(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518230
(P2025-518230A)
(43)公表日　令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/113(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	１３０Ｚ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｐ	*3/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04		
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		

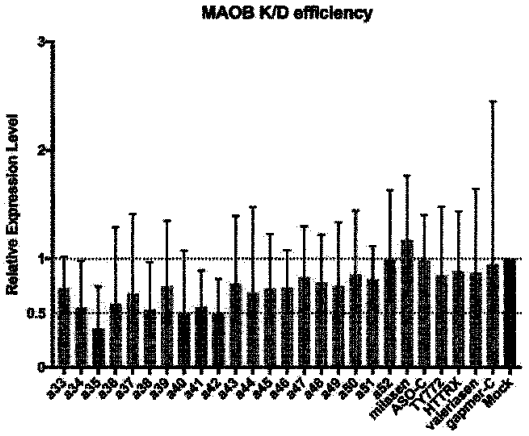
審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全36頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-570717(P2024-570717)
(86)(22)出願日　令和5年5月30日(2023.5.30)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月24日(2025.1.24)
(86)国際出願番号　PCT/KR2023/007377
(87)国際公開番号　WO2023/234675
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　10-2022-0066057
(32)優先日　令和4年5月30日(2022.5.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　519444052
インスティチュート　フォー　ベーシック　サイエンス
ＩＮＳＴＩＴＵＴＥ　ＦＯＲ　ＢＡＳＩＣ　ＳＣＩＥＮＣＥ
大韓民国，３４１２６ テジョン，ユソン－グ，エクスポ－ロ ５５
(71)出願人　518366555
コリア アドバンスト インスティテュート オブ サイエンス アンド テクノロジー
大韓民国 ３４１４１ テジョン ユソン－グ テハク－ロ ２９１
(74)代理人　100139594
弁理士　山口 健次郎
(74)代理人　100194973
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　モノアミン酸化酵素Ｂに対するアンチセンスオリゴマー及びその用途

(57)【要約】
本発明は、モノアミン酸化酵素Ｂに対するアンチセンスオリゴマー及びその用途に関し、モノアミン酸化酵素Ｂをコーディングする遺伝子、具体的には、ｍＲＮＡ又はタンパク質の量を調節するアンチセンスオリゴマー及びその肝疾患、肥満又は神経疾患の予防、軽減又は治療用途に関する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号４１で記載されたＭＡＯＢ全体のプレ－ｍＲＮＡ配列（ＭＡＯＢｗｈｏｌｅｐｒｅ－ｍＲＮＡ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）の核酸配列のうち少なくとも１３個の連続した核酸塩基とワトソン・クリック型塩基対（Ｗａｔｓｏｎ－Ｃｒｉｃｋ　ｐａｉｒｉｎｇ）Ａ：Ｔ又はＧ：Ｃ又は揺らぎ塩基対（ｗｏｂｂｌｅ　ｐａｉｒｉｎｇ）Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ、又はＩ：Ｕを通じたハイブリダイゼ－ションを通じてＭＡＯＢ遺伝子発現を抑制する、１３ｎｔ～３５ｎｔの長さを有するオリゴマー。
【請求項２】
前記オリゴマーは、配列番号１～２０で構成された群から選ばれる一つの配列のうち少なくとも１３個の連続した核酸塩基とワトソン・クリック型塩基対Ａ：Ｔ又はＧ：Ｃ又は揺らぎ塩基対Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ、又はＩ：Ｕを通じたハイブリダイゼ－ションが可能で、１３ｎｔ～３５ｎｔの長さを有する、請求項１に記載のオリゴマー。
【請求項３】
前記オリゴマーは、配列番号２、３、及び９で構成された群から選ばれる一つの配列のうち少なくとも１３個の連続した核酸塩基とワトソン・クリック型塩基対Ａ：Ｔ又はＧ：Ｃ又は揺らぎ塩基対Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ、又はＩ：Ｕを通じたハイブリダイゼ－ションが可能で、１３ｎｔ～３５ｎｔの長さを有する、請求項１に記載のオリゴマー。
【請求項４】
前記オリゴマーは、配列番号９の配列のうち少なくとも１３個の連続した核酸塩基とワトソン・クリック型塩基対Ａ：Ｔ又はＧ：Ｃ又は揺らぎ塩基対Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ、又はＩ：Ｕを通じたハイブリダイゼ－ションが可能で、１３ｎｔ～３５ｎｔの長さを有する、請求項１に記載のオリゴマー。
【請求項５】
前記オリゴマーは、次の配列と化学構造を有する、請求項１に記載のオリゴマー：
Ｔ＊ＧＡＡＣ＊６＊６＊５＊５＊５＊７＊７＊６＊５＊６＊ＡＣＧＡ＊Ｇ；
Ｇ＊ＡＴＣＡ＊６＊５＊７＊７＊６＊６＊８＊６＊８＊６＊ＣＡＧＣ＊Ｔ；又は
Ｃ＊ＡＣＴＡ＊５＊８＊６＊５＊６＊５＊８＊５＊８＊８＊ＴＡＧＣ＊Ｃ、
ここで、ＰＳ、ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏａｔｅ；２’ＭＯＥ、２’－Ｏ－ｍｅｔｈｏｘｙｅｔｈｙｌ。Ａ＝２’ＭＯＥ－Ａ、Ｃ＝２’ＭＯＥ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、Ｇ＝２’ＭＯＥ－Ｇ、Ｔ＝２’ＭＯＥ－Ｔ、５＝ＤＮＡ－Ａ、６＝ＤＮＡ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、７＝ＤＮＡ－Ｇ、８＝ＤＮＡ－Ｔ、＊＝ＰＳを意味する。
【請求項６】
前記オリゴマーは、次の配列と化学構造を有する、請求項１に記載のオリゴマー：
Ｃ＊ＡＣＴＡ＊５＊８＊６＊５＊６＊５＊８＊５＊８＊８＊ＴＡＧＣ＊Ｃ、
ここで、ＰＳ、ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏａｔｅ；２’ＭＯＥ、２’－Ｏ－ｍｅｔｈｏｘｙｅｔｈｙｌ。Ａ＝２’ＭＯＥ－Ａ、Ｃ＝２’ＭＯＥ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、Ｇ＝２’ＭＯＥ－Ｇ、Ｔ＝２’ＭＯＥ－Ｔ、５＝ＤＮＡ－Ａ、６＝ＤＮＡ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、７＝ＤＮＡ－Ｇ、８＝ＤＮＡ－Ｔ、＊＝ＰＳを意味する。
【請求項７】
ＧａｌＮＡｃ（Ｎ－アセチルガラクトサミン）を含む、請求項６に記載のオリゴマー。
【請求項８】
３価のＧａｌＮＡｃ（Ｎ－アセチルガラクトサミン）がオリゴマーの５’又は３’末端リン酸塩（ｔｅｒｍｉｎａｌ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）に連結された、請求項７に記載のオリゴマー。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物の塩及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物。
【請求項１０】
塩がナトリウム塩又はカリウム塩である、請求項９に記載の組成物。

【請求項１１】
神経疾患の予防、軽減又は治療用である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１２】
前記神経疾患はアルツハイマー病である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
肝疾患の予防、軽減又は治療用である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１４】
前記肝疾患は脂肪肝である、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
代謝疾患の予防、軽減又は治療用である、請求項９に記載の組成物。
【請求項１６】
前記代謝疾患は肥満である、請求項１５に記載の組成物。
［ＭＡＯＢ　ｐｒｅ－ｍＲＮＡ配列］
配列番号４１：ｃｈｒＸ：４３，７６６，６１０－４３，８８２，４５０（ｈｇ３８、（－）ｓｔｒａｎｄ、長さ１１５，８４１ｂｐ）
［ターゲット及びＡＳＯ配列］

ASO ID	ターゲット配列(5' to 3')	ターゲット配列番号	ASO 配列 (5' to 3')	ASO 配列番号
a33	GGAAGAUUCCAGAGGAUGAA	1	TTCATCCTCTGGAATCTTCC	21
a34	CUCGUGUGCCUUUGGGUUCA	2	TGAACCCAAAGGCACACGAG	22
a35	AGCUGGAGAGGCCUGUGAUC	3	GATCACAGGCCTCTCCAGCT	23
a36	GGUCAAGUGAGUGAGCGGAU	4	ATCCGCTCACTCACTTGACC	24
a37	UAUGUGAAGCAGUGUGGAGG	5	CCTCCACACTGCTTCACATA	25
a38	CCAACCCAGAAUCGUAUCUU	6	AAGATACGATTCTGGGTTGG	26
a39	UAAAUAUGUGGACCUUGGAG	7	CTCCAAGGTCCACATATTTA	27
a40	AGGGUUCUACGCCAGCCAGU	8	ACTGGCTGGCGTAGAACCCT	28
a41	GGCUAAAUAUGUGAUUAGUG	9	CACTAATCACATATTTAGCC	29
a42	UUCUUUUCUUACUGAAGCUC	10	GAGCTTCAGTAAGAAAAGAA	30
a43	GUCUAACAAUAGCUCUUUCC	11	GGAAAGAGCTATTGTTAGAC	31
a44	AUCUUGUCUAUGUAUCCAGG	12	CCTGGATACATAGACAAGAT	32
a45	UUGGCAAAUGUUAAGGGCAG	13	CTGCCCTTAACATTTGCCAA	33
a46	GCAGUCUCCUGGGUUACAUA	14	TATGTAACCCAGGAGACTGC	34
a47	AUUUGUCUAGUGAUCAUUCU	15	AGAATGATCACTAGACAAAT	35
a48	CUUUCAAACAACAAAGGGUA	16	TACCCTTTGTTGTTTGAAAG	36
a49	GGUUUCAACCUAUCUCCAAU	17	ATTGGAGATAGGTTGAAACC	37
a50	GCCUUGUCUUCACAAACAUU	18	AATGTTTGTGAAGACAAGGC	38
a51	CAAACAGCCCUUGUUAAGCA	19	TGCTTAACAAGGGCTGTTTG	39
a52	GCAAAUUUUAAUCACUCCCU	20	AGGGAGTGATTAAAATTTGC	40

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、モノアミン酸化酵素Ｂに対するアンチセンスオリゴマー及びその用途に関し、モノアミン酸化酵素Ｂをコーディングする遺伝子、具体的には、ｍＲＮＡ又はタンパク

質の量を調節するアンチセンスオリゴマー、及びその肝疾患、肥満又は神経疾患の予防、軽減又は治療用途に関する。

【０００２】

【背景技術】

【０００３】

ＭＡＯ（Ｍｏｎｏａｍｉｎｅ　ｏｘｉｄａｓｅ）は、特に肝と脳のミトコンドリア外膜に位置し、ドーパミンなどのモノアミン神経伝達物質の酸化的脱アミノ化反応を促進するものとして知られている。ＭＡＯによって促進される反応を通じて、酸化的ストレスと神経細胞死滅を誘発する過酸化水素（H_2O_2）を生産することが知られている。

【０００４】

ＭＡＯにはＭＡＯ－ＡとＭＡＯ－Ｂが存在し、ＭＡＯ－Ｂは、セロトニンを放出するニューロンと星状細胞に豊かであり、セレギリン（ｓｅｌｅｇｉｌｉｎｅ）とラサギリン（ｒａｓａｇｉｌｉｎｅ）などの強力な阻害剤によって選択的に阻害されるものとして知られている。

【０００５】

特に、ヒトの脳では、モノアミン酸化酵素Ｂ（Ｍｏｎｏａｍｉｎｅ　ｏｘｉｄａｓｅ　Ｂ、ＭＡＯ－Ｂ）の発現レベルが年齢と共に増加し、神経疾患で活性が増加することが知られている（Ｐａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉ　Ａｄｖ．２０１９　Ｍａｒ　２０；５（３）：ｅａａｖ０３１６）。

【０００６】

上記のような技術的な背景下で、本出願の発明者等は、モノアミン酸化酵素Ｂに対するアンチセンスオリゴマーを確認し、アンチセンスオリゴマーが、モノアミン酸化酵素ＢをコーディングするｍＲＮＡの発現を調節することによって、神経疾患の予防、軽減又は治療に使用され得ることを確認し、本発明を完成するに至った。

【０００７】

【０００８】

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

本発明の目的は、モノアミン酸化酵素Ｂをコーディングする遺伝子の発現を調節するアンチセンスオリゴマーを提供することにある。

【００１０】

本発明の他の目的は、前記アンチセンスオリゴマーを含む肝疾患又は神経疾患の予防、軽減又は治療用薬学組成物を提供することにある。本発明の他の目的は、前記アンチセンスオリゴマーを投与する肝疾患又は神経疾患の予防、軽減又は治療方法を提供することにある。本発明の他の目的は、前記アンチセンスオリゴマーを含む肝疾患又は神経疾患の予防、軽減又は治療用組成物の製造用途を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

上記の目的を達成するために、本発明は、核酸塩基ＭＡＯＢ全体のプレ－ｍＲＮＡ配列（ＭＡＯＢ　ｗｈｏｌｅ　ｐｒｅ－ｍＲＮＡ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）の核酸配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを提供する。

【００１２】

また、本発明は、配列番号２、３、及び９で構成された群から選ばれる一つの配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを提供する。

【００１３】

また、本発明は、配列番号９の配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを提供する

。
【００１４】
また、本発明は、配列番号２２、２３、及び２９で構成された群から選ばれる配列を含むオリゴマーを提供する。
【００１５】
また、本発明は、配列番号２９の配列を含むオリゴマーを提供する。
【００１６】
また、本発明は、次の配列と化学構造を有するオリゴマーを提供する：
【００１７】
Ｔ＊ＧＡＡＣ＊６＊６＊５＊５＊５＊７＊７＊６＊５＊６＊ＡＣＧＡ＊Ｇ；
【００１８】
Ｇ＊ＡＴＣＡ＊６＊５＊７＊７＊６＊６＊８＊６＊８＊６＊ＣＡＧＣ＊Ｔ；及び
【００１９】
Ｃ＊ＡＣＴＡ＊５＊８＊６＊５＊６＊５＊８＊５＊８＊８＊ＴＡＧＣ＊Ｃ、
【００２０】
ここで、ＰＳ、ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏａｔｅ；２’ＭＯＥ、２’－Ｏ－ｍｅｔｈｏｘｙｅｔｈｙｌ。Ａ＝２’ＭＯＥ－Ａ、Ｃ＝２’ＭＯＥ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、Ｇ＝２’ＭＯＥ－Ｇ、Ｔ＝２’ＭＯＥ－Ｔ、５＝ＤＮＡ－Ａ、６＝ＤＮＡ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、７＝ＤＮＡ－Ｇ、８＝ＤＮＡ－Ｔ、＊＝ＰＳを意味する。
【００２１】
また、本発明は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物を提供する。
【００２２】
また、本発明は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む肝疾患又は神経疾患の予防、軽減又は治療用組成物を提供する。また、本発明は、前記オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物を投与することを含む肝疾患又は神経疾患の予防、軽減又は治療方法を提供することにある。本発明の他の目的は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物を含む肝疾患又は神経疾患の予防、軽減又は治療用組成物の製造用途を提供することにある。
【００２３】
また、本発明は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む脂肪肝の予防、軽減又は治療用組成物を提供する。また、本発明は、前記オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物を投与することを含む脂肪肝の予防、軽減又は治療方法を提供することにある。本発明の他の目的は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物を含む脂肪肝の予防、軽減又は治療用組成物の製造用途を提供することにある。
【００２４】
また、本発明は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む肥満の予防、軽減又は治療用組成物を提供する。また、本発明は、前記オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物を投与することを含む肥満の予防、軽減又は治療方法を提供することにある。本発明の他の目的は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物を含む肥満の予防、軽減又は治療用組成物の製造用途を提供することにある。
【００２５】
【図面の簡単な説明】
【００２６】
【図１ａ－１ｂ】Ｈｕｈ７細胞株におけるＫＤテストを通じてＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ発現量抑制可能性を確認した試験結果である。
【００２７】

【図２】Ｈｕｈ７細胞株におけるＫＤテストを通じてＡ３４、Ａ３５、及びＡ４１候補群でＭＡＯＢ発現量抑制を確認した結果である。
【００２８】
【図３ａ】ＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入時、生存率測定を通じて安全性を確認した試験及び発現量抑制を確認した試験結果である。
【００２９】
【図３ｂ】Ａ４１を注入したグループの大脳、視床、及び小脳でＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ発現が抑制されることを確認した結果である。
【００３０】
【図４ａ】成体のうちＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入時、生存率測定を通じて安全性を確認した試験及び発現量抑制を確認した試験結果である。
【００３１】
【図４ｂ】アルツハイマーモデルにおけるＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入を通じた記憶力回復実験結果である。
【００３２】
【図５ａ】アルツハイマーモデルにおけるＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入を通じたトニックＧＡＢＡ（ｔｏｎｉｃ　ＧＡＢＡ）量を測定した実験結果である。
【００３３】
【図５ｂ】既存の同一のアルツハイマー動物モデルで測定されたトニックＧＡＢＡ量に対する結果である。
【００３４】
【図６ａ】脂肪肝及び肥満動物モデルにおけるＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入を通じた体重減少効果を特定した実験結果である。
【００３５】
【図６ｂ】既存の同一の脂肪肝及び肥満動物モデルの肝で組織学的に観察された中性脂肪の変化に対する結果である。
【００３６】
【００３７】
【発明を実施するための形態】
【００３８】
別に方式で定義されない限り、本明細書で使用された全ての技術的及び科学的用語は、本発明の属する技術分野で熟練した専門家によって通常理解されるのと同一の意味を有する。一般に、本明細書における命名法は、本技術分野でよく知られており、通常使用されるものである。
【００３９】
本発明に係るアンチセンスオリゴマー（オリゴヌクレオチド）は、モノアミン酸化酵素Ｂをコーディングする遺伝子、具体的には、ｍＲＮＡの発現を抑制することができる。本発明に係るアンチセンスオリゴマー（オリゴヌクレオチド）は、モノアミン酸化酵素Ｂをコーディングするｍ ＲＮＡと相補的な配列を含む。
【００４０】
「アンチセンス活性」は、その標的核酸に対するアンチセンス化合物のハイブリダイゼーションに寄与する任意の検出可能な又は測定可能な活性を意味する。特定の実施様態において、アンチセンス活性は、標的核酸又はこのような標的核酸によって暗号化されたタンパク質の量又は発現における減少である。本発明に係るアンチセンス活性は、モノアミン酸化酵素Ｂをコーディングする標的核酸に作用し、暗号化されたモノアミン酸化酵素Ｂタンパク質の量又は発現を減少させる。
【００４１】
「標的化」、「標的にする」又は「標的にされた」は、標的核酸に特異的にハイブリダイゼーションし、好ましい効果を誘導することを意味する。
【００４２】

「標的核酸」、「標的ＲＮＡ」及び「標的ＲＮＡ転写体」は、いずれもアンチセンスオリゴマーによって標的にされ得る核酸を意味する。

【００４３】

本発明は、水素結合を通じて標的核酸に対するハイブリダイゼーションを行えるオリゴマーを含む。

【００４４】

「抑制」は、アンチセンスオリゴマーの不在時における標的核酸レベル又は標的タンパク質レベルと比較したとき、標的核酸に相補的なアンチセンス化合物の存在時における標的核酸レベル又は標的タンパク質レベルの減少を意味する。

【００４５】

「アンチセンスオリゴマー」は、標的核酸の対応する部位又は分節へのハイブリダイゼーションを可能にする核酸塩基配列を有する一本鎖オリゴヌクレオチドを含む。

【００４６】

本発明は、ＭＡＯＢ全体のプレｍＲＮＡ配列の核酸配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーに関する。

【００４７】

前記配列は、ｃｈｒＸ：４３，７６６，６１０－４３，８８２，４５０（ｈｇ３８、（－）ｓｔｒａｎｄ、長さ１１５、８４１ｂｐ）で、配列番号４１の配列を含むことができる。本発明に係るオリゴマーは、次の核酸配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能である。

【００４８】

本発明に係るオリゴマーは、前記核酸配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個又は少なくとも１８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能である。

【００４９】

ハイブリダイゼーションにおいて、厳格な特定のレベルを達成するために使用される条件は、ハイブリダイゼーションされる核酸の性質に応じて多様である。例えば、ハイブリダイゼーションされる核酸部位の長さ、相同性の程度、ヌクレオチド配列組成（例えば、ＧＣ／ＡＴ組成比）及び核酸タイプ（例えば、ＲＮＡ、ＤＮＡ）などがハイブリダイゼーション条件を選択するのに考慮される。追加的な考慮条件は、核酸が、例えば、フィルターなどに固定化されているかどうかである。

【００５０】

非常に厳格に行われる条件の例を挙げると、次の通りである：室温の２ＸＳＳＣ／０．１％のＳＤＳ（ハイブリダイゼーション条件）；室温の０．２ＸＳＳＣ／０．１％のＳＤＳ（厳格性が低い条件）；４２℃での０．２ＸＳＳＣ／０．１％のＳＤＳ（普通の厳格性を有する条件）；６８℃での０．１ＸＳＳＣ（高い厳格性を有する条件）。洗浄過程は、これらのうち一つの条件を用いて行うことができ、例えば、高い厳格性を有する条件、又は前記条件をそれぞれ使用することができ、前記記載された順序どおりにそれぞれ１０分～１５分ずつ、前記記載された条件を全部又は一部繰り返し行うことができる。しかし、上記で記述したように、最適な条件は、含まれた特別なハイブリダイゼーション反応に応じて多様であり、実験を通じて決定することができる。一般に、重要なプローブのハイブリダイゼーションには、高い厳格性を有する条件が使用される。

【００５１】

前記ハイブリダイゼーションをなす塩基対のうち少なくとも一つは、揺らぎ塩基対（ｗｏｂｂｌｅ　ｐａｉｒ）Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ又はＩ：Ｕを含むことができる。

【００５２】

本発明は、配列番号１～２０で構成された群から選ばれる一つの配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長

さを有するオリゴマーを含む。

【００５３】

【表１】

ASO ID	ターゲット配列(5' to 3')	ターゲット配列番号	ASO 配列 (5' to 3')	ASO 配列番号
a33	GGAAGAUUCCAGAGGAUGAA	1	TTCATCCTCTGGAATCTTCC	21
a34	CUCGUGUGCCUUUGGGUUCA	2	TGAACCCAAAGGCACACGAG	22
a35	AGCUGGAGAGGCCUGUGAUC	3	GATCACAGGCCTCTCCAGCT	23
a36	GGUCAAGUGAGUGAGCGGAU	4	ATCCGCTCACTCACTTGACC	24
a37	UAUGUGAAGCAGUGUGGAGG	5	CCTCCACACTGCTTCACATA	25
a38	CCAACCCAGAAUCGUAUCUU	6	AAGATACGATTCTGGGTTGG	26
a39	UAAAUAUGUGGACCUUGGAG	7	CTCCAAGGTCCACATATTTA	27
a40	AGGGUUCUACGCCAGCCAGU	8	ACTGGCTGGCGTAGAACCCT	28
a41	GGCUAAAUAUGUGAUUAGUG	9	CACTAATCACATATTTAGCC	29
a42	UUCUUUUCUUACUGAAGCUC	10	GAGCTTCAGTAAGAAAAGAA	30
a43	GUCUAACAAUAGCUCUUUCC	11	GGAAAGAGCTATTGTTAGAC	31
a44	AUCUUGUCUAUGUAUCCAGG	12	CCTGGATACATAGACAAGAT	32
a45	UUGGCAAAUGUUAAGGGCAG	13	CTGCCCTTAACATTTGCCAA	33
a46	GCAGUCUCCUGGGUUACAUA	14	TATGTAACCCAGGAGACTGC	34
a47	AUUUGUCUAGUGAUCAUUCU	15	AGAATGATCACTAGACAAAT	35
a48	CUUUCAAACAACAAAGGGUA	16	TACCCTTTGTTGTTTGAAAG	36
a49	GGUUUCAACCUAUCUCCAAU	17	ATTGGAGATAGGTTGAAACC	37
a50	GCCUUGUCUUCACAAACAUU	18	AATGTTTGTGAAGACAAGGC	38
a51	CAAACAGCCCUUGUUAAGCA	19	TGCTTAACAAGGGCTGTTTG	39
a52	GCAAAUUUUAAUCACUCCCU	20	AGGGAGTGATTAAAATTTGC	40

【００５４】

一つの実施例は、１８個～２１個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであって、配列番号１～２０で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを含む。配列番号１～２０で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個又は少なくとも１８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを含むことができる。

【００５５】

一つの実施例は、１５個～２５個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであり得、配列番号１～２０で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個又は少なくとも１８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを含むことができる。

【００５６】

一つの実施例は、１８個～２１個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴ

マーであり得、配列番号１～２０で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個又は少なくとも１８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを含むことができる。

【００５７】

具体的には、配列番号１～２０で構成された群から選ばれる配列のうち１８個以上、１９個以上、２０個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを含むことができる。

【００５８】

また、本発明は、配列番号２、３、又は９で構成された群から選ばれる一つの配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーに関する。

【００５９】

配列番号２、３、及び９で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個又は少なくとも１８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを含むことができる。

【００６０】

前記ハイブリダイゼーションをなす塩基対のうち少なくとも一つは、揺らぎ塩基対Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ又はＩ：Ｕを含むことができる。

【００６１】

また、本発明は、配列番号９の配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーである。

【００６２】

配列番号９の配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個又は少なくとも１８個の連続した核酸塩基とのハイブリダイゼーションが可能で、１０ｎｔ～５０ｎｔの長さを有するオリゴマーを含むことができる。

【００６３】

前記ハイブリダイゼーションをなす塩基対のうち少なくとも一つは、揺らぎ塩基対Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ又はＩ：Ｕを含むことができる。

【００６４】

「連続した核酸塩基」は、互いに直ぐ隣接した核酸塩基を意味する。「ヌクレオシド間連結」は、各ヌクレオシド間の化学的結合を称する。「連結されたヌクレオシド」は、共に結合された隣接したヌクレオシドを意味する。

【００６５】

「核酸」は、単量体ヌクレオチドからなる分子を称する。核酸には、リボ核酸（ＲＮＡ）、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、一本鎖核酸、二重鎖核酸、低分子干渉リボ核酸（ｓｉＲＮＡ）、及びマイクロＲＮＡｓ（ｍｉＲＮＡ）が含まれる。また、核酸は、単一分子内におけるこれらの要素の組み合わせを含むことができる。

【００６６】

「核酸塩基」は、他の核酸の塩基と対をなし得るヘテロサイクリック部分を意味する。

【００６７】

「核酸塩基配列」は、任意の糖、連結、又は核酸塩基変形と関係のない連続した核酸塩基の順序を意味する。

【００６８】

「ヌクレオシド」は、糖に連結された核酸塩基を意味する。

【００６９】

「ヌクレオチド」は、ヌクレオシドの糖部分に共有的に連結されたリン酸基を有するヌクレオシドを意味する。

【００７０】

「オリゴマー」は、核酸分子の領域にハイブリダイゼーションできる連結された単量体小単位の重合体を意味する。

【００７１】

「オリゴヌクレオチド」は、それぞれが、互いに独立的に変形又は非変形可能な、連結されたヌクレオシドの重合体を意味する。

【００７２】

「一本鎖オリゴヌクレオチド」は、相補鎖にハイブリダイゼーションされないオリゴヌクレオチドを意味する。

【００７３】

前記ハイブリダイゼーションをなす塩基対のうち少なくとも一つは、揺らぎ塩基対Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ａ、Ｉ：Ｃ又はＩ：Ｕを含むことができる。本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、例えば、配列番号２１～４０で構成された群から選ばれる配列と９０％以上の配列相同性を有する配列を含むことができる。

【００７４】

具体的には、配列番号２１～４０で構成された群から選ばれる配列と９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、９９％以上又は１００％の配列相同性を示す配列を含むことができる。

【００７５】

本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、例えば、配列番号２２、２３及び２９で構成された群から選ばれる一つ以上の配列と９０％以上の配列相同性を有する配列を含むことができる。

【００７６】

具体的には、配列番号２２、２３及び２９で構成された群から選ばれる一つ以上の配列と９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、９９％以上又は１００％の配列相同性を示す配列を含むことができる。本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、配列番号２２、２３及び２９で構成された群から選ばれる配列のうち一つの配列を含むことができる。

【００７７】

本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、例えば、配列番号２９の配列と９０％以上の配列相同性を有する配列を含むことができる。

【００７８】

具体的には、配列番号２９の配列と９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、９９％以上又は１００％の配列相同性を示す配列を含むことができる。本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、例えば、配列番号２９の配列を含むことができる。

【００７９】

本明細書で使用される「相同性」は、ポリヌクレオチド部分間の同一性パーセントを意味する。「同一性」は、比較窓（ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ　ｗｉｎｄｏｗ）を通じて、ポリヌクレオチド配列に基づいて配列が機能的又は構造的に同一な程度を意味する。配列相同性は、標準ソフトウェア、例えば、ＢＬＡＳＴ（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０，５８７３－５８７７，１９９３）に基づいて開発されたＢＬＡＳＴＮやＢＬＡＳＴＸと呼ばれるプログラムによって配列を比較することによって確認することができる。

【００８０】

一つの実施例において、本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、２０個の連結されたヌクレオシドを含むことができる。具体的には、本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、配列番号２２、２３及び２９で構成された群から選ばれる一つ以上の配列を含むことが

できる。
【００８１】
ＴＧＡＡＣＣＣＡＡＡＧＧＣＡＣＡＣＧＡＧ（配列番号２２）；
【００８２】
ＧＡＴＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＴＣＣＡＧＣＴ（配列番号２３）；及び
【００８３】
ＣＡＣＴＡＡＴＣＡＣＡＴＡＴＴＴＡＧＣＣ（配列番号２９）。
【００８４】
特に、本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、配列番号２９の配列を含むことができる。
【００８５】
本明細書における相補的な配列は、モノアミン酸化酵素ＢをコーディングするｍＲＮＡに対して発現を抑制できる程度に対応する一部の塩基欠損及び不完全な相補性も包括する意味を有する。
【００８６】
「ヌクレオシド」は、糖に連結された核酸塩基を意味し、「ヌクレオチド」は、ヌクレオシドの糖部分に共有的に連結されたリン酸基を有するヌクレオシドを意味する。「核酸塩基」は、他の核酸の塩基と対をなし得るヘテロサイクリック部分を意味する。
【００８７】
「オリゴマー」は、少なくとも核酸分子の領域にハイブリダイゼーションできる連結された単量体小単位の重合体を意味する。
【００８８】
前記ヌクレオシドは、変形を含むことができる。例えば、前記ヌクレオシド間連結が変形したヌクレオシド間連結を含むか、又は変形した糖を含むことができる。
【００８９】
具体的には、前記ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏａｔｅ）、ボラノホスフェート（ｂｏｒａｎｏｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、又はメチルホスホネート（ｍｅｔｈｙｌ　ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ）連結であり得る。
【００９０】
本発明に係るヌクレオシド間連結は、ｓｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｏｓの連結であり得る。ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結で、ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間連結であり得る。
【００９１】
前記ヌクレオシドは、次の変形した糖を含むことができる：
【００９２】
糖構造の２’炭素位置における２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、２’－Ｏ－アミノエチル、５’－メチル、２’－Ｏ－プロピル（ｐｒｏｐｙｌ）、２’－メチルチオエチル（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏｅｔｈｙｌ）、又は２’－フルオロ（２’－Ｆｌｕｏｒｏ）への置換の変形。
【００９３】
前記ヌクレオシドは、例えば、ヌクレオシド間連結としてのホスホロチオエート、ボラノホスフェート、又はメチルホスホネート連結；及び糖構造の２’炭素位置における２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、２’－Ｏ－アミノエチル、５’－メチル、２’－Ｏ－プロピル、２’－メチルチオエチル、又は２’－フルオロへの置換の変形を含むことができる。
【００９４】
前記ヌクレオシドは、例えば、次のように構成された群から選ばれた変形を含むことを特徴とすることができる。前記変形は、糖部分の変形、例えば、ヌクレオチド内の糖構造の２’炭素位置における変形、具体的には、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、２’－Ｏ－アミ

ノエチル、５’－メチル、２’－Ｏ－プロピル、２’－メチルチオエチル、又は２’－フルオロへの変形；ヌクレオチド結合のホスホロチオエート、ボラノホスフェート、又はメチルホスホネートへの変形；ＰＮＡ（ｐｅｐｔｉｄｅ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）、ＬＮＡ（ｌｏｃｋｅｄ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）又はＵＮＡ（ｕｎｌｏｃｋｅｄ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）形態への変形；及びリン酸基（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　ｇｒｏｕｐ）を含むことができる。

【００９５】

「２’－Ｏ－メトキシエチル」（また、２’－ＭＯＥ及び２’－Ｏ（CH_2）$_2$－OCH_3）は、フロシル環の２’位置でのＯ－メトキシ－エチル変形を意味する。

【００９６】

「２’－Ｏ－メトキシエチルヌクレオチド」は、２’－Ｏ－メトキシエチル変形した糖部分を含むヌクレオチドを意味する。

【００９７】

「変形した糖」は、天然糖からの置換又は変化を称する。

【００９８】

「５－メチルシトシン」は、５’位置に付着したメチル基に変形したシトシンを意味する。５－メチルシトシンは、変形した核酸塩基である。

【００９９】

「変形したヌクレオシド間連結」は、自然発生的なヌクレオシド間結合からの置換又は任意の変化を意味する。

【０１００】

「変形した核酸塩基」は、アデニン、シトシン、グアニン、チミジン、又はウラシルではない任意の核酸塩基を意味する。「変形した核酸塩基」は、プリン塩基であるアデニン（Ａ）及びグアニン（Ｇ）と、ピリミジン塩基であるチミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、及びウラシル（Ｕ）を意味する。

【０１０１】

「変形したヌクレオチド」は、独立的に変形した糖部分、変形したヌクレオシド間連結、又は変形した核酸塩基を有するヌクレオチドを意味する。「変形したヌクレオシド」は、独立的に変形した糖部分又は変形した核酸塩基を有するヌクレオシドを意味する。

【０１０２】

「変形したオリゴヌクレオチド」は、少なくとも一つの変形したヌクレオチドを含むオリゴマーを意味する。

【０１０３】

本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、３価のＧａｌＮＡｃ（Ｎ－アセチルガラクトサミン）又は５価のＧａｌＮＡｃ（Ｎ－アセチルガラクトサミン）を含み得るが、これに制限されるものではない。

【０１０４】

本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、５’－メチル又はホスホロチオエート結合への変形を含むことができる。

【０１０５】

他の観点は、配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基を含む、１２個～３０個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーに関する。

【０１０６】

一つの実施例は、１８個～２１個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであって、配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基を含む。配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個又は少なくとも１５個の連続した核酸塩基を含むことが

できる。
【０１０７】
一つの実施例は、１５個～２５個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであり得、配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個又は少なくとも１５個の連続した核酸塩基を含むことができる。
【０１０８】
一つの実施例は、１８個～２１個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであり得、配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個又は少なくとも１５個の連続した核酸塩基を含むことができる。
【０１０９】
具体的には、配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうち１８個以上、１９個以上、２０個の連続した核酸塩基を含むことができる。
【０１１０】
他の観点は、配列番号９の配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基を含む、１２個～３０個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーに関する。
【０１１１】
一つの実施例は、１８個～２１個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであって、配列番号９の配列のうち少なくとも８個の連続した核酸塩基を含む。配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個又は少なくとも１５個の連続した核酸塩基を含むことができる。
【０１１２】
一つの実施例は、１５個～２５個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであり得、配列番号９の配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個又は少なくとも１５個の連続した核酸塩基を含むことができる。
【０１１３】
一つの実施例は、１８個～２１個の連結されたヌクレオシドを含むアンチセンスオリゴマーであり得、配列番号９の配列のうち少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個又は少なくとも１５個の連続した核酸塩基を含むことができる。
【０１１４】
具体的には、配列番号９の配列のうち１８個以上、１９個以上、２０個の連続した核酸塩基を含むことができる。
【０１１５】
本発明は、配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列を含むモノアミン酸化酵素Ｂをコーディングする遺伝子をターゲットにするアンチセンスオリゴマーに関する。特に、本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、配列番号９の配列を含むことができる。
【０１１６】
本発明に係るオリゴマーは、１３ｎｔ～３５ｎｔの長さを有するか、又は１６ｎｔ～２５ｎｔの長さを有することができる。前記オリゴマーは、１６ｎｔ、１７ｎｔ、１８ｎｔ、１９ｎｔ、２０ｎｔ、２１ｎｔ、２２ｎｔ、２３ｎｔ、２４ｎｔ又は２５ｎｔであり得る。
【０１１７】
前記配列番号２、３及び９で構成された群から選ばれる配列のうちヌクレオシドのそれぞれは、変形を含むことができる。例えば、前記ヌクレオシド間連結は、変形したヌクレオシド間連結を含むか、又は変形した糖を含むことができる。

【０１１８】
具体的には、前記ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート、ボラノホスフェート、又はメチルホスホネート（ｍｅｔｈｙｌｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ）連結であり得る。前記変形したヌクレオシド間連結のうち少なくとも一つは、ホスホロチオエート連結であり得る。
【０１１９】
本発明に係るヌクレオシド間連結は、ｓｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｏｓの連結であり得る。ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結で、ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間連結であり得る。
【０１２０】
前記オリゴマーの少なくとも一つのヌクレオシドは、ＤＮＡやＲＮＡと異なる変形した糖を含むことができる。前記ヌクレオシドは、次のように変形した糖を含むことができる：
【０１２１】
糖構造の２’炭素位置における２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、２’－Ｏ－アミノエチル、５’－メチル、２’－Ｏ－プロピル、２’－メチルチオエチル、又は２’－フルオロへの置換の変形。
【０１２２】
前記ヌクレオシドは、例えば、次のように構成された群から選ばれた変形を含むことを特徴とすることができる。前記変形は、糖部分の変形、例えば、ヌクレオチド内の糖構造の２’炭素位置における変形、具体的には、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、２’－Ｏ－アミノエチル、５’－メチル、２’－Ｏ－プロピル、２’－メチルチオエチル、又は２’－フルオロへの変形；ヌクレオチド結合のホスホロチオエート、ボラノホスフェート、又はメチルホスホネートへの変形；ＰＮＡ（ｐｅｐｔｉｄｅ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）、ＬＮＡ（ｌｏｃｋｅｄ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）又はＵＮＡ（ｕｎｌｏｃｋｅｄ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）形態への変形；及びリン酸基を含むことができる。
【０１２３】
本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、５’－メチル又はホスホロチオエート結合への変形を含むことができる。前記オリゴヌクレオチドの少なくとも一つのヌクレオシドは、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）を有することができる。
【０１２４】
前記配列番号９の配列のうちヌクレオシドのそれぞれは、変形を含むことができる。例えば、前記ヌクレオシド間連結は、変形したヌクレオシド間連結を含むか、又は変形した糖を含むことができる。
【０１２５】
具体的には、前記ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート、ボラノホスフェート、又はメチルホスホネート連結であり得る。
【０１２６】
本発明に係るヌクレオシド間連結は、ｓｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｏｓの連結であり得る。ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結で、ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間連結であり得る。
【０１２７】
前記ヌクレオシドは、次のように変形した糖を含むことができる：
【０１２８】
糖構造の２’炭素位置における２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、２’－Ｏ－アミノエチル、５’－メチル、２’－Ｏ－プロピル、２’－メチルチオエチル、又は２’－フルオロへの置換

の変形。
【０１２９】
前記ヌクレオシドは、例えば、次のように構成された群から選ばれた変形を含むことを特徴とすることができる。前記変形は、糖部分の変形、例えば、ヌクレオチド内の糖構造の２’炭素位置における変形、具体的には、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、２’－Ｏ－アミノエチル、５’－メチル、２’－Ｏ－プロピル、２’－メチルチオエチル、又は２’－フルオロへの変形；ヌクレオチド結合のホスホロチオエート、ボラノホスフェート、又はメチルホスホネートへの変形；ＰＮＡ（ｐｅｐｔｉｄｅ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）、ＬＮＡ（ｌｏｃｋｅｄ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）又はＵＮＡ（ｕｎｌｏｃｋｅｄ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）形態への変形；及びリン酸基を含むことができる。
【０１３０】
本発明に係るオリゴマーは、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５’メチル、５’－メチル又はホスホロチオエート結合への変形を含むことができる。
【０１３１】
前記オリゴマーの少なくとも一つのヌクレオシドは、糖部分に追加的な環が形成されたヌクレオチド類似体であり得る。
【０１３２】
前記オリゴマーの少なくとも一つのヌクレオシドの変形した糖は、バイサイクリック（ｃＥｔ）又はＬＮＡ（ｌｏｃｋｅｄ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ）であり得る。
【０１３３】
「バイサイクリック糖」は、２個の非同一炭素上の環原子の連結によって変形したフロシル環を意味する。バイサイクリック糖は、変形した糖である。
【０１３４】
バイサイクリック糖は、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’架橋を含む。一つの実施例において、少なくとも一つの変形した糖は、２’－Ｏ－メトキシエチルを含む。
【０１３５】
前記オリゴマーは、ａ．８個～１２個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップ分節；
【０１３６】
３個～７個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウィング分節；及び
【０１３７】
３個～７個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウィング分節；を含み、
【０１３８】
ｂ．ギャップ分節が５’ウィング分節と３’ウィング分節との間に位置し、
【０１３９】
ｃ．各ウィング分節の各ヌクレオシドが、変形した糖を含むオリゴマーであり得る。
【０１４０】
前記オリゴマーが２０個の長さで、１０個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップ分節；
【０１４１】
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウィング分節；及び
【０１４２】
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウィング分節；を含み、
【０１４３】
ギャップ分節が５’ウィング分節と３’ウィング分節との間に位置し、
【０１４４】
各ウィング分節の各ヌクレオシドが、２’－Ｏ－メトキシエチル糖（２’－ＭＯＥ　ｒｉｂｏｓｅ）を含むオリゴマーであり得る。

【０１４５】
前記ヌクレオシド間連結は、ｓｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｏｏｓの連結であるアンチセンスオリゴマー：ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結で、ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間連結であり得る。
【０１４６】
前記オリゴマーが１８個の長さで：
【０１４７】
８個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップ分節、
【０１４８】
５個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウィング分節、及び
【０１４９】
５個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウィング分節を含み、
【０１５０】
ギャップ分節が５’ウィング分節と３’ウィング分節との間に位置し、
【０１５１】
各ウィング分節の各ヌクレオシドが、２’－Ｏ－メトキシエチル糖（２’－ＭＯＥ　ｒｉｂｏｓｅ）を含むオリゴマーであり得る。
【０１５２】
前記オリゴマーが２０個の長さで：
【０１５３】
８個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップ分節、
【０１５４】
６個の連結されたヌクレオシドからなる５’ウィング分節、及び
【０１５５】
６個の連結されたヌクレオシドからなる３’ウィング分節を含み、
【０１５６】
ギャップ分節が５’ウィング分節と３’ウィング分節との間に位置し、
【０１５７】
各ウィング分節の各ヌクレオシドが、２’－Ｏ－メトキシエチル糖（２’－ＭＯＥ　ｒｉｂｏｓｅ）を含むオリゴマーであり得る。
【０１５８】
「ギャップマー」は、ＲＮａｓｅ　Ｈ切断を支持する複数個のヌクレオシドを有する内部領域が一つ以上のヌクレオシドを有する各外部領域間に位置し、内部領域を含む前記ヌクレオシドが、各外部領域を含むヌクレオシド又はヌクレオシドと化学的に区分される、キメリックアンチセンス化合物を意味する。内部領域は、「ギャップ分節」と言及され得、外部領域は、「ウィング分節」と言及され得る。
【０１５９】
「ギャップ－拡張された」は、１個～６個のヌクレオシドを有する５’及び３’ウィング分節間及びそれに直ぐ隣接して位置する１２個以上の連続した２’－デオキシリボヌクレオシドのギャップ分節を有するキメリックアンチセンス化合物を意味する。
【０１６０】
一つの実施例において、少なくとも一つのヌクレオシドは、変形した核酸塩基を含むことができる。変形した核酸塩基は、５－メチルシトシン（５ｍＣ）であり得る。
【０１６１】
具体的には、本発明に係るアンチセンスオリゴマーは、次のように構成された群から選ばれ得る。
【０１６２】

ID	Sequence	Type	Chemistry	Target gene	Species
a34	TGAACCCAAAGGCACACGAG	gapmer	T*GAAC*6*6*5*5*5*7*7*6*5*6*ACGA*G	MAOB	human
a35	GATCACAGGCCTCTCCAGCT	gapmer	G*ATCA*6*5*7*7*6*6*8*6*8*6*CAGC*T	MAOB	human
a41	CACTAATCACATATTTAGCC	gapmer	C*ACTA*5*8*6*5*6*5*8*5*8*8*TAGC*C	MAOB	human

ＰＳ、ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏａｔｅ；２’ＭＯＥ、２’－Ｏ－ｍｅｔｈｏｘｙｅｔｈｙｌ。Ａ＝２’ＭＯＥ－Ａ、Ｃ＝２’ＭＯＥ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、Ｇ＝２’ＭＯＥ－Ｇ、Ｔ＝２’ＭＯＥ－Ｔ、５＝ＤＮＡ－Ａ、６＝ＤＮＡ－５’－ｍｅｔｈｙｌ－Ｃ、７＝ＤＮＡ－Ｇ、８＝ＤＮＡ－Ｔ、＊＝ＰＳ

【０１６３】

また、本発明は、前記オリゴマーを含む神経疾患の予防、軽減又は治療用薬学組成物に関する。また、本発明は、アンチセンスオリゴマーを個体に投与する段階を含む神経疾患の予防、軽減又は治療方法に関する。また、本発明は、前記アンチセンスオリゴマーを含む神経疾患の予防、軽減又は治療用組成物の製造用途に関する。

【０１６４】

本発明に係るオリゴマーは、ＭＡＯ－Ｂ阻害剤であり得る。本発明に係るオリゴマーをＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ又はタンパク質の量を減少させるために動物に投与することを含む、動物におけるＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ又はタンパク質の量を減少させる方法に関する。これを通じて、酸素ラジカル形成を減少させ、脳内に有用なモノアミンの量を増加させることができる。また、アルツハイマー病を始めとした脳疾患及び脳損傷でのＭＡＯ－Ｂは、反応性星状膠細胞内でプトレシン代謝過程を促進し、過量のＧＡＢＡを生産させる。よって、本発明に係るアンチセンスオリゴマーＭＡＯ－Ｂ阻害剤は、星状膠細胞によるＧＡＢＡ生成抑制剤として作用し、神経信号伝達と脳機能を回復させることができる。前記神経疾患は、例えば、パーキンソン病（Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ；ＰＤ）、アルツハイマー病（Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ；ＡＤ）、ハンチントン病（Ｈｕｎｔｉｎｇｔｏｎ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ；ＨＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ａｍｙｏｔｒｏｐｈｉｃ　ｌａｔｅｒａｌ　ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ；ＡＬＳ）、前頭側頭型認知症（Ｆｒｏｎｔｏ－Ｔｅｍｐｏｒａｌ　Ｄｅｍｅｎｔｉａ）、大脳皮質基底核変性症（Ｃｏｒｔｉｃｏ　Ｂａｓａｌ　Ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）、又は進行性核上性麻痺（ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅｓｕｐｒａｎｕｃｌｅａｒ　ｐａｌｓｙ；ＰＳＰ）であり得るが、これに制限されるものではない。

【０１６５】

本発明に係るオリゴマーは、肝疾患の予防、軽減又は治療に使用され得る。前記肝疾患は、具体的には脂肪肝であり得る。また、本発明は、前記オリゴマーを含む肝疾患の予防、軽減又は治療用薬学組成物に関する。また、本発明は、アンチセンスオリゴマーを個体に投与する段階を含む肝疾患の予防、軽減又は治療方法に関する。また、本発明は、前記アンチセンスオリゴマーを含む肝疾患の予防、軽減又は治療用組成物の製造用途に関する。

【０１６６】

また、本発明は、前記オリゴマーを含む肥満の予防、軽減又は治療用薬学組成物に関する。また、本発明は、アンチセンスオリゴマーを個体に投与する段階を含む肥満の予防、軽減又は治療方法に関する。また、本発明は、前記アンチセンスオリゴマーを含む肥満の予防、軽減又は治療用組成物の製造用途に関する。

【０１６７】

本明細書において、「治療」は、症状の軽減又は改善、疾患の範囲の減少、疾患進行の遅延又は緩和、疾患状態の改善、軽減又は安定化、部分的又は完全な回復、生存の延長、その他の有利な治療結果などを全て含む意味で使用され得る。

【０１６８】

本発明は、オリゴマー及び少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体又は希釈剤を含む組成物に関する。

【０１６９】
前記薬学組成物は、有効成分以外に、追加的に薬剤学的に許容可能な担体を１種以上含んで製造することができる。薬剤学的に許容可能な担体は、本発明の有効成分と両立可能でなければならなく、食塩水、滅菌水、リンゲル液、緩衝食塩水、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール及びこれらの成分のうち一つの成分又は二つ以上の成分を混合して使用することができ、必要に応じて抗酸化剤、緩衝液、静菌剤などの他の通常の添加剤を添加することができる。また、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤及び潤滑剤を付加的に添加し、水溶液、懸濁液、乳濁液などの注射用剤形に製剤化することができる。
【０１７０】
任意の薬剤学的に許容可能な塩、エステル、又はそのようなエステルの塩、又はヒトを含む動物に投与したとき、（直接又は間接的に）生物学的活性代謝物又はその残留物を提供できる任意の他のオリゴマーを含む。よって、例えば、アンチセンスオリゴマーの薬剤学的に許容可能な塩、前駆薬物、そのような前駆薬物の薬剤学的に許容可能な塩、及び他の生物同等体に関する。適当な薬剤学的に許容可能な塩は、非制限的には、下記を含む：ナトリウム及びカリウム塩。
【０１７１】
前記組成物と第２製剤を併用－投与することができる。「併用－投与」で第２製剤を含む場合、単一薬学的組成物であってもよく、別個の薬学的組成物であってもよい。第２製剤は、組成物と同じか異なる投与経路を介して投与され得る。併用－投与は、同時又は連続投与を含む。
【０１７２】
本発明に係る組成物を、ＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ又はタンパク質の量を減少させるために動物に投与することを含む、動物におけるＭＡＯＢ ｍＲＮＡ又はタンパク質の量を減少させる方法に関する。
【０１７３】
前記動物は、ヒト、サルなどの霊長類、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、マウス、ラットであり得るが、これに制限されるものではない。前記動物は、例えば、ヒトであり得る。
【０１７４】
前記薬学組成物の投与方法は、通常の患者の症候と疾病の深刻度に基づいて本技術分野の通常の専門家が決定することができる。
【０１７５】
本発明の薬学組成物は、非経口投与が可能である。本発明に係る組成物の投与経路は、これらに限定されるものではないが、例えば、口腔、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、硬膜内、心臓内、経皮、皮下、腹腔内、腸管、舌下又は局所投与が可能である。本発明の薬学組成物は、ＣＮＳ（ｃｅｎｔｒａｌ　ｎｅｒｖｏｕｓ　ｓｙｓｔｅｍ）に投与され得る。本発明の薬学組成物は、髄腔内注射（ｉｎｔｒａｔｈｅｃａｌ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）によって投与され得る。
【０１７６】
場合によって、本発明の薬学組成物は、血管注射（ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）又は皮下注射（ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）によって投与され得る。
【０１７７】
本発明に係る組成物の投与量は、患者の体重、年齢、性別、健康状態、食事、投与時間、方法、排泄率又は疾病の重症度などによってその範囲が多様であり、本技術分野の通常の専門家が容易に決定することができる。また、臨床投与のために、公知の技術を用いて本発明の組成物を適切な剤形に製剤化することができる。
【０１７８】
「用量」は、単一投与で、又は明示された期間の間に提供された薬剤学的製剤の明示さ

れた量を意味する。用量は、一つ、二つ又はそれ以上のボーラス（ｂｏｌｕｓｅｓ）、錠剤、又は注射剤で投与され得る。例えば、皮下投与を望む特定の具現例において、所望の用量は、単一注射によって容易に収容されない容積を必要とし、二つ又はそれ以上の注射剤を用いて所望の用量を達成することができる。薬剤は、長時間にわたって又は連続的に注入によって投与される。用量は、１時間、１日、１週、又は１ヶ月当たりの薬剤学的製剤の量と言及され得る。

【０１７９】

【０１８０】

【実施例】

【０１８１】

以下、実施例を通じて本発明をさらに詳細に説明する。これらの実施例は、本発明を例示するためのものに過ぎなく、本発明の範囲がこれらの実施例によって制限されると解釈されないことは、当業界で通常の知識を有する者にとって自明であろう。

【０１８２】

【０１８３】

実施例１．ＭａｏＢノックダウンＡＳＯスクリーニング

【０１８４】

【０１８５】

Ｈｕｈ７細胞株において、ＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ発現量抑制可能性を確認するために試験した。ａ３３－ａ５２の候補群２００ｎＭのＡＳＯを４８時間にわたって形質転換した。図１ａ及び図１ｂによると、ａ３３－ａ５２の候補群のうちＡ３４、Ａ３５、Ａ４１候補で著しいＭＡＯＢ発現量抑制を示した（Ｅｒｒｏｒ　ｂａｒ：９５％　ｃｏｎｆｉｄｅｎｃｅ　ｉｎｔｅｒｖａｌ）。

【０１８６】

ID	Sequence	Type	Chemistry	Target gene	Species
a33	TTCATCCTCTGGAATCTTCC	gapmer	T*TCAT*6*6*8*6*8*7*7*5*5*8*CTTC*C	MAOB	human
a34	TGAACCCAAAGGCACACGAG	gapmer	T*GAAC*6*6*5*5*5*7*7*6*5*6*ACGA*G	MAOB	human
a35	GATCACAGGCCTCTCCAGCT	gapmer	G*ATCA*6*5*7*7*6*6*8*6*8*6*CAGC*T	MAOB	human
a36	ATCCGCTCACTCACTTGACC	gapmer	A*TCCG*6*8*6*5*6*8*6*5*6*8*TGAC*C	MAOB	human
a37	CCTCCACACTGCTTCACATA	gapmer	C*CTCC*5*6*5*6*8*7*6*8*8*6*ACAT*A	MAOB	human
a38	AAGATACGATTCTGGGTTGG	gapmer	A*AGAT*5*6*7*5*8*8*6*8*7*7*GTTG*G	MAOB	human
a39	CTCCAAGGTCCACATATTTA	gapmer	C*TCCA*5*7*7*8*6*6*5*6*5*8*ATTT*A	MAOB	human
a40	ACTGGCTGGCGTAGAACCCT	gapmer	A*CTGG*6*8*7*7*6*7*8*5*7*5*ACCC*T	MAOB	human
a41	CACTAATCACATATTTAGCC	gapmer	C*ACTA*5*8*6*5*6*5*8*5*8*8*TAGC*C	MAOB	human
a42	GAGCTTCAGTAAGAAAAGAA	gapmer	G*AGCT*8*6*5*7*8*5*5*7*5*5*AAGA*A	MAOB	human
a43	GGAAAGAGCTATTGTTAGAC	gapmer	G*GAAA*7*5*7*6*8*5*8*8*7*8*TAGA*C	MAOB	human
a44	CCTGGATACATAGACAAGAT	gapmer	C*CTGG*5*8*5*6*5*8*5*7*5*6*AAGA*T	MAOB	human
a45	CTGCCCTTAACATTTGCCAA	gapmer	C*TGCC*6*8*8*5*5*6*5*8*8*8*GCCA*A	MAOB	human
a46	TATGTAACCCAGGAGACTGC	gapmer	T*ATGT*5*5*6*6*6*5*7*7*5*7*ACTG*C	MAOB	human
a47	AGAATGATCACTAGACAAAT	gapmer	A*GAAT*7*5*8*6*5*6*8*5*7*5*CAAA*T	MAOB	human
a48	TACCCTTTGTTGTTTGAAAG	gapmer	T*ACCC*8*8*8*7*8*8*7*8*8*8*GAAA*G	MAOB	human
a49	ATTGGAGATAGGTTGAAACC	gapmer	A*TTGG*5*7*5*8*5*7*7*8*8*7*AAAC*C	MAOB	human
a50	AATGTTTGTGAAGACAAGGC	gapmer	A*ATGT*8*8*7*8*7*5*5*7*5*6*AAGG*C	MAOB	human
a51	TGCTTAACAAGGGCTGTTTG	gapmer	T*GCTT*5*5*6*5*5*7*7*7*6*8*GTTT*G	MAOB	human
a52	AGGGAGTGATTAAAATTTGC	gapmer	A*GGGA*7*8*7*5*8*8*5*5*5*5*TTTG*C	MAOB	human
a114	CCTATAGGACTATCCAGGAA	gapmer	C*CTAT*5*7*7*5*6*8*5*8*6*6*AGGA*A	Nontargeting	-
PS, phosphorothioate; 2'MOE, 2'-O-methoxyethyl. A=2'MOE-A, C=2'MOE-5'-methyl-C, G=2'MOE-G, T=2'MOE-T, 5=DNA-A, 6=DNA-5'-methyl-C, 7=DNA-G, 8=DNA-T, *=PS					

【０１８７】

実施例２．ＭａｏＢノックダウンリードＡＳＯテスト

【０１８８】

【０１８９】

Ｈｕｈ７細胞株でＫＤテストを行った。２００ｎＭの各ＡＳＯを４８時間にわたって形質感染した。ａ３３－ａ５２候補群のスクリーニングで導出したＡ３４、Ａ３５、Ａ４１候補群においてＨｕｈ７で実験を繰り返した結果、図２のように、反復的且つ効果的なＭＡＯＢ発現量抑制を示した。

【０１９０】

【０１９１】

実施例３．ＭａｏＢ　ＡＳＯ　ＫＤテスト

【０１９２】
３－１．ｐ１マウスにおけるＭａｏＢ　ＡＳＯ　ＫＤテスト
【０１９３】
２５μｇのＰＢＳ、対照ＡＳＯ（ａ１１４）及びＭＡＯＢをターゲットにするＡＳＯ（ａ４１）を、生後１日目にＣ５７ＢＬ／Ｊに脳室内注射（ＩＣＶ注射、皮膚表面から腹側２．０ｍｍ）した。ＩＣＶ注射には３３Ｇ注射針を使用した。ＩＣＶ注射８日後、全ての脳を大脳、視床、及び小脳に解剖した。ＡＳＯを注射したマウスからのｍＲＮＡ分離及び精製のために、Ｒｎｅａｓｙ　ｍｉｎｉ　ｐｒｅｐ　ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用した。ｃＤＮＡ合成には、ＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ　ＩＩＩ　Ｆｉｒｓｔ－Ｓｔｒａｎｄ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ™）を使用した。ｑＲＴ－ＰＣＲは、ＰｏｗｅｒＵｐ™ ＳＹＢＲ™ Ｇｒｅｅｎ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ（ＡｐｐｌｉｅｄＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ™）、５００ｎＭのプライマー、ＡＳＯを注入した脳での１０ｎｇのｃＤＮＡを使用した。次のプライマー配列をｑＲＴ－ＰＣＲに使用した。ｍＭＡＯＢ　ｆｏｒｗａｒｄ：５－’ＡＧＴＴＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＴＡＣＡＣＴ－３’、ｒｅｖｅｒｓｅ：５’－ＴＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＡＴＣＣＡＴＴＧＴ－３’；ＧＡＰＤＨ　ｆｏｒｗａｒｄ：５’－ＴＧＡＴＧＡＣＡＴＣＡＡＧＡＡＧＧＴＧＧＴＧＡＡＧ－３’、ｒｅｖｅｒｓｅ：５’－ＴＣＣＴＴＧＧＡＧＧＣＣＡＴＧＴＡＧＧＣＣＡＴ－３’。相対ｍＲＮＡ発現レベルは、比較Ｃｔ方法を用いて計算され、ＧＡＰＤＨｍＲＮＡレベルに正規化された。
【０１９４】
図３ａによると、ＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入時、生存率測定を通じた安全性確認試験及び発現量抑制確認試験（生後１日）を行った結果、Ａ３４、Ａ３５、Ａ４１候補群ＡＳＯを生後１日目にＣ５７ＢＬ／６ｊ動物に注入し、生存能力に問題があるかどうかを確認する実験を行い、Ａ４１候補は、生存に問題がないことを確認した。
【０１９５】
図３ｂによると、Ａ３４、Ａ３５、Ａ４１候補群ＡＳＯを生後１日目にＣ５７ＢＬ／６ｊ動物に注入し、ＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ発現量を測定した結果、Ａ４１を注入したグループの大脳、視床、及び小脳でＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ発現が抑制されることを確認した。
【０１９６】
【０１９７】
３－２．ＡＰＰ／ＰＳ１マウスにおけるＭａｏＢ　ＡＳＯ　ＫＤテスト
【０１９８】
【０１９９】
５００μｇの対照群ＡＳＯ（ａ１１４）及びＡＳＯを標的にするＭＡＯＢ（ａ４１）を成体Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス（毒性及びノックダウン効率試験）及びＡＰＰ／ＰＳ１マウスに脳室内注射した。マウスは、気化されたイソフランで麻酔し、定位固定フレーム（Ｋｏｐｆ）に入れた。頭皮を切開し、脳室の頭蓋骨に穴を開けた（前方／後方＋０．３ｍｍ、ブレグマから内部／外部－０．８ｍｍ、脳表面から背中／腹部、－２．５ｍｍ）。ＡＳＯ（１００μｇ／μＬ濃度）をガラス針にローディングし、注射器ポンプ（ＫＤ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて１μｌ／分の速度で５分（合計５μｌ）間脳室に注入した。ノックダウン効率と毒性試験には、成体Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウスを使用した。視床、大脳、及び小脳注射２週後に脳を解剖した。Ｒｎｅａｓｙ　ｍｉｎｉｐｏｒｅｐ　ｋｉｌ（Ｑｉａｇｅｎ）を用いてＲＮＡを分離した。ｃＤＮＡは、ｏｌｉｇｏｄＴプライマーとＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ　ＩＩＩ　Ｆｉｒｓｔ－Ｓｔｒａｎｄ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）キットを用いてｍＲＮＡから合成された。遺伝子発現レベルは、ＰｏｗｅｒＵｐ　ＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ（ＡｐｐｌｉｅｄＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて１０ｎｇ　ｃＤＮＡのｑＲＴ－ＰＣＲによって測定された。ＡＰＰ／ＰＳ１マウスは、注射後２週以上、行動試験及び電気生理学に使用された。
【０２００】
成体のうちＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入時、生存率測定を通じた安全性確認実験及び発現量抑

制確認試験結果を図４ａに示した。Ａ４１候補群ＡＳＯを１２ヶ月間Ｃ５７ＢＬ／６ｊ動物に注入し、ＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ発現量を測定した結果、大脳、視床、及び小脳でＭＡＯＢ　ｍＲＮＡ発現が抑制されることを確認した。

【０２０１】

【０２０２】

受動的回避試験前に、マウスは、実験者の手で７日間毎日取り扱われた。受動的回避テストでは、定電流衝撃発生器（Ｓｃｉｔｅｃｈ）が装着された２区画シャトルチャンバー（明暗）にマウスを配置した。取得日には、マウスをライトチャンバーのコーナーに６０秒間入れ（習慣化）、２個のチャンバー間のシャッターを開けた。マウスがシャッターを通過するとき、シャッターは直ぐ閉まり、嫌悪感電（０．５ｍＡ、２秒）がグリッドフロアに伝達された。感電後、マウスをケージに戻し、ホールディングテストは、獲得テスト２４時間後に行われた。維持試験のために、マウスをライトチャンバーのコーナーに置き、１分後にシャッターを開けた。暗いチャンバーへの侵入待機時間は、最大５４０秒まで自動に記録された。

【０２０３】

アルツハイマーモデルにおけるＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入を通じた記憶力回復実験結果を図４ｂに示した。アルツハイマー動物モデルＡＰＰ／ＰＳ１にＭＡＯＢ　ＡＳＯ　Ａ４１を注入した結果、減少した記憶力が正常グループと類似する程度に回復されることを確認した。

【０２０４】

【０２０５】

３－３．ＡＰＰ／ＰＳ１マウスにおけるＭａｏＢ　ＡＳＯ　ＫＤテスト（ｔｏｎｉｃ　ＧＡＢＡ　ｒｅｃｏｒｄｉｎｇ）

【０２０６】

【０２０７】

ＡＰＰ／ＰＳ１トランスジェニックマウス及び約１３ヶ月～１６ヶ月のＷＴ同腹仔から脳スライスを製造した。マウスをイソフランで深く麻酔させた。麻酔後、脳を頭蓋骨から迅速に切除し、９３ｍのＭＮＭＤＧ、２．５ｍＭのＫＣｌ、１．２ｍＭのNaH_2PO_4、３０ｍＭの$NaHCO_3$、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２５ｍＭのブドウ糖、５ｍＭのアスコルビン酸ナトリウム、２ｍＭのチオウレア、３ｍＭのピルビン酸ナトリウム、１０ｍＭの$MgSO_4$、及び０．５ｍＭの$CaCl_2$を含む氷冷ＮＭＤＧベースの切断溶液に沈澱させた。アスコルビン酸ナトリウム、２ｍＭのチオウレア、３ｍＭのピルビン酸ナトリウム、１０ｍＭの$MgSO_4$、０．５ｍＭの$CaCl_2$（３００ｍＯｓｍ～３１０ｍＯｓｍ、１０ＮのＨＣｌでｐＨ調整）。

【０２０８】

切削液は、９５％のO_2及び５％のCO_2でガス処理された。海馬スライスは、３００μｍの厚さの冠状海馬切片でミクロトーム（ＤＳＫ、Ｌｉｎｅａｒｓｌｉｃｅｒ　７Ｎ）を振動させることによって得られ、細胞外人工脳脊髄液を含む水中チャンバーで室温に維持された。

【０２０９】

液体（ａＣＳＦ）溶液（１２６ｍＭのＮａＣｌ、２４ｍＭの$NaHCO_3$、１ｍＭのNaH_2PO_4、２．５ｍＭのＫＣｌ、２．５ｍＭの$CaCl_2$、２ｍＭの$MgCl_2$、及び１０ｍＭのＤ－（＋）－グルコース（ｐＨ７．４））を９５％のO_2及び５％のCO_2でガス処理した。スライスを記録する前に、少なくとも１時間にわたって室温のａＣＳＦ中でインキュベートした。全体の細胞パッチクランプ記録は、ＤＧにある顆粒細胞の細胞体から生成された。維持電位は－７０ｍＶであった。ピペットの抵抗は、普通５メガオーム～７メガオームで、内部溶液（１３５ｍＭのＣｓＣｌ、４ｍＭのＮａＣｌ、０．５ｍＭの$CaCl_2$、１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、５ｍＭのＥＧＴＡ、２ｍＭのＭｇ－アデノシン三リン酸、０．５ｍＭのNa_2－グアノシン三リン酸、及び１０ｍＭのＱＸ－３１４、ＣｓＯＨ（２７８ ｍＯｓｍ～２８５ｍＯｓｍ）７．２に調整）。強直性電流を測定する前に

、基準線電流をｄ－ＡＰ５（５０μＭ）及び６－シアノ－７－ニトロキノキサリン－２，３－ジオン（ＣＮＱＸ、２０μＭ）で安定させた。トニックＧＡＢＡ電流の振幅は、Ｃｌａｍｐｆｉｔプログラムを用いて、ビククリン（１００ｍＭ）投与後に基準線移動によって測定された。トニック電流は、基準線からビククリン処理電流まで測定された。

【０２１０】

【０２１１】

アルツハイマーモデルにおけるＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入を通じたトニックＧＡＢＡ（ｔｏｎｉｃ　ＧＡＢＡ）量の測定実験結果を図５ａに示した。アルツハイマー動物モデルＡＰＰ／ＰＳ１にＭＡＯＢ　ＡＳＯ　Ａ４１を注入した結果、約３．２ｐＡレベルのトニックＧＡＢＡが測定された。これは、図５ｂに示した既存の同一のアルツハイマー動物モデルで測定されたトニックＧＡＢＡの量に比べて相対的に低い量である。

【０２１２】

【０２１３】

３－４．高脂肪食餌（Ｈｉｇｈ　ｆａｔ　ｄｉｅｔ）マウスにおけるＭａｏ　ＢＡＳＯＫＤテスト（体重変化測定）

【０２１４】

【０２１５】

高脂肪食餌マウスモデルで行われた全ての実験には、米国のＪａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（ｓｔｏｃｋ　ｎｕｍｂｅｒ　０００６６４）から由来したＣ５７ＢＬ／６Ｊ背景のマウスを使用した。６週齢の雄Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス（ＤＢＬ、忠北、大韓民国）は、６週～２３週間、高脂肪食餌（６０％ｋｃａｌ脂肪、Ｄ１２４９２、Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｄｉｅｔｓ　Ｉｎｃ．）又は一般飼料（Ｔｅｋｌａｄ、２０１８Ｓ、Ｅｎｖｉｇｏ）を摂取した。対照群としてＰＢＳと３．５ｍｇ／ｋｇのＡＳＯ（ａ１４３）を使用し、ＭＡＯＢを標的にするＡＳＯ（ａ４１とＧａｌＮＡｃ接合されたａ４１）を使用した。高脂肪食餌マウスを気化されたイソフランで麻酔し、首筋をつかみながらＡＳＯ（３．５ｍｇ／ｋｇ濃度）をローディングした注射器を用いて、ＡＳＯを皮下に２００μｌ注入した。合計５週間の観察期間中の０週次と２週次に２回注射し、体重は、０週次から５週次まで週１回測定した。

【０２１６】

脂肪肝及び肥満モデルにおけるＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入を通じた体重減少効果の実験結果を図６ａに示した。脂肪肝及び肥満動物モデルとしての高脂肪食餌マウスにおいて、ＭＡＯＢをターゲットにするＡＳＯを注入した結果、対照群に比べて有意に体重が減少することを確認した。

【０２１７】

【０２１８】

３－５．Ｈｉｇｈ　ｆａｔ　ｄｉｅｔ（ＨＦＤ）マウスにおけるＭａｏＢ　ＡＳＯ　ＫＤテスト（脂肪肝表現型）

【０２１９】

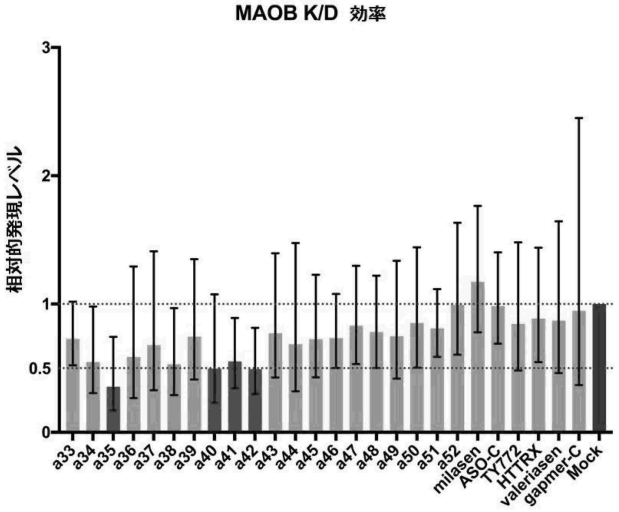
【０２２０】

３－４に使用された各マウスは、５週次にイソフランで深く麻酔させた後、各臓器を直ぐ分離した。肝組織は４％のＰＦＡで一晩中固定され、追加的な過程が行われた。脂肪滴（ｌｉｐｉｄ　ｄｒｏｐｌｅｔ）の組織学的変化は、ｈｅｍａｔｏｘｙｌｉｎ　ａｎｄ　ｅｏｓｉｎ（Ｈ＆Ｅ）染色を通じて確認された。対照染色としては、全てのスライドにマイヤーヘマトキシリン（Ｍａｙｅｒ’ｓ　ｈｅｍａｔｏｘｙｌｉｎ）が使用された。

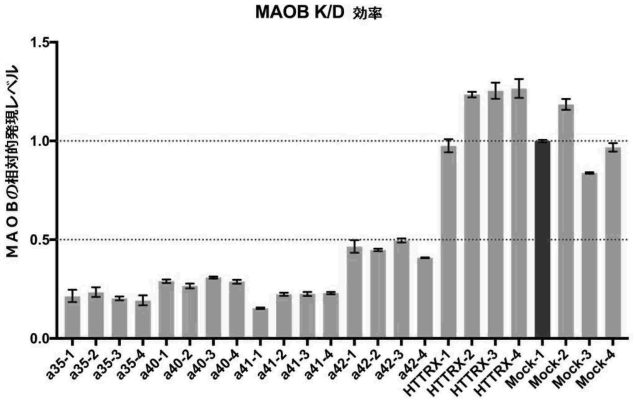
【０２２１】

高脂肪食餌マウスの肝で中性脂肪（Ｔｒｉｇｌｙｃｅｒｉｄｅ）の有意な増加が観察され、これは、脂肪肝の形質と類似する形質である。高脂肪食餌マウスにおけるＭＡＯＢ　ＡＳＯ注入を通じた脂肪肝回復効果の実験結果を図６ｂに示した。高脂肪食餌マウスでＭＡＯＢをターゲットにするＡＳＯを注入した結果、対照群に比べて中性脂肪が有意に減少することを確認した。

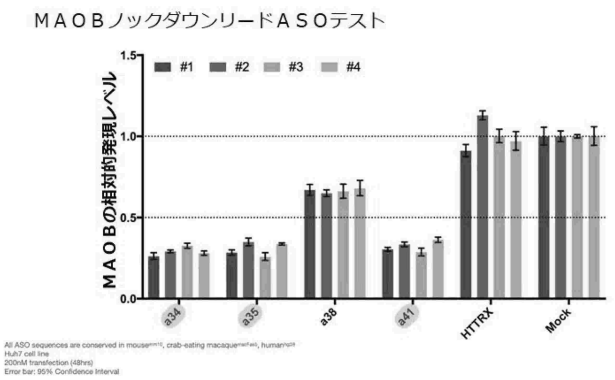
【０２２２】
【産業上の利用可能性】
【０２２３】
本発明によると、モノアミン酸化酵素ＢをコーディングするｍＲＮＡ又はタンパク質の量を減少させることによって、神経疾患又は肝疾患の予防、軽減又は治療に有効に使用され得る。
【０２２４】
【０２２５】
以上では、本発明の内容の特定の部分を詳細に記述したが、当業界の通常の知識を有する者にとって、このような具体的な記述は、好ましい実施様態に過ぎなく、これによって本発明の範囲が制限されるないことは明白であろう。よって、本発明の実質的な範囲は、添付の特許請求の範囲とそれらの等価物によって定義されると言えるだろう。
【０２２６】
【配列表フリーテキスト】
【０２２７】
電子ファイルを添付した。
【図面】
【図１ａ】



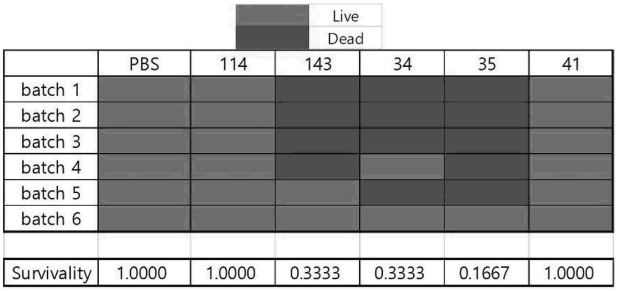
【図１ｂ】



【図２】

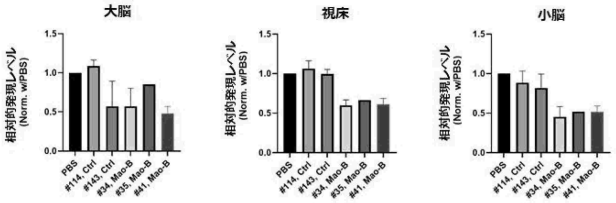


【図３ａ】

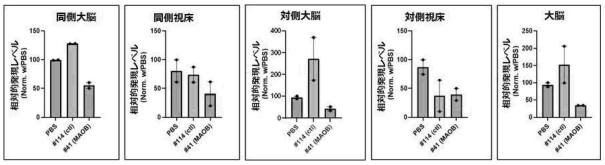


	PBS	114	143	34	35	41
batch 1	Live	Live	Live	Live	Live	Live
batch 2	Live	Live	Live	Live	Live	Live
batch 3	Live	Live	Live	Live	Live	Live
batch 4	Live	Live	Live	Live	Live	Live
batch 5	Live	Live	Live	Live	Live	Live
batch 6	Live	Live	Live	Live	Live	Live
Survivality	1.0000	1.0000	0.3333	0.3333	0.1667	1.0000

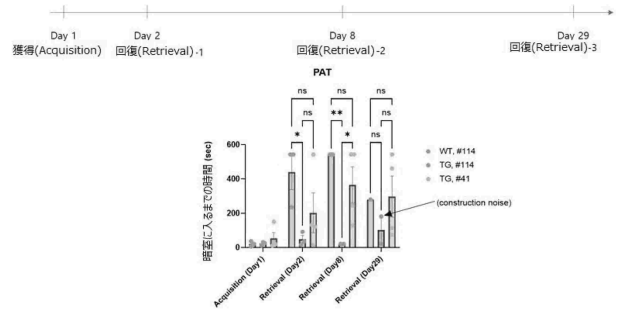
【図３ｂ】



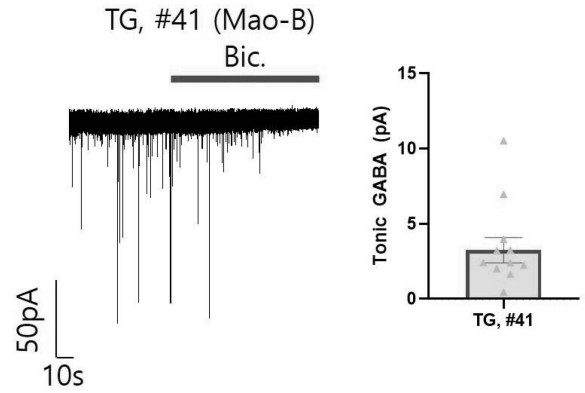
【図４ａ】



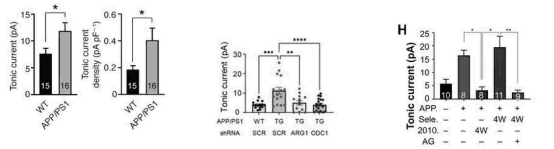
【図４ｂ】



【図５ａ】

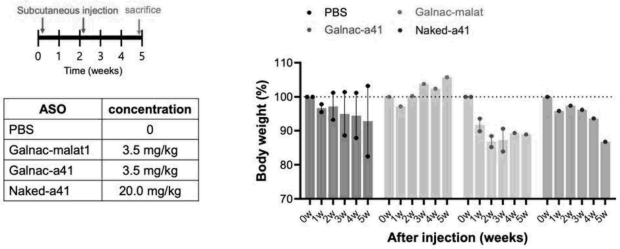


【図５ｂ】



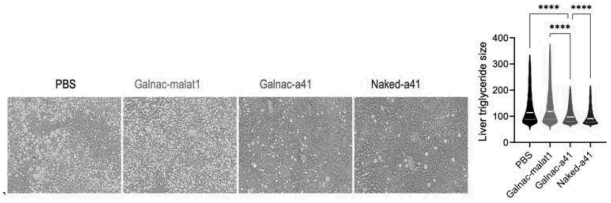
Jo et al., *Nature Medicine*, 2014　Ju et al., *bioRxiv*, 2021 *(under review in Cell Metabolism)*　Ju et al., *Science Advances*, 2019

【図６ａ】



ASO	concentration
PBS	0
Galnac-malat1	3.5 mg/kg
Galnac-a41	3.5 mg/kg
Naked-a41	20.0 mg/kg

【図６ｂ】



【配列表】

<u>20255182300000001.xml</u>

【手続補正書】
【提出日】令和7年1月24日(2025.1.24)
【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】請求項７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項７】
ＧａｌＮＡｃ（Ｎ－アセチルガラクトサミン）を含む、請求項１に記載のオリゴマー。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/007377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 15/113(2010.01)i; **A61K 31/7088**(2006.01)i; **A61K 48/00**(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N 15/113(2010.01); A61K 31/198(2006.01); A61K 31/41(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: MAOB, 안티센스 올리고머(antisense oligomer), 신경질환(neurological disease), 간질환(liver disease), 비만(obesity), 치료(treatment)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	SPRAGUE, Jon E. et al. The pharmacodynamic characterization of an antisense oligonucleotide against monoamine oxidase-B (MAO-B) in rat brain striatal tissue. Cellular and Molecular Neurobiology. 2001, vol. 21, no. 1, pp. 53-64.	
X	See abstract; and pages 54-55, 59 and 62.	1,9-10
Y		11-16
A		2-8
	US 2007-0004683 A1 (MCELROY, John Francis et al.) 04 January 2007 (2007-01-04)	
Y	See paragraphs [0009], [0136], [0170] and [0175].	11-16
	FALK, Erin M. et al. An antisense oligonucleotide targeted at MAO-B attenuates rat striatal serotonergic neurotoxicity induced by MDMA. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2002, vol. 72, pp. 617-622.	
X	See page 618.	1,9-10
	NCBI Reference Sequence: NG_008723.2 (05 July 2020).	
A	See entire document.	1-16

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 September 2023	**08 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/007377

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	박도현. Antisense oligonucleotide를 이용한 치료제 시장 및 기술동향. BRIC View 동향리포트. 02 March 2022, pp. 1-14, non-official translation (PARK, Do-Hyun. Treatment Market and Technology Trends Using Antisense oligonucleotide. Trends Report). Retrieved from <URL: https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3998>. See entire document.	1-16

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/007377

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/007377

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2007-0004683 A1	04 January 2007	CN 101262867 A	10 September 2008
		EP 1906952 A1	09 April 2008
		US 2012-0015909 A1	19 January 2012
		US 2014-0155355 A1	05 June 2014
		US 7956220 B2	07 June 2011
		WO 2007-005845 A1	11 January 2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/007377

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C12N 15/113(2010.01)i; **A61K 31/7088**(2006.01)i; **A61K 48/00**(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C12N 15/113(2010.01); A61K 31/198(2006.01); A61K 31/41(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: MAOB, 안티센스 올리고머(antisense oligomer), 신경질환(neurological disease), 간질환(liver disease), 비만(obesity), 치료(treatment)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y A	SPRAGUE, JON E. 등, 'The pharmacodynamic characterization of an antisense oligonucleotide against monoamine oxidase-B (MAO-B) in rat brain striatal tissue', Cellular and Molecular Neurobiology, 2001, 21권, 1호, 페이지 53-64 요약; 페이지 54-55, 59, 62 참조.	1,9-10 11-16 2-8
Y	US 2007-0004683 A1 (MCELROY, JOHN FRANCIS 등) 2007.01.04 단락 [0009], [0136], [0170], [0175] 참조.	11-16
X	FALK, ERIN M. 등, 'An antisense oligonucleotide targeted at MAO-B attenuates rat striatal serotonergic neurotoxicity induced by MDMA', Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2002, 72권, 페이지 617-622 페이지 618 참조.	1,9-10
A	NCBI Reference Sequence: NG_008723.2 (2020.07.05) 전체 문헌 참조.	1-16

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년09월07일(07.09.2023)	**2023년09월08일(08.09.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/007377

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	박도현, 'Antisense oligonucleotide를 이용한 치료제 시장 및 기술동향', BRIC View 동향리포트, 2022.03.02, 페이지 1-14, <URL: https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3998> 전체 문헌 참조.	1-16

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/007377

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.

   a. ☑ 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록

   b. ☐ 국제조사를 목적으로 국제출원일 이후에 제출된 서열목록(규칙 13의3.1(a))

      ☐ 서열목록이 출원시 국제출원의 개시 범위를 넘지 않는다는 취지의 진술서를 첨부

2. ☐ 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열에 대해, 본 보고서는 WIPO 표준 ST.26을 준수하는 서열목록이 없이 유효한 조사를 할 수 있는 범위에서 작성되었습니다

3. 추가 의견:

서식 PCT/ISA/210 (첫 번째 용지의 계속(1)) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/007377

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2007-0004683 A1	2007/01/04	CN 101262867 A	2008/09/10
		EP 1906952 A1	2008/04/09
		US 2012-0015909 A1	2012/01/19
		US 2014-0155355 A1	2014/06/05
		US 7956220 B2	2011/06/07
		WO 2007-005845 A1	2007/01/11

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
C12N	*9/06*	*(2006.01)*	C12N	9/06	ZZNA	
C12N	*15/53*	*(2006.01)*	C12N	15/53		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　尾崎 祐朗

(72)発明者　イ シー．ジャスティン
大韓民国，３４１２５，テジョン，ユソン－グ，エクスポ－ロ １２３ボン－ギル，６５－３８，＃２０２－５０３

(72)発明者　サ ムンソン
大韓民国，３４１２６，テジョン，ユソン－グ，エクスポ－ロ，５５

(72)発明者　バラ，ムリドゥラ ニーラジ クマール
大韓民国，３５２７２，テジョン，ソ－グ，カルマジョン－ロ ３０ボン－ギル，１５－６，＃４０１

(72)発明者　キム ジングク
大韓民国，３４１４１，テジョン，ユソン－グ，テハク－ロ，２９１

(72)発明者　チョン ウンジ
大韓民国，３４１４１，テジョン，ユソン－グ，テハク－ロ，２９１

(72)発明者　パク ミンソン
大韓民国，３４１４１，テジョン，ユソン－グ，テハク－ロ，２９１

Ｆターム（参考）　4C084　AA13 NA14 ZA16 ZA70 ZA75 ZC20
4C086　AA01 AA02 EA16 GA13 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA70 ZA75 ZC20