

【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23年4月28日(2011.4.28)

【公表番号】特表2009-536037(P2009-536037A)

【公表日】平成21年10月8日(2009.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2009-040

【出願番号】特願2009-510130(P2009-510130)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/50	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	1/16	

【手続補正書】

【提出日】平成22年3月18日(2010.3.18)

【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】

長さ8～16モノマーの短鎖アンチセンス化合物であって、該短鎖アンチセンス化合物は、両側の末端の各々にウイングが配置された、2'-デオキシリボヌクレオチドギャップ領域を含み、該ウイングの各々は、独立して、1～3の高親和性修飾モノマーを含む、短鎖アンチセンス化合物。

【請求項2】

前記高親和性修飾モノマーが、糖修飾ヌクレオチドである、請求項1に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項3】

前記糖修飾ヌクレオチドのうち少なくとも1つが、該糖の4'位と2'位との間に架橋を含む、請求項2に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項4】

前記高親和性修飾ヌクレオチドの各々が、1ヌクレオチドあたり1~4のT_mを与える、請求項2に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項5】

前記高親和性ヌクレオチドの各々が、HまたはOH以外の2'置換基を含む、請求項2に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項6】

前記糖修飾ヌクレオチドのうち少なくとも1つが、4'-2'架橋した二環式ヌクレオチドである、請求項5に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項7】

前記2'置換基の各々が、独立して、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロゲンである、請求項5に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項8】

前記2'置換基の各々が、OCH₂CH₂OCH₃である、請求項7に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項9】

前記糖修飾ヌクレオチドの各々の立体配座が、独立して、-Dまたは-Lである、請求項3に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項10】

請求項5に記載の短鎖アンチセンス化合物であって、前記架橋の各々が、独立して、1または2~4の結合した基を含み、該結合した基は、独立して、-[C(R₁)(R₂)]_n-、-C(R₁)=C(R₂)-、-C(R₁)=N-、-C(=NR₁)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R₁)₂-、-S(=O)_x-および-N(R₁)-から選択され；

ここで

xは0、1または2であり；

nは1、2、3または4であり；

R₁およびR₂の各々は、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、複素環式基、置換複素環式基、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅~C₇脂環式基、置換C₅~C₇脂環式基、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)であり；そして

J₁およびJ₂の各々は、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、複素環式基、置換複素環式基、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、

短鎖アンチセンス化合物。

【請求項11】

前記架橋の各々が、独立して、4'-CH₂-2'、4'--(CH₂)₂-2'、4'-CH₂-O-2'、4'--(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R₁)-2'および4'-CH₂-N(R₁)-O-2'であり、ここで、R₁の各々が、独立して、H、保護基、またはC₁~C₁₂アルキルである、請求項10に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項12】

前記高親和性修飾モノマーの各々が、独立して、二環式ヌクレオチドまたは他の2'修

飾ヌクレオチドから選択される、請求項 1 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 1 3】

前記 2' - 修飾ヌクレオチドが、ハロゲン、アリル、アミノ、アジド、チオ、O - アリル、O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、-OCF₃、O - (CH₂)₂ - O - CH₃、2' - O (CH₂)₂ S CH₃、O - (CH₂)₂ - O - N(R_m)(R_n)またはO - CH₂ - C(=O) - N(R_m)(R_n)から選択され、ここで、R_mおよびR_nの各々が、独立して、H、または置換もしくは非置換のC₁ ~ C₁₀ アルキルである、請求項 1 2 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 1 4】

前記 2' - 修飾ヌクレオチドが、2' - OCH₂CH₂OCH₃ ヌクレオチドである、請求項 1 3 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 1 5】

少なくとも 1 つのモノマー性結合が、修飾されたモノマー性結合である、請求項 1 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 1 6】

前記修飾されたモノマー性結合が、ホスホロチオエート結合である、請求項 1 5 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 1 7】

前記モノマー性結合の各々が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 1 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 1 8】

長さ 8 ~ 15 モノマーである、請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 1 9】

長さ 9 ~ 15 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 0】

長さ 10 ~ 15 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 1】

長さ 9 ~ 14 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 2】

長さ 10 ~ 14 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 3】

長さ 9 ~ 13 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 4】

長さ 10 ~ 13 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 5】

長さ 9 ~ 12 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 6】

長さ 10 ~ 12 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 7】

長さ 9 ~ 11 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 8】

長さ 10 ~ 11 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 2 9】

長さ 8 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 0】

長さ 9 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 1】

長さ 10 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 2】

長さ 11 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 3】

長さ 12 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 4】

長さ 13 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 5】

長さ 14 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 6】

長さ 15 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 7】

長さ 16 モノマーである、請求項 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 8】

1 - 1 2 - 1 ; 3 - 1 0 - 3 ; 2 - 1 0 - 3 ; 2 - 1 0 - 2 ; 1 - 1 0 - 1 ; 1 - 1 0 - 2 ; 3 - 8 - 3 ; 2 - 8 - 2 ; 1 - 8 - 1 ; 3 - 6 - 3 ; および 1 - 6 - 1 1 から選択されるモチーフを有する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1 番目の数字は、前記 5 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、2 番目の数字は、前記ギャップ内 のモノマーの数を表し、そして、3 番目の数字は、前記 3 ' - ウィング内 のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 3 9】

前記モチーフが、1 - 1 0 - 1 ; 2 - 1 0 - 2 ; 3 - 1 0 - 3 ; および 1 - 9 - 2 から選択される、請求項 3 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 4 0】

1 - 1 - 1 0 - 2 、 1 - 1 - 8 - 2 、 1 - 1 - 6 - 3 および 1 - 2 - 8 - 2 から選択されるモチーフを有する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1 番目の数字は、第 1 の 5 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、2 番目の数字は、第 2 の 5 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、3 番目の数字は、前記ギャップ内 のモノマーの数を表し、そして、4 番目の数字は、前記 3 ' - ウィング内 のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 4 1】

2 - 1 0 - 1 - 1 、 2 - 8 - 1 - 1 、 3 - 6 - 1 - 1 および 2 - 8 - 2 - 1 から選択されるモチーフを有する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1 番目の数字は、前記 5 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、2 番目の数字は、前記ギャップ内 のモノマーの数を表し、3 番目の数字は、第 1 の 3 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、そして、4 番目の数字は、第 2 の 3 ' - ウィング内 のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 4 2】

1 - 2 - 1 0 - 1 - 1 ; 1 - 1 - 8 - 1 - 1 ; 2 - 1 - 6 - 1 - 1 ; および 1 - 2 - 8 - 2 - 1 から選択されるモチーフを有する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1 番目の数字は、第 1 の 5 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、2 番目の数字は、第 2 の 5 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、3 番目の数字は、前記ギャップ内 のモノマーの数を表し、4 番目の数字は、第 1 の 3 ' - ウィング内 のモノマーの数を表し、そして、5 番目の数字は、第 2 の 3 ' - ウィング内 のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 4 3】

A p o B 、 S G L T 2 、 P C S K 9 、 S O D 1 、 C R P 、 G C C R 、 G C G R 、 D G A T 2 、 P T P 1 B および P T E N から選択される標的タンパク質をコードする核酸に対して標的化される、請求項 1 ~ 4 2 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 4 4】

標的の発現を調節するための組成物であって、該組成物は短鎖アンチセンス化合物を含み、標的核酸と接触させられるものであることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 5】

前記標的核酸が細胞内にある、請求項44に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記標的核酸が動物内にある、請求項44に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記動物がヒトである、請求項45に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記標的が、ApoB、SGLT2、PCSK9、SOD1、CRP、GCCR、GCGR、DGAT2、PTP1BおよびPTENから選択される、請求項44～47のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記短鎖アンチセンス化合物が、請求項1～38のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物である、請求項44～48のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 0】

動物における前記標的RNAの発現を低下させるための医薬の調製のための、請求項1～43のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物の使用。

【請求項 5 1】

前記医薬が、動物における代謝障害を処置する、請求項50に記載の使用。

【請求項 5 2】

前記医薬が、前記動物においてインシュリン感受性を増大させるか、血中グルコースを低下させるか、そして／または、HbA_{1c}を低下させる、請求項51に記載の使用。

【請求項 5 3】

前記医薬が、動物における総血清コレステロール、血清LDL、血清VLDL、血清HDL、血清トリグリセリド、血清アポリポタンパク質(a)および／または遊離脂肪酸を減少させる、請求項51に記載の使用。

【請求項 5 4】

動物における標的RNAの発現を阻害するための組成物であって、請求項1～43のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物を含む組成物。

【請求項 5 5】

動物における代謝障害を処置するための組成物であって、請求項1～43のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物を含む組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

特定の実施形態では、本明細書中に提供される短鎖アンチセンス化合物は、長さ少なくとも20ヌクレオチドのより長い親アンチセンスオリゴヌクレオチド(parent antisense oligonucleotide)と比較して、標的RNAノックダウンに関して、同等かもしくは増強された効力を示す。特定の実施形態では、短鎖アンチセンス化合物は、親アンチセンスオリゴヌクレオチドと比較して、より速い作用(標的RNAの減少)の開始を示す。特定の実施形態では、効力は腎臓において増強される。特定の実施形態では、標的RNAは、目立って腎臓において発現される。特定の実施形態では、効力は肝臓において増強される。特定の実施形態では、標的RNAは、目立って肝臓において発現される。

本発明はまた、以下の項目も提供する。

(項目1)

長さ8～16モノマーの短鎖アンチセンス化合物であって、該短鎖アンチセンス化合物は

、両側の末端の各々にウィングが配置された、2' - デオキシリボヌクレオチドギャップ領域を含み、該ウィングの各々は、独立して、1 ~ 3 の高親和性修飾モノマーを含む、短鎖アンチセンス化合物。

(項目2)

上記高親和性修飾モノマーが、糖修飾ヌクレオチドである、項目1に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目3)

上記糖修飾ヌクレオチドのうち少なくとも1つが、該糖の4'位と2'位との間に架橋を含む、項目2に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目4)

上記高親和性修飾ヌクレオチドの各々が、1ヌクレオチドあたり1 ~ 4 のT_mを与える、項目2に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目5)

上記高親和性ヌクレオチドの各々が、HまたはOH以外の2'置換基を含む、項目2に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目6)

上記糖修飾ヌクレオチドのうち少なくとも1つが、4' - 2'架橋した二環式ヌクレオチドである、項目5に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目7)

上記2'置換基の各々が、独立して、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロゲンである、項目5に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目8)

上記2'置換基の各々が、OCH₂CH₂OCH₃である、項目7に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目9)

上記糖修飾ヌクレオチドの各々の立体配座が、独立して、-Dまたは-Lである、項目3に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目10)

項目5に記載の短鎖アンチセンス化合物であって、上記架橋の各々が、独立して、1または2 ~ 4の結合した基を含み、該結合した基は、独立して、-[C(R₁)(R₂)]_n -、-C(R₁)=C(R₂) -、-C(R₁)=N-、-C(=NR₁) -、-C(=O) -、-C(=S) -、-O-、-Si(R₁)₂ -、-S(=O)_x-および-N(R₁) -から選択され；

ここで

xは0、1または2であり；

nは1、2、3または4であり；

R₁およびR₂の各々は、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、複素環式基、置換複素環式基、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅ ~ C₇脂環式基、置換C₅ ~ C₇脂環式基、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)であり；そしてJ₁およびJ₂の各々は、独立して、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、複素環式基、置換複素環式基、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、短鎖アンチセンス化合物。

(項目11)

上記架橋の各々が、独立して、 $4' - \text{CH}_2 - 2'$ 、 $4' - (\text{CH}_2)_2 - 2'$ 、 $4' - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{N}(\text{R}_1) - 2'$ および $4' - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}_1) - \text{O} - 2'$ であり、ここで、 R_1 の各々が、独立して、H、保護基、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである、項目10に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目12)

上記高親和性修飾モノマーの各々が、独立して、二環式ヌクレオチドまたは他の $2' - \text{修飾ヌクレオチド}$ から選択される、項目1に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目13)

上記 $2' - \text{修飾ヌクレオチド}$ が、ハロゲン、アリル、アミノ、アジド、チオ、 $\text{O} - \text{アリル}$ 、 $\text{O} - \text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $- \text{OCF}_3$ 、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_2 - \text{O} - \text{CH}_3$ 、 $2' - \text{O}(\text{CH}_2)_2 \text{SCH}_3$ 、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_2 - \text{O} - \text{N}(\text{R}_m)(\text{R}_n)$ または $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}_m)(\text{R}_n)$ から選択され、ここで、 R_m および R_n の各々が、独立して、H、または置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである、項目12に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目14)

上記 $2' - \text{修飾ヌクレオチド}$ が、 $2' - \text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$ ヌクレオチドである、項目13に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目15)

少なくとも1つのモノマー性結合が、修飾されたモノマー性結合である、項目1に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目16)

上記修飾されたモノマー性結合が、ホスホロチオエート結合である、項目15に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目17)

上記モノマー性結合の各々が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、項目1に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目18)

長さ8~15モノマーである、項目1~17のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物。

。

(項目19)

長さ9~15モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目20)

長さ10~15モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目21)

長さ9~14モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目22)

長さ10~14モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目23)

長さ9~13モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目24)

長さ10~13モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目25)

長さ9~12モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目26)

長さ10~12モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目27)

長さ9~11モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目28)

長さ10~11モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目29)

長さ8モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目30)

長さ9モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目31)

長さ10モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目32)

長さ11モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目33)

長さ12モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目34)

長さ13モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目35)

長さ14モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目36)

長さ15モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目37)

長さ16モノマーである、項目18に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目38)

1 - 1 2 - 1 ; 3 - 1 0 - 3 ; 2 - 1 0 - 3 ; 2 - 1 0 - 2 ; 1 - 1 0 - 1 ; 1 - 1 0 - 2 ; 3 - 8 - 3 ; 2 - 8 - 2 ; 1 - 8 - 1 ; 3 - 6 - 3 ; および 1 - 6 - 1 1 から選択されるモチーフを有する、項目1～18のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1番目の数字は、上記5' - ウィング内のモノマーの数を表し、2番目の数字は、上記ギャップ内のモノマーの数を表し、そして、3番目の数字は、上記3' - ウィング内のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

(項目39)

上記モチーフが、1 - 1 0 - 1 ; 2 - 1 0 - 2 ; 3 - 1 0 - 3 ; および 1 - 9 - 2 から選択される、項目38に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目40)

1 - 1 - 1 0 - 2 、 1 - 1 - 8 - 2 、 1 - 1 - 6 - 3 および 1 - 2 - 8 - 2 から選択されるモチーフを有する、項目1～18のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1番目の数字は、第1の5' - ウィング内のモノマーの数を表し、2番目の数字は、第2の5' - ウィング内のモノマーの数を表し、3番目の数字は、上記ギャップ内のモノマーの数を表し、そして、4番目の数字は、上記3' - ウィング内のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

(項目41)

2 - 1 0 - 1 - 1 、 2 - 8 - 1 - 1 、 3 - 6 - 1 - 1 および 2 - 8 - 2 - 1 から選択されるモチーフを有する、項目1～18のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1番目の数字は、上記5' - ウィング内のモノマーの数を表し、2番目の数字は、上記ギャップ内のモノマーの数を表し、3番目の数字は、第1の3' - ウィング内のモノマーの数を表し、そして、4番目の数字は、第2の3' - ウィング内のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

(項目42)

1 - 2 - 1 0 - 1 - 1 ; 1 - 1 - 8 - 1 - 1 ; 2 - 1 - 6 - 1 - 1 ; および 1 - 2 - 8 - 2 - 1 から選択されるモチーフを有する、項目1～18のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物であって、ここで、1番目の数字は、第1の5' - ウィング内のモノマーの数を表し、2番目の数字は、第2の5' - ウィング内のモノマーの数を表し、3番目の数字は、上記ギャップ内のモノマーの数を表し、4番目の数字は、第1の3' - ウィング内のモノマーの数を表し、そして、5番目の数字は、第2の3' - ウィング内のモノマーの数を表す、短鎖アンチセンス化合物。

(項目43)

A p o B、S G L T 2、P C S K 9、S O D 1、C R P、G C C R、G C G R、D G A T 2、P T P 1 B および P T E N から選択される標的タンパク質をコードする核酸に対して標的化される、項目1～42のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目44)

標的核酸を短鎖アンチセンス化合物と接触させることによって、標的の発現を調節する方法。

(項目45)

上記標的核酸が細胞内にある、項目44に記載の方法。

(項目46)

上記標的核酸が動物内にある、項目44に記載の方法。

(項目47)

上記動物がヒトである、項目45に記載の方法。

(項目48)

上記標的が、A p o B、S G L T 2、P C S K 9、S O D 1、C R P、G C C R、G C G R、D G A T 2、P T P 1 B および P T E N から選択される、項目44～47のいずれかに記載の方法。

(項目49)

上記短鎖アンチセンス化合物が、項目1～38のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物である、項目44～48のいずれかに記載の方法。

(項目50)

動物における上記標的RNAの発現を低下させるための医薬の調製のための、項目1～43のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物の使用。

(項目51)

上記医薬が、動物における代謝障害を処置する、項目50に記載の使用。

(項目52)

上記医薬が、上記動物においてインシュリン感受性を増大させるか、血中グルコースを低下させるか、そして／または、H b A_{1c}を低下させる、項目51に記載の使用。

(項目53)

上記医薬が、動物における総血清コレステロール、血清LDL、血清VLDL、血清HDL、血清トリグリセリド、血清アポリポタンパク質(a)および／または遊離脂肪酸を減少させる、項目51に記載の使用。

(項目54)

動物における標的RNAの発現を阻害する方法であって、項目1～43のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物を該動物に投与する工程を包含する、方法。

(項目55)

動物における代謝障害を処置する方法であって、該処置を必要とする動物に対して、項目1～43のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物を投与する工程を包含する、方法。