

請求の範囲

[請求項1]

下記 (a 1) ~ (d 1) :

(a 1) 配列番号 1 ~ 89 及び 91 ~ 93 のいずれかの塩基配列を含むアンチセンスオリゴマー ;

(b 1) 配列番号 1 ~ 89 及び 91 ~ 93 のいずれかの塩基配列に対して 1 ~ 5 個の塩基が欠失、置換、挿入、および／または付加された塩基配列を含み、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー ;

(c 1) 配列番号 1 ~ 89 及び 91 ~ 93 のいずれかの塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含み、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー ; および

(d 1) 配列番号 1 ~ 89 及び 91 ~ 93 のいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列からなるオリゴヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするアンチセンスオリゴマーであって、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー

からなる群から選択されるアンチセンスオリゴマー (但し、配列番号 90 および 97 ~ 126 のいずれかの塩基配列からなるアンチセンスオリゴマーを除く) もしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項2]

以下の (e) ~ (h) :

(e) 配列番号 1 ~ 89 及び 91 ~ 93 のいずれかの塩基配列からなるアンチセンスオリゴマー ;

(f) 配列番号 1 ~ 89 及び 91 ~ 93 のいずれかの塩基配列に対して 1 ~ 5 個の塩基が欠失および／または置換された塩基配列からなり、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー ;

(g) 配列番号 1～89 及び 91～93 のいずれかの塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列からなり、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー；および

(h) 配列番号 1～89 及び 91～93 のいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列からなるオリゴヌクレオチドと高ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするアンチセンスオリゴマーであって、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー

からなる群から選択されるアンチセンスオリゴマー（但し、配列番号 90 および 97～126 のいずれかの塩基配列からなるアンチセンスオリゴマーを除く）もしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項3]

前記アンチセンスオリゴマーが、

配列番号 1～89 及び 91～93 のいずれかの塩基配列に対して、90%以上の配列同一性を有するヌクレオチド配列を有し、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー

である、請求項 1 又は 2 に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項4]

前記アンチセンスオリゴマーが、

(a2) 配列番号 7、8、10、16、21、24、31、42、67 及び 76 のいずれかの塩基配列を含むアンチセンスオリゴマー；

(b2) 配列番号 7、8、10、16、21、24、31、42、67 及び 76 のいずれかの塩基配列に対して 1～5 個の塩基が欠失、置換、挿入、および／または付加された塩基配列を含み、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー；

(c 2) 配列番号 7、8、10、16、21、24、31、42、67 及び 76 のいずれかの塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含み、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー；および

(d 2) 配列番号 7、8、10、16、21、24、31、42、67 及び 76 のいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列からなるオリゴヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするアンチセンスオリゴマーであって、かつヒトジストロフィン遺伝子のエクソン 51 のスキッピングを誘導する活性を有するアンチセンスオリゴマー

からなる群から選択されるアンチセンスオリゴマー

である、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項5] オリゴヌクレオチドである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項6] 前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも 1 つのヌクレオチドの糖部分及び／又はリン酸結合部分が修飾されている、請求項 5 に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項7] 前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも 1 つのヌクレオチドの糖部分は、2' 位の -OH 基が、OR、R、R' OR、SH、SR、NH₂、NHR、NR₂、N₃、CN、F、Cl、Br 及び I からなる群より選択されるいずれかの基（上記 R は、アルキル又はアリールを示し、上記 R' は、アルキレンを示す。）で置換されたりボースである、請求項 5 又は 6 に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

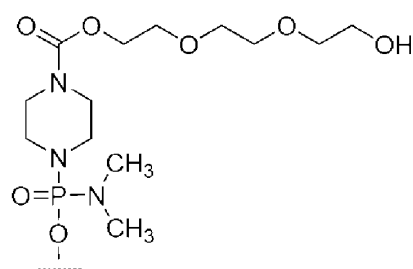
[請求項8] 前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1つのヌクレオチドのリン酸結合部分が、ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、アルキルホスホネート結合、ホスホロアミデート結合、及びボラノフォスフェート結合からなる群から選択されるいずれか1つのものである、請求項5～7のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項9] モルホリノオリゴマーである、請求項1～4のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

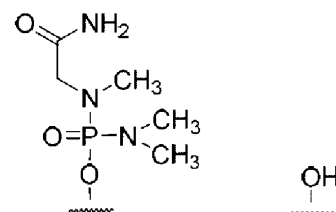
[請求項10] ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーである、請求項9に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項11] 5'末端が、下記化学式(1)～(3)：

[化1]



(1)



(2)



(3)

のいずれかの基である、請求項9または10に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物。

[請求項12] 請求項1～11のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物を含む、筋ジストロフィー治療用医薬組成物。

[請求項13] さらに医薬的に許容可能な担体を含む、請求項12に記載の医薬組

成物。

- [請求項14] 筋ジストロフィー患者に投与するための請求項12または13に記載の医薬組成物であって、前記患者が、ジストロフィン遺伝子にエクソン51のスキッピングの対象となる変異を有する患者である、医薬組成物。
- [請求項15] 前記患者が、少なくともエクソン51近傍のエクソンの欠失によるフレームシフト突然変異を有するとともにエクソン51のスキッピングによりアミノ酸の読み取り枠が修正されるジストロフィン遺伝子を有する、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 前記患者が、ジストロフィン遺伝子にエクソン13-50、29-50、40-50、43-50、45-50、47-50、48-50、49-50、50、52、52-63の欠失によるフレームシフト突然変異を有する、請求項14または15に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 前記患者がヒトである、請求項14～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 筋ジストロフィー治療用医薬の製造における請求項1～11のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物の使用。
- [請求項19] 請求項1～11のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物の有効量、または請求項12～16のいずれか1項に記載の医薬組成物を、筋ジストロフィー患者に投与する工程を含む、筋ジストロフィーの治療方法。
- [請求項20] 前記患者がヒトである、請求項19に記載の治療方法。
- [請求項21] 筋ジストロフィーの治療に使用するための、請求項1～11のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物、または請求項12～16のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項22] 前記治療において、筋ジストロフィー患者がヒトである、請求項21に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩またはそれらの水和物、または医薬組成物。