

【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23年3月3日(2011.3.3)

【公表番号】特表2009-537153(P2009-537153A)

【公表日】平成21年10月29日(2009.10.29)

【年通号数】公開・登録公報2009-043

【出願番号】特願2009-511246(P2009-511246)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 5/00 B

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月17日(2010.5.17)

【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】

細胞中のヒト A h a 遺伝子の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸 (d s R N A) であって、該 d s R N A が相互に相補的な少なくとも 2 つの配列を含み、センス鎖が第 1 の配列を含み、アンチセンス鎖が A h a 遺伝子をコードする m R N A の少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第 2 の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該 d s R N A が、配列番号 5 1、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3 1、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 3、配列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 7、配列番号 9 9、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1

07、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181および配列番号183の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号52、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号148、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182および配列番号184の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第2のdsRNAの標的配列内のAha遺伝子をコードするmRNAを切断する、二本鎖リボ核酸(dsRNA)。

【請求項2】

前記Aha遺伝子がAha1遺伝子、好ましくはホモ・サピエンスAha1遺伝子である、請求項1に記載のdsRNA。

【請求項3】

前記Aha遺伝子を発現する細胞との接触の際、前記dsRNAが該細胞中のAha遺伝子の発現を少なくとも20%阻害する、請求項1または請求項2に記載のdsRNA。

【請求項4】

Aha遺伝子発現の前記少なくとも20%阻害を、HeLa細胞および/またはMLE12細胞中で行う、請求項3に記載のdsRNA。

【請求項5】

前記dsRNAが、AL-DP-7324、AL-DP-7301、AL-DP-7308、AL-DP-7318、AL-DP-7320、AL-DP-7322、AL-DP-7325、AL-DP-7326、AL-DP-7327、AL-DP-7329、AL-DP-7331、AL-DP-7333、AL-DP-7340、AL-DP-7342、AL-DP-7303、AL-DP-7305、AL-DP-7307、AL-DP-7309、AL-DP-7316およびAL-DP-7337、AL-DP-7304、AL-DP-7312、AL-DP-7339、AL-DP-7344、AL-DP-7306、AL-DP-7317、AL-DP-7346、AL-DP-7310、AL-DP-7323、AL-DP-7335、AL-DP-7338、AL-DP-7341、AL-DP-7302、AL-DP-7315、AL-DP-7328、AL-DP-7330、AL-DP-7336、AL-DP-7345、AL-DP-9250、AL-DP-9251、AL-DP-9252、AL-DP-9253、AL-DP-9254、AL-DP-9255、AL-DP-9256、AL-DP-9257、AL

- DP - 9258、AL - DP - 9259、AL - DP - 9260、AL - DP - 9261、AL - DP - 9262、AL - DP - 9263、AL - DP - 9264、AL - DP - 9265、AL - DP - 9266、AL - DP - 9267、AL - DP - 9268、AL - DP - 9269、AL - DP - 9270、AL - DP - 9271、AL - DP - 9272、AL - DP - 9273、AL - DP - 9274、AL - DP - 9275、AL - DP - 9276、AL - DP - 9277、AL - DP - 9279、AL - DP - 9280、AL - DP - 9281、AL - DP - 9282、AL - DP - 9283、AL - DP - 9284、AL - DP - 9285、AL - DP - 9286、AL - DP - 9287、AL - DP - 9288およびAL - DP - 9289の群から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載のdsRNA。

【請求項6】

前記dsRNAが、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のdsRNA。

【請求項7】

前記修飾ヌクレオチドが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、5'-ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、およびコレステリル誘導体またはドデカン酸ビスデシルアミド基に連結した末端ヌクレオチドの群から選択される、請求項6に記載のdsRNA。

【請求項8】

前記修飾ヌクレオチドが、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド(locked nucleotide)、無塩基ヌクレオチド、2'-アミノ修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミダート、およびヌクレオチドを含む非天然塩基の群から選択される、請求項6に記載のdsRNA。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載のdsRNAを含む細胞。

【請求項10】

dsRNAおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む、生物中のAha遺伝子発現を阻害するための薬学的組成物であって、該dsRNAが相互に相補的な少なくとも2つの配列を含み、センス鎖が第1の配列を含み、アンチセンス鎖がAha遺伝子をコードするmRNAの少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第2の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該dsRNAが、配列番号51、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181および配列番号183の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号52、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号28、配列番号30、配列番号

号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2 および配列番号 1 8 4 の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第 2 の d s R N A の標的配列内の A h a 遺伝子をコードする m R N A を切断する、薬学的組成物。

【請求項 1 1】

前記 A h a 遺伝子が A h a 1 遺伝子、好ましくはホモ・サピエンス A h a 1 遺伝子である、請求項 1 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 2】

前記 A h a 遺伝子を発現する細胞との接触の際、前記 d s R N A が該細胞中の A h a 遺伝子の発現を少なくとも 2 0 % 阻害する、請求項 1 0 または請求項 1 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 3】

A h a 遺伝子発現の前記少なくとも 2 0 % 阻害を、H e L a 細胞および / または M L E 1 2 細胞中で行う、請求項 1 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 4】

前記 d s R N A が、A L - D P - 7 3 2 4、A L - D P - 7 3 0 1、A L - D P - 7 3 0 8、A L - D P - 7 3 1 8、A L - D P - 7 3 2 0、A L - D P - 7 3 2 2、A L - D P - 7 3 2 5、A L - D P - 7 3 2 6、A L - D P - 7 3 2 7、A L - D P - 7 3 2 9、A L - D P - 7 3 3 1、A L - D P - 7 3 3 3、A L - D P - 7 3 4 0、A L - D P - 7 3 4 2、A L - D P - 7 3 0 3、A L - D P - 7 3 0 5、A L - D P - 7 3 0 7、A L - D P - 7 3 0 9、A L - D P - 7 3 1 6 および A L - D P - 7 3 3 7、A L - D P - 7 3 0 4、A L - D P - 7 3 1 2、A L - D P - 7 3 3 9、A L - D P - 7 3 4 4、A L - D P - 7 3 0 6、A L - D P - 7 3 1 7、A L - D P - 7 3 4 6、A L - D P - 7 3 1 0、A L - D P - 7 3 2 3、A L - D P - 7 3 3 5、A L - D P - 7 3 3 8、A L - D P - 7 3 4 1、A L - D P - 7 3 0 2、A L - D P - 7 3 1 5、A L - D P - 7 3 2 8、A L - D P - 7 3 3 0、A L - D P - 7 3 3 6、A L - D P - 7 3 4 5、A L - D P - 9 2 5 0、A L - D P - 9 2 5 1、A L - D P - 9 2 5 2、A L - D P - 9 2 5 3、A L - D P - 9 2 5 4、A L - D P - 9 2 5 5、A L - D P - 9 2 5 6、A L - D P - 9 2 5 7、A L - D P - 9 2 5 8、A L - D P - 9 2 5 9、A L - D P - 9 2 6 0、A L - D P - 9 2 6 1、A L - D P - 9 2 6 2、A L - D P - 9 2 6 3、A L - D P - 9 2 6 4、A L - D P - 9 2 6 5、A L - D P - 9 2 6 6、A L - D P - 9 2 6 7、A L - D P - 9 2 6 8、A L - D P - 9 2 6 9、A L - D P - 9 2 7 0、A L - D P - 9 2 7 1、A L - D P - 9 2 7 2、A L - D P - 9 2 7 3、A L - D P - 9 2 7 4、A L - D P - 9 2 7 5、A L - D P - 9 2 7 6、A L - D P - 9 2 7 7、A L - D P - 9 2 7 9、A L - D P - 9 2 8 0、A L - D P - 9 2 8 1、A L - D P - 9 2 8 2、A L - D P - 9 2 8 3、A L - D P - 9 2 8 4、A L - D P - 9 2 8 5、A L - D P - 9 2 8 6、A L - D P - 9 2 8 7、A L - D P - 9 2 8 8 および A L - D P - 9 2 8 9 の群から選択される、請求項 1 0 ~ 請求項 1 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記 dsRNA が、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項 10～請求項 14 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記修飾ヌクレオチドが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、5'-ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、およびコレステリル誘導体またはドデカン酸ビスデシルアミド基に連結した末端ヌクレオチドの群から選択される、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記修飾ヌクレオチドが、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド、無塩基ヌクレオチド、2'-アミノ修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミダート、およびヌクレオチドを含む非天然塩基の群から選択される、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

細胞中の A h a 遺伝子の発現を阻害するための組成物であって、二本鎖リボ核酸 (dsRNA) を含み、該 dsRNA が相互に相補的な少なくとも 2 つの配列を含み、センス鎖が第 1 の配列を含み、アンチセンス鎖が A h a 1 をコードする mRNA の少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第 2 の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該 dsRNA が、配列番号 51、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181 および配列番号 183 の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号 52、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 15

6、配列番号158、配列番号160、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182および配列番号184の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第2のdsRNAの標的配列内のAha遺伝子をコードするmRNAを切断する、組成物。

【請求項19】

前記遺伝子がAha1遺伝子、好ましくはホモ・サピエンスAha1遺伝子である、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

前記dsRNAが、AL-DP-7324、AL-DP-7301、AL-DP-7308、AL-DP-7318、AL-DP-7320、AL-DP-7322、AL-DP-7325、AL-DP-7326、AL-DP-7327、AL-DP-7329、AL-DP-7331、AL-DP-7333、AL-DP-7340、AL-DP-7342、AL-DP-7303、AL-DP-7305、AL-DP-7307、AL-DP-7309、AL-DP-7316およびAL-DP-7337、AL-DP-7304、AL-DP-7312、AL-DP-7339、AL-DP-7344、AL-DP-7306、AL-DP-7317、AL-DP-7346、AL-DP-7310、AL-DP-7323、AL-DP-7335、AL-DP-7338、AL-DP-7341、AL-DP-7302、AL-DP-7315、AL-DP-7328、AL-DP-7330、AL-DP-7336、AL-DP-7345、AL-DP-9250、AL-DP-9251、AL-DP-9252、AL-DP-9253、AL-DP-9254、AL-DP-9255、AL-DP-9256、AL-DP-9257、AL-DP-9258、AL-DP-9259、AL-DP-9260、AL-DP-9261、AL-DP-9262、AL-DP-9263、AL-DP-9264、AL-DP-9265、AL-DP-9266、AL-DP-9267、AL-DP-9268、AL-DP-9269、AL-DP-9270、AL-DP-9271、AL-DP-9272、AL-DP-9273、AL-DP-9274、AL-DP-9275、AL-DP-9276、AL-DP-9277、AL-DP-9279、AL-DP-9280、AL-DP-9281、AL-DP-9282、AL-DP-9283、AL-DP-9284、AL-DP-9285、AL-DP-9286、AL-DP-9287、AL-DP-9288およびAL-DP-9289の群から選択される、請求項18または請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記組成物が*in vitro*で投与されることを特徴とする、請求項18～請求項20のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項22】

Aha発現によって媒介される病理学的過程を治療、予防、または管理するための組成物であって、治療または予防有効量のdsRNAを含み、該dsRNAが相互に相補的な少なくとも2つの配列を含み、センス鎖が第1の配列を含み、アンチセンス鎖がAha1をコードするmRNAの少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第2の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該dsRNAが、配列番号51、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、

配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1 および配列番号 1 8 3 の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号 5 2、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2 および配列番号 1 8 4 の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第 2 の d s R N A の標的配列内の A h a 遺伝子をコードする m R N A を切断する、組成物。

【請求項 2 3】

前記 d s R N A が、A L - D P - 7 3 2 4、A L - D P - 7 3 0 1、A L - D P - 7 3 0 8、A L - D P - 7 3 1 8、A L - D P - 7 3 2 0、A L - D P - 7 3 2 2、A L - D P - 7 3 2 5、A L - D P - 7 3 2 6、A L - D P - 7 3 2 7、A L - D P - 7 3 2 9、A L - D P - 7 3 3 1、A L - D P - 7 3 3 3、A L - D P - 7 3 4 0、A L - D P - 7 3 4 2、A L - D P - 7 3 0 3、A L - D P - 7 3 0 5、A L - D P - 7 3 0 7、A L - D P - 7 3 0 9、A L - D P - 7 3 1 6 および A L - D P - 7 3 3 7、A L - D P - 7 3 0 4、A L - D P - 7 3 1 2、A L - D P - 7 3 3 9、A L - D P - 7 3 4 4、A L - D P - 7 3 0 6、A L - D P - 7 3 1 7、A L - D P - 7 3 4 6、A L - D P - 7 3 1 0、A L - D P - 7 3 2 3、A L - D P - 7 3 3 5、A L - D P - 7 3 3 8、A L - D P - 7 3 4 1、A L - D P - 7 3 0 2、A L - D P - 7 3 1 5、A L - D P - 7 3 2 8、A L - D P - 7 3 3 0、A L - D P - 7 3 3 6、A L - D P - 7 3 4 5、A L - D P - 9 2 5 0、A L - D P - 9 2 5 1、A L - D P - 9 2 5 2、A L - D P - 9 2 5 3、A L - D P - 9 2 5 4、A L - D P - 9 2 5 5、A L - D P - 9 2 5 6、A L - D P - 9 2 5 7、A L - D P - 9 2 5 8、A L - D P - 9 2 5 9、A L - D P - 9 2 6 0、A L - D P - 9 2 6 1、A L - D P - 9 2 6 2、A L - D P - 9 2 6 3、A L - D P - 9 2 6 4、A L - D P - 9 2 6 5、A L - D P - 9 2 6 6、A L - D P - 9 2 6 7、A L - D P - 9 2 6 8、A L - D P - 9 2 6 9、A L - D P - 9 2 7 0、A L - D P - 9 2 7 1、A L - D P - 9 2 7 2、A L - D P - 9 2 7 3、A L - D P - 9 2 7 4、A L - D P - 9 2 7 5、A L - D P - 9 2 7 6、A L - D P - 9 2 7 7、A L - D P - 9 2 7 9、A L - D P - 9 2 8 0、A L - D P - 9 2 8 1、A L - D P - 9 2 8 2、A L - D P - 9 2 8 3、A L - D P - 9 2 8 4、A L - D P - 9 2 8 5、A L - D P - 9 2 8 6、A L - D P - 9 2 8 7、A L - D P - 9 2 8 8 および A L - D P - 9 2 8 9 の群から選択される、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

細胞中の A h a 遺伝子の発現を阻害するためのベクターであって、該ベクターが d s R N A の少なくとも 1 つの鎖をコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された調節配列を含み、該 d s R N A 鎖の 1 つが、A h a 1 をコードする m R N A の少なくとも一部と実質的に相補的であり、該 d s R N A が 3 0 塩基対長未満であり、該 d s R N A が、配列番号 5 1、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 1、配列番号 1 3、配列番号 1 5、配列番号 1 7、配列番号 1 9、配列番号 2 1、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 2 9、配列番号 3 1、配列番号 3 3、配列番号 3 5、配列番号 3 7、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 5、配列番号 4 7、配列番号 4 9、配列番号 5 3、配列番号 5 5、配列番号 5 7、配列番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 7、配列番号 9 9、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1 および配列番号 1 8 3 の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号 5 2、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2 および配列番号 1 8 4 の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第 2 の d s R N A の標的配列内の A h a 遺伝子をコードする m R N A を切断する、ベクター。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載のベクターを含む細胞。

【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 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 9】

さらに別の態様では、上記ベクターを含む単離細胞を提供する。本発明のベクターを含む細胞の他の実施形態は、上記本発明の他の態様で提供する通りである。

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば以下の二本鎖リボ核酸などが提供される：

(項目1)

細胞中のヒトA h a遺伝子の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸(d s R N A)であって、該d s R N Aが相互に相補的な少なくとも2つの配列を含み、センス鎖が第1の配列を含み、アンチセンス鎖がA h a遺伝子をコードするm R N Aの少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第2の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該d s R N Aが、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181および配列番号183の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120、配列番号122、配列番号124、配列番号126、配列番号128、配列番号130、配列番号132、配列番号134、配列番号136、配列番号138、配列番号140、配列番号142、配列番号144、配列番号146、配列番号148、配列番号150、配列番号152、配列番号154、配列番号156、配列番号158、配列番号160、配列番号164、配列番号166、配列番号168、配列番号170、配列番号172、配列番号174、配列番号176、配列番号178、配列番号180、配列番号182および配列番号184の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第2のd s R N Aの標的配列内のA h a遺伝子をコードするm R N Aを切断する、二本鎖リボ核酸(d s R N A)。

(項目2)

前記A h a遺伝子がA h a 1遺伝子、好ましくはホモ・サピエンスA h a 1遺伝子である、項目1に記載のd s R N A。

(項目3)

前記A h a遺伝子を発現する細胞との接触の際、前記d s R N Aが該細胞中のA h a遺伝子の発現を少なくとも20%阻害する、項目1または項目2に記載のd s R N A。

(項目4)

A h a遺伝子発現の前記少なくとも20%阻害を、H e L a細胞および/またはM L E

12 細胞中で行う、項目3に記載の dsRNA。

(項目5)

前記 dsRNA が、AL-DP-7301、AL-DP-7308、AL-DP-7318、AL-DP-7320、AL-DP-7322、AL-DP-7324、AL-DP-7325、AL-DP-7326、AL-DP-7327、AL-DP-7329、AL-DP-7331、AL-DP-7333、AL-DP-7340、AL-DP-7342、AL-DP-7303、AL-DP-7305、AL-DP-7307、AL-DP-7309、AL-DP-7316 および AL-DP-7337、AL-DP-7304、AL-DP-7312、AL-DP-7339、AL-DP-7344、AL-DP-7306、AL-DP-7317、AL-DP-7346、AL-DP-7310、AL-DP-7323、AL-DP-7335、AL-DP-7338、AL-DP-7341、AL-DP-7302、AL-DP-7315、AL-DP-7328、AL-DP-7330、AL-DP-7336、AL-DP-7345、AL-DP-9250、AL-DP-9251、AL-DP-9252、AL-DP-9253、AL-DP-9254、AL-DP-9255、AL-DP-9256、AL-DP-9257、AL-DP-9258、AL-DP-9259、AL-DP-9260、AL-DP-9261、AL-DP-9262、AL-DP-9263、AL-DP-9264、AL-DP-9265、AL-DP-9266、AL-DP-9267、AL-DP-9268、AL-DP-9269、AL-DP-9270、AL-DP-9271、AL-DP-9272、AL-DP-9273、AL-DP-9274、AL-DP-9275、AL-DP-9276、AL-DP-9277、AL-DP-9279、AL-DP-9280、AL-DP-9281、AL-DP-9282、AL-DP-9283、AL-DP-9284、AL-DP-9285、AL-DP-9286、AL-DP-9287、AL-DP-9288 および AL-DP-9289 の群から選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の dsRNA。

(項目6)

前記 dsRNA が、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、項目1～5のいずれか1項に記載の dsRNA。

(項目7)

前記修飾ヌクレオチドが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、5'-ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、およびコレステリル誘導体またはドデカン酸ビスデシルアミド基に連結した末端ヌクレオチドの群から選択される、項目6に記載の dsRNA。

(項目8)

前記修飾ヌクレオチドが、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド (locked nucleotide)、無塩基ヌクレオチド、2'-アミノ修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミダート、およびヌクレオチドを含む非天然塩基の群から選択される、項目6に記載の dsRNA。

(項目9)

項目1～8のいずれか1項に記載の dsRNA を含む細胞。

(項目10)

dsRNA および薬学的に許容可能なキャリアを含む、生物中の Aha 遺伝子発現を阻害するための薬学的組成物であって、該 dsRNA が相互に相補的な少なくとも2つの配列を含み、センス鎖が第1の配列を含み、アンチセンス鎖が Aha 遺伝子をコードする mRNA の少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第2の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該 dsRNA が、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列

番号 5 9、配列番号 6 1、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 7、配列番号 6 9、配列番号 7 1、配列番号 7 3、配列番号 7 5、配列番号 7 7、配列番号 7 9、配列番号 8 1、配列番号 8 3、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 9、配列番号 9 1、配列番号 9 3、配列番号 9 5、配列番号 9 7、配列番号 9 9、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 9、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 1 および配列番号 1 8 3 の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2 および配列番号 1 8 4 の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第 2 の d s R N A の標的配列内の A h a 遺伝子をコードする m R N A を切断する、薬学的組成物。

(項目 1 1)

前記 A h a 遺伝子が A h a 1 遺伝子、好ましくはホモ・サピエンス A h a 1 遺伝子である、項目 1 0 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 2)

前記 A h a 遺伝子を発現する細胞との接触の際、前記 d s R N A が該細胞中の A h a 遺伝子の発現を少なくとも 2 0 % 阻害する、項目 1 0 または項目 1 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 3)

A h a 遺伝子発現の前記少なくとも 2 0 % 阻害を、H e L a 細胞および / または M L E 1 2 細胞中で行う、項目 1 2 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 4)

前記 d s R N A が、A L - D P - 7 3 0 1、A L - D P - 7 3 0 8、A L - D P - 7 3 1 8、A L - D P - 7 3 2 0、A L - D P - 7 3 2 2、A L - D P - 7 3 2 4、A L - D P - 7 3 2 5、A L - D P - 7 3 2 6、A L - D P - 7 3 2 7、A L - D P - 7 3 2 9、A L - D P - 7 3 3 1、A L - D P - 7 3 3 3、A L - D P - 7 3 4 0、A L - D P - 7 3 4 2、A L - D P - 7 3 0 3、A L - D P - 7 3 0 5、A L - D P - 7 3 0 7、A L - D P - 7 3 0 9、A L - D P - 7 3 1 6 および A L - D P - 7 3 3 7、A L - D P - 7 3 0 4、A L - D P - 7 3 1 2、A L - D P - 7 3 3 9、A L - D P - 7 3 4 4、A L - D P - 7 3 0 6、A L - D P - 7 3 1 7、A L - D P - 7 3 4 6、A L - D P - 7 3 1 0、

AL - DP - 7323、AL - DP - 7335、AL - DP - 7338、AL - DP - 7341、AL - DP - 7302、AL - DP - 7315、AL - DP - 7328、AL - DP - 7330、AL - DP - 7336、AL - DP - 7345、AL - DP - 9250、AL - DP - 9251、AL - DP - 9252、AL - DP - 9253、AL - DP - 9254、AL - DP - 9255、AL - DP - 9256、AL - DP - 9257、AL - DP - 9258、AL - DP - 9259、AL - DP - 9260、AL - DP - 9261、AL - DP - 9262、AL - DP - 9263、AL - DP - 9264、AL - DP - 9265、AL - DP - 9266、AL - DP - 9267、AL - DP - 9268、AL - DP - 9269、AL - DP - 9270、AL - DP - 9271、AL - DP - 9272、AL - DP - 9273、AL - DP - 9274、AL - DP - 9275、AL - DP - 9276、AL - DP - 9277、AL - DP - 9279、AL - DP - 9280、AL - DP - 9281、AL - DP - 9282、AL - DP - 9283、AL - DP - 9284、AL - DP - 9285、AL - DP - 9286、AL - DP - 9287、AL - DP - 9288およびAL - DP - 9289の群から選択される、項目10～項目13のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目15)

前記dsRNAが、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む、項目10～項目14のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

(項目16)

前記修飾ヌクレオチドが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、5'-ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、およびコレステリル誘導体またはドデカン酸ビスデシルアミド基に連結した末端ヌクレオチドの群から選択される、項目15に記載の薬学的組成物。

(項目17)

前記修飾ヌクレオチドが、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックドヌクレオチド、無塩基ヌクレオチド、2'-アミノ修飾ヌクレオチド、2'-アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミダート、およびヌクレオチドを含む非天然塩基の群から選択される、項目15に記載の薬学的組成物。

(項目18)

細胞中のAha遺伝子の発現を阻害するための方法であって、

(a) 該細胞中に二本鎖リボ核酸(dsRNA)を導入する工程であって、該dsRNAが相互に相補的な少なくとも2つの配列を含み、センス鎖が第1の配列を含み、アンチセンス鎖がAha1をコードするmRNAの少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第2の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該dsRNAが、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181お

よび配列番号 1 8 3 の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号 6、配列番号 8、配列番号 1 0、配列番号 1 2、配列番号 1 4、配列番号 1 6、配列番号 1 8、配列番号 2 0、配列番号 2 2、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 2、配列番号 3 4、配列番号 3 6、配列番号 3 8、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 5 0、配列番号 5 2、配列番号 5 4、配列番号 5 6、配列番号 5 8、配列番号 6 0、配列番号 6 2、配列番号 6 4、配列番号 6 6、配列番号 6 8、配列番号 7 0、配列番号 7 2、配列番号 7 4、配列番号 7 6、配列番号 7 8、配列番号 8 0、配列番号 8 2、配列番号 8 4、配列番号 8 6、配列番号 8 8、配列番号 9 0、配列番号 9 2、配列番号 9 4、配列番号 9 6、配列番号 9 8、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 8、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2 および配列番号 1 8 4 の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第 2 の d s R N A の標的配列内の A h a 遺伝子をコードする m R N A を切断する、工程、および (b) 工程 (a) で産生された細胞を、A h a 遺伝子の m R N A 転写物を分解するのに十分な時間維持し、それにより、該細胞中の A h a 遺伝子の発現を阻害する、工程、を含む方法。

(項目 1 9)

前記遺伝子が A h a 1 遺伝子、好ましくはホモ・サピエンス A h a 1 遺伝子である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記 d s R N A が、A L - D P - 7 3 0 1、A L - D P - 7 3 0 8、A L - D P - 7 3 1 8、A L - D P - 7 3 2 0、A L - D P - 7 3 2 2、A L - D P - 7 3 2 4、A L - D P - 7 3 2 5、A L - D P - 7 3 2 6、A L - D P - 7 3 2 7、A L - D P - 7 3 2 9、A L - D P - 7 3 3 1、A L - D P - 7 3 3 3、A L - D P - 7 3 4 0、A L - D P - 7 3 4 2、A L - D P - 7 3 0 3、A L - D P - 7 3 0 5、A L - D P - 7 3 0 7、A L - D P - 7 3 0 9、A L - D P - 7 3 1 6 および A L - D P - 7 3 3 7、A L - D P - 7 3 0 4、A L - D P - 7 3 1 2、A L - D P - 7 3 3 9、A L - D P - 7 3 4 4、A L - D P - 7 3 0 6、A L - D P - 7 3 1 7、A L - D P - 7 3 4 6、A L - D P - 7 3 1 0、A L - D P - 7 3 2 3、A L - D P - 7 3 3 5、A L - D P - 7 3 3 8、A L - D P - 7 3 4 1、A L - D P - 7 3 0 2、A L - D P - 7 3 1 5、A L - D P - 7 3 2 8、A L - D P - 7 3 3 0、A L - D P - 7 3 3 6、A L - D P - 7 3 4 5、A L - D P - 9 2 5 0、A L - D P - 9 2 5 1、A L - D P - 9 2 5 2、A L - D P - 9 2 5 3、A L - D P - 9 2 5 4、A L - D P - 9 2 5 5、A L - D P - 9 2 5 6、A L - D P - 9 2 5 7、A L - D P - 9 2 5 8、A L - D P - 9 2 5 9、A L - D P - 9 2 6 0、A L - D P - 9 2 6 1、A L - D P - 9 2 6 2、A L - D P - 9 2 6 3、A L - D P - 9 2 6 4、A L - D P - 9 2 6 5、A L - D P - 9 2 6 6、A L - D P - 9 2 6 7、A L - D P - 9 2 6 8、A L - D P - 9 2 6 9、A L - D P - 9 2 7 0、A L - D P - 9 2 7 1、A L - D P - 9 2 7 2、A L - D P - 9 2 7 3、A L - D P - 9 2 7 4、A L - D P - 9 2 7 5、A L - D P - 9 2 7 6、A L - D P - 9 2 7 7、A L - D P - 9 2 7 9、A L - D P - 9 2 8 0、A L - D P - 9 2 8 1、A L - D P - 9 2 8 2、A L - D P - 9 2 8 3、A L - D P - 9 2 8 4、A L - D P - 9 2 8 5、A L - D P - 9 2 8 6、A L - D P - 9 2 8 7、A L - D P - 9 2 8 8 および A L - D P - 9 2 8 9 の群から選択される、項目 1 8 または項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記方法を *in vitro* で行う、項目 18 ~ 項目 20 のいずれか 1 項に記載の方法

。

(項目 22)

Aha 発現によって媒介される病理学的過程を治療、予防、または管理する方法であって、治療または予防有効量の dsRNA をかかる治療、予防、または管理を必要とする患者に投与する工程を含み、該 dsRNA が相互に相補的な少なくとも 2 つの配列を含み、センス鎖が第 1 の配列を含み、アンチセンス鎖が Aha1 をコードする mRNA の少なくとも一部と実質的に相補的な相補領域を含む第 2 の配列を含み、該相補領域が、30ヌクレオチド長未満であり、該 dsRNA が、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、配列番号 63、配列番号 65、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 71、配列番号 73、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 79、配列番号 81、配列番号 83、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 89、配列番号 91、配列番号 93、配列番号 95、配列番号 97、配列番号 99、配列番号 101、配列番号 103、配列番号 105、配列番号 107、配列番号 109、配列番号 111、配列番号 113、配列番号 115、配列番号 117、配列番号 119、配列番号 121、配列番号 123、配列番号 125、配列番号 127、配列番号 129、配列番号 131、配列番号 133、配列番号 135、配列番号 137、配列番号 139、配列番号 141、配列番号 143、配列番号 145、配列番号 147、配列番号 149、配列番号 151、配列番号 153、配列番号 155、配列番号 157、配列番号 159、配列番号 163、配列番号 165、配列番号 167、配列番号 169、配列番号 171、配列番号 173、配列番号 175、配列番号 177、配列番号 179、配列番号 181 および配列番号 183 の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 66、配列番号 68、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 74、配列番号 76、配列番号 78、配列番号 80、配列番号 82、配列番号 84、配列番号 86、配列番号 88、配列番号 90、配列番号 92、配列番号 94、配列番号 96、配列番号 98、配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、配列番号 108、配列番号 110、配列番号 112、配列番号 114、配列番号 116、配列番号 118、配列番号 120、配列番号 122、配列番号 124、配列番号 126、配列番号 128、配列番号 130、配列番号 132、配列番号 134、配列番号 136、配列番号 138、配列番号 140、配列番号 142、配列番号 144、配列番号 146、配列番号 148、配列番号 150、配列番号 152、配列番号 154、配列番号 156、配列番号 158、配列番号 160、配列番号 164、配列番号 166、配列番号 168、配列番号 170、配列番号 172、配列番号 174、配列番号 176、配列番号 178、配列番号 180、配列番号 182 および配列番号 184 の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第 2 の dsRNA の標的配列内の Aha 遺伝子をコードする mRNA を切断する、方法。

(項目 23)

前記 dsRNA が、AL-DP-7301、AL-DP-7308、AL-DP-7318、AL-DP-7320、AL-DP-7322、AL-DP-7324、AL-DP-7325、AL-DP-7326、AL-DP-7327、AL-DP-7329、AL-DP-7331、AL-DP-7333、AL-DP-7340、AL-DP-7342、AL-DP-7303、AL-DP-7305、AL-DP-7307、AL-

DP - 7309、AL - DP - 7316およびAL - DP - 7337、AL - DP - 7304、AL - DP - 7312、AL - DP - 7339、AL - DP - 7344、AL - DP - 7306、AL - DP - 7317、AL - DP - 7346、AL - DP - 7310、AL - DP - 7323、AL - DP - 7335、AL - DP - 7338、AL - DP - 7341、AL - DP - 7302、AL - DP - 7315、AL - DP - 7328、AL - DP - 7330、AL - DP - 7336、AL - DP - 7345、AL - DP - 9250、AL - DP - 9251、AL - DP - 9252、AL - DP - 9253、AL - DP - 9254、AL - DP - 9255、AL - DP - 9256、AL - DP - 9257、AL - DP - 9258、AL - DP - 9259、AL - DP - 9260、AL - DP - 9261、AL - DP - 9262、AL - DP - 9263、AL - DP - 9264、AL - DP - 9265、AL - DP - 9266、AL - DP - 9267、AL - DP - 9268、AL - DP - 9269、AL - DP - 9270、AL - DP - 9271、AL - DP - 9272、AL - DP - 9273、AL - DP - 9274、AL - DP - 9275、AL - DP - 9276、AL - DP - 9277、AL - DP - 9279、AL - DP - 9280、AL - DP - 9281、AL - DP - 9282、AL - DP - 9283、AL - DP - 9284、AL - DP - 9285、AL - DP - 9286、AL - DP - 9287、AL - DP - 9288およびAL - DP - 9289の群から選択される、項目22に記載の方法。

(項目24)

細胞中のAha遺伝子の発現を阻害するためのベクターであって、該ベクターがdsRNAの少なくとも1つの鎖をコードするヌクレオチド配列に作動可能に連結された調節配列を含み、該dsRNA鎖の1つが、Aha1をコードするmRNAの少なくとも一部と実質的に相補的であり、該dsRNAが30塩基対長未満であり、該dsRNAが、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、配列番号63、配列番号65、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号75、配列番号77、配列番号79、配列番号81、配列番号83、配列番号85、配列番号87、配列番号89、配列番号91、配列番号93、配列番号95、配列番号97、配列番号99、配列番号101、配列番号103、配列番号105、配列番号107、配列番号109、配列番号111、配列番号113、配列番号115、配列番号117、配列番号119、配列番号121、配列番号123、配列番号125、配列番号127、配列番号129、配列番号131、配列番号133、配列番号135、配列番号137、配列番号139、配列番号141、配列番号143、配列番号145、配列番号147、配列番号149、配列番号151、配列番号153、配列番号155、配列番号157、配列番号159、配列番号163、配列番号165、配列番号167、配列番号169、配列番号171、配列番号173、配列番号175、配列番号177、配列番号179、配列番号181および配列番号183の群から選択されるセンス鎖ならびに後者のセンス鎖と相補的であり、且つ配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、配列番号64、配列番号66、配列番号68、配列番号70、配列番号72、配列番号74、配列番号76、配列番号78、配列番号80、配列番号82、配列番号84、配列番号86、配列番号88、配列番号90、配列番号92、配列番号94、配列番号96、配列番号98、配列番号100、配列番号102、配列番号104、配列番号106、配列番号108、配列番号110、配列番号112、配列番号114、配列番号116、配列番号118、配列番号120

、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 0
、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 8、配列番号 1 4 0
、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 0
、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 8、配列番号 1 6 0
、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 2
、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 8、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 2
および配列番号 1 8 4 の群から選択されるアンチセンス鎖を有する第 2 の d s R N A の標
的配列内の A h a 遺伝子をコードする m R N A を切断する、ベクター。
(項目 2 5)
項目 2 4 に記載のベクターを含む細胞。