

【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3部門第2区分  
 【発行日】令和7年6月3日(2025.6.3)

【国際公開番号】WO2024/242065  
 【出願番号】特願2025-515487(P2025-515487)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7105(2006.01)  
 A 6 1 P 35/00(2006.01)  
 A 6 1 K 48/00(2006.01) 10  
 A 6 1 K 9/107(2006.01)  
 A 6 1 K 31/713(2006.01)  
 A 6 1 K 47/26(2006.01)  
 A 6 1 K 47/32(2006.01)  
 A 6 1 K 47/34(2017.01)  
 A 6 1 K 47/36(2006.01)  
 C 1 2 N 15/113(2010.01)  
 C 1 2 N 15/88(2006.01)  
 C 1 2 N 15/10(2006.01)  
 C 1 2 N 15/11(2006.01) 20  
 C 1 2 N 15/87(2006.01)  
 C 1 2 N 5/10(2006.01)  
 C 1 2 N 5/12(2006.01)

【F I】  
 A 6 1 K 31/7105  
 A 6 1 P 35/00 Z N A  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 K 9/107  
 A 6 1 K 31/713  
 A 6 1 K 47/26 30  
 A 6 1 K 47/32  
 A 6 1 K 47/34  
 A 6 1 K 47/36  
 C 1 2 N 15/113 1 1 0 Z  
 C 1 2 N 15/88 Z  
 C 1 2 N 15/113 Z  
 C 1 2 N 15/10 1 1 0 Z  
 C 1 2 N 15/11 Z  
 C 1 2 N 15/87 Z  
 A 6 1 P 35/00 40  
 C 1 2 N 15/88 Z Z N A  
 C 1 2 N 5/10  
 C 1 2 N 5/12

【手続補正書】  
 【提出日】令和7年3月12日(2025.3.12)  
 【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】

下記式(1)で表される核酸アナログと、がん遺伝子KRASのネットワークを制御するマイクロRNAからなり、miR-143又はそのアナログから選択される送達対象核酸と、が静電相互作用により会合した会合構造を有することを特徴とする核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【化1】



10

(ここで、Nはカチオン性人工核酸、Hは親水性重合体であってポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリグルタミン酸、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリエチレンイミン、ポリアルキルアクリレート、ポリオキサゾリン、ポリアクリルアミド、ポリ(カルボキシベタインメタクリレート)、ポリ(スルホベタインメタクリレート)、ポリ(2-メタアクリロイルオキシエチルホスホコリン)、ヒアルロン酸、キトサン及びデキストラン並びにこれらの誘導体から選択され、S1はスペーサー1、S2はスペーサー2、Lはリガンドを表し、グルコース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトースから選択され、sは0又は1、tは0又は1を表し、

Nは、リボース及びデオキシリボースから選択される環構造に塩基が結合した構成単位と、2つの前記構成単位の間を連結する、カチオン性基を有する連結構造と、を有し、

20

該カチオン性人工核酸は、前記送達対象核酸のリン酸基と前記カチオン性基との静電相互作用により会合しうる。)

【請求項 2】

前記カチオン性基のpKaが6~9の範囲であることを特徴とする請求項1に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【請求項 3】

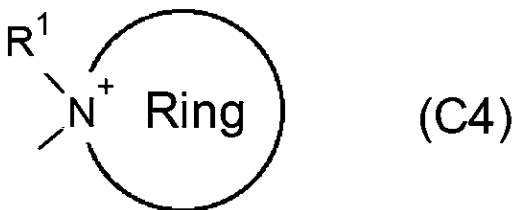
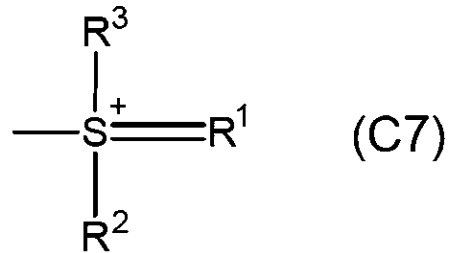
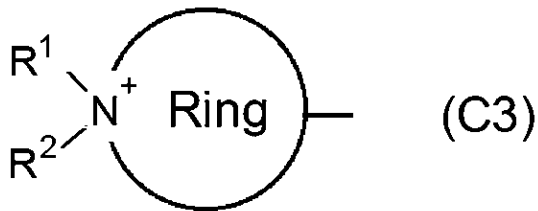
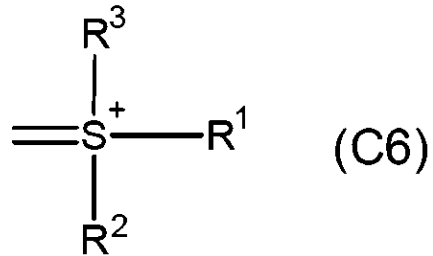
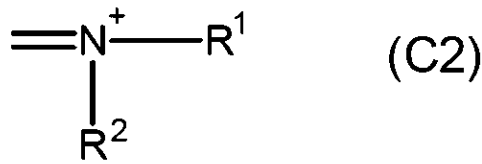
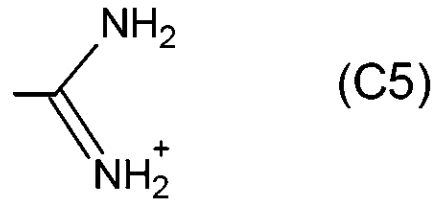
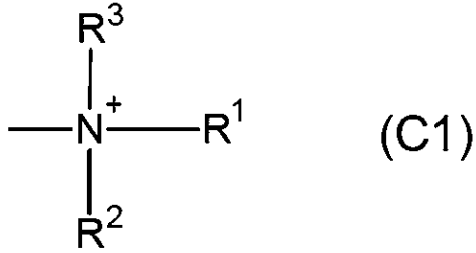
前記カチオン性基は、カチオンの状態で、下記式(C1)~(C7)からなる群より選択される部分構造を有することを特徴とする請求項1に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

30

40

50

【化 2】



10

20

30

(ここで、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$  は水素又は炭素数 1 ~ 10 のアルキル基を示し、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$  は同一又は異なってもよい。Ring は 4 ~ 8 個の炭素原子で構成された環式化合物であり、該炭素原子の 1 つ以上が窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置換された複素環であってもよい。)

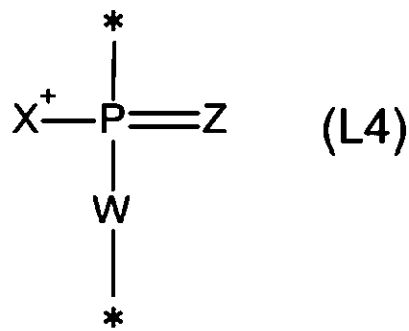
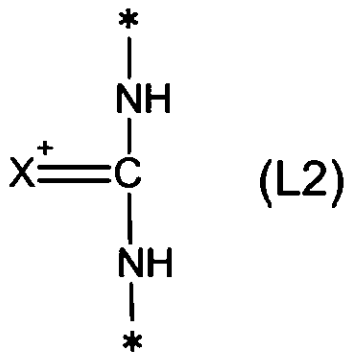
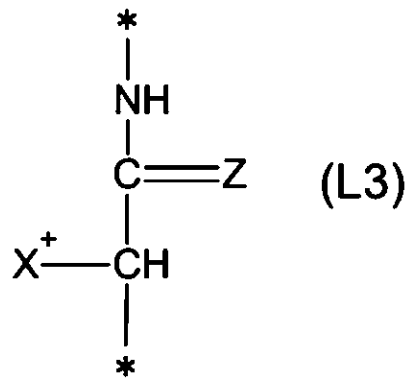
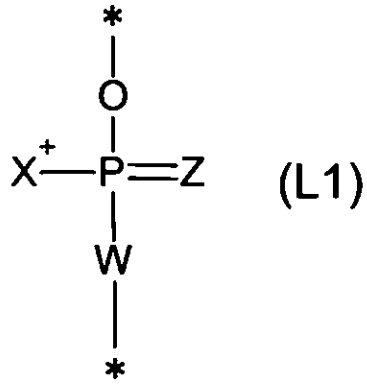
【請求項 4】

前記カチオン性人工核酸の前記連結構造が、カチオンの状態で、下記式 (L1) ~ (L4) から選択される構造を少なくとも有することを特徴とする請求項 1 に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

40

50

【化 3】



10

20

(ここで、 $\text{X}^+$ は前記カチオン性基を含む官能基であり、 $\text{Z}$ は $\text{O}$ 又は $\text{S}$ を示し、 $\text{W}$ は $-\text{O}-$ 又は $-\text{NR}_4-$ を示し、ここで $\text{R}_4$ は水素又は炭素数1~10のアルキル基を示す。\*は隣接する前記構成単位との結合手を意味する。)

【請求項5】

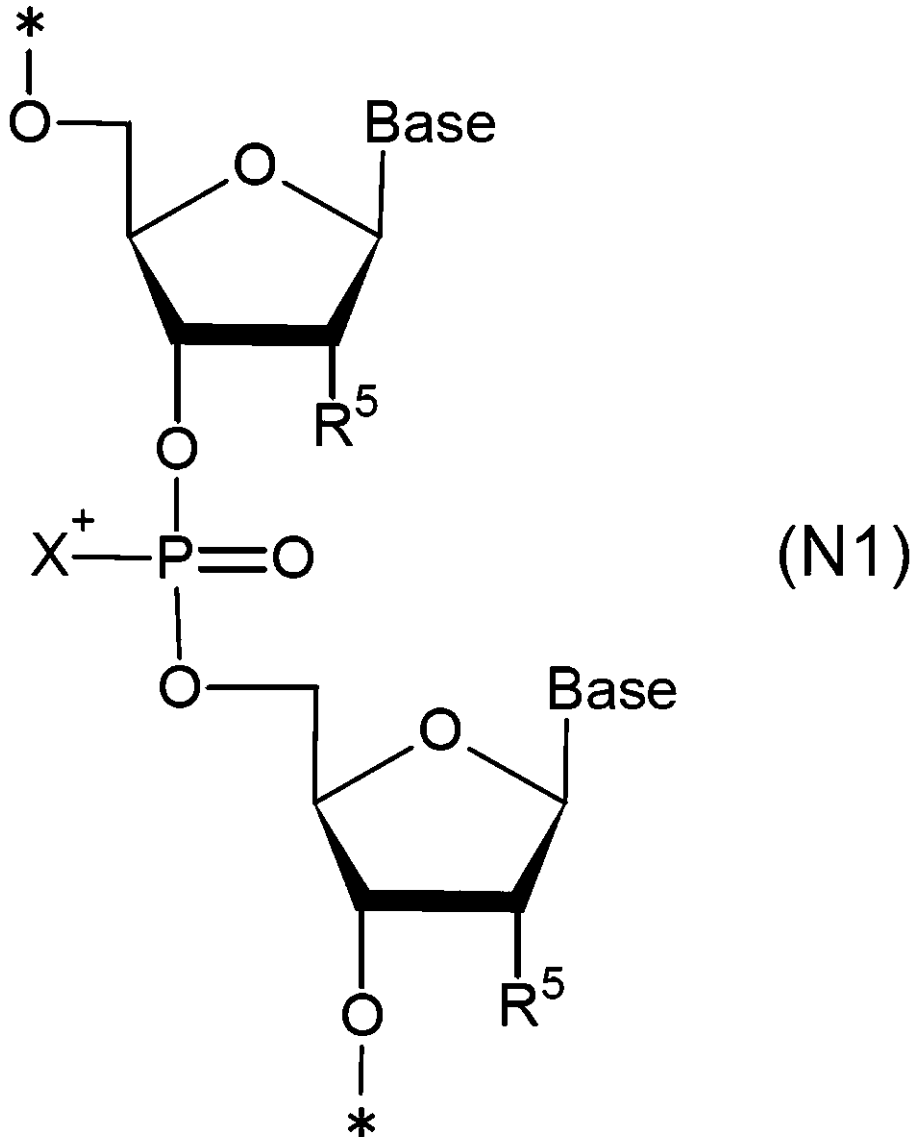
前記カチオン性人工核酸が、下記式(N1)で示されるヌクレオチド骨格を有することを特徴とする請求項1に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

30

40

50

【化4】



10

20

30

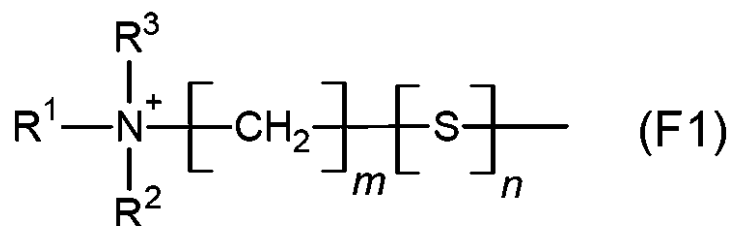
(ここで、 $X^+$ は前記カチオン性基を含む官能基であり、Baseは塩基を示し、 $R^5$ はH又はOHを示す。\*は隣接するヌクレオチド骨格のリン酸との結合手を意味し、5'末端又は3'末端においては少なくとも一方が前記親水性重合体と結合し、該親水性重合体と結合していない場合は水素である。)

【請求項6】

前記 $X^+$ が、カチオンの状態で、下記式(F1)で示されるアンモニウムカチオンになり得ることを特徴とする請求項5に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用

40

【化5】



50

(ここで、 $R^1 \sim R^3$ は、水素又は炭素数 1 ~ 10 のアルキル基を示し、互いに同一又は異なってもよく、 $m$ は 0 ~ 10 の整数を示し、 $n$ は 0 又は 1 の整数を示す。)

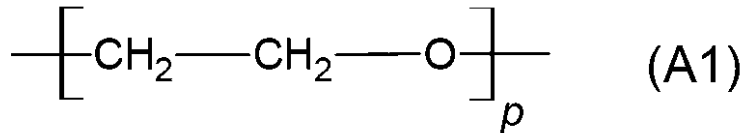
【請求項 7】

前記造血器腫瘍は、細胞上にグルコーストランスポーターを発現しており、前記リガンドは、グルコースであることを特徴とする請求項 1 に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【請求項 8】

前記親水性重合体が、下記式 (A1) で示されるポリエチレングリコール骨格を有することを特徴とする請求項 1 に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【化 6】



(ここで、 $p$ は 1 ~ 20 の整数を示す。)

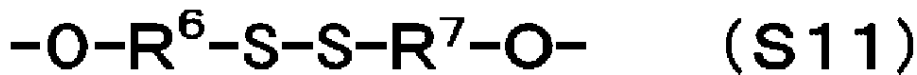
【請求項 9】

前記式 (A1) がリン酸ジエステル基で結合していることを特徴とする請求項 8 に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【請求項 10】

前記スペーサー 1 が、下記式 (S11) で表される結合を有することを特徴とする請求項 1 に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【化 7】

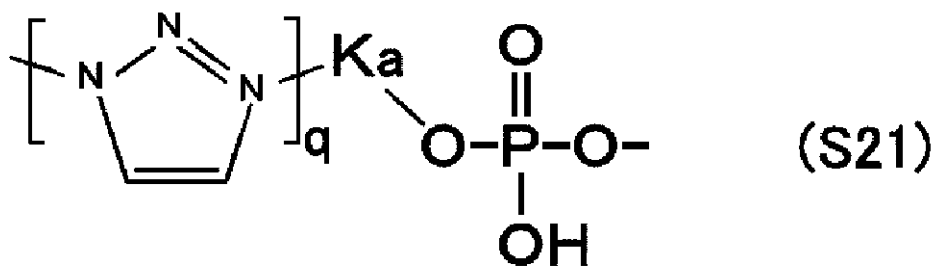


(ここで、式中  $R^6$ ,  $R^7$ は炭素数 1 ~ 12 のメチレン基を表し、 $R^6$ ,  $R^7$ は同一又は異なってもよい。)

【請求項 11】

前記スペーサー 2 が、リン酸ジエステル結合、又は下記式 (S21) に示すトリアゾールを含むリン酸ジエステル結合であることを特徴とする請求項 1 に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【化 8】



(式中、 $\text{Ka}$ は炭素数 1 ~ 20 のメチレン基を含むアミド結合、炭素数 6 ~ 12 の芳香族を含む化合物、又は直接結合を表し、 $q = 0$  又は 1 であり、 $q = 0$  のとき  $\text{Ka}$  はリガンドと結合する。)

【請求項 12】

複数の前記核酸送達用構造体が会合したナノスケールの構造体であることを特徴とする請求項 1 に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

10

20

30

40

50

【請求項13】

前記会合構造が内側に、前記親水性重合体及びリガンドが外側に位置したベシクル又はミセルであることを特徴とする請求項12に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【請求項14】

前記miR-143が、下記のSEQ-1~SEQ-23からなる群より選択される請求項1に記載の核酸送達用構造体の造血器腫瘍の治療への使用。

【表1】

	鎖の名称		5'末端の修飾	オリゴヌクレオチド (5'→3')	3'末端の修飾
SEQ-1	センス鎖	S-1		U*G*A*G*G*U*G*C*A*G*U*G*C*U*G*C*A* U*C*U*C*U*G*G	
	アンチセンス鎖	AS-4		U <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	^dT^dT
SEQ-2	センス鎖	S-1		U*G*A*G*G*U*G*C*A*G*U*G*C*U*G*C*A* U*C*U*C*U*G*G	
	アンチセンス鎖	AS-7	-P(O)(OH) <sub>2</sub>	U <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	^dT^dT
SEQ-3	センス鎖	S-17		U <sup>r</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *A*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *A*U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*G	
	アンチセンス鎖	AS-4		U <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	
SEQ-4	センス鎖	S-1		U*G*A*G*G*U*G*C*A*G*U*G*C*U*G*C*A* U*C*U*C*U*G*G	
	アンチセンス鎖	AS-30		U <sub>m</sub> <sup>^</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>*</sup> *A <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>*</sup> *C <sup>*</sup> *A <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	^dT^dT
SEQ-5	センス鎖	S-1		U*G*A*G*G*U*G*C*A*G*U*G*C*U*G*C*A* U*C*U*C*U*G*G	
	アンチセンス鎖	AS-31		U <sup>r</sup> *G <sup>r</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sup>r</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *A <sup>r</sup>	^dT^dT
SEQ-6	センス鎖	S-17		U <sup>r</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *A*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *A*U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*G	
	アンチセンス鎖	AS-3		U <sup>r</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*A*U <sup>r</sup> *G*A*A*G*C <sup>r</sup> *A*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> G*U <sup>r</sup> *A*G*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *A	^dT^dT
SEQ-7	センス鎖	S-17		U <sup>r</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *A*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *A*U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*G	
	アンチセンス鎖	AS-10		U <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	^dG^dG
SEQ-8	センス鎖	S-18		U <sub>m</sub> <sup>^</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*G*U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G*C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A*G*U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G*C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> G*C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A*U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G*G	
	アンチセンス鎖	AS-12		U <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	^G <sub>m</sub> ^G <sub>m</sub>
SEQ-9	センス鎖	S-18		U <sub>m</sub> <sup>^</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*G*U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G*C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A*G*U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G*C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> G*C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A*U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sub>m</sub> <sup>*</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G*G	
	アンチセンス鎖	AS-13		U <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	^G <sup>r</sup> ^G <sup>r</sup>
SEQ-10	センス鎖	S-19		U <sup>r</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *A*G*U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*C <sup>r</sup> A*U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *G*G	
	アンチセンス鎖	AS-3		U <sup>r</sup> *G <sup>^</sup> *A*G*A*U <sup>r</sup> *G*A*A*G*C <sup>r</sup> *A*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> G*U <sup>r</sup> *A*G*C <sup>r</sup> *U <sup>r</sup> *C <sup>r</sup> *A	^dT^dT
SEQ-11	センス鎖	S-1		U*G*A*G*G*U*G*C*A*G*U*G*C*U*G*C*A* U*C*U*C*U*G*G	
	アンチセンス鎖	AS-42	VP-	U <sub>m</sub> <sup>^</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup>	^dT^dT
SEQ-12	センス鎖	S-1		U*G*A*G*G*U*G*C*A*G*U*G*C*U*G*C*A* U*C*U*C*U*G*G	
	アンチセンス鎖	AS-47		U <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>^</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *A <sub>m</sub> <sup>*</sup> C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *G <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>r</sup> *G <sub>m</sub> <sup>*</sup> *C <sup>r</sup> *U <sub>m</sub> <sup>*</sup> *A <sup>b</sup> *A <sup>b</sup>	^dT^dT

10

20

30

40

50

【表 2】

	鎖の名称		5'末端の修飾	オリゴヌクレオチド (5'→3')	3'末端の修飾
SEQ-13	センス鎖	S-18		$U_m^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_m^*G^*C_m^*A^*G^*U_m^*G^*C_m^*U_m^*G^*C_m^*A^*U_m^*C_m^*U_m^*C_m^*U_m^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-47		$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-14	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-50	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*C_r^*A_m$	$^{\wedge}dG^{\wedge}dG$
SEQ-15	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-51	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*C_r^*A_m$	$^{\wedge}G_m^{\wedge}G_m$
SEQ-16	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-52	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*C_r^*A_m$	$^{\wedge}G_r^{\wedge}G_r$
SEQ-17	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-55	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_r^{\wedge}A_r^*G_m^*A_m^*U_m^*G_r^*A_r^*A_r^*G_m^*C_m^*A_m^*C_r^*U_r^*G_r^*U_m^*A_m^*G_m^*C_r^*U_r^*C_r^*A_r$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-18	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-56	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-19	センス鎖	S-17		$U_r^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_r^*G^*C_r^*A^*G^*U_r^*G^*C_r^*U_r^*G^*C_r^*A^*U_r^*C_r^*U_r^*C_r^*U_r^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-56	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-20	センス鎖	S-18		$U_m^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_m^*G^*C_m^*A^*G^*U_m^*G^*C_m^*U_m^*G^*C_m^*A^*U_m^*C_m^*U_m^*C_m^*U_m^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-56	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-21	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-57	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_m^{\wedge}G_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}A_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r^{\wedge}C_m^*U_r^{\wedge}G_m^*U_r^{\wedge}A_m^{\wedge}G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}U_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r$	$^{\wedge}A_m^{\wedge}A_m$
SEQ-22	センス鎖	S-17		$U_r^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_r^*G^*C_r^*A^*G^*U_r^*G^*C_r^*U_r^*G^*C_r^*A^*U_r^*C_r^*U_r^*C_r^*U_r^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-57	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_m^{\wedge}G_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}A_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r^{\wedge}C_m^*U_r^{\wedge}G_m^*U_r^{\wedge}A_m^{\wedge}G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}U_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r$	$^{\wedge}A_m^{\wedge}A_m$
SEQ-23	センス鎖	S-18		$U_m^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_m^*G^*C_m^*A^*G^*U_m^*G^*C_m^*U_m^*G^*C_m^*A^*U_m^*C_m^*U_m^*C_m^*U_m^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-57	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_m^{\wedge}G_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}A_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r^{\wedge}C_m^*U_r^{\wedge}G_m^*U_r^{\wedge}A_m^{\wedge}G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}U_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r$	$^{\wedge}A_m^{\wedge}A_m$

10

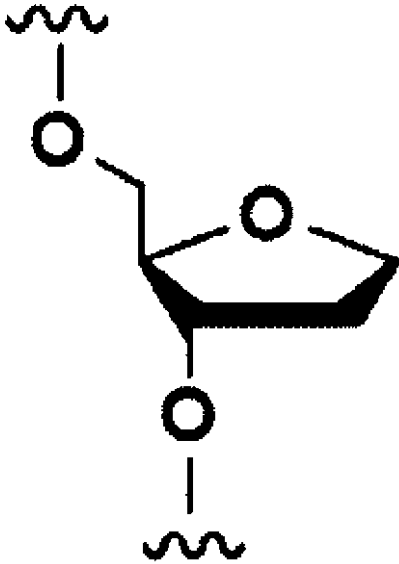
20

30

40

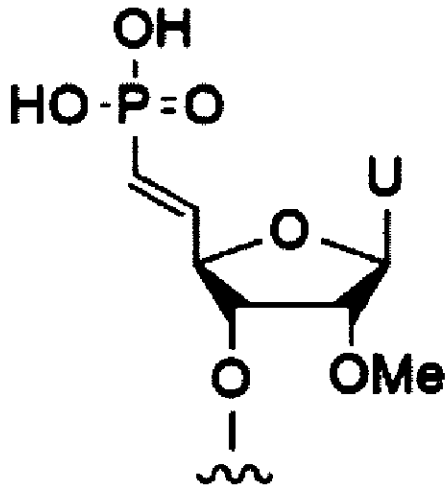
(配列中、A、U、G及びCは、それぞれアデニン、ウラシル、グアニン又はシトシンを含むRNAを表し、dT及びdGは、それぞれチミン又はグアニンを含むDNAを表し、RNAfは2'-FRNAを表し、RNAmは2'-OMeRNAを表し、 $\wedge$ は-P(S)OH-を表し、\*は-P(O)OH-を表し、Ab(Abasic)は、以下で示される基を表し：

【化 9】



10

【化 10】



20

30

AS - 42 の 5' 末端の VP - 及びオリゴヌクレオチドの末端の Um は、以下で示される基を構成しており、式： $=CH - P(=O)(OH)_2$  が 5' 末端修飾 (VP -) に該当する。)

【請求項 15】

請求項 1 に記載された前記核酸送達用構造体を含むことを特徴とする医薬の造血器腫瘍の治療への使用。

40

【請求項 16】

造血器腫瘍の治療方法であって、請求項 1 に記載された前記核酸送達用構造体を患者に投与することを特徴とする造血器腫瘍の治療方法。

【請求項 17】

造血器腫瘍における癌化細胞の増殖抑制方法であって、下記式 (1) で表される核酸アナログと、がん遺伝子 KRAS のネットワークを制御するマイクロ RNA からなり、miR - 143 又はそのアナログから選択される送達対象核酸と、が静電相互作用により会合した会合構造を有する核酸送達用構造体を前記癌化細胞へ投与することを特徴とする造血器腫瘍における癌化細胞の増殖抑制方法。

50

【化1】



(ここで、Nはカチオン性人工核酸、Hは親水性重合体であってポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリグルタミン酸、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリエチレンジイミン、ポリアルキルアクリレート、ポリオキサゾリン、ポリアクリルアミド、ポリ(カルボキシベタインメタクリレート)、ポリ(スルホベタインメタクリレート)、ポリ(2-メタアクリロイルオキシエチルホスホコリン)、ヒアルロン酸、キトサン及びデキストラン並びにこれらの誘導体から選択され、S1はスペーサー1、S2はスペーサー2、Lはリガンドを表し、グルコース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトースから選択され、sは0又は1、tは0又は1を表し、

Nは、リボース及びデオキシリボースから選択される環構造に塩基が結合した構成単位と、2つの前記構成単位の間を連結する、カチオン性基を有する連結構造と、を有し、

該カチオン性人工核酸は、前記送達対象核酸のリン酸基と前記カチオン性基との静電相互作用により会合しうる。) 10

【請求項18】

造血管腫瘍の治療に用いられる核酸送達用構造体であって、下記式(1)で表される核酸アナログと、がん遺伝子KRASのネットワークを制御するマイクロRNAからなり、miR-143又はそのアナログから選択される送達対象核酸と、が静電相互作用により会合した会合構造を有することを特徴とする核酸送達用構造体。 20

【化1】



(ここで、Nはカチオン性人工核酸、Hは親水性重合体であってポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリグルタミン酸、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリエチレンジイミン、ポリアルキルアクリレート、ポリオキサゾリン、ポリアクリルアミド、ポリ(カルボキシベタインメタクリレート)、ポリ(スルホベタインメタクリレート)、ポリ(2-メタアクリロイルオキシエチルホスホコリン)、ヒアルロン酸、キトサン及びデキストラン並びにこれらの誘導体から選択され、S1はスペーサー1、S2はスペーサー2、Lはリガンドを表し、グルコース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトースから選択され、sは0又は1、tは0又は1を表し、

Nは、リボース及びデオキシリボースから選択される環構造に塩基が結合した構成単位と、2つの前記構成単位の間を連結する、カチオン性基を有する連結構造と、を有し、

該カチオン性人工核酸は、前記送達対象核酸のリン酸基と前記カチオン性基との静電相互作用により会合しうる。) 30

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010 40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

(1) 下記式(1)で表される核酸アナログと、がん遺伝子KRASのネットワークを制御するマイクロRNAからなる送達対象核酸と、が静電相互作用により会合した会合構造を有する核酸送達用構造体の造血管腫瘍の治療への使用。

【化1】



(ここで、Nはカチオン性人工核酸、Hは親水性重合体、S1はスペーサー1、S2はスペーサー2、Lはリガンドを表し、sは0又は1、tは0又は1を表し、

Nは、リボース及びデオキシリボースから選択される環構造に塩基が結合した構成単位と、2つの前記構成単位の間を連結する、カチオン性基を有する連結構造と、を有し、

該カチオン性人工核酸は、前記送達対象核酸のリン酸基と前記カチオン性基との静電相互作用により会合しうる。)

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

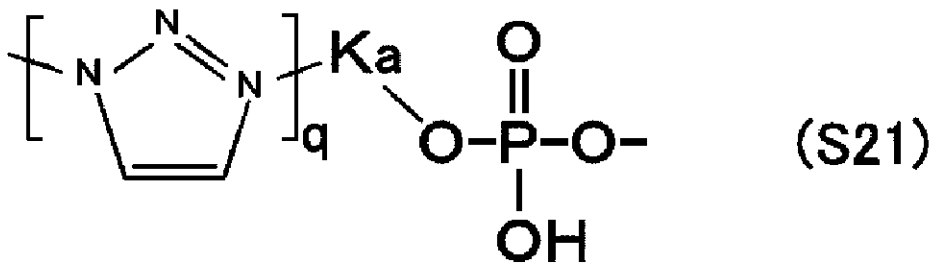
10

【補正の内容】

【0020】

〔11〕前記スペーサー2(S2)が、リン酸ジエステル結合、又は下記式(S21)に示すトリアゾールを含むリン酸ジエステル結合であることを特徴とする〔1〕～〔10〕に記載の核酸送達用構造体の造血管腫瘍の治療への使用。

【化8】



20

(式中、Kaは炭素数1～20のメチレン基を含むアミド結合、炭素数6～12の芳香族を含む化合物、又は直接結合を表し、q=0又は1であり、q=0のときKaはリガンドと結合する。)

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

〔19〕造血管腫瘍における癌化細胞の増殖抑制方法であって、下記式(1)で表される核酸アナログと、がん遺伝子KRASのネットワークを制御するマイクロRNAからなる送達対象核酸と、が静電相互作用により会合した会合構造を有する核酸送達用構造体を前記癌化細胞へ投与することを特徴とする造血管腫瘍における癌化細胞の増殖抑制方法。

【化1】



40

(ここで、Nはカチオン性人工核酸、Hは親水性重合体、S1はスペーサー1、S2はスペーサー2、Lはリガンドを表し、sは0又は1、tは0又は1を表し、

Nは、リボース及びデオキシリボースから選択される環構造に塩基が結合した構成単位と、2つの前記構成単位の間を連結する、カチオン性基を有する連結構造と、を有し、

該カチオン性人工核酸は、前記送達対象核酸のリン酸基と前記カチオン性基との静電相互作用により会合しうる。)

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 0 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 9 】

〔 2 0 〕 造血器腫瘍の治療に用いられる核酸送達用構造体であって、下記式（ 1 ）で表される核酸アナログと、がん遺伝子 K R A S のネットワークを制御するマイクロ R N A からなる送達対象核酸と、が静電相互作用により会合した会合構造を有することを特徴とする核酸送達用構造体。

【化 1】



10

（ここで、 N はカチオン性人工核酸、 H は親水性重合体、 S 1 はスペーサー 1、 S 2 はスペーサー 2、 L はリガンドを表し、 s は 0 又は 1、 t は 0 又は 1 を表し、

N は、リボース及びデオキシリボースから選択される環構造に塩基が結合した構成単位と、 2 つの前記構成単位の間を連結する、カチオン性基を有する連結構造と、を有し、

該カチオン性人工核酸は、前記送達対象核酸のリン酸基と前記カチオン性基との静電相互作用により会合しうる。）

【手続補正 6】

【補正対象書類名】 明細書

20

【補正対象項目名】 0 0 4 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 0 】

30

40

50

【表 2】

	鎖の名称		5'末端の修飾	オリゴヌクレオチド (5'→3')	3'末端の修飾
SEQ-13	センス鎖	S-18		$U_m^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_m^*G^*C_m^*A^*G^*U_m^*G^*C_m^*U_m^*G^*C_m^*A^*U_m^*C_m^*U_m^*C_m^*U_m^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-47		$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-14	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-50	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*C_r^*A_m$	$^{\wedge}dG^{\wedge}dG$
SEQ-15	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-51	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*C_r^*A_m$	$^{\wedge}G_m^{\wedge}G_m$
SEQ-16	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-52	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*C_r^*A_m$	$^{\wedge}G_r^{\wedge}G_r$
SEQ-17	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-55	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_r^{\wedge}A_r^*G_m^*A_m^*U_m^*G_r^*A_r^*A_r^*G_m^*C_m^*A_m^*C_r^*U_r^*G_r^*U_m^*A_m^*G_m^*C_r^*U_r^*C_r^*A_r$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-18	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-56	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-19	センス鎖	S-17		$U_r^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_r^*G^*C_r^*A^*G^*U_r^*G^*C_r^*U_r^*G^*C_r^*A^*U_r^*C_r^*U_r^*C_r^*U_r^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-56	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-20	センス鎖	S-18		$U_m^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_m^*G^*C_m^*A^*G^*U_m^*G^*C_m^*U_m^*G^*C_m^*A^*U_m^*C_m^*U_m^*C_m^*U_m^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-56	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^*G_m^*A_r^*U_m^*G_r^*A_m^*A_r^*G_m^*C_r^*A_m^*C_r^*U_m^*G_r^*U_m^*A_r^*G_m^*C_r^*U_m^*A_b^*A_b$	$^{\wedge}dT^{\wedge}dT$
SEQ-21	センス鎖	S-1		$U^*G^*A^*G^*G^*U^*G^*C^*A^*G^*U^*G^*C^*U^*G^*C^*A^*U^*C^*U^*C^*U^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-57	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_m^{\wedge}G_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}A_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r^{\wedge}C_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}U_r^{\wedge}A_m^{\wedge}G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}U_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r$	$^{\wedge}A_m^{\wedge}A_m$
SEQ-22	センス鎖	S-17		$U_r^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_r^*G^*C_r^*A^*G^*U_r^*G^*C_r^*U_r^*G^*C_r^*A^*U_r^*C_r^*U_r^*C_r^*U_r^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-57	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_m^{\wedge}G_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}A_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r^{\wedge}C_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}U_r^{\wedge}A_m^{\wedge}G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}U_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r$	$^{\wedge}A_m^{\wedge}A_m$
SEQ-23	センス鎖	S-18		$U_m^{\wedge}G^{\wedge}A^*G^*G^*U_m^*G^*C_m^*A^*G^*U_m^*G^*C_m^*U_m^*G^*C_m^*A^*U_m^*C_m^*U_m^*C_m^*U_m^*G^*G$	
	アンチセンス鎖	AS-57	$\cdot P(O)(OH)_2$	$U_m^{\wedge}G_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}A_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}A_r^{\wedge}A_m^*G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r^{\wedge}C_m^*U_r^{\wedge}G_m^{\wedge}U_r^{\wedge}A_m^{\wedge}G_r^{\wedge}C_m^{\wedge}U_r^{\wedge}C_m^{\wedge}A_r$	$^{\wedge}A_m^{\wedge}A_m$

10

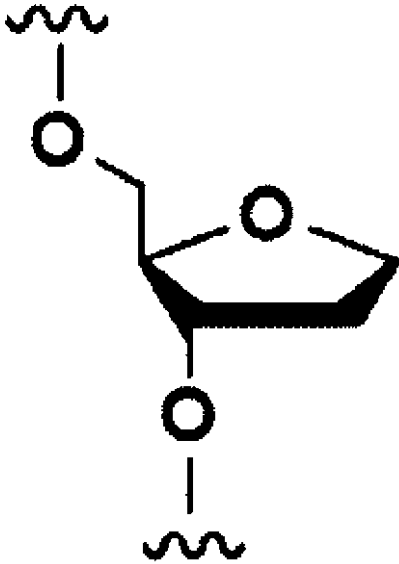
20

30

40

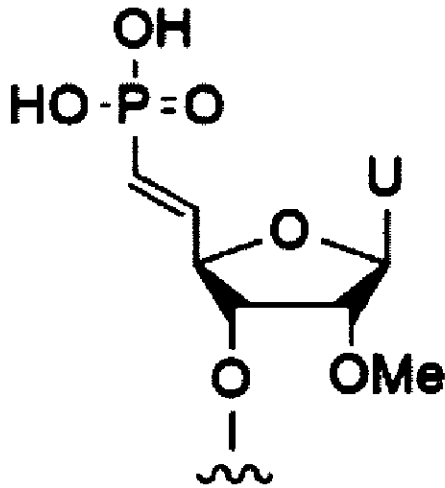
(配列中、A、U、G及びCは、それぞれアデニン、ウラシル、グアニン又はシトシンを含むRNAを表し、dT及びdGは、それぞれチミン又はグアニンを含むDNAを表し、RNAfは2'-FRNAを表し、RNAmは2'-OMeRNAを表し、^は-P(S)OH-を表し、\*は-P(O)OH-を表し、Ab(Abasic)は、以下で示される基を表し：

【化 1 1】



10

【化 1 2】



20

30

AS - 42 の 5' 末端の VP - 及びオリゴヌクレオチドの末端の U m は、以下で示される基を構成しており、式： $=CH - P(=O)(OH)_2$  が 5' 末端修飾 (VP -) に該当する。)

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

(カチオン性人工核酸)

核酸アナログを構成する要素のうち、Nで示されるカチオン性人工核酸は、リボース及びデオキシリボースから選択される環構造に塩基が結合した構成単位と、2つの前記構成単位の間を連結する、カチオン性基を有する連結構造と、を有する。カチオン性人工核酸の塩基配列は、送達対象核酸の塩基配列に応じて、塩基の相補性や静電的相互作用の強度などを考慮の上、適宜設計することができる。

【手続補正 8】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

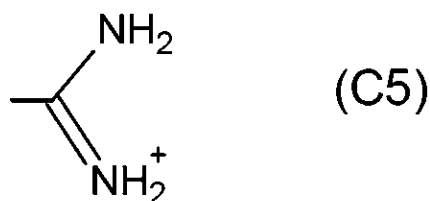
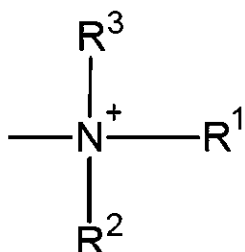
【補正方法】変更

【補正の内容】

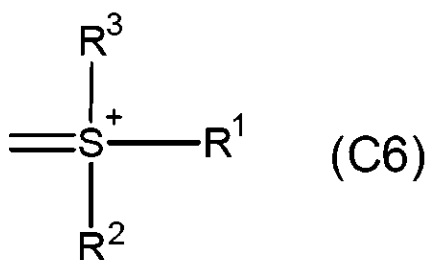
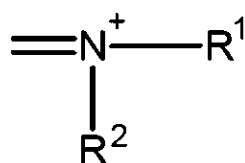
【0045】

カチオン性基は、カチオンの状態で、下記式(C1)～(C7)からなる群より選択される部分構造を有する。

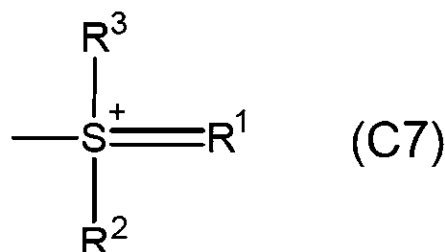
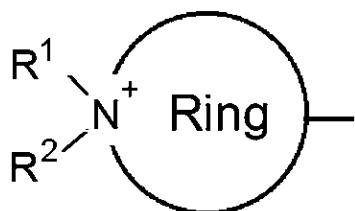
【化14】



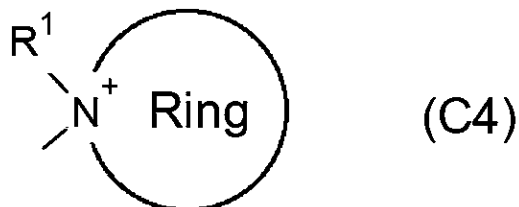
10



20



30



40

(ここで、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は水素又は炭素数1～10のアルキル基を示し、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は同一又は異なってもよい。Ringは4～8個の炭素原子で構成された環式化合物であり、該炭素原子の1つ以上が窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置換された複素環であってもよい。)

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

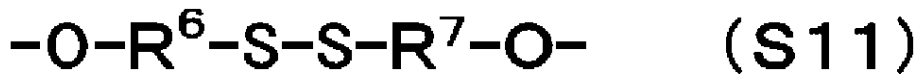
50

カチオン性人工核酸と親水性重合体との結合は、種々の結合様式で結合していても良いし、リンカーを介して結合していてもよい。このような結合としては、エステル結合（ $-C(=O)-O-$ ）、エーテル結合（ $-O-$ ）、ジスルフィド結合（ $-S-S-$ ）、ホスホロアルミド（ $-P(OH)-NH-$ ）、リン酸エステル（ $-OPO-O-$ ）などを挙げることができる。リンカーとしては、これらが単独又は組合わせて用いられていてもよく、アルキル鎖のエステル結合、エーテル結合、ジスルフィド結合などを介していてもよい。これらのリンカーは、カチオン性人工核酸がヌクレオチド骨格の場合、カチオン性人工核酸の5'末端又は3'末端あるいはこれらの両方の水酸基に結合し、カチオン性事項核酸と親水性重合体を介するように結合することが好ましい。カチオン性人工核酸と親水性重合体がリンカーにより結合する場合は、リンカーが親水性重合体と構造が異なることから電荷を調節することが期待できる。また、ホスホロアミダイトを介した場合は、ポリエチレングリコールからなる重合体と同様に負電荷として振る舞うことから好ましい。さらに、PEG抗体の誘導が抑えられるという点からも有利である。さらに、ホスホロアミダイトを介する場合には、核酸自動合成で核酸配列から親水性重合体部分まで一貫して合成できる点は工業的にはメリットとなる。

10

スペーサー1は、カチオン性人工核酸と親水性重合体を連結する構造である。スペーサー1（S1）は、下記式（S11）で表される結合を有していてもよい。

【化23】



20

（ここで、式中 $R^6$ 、 $R^7$ は炭素数1～12のメチレン基を表し、 $R^6$ 、 $R^7$ は同一又は異なってもよい。）

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

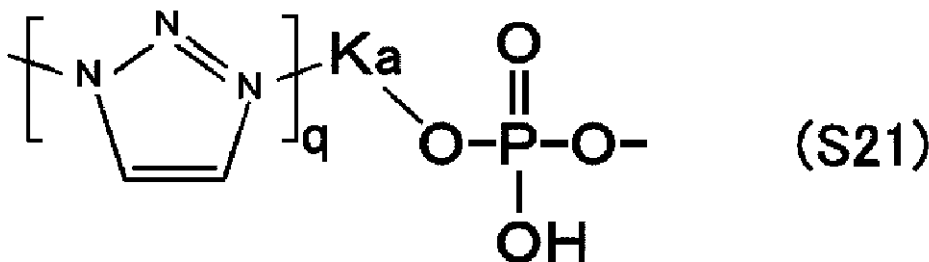
【0069】

30

（スペーサー2）

リガンドがアルドースの場合で、対応するホスホロアミダイト試薬が不安定な場合は、スペーサー22を用いることができる。スペーサー22は、親水性重合体とリガンドを連結する構造である。スペーサー2（S2）が、リン酸ジエステル結合、又は式（S21）に示すトリアゾールを含むリン酸ジエステル結合であることが好ましい。

【化24】



40

式中、 $\text{Ka}$ は炭素数1～20のメチレン基を含むアミド結合、炭素数6～12の芳香族を含む化合物、又は直接結合を表し、 $q=0$ 又は1であり、 $q=0$ のとき $\text{Ka}$ はリガンドと結合する。スペーサー1とスペーサー2は、核酸アナログにおいて任意の構造であり、必要に応じて設けることができる。

【手続補正11】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

PRMI8226細胞において、Glu-RION-miR143#12の効果が確かめられているが、miR-143#12なしでGlu-RIONを用いた場合、miR-143#12と遺伝子導入試薬リポフェクタミンを用いた場合、いずれの場合も細胞増殖抑制効果は認められなかった(図5b)。とくに、リポフェクション試薬は一般的な遺伝子導入試薬として広く用いられているが、PRMI8226細胞のような浮遊細胞では導入効率が極めて低いことが知られている。図5bでは核酸濃度を200nMにしてもmiR143#12の導入による細胞死が誘導されてない。一方、図5cのGlu-RION-miR143#12では、1-10nMにおいて濃度依存的に細胞死が誘導された。したがって、PRMI8226細胞に核酸を導入したGlu-RION-miR143#12は、低濃度で核酸導入が可能なことから有用な核酸導入技術である。HL-60細胞とNB4細胞についても細胞増殖抑制効果が確認されているが、NB4においてはアポトーシスも観察された(図5)。造血器腫瘍細胞にはグルコーストランスポーター(GLUT1及びGLUT4)が発現していることを確認した(図5g)。

10

20

30

40

50