

【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 7 年 3 月 7 日(2025.3.7)

【公開番号】特開 2024-105284(P2024-105284A)
【公開日】令和 6 年 8 月 6 日(2024.8.6)
【年通号数】公開公報(特許)2024-146
【出願番号】特願 2024-65950(P2024-65950)
【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

10

C 1 2 N 15/85(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

C 1 2 N 15/85 Z Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和 7 年 2 月 27 日(2025.2.27)

【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

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含む RNA i コンストラクトであって、前記アンチセンス鎖が、配列番号 2618、2978、2986、2988、3002、3034、3118、3124、3128、3130、又は 3132 を含むアンチセンス配列と 3 ヌクレオチド以下異なる少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを有する領域を含み、且つ前記 RNA i コンストラクトが、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有 3 (PNPLA3) の発現を阻害する、RNA i コンストラクト。

30

【請求項 2】

前記アンチセンス鎖が、PNPLA3 mRNA 配列と相補的である領域を含む、請求項 1 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 3】

前記センス鎖が、配列番号 2617、2977、2985、2987、3001、3033、3117、3123、3127、3129、又は 3131 を含むアンチセンス配列と 3 ヌクレオチド以下異なる少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを有する領域を含む、請求項 1 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 4】

前記コンストラクトが、優先的に PNPLA3 - rs738409 マイナーアレルを阻害する、請求項 1 に記載の RNA i コンストラクト。

40

【請求項 5】

前記コンストラクトが、メジャーアレルと比較して少なくとも 10 % 高い PNPLA3 - rs738409 マイナーアレルの阻害を有する、請求項 4 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 6】

前記コンストラクトが、優先的に PNPLA3 - rs738408 マイナーアレルを阻害する、請求項 1 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 7】

前記コンストラクトが、メジャーアレルと比較して少なくとも 10 % 高い PNPLA3

50

- r s 7 3 8 4 0 9 - r s 7 3 8 4 0 8 二重マイナーアレルの阻害を有する、請求項 6 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 8】

前記センス鎖が、15～30塩基対長の二重鎖領域を形成するために前記アンチセンス鎖の配列と十分に相補的な配列を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 9】

前記二重鎖領域が、17～24塩基対長である、請求項 8 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 10】

前記二重鎖領域が、19～21塩基対長である、請求項 8 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 11】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ15～30ヌクレオチド長である、請求項 8 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 12】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ19～27ヌクレオチド長である、請求項 11 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 13】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ21～25ヌクレオチド長である、請求項 11 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 14】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、それぞれ21～23ヌクレオチド長である、請求項 11 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 15】

少なくとも1つの平滑末端を含む、請求項 1 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 16】

1～4個の不對ヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドオーバーハングを含む、請求項 1 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 17】

前記ヌクレオチドオーバーハングは、2個の不對ヌクレオチドを有する、請求項 16 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 18】

前記センス鎖の3'末端、前記アンチセンス鎖の3'末端、又は前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖の両方の3'末端にヌクレオチドオーバーハングを含む、請求項 16 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 19】

前記ヌクレオチドオーバーハングが、5'-UU-3'ジヌクレオチド又は5'-dTdT-3'ジヌクレオチドを含む、請求項 16 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 20】

少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1～7又は9～19のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 21】

前記修飾ヌクレオチドが、2'-修飾ヌクレオチドである、請求項 20 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 22】

前記修飾ヌクレオチドが、2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、2'-O-メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2'-O-アリル修飾ヌクレオチド、二環式核酸(BNA)、グリコール核酸(GNA)、2'メトキシイノシン(MeO-1)、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、反転塩基又はこれらの

10

20

30

40

50

組み合わせである、請求項 20 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 23】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、又はこれらの組み合わせである、請求項 22 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 24】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖中のヌクレオチドの全てが、修飾ヌクレオチドである、請求項 20 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 25】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、2' - フルオロ修飾ヌクレオチド、又はこれらの組み合わせである、請求項 24 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 26】

少なくとも 1 つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 1 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 27】

前記アンチセンス鎖の 3' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 26 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 28】

前記アンチセンス鎖の 3' 末端及び 5' 末端の両方に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、且つ前記センス鎖の 5' 末端に 2 つの連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、請求項 26 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 29】

a . 配列番号 2618 及び配列番号 2617 (二重鎖 D - 1698) 、
 b . 配列番号 2978 及び配列番号 2977 (二重鎖 D - 1878) 、
 c . 配列番号 2986 及び配列番号 2985 (二重鎖 D - 1882) 、
 d . 配列番号 2988 及び配列番号 2987 (二重鎖 D - 1883) 、
 e . 配列番号 2982 及び配列番号 2981 (二重鎖 D - 2698) 、
 f . 配列番号 3002 及び配列番号 3001 (二重鎖 D - 2708) 、
 g . 配列番号 3034 及び配列番号 3033 (二重鎖 D - 2724) 、
 h . 配列番号 3118 及び配列番号 3117 (二重鎖 D - 2766) 、
 i . 配列番号 3124 及び配列番号 3123 (二重鎖 D - 2769) 、
 j . 配列番号 3128 及び配列番号 3127 (二重鎖 D - 2771) 、又は
 k . 配列番号 3132 及び配列番号 3131 (二重鎖 D - 2773) のアンチセンス配列及びセンス配列をそれぞれ含む、請求項 1 ~ 7、9 ~ 22、又は 24 ~ 28 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 30】

対照 RNA i コンストラクトとインキュベートされた肝臓細胞における PNP LA 3 発現レベルと比較して、前記 RNA i コンストラクトとのインキュベーション後の肝臓細胞における PNP LA 3 の発現レベルを低減する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 31】

前記肝臓細胞が、Hep3B 細胞又は HepG2 細胞である、請求項 30 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 32】

5 nM で、インビトロの Hep3B 細胞において PNP LA 3 発現の少なくとも 10 % を阻害する、請求項 31 に記載の RNA i コンストラクト。

【請求項 33】

5 nM で、インビトロの HepG2 細胞において PNP LA 3 発現の少なくとも 10 % を阻害する、請求項 31 に記載の RNA i コンストラクト。

30

40

50

【請求項 3 4】

1 n M 未満の I C 5 0 で、H e p 3 B 細胞において P N P L A 3 発現を阻害する、請求項 3 1 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 3 5】

1 n M 未満の I C 5 0 で、H e p G 2 細胞において P N P L A 3 発現を阻害する、請求項 3 1 に記載の R N A i コンストラクト。

【請求項 3 6】

請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の R N A i コンストラクトと、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 3 7】

P N P L A 3 の発現の低減を必要とする患者において P N P L A 3 の発現を低減するのに使用するための組成物であって、請求項 1 に記載の R N A i コンストラクトを含む、組成物。

10

20

30

40

50