

【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30年10月18日(2018.10.18)

【公表番号】特表2017-527294(P2017-527294A)

【公表日】平成29年9月21日(2017.9.21)

【年通号数】公開・登録公報2017-036

【出願番号】特願2017-513109(P2017-513109)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A G
C 1 2 Q	1/68	A
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 K	48/00	

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月7日(2018.9.7)

【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】

成熟m i R - 2 9 a、m i R - 2 9 b、またはm i R - 2 9 c配列を含む、約23～約26リボヌクレオチドの第1の鎖と、

前記第1の鎖と実質的に相補的な配列を含み、少なくとも1つの修飾されたヌクレオチドを有する、約22～約23リボヌクレオチドの第2の鎖とを含むm i R - 2 9 模倣化合物であって、前記第1の鎖が、前記第2の鎖に対して3'ヌクレオチド突出部を有する、m i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 2】**

前記第1の鎖が、1つまたは複数の2'フルオロヌクレオチドを有する、請求項1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 3】**

前記第1の鎖が、修飾されたヌクレオチドを有さない、請求項1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 4】**

前記第2の鎖内の前記少なくとも1つの修飾されたヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾されたヌクレオチドである、請求項1から3のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 5】**

前記第2の鎖が、前記第1の鎖に対してミスマッチを1つ、2つ、または3つ有する、請求項1から4のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 6】**

前記第2の鎖が、前記第1の鎖に対して、3'末端から4位、13位、および/または16位におけるミスマッチを含有する、請求項1から5のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 7】**

前記第2の鎖が、その3'末端または5'末端においてコレステロール分子と結合している、請求項1から6のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 8】**

前記コレステロール分子が、前記第2の鎖と少なくとも6炭素リンカーを通じて結合している、請求項7に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 9】**

前記第1の鎖における前記3'突出部を含むヌクレオチドが、ホスホロチオエート結合によって結合している、請求項1から8のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 10】**

前記第1の鎖が、成熟m i R - 2 9 b配列を含む、請求項1から9のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 11】**

前記第1の鎖が、配列番号2、18～21、または31～34から選択される配列を含む、請求項1から10のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 12】**

前記第2の鎖が、配列番号1、8～17、または28～30から選択される配列を含む、請求項1から11のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 13】**

前記第1の鎖が配列番号19の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号1の配列を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 14】**

前記第1の鎖が配列番号19の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号15の配列を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 15】**

前記第1の鎖が配列番号33の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号1の配列を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 16】**

前記第1の鎖が配列番号34の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号1の配列を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

**【請求項 17】**

前記第1の鎖が、成熟m i R - 2 9 a配列を含む、請求項1から9のいずれか一項に記

載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 1 8】

前記第 1 の鎖が、配列番号 6、7 または 2 7 の配列を含む、請求項 1 から 9 および 1 7 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 1 9】

前記第 2 の鎖が、配列番号 3 ~ 5 から選択される配列を含む、請求項 1 から 9 および 1 7 から 1 8 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 2 0】

前記第 1 の鎖が配列番号 2 7 の配列を含み、前記第 2 の鎖が配列番号 5 の配列を含む、請求項 1 から 9 および 1 7 から 1 9 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 2 1】

前記第 1 の鎖が、成熟 m i R - 2 9 c 配列を含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 2 2】

前記第 1 の鎖が、配列番号 2 5、2 6、または 3 5 の配列を含む、請求項 1 から 9 および 2 1 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 2 3】

前記第 2 の鎖が、配列番号 2 2 ~ 2 4 から選択される配列を含む、請求項 1 から 9 および 2 1 から 2 2 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 2 4】

前記第 1 の鎖が配列番号 3 5 の配列を含み、前記第 2 の鎖が、配列番号 2 4 の配列を含む、請求項 1 から 9 および 2 1 から 2 3 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物。

【請求項 2 5】

有効量の請求項 1 から 2 4 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

吸入用組成物である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

細胞において細胞外マトリックス遺伝子を制御するための、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物を含む組成物または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の組成物であって、前記組成物は、前記細胞と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 8】

前記細胞が哺乳動物細胞である、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記細胞が線維芽細胞または上皮細胞である、請求項 2 7 または 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記細胞が in vivo または ex vivo におけるものである、請求項 2 7 から 2 9 のいずれか一項 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

組織線維症の処置または予防を必要とする対象において組織線維症を処置または予防するための、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項 に記載の m i R - 2 9 模倣化合物を含む組成物または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の組成物であって、前記組成物は、前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 2】

前記組織線維症が、心臓線維症、肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、眼線維症、皮膚線維症である、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記皮膚線維症が、肥厚性瘢痕 (hypertrophic scarring)、ケロイド、手、関節または腱の線維症、およびペイロニー病からなる群から選択される、請

求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記投与が吸入によるものである、請求項 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物が、定量用吸入器、乾燥粉末吸入器、ネブライザー、加熱式気化器、ソフトミスト吸入器、温熱エアロゾル吸入器、または電気流体力学に基づく溶液ミスト化吸入器によって投与されることを特徴とする、請求項 3 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置の前後の対象の細胞または線維性組織における 1 種または複数種の遺伝子の発現レベルを、 m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた前記処置の有効性の指標とする方法であって、前記 m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置の前に対象の細胞または線維性組織における 1 種または複数種の遺伝子の発現のレベルを決定するステップであって、前記 1 種または複数種の遺伝子が、 m i R - 2 9 によって調節される遺伝子のセットから選択されるステップと、前記 m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置後に前記対象の細胞 / 線維性組織における同じ 1 種または複数種の遺伝子の発現レベルを決定するステップとを含み、 m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた前記処置の前後の前記対象の細胞または線維性組織における 1 種または複数種の遺伝子の発現レベルが、前記処置に効果があるか、効果が少ないか、または効果がないかを示す、方法。

【請求項 3 7】

m i R - 2 9 によって調節される前記 1 種または複数種の遺伝子が、表 5 から選択される、請求項 3 6 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 2】

本発明は、 m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置の有効性を評価するための方法であって、 m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置の前に対象の細胞または線維性組織における 1 種または複数種の遺伝子の発現のレベルを決定するステップであって、当該 1 種または複数種の遺伝子が、 m i R - 2 9 によって調節される遺伝子のセットから選択されるステップと、 m i R - 2 9 アゴニストまたは m i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置後に対象の細胞 / 線維性組織における同じ 1 種または複数種の遺伝子の発現レベルを決定するステップと、処置の前後の発現レベルに基づいて、処置に効果があるか、効果が少ないか、または効果がないかを決定するステップとを含む方法も提供する。一実施形態では、 m i R - 2 9 によって調節される 1 種または複数種の遺伝子は、表 5 から選択される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

成熟 m i R - 2 9 a、 m i R - 2 9 b、または m i R - 2 9 c 配列を含む、約 2 3 ~ 約 2 6 リボヌクレオチドの第 1 の鎖と、

前記第 1 の鎖と実質的に相補的な配列を含み、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオチドを有する、約 2 2 ~ 約 2 3 リボヌクレオチドの第 2 の鎖と  
を含む m i R - 2 9 模倣化合物であって、前記第 1 の鎖が、前記第 2 の鎖に対して 3 ' ヌクレオチド突出部を有する、 m i R - 2 9 模倣化合物。

(項目2)

前記第1の鎖が、1つまたは複数の2'フルオロヌクレオチドを有する、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目3)

前記第1の鎖が、修飾されたヌクレオチドを有さない、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目4)

前記第2の鎖内の前記少なくとも1つの修飾されたヌクレオチドが、2' - O - メチル修飾されたヌクレオチドである、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目5)

前記第2の鎖が、前記第1の鎖に対してミスマッチを1つ、2つ、または3つ有する、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目6)

前記第2の鎖が、前記第1の鎖に対して、3'末端から4位、13位、および/または16位におけるミスマッチを含有する、項目5に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目7)

前記第2の鎖が、その3'末端または5'末端においてコレステロール分子と結合している、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目8)

前記コレステロール分子が、前記第2の鎖と少なくとも6炭素リンカーを通じて結合している、項目7に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目9)

前記第1の鎖における前記3'突出部を含むヌクレオチドが、ホスホロチオエート結合によって結合している、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目10)

前記第1の鎖が、成熟m i R - 2 9 b配列を含む、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目11)

前記第1の鎖が、配列番号2、18~21、または31~34から選択される配列を含む、項目10に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目12)

前記第2の鎖が、1、8~17、または28~30から選択される配列を含む、項目10に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目13)

前記第1の鎖が配列番号19の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号1の配列を含む、項目10に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目14)

前記第1の鎖が配列番号19の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号15の配列を含む、項目10に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目15)

前記第1の鎖が配列番号33の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号1の配列を含む、項目10に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目16)

前記第1の鎖が配列番号34の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号1の配列を含む、項目10に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目17)

前記第1の鎖が、成熟m i R - 2 9 a配列を含む、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目18)

前記第1の鎖が、配列番号6、7または27の配列を含む、項目17に記載のm i R -

2 9 模倣化合物。(項目 19)

前記第2の鎖が、配列番号3～5から選択される配列を含む、項目18に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目 20)

前記第1の鎖が配列番号27の配列を含み、前記第2の鎖が配列番号5の配列を含む、項目17に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目 21)

前記第1の鎖が、成熟m i R - 2 9 c 配列を含む、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目 22)

前記第1の鎖が、配列番号25、26、または35の配列を含む、項目21に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目 23)

前記第2の鎖が、配列番号22～24から選択される配列を含む、項目19に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目 24)

前記第1の鎖が配列番号35の配列を含み、前記第2の鎖が、配列番号24の配列を含む、項目21に記載のm i R - 2 9 模倣化合物。

(項目 25)

有効量の項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

(項目 26)

吸入用組成物である、項目25に記載の医薬組成物。

(項目 27)

細胞において細胞外マトリックス遺伝子を制御する方法であって、前記細胞を、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物または項目25に記載の医薬組成物と接触させるステップを含む方法。

(項目 28)

前記細胞が哺乳動物細胞である、項目27に記載の方法。

(項目 29)

前記細胞が線維芽細胞または上皮細胞である、項目28に記載の方法。

(項目 30)

前記細胞がin vivoまたはex vivoにおけるものである、項目27に記載の方法。

(項目 31)

組織線維症の処置または予防を必要とする対象において組織線維症を処置または予防する方法であって、前記対象に、項目1に記載のm i R - 2 9 模倣化合物または項目25に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 32)

前記組織線維症が、心臓線維症、肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、眼線維症、皮膚線維症である、項目31に記載の方法。

(項目 33)

前記皮膚線維症が、肥厚性瘢痕(hypertrophic scarring)、ケロイド、手、関節または腱の線維症、およびペイロニー病からなる群から選択される、項目32に記載の方法。

(項目 34)

前記投与が吸入によるものである、項目31に記載の方法。

(項目 35)

前記m i R - 2 9 模倣化合物または前記医薬組成物が、定量用量吸入器、乾燥粉末吸入

器、ネプライザー、加熱式気化器、ソフトミスト吸入器、温熱エアロゾル吸入器、または電気流体力学に基づく溶液ミスト化吸入器によって投与される、項目31に記載の方法。

(項目36)

m i R - 2 9 アゴニストまたはm i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置の有効性を評価するための方法であって、前記m i R - 2 9 アゴニストまたはm i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置の前に対象の細胞または線維性組織における1種または複数種の遺伝子の発現のレベルを決定するステップであって、前記1種または複数種の遺伝子が、m i R - 2 9 によって調節される遺伝子のセットから選択されるステップと、前記m i R - 2 9 アゴニストまたはm i R - 2 9 アンタゴニストを用いた処置後に前記対象の細胞 / 線維性組織における同じ1種または複数種の遺伝子の発現レベルを決定するステップと、前記処置の前後の前記発現レベルに基づいて、前記処置に効果があるか、効果が少ないか、または効果がないかを決定するステップとを含む方法。

(項目37)

m i R - 2 9 によって調節される前記1種または複数種の遺伝子が、表5から選択される、項目36に記載の方法。