

【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】令和 2 年 5 月 7 日 (2020.5.7)

【公表番号】特表 2019-518439 (P2019-518439A)

【公表日】令和 1 年 7 月 4 日 (2019.7.4)

【年通号数】公開・登録公報 2019-026

【出願番号】特願 2018-557329 (P2018-557329)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 Q 1/6876 (2018.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/115 Z N A Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 K 31/7088

C 1 2 Q 1/6851 Z

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 Q 1/6876 Z

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/53 M

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 26 日 (2020.3.26)

【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】

母性発現 3 (Meg3) の発現及び / 又は活性を抑制する化合物を含む、心臓リモデリングの治療又は予防のための医薬組成物。

【請求項 2】

前記心臓リモデリングが駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記心臓リモデリングが、駆出率が低下した心不全 (HFrEF)、心筋梗塞に関連した心臓リモデリング、遺伝性心疾患に関連した心臓リモデリング、心肥大及び / 又は心線維症である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記心肥大が心室肥大、好ましくは左心室肥大であり、及び／又は前記心線維症が、心室線維症、好ましくは左心室線維症である、請求項３記載の医薬組成物。

【請求項５】

Meg3が、配列番号１～２１からなる群より選択される核酸配列を含む又はそれからなる、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項６】

Meg3の発現及び／又は活性を抑制する前記化合物が小分子阻害剤、ヌクレオチドベースの阻害剤又はアミノ酸ベースの阻害剤である、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項７】

前記ヌクレオチドベースの阻害剤又はアミノ酸ベースの阻害剤がアプタマー、リボザイム、siRNA、shRNA又はアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、前記アミノ酸ベースの阻害剤が抗体又はタンパク質薬物である、請求項６記載の医薬組成物。

【請求項８】

前記ヌクレオチドベースの阻害剤が、

(a) 配列番号１～２１から選択される核酸配列の少なくとも１２個の連続的ヌクレオチドに相補的な核酸配列を含む若しくはそれからなる核酸配列、

(b) 配列番号１～２１から選択される１以上の核酸配列の相補鎖に少なくとも７０％同一である核酸配列を含む若しくはそれからなる核酸配列、

(c) (a) 若しくは(b)に記載の核酸配列を含む若しくはそれからなる核酸配列であって、DNA若しくはRNAである核酸配列、

(d) (a)～(c)のいずれか１つにおいて定められている核酸配列を発現する発現ベクターであって、好ましくは心臓特異的プロモーター及び／若しくは線維芽細胞特異的プロモーターの制御下で前記核酸配列を発現する発現ベクター、又は

(e) (d)の発現ベクターを含む宿主を含む、請求項６記載の医薬組成物。

【請求項９】

患者において心臓リモデリングの診断を補助するための方法であって、

(a) 前記患者から得られたサンプル中のMeg3の発現レベルを検出するステップ、及び任意選択で

(b) (a)で得られた前記発現レベルを、少なくとも１の健康な対象から得られたサンプル中のMeg3の発現レベルと、又は少なくとも１の健康な対象のサンプルから得られた予め決定された基準と比較するステップ

を含み、ここでMeg3の２倍よりも大きなダウンレギュレーションが患者における心臓リモデリングの指標となる方法。

【請求項１０】

前記サンプルが心臓組織サンプルである、請求項９記載の方法。

【請求項１１】

前記心臓組織サンプルが心臓線維芽細胞を含む又はそれからなる、請求項１０記載の方法。

【請求項１２】

前記心臓組織サンプルが心臓組織のクロマチン画分を含む又はそれである、請求項１０又は１１に記載の方法。

【請求項１３】

Meg3の発現レベルの前記検出ステップが、

(a) 定量的PCR、好ましくは定量的リアルタイムPCR、又は

(b) 鋳型／RNA増幅方法、及びそれに続く、蛍光若しくは発光に基づく定量方法を用いる、Meg3の発現レベルの決定を含む、請求項９～１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４】

患者において心臓リモデリングを診断するためのキットであって、Meg3の発現レベルの検出のための手段、及びキットの使用方法的説明書を含む、キット。

【請求項 15】

前記手段が、Meg3の発現レベルの特異的検出のために使用されるプライマーペアである、請求項 14 記載のキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明はまた、母性発現 3 (Meg3) の発現及び / 又は活性を抑制する治療上有効量の化合物を患者に投与することによって、心臓リモデリングの治療又は予防が必要な患者において心臓リモデリングを治療又は予防するための方法を含む。

本発明はまた、以下に関する。

[項目 1]

心臓リモデリングの治療又は予防における使用のための、母性発現 3 (Meg3) の発現及び / 又は活性を抑制する化合物。

[項目 2]

前記心臓リモデリングが駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) である、項目 1 記載の使用のための化合物。

[項目 3]

前記心臓リモデリングが、駆出率が低下した心不全 (HFrEF)、心筋梗塞に関連した心臓リモデリング、遺伝性心疾患に関連した心臓リモデリング、心肥大及び / 又は心線維症である、項目 1 記載の使用のための化合物。

[項目 4]

前記心肥大が心室肥大、好ましくは左心室肥大であり、及び / 又は前記心線維症が、心室線維症、好ましくは左心室線維症である、項目 3 記載の使用のための化合物。

[項目 5]

Meg3が、配列番号1~21からなる群より選択される核酸配列を含む又はそれからなる、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

[項目 6]

Meg3の発現及び / 又は活性を抑制する前記化合物が小分子阻害剤、ヌクレオチドベースの阻害剤又はアミノ酸ベースの阻害剤である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

[項目 7]

前記ヌクレオチドベースの阻害剤又はアミノ酸ベースの阻害剤がアプタマー、リボザイム、siRNA、shRNA又はアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、前記アミノ酸ベースの阻害剤が抗体又はタンパク質薬物である、項目 6 記載の使用のための化合物。

[項目 8]

前記ヌクレオチドベースの阻害剤が、

(a) 配列番号1~21から選択される核酸配列の少なくとも12個の連続的ヌクレオチドに相補的な核酸配列を含む若しくはそれからなる核酸配列、

(b) 配列番号1~21から選択される1以上の核酸配列の相補鎖に少なくとも70%同一である核酸配列を含む若しくはそれからなる核酸配列、

(c) (a) 若しくは (b) に記載の核酸配列を含む若しくはそれからなる核酸配列であって、DNA若しくはRNAである核酸配列、

(d) (a) ~ (c) のいずれか1つにおいて定められている核酸配列を発現する発現ベクターであって、好ましくは心臓特異的プロモーター及び / 若しくは線維芽細胞特異的プロモーターの制御下で前記核酸配列を発現する発現ベクター、又は

(e) (d) の発現ベクターを含む宿主を含む、項目 6 記載の使用のための化合物。

[項目 9]

患者において心臓リモデリングを診断するための方法であって、

(a) 前記患者から得られたサンプル中のMeg3の発現レベルを検出するステップ、及び任意選択で

(b) (a) で得られた前記発現レベルを、少なくとも1の健康な対象から得られたサンプル中のMeg3の発現レベルと、又は少なくとも1の健康な対象のサンプルから得られた予め決定された基準と比較するステップ

を含み、ここでMeg3の2倍よりも大きなダウンレギュレーションが患者における心臓リモデリングの指標となる方法。

[項目 10]

前記サンプルが心臓組織サンプルである、項目 9 記載の方法。

[項目 11]

前記心臓組織サンプルが心臓線維芽細胞を含む又はそれからなる、項目 10 記載の方法。

[項目 12]

前記心臓組織サンプルが心臓組織のクロマチン画分を含む又はそれである、項目 10 又は 11 に記載の方法。

[項目 13]

Meg3の発現レベルの前記検出ステップが、

(a) 定量的PCR、好ましくは定量的リアルタイムPCR、又は

(b) 鋳型 / RNA増幅方法、及びそれに続く、蛍光若しくは発光に基づく定量方法を用いる、Meg3の発現レベルの決定

を含む、項目 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 14]

患者において心臓リモデリングを診断するためのキットであって、前記キットはMeg3の発現レベルの検出のための手段、及びキットの使用方法的説明書を含む、キット。

[項目 15]

前記手段が、Meg3の発現レベルの特異的検出のために使用されるプライマーペアである、項目 14 記載のキット。