

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年10月7日(2021.10.7)

【公開番号】特開2020-189874(P2020-189874A)

【公開日】令和2年11月26日(2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2020-048

【出願番号】特願2020-136962(P2020-136962)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	31/712	
C 1 2 N	15/113	1 4 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月24日(2021.8.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

疾患または状態の処置を必要とする対象における疾患または状態を、対象の細胞におけるS C N 1 A 遺伝子によってコードされるN a v 1 . 1 タンパク質の発現を増加させることによって処置する方法において使用するための治療剤であって、治療剤が、ナンセンス変異依存m R N A 分解機構誘導エクソン(N M Dエクソン)を含有しN A V 1 . 1 をコードする細胞中のm R N A 前駆体からのN M Dエクソンの排除、および対象の細胞におけるN a v . 1 . 1 の発現の増加を促進し、

疾患または状態が対象におけるS C N 1 A 遺伝子によりコードされるN a v . 1 . 1 タンパク質の発現減少または機能減少に関連し、

治療剤が、N M Dエクソンを含有し、N a v 1 . 1 タンパク質をコードするm R N A 前駆体の標的化部分に結合するアンチセンスオリゴマーであり、

標的化部分が

(i) N M Dエクソンに隣り合うインtron配列内である、

(i i) N M D エクソンの少なくとも 1 つのヌクレオチドを含む、または
(i i i) N M D エクソン内である、治療剤。

【請求項 2】

N M D エクソンが配列番号 6 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 3】

標的化部分が N M D エクソンに隣り合うインtron 配列内である、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 4】

標的化部分が N M D エクソンの少なくとも 1 つのヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 5】

標的化部分が N M D エクソン内である、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 6】

疾患または状態が S C N 1 A 遺伝子における機能喪失型変異に関連する、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 7】

疾患または状態が S C N 1 A 遺伝子のハプロ不全に関連し、対象が、機能性 N a v 1 . 1 をコードする第 1 のアレル、および N a v 1 . 1 が産生されないか、もしくは低減したレベルで産生される第 2 のアレル、または非機能性 N a v 1 . 1 もしくは部分機能性 N a v 1 . 1 をコードする第 2 のアレルを有する、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 8】

疾患または状態が、ドラベ症候群 (D S) ; 乳児重症ミオクロニーてんかん (S M E I) 境界型 (S M E B 、または境界型 S M E I) ; 熱性痙攣 (F S) ; 全般てんかん熱性痙攣プラス (G E F S +) ; 潜因性全般てんかん ; 潜因性焦点てんかん ; ミオクロニー失立てんかん ; レノックス・ガストー症候群 ; ウエスト症候群 ; 特発性スパズム ; てんかんにおける予期せぬ突然死 (S U D E P) ; 自閉症 ; 乳児悪性焦点移動性部分発作 ; またはアルツハイマー病である、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 9】

N M D エクソンを含有し、N a v 1 . 1 タンパク質をコードする m R N A 前駆体が、配列番号 2 または 7 ~ 1 0 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 1 0】

N M D エクソンを含有し、N a v 1 . 1 タンパク質をコードする m R N A 前駆体が、配列番号 1 または 3 ~ 6 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する遺伝子配列によりコードされる、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 1 1】

標的化部分が、配列番号 2 または 7 ~ 1 0 のいずれか 1 つの少なくとも 8 個の連続する核酸を含む配列を含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 1 2】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号 2 1 ~ 6 1 、 6 4 ~ 6 7 、 2 1 0 ~ 2 5 0 、 2 5 3 ~ 2 5 6 、または 3 0 4 ~ 3 7 9 のいずれか 1 つの配列を含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 1 3】

アンチセンスオリゴマーが、2 ' - O - メトキシエチル部分を含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 1 4】

アンチセンスオリゴマーの各ヌクレオチドが 2 ' - O - メトキシエチル部分を含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 1 5】

アンチセンスオリゴマーが 8 ~ 50 の核酸塩基からなる、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 16】

方法が、髄腔内投与または脳室内投与による対象へ治療剤を投与することを含む、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 17】

対象がヒトの対象である、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 18】

細胞における Nav 1.1 タンパク質の発現を増加させる方法において使用するための医薬組成物であって、組成物が治療剤および医薬として許容な賦形剤を含み、方法が、細胞に治療剤を導入することを含み、それにより治療剤が、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構誘導エクソン (NMD エクソン) を含有し NAV 1.1 をコードする細胞中の mRNA 前駆体からの NMD エクソンの排除を促進し、それにより Nav 1.1 タンパク質をコードするプロセッシングされた mRNA のレベルの増加、および細胞における Nav 1.1 の発現の増加を促進し、

治療剤が、NMD エクソンを含有し、Nav 1.1 タンパク質をコードする mRNA 前駆体の標的化部分に結合するアンチセンスオリゴマーであり、

標的化部分が

- (i) NMD エクソンに隣り合うインtron 配列内である、
- (ii) NMD エクソンの少なくとも 1 つのヌクレオチドを含む、または
- (iii) NMD エクソン内である、組成物。

【請求項 19】

NMD エクソンが配列番号 6 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

NMD エクソンを含有し、Nav 1.1 タンパク質をコードする mRNA 前駆体が、配列番号 2 または 7 ~ 10 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 21】

NMD エクソンを含有し、Nav 1.1 タンパク質をコードする mRNA 前駆体が、配列番号 1 または 3 ~ 6 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する遺伝子配列によりコードされる、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 22】

標的化部分が NMD エクソンに隣り合うインtron 配列内である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 23】

標的化部分が NMD エクソンの少なくとも 1 つのヌクレオチドを含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 24】

標的化部分が NMD エクソンの少なくとも 2 つのヌクレオチドを含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 25】

標的化部分が NMD エクソンの少なくとも 8 つのヌクレオチドを含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 26】

標的化部分が NMD エクソン内である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 27】

標的化部分が、配列番号 2 または 7 ~ 10 のいずれか 1 つの少なくとも 8 個の連続する核酸を含む配列を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 28】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号 21 ~ 61、64 ~ 67、210 ~ 250、25

3 ~ 2 5 6、または 3 0 4 ~ 3 7 9 のいずれか 1 つの配列を含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

アンチセンスオリゴマーが、2' - O - メトキシエチル部分を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

アンチセンスオリゴマーの各ヌクレオチドが 2' - O - メトキシエチル部分を含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

アンチセンスオリゴマーが 8 ~ 5 0 の核酸塩基からなる、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

細胞における N a v 1 . 1 タンパク質の発現を増加させる方法において使用するための医薬組成物であって、組成物が治療剤および医薬として許容な賦形剤を含み、方法が治療剤を細胞に導入することを含み、それにより治療剤が、ナンセンス変異依存 m R N A 分解機構誘導エクソン (N M D エクソン) を含有し N A V 1 . 1 をコードする細胞中の m R N A 前駆体からの N M D エクソンの排除を促進し、それにより N a v 1 . 1 タンパク質をコードするプロセッシングされた m R N A のレベルの増加、および細胞における N a v . 1 . 1 の発現の増加を促進し、

治療剤が、ポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドをコードするウイルスベクターであり、

標的化部分が

(i) N M D エクソンに隣り合うインtron 配列内である、

(i i) N M D エクソンの少なくとも 1 つのヌクレオチドを含む、または

(i i i) N M D エクソン内である、組成物。

【請求項 3 3】

N M D エクソンが配列番号 6 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

N M D エクソンを含有し、N a v 1 . 1 タンパク質をコードする m R N A 前駆体が、配列番号 2 または 7 ~ 1 0 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

N M D エクソンを含有し、N a v 1 . 1 タンパク質をコードする m R N A 前駆体が、配列番号 1 または 3 ~ 6 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する遺伝子配列によりコードされる、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

標的化部分が N M D エクソンに隣り合うインtron 配列内である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

標的化部分が N M D エクソンの少なくとも 1 つのヌクレオチドを含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

標的化部分が N M D エクソンの少なくとも 2 つのヌクレオチドを含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

標的化部分が N M D エクソンの少なくとも 8 つのヌクレオチドを含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

標的化部分が N M D エクソン内である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

標的化部分が、配列番号 2 または 7 ~ 10 のいずれか 1 つの少なくとも 8 個の連続する核酸を含む配列を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

治療剤が、標的化部分に結合する配列を含むポリヌクレオチドである、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

治療剤が、標的化部分に結合する配列を含むポリヌクレオチドをコードするウイルスベクターである、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

疾患または状態の処置を必要とする対象における疾患または状態を、対象の細胞における SCN1A 遺伝子によってコードされる Nav1.1 タンパク質の発現を増加させることによって処置する方法において使用するための治療剤であって、治療剤が、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構誘導エクソン (NMD エクソン) を含有し NAV1.1 をコードする細胞中の mRNA 前駆体からの NMD エクソンの排除を促進し、それにより Nav1.1 タンパク質をコードするプロセッシングされた mRNA のレベルの増加、および対象の細胞における Nav1.1.1 の発現の増加を促進し、

疾患または状態が対象における SCN1A 遺伝子によりコードされる Nav1.1 タンパク質の発現減少または機能減少に関連し、

治療剤が、ポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドをコードするウイルスベクターであり、

ポリヌクレオチドが、NMD エクソンを含み Nav1.1 タンパク質をコードする mRNA 前駆体の標的化部分に結合する配列を含み、

標的化部分が

- (i) NMD エクソンに隣り合うインtron 配列内である、
- (ii) NMD エクソンの少なくとも 1 つのヌクレオチドを含む、または
- (iii) NMD エクソン内である、治療剤。

【請求項 4 5】

NMD エクソンが配列番号 6 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 4 4 に記載の治療剤。

【請求項 4 6】

NMD エクソンを含有し、Nav1.1 タンパク質をコードする mRNA 前駆体が、配列番号 2 または 7 ~ 10 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列を含む、請求項 4 4 に記載の治療剤。

【請求項 4 7】

NMD エクソンを含有し、Nav1.1 タンパク質をコードする mRNA 前駆体が、配列番号 1 または 3 ~ 6 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する遺伝子配列によりコードされる、請求項 4 4 に記載の治療剤。

【請求項 4 8】

疾患または状態が SCN1A 遺伝子における機能喪失型変異に関連する、請求項 4 4 に記載の治療剤。

【請求項 4 9】

疾患または状態が SCN1A 遺伝子のハプロ不全に関連し、対象が、機能性 Nav1.1 をコードする第 1 のアレル、および Nav1.1 が産生されないか、もしくは低減したレベルで産生される第 2 のアレル、または非機能性 Nav1.1 もしくは部分機能性 Nav1.1 をコードする第 2 のアレルを有する、請求項 4 4 に記載の治療剤。

【請求項 5 0】

疾患または状態が、ドラベ症候群 (DS) ; 乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) 境界型 (SMEB、または境界型 SMEI) ; 熱性痙攣 (FS) ; 全般てんかん熱性痙攣プラス (GEFS+) ; 潜因性全般てんかん ; 潜因性焦点てんかん ; ミオクロニー失立てんかん ; レノックス・ガストー症候群 ; ウエスト症候群 ; 特発性スパズム ; てんかんに

おける予期せぬ突然死（S U D E P）；自閉症；乳児悪性焦点移動性部分発作；またはアルツハイマー病である、請求項44に記載の治療剤。

【請求項51】

標的化部分がNMDエクソンに隣り合うインtron配列内である、請求項44に記載の治療剤。

【請求項52】

標的化部分がNMDエクソンの少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項44に記載の治療剤。

【請求項53】

標的化部分がNMDエクソンの少なくとも2つのヌクレオチドを含む、請求項44に記載の治療剤。

【請求項54】

標的化部分がNMDエクソンの少なくとも8つのヌクレオチドを含む、請求項44に記載の治療剤。

【請求項55】

標的化部分がNMDエクソン内である、請求項44に記載の治療剤。

【請求項56】

標的化部分が、配列番号2または7～10のいずれか1つの少なくとも8個の連続する核酸を含む配列を含む、請求項44に記載の治療剤。

【請求項57】

治療剤が、標的化部分に結合する配列を含むポリヌクレオチドである、請求項44に記載の治療剤。

【請求項58】

治療剤が、標的化部分に結合する配列を含むポリヌクレオチドをコードするウイルスベクターである、請求項44に記載の治療剤。

【請求項59】

標的化部分がNMDエクソンの少なくとも2つのヌクレオチドを含む、請求項1に記載の治療剤。

【請求項60】

標的化部分がNMDエクソンの少なくとも8つのヌクレオチドを含む、請求項1に記載の治療剤。

【請求項61】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号42または231である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項62】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号54または243である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項63】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号306または344である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項64】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号307または345である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項65】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号308または346である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項66】

アンチセンスオリゴマーが、配列番号330または368である、請求項1に記載の治療剤。

【請求項67】

疾患または状態が、乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）境界型（SMEB、または境界型SMEI）である、請求項1または44に記載の治療剤。

【請求項68】

疾患または状態が、全般てんかん熱性痙攣プラス（GEFS+）である、請求項1または44に記載の治療剤。

【請求項69】

疾患または状態が、レノックス・ガストー症候群である、請求項1または44に記載の治療剤。

【請求項70】

疾患または状態が、ウエスト症候群である、請求項1または44に記載の治療剤。

【請求項71】

疾患または状態が、てんかんにおける予期せぬ突然死（SUDEP）である、請求項1または44に記載の治療剤。

【請求項72】

疾患または状態が、自閉症である、請求項1または44に記載の治療剤。

【請求項73】

疾患または状態が、アルツハイマー病である、請求項1または44に記載の治療剤。

【請求項74】

疾患または状態が、ドラベ症候群である、請求項1～17および44～66のいずれか1項に記載の治療剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

[0006]本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲において詳細に記載される。本発明の特徴および利点のより良好な理解は、本発明の原理が利用される例証的な実施形態を記載する以下の詳細な説明、および添付の図面を参照することによって得られるだろう。本明細書は以下の発明の開示を包含する：

[1] ナンセンス変異依存mRNA分解機構誘導エクソンを含有するmRNA（NMDエクソンmRNA）であって、SCN1Aタンパク質をコードするmRNAを有する細胞におけるSCN1Aタンパク質の発現を調節する方法であって、治療剤を細胞に接触させるステップを含み、それによって治療剤がSCN1Aタンパク質をコードするNMDエクソンmRNAからのNMDエクソンのスプライシングを調節し、それによりSCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAのレベルを調節し、細胞におけるSCN1Aタンパク質の発現を調節する、方法。

[2] 疾患または状態の処置を必要とする対象における疾患または状態を、対象の細胞におけるSCN1Aタンパク質の発現を調節することによって処置する方法であって、対象の細胞を、ナンセンス変異依存mRNA分解機構誘導エクソン（NMDエクソン）を含有しSCN1Aをコードする細胞中のmRNAからのNMDエクソンのスプライシングを調節する治療剤と接触させるステップを含み、それによりSCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAのレベルを調節し、対象の細胞におけるSCN1Aタンパク質の発現を調節する、方法。

[3] 治療剤が、

- (a) SCN1AをコードするNMDエクソンmRNAの標的化部分に結合する、
 - (b) NMDエクソンmRNAのスプライシングに関与する因子の結合を調節する、または
 - (c) (a)および(b)の組合せ
- である、[1]または[2]に記載の方法。

[4] 治療剤が、標的化部分の領域からのNMDエクソンのスプライシングに関与する因子の結合に干渉する、[3]に記載の方法。

[5] 標的化部分がNMDエクソンの近位にある、[3]に記載の方法。

[6] 標的化部分が、NMDエクソンの5'末端の、最大で約1500ヌクレオチド、約1000ヌクレオチド、約800ヌクレオチド、約700ヌクレオチド、約600ヌクレオチド、約500ヌクレオチド、約400ヌクレオチド、約300ヌクレオチド、約200ヌクレオチド、約100ヌクレオチド、約80ヌクレオチド、約70ヌクレオチド、約60ヌクレオチド、約50ヌクレオチド上流にある、[5]に記載の方法。

[7] 標的化部分が、NMDエクソンの5'末端の、少なくとも約1500ヌクレオチド、約1000ヌクレオチド、約800ヌクレオチド、約700ヌクレオチド、約600ヌクレオチド、約500ヌクレオチド、約400ヌクレオチド、約300ヌクレオチド、約200ヌクレオチド、約100ヌクレオチド、約80ヌクレオチド、約70ヌクレオチド、約60ヌクレオチド、約50ヌクレオチド、約40ヌクレオチド、約30ヌクレオチド、約20ヌクレオチド、約10ヌクレオチド、約5ヌクレオチド、約4ヌクレオチド、約2ヌクレオチド、約1ヌクレオチド上流にある、[5]に記載の方法。

[8] 標的化部分が、NMDエクソンの3'末端の、最大で約1500ヌクレオチド、約1000ヌクレオチド、約800ヌクレオチド、約700ヌクレオチド、約600ヌクレオチド、約500ヌクレオチド、約400ヌクレオチド、約300ヌクレオチド、約200ヌクレオチド、約100ヌクレオチド、約80ヌクレオチド、約70ヌクレオチド、約60ヌクレオチド、約50ヌクレオチド下流にある、[5]に記載の方法。

[9] 標的化部分が、NMDエクソンの3'末端の、少なくとも約1500ヌクレオチド、約1000ヌクレオチド、約800ヌクレオチド、約700ヌクレオチド、約600ヌクレオチド、約500ヌクレオチド、約400ヌクレオチド、約300ヌクレオチド、約200ヌクレオチド、約100ヌクレオチド、約80ヌクレオチド、約70ヌクレオチド、約60ヌクレオチド、約50ヌクレオチド、約40ヌクレオチド、約30ヌクレオチド、約20ヌクレオチド、約10ヌクレオチド、約5ヌクレオチド、約4ヌクレオチド、約2ヌクレオチド、約1ヌクレオチド下流にある、[5]に記載の方法。

[10] 標的化部分が、SCN1AをコードするNMDエクソンmRNAの2つのカノニカルなエクソン領域の間のイントロン領域に位置し、イントロン領域がNMDエクソンを含有する、[3]に記載の方法。

[11] 標的化部分が、NMDエクソンと少なくとも部分的に重複する、[3]に記載の方法。

[12] 標的化部分が、NMDエクソンの上流のイントロンと少なくとも部分的に重複する、[3]に記載の方法。

[13] 標的化部分が、5'NMDエクソン-イントロン接合部または3'NMDエクソン-イントロン接合部を含む、[3]に記載の方法。

[14] 標的化部分がNMDエクソン内にある、[3]に記載の方法。

[15] 標的化部分が、NMDエクソンの約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個、またはそれ以上の連続するヌクレオチドを含む、[3]に記載の方法。

[16] SCN1AをコードするNMDエクソンmRNAが、配列番号2または7~10のいずれか1つに対して少なくとも約80%、85%、90%、95%、97%、または100%の配列同一性を有する配列を含む、[1]または[2]に記載の方法。

[17] SCN1AをコードするNMDエクソンmRNAが、配列番号1または3~6に対して少なくとも約80%、85%、90%、95%、97%、または100%の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる、[1]または[2]に記載の方法。

[18] 標的化部分が、ゲノム部位G R C h 3 7 / h g 1 9 : c h r 2 : 1 6 6 , 8 6 3 , 8 0 3 の、最大で約1500ヌクレオチド、約1000ヌクレオチド、約800ヌクレオチド、約700ヌクレオチド、約600ヌクレオチド、約500ヌクレオチド、約4

0 0 ヌクレオチド、約 3 0 0 ヌクレオチド、約 2 0 0 ヌクレオチド、約 1 0 0 ヌクレオチド、約 8 0 ヌクレオチド、約 7 0 ヌクレオチド、約 6 0 ヌクレオチド、約 5 0 ヌクレオチド上流にある、[5] に記載の方法。

[1 9] 標的化部分が、ゲノム部位 G R C h 3 7 / h g 1 9 : c h r 2 : 1 6 6 , 8 6 3 , 8 0 3 の、約 1 0 0 0 ヌクレオチド、約 8 0 0 ヌクレオチド、約 7 0 0 ヌクレオチド、約 6 0 0 ヌクレオチド、約 5 0 0 ヌクレオチド、約 4 0 0 ヌクレオチド、約 3 0 0 ヌクレオチド、約 2 0 0 ヌクレオチド、約 1 0 0 ヌクレオチド、約 8 0 ヌクレオチド、約 7 0 ヌクレオチド、約 6 0 ヌクレオチド、約 5 0 ヌクレオチド、約 4 0 ヌクレオチド、約 3 0 ヌクレオチド、約 2 0 ヌクレオチド、約 1 0 ヌクレオチド、約 5 ヌクレオチド、約 4 ヌクレオチド、約 2 ヌクレオチド、約 1 ヌクレオチド上流にある、[5] に記載の方法。

[2 0] 標的化部分が、ゲノム部位 G R C h 3 7 / h g 1 9 : c h r 2 : 1 6 6 , 8 6 3 , 7 4 0 の、最大で約 1 5 0 0 ヌクレオチド、約 1 0 0 0 ヌクレオチド、約 8 0 0 ヌクレオチド、約 7 0 0 ヌクレオチド、約 6 0 0 ヌクレオチド、約 5 0 0 ヌクレオチド、約 4 0 0 ヌクレオチド、約 3 0 0 ヌクレオチド、約 2 0 0 ヌクレオチド、約 1 0 0 ヌクレオチド、約 8 0 ヌクレオチド、約 7 0 ヌクレオチド、約 6 0 ヌクレオチド下流にある、[5] に記載の方法。

[2 1] 標的化部分が、ゲノム部位 G R C h 3 7 / h g 1 9 : c h r 2 : 1 6 6 , 8 6 3 , 7 4 0 の、約 1 0 0 0 ヌクレオチド、約 8 0 0 ヌクレオチド、約 7 0 0 ヌクレオチド、約 6 0 0 ヌクレオチド、約 5 0 0 ヌクレオチド、約 4 0 0 ヌクレオチド、約 3 0 0 ヌクレオチド、約 2 0 0 ヌクレオチド、約 1 0 0 ヌクレオチド、約 8 0 ヌクレオチド、約 7 0 ヌクレオチド、約 6 0 ヌクレオチド、約 5 0 ヌクレオチド、約 4 0 ヌクレオチド、約 3 0 ヌクレオチド、約 2 0 ヌクレオチド、約 1 0 ヌクレオチド、約 5 ヌクレオチド、約 4 ヌクレオチド、約 2 ヌクレオチド、約 1 ヌクレオチド下流にある、[5] に記載の方法。

[2 2] S C N 1 A をコードする N M D エクソン m R N A の標的化部分が、配列番号 2 または 7 ~ 1 0 の少なくとも 8 個の連続的な核酸を含む領域に対して少なくとも 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、または 1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、[3] に記載の方法。

[2 3] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、 A S O が、配列番号 2 1 ~ 6 7 、 2 1 0 ~ 2 5 6 、または 3 0 4 ~ 3 7 9 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、または 1 0 0 % 同一である配列を含む、[1] または [2] に記載の方法。

[2 4] S C N 1 A をコードする N M D エクソン m R N A の標的化部分が、 S C N 1 A のナンセンス変異依存 R N A 分解機構誘導エクソン 2 0 × 内にある、[3] に記載の方法。

[2 5] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、 A S O が、配列番号 4 2 ~ 5 0 、または 2 3 1 ~ 2 3 9 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、または 1 0 0 % 同一である配列を含む、[2 4] に記載の方法。

[2 6] S C N 1 A をコードする N M D エクソン m R N A の標的化部分が、 S C N 1 A のナンセンス変異依存 R N A 分解機構誘導エクソン 2 0 × の上流または下流にある、[3] に記載の方法。

[2 7] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、 A S O が、配列番号 2 1 ~ 3 8 、 5 3 ~ 6 7 、 2 1 0 ~ 2 2 7 、または 2 4 2 ~ 2 5 6 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、または 1 0 0 % 同一である配列を含む、[2 6] に記載の方法。

[2 8] N M D エクソン m R N A の標的化部分が、 S C N 1 A のエクソン 2 0 × のエクソン - イントロン接合部を含む、[3] に記載の方法。

[2 9] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、 A S O が、配列番号 3 9 ~ 4 1 、 5 1 、 5 2 、 2 2 8 ~ 2 3 0 、 2 4 0 、または 2 4 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、または 1 0 0 % 同一である配列を含む、[2 8] に記載の方法。

[3 0] 治療剤が、 S C N 1 A タンパク質をコードするプロセシングされた m R N A からの N M D エクソンの排除を促進する、 [1] または [2] に記載の方法。

[3 1] 治療剤と接触させた細胞における、 S C N 1 A タンパク質をコードするプロセシングされた m R N A からの N M D エクソンの排除が、対照細胞における、 S C N 1 A タンパク質をコードするプロセシングされた m R N A からの N M D エクソンの排除と比較して、約 1 . 1 から約 1 0 倍、約 1 . 5 から約 1 0 倍、約 2 から約 1 0 倍、約 3 から約 1 0 倍、約 4 から約 1 0 倍、約 1 . 1 から約 5 倍、約 1 . 1 から約 6 倍、約 1 . 1 から約 7 倍、約 1 . 1 から約 8 倍、約 1 . 1 から約 9 倍、約 2 から約 5 倍、約 2 から約 6 倍、約 2 から約 7 倍、約 2 から約 8 倍、約 2 から約 9 倍、約 3 から約 6 倍、約 3 から約 7 倍、約 3 から約 8 倍、約 3 から約 9 倍、約 4 から約 7 倍、約 4 から約 8 倍、約 4 から約 9 倍、少なくとも約 1 . 1 倍、少なくとも約 1 . 5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2 . 5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 3 . 5 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 5 倍、または少なくとも約 1 0 倍增加する、 [3 0] に記載の方法。

[3 2] 治療剤が、細胞における、 S C N 1 A タンパク質をコードするプロセシングされた m R N A のレベルを増加させる、 [3 0] に記載の方法。

[3 3] 治療剤と接触させた細胞における、 S C N 1 A タンパク質をコードするプロセシングされた m R N A の量が、対照細胞における、 S C N 1 A タンパク質をコードするプロセシングされた m R N A の総量と比較して、約 1 . 1 から約 1 0 倍、約 1 . 5 から約 1 0 倍、約 2 から約 1 0 倍、約 3 から約 1 0 倍、約 4 から約 1 0 倍、約 1 . 1 から約 5 倍、約 1 . 1 から約 6 倍、約 1 . 1 から約 7 倍、約 1 . 1 から約 8 倍、約 1 . 1 から約 9 倍、約 2 から約 5 倍、約 2 から約 6 倍、約 2 から約 7 倍、約 2 から約 8 倍、約 2 から約 9 倍、約 3 から約 6 倍、約 3 から約 7 倍、約 3 から約 8 倍、約 3 から約 9 倍、約 4 から約 7 倍、約 4 から約 8 倍、約 4 から約 9 倍、少なくとも約 1 . 1 倍、少なくとも約 1 . 5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2 . 5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 3 . 5 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 5 倍、または少なくとも約 1 0 倍増加する、 [3 0] に記載の方法。

[3 4] 治療剤が、細胞における S C N 1 A タンパク質の発現を増加させる、 [3 0] に記載の方法。

[3 5] 治療剤と接触させた細胞において産生される S C N 1 A の量が、対照細胞において産生される S C N 1 A の総量と比較して、約 1 . 1 から約 1 0 倍、約 1 . 5 から約 1 0 倍、約 2 から約 1 0 倍、約 3 から約 1 0 倍、約 4 から約 1 0 倍、約 1 . 1 から約 5 倍、約 1 . 1 から約 6 倍、約 1 . 1 から約 7 倍、約 1 . 1 から約 8 倍、約 1 . 1 から約 9 倍、約 2 から約 5 倍、約 2 から約 6 倍、約 2 から約 7 倍、約 2 から約 8 倍、約 2 から約 9 倍、約 3 から約 6 倍、約 3 から約 7 倍、約 3 から約 8 倍、約 3 から約 9 倍、約 4 から約 7 倍、約 4 から約 8 倍、約 4 から約 9 倍、少なくとも約 1 . 1 倍、少なくとも約 1 . 5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2 . 5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 3 . 5 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 5 倍、または少なくとも約 1 0 倍増加する、 [3 0] に記載の方法。

[3 6] 疾患または状態が、 N a v 1 . 1 における機能喪失型変異によって誘発される、 [2] に記載の方法。

[3 7] 疾患または状態が、 S C N 1 A 遺伝子のハプロ不全に関連し、対象が、機能性 S C N 1 A をコードする第 1 のアレル、および S C N 1 A が産生されないか、もしくは低減したレベルで産生される第 2 のアレル、または非機能性 S C N 1 A もしくは部分機能性 S C N 1 A をコードする第 2 のアレルを有する、 [3 6] に記載の方法。

[3 8] 疾患または状態が脳症である、 [3 6] に記載の方法。

[3 9] 脳症がてんかん性脳症である、 [3 8] に記載の方法。

[4 0] 疾患または状態が、 ドラベ症候群 (D S) ；乳児重症ミオクロニーてんかん (S M E I) 境界型 (S M E B) ；熱性痙攣 (F S) ；全般てんかん熱性痙攣プラス (G E F S +) ；早期乳児てんかん性脳症 1 3 ；潜因性全般てんかん；潜因性焦点てんかん；ミオクロニー失立てんかん；レノックス・ガストー症候群；ウエスト症候群；特発性スパズ

ム；早期ミオクロニー脳症；進行性ミオクロニーてんかん；小児交互性片麻痺；未分類てんかん性脳症；てんかんにおける予期せぬ突然死（S U D E P）；洞不全症候群1；自閉症；または乳児悪性焦点移動性部分発作である、[36]に記載の方法。

[41] G E F S + が全般てんかん熱性痙攣プラス2型である、[40]に記載の方法。

[42] 热性痙攣が家族性热性痙攣3Aである、[40]に記載の方法。

[43] SMEBが、全般性棘波を伴わないSMEB（SMEB-SW）、ミオクロニー発作を伴わないSMEB（SMEB-M）、SMEIの特徴を2つ以上欠くSMEB（SMEB-O）、または全般性強直間代発作を伴う難治性小児てんかん（ICEGTC）である、[40]に記載の方法。

[44] 治療剤が、SCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAからのNMDエクソンの排除を促進し、細胞におけるSCN1Aの発現を増加させる、[36]に記載の方法。

[45] 治療剤がアンチセンスオリゴマー（ASO）であり、ASOが、配列番号22～24、26、27、29～35、37～62、64～67、または304～379のいずれか1つに対して少なくとも約80%、85%、90%、95%、97%、または100%相補的である配列を含む、[36]に記載の方法。

[46] 治療剤が、SCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAからのNMDエクソンの排除を阻害する、[1]または[2]に記載の方法。

[47] 治療剤と接触させた細胞における、SCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAからのNMDエクソンの排除が、対照細胞における、SCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAからのNMDエクソンの排除と比較して、約1.1分の1から約10分の1、約1.5分の1から約10分の1、約2分の1から約10分の1、約3分の1から約10分の1、約4分の1から約10分の1、約1.1分の1から約5分の1、約1.1分の1から約6分の1、約1.1分の1から約7分の1、約1.1分の1から約8分の1、約1.1分の1から約9分の1、約2分の1から約5分の1、約2分の1から約6分の1、約2分の1から約7分の1、約2分の1から約8分の1、約2分の1から約9分の1、約3分の1から約6分の1、約3分の1から約7分の1、約3分の1から約8分の1、約3分の1から約9分の1、約4分の1から約7分の1、約4分の1から約8分の1、約4分の1から約9分の1、少なくとも約1.1分の1、少なくとも約1.5分の1、少なくとも約2分の1、少なくとも約2.5分の1、少なくとも約3分の1、少なくとも約3.5分の1、少なくとも約4分の1、少なくとも約5分の1、または少なくとも約10分の1に減少する、[46]に記載の方法。

[48] 治療剤が、細胞における、SCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAのレベルを減少させる、[46]に記載の方法。

[49] 治療剤と接触させた細胞における、SCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAの量が、対照細胞における、SCN1Aタンパク質をコードするプロセシングされたmRNAの総量と比較して、約1.1分の1から約10分の1、約1.5分の1から約10分の1、約2分の1から約10分の1、約3分の1から約10分の1、約4分の1から約10分の1、約1.1分の1から約5分の1、約1.1分の1から約6分の1、約1.1分の1から約7分の1、約1.1分の1から約8分の1、約1.1分の1から約9分の1、約2分の1から約5分の1、約2分の1から約6分の1、約2分の1から約7分の1、約2分の1から約8分の1、約2分の1から約9分の1、約3分の1から約6分の1、約3分の1から約7分の1、約3分の1から約8分の1、約3分の1から約9分の1、約4分の1から約7分の1、約4分の1から約8分の1、約4分の1から約9分の1、少なくとも約1.1分の1、少なくとも約1.5分の1、少なくとも約2分の1、少なくとも約2.5分の1、少なくとも約3分の1、少なくとも約3.5分の1、少なくとも約4分の1、少なくとも約5分の1、または少なくとも約10分の1に減少する、[46]に記載の方法。

[50] 治療剤が、細胞におけるSCN1Aタンパク質の発現を減少させる、[46]

に記載の方法。

[5 1] 治療剤と接触させた細胞において産生される S C N 1 A の量が、対照細胞において産生される S C N 1 A の総量と比較して、約 1 . 1 分の 1 から約 10 分の 1 、約 1 . 5 分の 1 から約 10 分の 1 、約 2 分の 1 から約 10 分の 1 、約 3 分の 1 から約 10 分の 1 、約 4 分の 1 から約 10 分の 1 、約 1 . 1 分の 1 から約 5 分の 1 、約 1 . 1 分の 1 から約 6 分の 1 、約 1 . 1 分の 1 から約 7 分の 1 、約 1 . 1 分の 1 から約 8 分の 1 、約 1 . 1 分の 1 から約 9 分の 1 、約 2 分の 1 から約 5 分の 1 、約 2 分の 1 から約 6 分の 1 、約 2 分の 1 から約 7 分の 1 、約 2 分の 1 から約 8 分の 1 、約 2 分の 1 から約 9 分の 1 、約 3 分の 1 から約 6 分の 1 、約 3 分の 1 から約 7 分の 1 、約 3 分の 1 から約 8 分の 1 、約 3 分の 1 から約 9 分の 1 、約 4 分の 1 から約 7 分の 1 、約 4 分の 1 から約 8 分の 1 、約 4 分の 1 から約 9 分の 1 、少なくとも約 1 . 1 分の 1 、少なくとも約 1 . 5 分の 1 、少なくとも約 2 分の 1 、少なくとも約 2 . 5 分の 1 、少なくとも約 3 分の 1 、少なくとも約 3 . 5 分の 1 、少なくとも約 4 分の 1 、少なくとも約 5 分の 1 、または少なくとも約 10 分の 1 に減少する、[4 6] に記載の方法。

[5 2] 疾患または状態が、N a v 1 . 1 における機能獲得型変異によって誘発される、[2] に記載の方法。

[5 3] 対象が、S C N 1 A が増加したレベルで産生されるアレル、または細胞におけるN a v 1 . 1 の増加した活性を誘導する変異 S C N 1 A をコードするアレルを有する、[5 2] に記載の方法。

[5 4] 疾患または状態が片頭痛である、[5 2] に記載の方法。

[5 5] 片頭痛が家族性片麻痺性片頭痛 3 である、[5 4] に記載の方法。

[5 6] 疾患または状態が N a v 1 . 1 素因性てんかんである、[2] に記載の方法。

[5 7] 治療剤が、S C N 1 A タンパク質をコードするプロセシングされたm R N A からのN M D エクソンの排除を阻害し、細胞における S C N 1 A の発現を減少させる、[5 2] に記載の方法。

[5 8] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、A S O が、配列番号 2 1 、2 5 、2 8 、3 6 、または 6 3 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 % 、8 5 % 、9 0 % 、9 5 % 、9 7 % 、または 1 0 0 % 相補的である配列を含む、[5 2] に記載の方法。

[5 9] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、アンチセンスオリゴマーが、ホスホロチオエート連結またはホスホロジアミデート連結を含む骨格修飾を含む、[1] または [2] に記載の方法。

[6 0] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、アンチセンスオリゴマーが、ホスホロジアミデートモルホリノ、ロックド核酸、ペプチド核酸、2 ' - O - メチル、2 ' - フルオロ、または 2 ' - O - メトキシエチル部分を含む、[1] または [2] に記載の方法。

[6 1] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、アンチセンスオリゴマーが少なくとも 1 つの修飾糖部分を含む、[1] または [2] に記載の方法。

[6 2] 各糖部分が修飾糖部分である、[6 1] に記載の方法。

[6 3] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、アンチセンスオリゴマーが、8 から 5 0 核酸塩基、8 から 4 0 核酸塩基、8 から 3 5 核酸塩基、8 から 3 0 核酸塩基、8 から 2 5 核酸塩基、8 から 2 0 核酸塩基、8 から 1 5 核酸塩基、9 から 5 0 核酸塩基、9 から 4 0 核酸塩基、9 から 3 5 核酸塩基、9 から 3 0 核酸塩基、9 から 2 5 核酸塩基、9 から 2 0 核酸塩基、9 から 1 5 核酸塩基、1 0 から 5 0 核酸塩基、1 0 から 4 0 核酸塩基、1 0 から 3 5 核酸塩基、1 0 から 3 0 核酸塩基、1 0 から 2 5 核酸塩基、1 0 から 2 0 核酸塩基、1 0 から 1 5 核酸塩基、1 1 から 5 0 核酸塩基、1 1 から 4 0 核酸塩基、1 1 から 3 5 核酸塩基、1 1 から 3 0 核酸塩基、1 1 から 2 5 核酸塩基、1 1 から 2 0 核酸塩基、1 1 から 1 5 核酸塩基、1 2 から 5 0 核酸塩基、1 2 から 4 0 核酸塩基、1 2 から 3 5 核酸塩基、1 2 から 3 0 核酸塩基、1 2 から 2 5 核酸塩基、1 2 から 2 0 核酸塩基、または 1 2 から 1 5 核酸塩基までからなる、[1] または [2] に記載の方法。

[6 4] 治療剤がアンチセンスオリゴマー (A S O) であり、アンチセンスオリゴマーが、タンパク質をコードする N M D エクソン m R N A の標的化部分に対して少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、または 1 0 0 % 相補的である、[3] に記載の方法。

[6 5] S C N 1 A m R N A またはタンパク質発現をアセスメントするステップをさらに含む、[1] に記載の方法。

[6 6] 対象がヒトである、[2] に記載の方法。

[6 7] 対象が非ヒト動物である、[2] に記載の方法。

[6 8] 対象が胎児、胚、または小児である、[2] に記載の方法。

[6 9] 細胞がエクスピボである、[1] または [2] に記載の方法。

[7 0] 治療剤が、対象の髄腔内注射、脳室内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、硝子体内、または静脈内注射によって投与される、[2] に記載の方法。

[7 1] 第 2 の治療剤を対象に投与するステップをさらに含む、[2] に記載の方法。

[7 2] 第 2 の治療剤が低分子である、[7 1] に記載の方法。

[7 3] 第 2 の治療剤が A S O である、[7 1] に記載の方法。

[7 4] A S O が、配列番号 1 1 5 ~ 1 6 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 1 0 0 % 相補的である配列を含む、[7 3] に記載の方法。

[7 5] 第 2 の治療剤がイントロン保持を是正する、[7 1] に記載の方法。

[7 6] 疾患または状態が、アルツハイマー病、S C N 2 A 脳症、S C N 8 A 脳症、または S C N 5 A 不整脈である、[2] に記載の方法。

[7 7] 疾患または状態が、アルツハイマー病、S C N 2 A 脳症、S C N 8 A 脳症、または S C N 5 A 不整脈である、[3 0]、[3 2]、または [3 4] に記載の方法。