

【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24年1月26日(2012.1.26)

【公表番号】特表2011-505798(P2011-505798A)

【公表日】平成23年3月3日(2011.3.3)

【年通号数】公開・登録公報2011-009

【出願番号】特願2010-536479(P2010-536479)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/711

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月2日(2011.12.2)

【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】

哺乳類 M c l - 1 遺伝子の発現をダウンレギュレートできる、10～30ヌクレオチドの長さのオリゴマーであって、前記オリゴマーが、全部で10～30ヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列を含み、前記連続ヌクレオチド配列が、哺乳類 M c l 1 遺伝子、例えば、M c l 1 m R N A、例えば、配列番号 1 または配列番号 70 またはその天然に存在する変異体の逆相補体の対応する領域に対して少なくとも 90 % 相同的であり、前記オリゴマーが、少なくとも 1 つの L N A 単位を含むオリゴマー。

【請求項 2】

連続ヌクレオチド配列が、i) 配列番号 113 もしくは 78、i i) 配列番号 109 もしくは 16 または i i i) 配列番号 95～117 もしくは配列番号 2～18 もしくは 77～82 のいずれかに対応する領域に対して少なくとも 90 % 相同的である、請求項 1 に記載のオリゴマー。

【請求項 3】

連続ヌクレオチド配列が、配列番号 1 または 70 の対応する領域の逆相補体とのミスマッチを含まないか、または、1 つもしくは 2 つのミスマッチしか含まない、請求項 1 または 2 に記載のオリゴマー。

【請求項 4】

オリゴマーのヌクレオチド配列が、連続ヌクレオチド配列からなる、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のオリゴマー。

【請求項 5】

連続ヌクレオチド配列が、10～18ヌクレオチドの長さである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のオリゴマー。

【請求項 6】

連続ヌクレオチド配列が、ヌクレオチド類似体を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のオリゴマー。

【請求項 7】

ヌクレオチド類似体が、糖修飾されたヌクレオチド、例えば、ロックド核酸(LNA)単位、2'-O-アルキル-RNA単位、2'-OMe-RNA単位、2'-アミノ-DNA単位、および2'-フルオロ-DNA単位からなる群から選択される糖修飾されたヌクレオチドである、請求項 6 に記載のオリゴマー。

【請求項 8】

ヌクレオチド類似体がLNAである、請求項 6 に記載のオリゴマー。

【請求項 9】

ギャップマーである、請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載のオリゴマー。

【請求項 10】

Mcl-1遺伝子またはmRNAを発現する細胞において、Mcl-1遺伝子またはmRNAの発現を阻害する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のオリゴマー。

【請求項 11】

【化 1】

$T_s T_s T_s C_s A_s G_s A_s C_s A_s G_s T_s G_s A_s^{Me} C_s T_s^{Me} C$ (配列番号 90); または
 $G_s T_s A_s A_s G_s A_s C_s A_s A_s A_s C_s A_s G_s A$ (配列番号 64); または
 $T_s T_s^{Me} C_s A_s G_s A_s C_s A_s G_s T_s G_s A_s C_s T_s^{Me} C_s T$ (配列番号 91);

[式中、大文字は、LNAヌクレオチド、例えば、-D-オキシ-LNAヌクレオチドを表し、小文字は、DNAモノマーを表し、下付文字「s」は、ホスホロチオエート結合を表し、^{Me}Cは、LNAシトシンヌクレオチド、例えば、LNA5-メチルシトシンヌクレオチドを表す]

から選択される連続ヌクレオチド配列からなる、またはそれを含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のオリゴマー。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴマーと、前記オリゴマーと共有結合している、少なくとも1つの非ヌクレオチドまたは非ポリヌクレオチド部分とを含むコンジュゲート。

【請求項 13】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴマーまたは請求項 12 に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される希釈剤、担体、塩またはアジュバントとを含む医薬組成物。

【請求項 14】

癌もしくは肥満細胞症などの過剰増殖性障害または関節リウマチなどの炎症性疾患の治療のためなどの、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴマーまたは請求項 12 に記載のコンジュゲートを含む医薬組成物。

【請求項 15】

癌もしくは肥満細胞症などの過剰増殖性障害または関節リウマチなどの炎症性疾患の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴマーまたは請求項 12 に記載のコンジュゲートの使用。

【請求項 16】

癌もしくは肥満細胞症などの過剰増殖性障害または関節リウマチなどの炎症性疾患を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴマー、または請求項 12 に記載のコンジュゲートを有効量含む医薬組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、さらなる有効成分、例えば、シスプラチンなどのアルキル化剤、トリコスタチン A などのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤およびデキサメタゾンなどのグルココルチコイドからなる群から選択されるさらなる有効成分を含む医薬組成物の有効量とともに投与されるものである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

Mcl1 を発現している細胞における Mcl1 のインビトロでの阻害方法であって、前記細胞に、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴマー、または請求項 12 に記載のコンジュゲートを投与して、前記細胞において Mcl1 を阻害する工程を含む方法。

【請求項 19】

Bcl-2 および Mcl-1 を発現している細胞、例えば、癌細胞において Bcl-2 および Mcl-1 の両方の発現を同時にインビトロで阻害する方法であって、

a. 前記細胞に、Bcl2 阻害剤、例えば、Bcl2 を標的とするオリゴマーまたはそのコンジュゲートを有効量投与して、前記細胞において Bcl-2 を阻害する工程と、

b. 前記細胞に、Mcl1 阻害剤、例えば、Mcl1 を標的とするオリゴマー、例えば、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のオリゴマーまたは請求項 12 に記載のコンジュゲートを有効量投与して、前記細胞において Mcl1 を阻害する工程とを含み、

工程 a) および b) は、いずれの順序で実施してもよく、または同時に実施してもよく、前記細胞における Mcl-1 および Bcl-2 両方の同時阻害（ダウンレギュレーション）につながる方法。