

【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】平成18年3月9日(2006.3.9)

【公表番号】特表2005-512976(P2005-512976A)

【公表日】平成17年5月12日(2005.5.12)

【年通号数】公開・登録公報2005-018

【出願番号】特願2003-537650(P2003-537650)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7105
A 6 1 K	48/00
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	35/00
C 12 N	15/00

Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成18年1月19日(2006.1.19)

【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】

線維化疾患を処置するための医薬であって、該医薬が、細胞外基質の形成に関わる遺伝子の発現をRNA干渉によって阻害するのに好適な2本鎖リボ核酸(dsRNA)を含み、該医薬が、前記dsRNAおよび生理学的に許容される溶媒のみからなる製剤である、前記医薬。

【請求項2】

遺伝子が、CTGF、TGF-、I型もしくはII型TGF-受容体、smad-2、smad-3、またはsmad-4、SARA、PDGF、オンコスタチン-M、コラーゲン原線維の形成に関わる遺伝子、プロコラーゲン、プロリル-4-ヒドロキシラーゼ、リシリル-ヒドロキシラーゼ、リシリル-オキシダーゼ、N-プロペプチダーゼ、またはC-プロペプチダーゼをコードする遺伝子である、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

プロコラーゲンが、1(I)型、2(I)型、1(II)型、1(III)型、1(V)型、2(V)型、3(V)型、1(VI)型、2(VI)型、3(VI)型、1(XI)型、2(XI)型、または3(XI)型である、請求項2に記載の医薬。

【請求項4】

線維化疾患が、肝線維症、腎臓もしくは肺の線維症、または治癒に必要な瘢痕形成を上回る瘢痕組織の形成である、請求項1～3のいずれかに記載の医薬。

【請求項5】

d s R N A の鎖S1が、遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域を有する、請求項1～4のいずれかに記載の医薬。

【請求項6】

遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域が、25個未満の連続したヌクレオチドからなる、請求項5に記載の医薬。

【請求項7】

相補的な領域が、19～24個のヌクレオチドを有する、請求項1～6のいずれかに記載の医薬。

【請求項8】

鎖S1が、30個未満のヌクレオチドを有する、請求項1～7のいずれかに記載の医薬。

【請求項9】

d s R N A の少なくとも1つの末端が、1～4個のヌクレオチドからなる1本鎖のオーバーハングを有する、請求項1～8のいずれかに記載の医薬。

【請求項10】

1本鎖のオーバーハングが、鎖S1の3'末端に位置する、請求項9に記載の医薬。

【請求項11】

d s R N A が、1つの末端のみに1本鎖のオーバーハングを有する、請求項1～10のいずれかに記載の医薬。

【請求項12】

d s R N A が、鎖S1に加えて鎖S2を有する、請求項1～11のいずれかに記載の医薬。

【請求項13】

鎖S1が23ヌクレオチド長であり、鎖S2が21ヌクレオチド長であり、かつ、鎖S1の3'末端が2個のヌクレオチドで構成された1本鎖のオーバーハングを有するが、鎖S1の5'末端に位置するd s R N A の末端は平滑である、請求項12に記載の医薬。

【請求項14】

鎖S1が、遺伝子の一次R N A 転写物またはプロセシングされたR N A 転写物と相補的である、請求項1～13のいずれかに記載の医薬。

【請求項15】

d s R N A が、添付の配列表に示すとおりの、配列番号3の配列を有する鎖S2と配列番号4の配列を有する鎖S1、または、配列番号5の配列を有する鎖S2と配列番号6の配列を有する鎖S1とからなる、請求項1～14のいずれかに記載の医薬。

【請求項16】

医薬が、吸入、注入または注射に好適な製剤である、請求項1～15のいずれかに記載の医薬。

【請求項17】

医薬が、1日体重1kgあたり5mgの最大用量を達成するのが可能な量でd s R N A を含む少なくとも1用量単位で存在する、請求項1～16のいずれかに記載の医薬。

【請求項18】

線維化疾患の処置用の医薬を製造するための2本鎖リボ核酸(d s R N A)の使用であつて、該d s R N Aが、細胞外基質の形成に関わる遺伝子の発現をR N A干渉によって阻害するのに好適であり、該d s R N Aが、該d s R N Aおよび生理学的に許容される溶媒のみからなる製剤に含まれている、前記使用。

【請求項19】

遺伝子が、C T G F、T G F - 、I型もしくはII型T G F - 受容体、s m a d - 2、s m a d - 3、またはs m a d - 4、S A R A、P D G F、オンコスタチン-M、コ

ラーゲン原線維の形成に関わる遺伝子、プロコラーゲン、プロリル-4-ヒドロキシラーゼ、リシリ-ヒドロキシラーゼ、リシリ-オキシダーゼ、N-プロペプチダーゼ、またはC-プロペプチダーゼをコードする遺伝子である、請求項18に記載の使用。

**【請求項20】**

プロコラーゲンが、1(I)型、2(I)型、1(II)型、1(III)型、1(V)型、2(V)型、3(V)型、1(VI)型、2(VI)型、3(VI)型、1(XI)型、2(XI)型、または3(XI)型である、請求項19に記載の使用。

**【請求項21】**

線維化疾患が、肝線維症、腎臓もしくは肺の線維症、または治癒に必要な瘢痕形成を上回る瘢痕組織の形成である、請求項18~20のいずれかに記載の使用。

**【請求項22】**

d s R N Aの鎖S1が、遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域を有する、請求項18~21のいずれかに記載の使用。

**【請求項23】**

遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域が、25個未満の連続したヌクレオチドからなる、請求項22に記載の使用。

**【請求項24】**

相補的な領域が、19~24個のヌクレオチドを有する、請求項18~23のいずれかに記載の使用。

**【請求項25】**

鎖S1が、30個未満のヌクレオチドを有する、請求項18~24のいずれかに記載の使用。

**【請求項26】**

d s R N Aの少なくとも1つの末端が、1~4個のヌクレオチドからなる1本鎖のオーバーハングを有する、請求項18~25のいずれかに記載の使用。

**【請求項27】**

1本鎖のオーバーハングが、鎖S1の3'末端に位置する、請求項26に記載の使用。

**【請求項28】**

d s R N Aが、1つの末端のみに1本鎖のオーバーハングを有する、請求項18~27のいずれかに記載の使用。

**【請求項29】**

d s R N Aが、鎖S1に加えて鎖S2を有する、請求項18~28のいずれかに記載の使用。

**【請求項30】**

鎖S1が23ヌクレオチド長であり、鎖S2が21ヌクレオチド長であり、かつ、鎖S1の3'末端が2個のヌクレオチドで構成された1本鎖のオーバーハングを有するが、鎖S1の5'末端に位置するd s R N Aの末端は平滑である、請求項29に記載の使用。

**【請求項31】**

鎖S1が、遺伝子の一次R N A転写物またはプロセシングされたR N A転写物と相補的である、請求項18~30のいずれかに記載の使用。

**【請求項32】**

d s R N Aが、添付の配列表に示すとおりの、配列番号3の配列を有する鎖S2と配列番号4の配列を有する鎖S1、または、配列番号5の配列を有する鎖S2と配列番号6の配列を有する鎖S1とからなる、請求項18~31のいずれかに記載の使用。

**【請求項33】**

d s R N Aが、吸入、注入または注射に好適な製剤中に存在する、請求項18~32のいずれかに記載の使用。

**【請求項34】**

d s R N Aが、吸入、注入または注射によって投与される、請求項18~33のいずれ

かに記載の使用。

【請求項 3 5】

d s R N A が、1日体重1kgあたり5mgの最大用量で用いられる、請求項18～34のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 6】

線維化疾患における細胞外基質形成に関わる遺伝子の発現を、R N A干渉によって阻害するのに好適である、2本鎖リボ核酸(d s R N A)であって、該d s R N Aが、該d s R N Aおよび生理学的に許容される溶媒のみからなる製剤に含まれている、前記d s R N A。

【請求項 3 7】

遺伝子が、C T G F、T G F - 、I型もしくはII型T G F - 受容体、s m a d - 2、s m a d - 3、またはs m a d - 4、S A R A、P D G F、オンコスタチン - M、コラーゲン原線維の形成に関わる遺伝子、プロコラーゲン、プロリル - 4 - ヒドロキシラーゼ、リシリル - ヒドロキシラーゼ、リシリル - オキシダーゼ、N - プロペプチダーゼ、またはC - プロペプチダーゼをコードする遺伝子である、請求項36に記載のd s R N A。

【請求項 3 8】

プロコラーゲンが、1(I)型、2(I)型、1(II)型、1(III)型、1(V)型、2(V)型、3(V)型、1(VI)型、2(VI)型、3(VI)型、1(XI)型、2(XI)型、または3(XI)型である、請求項37に記載のd s R N A。

【請求項 3 9】

線維化疾患が、肝線維症、腎臓もしくは肺の線維症、または不所望な瘢痕形成である、請求項36～38のいずれかに記載のd s R N A。

【請求項 4 0】

d s R N Aの鎖S1が、遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域を有する、請求項36～39のいずれかに記載のd s R N A。

【請求項 4 1】

遺伝子と少なくとも断片的に相補的な領域が、25個未満の連続したヌクレオチドからなる、請求項40に記載のd s R N A。

【請求項 4 2】

相補的な領域が、19～24個のヌクレオチドを有する、請求項36～41のいずれかに記載のd s R N A。

【請求項 4 3】

鎖S1が、30個未満のヌクレオチドを有する、請求項36～42のいずれかに記載のd s R N A。

【請求項 4 4】

d s R N Aの少なくとも1つの末端が、1～4個のヌクレオチドからなる1本鎖のオーバーハングを有する、請求項36～43のいずれかに記載のd s R N A。

【請求項 4 5】

1本鎖のオーバーハングが、鎖S1の3'末端に位置する、請求項44に記載のd s R N A。

【請求項 4 6】

d s R N Aが、1つの末端のみに1本鎖のオーバーハングを有する、請求項36～45のいずれかに記載のd s R N A。

【請求項 4 7】

d s R N Aが、鎖S1に加えて鎖S2を有する、請求項36～46のいずれかに記載のd s R N A。

【請求項 4 8】

鎖S1が23ヌクレオチド長であり、鎖S2が21ヌクレオチド長であり、かつ、鎖S1の3'末端が2個のヌクレオチドで構成された1本鎖のオーバーハングを有するが、鎖

S 1 の 5' 末端に位置する d s R N A の末端は平滑である、請求項 4 7 に記載の d s R N A。

**【請求項 4 9】**

鎖 S 1 が、遺伝子の一次 R N A 転写物またはプロセシングされた R N A 転写物と相補的である、請求項 3 6 ~ 4 8 のいずれかに記載の d s R N A。

**【請求項 5 0】**

d s R N A が、添付の配列表に示すとおりの、配列番号 3 の配列を有する鎖 S 2 と配列番号 4 の配列を有する鎖 S 1、または、配列番号 5 の配列を有する鎖 S 2 と配列番号 6 の配列を有する鎖 S 1 とからなる、請求項 3 6 ~ 4 9 のいずれかに記載の d s R N A。

**【請求項 5 1】**

d s R N A が、吸入、注入または注射に好適な製剤中に存在する、請求項 3 6 ~ 5 0 のいずれかに記載の d s R N A。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 0 3 7

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 3 7】**

図 2 は、トランスフェクションに用いた C T G 1 + 2 d s R N A 濃度に依存した、C T G F 遺伝子の相対転写物レベルを示す。ここでも、用いた d s R N A の効果は濃度に依存する。1 0 0 n m o l / l の C T G 1 + 2 d s R N A によって転写物レベルは 1 0 % に減少する一方、d s R N A 5 0 n m o l / l では、非特異的 H C V s 5 / a s 5 d s R N A で処理した細胞の転写物レベルの 3 2 % に減少した。ここでも、2 - ミクログロブリンの発現には変化がみられない。