

【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。

【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、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 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、 $-[C(R_1)(R_2)]_n-$ 、 $-C(R_1)=C(R_2)-$ 、 $-C(R_1)=N-$ 、 $-C(=NR_1)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-Si(R_1)_2-$ 、 $-S(=O)_x-$ および $-N(R_1)-$ 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；

R_1 および R_2 の各々は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ 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、 $C_5 \sim C_7$ 脂環式基、置換 $C_5 \sim C_7$ 脂環式基、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル($C(=O)-H$)、置換アシル、CN、スルホニル($S(=O)_2-J_1$)、またはスルホキシル($S(=O)-J_1$)であり；そして

J_1 および J_2 の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ 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、 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ 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'- CH_2-2' 、4'- $(CH_2)_2-2'$ 、4'- CH_2-O-2' 、4'- $(CH_2)_2-O-2'$ 、4'- $CH_2-O-N(R_1)-2'$ および4'- $CH_2-N(R_1)-O-2'$ であり、ここで、 R_1 の各々が、独立して、H、保護基、または $C_1 \sim C_{12}$ 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 13】

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 SCH₃、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 12 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 14】

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 13 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 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、請求項 1 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 16】

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 15 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 17】

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 18】

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

【請求項 19】

長さ 9 ~ 15 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 20】

長さ 10 ~ 15 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 21】

長さ 9 ~ 14 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 22】

長さ 10 ~ 14 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 23】

長さ 9 ~ 13 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 24】

長さ 10 ~ 13 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 25】

長さ 9 ~ 12 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 26】

長さ 10 ~ 12 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 27】

長さ 9 ~ 11 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 28】

長さ 10 ~ 11 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 29】

長さ 8 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 30】

長さ 9 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 31】

長さ 10 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 32】

長さ 11 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 33】

長さ 12 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 34】

長さ 13 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 35】

長さ 14 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 36】

長さ 15 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 37】

長さ 16 モノマーである、請求項 18 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 38】

1 - 12 - 1 ; 3 - 10 - 3 ; 2 - 10 - 3 ; 2 - 10 - 2 ; 1 - 10 - 1 ; 1 - 10 - 2 ; 3 - 8 - 3 ; 2 - 8 - 2 ; 1 - 8 - 1 ; 3 - 6 - 3 ; および 1 - 6 - 11 から選択されるモチーフを有する、請求項 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、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 39】

前記モチーフが、1 - 10 - 1 ; 2 - 10 - 2 ; 3 - 10 - 3 ; および 1 - 9 - 2 から選択される、請求項 38 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 40】

1 - 1 - 10 - 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 ~ 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、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 41】

2 - 10 - 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 ~ 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、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 42】

1 - 2 - 10 - 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 ~ 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、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 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、請求項 1 ~ 42 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物。

【請求項 44】

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 4 4 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 4 4 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 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記標的が、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、請求項 4 4 ~ 4 7 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 ~ 3 8 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 4 4 ~ 4 8 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 R N A 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 ~ 4 3 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 5 0 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、H b A_{1c} を低下させる、請求項 5 1 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 L D L、血清 V L D L、血清 H D L、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 5 1 に記載の使用。

【請求項 5 4】

動物における標的 R N A の発現を阻害するための組成物であって、請求項 1 ~ 4 3 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 ~ 4 3 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】0 0 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 0】

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 2 0 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 (p a r e n t a n t i s e n s e o l i g o n u c l e o t i d e) と比較して、標的 R N A 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 R N A 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 R N A 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 R N A 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 ~ 1 6 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、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 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、 $- [C(R_1)(R_2)]_n$ 、 $- C(R_1) = C(R_2) -$ 、 $- C(R_1) = N -$ 、 $- C(=NR_1) -$ 、 $- C(=O) -$ 、 $- C(=S) -$ 、 $- O -$ 、 $- Si(R_1)_2 -$ 、 $- S(=O)_x -$ および $- N(R_1) -$ 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；

R_1 および R_2 の各々は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim C_{12}}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim C_{12}}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ 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、 $C_5 \sim C_7$ 脂環式基、置換 $C_5 \sim C_7$ 脂環式基、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル($C(=O) - H$)、置換アシル、 CN 、スルホニル($S(=O)_2 - J_1$)、またはスルホキシル($S(=O) - J_1$)であり；そして

J_1 および J_2 の各々は、独立して、H、 $C_{1 \sim C_{12}}$ アルキル、置換 $C_{1 \sim C_{12}}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ 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、 $C_{1 \sim C_{12}}$ アミノアルキル、置換 $C_{1 \sim C_{12}}$ 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、 $4' - \text{CH}_2 - 2'$ 、 $4' - (\text{CH}_2)_2 - 2'$ 、 $4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$ 、 $4' - (\text{CH}_2)_2 - \text{O} - 2'$ 、 $4' - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{N}(\text{R}_1) - 2'$ 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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 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 $2'$ - 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 $2'$ - 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、 $\text{O} - \text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 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 $2'$ - 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 2 9)

長さ 8 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 3 0)

長さ 9 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 3 1)

長さ 1 0 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 3 2)

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

(項目 3 3)

長さ 1 2 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 3 4)

長さ 1 3 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 3 5)

長さ 1 4 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 3 6)

長さ 1 5 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 3 7)

長さ 1 6 モノマーである、項目 1 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 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、項目 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、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 3 9)

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 3 8 に記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 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、項目 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、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 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、項目 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、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 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、項目 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、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 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、項目 1 ~ 4 2 のいずれかに記載の短鎖アンチセンス化合物。

(項目 4 4)

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 4 5)

上記標的核酸が細胞内にある、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

上記標的核酸が動物内にある、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

上記動物がヒトである、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 8)

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 4 4 ~ 4 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 9)

上記短鎖アンチセンス化合物が、項目 1 ~ 3 8 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 4 4 ~ 4 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 0)

動物における上記標的 R N A の発現を低下させるための医薬の調製のための、項目 1 ~ 4 3 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 5 1)

上記医薬が、動物における代謝障害を処置する、項目 5 0 に記載の使用。

(項目 5 2)

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 5 1 に記載の使用。

(項目 5 3)

上記医薬が、動物における総血清コレステロール、血清 L D L、血清 V L D L、血清 H D L、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 5 1 に記載の使用。

(項目 5 4)

動物における標的 R N A の発現を阻害する方法であって、項目 1 ~ 4 3 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 5 5)

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 ~ 4 3 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。