



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202134438 A

(43) 公開日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 16 日

(21) 申請案號：109142335

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 02 日

(51) Int. Cl. :

C12N15/113 (2010.01)

A61K31/7088(2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/12/02

日本

2019-218038

(71) 申請人：日商第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

(JP)

日本

國立大學法人東海國立大學機構 (日本) NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION

TOKAI NATIONAL HIGHER EDUCATION AND RESEARCH SYSTEM (JP)

日本

(72) 發明人：荻朋男 OGI, TOMOO (JP) ; 中澤由華 NAKAZAWA, YUKA (JP) ; 小泉誠

KOIZUMI, MAKOTO (JP) ; 小路貴生 SHOJI, TAKAO (JP)

(74) 代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：3 共 221 頁

(54) 名稱

著色性乾皮症 F 群組治療藥

(57) 摘要

[課題]

本發明提供一種迄今為止尚未被特定疾病原因變異的著色性乾皮症 F 群組(xeroderma pigmentosum group F)之治療手段。

[解決手段]

本發明提供一種反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽、及包含其作為有效成分的著色性乾皮症 F 群組之治療藥或治療用組成物，該反義寡核苷酸具有可與 XPF 基因之內含子區域的一部分雜交的鹼基序列，且具有抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾的活性。



202134438

【發明摘要】

【中文發明名稱】

著色性乾皮症 F 群組治療藥

【中文】

[課題]

本發明提供一種迄今為止尚未被特定疾病原因變異的著色性乾皮症 F 群組 (xeroderma pigmentosum group F) 之治療手段。

[解決手段]

本發明提供一種反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽、及包含其作為有效成分的著色性乾皮症 F 群組之治療藥或治療用組成物，該反義寡核苷酸具有可與 XPF 基因之內含子區域的一部分雜交的鹼基序列，且具有抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾的活性。

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

著色性乾皮症 F 群組治療藥

【技術領域】

【0001】本發明係關於著色性乾皮症 F 群組 (xeroderma pigmentosum group F) 之治療藥、為其有效成分的反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽等。

【先前技術】

【0002】著色性乾皮症 (xeroderma pigmentosum (XP)) 係由於下述基因的先天性異常而發病：該參與將起因於太陽光中的紫外線的光 DNA 損傷等自基因體中移除之核苷酸移除修復機構 (NER)、或損傷繞道 (damage bypass) 合成 (TLS, transiesion synthesis (跨損傷合成)) 之基因。XP 患者除了具有光線過敏、日光曝曬部的色素異常、及高的癌症發生率之外，具有神經症狀等，估計日本人之盛行率為出生的 25,000 人中有 1 名左右。迄今為止，就有報告為疾病原因變異的基因而言，已知除了有 XPA ~ XPG 基因之外，有編碼 TLS 聚合酶的 POLH 基因。具有各自之變異的 XP 病例被分類為 XP-A ~ XP-G 群組及 XP-V (變異體) 群組之互補性群組。於 XP 病例中各互補群組所佔的比率依人種而異，但於日本人集團中，多見 XP-A 群組的異常，其次為 XP-V 群組的異常。

【0003】XP 之互補性群組之中，除了成為 TLS 缺損的變異體群組以外，係顯示 NER 的缺損。NER 係依 DNA 損傷的辨識形態，而被分成全基因體修復 (GG-

NER)及轉錄共軛修復(TC-NER)。於 XP-C/E 群組，僅顯示 GG-NER 的缺損，於 XP-A/B/D/F/G 群組，顯示 GG-NER 及 TC-NER 兩者之缺損。於 XP 病例中，由於此等 NER 的缺損而 DNA 損傷蓄積於基因體中，因而導致基因體的不安定化，而於青年好發皮膚癌。神經症狀係依互補性群組或疾病原因變異而發病時期不同，但特別於具有 A 群組日本人創始者變異(IVS3-1G>C)的病例中，由於 XPA 蛋白質的表現喪失而失去 NER 的全部機能，並顯示重度的神經症狀。

【0004】XP 為全身性之遺傳性疾病，目前有效的治療法尚未被開發。多數以嬰幼兒期的重度曬傷為開端而至皮膚科看診，因此被診斷出 XP。又藉由基因檢查等確定大略的預後。能夠避免曝露於日光而致力預防皮膚癌，但關於對預後及 QOL 有重大影響的神經症狀之進行緩和，並不存在有效的方法。

【0005】關於 XP 之確診，已知使用由患者的皮膚貼片建立的纖維母細胞的 DNA 修復活性測定法。其中有：藉由檢測光 DNA 損傷處的移除後之修復 DNA 合成而測量 GG-NER 之活性的不定期 DNA 合成(UDS)試驗、及藉由檢討於 DNA 損傷後轉錄活性高的區域之 RNA 合成回復能(RRS)而評價 TC-NER 活性的方法(非專利文獻 1 及 2)。在源自患者的細胞評價 UDS/RRS，且一併調查此等之活性在哪些已知的 XP 基因會回復，而能夠特定互補性群組(非專利文獻 3 及 4)。

【0006】關於 XP-F 群組患者所保持的基因變異，於

非專利文獻 5 中，作為患者個別的變異而有報告 XPF 基因 (ERCC4) 之外顯子區域中的變異。然而，並未揭示關於 XPF 基因之內含子區域中的變異。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【 0007 】

[非專利文獻 1] Nakazawa, Y. et al. DNA Repair 2010, 37(5):714-27

[非專利文獻 2] Limsirichaikul, S. et al. Nucleic Acids Res. 2009, 37(4), e31

[非專利文獻 3] Jia N. et al. Nature Protoc. 2015, 10(1), 12-24

[非專利文獻 4] Nakazawa, Y. et al. Nature Genetics 2012, 44(5), 586-92

[非專利文獻 5] Kashiwama, Y. et al. The American Journal of Human Genetics 2013, 83 92:807-819

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【 0008 】 關於 XP-F 群組，有未特定疾病原因變異的症例，迄今為止並無法進行其治療。本發明之目的係提供此種 XP-F 群組之治療手段。

[用以解決課題之手段]

【 0009 】 本發明人等，已鑑定出為 XP-F 群組患者之疾病原因的 2 種類之新穎內含子內部變異。第 1 種為新穎日本人創始者變異，其存在於內含子深部 (離外顯子

1-內含子 1 邊界約 100bp 下游)，且顯示因使 U1 核內低分子核糖核蛋白質 (U1 snRNP) 結合序列新產生，而引起由異常的代替剪接所致的基因表現量降低。第 2 種為內含子深部 (離外顯子 8-內含子 8 邊界部位數百 bp 下游) 之 1 鹼基取代變異，因其而形成病態的 poly A 附加序列 (切斷·多腺苷酸化因子結合序列)，且顯示因引起不完全的轉錄結束及 mRNA 之不安定化而以至疾病發作。本發明人等進一步專心研究，而完成了本發明。

【0010】即，本發明包含以下之發明。

[1] 一種反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其係具有可與 XPF 基因之內含子區域的一部分雜交的鹼基序列，且具有抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾的活性的反義寡核苷酸，其之 5' 末端及 / 或 3' 末端可經化學修飾。

[2] 如 [1] 記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其於具有序列識別號 63 所表示的變異型內含子 1 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193 號之鳥嘌呤的 5' 側的 5' 剪接部位及第 1658 號之鳥嘌呤的 3' 側的 3' 剪接部位的異常剪接。

[3] 如 [1] 或 [2] 記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其可與包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 155 號～第 217 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列進行雜交。

[4] 如 [1]～[3] 中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥

學上可容許的鹽，其包含與包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 155 號～第 217 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列有 90%以上互補，較佳為 95%以上，最適合為完全互補的序列。

[5]如 [1]～[4]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 65～82 及 101～108 之任一者所表示的鹼基序列(序列中，u 可被取代為 t)。

[6]如 [1]～[5]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之糖修飾核苷。

[7]如 [6]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中糖修飾核苷為包含 4'-(CH₂)_n-O-2'交聯(式中，n 為 1 或 2)或 2'-O-甲基化的核苷。

[8]如 [1]～[7]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之修飾核苷間鍵結。

[9]如 [8]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。

[10]如 [1]～[9]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 1～18、37～60 及 112～123 之任一者所表示的鹼基序列。

[11]如 [1]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其於具有序列識別號 64 所表示的變異型內含子 8 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 324 號～第 329 號之 poly A 附加序列的異常多腺苷酸化。

[12]如[1]或[11]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其可與包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 309 號～第 343 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列進行雜交。

[13]如[1]、[11]及[12]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含與包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 309 號～第 343 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列有 90%以上互補的序列，較佳為 95%以上，最適合為完全互補的序列。

[14]如[1]及[11]～[13]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 83～100 之任一者所表示的鹼基序列(序列中，u 可被取代為 t)。

[15]如[1]及[11]～[14]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之糖修飾核苷。

[16]如[15]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中糖修飾核苷為包含 4'-(CH₂)_n-O-2'交聯(式中，n 為 1 或 2)及 2'-O-甲基化的核苷。

[17]如[1]及[11]～[16]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之修飾核苷間鍵結。

[18]如[17]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。

[19]如[1]及[11]～[18]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 19～36

之任一者所表示的鹼基序列。

[20]如[1]~[19]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中化學修飾為適合寡核苷酸之輸送的分子結構體的附加。

[21]一種著色性乾皮症 F 群組之治療用醫藥組成物，其包含如[1]~[20]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

[22]一種著色性乾皮症 F 群組之治療方法，其包含對患者投予有效量之如[1]~[20]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

[23]一種用以使用於著色性乾皮症 F 群組之治療之如[1]~[20]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

[24]一種如[1]~[20]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽之用途，其用於製造著色性乾皮症 F 群組之治療用醫藥組成物。

【0011】 又本發明提供以下之[A1]~[A20]。

[A1]一種反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其具有可與 XPF 基因之內含子區域的一部分雜交的鹼基序列，且具有抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾的活性。

[A2]如[A1]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其於具有序列識別號 63 所表示的變異型內含子 1 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193 號之鳥嘌呤的 5'側的 5'剪接部位及第 1658 號之鳥嘌呤的 3'側的 3'剪接部位的

異常剪接。

[A3]如[A1]或[A2]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其可與包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 175 號～第 217 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列進行雜交。

[A4]如[A1]～[A3]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含與包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 175 號～第 217 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列有 90%以上互補，較佳為 95%以上，最適合為完全互補的序列。

[A5]如[A1]～[A4]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 65～82 及 101～108 之任一者所表示的鹼基序列(序列中，u 可被取代為 t)。

[A6]如[A1]～[A5]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之糖修飾核苷。

[A7]如[A6]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中糖修飾核苷包含 4'-(CH₂)_n-O-2'交聯(式中，n 為 1 或 2)或 2'-O-甲基化的核苷。

[A8]如[A1]～[A7]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之修飾核苷間鍵結。

[A9]如[A8]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。

[A10]如[A1]～[A9]中任一項記載之反義寡核苷酸

或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 1~18 及 37~60 之任一者所表示的鹼基序列。

[A11]如[A1]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其於具有序列識別號 64 所表示的變異型內含子 8 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 324 號~第 329 號之 poly A 附加序列的異常多腺苷酸化。

[A12]如[A1]或[A11]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其可與包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 309 號~第 343 號之鹼基序列內的連續的 15~30 個核苷酸的序列進行雜交。

[A13]如[A1]、[A11]及[A12]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含與包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 309 號~第 343 號之鹼基序列內的連續的 15~30 個核苷酸的序列有 90%以上互補的序列，較佳為 95%以上，最適合為完全互補的序列。

[A14]如[A1]及[A11]~[A13]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 83~100 之任一者所表示的鹼基序列(序列中，u 可被取代為 t)。

[A15]如[A1]及[A11]~[A14]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之糖修飾核苷。

[A16]如[A15]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容

許的鹽，其中糖修飾核苷為包含 4'-(CH₂)_n-O-2'交聯(式中，n 為 1 或 2)及 2'-O-甲基化的核苷。

[A17]如 [A1]及 [A11]~ [A16]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之修飾核苷間鍵結。

[A18]如 [A17]記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。

[A19]如 [A1]及 [A11]~ [A18]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 19~36 之任一者所表示的鹼基序列。

[A20]一種著色性乾皮症 F 群組之治療用醫藥組成物，其包含如 [A1]~ [A19]中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

[發明之效果]

【0012】若依據本發明，則對於歷來不存有治療手段的特定之 XP-F 群組，治療成為可能。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖 1A 顯示：於經轉染實施例 61 之化合物的源自 XPF 患者的細胞中，XPF mRNA 剪接產物量增加。黑色長條表示正確的剪接產物之量，反白長條表示異常剪接產物的量。

圖 1B 顯示：於經轉染實施例 61 之化合物的源自 XPF 患者的細胞中，XPF 蛋白質表現量增加。

圖 1C 顯示：於經轉染實施例 61 之化合物的源自

XPF 患者的細胞中，UV 照射後之 DNA 修復活性增加。

圖 2A 顯示：於經轉染實施例 1~18 之化合物的源自 XPF 患者的細胞中，UV 照射後之 DNA 修復活性增加。

圖 2B 顯示：於經轉染實施例 1~18 之化合物的源自 XPF 患者的細胞中，XPF 蛋白質表現量增加。

圖 3A 顯示：於經轉染實施例 11~14、37~60 之化合物的源自 XPF 患者的細胞中，UV 照射後之 DNA 修復活性增加。黑色之長條表示正確的剪接產物之量，反白的長條表示異常剪接產物之量。

圖 3B 顯示：於經轉染實施例 11、13、37、38、44 至 46、及 53 至 60 之化合物的源自 XPF 患者的細胞中，XPF 蛋白質表現量增加。上面的小組顯示 XPF 蛋白質之表現量，下面的小組顯示 β 肌動蛋白之表現量。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0014】

1. 定義

本說明書中，「著色性乾皮症 F 群組」(亦稱為 XP-F 群組)係指著色性乾皮症之互補性群組之一者，顯示 GG-NER 及 TC-NER 兩者之缺損。有報告為其原因變異的基因為 XPF 基因。

【0015】本說明書中，「XPF 基因」係指編碼參與核苷酸移除修復機構的核酸內切酶的人類基因。XPF 基因亦稱為 ERCC4 基因、ERCC11 基因、FANCO 基因、

RAD1 基因、或 XFEPS 基因。XPF 基因之序列，已知為例如智人 ERCC 剪切修復 4(Homo sapiens ERCC excision repair 4)、核酸內切酶催化性次單元 (endonuclease catalytic subunit (ERCC4))、染色體 16 上的 RefSeqGene (LRG_463)(NCBI-GenBank 登錄號 . NG_011442.1)等。

【0016】本說明書中，「變異型內含子 1 序列」係於野生型 XPF 基因之內含子 1 的鹼基序列(前述 NG_011442.1 中，第 5217~6874 號之鹼基序列)中，由內含子 1 之 5'末端起第 196 號(NG_011442.1 中第 5412 號)之 T 變異為 A 的序列，為序列識別號 63 所表示的鹼基序列。該變異部位係於序列識別號 63 所表示的鹼基序列中相當於第 196 號。

【0017】本說明書中，「變異型內含子 8 序列」係於野生型 XPF 基因之內含子 8 的鹼基序列(前述 NG_011442.1 中，第 20588~22609 號之鹼基序列)中，由內含子 8 之 5'末端起第 326 號(於 NG_011442.1，為第 20913 號)之 C 變異為 T 的序列，為序列識別號 64 所表示的鹼基序列。該變異部位係於序列識別號 64 所表示的鹼基序列中相當於第 326 號。

【0018】本說明書中，「轉錄後修飾」係指於 mRNA 前驅體(pre-mRNA)變成成熟 mRNA 的過程中受到的修飾，包含對 5'末端的加帽(capping)、3'末端的多腺苷酸化、及剪接。

【0019】本說明書中，「異常的轉錄後修飾」係指

於野生型基因之轉錄後修飾中通常不會看到的轉錄後修飾，例如，異常剪接、異常多腺苷酸化等。

【0020】本說明書中，「異常剪接」係指於野生型基因之轉錄後修飾中通常不會看到的剪接。mRNA 之剪接係內含子中之 5'剪接部位、分支部位、及 3'剪接部位藉由被為剪接因子的核內低分子核糖核蛋白質 (snRNP) 辨識而進行。於具有變異型內含子 1 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，係藉由序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 196 號之變異，而新生成剪接因子 U1 snRNP 之辨識序列 (GTATGTAA)，且第 193 號之鳥嘌呤的 5'側成為 5'剪接部位。其結果，發生使用序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193 號之鳥嘌呤的 5'側的 5'剪接部位及第 1658 號之鳥嘌呤的 3'側的 3'剪接部位的異常剪接。

【0021】本說明書中，「異常多腺苷酸化」係指於野生型基因之轉錄後修飾中通常不會看到的多腺苷酸化。mRNA 之多腺苷酸化取決於 poly A 附加序列 (亦稱為切斷·多腺苷酸化因子結合序列或多腺苷酸化訊息) 而發生。人類中的 poly A 附加序列通常包含 AATAAA。於具有變異型內含子 8 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，係藉由序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 326 號之變異，而新生成 poly A 附加序列 (AATAAA)。其結果，發生使用序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 324 號～第 329 號之 poly A 附加序列的異常多腺苷酸化。

【0022】本說明書中，「反義寡核苷酸」係指具有對包含作為目標之鹼基序列的核苷酸進行雜交的能力的單股寡核苷酸。「可進行雜交」係意指藉由鹼基間(A-G(腺嘌呤-鳥嘌呤)間及 C-T/U(胞嘧啶-胸腺嘧啶/尿嘧啶)間)之相互作用而與作為目標之核苷酸可形成雙股。反義寡核苷酸只要於可雜交的程度具有與目標序列之序列互補性即可，不需要為完全互補的序列。又，反義寡核苷酸可為 DNA、RNA、及 DNA/RNA 嵌合體。又反義寡核苷酸可包含修飾核苷及修飾核苷間鍵結等之修飾。

【0023】於「進行雜交」，係包含於低嚴格條件下進行雜交、於中度嚴格條件下進行雜交、及於高度嚴格條件下進行雜交。「低嚴格條件」可為例如，5×SSC、5×丹哈特氏溶液(Denhardt's solution)、0.5% SDS、50% 甲醯胺、32°C之條件；或與其同等的條件。「中嚴格條件」，可為例如，5×SSC、5×丹哈特氏溶液、0.5% SDS、50%甲醯胺、42°C、或 5×SSC、1% SDS、50 mM Tris-HCl(pH7.5)、50%甲醯胺、42°C之條件；或與其同等的條件。「高嚴格條件」，可為例如，5×SSC、5×丹哈特氏溶液、0.5% SDS、50%甲醯胺、50°C；或 0.2×SSC、0.1% SDS、65°C之條件；或者與其同等之條件。就影響雜交之嚴格度的要素而言，能想到有溫度、探針濃度、探針的長度、離子強度、時間、鹽濃度等之複數個要素，若為所屬技術領域中具有通常知識者，則能夠藉由適宜選擇此等要素而實現相同的嚴格度。亦可使用市售的雜交試藥，而實現上述之條件。例如，「高

嚴格條件」能夠藉由下述而實現：於市售之雜交溶液 ExpressHyb™ 雜交溶液 (Clontech 公司製) 中，於 68°C 進行雜交；或使用經固定 DNA 的濾紙而於 0.7-1.0M 之 NaCl 存在下於 68°C 進行雜交後，使用 0.1-2 倍濃度之 SSC 溶液 (1 倍濃度 SSC 係包含 150mM NaCl、15mM 檸檬酸鈉)，於 68°C 進行清洗。

【0024】本說明書中，核苷包含天然型之核苷及修飾核苷。「天然型之核苷」係指 2'-去氧腺苷、2'-去氧鳥苷、2'-去氧胞苷、2'-去氧-5-甲基胞苷、胸苷、2'-去氧尿苷等之 2'-去氧核苷、腺苷、鳥苷、胞苷、5-甲基胞苷、尿苷等之核糖核苷。核酸鹼基之中，尿嘧啶 (U) 或 (u) 與胸腺嘧啶 (T) 或 (t) 有互換性，尿嘧啶 (U) 或 (u) 與胸腺嘧啶 (T) 或 (t) 之任一者皆可使用於與互補鏈的腺嘌呤 (A) 或 (a) 的鹼基對形成。

【0025】本說明書中，亦有時將 2'-去氧腺苷表示為 A^t，將 2'-去氧鳥苷表示為 G^t，將 2'-去氧胞苷表示為 C^t，將 2'-去氧-5-甲基胞苷表示為 5meC^t，將胸苷表示為 T^t，將 2'-去氧尿苷表示為 U^t。又，作為對應彼等的核苷酸，於本說明書中，亦有時將 2'-去氧腺苷核苷酸表示為 A^p，將 2'-去氧鳥苷核苷酸表示為 G^p，將 2'-去氧胞苷核苷酸表示為 C^p，將 2'-去氧-5-甲基胞苷核苷酸表示為 5meC^p，將胸苷核苷酸表示為 T^p，將 2'-去氧尿苷核苷酸表示為 U^p。

【0026】本說明書中，「糖修飾核苷」係指核苷之糖部分經修飾的核苷。於糖修飾核苷，係包含本發明之

所屬技術領域中已知的糖修飾之全部樣式。於糖修飾核苷，係包含例如 2'-修飾核苷、4'-硫代修飾核苷、4'-硫代-2'-修飾核苷及二環式糖修飾核苷。

【0027】就 2'-修飾核苷酸之例而言，可列舉鹵素基、烯丙基、胺基、疊氮基、O-烯丙基、O-C₁-C₁₀ 烷基、OCF₃、O-(CH₂)₂-O-CH₃、2'-O(CH₂)₂SCH₃、O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、或 O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)，各 R_m 及 R_n 各別地為 H、胺基保護基、或取代或非取代 C₁-C₁₀ 烷基。關於 2'-O-甲基鳥苷、2'-O-甲基腺苷、2'-O-甲基胞苷、及 2'-O-甲基尿苷，可使用市售之試藥。2'-O-胺基乙基鳥苷、2'-O-胺基乙基腺苷、2'-O-胺基乙基胞苷、及 2'-O-胺基乙基尿苷可按照文獻 (Blommers et al. *Biochemistry* (1998), 37, 17714-17725.) 而合成。2'-O-丙基鳥苷、2'-O-丙基腺苷、2'-O-丙基胞苷、及 2'-O-丙基尿苷可按照文獻 (Lesnik, E.A. et al. *Biochemistry* (1993), 32, 7832-7838.) 而合成。關於 2'-O-烯丙基鳥苷、2'-O-烯丙基腺苷、2'-O-烯丙基胞苷、及 2'-O-烯丙基尿苷，可使用市售之試藥。2'-O-甲氧基乙基鳥苷、2'-O-甲氧基乙基腺苷、2'-O-甲氧基乙基胞苷、及 2'-O-甲氧基乙基尿苷可按照專利 (US6261840) 或文獻 (Martin, P. *Helv. Chim. Acta.* (1995) 78, 486-504.) 而合成。2'-O-丁基鳥苷、2'-O-丁基腺苷、2'-O-丁基胞苷、及 2'-O-丁基尿苷可按照文獻 (Lesnik, E.A. et al. *Biochemistry* (1993), 32, 7832-7838.) 而合成。2'-O-戊基鳥苷、2'-O-戊基腺苷、2'-O-戊基胞苷、及 2'-O-戊基尿苷可按照文

獻 (Lesnik, E.A. et al. *Biochemistry* (1993), 32, 7832-7838.) 而合成。關於 2'-O-炔丙基鳥苷、2'-O-炔丙基腺苷、2'-O-炔丙基胞苷、及 2'-O-炔丙基尿苷，可使用市售之試藥。

【0028】就 4'-硫修飾核苷之例而言，可列舉 4'-氧原子經硫原子取代的 β -D-核糖核苷 (Hoshika, S. et al. *FEBS Lett.* 579, p.3115-3118, (2005) ; Dande, P. et al. *J. Med. Chem.* 49, p.1624-1634 (2006) ; Hoshika, S. et al. *ChemBioChem.* 8, p.2133-2138, (2007))。

【0029】就 4'-硫-2'-修飾核苷之例而言，可列舉保持 2'-H 或 2'-O-甲基的 4'-硫-2'-修飾核苷 (Matsugami, et al. *Nucleic Acids Res.* 36, 1805 (2008))。

【0030】就二環式糖修飾核苷之例而言，可列舉保持藉由將核糖環的 2 個原子進行交聯而形成的第二環的核苷，就此種核苷之例而言，可列舉將 2'-氧原子與 4'-碳原子以亞甲基鏈交聯的 2',4'-BNA/LNA (橋接核酸 (bridged nucleic acids)/鎖核酸 (locked nucleic acids)) (Obika, S. et al. *Tetrahedron Lett.*, 38, p.8735- (1997). ; Obika, S. et al., *Tetrahedron Lett.*, 39, p.5401- (1998). ; A. A. Koshkin, A.A. et al. *Tetrahedron*, 54, p.3607 (1998). ; Obika, S. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, p.1001 (2001).)、以將 2',4'-BNA/LNA 之亞甲基鏈延伸一個碳的伸乙基鏈進行交聯的 ENA (2'-O,4'-C-伸乙基-橋接核酸) (Morita, K. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, p.73 (2002). ; Morita, K. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 11,

p.2211(2003).)。又亦可列舉 WO2014/109384 記載之 AmNA、或文獻 (Seth,P.P. et al. J.Org.Chem (2010), 75, 1569-1581.)記載之 S-cEt(2',4'-受束縛的乙基)。

【0031】本說明書中，作為包含 2'-O-甲基化修飾的糖修飾核苷，而有時例如將對應 A^t者表示為 A^{m1t}，對應 G^t者表示為 G^{m1t}，對應 C^t者表示為 C^{m1t}，對應 5meC^t者表示為 5meC^{m1t}，對應 U^t者表示為 U^{m1t}等。又關於對應彼等的包含 2'-O-甲基化修飾的糖修飾核苷酸，亦有時將對應 A^p者表示為 A^{m1p}，將對應 G^p者表示為 G^{m1p}，將對應 C^p者表示為 C^{m1p}，將對應 5meC^p者表示為 5meC^{m1p}，將對應 U^p者表示為 U^{m1p}。

【0032】本說明書中，作為包含 2'-O-甲氧基乙基化修飾的糖修飾核苷，而有時例如將對應 A^t者表示為 A^{m2t}，將對應 G^t者表示為 G^{m2t}，將對應 5meC^t者表示為 5meC^{m2t}，將對應 T^t者表示為 T^{m2t}等。又關於對應彼等的包含 2'-O-甲氧基乙基化修飾的糖修飾核苷酸，亦有時將對應 A^p者表示為 A^{m2p}，將對應 G^p表示為 G^{m2p}，將對應 5meC^p者表示為 5meC^{m2p}，將對應 T^p者表示為 T^{m2p}。

【0033】本說明書中，作為包含 4'-CH₂-0-2'交聯的糖修飾核苷，而有時例如將對應 A^t者表示為 A^{1t}，將對應 G^t者表示為 G^{1t}，將對應 5meC^t者表示為 C^{1t}，將對應 T^t者表示為 T^{1t}。又關於對應彼等的包含 4'-CH₂-0-2'交聯的糖修飾核苷酸，亦有時將對應 A^p者表示為 A^{e1p}，將對應 G^p者表示為 G^{e1p}，將對應 5meC^p者表示為 C^{e1p}，

將對應 T^P 者表示為 T^{e1P} 。

【0034】本說明書中，作為包含 $4'-(CH_2)_2-0-2'$ 交聯的糖修飾核苷而有時例如將對應 A^t 者表示為 A^{2t} ，將對應 G^t 者表示為 G^{2t} ，將對應 $5meC^t$ 者表示為 C^{2t} ，將對應 T^t 者表示為 T^{2t} 。又關於對應彼等的包含 $4'-(CH_2)_2-0-2'$ 交聯的糖修飾核苷酸，亦有時將對應 A^P 者表示為 A^{e2P} ，將對應 G^P 者表示為 G^{e2P} ，將對應 $5meC^P$ 者表示為 C^{e2P} ，將對應 T^P 者表示為 T^{e2P} 。

【0035】本說明書中，「修飾核苷間鍵結」係指於天然存在的核苷間鍵結(即，磷酸二酯核苷間鍵結)施加有取代或變化的鍵結。即，包含修飾核苷間鍵結的反義寡核苷酸包含至少 1 個之核苷酸的磷酸基的修飾。就修飾核苷間鍵結而言，可列舉例如硫代磷酸酯鍵結、雙硫代磷酸酯鍵結、烷基磷酸酯鍵結、硼烷磷酸酯(boranophosphate)鍵結、胺基磷酸酯(phosphoramidate)鍵結等。

【0036】本說明書中，關於取代核苷酸之磷酸酯而成為硫代磷酸酯之酯的硫代磷酸酯之酯，亦有時將對應 A^P 者表示為 A^s ，將對應 G^P 者表示為 G^s ，將對應 C^P 者表示為 C^s ，將對應 $5meC^P$ 者表示為 $5meC^s$ ，將對應 T^P 者表示為 T^s ，將對應 U^P 者表示為 U^s 。

關於包含 $2'-O$ -甲基化修飾及硫代磷酸酯的糖修飾核苷酸，亦有時將對應 A^s 者表示為 A^{m1s} ，將對應 G^s 者表示為 G^{m1s} ，將對應 C^s 者表示為 C^{m1s} ，將對應 $5meC^s$ 者表示為 $5meC^{m1s}$ ，將對應 U^s 者表示為 U^{m1s} 。

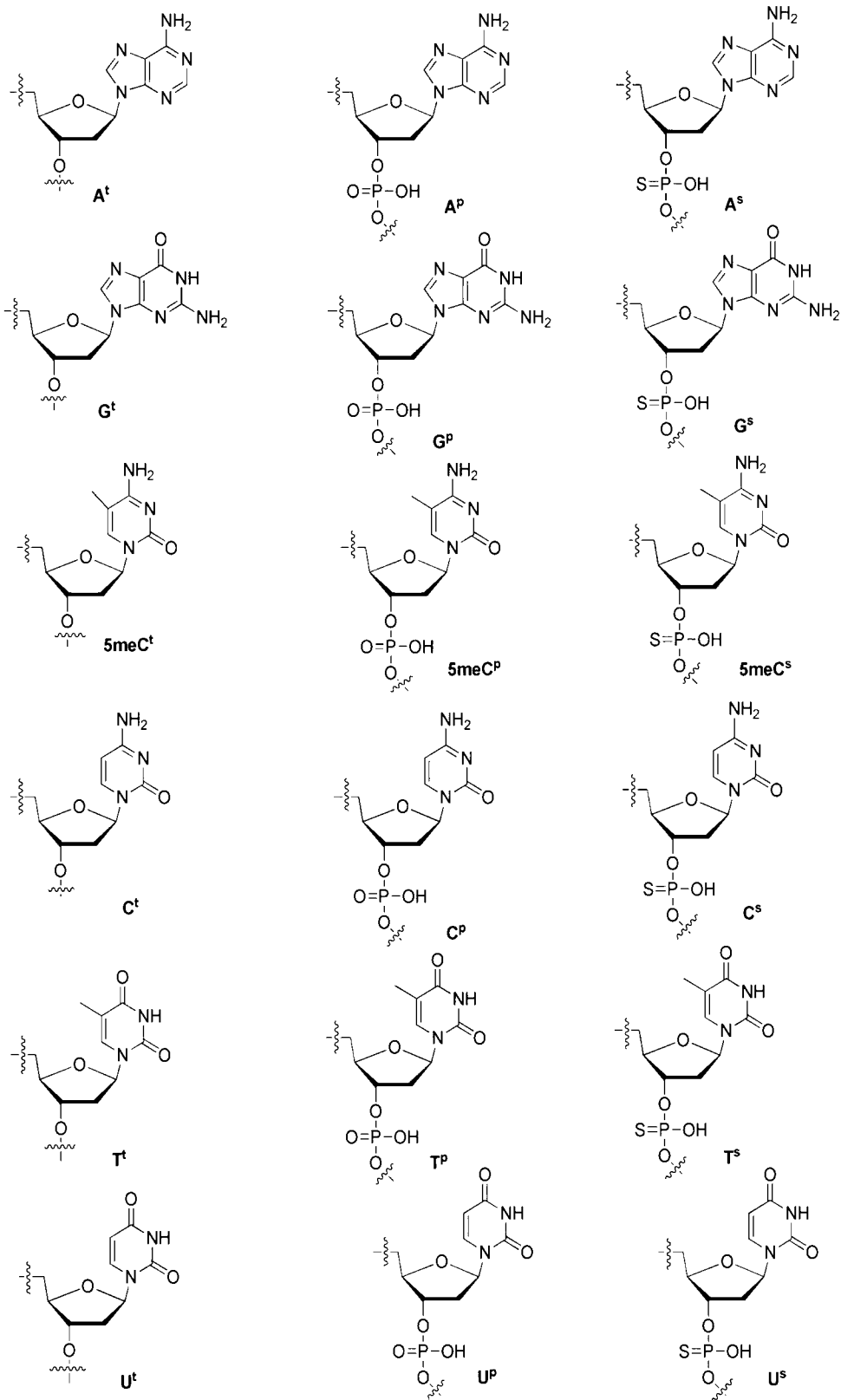
關於包含 2'-O-甲氧基乙基化修飾及硫代磷酸酯的糖修飾核苷酸，亦有時將對應 A^s 者表示為 A^{m2s} ，將對應 G^s 者表示為 G^{m2s} ，將對應 $5meC^s$ 者表示為 $5meC^{m2s}$ ，將對應 T^s 者表示為 T^{m2s} 。

亦有時將包含 4'-CH₂-O-2'交聯及硫代磷酸酯的糖修飾核苷酸，對應 A^s 表示為 A^{e1s} ，對應 G^s 表示為 G^{e1s} ，對應 $5meC^s$ 表示為 C^{e1s} ，對應 T^s 表示為 T^{e1s} 。

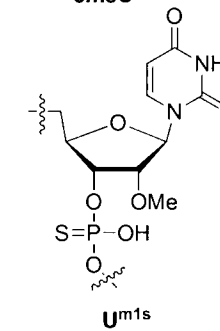
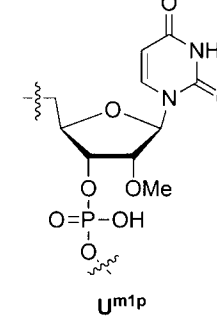
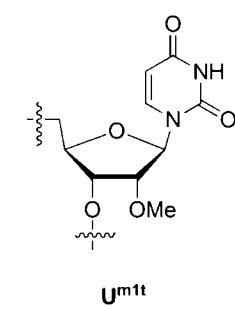
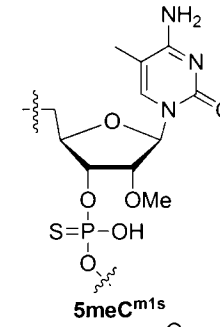
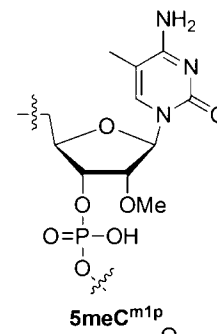
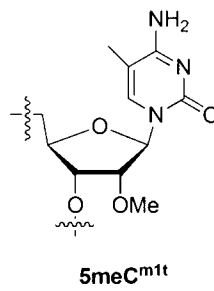
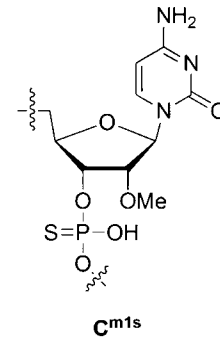
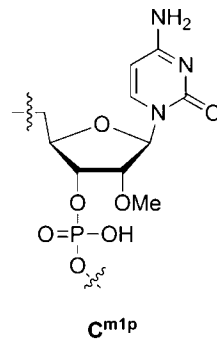
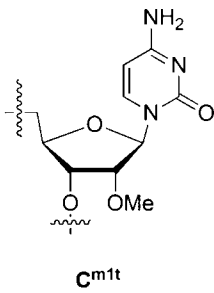
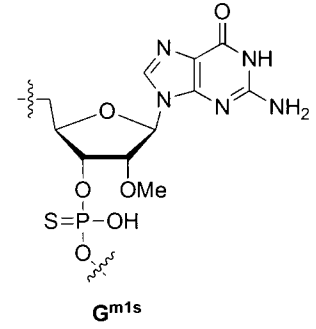
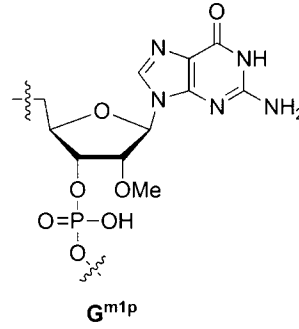
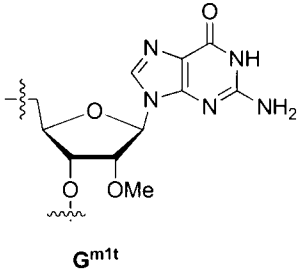
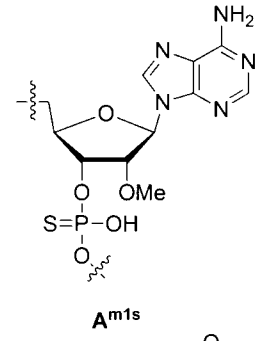
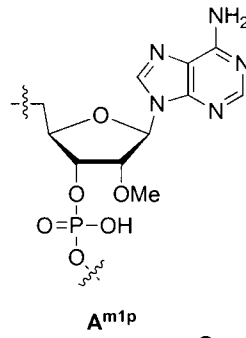
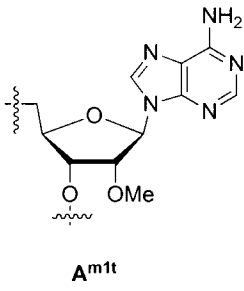
亦有時將包含 4'-(CH₂)₂-O-2'交聯及硫代磷酸酯的糖修飾核苷酸，對應 A^s 表示為 A^{e2s} ，對應 G^s 表示為 G^{e2s} ，對應 $5meC^s$ 表示為 C^{e2s} ，對應 T^s 表示為 T^{e2s} 。

【0037】於下述呈示 A^t 、 G^t 、 $5meC^t$ 、 C^t 、 T^t 、 U^t 、 A^p 、 G^p 、 $5meC^p$ 、 C^p 、 T^p 、 U^p 、 A^s 、 G^s 、 $5meC^s$ 、 C^s 、 T^s 、 U^s 、 A^{m1t} 、 G^{m1t} 、 C^{m1t} 、 $5meC^{m1t}$ 、 U^{m1t} 、 A^{m1p} 、 G^{m1p} 、 C^{m1p} 、 $5meC^{m1p}$ 、 U^{m1p} 、 A^{m1s} 、 G^{m1s} 、 C^{m1s} 、 $5meC^{m1s}$ 、 U^{m1s} 、 A^{2t} 、 G^{2t} 、 C^{2t} 、 T^{2t} 、 A^{e2p} 、 G^{e2p} 、 C^{e2p} 、 T^{e2p} 、 A^{e2s} 、 G^{e2s} 、 C^{e2s} 、 T^{e2s} 、 A^{1t} 、 G^{1t} 、 C^{1t} 、 T^{1t} 、 A^{e1p} 、 G^{e1p} 、 C^{e1p} 、 T^{e1p} 、 A^{e1s} 、 G^{e1s} 、 C^{e1s} 、 T^{e1s} 、 A^{m2t} 、 G^{m2t} 、 $5meC^{m2t}$ 、 T^{m2t} 、 A^{m2p} 、 G^{m2p} 、 $5meC^{m2p}$ 、 T^{m2p} 、 A^{m2s} 、 G^{m2s} 、 $5meC^{m2s}$ 、及 T^{m2s} 之結構。

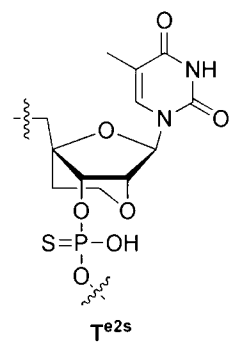
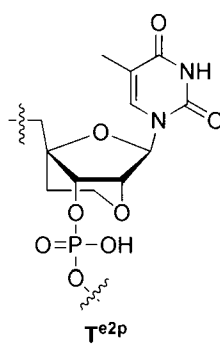
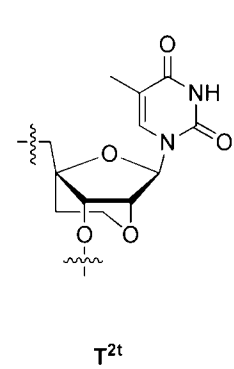
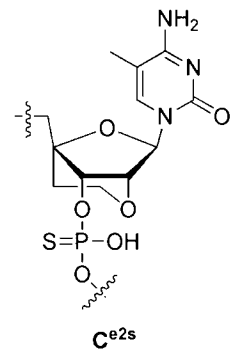
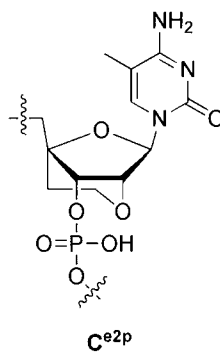
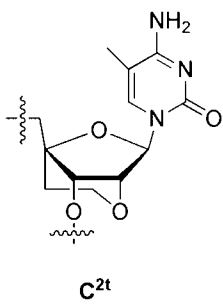
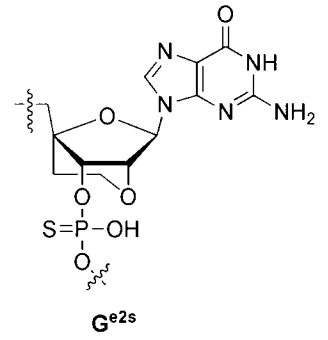
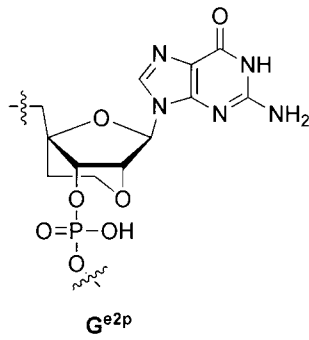
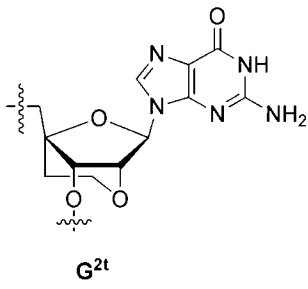
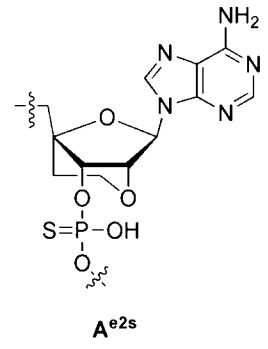
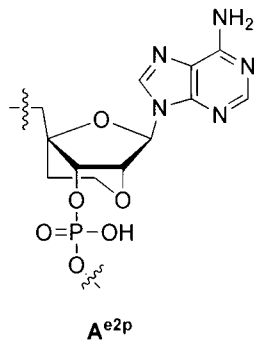
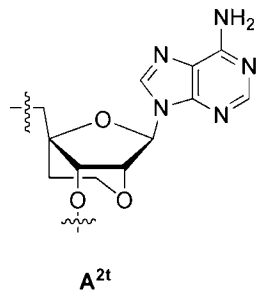
【0038】



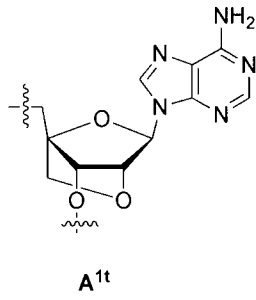
【 0039 】



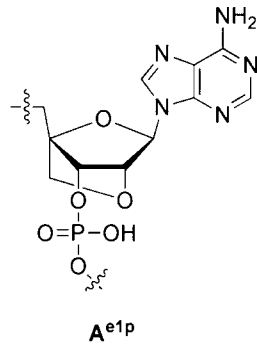
【 0040 】



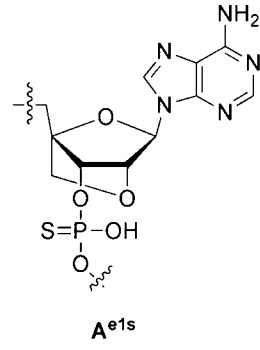
【 0041 】



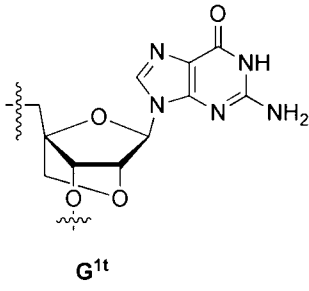
A^{1t}



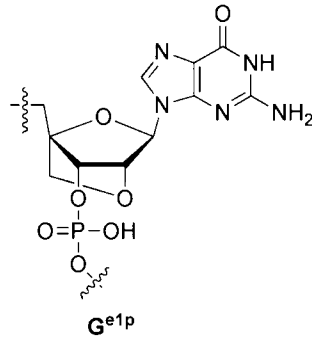
A^{e1p}



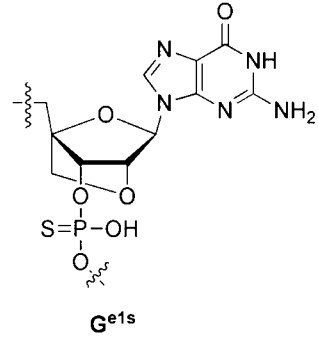
A^{e1s}



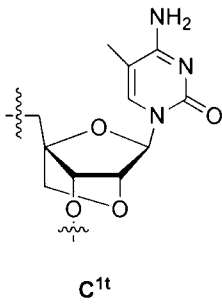
G^{1t}



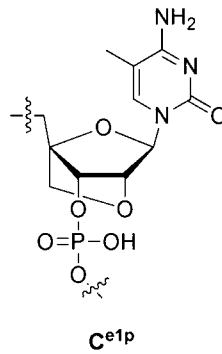
G^{e1p}



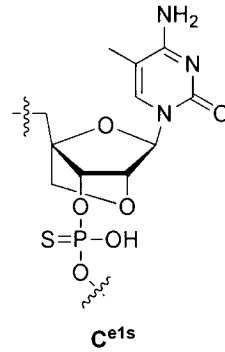
G^{e1s}



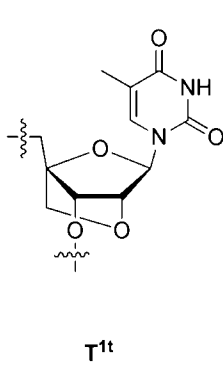
C^{1t}



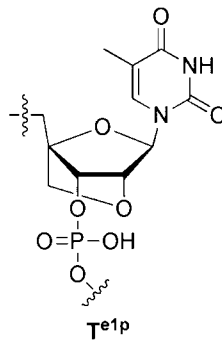
C^{e1p}



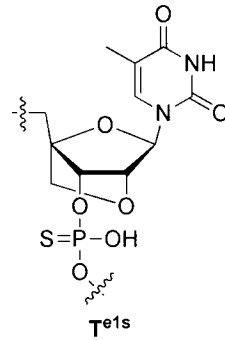
C^{e1s}



T^{1t}

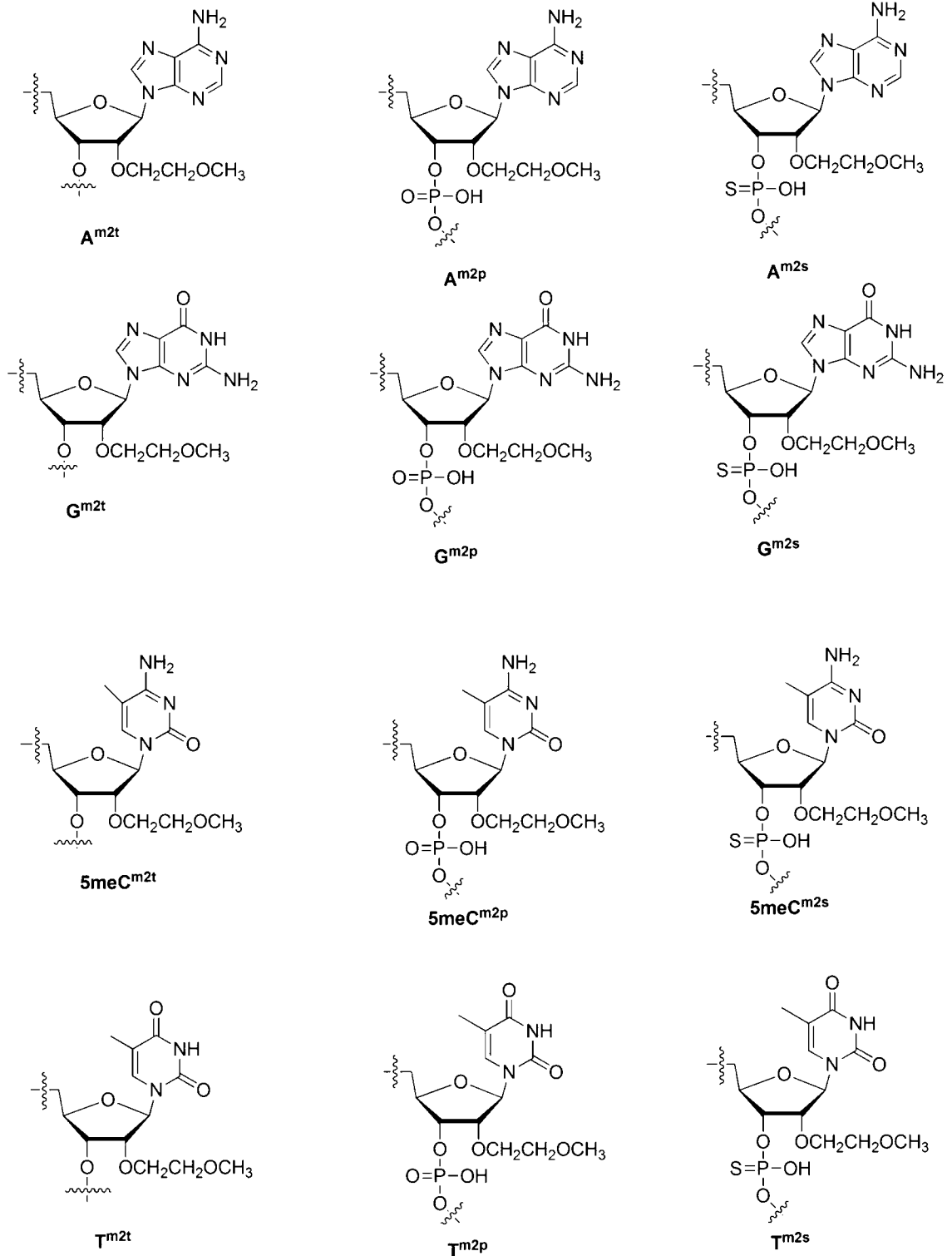


T^{e1p}



T^{e1s}

【 0042 】



【0043】本說明書中，於疾病或症狀之治療，係包含該疾病之發病之預防、惡化或進行的抑制或阻礙、罹患該疾病的個體所呈現的一個以上之症狀的減輕或惡化或進行的抑制、二次性疾病之治療等。

【 0044 】

2.本發明之醫藥組成物、及反義寡核苷酸

本發明提供著色性乾皮症 F 群組 (XP-F 群組) 之治療用醫藥組成物 (以下，稱為本發明之醫藥組成物)、及為其有效成分的反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

【 0045 】 本發明之醫藥組成物，係藉由含有一種會抑制由於 XP-F 群組之疾病原因變異所產生的異常的轉錄後修飾、尤其是由於 2 種類之新穎內含子內部變異所產生的轉錄後修飾之異常的反義寡核苷酸作為有效成分，而抑制具有該變異的 XP-F 群組中的 XPF 基因之表現量的降低，能夠治療具有該變異的 XP-F 群組。

【 0046 】 為本發明人等所新鑑定的 XP-F 群組之疾病原因的 2 種類之變異，係由野生型 XPF 基因之內含子 1 的鹼基序列 (在前述 NG_011442.1 中為第 5217~6874 號之鹼基序列) 中的內含子 1 之 5' 末端起第 196 號 (在 NG_011442.1 中為第 5412 號) 之 T 變異成 A (於序列識別號 63 所表示的鹼基序列中，相當於第 196 號)、及由野生型 XPF 基因之內含子 8 的鹼基序列 (在前述 NG_011442.1 中為第 20588~22609 號之鹼基序列) 中的內含子 8 之 5' 末端起第 326 號 (在 NG_011442.1 中為第 20913 號) 之 C 變異成 T (於序列識別號 64 所表示的鹼基序列，相當於第 326 號)。由於前者而發生 XPF 基因之異常剪接，由於後者而發生 XPF 基因之異常多腺苷酸化。其結果，認為發生 XPF 基因之表現量的降低，且引起 XP-F 群組之症狀。是以，於一態樣中，本發明之醫

藥組成物的適用對象，係以此等 2 種類之變異中至少一者作為疾病原因的 XP-F 群組。再者，於本發明中，只要於 XPF 基因包含上述變異，且因而會發生上述異常剪接或異常多腺苷酸化，則 XPF 基因可進一步包含變異(例如 1 或數個之核苷酸的缺失、取代、附加或插入)。

【0047】本發明之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽具有可與 XPF 基因之內含子區域的一部分雜交的鹼基序列。只要可抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾，則該內含子區域之一部分，即目標序列之範圍，並未特別被限定。本發明之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽是否可抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾，係藉由與下述實施例記載之 XPF mRNA 剪接產物量評價、蛋白質表現量評價、或修復活性評價相同的評價法而決定。以任一評價法確認到正確地進行轉錄後修飾的 XPF 基因之表現的增加或 DNA 修復活性的回復之情形，判斷反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾。

【0048】於一態樣中，本發明之醫藥組成物係將以內含子 1 中的上述變異作為疾病原因的 XP-F 群組當作適用對象。將此態樣中的本發明之醫藥組成物，稱為本發明之醫藥組成物 I。本發明之醫藥組成物 I 包含：於具有序列識別號 63 所表示的變異型內含子 1 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193 號之鳥嘌呤的 5'側的 5'剪接部位及第 1658 號之鳥嘌呤的 3'側的 3'剪接部位的異常剪接

的 1 個以上之反義寡核苷酸。再者，「使用序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193 號之鳥嘌呤的 5' 側的 5' 剪接部位及第 1658 號之鳥嘌呤的 3' 側的 3' 剪接部位的異常剪接」亦可改變敘述成「將序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 1 號之鳥嘌呤至第 192 號之腺嘌呤辨識作為外顯子，將第 193 號之鳥嘌呤至第 1658 號之鳥嘌呤辨識作為內含子的異常剪接」。

【0049】 本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸是否抑制內含子 1 中的異常剪接，係藉由與記載於下述實施例之 XPF mRNA 剪接產物量評價、蛋白質表現量評價、或修復活性評價同樣之評價法而決定。以任一評價法確認到經正確地剪接的 XPF 基因之表現的增加或 DNA 修復活性的回復之情形，判斷反義寡核苷酸抑制內含子 1 中的異常剪接。XPF mRNA 剪接產物量評價中，係利用微滴式數位 PCR(Droplet digital PCR)(ddPCR)確認，於源自以內含子 1 中的上述變異作為疾病原因的 XP-F 群組之患者的細胞中，是否藉由轉染反義寡核苷酸而有經正確地剪接的 XPF mRNA 增加。ddPCR，係藉由使經臨界稀釋的 cDNA 分散於微小區段內而進行 PCR 擴增，並直接計數擴增訊息為陽性的微小區段的數量，而絕對性地測量樣品中的標的濃度之方法。ddPCR 可使用市售之試藥及機器(例如，QX100™ Droplet Digital™ PCR 系統(Bio-Rad Laboratories, Inc.)等)而進行。蛋白質表現量評價中，係利用西方氏印漬術(Western blotting)確認，於源自以內含子 1 中的上述變異作為疾病原因的

XP-F 群組之患者的細胞中，是否藉由轉染反義寡核苷酸而有經正確地剪接的 XPF 基因產物增加。又，修復活性評價中，係確認於源自以內含子 1 中的上述變異作為疾病原因的 XP-F 群組之患者的細胞中，是否藉由轉染反義寡核苷酸而有修復因 UV 照射所產生的 DNA 損傷的活性回復。

【0050】本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸，係只要會抑制內含子 1 中的異常剪接，則並未被限定於特定者，但例如可將包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 155 號～第 217 號(較佳為第 175 號～第 217 號，更佳為第 179 號～第 213 號，又更佳為第 183 號～第 203 號)之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸(較佳為 15～23 核苷酸，更佳為 15～18 核苷酸)的序列作為目標。例如，本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸之目標的鹼基序列，可為與選自序列識別號 65～82、101～108、及 124～135 的任一者所表示的鹼基序列互補的序列，較佳可為與選自序列識別號 65～82、101、及 105～108 之任一者所表示的鹼基序列互補的序列，更佳可為與選自序列識別號 65～82 之任一者所表示的鹼基序列互補的序列，進一步更佳為與選自序列識別號 75～78 之任一者所表示的鹼基序列互補的序列。換言之，本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸可與前述序列(即目標序列)進行雜交。於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸可與前述目標序列於高嚴格條件下進行雜交。

【0051】本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸可於其 5' 末端及 / 或 3' 末端具有無助於與目標序列之雜交的鹼基序列 (尾巴 (tail) 序列)。各自之尾巴序列所含的鹼基數係 5 以下 (較佳為 4、3、2 或 1)，不具有尾巴序列者為最適合的。

【0052】經去除本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸之尾巴序列的部分之鹼基序列，只要保持著與前述目標序列雜交的活性，則與目標序列之序列互補性可為 70% 以上，較佳為 80% 以上，更佳為 90% 以上，又更佳為 95% 以上，最適合為完全互補。

【0053】於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸，係包含選自序列識別號 65~82、101~108、及 124~135 (較佳為序列識別號 65~82、101、及 105~108，更佳為序列識別號 65~82，又更佳為序列識別號 75~78) 的任一者所表示的鹼基序列。序列識別號 65~82、101~108、及 124~135 所表示的鹼基序列，係被記載為各自對應後述之實施例記載的序列識別號 1~18、53~60、及 112~123 的 RNA 序列。又，反義寡核苷酸中的尿苷殘基有被基於對應其之胸苷殘基的修飾核苷酸取代的情形。是以，本態樣亦包含：於序列識別號 65~82、101~108、及 124~135 所表示的鹼基序列中將「u」取代為「t」的鹼基序列。

【0054】又，經去除本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸之尾巴序列的部分之鹼基序列，只要具有與前述目標序列之雜交活性，則可在與目標序列之間有 5 鹼

基以下(較佳為 4 鹼基以下，更佳為 3 鹼基、2 鹼基或 1 鹼基)之失配(mismatch)，但最適合為不具有失配。

【0055】此處，認為本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸係藉由阻礙 U1snRNP 對於變異型內含子 1 序列所新生成的 5'剪接部位之辨識序列 GTAAGTAA(序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193~200 號之序列)的結合，而抑制異常剪接。U1 snRNP 具有與 5'剪接部位的辨識序列幾乎互補的序列，且在剪接的過程中形成鹼基對。是以，於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸能以下述序列為目標：包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193~200 號之序列之至少 1 個鹼基、例如 2 個鹼基、3 個鹼基、4 個鹼基、5 個鹼基、6 個鹼基、7 個鹼基、或 8 個鹼基的序列。

【0056】本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸之長度，只要會抑制內含子 1 中的異常剪接，則並未特別限定，但可為例如 15~30 個核苷酸、15~23 個核苷酸、或 15~18 個核苷酸。

【0057】於別的態樣中，本發明之醫藥組成物係將以內含子 8 中的上述變異作為疾病原因的 XP-F 群組當作適用對象。將此態樣中的本發明之醫藥組成物稱為本發明之醫藥組成物 II。本發明之醫藥組成物 II 包含：於具有序列識別號 64 所表示的變異型內含子 8 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 324 號~第 329 號之 poly A 附加序列的異常多腺苷酸化的 1 個以上之反義寡核苷酸。

【0058】此處，本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸是否抑制內含子 8 中的異常多腺苷酸化，係藉由與下述實施例記載之蛋白質表現量評價或修復活性評價同樣的評價法而決定。以任一評價法確認到經正確地剪接的 XPF 基因之表現的增加或 DNA 修復活性的回復之情形，判斷反義寡核苷酸抑制內含子 8 中的異常多腺苷酸化。蛋白質表現量評價中，係確認於源自以內含子 8 中的上述變異作為疾病原因的 XP-F 群組之患者的細胞中，是否藉由轉染反義寡核苷酸而有於正確的位置被多腺苷酸化的 XPF 基因產物增加。又，修復活性評價中，係確認於源自以內含子 8 中的上述變異作為疾病原因的 XP-F 群組之患者的細胞中，是否藉由轉染反義寡核苷酸而有修復因 UV 照射所產生的 DNA 損傷的活性回復。

【0059】本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸，只要抑制內含子 8 中的異常多腺苷酸化，則未限定於特定者，例如，可以包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 309 號～第 343 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸、15～23 核苷酸、或 15～18 核苷酸的序列為目標。換言之，本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸可與前述序列(即目標序列)雜交。於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸可與前述目標序列於高嚴格條件下雜交。

【0060】本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸可於其 5' 末端及 / 或 3' 末端具有無助於與目標序列雜交的鹼基序列(尾巴序列)。各自之尾巴序列所含的鹼基數

係 5 以下(較佳為 4、3、2 或 1)，不具有尾巴序列者為最適合的。

【0061】經去除本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸之尾巴序列的部分之鹼基序列，只要保持與前述目標序列雜交的活性，則與目標序列之序列互補性可為 70%以上，較佳為 80%以上，更佳為 90%以上，又更佳為 95%以上，最適合為完全互補。

【0062】於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸包含序列識別號 83~100 所表示的鹼基序列。序列識別號 83~100 所表示的鹼基序列，係被記載為各自對應後述之實施例記載的序列識別號 19~36 的 RNA 序列。又，反義寡核苷酸中的尿苷殘基有被基於對應其之胸苷殘基的修飾核苷酸取代的情形。是以，本態樣亦包含：於序列識別號 83~100 所表示的鹼基序列中將「u」取代為「t」的鹼基序列。

【0063】又，經去除本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸之尾巴序列的部分之鹼基序列，只要具有與前述目標序列之雜交活性，則可在與目標序列之間有 5 鹼基以下(較佳為 4 鹼基以下，更佳為 3 鹼基、2 鹼基或 1 鹼基)之失配，但最適合為不具有失配。

【0064】此處，認為本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸係藉由阻礙對於變異型內含子 8 序列中新生成的 poly A 附加序列 AATAAA(序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 324~329 號之序列)之切斷·多腺苷酸化因子(CPSF)的結合，而抑制異常多腺苷酸化。是以，

於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸能以下述序列為目標：包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 324~329 號之序列之至少 1 個鹼基、例如包含 2 個鹼基、3 個鹼基、4 個鹼基、5 個鹼基、或 6 個鹼基的序列。

【0065】本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸之長度，只要抑制內含子 1 中的異常多腺苷酸化，則未被特別限定，但可為例如 15~30 個核苷酸、15~23 個核苷酸、或 15~18 個核苷酸。

【0066】本發明之醫藥組成物中的反義寡核苷酸可為 DNA、RNA、及 DNA/RNA 嵌合體之任一者。可藉由作成 DNA/RNA 嵌合體，而使反義寡核苷酸之核酸酶耐性增加，並提高活體內之安定性。

【0067】本發明之醫藥組成物中的反義寡核苷酸可含有 1 個以上之修飾，以使核酸酶耐性增加並提高於活體內的安定性。就修飾而言，可列舉例如，核苷之糖部分的修飾及核苷酸之磷酸基的修飾。就糖修飾核苷及修飾核苷間鍵結之例而言，可列舉上述 1 中記載者。

【0068】於較佳態樣中，反義寡核苷酸包含 1 個以上之糖修飾核苷。反義寡核苷酸中所含的核苷可全部為糖修飾核苷。於反義寡核苷酸中可包含：包含不同的糖部分之修飾的 2 種類以上之糖修飾核苷。糖修飾核苷較佳為包含 4'-(CH₂)_n-O-2'交聯(式中，n 為 1 或 2)或 2'-O-甲基化的核苷，更佳為包含 4'-(CH₂)₂-O-2'交聯或 2'-O-甲基化的核苷。於反義寡核苷酸中有包含 4'-(CH₂)₂-O-

2'交聯的糖修飾核苷被包含之情形，其數目並未被特別限定，但可為 1 個以上，例如 2 個以上、3 個以上、4 個以上、5 個以上、或 6 個以上、12 個以下、例如 11 個以下、10 個以下、或 9 個以下。

【0069】於更佳態樣中，反義寡核苷酸中所含的核苷全部為糖修飾核苷，糖修飾核苷為包含 4'-(CH₂)₂-O-2'交聯的糖修飾核苷、包含 2'-O-甲基化的糖修飾核苷、或彼等之組合。

【0070】於較佳態樣中，反義寡核苷酸包含 1 個以上之修飾核苷間鍵結。反義寡核苷酸中，可有不同的修飾核苷間鍵結包含。又反義寡核苷酸中之核苷間鍵結可全部為修飾核苷間鍵結。於更佳態樣中，修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。於進一步更佳態樣中，反義寡核苷酸中之核苷間鍵結全部為修飾核苷間鍵結，修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。

【0071】於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸選自包含下述之寡核苷酸的群組：包含序列識別號 1~18、37~60 及 112~123 所表示的鹼基序列的寡核苷酸。此等之寡核苷酸所含的核苷為包含 4'-(CH₂)₂-O-2'交聯的糖修飾核苷、及包含 2'-O-甲基化的糖修飾核苷之任一者。又，此等之寡核苷酸中之核苷間鍵結係全部為硫代磷酸酯鍵。作為本發明之醫藥組成物 I 中的反義寡核苷酸，更適合者為以下所示的寡核苷酸。

【0072】實施例 11(XPF-int1-011)：HO-C^{m1s}-C^{e2s}-

C^{m1s}-U^{m1s}-T^{e2s}-A^{m1s}-C^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1s}-A^{m1s}-C^{e2s}-G^{m1s}-U^{m1s}-
C^{e2s}-U^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-G^{m1t}-H(序列識別號 11)

實施例 12(XPF-int1-012) : HO-C^{m1s}-C^{e2s}-U^{m1s}-U^{m1s}-
A^{e2s}-C^{m1s}-U^{m1s}-T^{e2s}-A^{m1s}-C^{m1s}-G^{e2s}-U^{m1s}-C^{m1s}-T^{e2s}-G^{m1s}-
U^{m1s}-G^{e2s}-U^{m1t}-H(序列識別號 12)

實施例 13(XPF-int1-013) : HO-C^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1s}-A^{m1s}-
C^{e2s}-U^{m1s}-U^{m1s}-A^{e2s}-C^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-C^{m1s}-U^{m1s}-G^{e2s}-U^{m1s}-
G^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1t}-H(序列識別號 13)

實施例 14(XPF-int1-014) : HO-U^{m1s}-T^{e2s}-A^{m1s}-C^{m1s}-
T^{e2s}-U^{m1s}-A^{m1s}-C^{e2s}-G^{m1s}-U^{m1s}-C^{e2s}-U^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-G^{m1s}-
U^{m1s}-T^{e2s}-C^{m1t}-H(序列識別號 14)

實施例 45(XPF-int1-013_1) : HO-C^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1s}-
A^{m1s}-C^{e2s}-U^{m1s}-U^{m1s}-A^{m1s}-C^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-C^{m1s}-U^{m1s}-G^{m1s}-
U^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1t}-H(序列識別號 45)

實施例 46(XPF-int1-013_2) : HO-C^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1s}-
A^{m1s}-C^{e2s}-U^{m1s}-U^{m1s}-A^{e2s}-C^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-C^{m1s}-U^{m1s}-G^{m1s}-
U^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1t}-H(序列識別號 46)

實施例 62(XPF-int1-013_5) : HO-C^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1s}-
A^{m1s}-C^{e2s}-U^{m1s}-U^{m1s}-A^{e2s}-C^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-C^{m1s}-T^{e2s}-G^{m1s}-
U^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1t}-H(序列識別號 112)

實施例 63(XPF-int1-013_6) : HO-C^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1s}-
A^{m1s}-C^{e2s}-U^{m1s}-U^{m1s}-A^{e2s}-C^{m1s}-G^{m1s}-T^{e2s}-C^{m1s}-U^{m1s}-G^{m1s}-
T^{e2s}-G^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1t}-H(序列識別號 113)

【0073】於較佳態樣中，本發明之醫藥組成物 II 中的反義寡核苷酸選自包含下述之寡核苷酸的群組：包含

序列識別號 19~36 所表示的鹼基序列的寡核苷酸。此等之寡核苷酸所含的核苷為包含 4'-(CH₂)₂-O-2'交聯的糖修飾核苷、及包含 2'-O-甲基化的糖修飾核苷之任一者。又此等之寡核苷酸中之核苷間鍵結係全部為硫代磷酸酯鍵。

【0074】就反義寡核苷酸之調製方法而言，未特別限制，但可使用已知之化學合成法(磷酸三酯法、亞磷醯胺(phosphoramidite)法、H-膦酸酯法等)。可使用市售之核酸合成機，使用市售之 DNA/RNA 合成所使用的試藥而合成。例如，藉由將亞磷醯胺試藥偶合後，使硫、二硫化四乙基秋蘭姆(tetraethyl thiuram disulfide(TETD)，Applied Biosystems 公司)、Beaucage 試藥(Glen Research 公司)、或氫化黃原素(xanthane hydride)等之試藥反應，可合成具有硫代磷酸酯鍵的反義寡核苷酸(Tetrahedron Letters, 32, 3005 (1991), J. Am. Chem. Soc. 112, 1253 (1990), PCT/WO98/54198)。

【0075】本發明之寡核苷酸(反義寡核苷酸)，亦可於 5'末端及/或 3'末端具有下述之基：具有用以控制寡核苷酸之物性及體內動態之所冀望的化學結構之基。例如，可於本發明之寡核苷酸(反義寡核苷酸)之 5'末端及/或 3'末端中導入胺基烷基，且透過該基而附加前述所冀望之化學結構。

【0076】對寡核苷酸導入胺基烷基，係若藉由該技術領域中所周知的方法進行即可，亦可使用市售之試藥而進行。例如，藉由於具有目標序列的寡核苷酸之鏈伸長

結束後，使與 5'-Amino-Modifier C6 (Glen Research)、5'-TFA-Amino-Modifier C6-CE Phosphoramidite、5'-TFA-Amino-Modifier-C5-CE Phosphoramidite (Link Technologies)等之胺基修飾試藥反應，而可合成有胺基烷基磷酸基結合於 5'末端的寡核苷酸。又藉由使與 3'-amino-Modifier C3 CPG、3'-amino-Modifier C7 CPG(Glen Research)等之胺基修飾試藥反應，而可合成有胺基烷基結合於 3'末端的寡核苷酸。

【0077】就可導入至本發明之寡核苷酸(反義寡核苷酸)之 5'末端及/或 3'末端的化學結構而言，可利用於該技術領域中周知可控制寡核苷酸之物性及體內動態的任意之化學結構，可列舉例如，脂肪酸、膽固醇、GalNAc 結構等。例如，已知：可使用包含被認為有用於核酸往肌肉組織的移行之脂肪酸的亞醯胺(amidite)化合物，而合成反義寡核苷酸，並且可促進反義寡核苷酸往肌肉組織的移行(例如，Nucleic Acids Res. (2020) 47, 6029-6044、5'-Palmitate-C6-CE Phosphoramidite 等之 Link Technologies 製品等)。又，結合了膽固醇的 siRNA 於腦內作用已被記載於公知文獻(例如，Mol. Cancer Ther. (2018) 17, 1251-1258)。又，已知：可使用包含被認為有用於核酸往肝臟細胞的移行之 GalNAc 結構的亞醯胺化合物，而合成反義寡核苷酸，並且可將反義寡核苷酸特異性遞送達至肝臟細胞(例如，Methods in Enzymology、1999 年、313 卷、297 ~ 321 頁、WO2009/073809、WO2014/076196、WO2014/179620、

WO2015/006740、WO2015/105083、WO2016/055601、WO2017/023817、WO2017/084987、WO2017/131236、WO2019/172286等)。

【0078】本發明之醫藥組成物中的反義寡核苷酸可為其藥學上可容許的鹽之形態。「其藥學上可容許的鹽」係指寡核苷酸(反義寡核苷酸)之鹽，就此種鹽而言，可列舉如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽的鹼金屬鹽；如鈣鹽、鎂鹽的鹼土類金屬鹽；如鋁鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、鎳鹽、鈷鹽等之金屬鹽；如銨鹽之無機鹽；如三級辛基胺鹽、二苳胺鹽、咪啉鹽、葡萄糖胺鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽、胍鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苳基乙二胺鹽、氯普魯卡因鹽、普魯卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苳基-苳乙胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參(羥甲基)胺基甲烷鹽之有機鹽等之胺鹽；如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽的氫鹵酸鹽；如硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽之低級烷磺酸鹽；如苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽之芳基磺酸鹽；乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之胺基酸鹽等。此等之鹽可藉由公知方法製造。

【0079】又，本發明之醫藥組成物之反義寡核苷酸及其藥學上可容許的鹽，亦有時作為溶劑合物(例如，

水合物)而存在，亦可為此種之溶劑合物。

【0080】本發明之醫藥組成物可將反義寡核苷酸、及適當之製藥上可容許的添加劑混合而製劑化。例如，本發明之醫藥組成物可作成錠劑、膠囊劑、顆粒劑等之製劑而經口投予，或作成注射劑、經皮吸收劑等之製劑而非經口投予。

【0081】此等之製劑可使用賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、乳化劑、安定劑、稀釋劑、注射劑用溶劑、溶解輔助劑、懸浮劑、等張化劑、緩衝劑、鎮痛劑、防腐劑、抗氧化劑等之添加劑，以公知之方法而製造。

【0082】就賦形劑而言，可列舉例如，有機系賦形劑或無機系賦形劑。就有機系賦形劑而言，可列舉例如，如乳糖、白糖之糖衍生物；如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉之澱粉衍生物；如結晶纖維素之纖維素衍生物；阿拉伯膠等。就無機系賦形劑而言，可列舉例如，如硫酸鈣之硫酸鹽。

【0083】就結合劑而言，可列舉例如，上述之賦形劑；明膠；聚乙烯吡咯啉酮；聚乙二醇等。

【0084】就崩解劑而言，可列舉例如，上述之賦形劑；如交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉之經化學修飾的澱粉或纖維素衍生物；交聯聚乙烯吡咯啉酮等。

【0085】就潤滑劑而言，可列舉例如，滑石；硬脂酸；膠體二氧化矽；如蜂蠟、鯨蠟之蠟類；如硫酸鈉之硫酸鹽；如月桂基硫酸鈉之月桂基硫酸鹽；上述之賦形

劑中的澱粉衍生物等。

【0086】就乳化劑而言，可列舉例如，如膨潤土、VEEGUM之膠體性黏土；如硫酸月桂酯鈉之陰離子界面活性劑；如氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)之陽離子界面活性劑；如聚氧伸乙基烷基醚之非離子界面活性劑等。

【0087】就安定劑而言，可列舉例如，如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯之對羥基苯甲酸酯類；如氯丁醇之醇類；如酚、甲酚之酚類等。

【0088】就稀釋劑而言，可列舉例如，水、乙醇、丙二醇等。

【0089】就注射劑用溶劑而言，可列舉例如，水、乙醇、甘油等。

【0090】就溶解輔助劑而言，可列舉例如，聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

【0091】就懸浮劑而言，可列舉例如硬脂基三乙醇胺、硫酸月桂酯鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、氯化苄烷銨、氯化本索寧(benzethonium chloride)、單硬脂酸甘油等之界面活性劑；例如聚乙烷基醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等之親水性高分子等。

【0092】就等張化劑而言，可列舉例如氯化鈉、甘油、D-甘露糖醇等。

【0093】就緩衝劑而言，可列舉例如磷酸鹽、乙酸

鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等之緩衝液等。

【0094】就鎮痛劑而言，可列舉例如苯甲醇等。

【0095】就防腐劑而言，可列舉例如對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、去氫乙酸、山梨酸等。

【0096】就抗酸化劑而言，可列舉例如亞硫酸鹽、抗壞血酸等。

【0097】本發明之醫藥組成物被投予的對象為人類。

【0098】就本發明之醫藥組成物的投予路徑而言，可為經口投予及非經口投予之任一者，若因應成為對象的疾病而選擇適合的投予路徑即可。又，投予路徑可為全身投予及局部投予之任一者。就非經口投予而言，可列舉例如，靜脈內投予、動脈內投予、髓腔內投予、肌肉內投予、皮內投予、皮下投予、腹腔內投予、經皮投予、骨內投予、關節內投予等。例如，對於皮膚症狀，可選擇經皮投予及皮下投予，但對於神經症狀，可選擇髓腔內投予。

【0099】本發明之醫藥組成物係以治療或預防上有效量投予至對象。「治療上有效量」係意指對特定之疾病、投予形態及投予路徑發揮治療效果的量，因應對象的種類、疾病的種類、症狀、性別、年齡、慢性病、其他要素而適當決定。

【0100】本發明之醫藥組成物之投予量可因應對象的種類、疾病的種類、症狀、性別、年齡、慢性病、其

他要素而適當決定。

【0101】本發明之醫藥組成物可與至少 1 種已知的治療劑或治療法併用。

【0102】又，本發明提供用以治療著色性乾皮症 F 群組之方法，其包含將本發明之醫藥組成物之治療有效量投予至需要其之對象。

【0103】本發明中的「治療有效量」意指對特定之疾病或症狀、投予形態及投予路徑發揮治療效果的量，因應對象的種類、疾病或症狀的種類、症狀、性別、年齡、慢性病、其他要素而適當決定。

[實施例]

【0104】以下，藉由實施例而具體地說明本發明。又，此等之實施例係用於說明本發明，並非限定本發明之範圍者。

【0105】

(實施例 1)

HO-U^{m1s}-C^{e2s}-C^{m1s}-U^{m1s}-A^{e2s}-G^{m1s}-C^{m1s}-G^{e2s}-A^{m1s}-
C^{m1s}-C^{e2s}-C^{m1s}-C^{m1s}-T^{e2s}-U^{m1s}-A^{m1s}-C^{e2s}-U^{m1t}-H(XPF-
int1-001)(序列識別號 1)

使用核酸自動合成機(BioAutomation 製 MerMade 192X)，並使用亞磷醯胺法(Nucleic Acids Research, 12, 4539 (1984)而進行合成。就試藥而言，使用活化劑溶液-3 (0.25 mol/L 5-苄硫基-1H-四唑/乙腈溶液、和光純藥工業製、產品編號 013-20011)、AKTA 用 CAP A (1-甲基咪唑/乙腈溶液、Sigma-Aldrich 製、產品編號

L040050)、AKTA 用 Cap B1(乙酸酐/乙腈溶液、Sigma-Aldrich 製、產品編號 L050050)、AKTA 用 Cap B2(吡啶/乙腈溶液、Sigma-Aldrich 製、產品編號 L050150)、DCA Deblock (二氯乙酸/甲苯溶液、Sigma-Aldrich 製、產品編號 L023050)。作為用以形成硫代磷酸酯鍵之硫化試藥，以成為 0.2 M 之方式使用乙腈(脫水、關東化學製、產品編號 01837-05)、吡啶(脫水、關東化學製、產品編號 11339-05)1:1(v/v)溶液溶解苯基乙醯基二硫醚(CARBOSYNTH 製、產品編號 FP07495)而使用。就亞醯胺試藥而言，2'-O-Me 核苷之亞磷醯胺(腺苷體產品編號 ANP-5751，胞苷體產品編號 ANP-5752，鳥苷體產品編號 ANP-5753，尿苷體產品編號 ANP-5754)係使用 ChemGenes 製者。非天然型之亞磷醯胺係使用特開 2000-297097 之實施例 14(5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O,4'-C-伸乙基-6-N-苯甲醯基腺苷-3'-O-(2-氰基乙基 N,N-二異丙基)亞磷醯胺)、實施例 27 (5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O,4'-C-伸乙基-2-N-異丁醯基鳥苷-3'-O-(2-氰基乙基 N,N-二異丙基)亞磷醯胺)、實施例 22(5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O,4'-C-伸乙基-4-N-苯甲醯基-5-甲基胞苷-3'-O-(2-氰基乙基 N,N-二異丙基)亞磷醯胺)、實施例 9(5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O,4'-C-伸乙基-5-甲基尿苷-3'-O-(2-氰基乙基 N,N-二異丙基)亞磷醯胺)之化合物。使用 Glen Unysupport FC 96 孔格式 0.2 μ mol(GlenResearch 製)作為固相載體，合成實施例 1 之化合物。惟，亞醯胺體之縮合所需要的時間設為約 9 分

鐘。

【0106】藉由以 600 μ L 之濃氨水處理具有目標序列之經保護的寡核苷酸類似物，而自支持體切出寡聚物的同時，去除磷原子上之保護基氰基乙基與核酸鹼基上之保護基。將寡聚物之混合溶液與 300 μ L 之 Clarity QSP DNA 載樣緩衝液 (Clarity QSP DNA Loading Buffer)(Phenomenex 製造)混合，並注入至 Clarity SPE 96 孔盤 (Phenomenex 製造)上。依序添加 Clarity QSP DNA 載樣緩衝液:水 = 1:1 溶液 1 mL、水 3 mL、3%二氯乙酸(DCA)水溶液 3 mL、水 6 mL 後，收集以 20 mM Tris 水溶液:乙腈 = 9:1 溶液萃取的成分。餾除溶劑後，獲得目標化合物。本化合物以逆相 HPLC(管柱 (Phenomenex, Clarity 2.6 μ m Oligo-MS 100A (2.1 \times 50 mm))、A 溶液：100 mM 六氟異丙醇(HFIP)、8 mM 三乙基胺水溶液、B 溶液：甲醇、B%：10% \rightarrow 25%(4 分鐘，線性梯度)；60 $^{\circ}$ C；0.5 mL/分鐘；260nm)進行分析時，於 2.78 分鐘被溶出。化合物藉由負離子 ESI 質量分析而鑑定。

【0107】本化合物之鹼基序列為與智人 ERCC 剪切修復 4 核酸內切酶催化次單元(ERCC4)(NCBI-GenBank 登錄號 . NG_011442.1)所編碼的 mRNA(相當於 NG_011442.1 之第 5001~37192 號)中第 412 號之 T 變異成 A 的序列之第 412~429 號的序列互補的序列。

【0108】

(實施例 2 ~ 36)

實施例 2 至 36 之化合物亦與實施例 1 之化合物同樣地合成。將實施例 1 至 36 之化合物的資訊記載於表 1。

【 0109 】 [表 1]

表1

實施例	化合物名稱	序列(5'-3')	開始	結束	分子量	序列識別號
1	XPF-int1-001	uCcuAgcGacCccTuaCu	213	196	6237.71	1
2	XPF-int1-002	cCuaGegAccCcuTacTu	212	195	6237.72	2
3	XPF-int1-003	cTagCgaCccCuuAcuTa	211	194	6275.72	3
4	XPF-int1-004	uAgcGacCccTuaCuuAc	210	193	6247.70	4
5	XPF-int1-005	aGegAccCcuTacTuaCg	209	192	6300.74	5
6	XPF-int1-006	gCgaCccCuuAcuTacGu	208	191	6277.70	6
7	XPF-int1-007	cGacCccTuaCuuAegTe	207	190	6237.69	7
8	XPF-int1-008	gAccCcuTacTuaCguCu	206	189	6252.69	8
9	XPF-int1-009	aCccCuuAcuTacGueTg	205	188	6238.68	9
10	XPF-int1-010	cCccTuaCuuAegTeuGu	204	187	6215.65	1 0
11	XPF-int1-011	cCcuTacTuaCguCugTg	203	186	6283.68	1 1
12	XPF-int1-012	cCuuAcuTacGueTguGu	202	185	6242.63	1 2
13	XPF-int1-013	cTuaCuuAegTeuGugTu	201	184	6257.63	1 3
14	XPF-int1-014	uTacTuaCguCugTguTe	200	183	6285.66	1 4
15	XPF-int1-015	uAcuTacGueTguGuuCe	199	182	6242.62	1 5
16	XPF-int1-016	aCuuAegTeuGugTucCe	198	181	6255.65	1 6
17	XPF-int1-017	cTuaCguCugTguTeeCe	197	181	6259.67	1 7
18	XPF-int1-018	uTacGueTguGuuCccGe	196	179	6257.64	1 8
19	XPF-int8-001	cAguTauAuuAacTuuTa	343	326	6259.64	1 9
20	XPF-int8-002	aGuuAuaTuaAcuTuuAu	342	325	6246.61	2 0
21	XPF-int8-003	gTuaTauTaaCuuTuaTu	341	324	6279.64	2 1
22	XPF-int8-004	uTauAuuAacTuuTauTa	340	323	6235.63	2 2
23	XPF-int8-005	uAuaTuaAcuTuuAuuAg	339	322	6246.61	2 3
24	XPF-int8-006	aTauTaaCuuTuaTuaGa	338	321	6311.68	2 4
25	XPF-int8-007	uAuuAacTuuTauTagAa	337	320	6283.65	2 5
26	XPF-int8-008	aTuaAcuTuuAuuAgaAa	336	319	6292.66	2 6
27	XPF-int8-009	uTaaCuuTuaTuaGaaAu	335	318	6297.66	2 7
28	XPF-int8-010	uAacTuuTauTagAaaTu	334	317	6297.66	2 8
29	XPF-int8-011	aAcuTuuAuuAgaAauTa	333	316	6292.66	2 9
30	XPF-int8-012	aCuuTuaTuaGaaAuuAg	332	315	6322.68	3 0
31	XPF-int8-013	cTuuTauTagAaaTuaGa	331	314	6336.69	3 1
32	XPF-int8-014	uTuuAuuAgaAauTagAa	330	313	6332.67	3 2
33	XPF-int8-015	uTuaTuaGaaAuuAgaAu	329	312	6332.66	3 3
34	XPF-int8-016	uTauTagAaaTuaGaaTa	328	311	6383.72	3 4
35	XPF-int8-017	uAuuAgaAauTagAuuAu	327	310	6341.67	3 5
36	XPF-int8-018	aTuaGaaAuuAgaAuaTu	326	309	6355.69	3 6

【0110】於表中之「序列」，大寫字母表示 ENA，小寫字母表示 2'-OMe RNA。核苷間之鍵結係全部為硫代磷酸酯鍵。表中之「開始」及「結束」，關於實施例 1~18，係表示序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的核苷酸編碼，關於實施例 19~36，係表示序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的核苷酸編碼。表中之「序列」，排除實施例 17，係表示與自「開始」至「結束」之鹼基序列互補的序列。實施例 17 之「序列」係表示與自「開始」至「結束」之鹼基序列互補的序列之 3'末端上有「c」附加的序列。表中之「分子量」係表示利用負離子 ESI 質量分析所致的實測值。

【0111】

(實施例 37~60)

實施例 37 至 60 之化合物亦與實施例 1 同樣地合成。將實施例 37 至 60 之化合物的資訊記載於表 2。

【 0112 】 [表 2]

表2

實施例	化合物名稱	序列(5'-3')	開始	結束	分子量	序列識別號
37	XPF-int1-011_1	cCeuTacTuacguCugug	203	186	6231.67	3 7
38	XPF-int1-011_2	cCeuTacTuacguCugTg	203	186	6257.67	3 8
39	XPF-int1-011_3	cCeuTacTuACguCugTg	203	186	6295.68	3 9
40	XPF-int1-011_4	cCCuTacTuACguCugTg	203	186	6321.70	4 0
41	XPF-int1-012_1	cCuuAcuTacgucTgugu	202	185	6218.63	4 1
42	XPF-int1-012_2	cCuuAcuTacgucTgugT	202	185	6244.65	4 2
43	XPF-int1-012_3	cCuuAcuTaCgTcTgugT	202	185	6296.67	4 3
44	XPF-int1-012_4	cCTuAcuTaCgTcTgugT	202	185	6322.67	4 4
45	XPF-int1-013_1	cTuaCuuacgTeugugTu	201	184	6233.61	4 5
46	XPF-int1-013_2	cTuaCuuAegTeugugTu	201	184	6245.61	4 6
47	XPF-int1-013_3	cTuaCuuACgTeugTgTu	201	184	6297.66	4 7
48	XPF-int1-013_4	cTTaCuuACgTeugTgTu	201	184	6323.66	4 8
49	XPF-int1-014_1	uTacTuaCgucugTguue	200	183	6233.60	4 9
50	XPF-int1-014_2	uTacTuaCgucugTguTe	200	183	6259.64	5 0
51	XPF-int1-014_3	uTacTuaCgTCugTguTe	200	183	6311.67	5 1
52	XPF-int1-014_4	uTAcTuaCgTCugTguTe	200	183	6323.68	5 2
53	XPF-int1-0-1	cTeeTagCgaCeeCuuAc	214	197	6250.70	5 3
54	XPF-int1-0-2	cCucCuaGegAccCeuTa	215	198	6236.70	5 4
55	XPF-int1-0-3	uCeuCeuAgeGaeCeeTu	216	199	6213.70	5 5
56	XPF-int1-0-4	aTeeTeeTagCgaCeeCu	217	200	6264.76	5 6
57	XPF-int1-019	uAegTeuGugTueCegCa	195	178	6294.65	5 7
58	XPF-int1-020	aCguCugTguTeeCgeAg	194	177	6347.71	5 8
59	XPF-int1-021	cGucTguGuuCeeGeeGu	193	176	6282.63	5 9
60	XPF-int1-022	gTeuGugTueCegCagTg	192	175	6364.69	6 0

【 0113 】 於表中之「序列」，大寫字母表示 ENA，小寫字母表示 2'-OMe RNA。核苷間之鏈結係全部為硫代磷酸酯鍵。表中之「開始」及「結束」係表示序列識別號 63 所表示的鹼基序列之核苷酸編號，表中之「序列」係表示與自「開始」至「結束」之鹼基序列互補的序列。表中之「分子量」係表示利用負離子 ESI 質量分析所致的實測值。

【 0114】

(實施例 61)

HO-C^{els}-C^s-T^{els}-T^s-A^{els}-C^s-T^{els}-T^s-A^{els}-C^s-G^{els}-T^s-
C^{els}-T^s-G^{lt}-H(LNA-int1-001)(序列識別號 61)

實施例 61 之化合物使用亞磷醯胺法 (Nucleic Acids Research, 12, 4539 (1984) 而合成。LNA 部分使用 WO99/14226 所記載的亞磷醯胺體而合成。以下、或於圖中，有時表示為「LNA」。

【 0115】本化合物以逆相 HPLC(管柱(X-Bridge C18 2.5 μm (4.6×75 mm))、A 溶液：100 mM 六氟異丙醇 (HFIP)、8 mM 三乙基胺水溶液、B 溶液：甲醇、B%：5% → 30%(20 分鐘，線性梯度)；60°C；1 mL/分鐘；260nm)分析時，於 10.23 分鐘被溶出。化合物利用負離子 ESI 質量分析而鑑定(實測值：4972.26)。

【 0116】

(參考例 1)

HO-G^{els}-T^s-T^{els}-C^s-A^{els}-T^s-C^{els}-C^s-G^{els}-T^s-A^{els}-C^s-
T^{els}-T^s-C^{lt}-H(LNA-int1-001S)(序列識別號 62)

參考例 1 之化合物與實施例 61 之化合物同樣地進行合成。以下、或於圖中，有時表示為「對照 DNA」。

【 0117】本化合物以逆相 HPLC(管柱(X-Bridge C18 2.5 μm (4.6×75 mm))、A 溶液：100 mM 六氟異丙醇 (HFIP)、8 mM 三乙基胺水溶液、B 溶液：甲醇、B%：5% → 30%(20 分鐘，線性梯度)；60°C；1 mL/分鐘；260nm)分析時，於 10.46 分鐘被溶出。化合物利用負離

子 ESI 質量分析而鑑定(實測值：4971.16)。

【 0118】

(試驗例 1) 實施例化合物所致的 XPF mRNA 剪接產物量、XPF 蛋白質表現量、及 DNA 損傷修復活性之解析
(1)

1-1.XPF mRNA 剪接產物量評價

於 6 孔盤中，每 1 孔各接種 5×10^4 個源自患者的細胞(Matsumura et al. Hum. Mol. Genet. 1998, 7(6), 969-974)。24 小時後，將 LNA 以最終濃度 40 nM，以 Lipofectamine 2000 (Thermo Fisher Scientific) 進行轉染。4 小時後交換新的培養基(DMEM 10%FBS)。自轉染 24 小時後，回收細胞。以 Direct-zol™ RNA MiniPrep (ZYMO RESEARCH) 提取總 RNA。使用 SuperScript(註冊商標)IV (Thermo Fisher Scientific) 自 100 ng 之總 RNA 獲得 cDNA。以 QX100™ Droplet Digital™ PCR 系統 (Bio-Rad Laboratories, Inc.)，進行微滴式數位 PCR (ddPCR)，並定量剪接產物。對於源自健康人類的纖維母細胞(48BR)，亦同樣地定量剪接產物。

【 0119】 ddPCR 係按照以下順序進行。添加 10 μ l 之 QX200 Eva Green ddPCR Supermix (Bio-Rad Laboratories, Inc.)，並各自添加正向引子及反向引子使最終濃度成為 100 nM。加入 5 μ l 之樣品 cDNA(將總 RNA 調整為 100 ng 者)、適量的水，使總體積成為 20 μ l。於 QX200™/QX100™ Droplet Generator 用之 DG8 匣中置入樣品及 70 μ l 之 EvaGreen 用 Droplet Generation oil，放

入 QX100™ Droplet Generator。將混濁液置入 96 孔盤 (Bio-Rad Laboratories, Inc.)，使用 PX1 PCR plate sealer 進行密封。使用 QX100™ Droplet Reader 進行解析。又，於正確的剪接產物之定量，係使用以 XPF ex1-F 及 XPF ex2-R 之引子組合進行 ddPCR 的值，於異常剪接產物之定量，係使用以 XPF int1-F 及 XPF ex2-R 之引子組合進行 ddPCR 的值。

正向引子

XPF ex1-F: 5'-CTCCTCTACCACTTTCTCCAGCTG-3'(序列識別號 109)

XPF int1-F: 5'-CGCGATGACACAGAGAAGGATG-3'(序列識別號 110)

反向引子

XPF ex2-R: 5'-GAGGGAGGTGTTCAACTCCTTC-3'(序列識別號 111)

【 0120 】 將結果示於圖 1A。解析源自患者的細胞之 mRNA 的結果，相對於正確剪接的產物少，於經轉染實施例 61 之化合物 (LNA-int1-001) 的細胞中，觀察到經正確地剪接的產物之增加。

【 0121 】

1-2. 蛋白質表現量評價

於 6 孔盤中，將源自患者的細胞 (Matsumura et al. Hum. Mol. Genet. 1998, 7(6), 969-974)，每 1 孔各接種 16×10^4 個。24 小時後，將實施例化合物或參考例化合物以最終濃度 40nM，以 Lipofectamine 2000 (Thermo

Fisher Scientific)轉染(轉染之方法按照如製品之說明書之方法)。4 小時後與新培養基進行交換。轉染 24 小時後，回收蛋白質，以西方氏印漬術(使用 XPF Ab-1 (Cat. #MS-1381, Thermo Fisher Scientific 製)及 β -肌動蛋白抗體(sc-47778, Santa Crus 製))調查蛋白質表現量。

【0122】將結果示於圖 1B。解析源自患者的纖維母細胞之 XPF 蛋白質的量的結果，相較於源自健康人類之纖維母細胞(48BR)而較少。於經轉染實施例 61 之化合物(LNA-int1-001)的細胞中，觀察到 XPF 蛋白質之量的增加。另一方面，於經轉染參考例 1 之化合物(LNA-int1-001S, 對照 DNA)的細胞中，並未觀察到 XPF 蛋白質之量的增加。又，如圖 2B 所示，使用實施例 1 至實施例 18 之化合物，而同樣地將對源自患者的細胞轉染(XPF-int1-001~XPF-int1-018)且解析 XPF 蛋白質之量的結果，於實施例 1 至實施例 18 之全部化合物中，觀察到 XPF 蛋白質之量增加。尤其於使用實施例 11 至實施例 14 之化合物的情形，其增加量多。

【0123】

1-3.修復活性評價

於 96 孔盤中，將源自患者的細胞(Matsumura et al. Hum. Mol. Genet. 1998, 7(6), 969-974)，每 1 孔各接種 1×10^4 個。將源自同一患者的細胞接種為合計 10 孔(5 孔 x 2 組)。24 小時後，將實施例化合物或參考例化合物以最終濃度 40nM，以 Lipofectamine 2000(Thermo Fisher Scientific)轉染(轉染之方法按照如製品之說明書的方

法)。4 小時後與新培養基(DMEM 10%FBS)交換。自轉染 24 小時後，對 5 孔 x 1 組照射 $20\text{J}/\text{m}^2$ 之 UV-C(剩餘 5 孔 x 1 組為未照射)。丟棄培養基，以 PBS 清洗 1 次，丟棄 PBS 後，於孔中未置入液體的狀態下進行 UV 照射。對 UV 照射後之細胞，添加以最終濃度 $5\ \mu\text{M}$ 加入有 5-乙炔基-2'-去氧尿苷(EdU)的無血清培養基。於含 EdU 的培養基中培養 4 小時後，將細胞以 PBS 清洗 1 次，添加固定液(300mM 蔗糖、2%福馬林、0.5% TritonX-100 之 PBS 溶液)，於 4 度下靜置 20 分鐘，將細胞固定。細胞以 PBS 清洗 3 次。添加染色液(50 mM Tris pH7.3、4 mM CuSO_4 、10 mM L-抗壞血酸鈉、 $10\ \mu\text{M}$ 螢光染料 488 疊氮化物、0.03 mg/ml DAPI 之水溶液)，於室溫下遮光而靜置 1 小時。將細胞以 PBS-T (0.05% tween20 之 PBS 溶液)清洗 3 次。添加固定液(3.7%福馬林之 PBS 溶液)，靜置 20 分鐘。丟棄固定液，添加 PBS。計算核內之 488 疊氮化物的平均螢光強度。螢光值係表示修復活性。對於源自健康人類的纖維母細胞(48BR)，亦同樣地評價修復活性。

【0124】於圖 1C 顯示其結果。解析源自患者的細胞之修復活性的結果，相較於源自健康人類的細胞而較低。與經轉染參考例 1 之化合物(LNA-int1-001S，對照 DNA)的源自患者的細胞比較，經轉染實施例 61 之化合物(LNA-int1-001)的源自患者的細胞觀察到修復活性的增加。又，如圖 2A 所示，同樣地對源自患者的細胞轉染實施例 1 至實施例 18 之化合物(XPF-int1-001~XPF-

int1-018)且解析修復活性的結果，於實施例 1 至實施例 18 之全部化合物中，皆觀察到修復活性的增加。

【 0125 】

(實施例 62~73)

實施例 62 至 73 之化合物亦與實施例 1 同樣地合成。關於實施例 62 至 73，記載於表 3。

【 0126 】 [表 3]

表3

實施例	化合物名稱	序列(5'-3')	開始	結束	分子量	序列識別號
62	XPF-int1-013_5	cTuaCuuAegTcTgugTu	201	184	6271.64	1 1 2
63	XPF-int1-013_6	cTuaCuuAegTcugTgTu	201	184	6271.64	1 1 3
64	XPF-int1-024	cTguGuuCccGcaGugTg	190	173	6336.67	1 1 4
65	XPF-int1-026	gTguTccCgcAguGugAg	189	171	6399.68	1 1 5
66	XPF-int1-028	gTueCcgCagTguGagGg	187	169	6452.72	1 1 6
67	XPF-int1-030	uCccGcaGugTgaGggAc	185	167	6407.71	1 1 7
68	XPF-int1-032	cCgcAguGugAggGacCu	183	165	6407.71	1 1 8
69	XPF-int1-034	gCagTguGagGgaCcuGc	181	163	6461.74	1 1 9
70	XPF-int1-036	aGugTgaGggAccTgcAu	179	161	6432.73	1 2 0
71	XPF-int1-038	uGugAggGacCugCauCc	177	159	6382.70	1 2 1
72	XPF-int1-040	uGagGgaCcuGcaTccCc	175	157	6341.72	1 2 2
73	XPF-int1-042	aGggAccTgcAucCccCu	173	155	6301.72	1 2 3

【 0127 】於表中之「序列」，大寫字母表示 ENA，小寫字母表示 2'-OMe RNA。核苷間之鍵結係全部為硫代磷酸酯鍵。表中之「開始」及「結束」係表示智人 ERCC 剪切修復 4 核酸內切酶催化次單元 (ERCC4) 染色體 16 上的 RefSeqGene (LRG_463) (NCBI-GenBank 登錄號 . NG_011442.1) 之第 412 號之 T 變異為 A 的序列之核苷酸編號，表中之「序列」係表示與自「開始」至「結束」

之核苷酸序列互補的序列。表中之「分子量」係表示利用負離子 ESI 質量分析所致的實測值。

【 0128】

(參考例 2)

參考例 2 之化合物亦與實施例 1 同樣地合成。關於參考例 2，記載於表 4 記載。

【 0129】 [表 4]

表4

參考例	化合物名稱	序列(5'-3')	分子量	序列識別號
2	mdx23_j24	uTuaCacTaaCacGcaTa	6307.72	1 3 6

【 0130】於表中之「序列」，大寫字母表示 ENA，小寫字母表示 2'-OMe RNA。核苷間之鍵結係全部為硫代磷酸酯鍵。參考例 2 之化合物之序列為與小鼠 (*Mus musculus*) 品系 mdx 肌肉失養蛋白 (*dystrophin*) 基因，部分 cds (NCBI-GenBank 登錄號 . AH007099.2) 之第 223 號至第 240 號之核苷酸序列互補的序列。

【 0131】

(試驗例 2) 實施例化合物所致的 XPF mRNA 剪接產物量、XPF 蛋白質表現量、及 DNA 損傷修復活性之解析
(2)

2-1. 蛋白質表現量評價

與 1-2 之試驗同樣地進行實施例化合物之蛋白質表現量評價。對源自患者的細胞轉染實施例 37、38、44 至 46、及 53 至 60 之化合物 (XPF-int1-011_1、XPF-int1-

011_2、XPF-int1-012_4、XPF-int1-013_1、XPF-int1-013_2、XPF-int1-0-1、XPF-int1-0-2、XPF-int1-0-3、XPF-int1-0-4、XPF-int1-19~22)以及實施例 11 及 14 之化合物(XPF-int1-11 及 XPF-int1-14)並解析 XPF 蛋白質之量。使用參考例 2 之化合物作為陰性對照。將結果示於圖 3B。實施例 37、38、44 至 46、53、57 至 60、11、及 14 之化合物，係與陰性對照(圖中，nega con.)及未添加實施例化合物者(圖中，w/o)比較，而觀察到 XPF 蛋白質之量的增加。

2-2.修復活性評價

與 1-3 之試驗同樣地進行實施例化合物之修復活性評價。對源自患者的細胞轉染實施例 37 至實施例 60 之化合物(XPF-int1-011_1~4、XPF-int1-012_1~4、XPF-int1-013_1~4、XPF-int1-014_1~4、XPF-int1-0-1~4、XPF-int1-019~022)以及實施例 11 至 14 之化合物(XPF-int1-11~14)並解析修復活性。使用參考例 2 之化合物作為陰性對照。將結果示於圖 3A。實施例 37 至 53、57 至 60、及 11 至 14 之化合物，係與陰性對照(圖中，nega con.)及未添加實施例化合物者(圖中，w/o)比較，而觀察到修復活性之增加。

[產業上利用之可能性]

【0132】藉由本發明之醫藥組成物，而可治療歷來其治療手段不存在的特定之 XP-F 群組。

【符號說明】

無。

[序列表非關鍵詞文字]

【 0133 】

序列識別號 1~61：實施例化合物 1~61 之寡核苷酸序列

序列識別號 62：參考例化合物 1 之寡核苷酸序列

序列識別號 63：XPF 基因之變異型內含子 1 之 DNA 序列

序列識別號 64：XPF 基因之變異型內含子 8 之 DNA 序列

序列識別號 65~100：對應序列識別號 1~36 的 RNA 序列

序列識別號 101~108：對應序列識別號 53~60 的 RNA 序列

序列識別號 109~111：於 ddPCR 所使用的引子之 DNA 序列

序列識別號 112~123：實施例化合物 62~73 之寡核苷酸序列

序列識別號 124~135：對應序列識別號 112~123 的 RNA 序列

序列識別號 136：參考例化合物 2 之寡核苷酸序列

序列識別號 137：對應序列識別號 136 的 RNA 序列

序列表中，Am1s、Gm1s、Cm1s、Um1s、Ae2s、Ge2s、Ce2s、Te2s、Ae1s、Ge1s、Ce1s、Te1s、Cs、

T_s 、 A^{m1t} 、 G^{m1t} 、 C^{m1t} 、 U^{m1t} 、 T^{2t} 、 G^{1t} 、及 C^{1t} ，
係各自表示 A^{m1s} 、 G^{m1s} 、 C^{m1s} 、 U^{m1s} 、 A^{e2s} 、 G^{e2s} 、
 C^{e2s} 、 T^{e2s} 、 A^{e1s} 、 G^{e1s} 、 C^{e1s} 、 T^{e1s} 、 C^s 、 T^s 、 A^{m1t} 、
 G^{m1t} 、 C^{m1t} 、 U^{m1t} 、 T^{2t} 、 G^{1t} 、及 C^{1t} 。

序列表

<110> 第一三共股份有限公司 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED)
國立大學法人東海國立大學機構 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOKAI
NATIONAL HIGHER EDUCATION AND RESEARCH SYSTEM)

<120> 著色性乾皮症 F 群組治療藥

<130> FA1511-20262

<150> JP 2019-218038

<151> 2019-12-02

<160> 137

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-001

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18)..(18)

<223> Um1t

<400> 1
uccuagcgac ccctuacu

18

<210> 2
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-002

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7).. (7)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8).. (8)
<223> Ae2s

<220>
<221> 修飾的鹼基

<222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 2
 ccuagcgacc ccutactu

18

<210> 3
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-003

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1)..(1)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2)..(2)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3)..(3)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4)..(4)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5)..(5)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6)..(6)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7)..(7)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8)..(8)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9)..(9)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (10)..(10)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (11)..(11)

<223> Ce2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (12).. (12)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Am1t

<400> 3

ctagcgaccc cuuacuta

18

<210> 4

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-004

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 4
 uagcgacccc tuacuuac

18

<210> 5
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-005

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)

- <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Ae2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1t

<400> 5
 agcgaccccu tactuacg

18

<210> 6
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-006

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 6
 gcgacccuu acutacgu

18

<210> 7
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-007

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 7
 cgaccctua cuuacgtc

18

<210> 8
 <211> 18
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-008

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1)..(1)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2)..(2)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3)..(3)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4)..(4)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5)..(5)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6)..(6)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7)..(7)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (8)..(8)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (9)..(9)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10)..(10)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 8
 gaccccutac tuacgucu

18

<210> 9
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-009

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (14).. (14)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (15).. (15)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (16).. (16)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (17).. (17)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18).. (18)
<223> Gm1t

<400> 9
acccuuacu tacguctg

18

<210> 10
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-010

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Um1t

<400> 10

cccctuacuu acgtcugu

18

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-011

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6)..(6)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7)..(7)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8)..(8)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9)..(9)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (10)..(10)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (11)..(11)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (12)..(12)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (13)..(13)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (14)..(14)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (15)..(15)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (16)..(16)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (17)..(17)
<223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1t

<400> 11
 cccutactua cgucugt

18

<210> 12
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-012

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (9).. (9)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (12).. (12)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Um1t

<400> 12

ccuuacutac guctgugu

18

<210> 13

- <211> 18
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> XPT-int1-013

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (1).. (1)
- <223> Cm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (2).. (2)
- <223> Te2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (3).. (3)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (4).. (4)
- <223> Am1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (5).. (5)
- <223> Ce2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (6).. (6)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (7).. (7)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (8).. (8)
- <223> Ae2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (9).. (9)
- <223> Cm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (10).. (10)
- <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 13
 ctuacuuacg tcugugtu

18

<210> 14
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-014

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)

- <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3)..(3)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 14
 utactuacgu cugtgutc

18

<210> 15
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-015

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 15
 uacutacguc tguguucc

18

<210> 16
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-016

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 16
 acuuacgtcu gugtuccc

18

<210> 17
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-017

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> Cm1t

<400> 17
 ctuacgucug tgutcccc

18

- <210> 18
- <211> 18
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> XPF-int1-018

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (1).. (1)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (2).. (2)
- <223> Te2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (3).. (3)
- <223> Am1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (4).. (4)
- <223> Cm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (5).. (5)
- <223> Ge2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (6).. (6)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (7).. (7)
- <223> Cm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (8).. (8)
- <223> Te2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (9).. (9)
- <223> Gm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 18
 utacguctgu guucccgc

18

<210> 19
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-001

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Am1t

<400> 19

cagutauauu aactuuta

18

<210> 20

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int8-002

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 20
 aguuauatua acutuuau

18

<210> 21
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-003

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)

- <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 21
 gtuatautaa cuutuatu

18

<210> 22
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-004

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> Am1t

<400> 22

utauauaac tuutauta

18

<210> 23
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-005

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1t

<400> 23
 uauatuaacu tuuauuag

18

<210> 24
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-006

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3)..(3)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Am1t

<400> 24
 atautaacuu tuatuaga

18

<210> 25
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-007

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Am1t

<400> 25
 uauuaactuu tautagaa

18

<210> 26
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-008

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Am1t

<400> 26

atuaacutuu auuagaaa

18

<210> 27

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int8-009

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Ce2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 27
utaacuutua tuagaaau

18

<210> 28
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int8-010

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Ae2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7).. (7)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8).. (8)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9).. (9)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (12).. (12)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Um1t

<400> 28

uaactuutau tagaaatu

18

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int8-011

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1)..(1)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2)..(2)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3)..(3)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4)..(4)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5)..(5)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6)..(6)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7)..(7)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (8)..(8)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (9)..(9)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10)..(10)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11)..(11)

<223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Am1t

<400> 29
 aacutuuauu agaaauta

18

<210> 30
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-012

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)

- <223> Ce2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3)..(3)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1t

<400> 30
 acuuuatua gaaauuag

18

<210> 31
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-013

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Am1t

<400> 31
 ctuutautag aaatuaga

18

<210> 32
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-014

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Am1t

<400> 32

utuuuuuaga aautagaa

18

<210> 33

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int8-015

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7).. (7)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (8).. (8)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 33
 utuatuagaa auuagaau

18

<210> 34
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int8-016

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7).. (7)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8).. (8)
<223> Ae2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9).. (9)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (10).. (10)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Am1t

<400> 34
 utautagaaa tuagaata

18

<210> 35
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-017

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Um1t

<400> 35

uauuagaaau tagaauau

18

<210> 36

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int8-018

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 36
 atuagaaauu agaauatu

18

<210> 37
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-011_1

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)

- <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ce2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1t

<400> 37
 cccutactua cgucugug

18

<210> 38
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-011_2

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> Gm1t

<400> 38

cccutactua cgucugtg

18

<210> 39
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-011_3

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1t

<400> 39
 cccutactua cgucugt

18

<210> 40
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-011_4

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1t

<400> 40
 cccutactua cgucugt

18

<210> 41
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-012_1

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (15).. (15)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (16).. (16)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (17).. (17)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18).. (18)
<223> Um1t

<400> 41
ccuuacutac guctgugu

18

<210> 42
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-012_2

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> T2t

<400> 42

ccuuacutac guctgugt

18

<210> 43

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-012_3

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> T2t

<400> 43
ccuuacutac gtctgugt

18

<210> 44
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-012_4

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Ae2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7).. (7)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8).. (8)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9).. (9)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (12).. (12)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> T2t

<400> 44

cctuacutac gtctgugt

18

<210> 45

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-013_1

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1)..(1)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2)..(2)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3)..(3)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4)..(4)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5)..(5)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6)..(6)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7)..(7)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (8)..(8)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (9)..(9)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10)..(10)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11)..(11)

<223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 45
 ctuacuuacg tcugugtu

18

<210> 46
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-013_2

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)

- <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3)..(3)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ae2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 46
 ctuacuuacg tcugugtu

18

<210> 47
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-013_

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 47
 ctuacuuacg tcugtgtu

18

<210> 48
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-013_4

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Um1t

<400> 48

cttacuuacg tcugtgtu

18

<210> 49

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-014_1

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7).. (7)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (8).. (8)

<223> Ce2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 49
 utactuacgu cugtguuc

18

<210> 50
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-014_2

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7).. (7)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8).. (8)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9).. (9)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (10).. (10)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (12).. (12)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (13).. (13)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (14).. (14)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (15).. (15)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (16).. (16)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (17).. (17)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18).. (18)
<223> Cm1t

<400> 50
utactuacgu cugtgutc

18

<210> 51
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-014_3

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Cm1t

<400> 51

utactuacgt cugtgutc

18

<210> 52

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-014_4

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4)..(4)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5)..(5)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6)..(6)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7)..(7)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8)..(8)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9)..(9)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (10)..(10)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (11)..(11)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (12)..(12)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (13)..(13)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (14)..(14)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (15)..(15)
<223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 52
 utactuacgt cugtgutc

18

<210> 53
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-0-1

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)

- <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Cm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1t

<400> 53
 ctcctagcga cccuuac

18

<210> 54
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-0-2

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Am1t

<400> 54
 ccuccuagcg accccuta

18

<210> 55
 <211> 18

- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> XPF-int1-0-3

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (1).. (1)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (2).. (2)
- <223> Ge2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (3).. (3)
- <223> Cm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (4).. (4)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (5).. (5)
- <223> Ge2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (6).. (6)
- <223> Cm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (7).. (7)
- <223> Um1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (8).. (8)
- <223> Ae2s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (9).. (9)
- <223> Gm1s

- <220>
- <221> 修飾的鹼基
- <222> (10).. (10)
- <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 55
 uccuccuagc gacccttu

18

<210> 56
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-0-4

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 56
 atcctcctag cgaccccu

18

<210> 57
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-019

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (16).. (16)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (17).. (17)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18).. (18)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18).. (18)
<223> Am1t

<400> 57
uacgtcugug tuccegca

18

<210> 58
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-020

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Gm1t

<400> 58

acgucugtgu tcccgcag

18

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-021

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1t

<400> 59
cguctguguu cccgcagu

18

<210> 60
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-022

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7).. (7)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8).. (8)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9).. (9)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)

<223> Ce2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (12).. (12)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Ce2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Gm1t

<400> 60

gtcugugtuc ccgcagtg

18

<210> 61

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> LNA-int1-001

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Ge1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Cs

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Te1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Ts

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Ae1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Cs

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7).. (7)

<223> Te1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (8).. (8)

<223> Ts

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (9).. (9)

<223> Ae1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)

<223> Cs

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)

<223> Ge1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Ts

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Gels

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ts

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> G1t

<400> 61
 ccttacttac gtctg

15

<210> 62
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> LNA-int1-001S

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Gels

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ts

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Tels

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cs

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)

<223> Ae1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6)..(6)

<223> Ts

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7)..(7)

<223> Ge1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (8)..(8)

<223> Cs

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (9)..(9)

<223> Ge1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10)..(10)

<223> Ts

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11)..(11)

<223> Ae1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (12)..(12)

<223> Cs

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13)..(13)

<223> Te1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14)..(14)

<223> Ts

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15)..(15)

<223> Ct1t

<400> 62

gttcatccgt acttc

15

<210> 63

<211> 1658
 <212> DNA
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 63
 gtgcggccgc gctggcgcgg gagtgagggg actccgagag tgttgagggc ctccctgagcg 60
 gatgcgaggc ctctgacagg gatggagggg ctctgagggg gattcaggcc cctgacacta 120
 cgcgatgaca cagagaagga tggcaggggt ccccaggggg atgcaggtcc ctcacactgc 180
 gggaacacag acgtaagtaa ggggtcgccta ggaggatacc ggtcgcctcac accgtgcggg 240
 gacactgata agaattggag gggccccgag aaggctgcag gtccctggca ggagttgaag 300
 aacactaaga ggaatgccag tccctgacac tgtcggggga ctctgagagg gaagggaggg 360
 gtcccaagaa ggatgcaagt ctttgaccag agttcaagaa cactaagaga aatgggaggg 420
 gtccccaggg gatgcgggtc cctgacactg tgcaggcaca gtgagaatga tggaaggggt 480
 cccgagaagg atgcaattcc ctgacaacac taagagggat gggaggggtc cccagaagga 540
 tgcaggtccc tgacatgggt gcaagggcac tgaaggtga aggggctctg agtggttagga 600
 gaggatcgga ggtcgcctgca ggggaggggg agatgtcgga aggaggatct ggataggaat 660
 aacgggagag tcctgaagtt ggccattaag ggagtttctg ggggcagaag gaaggtccct 720
 gaaagggaac agtgatgagg atggaagatc tctgaggggtg atggggagac atgaaaggag 780
 atgctgaggc gctggaaaaa cccaatagg gaaaaggagg gaccaggaaa taggacattc 840
 accaaggctg tgtaagagg gccatagggt cagaaagga ttggagcttg acgctgagga 900
 tgttgcaaaa ggttaactac agttaaggac aatggagaac actgagaaag atggaatggg 960
 gctacacatg ggtctgaggg gtgttgagag gggacacagc ttggtcggac aagtctgatg 1020
 atcccctaga tatatcaggt ggccgggaga aaaatgtcag ctgagaagag tgaccacagt 1080
 ctctttgagg gcagggatcc tgtttgattc atctaggtat cccagtgct tggcataggg 1140
 cctaaggcaa cacacagggc ctagtaaaga tggttttaa ctggggatat aaataaacca 1200
 agccaagggga cccagtgaca tgaagtcct ctaggataga ttagcacaga actgatagtc 1260
 taaaacattg tctggggaaa ggattccctt gttatcatct catagaatgt gcttggctac 1320
 aaacctggct ttggtgggaa gtattttcta ggtagcagaa atcttttaac ccaggctttt 1380
 aaaagtttga ggttttgtat gtgtgtgcat atgttattgt agttgagtgc tgataatgac 1440
 tgaagtgcaa ttattcctta gtgtaaacc caaaacaaga aaacctcatt aaatgtagac 1500
 tggttggctg aagttactat aaagaagtaa cttagtgtgt atattcatta ttaagttcat 1560

tatctcagag aaagacagca cattatitita aatatctgtg acctattaata aactgcacctg 1620
 tattaatatag cctactaatc aagtttgatt tgatttag 1658

<210> 64
 <211> 2022
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 64
 gcaagttata aagaatcaca gctttcagtt gcacagttct ttaggattta acccagaaac 60
 tataaccagtt gcatgttagt tttcttitaat atccgttacg atgctgctta tgtttatgaa 120
 acctatitit gcttctgat gaatctggga agttggatag gaaggatgct aagtatcaca 180
 gcagaacaac aaaccaaggg gactgctctt gttctcgtta cgtgctgctg tgcgttctct 240
 cctttattct ttgggtattg gtttgcacg tatggggtac tgtatctgaa aaagtctggg 300
 aatgcataa tattctaatt tctaataaaa gttaatataa ctgtgactcg gctaagtaat 360
 tttaatcttc taaaatatct ttcctataaa ttttaagaaa tgactctaaa ttacatccat 420
 ataaaaactaa agtgttgggg gaattactgt accaggtitit cttgagtittc aagatatatc 480
 agatgaaaca tctacagaaa tatcagatga gaaaatgatg cctcccaaag aagatagtgt 540
 tctggctttc caattatctg aggggaaata aacagcaaaa ttaatatcct gaactcagtc 600
 tgaacaaaaa acggagccaa aagaaacctt cccctagcat ttttaactaac acagcctttc 660
 agagtagaga tgaatggagg agctggatca gaaataatgc aggatgaaga gattagatga 720
 ggctggtaaa ataattatag gctggtaaatt tttttgtacc gtgctgttga tcaactttgt 780
 agatagctta tgtacaccaa gcttctttct tgctgagaa cagaatagtg tggatititgg 840
 gagcaaaatg ttagaatcag aagggacctg ggagttcaac cacttactct atcaacggga 900
 aactgaggcc cagaaatggt gactgagttg gccttggcca catgacacat ccgtgggaga 960
 gctgagtctc ttgactcatc acccaatgat cttttctctg tttacacttc aaagaattat 1020
 catctaggaa gataacagct aaaagaaaaa ccaaggctca aaaaggaaaa tagctttgac 1080
 tgaaggtgaa gcaaagggac agaggaggtg ctttaattcag ctctcttagc aacaaacaag 1140
 atggaaaagc aggcctitit tttttttcct tttttttit tttttttgagg cagtgtcttg 1200
 cccagatgcc cagactggag tgcagtgtg caatcatggc tcaactgcagc ctcaacacct 1260
 cccctttcc ctgactcacg tgattctccc acatcagccc caagtggctg ggactacagg 1320
 catgtgccac catgctcaac taatititit ttttttttg tagagatggg gtctcagtat 1380

attaccagg ctgatcttct gagctcaaat gatcctccca cctcagcccc ccaaagtgt 1440
 gggattacag gtgtgagcca ccgtgcccag cctaaaaacc aggacttttc taagagaaag 1500
 tagatcaaat tattctttga gatgcctgat gtaatccata cgtcttccat gcccatgtat 1560
 ttatataaaa tgtgtgaccg ctgtattctg ttaagacatg aattaaanaa aacgttcata 1620
 ggctggtttt cataactact gtccaacttt ttaaatgatt gtttggctga ggtacaaaga 1680
 aagaattgga gaagcctcta aaatttgtgt gtttttctgt ttgtttatag ttatgaggag 1740
 agaattattc tatccctcta gttatatttc agtgtttacc taaactcgtt tcttcctttt 1800
 ggcaaaaaga aataaaaaat gccctgtgtg gtaacgagac ctttaacagg tggggtttag 1860
 gcagcttaat ttgagctagt gtgtgataaa tgaaccttt gattcttagt caaatatttg 1920
 ttatttgagc gctctaggtt gctgatttca catgttctgc tgttcctttc agggattaaa 1980
 aatgctgttt ttccaaccta aaagttctgt cttaacatgc ag 2022

<210> 65
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-001

<400> 65
 uccuagcgac cccuuacu 18

<210> 66
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-002

<400> 66
 ccuagcgacc ccuuacuu 18

<210> 67
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-003

<400> 67
 cuagcgaccc cuuacuuu 18

<210> 68
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-004

<400> 68
 uagcgacccc uuacuuac 18

<210> 69
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-005

<400> 69
 agcgaccccu uacuuacg 18

<210> 70
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-006

<400> 70
 gcgaccccuu acuuacgu 18

<210> 71
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-007

<400> 71
 cgaccccuua cuuacguc 18

<210> 72
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-008

<400> 72
gaccccuuac uuacgucu 18

<210> 73
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-009

<400> 73
accccuuacu uacgucug 18

<210> 74
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-010

<400> 74
ccccuuacuu acgucugu 18

<210> 75
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-011

<400> 75
cccuuacuuu cgucugug 18

<210> 76
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-012

<400> 76
ccuuacuuac gucugugu 18

<210> 77
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-013

 <400> 77
 cuuacuuacg ucuguguu 18

<210> 78
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-014

 <400> 78
 uuacuuacgu cuguguuc 18

<210> 79
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-015

 <400> 79
 uacuuacguc uguguucc 18

<210> 80
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-016

 <400> 80
 acuuacgucu guguuccc 18

<210> 81
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-017

 <400> 81
 cuuacgucug uguucccc 18

<210> 82

<211>	18	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	XPF-int1-018	
<400>	82	
	uuacgucugu guucccg	18
<210>	83	
<211>	18	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	XPF-int8-001	
<400>	83	
	caguuauuu aacuuuuu	18
<210>	84	
<211>	18	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	XPF-int8-002	
<400>	84	
	aguuauuuu acuuuuu	18
<210>	85	
<211>	18	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	XPF-int8-003	
<400>	85	
	guuuuuuuu cuuuuuu	18
<210>	86	
<211>	18	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	XPF-int8-004	
<400>	86	
	uuuuuuuac uuuuuuu	18

<210> 87
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-005

<400> 87
 uauauuaacu uuauuag 18

<210> 88
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-006

<400> 88
 auauuaacuu uuauuaga 18

<210> 89
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-007

<400> 89
 uauuaacuuu uauuagaa 18

<210> 90
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-008

<400> 90
 auuaacuuuu auuagaaa 18

<210> 91
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-009

<400> 91
uuaacuuuuu uuagaaau 18

<210> 92
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int8-010

<400> 92
uaacuuuuau uagaaau 18

<210> 93
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int8-011

<400> 93
aacuuuuauu agaaauu 18

<210> 94
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int8-012

<400> 94
acuuuuauua gaaauuag 18

<210> 95
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int8-013

<400> 95
cuuuuuauuag aaauuaga 18

<210> 96
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-014

 <400> 96
 uuuuuuuaga aauuagaa 18

<210> 97
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-015

 <400> 97
 uuuuuuagaa auuagaau 18

<210> 98
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-016

 <400> 98
 uuuuuagaaa uuagaaua 18

<210> 99
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-017

 <400> 99
 uuuuagaaau uagaauau 18

<210> 100
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int8-018

 <400> 100
 auuagaaauu agaauuu 18

<210> 101

<211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-0-1

<400> 101
 cuccuagcga cccuuac 18

<210> 102
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-0-2

<400> 102
 ccuccuagcg accccuua 18

<210> 103
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-0-3

<400> 103
 uccuccuagc gacccuu 18

<210> 104
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-0-4

<400> 104
 auccuccuag cgaccccu 18

<210> 105
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-019

<400> 105
 uacgucugug uucccgca 18

<210> 106
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> XPF-int1-020

 <400> 106
 acgucugugu ucccgcag 18

<210> 107
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> XPF-int1-021

 <400> 107
 cgucuguguu cccgcagu 18

<210> 108
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> XPF-int1-022

 <400> 108
 gucuguguuc ccgcagug 18

<210> 109
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> XPF ex1-F

 <400> 109
 ctctctacc actttctcca gctg 24

<210> 110
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> XPF int1-F

<400> 110
cgcgatgaca cagagaagga tg 22

<210> 111
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF ex2-R

<400> 111
gagggaggtg ttcaactcct tc 22

<210> 112
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-013_5

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Um1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Ce2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> Um1s

<400> 112
 ctuacuuacg tctgugtu

<210> 113
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-013_6

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3)..(3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1s

<400> 113
 ctuacuuacg tcugtgtu

18

<210> 114
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-024

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Gm1s

<400> 114

ctguguuccc gcagugtg

18

<210> 115

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-026

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Te2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1s

<400> 115
 gtgutcccgc agugugag

18

<210> 116
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-028

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)

- <223> Ce2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ce2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Gm1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Um1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ge2s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Am1s
 <220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Gm1s

<400> 116
 gtucccgag tgugaggg

18

<210> 117
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-030

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> Cm1s

<400> 117

uccgcagug tgagggac

18

<210> 118
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-032

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1s

<400> 118
 ccgcagugug agggaccu

18

<210> 119
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-034

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3)..(3)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1s

<400> 119
 gcagtgugag ggaccugc

18

<210> 120
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-036

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3)..(3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4)..(4)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5)..(5)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Um1s

<400> 120
 agugtggagg acctgcau

18

<210> 121
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-038

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ae2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6).. (6)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7).. (7)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Gm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Cm1s

<400> 121

ugugaggac cugcaucc

18

<210> 122

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-040

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (1).. (1)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (2).. (2)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (3).. (3)

<223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (4).. (4)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (5).. (5)

<223> Ge2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (6).. (6)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (7).. (7)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8).. (8)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9).. (9)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10).. (10)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11).. (11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12).. (12)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13).. (13)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14).. (14)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15).. (15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16).. (16)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (17).. (17)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (18).. (18)
 <223> Cm1s

<400> 122
ugagggaccu gcatcccc

18

<210> 123
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> XPF-int1-042

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (1).. (1)
<223> Am1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (2).. (2)
<223> Ge2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (3).. (3)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (4).. (4)
<223> Gm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (5).. (5)
<223> Ae2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (6).. (6)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (7).. (7)
<223> Cm1s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (8).. (8)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (9).. (9)

<223> Gm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (10).. (10)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (11).. (11)

<223> Ae2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (12).. (12)

<223> Um1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (13).. (13)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (14).. (14)

<223> Ce2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (15).. (15)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (16).. (16)

<223> Cm1s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (17).. (17)

<223> Ce2s

<220>

<221> 修飾的鹼基

<222> (18).. (18)

<223> Um1s

<400> 123

agggacctgc aucccccu

18

<210> 124

<211> 18

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> XPF-int1-013_5
 <400> 124
 cuuacuuacg ucuguguu 18

<210> 125
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-013_6
 <400> 125
 cuuacuuacg ucuguguu 18

<210> 126
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-024
 <400> 126
 cuguguuucc gcagugug 18

<210> 127
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-026
 <400> 127
 guguuuccgc agugugag 18

<210> 128
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-028
 <400> 128
 guuuccgcag ugugaggg 18

<210> 129
 <211> 18
 <212> RNA

<213> 人工序列
 <220>
 <223> XPF-int1-030
 <400> 129
 ucccgagug ugagggac 18

<210> 130
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> XPF-int1-032
 <400> 130
 ccgagugug agggaccu 18

<210> 131
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> XPF-int1-034
 <400> 131
 gcagugugag ggaccugc 18

<210> 132
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> XPF-int1-036
 <400> 132
 agugugaggg accugcau 18

<210> 133
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> XPF-int1-038
 <400> 133
 ugugagggac cugcaucc 18

<210> 134
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-040

<400> 134
 ugagggaccu gcaucccc 18

<210> 135
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> XPF-int1-042

<400> 135
 agggaccugc auccccc 18

<210> 136
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> mdx23_j24

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (1).. (1)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (2).. (2)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (3).. (3)
 <223> Um1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (4).. (4)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (5).. (5)
 <223> Ce2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (6)..(6)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (7)..(7)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (8)..(8)
 <223> Te2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (9)..(9)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (10)..(10)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (11)..(11)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (12)..(12)
 <223> Am1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (13)..(13)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> Ge2s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> Cm1s

<220>
 <221> 修飾的鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> Am1s

<220>

<221> 修飾的鹼基
<222> (17).. (17)
<223> Te2s

<220>
<221> 修飾的鹼基
<222> (18).. (18)
<223> Am1s

<400> 136
utuacactaa cacgcata 18

<210> 137
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> mdx23_j24

<400> 137
uuuacacuaa cacgcaua 18

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其係具有可與 XPF 基因之內含子區域的一部分雜交的鹼基序列，且具有抑制 XPF 基因之異常的轉錄後修飾的活性的反義寡核苷酸，其之 5'末端及/或 3'末端可經化學修飾。

【請求項 2】如請求項 1 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其於具有序列識別號 63 所表示的變異型內含子 1 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 193 號之鳥嘌呤的 5'側的 5'剪接部位及第 1658 號之鳥嘌呤的 3'側的 3'剪接部位的異常剪接。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其可與下述序列進行雜交：包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 155 號～第 217 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含與下述序列有 90%以上互補的序列：包含序列識別號 63 所表示的鹼基序列中的第 155 號～第 217 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列。

【請求項 5】如請求項 1 至 4 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 65～82 及 101～108 之任一者所表示的鹼基序列(序列中，u 可被取代為 t)。

【請求項 6】如請求項 1 至 5 中任一項記載之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之糖修飾核苷。

【請求項 7】如請求項 6 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中糖修飾核苷為包含 4'-(CH₂)_n-O-2'交聯(式中，n 為 1 或 2)或 2'-O-甲基化的核苷。

【請求項 8】如請求項 1 至 7 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之修飾核苷間鍵結。

【請求項 9】如請求項 8 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。

【請求項 10】如請求項 1 至 9 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 1~18、37~60 及 112~123 之任一者所表示的鹼基序列。

【請求項 11】如請求項 1 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其於具有序列識別號 64 所表示的變異型內含子 8 序列的 XPF 基因之轉錄後修飾中，抑制使用序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 324 號~第 329 號之 poly A 附加序列的異常多腺苷酸化。

【請求項 12】如請求項 1 或 11 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其可與下述序列進行雜交：包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 309 號~第 343 號之鹼基序列內的連續的 15~30 個核苷酸的序列。

【請求項 13】如請求項 1、11 及 12 中任一項之反義寡

核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含與下述序列有 90% 以上互補的序列：包含序列識別號 64 所表示的鹼基序列中的第 309 號～第 343 號之鹼基序列內的連續的 15～30 個核苷酸的序列。

【請求項 14】如請求項 1 及 11 至 13 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 83～100 之任一者所表示的鹼基序列(序列中，u 可被取代為 t)。

【請求項 15】如請求項 1 及 11 至 14 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之糖修飾核苷。

【請求項 16】如請求項 15 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中糖修飾核苷為包含 4'-(CH₂)_n-O-2' 交聯(式中，n 為 1 或 2)及 2'-O-甲基化的核苷。

【請求項 17】如請求項 1 及 11 至 16 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含 1 個以上之修飾核苷間鍵結。

【請求項 18】如請求項 17 之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中修飾核苷間鍵結為硫代磷酸酯鍵。

【請求項 19】如請求項 1 及 11 至 18 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其包含序列識別號 19～36 之任一者所表示的鹼基序列。

【請求項 20】如請求項 1 至 19 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽，其中化學修飾為適合寡核苷酸之輸送的分子結構體之附加。

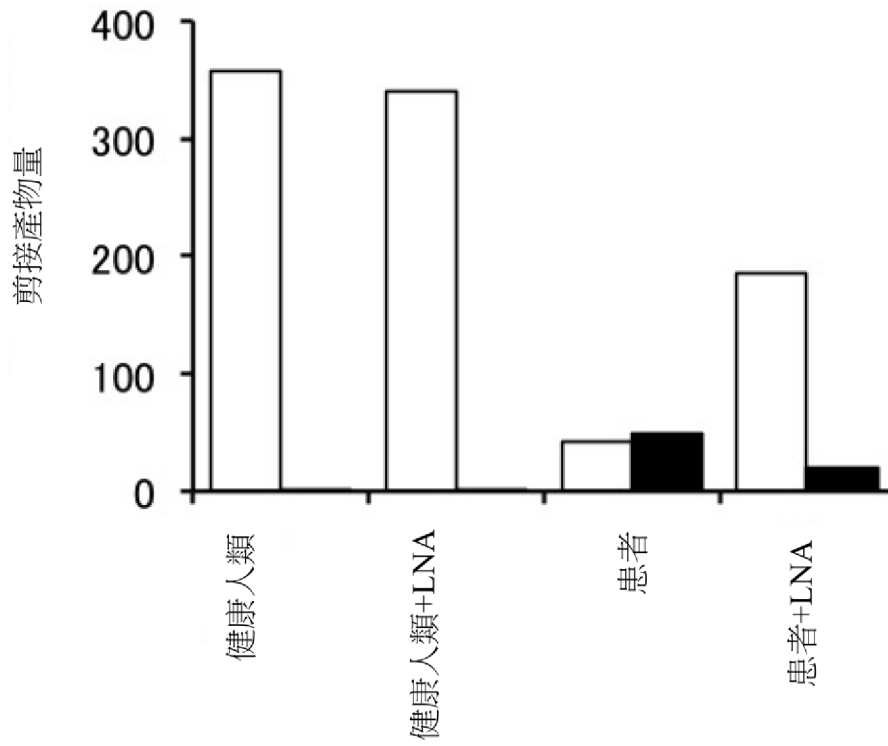
【請求項 21】一種著色性乾皮症 F 群組之治療用醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 20 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

【請求項 22】一種著色性乾皮症 F 群組之治療方法，其包含對患者投予有效量之如請求項 1 至 20 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

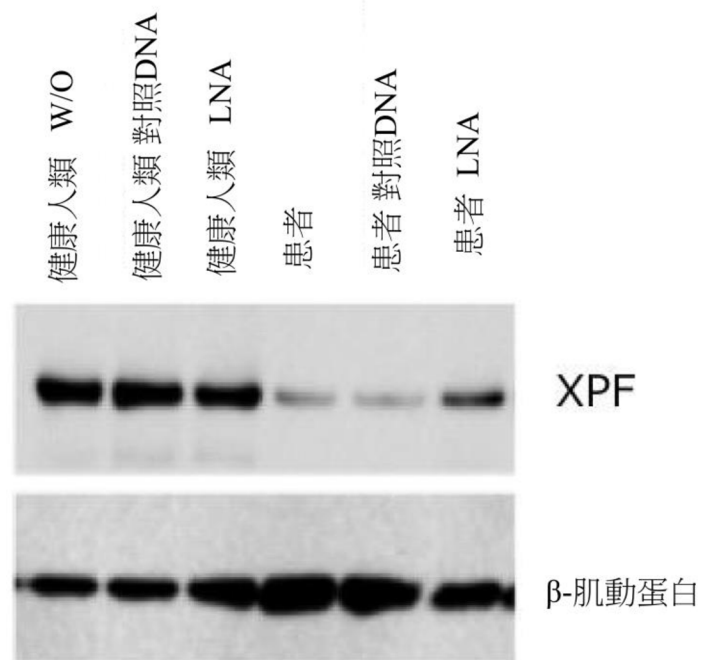
【請求項 23】一種用以使用於著色性乾皮症 F 群組之治療之如請求項 1 至 20 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽。

【請求項 24】一種如請求項 1 至 20 中任一項之反義寡核苷酸或其藥學上可容許的鹽之用途，其用於製造著色性乾皮症 F 群組之治療用醫藥組成物。

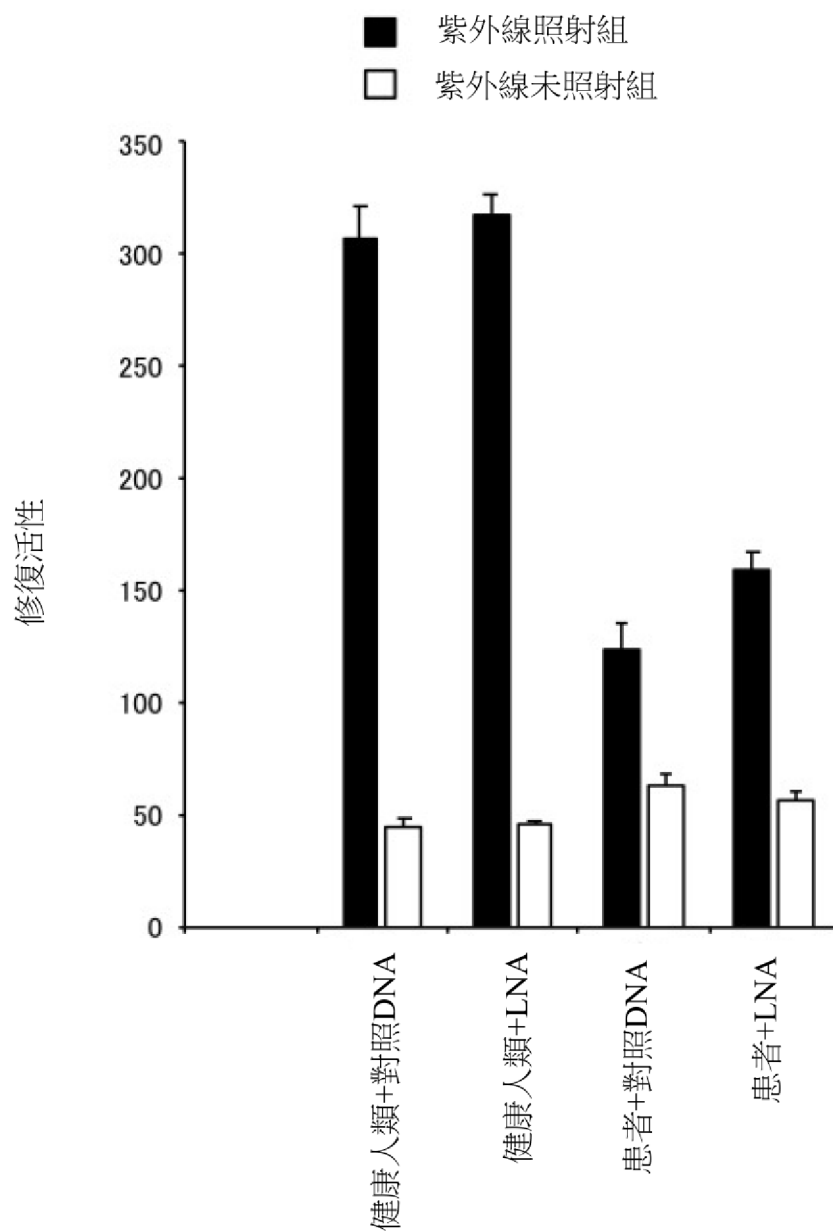
【發明圖式】



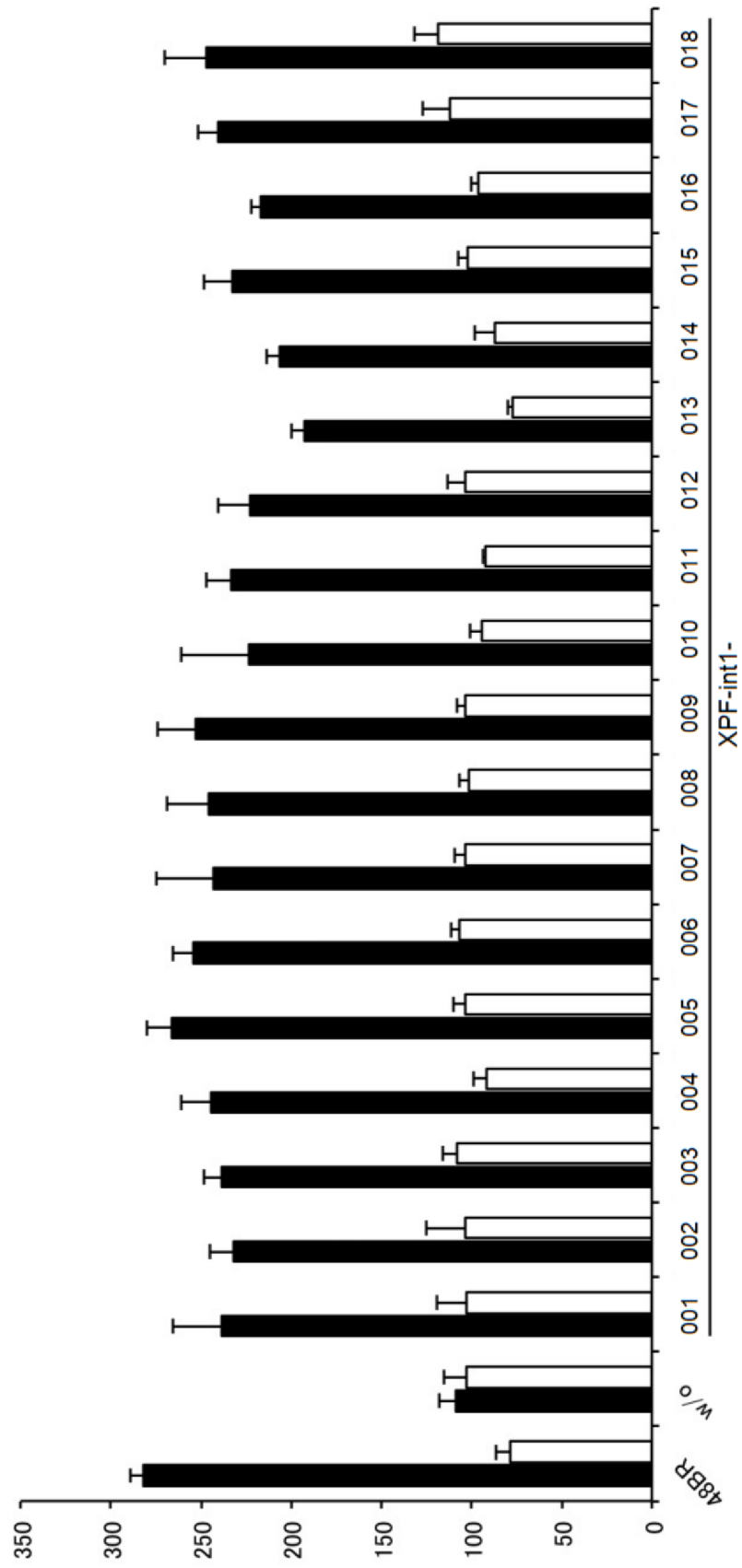
【圖 1A】



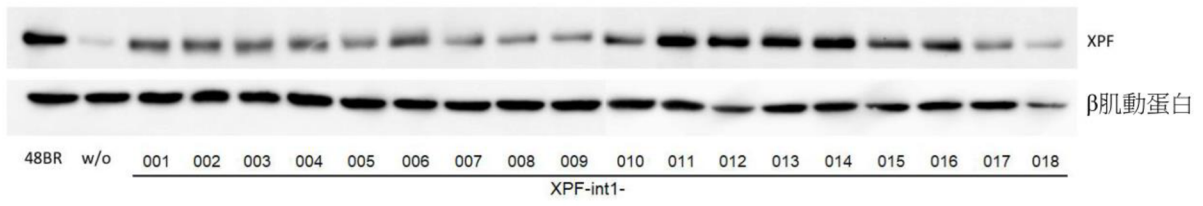
【圖 1B】



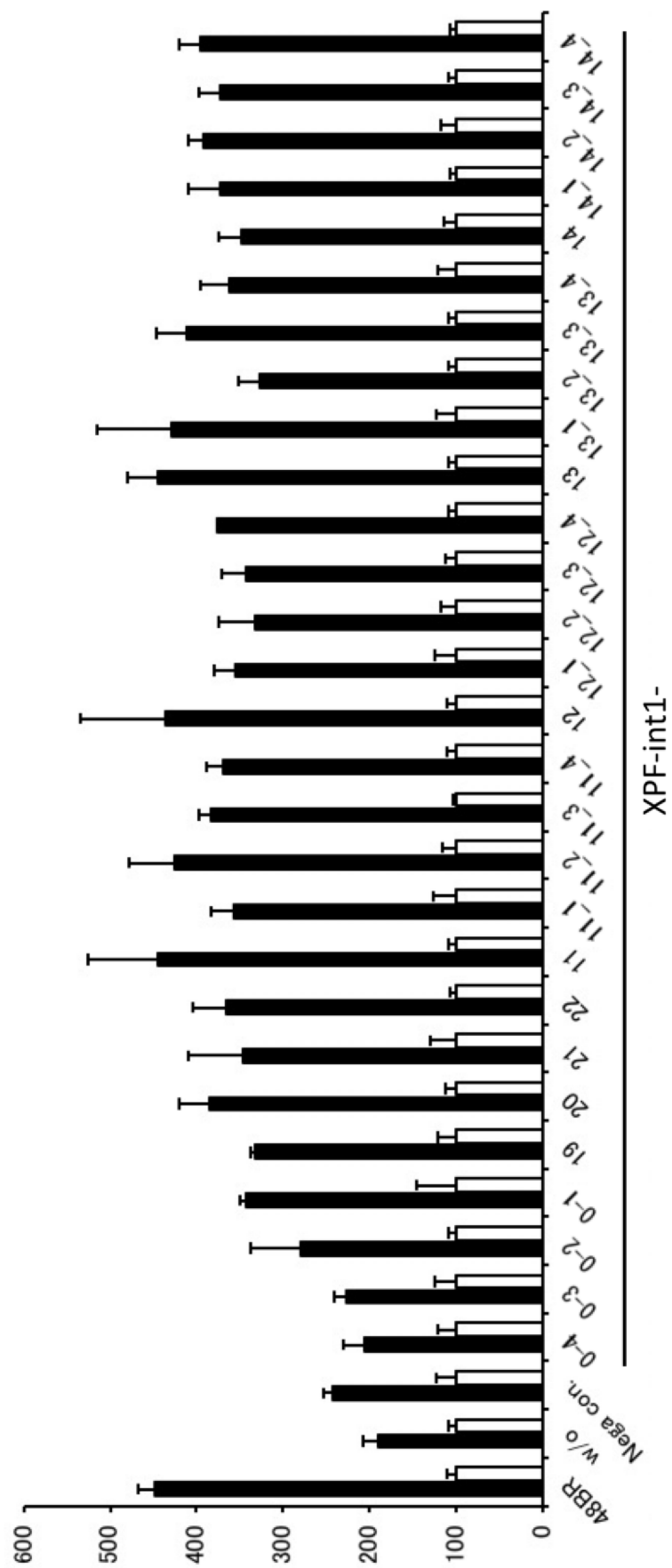
【圖 1C】



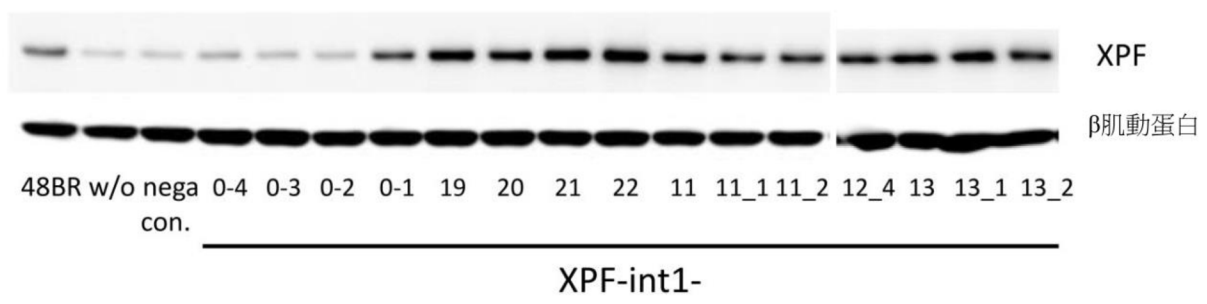
【圖 2A】



【圖 2B】



【圖 3A】



【圖 3 B】