

【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25年6月20日 (2013.6.20)

【公表番号】特表2012-525124(P2012-525124A)

【公表日】平成24年10月22日 (2012.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2012-043

【出願番号】特願2012-507644(P2012-507644)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/4412 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/12

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 K 31/12

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/4412

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 47/38

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/53 M

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月25日(2013.4.25)

【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】

ヘブシジンと結合することができる核酸。

【請求項2】

ヘブシジンのアンタゴニストである、請求項1に記載の核酸。

【請求項3】

5' 3'の方向に、ヌクレオチドの第1の末端ストレッチと、ヌクレオチドの中心ストレッチと、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチとを含み、ヌクレオチドの中心ストレッチが32～40ヌクレオチド、好ましくは32～35ヌクレオチドを含む、請求項1または2に記載の核酸。

【請求項4】

5' 3'の方向に、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチと、ヌクレオチドの中心ストレッチと、ヌクレオチドの第1の末端ストレッチとを含み、ヌクレオチドの中心ストレッチが32～40ヌクレオチド、好ましくは32～35ヌクレオチドを含む、請求項1または2に記載の核酸。

【請求項5】

ヌクレオチドの中心ストレッチが、5' R K A U G G G A K U A A G U A A A U G A G G R G U W G G A G G A A R 3'または5' R K A U G G G A K A A G U A A A U G A G G R G U W G G A G G A A R 3'のヌクレオチド配列を含む、請求項3または4に記載の核酸。

【請求項6】

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチと、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチとが任意選択的に互いにハイブリダイズし、ハイブリダイゼーションの際に二本鎖構造が形成されるとき、

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチが5～8ヌクレオチドを含み、

ヌクレオチドの第2の末端ストレッチが5～8ヌクレオチドを含む、請求項5に記載の核酸。

【請求項7】

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチが、5' X₁ X₂ X₃ S B S B C 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチが、5' G V B V Y X₄ X₅ X₆ 3'のヌクレオチド配列を含み、
式中、X₁はAまたは不在であり、X₂はGまたは不在であり、X₃はBまたは不在であり、X₄はSまたは不在であり、X₅はCまたは不在であり、X₆はUまたは不在である、請求項5または6に記載の核酸分子。

【請求項8】

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチが、5' X₁ X₂ X₃ S B S B C 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチが、5' G V B V B X₄ X₅ X₆ 3'のヌクレオチド配列を含み、
式中、

a) X₁はAであり、X₂はGであり、X₃はBであり、X₄はSであり、X₅はCであり、X₆はUであり、または

b) X₁は不在であり、X₂はGであり、X₃はBであり、X₄はSであり、X₅はCであり、X₆はUであり、または

c) X_1 は A であり、 X_2 は G であり、 X_3 は B であり、 X_4 は S であり、 X_5 は C であり、 X_6 は不在である、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 9】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } X_1 X_2 X_3 \text{ S B S B C } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } G V B V Y X_4 X_5 X_6 \text{ } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、

a) X_1 は不在であり、 X_2 は G であり、 X_3 は B であり、 X_4 は S であり、 X_5 は C であり、 X_6 は不在であり、または

b) X_1 は不在であり、 X_2 は不在であり、 X_3 は B であり、 X_4 は S であり、 X_5 は C であり、 X_6 は不在であり、または

c) X_1 は不在であり、 X_2 は G であり、 X_3 は B であり、 X_4 は S であり、 X_5 は不在であり、 X_6 は不在である、請求項 5 または 6 に記載の核酸分子。

【請求項 10】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } X_1 X_2 X_3 \text{ S B S B C } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } G V B V Y X_4 X_5 X_6 \text{ } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、

X_1 は不在であり、 X_2 は不在であり、 X_3 は B または不在であり、 X_4 は S または不在であり、 X_5 は不在であり、 X_6 は不在である、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 11】

配列番号 115 ~ 119、配列番号 121、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 151、配列番号 152、配列番号 175 または配列番号 176 に記載の核酸配列のいずれか 1 つを含む、請求項 5 ~ 10 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 12】

ヌクレオチドの中心ストレッチが、 $5' \text{ } G R C R G C C G G V G G A C A C C A U A U A C A G A C U A C K A U A \text{ } 3'$ または $5' \text{ } G R C R G C C G G A R G G A C A C C A U A U A C A G A C U A C K A U A \text{ } 3'$ のヌクレオチド配列を含む、請求項 3 または 4 に記載の核酸。

【請求項 13】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチと、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチとが任意選択的に互いにハイブリダイズし、ハイブリダイゼーションの際に二本鎖構造が形成され、

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが 4 ~ 7 ヌクレオチドを含み、

ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが 4 ~ 7 ヌクレオチドを含む、請求項 12 に記載の核酸。

【請求項 14】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } X_1 X_2 X_3 \text{ S B S N } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } N S V S X_4 X_5 X_6 \text{ } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、 X_1 は A または不在であり、 X_2 は G または不在であり、 X_3 は R または不在であり、 X_4 は Y または不在であり、 X_5 は C または不在であり、 X_6 は U または不在である、請求項 12 または 13 に記載の核酸分子。

【請求項 15】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } X_1 X_2 X_3 \text{ S B S N } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \text{ } N S V S X_4 X_5 X_6 \text{ } 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、

- a) X_1 は A であり、 X_2 は G であり、 X_3 は R であり、 X_4 は Y であり、 X_5 は C であり、 X_6 は U であり、または
 b) X_1 は不在であり、 X_2 は G であり、 X_3 は R であり、 X_4 は Y であり、 X_5 は C であり、 X_6 は U であり、または
 c) X_1 は A であり、 X_2 は G であり、 X_3 は R であり、 X_4 は Y であり、 X_5 は C であり、 X_6 は不在である、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 1 6】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \quad X_1 X_2 X_3 S B S N \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \quad N S V S X_4 X_5 X_6 \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、

- a) X_1 は不在であり、 X_2 は G であり、 X_3 は R であり、 X_4 は Y であり、 X_5 は C であり、 X_6 は不在であり、または
 b) X_1 は不在であり、 X_2 は不在であり、 X_3 は R であり、 X_4 は Y であり、 X_5 は C であり、 X_6 は不在であり、または
 c) X_1 は不在であり、 X_2 は G であり、 X_3 は R であり、 X_4 は Y であり、 X_5 は不在であり、 X_6 は不在である、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 1 7】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \quad X_1 X_2 X_3 S B S N \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \quad N S V S X_4 X_5 X_6 \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、 X_1 は不在であり、 X_2 は不在であり、 X_3 は R または不在であり、 X_4 は Y または不在であり、 X_5 は不在であり、 X_6 は不在である、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 1 8】

配列番号 1 2 2 ~ 1 2 6、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3 または配列番号 1 7 4 に記載の核酸配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 ~ 4 および 1 2 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 1 9】

ヌクレオチドの中心ストレッチが、 $5' \quad 3'$ の方向に、ヌクレオチドの以下のストレッチ：

ボックス A、ヌクレオチドの連結ストレッチおよびボックス B；または

ボックス B、ヌクレオチドの連結ストレッチおよびボックス A

を含み、ボックス A が、 $5' \quad W A A A G U W G A R \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの連結ストレッチが 1 0 ~ 1 8 ヌクレオチドを含み、ボックス B が、 $5' \quad R G M G U G W K A G U K C \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含む、請求項 3 または 4 に記載の核酸。

【請求項 2 0】

ヌクレオチドの連結ストレッチが、 $5' \quad 3'$ の方向に、ヌクレオチドの第 1 の連結サブストレッチと、ヌクレオチドの第 2 の連結サブストレッチと、ヌクレオチドの第 3 の連結サブストレッチとを含み、好ましくはヌクレオチドの第 1 の連結サブストレッチおよびヌクレオチドの第 3 の連結サブストレッチが任意選択的に互いにハイブリダイズし、ハイブリダイゼーションの際に二本鎖構造が形成される、請求項 1 9 に記載の核酸。

【請求項 2 1】

ヌクレオチドの第 1 の連結サブストレッチおよびヌクレオチドの第 3 の連結サブストレッチがそれぞれ互いに独立して 3 ~ 6 ヌクレオチドを含む、請求項 2 0 に記載の核酸。

【請求項 2 2】

a) ヌクレオチドの第 1 の連結サブストレッチが、 $5' \quad G G A C \quad 3'$ 、 $5' \quad G G A U \quad 3'$ および $5' \quad G G A \quad 3'$ の群から選択されるヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 3 の連結サブストレッチが、 $5' \quad G U C C \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含

み、または

b)ヌクレオチドの第1の連結サブストレッチが、5' G C A G 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第3の連結サブストレッチが、5' C U G C 3'のヌクレオチド配列を含み、または

c)ヌクレオチドの第1の連結サブストレッチが、5' G G G C 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第3の連結サブストレッチが、5' G C C C 3'のヌクレオチド配列を含み、または

d)ヌクレオチドの第1の連結サブストレッチが、5' G A C 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第3の連結サブストレッチが、5' G U C 3'のヌクレオチド配列を含み、または

e)ヌクレオチドの第1の連結サブストレッチが、5' A C U U G U 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第3の連結サブストレッチが、5' G C A A G U 3'および5' G C A A G C 3'の群から選択されるヌクレオチド配列を含み、または

f)ヌクレオチドの第1の連結サブストレッチが、5' U C C A G 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第3の連結サブストレッチが、5' C U G G A 3'のヌクレオチド配列を含み、

好ましくは、ヌクレオチドの第1の連結サブストレッチが、5' G A C 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第3の連結サブストレッチが、5' G U C 3'のヌクレオチド配列を含む、請求項20または21に記載の核酸。

【請求項23】

ヌクレオチドの第2の連結サブストレッチが3～5ヌクレオチドを含む、請求項20～22のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項24】

ヌクレオチドの第2の連結サブストレッチが、5' V B A A W 3'、5' A A U W 3'および5' N B W 3'の群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項20～23のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項25】

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチと、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチとが任意選択的に互いにハイブリダイズし、ハイブリダイゼーションの際に二本鎖構造が形成され、

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチが4～7ヌクレオチドを含み、

ヌクレオチドの第2の末端ストレッチが4～7ヌクレオチドを含む、請求項19～24のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項26】

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチが、5' X₁ X₂ X₃ B K B K 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチが、5' M V V V X₄ X₅ X₆ 3'のヌクレオチド配列を含み、

式中、X₁はGまたは不在であり、X₂はSまたは不在であり、X₃はVまたは不在であり、X₄はBまたは不在であり、X₅はSまたは不在であり、X₆はCまたは不在である、請求項19～25のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項27】

ヌクレオチドの第1の末端ストレッチが、5' X₁ X₂ X₃ B K B K 3'のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第2の末端ストレッチが、5' M V V V X₄ X₅ X₆ 3'のヌクレオチド配列を含み、

式中、

a) X₁はGであり、X₂はSであり、X₃はVであり、X₄はBであり、X₅はSであり、X₆はCであり、または

b) X₁は不在であり、X₂はSであり、X₃はVであり、X₄はBであり、X₅はSであり、X₆はCであり、または

c) X₁はGであり、X₂はSであり、X₃はVであり、X₄はBであり、X₅はSであ

り、 X_6 は不在である、請求項 19 ~ 26 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 28】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \quad X_1 X_2 X_3 B K B K \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \quad M V V V X_4 X_5 X_6 \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、

a) X_1 は不在であり、 X_2 は S であり、 X_3 は V であり、 X_4 は B であり、 X_5 は S であり、 X_6 は不在であり、または

b) X_1 は不在であり、 X_2 は不在であり、 X_3 は V であり、 X_4 は B であり、 X_5 は S であり、 X_6 は不在であり、または

c) X_1 は不在であり、 X_2 は S であり、 X_3 は V であり、 X_4 は B であり、 X_5 は不在であり、 X_6 は不在である、請求項 19 ~ 26 のいずれか一項に記載の核酸分子。

【請求項 29】

ヌクレオチドの第 1 の末端ストレッチが、 $5' \quad X_1 X_2 X_3 B K B K \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、ヌクレオチドの第 2 の末端ストレッチが、 $5' \quad M V V V X_4 X_5 X_6 \quad 3'$ のヌクレオチド配列を含み、

式中、

X_1 は不在であり、 X_2 は不在であり、 X_3 は V または不在であり、 X_4 は B または不在であり、 X_5 は不在であり、 X_6 は不在である、請求項 19 ~ 26 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 30】

配列番号 29、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 39 から 41、配列番号 43、配列番号 46、配列番号 137 から 141 または配列番号 173 に記載の核酸配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 ~ 4 および 19 ~ 29 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 31】

配列番号 127 ~ 131 に記載の核酸配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 32】

核酸が修飾基を含み、修飾基を含む核酸分子の生物からの排出速度が、修飾基を含まない核酸と比較して低下する、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 33】

核酸が修飾基を含み、修飾基を含む核酸分子の生物における保持時間が、修飾基を含まない核酸と比較して増大する、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 34】

修飾基がリンカーを介して核酸と結合し、好ましくはリンカーが生分解性リンカーである、請求項 32 または 33 に記載の核酸。

【請求項 35】

核酸のヌクレオチドまたは核酸を形成するヌクレオチドが L - ヌクレオチドである、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 36】

L - 核酸である、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 37】

疾患の治療および / または予防方法で使用するための、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の核酸。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸、および任意選択的にさらなる構成要素を含む医薬組成物であって、さらなる構成要素が、薬学的に許容される賦形剤、薬学的に許容される担体および薬学的活性作用物質を含む群から選択される医薬組成物。

【請求項 39】

薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸の使用。

【請求項 40】

診断手段を製造するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸の使用。

【請求項 41】

薬剤が、貧血、低鉄血症、異食症、ヘプシジンレベルの上昇を伴う状態、鉄レベルの上昇を伴う状態もしくは鉄過剰を伴う状態の治療および / または予防用の薬剤である、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 42】

薬剤が、さらなる薬剤もしくは治療方法に使用される、または、さらなる薬剤もしくは治療方法と組み合わせて使用するための薬剤であり、前記薬剤または治療方法が、さらなる薬学的活性化化合物または当該さらなる薬学的活性化化合物の投与を含み、前記さらなる薬学的活性化化合物が、鉄補給剤、ビタミン補給剤、赤血球産生刺激物質、抗生物質、抗炎症性生物製剤、免疫系の抑制物質、抗血栓溶解剤、スタチン、昇圧剤および変力性化合物の群から選択される、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 43】

好ましくは結晶複合体である、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸およびヘプシジンを含む複合体。

【請求項 44】

ヘプシジンを検出するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸の使用。

【請求項 45】

ヘプシジンのアンタゴニストまたはアゴニストをスクリーニングする方法であって、ヘプシジンの候補アンタゴニストおよび / または候補アゴニストを提供するステップと

、
請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸を提供するステップと、
ヘプシジンのアンタゴニストおよび / またはアゴニストの存在下でシグナルをもたらす試験系を提供するステップと、

前記候補アンタゴニストがヘプシジンのアンタゴニストであるかどうか、および / または前記候補アゴニストがヘプシジンのアゴニストであるかどうかを決定するステップとを含む方法。

【請求項 46】

ヘプシジンを検出するためのキットであって、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸を含み、好ましくはヘプシジンがヒトヘプシジンであるキット。

【請求項 47】

試料中の請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸を検出する方法であって、

- a) 本発明による核酸を含有する試料を提供するステップと、
- b) 捕捉プローブおよび検出プローブを提供するステップと、ここで、捕捉プローブが請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸の第 1 の部分と少なくとも部分的に相補的であるか、検出プローブが請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸の第 2 の部分と少なくとも部分的に相補的であるか、捕捉プローブが請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸の第 2 の部分と少なくとも部分的に相補的であり、検出プローブが請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸の第 1 の部分と少なくとも部分的に相補的であり、
- c) 捕捉プローブおよび検出プローブを、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸またはその部分と同時にまたは任意の順番で順次に反応させるステップと、
- d) 任意選択的に、捕捉プローブがステップ a) で提供された請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸による核酸とハイブリダイズするか否かを検出するステップと、
- e) 請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の核酸および捕捉プローブおよび検出プローブからなる、ステップ c) で形成された複合体を検出するステップとを含む方法。