態様 68～74 のいずれかに記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 76〕前記第 2 のオリゴマー化合物が末端基を含む、態様 53 に記載のオリゴマー二重鎖。

〔態様 77〕態様 1～52 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、または態様 53～76 に記載のオリゴマー二重鎖、及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

〔態様 78〕前記薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液、滅菌生理食塩水、または PBS である、態様 77 に記載の医薬組成物。

〔態様 79〕前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチド及び滅菌生理食塩水から本質的になる、態様 78 に記載の医薬組成物。

〔態様 80〕態様 77～79 のいずれかに記載の医薬組成物を動物に投与することを含む方法。

〔態様 81〕APP に関連した疾患を治療する方法であって、APP に関連した疾患に罹患しているかまたは発症のリスクがある個体に、態様 77～79 のいずれかに記載の治療有効量の医薬組成物を投与し、それにより APP に関連した前記疾患を治療することを含む方法。

〔態様 82〕前記 APP 関連疾患が、アルツハイマー病、ダウン症患者におけるアルツハイマー病、または脳アミロイド血管症である、態様 81 に記載の方法。

〔態様 83〕前記 APP 関連疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が改善される、態様 80～82 のいずれかに記載の方法。

〔態様 84〕前記症状または特徴が、記憶及び言語能力の低下、無関心及び意欲の欠如などの行動及び心理症状、歩行障害及び発作、進行性認知症、及び/または異常なアミロイド沈着を含む、認知障害である、態様 83 に記載の方法。

【配列表】

0007557469000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P

43/00

1 0 5

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/841,169

(32)優先日 平成31年4月30日(2019.4.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 武田 健志

(72)発明者 フレアー, スーザン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 ブイ, フィン・ホア

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 コルダシェヴィッチ, ホリー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 スウェイジ, エリック・イー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 1 4 1 5 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 2 7 7 7 (W O , A 2)

米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 0 4 4 5 2 6 (U S , A 1)

特表 2 0 1 6 - 5 3 3 7 1 7 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 3 1 5 7 0 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 2 1 5 5 6 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 1 1 3

A 6 1 K 3 1 / 7 1 1 5

A 6 1 K 3 1 / 7 1 2

A 6 1 K 3 1 / 7 1 2 5

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

G e n B a n k / E M B L / D D B J / G e n e S e q