

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成27年6月11日(2015.6.11)

【公表番号】特表2012-529915(P2012-529915A)

【公表日】平成24年11月29日(2012.11.29)

【年通号数】公開・登録公報2012-050

【出願番号】特願2012-516223(P2012-516223)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 0 7 K	14/78	(2006.01)
C 0 7 K	17/02	(2006.01)
C 1 2 N	11/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/711	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 P	19/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 N	15/00	G
C 0 7 K	14/78	
C 0 7 K	17/02	
C 1 2 N	11/02	
A 6 1 K	31/711	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/00	

A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 17/02  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 37/06

**【誤訳訂正書】**

**【提出日】**平成27年4月17日(2015.4.17)

**【誤訳訂正1】**

**【訂正対象書類名】**特許請求の範囲

**【訂正対象項目名】**全文

**【訂正方法】**変更

**【訂正の内容】**

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】**

in vivoまたはin vitroで患者の細胞または組織におけるコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの機能および/または発現を上方制御する組成物であって、配列番号4のヌクレオチド1～387、配列番号5のヌクレオチド1～561、配列番号6のヌクレオチド1～335、配列番号7のヌクレオチド1～613、配列番号8のヌクレオチド1～177、および配列番号9のヌクレオチド1～285中の10～30の連続するヌクレオチドを含むポリヌクレオチドの逆相補物に少なくとも90%の配列同一性を有する長さ10～30ヌクレオチドの少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物。

**【請求項2】**

in vivoまたはin vitroで患者の細胞または組織におけるコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの機能および/または発現を上方制御する組成物であって、

配列番号4～9からなる群から選択されるコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの天然アンチセンスオリゴヌクレオチドの領域を標的にして特異的にハイブリダイズする少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物。

**【請求項3】**

コラーゲン遺伝子の機能および/または発現が、対照と比較してin vivoまたはin vitroで増大する、請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項4】**

少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号4を有するコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの天然アンチセンス配列を標的にする、請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項5】**

少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドがコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドのコードおよび/または非コード核酸配列に対する天然アンチセンスポリヌクレオチドを標的にする、請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項6】**

少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドがコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドのオーバーラップおよび/または非オーバーラップ配列を有する天然アンチセンスポリヌクレオチドを標的にする、請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項 7】**

少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾された糖部分、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合、少なくとも1つの修飾されたヌクレオチド、およびそれらの組合せから選択される1つまたは複数の修飾を含む、請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項 8】**

1つまたは複数の修飾が、2'-0-メトキシエチル修飾糖部分、2'-メトキシ修飾糖部分、2'-0-アルキル修飾糖部分、二環性糖部分、およびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの修飾された糖部分を含む、請求項7に記載の組成物。

**【請求項 9】**

1つまたは複数の修飾が、ホスホロチオエート、アルキルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステル、およびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、請求項7に記載の組成物。

**【請求項 10】**

1つまたは複数の修飾が、ペプチド核酸(PNA)、ロックド核酸(LNA)、アラビノ核酸(FANA)、類似体、誘導体、およびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの修飾されたヌクレオチドを含む、請求項7に記載の組成物。

**【請求項 11】**

少なくとも1つの修飾を含む、長さ10~30ヌクレオチドの合成修飾オリゴヌクレオチドであって、少なくとも1つの修飾が、少なくとも1つの修飾された糖部分、少なくとも1つの修飾されたヌクレオチド間結合、少なくとも1つの修飾されたヌクレオチド、およびそれらの組合せから選択され、配列番号4~9からなる群から選択される天然アンチセンスポリヌクレオチドにハイブリダイズし、かつ正常対照と比較してin vivoまたはin vitroで配列番号1を有するコラーゲンポリヌクレオチドの機能および/または発現を上方制御するアンチセンス化合物であるオリゴヌクレオチド。

**【請求項 12】**

少なくとも1つの修飾が、ホスホロチオエート、アルキルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステル、およびそれらの組合せからなる群から選択されるヌクレオチド間結合を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 13】**

少なくとも1つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 14】**

ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の骨格を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 15】**

ペプチド核酸、ロックド核酸(LNA)、類似体、誘導体、およびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの修飾されたヌクレオチドを含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 16】**

ホスホロチオエート、アルキルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホラミデート、カルバミン酸、炭酸、リン酸トリエステル、アセトアミデート、カルボキシメチルエステル、およびそれらの組合せから選択される修飾されたヌクレオチドを含む複数の修飾を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

**【請求項 17】**

ペプチド核酸、ロックド核酸(LNA)、類似体、誘導体、およびそれらの組合せから選択

される修飾されたヌクレオチドを含む複数の修飾を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項18】

2'-0-メトキシエチル修飾糖部分、2'-メトキシ修飾糖部分、2'-0-アルキル修飾糖部分、二環性糖部分、およびそれらの組合せから選択される少なくとも1つの修飾された糖部分を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項19】

2'-0-メトキシエチル修飾糖部分、2'-メトキシ修飾糖部分、2'-0-アルキル修飾糖部分、二環性糖部分、およびそれらの組合せから選択される修飾された糖部分を含む複数の修飾を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項20】

少なくとも1つのコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドおよび/または少なくとも1つのそのコード産物に関連する疾患を予防するまたは治療するための組成物であって、前記少なくとも1つのコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの、配列番号4～9からなる群から選択される天然アンチセンスポリヌクレオチドに結合し、かつ前記少なくとも1つのコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの発現を上方制御する、長さ10～30ヌクレオチドの少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドの治療有効量を含む組成物。

【請求項21】

少なくとも1つのコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドに関連する疾患が、コラーゲン病、加齢性コラーゲン分解、骨形成不全症、耳硬化症(OTSC)、骨粗鬆症、変形性関節症、食道扁平上皮癌、軟骨形成不全症、非定型マルファン症候群、エーラース・ダンロス症候群(EDS)、栄養障害型表皮水疱症(DEB)、カフィー病、動脈瘤(例えば、頭蓋内動脈瘤)、特発性肺線維症、肝硬変、腎線維症、肝線維症、心臓線維症、強皮症、肥厚性瘢痕、ケロイド、癌、炎症、遺伝性疾患(例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー)、神経性の疾患または障害(例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、ゴーシェ病)、代謝疾患(例えば1型糖尿病)、自己免疫疾患または自己免疫障害、外傷(例えば、脊髄損傷、熱傷など)、虚血、および他の血管、心臓、皮膚の疾患または障害、皮膚の老化、皮膚工学を必要とする皮膚の疾患または障害または状態、移植を必要とする肝臓または腎臓の疾患;腱、骨または組織の再生;骨格修復、軟骨および骨の修復から選択される、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

in vivo投与のために、配列番号10～29に示されるオリゴヌクレオチド配列を含む少なくとも1つのオリゴヌクレオチドを同定および選択する方法であって、病態に関連する標的ポリヌクレオチドを選択するステップ;選択された標的ポリヌクレオチドと、または選択された標的ポリヌクレオチドに対してアンチセンスであるポリヌクレオチドと相補的である少なくとも5個の連続するヌクレオチドを含む少なくとも1つのオリゴヌクレオチドを同定するステップ;ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下における、アンチセンスオリゴヌクレオチドと標的ポリヌクレオチドまたは選択された標的ポリヌクレオチドに対してアンチセンスであるポリヌクレオチドのハイブリッドの熱的融点を測定するステップ;および得られた情報に基づいてin vivo投与のための少なくとも1つのオリゴヌクレオチドを選択するステップ

を含む方法。

【請求項23】

少なくとも1つのコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドおよび/または少なくとも1つのそのコード産物に関連する皮膚の状態を予防または治療するための組成物であって、前記少なくとも1つのコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの天然アンチセンス配列に結合し、かつ前記少なくとも1つのコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの発現を上方制御する、配列番号10～29に示されるオリゴヌクレオチド配列を含む少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドの治療有効量を含む組成物。

【請求項24】

皮膚の状態が、炎症、光傷害または加齢によって引き起こされる、請求項23に記載の組成物。

【請求項 25】

皮膚の状態が、しわの発生、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、日光角化症、角化障害、表皮水疱症、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、紅斑、円板状エリテマトーデス、皮膚筋炎、皮膚癌、自然老化の影響である、請求項24に記載の組成物。

【請求項 26】

コラーゲン原線維で構成される3次元の精製コラーゲンマトリックスを含むコラーゲン遺伝子に基づくマトリックス組成物であって、コラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの天然アンチセンスオリゴヌクレオチドの領域を標的にする、配列番号 10～29に示されるオリゴヌクレオチド配列を含む少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドに、コラーゲン原線維の細胞または組織を接触させることにより、in vivoまたはin vitroでコラーゲン原線維の細胞におけるコラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの機能および/または発現を上方制御する、組成物。

【請求項 27】

幹細胞を支持する、請求項26に記載の組成物。

【請求項 28】

in vitro、ex vivoまたはin vivoでの創傷治癒または組織再生または組織工学ための組成物であって、創傷に対する請求項26で定義される細胞外マトリックス組成物を含む組成物。

【請求項 29】

コラーゲン遺伝子に基づくマトリックス組成物を調製する方法であって、コラーゲン遺伝子ポリヌクレオチドの天然アンチセンスオリゴヌクレオチドの領域を標的にする、配列番号 10～29に示されるオリゴヌクレオチド配列を含む少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

【図1】Lipofectamine 2000を使用して導入されたホスホロチオエートオリゴヌクレオチドでのHepG2細胞の処置後に対照と比較したCOI1a1 mRNAにおける倍数変化+標準偏差を示すリアルタイムPCR結果のグラフである。リアルタイムPCR結果は、HepG2細胞中のCOI1a1 mRNAのレベルが、COI1a1アンチセンスDW440457に対して設計されたオリゴの1つでの処置の48時間後に有意に増大することを示す。CUR-1361からCUR-1364と記載された棒は、それぞれ配列番号10～13で処置された試料に対応する。

【図2】Lipofectamine 2000を使用して導入されたホスホロチオエートオリゴヌクレオチドでのHUVEC細胞の処置後に対照と比較したCOI1a2 mRNAにおける倍数変化+標準偏差を示すリアルタイムPCR結果のグラフである。リアルタイムPCR結果は、HUVEC細胞中のCOI1a2 mRNAのレベルが、COI1a2アンチセンスHs.571263に対して設計されたオリゴの1つでの処置の48時間後に有意に増大することを示す。CUR-0862、CUR-0864、CUR-0863、CUR-0865、CUR-0866およびCUR-0867と記載された棒は、それぞれ配列番号14～19で処置された試料に対応する。

【図3】Lipofectamine 2000を使用して導入されたホスホロチオエートオリゴヌクレオチドでのHUVEC細胞の処置後に対照と比較したCOI7a1 mRNAにおける倍数変化+標準偏差を示すリアルタイムPCR結果のグラフである。リアルタイムPCR結果は、HUVEC細胞中のCOI7a1 mRNAのレベルが、CV425857 (CV425857.1\_1、CV425857.1\_2)としてCOI7a1に対して設計されたsiRNAの1つ、およびBU615800.1 (BU615800.1\_1)に対する1つのsiRNAでの処置の48時間後に有意に増大することを示す。CUR-0356、CUR-0358、CUR-0360、およびCUR-0362と記

載された棒は、それぞれ配列番号20～23で処置された試料に対応する。

【図4】Lipofectamine 2000を使用して導入されたホスホロチオエートオリゴヌクレオチドでのHepG2細胞の処置後に対照と比較したCol7a1 mRNAにおける倍数変化+標準偏差を示すリアルタイムPCR結果のグラフである。リアルタイムPCR結果は、HepG2細胞中のCol7a1 mRNAのレベルが、be142537およびbg998538としてCol7a1に対して設計されたオリゴの2つでの処置の48時間後に有意に増大することを示す。CUR-0360、およびCUR-0856からCUR-0860と記載された棒は、それぞれ配列番号22および配列番号24～28で処置された試料に対応する。