

【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4年6月13日(2022.6.13)

【国際公開番号】WO2019/241385
 【公表番号】特表2021-526796(P2021-526796A)
 【公表日】令和3年10月11日(2021.10.11)
 【出願番号】特願2020-567764(P2020-567764)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)
 A 6 1 K 31/7088(2006.01)
 A 6 1 K 47/64(2017.01)
 A 6 1 K 31/664(2006.01)
 A 6 1 P 21/00(2006.01)
 A 6 1 P 21/02(2006.01)
 C 0 7 K 7/06(2006.01)

10

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 47/64
 A 6 1 K 31/664
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 21/02
 C 0 7 K 7/06

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月3日(2022.6.3)

【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

30

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩が、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレmRNAのエクソン51標的領域に相補的である塩基の配列を含み、前記塩基配列およびアニーリング部位が、以下：

40

50

【表 3 1 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

10

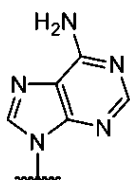
20

30

40

のうちのひとつから選択され、式中、Aは

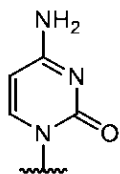
【化 1 6 0】



であり、Cは

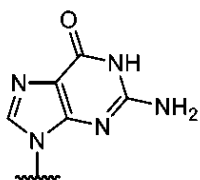
50

【化 1 6 1】



であり、G は

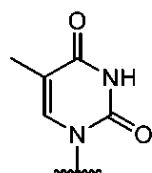
【化 1 6 2】



10

であり、T は

【化 1 6 3】



20

である、選択された標的に結合してヒトジストロフィン遺伝子においてエクソスキッピングを誘導することができる、アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 34、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、および配列番号 73 に対応する、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 3】

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 61、および配列番号 63 に対応する、請求項 1 または 2 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：配列番号 47、配列番号 52、および配列番号 54 に対応する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 5】

前記塩基が、モルホリノ環構造によって連結されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

前記モルホリノ環構造が、一つの環構造のモルホリノ窒素を隣接する環構造の 5' 環外炭素に結合するリン含有サブユニット間リンケージによって結合される、請求項 5 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

50

一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチドを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

前記一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの末端に結合されている、請求項 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの前記 5' 末端に結合されている、請求項 7 または 8 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 10】

少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの前記 3' 末端に結合されている、請求項 7 または 8 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、アルギニンリッチペプチドである、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

前記アルギニンリッチペプチドが、 $-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 133)、 $R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 134)、 $-B-X-(RXR)_4-R^a$ (配列番号: 135)、 $-B-X-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 136)、 $-GLY-R-(FFR)_3-R^a$ (配列番号: 137)、 $GLY-R_5-R^a$ (配列番号: 138) および $-R_5-R^a$ (配列番号: 139)、 $GLY-R_6-R^a$ (配列番号: 128)、および $-R_6-R^a$ (配列番号: 127) からなる群から選択され、式中、 R^a は H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、R はアルギニンであり、X は 6-アミノヘキサン酸であり、B は -アラニンであり、F はフェニルアラニンであり、GLY (または G) はグリシンである、請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 13】

前記アルギニンリッチペプチドが $-R_6-R^a$ (配列番号 127) であり、式中、 R^a が H またはアシルである、請求項 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 14】

前記アルギニンリッチペプチドが $-GLY-R_6-R^a$ (配列番号 128) であり、式中、 R^a が H またはアシルである、請求項 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

前記アルギニンリッチペプチドが $-R_5-R^a$ であり、式中、 R^a が H またはアシルである、請求項 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 16】

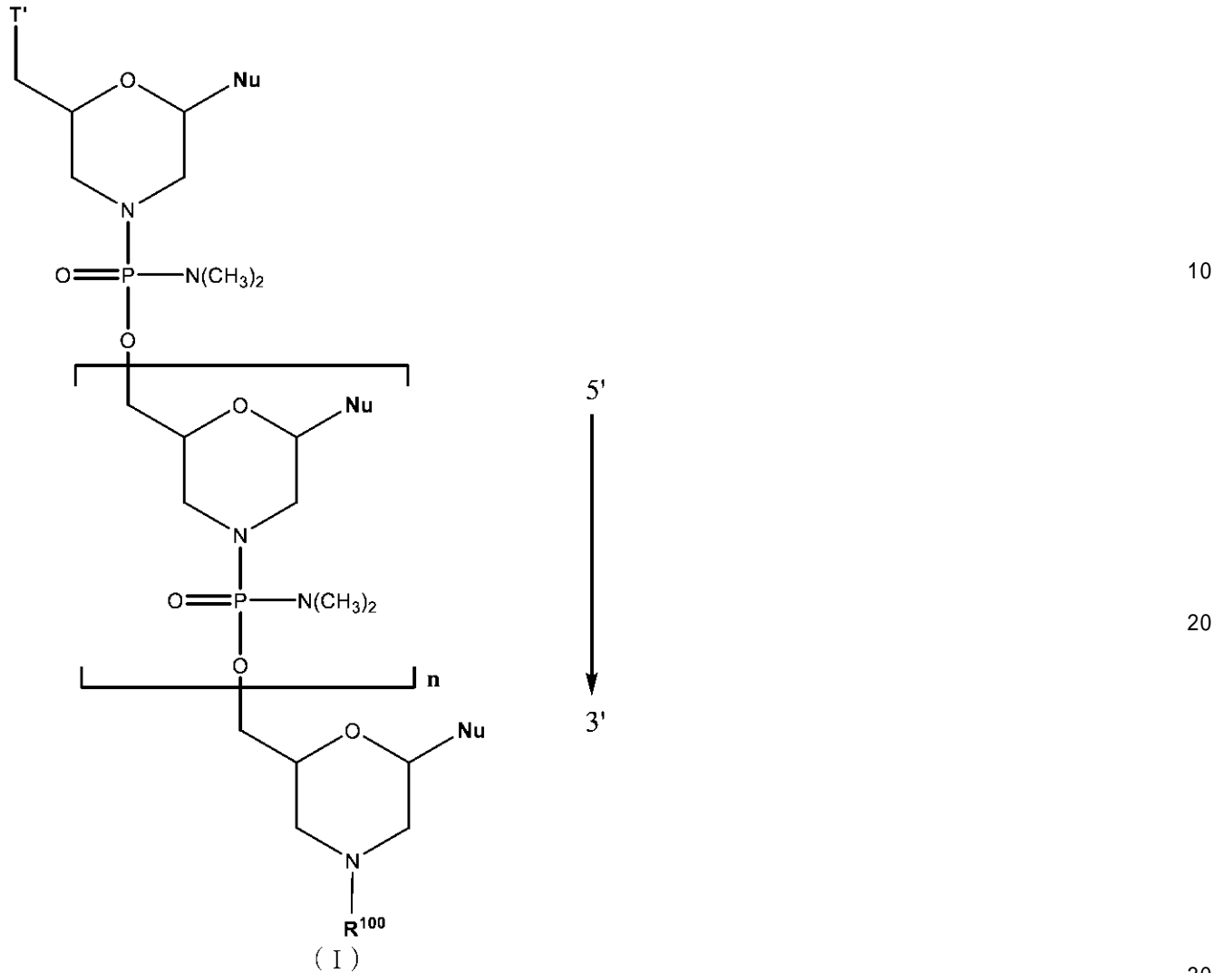
前記アルギニンリッチペプチドが $-GLY-R_5-R^a$ であり、式中、 R^a が H またはアシルである、請求項 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

式 (I) に従うアンチセンスオリゴマー、

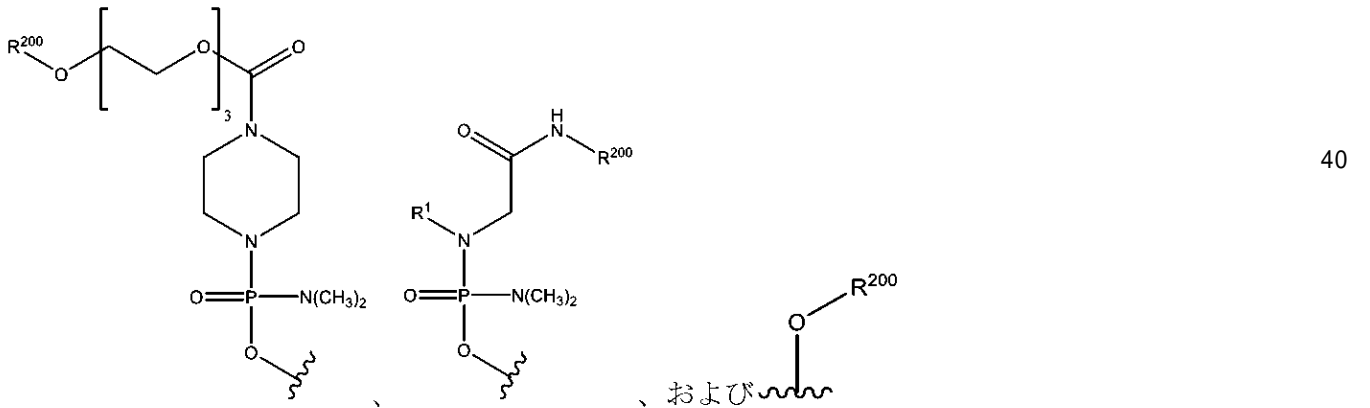
50

【化 1 6 4】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、
各 Nu は、一緒になって標的化配列を形成する核酸塩基であり、
T' が、

【化 1 6 5】



から選択される部分であり、
R 1 0 0 および R 2 0 0 は、各々独立して、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、R
1 は、C 1 - C 6 アルキルであり、

1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 ' の各 N u は、以下 :

【表 3 2 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 3】

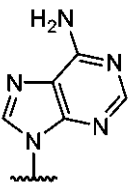
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

10

20

における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

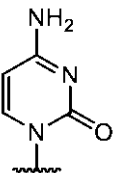
【化 1 6 6】



30

であり、Cは

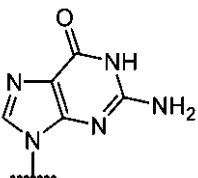
【化 1 6 7】



40

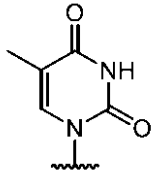
であり、Gは

【化 1 6 8】



50

であり、Tは
【化169】



である、アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項18】

式(I)の1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号34、配列番号45、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号70、配列番号71、配列番号72、および配列番号73に対応する、請求項17に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項19】

式(I)の1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号45、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号61、および配列番号63のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項17または18に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

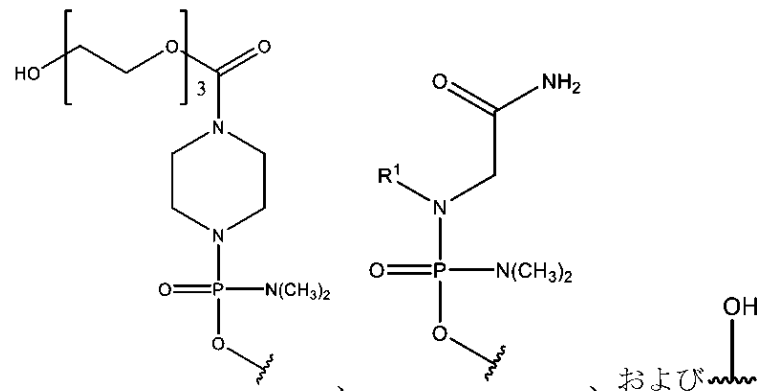
【請求項20】

式(I)の1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号47、配列番号52、および配列番号54のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項17~19のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項21】

T'が、

【化170】



から選択される部分である、請求項17~20のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項22】

T'が、

10

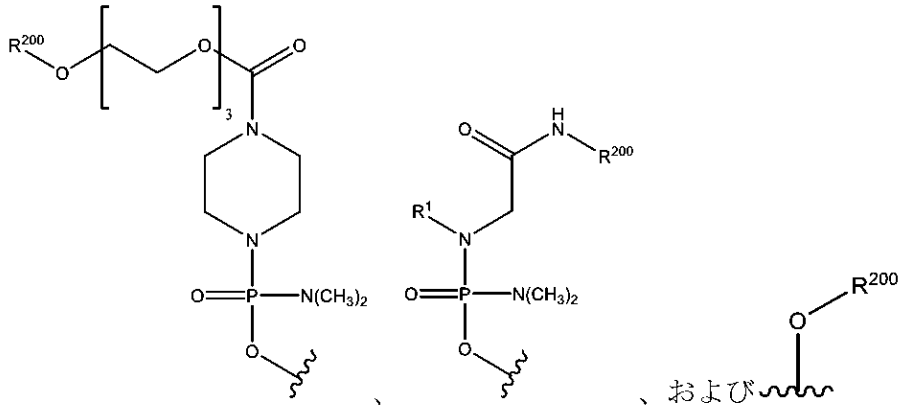
20

30

40

50

【化 1 7 1】



10

から選択される部分であり、

R²⁰⁰ が、細胞膜透過性ペプチドである、請求項 17 ~ 20 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 23】

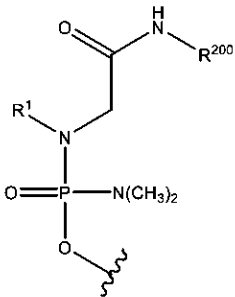
T' および R²⁰⁰ が、細胞膜透過性ペプチドである、請求項 22 に記載のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 24】

T' が

20

【化 1 7 2】



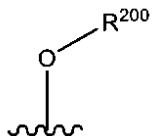
30

であり、R²⁰⁰ が細胞膜透過性ペプチドである、請求項 22 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 25】

T' が

【化 1 7 3】



40

であり、R²⁰⁰ が細胞膜透過性ペプチドである、請求項 22 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 26】

前記細胞膜透過性ペプチドがアルギニンリッチペプチドである、請求項 22 ~ 25 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 27】

前記アルギニンリッチペプチドが、- (R X R)₄ - R^a (配列番号: 133)、R - (F F R)₃ - R^a (配列番号: 134)、- B - X - (R X R)₄ - R^a (配列番号: 1

50

35)、-B-X-R-(FFR)₃-R^a(配列番号:136)、-GLY-R-(FFR)₃-R^a(配列番号:134)、-GLY-R₅-R^a(配列番号:138)、-R₅-R^a(配列番号:139)、-GLY-R₆-R^a(配列番号:128)、および-R₆-R^a(配列番号:127)からなる群から選択され、式中、R^aはH、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Rはアルギニンであり、Xは6-アミノヘキサン酸であり、Bは-L-アラニンであり、Fはフェニルアラニンであり、GLY(またはG)はグリシンである、請求項26に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項28】

前記アルギニンリッチペプチドが-R₆-R^a(配列番号127)であり、式中、R^aがHまたはアシルである、請求項27に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項29】

前記アルギニンリッチペプチドが-GLY-R₆-R^a(配列番号128)であり、式中、R^aがHまたはアシルである、請求項27に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項30】

前記アルギニンリッチペプチドが-R₅-R^a(配列番号139)であり、式中、R^aがHまたはアシルである、請求項27に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項31】

前記アルギニンリッチペプチドが-GLY-R₅-R^a(配列番号138)であり、式中、R^aがHまたはアシルである、請求項27に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項32】

R₁₀₀が水素である、請求項17~31のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項33】

R₁₀₀が細胞膜透過性ペプチドである、請求項17~31のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項34】

R₁₀₀が、アルギニンリッチペプチドである細胞膜透過性ペプチドである、請求項33に記載のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項35】

前記アルギニンリッチペプチドが、-(RXR)₄-R^a(配列番号:133)、R-(FFR)₃-R^a(配列番号:134)、-B-X-(RXR)₄-R^a(配列番号:135)、-B-X-R-(FFR)₃-R^a(配列番号:136)、-GLY-R-(FFR)₃-R^a(配列番号:137)、-GLY-R₅-R^a(配列番号:138)、-R₅-R^a(配列番号:139)、-GLY-R₆-R^a(配列番号:128)、および-R₆-R^a(配列番号:127)からなる群から選択され、式中、R^aはH、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Rはアルギニンであり、Xは6-アミノヘキサン酸であり、Bは-L-アラニンであり、Fはフェニルアラニンであり、GLY(またはG)はグリシンである、請求項34に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項36】

前記アルギニンリッチペプチドが-R₆-R^a(配列番号127)であり、式中、R^aがHまたはアシルである、請求項35に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項37】

前記アルギニンリッチペプチドが-GLY-R₆-R^a(配列番号128)であり、式中

50

、R^aがHまたはアシルである、請求項35に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項38】

前記アルギニンリッチペプチドが - R₅ - R^a (配列番号139)であり、式中、R^aがHまたはアシルである、請求項35に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項39】

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₅ - R^a (配列番号138)であり、式中、R^aがHまたはアシルである、請求項35に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項40】

前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、請求項17~39のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項41】

前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、請求項17~39のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項42】

前記アンチセンスオリゴマーがHCl塩である、請求項41に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項43】

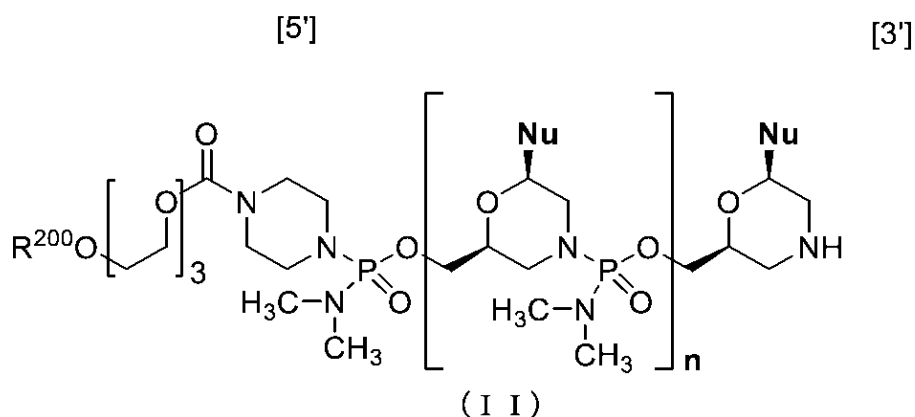
前記HCl塩が6HCl塩である、請求項42に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項44】

前記アンチセンスオリゴマーが、式(II)に従うか、

【化174】



30

または薬学的に許容されるその塩であり、式中、R²⁰⁰は、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、

40

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：

50

【表 3 3 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 2】

H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 3】

H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112

10

20

30

40

50

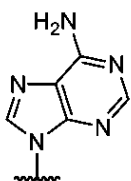
【表 3 3 - 4】

H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

10

における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

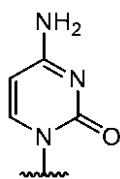
【化 1 7 5】



20

であり、Cは

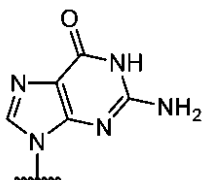
【化 1 7 6】



30

であり、Gは

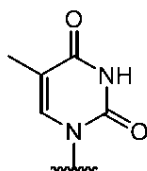
【化 1 7 7】



40

であり、Tは

【化 1 7 8】



である、請求項 1 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩

50

【請求項 45】

式 (I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 N u は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 34、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、および配列番号 73 に対応する、請求項 44 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 46】

式 (I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 N u は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 61、および配列番号 63 のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項 44 または 45 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 47】

式 (I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 N u は、以下の配列：配列番号 47、配列番号 52、および配列番号 54 のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項 44 ~ 46 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 48】

R 2 0 0 が細胞膜透過性ペプチドである、請求項 44 ~ 47 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 49】

前記細胞膜透過性ペプチドがアルギニンリッチペプチドである、請求項 48 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 50】

前記アルギニンリッチペプチドが、 - (R X R)₄ - R^a (配列番号：133)、R - (F F R)₃ - R^a (配列番号：134)、 - B - X - (R X R)₄ - R^a (配列番号：135)、 - B - X - R - (F F R)₃ - R^a (配列番号：136)、 - G L Y - R - (F F R)₃ - R^a (配列番号：137)、 - G L Y - R₅ - R^a (配列番号：138)、 - R₅ - R^a (配列番号：139)、 - G L Y - R₆ - R^a (配列番号：134)、および - R₆ - R^a (配列番号：127) からなる群から選択され、式中、R^a は H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、R はアルギニンであり、X は 6 - アミノヘキサン酸であり、B は - アラニンであり、F はフェニルアラニンであり、G L Y (または G) はグリシンである、請求項 49 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 51】

前記アルギニンリッチペプチドが - R₆ - R^a (配列番号 127) であり、式中、R^a が H またはアシルである、請求項 50 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 52】

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₆ - R^a (配列番号 128) であり、式中、R^a が H またはアシルである、請求項 50 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 53】

前記アルギニンリッチペプチドが - R₅ - R^a (配列番号 139) であり、式中、R^a が H またはアシルである、請求項 50 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 54】

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₅ - R^a (配列番号 138) であり、式中

50

、 R a が H または アシル である、 請求 項 5 0 に 記載 の アンチ センス オリゴ マー、 または 薬 学的 に 許 容 さ れ る そ の 塩。

【 請 求 項 5 5 】

前 記 アンチ センス オリゴ マー が 遊 離 塩 基 形 態 である、 請 求 項 4 4 ~ 5 4 の い ず れ か 一 項 に 記載 の アンチ センス オリゴ マー、 または 薬 学的 に 許 容 さ れ る そ の 塩。

【 請 求 項 5 6 】

前 記 アンチ センス オリゴ マー が 薬 学的 に 許 容 さ れ る そ の 塩 である、 請 求 項 4 4 ~ 5 4 の い ず れ か 一 項 に 記載 の アンチ センス オリゴ マー、 または 薬 学的 に 許 容 さ れ る そ の 塩。

【 請 求 項 5 7 】

前 記 アンチ センス オリゴ マー が H C l 塩 である、 請 求 項 5 6 に 記載 の アンチ センス オリゴ マー、 または 薬 学的 に 許 容 さ れ る そ の 塩。

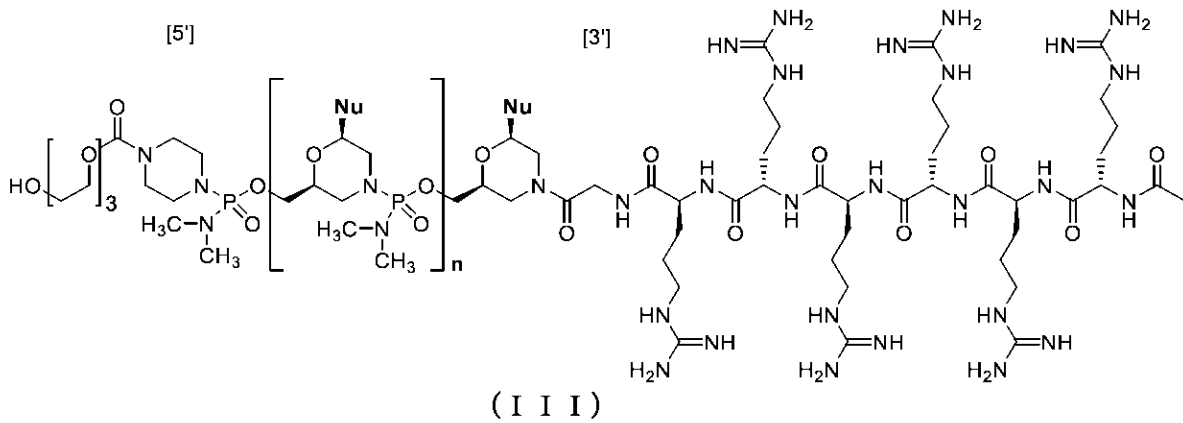
【 請 求 項 5 8 】

前 記 H C l 塩 が 6 H C l 塩 である、 請 求 項 5 7 に 記載 の アンチ センス オリゴ マー、 または 薬 学的 に 許 容 さ れ る そ の 塩。

【 請 求 項 5 9 】

前 記 アンチ センス オリゴ マー が、 式 (I I I) :

【 化 1 7 9 】



に 従 う か、 または 薬 学的 に 許 容 さ れ る そ の 塩 であり、 式 中、 1 ~ (n + 1) 個 の 5 ' から 3 ' の 各 N u は、 以 下 の 配 列 :

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 3】

H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121

10

20

30

40

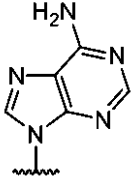
【表 3 4 - 4】

H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

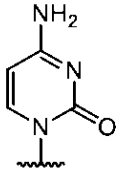
50

【化 1 8 0】



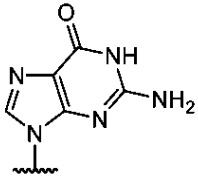
であり、C は

【化 1 8 1】



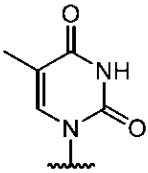
であり、G は

【化 1 8 2】



であり、T は

【化 1 8 3】



である、請求項 17 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 60】

式 (I I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 Nu は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 34、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、および配列番号 73 に対応する、請求項 59 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 61】

式 (I I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 Nu は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 7、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 61、および配列番号 63 のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項 59 または 60 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 62】

式 (I I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 Nu は、以下の配列：配列番号 47、配列番号 52、および配列番号 54 のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求

10

20

30

40

50

項 5 9 ~ 6 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 3】

前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、請求項 5 9 ~ 6 2 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 4】

前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、請求項 5 9 ~ 6 2 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 5】

前記アンチセンスオリゴマーが H C l 塩である、請求項 6 4 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。 10

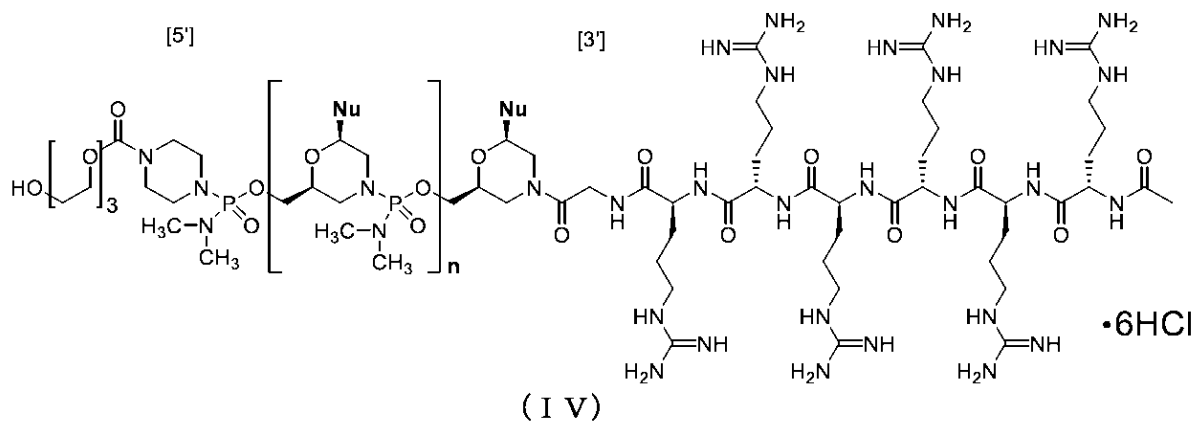
【請求項 6 6】

前記 H C l 塩が 6 H C l 塩である、請求項 6 5 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6 7】

前記アンチセンスオリゴマーが、式 (I V) :

【化 1 8 4】



20

30

に従い、式中、1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 ' の各 N u は、以下の配列 :

【表 3 5 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~ 3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26

40

50

【表 3 5 - 2】

H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 3】

H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118

10

20

30

40

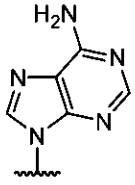
【表 3 5 - 4】

H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

50

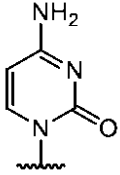
における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

【化185】



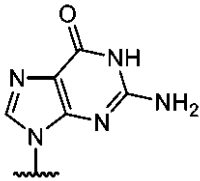
であり、Cは

【化186】



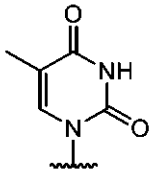
であり、Gは

【化187】



であり、Tは

【化188】



である、請求項17に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項68】

式(IV)の1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号34、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号70、配列番号71、配列番号72、および配列番号73に対応する、請求項67に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項69】

1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号5、配列番号7、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号45、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号61、および配列番号63のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項67または68に記載のアンチセンスオリゴマー。

【請求項70】

1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号47、配列番号52、および配列番号54のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、請求項67~69のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

10

20

30

40

50

【請求項 7 1】

請求項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 7 2】

その必要のある対象においてデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）を処置するための、請求項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩を含む組成物、または請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

前記対象が、エクソン 5 1スキッピングに適した前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、請求項 7 2 に記載の組成物または医薬組成物。 10

【請求項 7 4】

前記組成物または前記医薬組成物が毎週投与されることを特徴とする、請求項 7 2 または 7 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 7 5】

前記組成物または前記医薬組成物が隔週投与されることを特徴とする、請求項 7 2 または 7 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 7 6】

前記組成物または前記医薬組成物が 3 週毎に投与されることを特徴とする、請求項 7 2 または 7 3 に記載の組成物または医薬組成物。 20

【請求項 7 7】

前記組成物または前記医薬組成物が毎月投与されることを特徴とする、請求項 7 2 または 7 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 7 8】

対象においてジストロフィン産生を誘導する mRNA 読み枠を復元するための、請求項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩を含む組成物、または請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

前記対象が、エクソン 5 1スキッピングに適した前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、請求項 7 8 に記載の組成物または医薬組成物。 30

【請求項 8 0】

前記組成物または前記医薬組成物が毎週投与されることを特徴とする、請求項 7 8 または 7 9 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 8 1】

前記組成物または前記医薬組成物が隔週投与されることを特徴とする、請求項 7 8 または 7 9 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 8 2】

前記組成物または前記医薬組成物が 3 週毎に投与されることを特徴とする、請求項 7 8 または 7 9 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 8 3】

前記組成物または前記医薬組成物が毎月投与されることを特徴とする、請求項 7 8 または 7 9 に記載の組成物または医薬組成物。 40

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 2】

これらおよび他の目的および特徴は、本開示の以下の詳細な説明が図面と併せて読まれると、より完全に理解されるであろう。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩が、アニーリング部位として指定されるジストロフィンプレmRNAのエクソン5 1 標的領域に相補的である塩基の配列を含み、前記塩基配列およびアニーリング部位が、以下：

【表31-1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

10

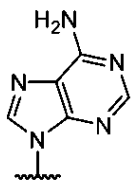
20

30

40

のうちのひとつから選択され、式中、Aは

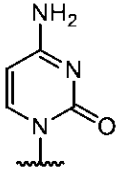
【化 1 6 0】



であり、Cは

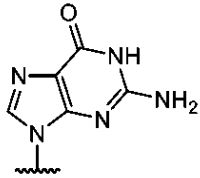
50

【化 1 6 1】



であり、G は

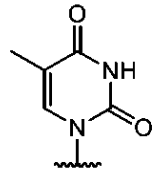
【化 1 6 2】



10

であり、T は

【化 1 6 3】



20

である、選択された標的に結合してヒトジストロフィン遺伝子においてエクソスキッピングを誘導することができる、アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2)

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 3 4、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、および配列番号 7 3 に対応する、項目 1 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

30

(項目 3)

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 6 1、および配列番号 6 3 に対応する、項目 1 または 2 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 4)

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：配列番号 4 7、配列番号 5 2、および配列番号 5 4 に対応する、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

40

(項目 5)

前記塩基が、モルホリノ環構造によって連結されている、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 6)

前記モルホリノ環構造が、一つの環構造のモルホリノ窒素を隣接する環構造の 5' 環外炭素に結合するリン含有サブユニット間リンケージによって結合される、項目 5 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 7)

50

一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチドを含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 8)

前記一つまたは複数の細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの末端に結合されている、項目 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 9)

少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの前記 5' 末端に結合されている、項目 7 または 8 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 10)

少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、前記アンチセンスオリゴマーの前記 3' 末端に結合されている、項目 7 または 8 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 11)

少なくとも一つの細胞膜透過性ペプチドが、アルギニンリッチペプチドである、項目 7 ~ 10 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 12)

前記アルギニンリッチペプチドが、 $- (R X R)_4 - R_a$ (配列番号: 133)、 $R - (F F R)_3 - R_a$ (配列番号: 134)、 $- B - X - (R X R)_4 - R_a$ (配列番号: 135)、 $- B - X - R - (F F R)_3 - R_a$ (配列番号: 136)、 $- G L Y - R - (F F R)_3 - R_a$ (配列番号: 137)、 $G L Y - R_5 - R_a$ (配列番号: 138) および $- R_5 - R_a$ (配列番号: 139)、 $G L Y - R_6 - R_a$ (配列番号: 128)、および $- R_6 - R_a$ (配列番号: 127) からなる群から選択され、式中、 R_a は H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、R はアルギニンであり、X は 6 - アミノヘキサン酸であり、B は - アラニンであり、F はフェニルアラニンであり、GLY (または G) はグリシンである、項目 7 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 13)

前記アルギニンリッチペプチドが $- R_6 - R_a$ (配列番号 127) であり、式中、 R_a が H またはアシルである、項目 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 14)

前記アルギニンリッチペプチドが $- G L Y - R_6 - R_a$ (配列番号 128) であり、式中、 R_a が H またはアシルである、項目 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 15)

前記アルギニンリッチペプチドが $- R_5 - R_a$ であり、式中、 R_a が H またはアシルである、項目 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 16)

前記アルギニンリッチペプチドが $- G L Y - R_5 - R_a$ であり、式中、 R_a が H またはアシルである、項目 12 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 17)

式 (I) に従うアンチセンスオリゴマー、

10

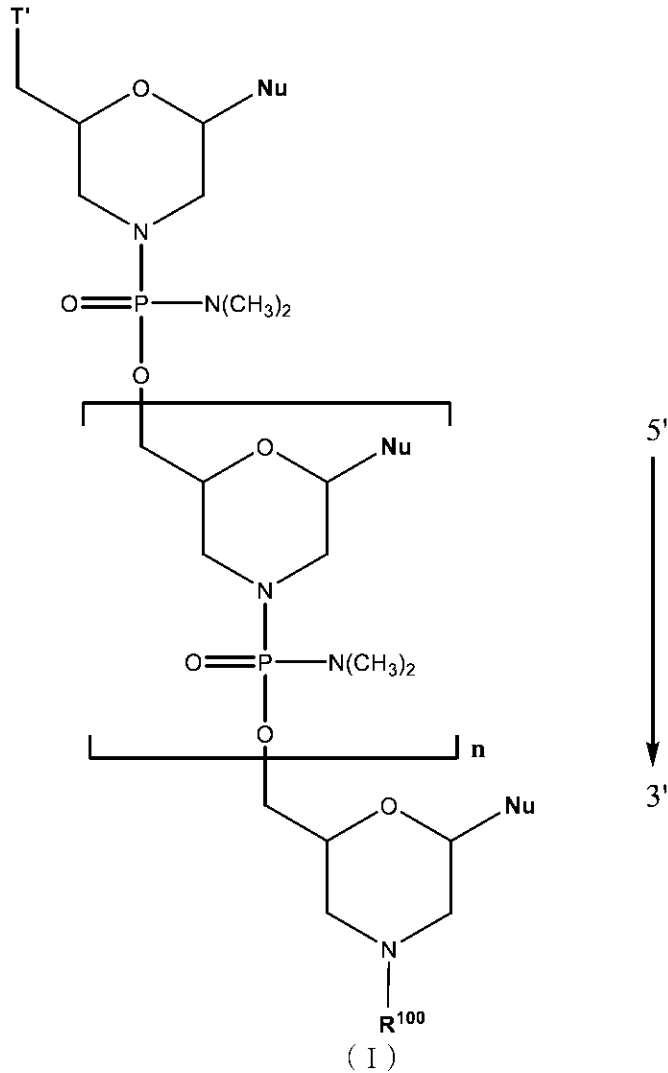
20

30

40

50

【化 1 6 4】



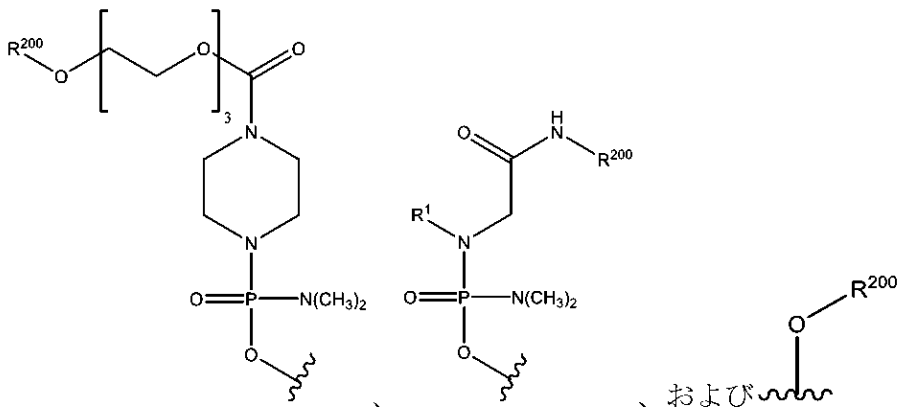
10

20

30

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、
 各 Nu は、一緒になって標的化配列を形成する核酸塩基であり、
 T' が、

【化 1 6 5】



40

から選択される部分であり、
 R₁₀₀ および R₂₀₀ は、各々独立して、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、R₁ は、C₁ - C₆ アルキルであり、

50

1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 ' の各 N u は、以下 :

【表 3 2 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 3】

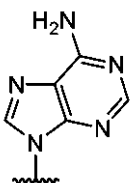
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

10

20

における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

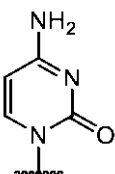
【化 1 6 6】



30

であり、Cは

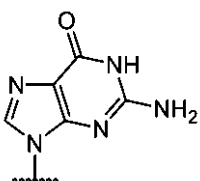
【化 1 6 7】



40

であり、Gは

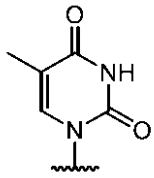
【化 1 6 8】



50

であり、Tは

【化169】



である、アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目18)

式(I)の1～(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号34、配列番号45、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号70、配列番号71、配列番号72、および配列番号73に対応する、項目17に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目19)

式(I)の1～(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号45、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号61、および配列番号63のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目17または18に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

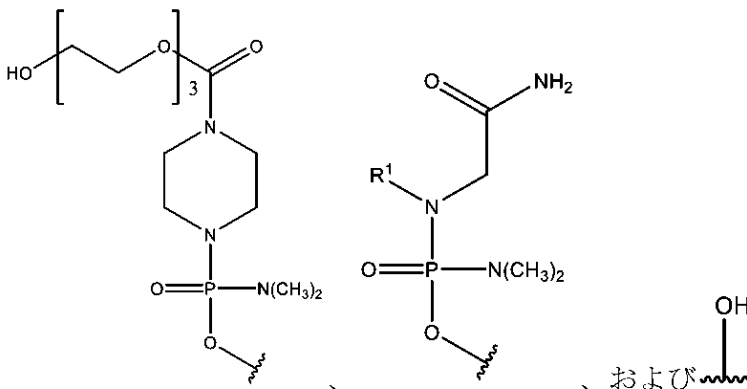
(項目20)

式(I)の1～(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号47、配列番号52、および配列番号54のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目17～19のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目21)

T'が、

【化170】



、および

から選択される部分である、項目17～20のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目22)

T'が、

10

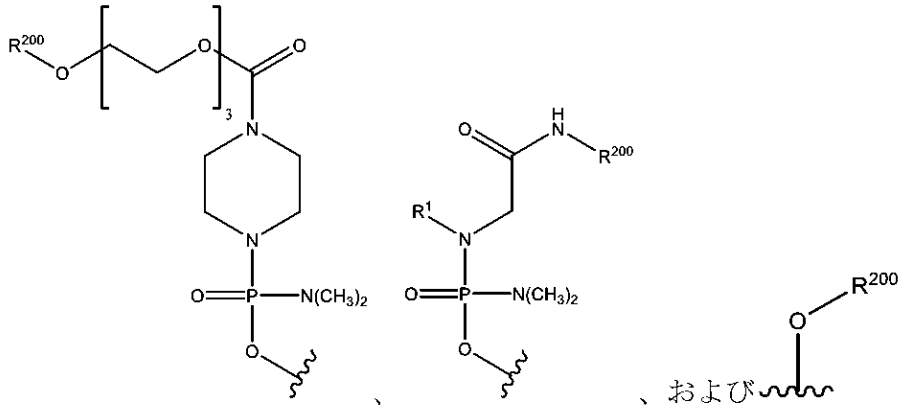
20

30

40

50

【化 1 7 1】



から選択される部分であり、

R₂₀₀が、細胞膜透過性ペプチドである、項目17～20のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

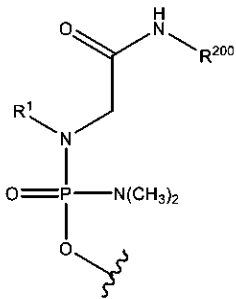
(項目23)

T'およびR₂₀₀が、細胞膜透過性ペプチドである、項目22に記載のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目24)

T'が

【化 1 7 2】

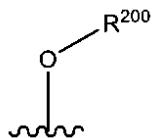


であり、R₂₀₀が細胞膜透過性ペプチドである、項目22に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目25)

T'が

【化 1 7 3】



であり、R₂₀₀が細胞膜透過性ペプチドである、項目22に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目26)

前記細胞膜透過性ペプチドがアルギニンリッチペプチドである、項目22～25のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目27)

前記アルギニンリッチペプチドが、-(RXR)₄-R_a(配列番号：133)、R-(FFR)₃-R_a(配列番号：134)、-B-X-(RXR)₄-R_a(配列番号：10

1 3 5)、 - B - X - R - (F F R)₃ - R_a (配列番号 : 1 3 6)、 - G L Y - R - (F F R)₃ - R_a (配列番号 : 1 3 4)、 - G L Y - R₅ - R_a (配列番号 : 1 3 8)、 - R₅ - R_a (配列番号 : 1 3 9)、 - G L Y - R₆ - R_a (配列番号 : 1 2 8)、および - R₆ - R_a (配列番号 : 1 2 7) からなる群から選択され、式中、R_aはH、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Rはアルギニンであり、Xは6-アミノヘキサ酸であり、Bは - アラニンであり、Fはフェニルアラニンであり、G L Y (または G) はグリシンである、項目 2 6 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2 8)

前記アルギニンリッチペプチドが - R₆ - R_a (配列番号 1 2 7) であり、式中、R_aがHまたはアシルである、項目 2 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

10

(項目 2 9)

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₆ - R_a (配列番号 1 2 8) であり、式中、R_aがHまたはアシルである、項目 2 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3 0)

前記アルギニンリッチペプチドが - R₅ - R_a (配列番号 1 3 9) であり、式中、R_aがHまたはアシルである、項目 2 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

20

(項目 3 1)

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₅ - R_a (配列番号 1 3 8) であり、式中、R_aがHまたはアシルである、項目 2 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3 2)

R_{1 0 0}が水素である、項目 1 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3 3)

R_{1 0 0}が細胞膜透過性ペプチドである、項目 1 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

30

(項目 3 4)

R_{1 0 0}が、アルギニンリッチペプチドである細胞膜透過性ペプチドである、項目 3 3 に記載のアンチセンスオリゴマーまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 3 5)

前記アルギニンリッチペプチドが、 - (R X R)₄ - R_a (配列番号 : 1 3 3)、R - (F F R)₃ - R_a (配列番号 : 1 3 4)、 - B - X - (R X R)₄ - R_a (配列番号 : 1 3 5)、 - B - X - R - (F F R)₃ - R_a (配列番号 : 1 3 6)、 - G L Y - R - (F F R)₃ - R_a (配列番号 : 1 3 7)、 - G L Y - R₅ - R_a (配列番号 : 1 3 8)、 - R₅ - R_a (配列番号 : 1 3 9)、 - G L Y - R₆ - R_a (配列番号 : 1 2 8)、および - R₆ - R_a (配列番号 : 1 2 7) からなる群から選択され、式中、R_aはH、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、Rはアルギニンであり、Xは6-アミノヘキサ酸であり、Bは - アラニンであり、Fはフェニルアラニンであり、G L Y (または G) はグリシンである、項目 3 4 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

40

(項目 3 6)

前記アルギニンリッチペプチドが - R₆ - R_a (配列番号 1 2 7) であり、式中、R_aがHまたはアシルである、項目 3 5 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3 7)

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₆ - R_a (配列番号 1 2 8) であり、式

50

中、 R_a がHまたはアシルである、項目35に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目38)

前記アルギニンリッチペプチドが $-R_5 - R_a$ (配列番号139) であり、式中、 R_a がHまたはアシルである、項目35に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目39)

前記アルギニンリッチペプチドが $-GLY - R_5 - R_a$ (配列番号138) であり、式中、 R_a がHまたはアシルである、項目35に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目40)

前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、項目17~39のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目41)

前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、項目17~39のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目42)

前記アンチセンスオリゴマーがHCl塩である、項目41に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

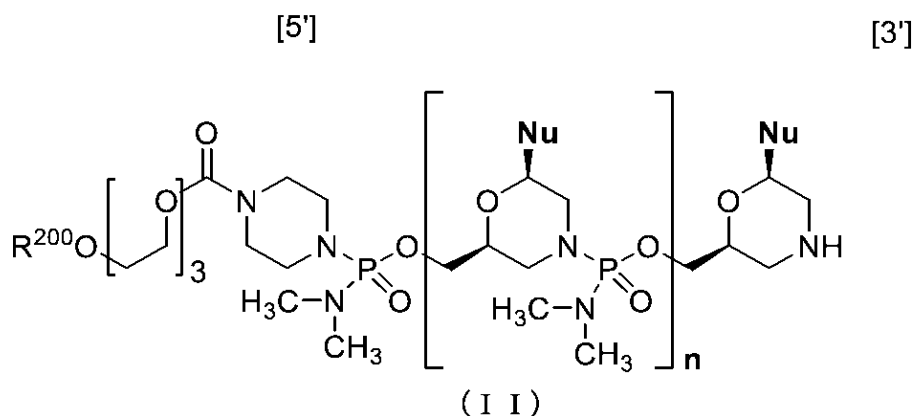
(項目43)

前記HCl塩が6HCl塩である、項目42に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目44)

前記アンチセンスオリゴマーが、式(II)に従うか、

【化174】



または薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R_{200} は、水素または細胞膜透過性ペプチドであり、

1 ~ (n + 1) 個の 5' から 3' の各 Nu は、以下の配列：

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 2】

H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 3】

H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112

10

20

30

40

50

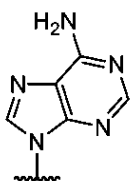
【表 3 3 - 4】

H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

10

における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

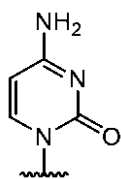
【化 1 7 5】



20

であり、Cは

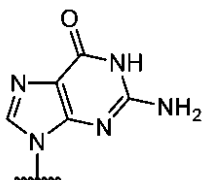
【化 1 7 6】



30

であり、Gは

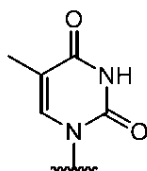
【化 1 7 7】



40

であり、Tは

【化 1 7 8】



である、項目 1 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 4 5)

50

式 (I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 N u は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 3 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、および配列番号 7 3 に対応する、項目 4 4 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 4 6)

式 (I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 N u は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 7、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 6 1、および配列番号 6 3 のうちのの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目 4 4 または 4 5 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

10

(項目 4 7)

式 (I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 N u は、以下の配列：配列番号 4 7、配列番号 5 2、および配列番号 5 4 のうちのの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目 4 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 4 8)

R 2 0 0 が細胞膜透過性ペプチドである、項目 4 4 ~ 4 7 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

20

(項目 4 9)

前記細胞膜透過性ペプチドがアルギニンリッチペプチドである、項目 4 8 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5 0)

前記アルギニンリッチペプチドが、 - (R X R)₄ - R_a (配列番号：1 3 3)、R - (F F R)₃ - R_a (配列番号：1 3 4)、- B - X - (R X R)₄ - R_a (配列番号：1 3 5)、- B - X - R - (F F R)₃ - R_a (配列番号：1 3 6)、- G L Y - R - (F F R)₃ - R_a (配列番号：1 3 7)、- G L Y - R₅ - R_a (配列番号：1 3 8)、- R₅ - R_a (配列番号：1 3 9)、- G L Y - R₆ - R_a (配列番号：1 3 4)、および - R₆ - R_a (配列番号：1 2 7) からなる群から選択され、式中、R_a は H、アシル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、式中、R はアルギニンであり、X は 6 - アミノヘキサン酸であり、B は - アラニンであり、F はフェニルアラニンであり、G L Y (または G) はグリシンである、項目 4 9 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

30

(項目 5 1)

前記アルギニンリッチペプチドが - R₆ - R_a (配列番号 1 2 7) であり、式中、R_a が H またはアシルである、項目 5 0 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5 2)

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₆ - R_a (配列番号 1 2 8) であり、式中、R_a が H またはアシルである、項目 5 0 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

40

(項目 5 3)

前記アルギニンリッチペプチドが - R₅ - R_a (配列番号 1 3 9) であり、式中、R_a が H またはアシルである、項目 5 0 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5 4)

前記アルギニンリッチペプチドが - G L Y - R₅ - R_a (配列番号 1 3 8) であり、式中、R_a が H またはアシルである、項目 5 0 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬

50

学的に許容されるその塩。

(項目 5 5)

前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、項目 4 4 ~ 5 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5 6)

前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、項目 4 4 ~ 5 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5 7)

前記アンチセンスオリゴマーが H C 1 塩である、項目 5 6 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

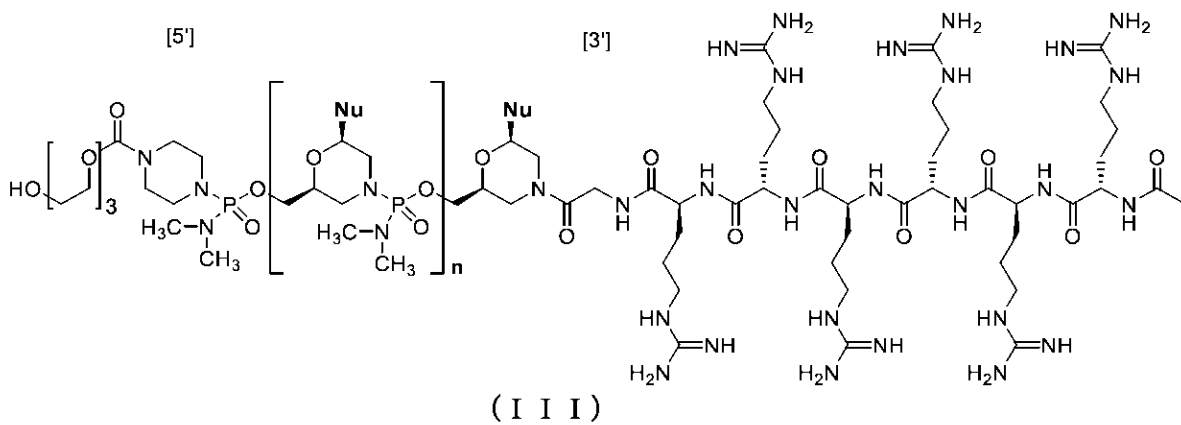
(項目 5 8)

前記 H C 1 塩が 6 H C 1 塩である、項目 5 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5 9)

前記アンチセンスオリゴマーが、式 (I I I) :

【化 1 7 9】



に従うか、または薬学的に許容されるその塩であり、式中、1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 ' の各 N u は、以下の配列 :

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26
H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72
H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 3】

H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118
H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121

10

20

30

40

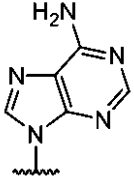
【表 3 4 - 4】

H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

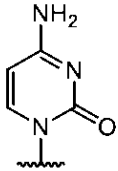
50

【化 1 8 0】



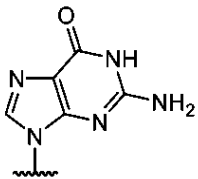
であり、Cは

【化 1 8 1】



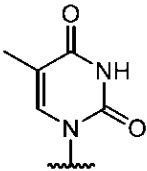
であり、Gは

【化 1 8 2】



であり、Tは

【化 1 8 3】



である、項目 1 7 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。
(項目 6 0)

式 (I I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 Nu は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 3 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、および配列番号 7 3 に対応する、項目 5 9 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 6 1)

式 (I I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 Nu は、以下の配列：配列番号 5、配列番号 7、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 6 1、および配列番号 6 3 のうちのの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目 5 9 または 6 0 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 6 2)

式 (I I I) の 1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 の各 Nu は、以下の配列：配列番号 4 7、配列番号 5 2、および配列番号 5 4 のうちのの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目 5 9 ~ 6 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容され

10

20

30

40

50

るその塩。

(項目 6 3)

前記アンチセンスオリゴマーが遊離塩基形態である、項目 5 9 ~ 6 2 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 6 4)

前記アンチセンスオリゴマーが薬学的に許容されるその塩である、項目 5 9 ~ 6 2 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 6 5)

前記アンチセンスオリゴマーが H C l 塩である、項目 6 4 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

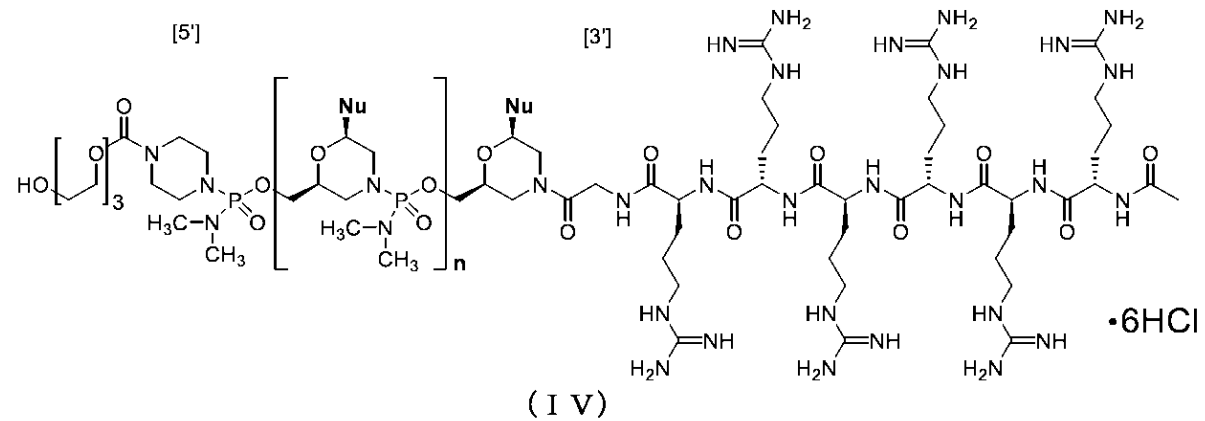
(項目 6 6)

前記 H C l 塩が 6 H C l 塩である、項目 6 5 に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 6 7)

前記アンチセンスオリゴマーが、式 (I V) :

【化 1 8 4】



に従い、式中、1 ~ (n + 1) 個の 5 ' から 3 ' の各 Nu は、以下の配列 :

【表 3 5 - 1】

アニーリング部位	塩基配列 [5' ~3']	配列番号
H51A(+61+90)	ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA GTT TGG	配列番号 1
H51D(+16-07)	CTC ATA CCT TCT GCT TGA TGA TC	配列番号 2
H50D(+103+127)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	配列番号 3
H51A(+61+82)	GAA GAT GGC ATT TCT AGT TTG G	配列番号 15
H51A(+61+83)	GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 16
H51A(+61+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG TTT GG	配列番号 17
H51A(+66+89)	CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	配列番号 18
H51A(+66+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT CTA G	配列番号 19
H51A(+69+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC	配列番号 20
H51A(+69+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 21
H51A(+74+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 22
H51A(+74+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 23
H51A(+74+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 24
H51A(+74+102)	CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 25
H51A(+74+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 26

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

H51A(+75+96)	CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 27
H51A(+75+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG G	配列番号 28
H51A(+76+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 29
H51A(+76+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG	配列番号 30
H51A(+80+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA G	配列番号 31
H51A(+80+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 32
H51A(+80+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AG	配列番号 33
H51A(+80+108)	CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 34
H51A(+83+103)	GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 35
H51A(+83+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AGG	配列番号 36
H51A(+83+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA GG	配列番号 37
H51A(+83+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC AAG G	配列番号 38
H51A(+84+107)	CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT CAA G	配列番号 39
H51A(+84+111)	CTG CCA GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 40
H51A(+84+105)	GAG CAG GTA CCT CCA ACA TCA AG	配列番号 41
H51A(+87+109)	GCC AGA GCA GGT ACC TCC AAC ATC	配列番号 42
H51A(+93+116)	GAA ATC TGC CAG AGC AGG TAC CTC	配列番号 43
H51A(+75+100)	GGT ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GG	配列番号 44
H51A(+74+101)	AGG TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 45
H51A(+74+98)	TAC CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 46
H51A(+74+97)	ACC TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 47
H51A(+74+94)	TCC AAC ATC AAG GAA GAT GGC	配列番号 48
H51A(+74+93)	CCA ACA TCA AGG AAG ATG GC	配列番号 49
H51A(+74+92)	CAA CAT CAA GGA AGA TGG C	配列番号 50
H51A(+69+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT C	配列番号 51
H51A(+70+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TTT	配列番号 52
H51A(+71+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA TT	配列番号 53
H51A(+72+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA T	配列番号 54
H51A(+73+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG ATG GCA	配列番号 55
H51A(+77+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG AT	配列番号 56
H51A(+78+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG A	配列番号 57
H51A(+79+99)	GTA CCT CCA ACA TCA AGG AAG	配列番号 58
H51. SA. (-60-36)	GAA GAA AAA GAA AAA TTA GAA ACA C	配列番号 59
H51. SA. (-50-26)	AAG GAA AAA AGA AGA AAA AGA AAA A	配列番号 60
H51. SA. (-45-21)	GCA AAA AGG AAA AAA GAA GAA AAA G	配列番号 61
H51. SA. (-40-16)	TTT TTG CAA AAA GGA AAA AAG AAG A	配列番号 62
H51. SA. (-35-11)	TTG GGT TTT TGC AAA AAG GAA AAA A	配列番号 63
H51. SA. (-30-6)	ATA TTT TGG GTT TTT GCA AAA AGG A	配列番号 64
H51. SA. (-25-1)	CTA AAA TAT TTT GGG TTT TTG CAA A	配列番号 65
H51. SA. (-20+5)	AGG AGC TAA AAT ATT TTG GGT TTT T	配列番号 66
H51. SA. (-15+10)	TGA GTA GGA GCT AAA ATA TTT TGG G	配列番号 67
H51. SA. (-10+15)	CAG TCT GAG TAG GAG CTA AAA TAT T	配列番号 68
H51. SA. (-5+20)	AGT AAC AGT CTG AGT AGG AGC TAA A	配列番号 69
H51. SA. (-1+24)	CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG C	配列番号 70
H51. SA. (-65-41)	AAA AGA AAA ATT AGA AAC ACA AGC T	配列番号 71
H51. SA. (-70-46)	AAA AAT TAG AAA CAC AAG CTA AAG A	配列番号 72

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 3】

H51. SA. (-75-51)	TTA GAA ACA CAA GCT AAA GAG CCA A	配列番号 73
H51. SA. (-80-56)	AAC ACA AGC TAA AGA GCC AAT TTC A	配列番号 74
H51. SA. (-85-61)	AAG CTA AAG AGC CAA TTT CAA TAA C	配列番号 75
H51. SA. (-90-66)	AAA GAG CCA ATT TCA ATA ACA ATA A	配列番号 76
H51. SA. (-95-71)	GCC AAT TTC AAT AAC AAT AAG TCA A	配列番号 77
H51. SA. (-100-76)	TTT CAA TAA CAA TAA GTC AAA TTT A	配列番号 78
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 79
H51A(+10+39)	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	配列番号 80
H51A(+6+35)	AG GTT GTG TCA CCA GA GTA ACA GTC TGA GT	配列番号 81
H51A(+49+78)	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	配列番号 82
H51A(+1+25)	ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA GGA G	配列番号 83
H51A(+4+28)	GTC ACC AGA GTA ACA GTC TGA GTA G	配列番号 84
H51A(+16+40)	ACC ACA GGT TGT GTC ACC AGA GTA A	配列番号 85
H51A(+21+45)	TAG TAA CCA CAG GTT GTG TCA CCA G	配列番号 86
H51A(+26+50)	TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT C	配列番号 87
H51A(+31+55)	GCA GTT TCC TTA GTA ACC ACA GGT T	配列番号 88
H51A(+36+60)	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA C	配列番号 89
H51A(+41+65)	TTT GGA GAT GGC AGT TTC CTT AGT A	配列番号 90
H51A(+86+110)	TGC CAG AGC AGG TAC CTC CAA CAT C	配列番号 91
H51A(+91+115)	AAA TCT GCC AGA GCA GGT ACC TCC A	配列番号 92
H51A(+96+120)	GGT TGA AAT CTG CCA GAG CAG GTA C	配列番号 93
H51A(+101+125)	AGC CCG GTT GAA ATC TGC CAG AGC A	配列番号 94
H51A(+106+130)	GTC CAA GCC CGG TTG AAA TCT GCC A	配列番号 95
H51A(+111+135)	GTT CTG TCC AAG CCC GGT TGA AAT C	配列番号 96
H51A(+116+140)	GGT AAG TTC TGT CCA AGC CCG GTT G	配列番号 97
H51A(+121+145)	CAG TCG GTA AGT TCT GTC CAA GCC C	配列番号 98
H51A(+126+150)	AAA GCC AGT CGG TAA GTT CTG TCC A	配列番号 99
H51A(+131+155)	CAG AGA AAG CCA GTC GGT AAG TTC T	配列番号 100
H51A(+136+160)	TCA AGC AGA GAA AGC CAG TCG GTA A	配列番号 101
H51A(+141+165)	CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT C	配列番号 102
H51A(+146+170)	TAT AAC TTG ATC AAG CAG AGA AAG C	配列番号 103
H51A(+151+175)	GAT TTT ATA ACT TGA TCA AGC AGA G	配列番号 104
H51A(+156+180)	TCT GTG ATT TTA TAA CTT GAT CAA G	配列番号 105
H51A(+161+185)	CAC CCT CTG TGA TTT TAT AAC TTG A	配列番号 106
H51A(+166+190)	ACC ATC ACC CTC TGT GAT TTT ATA A	配列番号 107
H51A(+171+195)	CAC CCA CCA TCA CCC TCT GTG ATT T	配列番号 108
H51A(+176+200)	AAG GTC ACC CAC CAT CAC CCT CTG T	配列番号 109
H51A(+181+205)	TCC TCA AGG TCA CCC ACC ATC ACC C	配列番号 110
H51A(+186+210)	TGA TAT CCT CAA GGT CAC CCA CCA T	配列番号 111
H51A(+191+215)	CTC GTT GAT ATC CTC AAG GTC ACC C	配列番号 112
H51A(+196+220)	ATC ATC TCG TTG ATA TCC TCA AGG T	配列番号 113
H51A(+201+225)	TGA TGA TCA TCT CGT TGA TAT CCT C	配列番号 114
H51A(+206+230)	CTG CTT GAT GAT CAT CTC GTT GAT A	配列番号 115
H51D(+211-02)	ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC TCG T	配列番号 116
H51D(+214-05)	CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC ATC T	配列番号 117
H51D(+217-08)	TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG ATC A	配列番号 118

10

20

30

40

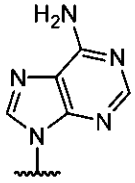
【表 3 5 - 4】

H51D(+220-11)	TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG ATG A	配列番号 119
H51D(+223-14)	ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC TTG A	配列番号 120
H51D(+226-17)	ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC TGC T	配列番号 121
H51D(+229-20)	TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC TTC T	配列番号 122
H51D(+232-23)	ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT ACC T	配列番号 123
H51D(-02-26)	CCA ACT TTT ATC ATT TTT TCT CAT A	配列番号 124
H51A(+1+30)	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	配列番号 125

50

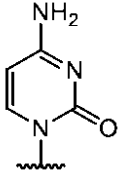
における前記核酸塩基に対応し、式中、Aは

【化185】



であり、Cは

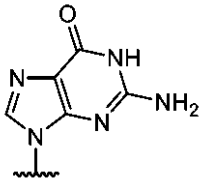
【化186】



10

であり、Gは

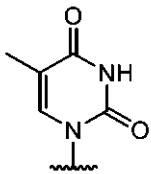
【化187】



20

であり、Tは

【化188】



30

である、項目17に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目68)

式(IV)の1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号34、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号70、配列番号71、配列番号72、および配列番号73に対応する、項目67に記載のアンチセンスオリゴマー。

40

(項目69)

1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号5、配列番号7、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号45、配列番号47、配列番号51、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号61、および配列番号63のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目67または68に記載のアンチセンスオリゴマー。

(項目70)

1~(n+1)個の5'から3'の各Nuは、以下の配列：配列番号47、配列番号52、および配列番号54のうちの一つにおける前記核酸塩基に対応する、項目67~69のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー。

50

(項目 7 1)

項目 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目 7 2)

その必要のある対象においてデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) を処置するための方法であって、項目 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または項目 7 1 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 7 3)

前記対象が、エクソン 5 1スキッピングに適した前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎週投与される、項目 7 2 または 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が隔週投与される、項目 7 2 または 7 3 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が 3 週毎に投与される、項目 7 2 または 7 3 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎月投与される、項目 7 2 または 7 3 に記載の方法。

(項目 7 8)

対象においてジストロフィン産生を誘導する mRNA 読み枠を復元する方法であって、項目 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または項目 7 1 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 7 9)

前記対象が、エクソン 5 1スキッピングに適した前記ジストロフィン遺伝子の変異を有する、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎週投与される、項目 7 8 または 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が隔週投与される、項目 7 8 または 7 9 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が 3 週毎に投与される、項目 7 8 または 7 9 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記アンチセンスオリゴマー、または薬学的に許容されるその塩、または前記医薬組成物が毎月投与される、項目 7 8 または 7 9 に記載の方法。

10

20

30

40

50