

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成27年9月10日 (2015.9.10)

【公表番号】特表2014-530602(P2014-530602A)

【公表日】平成26年11月20日 (2014.11.20)

【年通号数】公開・登録公報2014-064

【出願番号】特願2014-534724(P2014-534724)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A G

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/32

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成27年7月22日 (2015.7.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルデヒドデヒドロゲナーゼ (A L D H) 遺伝子発現をサイレンシングする干渉 R N A を含む組成物であって、前記干渉 R N A がセンス鎖および相補的アンチセンス鎖を含み、前記干渉 R N A が約 15 ～ 約 60 個のヌクレオチドの長さの二本鎖領域を含む組成物。

【請求項 2】

前記干渉 R N A が、 s i R N A 、ダイサー - 基質 d s R N A 、 s h R N A 、 a i R N A 、 プレ m i R N A およびその組合せからなる群から選択される二本鎖の R N A (d s R N A) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記干渉RNAが約19～約25個のヌクレオチドの長さの二本鎖領域を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記干渉RNAが化学的に合成される、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記干渉RNAが、前記干渉RNAの1つまたは両方の鎖中に3'オーバーハングを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記干渉RNAが、前記二本鎖領域中に少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記二本鎖領域中のヌクレオチドの約30%未満が修飾ヌクレオチドを含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記修飾ヌクレオチドが2'-O-メチル(2'OMe)ヌクレオチドである、請求項6に記載の組成物。

【請求項9】

前記2'OMeヌクレオチドが、2'OMe-グアノシンヌクレオチド、2'OMe-ウリジンヌクレオチドまたはそれらの混合物を含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

前記干渉RNAが、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2(ALDH2)遺伝子発現をサイレンシングする、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

(a) アルデヒドデヒドロゲナーゼ(ALDH)遺伝子発現をサイレンシングする干渉RNAであって、センス鎖および相補的アンチセンス鎖を含み、約15～約60個のヌクレオチドの長さの二本鎖領域を含む、干渉RNA、

(b) カチオン性脂質および

(c) 非カチオン性脂質

を含む核酸-脂質粒子。

【請求項13】

前記カチオン性脂質が、1,2-ジリノレイルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(DLinDMA)、1,2-ジリノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(DLenDMA)、1,2-ジ- -リノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(-DLenDMA)、それらの塩またはそれらの混合物を含む、請求項12に記載の核酸-脂質粒子。

【請求項14】

前記カチオン性脂質が、2,2-ジリノレイル-4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,3]-ジオキソラン(DLin-K-C2-DMA)、2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1,3]-ジオキソラン(DLin-K-DMA)、それらの塩またはそれらの混合物を含む、請求項12に記載の核酸-脂質粒子。

【請求項15】

前記カチオン性脂質が、(6Z,9Z,28Z,31Z)-ヘプタトリアコンタ-6,9,28,31-テトラエン-19-イル4-(ジメチルアミノ)ブタノエート(DLin-M-C3-DMA)、ジリノレイルメチル-3-ジメチルアミノプロピオネート(DLin-M-C2-DMA)、それらの塩またはそれらの混合物を含む、請求項12に記載の核酸-脂質粒子。

【請求項16】

前記非カチオン性脂質がリン脂質である、請求項12に記載の核酸-脂質粒子。

【請求項 17】

前記非カチオン性脂質がコレステロールまたはその誘導体である、請求項 12 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 18】

前記非カチオン性脂質がリン脂質とコレステロールまたはその誘導体との混合物である、請求項 12 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 19】

前記リン脂質が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC) またはそれらの混合物を含む、請求項 16 または請求項 18 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 20】

前記非カチオン性脂質が、DPPC とコレステロールとの混合物である、請求項 12 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 21】

粒子の凝集を阻止するコンジュゲートされた脂質をさらに含む、請求項 12 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 22】

粒子の凝集を阻止する前記コンジュゲートされた脂質がポリエチレングリコール (PEG) - 脂質コンジュゲートである、請求項 21 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 23】

前記 PEG - 脂質コンジュゲートが、PEG - ジアシルグリセロール (PEG - DAG) コンジュゲート、PEG - ジアルキルオキシプロピル (PEG - DAA) コンジュゲート、PEG - リン脂質コンジュゲート、PEG - セラミド (PEG - Cer) コンジュゲートおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 22 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 24】

前記 PEG - 脂質コンジュゲートが PEG - DAA コンジュゲートである、請求項 22 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 25】

前記 PEG - DAA コンジュゲートが、PEG - ジデシルオキシプロピル (C_{10}) コンジュゲート、PEG - ジラウリルオキシプロピル (C_{12}) コンジュゲート、PEG - ジミリスチルオキシプロピル (C_{14}) コンジュゲート、PEG - ジパルミチルオキシプロピル (C_{16}) コンジュゲート、PEG - ジステアリルオキシプロピル (C_{18}) コンジュゲートおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 24 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 26】

粒子の凝集を阻止する前記コンジュゲートされた脂質が、ポリオキサゾリン (POZ) - 脂質コンジュゲートである、請求項 21 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 27】

前記 POZ - 脂質コンジュゲートが POZ - DAA コンジュゲートである、請求項 26 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 28】

前記干渉 RNA が前記粒子中に完全にカプセル化されている、請求項 12 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 29】

約 5 : 1 ~ 約 15 : 1 の脂質 : 干渉 RNA 質量比を有する、請求項 12 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 30】

約 30 nm ~ 約 150 nm のメジアン直径を有する、請求項 12 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 3 1】

前記カチオン性脂質が、前記粒子中に存在する全脂質の約 5 0 m o l % ~ 約 6 5 m o l % を構成する、請求項 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 3 2】

前記非カチオン性脂質がリン脂質とコレステロールまたはその誘導体との混合物を含み、前記リン脂質が前記粒子中に存在する全脂質の約 4 m o l % ~ 約 1 0 m o l % を構成し、前記コレステロールまたはその誘導体が前記粒子中に存在する全脂質の約 3 0 m o l % ~ 約 4 0 m o l % を構成する、請求項 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 3 3】

前記リン脂質が前記粒子中に存在する全脂質の約 5 m o l % ~ 約 9 m o l % を構成し、前記コレステロールまたはその誘導体が前記粒子中に存在する全脂質の約 3 2 m o l % ~ 約 3 7 m o l % を構成する、請求項 3 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 3 4】

粒子の凝集を阻止する前記コンジュゲートされた脂質が前記粒子中に存在する全脂質の約 0 . 5 m o l % ~ 約 2 m o l % を構成する、請求項 2 1 に記載の核酸 - 脂質粒子。

【請求項 3 5】

請求項 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子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 3 6】

細胞中の A L D H 遺伝子発現をサイレンシングするための組成物であって、該組成物は、請求項 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子を含み、前記組成物が前記細胞と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 7】

前記細胞が哺乳動物中にある、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

全身的経路で前記哺乳動物に前記粒子を投与することによって、前記細胞が接触されることを特徴とする、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記哺乳動物がアルコール症と診断されている、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記干渉 R N A が、前記細胞において A L D H 2 遺伝子発現をサイレンシングする、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

A L D H 遺伝子発現をサイレンシングすることを必要とする哺乳動物における A L D H 遺伝子発現をサイレンシングするための組成物であって、請求項 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子を含む組成物。

【請求項 4 3】

前記組成物が全身的経路で投与されることを特徴とする、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記ヒトがアルコール症に罹患している、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物の投与が、前記哺乳動物中の A L D H R N A レベルを、前記粒子の非存在下の A L D H R N A レベルと比較して少なくとも約 5 0 % 低減させる、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記核酸 - 脂質粒子が A L D H 2 遺伝子発現をサイレンシングする、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 48】

ヒトにおけるアルコール症に伴う1つまたは複数の症状を処置および／または改善するための組成物であって、前記組成物が治療有効量の請求項12に記載の核酸-脂質粒子を含む組成物。

【請求項 49】

前記組成物が全身的経路で投与されることを特徴とする、請求項48に記載の組成物。

【請求項 50】

前記ヒトがアルコール症を有する、請求項48に記載の組成物。

【請求項 51】

前記核酸-脂質粒子の干渉RNAが前記ヒトにおけるALDH2遺伝子の発現を阻害する、請求項48に記載の組成物。

【請求項 52】

ALDHの発現を阻害することを必要とする哺乳動物におけるALDHの発現を阻害するための組成物であって、前記組成物が治療有効量の請求項12に記載の核酸-脂質粒子を含む組成物。

【請求項 53】

前記組成物が全身的経路で投与されることを特徴とする、請求項52に記載の組成物。

【請求項 54】

前記哺乳動物がヒトである、請求項52に記載の組成物。

【請求項 55】

前記ヒトがアルコール症を有する、請求項54に記載の組成物。

【請求項 56】

前記組成物の投与が、前記哺乳動物におけるALDH遺伝子発現を、前記粒子の非存在下の前記ALDH遺伝子発現と比較して少なくとも約50%低減させる、請求項52に記載の組成物。

【請求項 57】

ALDH2の発現が前記哺乳動物において阻害される、請求項52に記載の組成物。

【請求項 58】

ヒトにおけるアルコール症を防止および／または処置するための組成物であって、前記組成物が治療有効量の請求項12に記載の核酸-脂質粒子を含む組成物。

【請求項 59】

前記組成物が全身的経路で投与されることを特徴とする、請求項58に記載の組成物。

【請求項 60】

前記ヒトがアルコール症に罹患している、請求項58に記載の組成物。

【請求項 61】

前記核酸-脂質粒子の干渉RNAが前記ヒトにおけるALDH2遺伝子の発現を阻害する、請求項58に記載の組成物。

【請求項 62】

本明細書の実施例4の表Aに示す識別番号1、識別番号2、識別番号3、識別番号4、識別番号5および識別番号6からなる群から選択される二本鎖siRNA分子。

【請求項 63】

本明細書の実施例4の表Aに示す一本鎖センス鎖分子から選択される一本鎖RNA分子。

【請求項 64】

本明細書の実施例4の表Aに示す一本鎖アンチセンス鎖分子から選択される一本鎖RNA分子。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

他の態様では、本発明は、ヒトにおけるアルコール症を防止および／または処置するための方法であって、その方法それぞれが、ヒトに治療有効量の本発明の核酸・脂質粒子を投与するステップを含む方法を提供する。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

アルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) 遺伝子発現をサイレンシングする干渉RNAを含む組成物であって、前記干渉RNAがセンス鎖および相補的アンチセンス鎖を含み、前記干渉RNAが約15～約60個のヌクレオチドの長さの二本鎖領域を含む組成物。

(項目2)

前記干渉RNAが、siRNA、ダイサー・基質dsRNA、shRNA、aiRNA、premiRNAおよびその組合せからなる群から選択される二本鎖のRNA (dsRNA) である、項目1に記載の組成物。

(項目3)

前記干渉RNAが約19～約25個のヌクレオチドの長さの二本鎖領域を含む、項目1に記載の組成物。

(項目4)

前記干渉RNAが化学的に合成される、項目1に記載の組成物。

(項目5)

前記干渉RNAが、前記干渉RNAの1つまたは両方の鎖中に3'オーバーハングを含む、項目1に記載の組成物。

(項目6)

前記干渉RNAが、前記二本鎖領域中に少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、項目1に記載の組成物。

(項目7)

前記二本鎖領域中のヌクレオチドの約30%未満が修飾ヌクレオチドを含む、項目6に記載の組成物。

(項目8)

前記修飾ヌクレオチドが2'-O-メチル (2'OMe) ヌクレオチドである、項目6に記載の組成物。

(項目9)

前記2'OMeヌクレオチドが、2'OMe-グアノシンヌクレオチド、2'OMe-ウリジンヌクレオチドまたはそれらの混合物を含む、項目8に記載の組成物。

(項目10)

薬学的に許容される担体をさらに含む、項目1に記載の組成物。

(項目11)

前記干渉RNAが、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2) 遺伝子発現をサイレンシングする、項目1～10のいずれか一項に記載の組成物。

(項目12)

(a) 項目1に記載の干渉RNA、

(b) カチオン性脂質および

(c) 非カチオン性脂質

を含む核酸・脂質粒子。

(項目13)

前記カチオン性脂質が、1,2-ジリノレイルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン (DLiNDMA)、1,2-ジリノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン (DLeNDMA)、1,2-ジ-リノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン (-DLeNDMA)、それらの塩またはそれらの混合物を含む、項目11に記載の核酸・脂質粒子。

(項目 1 4)

前記カチオン性脂質が、2, 2 - ジリノレイル - 4 - (2 - ジメチルアミノエチル) - [1 , 3] - ジオキソラン (D L i n - K - C 2 - D M A)、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノメチル - [1 , 3] - ジオキソラン (D L i n - K - D M A)、それらの塩またはそれらの混合物を含む、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 1 5)

前記カチオン性脂質が、(6 Z , 9 Z , 2 8 Z , 3 1 Z) - ヘプタトリアコンタ - 6 , 9 , 2 8 , 3 1 - テトラエン - 1 9 - イル 4 - (ジメチルアミノ) ブタノエート (D L i n - M - C 3 - D M A)、ジリノレイルメチル - 3 - ジメチルアミノプロピオネート (D L i n - M - C 2 - D M A)、それらの塩またはそれらの混合物を含む、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 1 6)

前記非カチオン性脂質がリン脂質である、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 1 7)

前記非カチオン性脂質がコレステロールまたはその誘導体である、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 1 8)

前記非カチオン性脂質がリン脂質とコレステロールまたはその誘導体との混合物である、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 1 9)

前記リン脂質が、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C) またはそれらの混合物を含む、項目 1 6 または項目 1 8 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 0)

前記非カチオン性脂質が、D P P C とコレステロールとの混合物である、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 1)

粒子の凝集を阻止するコンジュゲートされた脂質をさらに含む、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 2)

粒子の凝集を阻止する前記コンジュゲートされた脂質がポリエチレングリコール (P E G) - 脂質コンジュゲートである、項目 2 1 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 3)

前記 P E G - 脂質コンジュゲートが、P E G - ジアシルグリセロール (P E G - D A G) コンジュゲート、P E G - ジアルキルオキシプロピル (P E G - D A A) コンジュゲート、P E G - リン脂質コンジュゲート、P E G - セラミド (P E G - C e r) コンジュゲートおよびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 2 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 4)

前記 P E G - 脂質コンジュゲートが P E G - D A A コンジュゲートである、項目 2 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 5)

前記 P E G - D A A コンジュゲートが、P E G - ジデシルオキシプロピル (C ₁₀) コンジュゲート、P E G - ジラウリルオキシプロピル (C ₁₂) コンジュゲート、P E G - ジミリスチルオキシプロピル (C ₁₄) コンジュゲート、P E G - ジパルミチルオキシプロピル (C ₁₆) コンジュゲート、P E G - ジステアリルオキシプロピル (C ₁₈) コンジュゲートおよびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 2 4 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 6)

粒子の凝集を阻止する前記コンジュゲートされた脂質が、ポリオキサゾリン (P O Z)

- 脂質コンジュゲートである、項目 2 1 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 7)

前記 P O Z - 脂質コンジュゲートが P O Z - D A A コンジュゲートである、項目 2 6 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 8)

前記干渉 R N A が前記粒子中に完全にカプセル化されている、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 2 9)

約 5 : 1 ~ 約 1 5 : 1 の脂質 : 干渉 R N A 質量比を有する、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 3 0)

約 3 0 n m ~ 約 1 5 0 n m のメジアン直径を有する、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 3 1)

前記カチオン性脂質が、前記粒子中に存在する全脂質の約 5 0 m o l % ~ 約 6 5 m o l % を構成する、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 3 2)

前記非カチオン性脂質がリン脂質とコレステロールまたはその誘導体との混合物を含み、前記リン脂質が前記粒子中に存在する全脂質の約 4 m o l % ~ 約 1 0 m o l % を構成し、前記コレステロールまたはその誘導体が前記粒子中に存在する全脂質の約 3 0 m o l % ~ 約 4 0 m o l % を構成する、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 3 3)

前記リン脂質が前記粒子中に存在する全脂質の約 5 m o l % ~ 約 9 m o l % を構成し、前記コレステロールまたはその誘導体が前記粒子中に存在する全脂質の約 3 2 m o l % ~ 約 3 7 m o l % を構成する、項目 3 2 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 3 4)

粒子の凝集を阻止する前記コンジュゲートされた脂質が前記粒子中に存在する全脂質の約 0 . 5 m o l % ~ 約 2 m o l % を構成する、項目 2 1 に記載の核酸 - 脂質粒子。

(項目 3 5)

項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目 3 6)

A L D H 遺伝子発現をサイレンシングする干渉 R N A を細胞中に導入するための方法であって、前記細胞を項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 7)

前記細胞が哺乳動物中にある、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

全身的経路で前記哺乳動物に前記粒子を投与することによって、前記細胞を接触させる、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記哺乳動物がヒトである、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記哺乳動物がアルコール症と診断されている、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記干渉 R N A が、前記細胞において A L D H 2 遺伝子発現をサイレンシングする、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 2)

A L D H 遺伝子発現をサイレンシングすることを必要とする哺乳動物における A L D H 遺伝子発現をサイレンシングするための方法であって、項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子を前記哺乳動物に投与するステップを含む方法。

(項目 4 3)

前記粒子を全身的経路で投与する、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記哺乳動物がヒトである、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記ヒトがアルコール症に罹患している、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記粒子の投与が、前記哺乳動物中の A L D H R N A レベルを、前記粒子の非存在下の A L D H R N A レベルと比較して少なくとも約 5 0 % 低減させる、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記核酸 - 脂質粒子が A L D H 2 遺伝子発現をサイレンシングする、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 8)

ヒトにおけるアルコール症に伴う 1 つまたは複数の症状を処置および / または改善するための方法であって、前記ヒトに治療有効量の項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子を投与するステップを含む方法。

(項目 4 9)

前記粒子を全身的経路で投与する、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記ヒトがアルコール症を有する、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記核酸 - 脂質粒子の干渉 R N A が前記ヒトにおける A L D H 2 遺伝子の発現を阻害する、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 2)

A L D H の発現を阻害することを必要とする哺乳動物における A L D H の発現を阻害するための方法であって、前記哺乳動物に治療有効量の項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子を投与するステップを含む方法。

(項目 5 3)

前記粒子を全身的経路で投与する、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記哺乳動物がヒトである、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記ヒトがアルコール症を有する、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記粒子の投与が、前記哺乳動物における A L D H 遺伝子発現を、前記粒子の非存在下の前記 A L D H 遺伝子発現と比較して少なくとも約 5 0 % 低減させる、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 7)

A L D H 2 の発現が前記哺乳動物において阻害される、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 8)

ヒトにおけるアルコール症を防止および / または処置するための方法であって、前記ヒトに治療有効量の項目 1 2 に記載の核酸 - 脂質粒子を投与するステップを含む方法。

(項目 5 9)

前記粒子を全身的経路で投与する、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記ヒトがアルコール症に罹患している、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記核酸 - 脂質粒子の干渉 R N A が前記ヒトにおける A L D H 2 遺伝子の発現を阻害する、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 2)

本明細書の実施例 4 の表 A に示す識別番号 1、識別番号 2、識別番号 3、識別番号 4、識別番号 5 および識別番号 6 からなる群から選択される二本鎖 s i R N A 分子。

(項目 6 3)

本明細書の実施例 4 の表 A に示す一本鎖センス鎖分子から選択される一本鎖 R N A 分子。

(項目 6 4)

本明細書の実施例 4 の表 A に示す一本鎖アンチセンス鎖分子から選択される一本鎖 R N A 分子。

(項目 6 5)

生細胞中での A L D H 遺伝子発現を阻害するための本発明の s i R N A 分子の使用。

(項目 6 6)

生細胞中での A L D H 遺伝子発現を阻害するための本発明の医薬組成物の使用。