

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7455831号
(P7455831)

(45)発行日 令和6年3月26日(2024.3.26)

(24)登録日 令和6年3月15日(2024.3.15)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N	15/113(2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/7115(2006.01)	A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	31/7125(2006.01)	A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	31/712(2006.01)	A 6 1 K	31/712	

請求項の数 13 (全238頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-528408(P2021-528408)
 (86)(22)出願日 令和1年11月21日(2019.11.21)
 (65)公表番号 特表2022-509625(P2022-509625 A)
 (43)公表日 令和4年1月21日(2022.1.21)
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/062681
 (87)国際公開番号 WO2020/106996
 (87)国際公開日 令和2年5月28日(2020.5.28)
 審査請求日 令和4年11月16日(2022.11.16)
 (31)優先権主張番号 62/770,386
 (32)優先日 平成30年11月21日(2018.11.21)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

(73)特許権者 595104323
 アイオーニス ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド
 Ionis Pharmaceutical
 als, Inc.
 アメリカ合衆国カリフォルニア州920
 10, カールズバッド, ガゼル コート
 2855
 (74)代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74)代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74)代理人 100196508
 弁理士 松尾 淳一
 (74)代理人 100135415

最終頁に続く

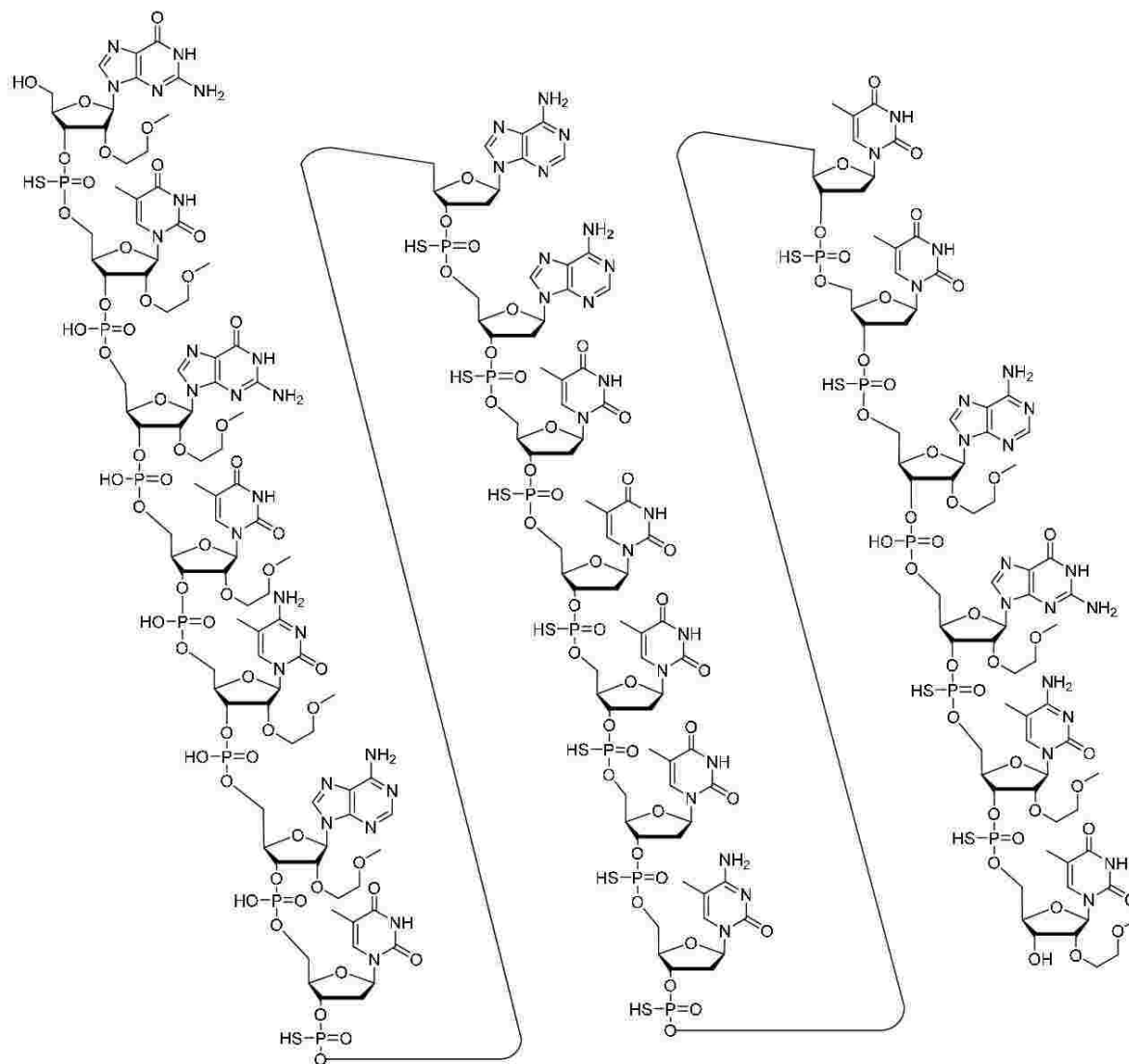
(54)【発明の名称】 プリオン発現を低減するための化合物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の化学構造の修飾オリゴヌクレオチド：

【化 1】



(配列番号 2 3 0 2)、またはその塩。

【請求項 2】

ナトリウム塩、カリウム塩、またはそれらの組合せである、請求項 1 に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 3】

以下の化学構造の修飾オリゴヌクレオチド：

10

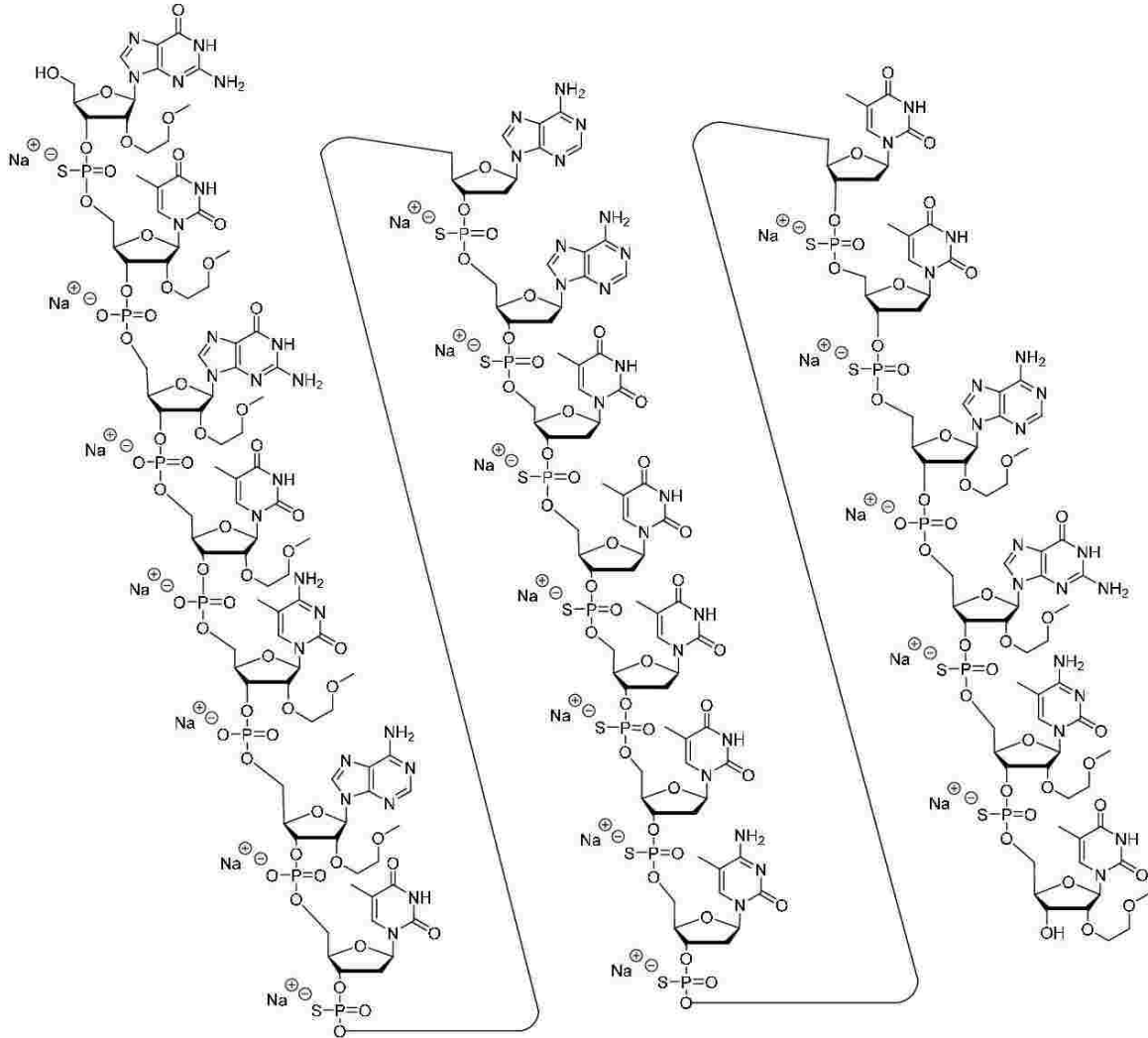
20

30

40

50

【化 2】



10

20

30

(配列番号 2302)。

【請求項 4】

以下の化学表記により表わされる修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物：
 Ges Teo Geo Teo ^mCeo Aeo Tds Ads Ads Tds Td
 s Tds Tds ^mCds Tds Tds Aeo Ges ^mCes Te (配列番号
 2302)、ここで、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - O(CH₂)₂OCH₃ リボシル糖部分

d = 2' - Dデオキシリボシル糖部分

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、および

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【請求項 5】

コンジュゲート基を含む、請求項 4 に記載のオリゴマー化合物。

【請求項 6】

前記修飾オリゴヌクレオチドの全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合がステレオランダムである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団、または請求項 4 または請求項 5 に記載のオリゴマー化合物の集団。

40

50

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチド、請求項 4 または請求項 5 に記載のオリゴマー化合物、または請求項 6 に記載の修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の集団と、医薬的に許容される希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 8】

前記医薬的に許容される希釈剤が人工脳脊髄液である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水 (P B S) である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物と、人工脳脊髄液とからなる、請求項 8 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 11】

前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物と、P B S とからなる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の集団と、人工脳脊髄液とからなる、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドまたはオリゴマー化合物の集団と、P B S とからなる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、配列表と共に電子形式で出願されている。配列表は、2019年11月21日に作成された587MBのサイズのBIOL0345WO__ST25.txtという名称のファイルとして提供される。当該配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0002】

30

分野

細胞または動物におけるプリオンRNA (P R N P RNA) の量を低減し、ある特定の場合には細胞または動物におけるプリオンタンパク質 (P r P タンパク質) の量を低減するための化合物、方法、及び医薬組成物が提供される。このような化合物、方法、及び医薬組成物は、神経変性疾患の少なくとも1つの症状または特徴を改善するのに有用である。このような症状及び特徴としては、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、ニューロン喪失のマーカー、急速に進行する認知症、及び死亡が挙げられる。このような神経変性疾患としては、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病 (C J D)、バリアントクロイツフェルト・ヤコブ病 (v C J D)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (f C J D)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、またはパーキンソン病が挙げられる。

40

【背景技術】

【0003】

プリオン病は、ヒト及びヒト以外の動物の両方に影響を及ぼす、希少で進行性の神経変性疾患のファミリーである。このような疾患は、正常なプリオンタンパク質 (「 P r P ^C 」) のミスフォールディングによって引き起こされ、長い潜伏期間及びニューロン喪失に関連する特徴的な海綿状変化によって識別される (Senesi, et al., " In vivo prion models and the disconnection between transmissibility and neurotoxicity ")

50

, Ageing Research Reviews 2017, 36:156-164; Erana, et al., Biochem. And Biophys. Res. Comm., "Prion-like disorders and Transmissible Spongiform Encephalopathies: An overview of the mechanistic features that are shared by the various disease-related misfolded proteins", 2017, 483:1125-1136)。プリオン病の特徴としては、限定されるものではないが、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、及びニューロン喪失のマーカーが挙げられる。プリオン病の症状としては、限定されるものではないが、急速に進行する認知症、人格変化、運動失調、幻覚、ミオクローヌス(筋反射)、舞蹈病、自律神経障害、視覚障害、不眠症、失明、言語喪失、昏睡、及び死亡が挙げられる。

10

【0004】

プリオンタンパク質は、いくつかの異なる立体構造状態：正常な細胞形態PrP^C、及びミスフォールド立体構造異性体の集合(スクレイピーまたは病原性プリオンタンパク質「PrP^{Sc}」)と総称される)を代表すると仮定されているプロテアーゼ抵抗性スクレイピー病原性形態で生じ得る(Sensei, 2017)。プリオンタンパク質のスクレイピー形態PrP^{Sc}は、伝達性海綿状脳症の原因物質である。いずれのタンパク質形態もPRNP RNAによってコードされるアミノ酸配列は同じであり、3次元空間でのフォールディング方式のみが異なる。しかし、PRNP RNAのある特定の変異は、発現したタンパク質が病原性PrP^{Sc}のフォールディング状態を採用する素因の原因となる(Mastrianni, "The genetics of prion diseases", Genetic Med., 2010, 12(4):187-195)。PrP^{Sc}は凝集体を形成し、プロテイナーゼKによるタンパク質分解に対し耐性を有する。感染性PrP^{Sc}は正常な細胞PrP^Cのミスフォールディングを引き起こし、これをプロテイナーゼK耐性PrP^{Sc}に変換し得る。これによりPrP^{Sc}の細胞レベルが増加し、タンパク質凝集が増加すると共に、中枢神経系全体にミスフォールディング形態が拡散する。患者はプリオン病の特徴的な徴候及び症状を急速に生じ、これは常に致死的である。

20

【0005】

プリオン病に加えて、PrP^Cは、シヌクレイノパチー、例えば、パーキンソン病及びレビー小体を伴う認知症(Ferreira, et al., "-synuclein interacts with PrPC to induce cognitive impairment through mGluR5 and NMDAR2B", Nature Neuroscience, 2017, 20:1569-157)及びアルツハイマー病(Purro, et al., "Alzheimer's", Biological Psychiatry, 2018, 83(4):358-368)における分子標的としても関与している。

30

【0006】

PrP^C及びPrP^{Sc}はいずれも脳脊髄液(CSF)中で検出することができる。PrP^Cは、ウェスタンブロットなどの標準的な方法によってCSF中で検出することができる。感染性PrP^{Sc}は、Orru, et al., mBio, "Rapid and sensitive RT-QuIC detection of human Creutzfeldt-Jakob disease using cerebrospinal fluid," 2015, 6(1):e02451-14で説明されているように、RT-QuIC試験(real-time quaking induced conversion)を介してプリオン感染患者のCSF中で検出することができる。この試験では、CSF試料が組換えPrP基質のミスフォールディングを誘導する能力により、PrP^{Sc}及びPrP^Cを区別する。

40

【0007】

現在、神経変性疾患を治療するための許容される選択肢が不足している。そのため、こ

50

のような疾患の治療のための化合物、方法、及び医薬組成物を提供することが本明細書における目的である。

【発明の概要】

【0008】

本明細書では、PRNP RNAの量または活性を低減するための化合物、方法、及び医薬組成物が提供され、ある特定の実施形態においては、細胞または動物におけるPrPタンパク質の量を低減するための化合物、方法、及び医薬組成物が提供される。ある特定の実施形態において、動物は神経変性疾患を有する。ある特定の実施形態において、神経変性疾患は、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、バリエントクロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群(GSS)、致死性家族性不眠症(FFI)、クールー、アルツハイマー病、またはパーキンソン病である。ある特定の実施形態において、PRNP RNAの発現を低減するのに有用な化合物は、オリゴマー化合物である。ある特定の実施形態において、PRNP RNAの発現を低減するのに有用な化合物は、修飾オリゴヌクレオチドである。

10

【0009】

また、神経変性疾患の少なくとも1つの症状または特徴を改善するのに有用な方法も提供される。ある特定の実施形態において、神経変性疾患は、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、バリエントクロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、またはパーキンソン病である。ある特定の実施形態において、症状または特徴としては、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、ニューロン喪失のマーカー、急速に進行する認知症、及び死亡が挙げられる。

20

【発明を実施するための形態】

【0010】

以上の概要及び以下の詳細な説明は共に、いずれも例示的かつ説明的なものに過ぎず、限定的なものではないことを理解されたい。本明細書において、単数形の使用は、別段の明記がない限り複数形を含む。本明細書で使用する場合、「または」の使用は、別段の記載がない限り、「及び/または」を意味する。さらに、「含む(including)」ならびに他の形式、例えば、「含む(includes)」及び「含まれる(included)」の使用は、限定的ではない。また、「要素」または「構成要素」などの用語は、別段に明記されない限り、1つの単位を含む要素及び成分ならびに2つ以上のサブ単位を含む要素及び構成要素の両方を包含する。

30

【0011】

本明細書で使用される節の見出しは、編成上の目的にとどまるものであり、説明されている主題を限定するものと解釈すべきではない。本出願で引用される全ての文書または文書の一部(限定されるものではないが、特許、特許出願、記事、書籍、及び論文を含む)は、本明細書で論じられる文書の一部に対して、及びその全体において参照により明示的に本明細書に援用される。

40

【0012】

定義

特定の定義が示されない限り、本明細書で説明される分析化学、合成有機化学、及び医薬品化学に関連して使用される名称、ならびにこれらの手順及び技法は、当技術分野において周知され、かつ一般的に使用されるものである。許容される場合、本開示で全体を通して言及される全ての特許、出願、公開出願、ならびにその他の刊行物及びその他のデータは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0013】

別段の指示がない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

【0014】

50

定義

本明細書で使用する場合、「2'-デオキシヌクレオシド」とは、天然のデオキシリボ核酸(DNA)に見いだされるような2'-H(H)デオキシリボシル糖部分を含有するヌクレオシドを意味する。ある特定の実施形態において、2'-デオキシヌクレオシドは、修飾核酸塩基を含む場合もあれば、RNA核酸塩基(ウラシル)を含む場合もある。別段の指定がない限り、2'-デオキシヌクレオシドは-D配置をとる。

【0015】

本明細書で使用する場合、「2'置換ヌクレオシド」とは、2'置換糖部分を含むヌクレオシドを意味する。本明細書で使用する場合、糖部分に関する「2'置換」とは、HまたはOH以外の少なくとも1つの2'置換基を含む糖部分を意味する。

10

【0016】

本明細書で使用する場合、「5-メチルシトシン」とは、5位に結合したメチル基で修飾されたシトシンを意味する。5-メチルシトシンは修飾核酸塩基である。

【0017】

本明細書で使用する場合、「投与する」とは、動物に医薬薬剤を提供することを意味する。

【0018】

本明細書で使用する場合、「動物」とは、ヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0019】

本明細書で使用する場合、「アンチセンス活性」とは、アンチセンス化合物とその標的核酸とのハイブリダイゼーションに起因する任意の検出可能及び/または測定可能な変化を意味する。ある特定の実施形態において、アンチセンス活性とは、アンチセンス化合物の不在下での標的核酸レベルまたは標的タンパク質レベルと比較した場合の、標的核酸またはこのような標的核酸によってコードされるタンパク質の量または発現の減少である。

20

【0020】

本明細書で使用する場合、「アンチセンス化合物」とは、少なくとも1つのアンチセンス活性を達成することができるオリゴマー化合物を意味する。

【0021】

本明細書で使用する場合、治療に関しての「緩和する」とは、治療の不在下での同じ症状と比較した場合の少なくとも1つの症状の改善を意味する。ある特定の実施形態において、緩和とは、症状の重症度または頻度の低下、または症状の発生を遅延させるかまたはその重症度または頻度の進行を遅らせることである。ある特定の実施形態において、症状または特徴とは、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、ニューロン喪失のマーカー、急速に進行する認知症、及び死亡である。

30

【0022】

本明細書で使用する場合、「2環式ヌクレオシド」または「BNA」とは、2環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0023】

本明細書で使用する場合、「2環式糖」または「2環式糖部分」は、2つの環を含む修飾糖部分を意味し、このとき第2の環は、第1の環内の2つの原子を接続する架橋を介し形成され、これによって2環式構造が形成される。ある特定の実施形態において、2環式糖部分の第1の環はフラノシル部分である。ある特定の実施形態において、2環式糖部分はフラノシル部分を含まない。

40

【0024】

本明細書で使用する場合、「切断可能な部分」とは、生理学的条件下、例えば、細胞、動物、またはヒトの内部で切断される原子の結合または原子団を意味する。

【0025】

本明細書で使用する場合、あるオリゴヌクレオチドに関して「相補的である」とは、当該オリゴヌクレオチドの核酸塩基またはその1つ以上の領域及び別の核酸の核酸塩基またはその1つ以上の領域の少なくとも70%が、当該オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列及

50

び他方の核酸の核酸塩基配列が反対方向にアラインメントされている場合に、互いに水素結合可能であることを意味する。相補的な核酸塩基とは、互いに水素結合を形成可能な核酸塩基を意味する。相補的な核酸塩基対としては、アデニン (A) 及びチミン (T)、アデニン (A) 及びウラシル (U)、シトシン (C) 及びグアニン (G)、5 - メチルシトシン (mC) 及びグアニン (G) が挙げられる。相補的なオリゴヌクレオチド及び/または核酸は、各ヌクレオチドにおいて核酸塩基相補性を有する必要はない。むしろ、いくつかのミスマッチは許容される。本明細書で使用する場合、オリゴヌクレオチドに関して「完全に相補的である」または「100%相補的である」とは、オリゴヌクレオチドが別のオリゴヌクレオチドまたは核酸に対し、オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドにおいて相補的であることを意味する。

10

【0026】

本明細書で使用する場合、「コンジュゲート基」とは、オリゴヌクレオチドに直接結合している原子団を意味する。コンジュゲート基には、コンジュゲート部分と、コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに結合するコンジュゲートリンカーとが含まれる。

【0027】

本明細書で使用する場合、「コンジュゲートリンカー」とは、コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに接続する少なくとも1つの結合を含む単結合または原子団を意味する。

【0028】

本明細書で使用する場合、「コンジュゲート部分」とは、コンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合している原子団を意味する。

20

【0029】

本明細書で使用する場合、オリゴヌクレオチドの文脈において「連続している」とは、互いに直接隣接するヌクレオチド、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオチド間結合を意味する。例えば、「連続した核酸塩基」とは、配列内で互いに直接隣接する核酸塩基を意味する。

【0030】

本明細書で使用する場合、「拘束性エチル」または「cEt」または「cEt修飾糖」とは、2環式糖の第2の環がβ-Dリボシル糖部分の4'-炭素及び2'-炭素を結合する架橋を介して形成されているβ-Dリボシル2環式糖部分を意味し、このとき、架橋は式4'-CH(CH₃)-O-2'を有し、架橋のメチル基はS配置をとる。

30

【0031】

本明細書で使用する場合、「cEtヌクレオチド」とは、cEt修飾糖を含むヌクレオチドを意味する。

【0032】

本明細書で使用する場合、「キラル濃縮集団」とは、同一の分子式を有する複数の分子であって、特定のキラル中心で特定の立体化学配置を含む集団内の分子の数またはパーセンテージが、特定のキラル中心がステレオランダムである場合に集団内の同じ特定のキラル中心で同じ特定の立体化学配置を含むことが予想される分子の数またはパーセンテージよりも大きい、同一の分子式を有する複数の分子を意味する。各分子内に複数のキラル中心を有する分子のキラル濃縮集団は、1つ以上のステレオランダムキラル中心を含み得る。ある特定の実施形態において、当該分子は修飾オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、当該分子は修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物である。

40

【0033】

本明細書で使用する場合、「ギャップマー」とは、1個以上のヌクレオチドを有する外部領域間に位置するRNアーゼH切断を支持する複数のヌクレオチドを有する内部領域を含む修飾オリゴヌクレオチドを意味し、このとき、内部領域を含むヌクレオチドは、外部領域を含むヌクレオチド(単数または複数)とは化学的に異なる。内部領域は「ギャップ」と称されることがあり、外部領域は「ウィング」と称されることがある。別段の指示がない限り、「ギャップマー」は糖モチーフを意味する。別段の指示がない限り、ギャップマーのギャップのヌクレオチドの糖部分は非修飾2'-β-D-デオキシリボシルである。

50

したがって、「MOEギャップマー」という用語は、両ウィング内の2'-MOEヌクレオシドの糖モチーフ及び2'-デオキシヌクレオシドのギャップを有するギャップマーを示す。別段の指示がない限り、MOEギャップマーは、1つ以上の修飾ヌクレオシド間結合及び/または修飾核酸塩基を含んでもよく、このような修飾は、必ずしも糖修飾のギャップマーパターンに従うわけではない。

【0034】

本明細書で使用する場合、「ホットスポット領域」とは、標的核酸の量または活性のオリゴマー化合物媒介性低減を適用可能な標的核酸上の核酸塩基の範囲である。

【0035】

本明細書で使用する場合、「ハイブリダイゼーション」とは、相補的なオリゴヌクレオチド及び/または核酸の対形成またはアニーリングを意味する。特定の機構に限定されないが、最も一般的なハイブリダイゼーションの機構には水素結合が含まれ、これは、相補的な核酸塩基間のワトソン・クリック型、フーグスティーン型、または逆フーグスティーン型の水素結合であり得る。

10

【0036】

本明細書で使用する場合、「ヌクレオシド間結合」という用語は、オリゴヌクレオチド内の隣接したヌクレオシド間の共有結合である。本明細書で使用する場合、「修飾ヌクレオシド間結合」とは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合以外の任意のヌクレオシド間結合を意味する。「ホスホロチオエートヌクレオシド間結合」とは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合の非架橋酸素原子の1つが硫黄原子で置換された修飾ヌクレオシド間結合である。

20

【0037】

本明細書で使用する場合、「リンカーヌクレオチド」とは、オリゴヌクレオチドをコンジュゲート部分に直接的または間接的に結合するヌクレオチドを意味する。リンカーヌクレオチドは、オリゴマー化合物のコンジュゲートリンカー内にある。リンカーヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドと連続している場合であっても、オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチド部分の一部とはみなされない。

【0038】

本明細書で使用する場合、「非2環式の修飾糖部分」とは、第2の環を形成するために糖の2つの原子間に架橋を形成しない、修飾（例えば、置換基）を含む修飾糖部分を意味する。

30

【0039】

本明細書で使用する場合、「ミスマッチ」または「非相補的」とは、第1及び第2のオリゴヌクレオチドがアラインメントされている場合に、第2のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸の対応する核酸塩基と相補的でない第1のオリゴヌクレオチドの核酸塩基を意味する。

【0040】

本明細書で使用する場合、「MOE」はメトキシエチルを意味する。「2'-MOE」または「2'-MOE修飾糖」とは、リボシル糖部分の2'-OH基の代わりに2'-OCH₂CH₂CH₃基を意味する。本明細書で使用する場合、「2'-MOEヌクレオチド」とは、2'-MOE修飾糖を含むヌクレオチドを意味する。

40

【0041】

本明細書で使用する場合、「モチーフ」とは、オリゴヌクレオチド内の非修飾及び/または修飾糖部分、核酸塩基、及び/またはヌクレオチド間結合のパターンを意味する。

【0042】

本明細書で使用する場合、「RNA」とは、別段の指定がない限り、タンパク質をコードするRNA転写産物を意味し、これにはプレmRNA及び成熟mRNAが含まれる。

【0043】

本明細書で使用する場合、「神経変性疾患」とは、運動機能の喪失及びニューロンの死を含めた、機能または構造の進行性の喪失を特徴とする状態を意味する。ある特定の実施

50

形態において、神経変性疾患はプリオン病である。ある特定の実施形態において、神経変性疾患は、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、バリエントクロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（fCJD）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、またはパーキンソン病のいずれかである。

【0044】

本明細書で使用する場合、「核酸塩基」とは非修飾核酸塩基または修飾核酸塩基を意味する。本明細書で使用する場合、「非修飾核酸塩基」とは、アデニン（A）、チミン（T）、シトシン（C）、ウラシル（U）、またはグアニン（G）である。本明細書で使用する場合、「修飾核酸塩基」とは、少なくとも1つの非修飾核酸塩基と対形成可能な、非修飾A、T、C、U、またはG以外の原子団である。「5-メチルシトシン」は修飾核酸塩基である。ユニバーサル塩基は、5つの非修飾核酸塩基のいずれか1つと対形成することができる修飾核酸塩基である。本明細書で使用する場合、「核酸塩基配列」は、いかなる糖またはヌクレオシド結合修飾にも非依存的である核酸またはオリゴヌクレオチド内の連続した核酸塩基の順序を意味する。

10

【0045】

本明細書で使用する場合、「ヌクレオシド」とは、核酸塩基及び糖部分を含む化合物を意味する。核酸塩基及び糖部分は、各々独立的に、修飾されていないまたは修飾されている。本明細書で使用する場合、「修飾ヌクレオシド」とは、修飾核酸塩基及び/または修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。修飾ヌクレオシドには、核酸塩基を欠いた脱塩基ヌクレオシドが含まれる。「結合ヌクレオシド」とは、連続した配列で接続しているヌクレオシドである（すなわち、結合しているヌクレオシド間に追加のヌクレオシドは提示されない）。

20

【0046】

本明細書で使用する場合、「オリゴマー化合物」とは、オリゴヌクレオチド及び任意選択で1つ以上の追加の特徴（例えば、コンジュゲート基または末端基）を意味する。オリゴマー化合物は、第1のオリゴマー化合物に相補的な第2のオリゴマー化合物と対になっていてもよく対になっていなくてもよい。「1本鎖オリゴマー化合物」とは、対のないオリゴマー化合物である。「オリゴマー二重鎖」という用語は、相補的な核酸塩基配列を有する2つのオリゴマー化合物によって形成される二重鎖を意味する。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物は、「二重鎖化オリゴマー化合物」と称され得る。

30

【0047】

本明細書で使用する場合、「オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオシド間結合を介して結合した1本鎖の結合ヌクレオシドを意味し、このとき、各ヌクレオシド及びヌクレオシド間結合は修飾されていても修飾されていなくてもよい。別段の指示がない限り、オリゴヌクレオチドは8～50個の結合ヌクレオシドからなる。本明細書で使用する場合、「修飾オリゴヌクレオチド」とは、少なくとも1つのヌクレオシドまたはヌクレオシド間結合が修飾されているオリゴヌクレオチドを意味する。本明細書で使用する場合、「非修飾オリゴヌクレオチド」とは、いかなるヌクレオシド修飾もヌクレオシド間修飾も含まないオリゴヌクレオチドを意味する。

40

【0048】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される担体または希釈剤」とは、動物への投与で使用するのに適した任意の物質を意味する。ある特定のこのような担体は、対象による経口摂取用に医薬組成物を、例えば、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、及びロゼンジとして製剤化するのを可能にする。ある特定の実施形態において、医薬的に許容される担体または希釈剤は、滅菌水、滅菌食塩水、滅菌緩衝溶液、または滅菌人工脳脊髄液である。

【0049】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」とは、生理学的及び医薬的親化合物を意味し、これらに対し望ましくない毒性学的効果を付与しない。

50

【0050】

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」とは、対象への投与に適した物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物はオリゴマー化合物及び滅菌水溶液を含み得る。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、ある特定の細胞株における自由取込みアッセイ (free uptake assay) で活性を示す。

【0051】

本明細書で使用する場合、「PrP^C」とは、PrPタンパク質の正常な細胞形態を意味する。

【0052】

本明細書で使用する場合、「PrP^{Sc}」とは、PrPタンパク質におけるプロテアーゼ耐性の病原性形態を意味する。

10

【0053】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」とは、動物またはその細胞内で異なる形態に変換される、体外の形態の治療薬剤を意味する。典型的には、動物の体内でのプロドラッグの変換は、細胞または組織内に存在する酵素 (例えば、内在性もしくはウイルス性酵素) または化学物質の作用によって、及び/または生理学的条件によって促進される。

【0054】

本明細書で使用する場合、「量または活性の低減または阻害」とは、未処置または対照試料の転写発現または活性と比較した転写発現または活性の低減または遮断を意味し、必ずしも転写発現または活性の完全な消失を示すものではない。

20

【0055】

本明細書で使用する場合、「RNAi化合物」とは、少なくとも部分的にはRISCまたはAgo2を介して作用して、標的核酸によってコードされる標的核酸及び/またはタンパク質を調節するアンチセンス化合物を意味する。RNAi化合物には、限定されるものではないが、2本鎖siRNA、1本鎖RNA (ssRNA)、及びマイクロRNA (マイクロRNA模倣物を含む) が含まれる。ある特定の実施形態において、RNAi化合物は、標的核酸の量、活性、及び/またはスプライシングを調節する。RNAi化合物という用語は、RNAアーゼHを介して作用するアンチセンス化合物を除外する。

【0056】

本明細書で使用する場合、オリゴヌクレオチドに関して「自己相補的な」とは、それ自体に対して少なくとも部分的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを意味する。

30

【0057】

本明細書で使用する場合、「siRNA」は、2つの逆平行かつ実質的に相補的な核酸鎖を含む二重鎖構造を有するリボ核酸分子を指す。二重鎖構造を形成する2本鎖は、1つの大きなRNA分子の異なる部分であってもよいし、別々のRNA分子であってもよい。2本鎖が、1つの大きな分子の一部であり、そのため一方の鎖の3'末端とそれぞれの他方の鎖の5'末端との間の連続した核酸塩基によって接続されて二重鎖構造を形成する場合、接続するRNA鎖は「ヘアピンループ」と称される。RNA鎖は、同じまたは異なる数のヌクレオチドを有し得る。

【0058】

本明細書で使用する場合、「標準的な細胞アッセイ」とは、実施例1で説明されるアッセイ及びその合理的なバリエーションを意味する。

40

【0059】

本明細書で使用する場合、同一の分子式の分子集団の文脈における「ステレオランダムなキラル中心」とは、ランダムな立体化学配置を有するキラル中心を意味する。例えば、ステレオランダムなキラル中心を含む分子集団において、ステレオランダムなキラル中心の(S)配置を有する分子の数は、ステレオランダムなキラル中心の(R)配置を有する分子の数と同じであり得るが、必ずしも同じではない。キラル中心の立体化学配置は、立体化学配置を制御するように設計されていない合成方法の結果であるときは、ランダムとみなされる。ある特定の実施形態において、ステレオランダムなキラル中心は、ステレオ

50

ランダムなホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

【0060】

本明細書で使用する場合、「糖部分」とは、非修飾糖部分または修飾糖部分を意味する。本明細書で使用する場合、「非修飾糖部分」とは、RNAで見られるような2'-OH(H)リボシル部分(「非修飾RNA糖部分」)、またはDNAで見られるような2'-H(H)デオキシリボシル部分(「非修飾DNA糖部分」)を意味する。非修飾糖部分は、1'、3'、及び4'位の各々に1個の水素を有し、3'位に1個の酸素を有し、5'位に2個の水素を有する。本明細書で使用する場合、「修飾糖部分」または「修飾糖」とは、修飾フラノシル糖部分または修飾糖代替物を意味する。

【0061】

本明細書で使用する場合、「糖代替物」とは、別の基(例えば、オリゴヌクレオチド内のヌクレオシド間結合、コンジュゲート基、または末端基)に核酸塩基を結合することができる、フラノシル部分以外を有する修飾糖部分を意味する。糖代替物を含む修飾ヌクレオチドは、オリゴヌクレオチド内の1つ以上の位置に組み込むことができ、このようなオリゴヌクレオチドは相補的オリゴマー化合物または標的核酸とハイブリダイズ可能である。

【0062】

本明細書で使用する場合、「症状または特徴」とは、疾患または障害の存在または程度を示す任意の物理的特徴または試験結果を意味する。ある特定の実施形態において、症状は、対象にとって、または当該対象を検査もしくは試験する医療専門家にとって明白である。ある特定の実施形態において、特徴は、侵襲的診断検査(限定されるものではないが、死後検査を含む)をすれば明白である。

【0063】

本明細書で使用する場合、「標的核酸」及び「標的RNA」とは、アンチセンス化合物が作用するように設計された核酸を意味する。

【0064】

本明細書で使用する場合、「標的領域」とは、オリゴマー化合物がハイブリダイズするように設計される標的核酸の一部を意味する。

【0065】

本明細書で使用する場合、「末端基」とは、オリゴヌクレオチドの末端と共有結合する化学基または原子団を意味する。

【0066】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」とは、動物に治療的利益を提供する医薬薬剤の量を意味する。例えば、治療有効量は、疾患の症状を改善する。

【0067】

ある特定の実施形態

本開示は、以下の非限定的な番号付けされた実施形態を提供する。

【0068】

実施形態1. 12~30個の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、PRNP核酸の等長部分に対して少なくとも90%相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖、糖代替物、及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

【0069】

実施形態2. 12~30個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号27~2744のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

【0070】

実施形態3. 12~30個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号2745~2766のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、17、18、または19個の核

10

20

30

40

50

酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

【0071】

実施形態4．12～30個の結合ヌクレオチドからなり、配列番号2767～2780のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、17、または18個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

【0072】

実施形態5．12～30個の結合ヌクレオチドからなり、配列番号2781～2802のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、または17個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

【0073】

実施形態6．12～30個の結合ヌクレオチドからなり、配列番号2803～2806のいずれかの少なくとも12、13、14、15、または16個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

【0074】

実施形態7．12～30個の結合ヌクレオチドからなり、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記部分が、以下：

配列番号2の核酸塩基5635～5677の等長部分、

配列番号2の核酸塩基5791～5826の等長部分、または

配列番号2の核酸塩基14366～14410の等長部分

に相補的である、前記オリゴマー化合物。

【0075】

実施形態8．12～30個の結合ヌクレオチドからなり、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、または少なくとも18個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記核酸塩基配列が、以下：

配列番号530、607、684、761、838、915、1914、1992、2069、2146、2237、2301、2302、2536、2640、2750、2759、2760、2764、2788～2793、2803～2806；

配列番号1225、1302、1379、1456、2240、2307、2308、2383、2471、2537、2568、2647、2736～2739、2798～2801；または

配列番号555、632、709、786、863、940、1017、1862、1939、2017、2094、2171、2257、2334、2407、2408、2488、2508、2543、2612、2659、2677、2757、2766、2794～2797

から選択される、前記オリゴマー化合物。

【0076】

実施形態9．12～30個の結合ヌクレオチドからなり、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記部分が、以下：

配列番号2の核酸塩基4902～4929の等長部分、

配列番号2の核酸塩基5000～5026の等長部分、

10

20

30

40

50

- 配列番号 2 の核酸塩基 5 0 7 3 ~ 5 1 0 0 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 5 5 1 5 ~ 5 5 5 9 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 5 5 9 5 ~ 5 6 3 2 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 5 6 6 6 ~ 5 6 9 0 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 5 8 5 7 ~ 5 8 8 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 9 3 5 2 ~ 9 3 7 7 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 1 3 3 1 ~ 1 1 3 5 8 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 6 2 9 2 ~ 1 6 3 2 8 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 1 2 0 ~ 1 7 1 5 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 2 1 1 ~ 1 7 2 4 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 2 8 1 ~ 1 7 3 3 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 4 1 0 ~ 1 7 4 4 5 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 6 0 1 ~ 1 7 6 4 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 6 3 5 ~ 1 7 6 7 0 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 6 6 3 ~ 1 7 7 1 2 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 7 5 3 ~ 1 7 7 8 1 の等長部分、または
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 9 8 5 ~ 1 8 0 1 6 の等長部分
 に相補的である、前記オリゴマー化合物。
- 【 0 0 7 7 】
- 実施形態 1 0 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって測定された場合に、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 の核酸塩基配列に対し、少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % 相補的である核酸塩基配列を有する、実施形態 1 ~ 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 7 8 】
- 実施形態 1 1 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 ~ 1 0 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 7 9 】
- 実施形態 1 2 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 1 に記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 8 0 】
- 実施形態 1 3 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 環式の糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 2 に記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 8 1 】
- 実施形態 1 4 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2' - 4' 架橋を有する 2 環式の糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含み、前記 2' - 4' 架橋が、- O - C₂H - 及び - O - C H (C H₃) - から選択される、実施形態 1 3 に記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 8 2 】
- 実施形態 1 5 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、非 2 環式の修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 1 ~ 1 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 8 3 】
- 実施形態 1 6 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、2' - M O E 修飾糖または 2' - O M e 修飾糖を含む非 2 環式の修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 7 に記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 8 4 】
- 実施形態 1 7 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 1 ~ 1 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。
- 【 0 0 8 5 】
- 実施形態 1 8 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ及び P N A から選択される

糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 15 に記載のオリゴマー化合物。

【0086】

実施形態 19 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが 2 環式の糖部分を含まない、実施形態 1 ~ 12 または 15 ~ 18 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0087】

実施形態 20 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

1 ~ 7 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
6 ~ 10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
1 ~ 7 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、実施形態 1 ~ 19 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0088】

実施形態 21 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

4 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
4 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または c E t 修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、実施形態 20 に記載のオリゴマー化合物。

【0089】

実施形態 22 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

4 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または c E t 修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、実施形態 20 に記載のオリゴマー化合物。

【0090】

実施形態 23 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を有し、

前記 5' 領域の各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、実施形態 20 に記載のオリゴマー化合物。

【0091】

実施形態 24 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
9 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を有し、

前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または c E t 修飾糖のいずれかを

10

20

30

40

50

含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2' - デオキシリボシル糖を含む、
実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

【0092】

実施形態25．前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
5個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
9個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2' - MOE修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2' - デオキシリボシル糖を含む、
実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

10

【0093】

実施形態26．前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
6個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
4個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を含む糖モチーフを有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2' - MOE修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2' - デオキシリボシル糖を含む、
実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

20

【0094】

実施形態27．前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
6個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
4個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を含む糖モチーフを有し、

前記3'領域ヌクレオシドの各々が2' - MOE修飾糖またはcEt修飾糖のいずれかを
含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2' - デオキシリボシル糖を含む、
実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

【0095】

実施形態28．前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
5個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を含む糖モチーフを有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2' - MOE修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2' - デオキシリボシル糖を含む、
実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

30

【0096】

実施形態29．前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
5個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
を含む糖モチーフを有し、

前記3'領域ヌクレオシドの各々が2' - MOE修飾糖またはcEt修飾糖のいずれかを
含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2' - デオキシリボシル糖を含む、
実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

40

【0097】

実施形態30．前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：
4個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、

50

10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 6個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
 を含む糖モチーフを有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2'-MOE修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2'-デオキシリボシル糖を含む、実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

【0098】

実施形態31.前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

3個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
 10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 7個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
 を有し、

10

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2'-MOE修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2'-デオキシリボシル糖を含む、実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

【0099】

実施形態32.前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

7個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
 10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 3個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
 を有し、

20

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2'-MOE修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が2'-デオキシリボシル糖を含む、実施形態20に記載のオリゴマー化合物。

【0100】

実施形態33.前記2'-デオキシリボシル糖が2'-D-デオキシリボシル糖である、実施形態20~32のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0101】

実施形態34.前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

1~6個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
 6~10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 1~6個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
 を含む糖モチーフを有し、

30

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が修飾糖を含み、前記中央領域が、以下の式：

$$(Nd)(Nx)(Nd)n$$

を有し、式中、Nxが2'-OMeヌクレオシドであり、各Ndが2'-D-デオキシヌクレオシドであり、nが6~8である、

実施形態1~19のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

【0102】

実施形態35.前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、
 8個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 5個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域
 を含む糖モチーフを有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2'-MOE修飾糖を含み、

前記中央領域が、以下の式：

$$(Nd)(Nx)(Nd)n$$

50

を有し、式中、 N_x が2'-OMe糖を含むヌクレオシドであり、各 N_d が2'-デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、

n が6である、

実施形態34に記載のオリゴマー化合物。

【0103】

実施形態36. 前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、

8個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

5個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域

を含む糖モチーフを有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2'-MOE修飾糖を含み、

前記中央領域が、以下の式：

$(N_d)(N_x)(N_d)_n$

を有し、式中、 N_x が2'-OMe糖を含むヌクレオシドであり、各 N_d が2'-デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、

n が6である、

実施形態34に記載のオリゴマー化合物。

【0104】

実施形態37. 前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5個の結合5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、

10個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

5個の結合3'領域ヌクレオシドからなる3'領域

を含む糖モチーフを有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が2'-MOE修飾糖を含み、

前記中央領域が、以下の式：

$(N_d)(N_x)(N_d)_n$

を有し、式中、 N_x が2'-OMe糖を含むヌクレオシドであり、各 N_d が2'-デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、

n が8である、

実施形態34に記載のオリゴマー化合物。

【0105】

実施形態38. 前記2'-デオキシリボシル糖が2'-D-デオキシリボシル糖である、実施形態34~37のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0106】

実施形態39. 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含む、実施形態1~38のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0107】

実施形態40. 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、実施形態39に記載のオリゴマー化合物。

【0108】

実施形態41. 少なくとも1つのヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態39または40に記載のオリゴマー化合物。

【0109】

実施形態42. 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、実施形態39または41に記載のオリゴマー化合物。

【0110】

実施形態43. 各ヌクレオシド間結合が独立的に、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態39、41、

10

20

30

40

50

または 4 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 1 】

実施形態 4 4 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾核酸塩基を含む、実施形態 1 ~ 4 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 2 】

実施形態 4 5 . 前記修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、実施形態 4 4 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 3 】

実施形態 4 6 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 3 0 個、1 2 ~ 2 2 個、1 2 ~ 2 0 個、1 4 ~ 2 0 個、1 5 ~ 2 5 個、1 6 ~ 2 0 個、1 8 ~ 2 2 個、または 1 8 ~ 2 0 個の結合ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ~ 4 5 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

【 0 1 1 4 】

実施形態 4 7 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 6 個の結合ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ~ 2 1、3 3、3 4、または 3 8 ~ 4 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 5 】

実施形態 4 8 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 7 個の結合ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ~ 2 0、2 2、3 3、3 4、または 3 8 ~ 4 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 6 】

実施形態 4 9 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 8 個の結合ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ~ 2 0、2 3、3 3、3 4 ~ 3 6 または 3 8 ~ 4 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

【 0 1 1 7 】

実施形態 5 0 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 9 個の結合ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ~ 2 0、2 4、2 5、3 3、3 4、または 3 8 ~ 4 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 8 】

実施形態 5 1 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが 2 0 個の結合ヌクレオシドからなる、実施形態 1 ~ 2 0、2 6 ~ 3 4、または 3 7 ~ 4 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 1 9 】

実施形態 5 2 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、ヌクレオシド間結合モチーフ s o o s s s s s s s s s s o o o o s s、s o o o s s s s s s s s s s s s o o o s s、s o o o s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o o o o s s s s s s s s s s s s o s s、s s o o o o o s s s s s s s s s s s s o s、s o o o o o s s s s s s s s s s s s o o s、s o o o o s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o o s s s s s s s s s s s o o s s、または s o o s s s s s s s s s s o o s (このとき、「s」はホスホ口チオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す)を有する、実施形態 3 9 に記載のオリゴマー化合物。

30

【 0 1 2 0 】

実施形態 5 3 . 前記修飾オリゴヌクレオチドからなる、実施形態 1 ~ 5 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

【 0 1 2 1 】

実施形態 5 4 . コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基を含む、実施形態 1 ~ 5 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 2 2 】

実施形態 5 5 . 前記コンジュゲート基が、1 ~ 3 個の G a l N A c リガンドを含む G a l N A c クラスターを含む、実施形態 5 4 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 2 3 】

実施形態 5 6 . 前記コンジュゲートリンカーが単結合からなる、実施形態 5 4 または 5 5 に記載のオリゴマー化合物。

50

【 0 1 2 4 】

実施形態 57 . 前記コンジュゲートリンカーが切断可能である、実施形態 54 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 2 5 】

実施形態 58 . 前記コンジュゲートリンカーが、1 ~ 3 個のリンカーヌクレオシドを含む、実施形態 54 に記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 2 6 】

実施形態 59 . 前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 5 ' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに接続している、実施形態 54 ~ 58 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

【 0 1 2 7 】

実施形態 60 . 前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 3 ' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに接続している、実施形態 54 ~ 58 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 2 8 】

実施形態 61 . 末端基を含む、実施形態 1 ~ 60 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 2 9 】

実施形態 62 . 前記オリゴマー化合物が 1 本鎖オリゴマー化合物である、実施形態 1 ~ 61 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【 0 1 3 0 】

実施形態 63 . 前記オリゴマー化合物がリンカーヌクレオシドを含まない、実施形態 1 ~ 57 または 59 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

【 0 1 3 1 】

実施形態 64 . 実施形態 1 ~ 61 または 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含む、オリゴマー二重鎖。

【 0 1 3 2 】

実施形態 65 . 実施形態 1 ~ 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または実施形態 64 に記載のオリゴマー二重鎖を含むまたはそれからなる、アンチセンス化合物。

【 0 1 3 3 】

実施形態 66 . 実施形態 1 ~ 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または実施形態 64 に記載のオリゴマー二重鎖と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

30

【 0 1 3 4 】

実施形態 67 . 医薬的に許容される希釈剤を含む実施形態 66 に記載の医薬組成物であって、前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液である、前記医薬組成物。

【 0 1 3 5 】

実施形態 68 . 前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドと、リン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液とから本質的になる、実施形態 67 に記載の医薬組成物。

【 0 1 3 6 】

実施形態 69 . 動物に、実施形態 66 ~ 68 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

40

【 0 1 3 7 】

実施形態 70 . P R N P に関連する疾患を治療する方法であって、P R N P に関連する疾患を有するまたは発症するリスクのある個体に、実施形態 66 ~ 68 のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含み、それによって P R N P に関連する疾患を治療する、前記方法。

【 0 1 3 8 】

実施形態 71 . P R N P に関連する疾患を有するまたは発症するリスクのある個体の C S F 中の P r P タンパク質を低減する方法であって、実施形態 66 ~ 68 のいずれかに記

50

載の医薬組成物の治療有効量によってCSF中のPrPタンパク質を低減する、前記方法。

【0139】

実施形態72．前記PrPタンパク質がPrP^Cである、実施形態71に記載の方法。

【0140】

実施形態73．前記PrPタンパク質がPrP^{Sc}である、実施形態71に記載の方法。

【0141】

実施形態74．前記PrPタンパク質がPrP^C及びPrP^{Sc}の両方である、実施形態71に記載の方法。

【0142】

実施形態75．前記投与することが髄腔内投与によって行われる、実施形態70または71に記載の方法。

10

【0143】

実施形態76．前記PRNPに関連する疾患が神経変性疾患である、実施形態70または実施形態71に記載の方法。

【0144】

実施形態77．前記神経変性疾患が、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、バリアントクロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(fCJD)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症、クールー、アルツハイマー病、またはパーキンソン病の中から選択される、実施形態76に記載の方法。

20

【0145】

実施形態78．前記神経変性疾患の少なくとも1つの症状または特徴が改善する、実施形態70～77のいずれかに記載の方法。

【0146】

実施形態79．前記症状または特徴が、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、ニューロン喪失のマーカー、急速に進行する認知症、または死亡のいずれかである、実施形態78に記載の方法。

【0147】

実施形態80．細胞内のPRNP RNAを低減する方法であって、前記細胞を、実施形態1～63のいずれかに記載のオリゴマー化合物、実施形態64に記載のオリゴマー二重鎖、または実施形態65に記載のアンチセンス化合物に接触させることを含み、それによって前記細胞内のPRNP RNAを低減する、前記方法。

30

【0148】

実施形態81．細胞におけるPrPタンパク質を低減する方法であって、前記細胞を、実施形態1～63のいずれかに記載のオリゴマー化合物、実施形態64に記載のオリゴマー二重鎖、または実施形態65に記載のアンチセンス化合物に接触させることを含み、それによって前記細胞内のPrPを低減する、前記方法。

【0149】

実施形態82．前記PrPタンパク質がPrP^Cである、実施形態81に記載の方法。

【0150】

実施形態83．前記PrPタンパク質がPrP^{Sc}である、実施形態81に記載の方法。

40

【0151】

実施形態84．前記PrPタンパク質がPrP^C及びPrP^{Sc}の両方である、実施形態81に記載の方法。

【0152】

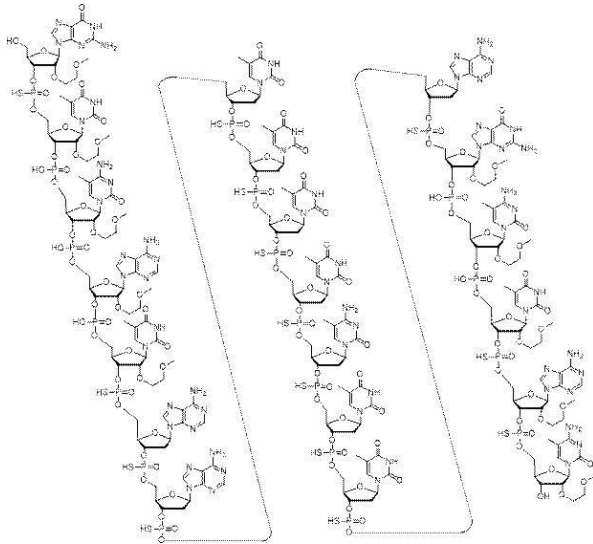
実施形態85．前記細胞が動物内に存在する、実施形態80～84のいずれかに記載の方法。

【0153】

実施形態86．以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

50

【化 1】



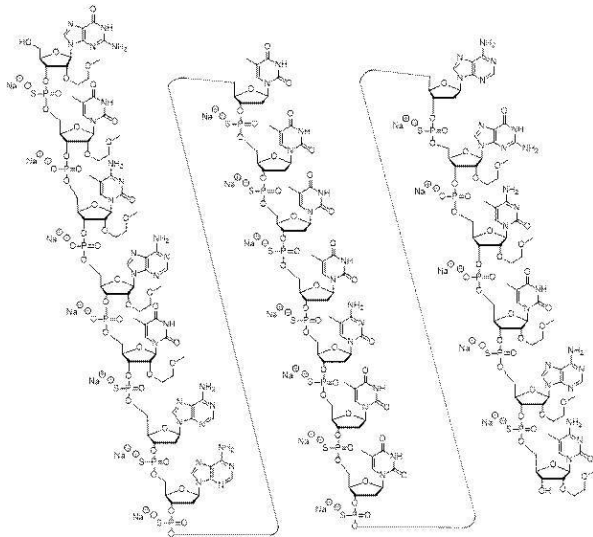
10

(配列番号 1914)、またはその塩。

【0154】

実施形態 87. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド:

【化 2】



20

(配列番号 1914)。

【0155】

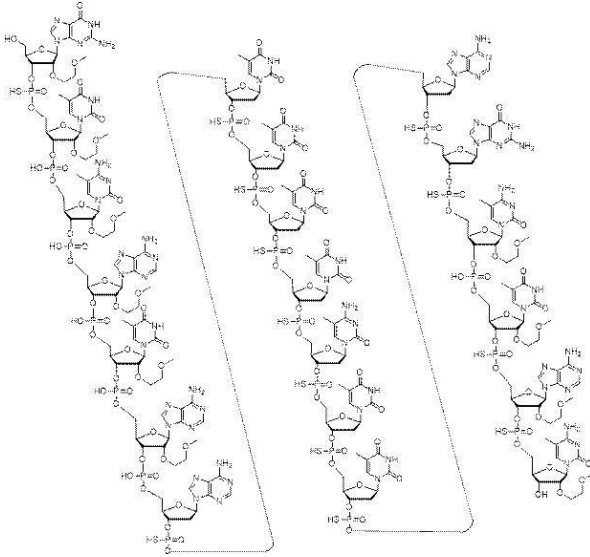
実施形態 88. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド:

30

40

50

【化3】



10

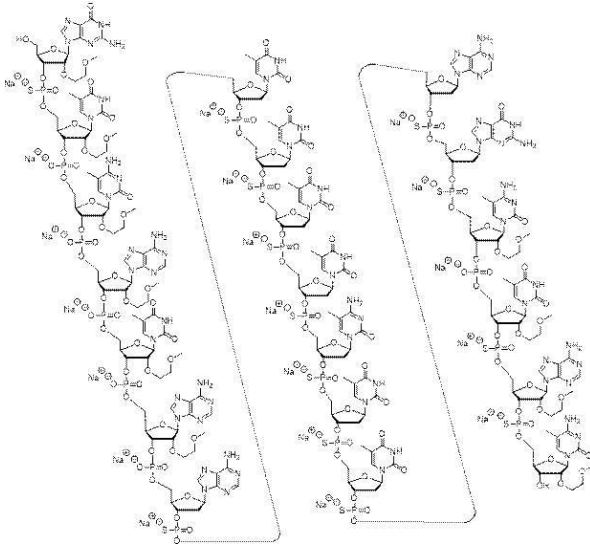
(配列番号1914)、またはその塩。

【0156】

実施形態89. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド:

20

【化4】



30

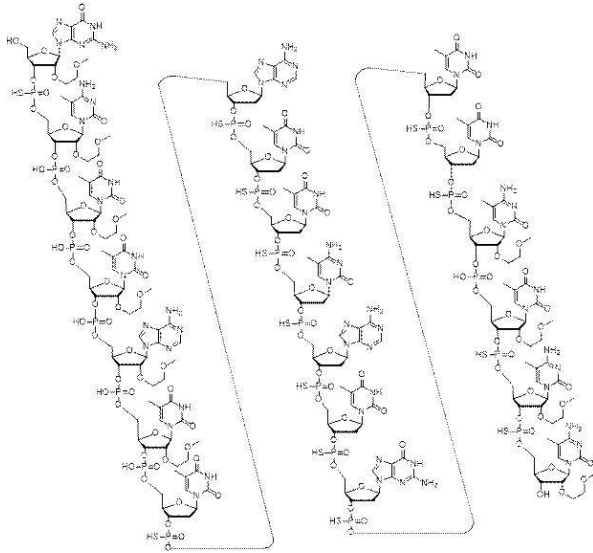
(配列番号1914)。

【0157】

実施形態90. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド:

40

【化5】



10

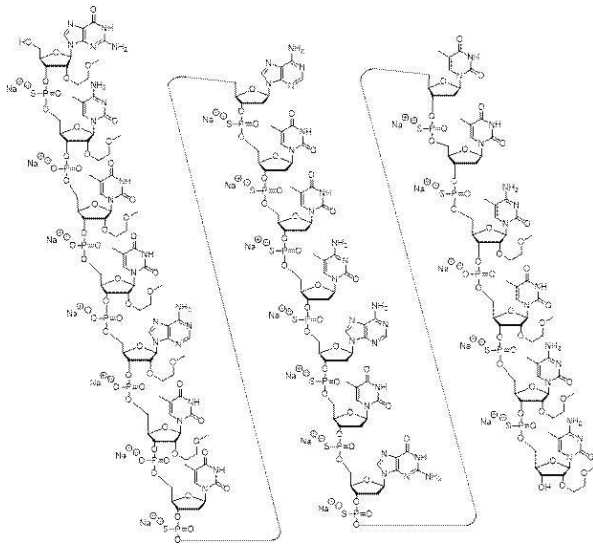
(配列番号1939)、またはその塩。

【0158】

実施形態91. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド:

【化6】

20



30

(配列番号1939)。

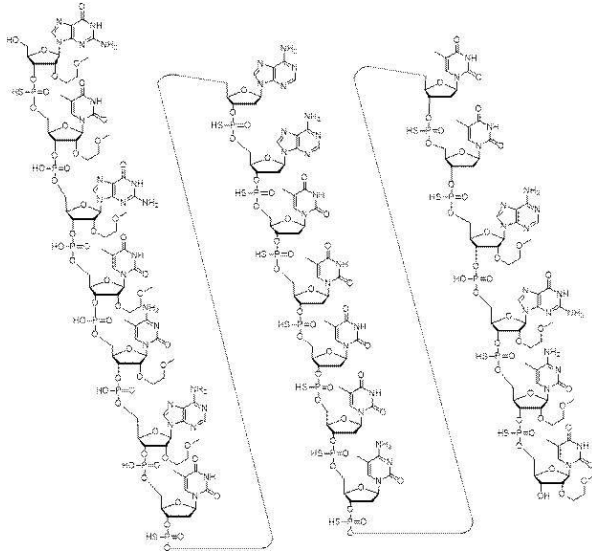
【0159】

実施形態92. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド:

40

50

【化 7】



10

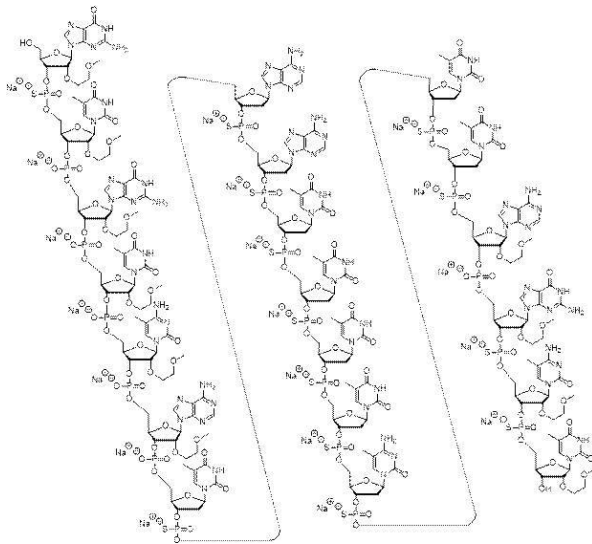
(配列番号 2302)、またはその塩。

【0160】

実施形態 93. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

【化 8】

20



30

(配列番号 2302)。

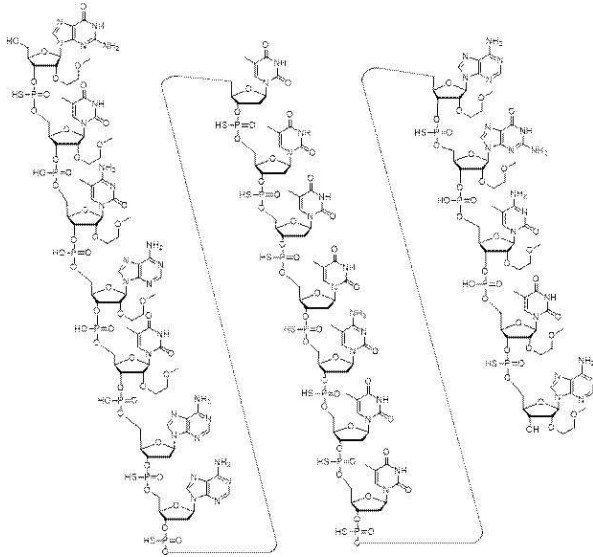
【0161】

実施形態 94. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

40

50

【化 9】



10

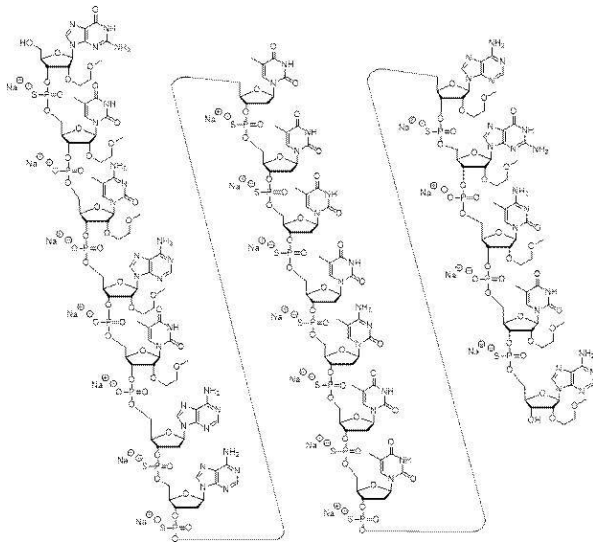
(配列番号 2750)、またはその塩。

【0162】

実施形態 95 . 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

【化 10】

20



30

(配列番号 2750)。

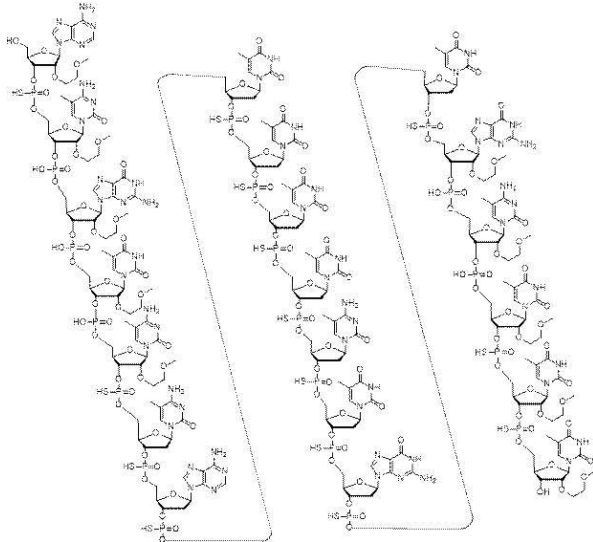
【0163】

実施形態 96 . 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

40

50

【化 1 1】



10

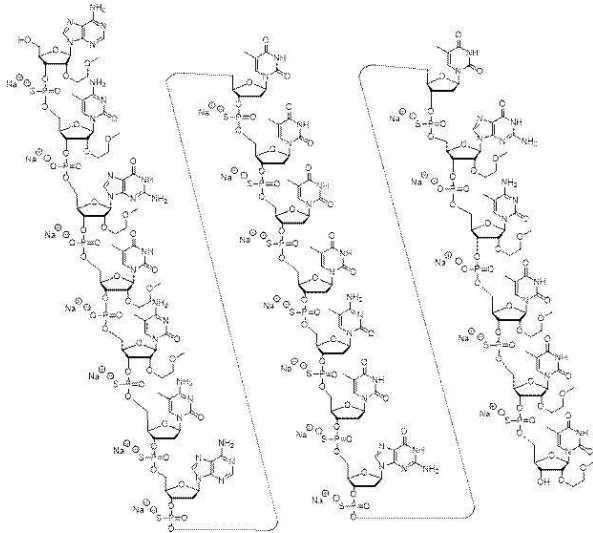
(配列番号 2739)、またはその塩。

【0164】

実施形態 97. 以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド:

【化 1 2】

20



30

(配列番号 2739)。

【0165】

実施形態 98. 前記化学構造のナトリウム塩である、実施形態 86、88、90、92、94、または96に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

【0166】

40

実施形態 99. 以下の化学表記: Ges Teo ^mCeo Aeo Tes Ads A ds Tds Tds Tds Tds ^mCds Tds Tds Ads Geo ^mCe o Tes Aes ^mCe (配列番号 1914) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

d = 2' - D デオキシリボシル糖

50

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

実施形態100. 以下の化学表記: Ges Teo^mCeo Ae o Te o Ae o A
ds Tds Tds Tds Tds^mCds Tds Tds Ads Gds^mCe
o Tes Aes^mCe (配列番号1914) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、
化合物。(このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

d = 2' - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

【0167】

実施形態101. 以下の化学表記: Ges^mCeo Te o Te o Ae o Te o T
ds Ads Tds Tds^mCds Ads Tds Gds Tds Tds^mCe
o Tes^mCes^mCe (配列番号1939) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む
、化合物。(このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

d = 2' - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

【0168】

実施形態102. 以下の化学表記: Ges Te o Ge o Te o^mCeo Ae o T
ds Ads Ads Tds Tds Tds Tds^mCds Tds Tds Ae o
Ges^mCes Te (配列番号2302) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合
物。(このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

d = 2' - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

【0169】

実施形態103. 以下の化学表記: Ges Te o^mCeo Ae o Te o Ads A
ds Tds Tds Tds Tds^mCds Tds Tds Aes Ge o^mC
eo Tes Ae (配列番号2750) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。
(このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

10

20

30

40

50

d = 2' - - D デオキシリボシル糖
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
 o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

【0170】

実施形態104. 以下の化学表記: A e s m C e o G e o T e o m C e s m C d s A d s T d s T d s T d s T d s m C d s T d s G d s T d s G e o m C e o T e s T e s T e (配列番号2739) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

A = アデニン核酸塩基

mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

d = 2' - - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

【0171】

実施形態105. コンジュゲート基に共有結合した前記修飾オリゴヌクレオチドを含む、実施形態99~104のいずれかに記載の化合物。

【0172】

実施形態106. 実施形態86~105のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドのキラル濃縮集団であって、特定の立体化学配置を有する少なくとも1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、前記キラル濃縮集団。

【0173】

実施形態107. 前記集団が、(Sp)または(Rp)配置を有する少なくとも1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、実施形態106に記載のキラル濃縮集団。

【0174】

実施形態108. 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合における特定の独立的に選択された立体化学配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、実施形態106に記載のキラル濃縮集団。

【0175】

実施形態109. 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において(Sp)または(Rp)配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、実施形態106に記載のキラル濃縮集団。

【0176】

実施形態110. 前記集団が、1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合における(Rp)配置及び残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々における(Sp)配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、実施形態106に記載のキラル濃縮集団。

【0177】

実施形態111. 前記集団が、Sp、Sp、及びRp配置において5'から3'方向に少なくとも3つの連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、実施形態106または108に記載のキラル濃縮集団。

【0178】

実施形態112. 前記修飾オリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てがステレオランダムである、実施形態86~105のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団。

【0179】

10

20

30

40

50

実施形態 113 . 実施形態 106 ~ 112 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

【0180】

実施形態 114 . 実施形態 86 ~ 105 のいずれかに記載の医薬組成物、及び医薬的に許容される希釈剤または担体。

【0181】

実施形態 115 . 医薬的に許容される希釈剤を含む実施形態 114 に記載の医薬組成物であって、前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液である、前記医薬組成物。

【0182】

実施形態 116 . 前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドと、リン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液とから本質的になる、実施形態 115 に記載の医薬組成物。

【0183】

I . ある特定のオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態において、本明細書では、結合ヌクレオシドからなるオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物が提供される。オリゴヌクレオチドは、非修飾オリゴヌクレオチド (RNA または DNA) であっても修飾オリゴヌクレオチドであってもよい。修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾 RNA または DNA との対比で少なくとも 1 つの修飾を含む。すなわち、修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド (修飾糖部分及び / または修飾核酸塩基を含む) 及び / または少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間結合を含む。

【0184】

A . ある特定の修飾ヌクレオシド

修飾ヌクレオシドは、修飾糖部分もしくは修飾核酸塩基、または修飾糖部分及び修飾核酸塩基の両方を含む。

【0185】

1 . ある特定の糖部分

ある特定の実施形態において、修飾糖部分は非 2 環式の修飾糖部分である。ある特定の実施形態において、修飾糖部分は 2 環式または 3 環式の糖部分である。ある特定の実施形態において、修飾糖部分は糖代替物である。このような糖代替物は、その他のタイプの修飾糖部分の置換に対応する 1 つ以上の置換を含み得る。

【0186】

ある特定の実施形態において、修飾糖部分は、1 つ以上の置換基を有するフラノシル環を含む非 2 環式の修飾糖部分であり、この置換基はいずれもフラノシル環の 2 つの原子を架橋して 2 環式構造を形成しない。このような非架橋置換基は、フラノシルの任意の位置にあってもよく、限定されるものではないが、2'、4'、及び / または 5' 位の置換基がこれに含まれる。ある特定の実施形態において、非 2 環式の修飾糖部分のうち 1 つ以上の非架橋置換基が分岐している。非 2 環式の修飾糖部分に適した 2' 置換基の例としては、限定されるものではないが、2' - F、2' - OC₃H (「OMe」または「O - メチル」)、及び 2' - O(CH₂)₂OCH₃ (「MOE」) が挙げられる。ある特定の実施形態において、2' 置換基は、ハロ、アリル、アミノ、アジド、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、O - C₁ - C₁₀ アルコキシ、O - C₁ - C₁₀ 置換アルコキシ、O - C₁ - C₁₀ アルキル、O - C₁ - C₁₀ 置換アルキル、S - アルキル、N(R_m) - アルキル、O - アルケニル、S - アルケニル、N(R_m) - アルケニル、O - アルキニル、S - アルキニル、N(R_m) - アルキニル、O - アルキレニル - O - アルキル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、O - アルカリル、O - アラルキル、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、または OCH₂C(=O) - N(R_m)(R_n) (式中、R_m 及び R_n の各々は、独立的に、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換 C₁ - C₁₀ アルキルである)、ならびに Cook et al., U.S. 6,531,584、Cook et al., U.S. 5,859,221、及び Cook et al., U.S.

10

20

30

40

50

6, 005, 087で説明されている2'置換基の中から選択される。ある特定の実施形態のこれらの2'置換基は、さらに、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ(NO₂)、チオール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル及びアルキニルの中から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換され得る。非2環式の修飾糖部分に適した4'置換基の例としては、限定されるものではないが、アルコキシ(例えば、メトキシ)、アルキル、及びManoharan et al., WO2015/106128で説明されている置換基が挙げられる。非2環式の修飾糖部分に適した5'置換基の例としては、限定されるものではないが、5'-メチル(RまたはS)、5'-ビニル、及び5'-メトキシが挙げられる。ある特定の実施形態において、非2環式の修飾糖部分は、2つ以上の非架橋糖置換基、例えば、2'-F-5'-メチル糖部分、ならびにMigawa et al., WO2008/101157及びRajeev et al., US2013/0203836で説明されている修飾糖部分及び修飾ヌクレオシドを含む。

10

【0187】

ある特定の実施形態において、2'置換非2環式の修飾ヌクレオシドは、以下：F、NH₂、N₃、OCF₃、OCH₃、O(CH₂)₃NH₂、CH₂CH=CH₂、OCH₂CH=CH₂、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びN置換アセトアミド(OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n))(式中、各R_m及びR_nは、独立的に、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換C₁-C₁₀アルキルである)から選択される、非架橋2'置換基を含む糖部分を含む。

20

【0188】

ある特定の実施形態において、2'置換ヌクレオシド非2環式の修飾ヌクレオシドは、F、OCF₃、OCH₃、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(CH₃)₂、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びOCH₂C(=O)-N(H)CH₃(「NMA」)から選択される非架橋2'置換基を含む糖部分を含む。

【0189】

ある特定の実施形態において、2'置換非2環式修飾ヌクレオシドは、F、OCH₃、及びOCH₂CH₂OCH₃から選択される非架橋2'置換基を含む糖部分を含む。

【0190】

ある特定の修飾糖部分は、フラノシル環の2つの原子を架橋する置換基を含み、その結果第2の環を形成し、2環式の糖部分がもたらされる。ある特定のこのような実施形態において、2環式の糖部分は、4'フラノース環原子と2'フラノース環原子との間の架橋を含む。このような4'から2'を架橋する糖置換基の例としては、限定されるものではないが、4'-CH₂-2'、4'-(C₂H)₂-2'、4'-(C₂H)₃-2'、4'-C₂H-O-2'(「LNA」)、4'-C₂H-S-2'、4'-(C₂H)₂-O-2'(「ENA」)、4'-CH(CH₃)-O-2'(「拘束エチル」または「cEt」と称される)、4'-CH₂-O-CH₂-2'、4'-C₂H-N(R)-2'、4'-CH(C₂HOCH₃)-O-2'(「拘束MOE」または「cMOE」)及びそのアナログ(例えば、Seth et al., U.S. 7,399,845、Bhat et al., U.S. 7,569,686、Swayze et al., U.S. 7,741,457、及びSwayze et al., U.S. 8,022,193を参照)、4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'及びそのアナログ(例えば、Seth et al., U.S. 8,278,283を参照)、4'-CH₂-N(OCH₃)-2'及びそのアナログ(例えば、Prakash et al., U.S. 8,278,425を参照)、4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(例えば、Allerson et al., U.S. 7,696,345及びAllerson et al., U.S. 8,124,745を参照)、4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(例えば、Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照)、4'-CH₂-C(=CH₂)-2'及びそのアナログ(例えば、Seth et al., U.S. 8,278,426を参照)、4'-C(R_a

30

40

50

R_b) - N(R) - O - 2', 4' - C(aRR_b) - O - N(R) - 2', 4' - C₂H - O - N(R) - 2', ならびに 4' - C₂H - N(R) - O - 2' (式中、R、R_a、及び R_bの各々は、独立的に、H、保護基、または C₁ - C₁₂ アルキルである) (例えば、Imanishi et al., U.S. 7, 427, 672 を参照) が挙げられる。

【0191】

ある特定の実施形態において、このような 4' から 2' の架橋は、独立的に、- [C(aR) (R_b)]_n -、- [C(R_a) (R_b)]_n - O -、- C(R_a) = C(R_b) -、- C(R_a) = N -、- C(=NR_a) -、- C(=O) -、- C(=S) -、- O -、- Si(R_a)₂ -、- S(=O)_x -、及び - N(R_a) - から独立的に選択される 1 ~ 4 個の結合基を含み、

式中、

x は、0、1、または 2 であり、

n は、1、2、3、または 4 であり、

R_a 及び R_b の各々は、独立的に、H、保護基、ヒドロキシル、C₁ - C₁₂ アルキル、置換 C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₁₂ アルケニル、置換 C₂ - C₁₂ アルケニル、C₂ - C₁₂ アルキニル、置換 C₂ - C₁₂ アルキニル、C₅ - C₂₀ アリール、置換 C₅ - C₂₀ アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅ - C₇ 脂環式ラジカル、置換 C₅ - C₇ 脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、アシル(C(=O) - H)、置換アシル、CN、スルホニル(S(=O)₂ - J₁)、またはスルホニル(S(=O) - J₁) であり、

J₁ 及び J₂ の各々は、独立的に、H、C₁ - C₁₂ アルキル、置換 C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₁₂ アルケニル、置換 C₂ - C₁₂ アルケニル、C₂ - C₁₂ アルキニル、置換 C₂ - C₁₂ アルキニル、C₅ - C₂₀ アリール、置換 C₅ - C₂₀ アリール、アシル(C(=O) - H)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、C₁ - C₁₂ アミノアルキル、置換 C₁ - C₁₂ アミノアルキル、または保護基である。

【0192】

さらなる 2 環式糖部分は当技術分野で知られており、例えば、以下を参照：Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429 - 4443, Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731 - 7740, Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455 - 456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607 - 3630; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219 - 2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035 - 10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2001, 129, 8362 - 8379; Wengel et al., U.S. 7, 053, 207; Imanishi et al., U.S. 6, 268, 490; Imanishi et al., U.S. 6, 770, 748; Imanishi et al., U.S. RE44, 779; Wengel et al., U.S. 6, 794, 499; Wengel et al., U.S. 6, 670, 461; Wengel et al., U.S. 7, 034, 133; Wengel et al., U.S. 8, 080, 644; Wengel et al., U.S. 8, 034, 909; Wengel et al., U.S. 8, 153, 365; Wengel et al., U.S. 7, 572, 582; and Ramasamy et al., U.S. 6, 525, 191; Torsten et al., WO 2004/106356; Wengel et al., WO1999/014226; Seth et al., WO2007/134181; Seth et al., U.S. 7, 547, 684; Seth et al., U.S. 7, 666, 854; Seth et al., U.S. 8, 088, 746; Seth et al., U.S. 7, 750, 131; Seth et al., U.S. 8, 030, 467; Seth et al., U.S. 8, 268, 980; Seth et al., U.S. 8, 546, 55

10

20

30

40

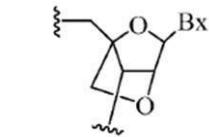
50

6; Seth et al., U.S. 8,530,640; Migawa et al., U.S. 9,012,421; Seth et al., U.S. 8,501,805; ならびに Allerson et al., 米国特許公開番号 US 2008/0039618、及び Migawa et al., US 2015/0191727。

【0193】

ある特定の実施形態において、2環式の糖部分及びこのような2環式の糖部分を組み込むヌクレオシドは、さらに、異性体配置によって定義される。例えば、(本明細書で説明される) LNAヌクレオシドは、 β -L配置または β -D配置であり得る。

【化13】



LNA (β -D-配置)
架橋 = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (α -L-配置)
架橋 = 4'-CH₂-O-2'

10

β -L-メチレンオキシシ(4'-CH₂-O-2')または β -L-LNA 2環式ヌクレオシドは、アンチセンス活性を示したオリゴヌクレオチドに組み込まれている(Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。本明細書において、2環式ヌクレオシドの一般的な説明は、両方の異性体配置を含む。特定の2環式ヌクレオシド(例えば、LNAまたはcEt)の位置が本明細書の例示的な実施形態で同定されている場合、これらは、別段の指定がない限り β -D配置である。

20

【0194】

ある特定の実施形態において、修飾糖部分は、1つ以上の非架橋糖置換基及び1つ以上の架橋糖置換基(例えば5'置換及び4'-2'架橋糖)を含む。

【0195】

ある特定の実施形態において、修飾糖部分は糖代替物である。ある特定のこのような実施形態において、糖部分の酸素原子は、例えば、硫黄、炭素、または窒素原子で置換される。ある特定のこのような実施形態において、このような修飾糖部分は、本明細書で説明されているように架橋及び/または非架橋置換基も含む。例えば、ある特定の糖代替物は、4'硫黄原子ならびに2'位での置換(例えば、Bhat et al., U.S. 7875733及びBhat et al., U.S. 7939677を参照)及び/または5'位での置換を含む。

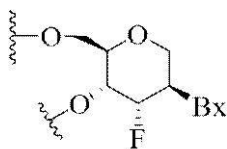
30

【0196】

ある特定の実施形態において、糖代替物は、5個以外の原子を有する環を含む。例えば、ある特定の実施形態において、糖代替物は6員テトラヒドロピラン(「THP」)を含む。このようなテトラヒドロピランは、さらに修飾または置換され得る。このような修飾テトラヒドロピランを含むヌクレオシドとしては、限定されるものではないが、ヘキシトール核酸(「HNA」)、アニトール核酸(「ANA」)、マニトール核酸(「MNA」)(例えば、Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841-854を参照)、フルオロHNA:

40

【化14】



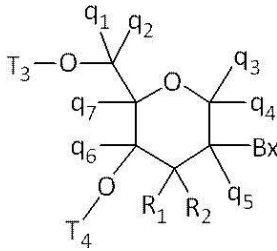
F-HNA

(「F-HNA」、例えば、Swayze et al., U.S. 8088904; Sw

50

ayze et al., U.S. 8440803; Swayze et al., U.S. 8796437; 及び Swayze et al., U.S. 9005906; F-HNA は、F-THP または 3'-フルオロテトラヒドロピランと称されることもある)、及び以下の式を有するさらなる修飾 THP 化合物を含むヌクレオシドが挙げられ、

【化 15】



10

式中、上記の修飾 THP ヌクレオシドの各々について、独立的に、

Bx は核酸塩基部分であり、

T₃ 及び T₄ は、各々独立的に、修飾 THP ヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残部に結合するヌクレオシド間結合基であり、あるいは T₃ 及び T₄ の一方は、修飾 THP ヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残部に結合するヌクレオシド間結合基であり、かつ T₃ 及び T₄ の他方は、H、ヒドロキシル保護基、結合コンジュゲート基、または 5' もしくは 3' 末端基であり、

q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ は、各々独立的に、H、C₁-C₆アルキル、置換 C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、置換 C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、または置換 C₂-C₆アルキニルであり、

20

R₁ 及び R₂ の各々は、独立的に、水素、ハロゲン、置換または非置換アルコキシ、N₁J₂、S₁J₁、N₃、OC(=X)J₁、OC(=X)N₁J₁J₂、N₃C(=X)N₁J₁J₂、及び CN (式中、X は、O、S、または N₁ であり、J₁、J₂、及び J₃ の各々は、独立的に、H または C₁-C₆アルキルである)の中から選択される。

【0197】

ある特定の実施形態において、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ が各々 H である、修飾 THP ヌクレオシドが提供される。ある特定の実施形態において、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ のうちの少なくとも 1 つは H 以外である。ある特定の実施形態において、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ のうちの少なくとも 1 つはメチルである。ある特定の実施形態において、R₁ 及び R₂ の一方が F である、修飾 THP ヌクレオシドが提供される。ある特定の実施形態において、R₁ は F であり、R₂ は H であり、ある特定の実施形態においては、R₁ はメトキシであり、R₂ は H であり、ある特定の実施形態においては、R₁ はメトキシエトキシであり、R₂ は H である。

30

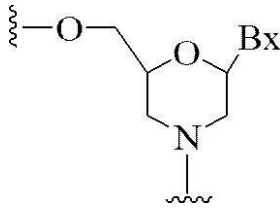
【0198】

ある特定の実施形態において、糖代替物は、6 個以上の原子及び 2 個以上のヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルホリノ糖部分を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドにおけるその使用が報告されている (例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 及び Summerton et al., U.S. 5,698,685; Summerton et al., U.S. 5,166,315; Summerton et al., U.S. 5,185,444; ならびに Summerton et al., U.S. 5,034,506 を参照)。本明細書で使用する場合、「モルホリノ」という用語は、以下の構造を有する糖代替物を意味する。

40

50

【化 1 6】



【 0 1 9 9】

ある特定の実施形態において、モルホリノは、例えば、上記モルホリノ構造の様々な置換基を付加または改変することにより、修飾されていてもよい。このような糖代替物は、本明細書では「修飾モルホリノ」と称される。

10

【 0 2 0 0】

ある特定の実施形態において、糖代替物是非環式部分を含む。このような非環式糖代替物を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例としては、限定されるものではないが、ペプチド核酸（「PNA」）、非環式ブチル核酸（例えば、Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865を参照）、ならびにManoharan et al., WO2011/133876で説明されているヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【 0 2 0 1】

修飾ヌクレオシドで使用され得るその他の多くの2環式及び3環式糖ならびに糖代替物の環系が、当技術分野で知られている。

20

【 0 2 0 2】

2. ある特定の修飾核酸塩基

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾核酸塩基を含む1個以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む1個以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、核酸塩基を含まない1個以上のヌクレオシドを含み、これは脱塩基ヌクレオシドと称される。

【 0 2 0 3】

ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジン、アルキルまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、ならびにN-2、N-6及びO-6置換プリンから選択される。ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、2-アミノプロピルアデニン、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、6-N-メチルグアニン、6-N-メチルアデニン、2-プロピルアデニン、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-プロピニル(-C≡C-CH₃)ウラシル、5-プロピニルシトシン、6-アゾウラシル、6-アゾシトシン、6-アゾチミン、5-リボシルウラシル(シュードウラシル)、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシル、8-アザ、及びその他の8-置換プリン、5-ハロ、特に5-プロモ、5-トリフルオロメチル、5-ハロウラシル、及び5-ハロシトシン、7-メチルグアニン、7-メチルアデニン、2-F-アデニン、2-アミノアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、3-デアザグアニン、3-デアザアデニン、6-N-ベンゾイルアデニン、2-N-イソブチリルグアニン、4-N-ベンゾイルシトシン、4-N-ベンゾイルウラシル、5-メチル4-N-ベンゾイルシトシン、5-メチル4-N-ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、無差別塩基(promiscuous base)、サイズ拡張塩基(size-expanded base)、ならびにフッ素化塩基から選択される。さらなる修飾核酸塩基としては、3環式ピリミジン、例えば1,3-ジアザフェノキサジン-2-オン、1,3-ジアザフェノチアジン-2-オン、及び9-(2-アミノエトキシ)-1,3-ジアザフェノキサジン-2-オン(G-クランプ)が挙

30

40

50

げられる。また、修飾核酸塩基には、プリン塩基またはピリミジン塩基が他の複素環、例えば、7 - デアザ - アデニン、7 - デアザグアノシン、2 - アミノピリジン、及び2 - ピリドンで置換されたものも含まれ得る。さらなる核酸塩基としては、Merigan et al., U.S. 3,687,808で開示されているもの、The Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858 - 859で開示されているもの; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273 - 288; ならびにChapter 6及び15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163 - 166 and 442 - 443で開示されているものが挙げられる。

【0204】

上記の修飾核酸塩基のうちのいくつか及びその他の修飾核酸塩基の調製について教示する刊行物としては、限定されるものではないが、Manoharan et al., US 2003/0158403; Manoharan et al., US 2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4,845,205; Spielvogel et al., U.S. 5,130,302; Rogers et al., U.S. 5,134,066; Bischofberger et al., U.S. 5,175,273; Urdea et al., U.S. 5,367,066; Benner et al., U.S. 5,432,272; Matteucci et al., U.S. 5,434,257; Gmeiner et al., U.S. 5,457,187; Cook et al., U.S. 5,459,255; Froehler et al., U.S. 5,484,908; Matteucci et al., U.S. 5,502,177; Hawkins et al., U.S. 5,525,711; Haralambidis et al., U.S. 5,552,540; Cook et al., U.S. 5,587,469; Froehler et al., U.S. 5,594,121; Switzer et al., U.S. 5,596,091; Cook et al., U.S. 5,614,617; Froehler et al., U.S. 5,645,985; Cook et al., U.S. 5,681,941; Cook et al., U.S. 5,811,534; Cook et al., U.S. 5,750,692; Cook et al., U.S. 5,948,903; Cook et al., U.S. 5,587,470; Cook et al., U.S. 5,457,191; Matteucci et al., U.S. 5,763,588; Froehler et al., U.S. 5,830,653; Cook et al., U.S. 5,808,027; Cook et al., 6,166,199; 及びMatteucci et al., U.S. 6,005,096が挙げられる。

【0205】

3. ある特定の修飾ヌクレオシド間結合

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、任意のヌクレオシド間結合を用いて共に結合され得る。ヌクレオシド間結合基の2つの主なクラスは、リン原子の存在または不在によって定義される。リンを含む代表的なヌクレオシド間結合としては、限定されるものではないが、ホスホジエステル結合(「P=O」)(非修飾結合または天然結合とも称される)、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホロアミデート、及びホスホロチオエート(「P=S」)、及びホスホロジチオエート(「HS-P=S」)を含むリン酸が挙げられる。リンを含まない代表的なヌクレオシド間連結基としては、限定されるものではないが、メチレンメチルイミノ(-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-)、チオジエステル、チオノカルバメート(-O-C(=O)(NH)

10

20

30

40

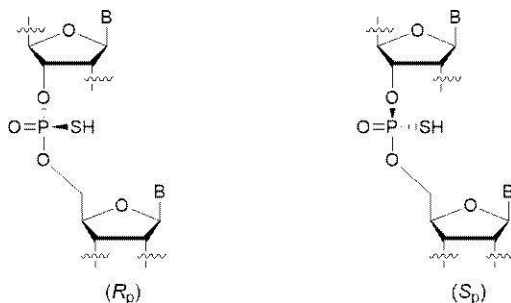
50

- S -)、シロキサン (- O - Si H₂ - O -)、及び N, N' - ジメチルヒドラジン (- CH₂ - N (CH₃) - N (CH₃) -) が挙げられる。修飾ヌクレオシド間結合は、天然のリン酸結合と比較すると、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を改変する (典型的には増加させる) ために使用され得る。ある特定の実施形態において、キラル原子を有するヌクレオシド間結合は、ラセミ混合物として、または別々の鏡像異性体として調製され得る。リン含有及び非リン含有ヌクレオシド間結合の調製方法は、当業者に周知されている。

【 0 2 0 6 】

キラル中心を有する代表的なヌクレオシド間結合としては、限定されるものではないが、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが挙げられる。キラル中心を有するヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドは、ステレオランダムヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団として、または特定の立体化学配置におけるホスホロチオエート結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団として調製することができる。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、その全てがステレオランダムであるホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。このような修飾オリゴヌクレオチドは、各ホスホロチオエート結合の立体化学配置のランダム選択をもたらす合成方法を用いて生成することができる。それでもなお、当業者にはよく理解されているように、各個々のオリゴヌクレオチド分子の各個々のホスホロチオエートは、定義された立体配置を有する。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、特定の独立的に選択された立体化学配置における 1 つ以上の特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも 65% に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも 70% に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも 80% に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも 90% に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも 99% に存在する。このような修飾オリゴヌクレオチドのキラル濃縮集団は、当技術分野で知られている合成方法を用いて、例えば、Okamoto et al., JACS 125, 8307 (2003); Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014); 及び WO 2017/015555 で説明されている方法を用いて生成することができる。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(S_p) 配置の少なくとも 1 つの示されたホスホロチオエートを有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(R_p) 配置の少なくとも 1 つのホスホロチオエートを有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている。ある特定の実施形態において、(R_p) 及び / または (S_p) ホスホロチオエートを含む修飾オリゴヌクレオチドは、それぞれ以下の式の 1 つ以上を含み、式中、「B」は核酸塩基を示す。

【 化 1 7 】



【 0 2 0 7 】

別段の指示がない限り、本明細書で説明される修飾オリゴヌクレオチドのキラルヌクレ

オシド間結合は、ステレオランダムであるか、または特定の立体化学配置であり得る。

【0208】

中性のヌクレオシド間結合としては、限定されるものではないが、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、MMI (3' - CH₂ - N(CH₃) - O - 5')、アミド - 3 (3' - CH₂ - C(=O) - N(H) - 5')、アミド - 4 (3' - C₂H - N(H) - C(=O) - 5')、ホルムアセタール (3' - O - C₂H - O - 5')、メトキシプロピル、及びチオホルムアセタール (3' - S - CH₂ - O - 5') が挙げられる。さらなる中性のヌクレオシド間結合としては、シロキサン (ジアルキルシロキサン)、カルボン酸エステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホン酸エステル、及びアミドを含む非イオン性結合が挙げられる (例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40 - 65 を参照)。さらなる中性のヌクレオシド間結合としては、N、O、S の混合及び CH₂ 構成要素部分を含む非イオン性結合が挙げられる。

10

【0209】

B. ある特定のモチーフ

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を含む 1 個以上の修飾ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む 1 個以上の修飾ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、1 つ以上の修飾ヌクレオシド間結合を含む。このような実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの修飾、非修飾、及び修飾が異なる糖部分、核酸塩基、及び/またはヌクレオシド間結合は、パターンまたはモチーフを定義する。ある特定の実施形態において、糖部分、核酸塩基、及びヌクレオシド間結合のパターンは、各々互いに非依存的である。したがって、修飾オリゴヌクレオチドは、その糖モチーフ、核酸塩基モチーフ、及び/またはヌクレオシド間結合モチーフによって説明され得る (本明細書で使用する場合、核酸塩基モチーフは、核酸塩基の配列に対し非依存的な核酸塩基に対する修飾を説明する)。

20

【0210】

1. ある特定の糖モチーフ

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたは糖モチーフ内にオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配置された 1 つ以上のタイプの修飾糖及び/または非修飾糖部分を含む。ある特定の場において、このような糖モチーフには、限定されるものではないが、本明細書で論じられるいずれかの糖修飾が含まれる。

30

【0211】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、2 つの外部領域、すなわち「ウィング」と、中央または内部領域、すなわち「ギャップ」とによって定義されるギャップマーモチーフを有する領域を含むまたはそれからなる。ギャップマーモチーフの 3 つの領域 (5' ウィング、ギャップ、及び 3' ウィング) は、連続したヌクレオシド配列を形成し、このとき、各ウィングのヌクレオシドの糖部分のうち少なくともいくつかは、ギャップのヌクレオシドの糖部分の少なくともいくつかと異なる。具体的には、少なくともギャップに最も近い各ウィングのヌクレオシドの糖部分 (5' ウィングの最も 3' 側のヌクレオシド及び 3' ウィングの最も 5' 側のヌクレオシド) は、隣接するギャップヌクレオシドの糖部分とは異なり、よって、ウィングとギャップとの間の境界 (すなわち、ウィング/ギャップ結合) を定義する。ある特定の実施形態において、ギャップ内の糖部分は互いに同じである。ある特定の実施形態において、ギャップは、ギャップの 1 個以上の他のヌクレオシドの糖部分とは異なる糖部分を有する 1 個以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、2 つのウィングの糖モチーフは、互いに同じである (対称性ギャップマー)。ある特定の実施形態において、5' ウィングの糖モチーフは、3' ウィングの糖モチーフとは異なる (非対称性ギャップマー)。

40

【0212】

50

ある特定の実施形態において、ギャップマーのウィングは1～5個のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、ギャップマーのウィングは6または7個のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、ギャップマーの各ウィングの各ヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップマーの各ウィングの少なくとも1個のヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップマーの各ウィングの少なくとも2個のヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップマーの各ウィングの少なくとも3個のヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップマーの各ウィングの少なくとも4個のヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。

【0213】

ある特定の実施形態において、ギャップマーのギャップは7～12個のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、ギャップマーのギャップの各ヌクレオシドは非修飾2'-デオキシヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップマーのギャップの少なくとも1個のヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップマーのギャップの少なくとも1個のヌクレオシドは、-D-リボシル配置以外の異性体配置を有する2'-デオキシフラノシル糖部分を含む。

【0214】

ある特定の実施形態において、ギャップマーはデオキシギャップマーである。ある特定の実施形態において、各ウィング/ギャップ結合のギャップ側のヌクレオシドは非修飾2'-デオキシヌクレオシドであり、各ウィング/ギャップ結合のウィング側のヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップの各ヌクレオシドは非修飾2'-デオキシヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、ギャップマーの各ウィングの各ヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。

【0215】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、完全修飾糖モチーフを有する領域を含むまたはそれからなる。このような実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの完全修飾領域の各ヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチド全体の各ヌクレオシドは修飾糖部分を含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、完全修飾糖モチーフを有する領域を含むまたはそれからなり、完全修飾領域内の各ヌクレオシドは、本明細書では均一修飾糖モチーフと称される同じ修飾糖部分を含む。ある特定の実施形態において、完全修飾オリゴヌクレオチドは均一修飾オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、均一修飾の各ヌクレオシドは、同じ2'修飾を含む。

【0216】

本明細書において、ギャップマーの3つの領域の長さ(ヌクレオシド数)は、[5'ウィング内のヌクレオシド数]-[ギャップ内のヌクレオシド数]-[3'ウィング内のヌクレオシド数]の表記を用いて示され得る。したがって、5-10-5ギャップマーは、各ウィング内の5個の結合ヌクレオシド及びギャップ内の10個の結合ヌクレオシドからなる。このような呼称の後に特定の修飾が続く場合、その修飾は各ウィングの各糖内の修飾であり、ギャップヌクレオシドは非修飾デオキシヌクレオシドを含む。したがって、5-10-5MOEギャップマーは、5'ウィング内の5個の結合2'-MOE修飾ヌクレオシドと、ギャップ内の10個の結合デオキシヌクレオシドと、3'ウィング内の5個の結合2'-MOEヌクレオシドとからなる。ある特定のこのような実施形態において、ギャップ内のデオキシヌクレオシドは2'-D-デオキシリボシル糖を含む。混合型ウィングギャップマーは、5'及び/または3'ウィング内に少なくとも2個の異なる修飾糖を有する。

【0217】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは4-10-6MOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは6-10-4MOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチ

10

20

30

40

50

ドは3 - 10 - 7 MOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは7 - 10 - 3 MOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは5 - 8 - 5 MOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは5 - 9 - 5 MOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドはX - Y - Z MOEギャップマーである（X及びZは、独立的に、1、2、3、4、5、6、または7個の結合2' - MOEヌクレオシドから選択され、Yは、7、8、9、10、または11個の結合デオキシヌクレオシドから選択される）。

【0218】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、以下から選択される糖モチーフを有する（5' - 3'の順）：e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e e d d d d d d d d d d k k e e、e e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e d d d d d d d d d d k k e e、e e e e e d y d d d d d d d e e e e e、e e e e e d y d d d d d d e e e e e、またはe e e e e e d y d d d d d d d d e e e e（「d」は2' - デオキシリボシル糖部分を表し、「e」は2' - MOE糖部分を表し、「k」はc E t糖部分を表し、「y」は2' - OMe糖部分を表す）。

10

【0219】

2. ある特定の核酸塩基モチーフ

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたはモチーフ内にオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配置された修飾及び/または非修飾核酸塩基を含む。ある特定の実施形態において、各核酸塩基は修飾されている。ある特定の実施形態において、いずれの核酸塩基も修飾されていない。ある特定の実施形態において、各プリンまたは各ピリミジンは修飾されている。ある特定の実施形態において、各アデニンは修飾されている。ある特定の実施形態において、各グアニンは修飾されている。ある特定の実施形態において、各チミンは修飾されている。ある特定の実施形態において、各ウラシルは修飾されている。ある特定の実施形態において、各シトシンは修飾されている。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチド内のシトシン核酸塩基の一部または全ては、5 - メチルシトシンである。ある特定の実施形態において、全てのシトシン核酸塩基は5 - メチルシトシンであり、修飾オリゴヌクレオチドの全てのその他の核酸塩基は非修飾核酸塩基である。

20

30

【0220】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは修飾核酸塩基のブロックを含む。ある特定のこのような実施形態において、ブロックはオリゴヌクレオチドの3'末端にある。ある特定の実施形態において、ブロックは、オリゴヌクレオチドの3'末端の3個のヌクレオシド内にある。ある特定の実施形態において、ブロックは、オリゴヌクレオチドの5'末端にある。ある特定の実施形態において、ブロックは、オリゴヌクレオチドの5'末端の3個のヌクレオシド内にある。

【0221】

ある特定の実施形態において、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含むヌクレオシドを含む。ある特定のこのような実施形態において、修飾核酸塩基を含む1個のヌクレオシドは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドの中央のギャップ内にある。ある特定のこのような実施形態において、当該ヌクレオシドの糖部分は、2' - デオキシリボシル部分である。ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、2 - チオピリミジン及び5 - プロピンピリミジンから選択される。

40

【0222】

3. ある特定のヌクレオシド間結合モチーフ

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、定義されたパターンまたはモチーフ内にオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配置された修飾及び/または非修飾ヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態において、各ヌクレオシド間結合基はホ

50

スホジエステルヌクレオシド間結合 ($P = O$) である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合基は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合 ($P = S$) である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、独立的に、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びスホジエステルヌクレオシド間結合から選択される。ある特定の実施形態において、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、独立的に、ステレオランダムなホスホロチオエート、(Sp) ホスホロチオエート、及び(Rp) ホスホロチオエートから選択される。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの糖モチーフはギャップマーであり、ギャップ内のヌクレオシド間結合は全て修飾されている。ある特定のこのような実施形態において、ウィング内のヌクレオシド間結合の一部または全ては、非修飾スホジエステルヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態において、末端側のヌクレオシド間結合は修飾されている。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの糖モチーフはギャップマーであり、ヌクレオシド間結合モチーフは、少なくとも1つのウィング内に少なくとも1つのスホジエステルヌクレオシド間結合を含み、このとき、当該少なくとも1つのスホジエステル結合は末端側のヌクレオシド間結合ではなく、残りのヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。ある特定のこのような実施形態において、全てのホスホロチオエート結合がステレオランダムである。ある特定の実施形態において、ウィング内の全てのホスホロチオエート結合は(Sp) ホスホロチオエートであり、ギャップは少なくとも1つの Sp 、 Sp 、 Rp モチーフを含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、このようなヌクレオシド間結合モチーフを含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている。

10

20

【0223】

C. ある特定の長さ

活性を失うことなくオリゴヌクレオチドの長さを増加または減少させることが可能である。例えば、Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7305-7309, 1992) では、卵母細胞注入モデルにおいて、核酸塩基13~25個の長さの一連のオリゴヌクレオチドが標的RNAの切断を誘導する能力について試験が行われた。オリゴヌクレオチドの末端付近に8または11個のミスマッチ塩基を有する核酸塩基25個の長さのオリゴヌクレオチドは、ミスマッチを含まないオリゴヌクレオチドには及ばなかったものの、標的RNAの特異的切断を誘導することができた。同様に、13個の核酸塩基オリゴヌクレオチド(1つまたは3つのミスマッチを有するものを含む)を用いて標的的特異的切断が達成された。

30

【0224】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチド(修飾オリゴヌクレオチドを含む)は、様々な範囲の長さのいずれかを有し得る。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは $X \sim Y$ 個の結合ヌクレオシドからなる(X は当該範囲の最小のヌクレオシド数を表し、 Y は当該範囲の最大のヌクレオシド数を表す)。ある特定のこのような実施形態において、 X 及び Y は各々独立的に、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、及び50から選択され、ただし $X \leq Y$ を条件とする。例えば、ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、12~13、12~14、12~15、12~16、12~17、12~18、12~19、12~20、12~21、12~22、12~23、12~24、12~25、12~26、12~27、12~28、12~29、12~30、13~14、13~15、13~16、13~17、13~18、13~19、13~20、13~21、13~22、13~23、13~24、13~25、13~26、13~27、13~28、13~29、13~30、14~15、14~16、14~17、14~18、14~19、14~20、14~21、14~22、14~23、14~24、14~25、14~26、14~27、14~28、14~29、14~30、15~16、15~17、15~18、15

40

50

~ 19、15 ~ 20、15 ~ 21、15 ~ 22、15 ~ 23、15 ~ 24、15 ~ 25、
 15 ~ 26、15 ~ 27、15 ~ 28、15 ~ 29、15 ~ 30、16 ~ 17、16 ~ 1
 8、16 ~ 19、16 ~ 20、16 ~ 21、16 ~ 22、16 ~ 23、16 ~ 24、16
 ~ 25、16 ~ 26、16 ~ 27、16 ~ 28、16 ~ 29、16 ~ 30、17 ~ 18、
 17 ~ 19、17 ~ 20、17 ~ 21、17 ~ 22、17 ~ 23、17 ~ 24、17 ~ 2
 5、17 ~ 26、17 ~ 27、17 ~ 28、17 ~ 29、17 ~ 30、18 ~ 19、18
 ~ 20、18 ~ 21、18 ~ 22、18 ~ 23、18 ~ 24、18 ~ 25、18 ~ 26、
 18 ~ 27、18 ~ 28、18 ~ 29、18 ~ 30、19 ~ 20、19 ~ 21、19 ~ 2
 2、19 ~ 23、19 ~ 24、19 ~ 25、19 ~ 26、19 ~ 29、19 ~ 28、19
 ~ 29、19 ~ 30、20 ~ 21、20 ~ 22、20 ~ 23、20 ~ 24、20 ~ 25、
 20 ~ 26、20 ~ 27、20 ~ 28、20 ~ 29、20 ~ 30、21 ~ 22、21 ~ 2
 3、21 ~ 24、21 ~ 25、21 ~ 26、21 ~ 27、21 ~ 28、21 ~ 29、21
 ~ 30、22 ~ 23、22 ~ 24、22 ~ 25、22 ~ 26、22 ~ 27、22 ~ 28、
 22 ~ 29、22 ~ 30、23 ~ 24、23 ~ 25、23 ~ 26、23 ~ 27、23 ~ 2
 8、23 ~ 29、23 ~ 30、24 ~ 25、24 ~ 26、24 ~ 27、24 ~ 28、24
 ~ 29、24 ~ 30、25 ~ 26、25 ~ 27、25 ~ 28、25 ~ 29、25 ~ 30、
 26 ~ 27、26 ~ 28、26 ~ 29、26 ~ 30、27 ~ 28、27 ~ 29、27 ~ 3
 0、28 ~ 29、28 ~ 30、または29 ~ 30個の結合ヌクレオシドからなる。

10

【0225】

D. ある特定の修飾オリゴヌクレオチド

20

ある特定の実施形態において、上記の修飾（糖、核酸塩基、ヌクレオシド間結合）は、
 修飾オリゴヌクレオチドに組み込まれる。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌク
 レオチドは、これらの修飾モチーフ及び全長によって特徴付けられる。ある特定の実施形
 態において、このようなパラメータは各々互いに非依存的である。したがって、別段の指
 示がない限り、ギャップマー糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間
 結合は、修飾されていても修飾されていなくてもよく、糖修飾のギャップマー修飾パター
 ンに従っても従わなくてもよい。例えば、糖ギャップマーのウィング領域内のヌクレオシ
 ド間結合は、互いに同じであっても異なってもよく、また、糖モチーフのギャップ領
 域のヌクレオシド間結合と同じであっても異なってもよい。同様に、このような糖ギャ
 ップマーオリゴヌクレオチドは、糖修飾のギャップマーパターンに対し非依存的な1個
 以上の修飾核酸塩基を含み得る。別段の指示がない限り、全ての修飾は核酸塩基配列に対
 し非依存的である。

30

【0226】

E. 修飾オリゴヌクレオチドのある特定の集団

集団の全ての修飾オリゴヌクレオチドが同じ分子式を有する修飾オリゴヌクレオチドの
 集団は、ステレオランダム集団またはキラル濃縮集団であり得る。ステレオランダム集団
 内では、全ての修飾オリゴヌクレオチドの全てのキラル中心がステレオランダムである。
 キラル濃縮集団において、集団の修飾オリゴヌクレオチド内の少なくとも1つの特定のキ
 ラル中心はステレオランダムではない。ある特定の実施形態において、キラル濃縮集団の
 修飾オリゴヌクレオチドは、
 - Dリボシル糖部分に対し濃縮されており、全てのホスホ
 ロチオエートヌクレオシド間結合がステレオランダムである。ある特定の実施形態におい
 て、キラル濃縮集団の修飾オリゴヌクレオチドは、
 - Dリボシル糖部分及び、特定の立
 体化学配置における少なくとも1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合の両
 方に対し濃縮されている。

40

【0227】

F. 核酸塩基配列

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチド（非修飾または修飾オリゴヌクレオ
 チド）は、これらの核酸塩基配列によってさらに説明される。ある特定の実施形態におい
 て、オリゴヌクレオチドは、第2のオリゴヌクレオチドまたは同定された参照核酸（例え
 ば、標的核酸）に相補的である核酸塩基配列を有する。ある特定のこのような実施形態に

50

において、オリゴヌクレオチドの一領域は、第2のオリゴヌクレオチドまたは同定された参照核酸（例えば、標的核酸）に相補的である核酸塩基配列を有する。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドの一領域または全長の核酸塩基配列は、第2のオリゴヌクレオチドまたは核酸（例えば、標的核酸）に対し少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的である。

【0228】

II. ある特定のオリゴマー化合物

ある特定の実施形態において、本明細書では、オリゴヌクレオチド（修飾または非修飾）ならびに任意選択で1つ以上のコンジュゲート基及び/または末端基からなる、オリゴマー化合物が提供される。コンジュゲート基は、1つ以上のコンジュゲート部分と、コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに結合するコンジュゲートリンカーとからなる。コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの一方もしくは両方の末端に結合していても、及び/または任意の内部の位置で結合していてもよい。ある特定の実施形態において、コンジュゲート基は、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの2'位に結合している。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドの一方または両方の末端に結合しているコンジュゲート基は、末端基である。ある特定のこのような実施形態において、コンジュゲート基または末端基は、オリゴヌクレオチドの3'及び/または5'末端で結合している。ある特定のこのような実施形態において、コンジュゲート基（または末端基）は、オリゴヌクレオチドの3'末端で結合している。ある特定の実施形態において、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの3'末端付近で結合している。ある特定の実施形態において、コンジュゲート基（または末端基）は、オリゴヌクレオチドの5'末端で結合している。ある特定の実施形態において、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの5'末端付近で結合している。

【0229】

末端基の例としては、限定されるものではないが、コンジュゲート基、キャッピング基、リン酸部分、保護基、修飾または非修飾ヌクレオシド、及び独立的に修飾または非修飾である2つ以上のヌクレオシドが挙げられる。

【0230】

A. ある特定のコンジュゲート基

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは1つ以上のコンジュゲート基に共有結合している。ある特定の実施形態において、コンジュゲート基は、限定されるものではないが、薬力学、薬物動態、安定性、結合、吸収、組織分布、細胞分布、細胞取込み、電荷、及びクリアランスを含めた、結合オリゴヌクレオチドの1つ以上の特性を修飾する。ある特定の実施形態において、コンジュゲート基は、結合オリゴヌクレオチドに新たな特性、例えばオリゴヌクレオチドの検出を可能にするフルオロフォアまたはレポーター基を付与する。ある特定のコンジュゲート基及びコンジュゲート部分については過去に説明されており、例えば、コレステロール部分 (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556)、コール酸 (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060)、チオエーテル、例えば、ヘキシル-S-トリチルチオール (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770)、チオコレステロール (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538)、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオールまたはウンデシル残基 (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54)、リン脂質、例えば、ジ-ヘキサデシル-rac-グリセロ

10

20

30

40

50

ールもしくはトリエチルアンモニウム 1, 2 - ジ - O - ヘキサデシル - rac - グリセロ - 3 - H - ホスホネート (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651 - 3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777 - 3783)、ポリアミンもしくはポリエチレングリコール鎖 (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969 - 973)、またはアダマンタン酢酸、パルミチル部分 (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229 - 237)、オクタデシルアミンもしくはヘキシルアミノ - カルボニル - オキシコレステロール部分 (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923 - 937)、トコフェロール基 (Nisshina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; 及び Nisshina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734 - 740)、または GalNAc クラスター (例えば、WO2014/179620) について説明されている。
【0231】

1. コンジュゲート部分

コンジュゲート部分には、限定されるものではないが、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、糖、ビタミン部分、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、葉酸、脂質、リン脂質、ピオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、フルオロフォア、及び色素が含まれる。

【0232】

ある特定の実施形態において、コンジュゲート部分は、活性原薬、例えば、アスピリン、ワーファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、(S) - (+) - プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、2, 3, 5 - トリヨード安息香酸、フィンゴリモド、フルフェナム酸、フォリン酸、ベンゾチアジアジド、クロロチアジアジド、ジアゼピン、インドメタシン (indomethacin)、バルピツレート、セファロスポリン、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗細菌薬、または抗生物質を含む。

【0233】

2. コンジュゲートリンカー

コンジュゲート部分は、コンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合している。ある特定のオリゴマー化合物において、コンジュゲートリンカーは化学的単結合である (すなわち、コンジュゲート部分は、単結合を介してオリゴヌクレオチドに直接結合している)。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは、ヒドロカルビル鎖などの鎖構造、またはエチレングリコール、ヌクレオシド、もしくはアミノ酸単位などの繰返し単位のオリゴマーを含む。

【0234】

ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキシ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される 1 つ以上の基を含む。ある特定のこのような実施形態において、コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキシ、アミド、及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは、アルキル及びアミド基から選択される基を含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは、アルキル及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは、少なくとも 1 つのリン部分を含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは、少なくとも 1 つのリン酸基を含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは、少なくとも 1 つの中性結合基を含む。

【0235】

ある特定の実施形態において、上記のコンジュゲートリンカーを含めたコンジュゲートリンカーは、二官能性結合部分であり、例えば、コンジュゲート基を親化合物（例えば、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド）に結合させるのに有用であることが当分野で知られているものである。概して、二官能性結合部分は少なくとも2つの官能基を含む。官能基の一方は、親化合物の特定の部位に結合するために選択され、他方はコンジュゲート基に結合するために選択される。二官能性結合部分で使用される官能基の例としては、限定されるものではないが、求核性基と反応するための求電子基及び求電子基と反応するための求核性基が挙げられる。ある特定の実施形態において、二官能性結合部分は、アミノ、ヒドロキシル、カルボン酸、チオール、アルキル、アルケニル、及びアルキニルから選択される1つ以上の基を含む。

10

【0236】

コンジュゲートリンカーの例としては、限定されるものではないが、ピロリジン、8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (ADO)、スクシンイミジル 4 - (N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (SMCC) 及び 6 - アミノヘキサン酸 (AHEX または AHA) が挙げられる。その他のコンジュゲートリンカーとしては、限定されるものではないが、置換もしくは未置換 C₁ - C₁₀ アルキル、置換もしくは未置換 C₂ - C₁₀ アルケニル、または置換もしくは未置換 C₂ - C₁₀ アルキニルが挙げられ、ここで好ましい置換基の非限定的なリストとしては、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルが挙げられる。

20

【0237】

ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは1~10個のリンカーヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは2~5個のリンカーヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーはちょうど3個のリンカーヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーはTCAモチーフを含む。ある特定の実施形態において、このようなリンカーヌクレオチドは修飾ヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、このようなリンカーヌクレオチドは、修飾糖部分を含む。ある特定の実施形態において、リンカーヌクレオチドは修飾されていない。ある特定の実施形態において、リンカーヌクレオチドは、プリン、置換プリン、ピリミジン、または置換ピリミジンから選択される任意選択で保護された複素環式塩基を含む。ある特定の実施形態において、切断可能な部分とは、ウラシル、チミン、シトシン、4 - N - ベンゾイルシトシン、5 - メチルシトシン、4 - N - ベンゾイル - 5 - メチルシトシン、アデニン、6 - N - ベンゾイルアデニン、グアニン、及び 2 - N - イソブチリルグアニンから選択されるヌクレオチドである。典型的には、リンカーヌクレオチドが標的組織に到達した後にオリゴマー化合物から切断されることが望ましい。したがって、リンカーヌクレオチドは、典型的には、互いに結合し、かつ切断可能な結合を介してオリゴマー化合物の残部に結合している。ある特定の実施形態において、このような切断可能な結合はホスホジエステル結合である。

30

【0238】

本明細書において、リンカーヌクレオチドはオリゴヌクレオチドの一部とはみなされない。したがって、オリゴマー化合物が、特定の数もしくは範囲の結合ヌクレオチド及び/または参照核酸に対する特定のパーセント相補性からなるオリゴヌクレオチドを含み、かつオリゴマー化合物がリンカーヌクレオチドを含むコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基も含む実施形態において、これらのリンカーヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの長さに対してカウントされず、また、参照核酸に対するオリゴヌクレオチドの相補性パーセントを決定する際に使用されない。例えば、オリゴマー化合物は、(1) 8~30個のヌクレオチドからなる修飾オリゴヌクレオチド、及び(2) 修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオチドと連続する1~10個のリンカーヌクレオチドからなるコンジュゲート基を含み得る。このようなオリゴマー化合物内の連続した結合ヌクレオチドの総数は30超である。代替的に、オリゴマー化合物は、8~30個のヌクレオチドからなり、かつコ

40

50

ンジュゲート基を含まない修飾オリゴヌクレオチドを含んでもよい。このようなオリゴマー化合物内の連続した結合ヌクレオシドの総数は30以下である。別段の指示がない限り、コンジュゲートリンカーは10個以下のリンカーヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは5個以下のリンカーヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは3個以下のリンカーヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは2個以下のリンカーヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、コンジュゲートリンカーは1個以下のリンカーヌクレオチドを含む。

【0239】

ある特定の実施形態において、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドから切断されることが望ましい。例えば、ある特定の状況において、特定のコンジュゲート部分を含むオリゴマー化合物は、特定の細胞タイプがより良好に取り込むが、ひとたびオリゴマー化合物が取り込まれたら、非コンジュゲートオリゴヌクレオチドまたは親オリゴヌクレオチドを解放するようにコンジュゲート基が切断されるのが望ましい。したがって、ある特定のコンジュゲートリンカーは、1つ以上の切断可能な部分を含み得る。ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、切断可能な結合である。ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、少なくとも1つの切断可能な結合を含む原子団である。ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ以上の切断可能な結合を有する原子団を含む。ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、細胞内または細胞内区画内（例えば、リソソーム内）で選択的に切断される。ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、ヌクレアーゼなどの内在性酵素によって選択的に切断される。

【0240】

ある特定の実施形態において、切断可能な結合は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステルの一方または両方のエステル、リン酸エステル、カルバメート、またはジスルフィドの中から選択される。ある特定の実施形態において、切断可能な結合は、ホスホジエステルの一方または両方のエステルである。ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、リン酸またはホスホジエステルを含む。ある特定の実施形態において、切断可能な部分はオリゴヌクレオチドとコンジュゲート部分またはコンジュゲート基との間のリン酸結合である。

【0241】

ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、1つ以上のリンカーヌクレオチドを含むまたはそれからなる。ある特定のこのような実施形態において、1つ以上のリンカーヌクレオチドは、互いに結合し、及び/または切断可能な結合を介してオリゴマー化合物の残部に結合している。ある特定の実施形態において、このような切断可能な結合は非修飾ホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態において、切断可能な部分は、リン酸ヌクレオチド間結合によってオリゴヌクレオチドの3'または5'末端側ヌクレオチドのいずれかに結合し、かつリン酸またはホスホロチオエート結合によってコンジュゲートリンカーまたはコンジュゲート部分の残部に共有結合している2'-デオキシヌクレオチドである。ある特定のこのような実施形態において、切断可能な部分は2'-デオキシアデノシンである。

【0242】

B. ある特定の末端基

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は1つ以上の末端基を含む。ある特定のこのような実施形態において、オリゴマー化合物は安定化した5'-ホスフェートを含む。安定化した5'-ホスフェートには、限定されるものではないが5'-ホスファネートが含まれ、これには限定されるものではないが5'-ビニルホスホネートが含まれる。ある特定の実施形態において、末端基は、1個以上の脱塩基性ヌクレオチド及び/または逆位ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、末端基は1個以上の2'結合ヌクレオチドを含む。ある特定のこのような実施形態において、2'結合ヌクレオチドは脱塩基性ヌク

10

20

30

40

50

レオシドである。

【0243】

III. オリゴマー二重鎖

ある特定の実施形態において、本明細書で説明されるオリゴマー化合物は、標的核酸の核酸塩基配列に相補的な核酸塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、第2のオリゴマー化合物と対になってオリゴマー二重鎖を形成する。このようなオリゴマー二重鎖は、標的核酸に相補的な領域を有する第1のオリゴマー化合物と、第1のオリゴマー化合物に相補的な領域を有する第2のオリゴマー化合物とを含む。ある特定の実施形態において、オリゴマー二重鎖の第1のオリゴマー化合物は、(1)修飾または非修飾オリゴヌクレオチド及び任意選択でコンジュゲート基と、(2)第2の修飾または非修飾オリゴヌクレオチド及び任意選択でコンジュゲート基とを含むまたはこれらからなる。オリゴマー二重鎖の一方または両方のオリゴマー化合物がコンジュゲート基を含み得る。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドは、非相補的なオーバーハングヌクレオチドを含み得る。

10

【0244】

IV. アンチセンス活性

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物及びオリゴマー二重鎖は、標的核酸にハイブリダイズして少なくとも1つのアンチセンス活性をもたらすことが可能である。このようなオリゴマー化合物及びオリゴマー二重鎖はアンチセンス化合物である。ある特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、標準的な細胞アッセイで標的核酸の量または活性を25%以上低減または阻害する場合、アンチセンス活性を有する。ある特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、1つ以上の標的核酸に対し選択的に影響を及ぼす。このようなアンチセンス化合物は、1つ以上の標的核酸にハイブリダイズして1つ以上の所望のアンチセンス活性をもたらす、かつ1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしない、または顕著な望ましくないアンチセンス活性をもたらすような方法で1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしない、核酸塩基配列を含む。

20

【0245】

ある特定のアンチセンス活性において、アンチセンス化合物の標的核酸とのハイブリダイゼーションの結果、標的核酸を切断するタンパク質が動員される。例えば、ある特定のアンチセンス化合物は、標的核酸のRNアーゼH媒介性切断をもたらす。RNアーゼHは、RNA:DNA二重鎖のRNA鎖を切断する細胞エンドヌクレアーゼである。このようなRNA:DNA二重鎖中のDNAは非修飾DNAである必要がない。ある特定の実施形態において、本明細書では、RNアーゼH活性を誘発するのに十分に「DNA様」なアンチセンス化合物が説明される。ある特定の実施形態において、ギャップマーのギャップ内の1個以上の非DNA様ヌクレオチドが許容される。

30

【0246】

ある特定のアンチセンス活性において、アンチセンス化合物またはアンチセンス化合物の一部は、RNA誘導サイレンシング複合体(RISC)に装填され、最終的には標的核酸の切断をもたらす。例えば、ある特定のアンチセンス化合物は、アルゴノートによる標的核酸の切断をもたらす。RISCに装填されるアンチセンス化合物はRNAi化合物である。RNAi化合物は、2本鎖(siRNA)または1本鎖(ssRNA)であり得る。

40

【0247】

ある特定の実施形態において、アンチセンス化合物の標的核酸とのハイブリダイゼーションの結果、標的核酸を切断するタンパク質は動員されない。ある特定の実施形態において、アンチセンス化合物の標的核酸とのハイブリダイゼーションの結果、標的核酸を切断するタンパク質のサブライシングが変更される。ある特定の実施形態において、アンチセンス化合物の標的核酸とのハイブリダイゼーションの結果、標的核酸とタンパク質または他の核酸との間の結合相互作用が阻害される。ある特定の実施形態において、アンチセンス化合物の標的核酸とのハイブリダイゼーションの結果、標的核酸の翻訳が改変される。

【0248】

50

アンチセンス活性は、直接的または間接的に観察することができる。ある特定の実施形態において、アンチセンス活性の観察または検出は、標的核酸の量もしくはこのような標的核酸によってコードされるタンパク質の量の変化、核酸もしくはタンパク質のスプライスバリエーションの比率の変化、及び/または細胞もしくは動物における表現型の変化を観察または検出することを伴う。

【0249】

V. ある特定の標的核酸

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むまたはそれからなる。ある特定の実施形態において、標的核酸は内在性RNA分子である。ある特定の実施形態において、標的核酸はタンパク質をコードする。ある特定のこのような実施形態において、標的核酸は、成熟mRNA及びプレmRNA（イントロン、エクソン、及び非翻訳領域を含む）から選択される。ある特定の実施形態において、標的RNAは成熟mRNAである。ある特定の実施形態において、標的核酸はプレmRNAである。ある特定のこのような実施形態において、標的領域は完全にイントロン内にある。ある特定の実施形態において、標的領域はイントロン/エクソン結合部をまたがる。ある特定の実施形態において、標的領域はイントロン内で少なくとも50%である。ある特定の実施形態において、標的核酸はレトロ遺伝子のRNA転写産物である。ある特定の実施形態において、標的核酸は非コードRNAである。ある特定のこのような実施形態において、標的非コードRNAは、長い非コードRNA、短い非コードRNA、イントロンRNA分子から選択される。

【0250】

A. 標的核酸に対する相補性/ミスマッチ

活性を失うことなくミスマッチ塩基を導入することは可能である。例えば、Gautschich他(J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001)は、bcl-2 mRNAに対し100%の相補性を有し、かつbcl-xL mRNAに対して3つのミスマッチを有するオリゴヌクレオチドが、*in vitro*及び*in vivo*でbcl-2及びbcl-xL両方の発現を低減できることを示した。さらに、このオリゴヌクレオチドは*in vivo*で強力な抗腫瘍活性を示した。Maher及びDolnick(Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988)は、ウサギ網状赤血球アッセイで、一連のタンデムな14個核酸塩基オリゴヌクレオチド、ならびにそれぞれ2つまたは3つのタンデムなオリゴヌクレオチドの配列から構成された28個及び42個核酸塩基オリゴヌクレオチドにおける、ヒトDHFRの翻訳を停止する能力を試験した。3つの14個核酸塩基オリゴヌクレオチドの各々は、単独では、28個または42個核酸塩基オリゴヌクレオチドよりはレベルが低いものの、翻訳を阻害することができた。

【0251】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの全長にわたり標的核酸に相補的である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、標的核酸に対し99%、95%、90%、85%、または80%相補的である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの全長にわたり標的核酸に対し少なくとも80%相補的であり、標的核酸に対し100%または完全に相補的な領域を含む。ある特定の実施形態において、完全相補性の領域は、6~20、10~18、または18~20個の長さの核酸塩基である。

【0252】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、標的核酸に対し1個以上のミスマッチ核酸塩基を含む。ある特定の実施形態において、標的に対するアンチセンス活性はこのようなミスマッチによって低減するが、非標的に対する活性はより大きな量で低減する。したがって、ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドの選択性は改善される。ある特定の実施形態において、ミスマッチは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチド内に特異的に位置する。ある特定の実施形態において、ミスマッチは、ギャ

ップ領域の5'末端から1、2、3、4、5、6、7、または8位にある。ある特定の実施形態において、ミスマッチは、ギャップ領域の3'末端から9、8、7、6、5、4、3、2、1位にある。ある特定の実施形態において、ミスマッチは、ウィング領域の5'末端から1、2、3、または4位にある。ある特定の実施形態において、ミスマッチは、ウィング領域の3'末端から4、3、2、または1位にある。

【0253】

B. PRNP

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、標的核酸に相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むまたはそれからなり、当該標的核酸はPRNPである。ある特定の実施形態において、PRNP核酸は、配列番号1 (GENBANKアクセッション番号: NM_000311.4) または配列番号2 (GENBANKアクセッション番号NC_000020.11、ヌクレオチド4683001~4705000から切断) に記載の配列を有する。ある特定の実施形態において、PRNP核酸は、配列番号1のスプライシングバリエーションである配列番号3 (GENBANKアクセッション番号: NM_001080123.2) に記載の配列を有する。ある特定の実施形態において、PRNP核酸は、配列番号1のスプライシングバリエーションである配列番号4 (ENSEMBLアクセッション番号: ENST00000359125.6 (ENSEMBLバージョン98: 2019年9月、63,406,137~63,472,590位の20番染色体 (CM000682.2) の逆鎖上に位置するヒト参照アセンブリバージョンGRCh38.p13からのもの); Yates, et al., "Ensembl 2020", *Nucleic Acids Research*, gkz966, 2019) に記載の配列を有する。

10

20

【0254】

ある特定の実施形態において、細胞を配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4に相補的なオリゴマー化合物と接触させることにより、PRNP RNAの量が低減し、ある特定の実施形態においては、PrPタンパク質の量が減少する。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は修飾オリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態において、細胞を配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4に相補的なオリゴマー化合物と接触させることにより、神経変性疾患の1つ以上の症状または特徴が緩和される。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は修飾オリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態において、症状または特徴とは、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、ニューロン喪失のマーカー、急速に進行する認知症、及び死亡である。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は修飾オリゴヌクレオチドからなる。

30

【0255】

ある特定の実施形態において、配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4に相補的なオリゴマー化合物を投与することにより、CSF中のPrPタンパク質の検出可能な量が低減する。ある特定の実施形態において、PrPタンパク質はPrP^Cである。ある特定の実施形態において、PrPタンパク質はPrP^{Sc}である。ある特定の実施形態において、PrPタンパク質はPrP^C及びPrP^{Sc}である。

【0256】

C. ある特定の組織内のある特定の標的核酸

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、標的核酸に対し相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むまたはそれからなり、標的核酸は薬理的に意義のある組織内で発現する。ある特定の実施形態において、薬理的に意義のある組織は、中枢神経系 (CNS) を構成する細胞及び組織である。このような組織としては、脳組織、例えば、皮質、黒質、線条体、中脳、及び脳幹、ならびに脊髄が挙げられる。

【0257】

VI. ある特定の医薬組成物

ある特定の実施形態において、本明細書では、1つ以上のオリゴマー化合物を含む医薬組成物について説明される。ある特定の実施形態において、1つ以上のオリゴマー化合物

40

50

は、各々修飾オリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態において、医薬組成物は医薬的に許容される希釈剤または担体を含む。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、滅菌食塩溶液及び1つ以上のオリゴマー化合物を含むまたはそれからなる。ある特定の実施形態において、滅菌食塩水は医薬品グレードの食塩水である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び滅菌水を含むまたはそれからなる。ある特定の実施形態において、滅菌水は医薬品グレードの水である。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及びリン酸緩衝食塩水（PBS）を含むまたはこれらからなる。ある特定の実施形態において、滅菌PBSは医薬品グレードのPBSである。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び人工脳脊髄液を含むまたはそれからなる。ある特定の実施形態において、人工脳脊髄液は医薬品グレードである。

10

【0258】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液を含む。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液からなる。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液から本質的になる。ある特定の実施形態において、人工脳脊髄液は医薬品グレードである。

【0259】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び1つ以上の賦形剤を含む。ある特定の実施形態において、賦形剤は、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンから選択される。

20

【0260】

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、医薬組成物または製剤の調製のために医薬的に許容される活性の及び/または不活性の物質と混合され得る。医薬組成物の製剤化のための組成物及び方法は、限定されるものではないが、投与経路、疾患の程度、または投与される用量を含めた複数の基準に依存する。

【0261】

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物を含む医薬組成物は、オリゴマー化合物の任意の医薬的に許容される塩、オリゴマー化合物のエステル、またはこのようなエステルの塩を包含する。ある特定の実施形態において、1個以上のオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物を含む医薬組成物は、ヒトを含めた動物への投与時に、生物学的に活性の代謝産物またはその残渣を（直接的または間接的に）提供可能である。したがって、例えば、本開示は、オリゴマー化合物の医薬的に許容される塩、プロドラッグ、このようなプロドラッグの医薬的に許容される塩、及びその他の生物学的等価物も対象とする。好適な医薬的に許容される塩には、限定されるものではないが、ナトリウム塩及びカリウム塩が含まれる。ある特定の実施形態において、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドに結合している1つ以上のコンジュゲート基を含み、当該コンジュゲート基は体内の内性ヌクレアーゼによって切断される。

30

【0262】

脂質部分は、核酸療法において、様々な方法で使用されている。ある特定のこのような方法において、核酸（例えば、オリゴマー化合物）は、カチオン性脂質と中性脂質との混合物から作製された、事前形成されたりポソームまたはリポプレックスに導入される。ある特定の方法において、モノカチオン性脂質またはポリカチオン性脂質を有するDNA複合体が中性脂質の存在なしで形成される。ある特定の実施形態において、脂質部分は、特定の細胞または組織に対する医薬薬剤の分布を増加させるように選択される。ある特定の実施形態において、脂質部分は、脂肪組織に対する医薬薬剤の分布を増加させるように選択される。ある特定の実施形態において、脂質部分は、筋組織に対する医薬薬剤の分布を増加させるように選択される。

40

50

【0263】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は送達系を含む。送達系の例としては、限定されるものではないが、リポソーム及び乳濁液が挙げられる。ある特定の送達系は、ある特定の医薬組成物（疎水性化合物を含む医薬組成物を含む）を調製するのに有用である。ある特定の実施形態において、ジメチルスルホキシドなどのある特定の有機溶媒が使用される。

【0264】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は、本発明の1つ以上の医薬薬剤を特定の組織または細胞タイプに送達するように設計された、1つ以上の組織特異的送達分子を含む。例えば、ある特定の実施形態において、医薬組成物は、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームを含む。

10

【0265】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は共溶媒系を含む。ある特定のこのような共溶媒系は、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、及び水相を含む。ある特定の実施形態において、このような共溶媒系は疎水性化合物用に使用される。このような共溶媒系の非限定的な例にはV P D共溶媒系があり、これは、3% w/vのベンジルアルコールと、8% w/vの非極性界面活性剤ポリソルベート80（商標）と、65% w/vのポリエチレングリコール300とを含む無水エタノールの溶液である。このような共溶媒系の割合は、その溶解度及び毒性特性を著しく改変することなく大幅に変化させることができる。さらに、共溶媒構成要素の内容を変化させてもよく、例えば、ポリソルベート80（商標）の代わりに他の界面活性剤を使用してもよく、ポリエチレングリコールの画分サイズを変化させてもよく、他の生体適合性ポリマーを、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンの代わりに使用してもよく、他の糖または多糖をデキストロースの代わりに使用してもよい。

20

【0266】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は経口投与用に調製される。ある特定の実施形態において、医薬組成物は頬側投与用に調製される。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、注射による投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内（IT）、脳室内（ICV）など）用に調製される。ある特定のこのような実施形態において、医薬組成物は担体を含み、水溶液で、例えば、水または生理学的に相溶性の緩衝液、例えば、ハンクス液、リンゲル液、または生理的食塩水緩衝液で製剤化される。ある特定の実施形態において、他の成分（例えば、溶解を助けるまたは防腐剤の役割を果たす成分）が含まれる。ある特定の実施形態において、注射用懸濁液は、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いて調製される。ある特定の注射用医薬組成物は、単位剤形で、例えば、アンプルまたは多回用量容器で提供される。ある特定の注射用医薬組成物は、油性または水性のビヒクル中の懸濁液、溶液、または乳濁液であり、また懸濁剤、安定剤、及び/または分散剤などの製剤用薬剤を含むことができる。注射用医薬組成物で使用するのに適したある特定の溶媒としては、限定されるものではないが、親油性溶媒及び脂肪性油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド）、及びリポソームが挙げられる。

30

40

【0267】

VII. ある特定の組成物

1. 化合物番号1238994

ある特定の実施形態において、化合物番号1238994は、（5' 3'の順）G T C A T A A T T T T C T T A G C T A C（配列番号1914）の配列を有する5-10-5 MOEギャップマーとして特徴付けられ、このとき、ヌクレオシド1~5及び16~20（5' 3'の順）の各々は2'-MOEヌクレオシドであり、ヌクレオシド6~15の各々は2'-D-デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド2~3、3~4、4~5、16~17、及び17~18の間のヌクレオシド間結合はホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド1~2、5~6、6~7、7~8、8~9、9~10、10~

50

11、11～12、12～13、13～14、14～15、15～16、18～19、及び19～20の間のヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、このとき、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0268】

ある特定の実施形態において、化合物番号1238994は、以下の化学表記(5' 3'の順) : Ges Teo^mCeo Aeo Tes Ads Ads Tds Tds Tds Tds Tds^mCds Tds Tds Ads Geo^mCeo Tes Aes^mCe (配列番号1914)によって表され、このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5-メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2'-MOE修飾糖

d = 2'-Dデオキシリボシル糖

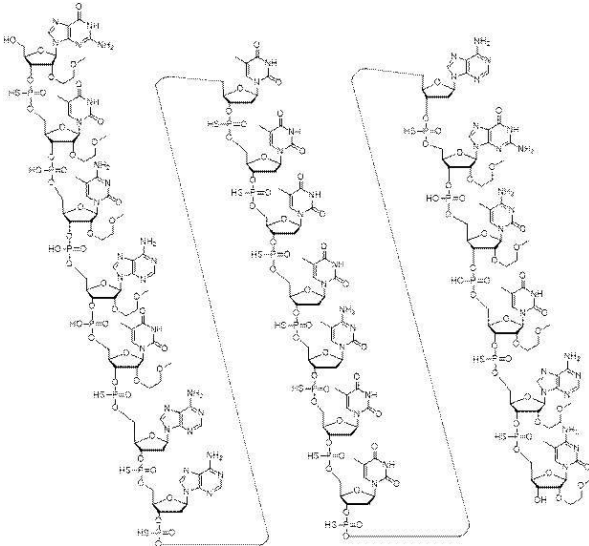
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【0269】

ある特定の実施形態において、化合物番号1238994は以下の化学構造によって表される：

【化18】



(配列番号1914)。

構造1. 化合物番号1238994

【0270】

ある特定の実施形態において、化合物番号1238994のナトリウム塩は以下の化学構造によって表される：

10

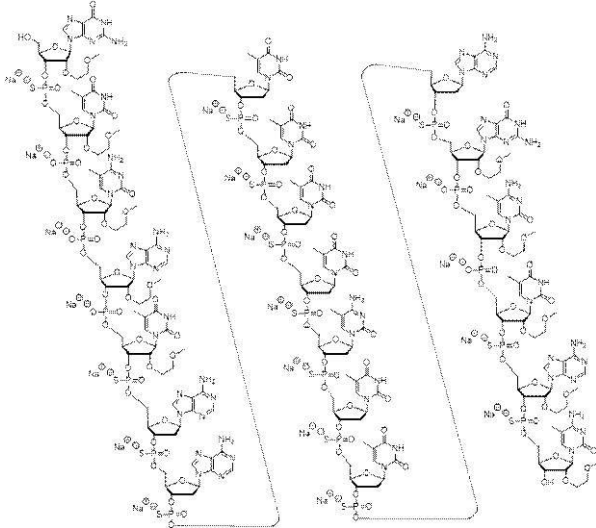
20

30

40

50

【化 19】



10

(配列番号 1914)。

構造 2 . 化合物番号 1238994 のナトリウム塩

【 0271】

2 . 化合物番号 1373021

20

ある特定の実施形態において、化合物番号 1373021 は、(5' 3' の順) G T C A T A A T T T T C T T A G C T A C (配列番号 1914) の配列を有する 6 - 10 - 4 M O E ギャップマーとして特徴付けられ、このとき、ヌクレオシド 1 ~ 6 及び 17 ~ 20 (5' 3' の順) の各々は 2' - M O E ヌクレオシドであり、ヌクレオシド 7 ~ 16 の各々は 2' - - D - デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、6 ~ 7、及び 17 ~ 18 の間のヌクレオシド間結合はホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10、10 ~ 11、11 ~ 12、12 ~ 13、13 ~ 14、14 ~ 15、15 ~ 16、16 ~ 17、18 ~ 19、及び 19 ~ 20 の間のヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、このとき、各シトシンは 5 - メチルシトシンである。

30

【 0272】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1373021 は、以下の化学表記 (5' 3' の順) : G e s T e o ^mC e o A e o T e o A e o A d s T d s T d s T d s T d s ^mC d s T d s T d s A d s G d s ^mC e o T e s A e s ^mC e (配列番号 1914) によって表され、このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - M O E 修飾糖

d = 2' - - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

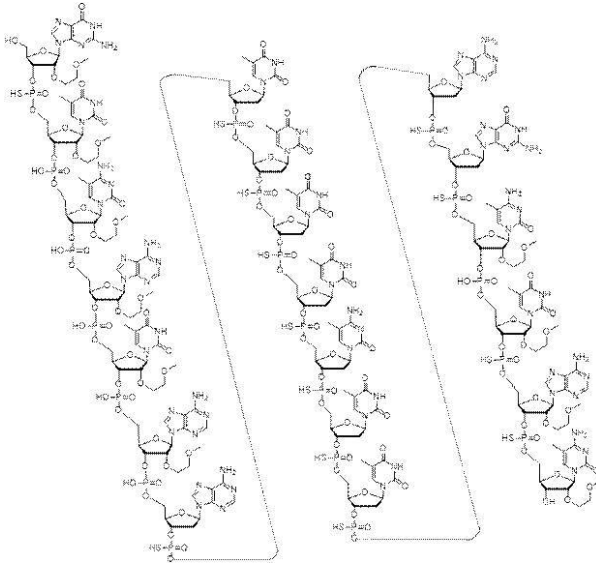
40

【 0273】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1373021 は以下の化学構造によって表される：

50

【化 2 0】



10

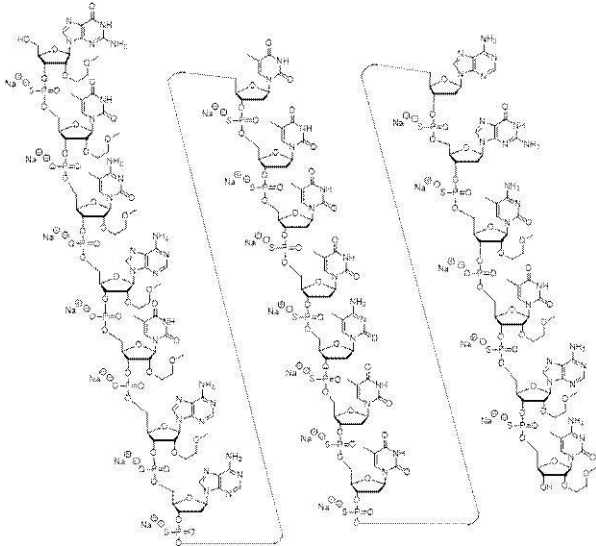
(配列番号 1 9 1 4)。

構造 3 . 化合物番号 1 3 7 3 0 2 1

【 0 2 7 4】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 2 1 のナトリウム塩は以下の化学構造によって表される：

【化 2 1】



30

(配列番号 1 9 1 4)。

構造 4 . 化合物番号 1 3 7 3 0 2 1 のナトリウム塩

【 0 2 7 5】

3 . 化合物番号 1 3 7 3 0 2 2

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 2 2 は、(5 ' 3 ' の順) G C T T A T T A T T C A T G T T C T C C (配列番号 1 9 3 9) の配列を有する 6 - 1 0 - 4 M O E ギャップマーとして特徴付けられ、このとき、ヌクレオシド 1 ~ 6 及び 1 7 ~ 2 0 (5 ' 3 ' の順) の各々は 2 ' - M O E ヌクレオシドであり、ヌクレオシド 7 ~ 1 6 の各々は 2 ' - D - デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、6 ~ 7、及び 1 7 ~ 1 8 の間のヌクレオシド間結合はホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 1 0、1 0 ~ 1 1、1 1 ~ 1 2、1 2 ~ 1 3、1 3 ~ 1 4、1 4 ~ 1 5、1 5 ~ 1 6、1 6 ~ 1 7、1 8 ~ 1 9、及

50

び19～20の間のヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、このとき、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0276】

ある特定の実施形態において、化合物番号1373022は、以下の化学表記(5' 3'の順) : Ges^mCeo Teo Teo Aeo Teo Tds Ads Tds Tds^mCds Ads Tds Gds Tds Tds^mCeo Tes^mCes^mCe (配列番号1939)によって表され、このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5-メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2'-MOE修飾糖

d = 2'-Dデオキシリボシル糖

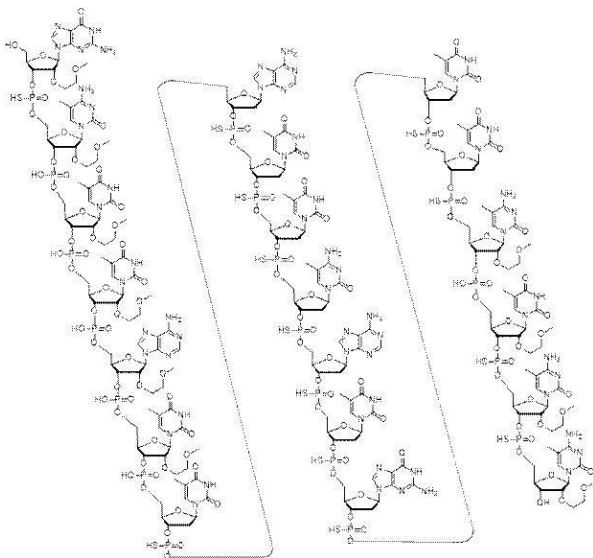
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【0277】

ある特定の実施形態において、化合物番号1373022は以下の化学構造によって表される：

【化22】



(配列番号1939)。

構造5 . 化合物番号1373022

【0278】

ある特定の実施形態において、化合物番号1373022のナトリウム塩は以下の化学構造によって表される：

10

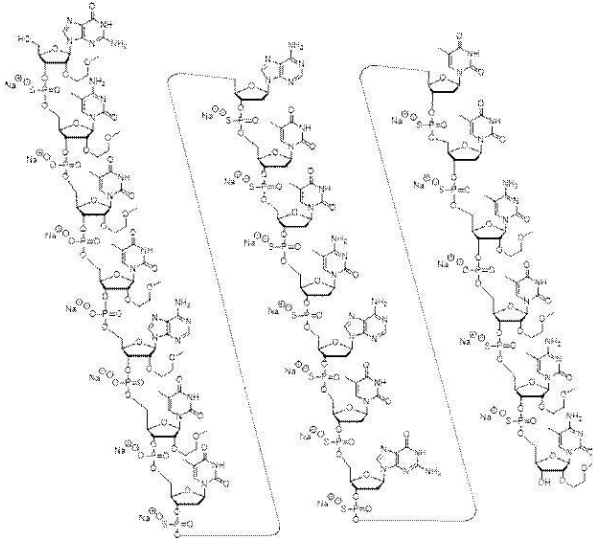
20

30

40

50

【化 2 3】



10

(配列番号 1 9 3 9)。

構造 6 . 化合物番号 1 3 7 3 0 2 2 のナトリウム塩

【 0 2 7 9 】

4 . 化合物番号 1 3 7 3 0 2 3

20

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 2 3 は、(5 ' 3 ' の順) G T G T C A T A A T T T T C T T A G C T (配列番号 2 3 0 2) の配列を有する 6 - 1 0 - 4 M O E ギャップマーとして特徴付けられ、このとき、ヌクレオシド 1 ~ 6 及び 1 7 ~ 2 0 (5 ' 3 ' の順) の各々は 2 ' - M O E ヌクレオシドであり、ヌクレオシド 7 ~ 1 6 の各々は 2 ' - - D - デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、6 ~ 7、及び 1 7 ~ 1 8 の間のヌクレオシド間結合はホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 1 0、1 0 ~ 1 1、1 1 ~ 1 2、1 2 ~ 1 3、1 3 ~ 1 4、1 4 ~ 1 5、1 5 ~ 1 6、1 6 ~ 1 7、1 8 ~ 1 9、及び 1 9 ~ 2 0 の間のヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、このとき、各シトシンは 5 - メチルシトシンである。

30

【 0 2 8 0 】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 2 3 は、以下の化学表記 (5 ' 3 ' の順) : G e s T e o G e o T e o ^mC e o A e o T d s A d s A d s T d s T d s T d s T d s ^mC d s T d s T d s A e o G e s ^mC e s T e (配列番号 2 3 0 2) によって表され、このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2 ' - M O E 修飾糖

d = 2 ' - - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

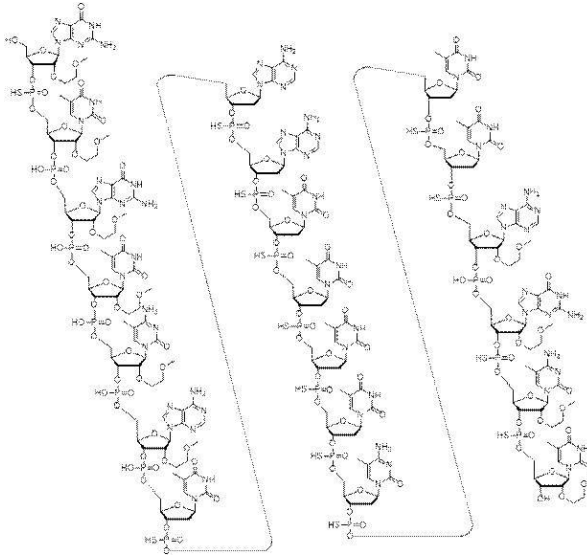
40

【 0 2 8 1 】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 2 3 は以下の化学構造によって表される：

50

【化 2 4】



10

(配列番号 2 3 0 2)。

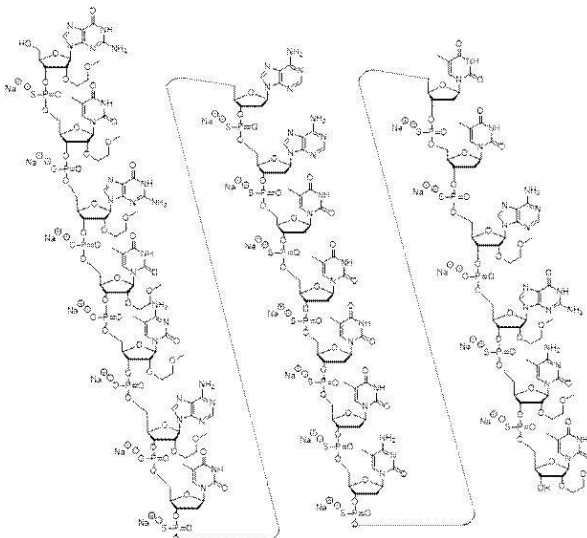
構造 7 . 化合物番号 1 3 7 3 0 2 3

【 0 2 8 2】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 2 3 のナトリウム塩は以下の化学構造によって表される：

20

【化 2 5】



30

(配列番号 2 3 0 2)。

構造 8 . 化合物番号 1 3 7 3 0 2 3 のナトリウム塩

【 0 2 8 3】

5 . 化合物番号 1 3 7 3 0 5 7

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 5 7 は、(5 ' 3 ' の順) G T C A T A A T T T T C T T A G C T A の配列 (配列番号 2 7 5 0) の配列を有する 5 - 9 - 5 MOE ギャップマーとして特徴付けられ、このとき、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 1 5 ~ 1 9 (5 ' 3 ' の順) の各々は 2 ' - MOE ヌクレオシドであり、ヌクレオシド 6 ~ 1 4 の各々は 2 ' - D - デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、1 6 ~ 1 7、及び 1 7 ~ 1 8 の間のヌクレオシド間結合はホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 1 0、1 0 ~ 1 1、1 1 ~ 1 2、1 2 ~ 1 3、1 3 ~ 1 4、1 4 ~ 1 5、1 5 ~ 1 6、及び 1 8 ~ 1 9 の間のヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、このとき、

50

各シトシンは 5 - メチルシトシンである。

【 0 2 8 4 】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 5 7 は、以下の化学表記 (5 ' 3 ' の順) : Ges Teo^mCeo Aeo Teo Ads Ads Tds Tds Tds Tds Tds^mCds Tds Tds Aes Geo^mCeo Tes Ae (配列番号 2 7 5 0) によって表され、このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2 ' - MOE 修飾糖

d = 2 ' - D デオキシリボシル糖

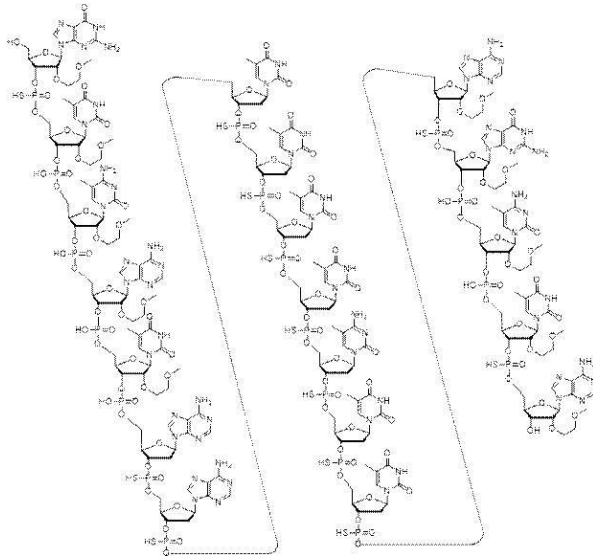
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【 0 2 8 5 】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 5 7 は以下の化学構造によって表される：

【 化 2 6 】



(配列番号 2 7 5 0) 。

構造 9 . 化合物番号 1 3 7 3 0 5 7

【 0 2 8 6 】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 3 7 3 0 5 7 のナトリウム塩は以下の化学構造によって表される：

10

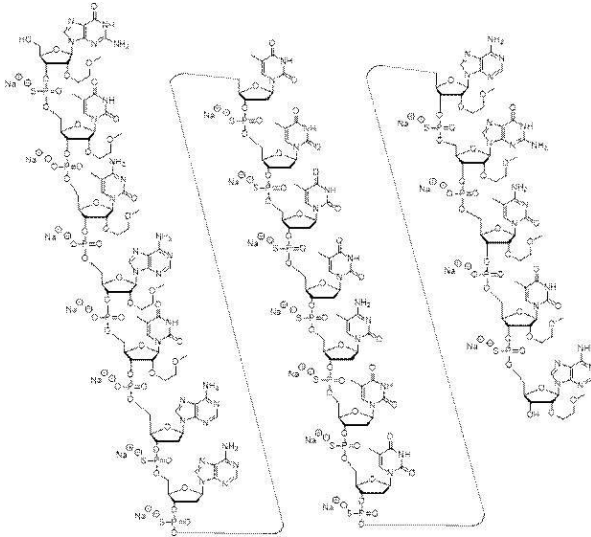
20

30

40

50

【化 27】



10

(配列番号 2750)。

構造 10 . 化合物番号 1373057 のナトリウム塩

【 0287】

6 . 化合物番号 1411016

20

ある特定の実施形態において、化合物番号 1411016 は、(5' 3' の順) A C G T C C A T T T T C T G T G C T T T (配列番号 2739) の配列を有する 5 - 10 - 5 MOE ギャップマーとして特徴付けられ、このとき、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 16 ~ 19 (5' 3' の順) の各々は 2' - MOE ヌクレオシドであり、ヌクレオシド 6 ~ 15 の各々は 2' - - D - デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、16 ~ 17、及び 17 ~ 18 の間のヌクレオシド間結合はホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、5 ~ 6、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10、10 ~ 11、11 ~ 12、12 ~ 13、13 ~ 14、14 ~ 15、15 ~ 16、18 ~ 19、及び 19 ~ 20 の間のヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、このとき、各シトシンは 5 - メチルシトシンである。

30

【 0288】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1411016 は、以下の化学表記 (5' 3' の順) : A e s ^mC e o G e o T e o ^mC e s ^mC d s A d s T d s T d s T d s T d s ^mC d s T d s G d s T d s G e o ^mC e o T e s T e s T e (配列番号 2739) によって表され、このとき、

A = アデニン核酸塩基

^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

d = 2' - - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

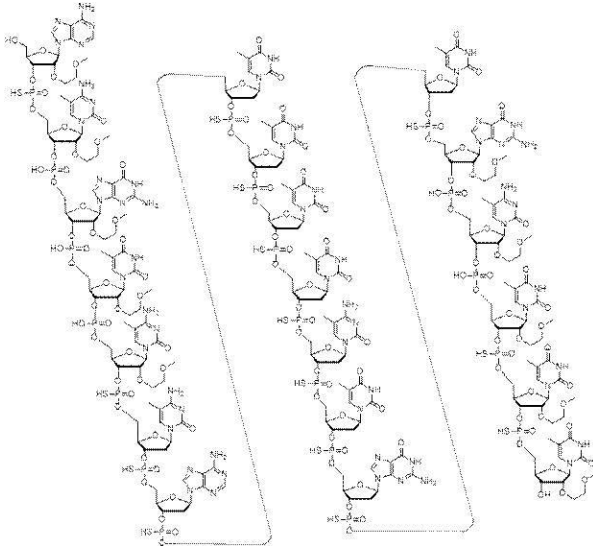
40

【 0289】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1411016 は以下の化学構造によって表される：

50

【化 2 8】



10

(配列番号 2 7 3 9)。

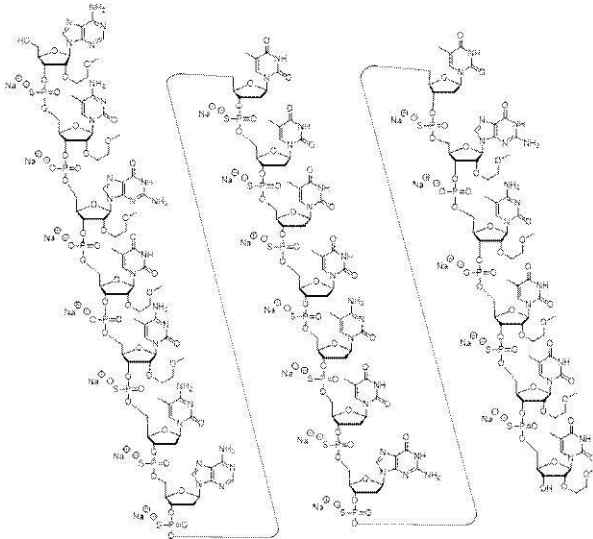
構造 1 1 . 化合物番号 1 4 1 1 0 1 6

【 0 2 9 0】

ある特定の実施形態において、化合物番号 1 4 1 1 0 1 6 のナトリウム塩は以下の化学構造によって表される：

20

【化 2 9】



30

(配列番号 2 7 3 9)。

構造 1 2 . 化合物番号 1 4 1 1 0 1 6 のナトリウム塩

【 0 2 9 1】

V I I I . ある特定の比較組成物

ある特定の実施形態において、(5' 3'の順) GTTATACTTTTACTGGCCTG (配列番号 2 9 1) の配列を有する 5 - 10 - 5 MOEギャップマー(このとき、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは 5 - メチルシトシンであり、このとき、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 1 6 ~ 2 0 の各々は、WO 2 0 1 0 / 0 1 9 2 7 0 (参照により本明細書に援用される)で過去に説明された 2' - MOE 修飾糖を含む)である化合物番号 1 6 9 7 4 6 は、比較化合物である。

【 0 2 9 2】

ある特定の実施形態において、(5' 3') TGCATATTTTCAAAGACCTGT (配列番号 1 1) の配列を有する 5 - 10 - 5 MOEギャップマー(このとき、各ヌク

50

レオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは5 - メチルシトシンであり、このとき、ヌクレオシド1 ~ 5及び16 ~ 20の各々は、WO 2010 / 019270 (参照により本明細書に援用される)で過去に説明された2' - MOE修飾糖を含む)である化合物番号169750は、比較化合物である。

【0293】

ある特定の実施形態において、(5' 3')GCCACATATAGGGTCCTTTA (配列番号66)の配列を有する5 - 10 - 5ギャップマー(このとき、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは5 - メチルシトシンであり、このとき、ヌクレオシド1 ~ 5及び16 ~ 20の各々は、WO 2010 / 019270 (参照により本明細書に援用される)で過去に説明された2' - MOE修飾糖を含む)である化合物番号169753は、比較化合物である。

10

【0294】

ある特定の実施形態において、(5' 3'の順)AGGGTCCTTTAAACATCTAA (配列番号450)の配列を有する5 - 10 - 5MOEギャップマー(このとき、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは5 - メチルシトシンであり、このとき、ヌクレオシド1 ~ 5及び16 ~ 20の各々は、WO 2010 / 019270 (参照により本明細書に援用される)で過去に説明された2' - MOE修飾糖を含む)である化合物番号169764は、比較化合物である。

【0295】

化合物番号169746、169750、169753、及び169764は、WO 2010 / 019270に従ってヒト細胞株でPRNP RNAの90%超の阻害を達成したため、比較化合物として選択された。

20

【0296】

ある特定の実施形態において、本明細書で説明される化合物は、1つ以上の特性(例えば、*in vivo*での有効性及び忍容性)の改善を示すため、WO 2010 / 019270で説明されている化合物よりも優れている。

【0297】

例えば、本明細書で説明されるように、ある特定の化合物、化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、*in vivo*で比較化合物よりも有効である。例えば、実施例5で示されるように、化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、トランスジェニックマウスの脊髄における平均発現レベル(対照%)を、それぞれ27%(表65及び75)、25%(表66及び75)、30%(表66及び75)、18%(表66及び75)、25%(表66及び75)、ならびに24%(表71及び72)達成するのに対し、比較化合物である化合物番号169746、化合物番号169750、及び化合物番号169764は、トランスジェニックマウスの脊髄における平均発現レベル(対照%)を、それぞれ52%(表62)、61%(表62)、及び61%(表62)で達成する。したがって、本明細書で説明されるある特定の化合物は、このアッセイでは、比較化合物である化合物番号169746、化合物番号169750、及び化合物番号169764よりも有効である。

30

40

【0298】

例えば、実施例5で示されるように、化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、トランスジェニックマウスの皮膚における平均発現レベル(対照%)を、それぞれ44%(表65及び75)、33%(表66及び75)、35%(表66及び75)、28%(表66及び75)、52%(表66及び75)、ならびに36%(表71及び72)達成するのに対し、比較化合物である化合物番号169746、化合物番号169750、及び化合物番号169764は、トランスジェニ

50

ックマウスの皮質における平均発現レベル（対照％）を、それぞれ67％（表62）、73％（表62）、及び77％（表62）で達成する。したがって、本明細書で説明されるある特定の化合物は、このアッセイでは、比較化合物である化合物番号169746、化合物番号169750、及び化合物番号169764よりも有効である。

【0299】

例えば、本明細書で説明されるように、ある特定の化合物、化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、マウスにおいて、700 µgの用量における平均3時間FOBスコアを、それぞれ0（表83）、2.5（表84）、1.8（表84）、0（表84）、0（表85）、及び1.8（表94）で達成した。化合物番号169753は、マウスにおいて3時間FOBスコアを4.2で達成した（表83）。したがって、本明細書で説明される化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、このアッセイでは、比較化合物である化合物番号169753よりも忍容性が高い。

10

【0300】

例えば、本明細書で説明されるように、ある特定の化合物、化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、ラットにおいて、3mgの用量における平均3時間FOBスコアを、それぞれ1.0（表107）、3.0（表97）、1.5（表97）、1.3（表97）、0.8（表98）、及び3.3（表108）で達成した。化合物番号169753は、ラットにおいて3時間FOBスコアを5.5で達成した（表106）。したがって、本明細書で説明される化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、このアッセイでは、比較化合物である化合物番号169753よりも忍容性が高い。

20

【0301】

例えば、本明細書で説明されるように、ある特定の化合物、化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、ラットにおける長期試験において、比較化合物である化合物番号169753号よりも忍容性が高い。例えば、実施例8で示されるように、化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016は、試験期間の途中で有害事象の発生が認められなかった。これに対し、化合物番号169753で処置した各ラットは、処置から5週間後までに有害事象の発生が認められた。したがって、本明細書で説明されるある特定の化合物は、このアッセイでは、比較化合物である化合物番号169753よりも忍容性が高い。

30

【0302】

IX. ある特定のホットスポット領域

1. 配列番号2の核酸塩基5635～5677

40

ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5635～5677は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基5635～5677内で相補的である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは16個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは17個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは19個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは20個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、5-10-5、6-10-4、4-10-6、5-9-5、4-8-5、または4-8-4ギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップ

50

マーはMOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップマーは混合型ウイングギャップマーである。ある特定の実施形態において、混合型ウイングギャップマーは、5' 3'の順にe e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、またはe e e e d d d d d d d d d d k k e e eの糖モチーフを有し、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖部分を表し、「k」はcEt糖部分を表し、「e」は2'-MOE糖部分を表す。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合によって結合している。ある特定の実施形態において、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)のヌクレオシド間結合は、5' 3'の順にs o o o s s s s s s s s s s s s s o o o s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o o o o s s s s s s s s s s s s o o s、s o o o o s s s s s s s s s s s s o o s、s o o s s s s s s s s s s s s s o o s s、またはs o o s s s s s s s s s s s s o o sという配置である。

10

【0303】

配列番号530、607、684、761、838、915、1914、1992、2069、2146、2237、2301、2302、2536、2640、2750、2759、2760、2764、2788~2793、及び2803~2806の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基5635~5677内で相補的である。

20

【0304】

化合物1238994、1238995、1238996、1238997、1238998、1238999、1239000、1239001、1239002、1239003、1270398、1270399、1270400、1270564、1270668、1373021、1373023、1373032、1373034、1373050、1373057、1373063、1373065、1418398~1418403、1418418~1418420、1418423、及び1418425は、配列番号2の核酸塩基5635~5677内で相補的である。

【0305】

ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5635~5677内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vitroの標準的な細胞アッセイでPRNP RNAにおける少なくとも36%の低減を達成する。ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5635~5677内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vitroの標準的な細胞アッセイでPRNP RNAにおける平均79%の低減を達成する。ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5635~5677内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vivoの標準的なアッセイにおいて、皮質において平均44%のPRNP RNAの低減を達成する。

30

【0306】

2. 配列番号2の核酸塩基5791~5826

ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5791~5826は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基5791~5826内で相補的である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは16個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは17個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは18個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは19個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは20個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、5-10-5、6-10-4、4-10-6、3-10-7、7-10-3、または4-8-5ギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップマーはMOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップマーは

40

50

混合型ウィングギャップマーである。ある特定の実施形態において、混合型ウィングギャップマーは、5' 3'の順にe e e e e d d d d d d d d d d k k e e eまたはe e e e d d d d d d d d k k e e eの糖モチーフを有し、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖部分を表し、「k」はc E t糖部分を表し、「e」は2'-MOE糖部分を表す。ある特定の実施形態において、ギャップマーはギャップ内に2'置換ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、2'置換ヌクレオシドは2'-OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態において、2'置換ヌクレオシドはギャップの2位(5' 3'の順)にある。ある特定の実施形態において、ギャップマーは、5' 3'の順にe e e e e d y d d d d d d e e e e eの糖モチーフを有し、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖部分を表し、「k」はc E t糖部分を表し、「e」は2'-MOE糖部分を表し、「y」は2'-OMe糖部分を表す。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合によって結合している。ある特定の実施形態において、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)のヌクレオシド間結合は、5' 3'の順にs o o s s s s s s s s s s s s s s s s o o o o s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s s s s o o o s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o o o o s s s s s s s s s s s o s s、s s o o o o o s s s s s s s s s s s o s、またはs o o s s s s s s s s s s s o o s sという配置である。配列番号1225、1302、1379、1456、2240、2307、2308、2383、2471、2537、2568、2647、2736~2739、2744、2798~2801の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基5791~5826内で相補的である。

10

20

【0307】

化合物1239051、1239052、1239053、1239054、1270415、1270416、1270417、1270418、1270419、1270565、1270596、1355720、1411004~1411007、1411013~1411016、1418412~1418415、1418426、1423120~1423123、及び1423126は、配列番号2の核酸塩基5791~5826内で相補的である。

【0308】

ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5791~5826内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vitroの標準的な細胞アッセイでPRNP RNAにおける少なくとも55%の低減を達成する。ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5791~5826内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vitroの標準的な細胞アッセイでPRNP RNAにおける平均77%の低減を達成する。ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基5791~5826内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vivoの標準的なアッセイにおいて、皮質において平均52%のPRNP RNAの低減を達成する。

30

【0309】

3. 配列番号2の核酸塩基14366~14410

ある特定の実施形態において、配列番号2の核酸塩基14366~14410は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基14366~14410内で相補的である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは17個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは18個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは19個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは20個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、5-10-5、6-10-4、4-10-6、5-9-5、または4-8-5ギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップマーはMOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップマーは混合型ウィ

40

50

ングギャップマーである。ある特定の実施形態において、混合型ウイングギャップマーは、5' - 3'の順に e e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e e d d d d d d d d d d k k e e、または e e e e d d d d d d d d d d k k e e e の糖モチーフを有し、このとき、「d」は 2' - D - デオキシリボシル糖部分を表し、「k」は c E t 糖部分を表し、「e」は 2' - M O E 糖部分を表す。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合によって結合している。ある特定の実施形態において、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）のヌクレオシド間結合は、5' - 3'の順に s o o s s s s s s s s s s s s s o o o s s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s o o o s s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s s o o o s s、s o o o o s s s s s s s s s s s s s o o s s、s o o o o s s s s s s s s s s s s s o o s s という配置である。

10

【0310】

配列番号 555、632、709、786、863、940、1017、1862、1939、2017、2094、2171、2257、2334、2407、2408、2488、2508、2543、2612、2659、2677、2757、2766、及び 2794 ~ 2797 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 14366 ~ 14410 内で相補的である。

【0311】

化合物 1239543、1239544、1239545、1239546、1239547、1239548、1239549、1239550、1239551、1239552、1239553、1239554、1270516、1270517、1270518、1270519、1270520、1270521、1270571、1270640、1355714、1355734、1373022、1373031、1373051、1373061、1418404 ~ 1418407、1418421、及び 1418424 は、配列番号 2 の核酸塩基 14366 ~ 14410 内で相補的である。

20

【0312】

ある特定の実施形態において、配列番号 2 の核酸塩基 14366 ~ 14410 内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vitro の標準的な細胞アッセイで PRNP RNA における少なくとも 44% の低減を達成する。ある特定の実施形態において、配列番号 2 の核酸塩基 14366 ~ 14410 内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vitro の標準的な細胞アッセイで PRNP RNA における平均 62% の低減を達成する。ある特定の実施形態において、配列番号 2 の核酸塩基 14366 ~ 14410 内で相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、in vivo の標準的なアッセイにおいて、皮質において平均 39% の PRNP RNA の低減を達成する。

30

【0313】

4. 追加のホットスポット領域

ある特定の実施形態において、以下の表に記載の範囲はホットスポット領域を含む。各ホットスポット領域は、「配列番号 1 の開始部位」列内で同定されている配列番号 1 の核酸塩基で始まり、「配列番号 1 の停止部位」列内で同定されている配列番号 1 の核酸塩基で終わり、及び/または「配列番号 2 の開始部位」列内で同定されている配列番号 2 の核酸塩基で始まり、「配列番号 2 の停止部位」列内で同定されている配列番号 2 の核酸塩基で終わる。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表で定義されるように、ホットスポット領域 1 ~ 21 のいずれか内で相補的である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは 16 個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは 17 個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは 18 個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは 19 個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは 20 個の長さの核酸塩基である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドはギャップマーである。ある特定の実

40

50

施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、5 - 1 0 - 5、6 - 1 0 - 4、4 - 1 0 - 6、3 - 1 0 - 7、7 - 1 0 - 3、5 - 9 - 5、5 - 8 - 5、4 - 8 - 4、または5 - 8 - 4ギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップマーはMOEギャップマーである。ある特定の実施形態において、ギャップマーは混合型ウィングギャップマーである。ある特定の実施形態において、混合型ウィングギャップマーは、5' 3'の順に e e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、e e e e d d d d d d d d d d k k e e e、またはe e e e d d d d d d d k k e eの糖モチーフを有し、このとき、「d」は2' - D - デオキシリボシル糖部分を表し、「k」はc E t糖部分を表し、「e」は2' - MOE糖部分を表す。ある特定の実施形態において、ギャップマーはギャップ内に2'置換ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、2'置換ヌクレオシドは2' - OMe糖部分を含む。ある特定の実施形態において、2'置換ヌクレオシドはギャップの2位(5' 3'の順)にある。ある特定の実施形態において、ギャップマーは、5' 3'の順に e e e e e d y d d d d d d d d e e e e eまたはe e e e e d y d d d d d d e e e e eの糖モチーフを有し、このとき、「d」は2' - D - デオキシリボシル糖部分を表し、「k」はc E t糖部分を表し、「e」は2' - MOE糖部分を表し、「y」は2' - OMe糖部分を表す。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合によって結合している。ある特定の実施形態において、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)のヌクレオシド間結合は、5' 3'の順に s o o s o o o s s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s s s s o o o s s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s s s s o o o s s s、s o o o o o s s s s s s s s s s s s s s o s s s、s s o o o o o s s s s s s s s s s s o s、s o o o o s s s s s s s s s s s s s s o o s、s o o o o s s s s s s s s s s s s s s o o s s s、s o o s s s s s s s s s s s s o o s s s、s o o o s s s s s s s s s s s s s s o o s s s、またはs o o s s s s s s s s s s s s o o sという配置である。

10
20

【0314】

以下の表の「範囲内の化合物番号」列に記載された化合物の核酸塩基配列は、指定されたホットスポット領域内の配列番号1及び/または配列番号2に相補的である。以下の表の「範囲内の配列番号」列に記載されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、特定のホットスポット領域内の標的配列である配列番号1及び/または配列番号2に相補的である。

30

【0315】

ある特定の実施形態において、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表で示されるように、in vitroの標準的な細胞アッセイでPRNP RNAにおける少なくとも「in vitro最小低減%」(未処置の対照細胞に対する最小低減%)を達成する。ある特定の実施形態において、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表で示されるように、in vitroの標準的な細胞アッセイでPRNP RNAにおける「in vitro平均低減%」(未処置の対照細胞に対する平均低減%)の平均を達成する。ある特定の実施形態において、ホットスポット領域内の核酸塩基に相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、以下の表で示されるように、in vitroでの標準的な細胞アッセイでPRNP RNAにおける最大「in vitro最大低減%」(未処置の対照細胞に対するに対する最大低減%)を達成する。

40

【表 1 - 1】

表 1

PRNPのホットスポット領域

ホットスポット ID	配列番号 1 の開始部位	配列番号 1 の停止部位	配列番号 2 の開始部位	配列番号 2 の停止部位	最小低減%	最大低減%	平均低減%	範囲内の化合物 ID	範囲内の配列番号
1	n/a	n/a	5633	5677	36	93	75	1238994-1239003, 1270398-1270400, 1270564, 1270668, 1373021, 1373023, 1373032, 1373034, 1373050, 1373057, 1373063, 1373065, 1418398-1418403, 1418409-1418411, 1418418-1418420, 1418423, 1418425	530, 607, 684, 761, 838, 915, 1914, 2069, 2146, 2237, 2301, 2302, 2536, 2640, 2750, 2759, 2760, 2764, 2788-2793, 2803-2806

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

2	n/a	n/a	5791	5826	55	92	77	1239051-1239054, 1270565, 1270415- 1270419, 1270596, 1355720, 1411004- 1411007, 1411013- 1411016, 1418412- 1418415, 1418426, 1423120-1423123, 1423126	1225, 1302, 1379, 1456, 2240, 2307, 2308, 2383, 2471, 2537, 2568, 2647, 2736-2739, 2744, 2798-2801
3	n/a	n/a	14366	14410	44	88	62	1239543-1239554, 1270516-1270521, 1270571, 1270640, 1355714, 1355734, 1373022, 1373031, 1373051, 1373061, 1418404-1418407, 1418421, 1418426	555, 632, 709, 786, 863, 940, 1017, 1862, 1939, 2017, 2094, 2171, 2257, 2334, 2407, 2408, 2488, 2508, 2543, 2612, 2659, 2677, 2757, 2765, 2794-2797
4	n/a	n/a	4902	4929	72	98	90	1238802-1238805, 1270342-1270345	829, 906, 2060, 2137, 2228, 2283, 2446-2447
5	n/a	n/a	5000	5026	78	98	89	1238834-1238839 1270351-1270352	1446, 1523, 1600, 1676, 1753, 1830, 2285-2286
6	n/a	n/a	5073	5100	65	98	85	1201241, 1238863- 1238864, 1270357- 1270362	159, 524, 601, 2287-2288, 2231, 2373, 2452-2453
7	n/a	n/a	5515	5559	66	98	86	1238973-1238975, 1270373-1270387, 1270560-1270561, 1270593, 1270629, 1270666	529, 606, 683, 2233-2235, 2293-2297, 2376-2377, 2457-2461, 2532-2533, 2565, 2601, 2638
8	n/a	n/a	5595	5632	73	98	85	1201248, 1238987- 1238992, 1270388- 1270394 1270562-1270563, 1270594, 1270630	237, 1376, 1453, 1530, 1607, 1683, 1760, 2236, 2298- 2300, 2378, 2462-2463, 2534-2535, 2566, 2602
9	n/a	n/a	5666	5690	74	97	87	1239008, 1239009, 1239010, 1239011, 1239012, 1270402, 1355708	1300, 1377, 1454, 1531, 1608, 2466

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

10	n/a	n/a	5857	5881	80	93	87	1239062-1239066 1270424	610, 687, 764, 1995, 2072, 2310
11	n/a	n/a	9352	9377	70	94	86	1239345-1239347, 1270486-1270488, 1270602	546, 1853, 1930, 2252, 2483, 2503, 2574
12	n/a	n/a	11331	11358	79	95	89	1239447-1239448, 1270510-1270515	1243, 1320, 2256, 2333, 2405, 2406, 2487, 2507
13	1329	1360	17120	17151	70	96	86	1238243-1238245, 1270227-1270233, 1270548, 1270579, 1335685, 1373020, 1373026-1373027, 1373029-1373030, 1373036- 1373037, 1373042-1373046, 1373048, 1373053, 1373055, 1373058- 1373060, 1373064, 1373067, 1373070, 1373072- 1373075, 1418386, 1418388, 1418416, 1418390- 1418393	1650, 1726, 1803, 2190- 2191, 2264, 2342-2344, 2417, 2520, 2551, 2746, 2748, 2751, 2752, 2763, 2767-2768, 2778-2783
14	1420	1450	17211	17241	69	97	88	1201109, 1238254- 1238255, 1270234- 1270239, 1270580, 1270651	368, 804, 881, 2192-2193, 2265, 2345- 2346, 2418, 2552, 2623
15	1490	1540	17281	17331	72	97	86	1238268-1238271, 1270246-1270253, 1270550, 1270582, 1270615, 1406261	497, 574, 651, 1881, 2196- 2197, 2267, 2349-2351, 2420-2421, 2522, 2554, 2587, 2732
16	1619	1654	17410	17445	53	97	83	1201121, 1238284- 1238286, 1270261- 1270263, 1270583, 1270652	370, 1421, 1498, 1575, 2201, 2269, 2354, 2555, 2624
17	1810	1850	17601	17641	64	97	85	1238319-1238335, 1270264-1270266, 1270584, 1270653, 1355707	500, 807, 884, 961, 1038, 1115, 1192, 1269, 1346, 1423, 1500, 1577, 1654, 1730, 1807, 1884, 2115, 2202, 2355, 2423, 2556, 2625
18	1844	1879	17635	17670	69	96	82	1201138, 1238336- 1238346, 1270269- 1270272, 1270585	296, 577, 654, 731, 808, 885, 962, 1039, 1116, 1962, 2039, 2116, 2204,

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

									2356-2357, 2424, 2557
19	1872	1921	17663	17712	66	97	81	1238356-1238374 1270274-1270278, 1270586, 1270617- 1270618	501, 578, 655, 732, 809, 886, 963, 1040, 1117, 1194, 1271, 1349, 1425, 1502, 1579, 1885, 1963, 2040, 2117, 2206, 2271, 2358-2359, 2425, 2558, 2589- 2590
20	1962	1990	17753	17781	63	95	85	1201141-1201145, 1238398, 1270281- 1270284, 1355706, 1373078, 1393330, 1393332, 1393334- 1393335, 1393337- 1393338, 1393342, 1418417, 1418422, 1418394-1418397	65-66, 143, 220, 297, 1733, 2208, 2360, 2426, 2427, 2754, 2755, 2771, 2772, 2776, 2784-2787
21	2194	2225	17985	18016	46	98	87	1238515-1238517, 1270306-1270311, 1270554, 1270622	1970, 2047, 2124, 2216- 2217, 2277, 2365, 2434- 2435, 2526, 及 び 2594

10

20

【0316】

参照による非限定的な開示及び援用

本明細書内で挙げられた各々の文献及び特許刊行物は、その全体が参照により援用される。

【0317】

本明細書で説明されるある特定の化合物、組成物、及び方法は、ある特定の実施形態に従って特異性を伴って説明されてきたが、以下の実施例は、本明細書で説明される化合物を例示するために機能するに過ぎず、このような化合物を限定することを意図するものではない。本出願内で挙げられている各々の文献、GenBankアクセッション番号などは、その全体が参照により本明細書に援用される。

30

【0318】

本出願に付属する配列表は、各配列を必要に応じて「RNA」または「DNA」のいずれかとして同定しているが、実際には、これらの配列は、任意の化学修飾の組合せで修飾されてもよい。当業者は、修飾オリゴヌクレオチドを説明するための「RNA」または「DNA」などの名称がある特定の場合には任意であることを容易に理解する。例えば、2'-OH糖部分及びチミン塩基を含むヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾糖（DNAの1つの2'-Hの代わりに2'-OH）を有するDNAとして、または修飾塩基（RNAのウラシルの代わりにチミン（メチル化ウラシル））を有するRNAとして説明され得る。したがって、本明細書で提供される核酸配列（限定されるものではないが、配列表内の配列を含む）は、天然または修飾RNA及び/またはDNA（限定されるものではないが、修飾核酸塩基を有するこのような核酸を含む）の任意の組合せを含む核酸を包含するように意図されている。さらなる例として、かつ限定されるものではないが、核酸塩基配列「ATCGATCG」を有するオリゴマー化合物は、修飾か非修飾かにかかわらずこのような核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物を包含し、これには、限定されるものではないが、RNA塩基を含むこのような化合物、例えば、配列「AUCGAUCG」を有する化合物、ならびにいくつかのDNA塩基及びいくつかのRNA塩基（例えば、「AUCGATCG」）を有する化合物、ならびにその他の修飾核酸塩基（例えば

40

50

、「AT^mCGAUCG」(^mCは、5位にメチル基を含むシトシン塩基を示す)を有するオリゴマー化合物が含まれる。

【0319】

本明細書で説明されるある特定の化合物(例えば、修飾オリゴヌクレオチド)は、1つ以上の不斉中心を有し、したがって、絶対立体化学の観点から、(R)もしくは(S)、例えば糖アノマーに関して もしくは、または例えばアミノ酸に関して(D)または(L)、などとして定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、及びその他の立体異性配置を生じる。本明細書に提供される、特定の立体異性配置を有するものとして描画または説明される化合物は、示された化合物のみを含む。本明細書で示される化合物であって、立体化学が定義されずに描画または説明されている化合物は、別段の指定がない限り、これらのステレオランダムかつ光学的に純粋な形態を含めた、全てのこのような可能な異性体を含む。同様に、別段の指示がない限り、本明細書中の化合物の互変異性体形態も含まれる。別段の指示がない限り、本明細書で説明される化合物は、対応する塩形態を含むように意図されている。

10

【0320】

本明細書で説明される化合物は、1個以上の原子が、示された元素の非放射性同位体または放射性同位体で置き換えられたバリエーションを含む。例えば、水素原子を含む本明細書中の化合物は、¹H水素原子の各々に対する全ての可能な重水素置換を包含する。本明細書中の化合物が包含する同位体置換には、限定されるものではないが、¹Hの代わりに²Hまたは³H、¹²Cの代わりに¹³Cまたは¹⁴C、¹⁴Nの代わりに¹⁵N、¹⁶Oの代わりに¹⁷Oまたは¹⁸O、及び³²Sの代わりに³³S、³⁴S、³⁵S、または³⁶Sが含まれる。ある特定の実施形態において、非放射性同位体置換は、治療または研究ツールとしての使用に有益であるオリゴマー化合物に新たな特性を付与し得る。ある特定の実施形態において、放射性同位体置換は、化合物を研究または診断目的(例えば、イメージング)に適したものにすることができる。

20

【実施例】

【0321】

以下の実施例は、本開示のある特定の実施形態を例示するものであり、限定的なものではない。さらに、特定の実施形態が示されている場合、本発明者らは、それらの特定の実施形態の一般的適用を企図している。例えば、特定のモチーフを有するオリゴヌクレオチドを開示することで、そのモチーフまたは同様のモチーフを有するさらなるオリゴヌクレオチドに対する合理的な支持がもたらされる。そして、例えば、特定の高親和性修飾が特定の位置に出現する場合、同一の位置での他の高親和性修飾も、別段の指示がない限り好適とみなされる。

30

【0322】

実施例

実施例1：修飾オリゴヌクレオチドが*in vitro*のヒトPRNP RNAに及ぼす効果(単回用量)

ヒトPRNP核酸に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを合成し、*in vitro*でのPRNP RNAレベルに及ぼす効果を試験した。

40

【0323】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型ヌクレオシド間結合を有する5'-10'-5' MOEギャップマーである。ギャップマーは20個の長さのヌクレオシドであり、中心ギャップセグメントは10個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなり、3'及び5'ウィングは各々5個の2'-MOE修飾ヌクレオシドからなる。ギャップマーの糖モチーフは(5' 3'の順) e e e e e d d d d d d d d d d e e e e eであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーのヌクレオシド間結合モチーフは(5' 3'の順) s o o o s s s s s s s s s s s s s o o s s sであり、このとき、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。各シトシン残基は5-

50

メチルシトシンである。

【0324】

「開始部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列内で相補的である最も5'側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列内で相補的である最も3'側のヌクレオシドを示す。以下の表に収載された修飾オリゴヌクレオチドのほとんどは、本明細書では配列番号1と称されるヒトPRNP mRNA配列(GENBANKアクセッション番号: NM_000311.4)、及び/または本明細書では配列番号2と称されるヒトPRNPゲノム配列(GENBANKアクセッション番号: NC_000020.11(ヌクレオチド4683001~4705000から切断))に相補的である。加えて、ある特定の修飾オリゴヌクレオチドは、本明細書で配列番号3と称されるヒトPRNP mRNA(GENBANKアクセッション番号: NM_001080123.2)に相補的である。「N/A」は、修飾オリゴヌクレオチドがその特定の遺伝子配列に対し100%の相補性では相補的でないことを示す。

10

【0325】

ウェル当たり20,000細胞の密度の培養A-431細胞を、4,000nMの修飾オリゴヌクレオチドで自由取込みにより処置した。およそ48時間の処置期間の後、全RNAを細胞から単離し、定量的リアルタイムRT-PCRによってPRNP RNAレベルを測定した。ヒトPRNPプライマープロブセットRTS42354(順方向配列CCTCTCCTCACGACCGA(本明細書では配列番号21と称される);逆方向配列CCCAGTGTTCCATCCTCCA(本明細書では配列番号22と称される);プロブ配列CCACAAAGAGAACCAGCATCCAGCA(本明細書では配列番号23と称される))を用いてRNAレベルを測定した。加えて、本明細書の表12及び13で説明される修飾オリゴヌクレオチドによって調節されるmRNAレベルを、追加のヒトPRNPプライマープロブセット、RTS42359(順方向配列AGTGGAAACAAGCCGAGTAAG(本明細書では配列番号24と称される);逆方向配列CCTCATAGTCACTGCCGAAAT(本明細書では配列番号25と称される);プロブ配列AACCAACATGAAGCACATGGCTGG(本明細書では配列番号26と称される))を用いて測定した。PRNP RNAレベルは、RIBOGREEN(登録商標)を用いて正規化した。結果を以下の表に示す。結果は、未処置の対照細胞(UTC)におけるPRNP RNAレベルを基準に正規化したものである。アスタリスク(*)でマークされた値は、プライマープロブセットのアンプリコン領域に相補的なオリゴヌクレオチドから得られたものである。アンプリコン領域に相補的な修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定するために、さらなるアッセイが使用され得る。

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2
PRNP RNAの低減

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1200909	12	31	3105	3124	CCCCGTTACATAATGGAGAA	92	27
1200915	96	115	3189	3208	GCCTGCGGGTGCCATCGCTC	90	28
1200921	105	124	3198	3217	GTTGATACCGCCTGCGGGTG	99	29
1200927	112	131	3205	3224	TGCATCAGTTGATACCGCCT	90	30
1200933	161	180	3254	3273	GCCGGGAATGAGTCACCGGA	86	31
1200939	211	230	3304	3323	CGGGCGCCGGCCGAGGTTT	91	32
1200945	236	255	3329	3348	CCCGGCGCACACTCTGTGCC	98	33
1200951	251	270	3344	3363	CCAATTGCCGCGCGGCCCGG	84	34
1200957	340	359	3433	3452	GAGGACAGGCGACGCGCGGG	95	35
1200965	353	372	3446	3465	AGCGACTGGCTCGGAGGACA	95	36
1200971	384	403	3477	3496	GAGAGGAGAAGCTCGCGGCG	84*	37
1200977	422	441	16213	16232	AAGGTTCGCCATAATGACTG	23*	38

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

1200983	524	543	16315	16334	GTATCGGCTGCCCCAGTGT	53*	39
1200989	531	550	16322	16341	GCCCCGGGTATCGGCTGCC	131*	40
1200995	560	579	16351	16370	TGGGTAGCGGTTGCCTCCAG	91	41
1201001	571	590	16362	16381	CCGCCCTGAGGTGGGTAGCG	89	42
1201007	725	744	16516	16535	TGGCTTACTCGGCTTGTTCC	41	43
1201013	798	817	16589	16608	GCATGTAGCCGCAAGGCC	86	44
1201019	826	845	16617	16636	ATGATGGGCTGCTCATGGC	70	45
1201025	851	870	16642	16661	GTCCTCATAGTCACTGCCGA	68	46
1201031	869	888	16660	16679	GTTTTCACGATAGTAACGGT	39	47
1201037	904	923	16695	16714	GGCCTGTAGTACACTTGGTT	85	48
1201043	920	939	16711	16730	GCTGTACTCATCCATGGGCC	93	49
1201049	981	1000	16772	16791	TGGTGACCGTGTGCTGCTTG	51	50
1201055	1003	1022	16794	16813	AAGTTCTCCCCCTTGGTGGT	50	51
1201061	1016	1035	16807	16826	GTCGGTCTCGGTGAAGTTCT	52	52
1201067	1046	1065	16837	16856	CTGCTCAACCACGCGCTCCA	60	53
1201075	1095	1114	16886	16905	CTCTCTGGTAATAGGCCTGA	63	54
1201081	1228	1247	17019	17038	CGCCTCCCTCAAGCTGGAAA	93	55
1201087	1238	1257	17029	17048	AGGTGGATACCGCTCCCTC	85	56
1201093	1307	1326	17098	17117	AGGGTATTGATTAGCCTATC	55	57
1201099	1393	1412	17184	17203	AGCAACGGCTCATGATGAAC	25	58
1201105	1404	1423	17195	17214	GGCCTGGCATTAGCAACGGC	80	59
1201111	1472	1491	17263	17282	AACCTGTTGCTAAGTCCA	17	60
1201117	1561	1580	17352	17371	GCATTAGTATACTGAGCTCT	48	61
1201123	1651	1670	17442	17461	GGCTCCTAACAACCTGGC	77	62
1201129	1742	1761	17533	17552	TCTCGGTACACACAGAGCTC	98	63
1201135	1788	1807	17579	17598	AGCTGTGTGTAGCCCATAC	26	64
1201141	1962	1981	17753	17772	CCACATATAGGGTCTTTAA	18	65
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCTTTA	9	66
1201148	2585	2604	18376	18395	CACGCAAAAGGGTTCCCAC	58	67
1201154	2607	2626	18398	18417	TGCACATTGTAAGCCTAAGG	6	68
1201160	N/A	N/A	3553	3572	TCACTCGGCCCCCGGGCTC	99	69
1201166	N/A	N/A	3592	3611	CCGGGCACCCCTGCGCCTGG	93	70
1201172	N/A	N/A	3691	3710	CCCGAGCGGAGACCAGCGCA	74	71
1201178	N/A	N/A	3702	3721	AAGCCGCCTCACCCGAGCGG	84	72
1201184	N/A	N/A	3755	3774	CCAGCCCCCAACGCGCAGT	71	73
1201190	N/A	N/A	3848	3867	CGATCGCCGCTGGGCCGGA	78	74
1201196	N/A	N/A	3872	3891	CTCCCGGAGTTCCTGGGCG	88	75
1201204	N/A	N/A	3981	4000	TGGGCCCGATCTCGGCCTC	85	76
1201210	N/A	N/A	4071	4090	CCGGAACCCCCGGCGGGC	73	77
1201216	N/A	N/A	4081	4100	ACCGAGGCTCCGGAACCTCC	84	78
1201222	N/A	N/A	4180	4199	ACGGCCGCAAGGCTGCAGCC	71	79
1201228	N/A	N/A	4227	4246	CGCCCCGCCCCTCAGTCCG	84	80
1201234	N/A	N/A	4604	4623	TGACCGTGGTGAATTGCGA	49	81
1201240	N/A	N/A	4759	4778	TGCTAATTAAACCGTGATGC	32	82
1201246	N/A	N/A	5419	5438	GCCCCAATAACTCATACAT	91	83

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

1201252	N/A	N/A	5744	5763	GGTGCAGTTAATAACCCACT	69	84
1201258	N/A	N/A	6539	6558	TAGTTGGTTGACAGCCATGT	68	85
1201264	N/A	N/A	6850	6869	ACCTCCCTTAAAGTGATCAC	81	86
1201270	N/A	N/A	6986	7005	AGTCAGAGAGTGCCTAGCGA	57	87
1201276	N/A	N/A	7283	7302	GCTTAATTAGTTACATCGGG	3	88
1201282	N/A	N/A	7390	7409	AGCTAGTAAGAACTTATCCC	46	89
1201288	N/A	N/A	9029	9048	TCTTAGATTTTTGGACGGGA	12	90
1201294	N/A	N/A	9692	9711	AGCTCTATTAATAGGTTAGG	9	91
1201300	N/A	N/A	10098	10117	GCGGTGATGCCATCTACTGA	86	92
1201306	N/A	N/A	10591	10610	GTGGACTGCTAAGACTAGGG	22	93
1201312	N/A	N/A	10805	10824	GCTATATATAGGTGACCCAC	76	94
1201318	N/A	N/A	12095	12114	GCACGATAAAGCTGACTCTG	61	95
1201324	N/A	N/A	13539	13558	TGCAATTAGTGTGATCATGC	33	96
1201330	N/A	N/A	13750	13769	AGTGGCCTAGTCTCTGGCA	83	97
1201336	N/A	N/A	13946	13965	AGTTAAGGATCTATGAGCTC	74	98
1201342	N/A	N/A	14282	14301	CGCTTGACCCATAGACATGC	66	99
1201348	N/A	N/A	14624	14643	TGGGCCCCATGTAACCTGGT	97	100
1201354	N/A	N/A	14721	14740	TCCTCTTAATATGCGGGTCA	74	101
1201360	N/A	N/A	14819	14838	GACCATCTTATTCGGTGCTT	41	102
1201366	N/A	N/A	14939	14958	CCAATGCTCTAGAGTGA CTG	79	103
1201372	N/A	N/A	15466	15485	GCAACCGAAACTGTTGCCAA	81	104

10

20

【表 3 - 1】

表 3

PRNP RNAの低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1200910	14	33	3107	3126	CTCCCCGTTACATAATGGAG	76	105
1200916	98	117	3191	3210	CCGCCTGCGGGTGCCATCGC	102	106
1200922	106	125	3199	3218	AGTTGATACCGCTGCGGGT	70	107
1200928	114	133	3207	3226	CTTGATCAGTTGATACCGC	89	108
1200934	162	181	3255	3274	GGCCGGGAATGAGTCACCGG	104	109
1200940	212	231	3305	3324	GCGGGCGGCCGCGCCGAGGTT	78	110
1200946	241	260	3334	3353	CGCGGCCCGGCGCACACTCT	77	111
1200952	253	272	3346	3365	GACCAATTGCCGCGCGGCC	80	112
1200958	341	360	3434	3453	GGAGGACAGGCGACGCGCGG	113	113
1200966	355	374	3448	3467	TCAGCGACTGGCTCGGAGGA	98	114
1200972	416	435	16207	16226	CGCCATAATGACTGCTCTGC	19*	115
1200978	424	443	16215	16234	CCAAGGTTCCGATAATGAC	25*	116
1200984	525	544	16316	16335	GGTATCGGCTGCCCCAGTG	20*	117
1200990	532	551	16323	16342	TGCCCGGGTATCGGCTGCC	108*	118
1200996	561	580	16352	16371	GTGGGTAGCGGTTGCCTCCA	91	119
1201002	574	593	16365	16384	CCACCGCCCTGAGGTGGGTA	54	120
1201008	726	745	16517	16536	TTGGCTTACTCGGCTTGTC	35	121

30

40

50

【表 3 - 2】

1201014	799	818	16590	16609	AGCATGTAGCCGCCAAGGCC	88	122
1201020	829	848	16620	16639	TGTATGATGGGCCTGCTCAT	69	123
1201026	852	871	16643	16662	GGTCCTCATAGTCACTGCCG	72	124
1201032	878	897	16669	16688	ACGGTGCATGTTTTACGAT	69	125
1201038	905	924	16696	16715	GGCCTGTAGTACACTTGGT	79	126
1201044	942	961	16733	16752	CGTGCACAAAGTTGTTCTGG	87	127
1201050	982	1001	16773	16792	GTGGTGACCGTGTGCTGCTT	55	128
1201056	1008	1027	16799	16818	CGGTGAAGTTCTCCCCCTTG	67	129
1201062	1017	1036	16808	16827	CGTCGGTCTCGGTGAAGTTC	58	130
1201068	1047	1066	16838	16857	TCTGCTCAACCACGCGCTCC	90	131
1201076	1104	1123	16895	16914	TGCTCGATCCTCTCTGGTAA	77	132
1201082	1233	1252	17024	17043	GATACCGCCTCCCTCAAGCT	47	133
1201088	1239	1258	17030	17049	CAGGTGGATACCGCCTCCCT	99	134
1201094	1310	1329	17101	17120	CCAAGGGTATTGATTAGCCT	16	135
1201100	1398	1417	17189	17208	GCATTAGCAACGGCTCATGA	63	136
1201106	1406	1425	17197	17216	CTGGCCTGGCATTAGCAACG	66	137
1201112	1474	1493	17265	17284	TCAACCTGTTGCTAAGTC	23	138
1201118	1562	1581	17353	17372	GGCATTAGTATACTGAGCTC	49	139
1201124	1660	1679	17451	17470	GTATCATGTGGCCTCCFAAC	14	140
1201130	1744	1763	17535	17554	GTTCTCGGTACACACAGAGC	83	141
1201136	1833	1852	17624	17643	CTAGCCAGAGGTTCAAGTGT	46	142
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	7	66
1201143	1965	1984	17756	17775	ATGCCACATATAGGGTCCTT	10	143
1201149	2586	2605	18377	18396	CCACGCAAAAGGGTTCCCA	36	144
1201155	2609	2628	18400	18419	AGTGCACATTGTAAGCCTAA	47	145
1201161	N/A	N/A	3556	3575	TCCTCACTCGGCCCCCGCGG	74	146
1201167	N/A	N/A	3596	3615	CCGGCCGGGACCCCTTGCGC	104	147
1201173	N/A	N/A	3693	3712	CACCCGAGCGGAGACCAGCG	94	148
1201179	N/A	N/A	3704	3723	CCAAGCCGCTCACCCGAGC	61	149
1201185	N/A	N/A	3790	3809	CCACCGACCTCCCTAACGGG	101	150
1201191	N/A	N/A	3849	3868	GCGATCGCCCCGCTGGGCCGG	95	151
1201198	N/A	N/A	3877	3896	CGGCCCTCCCGGAGTTCCT	81	152
1201205	N/A	N/A	3984	4003	TTCTGGGCCCCGATCTCGGC	105	153
1201211	N/A	N/A	4072	4091	CCCGGAACCCCCGGCGGG	92	154
1201217	N/A	N/A	4083	4102	GCACCGAGGCTCCCGGAAC	78	155
1201223	N/A	N/A	4187	4206	GGTGGCAACGGCCGCAAGGC	87	156
1201229	N/A	N/A	4418	4437	TGGTTGTTCTTGAGCCCC	81	157
1201235	N/A	N/A	4606	4625	TGTGACCGTGGTGAATTGC	35	158
1201241	N/A	N/A	5080	5099	GGTGTGGAAGACTTGTGTTA	35	159
1201247	N/A	N/A	5464	5483	GCATCACCAGATTGCTTAAC	49	160
1201253	N/A	N/A	5745	5764	AGGTGCAGTTAATAACCCAC	62	161
1201259	N/A	N/A	6542	6561	GGCTAGTTGGTTGACAGCCA	90	162
1201265	N/A	N/A	6925	6944	CCCGTGATCAGGCTTCAGTG	66	163
1201271	N/A	N/A	6987	7006	CAGTCAGAGAGTGCCTAGCG	51	164
1201277	N/A	N/A	7284	7303	AGCTTAATTAGTTACATCGG	18	165

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

1201283	N/A	N/A	7435	7454	CCCCGTTTCATCTTATTCCCA	44	166
1201289	N/A	N/A	9031	9050	TCTCTTAGATTTTTGGACGG	32	167
1201295	N/A	N/A	9851	9870	GTGGGCACACTTAGCCACCC	85	168
1201301	N/A	N/A	10127	10146	GGTCTGGGACTTCCATAACC	93	169
1201307	N/A	N/A	10592	10611	GGTGGACTGCTAAGACTAGG	52	170
1201313	N/A	N/A	10806	10825	AGCTATATATAGGTGACCCA	61	171
1201319	N/A	N/A	12109	12128	AAGATTCTTGTTCAGCACGA	53	172
1201325	N/A	N/A	13633	13652	CCATTGTCATGGGACTCAAG	49	173
1201331	N/A	N/A	13751	13770	TAGTGGCCTAGTCTCTGGC	65	174
1201337	N/A	N/A	13947	13966	GAGTTAAGGATCTATGAGCT	60	175
1201343	N/A	N/A	14346	14365	CGGGAGTGCAGGCTCCTTTA	84	176
1201349	N/A	N/A	14639	14658	CGTGGCCATACTGGCTGGGC	83	177
1201355	N/A	N/A	14722	14741	CTCCTCTTAATATGCGGGTC	75	178
1201361	N/A	N/A	14823	14842	ACATGACCATCTTATTCGGT	55	179
1201367	N/A	N/A	15033	15052	AACTAGGGCACCATCCCCTC	78	180
1201373	N/A	N/A	15736	15755	ACAGTACCTGCTGTACCCTA	49	181

10

【表 4 - 1】

表 4

PRNP RNAの低減

20

化合物 ID	配列番 号1開 始部位	配列番 号1停 止部位	配列番 号2開 始部位	配列番 号2停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列 番号
1200911	18	37	3111	3130	CCAGCTCCCCGTTACATAAT	90	182
1200917	99	118	3192	3211	ACCGCCTGCGGGTGCCATCG	112	183
1200923	107	126	3200	3219	CAGTTGATACCGCCTGCGGG	104	184
1200929	115	134	3208	3227	ACTTGCATCAGTTGATACCG	89	185
1200935	199	218	3292	3311	CGAGGTTTAAGTTAAAGGGT	86	186
1200941	224	243	3317	3336	TCTGTGCCCCGCGGGCGG	80	187
1200947	243	262	3336	3355	CGCGCGGCCCGGCGCACACT	80	188
1200953	254	273	3347	3366	GGACCAATTGCCGCGCGGCC	81	189
1200959	342	361	3435	3454	CGGAGGACAGGCGACGCGCG	98	190
1200967	359	378	3452	3471	GCTGTCAGCGACTGGCTCGG	95	191
1200973	417	436	16208	16227	TCGCCATAATGACTGCTCTG	15*	192
1200979	428	447	16219	16238	GCAGCCAAGGTTCCGCATAA	20*	193
1200985	526	545	16317	16336	GGGTATCGGCTGCCCCAGT	87*	194
1200991	535	554	16326	16345	CCCTGCCCGGGTATCGGCT	85	195
1200997	562	581	16353	16372	GGTGGGTAGCGGTTGCCTCC	90	196
1201003	720	739	16511	16530	TACTCGGCTTGTCCACTGA	78	197
1201009	730	749	16521	16540	GTTTTGGCTTACTCGGCTT	41	198
1201015	800	819	16591	16610	CAGCATGTAGCCGCAAGGC	69	199
1201021	830	849	16621	16640	ATGTATGATGGGCTGCTCA	59	200
1201027	863	882	16654	16673	ACGATAGTAACGGTCCTCAT	41	201
1201033	879	898	16670	16689	AACGGTGCATGTTTTCACGA	67	202
1201039	906	925	16697	16716	TGGGCCTGTAGTACACTTGG	82	203

30

40

50

【表 4 - 2】

1201045	974	993	16765	16784	CGTGTGCTGCTTGATTGTGA	41	204
1201051	983	1002	16774	16793	TGTGGTGACCGTGTGCTGCT	83	205
1201057	1009	1028	16800	16819	TCGGTGAAGTTCTCCCCCTT	52	206
1201063	1038	1057	16829	16848	CCACGCGCTCCATCATCTTA	62	207
1201069	1050	1069	16841	16860	ACATCTGCTCAACCACGCGC	59	208
1201077	1105	1124	16896	16915	ATGCTCGATCCTCTCTGGTA	77	209
1201083	1234	1253	17025	17044	GGATACCGCCTCCCTCAAGC	26	210
1201089	1243	1262	17034	17053	GCTGCAGGTGGATACCGCCT	94	211
1201095	1311	1330	17102	17121	GCCAAGGTATTGATTAGCC	9	212
1201101	1399	1418	17190	17209	GGCATTAGCAACGGCTCATG	40	213
1201107	1410	1429	17201	17220	TTTACTGGCCTGGCATTAGC	44	214
1201113	1480	1499	17271	17290	TTAGCCTCAACCTGTTGCAC	33	215
1201119	1563	1582	17354	17373	GGGCATTAGTATACTGAGCT	15	216
1201125	1722	1741	17513	17532	ATGCTCCAGCGGGCTGAGCC	110	217
1201131	1748	1767	17539	17558	CCCAGTTCTCGGTACACACA	41	218
1201137	1839	1858	17630	17649	TGTCTCTAGCCAGAGGTTTC	93	219
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	9	66
1201144	1967	1986	17758	17777	GAATGCCACATATAGGGTCC	18	220
1201150	2587	2606	18378	18397	ACCACGCAAAAAGGTTTCCC	45	221
1201156	2617	2636	18408	18427	AACGATTCAGTGCACATTGT	23	222
1201162	N/A	N/A	3557	3576	GTCCTCACTCGCCCCCGCG	61	223
1201168	N/A	N/A	3599	3618	CGCCCCGCCGGGCACCCTTG	86	224
1201174	N/A	N/A	3694	3713	TCACCCGAGCGGAGACCAGC	81	225
1201180	N/A	N/A	3707	3726	AAGCCAAGCCGCCTCACCCG	77	226
1201186	N/A	N/A	3809	3828	GCGCTGAGACACCCCGGCGC	108	227
1201192	N/A	N/A	3850	3869	AGCGATCGCCCCGCTGGGCCG	94	228
1201200	N/A	N/A	3878	3897	GCGGCCCTCCCGGAGTTCCC	72	229
1201206	N/A	N/A	3986	4005	CGTTCTGGGCCCCGATCTCG	53	230
1201212	N/A	N/A	4073	4092	TCCCGGAACCTCCCCGGCGG	92	231
1201218	N/A	N/A	4120	4139	CCGCTCCCGGGAGGAACGC	81	232
1201224	N/A	N/A	4193	4212	CCAGGCGGTGGCAACGGCCG	93	233
1201230	N/A	N/A	4425	4444	CCGAGGCTGGTTGTTCTTG	94	234
1201236	N/A	N/A	4618	4637	GCGGAGGATGGATGTGACCG	59	235
1201242	N/A	N/A	5082	5101	TCGGTGTGGAAGACTTGTGT	43	236
1201248	N/A	N/A	5612	5631	GGTGTTATACATTTAGGCTC	20	237
1201254	N/A	N/A	6201	6220	GCTAAACTAGATTTGTGCCT	73	238
1201260	N/A	N/A	6543	6562	TGGCTAGTTGGTTGACAGCC	101	239
1201266	N/A	N/A	6935	6954	GGAATTGGCACCCGTGATCA	73	240
1201272	N/A	N/A	6988	7007	CCAGTCAGAGAGTGCCTAGC	81	241
1201278	N/A	N/A	7324	7343	CACTAAAGCCTTCTAGCCCA	66	242
1201284	N/A	N/A	7557	7576	GGTGCACITGACCTGCCAGG	114	243
1201290	N/A	N/A	9317	9336	AGTCCCTAAATCAGCTGTAG	63	244
1201296	N/A	N/A	9852	9871	GGTGGGCACACTTAGCCACC	94	245
1201302	N/A	N/A	10140	10159	TGAGAGTTGCCCGGGTCTGG	77	246
1201308	N/A	N/A	10626	10645	GATCAAATCTGTGGAGCCCC	94	247

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

1201314	N/A	N/A	10807	10826	CAGCTATATATAGGTGACCC	64	248
1201320	N/A	N/A	13260	13279	TTCCATGGTCTTGATGGCGA	56	249
1201326	N/A	N/A	13697	13716	GGTCAATACCTGTTTATTAC	24	250
1201332	N/A	N/A	13752	13771	GTAGTGGCCTAGTCCTCTGG	85	251
1201338	N/A	N/A	13980	13999	CGGGCTTTGAATGTGCCTCA	77	252
1201344	N/A	N/A	14500	14519	GGCTAAAGTTTGCTCAGTGG	24	253
1201350	N/A	N/A	14676	14695	AGTGAGGCTCCTTTGTACTC	61	254
1201356	N/A	N/A	14723	14742	TCTCCTCTTAATATGCGGGT	64	255
1201362	N/A	N/A	14824	14843	AACATGACCATCTTATTCGG	73	256
1201368	N/A	N/A	15058	15077	GCTACTCATAACACCCAGGA	45	257
1201374	N/A	N/A	15737	15756	AACAGTACCTGCTGTACCCT	58	258

10

【表 5 - 1】

表 5
PRNP RNAの低減

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1200912	19	38	3112	3131	TCCAGCTCCCCGTTACATAA	77	259
1200918	100	119	3193	3212	TACCGCTGCGGGTGCCATC	77	260
1200924	108	127	3201	3220	TCAGTTGATACCGCCTGCGG	87	261
1200930	116	135	3209	3228	CACTTGCATCAGTTGATACC	87	262
1200936	206	225	3299	3318	GGCCGGCCGAGGTTTAAGTT	96	263
1200942	231	250	3324	3343	CGCACACTCTGTGCCCCCGG	98	264
1200948	246	265	3339	3358	TGCCGCGCGGCCCGGCGCAC	89	265
1200954	255	274	3348	3367	GGGACCAATTGCCGCGCGGC	80	266
1200960	343	362	3436	3455	TCGGAGGACAGGCGACGCGC	113	267
1200968	361	380	3454	3473	CGGCTGTCAGCGACTGGCTC	90	268
1200974	418	437	16209	16228	TTCGCCATAATGACTGCTCT	17*	269
1200980	429	448	16220	16239	AGCAGCCAAGGTTCCGCATA	23*	270
1200986	527	546	16318	16337	CGGGTATCGGCTGCCCCCAG	69*	271
1200992	536	555	16327	16346	GCCCTGCCCCGGGTATCGGC	97	272
1200998	563	582	16354	16373	AGGTGGGTAGCGGTTGCCTC	73	273
1201004	721	740	16512	16531	TTACTCGGCTTGTTCCACTG	49	274
1201010	731	750	16522	16541	GGTTTTTGGCTTACTCGGCT	11	275
1201016	801	820	16592	16611	CCAGCATGTAGCCGCAAGG	50	276
1201022	836	855	16627	16646	GCCGAAATGTATGATGGGCC	86	277
1201028	864	883	16655	16674	CACGATAGTAACGGTCTCA	49	278
1201034	882	901	16673	16692	GGTAAACGGTGCATGTTTTCA	34	279
1201040	909	928	16700	16719	CCATGGGCCTGTAGTAACT	79	280
1201046	975	994	16766	16785	CCGTGTGCTGCTTGATTGTG	38	281
1201052	984	1003	16775	16794	TTGTGGTGACCGTGTGCTGC	63	282
1201058	1010	1029	16801	16820	CTCGGTGAAGTTCTCCCCCT	66	283
1201064	1040	1059	16831	16850	AACCACGCGCTCCATCATCT	41	284

20

30

40

50

【表 5 - 2】

1201070	1053	1072	16844	16863	TACACATCTGCTCAACCACG	45	285
1201078	1112	1131	16903	16922	GAGGACCATGCTCGATCCTC	77	286
1201084	1235	1254	17026	17045	TGGATACCGCCTCCCTCAAG	47	287
1201090	1304	1323	17095	17114	GTATTGATTAGCCTATCCGG	52	288
1201096	1312	1331	17103	17122	TGCCAAGGGTATTGATTAGC	21	289
1201102	1400	1419	17191	17210	TGGCATTAGCAACGGCTCAT	28	290
1201108	1418	1437	17209	17228	GTTATACTTTTACTGGCCTG	28	291
1201114	1555	1574	17346	17365	GTATACTGAGCTCTAGCTGC	67	292
1201120	1564	1583	17355	17374	AGGGCATTAGTATACTGAGC	4	293
1201126	1723	1742	17514	17533	CATGCTCCAGCGGGCTGAGC	104	294
1201132	1755	1774	17546	17565	ACATCACCCCAGTTCCTCGGT	23	295
1201138	1846	1865	17637	17656	GTGAATATGTCCTCTAGCCA	12	296
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCTTTTA	11	66
1201145	1968	1987	17759	17778	GGAATGCCACATATAGGGTC	13	297
1201151	2599	2618	18390	18409	GTAAGCCTAAGGACCACGCA	21	298
1201157	2652	2671	18443	18462	CCTGTTAATGGTGTCCACTT	11	299
1201163	N/A	N/A	3584	3603	CCTTGCGCCTGGGACCCGAG	76	300
1201169	N/A	N/A	3670	3689	CCGGGCAGGCCCGAGACCGG	79	301
1201175	N/A	N/A	3695	3714	CTCACCCGAGCGGAGACCAG	97	302
1201181	N/A	N/A	3709	3728	CGAAGCCAAGCCGCCTACC	89	303
1201187	N/A	N/A	3841	3860	CCGCTGGGCCGGACCCGCGC	92	304
1201193	N/A	N/A	3852	3871	CCAGCGATCGCCCGTGGGC	84	305
1201201	N/A	N/A	3882	3901	GCTGGCGGCCCTCCCGGAGT	73	306
1201207	N/A	N/A	4029	4048	GCACCCTCTGGGCATCGCGG	85	307
1201213	N/A	N/A	4074	4093	CTCCCGGAAGTCCCGGCGG	85	308
1201219	N/A	N/A	4158	4177	CCTCGGAGAAGCTCAGGCGG	110	309
1201225	N/A	N/A	4196	4215	TCTCCAGGCGGTGGCAACGG	92	310
1201231	N/A	N/A	4426	4445	TCCGAGGCTGGTTGTTTCCTT	60	311
1201237	N/A	N/A	4634	4653	GCTGTGGCTCTGCGATGGCG	92	312
1201243	N/A	N/A	5235	5254	GCAACCTTCCAGCAAGGGTT	85	313
1201249	N/A	N/A	5614	5633	CTGGTGTATACATTTAGGC	40	314
1201255	N/A	N/A	6219	6238	ACAATCTGTTGTGGTTCAGC	7	315
1201261	N/A	N/A	6546	6565	GTTTGGCTAGTTGGTTGACA	32	316
1201267	N/A	N/A	6939	6958	TCAGGGAATTGGCACCCGTG	77	317
1201273	N/A	N/A	7051	7070	GGTCCATGATCAGAATTACC	80	318
1201279	N/A	N/A	7325	7344	GCACTAAAGCCTTCTAGCCC	74	319
1201285	N/A	N/A	7559	7578	AGGGTGCACCTTGACCTGCCA	74	320
1201291	N/A	N/A	9318	9337	GAGTCCCTAAATCAGCTGTA	46	321
1201297	N/A	N/A	9863	9882	GCTAGTACACAGGTGGGCAC	75	322
1201303	N/A	N/A	10144	10163	GGAGTGAGAGTTGCCCGGGT	95	323
1201309	N/A	N/A	10650	10669	GGTGGGCTTAAGGACCAAAA	87	324
1201315	N/A	N/A	11775	11794	GATTTGGAACCTGCATGGCT	73	325
1201321	N/A	N/A	13443	13462	AGCCTACGAAAACCAACGGC	95	326
1201327	N/A	N/A	13703	13722	GGTAATGGTCAATACCTGTT	46	327
1201333	N/A	N/A	13754	13773	AAGTAGTGGCCTAGTCTCTT	61	328

【表 5 - 3】

1201339	N/A	N/A	13984	14003	GAGTCGGGCTTTGAATGTGC	37	329
1201345	N/A	N/A	14618	14637	CCATGTAACCTGGTTCAGGC	47	330
1201351	N/A	N/A	14708	14727	CGGGTCACATCATGCCACTT	64	331
1201357	N/A	N/A	14814	14833	TCTTATTCGGTGCTTCCATC	36	332
1201363	N/A	N/A	14882	14901	ATCTCAGTAGCTCTACCTTG	41	333
1201369	N/A	N/A	15107	15126	CCCTGATGTAGTCCCCACAA	95	334
1201375	N/A	N/A	15789	15808	GGGCACTTAGCTCCAAGAGC	52	335

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 6

PRNP RNAの低減

化合物 ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列 番号
1200913	46	65	3139	3158	TCTTTAATTGGAAATTCGGC	97	336
1200919	101	120	3194	3213	ATACCGCTGCGGGTGCCAT	80	337
1200925	110	129	3203	3222	CATCAGTTGATACCGCCTGC	90	338
1200931	128	147	3221	3240	GATTCGCTTGAACACTTGCA	103	339
1200937	208	227	3301	3320	GCGGCCGCGCGAGGTTAAG	104	340
1200943	234	253	3327	3346	CGGCGCACACTCTGTGCCCC	101	341
1200949	248	267	3341	3360	ATTGCCGCGCGGCCCGGCGC	97	342
1200955	278	297	3371	3390	GCTCGCGGGCGGAGGTCGGC	80	343
1200963	345	364	3438	3457	GCTCGGAGGACAGGCGACGC	131	344
1200969	364	383	3457	3476	CCGCGGCTGTCAGCGACTGG	93	345
1200975	419	438	16210	16229	GTTCGCCATAATGACTGCTC	21*	346
1200981	432	451	16223	16242	TCCAGCAGCCAAGGTTCCGC	22*	347
1200987	528	547	16319	16338	CCGGGTATCGGCTGCCCCCA	100*	348
1200993	537	556	16328	16347	TGCCCTGCCCCGGGTATCGG	67	349
1200999	564	583	16355	16374	GAGGTGGGTAGCGGTTGCCT	83	350
1201005	723	742	16514	16533	GCTTACTCGGCTTGTTCCAC	18	351
1201011	732	751	16523	16542	TGGTTTTGGCTTACTCGGC	19	352
1201017	803	822	16594	16613	TCCCAGCATGTAGCCGCCAA	83	353
1201023	837	856	16628	16647	TGCCGAAATGTATGATGGGC	84	354
1201029	865	884	16656	16675	TCACGATAGTAACGGTCCTC	47	355
1201035	883	902	16674	16693	GGGTAACGGTGCATGTTTTTC	42	356
1201041	911	930	16702	16721	ATCCATGGGCTGTAGTACA	77	357
1201047	978	997	16769	16788	TGACCGTGTGCTGCTTGATT	46	358
1201053	987	1006	16778	16797	TGGTTGTGGTGACCGTGTGC	78	359
1201059	1011	1030	16802	16821	TCTCGGTGAAGTTCTCCCCC	58	360
1201065	1043	1062	16834	16853	CTCAACCACGCGCTCCATCA	36	361
1201071	1059	1078	16850	16869	GGGTGATACACATCTGCTCA	93	362
1201079	1114	1133	16905	16924	AAGAGGACCATGCTCGATCC	84	363
1201085	1236	1255	17027	17046	GTGGATACCGCTCCCTCAA	61	364
1201091	1305	1324	17096	17115	GGTATTGATTAGCCTATCCG	27	365

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

1201097	1316	1335	17107	17126	TCAGTGCCAAGGGTATTGAT	76	366
1201103	1401	1420	17192	17211	CTGGCATTAGCAACGGCTCA	52	367
1201109	1421	1440	17212	17231	GCTGTTATACTTTACTGGC	19	368
1201115	1556	1575	17347	17366	AGTATACTGAGCTCTAGCTG	67	369
1201121	1635	1654	17426	17445	TGGCAGAAATGTTGTCCGGT	13	370
1201127	1729	1748	17520	17539	AGAGCTCATGCTCCAGCGGG	95	371
1201133	1756	1775	17547	17566	AACATCACCCAGTTCTCGG	23	372
1201139	1938	1957	17729	17748	CTAAAATGGGAGGTTGCCTC	98	373
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1201146	1998	2017	17789	17808	GCTGCCTTAATTACCTATAG	46	374
1201152	2600	2619	18391	18410	TGTAAGCCTAAGGACCACGC	27	375
1201158	2653	2672	18444	18463	ACCTGTTAATGGTGTCCACT	24	376
1201164	N/A	N/A	3585	3604	CCCTTGCCTGGGACCCGA	85	377
1201170	N/A	N/A	3686	3705	GCGGAGACCAGCGCAGCCGG	93	378
1201176	N/A	N/A	3698	3717	CGCCTACCCGAGCGGAGAC	101	379
1201182	N/A	N/A	3710	3729	GCGAAGCCAAGCCGCTCAC	82	380
1201188	N/A	N/A	3842	3861	CCCGCTGGCCGGACCCGCG	100	381
1201194	N/A	N/A	3853	3872	GCCAGCGATCGCCCGCTGGG	110	382
1201202	N/A	N/A	3895	3914	CCCTGCGGAGCCCGCTGGCG	107	383
1201208	N/A	N/A	4031	4050	AAGCACCTCTGGGCATCGC	70	384
1201214	N/A	N/A	4079	4098	CGAGGCTCCCGAACTCCCC	79	385
1201220	N/A	N/A	4163	4182	GCCCCCTCGGAGAAGCTCA	77	386
1201226	N/A	N/A	4203	4222	GGCCGCTTCTCCAGGCGGTG	106	387
1201232	N/A	N/A	4427	4446	ATCCGAGGCTGGTTGTTCTT	52	388
1201238	N/A	N/A	4640	4659	CGGAGAGCTGTGGCTCTGCG	93	389
1201244	N/A	N/A	5236	5255	GGCAACCTTCCAGCAAGGGT	58	390
1201250	N/A	N/A	5622	5641	CTACTGCCCTGGTGTATAC	52	391
1201256	N/A	N/A	6339	6358	ATGCACCCGAGTGCCTCTG	80	392
1201262	N/A	N/A	6547	6566	GGTTTGGCTAGTTGGTTGAC	26	393
1201268	N/A	N/A	6941	6960	TCTCAGGGAATTGGCACCCG	71	394
1201274	N/A	N/A	7231	7250	ACCCATAATGTCCCTTGTC	82	395
1201280	N/A	N/A	7326	7345	GGCACTAAAGCCTTCTAGCC	102	396
1201286	N/A	N/A	7560	7579	AAGGGTGCCTTGACCTGCC	101	397
1201292	N/A	N/A	9490	9509	GCATTTCCATTAATGTGGTG	41	398
1201298	N/A	N/A	9919	9938	GTCTTACCTGAGATGTAGT	45	399
1201304	N/A	N/A	10147	10166	GGAGGAGTGAGAGTTGCCCG	87	400
1201310	N/A	N/A	10662	10681	GATACTTAGCTTGGTGGGCT	53	401
1201316	N/A	N/A	11827	11846	GCTTATCAGGATAGCACAAA	57	402
1201322	N/A	N/A	13457	13476	TGGGACTGAAGGTCAGCCTA	109	403
1201328	N/A	N/A	13746	13765	GCCTAGTCCTTGGCATATT	105	404
1201334	N/A	N/A	13758	13777	AGTCAAGTAGTGGCCTAGTC	46	405
1201340	N/A	N/A	13995	14014	GGAATGACACTGAGTCGGGC	58	406
1201346	N/A	N/A	14619	14638	CCCATGTAACCTGGTTCAGG	78	407
1201352	N/A	N/A	14718	14737	TCTTAATATGCGGGTCACAT	61	408
1201358	N/A	N/A	14815	14834	ATCTTATTCGGTGTCTCCAT	44	409

【表 6 - 3】

1201364	N/A	N/A	14905	14924	GCATACATTGGATCTATCAG	22	410
1201370	N/A	N/A	15181	15200	GGTCATGCCAGTTAGGGTTT	22	411
1201376	N/A	N/A	15796	15815	TTACCCTGGGCACTTAGCTC	85	412

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 7

PRNP RNAの低減

化合物 ID	配列番 号1開 始部位	配列番 号1停 止部位	配列番 号2開 始部位	配列番 号2停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列 番号
1200914	91	110	3184	3203	CGGGTGCCATCGCTCCCTGA	68	413
1200920	102	121	3195	3214	GATACCGCCTGCGGGTGCCA	77	414
1200926	111	130	3204	3223	GCATCAGTTGATACCGCCTG	103	415
1200932	138	157	3231	3250	AACGAGTTGAGATTGCTTG	96	416
1200938	209	228	3302	3321	GGCGGCCGCGGAGGTTTAA	89	417
1200944	235	254	3328	3347	CCGGCGCACACTCTGTGCC	96	418
1200950	250	269	3343	3362	CAATTGCCGCGCGGCCCGGC	76	419
1200956	279	298	3372	3391	CGCTCGCGGGCGGAGGTCGG	116	420
1200964	352	371	3445	3464	GCGACTGGCTCGGAGGACAG	107	421
1200970	366	385	3459	3478	CGCCGCGGCTGTCAGCGACT	99	422
1200976	421	440	16212	16231	AGGTTGCCATAATGACTGC	25*	423
1200982	485	504	16276	16295	GCGCTTCTTGACAGAGGCCCA	42*	424
1200988	529	548	16320	16339	CCCGGGTATCGCTGCCCCC	82*	425
1200994	559	578	16350	16369	GGGTAGCGGTTGCCTCCAGG	99	426
1201000	568	587	16359	16378	CCCTGAGGTGGGTAGCGGTT	95	427
1201006	724	743	16515	16534	GGCTTACTCGGCTTGTCCA	30	428
1201012	796	815	16587	16606	ATGTAGCCGCCAAGGCCCCC	97	429
1201018	805	824	16596	16615	CTTCCCAGCATGTAGCCGCC	83	430
1201024	850	869	16641	16660	TCCTCATAGTCACTGCCGAA	60	431
1201030	866	885	16657	16676	TTCACGATAGTAACGGTCCT	59	432
1201036	901	920	16692	16711	CTGTAGTACACTTGGTTGGG	35	433
1201042	916	935	16707	16726	TACTCATCCATGGGCCTGTA	75	434
1201048	980	999	16771	16790	GGTGACCGTGTGCTGCTTGA	46	435
1201054	998	1017	16789	16808	CTCCCCCTTGGTGGTTGTGG	73	436
1201060	1013	1032	16804	16823	GGTCTCGGTGAAGTCTCCC	93	437
1201066	1045	1064	16836	16855	TGCTCAACCACGCGCTCCAT	72	438
1201072	1089	1108	16880	16899	GGTAATAGGCCTGAGATTCC	25	439
1201080	1118	1137	16909	16928	GGAGAAGAGGACCATGCTCG	88	440
1201086	1237	1256	17028	17047	GGTGGATACCGCCTCCCTCA	95	441
1201092	1306	1325	17097	17116	GGGTATTGATTAGCCTATCC	32	442
1201098	1392	1411	17183	17202	GCAACGGCTCATGATGAAC	18	443
1201104	1402	1421	17193	17212	CCTGGCATTAGCAACGGCTC	74	444
1201110	1446	1465	17237	17256	AGTCCAGATTAACCAATGGT	27	445
1201116	1557	1576	17348	17367	TAGTATACTGAGCTCTAGCT	35	446

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

1201122	1637	1656	17428	17447	CCTGGCAGAAATGTTGTCGG	57	447
1201128	1739	1758	17530	17549	CGGTACACACAGAGCTCATG	50	448
1201134	1781	1800	17572	17591	GTGTAGCCCATACTGTGAAA	22	449
1201140	1954	1973	17745	17764	AGGGTCCTTTAAACATCTAA	29	450
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	8	66
1201147	2120	2139	17911	17930	ATCCTCTATGATGATGGTGC	74	451
1201153	2601	2620	18392	18411	TTGTAAGCCTAAGGACCACG	34	452
1201159	2656	2675	18447	18466	AAGACCTGTTAATGGTGTCC	33	453
1201165	N/A	N/A	3589	3608	GGCACCCCTTGC GCCTGGGAC	79	454
1201171	N/A	N/A	3687	3706	AGCGGAGACCAGCGCAGCCG	82	455
1201177	N/A	N/A	3699	3718	CCGCCTCACCCGAGCGGAGA	98	456
1201183	N/A	N/A	3712	3731	AAGCGAAGCCAAGCCGCCTC	92	457
1201189	N/A	N/A	3845	3864	TCGCCCGCTGGGCCGGACCC	67	458
1201195	N/A	N/A	3871	3890	TCCCGGAGTTCCTGGGCGC	101	459
1201203	N/A	N/A	3898	3917	GCGCCCTGCGGAGCCCGCTG	93	460
1201209	N/A	N/A	4070	4089	CGGAACTCCCCGGCGGGCG	66	461
1201215	N/A	N/A	4080	4099	CCGAGGCTCCCGGAACTCCC	119	462
1201221	N/A	N/A	4164	4183	AGCCCCCTCGGAGAAGCTC	78	463
1201227	N/A	N/A	4205	4224	TGGCCCGCTTCTCCAGGCGG	71	464
1201233	N/A	N/A	4452	4471	GGAGACCGGTGACCCAAGGG	52	465
1201239	N/A	N/A	4720	4739	CGCGGCCATGAAGATCCTCA	79	466
1201245	N/A	N/A	5242	5261	GTTTTGGGCAACCTTCCAGC	50	467
1201251	N/A	N/A	5743	5762	GTGCAGTTAATAACCCACTT	42	468
1201257	N/A	N/A	6343	6362	ACAGATGCACCCGAGTGGCC	67	469
1201263	N/A	N/A	6640	6659	GTGGATATAGTTGCCTTGA	19	470
1201269	N/A	N/A	6942	6961	TTCTCAGGGAATTGGCACCC	69	471
1201275	N/A	N/A	7239	7258	CGACCTTACCCCCATAATGT	72	472
1201281	N/A	N/A	7327	7346	AGGCACTAAAGCCTTCTAGC	89	473
1201287	N/A	N/A	8977	8996	GACTTACACTTCACTTAGAC	68	474
1201293	N/A	N/A	9691	9710	GCTCTATTAATAGGTTAGGA	7	475
1201299	N/A	N/A	10074	10093	GGACAAACTGGTGGAGGGTC	75	476
1201305	N/A	N/A	10229	10248	GGAGTCCATGCAGCTAGCAG	62	477
1201311	N/A	N/A	10795	10814	GGTGACCCACAACACATTAT	84	478
1201317	N/A	N/A	11828	11847	CGTTATCAGGATAGCACAA	63	479
1201323	N/A	N/A	13538	13557	GCAATTAGTGTGATCATGCA	58	480
1201329	N/A	N/A	13749	13768	GTGGCCTAGTCCTCTGGCAT	80	481
1201335	N/A	N/A	13764	13783	GTCACCAGTCAAGTAGTGGC	97	482
1201341	N/A	N/A	13997	14016	AGGGAATGACACTGAGTCGG	69	483
1201347	N/A	N/A	14623	14642	GGGCCCCATGTAACCTGGTT	86	484
1201353	N/A	N/A	14719	14738	CTCTTAATATGCGGGTCACA	47	485
1201359	N/A	N/A	14817	14836	CCATCTTATTCGGTGTCTCC	32	486
1201365	N/A	N/A	14908	14927	CCAGCATACATTGGATCTAT	30	487
1201371	N/A	N/A	15188	15207	GTA CT CAGGTCATGCCAGTT	29	488
1201377	N/A	N/A	16166	16185	GAGTCCCATATTTATGTTGA	84	489

表 8

P R N P R N A の低減

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1238115	38	57	3131	3150	TGGAAATTCGGCCCAAAGCT	97	490
1238137	70	89	3163	3182	GTGGCTCATTGACTGTAAAA	112	491
1238159	148	167	3241	3260	CACCGGAAAAAACGAGTTGA	101	492
1238181	607	626	16398	16417	CCCCAGCCACCACCATGAGG	58	493
	631	650	16422	16441			
	679	698	16470	16489			
1238203	742	761	16533	16552	TGCTTCATGTTGGTTTTTGG	18	494
1238225	1183	1202	16974	16993	GAAGACCTTCCTCATCCAC	84	495
1238247	1358	1377	17149	17168	TTGACCAGCATCTCAGGTCT	107	496
1238269	1497	1516	17288	17307	CTGTTCTGAGATTTGTTTTA	25	497
1238291	1658	1677	17449	17468	ATCATGTGGCCTCCTAACAA	30	498
1238313	1801	1820	17592	17611	ACTCTTGTGAACAGCTGCT	13	499
1238335	1830	1849	17621	17640	GCCAGAGGTTTCAGTGTGTG	19	500
1238357	1874	1893	17665	17684	TTTCATATATGTTACAGTTA	34	501
1238379	1910	1929	17701	17720	CCATTCCTCAACATTTGATT	87	502
1238401	1994	2013	17785	17804	CCTTAATTACCTATAGTTA	34	503
1238423	2030	2049	17821	17840	CCTTCAGTGTCTAGAAGGCA	92	504
1238445	2080	2099	17871	17890	TGTATGTCAAAATCATTCTG	23	505
1238467	2115	2134	17906	17925	CTATGATGATGGTGCTTCA	18	506
1238489	2145	2164	17936	17955	ACACTGACCATTTTTTAATT	46	507
1238511	2173	2192	17964	17983	AAGAAATGCAAGCAGTTCTT	54	508
1238533	2234	2253	18025	18044	CAATTACAGAAACTATGAAC	86	509
1238555	2265	2284	18056	18075	AGATTGTCTCCCTATTCTTT	29	510
1238577	2298	2317	18089	18108	TATTTCTGTCAITCCAACC	33	511
1238599	2322	2341	18113	18132	TCTTTTTCCACTTCAAATCA	55	512
1238621	2367	2386	18158	18177	AACAATTCAGGAATAATTT	82	513
1238643	2405	2424	18196	18215	GCAGAAAAGTAATACATATC	25	514
1238665	2510	2529	18301	18320	ACTGCTCTAAACAAAACCTCC	76	515
1238687	2566	2585	18357	18376	CATATTAAGTATTCAGTACC	61	516
1238709	2710	2729	18501	18520	ACAAGAACATGCAAAGTTAC	67	517
1238731	N/A	N/A	4714	4733	CATGAAGATCCTCATCATA	72	518
1238753	N/A	N/A	4813	4832	CTACCAGGAGTTTTCCCTAA	66	519
1238775	N/A	N/A	4851	4870	TTTTGATAATTATATTTGTA	78	520
1238797	N/A	N/A	4892	4911	CCAGAAGTTTAAACATATTTA	17	521
1238819	N/A	N/A	4959	4978	AAAATTGCTCCTTTCCACTG	54	522
1238841	N/A	N/A	5009	5028	TACTGGTTAGCTTTTTTTCA	41	523
1238863	N/A	N/A	5076	5095	TGGAAGACTTGTGTTAGATA	2	524
1238885	N/A	N/A	5119	5138	TTTGCCATTTATCTATTATA	37	525

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

1238907	N/A	N/A	5164	5183	CAAACATGCTCTAATTTGCA	49	526
1238929	N/A	N/A	5303	5322	TGCAGAACCATCTTTGTGAC	73	527
1238951	N/A	N/A	5414	5433	CAATAACTCATACATACAGA	57	528
1238973	N/A	N/A	5518	5537	GCAGGTAAGTTCTCAGGAGT	19	529
1238995	N/A	N/A	5639	5658	TGTCATAATTTTCTTAGCTA	16	530
1239017	N/A	N/A	5691	5710	GGCTCCAAAATCATGATTTT	81	531
1239039	N/A	N/A	5736	5755	TAATAACCCACTTTTTTACT	93	532
1239061	N/A	N/A	5846	5865	ACCAAAGGAAAATTAAGATC	66	533
1239083	N/A	N/A	5982	6001	GCTAAAAATCTTTTATTCTA	85	534
1239105	N/A	N/A	6290	6309	TGACCCTCATTTTCTGTGAC	57	535
1239127	N/A	N/A	6425	6444	TAATTCTAAAAATCTGTGGC	58	536
1239149	N/A	N/A	6502	6521	CAGAAACTTCTGTTATGTTA	26	537
1239171	N/A	N/A	6689	6708	TGGGTTAGATACAGACATGT	40	538
1239193	N/A	N/A	6856	6875	AGGATTACCTCCCTTAAAGT	80	539
1239215	N/A	N/A	7199	7218	AGTAAATCCCTTGTTATAT	65	540
1239237	N/A	N/A	7621	7640	CATTATGAAATTATACTCAA	95	541
1239259	N/A	N/A	8160	8179	CTATCTTCTATTTGTGTCT	28	542
1239281	N/A	N/A	8330	8349	TTAGATCTGAAACGAGACAA	81	543
1239303	N/A	N/A	8642	8661	GAAGCAAATCAACAGCTCA	87	544
1239325	N/A	N/A	8982	9001	CATCAGACTTACACTTCACT	60	545
1239347	N/A	N/A	9355	9374	GGTGGTAGTTTTTCAAATCA	18	546
1239369	N/A	N/A	9565	9584	GGATAGTCTCTTCCATCAT	37	547
1239391	N/A	N/A	9879	9898	AGGGTCAAAAATCAATGCTA	42	548
1239413	N/A	N/A	10678	10697	ACACAGTTTTGAATAAGATA	76	549
1239435	N/A	N/A	10781	10800	CATTATTGTGCCACCAAGCC	86	550
1239457	N/A	N/A	12411	12430	TTCTTTGCAGGGATATGCAA	91	551
1239479	N/A	N/A	13523	13542	ATGCACATAGAAAATCCAAC	66	552
1239501	N/A	N/A	13736	13755	CTGGCATATTTCAAGATATC	63	553
1239523	N/A	N/A	14136	14155	TAGTATTTTTGACAATGGCC	29	554
1239545	N/A	N/A	14368	14387	TGCTTATTATTCATGTTCTC	36	555
1239567	N/A	N/A	14697	14716	ATGCCACTCCCTTGCCCT	67	556
1239589	N/A	N/A	14920	14939	GAATTTCTCTCCAGCATA	73	557
1239611	N/A	N/A	15212	15231	TTGAAAGTTACAAGCAGAGT	52	558
1239633	N/A	N/A	15334	15353	AACTGGATAATATTCATAAA	84	559
1239655	N/A	N/A	15411	15430	CCTTTATCACCCAATTAGCT	71	560
1239677	N/A	N/A	15489	15508	TTTTAGTACATTTAATGAAA	92	561
1239699	N/A	N/A	15672	15691	TATAATGGCATATACTGGAA	58	562
1239721	N/A	N/A	15738	15757	AAACAGTACCTGCTGTACCC	76	563
1239743	N/A	N/A	15823	15842	AATCTTTTTCAAATTAAG	83	564
1239765	N/A	N/A	15854	15873	CCTTTGAGAATGTACATTC	41	565
1239787	N/A	N/A	15913	15932	TTCTAATTTTTGTACCAAAA	63	566

表 9

P R N P R N A の低減

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	6	66
1238116	39	58	3132	3151	TTGGAAATTCGGCCCAAAGC	79	567
1238138	71	90	3164	3183	CGTGGCTCATTGACTGTAAA	77	568
1238160	150	169	3243	3262	GTCACCGAAAAAACGAGTT	109	569
1238182	608	627	16399	16418	CCCCAGCCACCACCATGAG	75	570
	632	651	16423	16442			
1238204	747	766	16538	16557	CCATGTGCTTCATGTTGGTT	61	571
1238226	1184	1203	16975	16994	GGAAGACCTTCCTCATCCCA	85	572
1238248	1359	1378	17150	17169	CTTGACCAGCATCTCAGGTC	84	573
1238270	1514	1533	17305	17324	GGCAAAGGTATTTGACTG	8	574
1238292	1659	1678	17450	17469	TATCATGTGGCCTCCTAACA	40	575
1238314	1802	1821	17593	17612	TACTCTTGTGAACAGCTGC	17	576
1238336	1845	1864	17636	17655	TGAATATGTCCTTAGCCAG	31	577
1238358	1875	1894	17666	17685	CTTTCATATATGTTACAGTT	11	578
1238380	1911	1930	17702	17721	ACCATTCCTCAACATTTGAT	83	579
1238402	1995	2014	17786	17805	GCCTTAATTACCTATAGTTT	13	580
1238424	2031	2050	17822	17841	GCCTTCAGTGTCTAGAAGGC	93	581
1238446	2081	2100	17872	17891	CTGTATGTCAAATCATTCT	23	582
1238468	2117	2136	17908	17927	CTCTATGATGATGGTGCTTT	18	583
1238490	2147	2166	17938	17957	GCACACTGACCATTTTTTAA	9	584
1238512	2176	2195	17967	17986	ATAAAGAAATGCAAGCAGTT	42	585
1238534	2235	2254	18026	18045	CCAATTACAGAAACTATGAA	59	586
1238556	2266	2285	18057	18076	TAGATTGTCTCCCTATTCTT	59	587
1238578	2299	2318	18090	18109	ATATTTCTGTCATCTCCAAC	36	588
1238600	2326	2345	18117	18136	AATTTCTTTTTCCACTTCAA	14	589
1238622	2372	2391	18163	18182	TATCAAACAATTCAGGGAAT	34	590
1238644	2409	2428	18200	18219	CATTGCAGAAAAGTAATACA	66	591
1238666	2512	2531	18303	18322	TAACTGCTCTAAACAAAAC	85	592
1238688	2574	2593	18365	18384	GTTTCCACATATTAAGTAT	22	593
1238710	2716	2735	18507	18526	AACAAAACAAGAACATGCAA	74	594
1238732	N/A	N/A	4715	4734	CCATGAAGATCCTCATCATT	84	595
1238754	N/A	N/A	4814	4833	TCTACCAGGAGTTTTCCCTA	86	596
1238776	N/A	N/A	4858	4877	CCTATGTTTTTGATAATTAT	65	597
1238798	N/A	N/A	4893	4912	TCCAGAAGTTTAACATATTT	58	598
1238820	N/A	N/A	4960	4979	TAAAATTGCTCCTTTCCACT	58	599
1238842	N/A	N/A	5020	5039	GCTTTTCCCCTTACTGGTTA	34	600
1238864	N/A	N/A	5077	5096	GTGGAAGACTTGTGTTAGAT	3	601
1238886	N/A	N/A	5121	5140	ATTTTGCCATTTATCTATTA	42	602
1238908	N/A	N/A	5172	5191	TGATAACCCAAAACATGCTCT	47	603

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

1238930	N/A	N/A	5304	5323	CTGCAGAACCATCTTTGTGA	77	604
1238952	N/A	N/A	5416	5435	CCCAATAACTCATAACATA	72	605
1238974	N/A	N/A	5520	5539	TTGCAGGTAAGTTCTCAGGA	4	606
1238996	N/A	N/A	5641	5660	TGTGTCATAATTTCTTAGC	9	607
1239018	N/A	N/A	5693	5712	CAGGCTCCAAAATCATGATT	54	608
1239040	N/A	N/A	5738	5757	GTTAATAACCCACTTTTTTA	96	609
1239062	N/A	N/A	5857	5876	GCAATATATTCACCAAAGGA	10	610
1239084	N/A	N/A	5983	6002	GGCTAAAAATCTTTTATTCT	49	611
1239106	N/A	N/A	6292	6311	CCTGACCCTCATTTCTGTG	69	612
1239128	N/A	N/A	6427	6446	CATAATTCTAAAAATCTGTG	76	613
1239150	N/A	N/A	6503	6522	GCAGAAACTTCTGTTATGTT	37	614
1239172	N/A	N/A	6699	6718	TAGCCATCACTGGGTTAGAT	37	615
1239194	N/A	N/A	6858	6877	GAAGGATTACCTCCCTTAAA	81	616
1239216	N/A	N/A	7203	7222	GCTAAGTAAATTCCTTGTT	45	617
1239238	N/A	N/A	7622	7641	ACATTATGAAATTAICTCA	74	618
1239260	N/A	N/A	8161	8180	GCTATCTTCTATTTGTGTC	22	619
1239282	N/A	N/A	8344	8363	GAGAGCTTTTCTCTTAGAT	78	620
1239304	N/A	N/A	8643	8662	CGAAGCAAATTCACAGCTC	63	621
1239326	N/A	N/A	8983	9002	GCATCAGACTTACTTCCAC	19	622
1239348	N/A	N/A	9368	9387	ATGAGCTCAACAGGGTGGTA	69	623
1239370	N/A	N/A	9566	9585	AGGATAGTCTCTTCCATCA	28	624
1239392	N/A	N/A	9939	9958	GTAGAGATAAACATTTGGGC	17	625
1239414	N/A	N/A	10679	10698	GACACAGTTTGAATAAGAT	44	626
1239436	N/A	N/A	10787	10806	ACAACACATTATGTGCCAC	74	627
1239458	N/A	N/A	12454	12473	TGCTATCGAATACTATGCAG	93	628
1239480	N/A	N/A	13531	13550	GTGTGATCATGCATAGAA	67	629
1239502	N/A	N/A	13738	13757	CTCTGGCATATTTCAAGATA	72	630
1239524	N/A	N/A	14158	14177	CCATATTTATAAATTTACAA	75	631
1239546	N/A	N/A	14369	14388	GTGCTTATTATCATGTTCT	27	632
1239568	N/A	N/A	14779	14798	TCITCAACAGCCTCCAACC	74	633
1239590	N/A	N/A	14921	14940	TGAATTTTCTCTCCAGCAT	75	634
1239612	N/A	N/A	15218	15237	ATATATTTGAAAGTTACAAG	77	635
1239634	N/A	N/A	15345	15364	GCTAATGATTAACCTGGATA	45	636
1239656	N/A	N/A	15414	15433	TTACCTTTATCACCCAATTA	97	637
1239678	N/A	N/A	15491	15510	GTTTTTAGTACATTTAATGA	72	638
1239700	N/A	N/A	15673	15692	CTATAATGGCATATACTGGA	31	639
1239722	N/A	N/A	15739	15758	TAAACAGTACCTGCTGTACC	89	640
1239744	N/A	N/A	15825	15844	AAAATCTCTTTTCAAATTA	74	641
1239766	N/A	N/A	15863	15882	ATTTATGACCCTTTGGAGAA	85	642
1239788	N/A	N/A	15914	15933	CTTCTAATTTTGTACCAAA	27	643

表 1 0

P R N P R N A の低減

10

20

30

40

50

【表 10 - 1】

化合物 I D	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5'→3'の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1238117	42	61	3135	3154	TAATTGGAAAITCGGCCCAA	92	644
1238139	103	122	3196	3215	TGATACCGCTGCGGGTGCC	99	645
1238161	151	170	3244	3263	AGTCACCGGAAAAACGAGT	105	646
1238183	609	628	16400	16419	GCCCCAGCCACCACCATGA	55	647
	633	652	16424	16443			
1238205	786	805	16577	16596	CAAGGCCCCACCACCTGCC	95	648
1238227	1185	1204	16976	16995	AGGAAGACCTTCCTCATCCC	82	649
1238249	1383	1402	17174	17193	CATGATGAACTCAATCAAAG	45	650
1238271	1521	1540	17312	17331	GTATCCAGGCAAAGGTATTT	19	651
1238293	1661	1680	17452	17471	AGTATCATGTGGCCTCTAA	12	652
1238315	1804	1823	17595	17614	TTACTCTTGTTGAACAGCT	15	653
1238337	1847	1866	17638	17657	TGTGAATATGCTCTAGCC	21	654
1238359	1876	1895	17667	17686	CCTTTCATATATGTTACAGT	7	655
1238381	1912	1931	17703	17722	CACCAITCCCAAACATTTGA	87	656
1238403	1996	2015	17787	17806	TGCCTTAATTACCTATAGTT	45	657
1238425	2037	2056	17828	17847	AGATTGCTTCAGTGTCTA	110	658
1238447	2082	2101	17873	17892	CCTGTATGTCAAATCAITC	37	659
1238469	2118	2137	17909	17928	CCTCTATGATGATGGTGCTT	22	660
1238491	2148	2167	17939	17958	TGCACACTGACCAITTTTTTA	18	661
1238513	2188	2207	17979	17998	TATGAGACAGAAATAAAGAA	71	662
1238535	2240	2259	18031	18050	AAAAGCCAATTACAGAAACT	81	663
1238557	2267	2286	18058	18077	TTAGATTGTCTCCCTAITCT	54	664
1238579	2300	2319	18091	18110	CATATTTCTGTCTCTCCAA	37	665
1238601	2327	2346	18118	18137	GAATTTCTTTTTCCACTTCA	25	666
1238623	2373	2392	18164	18183	ATATCAAACAATTCAGGGAA	58	667
1238645	2420	2439	18211	18230	GCCAATAATAACATTGCAGA	21	668
1238667	2513	2532	18304	18323	TTAACTGCTCTAAACAAAAC	105	669
1238689	2575	2594	18366	18385	GGTTTCCCACATATTAAGTA	25	670
1238711	2720	2739	18511	18530	ATATAACAAAACAAGAACAT	74	671
1238733	N/A	N/A	4716	4735	GCCATGAAGATCCTCATCAT	63	672
1238755	N/A	N/A	4820	4839	TCCTAITCTACCAGGAGTTT	88	673
1238777	N/A	N/A	4859	4878	TCCTATGTTTTTGATAATTA	81	674
1238799	N/A	N/A	4895	4914	TTCCAGAAGTTTAACATAT	62	675
1238821	N/A	N/A	4961	4980	GTAAAATTGCTCCTTTCCAC	53	676
1238843	N/A	N/A	5021	5040	TGCTTTTCCCCTTACTGGTT	53	677
1238865	N/A	N/A	5094	5113	AATATTTTCTTTCGGTGTG	46	678
1238887	N/A	N/A	5122	5141	CATTTTGCCATTTATCTATT	54	679
1238909	N/A	N/A	5173	5192	ATGATAACCCAAACATGCTC	65	680

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

1238931	N/A	N/A	5306	5325	GACTGCAGAACCATCTTTGT	64	681
1238953	N/A	N/A	5417	5436	CCCCAATAACTCATAACATAC	66	682
1238975	N/A	N/A	5535	5554	TGTTTGTTCCTCCATTGCA	12	683
1238997	N/A	N/A	5642	5661	ATGTGTCATAATTTCTTAG	18	684
1239019	N/A	N/A	5694	5713	ACAGGCTCCAAAATCATGAT	41	685
1239041	N/A	N/A	5739	5758	AGTTAATAACCCACTTTTTT	78	686
1239063	N/A	N/A	5859	5878	GAGCAATATATTCACCAAAG	7	687
1239085	N/A	N/A	5986	6005	GTTGGCTAAAAATCTTTTAT	33	688
1239107	N/A	N/A	6301	6320	ACAGCCTTTCCTGACCCTCA	50	689
1239129	N/A	N/A	6428	6447	GCATAATTCTAAAAATCTGT	70	690
1239151	N/A	N/A	6504	6523	TGCAGAACTTCTGTTATGT	62	691
1239173	N/A	N/A	6703	6722	GCTGTAGCCATCACTGGGTT	46	692
1239195	N/A	N/A	6859	6878	TGAAGGATTACCTCCCTTAA	82	693
1239217	N/A	N/A	7219	7238	CCCTTGCTCTTCTGAGCTA	73	694
1239239	N/A	N/A	7623	7642	GACATTATGAAATTATACTC	43	695
1239261	N/A	N/A	8162	8181	GGCTATCTTCTATTGTGT	47	696
1239283	N/A	N/A	8345	8364	TGAGAGCTTTTCTCTTAGA	106	697
1239305	N/A	N/A	8644	8663	GCGAAGCAAATTC AACAGCT	62	698
1239327	N/A	N/A	8987	9006	GGAGGCATCAGACTTACACT	63	699
1239349	N/A	N/A	9371	9390	TACATGAGCTCAACAGGGTG	52	700
1239371	N/A	N/A	9567	9586	AAGGATAGTCTCTTCCATC	44	701
1239393	N/A	N/A	9982	10001	GGGAGTATCAATTTAAGCAA	26	702
1239415	N/A	N/A	10719	10738	GTCAGAATCTAAGGGTCAA	27	703
1239437	N/A	N/A	10790	10809	CCCACAACACATTATTGTGC	118	704
1239459	N/A	N/A	12463	12482	GTACATATATGCTATCGAAT	26	705
1239481	N/A	N/A	13536	13555	AATTAGTGTGATCATGCACA	61	706
1239503	N/A	N/A	13775	13794	AGATACTCTCTGTCACCAGT	71	707
1239525	N/A	N/A	14159	14178	ACCATATTTATAAATTTACA	92	708
1239547	N/A	N/A	14370	14389	TGTGCTTATTATTCATGTTT	39	709
1239569	N/A	N/A	14785	14804	CTGATTTCTTCAACAGCCTC	83	710
1239591	N/A	N/A	14922	14941	CTGAATTTTCTCTCCAGCA	60	711
1239613	N/A	N/A	15236	15255	GGTCATAAGCAAATCAAAAT	26	712
1239635	N/A	N/A	15350	15369	TCAGAGCTAATGATTAACCT	54	713
1239657	N/A	N/A	15415	15434	CTTACCTTTATCACCCAATT	65	714
1239679	N/A	N/A	15493	15512	TGGTTTTTAGTACATTTAAT	39	715
1239701	N/A	N/A	15681	15700	CGTAAAACCTATAATGGCAT	53	716
1239723	N/A	N/A	15742	15761	TGCTAAACAGTACCTGCTGT	91	717
1239745	N/A	N/A	15828	15847	TCAAAAATCTCTTTTCAAAT	114	718
1239767	N/A	N/A	15872	15891	AGAATGACAATTTATGACCC	45	719
1239789	N/A	N/A	15916	15935	TTCTTCTAATTTTGTACCA	47	720

表 1 1

P R N P R N A の低減

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

化合物 ID	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5'→3'の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTIA	9	66
1238118	45	64	3138	3157	CTTTAATTGGAAATTCGGCC	96	721
1238140	104	123	3197	3216	TTGATACCGCCTGCGGGTGC	78	722
1238162	451	470	16242	16261	GCCACAAAGAGAACCAGCAT	71	723
1238184	610	629	16401	16420	TGCCCCCAGCCACCACCATG	56	724
	634	653	16425	16444			
1238206	787	806	16578	16597	CCAAGGCCCCACCACCCTGC	102	725
1238228	1186	1205	16977	16996	CAGGAAGACCTTCCTCATCC	99	726
1238250	1384	1403	17175	17194	TCATGATGAACTCAATCAAA	40	727
1238272	1583	1602	17374	17393	ATGAAATCTCTACTAAGATA	57	728
1238294	1662	1681	17453	17472	AAGTATCATGTGGCCTCCTA	22	729
1238316	1805	1824	17596	17615	ATTTACTCTTGTGAACAGC	10	730
1238338	1848	1867	17639	17658	CTGTGAATATGTCTCTAGC	13	731
1238360	1877	1896	17668	17687	GCCTTTCATATATGTTACAG	12	732
1238382	1914	1933	17705	17724	GGCACCAATCCCAAACATTT	92	733
1238404	1997	2016	17788	17807	CTGCCTTAATTACCTATAGT	23	734
1238426	2038	2057	17829	17848	GAGATTTGCCCTCAGTGTCT	53	735
1238448	2087	2106	17878	17897	GCTCTCCTGTATGTCAAAAT	48	736
1238470	2122	2141	17913	17932	TCATCCTCTATGATGATGGT	67	737
1238492	2149	2168	17940	17959	TTGCACACTGACCATTTTTT	19	738
1238514	2189	2208	17980	17999	TTATGAGACAGAAATAAAGA	99	739
1238536	2241	2260	18032	18051	CAAAAGCCAATTACAGAAAC	80	740
1238558	2268	2287	18059	18078	TTTAGATGTCTCCCTATTC	55	741
1238580	2301	2320	18092	18111	TCATATTTCTGTATCTCCA	19	742
1238602	2328	2347	18119	18138	AGAATTTCTTTTCCACTTC	25	743
1238624	2374	2393	18165	18184	AATATCAAACAATTCAGGGA	62	744
1238646	2422	2441	18213	18232	AAGCCAATAATAACATTGCA	47	745
1238668	2520	2539	18311	18330	TCAGATGTAACTGCTCTAA	27	746
1238690	2576	2595	18367	18386	GGGTTTCCACATATTAAGT	56	747
1238712	2721	2740	18512	18531	TATATAACAAAACAAGAACA	105	748
1238734	N/A	N/A	4741	4760	GCTCTCAGAACAAGAAAATA	73	749
1238756	N/A	N/A	4822	4841	AATCCTATTCTACCAGGAGT	79	750
1238778	N/A	N/A	4863	4882	CTGTTCTATGTTTTGATA	65	751
1238800	N/A	N/A	4899	4918	GATTTTTCCAGAAGTTAAC	47	752
1238822	N/A	N/A	4962	4981	AGTAAAATGCTCCTTTCCA	47	753
1238844	N/A	N/A	5038	5057	CATCCTACCCCTCTGCCTGC	82	754
1238866	N/A	N/A	5095	5114	TAATATTTTCTTTCCGGTGT	37	755
1238888	N/A	N/A	5123	5142	TCATTTTGCCATTTATCTAT	41	756
1238910	N/A	N/A	5175	5194	AAATGATAACCCAAACATGC	45	757

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

1238932	N/A	N/A	5322	5341	CCAAGGTCACAAAATTGACT	102	758
1238954	N/A	N/A	5423	5442	AAATGCCCCCAATAACTCAT	54	759
1238976	N/A	N/A	5554	5573	ATACATGCCTGTTTTGTTT	60	760
1238998	N/A	N/A	5643	5662	AATGTGTCATAATTTCTTA	24	761
1239020	N/A	N/A	5697	5716	ATCACAGGCTCCAAAATCAT	78	762
1239042	N/A	N/A	5741	5760	GCAGTTAATAACCCACTTTT	22	763
1239064	N/A	N/A	5860	5879	AGAGCAATATATTCACCAAA	10	764
1239086	N/A	N/A	5987	6006	CGTTGGCTAAAAATCTTTTA	29	765
1239108	N/A	N/A	6305	6324	GATCACAGCCTTTCCTGACC	50	766
1239130	N/A	N/A	6430	6449	CAGCATAATCTAAAAATCT	99	767
1239152	N/A	N/A	6506	6525	GGTGCAGAACTTCTGTTAT	58	768
1239174	N/A	N/A	6704	6723	TGCTGTAGCCATCACTGGGT	49	769
1239196	N/A	N/A	6860	6879	CTGAAGGATTACCTCCCTTA	78	770
1239218	N/A	N/A	7226	7245	ATAATGTCCCTTGTCTCTTC	44	771
1239240	N/A	N/A	7698	7717	ACACAATACATATAATCTTA	50	772
1239262	N/A	N/A	8163	8182	AGGCTATCTTCTATTTGTG	38	773
1239284	N/A	N/A	8346	8365	TTGAGAGCTTTCTCTTAG	92	774
1239306	N/A	N/A	8646	8665	TAGCGAAGCAAATCAACAG	78	775
1239328	N/A	N/A	9033	9052	GATCTCTTAGATTTTGGAC	25	776
1239350	N/A	N/A	9380	9399	TAGAATAAATACATGAGCTC	92	777
1239372	N/A	N/A	9635	9654	TGAAAATCAATATCATTCTT	58	778
1239394	N/A	N/A	9983	10002	TGGGAGTATCAATTTAAGCA	15	779
1239416	N/A	N/A	10721	10740	GTGTCAGAATTCTAAGGGTC	29	780
1239438	N/A	N/A	10791	10810	ACCCACAACACATATTTGTG	83	781
1239460	N/A	N/A	12468	12487	GTGTGGTACATATATGCTAT	29	782
1239482	N/A	N/A	13542	13561	ATTTGCAATTAGTGTGATCA	83	783
1239504	N/A	N/A	13777	13796	TAAGATACTCTCTGTACCA	57	784
1239526	N/A	N/A	14190	14209	ACTAAATATTTATAATGGAT	85	785
1239548	N/A	N/A	14371	14390	CTGTGCTTATTATTCATGTT	34	786
1239570	N/A	N/A	14792	14811	TTCTCACCTGATTTCTTCAA	88	787
1239592	N/A	N/A	14925	14944	TGACTGAATTTCTCTCCCA	74	788
1239614	N/A	N/A	15237	15256	TGGTCATAAGCAAATCAAAA	30	789
1239636	N/A	N/A	15351	15370	TTCAGAGCTAATGATTAAC	70	790
1239658	N/A	N/A	15416	15435	CCTTACCTTTATCACCCAAT	53	791
1239680	N/A	N/A	15507	15526	CATGTACAGTTCAATGGTTT	49	792
1239702	N/A	N/A	15682	15701	CCGTAAAACCTATAATGGCA	28	793
1239724	N/A	N/A	15745	15764	GATTGCTAAACAGTACCTGC	22	794
1239746	N/A	N/A	15829	15848	ATCAAAAATCTCTTTTCAAA	93	795
1239768	N/A	N/A	15873	15892	CAGAATGACAATTTATGACC	39	796
1239790	N/A	N/A	15917	15936	TTTCTCTAATTTTGTACC	74	797

表 1 2

P R N P R N A の低減

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

化合物 I D	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5'→3'の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	7	66
1238122	51	70	3144	3163	AATCATCTTTAATTGGAAAT	108	798
1238144	120	139	3213	3232	TGAACACTTGCATCAGTTGA	87	799
1238166	468	487	16259	16278	CCAGGCTACTCCATGTGGCC	59*	800
1238188	593	612	16384	16403	ATGAGGCTGCCCCAGCCAC	75	801
	617	636	16408	16427			
1238210	858	877	16649	16668	AGTAACGGTCCTCATAGTCA	56	802
1238232	1199	1218	16990	17009	AAGATGGTAAAACAGGAAG	67	803
1238254	1420	1439	17211	17230	CTGTTACTTTTACTGGCC	21	804
1238276	1589	1608	17380	17399	ATAGCTATGAAATCTCTACT	32	805
1238298	1678	1697	17469	17488	TAGGATTTTTTTGAATAAGT	33	806
1238320	1811	1830	17602	17621	GACAATATTTACTCTTGTG	14	807
1238342	1854	1873	17645	17664	TGTTCACTGTGAATATGTCC	12	808
1238364	1884	1903	17675	17694	CCCAGAAGCCTTTCATATAT	31	809
1238386	1920	1939	17711	17730	TCCAAGGGCACCATTCCCAA	97	810
1238408	2003	2022	17794	17813	TTTCAGCTGCCTTAATTACC	37	811
1238430	2042	2061	17833	17852	AAAGGAGATTTGCCTTCAGT	82	812
1238452	2092	2111	17883	17902	CTGCAGCTCTCCTGTATGTC	71	813
1238474	2126	2145	17917	17936	TACATCATCCTCTATGATGA	96	814
1238496	2155	2174	17946	17965	TTTTCTTTGCACACTGACCA	15	815
1238518	2209	2228	18000	18019	CTAATFCTGGTTTTTGACAA	61	816
1238540	2250	2269	18041	18060	TCTTTGATTCAAAAGCCAAT	51	817
1238562	2275	2294	18066	18085	GATATTTTTTAGATITGTCTC	42	818
1238584	2305	2324	18096	18115	TCAATCATAATTTCTGTCATC	31	819
1238606	2334	2353	18125	18144	ATTAACAGAAITTCITTTTC	86	820
1238628	2380	2399	18171	18190	GGTGACAATATCAAACAATT	18	821
1238650	2439	2458	18230	18249	GAATACTCACAAGTGCAAG	37	822
1238672	2531	2550	18322	18341	CATAGACACTTCAGATGTT	59	823
1238694	2621	2640	18412	18431	ATGAAACGATTCAGTGCACA	52	824
1238716	2730	2749	18521	18540	CAATTTTTTATATAACAAA	85	825
1238738	N/A	N/A	4747	4766	CGTGATGCTCTCAGAACAAG	27	826
1238760	N/A	N/A	4828	4847	ATCCTTAATCCTATTCTACC	86	827
1238782	N/A	N/A	4876	4895	TTTATCCAATCCCTGTTCC	67	828
1238804	N/A	N/A	4904	4923	TTGTTGATTTTTCCAGAAGT	28	829
1238826	N/A	N/A	4968	4987	TGTGTAAGTAAAATTGCTCC	41	830
1238848	N/A	N/A	5045	5064	CAAATCACATCCTACCCCTC	80	831
1238870	N/A	N/A	5100	5119	AATCTTAATATTTTCCTTTC	82	832
1238892	N/A	N/A	5132	5151	AATGACTCATCATTTTGCCA	28	833
1238914	N/A	N/A	5195	5214	TGGTTATTTAATAGATGTA	18	834

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

1238936	N/A	N/A	5380	5399	ATCATTTCTCCATTCTATG	69	835
1238958	N/A	N/A	5451	5470	GCTTAACAAAATGTTTGCA	13	836
1238980	N/A	N/A	5581	5600	TTCTAATTTAGATCATTCT	66	837
1239002	N/A	N/A	5655	5674	TTCATTTAGTTAATGTGTC	23	838
1239024	N/A	N/A	5712	5731	AGTTTTTCCCCACATATCAC	50	839
1239046	N/A	N/A	5783	5802	TTCAGATTTTTCACATATGC	19	840
1239068	N/A	N/A	5865	5884	TAGTGAGAGCAATATATTCA	47	841
1239090	N/A	N/A	6141	6160	GTTTTGAAAAATATTCAGGA	53	842
1239112	N/A	N/A	6319	6338	GATCAAGAGCTTGTGATCAC	95	843
1239134	N/A	N/A	6443	6462	CCCTTACATAAITCAGCATA	68	844
1239156	N/A	N/A	6531	6550	TGACAGCCATGTTTCAGTGTC	100	845
1239178	N/A	N/A	6725	6744	CACTTAGGAGTTATTTTATA	61	846
1239200	N/A	N/A	6878	6897	CATTTATAATGCTTTTCACT	70	847
1239222	N/A	N/A	7282	7301	CTTAATTAGTTACATCGGGA	9	848
1239244	N/A	N/A	7758	7777	CGTGTGAGCATTCTTGTCTT	81	849
1239266	N/A	N/A	8189	8208	AACATTAATTATCCCCCAT	82	850
1239288	N/A	N/A	8417	8436	CATTGTACCTCAACACAATA	94	851
1239310	N/A	N/A	8751	8770	ACCAGCATTATCCTGATGTC	55	852
1239332	N/A	N/A	9067	9086	TCAAAGGTAATTTTATAACC	93	853
1239354	N/A	N/A	9422	9441	CTAGGTATAATTTTACC	97	854
1239376	N/A	N/A	9652	9671	TGTTGAAAAGTTTCAATGA	79	855
1239398	N/A	N/A	10096	10115	GGTGATGCCATCTACTGAAA	89	856
1239420	N/A	N/A	10736	10755	TAACACACATTTCAAGTGTC	92	857
1239442	N/A	N/A	11089	11108	AGTACCATAACCTTTTTTTT	53	858
1239464	N/A	N/A	12639	12658	ACGGAAATATCATTTCGACTC	47	859
1239486	N/A	N/A	13554	13573	CTAGCTGACACTATTTGCAA	89	860
1239508	N/A	N/A	13879	13898	AGAGGAGAAGAACCAGGCAC	88	861
1239530	N/A	N/A	14214	14233	GCATAAGGAATAATCAAACCT	57	862
1239552	N/A	N/A	14385	14404	TTATGTTATTTCTCTGTGC	35	863
1239574	N/A	N/A	14812	14831	TTATTCGGTGCTTCCATCAC	68	864
1239596	N/A	N/A	14983	15002	ATGTCAGCACCTTCTCCATT	57	865
1239618	N/A	N/A	15270	15289	CTAACATTATTGAAATGGGA	42	866
1239640	N/A	N/A	15367	15386	ATTATTTTTCATCTCCTTCA	64	867
1239662	N/A	N/A	15420	15439	AACCCCTTACCTTTATCACC	52	868
1239684	N/A	N/A	15520	15539	ATTCACCATATACCATGTAC	51	869
1239706	N/A	N/A	15698	15717	AAATCATCACTGTGTGCCGT	42	870
1239728	N/A	N/A	15769	15788	AGAGACCTATGACAATAGTA	64	871
1239750	N/A	N/A	15834	15853	ATCAAATCAAAAATCTCTTT	91	872
1239772	N/A	N/A	15883	15902	ATCAAACATCCAGAATGACA	70	873
1239794	N/A	N/A	15949	15968	GTTTCATTATTTAACATTTTA	74	874

10

20

30

40

表 1 3

P R N P R N A の低減

50

【表 1 3 - 1】

化合物 I D	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	PRNP (% UTC) RTS 42359	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	8	12	66
1238123	54	73	3147	3166	AAAAATCATCTTTAATTGGA	92	88	875
1238145	121	140	3214	3233	TTGAACACTTGCATCAGTTG	81	86	876
1238167	508	527	16299	16318	GTGTTCCATCCTCCAGGCTT	5*	71	877
1238189	594	613	16385	16404	CATGAGGCTGCCCCAGCCA	84	233	878
	618	637	16409	16428				
1238211	874	893	16665	16684	TGCATGTTTTACGATAGTA	55	50	879
1238233	1264	1283	17055	17074	TGAGACACCACCTAAAAG	68	72	880
1238255	1424	1443	17215	17234	TTTGCTGTATACTTTACT	13	14	881
1238277	1591	1610	17382	17401	AAATAGCTATGAAATCTCTA	31	40	882
1238299	1680	1699	17471	17490	TCTAGGATTTTTTGAATAA	60	70	883
1238321	1812	1831	17603	17622	TGACAATATTTACTCTTGTT	13	13	884
1238343	1855	1874	17646	17665	ATGTTCACTGTGAATATGTC	27	26	885
1238365	1885	1904	17676	17695	TCCCAGAAGCCTTTCATATA	32	25	886
1238387	1921	1940	17712	17731	CTCCAAGGGCACCATTCCCA	85	79	887
1238409	2009	2028	17800	17819	TTTACTTTTCAGCTGCCTTA	9	10	888
1238431	2043	2062	17834	17853	CAAAGGAGATTTGCCTTCAG	71	68	889
1238453	2093	2112	17884	17903	ACTGCAGCTCTCCTGTATGT	84	94	890
1238475	2127	2146	17918	17937	TTACATCATCCTCTATGATG	89	94	891
1238497	2156	2175	17947	17966	CTTTTCTTTGCACACTGACC	8	10	892
1238519	2210	2229	18001	18020	CCTAATCTGGTTTTGACA	27	36	893
1238541	2251	2270	18042	18061	TTCTTTGATTCAAAAGCCAA	72	78	894
1238563	2276	2295	18067	18086	AGATATTTTTTAGATTGTCT	53	57	895
1238585	2306	2325	18097	18116	ATCAATCATATTTCTGTTCAT	37	40	896
1238607	2339	2358	18130	18149	TTAACATTAACAGAATTTCT	66	56	897
1238629	2381	2400	18172	18191	AGGTGACAATATCAAACAAT	26	25	898
1238651	2440	2459	18231	18250	AGAATACTCACAAAGTGCAA	41	37	899
1238673	2532	2551	18323	18342	GCATTAGACACTTCAGATGT	35	43	900
1238695	2629	2648	18420	18439	ATTCTTACATGAAACGATTC	69	54	901
1238717	2732	2751	18523	18542	TACAATTTTTTATATAACA	117	118	902
1238739	N/A	N/A	4748	4767	CCGTGATGCTCTCAGAACAA	31	31	903
1238761	N/A	N/A	4829	4848	AATCCTTAATCCTATTCTAC	91	74	904
1238783	N/A	N/A	4877	4896	ATTTATCCAATTCCTGTTC	89	80	905
1238805	N/A	N/A	4905	4924	GTTGTGATTTTTCCAGAAG	7	8	906
1238827	N/A	N/A	4969	4988	TTGTGTAAGTAAAATTGCTC	47	49	907
1238849	N/A	N/A	5046	5065	ACAAATCACATCCTACCCCT	96	89	908
1238871	N/A	N/A	5101	5120	TAATCTTAATTTTTCTTT	113	115	909
1238893	N/A	N/A	5133	5152	AAATGACTCATCTTTTGCC	26	24	910

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

1238915	N/A	N/A	5196	5215	TTGGTTATTTTAATAGATGT	33	28	911
1238937	N/A	N/A	5382	5401	CTATCAITTCCTCCATTCTA	68	91	912
1238959	N/A	N/A	5452	5471	TGCTTAACAAAATGTTTGTC	67	58	913
1238981	N/A	N/A	5582	5601	GTTCTAATTTTAGATCATT	19	22	914
1239003	N/A	N/A	5658	5677	ATGTTCAITTCAGTAAATGT	20	19	915
1239025	N/A	N/A	5713	5732	CAGTITTTCCCCACATATCA	38	37	916
1239047	N/A	N/A	5784	5803	TTTCAGATTTTTCACATATG	34	40	917
1239069	N/A	N/A	5888	5907	GTGAACTAITTTTTAAACGC	35	31	918
1239091	N/A	N/A	6158	6177	ATGGCTGAAAITGTTTCAGTT	75	53	919
1239113	N/A	N/A	6333	6352	CCGAGTGGCCTCTGGATCAA	58	69	920
1239135	N/A	N/A	6444	6463	TCCCTTACATAAITCAGCAT	59	63	921
1239157	N/A	N/A	6533	6552	GTTGACAGCCATGTTTCAGTG	23	24	922
1239179	N/A	N/A	6736	6755	CACACACTATTCACCTAGGA	20	19	923
1239201	N/A	N/A	6879	6898	ACATTTATAATGCTTTTCAC	61	64	924
1239223	N/A	N/A	7286	7305	GAAGCTTAATTAGTTACATC	15	15	925
1239245	N/A	N/A	7788	7807	TGCAGTACCATATGTTGAAT	27	28	926
1239267	N/A	N/A	8190	8209	CAACATTAATTATCCCCCA	67	77	927
1239289	N/A	N/A	8418	8437	GCATTGTACCTCAACACAAT	48	56	928
1239311	N/A	N/A	8805	8824	CAAGTTTTTTTCTAAGCAT	48	37	929
1239333	N/A	N/A	9078	9097	TCAGTCAGAATCAAAGGTA	41	32	930
1239355	N/A	N/A	9423	9442	TCTAGGTATAAITTTTTTAC	83	86	931
1239377	N/A	N/A	9668	9687	AAAGATTTTCTTCAGATGTT	58	61	932
1239399	N/A	N/A	10126	10145	GTCTGGGACTCCATAACCA	84	56	933
1239421	N/A	N/A	10737	10756	TTAACACACATTTCAAGTGT	94	61	934
1239443	N/A	N/A	11090	11109	CAGTACCATAACCTTTTTTT	58	49	935
1239465	N/A	N/A	12640	12659	GACGGAAATATCATTCGACT	43	50	936
1239487	N/A	N/A	13667	13686	GCTAAGAATACACTCAGAAA	51	47	937
1239509	N/A	N/A	13924	13943	AGAGACACCTGAACAGGCGA	100	95	938
1239531	N/A	N/A	14215	14234	AGCATAAGGAATAATCAAAC	62	64	939
1239553	N/A	N/A	14386	14405	ATTATGTTAITTCCTCTGTG	40	46	940
1239575	N/A	N/A	14822	14841	CATGACCATCTTATTCGGTG	58	56	941
1239597	N/A	N/A	14985	15004	TTATGTCAGCACCTTCTCCA	62	50	942
1239619	N/A	N/A	15275	15294	TTCTACTAACATATTGAAA	94	64	943
1239641	N/A	N/A	15368	15387	AAATATTTTTCACTCCTTC	56	57	944
1239663	N/A	N/A	15421	15440	AAACCCCTTACCTTTATCAC	74	100	945
1239685	N/A	N/A	15522	15541	TAATTCACCATATACCATGT	74	53	946
1239707	N/A	N/A	15700	15719	CAAATCATCACTGTGTGCC	48	35	947
1239729	N/A	N/A	15773	15792	GAGCAGAGACCTATGACAAT	75	70	948
1239751	N/A	N/A	15835	15854	CATCAAATCAAAAATCTCTT	90	82	949
1239773	N/A	N/A	15884	15903	GATCAAACATCCAGAATGAC	57	64	950
1239795	N/A	N/A	15951	15970	TAGTTCATTTAACAATTT	67	55	951

表 1 4

P R N P R N A の低減

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

化合物 I D	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	PRNP (% UTC) RTS 42359	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	8	17	66
1238124	55	74	3148	3167	TAAAAATCATCTTTAAITGG	91	92	952
1238146	122	141	3215	3234	CTTGAACACTTGCATCAGTT	89	74	953
1238168	510	529	16301	16320	CAGTGTTCATCCTCCAGGC	6*	58	954
1238190	595	614	16386	16405	CCATGAGGCTGCCCCAGCC	75	226	955
	619	638	16410	16429				
1238212	931	950	16722	16741	TTGTTCTGGTTGCTGTACTC	54	44	956
1238234	1267	1286	17058	17077	GAGTGAGACACCACCCTAA	86	70	957
1238256	1442	1461	17233	17252	CAGATTAACCAATGGTTATT	37	60	958
1238278	1602	1621	17393	17412	AAAATATCTCTAAATAGCTA	88	66	959
1238300	1681	1700	17472	17491	CTCTAGGATTTTTTTGAATA	38	54	960
1238322	1813	1832	17604	17623	GTGACAATATTACTCTTGT	3	8	961
1238344	1858	1877	17649	17668	GTTATGTTCACTGTGAATAT	14	16	962
1238366	1886	1905	17677	17696	GTCCAGAAGCCTTTCATAT	28	31	963
1238388	1928	1947	17719	17738	AGGTTGCCTCCAAGGGCACC	92	83	964
1238410	2010	2029	17801	17820	ATTACTTTTCAGCTGCCTT	10	21	965
1238432	2059	2078	17850	17869	TTCCAGGTAAATGGACAAA	43	44	966
1238454	2098	2117	17889	17908	TCACAACCTGCAGCTCTCCTG	24	32	967
1238476	2129	2148	17920	17939	AATTACATCATCTCTATGA	87	83	968
1238498	2157	2176	17948	17967	TCTTTTCTTTGCACACTGAC	9	23	969
1238520	2211	2230	18002	18021	ACCTAATCTGGTTTTTGAC	41	41	970
1238542	2252	2271	18043	18062	AITCTTTGATTCAAAAGCCA	26	44	971
1238564	2277	2296	18068	18087	AAGATATTTTTAGATGTC	56	44	972
1238586	2307	2326	18098	18117	AATCAATCATATTTCTGTCA	39	36	973
1238608	2340	2359	18131	18150	ATTAACAITAACAGAATTC	93	77	974
1238630	2382	2401	18173	18192	TAGGTGACAATATCAAACAA	34	48	975
1238652	2441	2460	18232	18251	TAGAATACTCACAAAGTGCA	51	43	976
1238674	2538	2557	18329	18348	GTTAATGCATAGACACTTC	25	32	977
1238696	2635	2654	18426	18445	CTTTGGATTCTTACATGAAA	50	57	978
1238718	2744	2763	18535	18554	ATATTAAACATTTACAATTT	104	84	979
1238740	N/A	N/A	4749	4768	ACCGTGATGCTCTCAGAACA	37	42	980
1238762	N/A	N/A	4830	4849	AAATCCTTAATCCTATTCTA	86	85	981
1238784	N/A	N/A	4878	4897	TATTTATCCAATTCCTGTT	63	59	982
1238806	N/A	N/A	4925	4944	TCTTCTACAAATCTAAGAGC	85	73	983
1238828	N/A	N/A	4977	4996	CTCTGTGTTTGTGTAAGTAA	50	59	984
1238850	N/A	N/A	5047	5066	TACAAATCACATCCTACCCC	93	62	985
1238872	N/A	N/A	5102	5121	ATAATCTTAATATTTTCCTT	73	100	986
1238894	N/A	N/A	5134	5153	TAAATGACTCATCATTTTGC	63	56	987

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

1238916	N/A	N/A	5198	5217	TTTTGGTTATTTAATAGAT	74	95	988
1238938	N/A	N/A	5383	5402	GCTATCAITTCCTCCATTCT	32	34	989
1238960	N/A	N/A	5455	5474	GATTGCTTAACAAAATGTTT	68	81	990
1238982	N/A	N/A	5584	5603	GTGTTCTAATTTTAGATCAT	46	48	991
1239004	N/A	N/A	5661	5680	ATAATGTTCAITTCAGTTAA	72	57	992
1239026	N/A	N/A	5714	5733	TCAGTTTTTCCCCACATATC	23	26	993
1239048	N/A	N/A	5785	5804	CTTTCAGATTTTTCACATAT	51	44	994
1239070	N/A	N/A	5890	5909	CTGTGAACATTTTTTAAAC	29	64	995
1239092	N/A	N/A	6194	6213	TAGATTTGTGCCTCCAGGAA	33	33	996
1239114	N/A	N/A	6347	6366	TCACACAGATGCACCCGAGT	61	73	997
1239136	N/A	N/A	6445	6464	CTCCCTTACATAATTCAGCA	56	68	998
1239158	N/A	N/A	6562	6581	AGAATCTTTCACCTTGTTT	33	41	999
1239180	N/A	N/A	6745	6764	GAATTGCTGCACACACTATT	72	106	1000
1239202	N/A	N/A	6884	6903	CTTCAACATTTATAATGCTT	38	36	1001
1239224	N/A	N/A	7290	7309	ACTTGAAGCTTAATTAGTTA	63	88	1002
1239246	N/A	N/A	7865	7884	GGAACAATTTAACTTTTCC	50	62	1003
1239268	N/A	N/A	8191	8210	ACAACATTAATTATCCCCC	66	67	1004
1239290	N/A	N/A	8419	8438	AGCATTGTACCTCAACACAA	50	43	1005
1239312	N/A	N/A	8806	8825	TCAAGTTTTTTTCTAAGCA	66	63	1006
1239334	N/A	N/A	9091	9110	AGTAAACACAATTCAGTCA	30	57	1007
1239356	N/A	N/A	9425	9444	CATCTAGGTATAATTTTTT	87	140	1008
1239378	N/A	N/A	9671	9690	AGAAAAGATTTTCTTCAGAT	73	60	1009
1239400	N/A	N/A	10197	10216	TGAGACATATTTTACAGAAA	55	43	1010
1239422	N/A	N/A	10738	10757	CTTAACACACATTTCAAGTG	56	80	1011
1239444	N/A	N/A	11106	11125	TGTAATATAATTTTACAGT	82	85	1012
1239466	N/A	N/A	12669	12688	GAATTTGATTACATCCTCAA	66	78	1013
1239488	N/A	N/A	13693	13712	AATACCTGTTTATTAAG	83	61	1014
1239510	N/A	N/A	13929	13948	CTCTTAGAGACACCTGAACA	89	73	1015
1239532	N/A	N/A	14228	14247	ACACATGTTATAAAGCATAA	58	70	1016
1239554	N/A	N/A	14391	14410	GAGATAATTATGTTATTCCT	27	26	1017
1239576	N/A	N/A	14834	14853	CAATTTTCCAACATGACCA	56	47	1018
1239598	N/A	N/A	14993	15012	AAGGGCTTTTATGTCAGCAC	44	52	1019
1239620	N/A	N/A	15276	15295	TTTCTACTAACATTAATGAA	93	84	1020
1239642	N/A	N/A	15369	15388	AAATTAATTTTCATCTCCTT	50	70	1021
1239664	N/A	N/A	15424	15443	CAGAAACCCCTTACCTTAT	63	69	1022
1239686	N/A	N/A	15524	15543	TATAATTCACCATATACCAT	62	84	1023
1239708	N/A	N/A	15701	15720	TCCAAATCATCACTGTGTGC	53	53	1024
1239730	N/A	N/A	15774	15793	AGAGCAGAGACCTATGACAA	87	77	1025
1239752	N/A	N/A	15836	15855	TCATCAAATCAAAAATCTCT	76	35	1026
1239774	N/A	N/A	15887	15906	ACAGATCAAACATCCAGAAT	59	49	1027
1239796	N/A	N/A	15955	15974	CTTTTAGTTCATTTTAAAC	73	64	1028

表 1 5

P R N P R N A の低減

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列(5'→3'の順)	PRNP(% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	13	66
1238125	57	76	3150	3169	TGTAAAAATCATCTTTAATT	104	1029
1238147	123	142	3216	3235	GCTTGAACACTTGCATCAGT	59	1030
1238169	512	531	16303	16322	CCCAGTGTTCATCCTCCAG	9*	1031
1238191	596	615	16387	16406	ACCATGAGGCTGCCCCAGC	48	1032
	620	639	16411	16430			
1238213	966	985	16757	16776	GCTTGATTGTGATTTGACG	52	1033
1238235	1269	1288	17060	17079	AAGAGTGAGACACCACCACT	62	1034
1238257	1444	1463	17235	17254	TCCAGATTAACCAATGGTTA	41	1035
1238279	1605	1624	17396	17415	TGGAAAATATCTCTAAATAG	78	1036
1238301	1691	1710	17482	17501	AGCTAAGAATCTCTAGGATT	31	1037
1238323	1814	1833	17605	17624	TGTGACAATTTACTCTTG	10	1038
1238345	1859	1878	17650	17669	AGTTATGTTCACTGTGAATA	17	1039
1238367	1893	1912	17684	17703	ATTTCAAGTCCCAGAAGCCT	34	1040
1238389	1929	1948	17720	17739	GAGGTTGCCTCCAAGGGCAC	83	1041
1238411	2012	2031	17803	17822	CAATTTACTTTTCAGCTGCC	32	1042
1238433	2060	2079	17851	17870	GTTTCCAGGTAAATGGACAA	77	1043
1238455	2101	2120	17892	17911	CTTTCACAACGCAGCTCTC	30	1044
1238477	2131	2150	17922	17941	TTAATTACATCATCTCTAT	93	1045
1238499	2158	2177	17949	17968	TTCTTTTCTTTGCACACTGA	15	1046
1238521	2212	2231	18003	18022	GACCTAATCTGGTTTTTGA	56	1047
1238543	2253	2272	18044	18063	TATTCITTGATTCAAAAGCC	50	1048
1238565	2279	2298	18070	18089	CTAAGATATTTTTAGATTG	78	1049
1238587	2308	2327	18099	18118	AAATCAATCATATTTCTGTC	51	1050
1238609	2342	2361	18133	18152	TAATTAACATTAACAGAATT	92	1051
1238631	2383	2402	18174	18193	CTAGGTGACAATATCAAACA	29	1052
1238653	2442	2461	18233	18252	ATAGAATACTCACAAGTGC	41	1053
1238675	2539	2558	18330	18349	AGTTAATGCATTAGACACTT	24	1054
1238697	2636	2655	18427	18446	ACTTTGGATTCTTACATGAA	54	1055
1238719	2745	2764	18536	18555	GATATTAACATTACAATT	92	1056
1238741	N/A	N/A	4751	4770	AAACCGTGATGCTCTCAGAA	30	1057
1238763	N/A	N/A	4831	4850	AAAATCCTTAATCCTAATCT	102	1058
1238785	N/A	N/A	4879	4898	ATATTTATCCAATCCCTGT	46	1059
1238807	N/A	N/A	4929	4948	CCTTTCTTCTACAAATCTAA	71	1060
1238829	N/A	N/A	4988	5007	TGTAAGACCTTCTCTGTGTT	66	1061
1238851	N/A	N/A	5049	5068	CATACAAATCACATCCTACC	80	1062
1238873	N/A	N/A	5103	5122	TATAATCTTAATTTTTCTT	110	1063
1238895	N/A	N/A	5136	5155	TGTAAATGACTCATCATTTT	58	1064
1238917	N/A	N/A	5209	5228	ACTATTAATATTTTTGGTTA	76	1065

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

1238939	N/A	N/A	5384	5403	AGCTATCATTTCCTCCATTC	31	1066
1238961	N/A	N/A	5456	5475	AGATTGCTTAACAAAATGTT	86	1067
1238983	N/A	N/A	5585	5604	GGTGTCTAAATTTAGATCA	33	1068
1239005	N/A	N/A	5662	5681	CATAATGTTCAATTCAGTTA	45	1069
1239027	N/A	N/A	5716	5735	TGTCAGTTTTTCCCCACATA	16	1070
1239049	N/A	N/A	5786	5805	CCTTTCAGATTTTTCACATA	41	1071
1239071	N/A	N/A	5919	5938	TGGGTCCATTTCACTAAAA	60	1072
1239093	N/A	N/A	6207	6226	GGTTCAGCTAAACTAGATTT	28	1073
1239115	N/A	N/A	6355	6374	GGTGTGAGTCACACAGATGC	81	1074
1239137	N/A	N/A	6447	6466	TGCTCCCTTACATAATTCAG	81	1075
1239159	N/A	N/A	6563	6582	GAGAATCTTTCACCTTGGTT	45	1076
1239181	N/A	N/A	6752	6771	GCTGTGAGAATTGCTGCACA	78	1077
1239203	N/A	N/A	6886	6905	ATCTTCAACATTTATAATGC	64	1078
1239225	N/A	N/A	7302	7321	AAACACATTACAACCTGAAG	58	1079
1239247	N/A	N/A	8024	8043	TATTTCTTTCCTGATAGTTC	32	1080
1239269	N/A	N/A	8192	8211	AACAACATTAATTATCCCCC	67	1081
1239291	N/A	N/A	8420	8439	AAGCATGTACCTCAACACA	67	1082
1239313	N/A	N/A	8807	8826	ATCAAGTTTTTTTTCTAAGC	39	1083
1239335	N/A	N/A	9106	9125	GCAAATAATCTACAAAAGTAA	93	1084
1239357	N/A	N/A	9434	9453	CTATAAATTCATCTAGGTAT	59	1085
1239379	N/A	N/A	9695	9714	AGGAGCTCTATTAATAGGTT	47	1086
1239401	N/A	N/A	10198	10217	ATGAGACATAATTTACAGAA	47	1087
1239423	N/A	N/A	10739	10758	GCTTAACACACATTTCAAGT	38	1088
1239445	N/A	N/A	11125	11144	GCTGTCAAAAATTATACACT	48	1089
1239467	N/A	N/A	12670	12689	TGAATTTGATTACATCCTCA	70	1090
1239489	N/A	N/A	13694	13713	CAATACCTGTTTATTAATAA	56	1091
1239511	N/A	N/A	13936	13955	CTATGAGCTCTTAGAGACAC	79	1092
1239533	N/A	N/A	14235	14254	TGGGAAAACACATGTTATAA	70	1093
1239555	N/A	N/A	14393	14412	TTGAGATATTATGTTATTTTC	76	1094
1239577	N/A	N/A	14835	14854	TCAATTTTCCAACATGACC	71	1095
1239599	N/A	N/A	14994	15013	AAAGGGCTTTTATGTCAGCA	25	1096
1239621	N/A	N/A	15283	15302	GTTTATGTTTCTACTAACAT	72	1097
1239643	N/A	N/A	15370	15389	AAAATTATTTTTCATCTCCT	79	1098
1239665	N/A	N/A	15425	15444	TCAGAAACCCCTTACCTTTA	87	1099
1239687	N/A	N/A	15525	15544	ATATAATTCACCATATACCA	69	1100
1239709	N/A	N/A	15703	15722	GCTCCAAATCATCACTGTGT	47	1101
1239731	N/A	N/A	15775	15794	AAGAGCAGAGACCTATGACA	98	1102
1239753	N/A	N/A	15837	15856	TTCATCAAATCAAAAATCTC	106	1103
1239775	N/A	N/A	15888	15907	AACAGATCAAACATCCAGAA	67	1104
1239797	N/A	N/A	15960	15979	AATGACTTTTAGTTCATTAT	91	1105

10

20

30

40

表 1 6

P R N P R N A の低減

50

【表 16 - 1】

化合物 I D	配列番号 1 開始部 位	配列番号 1 停止部 位	配列番号 2 開始部 位	配列番号 2 停止部 位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番 号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1238126	58	77	3151	3170	CTGTAAAAATCATCTTTAAT	119	1106
1238148	124	143	3217	3236	CGCTTGAACACTTGCATCAG	113	1107
1238170	513	532	16304	16323	CCCCAGTGTTCATCCTCCA	7*	1108
1238192	603	622	16394	16413	AGCCACCACCATGAGGCTGC	77	1109
	627	646	16418	16437			
1238214	1002	1021	16793	16812	AGTTCTCCCCCTTGGTGGTT	63	1110
1238236	1270	1289	17061	17080	AAAGAGTGAGACACCACCAC	67	1111
1238258	1451	1470	17242	17261	AAATAAGTCCAGATTAACCA	62	1112
1238280	1607	1626	17398	17417	AATGGAAAAATATCTCTAAAT	95	1113
1238302	1692	1711	17483	17502	GAGCTAAGAATCTCTAGGAT	22	1114
1238324	1815	1834	17606	17625	TTGTGACAATATTTACTCTT	10	1115
1238346	1860	1879	17651	17670	CAGTTATGTTCACTGTGAAT	26	1116
1238368	1896	1915	17687	17706	TTGATTTCAAGTCCCAGAAG	26	1117
1238390	1933	1952	17724	17743	ATGGGAGGTTGCCTCCAAGG	108	1118
1238412	2013	2032	17804	17823	GCAATTTACTTTTCAGCTGC	40	1119
1238434	2062	2081	17853	17872	TGGTTCCAGGTAAATGGAC	47	1120
1238456	2102	2121	17893	17912	GCTTTCACAACCTGCAGCTCT	48	1121
1238478	2132	2151	17923	17942	TTTAATTACATCATCTCTA	85	1122
1238500	2159	2178	17950	17969	GTTCITTTCTTTGCACACTG	5	1123
1238522	2215	2234	18006	18025	CTTGACCTAATTCTGGTTTT	79	1124
1238544	2254	2273	18045	18064	CTATTCTTTGATTCAAAAGC	94	1125
1238566	2280	2299	18071	18090	CCTAAGATATTTTTAGAIT	87	1126
1238588	2310	2329	18101	18120	TCAAATCAATCATATTTCTG	88	1127
1238610	2346	2365	18137	18156	ACTTAAATTAACATTAACAG	105	1128
1238632	2384	2403	18175	18194	GCTAGGTGACAATATCAAAC	10	1129
1238654	2444	2463	18235	18254	ACATAGAATACTCACAAAGT	85	1130
1238676	2542	2561	18333	18352	AAAAGTTAATGCATTAGACA	90	1131
1238698	2647	2666	18438	18457	TAATGGTGTCCACTTTGGAT	40	1132
1238720	2746	2765	18537	18556	AGATATTAACAATTTACAAT	104	1133
1238742	N/A	N/A	4762	4781	AACTGCTAATTAAACCGTGA	35	1134
1238764	N/A	N/A	4832	4851	AAAAATCCTTAATCCTATTC	99	1135
1238786	N/A	N/A	4880	4899	CATATTTATCCAATTCCTG	86	1136
1238808	N/A	N/A	4931	4950	TTCTTTCTTCTACAAATCT	84	1137
1238830	N/A	N/A	4989	5008	CTGTAAGACCTTCTCTGTGT	52	1138
1238852	N/A	N/A	5050	5069	ACATACAAATCACATCCTAC	87	1139
1238874	N/A	N/A	5104	5123	TTATAATCTTAATATTTTCC	91	1140
1238896	N/A	N/A	5137	5156	GTGTAAATGACTCATCATTT	11	1141
1238918	N/A	N/A	5210	5229	TACTATTAATATTTTGGTT	119	1142

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

1238940	N/A	N/A	5385	5404	TAGCTATCATTTCCCTCCATT	43	1143
1238962	N/A	N/A	5457	5476	CAGATTGCTTAACAAAATGT	78	1144
1238984	N/A	N/A	5586	5605	AGGTGTTCTAATTTTAGATC	22	1145
1239006	N/A	N/A	5663	5682	ACATAATGTTCAATTCAGTT	20	1146
1239028	N/A	N/A	5717	5736	TTGTCAGTTTTTCCCCACAT	15	1147
1239050	N/A	N/A	5788	5807	TTCCTTTCAGATTTTTCACA	62	1148
1239072	N/A	N/A	5922	5941	CTGTGGGTCCATTTTCATCTA	29	1149
1239094	N/A	N/A	6227	6246	GGATATGTACAATCTGTTGT	33	1150
1239116	N/A	N/A	6372	6391	AAATGATGATGCAATGAGGT	35	1151
1239138	N/A	N/A	6453	6472	AATGGCTGCTCCCTTACATA	36	1152
1239160	N/A	N/A	6564	6583	AGAGAATCTTTCACCTTGGT	55	1153
1239182	N/A	N/A	6773	6792	TCGACAAAAAAAATTCTCCT	101	1154
1239204	N/A	N/A	6889	6908	CTAATCTTCAACATTTATAA	101	1155
1239226	N/A	N/A	7307	7326	CCATAAACACATTACAACCT	82	1156
1239248	N/A	N/A	8026	8045	TTTATTTCTTTCCTGATAGT	81	1157
1239270	N/A	N/A	8193	8212	TAACAACATTAATTATCCCC	61	1158
1239292	N/A	N/A	8422	8441	AGAAGCATTGTACCTCAACA	42	1159
1239314	N/A	N/A	8808	8827	TATCAAGTTTTTTTTCTAAG	86	1160
1239336	N/A	N/A	9108	9127	CAGCAAATAATCTACAAAGT	83	1161
1239358	N/A	N/A	9435	9454	TCTATAAATTCATCTAGGTA	59	1162
1239380	N/A	N/A	9707	9726	TGGTTGAAAATCAGGAGCTC	42	1163
1239402	N/A	N/A	10338	10357	GTCTACAAAACATTTTTTCT	71	1164
1239424	N/A	N/A	10741	10760	TAGCTTAACACACATTTCAA	52	1165
1239446	N/A	N/A	11204	11223	CAGCCAGTATGTGTCAGCTT	67	1166
1239468	N/A	N/A	12672	12691	GATGAATTTGATTACATCCT	61	1167
1239490	N/A	N/A	13696	13715	GTCAATACCTGTTTATTACT	63	1168
1239512	N/A	N/A	13938	13957	ATCTATGAGCTCTTAGAGAC	76	1169
1239534	N/A	N/A	14238	14257	GAATGGGAAAACACATGTTA	63	1170
1239556	N/A	N/A	14394	14413	CTTGAGATAATATGTTAATT	79	1171
1239578	N/A	N/A	14836	14855	CTCAATTTTTCCAACATGAC	64	1172
1239600	N/A	N/A	14997	15016	TCTAAAGGGCTTTTATGTCA	80	1173
1239622	N/A	N/A	15284	15303	TGTTTTATGTTTCTACTAACA	83	1174
1239644	N/A	N/A	15371	15390	GAAAATTATTTTTTCATCTCC	104	1175
1239666	N/A	N/A	15426	15445	CTCAGAAACCCCTTACCTTT	68	1176
1239688	N/A	N/A	15526	15545	CATATAATTCACCATATACC	66	1177
1239710	N/A	N/A	15704	15723	GGCTCCAAATCATCACTGTG	71	1178
1239732	N/A	N/A	15786	15805	CACTTAGCTCCAAGAGCAGA	94	1179
1239754	N/A	N/A	15839	15858	CATTCATCAAATCAAAAATC	89	1180
1239776	N/A	N/A	15889	15908	AAACAGATCAAACATCCAGA	52	1181
1239798	N/A	N/A	15961	15980	GAATGACTTTTAGTTCATTA	89	1182

10

20

30

40

表 1 7

P R N P R N A の低減

50

【表 17 - 1】

化合物ID	配列番号 1 開始部 位	配列番 号 1 停 止部位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番 号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	8	66
1238127	59	78	3152	3171	ACTGTAAAAATCATCTTTAA	92	1183
1238149	125	144	3218	3237	TCGCTTGAACACTTGCATCA	82	1184
1238171	521	540	16312	16331	TCGGCTGCCCCCAGTGTTC	43*	1185
1238193	604	623	16395	16414	CAGCCACCACCATGAGGCTG	82	1186
	628	647	16419	16438			
	676	695	16467	16486			
1238215	1005	1024	16796	16815	TGAAGTTCTCCCCCTTGGTG	78	1187
1238237	1300	1319	17091	17110	TGATTAGCCTATCCGGGACA	55	1188
1238259	1457	1476	17248	17267	GTCCAAAAATAAGTCCAGAT	4	1189
1238281	1611	1630	17402	17421	TTAAAATGGAAAATATCTCT	96	1190
1238303	1693	1712	17484	17503	AGAGCTAAGAATCTCTAGGA	40	1191
1238325	1816	1835	17607	17626	GTTGTGACAATTTACTCT	5	1192
1238347	1862	1881	17653	17672	TACAGTTATGTTCACTGTGA	80	1193
1238369	1897	1916	17688	17707	TTTGATTTCAAGTCCAGAA	10	1194
1238391	1947	1966	17738	17757	TTAAACATCTAAAATGGGA	87	1195
1238413	2014	2033	17805	17824	GGCAATTTACTTTTCAGCTG	42	1196
1238435	2068	2087	17859	17878	TCATTCTGGTTTCCAGGTAA	16	1197
1238457	2103	2122	17894	17913	TGCTTTCACAACGCAGCTC	75	1198
1238479	2133	2152	17924	17943	TTTTAATTACATCATCTCT	100	1199
1238501	2160	2179	17951	17970	AGTTCTTTTCTTTCACACT	6	1200
1238523	2216	2235	18007	18026	ACTTGACCTAATTCTGGTTT	30	1201
1238545	2255	2274	18046	18065	CCTATTCTTTGATTCAAAAG	71	1202
1238567	2281	2300	18072	18091	ACCTAAGATATTTTTAGAT	127	1203
1238589	2311	2330	18102	18121	TTCAAATCAATCATATTTCT	79	1204
1238611	2347	2366	18138	18157	TACTTTAATTAACATTAACA	94	1205
1238633	2385	2404	18176	18195	TGCTAGGTGACAATATCAAA	22	1206
1238655	2446	2465	18237	18256	TTACATAGAATACTCACAAA	67	1207
1238677	2547	2566	18338	18357	CTTACAAAAGTTAATGCAIT	73	1208
1238699	2669	2688	18460	18479	CATGCATATTTCAAAGACCT	41	1209
1238721	2747	2766	18538	18557	CAGATATTAACATTTACAA	98	1210
1238743	N/A	N/A	4763	4782	GAAGTCTAATTAACCGTG	62	1211
1238765	N/A	N/A	4834	4853	GTAAAAATCCTTAATCCTAT	110	1212
1238787	N/A	N/A	4881	4900	ACATATTTATCCAATCCCT	87	1213
1238809	N/A	N/A	4934	4953	TTTTTCCTTCTTCTACAAA	88	1214
1238831	N/A	N/A	4990	5009	ACTGTAAGACCTTCTGTG	68	1215
1238853	N/A	N/A	5051	5070	AACATACAAATCACATCCTA	63	1216
1238875	N/A	N/A	5107	5126	CTATTATAATCTTAATATT	102	1217
1238897	N/A	N/A	5139	5158	TTGTGAAATGACTCATCAT	59	1218

10

20

30

40

50

【表 1 7 - 2】

1238919	N/A	N/A	5211	5230	TTACTATTAATTATTTTGGT	67	1219
1238941	N/A	N/A	5387	5406	AGTAGCTATCATTTCTCCA	27	1220
1238963	N/A	N/A	5461	5480	TCACCAGATTGCTTAACAAA	73	1221
1238985	N/A	N/A	5587	5606	CAGGTGTTCTAATTTTAGAT	38	1222
1239007	N/A	N/A	5664	5683	TACATAATGTTCAATTCAGT	44	1223
1239029	N/A	N/A	5718	5737	CTTGTCAGTTTTTCCCACA	18	1224
1239051	N/A	N/A	5792	5811	GCTTTTCTTTTCAGATTTT	15	1225
1239073	N/A	N/A	5923	5942	ACTGTGGGTCCAATTCATCT	22	1226
1239095	N/A	N/A	6229	6248	CAGGATATGTACAATCTGTT	37	1227
1239117	N/A	N/A	6386	6405	GCTGATTTTACAAGAAATGA	46	1228
1239139	N/A	N/A	6472	6491	TTGATTACATTAATTTTAAA	94	1229
1239161	N/A	N/A	6567	6586	TTCAGAGAATCTTTCACCTT	53	1230
1239183	N/A	N/A	6785	6804	ATGGTTAACACATCGACAAA	80	1231
1239205	N/A	N/A	6892	6911	GGTCTAATCTTCAACATTTA	75	1232
1239227	N/A	N/A	7309	7328	GCCCATAAAACACATTACAA	61	1233
1239249	N/A	N/A	8029	8048	CTTTTATTCTTTCTGAT	62	1234
1239271	N/A	N/A	8194	8213	TTAACACATTAATTATCCC	112	1235
1239293	N/A	N/A	8425	8444	TGTAGAAGCATTGTACCTCA	16	1236
1239315	N/A	N/A	8809	8828	GIATCAAGTTTTTTTTCTAA	39	1237
1239337	N/A	N/A	9109	9128	CCAGCAAATAATCTACAAAG	86	1238
1239359	N/A	N/A	9438	9457	TGTTCTATAAATTCATCTAG	41	1239
1239381	N/A	N/A	9711	9730	AGAATGGTTGAAAATCAGGA	37	1240
1239403	N/A	N/A	10464	10483	ATCATAGAATGTTTTTCAA	86	1241
1239425	N/A	N/A	10742	10761	TTAGCTTAACACACATTTCA	47	1242
1239447	N/A	N/A	11335	11354	TTGTTGTTCTTTTCTGGTA	21	1243
1239469	N/A	N/A	12718	12737	GGAAGAACTTTTTAAACAAA	81	1244
1239491	N/A	N/A	13698	13717	TGGTCAATACCTGTTTATTA	43	1245
1239513	N/A	N/A	13974	13993	TTGAATGTGCCTCATTTAAA	98	1246
1239535	N/A	N/A	14239	14258	TGAATGGGAAAACACATGTT	82	1247
1239557	N/A	N/A	14395	14414	ACTTGAGATAATGTTATTT	71	1248
1239579	N/A	N/A	14839	14858	CTTCTCAATTTTCCAACAT	84	1249
1239601	N/A	N/A	15011	15030	TCAGTAGCTTTCAGTCTAAA	67	1250
1239623	N/A	N/A	15285	15304	CTGTTTATGTTTCTACTAAC	55	1251
1239645	N/A	N/A	15373	15392	TAGAAAATTAATTTTCATCT	111	1252
1239667	N/A	N/A	15427	15446	ACTCAGAAACCCCTTACCTT	84	1253
1239689	N/A	N/A	15527	15546	CCATATAATTCACCATATAC	71	1254
1239711	N/A	N/A	15706	15725	TAGGCTCCAAATCATCACTG	40	1255
1239733	N/A	N/A	15791	15810	CTGGCACTTAGCTCCAAGA	117	1256
1239755	N/A	N/A	15840	15859	ACATTCATCAAATCAAAAAT	116	1257
1239777	N/A	N/A	15890	15909	CAAACAGATCAAACATCCAG	96	1258
1239799	N/A	N/A	15962	15981	TGAATGACTTTTTAGTTCATT	85	1259

10

20

30

40

表 1 8

P R N P R N A の低減

50

【表 18 - 1】

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	9	66
1238128	60	79	3153	3172	GACTGTAAAAATCATCTTTA	79	1260
1238150	127	146	3220	3239	ATTCGCTTGAACACTTGCAT	84	1261
1238172	584	603	16375	16394	CCCCAGCCACCACCGCCCT	79	1262
1238194	659	678	16450	16469	CTGTCCCAGCCACCACCAT	51	1263
1238216	1036	1055	16827	16846	ACGCGCTCCATCATCTAAC	67	1264
1238238	1301	1320	17092	17111	TTGATTAGCCTATCCGGGAC	77	1265
1238260	1460	1479	17251	17270	TAAGTCCAAAAATAAGTCCA	57	1266
1238282	1612	1631	17403	17422	CTTAAATGGAAAATATCTC	99	1267
1238304	1753	1772	17544	17563	ATCACCCAGTTCTCGGTAC	88	1268
1238326	1817	1836	17608	17627	TGTTGTGACAATTTACTC	36	1269
1238348	1863	1882	17654	17673	TTACAGTTATGTTCACTGTG	70	1270
1238370	1898	1917	17689	17708	ATTTGATTTCAAGTCCAGA	3	1271
1238392	1951	1970	17742	17761	GTCCTTTAAACATCTAAAAT	76	1272
1238414	2015	2034	17806	17825	AGGCAATTTACTTTTCAGCT	35	1273
1238436	2069	2088	17860	17879	ATCATTTCTGGTTCCAGGTA	15	1274
1238458	2104	2123	17895	17914	GTGCTTTCACAACCTGCAGCT	40	1275
1238480	2134	2153	17925	17944	TTTTTAATTACATCATCCTC	93	1276
1238502	2161	2180	17952	17971	CAGTTCTTTTCTTTGCACAC	13	1277
1238524	2217	2236	18008	18027	AACTTGACCTAATTCTGGTT	80	1278
1238546	2256	2275	18047	18066	CCCTATTCTTTGATTCAAAA	45	1279
1238568	2287	2306	18078	18097	TCTCCAACCTAAGATATTTT	62	1280
1238590	2312	2331	18103	18122	CTTCAAATCAATCATATTTT	68	1281
1238612	2348	2367	18139	18158	TTACTTTAATTAACAATTAAC	76	1282
1238634	2386	2405	18177	18196	CTGCTAGGTGACAATATCAA	30	1283
1238656	2448	2467	18239	18258	TTTTACATAGAATACTCACA	51	1284
1238678	2550	2569	18341	18360	TACCTTACAAAAGTTAATGC	59	1285
1238700	2670	2689	18461	18480	ACATGCATATTTCAAAGACC	37	1286
1238722	2748	2767	18539	18558	TCAGATATTAACAATTTACA	76	1287
1238744	N/A	N/A	4784	4803	AAACACTTCAAATCATATGG	84	1288
1238766	N/A	N/A	4835	4854	TGTA AAAATCCTTAATCCTA	77	1289
1238788	N/A	N/A	4882	4901	AACATATTTATCCAATCCC	73	1290
1238810	N/A	N/A	4937	4956	GATTTTTCTTTCTTCTAC	52	1291
1238832	N/A	N/A	4993	5012	TTCCTGTAAGACCTTCTCT	40	1292
1238854	N/A	N/A	5052	5071	TAACATACAAATCACATCCT	85	1293
1238876	N/A	N/A	5108	5127	TCTATTATAATCTTAATATT	104	1294
1238898	N/A	N/A	5144	5163	TTTTATTGTGAAATGACTC	66	1295
1238920	N/A	N/A	5215	5234	GCTGTTACTATTAATTAATTT	54	1296
1238942	N/A	N/A	5388	5407	AAGTAGCTATCATTTCTCTCC	44	1297

10

20

30

40

50

【表 1 8 - 2】

1238964	N/A	N/A	5462	5481	ATCACCAGATTGCTTAACAA	69	1298
1238986	N/A	N/A	5591	5610	TTCCAGGTGTTCTAAITTT	57	1299
1239008	N/A	N/A	5666	5685	GTTACATAATGTTCAITTTCA	19	1300
1239030	N/A	N/A	5719	5738	ACTTGTCAGTTTTTCCCCAC	20	1301
1239052	N/A	N/A	5795	5814	TGTGCTTTTCCTTTCAGATT	8	1302
1239074	N/A	N/A	5940	5959	CCTTCTCTTACAGAAAACCT	88	1303
1239096	N/A	N/A	6261	6280	CTTCAACCTTCCCTAAGACC	98	1304
1239118	N/A	N/A	6388	6407	AAGCTGATTTTACAAGAAAT	61	1305
1239140	N/A	N/A	6474	6493	ATTTGATTACATTTATTTTA	96	1306
1239162	N/A	N/A	6568	6587	GTTACAGAGAATCTTTCACCT	14	1307
1239184	N/A	N/A	6786	6805	AATGGTTAACACATCGACAA	49	1308
1239206	N/A	N/A	6917	6936	CAGGCTTCAGTGCTAGGTCC	85	1309
1239228	N/A	N/A	7340	7359	GAGATCCAAATATAGGCACT	19	1310
1239250	N/A	N/A	8038	8057	TGGCACTTCTTTTTTATTTTC	12	1311
1239272	N/A	N/A	8235	8254	TTCTATGGAATCTGTAGGTC	14	1312
1239294	N/A	N/A	8519	8538	GAGACAATAACCATACGATC	38	1313
1239316	N/A	N/A	8884	8903	CATGGAGCATGCTCCAAGAC	86	1314
1239338	N/A	N/A	9113	9132	GTCACCAGCAAATAATCTAC	56	1315
1239360	N/A	N/A	9439	9458	TTGTTCTATAAATTCATCTA	58	1316
1239382	N/A	N/A	9755	9774	AAGAAGAATACATTATGACC	77	1317
1239404	N/A	N/A	10466	10485	ACATCATAGAATGTTTTTTC	49	1318
1239426	N/A	N/A	10743	10762	ATTAGCTTAACACACATTTTC	56	1319
1239448	N/A	N/A	11336	11355	GTTGTGTTTTCTTTCTGGT	5	1320
1239470	N/A	N/A	13314	13333	GGTGACACATTATACAGAGA	43	1321
1239492	N/A	N/A	13699	13718	ATGGTCAATACCTGTTTATT	53	1322
1239514	N/A	N/A	14090	14109	AAACATTTATTCATGTGCC	51	1323
1239536	N/A	N/A	14240	14259	ATGAATGGGAAAACACATGT	118	1324
1239558	N/A	N/A	14397	14416	CTACTTGAGATATTATGTTA	80	1325
1239580	N/A	N/A	14841	14860	AGCTTCTCAATTTTTCCAAC	48	1326
1239602	N/A	N/A	15013	15032	AGTCAGTAGCTTTCAGTCTA	39	1327
1239624	N/A	N/A	15287	15306	TCCTGTTTATGTTTCTACTA	62	1328
1239646	N/A	N/A	15392	15411	TGCAAATTTTTCTAAAAATT	100	1329
1239668	N/A	N/A	15429	15448	GAACTCAGAAACCCCTTACC	58	1330
1239690	N/A	N/A	15528	15547	ACCATATAATTCACCATATA	48	1331
1239712	N/A	N/A	15708	15727	CATAGGCTCCAAATCATCAC	77	1332
1239734	N/A	N/A	15802	15821	TCTCATTTACCCTGGGCACT	53	1333
1239756	N/A	N/A	15842	15861	GTACATTCATCAAATCAAAA	51	1334
1239778	N/A	N/A	15891	15910	ACAAAACAGATCAAACATCCA	86	1335
1239800	N/A	N/A	15964	15983	GATGAATGACTTTTAGTTCA	65	1336

10

20

30

40

表 1 9

P R N P R N A の低減

50

【表 19 - 1】

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	10	66
1238129	61	80	3154	3173	TGACTGTAAAAATCATCTTT	89	1337
1238151	129	148	3222	3241	AGATTGCTTGAACACTTGC	87	1338
1238173	585	604	16376	16395	GCCCCAGCCACCACCGCCC	83	1339
1238195	605	624	16396	16415	CCAGCCACCACCATGAGGCT	82	1340
	629	648	16420	16439			
	677	696	16468	16487			
1238217	1037	1056	16828	16847	CACGCGCTCCATCATCTTAA	50	1341
1238239	1302	1321	17093	17112	ATTGATTAGCCTATCCGGGA	52	1342
1238261	1462	1481	17253	17272	ACTAAGTCCAAAAATAAGTC	72	1343
1238283	1617	1636	17408	17427	GTTTTCTTAAATGGAAAAT	83	1344
1238305	1761	1780	17552	17571	AGTAAAACATCACCCAGTT	42	1345
1238327	1818	1837	17609	17628	GTGTTGTGACAATTTACT	6	1346
1238349	1864	1883	17655	17674	GTTACAGTTATGTTCACTGT	60	1347
1238371	1899	1918	17690	17709	CATTTGATTTCAAGTCCCAG	9	1348
1238393	1952	1971	17743	17762	GGTCCTTTAAACATCTAAAA	52	1349
1238415	2016	2035	17807	17826	AAGGCAATTTACTTTTCAGC	62	1350
1238437	2070	2089	17861	17880	AATCATCTGGTTCCAGGT	8	1351
1238459	2106	2125	17897	17916	TGGTGCCTTCAAACTGCAG	33	1352
1238481	2135	2154	17926	17945	TTTTTAAATTACATCATCCT	94	1353
1238503	2162	2181	17953	17972	GCAGTTCTTTCTTTGCACA	46	1354
1238525	2218	2237	18009	18028	GAACTTGACCTAATTCTGGT	22	1355
1238547	2257	2276	18048	18067	TCCCTATCTTTGATTCAAAA	52	1356
1238569	2289	2308	18080	18099	CATCTCCAACCTAAGATATT	84	1357
1238591	2313	2332	18104	18123	ACTTCAAATCAATCATATTT	93	1358
1238613	2350	2369	18141	18160	TTTTACTTTAATTAACATTA	72	1359
1238635	2392	2411	18183	18202	ACATATCTGCTAGGTGACAA	21	1360
1238657	2480	2499	18271	18290	CTATGCAATATATATTTTAT	114	1361
1238679	2553	2572	18344	18363	CAGTACCTTACAAAAGTTAA	36	1362
1238701	2671	2690	18462	18481	TACATGCATATTTCAAAGAC	58	1363
1238723	2749	2768	18540	18559	GTCAGATATTAACATTTAC	56	1364
1238745	N/A	N/A	4787	4806	GGGAAACACTTCAAATCATA	51	1365
1238767	N/A	N/A	4836	4855	TTGTAAAAATCCTTAATCCT	70	1366
1238789	N/A	N/A	4883	4902	TAACATAITTTATCCAATTC	64	1367
1238811	N/A	N/A	4939	4958	GTGATTTTTCTTTCTTCT	22	1368
1238833	N/A	N/A	4999	5018	CTTTTTTCACTGTAAGACC	40	1369
1238855	N/A	N/A	5053	5072	ATAACATACAAATCACATCC	83	1370
1238877	N/A	N/A	5109	5128	ATCTATTATAATCTAATAT	100	1371
1238899	N/A	N/A	5151	5170	ATTTGCATTTTATTGTGTAA	66	1372

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

1238921	N/A	N/A	5216	5235	TGCTGTTACTATTAATTATT	72	1373
1238943	N/A	N/A	5389	5408	AAAGTAGCTATCATTTCCCTC	61	1374
1238965	N/A	N/A	5471	5490	TCTTAATGCATCACCAGATT	53	1375
1238987	N/A	N/A	5599	5618	TAGGCTCTTTTCCAGGTGTT	9	1376
1239009	N/A	N/A	5667	5686	GGTTACATAATGTTCAATTC	4	1377
1239031	N/A	N/A	5720	5739	TACTTGTCAGTTTTTCCCA	17	1378
1239053	N/A	N/A	5797	5816	TCTGTGCTTTTCCTTCAGA	45	1379
1239075	N/A	N/A	5950	5969	AACAATCTCTCCTTTCTCTT	56	1380
1239097	N/A	N/A	6262	6281	ACTTTC AACCTTCTTAAGAC	94	1381
1239119	N/A	N/A	6389	6408	TAAGCTGATTTTACAAGAAA	70	1382
1239141	N/A	N/A	6477	6496	GTTATTTGATTACATTATT	50	1383
1239163	N/A	N/A	6569	6588	AGTTCAGAGAATCTTTCACC	35	1384
1239185	N/A	N/A	6787	6806	GAATGGTTAACACATCGACA	27	1385
1239207	N/A	N/A	6924	6943	CCGTGATCAGGCTTCAGTGC	36	1386
1239229	N/A	N/A	7341	7360	TGAGATCCAAATATAGGCAC	59	1387
1239251	N/A	N/A	8040	8059	AATGGCACTTTCTTTTATT	27	1388
1239273	N/A	N/A	8242	8261	ATAGGGATTCTATGGAATCT	57	1389
1239295	N/A	N/A	8526	8545	ACAGAGTGAGACAATAACCA	42	1390
1239317	N/A	N/A	8937	8956	AATACAGGACATCCATCCA	78	1391
1239339	N/A	N/A	9211	9230	GCAAGCTACAAAATTTACT	34	1392
1239361	N/A	N/A	9458	9477	TTGCTTTTATGCTATTAGGT	23	1393
1239383	N/A	N/A	9779	9798	CAACTTATTTAACAGTTTA	77	1394
1239405	N/A	N/A	10474	10493	GGACAGTAACATCATAGAAT	20	1395
1239427	N/A	N/A	10744	10763	GATTAGCTTAACACACATTT	36	1396
1239449	N/A	N/A	11437	11456	GGATTGCTTTTCTATTAAGA	16	1397
1239471	N/A	N/A	13385	13404	CAGATATTCAAAGTAACAAC	50	1398
1239493	N/A	N/A	13701	13720	TAATGGTCAATACCTGTFTA	66	1399
1239515	N/A	N/A	14112	14131	AACATTTTCAATTCAGTTAA	77	1400
1239537	N/A	N/A	14281	14300	GCTTGACCCATAGACATGCA	67	1401
1239559	N/A	N/A	14424	14443	CTTCATATTCTCTGGAGCA	26	1402
1239581	N/A	N/A	14851	14870	TAAGCACCTCAGCTTCTCAA	92	1403
1239603	N/A	N/A	15014	15033	CAGTCAGTAGCTTTCAGTCT	32	1404
1239625	N/A	N/A	15288	15307	ATCCTGTTTATGTTTCTACT	36	1405
1239647	N/A	N/A	15393	15412	CTGCAAATTTTCTAAAAAT	116	1406
1239669	N/A	N/A	15430	15449	TGAACTCAGAAACCCCTTAC	74	1407
1239691	N/A	N/A	15559	15578	AATACCCAGCTTGTGAGAT	56	1408
1239713	N/A	N/A	15709	15728	TCATAGGCTCCAAATCATCA	61	1409
1239735	N/A	N/A	15803	15822	ATCTCATTTACCCTGGGCAC	60	1410
1239757	N/A	N/A	15843	15862	TGTACATTCATCAAATCAAA	82	1411
1239779	N/A	N/A	15892	15911	AACAAACAGATCAAACATCC	69	1412
1239801	N/A	N/A	16014	16033	CAACTCTTCTCCTGCTCCA	45	1413

10

20

30

40

表 20

P R N P R N A の低減

50

【表 20 - 1】

化合物ID	配列番号 1 開始部 位	配列番号 1 停止部 位	配列番号 2 開始部 位	配列番号 2 停止部 位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	10	66
1238130	62	81	3155	3174	TTGACTGTAAAAATCATCTT	110	1414
1238152	131	150	3224	3243	TGAGATTGCGTTGAACACTT	101	1415
1238174	587	606	16378	16397	CTGCCCCAGCCACCACCGC	64	1416
1238196	606	625	16397	16416	CCCAGCCACCACCATGAGGC	80	1417
	630	649	16421	16440			
	678	697	16469	16488			
1238218	1039	1058	16830	16849	ACCACGCGCTCCATCATCTT	54	1418
1238240	1326	1345	17117	17136	CCAGTGCCCATCAGTGCCAA	31	1419
1238262	1463	1482	17254	17273	CACTAAGTCCAAAAATAAGT	69	1420
1238284	1619	1638	17410	17429	GGGTTTTCTTAAATGGAAA	18	1421
1238306	1763	1782	17554	17573	AAAGTAAAACATCACCCAG	60	1422
1238328	1819	1838	17610	17629	AGTGTGTGACAATATTTAC	17	1423
1238350	1865	1884	17656	17675	TGTTACAGTTATGTTCACTG	18	1424
1238372	1900	1919	17691	17710	ACATTTGATTTCAAGTCCA	11	1425
1238394	1953	1972	17744	17763	GGTTCCTTTAAACATCTAAA	49	1426
1238416	2017	2036	17808	17827	GAAGGCAATTTACTTTTCAG	100	1427
1238438	2071	2090	17862	17881	AAATCATCTGGTTCCAGG	23	1428
1238460	2107	2126	17898	17917	ATGGTGCITTCACAACTGCA	18	1429
1238482	2136	2155	17927	17946	ATTTTTAATTACATCATCC	106	1430
1238504	2163	2182	17954	17973	AGCAGTTCITTTCTTTGCAC	57	1431
1238526	2219	2238	18010	18029	TGAACTTGACCTAATTCTGG	48	1432
1238548	2258	2277	18049	18068	CTCCCTATTCTTTGATTCAA	57	1433
1238570	2291	2310	18082	18101	GTCATCTCCAACCTAAGATA	48	1434
1238592	2314	2333	18105	18124	CACTTCAAATCAATCATATT	99	1435
1238614	2351	2370	18142	18161	ATTTTACTTTAATTAACATT	117	1436
1238636	2393	2412	18184	18203	TACATATCTGCTAGGTGACA	20	1437
1238658	2482	2501	18273	18292	TCCTATGCAATATATATTTT	100	1438
1238680	2554	2573	18345	18364	TCAGTACCTTACAAAAGTTA	71	1439
1238702	2673	2692	18464	18483	AGTACATGCATATTTCAAAG	24	1440
1238724	2754	2773	18545	18564	TTTCAGTCAGATATTAACA	95	1441
1238746	N/A	N/A	4788	4807	CGGAAACACTTCAAATCAT	54	1442
1238768	N/A	N/A	4837	4856	TTTGTA AAAATCCTTAATCC	117	1443
1238790	N/A	N/A	4885	4904	TTTAACATATTTATCCAATT	124	1444
1238812	N/A	N/A	4940	4959	GGTGATTTTTTCTTTCTTC	8	1445
1238834	N/A	N/A	5002	5021	TAGCTTTTTTCTACTGTAAG	22	1446
1238856	N/A	N/A	5054	5073	AATAACATACAAATCACATC	108	1447
1238878	N/A	N/A	5112	5131	TTTATCTATTATAATCTTAA	92	1448
1238900	N/A	N/A	5152	5171	AAITTGCAITTTATTTGTGTA	70	1449

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 2】

1238922	N/A	N/A	5218	5237	GTTGCTGTTACTATTAATTA	79	1450
1238944	N/A	N/A	5390	5409	GAAAGTAGCTATCATTTCCT	73	1451
1238966	N/A	N/A	5472	5491	TTCTTAATGCATCACCAGAT	52	1452
1238988	N/A	N/A	5600	5619	TTAGGCTCTTTCCAGGTGT	17	1453
1239010	N/A	N/A	5668	5687	TGGTTACATAATGTTTCATT	3	1454
1239032	N/A	N/A	5721	5740	TTACTTGTCAGTTTTTCCCC	34	1455
1239054	N/A	N/A	5801	5820	ATTTTCTGTGCTTTTCCTTT	33	1456
1239076	N/A	N/A	5951	5970	TAACAATCTCCTTTCTCT	68	1457
1239098	N/A	N/A	6263	6282	GACTTTCAACCTTCCTAAGA	62	1458
1239120	N/A	N/A	6390	6409	TTAAGCTGATTTTACAAGAA	89	1459
1239142	N/A	N/A	6478	6497	TGTTATTTGATTACATTATT	71	1460
1239164	N/A	N/A	6570	6589	AAGTTCAGAGAATCTTTCAC	79	1461
1239186	N/A	N/A	6788	6807	GGAATGGTTAACACATCGAC	58	1462
1239208	N/A	N/A	6952	6971	CTATAAAAGCTTCTCAGGGA	69	1463
1239230	N/A	N/A	7385	7404	GTAAGAACTTATCCCAAGGT	35	1464
1239252	N/A	N/A	8042	8061	TAAATGGCACTTCTTTTTTA	58	1465
1239274	N/A	N/A	8245	8264	TTGATAGGGATTCTATGGAA	59	1466
1239296	N/A	N/A	8544	8563	GTGTGATACATCACAGTAAC	77	1467
1239318	N/A	N/A	8938	8957	AAATACAGGACATTCCATCC	87	1468
1239340	N/A	N/A	9242	9261	ATCTAGGATTTAACCTGAAA	100	1469
1239362	N/A	N/A	9462	9481	TCTATTGCTTTTATGCTATT	65	1470
1239384	N/A	N/A	9780	9799	CCAACCTATTTAACAGTTT	70	1471
1239406	N/A	N/A	10475	10494	AGGACAGTAACATCATAGAA	59	1472
1239428	N/A	N/A	10745	10764	TGATTAGCTTAACACACATT	88	1473
1239450	N/A	N/A	11438	11457	TGGATTGTCTTTCTATTAAG	36	1474
1239472	N/A	N/A	13386	13405	ACAGATATTCAAAGTAACAA	109	1475
1239494	N/A	N/A	13702	13721	GTAATGGTCAATACCTGTTT	55	1476
1239516	N/A	N/A	14113	14132	TAACATTTCAATTCAGTTA	113	1477
1239538	N/A	N/A	14305	14324	CACAGCAGTGTTCCTAGACA	57	1478
1239560	N/A	N/A	14425	14444	GCTTCATTATTCTCTGGAGC	92	1479
1239582	N/A	N/A	14878	14897	CAGTAGCTCTACCTTGAAAA	72	1480
1239604	N/A	N/A	15043	15062	CAGGAAATCAAACCTAGGGCA	65	1481
1239626	N/A	N/A	15289	15308	CATCCTGTTTATGTTTCTAC	58	1482
1239648	N/A	N/A	15394	15413	GCTGCAAATTTTCTAAAAA	84	1483
1239670	N/A	N/A	15431	15450	GTGAACTCAGAAACCCCTTA	39	1484
1239692	N/A	N/A	15620	15639	TGATCTGCAATTGTTTTCT	49	1485
1239714	N/A	N/A	15710	15729	ATCATAGGCTCCAAATCATC	66	1486
1239736	N/A	N/A	15804	15823	GATCTCATTACCCTGGGCA	94	1487
1239758	N/A	N/A	15844	15863	ATGTACATTCATCAAATCAA	67	1488
1239780	N/A	N/A	15893	15912	CAACAAACAGATCAAACATC	92	1489
1239802	N/A	N/A	16017	16036	ACACAACCTCTTCTCCTGCT	44	1490

10

20

30

40

表 2 1
P R N P R N A の低減

50

【表 2 1 - 1】

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	13	66
1238131	63	82	3156	3175	ATTGACTGTAAAAATCATCT	91	1491
1238153	132	151	3225	3244	TTGAGATTGCTTGAACACT	117	1492
1238175	597	616	16388	16407	CACCATGAGGCTGCCCCAG	72	1493
	621	640	16412	16431			
1238197	683	702	16474	16493	TTGACCCAGCCACCACCAT	64	1494
1238219	1048	1067	16839	16858	ATCTGCTCAACCACGCGCTC	84	1495
1238241	1327	1346	17118	17137	TCCAGTGCCCATCAGTGCCA	38	1496
1238263	1464	1483	17255	17274	GCACTAAGTCCAAAAATAAG	82	1497
1238285	1620	1639	17411	17430	CGGGTTTTCTTAAAATGGAA	13	1498
1238307	1764	1783	17555	17574	AAAAGTAAACATCACCCCA	87	1499
1238329	1821	1840	17612	17631	TCAGTGTGTGACAATATTT	9	1500
1238351	1866	1885	17657	17676	ATGTTACAGTTATGTTCACT	16	1501
1238373	1901	1920	17692	17711	AACATTTGATTTCAAGTCCC	8	1502
1238395	1955	1974	17746	17765	TAGGGTCCITTAACATCTA	68	1503
1238417	2019	2038	17810	17829	TAGAAGGCAATTTACTTTTC	72	1504
1238439	2074	2093	17865	17884	TCAAATCATTCTGGTTTCC	50	1505
1238461	2108	2127	17899	17918	GATGGTGCTTTCACAACCTGC	25	1506
1238483	2137	2156	17928	17947	CATTTTTTAATTACATCATC	118	1507
1238505	2164	2183	17955	17974	AAGCAGTTCITTTCTTGCA	35	1508
1238527	2220	2239	18011	18030	ATGAACCTGACCTAATTCTG	46	1509
1238549	2259	2278	18050	18069	TCTCCCTATTCTTTGATTCA	47	1510
1238571	2292	2311	18083	18102	TGTCATCTCCAACCTAAGAT	31	1511
1238593	2315	2334	18106	18125	CCACTTCAAATCAATCATAT	49	1512
1238615	2357	2376	18148	18167	GGAATAATTTACTTTAATT	123	1513
1238637	2395	2414	18186	18205	AATACATATCTGCTAGGTGA	25	1514
1238659	2484	2503	18275	18294	TGTCCTATGCAATATATATT	69	1515
1238681	2555	2574	18346	18365	TTCAGTACCTTACAAAAGTT	89	1516
1238703	2676	2695	18467	18486	TAAAGTACATGCATATTCA	74	1517
1238725	2780	2799	18571	18590	GGTGGTGCTCATCTTCGCTC	62	1518
1238747	N/A	N/A	4793	4812	GGAAACGGGAAACACTTCAA	69	1519
1238769	N/A	N/A	4840	4859	ATATTTGTAAAAATCCTTAA	108	1520
1238791	N/A	N/A	4886	4905	GTTTAAACATAATTATCCAAT	25	1521
1238813	N/A	N/A	4941	4960	TGGTGATTTTTTCCTTTCTT	16	1522
1238835	N/A	N/A	5003	5022	TTAGCTTTTTTTCACGTGAA	11	1523
1238857	N/A	N/A	5059	5078	ATATAAATAACATACAAATC	105	1524
1238879	N/A	N/A	5113	5132	ATTTATCTATTATAATCTTA	104	1525
1238901	N/A	N/A	5154	5173	CTAATTTGCAITTTATTGTG	48	1526
1238923	N/A	N/A	5244	5263	AAGTTTTGGGCAACCTTCCA	78	1527

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

1238945	N/A	N/A	5391	5410	AGAAAGTAGCTATCATTTC	57	1528
1238967	N/A	N/A	5474	5493	GCTTCTTAATGCATCACCAG	30	1529
1238989	N/A	N/A	5601	5620	TTTAGGCTCTTTCCAGGTG	18	1530
1239011	N/A	N/A	5669	5688	GTGGTTACATAATGTTTCATT	11	1531
1239033	N/A	N/A	5726	5745	CTTTTTACTTGTCTAGTTTT	48	1532
1239055	N/A	N/A	5825	5844	CCGACAATTCAATGAAAAC	61	1533
1239077	N/A	N/A	5954	5973	ATATAACAATCTCTCCTTTC	72	1534
1239099	N/A	N/A	6264	6283	TGACTTTCAACCTTCCTAAG	80	1535
1239121	N/A	N/A	6407	6426	GCCATTTCTCTGCAAAATTA	41	1536
1239143	N/A	N/A	6479	6498	TTGTTATTTGATTACATTAT	66	1537
1239165	N/A	N/A	6586	6605	AAGTAAGTTAAAACCTGAAGT	94	1538
1239187	N/A	N/A	6836	6855	GATCACACAATACTGTAACA	30	1539
1239209	N/A	N/A	6981	7000	GAGAGTGCCTAGCGATGGGA	98	1540
1239231	N/A	N/A	7388	7407	CTAGTAAGAACTTATCCCAA	36	1541
1239253	N/A	N/A	8043	8062	GTAAATGGCACTTCTTTTT	22	1542
1239275	N/A	N/A	8302	8321	CCTTCACCCAATTTTAGGAT	66	1543
1239297	N/A	N/A	8545	8564	AGTGTGATACATCACAGTAA	92	1544
1239319	N/A	N/A	8947	8966	CAAACAGACAAATACAGGAC	77	1545
1239341	N/A	N/A	9277	9296	AACATTCATTCATAATGGCA	60	1546
1239363	N/A	N/A	9464	9483	AATCTATTGCTTTTATGCTA	81	1547
1239385	N/A	N/A	9781	9800	CCCAACTTATTTTAACAGTT	57	1548
1239407	N/A	N/A	10529	10548	GAGAAATTTCTATTTTCCTC	60	1549
1239429	N/A	N/A	10746	10765	TTGATTAGCTTAACACACAT	53	1550
1239451	N/A	N/A	11439	11458	ATGGATTGCTTTCTATTAA	24	1551
1239473	N/A	N/A	13415	13434	ACAGTAGCAATAACTGACCA	86	1552
1239495	N/A	N/A	13718	13737	TCCTATTAAGTATATGGTAA	119	1553
1239517	N/A	N/A	14114	14133	CTAACATTTTCAATTCAGTT	45	1554
1239539	N/A	N/A	14318	14337	GTTTGGTTTTGTTCCACAGCA	25	1555
1239561	N/A	N/A	14427	14446	TGGCTTCATTATTCTCTGGA	33	1556
1239583	N/A	N/A	14879	14898	TCAGTAGCTCTACCTTGAAA	83	1557
1239605	N/A	N/A	15103	15122	GATGTAGTCCCACAATCTC	120	1558
1239627	N/A	N/A	15290	15309	ACATCCTGTTTATGTTTCTA	42	1559
1239649	N/A	N/A	15395	15414	AGCTGCAAATTTTCTAAAA	99	1560
1239671	N/A	N/A	15432	15451	TGTGAACCTCAGAAACCCCTT	60	1561
1239693	N/A	N/A	15622	15641	GATGATCTGCAATTGTTTTT	59	1562
1239715	N/A	N/A	15718	15737	TAGGTCAAATCATAGGCTCC	72	1563
1239737	N/A	N/A	15805	15824	AGATCTCATTACCCTGGGC	80	1564
1239759	N/A	N/A	15845	15864	AATGTACATTCATCAAATCA	98	1565
1239781	N/A	N/A	15899	15918	CCAAAACAACAAACAGATCA	90	1566
1239803	N/A	N/A	16018	16037	AACACAACCTTTTCTCCTGC	57	1567

10

20

30

40

表 2 2

P R N P R N A の低減

50

【表 2 2 - 1】

化合物 I D	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5'→3'の順)	PRNP (% UTC) RTS42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1238132	65	84	3158	3177	TCATTGACTGTAAAAATCAT	93	1568
1238154	134	153	3227	3246	AGTTGAGATTCGCTTGAACA	107	1569
1238176	598	617	16389	16408	CCACCATGAGGCTGCCCCCA	64	1570
	622	641	16413	16432			
1238198	687	706	16478	16497	CTCCTTGACCCAGCCACCA	64	1571
1238220	1055	1074	16846	16865	GATACACATCTGCTCAACCA	34	1572
1238242	1328	1347	17119	17138	TTCCAGTGCCCATCAGTGCC	41	1573
1238264	1469	1488	17260	17279	CTGTTGCACTAAGTCCAAAA	15	1574
1238286	1621	1640	17412	17431	TCGGGTTTTCTTAAATGGA	17	1575
1238308	1765	1784	17556	17575	GAAAAGTAAAACATCACCCC	54	1576
1238330	1823	1842	17614	17633	GITCAGTGTGTGACAATAT	10	1577
1238352	1867	1886	17658	17677	TATGTTACAGTTATGTTTAC	45	1578
1238374	1902	1921	17693	17712	AAACATTTGATTTCAAGTCC	17	1579
1238396	1957	1976	17748	17767	TATAGGGTCCTTTAAACATC	23	1580
1238418	2020	2039	17811	17830	CTAGAAGGCAATTTACTTTT	86	1581
1238440	2075	2094	17866	17885	GTCAAATCATTCTGGTTTC	8	1582
1238462	2109	2128	17900	17919	TGATGGTGCTTTCACAACTG	26	1583
1238484	2139	2158	17930	17949	ACCATTTTTTAATTACATCA	60	1584
1238506	2165	2184	17956	17975	CAAGCAGTTCITTTCTTTGC	10	1585
1238528	2222	2241	18013	18032	CTATGAAGTACCTAATTC	67	1586
1238550	2260	2279	18051	18070	GTCTCCCTAITCTTTGATTC	37	1587
1238572	2293	2312	18084	18103	CTGTCATCTCCAACCTAAGA	25	1588
1238594	2316	2335	18107	18126	TCCACTTCAAATCAATCATA	35	1589
1238616	2360	2379	18151	18170	CAGGGAATAATTTACTTTA	27	1590
1238638	2397	2416	18188	18207	GTAATACATATCTGCTAGGT	19	1591
1238660	2486	2505	18277	18296	TCTGTCTATGCAATATATA	62	1592
1238682	2556	2575	18347	18366	ATTCAGTACCTTACAAAAGT	54	1593
1238704	2699	2718	18490	18509	CAAAGTTACAAATATAGAAA	97	1594
1238726	N/A	N/A	3543	3562	CCCGCGGCTCCCCTGCCCC	93	1595
1238748	N/A	N/A	4807	4826	GGAGTTTTCCCTAAGGAAAC	79	1596
1238770	N/A	N/A	4841	4860	TATATTTGAAAAATCCTTA	93	1597
1238792	N/A	N/A	4887	4906	AGTTTAAACATATTATCCAA	69	1598
1238814	N/A	N/A	4942	4961	CTGGTGATTTTTCTTTCT	10	1599
1238836	N/A	N/A	5004	5023	GTTAGCTTTTTTCACTGTA	9	1600
1238858	N/A	N/A	5062	5081	TAGATATAAATAACATACAA	92	1601
1238880	N/A	N/A	5114	5133	CATTTATCTATTATAATCTT	86	1602
1238902	N/A	N/A	5155	5174	TCTAATTTGCATTTTATTGT	86	1603
1238924	N/A	N/A	5246	5265	CCAAGTTTTGGCAACCTTC	43	1604

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

1238946	N/A	N/A	5392	5411	CAGAAAAGTAGCTATCATTTC	57	1605
1238968	N/A	N/A	5476	5495	CAGCTTCTTAATGCATCACC	24	1606
1238990	N/A	N/A	5602	5621	ATTAGGCTCTTTCCAGGT	6	1607
1239012	N/A	N/A	5670	5689	AGTGGTTACATAATGTTTCAT	26	1608
1239034	N/A	N/A	5727	5746	ACTTTTTACTTGTGAGTTT	49	1609
1239056	N/A	N/A	5826	5845	ACCGACAATTTCAATGAAAA	42	1610
1239078	N/A	N/A	5958	5977	GCAAATATAACAATCTCTCC	55	1611
1239100	N/A	N/A	6266	6285	GGTGACTTTCAACCTTCCTA	52	1612
1239122	N/A	N/A	6411	6430	TGTGGCCATTCTCTGCAAA	94	1613
1239144	N/A	N/A	6481	6500	TATTGTTAATTTGATTACATT	97	1614
1239166	N/A	N/A	6670	6689	TTTTGAATGTTTAATATGCA	91	1615
1239188	N/A	N/A	6838	6857	GTGATCACACAATACTGTAA	76	1616
1239210	N/A	N/A	7011	7030	ACATTGCTGGAACCCATCAC	86	1617
1239232	N/A	N/A	7389	7408	GCTAGTAAGAACTTATCCCA	43	1618
1239254	N/A	N/A	8044	8063	TGTAAATGGCACTTTCTTTT	26	1619
1239276	N/A	N/A	8303	8322	ACCTTCACCCAATTTTAGGA	61	1620
1239298	N/A	N/A	8546	8565	AAGTGTGATACATCACAGTA	91	1621
1239320	N/A	N/A	8948	8967	CCAAACAGACAAATACAGGA	68	1622
1239342	N/A	N/A	9304	9323	GCTGTAGTTAAACATTTTCAT	21	1623
1239364	N/A	N/A	9472	9491	TGAACAATAATCTATTGCTT	57	1624
1239386	N/A	N/A	9782	9801	ACCCAATTATTTAACAGT	64	1625
1239408	N/A	N/A	10531	10550	GAGAGAAATTTCTATTTTCC	56	1626
1239430	N/A	N/A	10747	10766	ATTGATTAGCTTAACACACA	48	1627
1239452	N/A	N/A	11475	11494	ATGCAACTTTCCTTAATGAA	23	1628
1239474	N/A	N/A	13417	13436	CTACAGTAGCAATAACTGAC	91	1629
1239496	N/A	N/A	13726	13745	TCAAGATATCCTATTAAGTA	83	1630
1239518	N/A	N/A	14115	14134	GCTAACATTTTCAATTCAGT	23	1631
1239540	N/A	N/A	14321	14340	GGAGTTTGGTTTTGTTTACA	21	1632
1239562	N/A	N/A	14472	14491	CCATCACTCTACCTAAAACA	97	1633
1239584	N/A	N/A	14892	14911	CTATCAGCAAATCTCAGTAG	59	1634
1239606	N/A	N/A	15161	15180	TTGGAGGCTCTTTTAGGTGG	40	1635
1239628	N/A	N/A	15293	15312	TTAACATCCTGTTTATGTTT	94	1636
1239650	N/A	N/A	15396	15415	TAGCTGCAAATTTTCTAAA	74	1637
1239672	N/A	N/A	15433	15452	TTGTGAACTCAGAAACCCT	60	1638
1239694	N/A	N/A	15624	15643	GGGATGATCTGCAATGTTT	29	1639
1239716	N/A	N/A	15719	15738	CTAGGTCAAATCATAGGCTC	75	1640
1239738	N/A	N/A	15808	15827	TAAAGATCTCATTTACCCTG	85	1641
1239760	N/A	N/A	15846	15865	GAATGTACATTCATCAAATC	92	1642
1239782	N/A	N/A	15900	15919	ACCAAAACAACAACAGATC	93	1643
1239804	N/A	N/A	16020	16039	TGAACACAACCTTTTCTCCT	71	1644

10

20

30

40

表 2 3

P R N P R N A の低減

50

【表 2 3 - 1】

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1238133	66	85	3159	3178	CTCATTGACTGTAAAAATCA	131	1645
1238155	135	154	3228	3247	GAGTTGAGATTCGCTTGAAC	102	1646
1238177	599	618	16390	16409	ACCACCATGAGGCTGCCCCC	69	1647
	623	642	16414	16433			
1238199	695	714	16486	16505	GGTGCCACCTCCTTGACCCC	90	1648
1238221	1060	1079	16851	16870	TGGGTGATACACATCTGCTC	65	1649
1238243	1329	1348	17120	17139	TTCCAGTGCCCATCAGTGC	30	1650
1238265	1479	1498	17270	17289	TAGCCTCAACCTGTTGCACT	49	1651
1238287	1650	1669	17441	17460	GCCTCCTAACAAACCTGGCA	100	1652
1238309	1766	1785	17557	17576	TGAAAAGTAAAAACATCACCC	41	1653
1238331	1824	1843	17615	17634	GGTTCAGTGTGTGACAATA	9	1654
1238353	1868	1887	17659	17678	ATAATGTACAGTTATGTTCA	21	1655
1238375	1903	1922	17694	17713	CAAACATTTGATTTCAAGTC	69	1656
1238397	1958	1977	17749	17768	ATATAGGGTCCTTTAAACAT	42	1657
1238419	2021	2040	17812	17831	TCTAGAAGGCAATTTACTTT	123	1658
1238441	2076	2095	17867	17886	TGCAAAATCATTCTGGTTT	18	1659
1238463	2110	2129	17901	17920	ATGATGGTGCTTTCACAACCT	29	1660
1238485	2140	2159	17931	17950	GACCATTTTTTAATTACATC	49	1661
1238507	2166	2185	17957	17976	GCAAGCAGTCTTTTCTTTG	7	1662
1238529	2226	2245	18017	18036	GAAACTATGAACTTGACCTA	51	1663
1238551	2261	2280	18052	18071	TGCTCCCTATTCTTTGATT	32	1664
1238573	2294	2313	18085	18104	TCTGTCATCTCCAACCTAAG	27	1665
1238595	2317	2336	18108	18127	TTCCACTTCAAATCAATCAT	37	1666
1238617	2361	2380	18152	18171	TCAGGGAATAATTTACTTT	29	1667
1238639	2398	2417	18189	18208	AGTAATACATATCTGCTAGG	31	1668
1238661	2487	2506	18278	18297	GTCTGTCTATGCAATATAT	53	1669
1238683	2557	2576	18348	18367	TATTAGTACCTTACAAAAG	82	1670
1238705	2700	2719	18491	18510	GCAAAGTTACAAAATATAGAA	59	1671
1238749	N/A	N/A	4808	4827	AGGAGTTTTCCCTAAGGAAA	60	1672
1238771	N/A	N/A	4842	4861	TTATATTTGAAAAATCCIT	94	1673
1238793	N/A	N/A	4888	4907	AAGTTAACATATTTATCCA	87	1674
1238815	N/A	N/A	4943	4962	ACTGGTGATTTTTCTTTTC	33	1675
1238837	N/A	N/A	5005	5024	GGTTAGCTTTTTTCACTGT	8	1676
1238859	N/A	N/A	5063	5082	TTAGATATAAATAACATACA	108	1677
1238881	N/A	N/A	5115	5134	CCATTTATCTATTATAATCT	48	1678
1238903	N/A	N/A	5157	5176	GCTCTAATTTGCATTTTATT	27	1679
1238925	N/A	N/A	5262	5281	CAGACACTTGAAAATGCCAA	68	1680

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

1238947	N/A	N/A	5393	5412	GCAGAAAGTAGCTATCATT	11	1681
1238969	N/A	N/A	5477	5496	CCAGCTTCTTAATGCATCAC	29	1682
1238991	N/A	N/A	5611	5630	GTGTTATACATTTAGGCTCT	11	1683
1239013	N/A	N/A	5672	5691	TTAGTGGTTACATAATGTTC	31	1684
1239035	N/A	N/A	5730	5749	CCCACCTTTTTACTTGTCAG	36	1685
1239057	N/A	N/A	5828	5847	TCACCGACAATTTCAATGAA	77	1686
1239079	N/A	N/A	5959	5978	AGCAAATATAACAATCTCTC	27	1687
1239101	N/A	N/A	6267	6286	TGGTGACTTTC AACCTTCT	98	1688
1239123	N/A	N/A	6413	6432	TCTGTGGCCATTTCTCTGCA	46	1689
1239145	N/A	N/A	6486	6505	GTTATTTATTTGTTATTTGATT	54	1690
1239167	N/A	N/A	6674	6693	CATGTTTTGAATGTTAATA	93	1691
1239189	N/A	N/A	6845	6864	CCTTAAAGTGATCACACAAT	89	1692
1239211	N/A	N/A	7142	7161	CTGAAAAAAAAATTTGCACAA	90	1693
1239233	N/A	N/A	7431	7450	GTTTCATCTTATCCCATTTA	31	1694
1239255	N/A	N/A	8080	8099	GCTAAATTTATTTCTGAAATA	94	1695
1239277	N/A	N/A	8311	8330	AAGATGCCACCTTCACCCAA	74	1696
1239299	N/A	N/A	8603	8622	TGATACAGTGGGATTCATCC	108	1697
1239321	N/A	N/A	8965	8984	ACTTAGACCAAATGGATCCA	85	1698
1239343	N/A	N/A	9349	9368	AGTTTTTCAAATCAACAAAT	71	1699
1239365	N/A	N/A	9519	9538	CCCAAGATATCATAATTTTA	59	1700
1239387	N/A	N/A	9785	9804	AGCACCCAACCTATTTTAAC	69	1701
1239409	N/A	N/A	10629	10648	GGAGATCAAATCTGTGGAGC	47	1702
1239431	N/A	N/A	10759	10778	GCACAATAATTTATGATTA	105	1703
1239453	N/A	N/A	12112	12131	GTAAAGATTCCTGTTTCAGCA	23	1704
1239475	N/A	N/A	13429	13448	AACGGCATTCCTCTACAGTA	86	1705
1239497	N/A	N/A	13727	13746	TTCAAGATATCCTATTAAGT	90	1706
1239519	N/A	N/A	14117	14136	CAGCTAACATTTTCAATTCA	65	1707
1239541	N/A	N/A	14342	14361	AGTGCAGGCTCCTTTAGGGC	33	1708
1239563	N/A	N/A	14526	14545	AAGGCTTTTCTTCCAGCTAC	76	1709
1239585	N/A	N/A	14893	14912	TCTATCAGCAAATCTCAGTA	90	1710
1239607	N/A	N/A	15162	15181	TTTGGAGGCTCTTTTAGGTG	19	1711
1239629	N/A	N/A	15299	15318	AATAAATTAACATCCTGTTT	83	1712
1239651	N/A	N/A	15397	15416	TTAGCTGCAAATTTTCTAA	72	1713
1239673	N/A	N/A	15443	15462	TAGAACATTTTGTGAACTC	30	1714
1239695	N/A	N/A	15625	15644	TGGGATGATCTGCAATTGTT	34	1715
1239717	N/A	N/A	15720	15739	CCTAGGTCAAATCATAGGCT	80	1716
1239739	N/A	N/A	15809	15828	TTAAAGATCTCATTTACCCT	118	1717
1239761	N/A	N/A	15847	15866	AGAATGTACATTCATCAAAT	74	1718
1239783	N/A	N/A	15901	15920	TACCAAACAACAAACAGAT	77	1719
1239805	N/A	N/A	16021	16040	GTGAACACAACCTTTTCTCC	64	1720

10

20

30

40

表 2 4

P R N P R N A の低減

50

【表 2 4 - 1】

化合物 ID	配列番 号 1 開 始部位	配列番 号 1 停 止部位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	配列 番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTIA	12	66
1238134	67	86	3160	3179	GCTCAITGACTGTAAAAATC	96	1721
1238156	139	158	3232	3251	AAACGAGTTGAGATTCGCTT	101	1722
1238178	600	619	16391	16410	CACCACCATGAGGCTGCCCC	75	1723
	624	643	16415	16434			
1238200	697	716	16488	16507	TGGGTGCCACCTCCTTGACC	97	1724
1238222	1179	1198	16970	16989	ACCTTCCTCATCCCACTATC	105	1725
1238244	1336	1355	17127	17146	TCTATGTTTTCCAGTGCCCA	15	1726
1238266	1482	1501	17273	17292	TTTTAGCCTCAACCTGTTGC	48	1727
1238288	1655	1674	17446	17465	ATGTGGCCTCCTAACAAACC	86	1728
1238310	1767	1786	17558	17577	GTGAAAAGTAAAACATCACC	66	1729
1238332	1825	1844	17616	17635	AGGTTCAAGTGTGTGACAAT	31	1730
1238354	1869	1888	17660	17679	TATATGTTACAGTTATGTTT	40	1731
1238376	1904	1923	17695	17714	CCAAACATTTGATTTCAAGT	75	1732
1238398	1969	1988	17760	17779	AGGAATGCCACATATAGGGT	37	1733
1238420	2022	2041	17813	17832	GTCTAGAAGGCAATTTACTT	72	1734
1238442	2077	2096	17868	17887	ATGTCAAATCATTCTGGTT	29	1735
1238464	2111	2130	17902	17921	GATGATGGTGCTTTCACAAC	33	1736
1238486	2141	2160	17932	17951	TGACCATTTTTTAATTACAT	83	1737
1238508	2167	2186	17958	17977	TGCAAGCAGTTCTTTTCTTT	15	1738
1238530	2227	2246	18018	18037	AGAAACTATGAACTTGACCT	29	1739
1238552	2262	2281	18053	18072	TTGTCTCCCTATTCTTTGAT	38	1740
1238574	2295	2314	18086	18105	TTCTGTCACTCCAACCTAA	41	1741
1238596	2318	2337	18109	18128	TTTCCACTTCAAATCAATCA	49	1742
1238618	2362	2381	18153	18172	TTCAGGGAATAATTTTACTT	48	1743
1238640	2399	2418	18190	18209	AAGTAATACATATCTGCTAG	47	1744
1238662	2503	2522	18294	18313	TAAACAAAACCTCTAAGTCT	111	1745
1238684	2558	2577	18349	18368	GTAATCAGTACCTTACAAAA	43	1746
1238706	2701	2720	18492	18511	TGCAAAGTTACAAATATAGA	85	1747
1238728	N/A	N/A	4709	4728	AGATCCTCATCATTACAGCA	87	1748
1238750	N/A	N/A	4809	4828	CAGGAGTTTTCCCTAAGGAA	48	1749
1238772	N/A	N/A	4848	4867	TGATAATTATTTGTAAAA	108	1750
1238794	N/A	N/A	4889	4908	GAAGTTTAAACATATTTATCC	38	1751
1238816	N/A	N/A	4945	4964	CCACTGGTGATTTTTTCCTT	36	1752
1238838	N/A	N/A	5006	5025	TGGTTAGCTTTTTTTCCTG	12	1753
1238860	N/A	N/A	5064	5083	GTTAGATATAAATAACATAC	48	1754
1238882	N/A	N/A	5116	5135	GCCATTTATCTATTATAATC	32	1755
1238904	N/A	N/A	5159	5178	ATGCTCTAATTTGCAITTTA	59	1756
1238926	N/A	N/A	5263	5282	CCAGACACTTGAAAATGCCA	75	1757

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

1238948	N/A	N/A	5394	5413	CGCAGAAAGTAGCTATCAIT	33	1758
1238970	N/A	N/A	5480	5499	CTTCCAGCTTCTTAATGCAT	64	1759
1238992	N/A	N/A	5613	5632	TGGTGTATACATTTAGGCT	20	1760
1239014	N/A	N/A	5680	5699	CATGATTTTTAGTGGTTACA	11	1761
1239036	N/A	N/A	5732	5751	AACCCACTTTTTTACTTGTC	55	1762
1239058	N/A	N/A	5829	5848	ATCACCGACAATTTCAATGA	77	1763
1239080	N/A	N/A	5960	5979	TAGCAAATATAACAATCTCT	48	1764
1239102	N/A	N/A	6268	6287	TTGGTGACTTTCAACCTTCC	93	1765
1239124	N/A	N/A	6416	6435	AAATCTGTGGCCATTTCTCT	61	1766
1239146	N/A	N/A	6493	6512	CTGTTATGTTATTATTGTTA	19	1767
1239168	N/A	N/A	6675	6694	ACATGTTTTGAATGTTAAT	76	1768
1239190	N/A	N/A	6848	6867	CTCCCTTAAAGTGATCACAC	92	1769
1239212	N/A	N/A	7143	7162	GCTGAAAAAATTTGCACA	86	1770
1239234	N/A	N/A	7432	7451	CGTTCATCTTATCCCATTT	17	1771
1239256	N/A	N/A	8082	8101	TGGCTAAATTTAATCTGAAA	68	1772
1239278	N/A	N/A	8312	8331	AAAGATGCCACCTTCACCCA	89	1773
1239300	N/A	N/A	8616	8635	AGATCATTTACTATGATACA	109	1774
1239322	N/A	N/A	8975	8994	CTTACACTTCACTTAGACCA	70	1775
1239344	N/A	N/A	9351	9370	GTAGTTTTTCAAATCAACAA	54	1776
1239366	N/A	N/A	9520	9539	GCCCAAGATATCATAATTTT	74	1777
1239388	N/A	N/A	9786	9805	CAGCACCCAACCTATTTTAA	72	1778
1239410	N/A	N/A	10631	10650	AAGGAGATCAAATCTGTGGA	52	1779
1239432	N/A	N/A	10760	10779	GGCACAATAATTTATTGATT	92	1780
1239454	N/A	N/A	12311	12330	TGCAGAGGAACAACACATAC	109	1781
1239476	N/A	N/A	13492	13511	GATAACATGAGAACCAACGC	98	1782
1239498	N/A	N/A	13728	13747	TTTCAAGATATCCTATTAAG	85	1783
1239520	N/A	N/A	14118	14137	CCAGCTAACATTTTCAATTC	51	1784
1239542	N/A	N/A	14365	14384	TTATTATTCATGTTCTCCAC	79	1785
1239564	N/A	N/A	14529	14548	TAGAAGGCTTTTCTTCCAGC	60	1786
1239586	N/A	N/A	14901	14920	ACATTGGATCTATCAGCAAA	77	1787
1239608	N/A	N/A	15195	15214	AGTTAAAGTACTCAGGTCAT	66	1788
1239630	N/A	N/A	15300	15319	AAATAAATTAACATCCTGTT	97	1789
1239652	N/A	N/A	15399	15418	AATTAGCTGCAAATTTTCT	78	1790
1239674	N/A	N/A	15445	15464	TTTAGAACATTTTGTGAAC	82	1791
1239696	N/A	N/A	15648	15667	GAAGTTAGTCTTGTCCTCAG	31	1792
1239718	N/A	N/A	15721	15740	CCCTAGGTCAAATCATAGGC	99	1793
1239740	N/A	N/A	15810	15829	ATTAAAGATCTCATTTACCC	85	1794
1239762	N/A	N/A	15848	15867	GAGAATGTACATTCATCAAA	65	1795
1239784	N/A	N/A	15903	15922	TGTACAAAACAACAACAG	102	1796
1239806	N/A	N/A	16082	16101	ACACTGTTGCCACCCTGTAC	85	1797

10

20

30

40

表 2 5

P R N P R N A の低減

50

【表 2 5 - 1】

化合物 I D	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	配列 番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	12	66
1238135	68	87	3161	3180	GGCTCATTGACTGTAAAAAT	120	1798
1238157	140	159	3233	3252	AAAACGAGTTGAGATTGCT	132	1799
1238179	601	620	16392	16411	CCACCACCATGAGGCTGCCC	84	1800
	625	644	16416	16435			
1238201	701	720	16492	16511	ACTGTGGGTGCCACCTCCTT	73	1801
1238223	1181	1200	16972	16991	AGACCTTCCTCATCCCACTA	107	1802
1238245	1341	1360	17132	17151	TCTACTCTATGTTTCCAGT	27	1803
1238267	1485	1504	17276	17295	TTGTTTTAGCCTCAACCTGT	48	1804
1238289	1656	1675	17447	17466	CATGTGGCCTCCTAACAAAC	81	1805
1238311	1768	1787	17559	17578	TGTGAAAAGTAAAACATCAC	84	1806
1238333	1826	1845	17617	17636	GAGGTTCAAGTGTGTGACAA	34	1807
1238355	1870	1889	17661	17680	ATATATGTTACAGTTATGTT	82	1808
1238377	1906	1925	17697	17716	TCCCAAACATTTGATTCAA	83	1809
1238399	1981	2000	17772	17791	TAGTTTTAAAGAAAGGAATGC	129	1810
1238421	2023	2042	17814	17833	TGTCTAGAAGGCAATTTACT	120	1811
1238443	2078	2097	17869	17888	TATGTCAAATCATCTGGT	22	1812
1238465	2112	2131	17903	17922	TGATGATGGTGCTTTCACAA	25	1813
1238487	2142	2161	17933	17952	CTGACCATTTTTAATTACA	36	1814
1238509	2168	2187	17959	17978	ATGCAAGCAGTTCTTTCTT	22	1815
1238531	2228	2247	18019	18038	CAGAAACTATGAACTTGACC	34	1816
1238553	2263	2282	18054	18073	ATTGTCTCCCTATCTTTGA	44	1817
1238575	2296	2315	18087	18106	TTTCTGTCACTCCAACCTA	61	1818
1238597	2319	2338	18110	18129	TTTTCCACTCAAATCAATC	61	1819
1238619	2363	2382	18154	18173	ATTCAGGGAATAATTTACT	75	1820
1238641	2401	2420	18192	18211	AAAAGTAATACATATCTGCT	72	1821
1238663	2507	2526	18298	18317	GCTCTAAACAAAACCTCTAA	61	1822
1238685	2559	2578	18350	18369	AGTATTCAGTACCTTACAAA	48	1823
1238707	2704	2723	18495	18514	ACATGCAAAGTTACAAATAT	82	1824
1238729	N/A	N/A	4712	4731	TGAAGATCCTCATATTACA	102	1825
1238751	N/A	N/A	4810	4829	CCAGGAGTTTTCCCTAAGGA	66	1826
1238773	N/A	N/A	4849	4868	TTGATAATTATATTGTAAA	114	1827
1238795	N/A	N/A	4890	4909	AGAAGTTTAACATATTATC	103	1828
1238817	N/A	N/A	4946	4965	TCCACTGGTGATTTTTTCCT	50	1829
1238839	N/A	N/A	5007	5026	CTGGTTAGCTTTTTTCACT	17	1830
1238861	N/A	N/A	5065	5084	TGTTAGATATAAATAACATA	100	1831
1238883	N/A	N/A	5117	5136	TGCCATTATCTATTATAAT	88	1832
1238905	N/A	N/A	5162	5181	AACATGCTCTAATTTGCATT	107	1833
1238927	N/A	N/A	5301	5320	CAGAACCATCTTTGTGACCC	72	1834

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

1238949	N/A	N/A	5410	5429	AACTCATAACAGACGCA	37	1835
1238971	N/A	N/A	5481	5500	GCTTCCAGCTTCTTAATGCA	78	1836
1238993	N/A	N/A	5634	5653	TAATTTTCTTAGCTACTGCC	60	1837
1239015	N/A	N/A	5682	5701	ATCATGATTTTATGTTA	26	1838
1239037	N/A	N/A	5733	5752	TAACCCACTTTTTACTTGT	97	1839
1239059	N/A	N/A	5831	5850	AGATCACCGACAATTTCAAT	53	1840
1239081	N/A	N/A	5961	5980	GTAGCAAATATAACAATCTC	43	1841
1239103	N/A	N/A	6271	6290	CATTTGGTGACTTTCAACCT	65	1842
1239125	N/A	N/A	6423	6442	ATTCTAAAATCTGTGGCCA	92	1843
1239147	N/A	N/A	6494	6513	TCTGTATGTATTATTGTT	38	1844
1239169	N/A	N/A	6683	6702	AGATACAGACATGTTTTGAA	30	1845
1239191	N/A	N/A	6854	6873	GATTACCTCCCTTAAAGTGA	78	1846
1239213	N/A	N/A	7186	7205	GTTATATTTAATTTCTGA	42	1847
1239235	N/A	N/A	7433	7452	CCGTTTCATCTTATCCCAAT	28	1848
1239257	N/A	N/A	8085	8104	TCTTGGCTAAATTTATCTG	37	1849
1239279	N/A	N/A	8313	8332	CAAAGATGCCACCTCACCC	98	1850
1239301	N/A	N/A	8618	8637	AAAGATCATTTACTATGATA	115	1851
1239323	N/A	N/A	8976	8995	ACTTACACTTCACTTAGACC	64	1852
1239345	N/A	N/A	9353	9372	TGGTAGTTTTCAAATCAAC	12	1853
1239367	N/A	N/A	9526	9545	CACAAAGCCCAAGATATCAT	81	1854
1239389	N/A	N/A	9846	9865	CACACTTAGCCACCCTGCCA	130	1855
1239411	N/A	N/A	10656	10675	TAGCTTGGTGGGCTTAAGGA	86	1856
1239433	N/A	N/A	10761	10780	TGGCACAATAATTTATTGAT	97	1857
1239455	N/A	N/A	12370	12389	CCAATTCTACATGTTCTCAT	60	1858
1239477	N/A	N/A	13521	13540	GCACATAGAAAATCCAACAG	61	1859
1239499	N/A	N/A	13734	13753	GGCATATTTCAAGATATCCT	34	1860
1239521	N/A	N/A	14119	14138	GCCAGCTAACATTTCAATT	43	1861
1239543	N/A	N/A	14366	14385	CTTATTATTCATGTTCTCCA	46	1862
1239565	N/A	N/A	14531	14550	CCTAGAAGGCTTTCTTCCA	80	1863
1239587	N/A	N/A	14902	14921	TACATTGGATCTATCAGCAA	68	1864
1239609	N/A	N/A	15197	15216	AGAGTTAAAGTACTCAGGTC	65	1865
1239631	N/A	N/A	15303	15322	AATAAATAAATTAACATCCT	109	1866
1239653	N/A	N/A	15409	15428	TTATCACCCAATTAGCTGC	76	1867
1239675	N/A	N/A	15456	15475	CTGTTGCCAATTTAGAACA	118	1868
1239697	N/A	N/A	15658	15677	CTGGAACACTGAAGTTAGTC	68	1869
1239719	N/A	N/A	15729	15748	CTGCTGTACCCTAGGTCAA	66	1870
1239741	N/A	N/A	15816	15835	TTTCAAATTAAGATCTCAT	103	1871
1239763	N/A	N/A	15849	15868	GGAGAATGTACATTCATCAA	82	1872
1239785	N/A	N/A	15904	15923	TTGTACCAAAACAACAACA	105	1873
1239807	N/A	N/A	16094	16113	TGCTCAGTAGAAACTGTT	85	1874

10

20

30

40

表 2 6

P R N P R N A の低減

50

【表 2 6 - 1】

化合物 ID	配列番 号 1 開 始部位	配列番 号 1 停 止部位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	配列 番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1238136	69	88	3162	3181	TGGCTCAITGACTGTAAAAA	111	1875
1238158	142	161	3235	3254	AAAAAACGAGTTGAGATTTCG	105	1876
1238180	602	621	16393	16412	GCCACCACCATGAGGCTGCC	102	1877
	626	645	16417	16436			
1238202	722	741	16513	16532	CTTACTCGGCTTGTTCCACT	87	1878
1238224	1182	1201	16973	16992	AAGACCTTCCTCATCCCACT	87	1879
1238246	1345	1364	17136	17155	CAGGTCTACTCTATGTTTTC	24	1880
1238268	1490	1509	17281	17300	GAGATTGTTTTAGCCTCAA	27	1881
1238290	1657	1676	17448	17467	TCATGTGGCCTCCTAACAAA	29	1882
1238312	1769	1788	17560	17579	CTGTGAAAAGTAAACATCA	53	1883
1238334	1829	1848	17620	17639	CCAGAGGTTCAAGTGTGTGA	13	1884
1238356	1873	1892	17664	17683	TTCATATATGTTACAGTTAT	26	1885
1238378	1909	1928	17700	17719	CATTCCTCAAACATTTGATTT	82	1886
1238400	1985	2004	17776	17795	CCTATAGTTTAAAGAAAGGA	96	1887
1238422	2024	2043	17815	17834	GTGTCTAGAAGGCAATTTAC	70	1888
1238444	2079	2098	17870	17889	GTATGTCAAATCAITCTGG	16	1889
1238466	2113	2132	17904	17923	ATGATGATGGTGCTTTCACA	19	1890
1238488	2143	2162	17934	17953	ACTGACCATTTTTTAATTAC	32	1891
1238510	2172	2191	17963	17982	AGAAATGCAAGCAGTTCTTT	40	1892
1238532	2230	2249	18021	18040	TACAGAAACTATGAACTTGA	36	1893
1238554	2264	2283	18055	18074	GATTGTCTCCCTATTCCTTG	22	1894
1238576	2297	2316	18088	18107	ATTTCTGTCATCTCCAACCT	34	1895
1238598	2321	2340	18112	18131	CTTTTCCACTTCAAATCAA	48	1896
1238620	2364	2383	18155	18174	AATTCAGGGAATAATTTTAC	79	1897
1238642	2402	2421	18193	18212	GAAAAGTAATACATATCTGC	72	1898
1238664	2509	2528	18300	18319	CTGCTCTAAACAAAACCTCT	61	1899
1238686	2560	2579	18351	18370	AAGTATTCAGTACCTTACAA	44	1900
1238708	2708	2727	18499	18518	AAGAACATGCAAAGTTACAA	82	1901
1238730	N/A	N/A	4713	4732	ATGAAGATCCTCATCATTAC	82	1902
1238752	N/A	N/A	4812	4831	TACCAGGAGTTTTCCCTAAG	73	1903
1238774	N/A	N/A	4850	4869	TTTGATAATTATAITTGTA	123	1904
1238796	N/A	N/A	4891	4910	CAGAAGTTAACATATTTAT	74	1905
1238818	N/A	N/A	4956	4975	ATTGCTCCTTCCACTGGTG	32	1906
1238840	N/A	N/A	5008	5027	ACTGGTTAGCTTTTTTTCAC	29	1907
1238862	N/A	N/A	5066	5085	GTGTTAGATATAAATAACAT	94	1908
1238884	N/A	N/A	5118	5137	TTGCCAATTATCTAITATAA	47	1909
1238906	N/A	N/A	5163	5182	AAACATGCTCTAATTTGCAT	79	1910
1238928	N/A	N/A	5302	5321	GCAGAACCATCTTTGTGACC	51	1911

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

1238950	N/A	N/A	5413	5432	AATAACTCATACATACAGAC	60	1912
1238972	N/A	N/A	5490	5509	TGGGTCACAGCTTCCAGCTT	60	1913
1238994	N/A	N/A	5638	5657	GTCATAATTTCTTAGCTAC	12	1914
1239016	N/A	N/A	5684	5703	AAATCATGATTTTTAGTGGT	55	1915
1239038	N/A	N/A	5735	5754	AATAACCCACTTTTTTACTT	80	1916
1239060	N/A	N/A	5839	5858	GAAAATTAAGATCACCGACA	26	1917
1239082	N/A	N/A	5974	5993	TCTTTTATTCTAAGTAGCAA	72	1918
1239104	N/A	N/A	6288	6307	ACCCTCATTTTCTGTGACAT	61	1919
1239126	N/A	N/A	6424	6443	AATTCTAAAAATCTGTGGCC	84	1920
1239148	N/A	N/A	6499	6518	AAACTTCTGTTATGTTATTA	75	1921
1239170	N/A	N/A	6684	6703	TAGATACAGACATGTTTTGA	58	1922
1239192	N/A	N/A	6855	6874	GGATTACCTCCCTTAAAGTG	62	1923
1239214	N/A	N/A	7189	7208	CTTGTTATATTTTAATTTTC	113	1924
1239236	N/A	N/A	7588	7607	GAAGAAAATTTTAAATGAGA	114	1925
1239258	N/A	N/A	8159	8178	TATCTTCTATTTGTGTCTC	39	1926
1239280	N/A	N/A	8314	8333	ACAAAGATGCCACCTTCACC	82	1927
1239302	N/A	N/A	8639	8658	GCAAATTCAACAGCTCATTA	39	1928
1239324	N/A	N/A	8981	9000	ATCAGACTTACACTTCACTT	55	1929
1239346	N/A	N/A	9354	9373	GTGGTAGTTTTTCAAATCAA	12	1930
1239368	N/A	N/A	9536	9555	CTGTCACAAACACAAAGCCC	79	1931
1239390	N/A	N/A	9847	9866	GCACACTTAGCCACCCTGCC	112	1932
1239412	N/A	N/A	10675	10694	CAGTTTTGAATAAGATACTT	77	1933
1239434	N/A	N/A	10780	10799	ATTATTGTGCCACCAAGCCT	129	1934
1239456	N/A	N/A	12378	12397	CAGAAAACCCAATTCTACAT	107	1935
1239478	N/A	N/A	13522	13541	TGCACATAGAAAATCCAACA	70	1936
1239500	N/A	N/A	13735	13754	TGGCATATTTCAAGATATCC	44	1937
1239522	N/A	N/A	14135	14154	AGTATTTTTGACAATGGCCA	61	1938
1239544	N/A	N/A	14367	14386	GCTTATTATTCATGTTCTCC	13	1939
1239566	N/A	N/A	14579	14598	TGACAAGCCCATCCTGTCTC	102	1940
1239588	N/A	N/A	14918	14937	ATTTTCTCTCCCAGCATACA	109	1941
1239610	N/A	N/A	15203	15222	ACAAGCAGAGTTAAAGTACT	77	1942
1239632	N/A	N/A	15332	15351	CTGGATAATATTCATAAAAA	95	1943
1239654	N/A	N/A	15410	15429	CTTTATCACCCAATTAGCTG	73	1944
1239676	N/A	N/A	15458	15477	AACTGTTGCCAATTTTAGAA	86	1945
1239698	N/A	N/A	15663	15682	ATATACTGGAACACTGAAGT	61	1946
1239720	N/A	N/A	15732	15751	TACCTGCTGTACCCTAGGTC	86	1947
1239742	N/A	N/A	15819	15838	TCTTTTCAAATTAAGATCT	105	1948
1239764	N/A	N/A	15850	15869	TGGAGAATGTACATTCATCA	33	1949
1239786	N/A	N/A	15911	15930	CTAATTTTTGTACCAAAACA	106	1950
1239808	N/A	N/A	16116	16135	AGTGCATAGCAATGGTATCA	34	1951

10

20

30

40

表 2 7

P R N P R N A の低減

50

【表 27 - 1】

化合物 ID	配列番 号1開 始部位	配列番 号1停 止部位	配列番 号2開 始部位	配列番 号2停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	配列 番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	8	66
1238119	48	67	3141	3160	CATCTTTAATTGGAAATTCG	98	1952
1238141	109	128	3202	3221	ATCAGTTGATACCGCCTGCG	120	1953
1238163	457	476	16248	16267	CATGTGGCCACAAAGAGAAC	54*	1954
1238185	590	609	16381	16400	AGGCTGCCCCAGCCACCAC	98	1955
	614	633	16405	16424			
1238207	789	808	16580	16599	CGCCAAGGCCCCACCACCT	64	1956
1238229	1187	1206	16978	16997	ACAGGAAGACCTTCCTCATC	86	1957
1238251	1385	1404	17176	17195	CTCATGATGAACTCAATCAA	58	1958
1238273	1585	1604	17376	17395	CTATGAAATCTCTACTAAGA	66	1959
1238295	1666	1685	17457	17476	GAATAAGTATCATGTGGCCT	35	1960
1238317	1807	1826	17598	17617	ATATTTACTCTTGTGAACA	55	1961
1238339	1851	1870	17642	17661	TCACTGTGAATATGTCCTCT	9	1962
1238361	1879	1898	17670	17689	AAGCCTTTCATATATGTTAC	18	1963
1238383	1917	1936	17708	17727	AAGGGCACCATTCCCAAACA	106	1964
1238405	2000	2019	17791	17810	CAGCTGCCTTAATTACCTAT	20	1965
1238427	2039	2058	17830	17849	GGAGATTTGCCTTCAGTGTC	29	1966
1238449	2088	2107	17879	17898	AGCTCTCCTGTATGTCAAAA	17	1967
1238471	2123	2142	17914	17933	ATCATCTCTATGATGATGG	101	1968
1238493	2152	2171	17943	17962	TCTTTGCACACTGACCATTT	15	1969
1238515	2199	2218	17990	18009	TTTTTGACAATTATGAGACA	54	1970
1238537	2242	2261	18033	18052	TCAAAAGCCAATTACAGAAA	78	1971
1238559	2272	2291	18063	18082	ATTTTTAGATTGTCTCCCT	43	1972
1238581	2302	2321	18093	18112	ATCATATTTCTGTCTCTCC	23	1973
1238603	2331	2350	18122	18141	AACAGAATTTCTTTTCCAC	43	1974
1238625	2377	2396	18168	18187	GACAATATCAAACAATTCAG	22	1975
1238647	2425	2444	18216	18235	TGCAAGCCAATAATAACATT	25	1976
1238669	2521	2540	18312	18331	TTCAGATGTTAACTGCTCTA	35	1977
1238691	2579	2598	18370	18389	AAAGGGTTTCCACATATTA	49	1978
1238713	2722	2741	18513	18532	TTATATAACAAAACAAGAAC	88	1979
1238735	N/A	N/A	4743	4762	ATGCTCTCAGAACAAGAAAA	53	1980
1238757	N/A	N/A	4824	4843	TTAATCCTATTCTACCAGGA	78	1981
1238779	N/A	N/A	4871	4890	CCAATCCCTGTTCTATGT	42	1982
1238801	N/A	N/A	4901	4920	TTGATTTTTCCAGAAGTTTA	36	1983
1238823	N/A	N/A	4963	4982	AAGTAAAATTGCTCCTTTCC	58	1984
1238845	N/A	N/A	5040	5059	CACATCTACCCCTCTGCCT	95	1985
1238867	N/A	N/A	5096	5115	TTAATATTTCTTTTCGGTG	33	1986
1238889	N/A	N/A	5124	5143	ATCATTTTGCCATTTATCTA	24	1987
1238911	N/A	N/A	5179	5198	TGTAAAATGATAACCCAAAC	63	1988

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

1238933	N/A	N/A	5324	5343	GTCCAAGGTCACAAAATTGA	74	1989
1238955	N/A	N/A	5425	5444	CGAAATGCCCCAATAACTC	51	1990
1238977	N/A	N/A	5572	5591	TAGATCATTCTGCTAGGAAT	35	1991
1238999	N/A	N/A	5644	5663	TAATGTGTCATAATTTCTT	64	1992
1239021	N/A	N/A	5703	5722	CCACATATCACAGGCTCCAA	31	1993
1239043	N/A	N/A	5742	5761	TGCAGTTAATAACCCACTTT	44	1994
1239065	N/A	N/A	5861	5880	GAGAGCAATATATCACCAA	20	1995
1239087	N/A	N/A	6040	6059	ACTAAATCATTAATCAACTA	91	1996
1239109	N/A	N/A	6306	6325	TGATCACAGCCTTCTCTGAC	69	1997
1239131	N/A	N/A	6431	6450	TCAGCATAATTCTAAAAATC	95	1998
1239153	N/A	N/A	6507	6526	TGGTGCAGAACTTCTGTTA	69	1999
1239175	N/A	N/A	6713	6732	ATTTTATAATGCTGTAGCCA	40	2000
1239197	N/A	N/A	6861	6880	ACTGAAGGATTACCTCCCTT	64	2001
1239219	N/A	N/A	7227	7246	CATAATGTCCTTGTCTCTT	56	2002
1239241	N/A	N/A	7709	7728	TCTAATTTTGTACACAATAC	61	2003
1239263	N/A	N/A	8168	8187	AGCACAGGCTATCTTTCTAT	29	2004
1239285	N/A	N/A	8347	8366	ATTGAGAGCTTTTCCTCTTA	106	2005
1239307	N/A	N/A	8655	8674	ACAAAATTCTAGCGAAGCAA	75	2006
1239329	N/A	N/A	9039	9058	GCTTTGGATCTCTTAGAATT	14	2007
1239351	N/A	N/A	9417	9436	TATAATTTTTTACCTGGAA	58	2008
1239373	N/A	N/A	9636	9655	ATGAAAATCAATATCATTCC	80	2009
1239395	N/A	N/A	10022	10041	TAGACATGTAAACTTTGCCA	37	2010
1239417	N/A	N/A	10722	10741	AGTGTCCAGAAATTCTAAGGGT	36	2011
1239439	N/A	N/A	10797	10816	TAGGTGACCCACAACACATT	96	2012
1239461	N/A	N/A	12469	12488	AGTGTGGTACATATATGCTA	50	2013
1239483	N/A	N/A	13544	13563	CTATTTGCAATTAGTGTGAT	84	2014
1239505	N/A	N/A	13778	13797	CTAAGATACTCTCTGTCACC	63	2015
1239527	N/A	N/A	14191	14210	TACTAAATATTTATAATGGA	103	2016
1239549	N/A	N/A	14372	14391	TCTGTGCTTATTATTCATGT	51	2017
1239571	N/A	N/A	14799	14818	CCATCACTTCTCACCTGATT	73	2018
1239593	N/A	N/A	14927	14946	AGTGACTGAAATTTCTCTCC	66	2019
1239615	N/A	N/A	15238	15257	GTGGTCATAAGCAAATCAAA	44	2020
1239637	N/A	N/A	15362	15381	TTTTCATCTCCTTCAGAGCT	60	2021
1239659	N/A	N/A	15417	15436	CCCTTACCTTTATCACCCAA	76	2022
1239681	N/A	N/A	15508	15527	CCATGTACAGTTCAATGGTT	102	2023
1239703	N/A	N/A	15683	15702	GCCGTA AACCTATAATGGC	87	2024
1239725	N/A	N/A	15748	15767	AATGATTGCTAAACAGTACC	75	2025
1239747	N/A	N/A	15830	15849	AATCAAAAATCTCTTTCAA	97	2026
1239769	N/A	N/A	15874	15893	CCAGAATGACAATTTATGAC	34	2027
1239791	N/A	N/A	15926	15945	GTGAATTATTTCTTCTAAT	35	2028

10

20

30

40

表 2 8

P R N P R N A の低減

50

【表 28 - 1】

化合物 ID	配列番 号1開 始部位	配列番 号1停 止部位	配列番 号2開 始部位	配列番 号2停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	配列 番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	11	66
1238120	49	68	3142	3161	TCATCTTTAATTGGAAATTC	95	2029
1238142	113	132	3206	3225	TTGCATCAGTTGATACCGCC	121	2030
1238164	458	477	16249	16268	CCATGTGGCCACAAAGAGAA	32*	2031
1238186	591	610	16382	16401	GAGGCTGCCCCAGCCACCA	79	2032
	615	634	16406	16425			
1238208	856	875	16647	16666	TAACGGTCTCATAGTCACT	63	2033
1238230	1189	1208	16980	16999	AAACAGGAAGACCTTCTCA	82	2034
1238252	1397	1416	17188	17207	CATTAGCAACGGCTCATGAT	75	2035
1238274	1586	1605	17377	17396	GCTATGAAATCTCTACTAAG	15	2036
1238296	1676	1695	17467	17486	GGATTTTTTTGAATAAGTAT	31	2037
1238318	1808	1827	17599	17618	AATATTTACTCTTGTTGAAC	72	2038
1238340	1852	1871	17643	17662	TTCAGTGTGAATATGTCCTC	20	2039
1238362	1881	1900	17672	17691	AGAAGCCTTTCATATATGTT	26	2040
1238384	1918	1937	17709	17728	CAAGGGCACCATCCCAAAC	102	2041
1238406	2001	2020	17792	17811	TCAGCTGCCTTAATTACCTA	25	2042
1238428	2040	2059	17831	17850	AGGAGAITTGCCTTCAGTGT	35	2043
1238450	2090	2109	17881	17900	GCAGCTCTCCTGTATGTCAA	28	2044
1238472	2124	2143	17915	17934	CATCATCCTCTATGATGATG	104	2045
1238494	2153	2172	17944	17963	TTCTTTGCACACTGACCAIT	31	2046
1238516	2200	2219	17991	18010	GTTTTTGACAATTATGAGAC	16	2047
1238538	2243	2262	18034	18053	TTCAAAAGCCAATTACAGAA	58	2048
1238560	2273	2292	18064	18083	TATTTTTTAGATTGTCTCCC	44	2049
1238582	2303	2322	18094	18113	AATCATATTTCTGTCATCTC	20	2050
1238604	2332	2351	18123	18142	TAACAGAATTTCTTTTCCA	32	2051
1238626	2378	2397	18169	18188	TGACAATATCAAACAATTCA	48	2052
1238648	2427	2446	18218	18237	AGTGCAAGCCAATAATAACA	34	2053
1238670	2523	2542	18314	18333	ACTTCAGATGTTAACTGCTC	21	2054
1238692	2602	2621	18393	18412	ATTGTAAGCCTAAGGACCAC	49	2055
1238714	2723	2742	18514	18533	TTTATATAACAAAACAAGAA	89	2056
1238736	N/A	N/A	4744	4763	GATGCTCTCAGAACAAGAAA	49	2057
1238758	N/A	N/A	4826	4845	CTTAATCTTATCTACCAG	78	2058
1238780	N/A	N/A	4874	4893	TATCCAATCCCTGTTCTTA	48	2059
1238802	N/A	N/A	4902	4921	GTTGATTTTTCCAGAAGTTT	9	2060
1238824	N/A	N/A	4964	4983	TAAGTAAAATTGCTCCTTTC	76	2061
1238846	N/A	N/A	5042	5061	ATCACATCTACCCTCTGC	77	2062
1238868	N/A	N/A	5097	5116	CTTAATATTTCTTTCGGT	37	2063
1238890	N/A	N/A	5125	5144	CATCATTTTTGCCATTTATCT	30	2064

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 2】

1238912	N/A	N/A	5183	5202	TAGATGTAAAATGATAACCC	43	2065
1238934	N/A	N/A	5345	5364	GATCAGGAAATTAGGTAGCC	39	2066
1238956	N/A	N/A	5426	5445	TCGAAATGCCCCAATAACT	59	2067
1238978	N/A	N/A	5577	5596	AATTTTAGATCATTCTGCTA	82	2068
1239000	N/A	N/A	5650	5669	TTCAGTTAATGTGCATAAT	22	2069
1239022	N/A	N/A	5704	5723	CCCACATATCACAGGCTCCA	59	2070
1239044	N/A	N/A	5746	5765	CAGGTGCAGTTAATAACCCA	70	2071
1239066	N/A	N/A	5862	5881	TGAGAGCAATATATCACCA	15	2072
1239088	N/A	N/A	6041	6060	TACTAAATCATTAATCAACT	117	2073
1239110	N/A	N/A	6307	6326	GTGATCACAGCCTTTCCTGA	83	2074
1239132	N/A	N/A	6432	6451	TTCAGCATAATTCTAAAAAT	102	2075
1239154	N/A	N/A	6508	6527	GTGGTGCAGAACTTCTGTT	64	2076
1239176	N/A	N/A	6721	6740	TAGGAGTTATTTTATAATGC	39	2077
1239198	N/A	N/A	6872	6891	TAATGCTTTTCACTGAAGGA	57	2078
1239220	N/A	N/A	7254	7273	ATGTCAAACAACCCCGACC	108	2079
1239242	N/A	N/A	7714	7733	CTCTTTCTAATTTGTACAC	101	2080
1239264	N/A	N/A	8182	8201	ATTATCCCCCATGAGCACA	58	2081
1239286	N/A	N/A	8348	8367	AATTGAGAGCTTTCTCTT	99	2082
1239308	N/A	N/A	8660	8679	TCTTAACAAAATTCTAGCGA	107	2083
1239330	N/A	N/A	9064	9083	AAGGTAATTTTATAACCCCC	69	2084
1239352	N/A	N/A	9418	9437	GTATAATTTTTTACCTGGA	8	2085
1239374	N/A	N/A	9640	9659	TTCAATGAAAATCAATATCA	101	2086
1239396	N/A	N/A	10037	10056	CCAAGAGTTTCAGTATAGAC	16	2087
1239418	N/A	N/A	10734	10753	ACACACATTTCAAGTGCAG	54	2088
1239440	N/A	N/A	10811	10830	GCCACAGCTATATATAGGTG	104	2089
1239462	N/A	N/A	12545	12564	TCATTGCAAACTATCCACA	77	2090
1239484	N/A	N/A	13546	13565	CACTATTTGCAATTAGTGTG	82	2091
1239506	N/A	N/A	13779	13798	TCTAAGATACTCTCTGTAC	79	2092
1239528	N/A	N/A	14210	14229	AAGGAATAATCAAATAAAT	94	2093
1239550	N/A	N/A	14382	14401	TGTTATTTCTCTGTGCTTA	33	2094
1239572	N/A	N/A	14802	14821	CTCCATCACTTCTCACCTG	70	2095
1239594	N/A	N/A	14928	14947	GAGTGACTGAATTTCTCTC	107	2096
1239616	N/A	N/A	15267	15286	ACATTATTGAAATGGGAAGT	50	2097
1239638	N/A	N/A	15363	15382	TTTTTCATCTCCTTCAGAGC	74	2098
1239660	N/A	N/A	15418	15437	CCCCTTACCTTTATCACCCA	119	2099
1239682	N/A	N/A	15516	15535	ACCATATACCATGTACAGTT	7	2100
1239704	N/A	N/A	15686	15705	TGTGCCGTAAAACCTATAAT	69	2101
1239726	N/A	N/A	15749	15768	AAATGATTGCTAAACAGTAC	78	2102
1239748	N/A	N/A	15831	15850	AAATCAAAAATCTCTTTTCA	135	2103
1239770	N/A	N/A	15875	15894	TCCAGAATGACAATTTATGA	57	2104
1239792	N/A	N/A	15928	15947	GAGTGAAITATTTTCTTCTA	16	2105

10

20

30

40

表 2 9

P R N P R N A の低減

50

【表 29 - 1】

化合物 ID	配列番 号 1 開 始部位	配列番 号 1 停 止部位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC) RTS 42354	配列 番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	13	66
1238121	50	69	3143	3162	ATCATCTTTAATTGGAAATT	106	2106
1238143	117	136	3210	3229	ACACTTGCATCAGTTGATAC	126	2107
1238165	467	486	16258	16277	CAGGTCACTCCATGTGGCCA	91*	2108
1238187	592	611	16383	16402	TGAGGCTGCCCCAGCCACC	103	2109
	616	635	16407	16426			
1238209	857	876	16648	16667	GTAACGGTCCTCATAGTCAC	83	2110
1238231	1197	1216	16988	17007	GATGGTGAAAACAGGAAGAC	82	2111
1238253	1419	1438	17210	17229	TGTTATACTTTTACTGGCCT	57	2112
1238275	1588	1607	17379	17398	TAGCTATGAAATCTCTACTA	42	2113
1238297	1677	1696	17468	17487	AGGATTTTTTTGAATAAGTA	51	2114
1238319	1810	1829	17601	17620	ACAATATTACTCTTGTGTA	31	2115
1238341	1853	1872	17644	17663	GTTCACTGTGAATATGTCCT	4	2116
1238363	1882	1901	17673	17692	CAGAAAGCCTTTCATATATGT	25	2117
1238385	1919	1938	17710	17729	CCAAGGGCACCATTCCAAA	87	2118
1238407	2002	2021	17793	17812	TTCAGCTGCCTTAATTACCT	38	2119
1238429	2041	2060	17832	17851	AAGGAGATTGCCTTCAGTG	53	2120
1238451	2091	2110	17882	17901	TGCAGCTCTCTGTATGTC	32	2121
1238473	2125	2144	17916	17935	ACATCATCTCTATGATGAT	107	2122
1238495	2154	2173	17945	17964	TTTCTTTGCACACTGACCAT	29	2123
1238517	2201	2220	17992	18011	GGTTTTTGACAATTATGAGA	4	2124
1238539	2245	2264	18036	18055	GATTCAAAAGCCAATTACAG	43	2125
1238561	2274	2293	18065	18084	ATATTTTTAGATTGTCTCC	52	2126
1238583	2304	2323	18095	18114	CAATCATATTTCTGTCACT	26	2127
1238605	2333	2352	18124	18143	TTAACAGAAATTTCTTTTCC	58	2128
1238627	2379	2398	18170	18189	GTGACAATATCAAACAATC	43	2129
1238649	2429	2448	18220	18239	AAAGTGCAAGCCAATAATAA	60	2130
1238671	2525	2544	18316	18335	ACACTTCAGATGTTAACTGC	34	2131
1238693	2604	2623	18395	18414	ACATTGTAAGCCTAAGGACC	31	2132
1238715	2725	2744	18516	18535	TTTTTATATAACAAAACAAG	91	2133
1238737	N/A	N/A	4745	4764	TGATGCTCTCAGAACAAGAA	39	2134
1238759	N/A	N/A	4827	4846	TCCTTAATCCTATTCTACCA	92	2135
1238781	N/A	N/A	4875	4894	TTATCCAATTCCTGTTCT	67	2136
1238803	N/A	N/A	4903	4922	TGTTGATTTTTCCAGAAGTT	15	2137
1238825	N/A	N/A	4965	4984	GTAAGTAAAATTGCTCCTTT	35	2138
1238847	N/A	N/A	5044	5063	AAATCACATCTACCCCTCT	80	2139
1238869	N/A	N/A	5098	5117	TCTTAATTTTTCTTTTCGG	30	2140
1238891	N/A	N/A	5131	5150	ATGACTCATCATTTTGCCAT	47	2141
1238913	N/A	N/A	5193	5212	GTTATTTTAATAGATGTAAA	106	2142

10

20

30

40

50

【表 29 - 2】

1238935	N/A	N/A	5379	5398	TCATTTCTCCATTCTATGA	95	2143
1238957	N/A	N/A	5449	5468	TTAACAAAATGTTTGTCACT	71	2144
1238979	N/A	N/A	5579	5598	CTAATTTTAGATCATTCTGC	44	2145
1239001	N/A	N/A	5653	5672	CATTTCAAGTAAATGTGCAT	30	2146
1239023	N/A	N/A	5710	5729	TTTTTCCCCACATATCACAG	61	2147
1239045	N/A	N/A	5782	5801	TCAGATTTTTCACATATGCG	12	2148
1239067	N/A	N/A	5864	5883	AGTGAGAGCAATATATTCAC	70	2149
1239089	N/A	N/A	6054	6073	CCAATACACAAATTAATAAA	87	2150
1239111	N/A	N/A	6314	6333	AGAGCTTGTGATCACAGCCT	75	2151
1239133	N/A	N/A	6442	6461	CCTTACATAATTCAGCATAA	44	2152
1239155	N/A	N/A	6526	6545	GCCATGTTCAAGTGCAGTGT	34	2153
1239177	N/A	N/A	6723	6742	CTTAGGAGTTATTTATAAT	81	2154
1239199	N/A	N/A	6874	6893	TATAATGCTTTTCACTGAAG	66	2155
1239221	N/A	N/A	7259	7278	GGCAAATGTCAAACAACCCC	80	2156
1239243	N/A	N/A	7715	7734	TCTCTTCTAATTTGTACA	97	2157
1239265	N/A	N/A	8187	8206	CATTAATTATCCCCCATGA	65	2158
1239287	N/A	N/A	8393	8412	CCACATATGACAAGGTCACA	61	2159
1239309	N/A	N/A	8702	8721	GCAGTATAGGCCAATATCCC	47	2160
1239331	N/A	N/A	9065	9084	AAAGGTAATTTTATAACCCC	73	2161
1239353	N/A	N/A	9421	9440	TAGGTATAATTTTACCT	111	2162
1239375	N/A	N/A	9650	9669	TTGAAAAGTTTCAATGAAA	106	2163
1239397	N/A	N/A	10090	10109	GCCATCTACTGAAATAGGAC	105	2164
1239419	N/A	N/A	10735	10754	AACACACATTTCAAGTGCA	88	2165
1239441	N/A	N/A	11088	11107	GTACCATAACCTTTTTTTTT	40	2166
1239463	N/A	N/A	12638	12657	CGGAAATATCATTCGACTCA	47	2167
1239485	N/A	N/A	13548	13567	GACACTATTTGCAATTAGTG	91	2168
1239507	N/A	N/A	13780	13799	ATCTAAGATACTCTGTGCA	120	2169
1239529	N/A	N/A	14213	14232	CATAAGGAATAATCAAATA	102	2170
1239551	N/A	N/A	14383	14402	ATGTTATTTCTCTGTGCTT	36	2171
1239573	N/A	N/A	14808	14827	TCGGTGCTCCATCACTTCT	77	2172
1239595	N/A	N/A	14930	14949	TAGAGTGACTGAATTTTCTC	131	2173
1239617	N/A	N/A	15269	15288	TAACATTATTGAAATGGGAA	81	2174
1239639	N/A	N/A	15366	15385	TTATTTTTCATCTCCTTCAG	65	2175
1239661	N/A	N/A	15419	15438	ACCCCTTACCTTTATCACCC	75	2176
1239683	N/A	N/A	15517	15536	CACCATATACCATGTACAGT	22	2177
1239705	N/A	N/A	15687	15706	GTGTGCCGTAAAACCTATAA	51	2178
1239727	N/A	N/A	15761	15780	ATGACAATAGTAAAATGATT	98	2179
1239749	N/A	N/A	15832	15851	CAAATCAAAAATCTCTTTTC	97	2180
1239771	N/A	N/A	15877	15896	CATCCAGAATGACAATTAT	95	2181
1239793	N/A	N/A	15932	15951	TTATGAGTGAATTATTTTCT	63	2182

10

20

30

40

【表 30】

表 30

PRNP RNAの低減

化合物ID	配列番号 3開始部 位	配列番 号3停 止部位	配列(5'→3'の順)	PRNP (% UTC)	配列 番号
1238727	216	235	TGCTCTGAAAAGCGAAGCCA	97	2183

50

【0326】

実施例2：混合型ヌクレオシド間結合を有する5 - 10 - 5 MOEギャップマーが *in vitro*でのヒトPRNP RNAに及ぼす効果（単回投与）

ヒトPRNP核酸に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを合成し、*in vitro*でのPRNP RNAレベルに及ぼす効果を試験した。

【0327】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型ヌクレオシド間結合を有する5 - 10 - 5 MOEギャップマーである。ギャップマーは20個の長さのヌクレオシドであり、中心ギャップセグメントは10個の2' - D - デオキシヌクレオシドからなり、3'及び5'ウィングは各々5個の2' - MOE修飾ヌクレオシドからなる。ギャップマーの糖モチーフは(5' 3'の順) e e e e e d d d d d d d d d d e e e e eであり、このとき、「d」は2' - D - デオキシリボシル糖を表し、「e」は2' - MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーのヌクレオシド間結合モチーフは(5' 3'の順) s o o o s s s s s s s s s s s s o o s sであり、このとき、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。各シトシン残基は5 - メチルシトシンである。

10

【0328】

「開始部位」は、ギャップマーがヒト配列内で相補的である最も5'側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト配列内で相補的である最も3'側のヌクレオシドを示す。以下の表に収載された各修飾オリゴヌクレオチドは、示されているように、ヒトPRNP核酸配列番号1または配列番号2に相補的である。「N/A」は、修飾オリゴヌクレオチドがその特定の核酸に対し100%の相補性では相補的でないことを示す。以下に示すように、ヒトPRNPの核酸塩基配列に相補的な修飾オリゴヌクレオチドは、ヒトPRNP RNAの量を低減した。

20

【0329】

ウェル当たり20,000細胞の密度の培養A - 431細胞を、4,000 nMの修飾オリゴヌクレオチドで自由取込みにより処置した。およそ48時間の処置期間後、全RNAを細胞から単離し、実施例1で説明したように、プライマープローブセットRTS42354を用いた定量的リアルタイムRT-PCRによってPRNP RNAレベルを測定した。PRNP RNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）を用いて正規化した。結果を以下の表に示す。結果は、未処置の対照細胞（UTC）におけるPRNP RNAレベルを基準に正規化したものである。アスタリスク（*）でマークされた値は、プライマープローブセットのアンプリコン領域に相補的なオリゴヌクレオチドから得られたものである。アンプリコン領域に相補的な修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定するために、さらなるアッセイが使用され得る。

30

40

50

【表 3 1 - 1】

表 3 1
PRNP RNAの低減

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5'→3'の順)	PRNP (% UTC)	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	6	66
1270212	420	439	16211	16230	GGTTCGCCATAATGACTGCT	2*	2184
1270213	423	442	16214	16233	CAAGGTTCCGCATAATGACT	23*	2185
1270218	506	525	16297	16316	GTTCCATCCTCCAGGCTTCG	5*	2186
1270219	507	526	16298	16317	TGTTCCATCCTCCAGGCTTC	11*	2187
1270224	516	535	16307	16326	TGCCCCCAGTGTCCATCCT	5*	2188
1270225	517	536	16308	16327	CTGCCCCCAGTGTCCATCC	5	2189
1270230	1335	1354	17126	17145	CTATGTTTTCCAGTGCCCAT	12	2190
1270231	1337	1356	17128	17147	CTCTATGTTTTCCAGTGCCC	4	2191
1270236	1425	1444	17216	17235	ATTTGCTGTTATACTTTAC	6	2192
1270237	1426	1445	17217	17236	TATTTGCTGTTATACTTTA	17	2193
1270242	1455	1474	17246	17265	CCAAAAATAAGTCCAGATTA	27	2194
1270243	1456	1475	17247	17266	TCCAAAAATAAGTCCAGATT	30	2195
1270248	1512	1531	17303	17322	CAAAGGTATTCAGACTGTT	9	2196
1270249	1513	1532	17304	17323	GCAAAGGTATTCAGACTGT	16	2197
1270254	1559	1578	17350	17369	ATTAGTATACTGAGCTCTAG	36	2198
1270255	1565	1584	17356	17375	TAGGGCATTAGTATACTGAG	3	2199
1270260	1618	1637	17409	17428	GGTTTTCTAAAAATGGAAAA	72	2200
1270261	1622	1641	17413	17432	GTCGGGTTTTCTAAAAATGG	10	2201
1270266	1827	1846	17618	17637	AGAGGTTCAAGTGTGTGACA	17	2202
1270267	1841	1860	17632	17651	TATGTCTCTAGCCAGAGGT	75	2203
1270272	1856	1875	17647	17666	TATGTTCACTGTGAATATGT	26	2204
1270273	1871	1890	17662	17681	CATATATGTTACAGTTATGT	35	2205
1270278	1895	1914	17686	17705	TGATTTCAAGTCCCAGAAGC	23	2206
1270279	1960	1979	17751	17770	ACATATAGGGTCCTTTAAAC	55	2207
1270284	1971	1990	17762	17781	AAAGGAATGCCACATATAGG	16	2208
1270285	1973	1992	17764	17783	AGAAAGGAATGCCACATATA	32	2209
1270290	2006	2025	17797	17816	ACTTTTCAGCTGCCTTAAT	33	2210
1270291	2007	2026	17798	17817	TACTTTTCAGCTGCCTTAAT	30	2211
1270296	2072	2091	17863	17882	AAAATCATTCTGGTTTCCAG	22	2212
1270297	2073	2092	17864	17883	CAAAATCATTCTGGTTTCCA	20	2213
1270302	2150	2169	17941	17960	TTTGCACACTGACCATTTT	42	2214
1270303	2151	2170	17942	17961	CTTTGCACACTGACCATTTT	26	2215
1270308	2202	2221	17993	18012	TGGTTTTTGACAATTATGAG	4	2216
1270309	2203	2222	17994	18013	CTGGTTTTTGACAATTATGA	2	2217
1270314	2290	2309	18081	18100	TCATCTCCAACCTAAGATAT	52	2218

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

1270315	2323	2342	18114	18133	TTCTTTTCCACTTCAAATC	50	2219
1270320	2358	2377	18149	18168	GGGAATAATTTACTTTAAT	26	2220
1270321	2359	2378	18150	18169	AGGGAATAATTTACTTTAA	14	2221
1270326	2419	2438	18210	18229	CCAATAATAACATTGCAGAA	18	2222
1270327	2421	2440	18212	18231	AGCCAATAATAACATTGCAG	9	2223
1270332	2573	2592	18364	18383	TTTCCCACATATTAAGTATT	43	2224
1270333	2577	2596	18368	18387	AGGGTTTCCCACATATTAAG	33	2225
1270338	2612	2631	18403	18422	TTCAGTGCACATTGTAAGCC	13	2226
1270339	N/A	N/A	4894	4913	TTCCAGAAGTTTAACATAIT	29	2227
1270344	N/A	N/A	4908	4927	AGCGTTGTTGATTTTCCAG	9	2228
1270350	N/A	N/A	4998	5017	TTTTTTTCACTGTAAGACCT	31	2229
1270356	N/A	N/A	5072	5091	AGACTTGTGTTAGATATAAA	35	2230
1270362	N/A	N/A	5081	5100	CGGTGTGGAAGACTTGTGTT	15	2231
1270368	N/A	N/A	5190	5209	ATTTAATAGATGTAAAATG	97	2232
1270374	N/A	N/A	5517	5536	CAGGTAAGTTCTCAGGAGTG	12	2233
1270380	N/A	N/A	5530	5549	GTTTCTTCCATTGCAGGTAA	2	2234
1270386	N/A	N/A	5538	5557	GTTGTTTGTCTTCCATT	2	2235
1270392	N/A	N/A	5607	5626	TATACATTTAGGCTCTTTTC	22	2236
1270398	N/A	N/A	5636	5655	CATAATTTTCTTAGCTACTG	32	2237
1270404	N/A	N/A	5674	5693	TTTTAGTGGTTACATAATGT	66	2238
1270410	N/A	N/A	5779	5798	GATTTTTCACATATGCGTTC	8	2239
1270416	N/A	N/A	5794	5813	GTGCTTTTCCITTCAGATTT	21	2240
1270422	N/A	N/A	5855	5874	AATATATTCACCAAAGGAAA	63	2241
1270428	N/A	N/A	6216	6235	ATCTGTTGTGGTTCAGCTAA	42	2242
1270434	N/A	N/A	6224	6243	TATGTACAATCTGTTGTGGT	19	2243
1270440	N/A	N/A	6496	6515	CTTCTGTTATGTTATTAITG	34	2244
1270446	N/A	N/A	7280	7299	TAATTAGTTACATCGGGAAG	64	2245
1270452	N/A	N/A	7387	7406	TAGTAAGAACTTATCCAAG	59	2246
1270458	N/A	N/A	8039	8058	ATGGCACITTCITTTTATTT	20	2247
1270464	N/A	N/A	8166	8185	CACAGGCTATCTTTCTATTT	46	2248
1270470	N/A	N/A	9024	9043	GATTTTGGACGGGAGATTT	57	2249
1270476	N/A	N/A	9034	9053	GGATCTCTTAGATTTTGGGA	40	2250
1270482	N/A	N/A	9042	9061	TTTGCTTTGGATCTCTTAGA	23	2251
1270488	N/A	N/A	9358	9377	CAGGGTGGTAGITTTTCAAAA	10	2252
1270494	N/A	N/A	9686	9705	ATTAATAGGTTAGGAAGAAA	91	2253
1270500	N/A	N/A	9694	9713	GGAGCTCTATTAATAGGTTA	63	2254
1270506	N/A	N/A	9984	10003	GTGGGAGTATCAATTAAGC	46	2255
1270512	N/A	N/A	11334	11353	TGTTGTTCTTTTCTGGTAG	12	2256
1270518	N/A	N/A	14380	14399	TTATTTCTCTGTGCTTATT	54	2257
1270524	N/A	N/A	15164	15183	TTTTGGAGGCTCTTTAGG	53	2258
1270530	N/A	N/A	15515	15534	CCATATACCATGTACAGTTC	17	2259
1270536	N/A	N/A	15623	15642	GGATGATCTGCAATTGTTTT	24	2260

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 1】

表 3 2
PRNP RNAの低減

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC)	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	7	66
1270214	425	444	16216	16235	GCCAAGGTTCCGCATAATGA	10*	2261
1270220	509	528	16300	16319	AGTGTTCATCCTCCAGGCT	5*	2262
1270226	518	537	16309	16328	GCTGCCCCAGTGTCCATC	12*	2263
1270232	1338	1357	17129	17148	ACTCTATGTTTTCCAGTGCC	7	2264
1270238	1427	1446	17218	17237	TTATTTGCTGTTATACTTTT	31	2265
1270244	1458	1477	17249	17268	AGTCCAAAAATAAGTCCAGA	12	2266
1270250	1515	1534	17306	17325	AGGCAAAGGTATTTCAGACT	3	2267
1270256	1566	1585	17357	17376	ATAGGGCATTAGTACTGA	5	2268
1270262	1623	1642	17414	17433	TGTCGGGTTTTCTTAAAATG	16	2269
1270268	1843	1862	17634	17653	AATATGTCCTCTAGCCAGAG	37	2270

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

1270274	1872	1891	17663	17682	TCATATATGTTACAGTTATG	22	2271
1270280	1961	1980	17752	17771	CACATATAGGGTCCITTTAAA	30	2272
1270286	1992	2011	17783	17802	TAAATTACCTATAGTTTAAA	42	2273
1270292	2008	2027	17799	17818	TTACTTTTCAGCTGCCTTAA	19	2274
1270298	2084	2103	17875	17894	CTCCTGTATGTCAAATCAT	55	2275
1270304	2169	2188	17960	17979	AATGCAAGCAGTTCITTTTCT	14	2276
1270310	2204	2223	17995	18014	TCTGGTTTTTGACAATTATG	3	2277
1270316	2324	2343	18115	18134	TTTCTTTTCCACTTCAAAT	26	2278
1270322	2365	2384	18156	18175	CAAITCAGGGAATAATTTTA	61	2279
1270328	2423	2442	18214	18233	CAAGCCAATAATAACATTGC	28	2280
1270334	2605	2624	18396	18415	CACATTGTAAGCCTAAGGAC	20	2281
1270340	N/A	N/A	4897	4916	TTTTTCCAGAAGTTAACAT	69	2282
1270345	N/A	N/A	4910	4929	AGAGCGTTGTTGATTTTTCC	4	2283
1270346	N/A	N/A	4935	4954	TTTTTTCCTTTCTTCTACAA	117	2284
1270351	N/A	N/A	5000	5019	GCTTTTTTTCCTGTAAGAC	2	2285
1270352	N/A	N/A	5001	5020	AGCTTTTTTTCCTGTAAGA	8	2286
1270357	N/A	N/A	5073	5092	AAGACTTGTGTTAGATATAA	24	2287
1270358	N/A	N/A	5074	5093	GAAGACTTGTGTTAGATATA	10	2288
1270363	N/A	N/A	5126	5145	TCATCATTTTGCCATTTATC	10	2289
1270364	N/A	N/A	5127	5146	CTCATCATTTTGCCATTTAT	7	2290
1270369	N/A	N/A	5192	5211	TTAITTTAATAGATGTAATA	83	2291
1270370	N/A	N/A	5194	5213	GGTTATTTAATAGATGTAA	4	2292
1270375	N/A	N/A	5519	5538	TGCAGGTAAGTTCTCAGGAG	12	2293
1270376	N/A	N/A	5521	5540	ATTGCAGGTAAGTTCTCAGG	7	2294
1270381	N/A	N/A	5532	5551	TTGTTTCTTCCATTGCAGGT	17	2295
1270382	N/A	N/A	5533	5552	TTTGTTCCTTCCATTGCAGG	27	2296
1270387	N/A	N/A	5540	5559	TTGTTTGTGTTTCTTCCA	4	2297
1270388	N/A	N/A	5597	5616	GGCTCTTTCCAGGTGTTCT	9	2298
1270393	N/A	N/A	5608	5627	TTATACATTTAGGCTCTTTT	21	2299
1270394	N/A	N/A	5610	5629	TGTTATACATTTAGGCTCTT	8	2300
1270399	N/A	N/A	5637	5656	TCATAATTTCTTAGCTACT	32	2301
1270400	N/A	N/A	5640	5659	GTGTCATAATTTCTTAGCT	7	2302
1270405	N/A	N/A	5711	5730	GTTTTTCCCCACATATCACA	21	2303
1270406	N/A	N/A	5715	5734	GTCAGTTTTTCCCCACATAT	7	2304
1270411	N/A	N/A	5780	5799	AGATTTTTCACATATGCGTT	12	2305
1270412	N/A	N/A	5781	5800	CAGATTTTTCACATATGCGT	11	2306
1270417	N/A	N/A	5796	5815	CTGTGCTTTTCCITTCAGAT	18	2307
1270418	N/A	N/A	5798	5817	TTCTGTGCTTTTCCITTCAG	29	2308
1270423	N/A	N/A	5856	5875	CAATATATTCACCAAAGGAA	45	2309
1270424	N/A	N/A	5858	5877	AGCAATATATTCACCAAAGG	13	2310
1270429	N/A	N/A	6217	6236	AATCTGTTGTGGTTCAGCTA	18	2311

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 3】

1270430	N/A	N/A	6218	6237	CAATCTGTTGTGGTTCAGCT	11	2312
1270435	N/A	N/A	6488	6507	ATGTTATTATTGTTATTTGA	42	2313
1270436	N/A	N/A	6490	6509	TTATGTTATTATTGTTATTT	71	2314
1270441	N/A	N/A	6498	6517	AACTTCTGTTATGTTATTAT	33	2315
1270442	N/A	N/A	6565	6584	CAGAGAATCTTTCACCTTGG	21	2316
1270447	N/A	N/A	7281	7300	TTAATTAGTTACATCGGGAA	31	2317
1270448	N/A	N/A	7285	7304	AAGCTTAATTAGTTACATCG	32	2318
1270453	N/A	N/A	7391	7410	GAGCTAGTAAGAACTTATCC	50	2319
1270454	N/A	N/A	7393	7412	CAGAGCTAGTAAGAACTTAT	26	2320
1270459	N/A	N/A	8041	8060	AAATGGCACTTCTTTTAT	20	2321
1270460	N/A	N/A	8156	8175	CTTCTATTTGTGTCTCCTT	22	2322
1270465	N/A	N/A	8167	8186	GCACAGGCTATCTTCTATT	16	2323
1270466	N/A	N/A	8169	8188	GAGCACAGGCTATCTTCTA	22	2324
1270471	N/A	N/A	9026	9045	TAGATTTTTGGACGGGAGAT	28	2325
1270472	N/A	N/A	9027	9046	TTAGATTTTTGGACGGGAGA	41	2326
1270477	N/A	N/A	9036	9055	TTGGATCTCTTAGATTTTTG	35	2327
1270483	N/A	N/A	9044	9063	TGTTTGCTTTGGATCTCTTA	20	2328
1270489	N/A	N/A	9413	9432	ATTTTTTACCTGGAAAATC	72	2329
1270495	N/A	N/A	9687	9706	TATTAATAGGTTAGGAAGAA	70	2330
1270501	N/A	N/A	9696	9715	CAGGAGCTCTATTAATAGGT	24	2331
1270507	N/A	N/A	9985	10004	AGTGGGAGTATCAATTTAAG	42	2332
1270513	N/A	N/A	11337	11356	TGTTGTTGTTTCTTTTCTGG	7	2333
1270519	N/A	N/A	14381	14400	GTTATTTCTCTGTGCTTAT	12	2334
1270525	N/A	N/A	15165	15184	GTTTTGGAGGCTCTTTTAG	41	2335
1270531	N/A	N/A	15518	15537	TCACCATATACCATGTACAG	50	2336
1270537	N/A	N/A	15626	15645	CTGGGATGATCTGCAATTGT	40	2337

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 1】

表 3 3
PRNP RNAの低減

化合物 ID	配列番 号 1 開 始部位	配列番 号 1 停 止部位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5'→3'の順)	PRNP (% UTC)	配列番 号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	6	66
1270215	427	446	16218	16237	CAGCCAAGGTTCCGCCATAAT	19*	2338
1270216	503	522	16294	16313	CCATCCTCCAGGCTTCGGGC	13*	2339
1270221	511	530	16302	16321	CCAGTGTTCATCCTCCAGG	4*	2340
1270222	514	533	16305	16324	CCCCAGTGTTCATCCTCC	6*	2341
1270227	1331	1350	17122	17141	GTTTTCCAGTGCCCATCAGT	13	2342
1270228	1333	1352	17124	17143	ATGTTTTCCAGTGCCCATCA	9	2343
1270233	1339	1358	17130	17149	TACTCTATGTTTTCCAGTGC	19	2344
1270234	1422	1441	17213	17232	TGCTGTTATACTTTTACTGG	6	2345
1270239	1429	1448	17220	17239	GGTTATTTGCTGTATACTT	3	2346
1270240	1452	1471	17243	17262	AAAATAAGTCCAGATTAACC	66	2347
1270245	1459	1478	17250	17269	AAGTCCAAAATAAGTCCAG	25	2348
1270246	1509	1528	17300	17319	AGGTATTTCCAGACTGTTCTG	7	2349
1270251	1516	1535	17307	17326	CAGGCAAAGGTATTTCCAGAC	14	2350
1270252	1517	1536	17308	17327	CCAGGCAAAGGTATTTCCAGA	16	2351

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 2】

1270257	1567	1586	17358	17377	GATAGGGCATTAGTATACTG	4	2352
1270258	1569	1588	17360	17379	AAGATAGGGCATTAGTATAC	28	2353
1270263	1625	1644	17416	17435	GTTGTCGGGTTTTCTTAAAA	12	2354
1270264	1820	1839	17611	17630	CAGTGTGTGACAATATTTA	7	2355
1270269	1844	1863	17635	17654	GAATATGTCTCTAGCCAGA	23	2356
1270270	1849	1868	17640	17659	ACTGTGAATATGTCTCTAG	6	2357
1270275	1878	1897	17669	17688	AGCCTTTCATATATGTTACA	18	2358
1270276	1880	1899	17671	17690	GAAGCCTTTCATATATGTTA	8	2359
1270281	1964	1983	17755	17774	TGCCACATATAGGGTCCTTT	5	2360
1270287	1999	2018	17790	17809	AGCTGCCTTAATTACCTATA	14	2361
1270293	2011	2030	17802	17821	AATTTACTTTTCAGCTGCCT	10	2362
1270299	2105	2124	17896	17915	GGTGTCTTTCACAAGTGCAGC	37	2363
1270305	2171	2190	17962	17981	GAAATGCAAGCAGTTCTTTT	23	2364
1270311	2206	2225	17997	18016	ATTCTGGTTTTTGACAATTA	11	2365
1270317	2325	2344	18116	18135	ATTTCTTTTCCACTTCAAA	15	2366
1270323	2415	2434	18206	18225	TAATAACATTCAGAAAAAGT	65	2367
1270329	2569	2588	18360	18379	CCACATATTAAGTATTCAGT	3	2368
1270335	2606	2625	18397	18416	GCACATGTGAAGCCTAAGGA	2	2369
1270341	N/A	N/A	4900	4919	TGATTTTTCCAGAAGTTTAA	42	2370
1270347	N/A	N/A	4936	4955	ATTTTTCTTTCTTCTACA	78	2371
1270353	N/A	N/A	5010	5029	TTACTGGTTAGCTTTTTTTC	44	2372
1270359	N/A	N/A	5075	5094	GGAAGACTTGTGTTAGATAT	7	2373
1270365	N/A	N/A	5129	5148	GACTCATCATTTTGCATTT	10	2374
1270371	N/A	N/A	5197	5216	TTTGGTTATTTAATAGATG	62	2375
1270377	N/A	N/A	5522	5541	CATTGCAGGTAAGTTCTCAG	9	2376
1270383	N/A	N/A	5534	5553	GTTTGTTCCTTCCATTGCAG	8	2377
1270389	N/A	N/A	5603	5622	CATTTAGGCTCTTTCCAGG	20	2378
1270395	N/A	N/A	5615	5634	CCTGGTGTATACATTTAGG	68	2379
1270401	N/A	N/A	5665	5684	TTACATAATGTTCAATTCAG	50	2380
1270407	N/A	N/A	5722	5741	TTTACTTGTCAATTTTCCC	26	2381
1270413	N/A	N/A	5787	5806	TCCTTTCAGATTTTTCACAT	38	2382
1270419	N/A	N/A	5800	5819	TTTTCTGTCTTTTCCTTTC	20	2383
1270425	N/A	N/A	5863	5882	GTGAGAGCAATATATTCACC	69	2384
1270431	N/A	N/A	6220	6239	TACAATCTGTTGTGGTTCAG	19	2385
1270437	N/A	N/A	6491	6510	GTTATGTTATTATGTTATT	25	2386
1270443	N/A	N/A	6566	6585	TCAGAGAATCTTTCACCTTG	21	2387
1270449	N/A	N/A	7288	7307	TTGAAGCTTAATTAGTTACA	22	2388
1270455	N/A	N/A	8035	8054	CACTTTCTTTTATTTCTTT	23	2389
1270461	N/A	N/A	8158	8177	ATCTTCTATTTGTGTCTCC	19	2390
1270467	N/A	N/A	8170	8189	TGAGCACAGGCTATCTTCT	36	2391
1270473	N/A	N/A	9028	9047	CTTAGATTTTTGGACGGGAG	16	2392

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 3】

1270478	N/A	N/A	9037	9056	TTTGGATCTCTTAGATTTTT	31	2393
1270479	N/A	N/A	9038	9057	CTTGGATCTCTTAGATTTT	33	2394
1270484	N/A	N/A	9348	9367	GTTTTTCAAATCAACAAATC	63	2395
1270485	N/A	N/A	9350	9369	TAGTTTTTCAAATCAACAAA	84	2396
1270490	N/A	N/A	9415	9434	TAATTTTTTACCTGGAAAA	78	2397
1270491	N/A	N/A	9416	9435	ATAATTTTTTACCTGGAAA	94	2398
1270496	N/A	N/A	9688	9707	CTATTAATAGGTTAGGAAGA	68	2399
1270497	N/A	N/A	9689	9708	TCTATTAATAGGTTAGGAAG	73	2400
1270502	N/A	N/A	9697	9716	TCAGGAGCTCTATTAATAGG	32	2401
1270503	N/A	N/A	9978	9997	GTATCAATTTAAGCAATTGT	37	2402
1270508	N/A	N/A	9986	10005	AAGTGGGAGTATCAATTTAA	41	2403
1270509	N/A	N/A	9988	10007	TCAAGTGGGAGTATCAATTT	44	2404
1270514	N/A	N/A	11338	11357	TTGTTGTTGTTCTTTTCTG	6	2405
1270515	N/A	N/A	11339	11358	TTTGTGTTGTTCTTTTCT	14	2406
1270520	N/A	N/A	14384	14403	TATGTTATTCCTCTGTGCT	34	2407
1270521	N/A	N/A	14387	14406	TATTATGTTATTCCTCTGT	36	2408
1270526	N/A	N/A	15167	15186	GGGTTTTTGGAGGCTCTTTT	21	2409
1270527	N/A	N/A	15511	15530	ATACCATGTACAGTTCAATG	27	2410
1270532	N/A	N/A	15519	15538	TTCACCATATACCATGTACA	58	2411
1270533	N/A	N/A	15521	15540	AATTCACCATATACCATGTA	79	2412
1270538	N/A	N/A	15627	15646	GCTGGGATGATCTGCAATTG	60	2413
1270539	N/A	N/A	15629	15648	GTGCTGGGATGATCTGCAAT	62	2414

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 1】

表 3 4
PRNP RNAの低減

化合物 ID	配列番 号 1 開 始部位	配列番 号 1 停 止部位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC)	配列番 号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTAA	7	66
1270217	505	524	16296	16315	TTCCATCCTCCAGGCTTCGG	8*	2415
1270223	515	534	16306	16325	GCCCCAGTGTTCCATCCTC	6*	2416
1270229	1334	1353	17125	17144	TATGTTTTCCAGTGCCCATC	16	2417
1270235	1423	1442	17214	17233	TTGCTGTTATACTTTTACTG	6	2418
1270241	1454	1473	17245	17264	CAAAAATAAGTCCAGATTAA	60	2419
1270247	1511	1530	17302	17321	AAAGGTATTTTCAGACTGTTC	9	2420
1270253	1519	1538	17310	17329	ATCCAGGCAAAGGTATTTCA	13	2421
1270259	1615	1634	17406	17425	TTTCTAAAATGGAAAATAT	77	2422
1270265	1822	1841	17613	17632	TTCAGTGTTGTGACAATATT	5	2423
1270271	1850	1869	17641	17660	CACTGTGAATATGTCCTCTA	7	2424
1270277	1894	1913	17685	17704	GATTTCAAGTCCCAGAAGCC	21	2425
1270282	1966	1985	17757	17776	AATGCCACATATAGGGTCCT	13	2426
1270283	1970	1989	17761	17780	AAGGAATGCCACATATAGGG	6	2427
1270288	2004	2023	17795	17814	TTTTCAGCTGCCTTAATTAC	72	2428
1270289	2005	2024	17796	17815	CTTTTCAGCTGCCTTAATTA	56	2429
1270294	2065	2084	17856	17875	TTCTGGTTTCCAGGTAAATG	19	2430
1270295	2067	2086	17858	17877	CATTCTGGTTTCCAGGTAAA	13	2431
1270300	2144	2163	17935	17954	CACTGACCATTTTTTAATTA	55	2432
1270301	2146	2165	17937	17956	CACACTGACCATTTTTTAAT	32	2433

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

1270306	2196	2215	17987	18006	TTGACAATTATGAGACAGAA	8	2434
1270307	2198	2217	17989	18008	TTTTGACAATTATGAGACAG	17	2435
1270312	2269	2288	18060	18079	TTTAGATTGTCTCCCTATT	50	2436
1270313	2288	2307	18079	18098	ATCTCCAACCTAAGATATTT	57	2437
1270318	2329	2348	18120	18139	CAGAAATTCCTTTTCCACTT	13	2438
1270319	2355	2374	18146	18165	AATAATTTTACTTTAATTA	110	2439
1270324	2417	2436	18208	18227	AATAATAACATTGCAGAAAA	92	2440
1270325	2418	2437	18209	18228	CAATAATAACATTGCAGAAA	72	2441
1270330	2571	2590	18362	18381	TCCCACATATTAAGTATTCA	22	2442
1270331	2572	2591	18363	18382	TTCCCACATATTAAGTATTC	36	2443
1270336	2608	2627	18399	18418	GTGCACATTGTAAGCCTAAG	44	2444
1270337	2610	2629	18401	18420	CAGTGCACATTGTAAGCCTA	24	2445
1270342	N/A	N/A	4906	4925	CGTTGTTGATTTTCCAGAA	2	2446
1270343	N/A	N/A	4907	4926	GCGTTGTTGATTTTCCAGA	2	2447
1270348	N/A	N/A	4938	4957	TGATTTTTCCTTCTTCTA	61	2448
1270349	N/A	N/A	4944	4963	CACTGGTGATTTTTCCTTT	44	2449
1270354	N/A	N/A	5011	5030	CTTACTGGTTAGCTTTTTTT	70	2450
1270355	N/A	N/A	5071	5090	GACTTGTGTTAGATATAAAT	30	2451
1270360	N/A	N/A	5078	5097	TGTGGAAGACTTGTGTTAGA	10	2452
1270361	N/A	N/A	5079	5098	GTGTGGAAGACTTGTGTTAG	24	2453
1270366	N/A	N/A	5130	5149	TGACTCATCATTTTGCCAIT	20	2454
1270367	N/A	N/A	5135	5154	GTAAATGACTCATCATTTTG	42	2455
1270372	N/A	N/A	5200	5219	TATTTTGGTTATTTTAATAG	122	2456
1270373	N/A	N/A	5515	5534	GGTAAGTCTCAGGAGTGGG	22	2457
1270378	N/A	N/A	5523	5542	CCATTGCAGGTAAGTTCTCA	6	2458
1270379	N/A	N/A	5525	5544	TTCCATTGCAGGTAAGTTCT	24	2459
1270384	N/A	N/A	5536	5555	TTGTTTGTTCCTCCATTGC	10	2460
1270385	N/A	N/A	5537	5556	TTTGTGTTTCTTCCAITG	7	2461
1270390	N/A	N/A	5604	5623	ACATTTAGGCTCTTTCCAG	25	2462
1270391	N/A	N/A	5605	5624	TACATTTAGGCTCTTTCCA	27	2463
1270396	N/A	N/A	5616	5635	CCCTGGTGTATACATTTAG	73	2464
1270397	N/A	N/A	5618	5637	TGCCCTGGTGTATACATTT	82	2465
1270402	N/A	N/A	5671	5690	TAGTGGTTACATAATGTTCA	12	2466
1270403	N/A	N/A	5673	5692	TTTAGTGGTTACATAATGTT	49	2467
1270408	N/A	N/A	5777	5796	TTTTTCACATATGCGTTCAC	24	2468
1270409	N/A	N/A	5778	5797	ATTTTTACATATGCGTTCAC	26	2469
1270414	N/A	N/A	5790	5809	TTTTCTTTCAGATTTTCA	46	2470
1270415	N/A	N/A	5793	5812	TGCTTTTCTTTCAGATTTT	20	2471
1270420	N/A	N/A	5852	5871	ATATTCACCAAAGGAAAATT	68	2472
1270426	N/A	N/A	5867	5886	CTTAGTGAGAGCAATATATT	62	2473
1270432	N/A	N/A	6221	6240	GTACAATCTGTTGTGGTTCA	12	2474

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 3】

1270438	N/A	N/A	6492	6511	TGTTATGTTATTATTGTTAT	34	2475
1270444	N/A	N/A	6571	6590	GAAGTTCAGAGAATCTTTCA	85	2476
1270450	N/A	N/A	7383	7402	AAGAACTTATCCCAAGGTTG	30	2477
1270456	N/A	N/A	8036	8055	GCACTTTCTTTTATTCTT	3	2478
1270462	N/A	N/A	8164	8183	CAGGCTATCTTCTATTGT	47	2479
1270468	N/A	N/A	8171	8190	ATGAGCACAGGCTATCTTTC	54	2480
1270474	N/A	N/A	9030	9049	CTCTTAGATTTTTGGACGGG	6	2481
1270480	N/A	N/A	9040	9059	TGCTTTGGATCTCTTAGATT	11	2482
1270486	N/A	N/A	9352	9371	GGTAGTTTTTCAAATCAACA	8	2483
1270492	N/A	N/A	9419	9438	GGTATAATTTTTTACCTGG	54	2484
1270498	N/A	N/A	9690	9709	CTCTATTAATAGGTTAGGAA	60	2485
1270504	N/A	N/A	9980	9999	GAGTATCAATTTAAGCAATT	45	2486
1270510	N/A	N/A	11331	11350	TGTTTCTTTCTGGTAGAGA	7	2487
1270516	N/A	N/A	14377	14396	TTTCTCTGTGCTTATTAT	54	2488
1270522	N/A	N/A	15160	15179	TGGAGGCTCTTTAGGTGGG	46	2489
1270528	N/A	N/A	15513	15532	ATATACCATGTACAGTTCAA	40	2490
1270534	N/A	N/A	15619	15638	GATCTGCAATTGTTTTTCTC	42	2491

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 1】

表 3 5
PRNP RNAの低減

化合物ID	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC)	配列番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	6	66
1270421	N/A	N/A	5854	5873	ATATATTACCAAAGGAAAA	73	2492
1270427	N/A	N/A	6214	6233	CTGTTGTGGTTCAGCTAAAC	32	2493
1270433	N/A	N/A	6222	6241	TGTACAATCTGTTGTGGTTC	24	2494
1270439	N/A	N/A	6495	6514	TTCTGTTATGTTATTATTGT	45	2495
1270445	N/A	N/A	6573	6592	CTGAAGTTCAGAGAATCTTT	50	2496
1270451	N/A	N/A	7386	7405	AGTAAGAACTTATCCCAAGG	28	2497
1270457	N/A	N/A	8037	8056	GGCACTTCTTTTTATTCT	8	2498
1270463	N/A	N/A	8165	8184	ACAGGCTATCTTTCTATTG	27	2499
1270469	N/A	N/A	8173	8192	CCATGAGCACAGGCTATCTT	59	2500
1270475	N/A	N/A	9032	9051	ATCTCTTAGATTTTTGGACG	38	2501
1270481	N/A	N/A	9041	9060	TTGCTTTGGATCTCTTAGAT	29	2502
1270487	N/A	N/A	9356	9375	GGGTGGTAGTTTTTCAAATC	30	2503
1270493	N/A	N/A	9420	9439	AGGTATAATTTTTTACCTG	123	2504
1270499	N/A	N/A	9693	9712	GAGCTCTATTAATAGGTTAG	26	2505
1270505	N/A	N/A	9981	10000	GGAGTATCAATTTAAGCAAT	26	2506
1270511	N/A	N/A	11333	11352	GTTGTTTCTTTTCTGGTAGA	16	2507
1270517	N/A	N/A	14379	14398	TATTCCTCTGTGCTTATTA	56	2508
1270523	N/A	N/A	15163	15182	TTTTGGAGGCTCTTTTAGGT	30	2509
1270529	N/A	N/A	15514	15533	CATATACCATGTACAGTTCA	48	2510
1270535	N/A	N/A	15621	15640	ATGATCTGCAATTGTTTTTC	37	2511
1270540	1560	1579	17351	17370	CATTAGTATACTGAGCTCTA	39	2512
1270541	1842	1861	17633	17652	ATATGTCCTCTAGCCAGAGG	81	2513
1270542	1959	1978	17750	17769	CATATAGGGTCCTTTAAACA	61	2514
1270543	2603	2622	18394	18413	CATTGTAAGCCTAAGGACCA	52	2515

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

1270544	N/A	N/A	6215	6234	TCTGTTGTGGTTCAGCTAAA	30	2516
1270545	N/A	N/A	7279	7298	AATTAGTTACATCGGGAAGG	50	2517
1270546	N/A	N/A	9025	9044	AGATTTTGGACGGGAGATT	38	2518
1270547	504	523	16295	16314	TCCATCCTCCAGGCTTCGGG	4*	2519
1270548	1332	1351	17123	17142	TGTTTTCCAGTGCCCATCAG	14	2520
1270549	1453	1472	17244	17263	AAAAATAAGTCCAGATTAAC	84	2521
1270550	1510	1529	17301	17320	AAGGTATTCAGACTGTTCT	6	2522
1270551	1809	1828	17600	17619	CAATATTTACTCTTGTGAA	54	2523
1270552	1993	2012	17784	17803	CTTAATTACCTATAGTTTAA	60	2524
1270553	2066	2085	17857	17876	ATTCTGGTTCAGGTAAAT	17	2525
1270554	2197	2216	17988	18007	TTTGACAATTATGAGACAGA	16	2526
1270555	2356	2375	18147	18166	GAATAATTTACTTTAATTA	106	2527
1270556	2416	2435	18207	18226	ATAATAACATTGCAGAAAAG	63	2528
1270557	2570	2589	18361	18380	CCCACATAATTAAGTATTCAG	19	2529
1270558	N/A	N/A	4898	4917	ATTTTCCAGAAGTTAACA	52	2530
1270559	N/A	N/A	5120	5139	TTTTGCCATTTATCTATTAT	53	2531
1270560	N/A	N/A	5516	5535	AGGTAAGTCTCAGGAGTGG	14	2532
1270561	N/A	N/A	5531	5550	TGTTTCTCCATTGCAGGTA	4	2533
1270562	N/A	N/A	5598	5617	AGGCTCTTTCCAGGTGTTT	7	2534
1270563	N/A	N/A	5609	5628	GTTATACATTTAGGCTCTTT	2	2535
1270564	N/A	N/A	5635	5654	ATAATTTCTTAGCTACTGC	37	2536
1270565	N/A	N/A	5791	5810	CTTTTCCTTCAGATTTTTC	28	2537
1270566	N/A	N/A	5853	5872	TATATTCACCAAAGGAAAAT	89	2538
1270567	N/A	N/A	6489	6508	TATGTTATATTGTTATTG	79	2539
1270568	N/A	N/A	7384	7403	TAAGAACTTATCCCAAGGTT	29	2540
1270569	N/A	N/A	9035	9054	TGGATCTCTTAGAATTTTGG	26	2541
1270570	N/A	N/A	9979	9998	AGTATCAATTTAAGCAATTG	51	2542
1270571	N/A	N/A	14378	14397	ATTCCTCTGTGCTTATTAT	40	2543
1270572	N/A	N/A	15512	15531	TATACCATGTACAGTTCAAT	33	2544
1270573	426	445	16217	16236	AGCCAAGGTTCGCCATAATG	20*	2545
1270574	1568	1587	17359	17378	AGATAGGGCATTAGTATACT	21	2546
1270575	1972	1991	17763	17782	GAAAGGAATGCCACATATAG	33	2547
1270576	2611	2630	18402	18421	TCAGTGCACATTGTAAGCCT	11	2548
1270577	N/A	N/A	6223	6242	ATGTACAATCTGTTGTGGTT	10	2549
1270578	N/A	N/A	7287	7306	TGAAGCTTAATTAGTTACAT	38	2550
1270579	1340	1359	17131	17150	CTACTCTATGTTTTCCAGTG	5	2551
1270580	1428	1447	17219	17238	GTTATTTGCTGTTATACTTT	5	2552
1270581	1461	1480	17252	17271	CTAAGTCCAAAAATAAGTCC	54	2553
1270582	1518	1537	17309	17328	TCCAGGCAAAGGTATTTCAG	28	2554
1270583	1624	1643	17415	17434	TTGTCGGGTTTTCTTAAAAT	47	2555
1270584	1828	1847	17619	17638	CAGAGGTTTCAGTGTGTGAC	5	2556

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 3】

1270585	1857	1876	17648	17667	TTATGTTCACTGTGAATATG	31	2557
1270586	1883	1902	17674	17693	CCAGAAGCCTTTCATATATG	8	2558
1270587	1905	1924	17696	17715	CCCAAACATTTGATTTCAAG	67	2559
1270588	2083	2102	17874	17893	TCCTGTATGTCAAAATCAIT	59	2560
1270589	2170	2189	17961	17980	AAATGCAAGCAGTTCITTTTC	44	2561
1270590	2424	2443	18215	18234	GCAAGCCAATAATAACATTG	9	2562
1270591	2578	2597	18369	18388	AAGGGTTTCCCACATATTAA	46	2563
1270592	N/A	N/A	4896	4915	TTTTCCAGAAGTTTAAACATA	74	2564
1270593	N/A	N/A	5524	5543	TCCATTGCAGGTAAGTTCTC	28	2565
1270594	N/A	N/A	5606	5625	ATACATTTAGGCTCTTTTCC	22	2566
1270595	N/A	N/A	5617	5636	GCCCTGGTGTATAACATTTA	89	2567
1270596	N/A	N/A	5799	5818	TTTCGTGCTTTTCCTTCA	12	2568

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1】

表 3 6
PRNP RNAの低減

化合物 ID	配列番 号 1 開 始部位	配列番 号 1 停 止部位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' → 3' の順)	PRNP (% UTC)	配列 番号
1201142	1963	1982	17754	17773	GCCACATATAGGGTCCTTTA	6	66
1270597	N/A	N/A	5866	5885	TTAGTGAGAGCAATATATTC	63	2569
1270598	N/A	N/A	6497	6516	ACTTCTGTTATGTTATTATT	32	2570
1270599	N/A	N/A	6572	6591	TGAAGTTCAGAGAATCTTTC	110	2571
1270600	N/A	N/A	7392	7411	AGAGCTAGTAAGAACTTATC	49	2572
1270601	N/A	N/A	9043	9062	GTTTGCTTTGGATCTCTTAG	15	2573
1270602	N/A	N/A	9357	9376	AGGGTGGTAGTTTTTCAAAT	6	2574
1270603	N/A	N/A	9987	10006	CAAGTGGGAGTATCAATTTA	40	2575
1270604	N/A	N/A	15166	15185	GGTTTTTGGAGGCTCTTTTA	13	2576
1270605	N/A	N/A	15628	15647	TGCTGGGATGATCTGCAATT	69	2577
1270606	415	434	N/A	N/A	GCCATAATGACTGCTCTGCC	13*	2578
1270607	1956	1975	17747	17766	ATAGGGTCCTTTAAACATCT	13	2579
1270608	N/A	N/A	6212	6231	GTTGTGGTTCAGCTAAACTA	66	2580
1270609	N/A	N/A	9022	9041	TTTTTGGACGGGAGATTTAG	73	2581
1270610	N/A	N/A	9684	9703	TAATAGGTTAGGAAGAAAAG	105	2582
1270611	N/A	N/A	9685	9704	TAAATAGGTTAGGAAGAAAA	88	2583
1270612	501	520	16292	16311	ATCCTCCAGGCTTCGGGCGC	16*	2584
1270613	1417	1436	17208	17227	TTATACTTTTACTGGCCTGG	51	2585
1270614	1450	1469	17241	17260	AATAAGTCCAGATTAACCAA	57	2586
1270615	1507	1526	17298	17317	GTATTTCCAGACTGTTCTGAG	4	2587
1270616	1806	1825	17597	17616	TATTTACTCTTGTTGAACAG	40	2588
1270617	1891	1910	17682	17701	TTCAAGTCCCAGAAGCCTTT	20	2589
1270618	1892	1911	17683	17702	TTTCAAGTCCCAGAAGCCTT	18	2590
1270619	1990	2009	17781	17800	AATTACCTATAGTTTAAAGA	65	2591
1270620	2063	2082	17854	17873	CTGGTTTCCAGGTAAATGGA	21	2592
1270621	2100	2119	17891	17910	TTTCACTGAGGCTCTCC	41	2593
1270622	2194	2213	17985	18004	GACAATTATGAGACAGAAAT	11	2594
1270623	2286	2305	18077	18096	CTCCAACCTAAGATATTTTT	38	2595
1270624	2413	2432	18204	18223	ATAACATTGCAGAAAAGTAA	79	2596
1270625	N/A	N/A	4996	5015	TTTTTCACTGTAAGACCTTC	38	2597

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

1270626	N/A	N/A	4997	5016	TTTTTTCACCTGTAAGACCTT	72	2598
1270627	N/A	N/A	5069	5088	CTTGTGTTAGATATAAATAA	74	2599
1270628	N/A	N/A	5070	5089	ACTTGTGTTAGATATAAATA	75	2600
1270629	N/A	N/A	5528	5547	TTCTTCCATTGCAGGTAAGT	19	2601
1270630	N/A	N/A	5595	5614	CTCTTTTCCAGGTGTTCTAA	12	2602
1270631	N/A	N/A	5632	5651	ATTTTCTTAGCTACTGCCCT	42	2603
1270632	N/A	N/A	5660	5679	TAATGTTTCATTTCAGTTAAT	58	2604
1270633	N/A	N/A	5709	5728	TTTTCCCCACATATCACAGG	39	2605
1270634	N/A	N/A	5850	5869	ATTCACCAAAGGAAAATTA	58	2606
1270635	N/A	N/A	6561	6580	GAATCTTTCACCTTGGTTTG	41	2607
1270636	N/A	N/A	7381	7400	GAACCTATCCCAAGGTTGTA	55	2608
1270637	N/A	N/A	8154	8173	TTCTATTTGTGTCTCCTTGA	32	2609
1270638	N/A	N/A	9411	9430	TTTTTTACCTGGAAAATCTC	84	2610
1270639	N/A	N/A	9976	9995	ATCAATTTAAGCAATTGTTA	58	2611
1270640	N/A	N/A	14375	14394	TCCTCTGTGCTTATTATTCA	50	2612
1270641	N/A	N/A	15509	15528	ACCATGTACAGTTCAATGGT	79	2613
1270642	1571	1590	17362	17381	CTAAGATAGGGCATTAGTAT	30	2614
1270643	1975	1994	17766	17785	AAAGAAAGGAATGCCACATA	30	2615
1270644	2614	2633	18405	18424	GATTCAGTGCACATTGTAAG	10	2616
1270645	N/A	N/A	6226	6245	GATATGTACAATCTGTTGTG	22	2617
1270646	N/A	N/A	9698	9717	ATCAGGAGCTCTATTAATAG	39	2618
1270647	N/A	N/A	9699	9718	AATCAGGAGCTCTATTAATA	55	2619
1270648	519	538	16310	16329	GGCTGCCCCCAGTGTCCAT	27*	2620
1270649	520	539	16311	16330	CGGCTGCCCCCAGTGTCCA	36*	2621
1270650	1343	1362	17134	17153	GGTCTACTCTATGTTTTCCA	51	2622
1270651	1431	1450	17222	17241	ATGGTTATTTGCTGTTATAC	8	2623
1270652	1627	1646	17418	17437	ATGTTGTGGGTTTCTTAA	3	2624
1270653	1831	1850	17622	17641	AGCCAGAGGTTTCAGTGTGT	32	2625
1270654	1908	1927	17699	17718	ATTCCAAACAITTGAITTC	83	2626
1270655	2086	2105	17877	17896	CTCTCTGTATGTCAAATC	66	2627
1270656	2114	2133	17905	17924	TATGATGATGGTGCTTTCAC	11	2628
1270657	2208	2227	17999	18018	TAATTCGGTTTTTGACAAT	47	2629
1270658	2271	2290	18062	18081	TTTTTTAGATTGTCTCCCTA	56	2630
1270659	2581	2600	18372	18391	CAAAAGGGTTTCCACATAT	27	2631
1270660	N/A	N/A	4947	4966	TTCCACTGGTGATTTTTTCC	35	2632
1270661	N/A	N/A	4948	4967	TTTCCACTGGTGATTTTTTC	52	2633
1270662	N/A	N/A	5012	5031	CCTTACTGGTTAGCTTTTTT	40	2634
1270663	N/A	N/A	5013	5032	CCCTTACTGGTTAGCTTTTT	49	2635
1270664	N/A	N/A	5083	5102	TTCCGGTGTGGAAGACTTGTG	37	2636
1270665	N/A	N/A	5084	5103	TTCCGGTGTGGAAGACTTGT	41	2637
1270666	N/A	N/A	5527	5546	TCTTCCATTGCAGGTAAGTT	34	2638

【表 3 6 - 3】

1270667	N/A	N/A	5620	5639	ACTGCCCTGGTGTATACAT	61	2639
1270668	N/A	N/A	5646	5665	GTTAATGTGTCATAATTTTC	23	2640
1270669	N/A	N/A	5675	5694	TTTTTAGTGGTTACATAATG	59	2641
1270670	N/A	N/A	5676	5695	ATTTTTAGTGGTTACATAAT	55	2642
1270671	N/A	N/A	5723	5742	TTTTACTTGTGAGTTTTTCC	16	2643
1270672	N/A	N/A	5724	5743	TTTTACTTGTGAGTTTTTC	33	2644
1270673	N/A	N/A	5789	5808	TTTCCTTTCAGATTTTTCAC	47	2645

【 0 3 3 0 】

実施例 3：修飾オリゴヌクレオチドが *in vitro* のヒト PRNP RNA に及ぼす効果（多回用量）

上記の実施例から選択された修飾オリゴヌクレオチドを、A-431細胞において様々な用量で試験した。ウェル当たり10,000細胞の密度で細胞を平板培養し、以下の表で指定されているように、自由取込みにより様々な用量の修飾オリゴヌクレオチドで処置した。およそ48時間の処置期間後、全RNAを細胞から単離し、実施例1で説明したように、プライマープローブセットRTS42354を用いた定量的リアルタイムPCRによってPRNP RNAレベルを測定した。PRNP RNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）で正規化した。結果を、未処置の対照細胞（UTC）に対するPRNP RNAパーセントとして以下の表に示す。各修飾オリゴヌクレオチドの半数効果阻害濃度（IC₅₀）も示されている。IC₅₀は、Excelでデータの対数/線形プロットにおける線形回帰を用いて計算した。アスタリスク（*）でマークされた修飾オリゴヌクレオチドは、プライマープローブセットのアンプリコン領域に相補的である。アンプリコン領域に相補的な修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定するために、さらなるアッセイが使用され得る。

【表 3 7】

表 3 7

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC					IC50 (μ M)
	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201120	98	51	18	6	2	0.2
1201138	98	93	36	19	15	0.4
1201142	84	58	30	13	8	0.2
1201145	92	88	70	34	13	0.7
1201154	68	42	19	7	4	0.1
1201255	64	55	31	15	8	0.1
1201276	75	46	15	5	3	0.1
1201288	101	62	31	22	13	0.3
1201293	80	57	21	7	4	0.1
1201294	84	64	37	19	11	0.2
1238797	100	77	45	27	14	0.4
1238863	64	38	8	2	1	0.04
1238864	74	27	8	3	1	0.04
1238995	103	59	32	21	11	0.3
1200977*	92	68	46	27	21	0.4

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 3 8

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC					IC50 (μ M)
	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201142	82	58	30	13	7	0.2
1238270	77	57	30	12	8	0.1
1238359	83	57	31	12	4	0.2
1238360	102	65	41	22	13	0.4
1238490	79	53	36	12	7	0.1
1238491	95	77	46	41	17	0.5
1238600	93	76	55	29	16	0.5
1238645	92	65	57	32	20	0.5
1238688	87	81	96	32	31	1.4
1238974	50	48	17	8	4	<0.02
1238975	82	67	41	22	11	0.3
1239062	87	76	56	28	13	0.4
1239063	179	72	37	16	5	0.6
1239064	96	95	59	27	10	0.6
1239260	98	79	56	35	26	0.7

10

20

【表 3 9】

表 3 9

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC					IC50 (μ M)
	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201142	84	56	26	11	8	0.1
1238341	72	46	15	4	2	0.1
1238404	94	80	58	37	21	0.7
1238517	81	44	16	6	3	0.1
1238582	95	67	54	33	23	0.5
1238802	98	71	46	17	6	0.3
1238892	104	101	74	49	36	2
1238914	97	86	72	36	13	0.7
1239045	82	75	38	18	9	0.3
1239046	91	65	50	25	13	0.3
1239066	81	79	48	20	10	0.3
1239352	94	71	37	16	7	0.3
1239394	88	86	44	28	15	0.4
1239550	87	85	69	53	39	2.2
1239682	108	58	34	13	5	0.3

30

40

50

【表 4 0】

表 4 0

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC					IC50 (μ M)
	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201142	83	55	23	17	7	0.1
1238167*	63	41	18	13	9	0.04
1238168*	72	44	17	17	12	0.1
1238169*	76	41	21	17	11	0.1
1238170*	69	35	18	10	8	0.05
1238255	91	59	29	15	9	0.2
1238322	67	31	9	4	1	0.03
1238324	91	69	32	13	5	0.2
1238409	72	61	40	14	8	0.2
1238410	87	67	33	18	8	0.2
1238497	86	65	31	14	8	0.2
1238498	81	65	34	16	9	0.2
1238500	82	36	15	5	2	0.1
1238805	85	58	30	12	5	0.2
1239027	67	60	33	17	13	0.1

10

20

【表 4 1】

表 4 1

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC					IC50 (μ M)
	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201142	87	61	25	14	9	0.2
1238259	86	59	26	9	3	0.2
1238325	56	40	17	6	2	0.03
1238327	72	51	22	8	4	0.1
1238370	84	54	24	9	2	0.1
1238371	93	80	43	17	8	0.3
1238437	88	79	36	20	11	0.3
1238501	71	36	17	7	3	0.1
1238502	91	62	32	16	8	0.2
1239009	71	39	16	5	3	0.1
1239028	77	66	44	29	17	0.3
1239052	89	54	34	19	12	0.2
1239162	89	73	47	34	15	0.4
1239250	89	64	38	24	16	0.3
1239448	76	44	25	9	5	0.1

30

40

50

【表 4 2】

表 4 2

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC					IC50 (μ M)
	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201142	90	52	33	12	8	0.2
1238285	97	84	55	36	14	0.6
1238329	90	49	25	12	6	0.1
1238373	75	60	11	9	4	0.1
1238440	74	61	26	12	8	0.1
1238460	85	77	46	30	13	0.4
1238572	96	82	60	39	29	0.9
1238812	100	51	34	11	6	0.2
1238813	88	64	41	21	17	0.3
1238835	109	80	43	20	8	0.4
1238836	78	61	35	11	6	0.2
1238990	81	62	33	15	7	0.2
1239010	76	38	15	6	1	0.1
1239011	97	68	36	16	7	0.3
1239231	85	96	76	52	30	1.8

10

20

【表 4 3】

表 4 3

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC						IC50 (μ M)
	6nM	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201142	94	97	62	27	14	7	0.2
1238244	92	106	61	31	15	12	0.2
1238331	107	116	64	28	14	8	0.3
1238507	92	66	39	25	9	5	0.1
1238616	109	91	70	56	35	29	0.7
1238837	90	70	50	15	9	4	0.1
1238838	88	92	53	31	18	9	0.2
1239146	109	100	61	44	23	11	0.3
1239607	97	86	66	39	23	18	0.3
1239694	110	108	84	76	48	28	1.5

30

40

50

【表 4 4】

表 4 4

A-431細胞におけるヒトPRNP RNA発現の用量依存的低減

化合物 ID	%UTC						IC50 (μM)
	6nM	23nM	94nM	375nM	1500nM	6000nM	
1201142	105	98	69	27	20	10	0.3
1238361	88	86	86	53	31	20	0.5
1238444	107	96	83	51	39	21	0.6
1238554	96	91	85	67	44	31	1.3
1238889	99	85	88	61	59	39	2.6
1238992	84	101	73	51	31	20	0.5
1239263	89	100	92	69	48	32	1.8
1239329	106	96	80	47	39	31	0.8
1239345	120	113	90	49	30	19	0.6

10

【0331】

実施例 4：ヒトPRNP 核酸に相補的なMOEギャップマー修飾オリゴヌクレオチドの設計及び合成

20

ヒトPRNP 核酸に相補的な修飾オリゴヌクレオチドを設計し、合成した。

【0332】

「開始部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列内で相補的である最も5'側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列内で相補的である最も3'側のヌクレオシドを示す。以下の表に記載された修飾オリゴヌクレオチドのほとんどは、本明細書では配列番号1と称されるヒトPRNP mRNA配列（本明細書の上記で説明）及び/または本明細書では配列番号2と称されるヒトPRNPゲノム配列（本明細書の上記で説明）に相補的である。加えて、ある特定の修飾オリゴヌクレオチドは、本明細書では配列番号4と称されるヒトPRNP mRNA（EMSEMBLアクセッション番号：ENST00000424424.1）に相補的である。「N/A」は、修飾オリゴヌクレオチドがその特定の遺伝子配列に対し100%の相補性では相補的でないことを示す。

30

【0333】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する3-10-7MOEギャップマーである。ギャップマーは20個の長さのヌクレオシドであり、10個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなる中央ギャップセグメントと、3個の2'-MOEヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、7個の2'-MOEヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは（5'3'の順）e e e d d d d d d d d d e e e e e e eであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、（5'3'の順）s o o s s s s s s s s s s s s s o o o o s sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオシドは5-メチルシトシンである。

40

【表 4 5】

表 4 5

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する3-10-7MOEギャップマー

化合物 番号	配列 (5'→3'の順)	配列番 号1開 始部位	配列番 号1停 止部位	配列番 号2開 始部位	配列番 号2開 始部位	配列 番号
1373041	GTCAGTTTTTCCCCACATAT	N/A	N/A	5715	5734	2304
1373042	ACTCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1357	17129	17148	2264
1373043	CTCTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1356	17128	17147	2191
1373044	CTATGTTTTCCAGTGCCCAT	1335	1354	17126	17145	2190
1393331	ACTGAATTTTCTCTCCCAGC	N/A	N/A	14923	14942	2646
1393332	GCCACATATAGGGTCCTTTA	1963	1982	17754	17773	66
1411007	CGTCCATTTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5825	2647

10

【0334】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する4-10-6MOEギャップマーである。ギャップマーは20個の長さのヌクレオシドであり、10個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなる中央ギャップセグメントと、4個の2'-MOEヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、6個の2'-MOEヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは(5'→3'の順)eeee d d d d d d d d d e e e e e eであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5'→3'の順)sooo s s s s s s s s s s s s s s s ooo s sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオシドは5-メチルシトシンである。

20

30

40

50

【表 4 6】

表 4 6

ヒト PRNP に相補的な混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 4-10-6 MOE ギャップマー

化合物 番号	配列 (5' → 3' の順)	配列 番号 1 開 始部 位	配列 番号 1 停 止部 位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 開 始部位	配列 番号
1373029	CTATGTTTTCCAGTGCCCAT	1335	1354	17126	17145	2190
1373030	ACTCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1357	17129	17148	2264
1373031	GCTTATTATTCATGTTCTCC	N/A	N/A	14367	14386	1939
1373032	GTCATAATTTCTTAGCTAC	N/A	N/A	5638	5657	1914
1373033	GCTTACTCGGCTTGTCCAC	723	742	16514	16533	351
1373034	GTGTCATAATTTCTTAGCT	N/A	N/A	5640	5659	2302
1373035	GCACACTGACCATTTTTAA	2147	2166	17938	17957	584
1373036	TCTATGTTTTCCAGTGCCCA	1336	1355	17127	17146	1726
1373037	CTCTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1356	17128	17147	2191
1373038	GTCAGTTTTTCCCCACATAT	N/A	N/A	5715	5734	2304
1373039	ACTTGTCAGTTTTTCCCCAC	N/A	N/A	5719	5738	1301
1373040	TGTCAGTTTTTCCCCACATA	N/A	N/A	5716	5735	1070
1373078	GCCACATATAGGGTCCTTA	1963	1982	17754	17773	66
1393327	ACTGAAATTTCTCTCCAGC	N/A	N/A	14923	14942	2646
1411005	CGTCCATTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5825	2647

10

20

【 0 3 3 5】

以下の表 4 7 及び 4 8 の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーである。ギャップマーは 20 個の長さのヌクレオシドであり、10 個の 2'-D-デオキシヌクレオシドからなる中央ギャップセグメントと、5 個の 2'-MOE ヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、5 個の 2'-MOE ヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは (5' → 3' の順) e e e e d d d d d d d d d e e e e e であり、このとき、「d」は 2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は 2'-MOE 修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5' → 3' の順) s o o o s s s s s s s s s s s s o o s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオシドは 5-メチルシトシンである。

30

40

50

【表 4 7 - 1】

表 4 7

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマー

化合物番号	配列 (5'→3'の順)	配列 番号 1 開 始部 位	配列 番号 1 停 止部 位	配列 番号 2 開 始部 位	配列番号 2 開始部 位	配列 番号
1355702	CATAATGACTGCTCTGCAA	N/A	N/A	16204	16223	2651
1355704	CCATAATGACTGCTCTGCAA	N/A	N/A	16205	16224	2653
1355710	ATTAGTGTGATCATGCACAT	N/A	N/A	13535	13554	2655
1355711	ACAGCCATGTTTCAGTGTGAG	N/A	N/A	6529	6548	2656
1355712	TTGATTGTGATATTGACGCA	964	983	16755	16774	2657
1355713	CATGTTTTACGATAGTAAC	872	891	16663	16682	2658
1355714	TATTCATGTTCTCCACGGGA	N/A	N/A	14361	14380	2659
1355715	AAAATGTTTGTCACTGGTTC	N/A	N/A	5444	5463	2660
1355716	AGAAGATAATCAAGGGTGCA	N/A	N/A	7571	7590	2661
1355717	ATCCTGATGTCAAAGTCCCA	N/A	N/A	8742	8761	2662
1355718	AGGTGCTGTCCAAGGCCATA	N/A	N/A	13615	13634	2663
1355719	TTAGTCTGTCCCTCAGTGCT	N/A	N/A	15644	15663	2664
1355720	CGTCCATTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5825	2647
1355721	ACTGAATTTCTCTCCAGC	N/A	N/A	14923	14942	2646
1355722	TGGTTGCTGTACTCATCCAT	925	944	16716	16735	2665
1355723	GCATGTTTTACGATAGTAA	873	892	16664	16683	2666
1355724	AACTGTGGGTCCATTCATC	N/A	N/A	5924	5943	2667
1355725	TGACCATCTATTCCGGTGCT	N/A	N/A	14820	14839	2668
1355726	TCTATGGAATCTGTAGGTCA	N/A	N/A	8234	8253	2669
1355727	CAATTAGTGTGATCATGCAC	N/A	N/A	13537	13556	2670
1355728	TTTTCTGTGACATTTGGTGA	N/A	N/A	6281	6300	2671
1355729	GCTTCCATCACTTCTCACCT	N/A	N/A	14803	14822	2672
1355730	TTTCTGTGACATTTGGTGAC	N/A	N/A	6280	6299	2673
1355731	GACAGCCATGTTTCAGTGTCA	N/A	N/A	6530	6549	2674
1355732	GGTTTCTGGGTACAGCTTC	N/A	N/A	5496	5515	2675
1355733	AAGGTGCTGTCCAAGGCCAT	N/A	N/A	13616	13635	2676
1355734	TTCTCTGTGCTTATTATTC	N/A	N/A	14376	14395	2677
1355735	GGTTGTTCTATAAATTCATC	N/A	N/A	9441	9460	2678
1355736	ACATTTATTTTCATGTGCCAG	N/A	N/A	14088	14107	2679
1355737	CAAGGTGCTGTCCAAGGCCA	N/A	N/A	13617	13636	2680
1355738	CTGAAGTTAGTCTTGTCTC	N/A	N/A	15650	15669	2681
1355739	GTTAGTCTGTCCCTCAGTGC	N/A	N/A	15645	15664	2682
1355740	CTCAAGGTGCTGTCCAAGGC	N/A	N/A	13619	13638	2683
1355741	TTAGTGTGATCATGCACATA	N/A	N/A	13534	13553	2684

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 2】

1355742	CATTATTTCATGTGCCAGC	N/A	N/A	14087	14106	2685
1355743	AAGTTAGTCTTGTCTCAGT	N/A	N/A	15647	15666	2686
1355744	CCCCACATATCACAGGCTCC	N/A	N/A	5705	5724	2687
1355745	CTTCTGATAGTTCACTGT	N/A	N/A	8019	8038	2688
1355746	AGATTCTTGTTCAGCACGAT	N/A	N/A	12108	12127	2689
1355747	CGGTGCATGTTTTACGATA	877	896	16668	16687	2690
1355748	TTGACAGCCATGTTCACTGT	N/A	N/A	6532	6551	2691
1355749	GTGCATGTTTTACGATAGT	875	894	16666	16685	2692
1355750	TGCTCCATCACTTCTCACC	N/A	N/A	14804	14823	2693
1355751	TTTCTAGAACTTGCAAGGAA	N/A	N/A	12006	12025	2694
1355752	CCTGAIAGTTCACTGTTGGC	N/A	N/A	8015	8034	2695
1355753	TCTATTTGTGTCTCCTTGAA	N/A	N/A	8153	8172	2696
1355754	TTCTTAGCTACTGCCCTGGT	N/A	N/A	5629	5648	2697
1355755	TTTTIAGATTGTCTCCCTAT	2270	2289	18061	18080	2698
1355756	ATTTTCCAACATGACCATC	N/A	N/A	14832	14851	2699
1355757	CACAACATGCAGCTCTCCTGT	2097	2116	17888	17907	2700
1394116	GCTCCTCAAACGACAAGCC	N/A	N/A	14590	14609	2701
1394117	TTGCTCCTTTCCACTGGTGA	N/A	N/A	4955	4974	2702
1394118	GCACCTTCTCCATTCGCTGC	N/A	N/A	14977	14996	2703
1394119	GGTGCTTCCATCACTTCTCA	N/A	N/A	14806	14825	2704
1394120	GCTCATGGCACTTCCCAGCA	815	834	16606	16625	2705
1394121	GCCACCTTCACCCAATTTTA	N/A	N/A	8306	8325	2706
1394122	GAGCCTGCATCCCAAGAGCT	1707	1726	17498	17517	2707
1394123	GGGCACCATCCCCTCAGTCA	N/A	N/A	15028	15047	2708
1394124	GCTTGACCAGCATCTCAGGT	1360	1379	17151	17170	2709
1394125	CTGTAGCCATCACTGGGTTA	N/A	N/A	6702	6721	2710
1394126	CTGACAAGCCCATCCGTCT	N/A	N/A	14580	14599	2711
1394127	TCCTCATCCACTATCAGGA	1175	1194	16966	16985	2712
1394128	CCTCCATTCTATGAATGGAC	N/A	N/A	5373	5392	2713
1394129	CCCCAATAACTCATAACATA	N/A	N/A	5418	5437	2714
1394130	CGGTGCTTCCATCACTTCTC	N/A	N/A	14807	14826	2715
1394131	TCTCAGGTCTACTCTATGTT	1348	1367	17139	17158	2716
1394132	G TTCAGGCCTCCACTGCTC	N/A	N/A	14606	14625	2717
1394133	CCAAGAGCTAAGAATCTCTA	1696	1715	17487	17506	2718
1394134	GTGAACAATAATCTATTGCT	N/A	N/A	9473	9492	2719
1394135	CTGTACTCATCCATGGGCCT	919	938	16710	16729	2720
1394136	GTGACTTTC AACCTTCTTAA	N/A	N/A	6265	6284	2721
1394137	TCAGGTCTACTCTATGTTTT	1346	1365	17137	17156	2722
1394138	CTCAGGTCTACTCTATGTTT	1347	1366	17138	17157	2723

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 3】

1394139	TTCCAGCTTCTTAATGCATC	N/A	N/A	5479	5498	2724
1406230	CTCCTTGAATTTCTTTCATC	N/A	N/A	8142	8161	2725
1406232	GCTTCTCAATTTTTCCAACA	N/A	N/A	14840	14859	2726
1406236	TCTTCTAATTTTGTACACA	N/A	N/A	7713	7732	2727
1406238	GTTGTTCTATAAATTCATCT	N/A	N/A	9440	9459	2728
1406243	TCCTTGAATTTCTTTCATCA	N/A	N/A	8141	8160	2729
1406250	CCATTTTTTAATTACATCAT	2138	2157	17929	17948	2730
1406254	TCTCCTTGAATTTCTTTCAT	N/A	N/A	8143	8162	2731
1406261	TCTGAGATTTGTTTTAGCCT	1493	1512	17284	17303	2732
1406262	CAATTTGTTTTCTCTCTCTC	N/A	N/A	15613	15632	2733
1406264	TCTCAATTTTTTGAGAAGTT	N/A	N/A	13161	13180	2734
1406267	TCTCAATTTTTCCAACATGA	N/A	N/A	14837	14856	2735
1411013	CCATTTTCTGTGCTTTTCTT	N/A	N/A	5803	5822	2736
1411014	TCCATTTTCTGTGCTTTTCC	N/A	N/A	5804	5823	2737
1411015	GTCCATTTTCTGTGCTTTTC	N/A	N/A	5805	5824	2738
1411016	ACGTCCATTTTCTGTGCTTT	N/A	N/A	5807	5826	2739
1411017	AACGTCCATTTTCTGTGCTT	N/A	N/A	5808	5827	2740
1411018	AAACGTCCATTTTCTGTGCT	N/A	N/A	5809	5828	2741

10

20

【表 4 8】

表 4 8

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマー

化合物番号	配列 (5'→3'の順)	配列番号4開 始部位	配列番号4停止 部位	配列番号
1355700	ATAATGACTGCCTCGGTCGT	42	61	2649
1355701	CCATAATGACTGCCTCGGTC	44	63	2650
1355703	TTCGCCATAATGACTGCCTC	48	67	2652
1355705	GTTGCCATAATGACTGCCT	49	68	2654

30

【0336】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する6-10-4MOEギャップマーである。ギャップマーは20個の長さのヌクレオシドであり、10個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなる中央ギャップセグメントと、6個の2'-MOEヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、4個の2'-MOEヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは(5'→3'の順)eeeeeeddddddddeeeeであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5'→3'の順)soooooossssssssssoossのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオシドは5-メチルシトシンである。

40

50

【表 4 9】

表 4 9

ヒト PRNP に相補的な混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 6-10-4 MOE ギャップマー

化合物番号	配列 (5'→3'の順)	配列番号 1 開始部 位	配列番号 1 停止部 位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 開始部位	配列 番号
1335684	TGGCACTTTCTTTTATTTC	N/A	N/A	8038	8057	1311
1335686	GCACACTGACCAATTTTAA	2147	2166	17938	17957	584
1335687	AAGGTCGCCATAATGACTG	422	441	16213	16232	38
1335688	TGTCAGTTTTCCCCACATA	N/A	N/A	5716	5735	1070
1355706	GCCACATATAGGGTCCTTTA	1963	1982	17754	17773	66
1355707	GTGACAATTTACTCTTGT	1813	1832	17604	17623	961
1355708	GGTTACATAATGTTCAATTC	N/A	N/A	5667	5686	1377
1355709	TCGCCATAATGACTGCTCTG	417	436	16208	16227	192
1373020	CTATGTTTTCCAGTGCCAT	1335	1354	17126	17145	2190
1373021	GTCATAATTTCTTAGCTAC	N/A	N/A	5638	5657	1914
1373022	GCTTATTATCATGTTCTCC	N/A	N/A	14367	14386	1939
1373023	GTGTCATAATTTCTTAGCT	N/A	N/A	5640	5659	2302
1373024	GCTTACTCGGCTTGTCCAC	723	742	16514	16533	351
1373025	ACTTGTCAGTTTTCCCCAC	N/A	N/A	5719	5738	1301
1373026	ACTCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1357	17129	17148	2264
1373027	CTCTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1356	17128	17147	2191
1373028	GTCAGTTTTCCCCACATAT	N/A	N/A	5715	5734	2304
1393324	ACTGAATTTCTCTCCCAGC	N/A	N/A	14923	14942	2646
1411004	CGTCCAATTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5825	2647
1423120	CCATTTTCTGTGCTTTTCCT	N/A	N/A	5803	5822	2736
1423121	TCCAATTTCTGTGCTTTTCC	N/A	N/A	5804	5823	2737
1423122	GTCCAATTTCTGTGCTTTTC	N/A	N/A	5805	5824	2738
1423123	ACGTCCAATTTCTGTGCTTT	N/A	N/A	5807	5826	2739
1423124	AACGTCCAATTTCTGTGCTT	N/A	N/A	5808	5827	2740
1423125	AAACGTCCAATTTCTGTGCT	N/A	N/A	5809	5828	2741

【 0 3 3 7 】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 7-10-3 MOE ギャップマーである。ギャップマーは 20 個の長さのヌクレオシドであり、10 個の 2'-D-デオキシヌクレオシドからなる中央ギャップセグメントと、7 個の 2'-MOE ヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、3 個の 2'-MOE ヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは (5'→3'の順) e e e e e e d d d d d d d d d e e e であり、このとき、「d」は 2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は 2'-MOE 修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5'→3'の順) s s o o o o o s s s s s s s s s s s o s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオシドは 5-メチルシトシンである。

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 5 0

ヒト PRNP に相補的な混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 7-10-3 MOE ギャップマー

化合物番号	配列 (5'→3'の順)	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 開始部位	配列番号
1373045	ACTCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1357	17129	17148	2264
1373046	CTATGTTTTCCAGTGCCCAT	1335	1354	17126	17145	2190
1373047	GTCAGTTTTTCCCCACATAT	N/A	N/A	5715	5734	2304
1373048	CTCTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1356	17128	17147	2191
1393329	ACTGAATTTTCTCTCCAGC	N/A	N/A	14923	14942	2646
1393330	GCCACATATAGGGTCCTTTA	1963	1982	17754	17773	66
1411006	CGTCCATTTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5825	2647

10

【 0 3 3 8】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの 2 位に 2' - OMe 修飾ヌクレオシドを有し、混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーである。ギャップマーは 20 個の長さのヌクレオシドであり、5' ウィングセグメントは 5 個の 2' - MOE ヌクレオシドからなり、3' ウィングセグメントは 5 個の 2' - MOE ヌクレオシドからなる。ギャップは、10 個の長さのヌクレオシドであり、ギャップの 1、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 位 (5' 末端からカウント) に 2' - D - デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを有し、ギャップの 2 位 (5' 末端からカウント) に 2' - OMe ヌクレオシドを有する。混合型の改変されたギャップマーの糖モチーフは、(5' → 3' の順) e e e e e d y d d d d d d d e e e e e であり、このとき、「d」は 2' - D - デオキシリボシル糖を表し、「y」は 2' - O - メチルリボシル糖を表し、「k」は c E t 糖を表し、「e」は 2' - MOE 糖を表す。ギャップマーは、(5' → 3' の順) s o o o s s s s s s s s s s s s s o o s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は 5 - メチルシトシンである。

20

30

【表 5 1】

表 5 1

ギャップの 2 位に 2' - OMe を有し、ヒト PRNP に相補的な混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマー

化合物番号	配列	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 開始部位	配列番号
1418386	CTCTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1356	17128	17147	2191
1418387	GTCAGTUTTTCCCCACATAT	N/A	N/A	5715	5734	2648
1423126	CGTCCAUTTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5825	2744

40

【 0 3 3 9】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 混合型 MOE/c E t ギャップマーである。ギャップマーは 20 個の長さのヌクレオシドであり、中央ギャップセグメントは 10 個の 2' - D - デオキシヌクレオシドからなり、5' ウィングセグメントは 5 個の 2' - MOE ヌクレオシドからなり、3' ウィングセグメントは 2 個の c E t ヌクレオシド及び 3 個の 2' - MOE ヌクレオシドからな

50

る。ギャップマーの糖モチーフは(5' 3'の順) e e e e e d d d d d d d d d d k k e e eであり、このとき、「d」は2' - D - デオキシリボシル糖を表し、「k」はc E t糖を表し、「e」は2' - M O E修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5' 3'の順) s o o o s s s s s s s s s s s s s s o o s sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5 - メチルシトシンである。

【表52】

表52

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する
5-10-5MOE/cEt混合型ウイングギャップマー

化合物番号	配列	配列番号1 開始部位	配列番号1 停止部位	配列番号2 開始部位	配列番号2 開始部位	配列番号
1418416	ACTCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1357	17129	17148	2264
1418417	GCCACATATAGGGTCCTTTA	1963	1982	17754	17773	66
1418418	GTCATAATTTTCTTAGCTAC	N/A	N/A	5638	5657	1914
1418419	GTGTCATAATTTTCTTAGCT	N/A	N/A	5640	5659	2302
1418421	GCTTATTATTCATGTTCTCC	N/A	N/A	14367	14386	1939
1418426	CGTCCATTTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5825	2647

10

20

【0340】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する6-10-4混合型MOE/cEtギャップマーである。ギャップマーは20個の長さのヌクレオシドであり、中央ギャップセグメントは10個の2' - D - デオキシヌクレオシドからなり、5'ウイングセグメントは6個の2' - MOEヌクレオシドからなり、3'ウイングセグメントは2個のcEtヌクレオシド及び2個の2' - MOEヌクレオシドからなる。ギャップマーの糖モチーフは(5' 3'の順) e e e e e d d d d d d d d d d k k e e eであり、このとき、「d」は2' - D - デオキシリボシル糖を表し、「k」はc E t糖を表し、「e」は2' - M O E修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5' 3'の順) s o o o o o s s s s s s s s s s s s s o s sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5 - メチルシトシンである。

30

【表53】

表53

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する
6-10-4MOE/cEt混合型ウイングギャップマー

化合物番号	配列	配列番号1 開始部位	配列番号1 停止部位	配列番号2 開始部位	配列番号2 開始部位	配列番号
1418420	GTCATAATTTTCTTAGCTAC	N/A	N/A	5638	5657	1914
1418422	GCCACATATAGGGTCCTTTA	1963	1982	17754	17773	66
1418424	GCTTATTATTCATGTTCTCC	N/A	N/A	14367	14386	1939
1418425	GTGTCATAATTTTCTTAGCT	N/A	N/A	5640	5659	2302

40

【0341】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの2位に2' - O M e修飾ヌクレオシドを有し、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する6-10-4混合型MOEギャップマーである。ギャップマーは20個の長さのヌクレオシドであり、5'ウイングセグメントは6個の2' - MOEヌクレオシドからなり、3'ウイングセグメントは4個の2' - M O

50

Eヌクレオシドからなる。ギャップは、10個の長さのヌクレオシドであり、ギャップの1、3、4、5、6、7、8、9、及び10位(5'末端からカウント)に2'-D-デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを有し、ギャップの2位(5'末端からカウント)に2'-OMeヌクレオシドを有する。混合型の改変されたギャップマーの糖モチーフは、(5' 3'の順) e e e e e d y d d d d d d d e e e e eであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「y」は2'-O-メチルリボシル糖を表し、「k」はcEt糖を表し、「e」は2'-MOE糖を表す。ギャップマーは、(5' 3'の順) s o o o o s s s s s s s s s s s s o s s sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5-メチルシトシンである。

10

【表54】

表54

ギャップの2位に2'-OMeを有し、ヒトPRNPに相補的な
 混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する6-10-4MOEギャップマー

化合物番号	配列	配列番号1 開始部位	配列番号1 停止部位	配列番号2 開始部位	配列番号2 開始部位	配列番号
1418389	TGGCACTUTCTTTTATTTC	N/A	N/A	8038	8057	2743
1423127	GGTTACAUAAATGTTCAATTC	N/A	N/A	5667	5686	2742

20

【0342】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-9-5MOEギャップマーである。ギャップマーは19個の長さのヌクレオシドであり、9個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなる中央ギャップセグメントと、5個の2'-MOEヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、5個の2'-MOEヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは(5' 3'の順) e e e e e d d d d d d d d e e e e eであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5' 3'の順) s o o o o s s s s s s s s s s s s o o sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオシドは5-メチルシトシンである。

30

40

50

【表 5 5】

表 5 5

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-9-5MOEギャップマー

化合物 番号	配列 (5'→3'の順)	配列番 号1開 始部位	配列番 号1停 止部位	配列番 号2開 始部位	配列番 号2開 始部位	配列番号
1373049	GTCAGTTTTTCCCCACATA	N/A	N/A	5716	5734	2745
1373050	GTGTCATAATTTCTTAGC	N/A	N/A	5641	5659	2764
1373051	GCTTATTATTCATGTTCTC	N/A	N/A	14368	14386	2765
1373052	GCTTACTCGGCTTGTTCCA	724	742	16515	16533	2766
1373053	CTCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1356	17129	17147	2746
1373054	GCACACTGACCATTTTTTA	2148	2166	17939	17957	2747
1373055	ACTCTATGTTTTCCAGTGC	1339	1357	17130	17148	2748
1373056	TGTCAGTTTTTCCCCACAT	N/A	N/A	5717	5735	2749
1373057	GTCATAATTTCTTAGCTA	N/A	N/A	5639	5657	2750
1373058	CTATGTTTTCCAGTGCCCA	1336	1354	17127	17145	2751
1373059	TCTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1355	17128	17146	2752
1393333	CTGAATTTTCTCTCCCAGC	N/A	N/A	14923	14941	2753
1393334	CCACATATAGGGTCCTTTA	1963	1981	17754	17772	2754
1393335	GCCACATATAGGGTCCTTT	1964	1982	17755	17773	2755
1393336	ACTGAATTTTCTCTCCCAG	N/A	N/A	14924	14942	2756

10

20

【0343】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-9-5MOEギャップマーである。ギャップマーは19個の長さのヌクレオチドであり、9個の2'-D-デオキシヌクレオチドからなる中央ギャップセグメントと、5個の2'-MOEヌクレオチドからなる5'ウィングセグメントと、5個の2'-MOEヌクレオチドからなる3'ウィングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは(5'→3'の順) e e e e e d d d d d d d d e e e e e であり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5'→3'の順) s o o o o s s s s s s s s s s s o o s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオチドは5-メチルシトシンである。

30

40

50

【表 5 6】

表 5 6

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-9-5MOEギャップマー

化合物番号	配列 (5'→3'の順)	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2開始部位	配列番号
1373060	CTATGTTTTCCAGTGCCCA	1336	1354	17127	17145	2751
1373061	CTTATTATTCATGTTCTCC	N/A	N/A	14367	14385	2757
1373062	CTTACTCGGCTTGTTCCAC	723	741	16514	16532	2758
1373063	TGTCATAATTTCTTAGCT	N/A	N/A	5640	5658	2759
1373064	TCTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1355	17128	17146	2752
1373065	TCATAATTTCTTAGCTAC	N/A	N/A	5638	5656	2760
1373066	CACACTGACCATTTTTTAA	2147	2165	17938	17956	2761
1373067	CTCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1356	17129	17147	2746
1373068	GTCAGTTTTTCCCCACATA	N/A	N/A	5716	5734	2745
1373069	TCAGTTTTTCCCCACATAT	N/A	N/A	5715	5733	2762
1373070	TATGTTTTCCAGTGCCCAT	1335	1353	17126	17144	2763

10

20

【0344】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-9-5混合型MOE/cEtギャップマーである。ギャップマーは19個の長さのヌクレオシドであり、中央ギャップセグメントは9個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントは5個の2'-MOEヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは2個のcEtヌクレオシド及び3個の2'-MOEヌクレオシドからなる。ギャップマーの糖モチーフは(5'→3'の順)eeeeedddddddkkkeeであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「k」はcEt糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5'→3'の順)sooooo ssssssssssoosのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5-メチルシトシンである。

30

【表 5 7】

表 5 7

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-9-5MOE/cEt混合型ウィングギャップマー

化合物番号	配列	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列番号
1418423	GTCATAATTTCTTAGCTA	N/A	N/A	5639	5657	2750

40

【0345】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-8-5MOEギャップマーである。ギャップマーは18個の長さのヌクレオシドであり、8個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなる中央ギャップセグメントと、5個の2'-MOEヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、5個の2'-MOEヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントとを有する。ギャップマーの糖モチーフは(5'

50

3'の順) e e e e e d d d d d d d d d k k e e eであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5' 3'の順) s o o o s s s s s s s s s s s s o o s sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、各「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。各シトシンヌクレオシドは5-メチルシトシンである。

【表58】

表58

ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-8-5MOEギャップマー

化合物番号	配列 (5'→3'の順)	配列番号 1開始部位	配列番号 1停止部位	配列番号 2開始部位	配列番号 2開始部位	配列番号
1373071	CAGTTTTTCCCCACATAT	N/A	N/A	5715	5732	2767
1373072	ACTCTATGTTTTCCAGTG	1340	1357	17131	17148	2777
1373073	TCTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1355	17129	17146	2778
1373074	CTCTATGTTTTCCAGTGC	1339	1356	17130	17147	2779
1373075	CTATGTTTTCCAGTGCCC	1337	1354	17128	17145	2768
1373076	GTCAGTTTTTCCCCACAT	N/A	N/A	5717	5734	2769
1373077	TCAGTTTTTCCCCACATA	N/A	N/A	5716	5733	2770
1393337	CCACATATAGGGTCCTTT	1964	1981	17755	17772	2771
1393338	CACATATAGGGTCCTTTA	1963	1980	17754	17771	2772
1393339	ACTGAATTTTCTCTCCCA	N/A	N/A	14925	14942	2773
1393340	TGAATTTTCTCTCCCAGC	N/A	N/A	14923	14940	2774
1393341	CTGAATTTTCTCTCCCAG	N/A	N/A	14924	14941	2775
1393342	GCCACATATAGGGTCCTT	1965	1982	17756	17773	2776

10

20

30

【0346】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの2位に2'-OMe修飾ヌクレオシドを有し、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-8-5MOEギャップマーである。ギャップマーは18個の長さのヌクレオシドであり、5'ウイングセグメントは5個の2'-MOEヌクレオシドからなり、3'ウイングセグメントは5個の2'-MOEヌクレオシドからなる。ギャップは、8個の長さのヌクレオシドであり、ギャップの1、3、4、5、6、7、及び8位(5'末端からカウント)に2'-D-デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを有し、ギャップの2位(5'末端からカウント)に2'-OMeヌクレオシドを有する。ギャップマーの糖モチーフは、(5' 3'の順) e e e e e d y d d d d d e e e e eであり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「y」は2'-O-メチルリボシル糖を表し、「e」は2'-MOE糖を表す。ギャップマーは、(5' 3'の順) s o o o s s s s s s s s s s s s o o s sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5-メチルシトシンである。

40

50

【表 5 9】

表 5 9

ギャップの2位に2'-OMeを有し、ヒトPRNPに相補的な
混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する5-8-5MOEギャップマー

化合物番号	配列	配列番号1 開始部位	配列番号1 停止部位	配列番号2 開始部位	配列番号2 停止部位	配列 番号
1418388	CTATGTUTTCCAGTGCCC	1337	1354	17128	17145	2780

10

【0347】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する4-8-5混合型MOE/cEtギャップマーである。ギャップマーは17個の長さのヌクレオシドであり、中央ギャップセグメントは8個の2'-D-デオキシヌクレオシドからなり、5'ウイングセグメントは4個の2'-MOEヌクレオシドからなり、3'ウイングセグメントは2個のcEtヌクレオシド及び3個の2'-MOEヌクレオシドからなる。ギャップマーの糖モチーフは(5' 3'の順) e e e e d d d d d d d k k e e e であり、このとき、「d」は2'-D-デオキシリボシル糖を表し、「k」はcEt糖を表し、「e」は2'-MOE修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5' 3'の順) s o o s s s s s s s s s s s o o s s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は5-メチルシトシンである。

20

30

40

50

【表 6 0】

表 6 0

ヒト PRNP に相補的な混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する
4-8-5 MOE/cEt 混合型ウィングギャップマー

化合物 番号	配列	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開 始部位	配列番号 2 停 止部位	配列番 号
1418390	CTATGTTTTCCAGTGCC	1338	1354	17129	17145	2802
1418391	ACTCTATGTTTTCCAGT	1341	1357	17132	17148	2781
1418392	TCTATGTTTTCCAGTGC	1339	1355	17130	17146	2782
1418393	CTCTATGTTTTCCAGTG	1340	1356	17131	17147	2783
1418394	ACATATAGGGTCCTTTA	1963	1979	17754	17770	2784
1418395	GCCACATATAGGGTCCT	1966	1982	17757	17773	2785
1418396	CACATATAGGGTCCTTT	1964	1980	17755	17771	2786
1418397	CCACATATAGGGTCCTT	1965	1981	17756	17772	2787
1418398	ATAATTTTCTTAGCTAC	N/A	N/A	5638	5654	2788
1418399	GTCATAATTTTCTTAGC	N/A	N/A	5641	5657	2789
1418400	CATAATTTTCTTAGCTA	N/A	N/A	5639	5655	2790
1418401	TCATAATTTTCTTAGCT	N/A	N/A	5640	5656	2791
1418402	GTGTCATAATTTTCTTA	N/A	N/A	5643	5659	2792
1418403	TGTCATAATTTTCTTAG	N/A	N/A	5642	5658	2793
1418404	TATTATTCATGTTCTCC	N/A	N/A	14367	14383	2794
1418405	GCTTATTATTCATGTTTC	N/A	N/A	14370	14386	2795
1418406	TTATTATTCATGTTCTC	N/A	N/A	14368	14384	2796
1418407	CTTATTATTCATGTTCT	N/A	N/A	14369	14385	2797
1418412	CCATTTTCTGTGCTTTT	N/A	N/A	5806	5822	2798
1418413	CGTCCATTTTCTGTGCT	N/A	N/A	5809	5825	2799
1418414	TCCATTTTCTGTGCTTT	N/A	N/A	5807	5823	2800
1418415	GTCCATTTTCTGTGCTT	N/A	N/A	5808	5824	2801

10

20

30

【 0 3 4 8 】

以下の表の修飾オリゴヌクレオチドは、混合型 PO/PS ヌクレオシド間結合を有する 4-8-4 混合型 MOE/cEt ギャップマーである。ギャップマーは 17 個の長さのヌクレオシドであり、中央ギャップセグメントは 8 個の 2' - D - デオキシヌクレオシドからなり、5' ウィングセグメントは 4 個の 2' - MOE ヌクレオシドからなり、3' ウィングセグメントは 2 個の cEt ヌクレオシド及び 2 個の 2' - MOE ヌクレオシドからなる。ギャップマーの糖モチーフは (5' 3' の順) e e e e d d d d d d d k k e e であり、このとき、「d」は 2' - D - デオキシリボシル糖を表し、「k」は cEt 糖を表し、「e」は 2' - MOE 修飾リボシル糖を表す。ギャップマーは、(5' 3' の順) s o o s s s s s s s s s s o o s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す。全てのシトシン残基は 5 - メチルシトシンである。

40

50

【表 6 1】

表 6 1
ヒトPRNPに相補的な混合型PO/PSヌクレオシド間結合を有する
4-8-4MOE/cEt混合型ウィングギャップマー

化合物番号	配列	配列番号1開始部位	配列番号1停止部位	配列番号2開始部位	配列番号2停止部位	配列番号
1418408	ATAATTTTCTTAGCTA	N/A	N/A	5639	5654	2806
1418409	GTCATAATTTTCTTAG	N/A	N/A	5642	5657	2803
1418410	CATAATTTTCTTAGCT	N/A	N/A	5640	5655	2804
1418411	TCATAATTTTCTTAGC	N/A	N/A	5641	5656	2805

10

【0349】

実施例5：トランスジェニックマウスにおけるヒトPRNPに相補的な修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の修飾オリゴヌクレオチドをヒトPRNPノックインマウスモデルで試験した。PRNP遺伝子のヒト化は、CRISPR/Cas-9媒介遺伝子編集を介して行われ、これによってヒトPRNP遺伝子の構成的発現を伴うモデルの生成が可能になった。標的化戦略は、NCBI転写産物NM_011170.3(マウス)及びNM_000311.1(ヒト)に基づいた。エクソン1(5'非翻訳領域(UTR))からエクソン3(3'UTR)までのマウスゲノム配列をヒトの対応配列で置き換えた。Cas9 mRNA及び特異的gRNAの発現を可能にするプラスミドと、ピューロマイシン耐性カセットを含むプラスミドと、マウスPRNP遺伝子の相同領域及び置き換えられたヒト領域を含むプラスミドとを、Taconic Biosciences C57BL/6N Tac ES細胞株に同時形質移入した。陽性ピューロマイシン選択を用いて相同組換えクローンを単離し、Cas9媒介遺伝子編集後にヒト化アレルを得た。これらの実験ではC57BL/6NTac-Prnp^{em5804}-E-D05(PRNP)株を使用した。ヒトPRNP RNA発現は脳及び脊髄に認められる。

20

【0350】

処置

PRNPノックインマウスをマウス2~3頭ずつの群に分けた。各マウスに、上記の修飾オリゴヌクレオチド300µgの単回ICVボラスを投与した。2~4頭のマウスの一群に、各試験内の陰性対照としてPBSを投与した。また、1つの試験では、本明細書の上記及びWO2010/019270で説明された比較化合物169746、169750、169753、及び169764も試験した。

30

【0351】

RNA解析

処置の2週間後、マウスを殺し、RTPCR解析用に皮質脳組織及び脊髄からRNAを抽出し、ヒトプライマープロブセットRTS42354(本明細書の上記で説明)及びプライマープロブセットRTS42356(順方向配列GGTGGTGTCTCAC TCTTTCTTC(本明細書では配列番号12と称される);逆方向配列CCAGCATCTCAGGTCTACTCTA(本明細書では配列番号13と称される);プロブ配列AATACCCCTTG GCACTGATGGCA(本明細書では配列番号14と称される))を用いてPRNP RNAの量を測定した。結果は、マウスシクロフィリンAを基準に正規化したPBS対照に対するヒトPRNP RNAのパーセントとして提示される。各試験は別々の表で表される。シクロフィリンAを、プライマープロブセットm_cycl_024(本明細書では配列番号18と称される順方向配列TCGCCGCTTGCTGCA;本明細書では配列番号19と称される逆方向配列ATCGGCCGTGATGTCGA;本明細書では配列番号20と称されるプロブ配列CCATGGTCAA CCCCACCGTGTTTC)を用いて増幅した。場合によっては、RTPCR値がある

40

50

特定のサンプルについては定義されておらず、N . D . (未定義)と表示される。(*)記号でマークされた値は、修飾オリゴヌクレオチドがプライマープローブセットのアンプリコン領域に相補的であることを示す。アンプリコン領域に相補的な修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定するために、第2のプライマープローブセットを用いた試験を含めたさらなるアッセイが使用され得る。

【 0 3 5 2 】

以下の表に示すように、修飾オリゴヌクレオチドによる処置は、P B S 対照と比較してP R N P RNA の低減をもたらした。

【表 6 2】

表 6 2

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNPRNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
169746	67	52	72	46
169750	73‡	61‡	78‡	52‡
169753	37	32	37	29
169764	77	61	80	57
1201071	80	67	83	54
1201142	29‡	30‡	35‡	28‡
1238171	62*	71*	83	74
1238195	90	67	87	64
1238240	63	46	8*	6*
1238320	83	71	93	60
1238321	73	73	82	69
1239027	28	25	29	20
1239250	32	20	32	16
1239696	88	73	90	65
1270230	48	44	33*	21*
1270231	15	22	13*	10*
1270232	29	29	28*	20*
1270293	64	64	63	54
1270406	16	19	18	12
1270457	42	26	46	22
1270458	44	36	47	30
1335684	30	28	30	20
1335686	47	37	46	27
1335688	34	22	35	16

‡注：値は1頭の動物に基づいており、平均値ではないことを示す。

10

20

30

40

50

【表 6 3】

表 6 3

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1200973	12*	10*	94	73
1201005	52	30	53	33
1201142	61	16	43	18
1238167	44*	6*	104	74
1238168	52*	8*	103	74
1238169	42*	6*	88	52
1238170	39*	6*	76	51
1238322	61	21	63	30
1238325	84	30	70	35
1238490	60	26	43	28
1238498	97	48	68	54
1238507	104	48	74	50
1238517	104	45	67	44
1238812	72	40	48	35
1238863	119	46	76	41
1238987	88	35	57	34
1239009	68	34	44	31
1239027	49	24	33	23
1239052	94	40	60	38
1239234	70	29	44	28
1239250	54	19	36	18
1239544	80	29	55	27
1201143	123	40	83	37
1201154	100	36	66	34
1201157	111	49	74	42
1201255	142	66	93	59
1238580	80	48	53	47
1238582	130	67	83	65
1238600	123	57	80	56
1238632	115	60	74	57

10

20

30

40

50

【表 6 4 - 1】

表 6 4

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1201142	44	29	44	32
1200974	37*	46*	96	96
1200975	43*	21*	101	85
1200976	67*	47*	102	86
1200978	33*	26*	105	104
1201143	77	38	73	41
1238339	81	50	78	53
1238404	86	49	80	57
1238410	56	38	55	43
1238489	93	70	89	73
1238491	65	49	58	47
1238492	66	53	61	53
1238500	69	44	61	45
1238501	59	49	53	50
1238600	83	67	78	70
1238814	83	51	76	53
1238837	64	48	60	50
1238947	80	41	80	49
1238990	86	48	84	54
1238996	64	42	60	46
1239010	76	37	71	39
1239024	93	72	91	77
1239025	89	52	79	54
1239026	91	67	84	64
1239028	59	38	58	40
1239029	65	40	64	42
1239030	47	34	43	37
1239031	68	44	66	49
1239045	80	51	79	55
1239062	97	68	97	79

10

20

30

40

50

【表 6 4 - 2】

1239063	88	39	87	43
1239293	91	40	90	42
1239448	13	180	8	111
1270213	43*	66*	92	98
1270228	65	39	43*	32*
1270229	39	27	32*	22*
1270230	32	39	18*	26*
1270231	42	21	27*	16*
1270232	50	22	35*	18*
1270233	70	46	56*	47*
1270301	78	58	70	60
1270302	81	61	73	60
1270303	97	58	90	60
1270405	72	49	64	53
1270406	25	19	22	20
1270457	37	27	35	30
1270458	40	33	36	34
1335684	32	31	25	30
1335686	39	36	32	34
1335687	44*	58*	83	79
1335688	34	19	31	18

10

20

30

40

50

【表 6 5 - 1】

表 6 5

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1201142	31	33	29	31
1201144	114	80	102	66
1238319	91	79	97	80
1238326	88	70	84	56
1238328	‡93	‡86	‡85	‡63
1238335	80	61	69	57
1238397	110	100	97	90
1238398	104	79	96	72
1238994	41	32	39	29
1238998	87	86	80	77
1239003	98	85	94	76
1239004	62	47	95	91
1239005	57	72	88	81
1239007	92	75	86	66
1239008	62	67	61	59
1239012	100	82	92	69
1239013	96	97	91	86
1239015	73	69	62	61
1270212	26*	47*	96	88
1270265	63	57	60	50

10

20

30

40

50

【表 6 5 - 2】

1270279	108	92	93	85
1270280	77	80	71	71
1270281	56	38	55	41
1270282	83	52	75	46
1270400	41	33	38	27
1270401	106	100	89	79
1270402	107	82	93	67
1270542	100	100	83	82
1270551	115	105	105	88
1270584	100	91	85	76
1270616	120	108	105	88
1355700	111*	112*	108	98
1355701	36*	54*	103	96
1355702	113*	103*	105	93
1355703	43*	64*	89	87
1355704	70*	81*	98	96
1355705	67*	83*	96	99
1355706	32	30	29	25
1355707	70	55	60	48
1355708	40	40	37	35
1355709	16*	17*	78	70

注：値は1頭の動物に基づいており、平均値ではないことを示す。

10

20

30

40

50

【表 6 6 - 1】

表 6 6

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNPRNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1201142	37	69	40	98
1201004	90	61	90	116
1201006	68	58	70	123
1201007	76	60	76	91
1201141	62	55	64	92
1238202	91	82	92	109
1239543	68	74	69	92
1239545	81	81	79	88
1239546	90	87	88	71
1239547	91	113	93	86
1373020	60	65	18*	25*
1373021	31	32	26	35
1373022	36	43	37	40
1373023	28	28	28	35
1373024	62	59	60	50
1373025	57	45	59	43
1373026	57	48	44*	28*
1373027	53	56	31*	21*
1373028	72	61	68	56
1373029	73	68	61*	35*
1373030	73	60	66*	40*
1373031	68	63	56	44
1373032	59	43	57	50
1373033	83	55	82	70
1373034	56	48	57	79
1373035	64	48	64	81
1373036	41	33	40*	45*
1373037	35	37	32*	53*
1373038	41	31	41	51
1373039	51	51	50	70
1373040	34	34	35	56

10

20

30

40

50

【表 6 6 - 2】

1373041	32	44	29	51
1373042	57	59	56*	41*
1373043	39	48	37*	32*
1373044	36	42	26*	28*
1373045	49	59	31*	29*
1373046	52	57	15*	16*
1373047	56	58	44	42
1373048	46	67	21*	22*
1373049	59	48	51	40
1373050	65	66	44	44
1373051	59	72	57	61
1373052	59	68	48	56
1373053	44	50	35*	38*
1373054	53	64	46	59
1373055	75	78	668	518
1373056	39	33	43	32
1373057	41	25	29	24
1373058	45	42	24*	19*
1373059	31	22	20*	15*
1373060	42	43	24*	19*
1373061	46	64	45	59
1373062	62	89	90	85
1373063	43	52	74	43
1373064	71	92	89*	81*
1373065	93	93	94	83
1373066	95	94	77	82
1373067	64	34	46*	20*
1373068	53	36	55	31
1373069	57	51	66	49
1373070	66	55	62*	56*
1373071	70	70	73	67
1373072	62	58	55*	52*
1373073	51	46	45*	40*
1373074	63	47	56*	41*
1373075	31	27	25*	14*
1373076	30	23	29	16
1373077	80	71	76	66
1373078	54	36	53	35

10

20

30

40

50

【表 6 7】

表 6 7
ノックインマウスにおけるヒト PRNP RNA の低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1201263	62	45	64	44
1201324	86	63	92	66
1238739	74	45	74	47
1238741	91	56	93	60
1238816	72	48	74	52
1238818	97	63	97	71
1238867	87	68	91	69
1238940	87	48	88	50
1239047	91	63	96	66
1239048	84	67	91	70
1239073	66	41	67	43
1239079	71	50	73	52
1239086	82	60	85	64
1239138	77	39	76	41
1239159	101	64	100	62
1239185	92	58	99	60
1239235	56	32	60	35
1239272	79	45	86	49
1239346	61	40	62	44
1239347	71	45	74	48
1239370	87	60	91	65
1239419	107	80	111	83
1239452	71	44	72	46
1239460	84	64	80	61
1239514	101	75	98	74
1239541	80	50	84	51
1239547	81	63	82	65
1239598	94	63	93	64
1270345	79	56	82	60
1270411	74	47	75	52
1270412	75	38	81	41

10

20

30

40

50

【表 6 8 - 1】

表 6 8
ノックインマウスにおけるヒト PRNP RNA の低減

化合物番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1355710	105	89	97	98
1355711	93	57	80	72
1355712	122	79	91	96
1355713	114	86	97	100
1355714	116	70	94	87
1355715	102	54	75	63
1355716	117	79	83	93
1355717	108	63	68	75
1355718	150	74	100	95
1355719	185	68	114	86
1355720	51	32	26	33
1355721	119	65	63	67
1355722	119	67	64	70
1355723	130	72	73	78
1355724	120	60	68	65
1355725	116	56	64	58
1355726	128	63	85	68
1355727	186	83	112	89
1355728	74	49	60	53
1355729	171	73	117	85
1355730	179	82	115	94
1355731	149	66	104	84
1355732	79	62	83	47
1355733	92	84	92	87
1355734	62	54	59	58
1355735	55	51	51	58
1355736	82	66	82	71

10

20

30

40

50

【表 6 8 - 2】

1355737	86	71	89	86
1355738	95	53	77	64
1355739	92	58	74	74
1355740	98	67	81	81
1355741	119	85	91	97
1355742	105	66	75	77
1355743	117	72	88	86
1355744	64	43	44	57
1355745	130	69	93	92
1355746	110	79	67	83
1355747	117	69	63	70
1355748	128	80	71	87
1355749	135	69	78	78
1355750	146	77	90	83
1355751	146	81	92	91
1355752	109	50	67	53
1355753	146	68	94	76
1355754	152	81	107	84
1355755	141	79	96	85
1355756	177	78	118	87
1355757	196	72	129	92

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 1】

表 6 9

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1393324	82	56	83	47
1393327	85	55	87	49
1393329	94	56	96	53
1393330	44	30	49	29
1393331	78	57	89	54
1393332	57	29	62	28
1393333	79	64	86	59
1393334	63	41	68	35
1393335	50	30	54	27
1393336	86	84	98	71
1393337	67	56	69	43
1393338	81	76	90	70
1393339	78	65	86	52

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 2】

1393340	79	79	87	66
1393341	86	85	94	69
1393342	58	46	64	39
1394116	85	80	93	69
1394117	74	60	83	49
1394118	65	51	74	44
1394119	64	51	71	44
1394120	65	50	77	45
1394121	66	54	71	46
1394122	83	53	98	59
1394123	62	45	76	49
1394124	73	35	62*	34*
1394125	72	55	84	68
1394126	81	72	94	74
1394127	79	58	98	76
1394128	86	61	104	77
1394129	60	51	77	55
1394130	66	40	60	46
1394131	67	47	24*	19*
1394132	71	55	47	46
1394133	87	72	87	62
1394134	75	51	72	46
1394135	79	60	52	46
1394136	45	32	47	30
1394137	76	66	59*	36*
1394138	73	62	24*	18*
1394139	68	58	35	42

10

20

30

40

50

【表 7 0 - 1】

表 7 0
ノックインマウスにおけるヒト PRNP RNA の低減

化合物番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1238414	90	75	89	72
1238503	68	43	68	42
1238550	58	41	55	41
1238882	71	35	68	38
1238982	86	61	82	57
1239136	59	56	58	57
1239202	77	66	76	64
1239559	70	47	70	47
1239560	81	68	81	65

10

20

30

40

50

【表 7 0 - 2】

1239661	63	39	62	38
1406230	77	59	73	52
1406232	50	33	49	32
1406236	86	70	85	66
1406238	65	40	61	39
1406243	54	50	51	48
1406250	99	93	63	91
1406254	60	49	58	44
1406261	56	52	54	47
1406262	38	34	36	31
1406264	85	84	85	80
1406267	69	56	64	49
1238358	63	55	60	51
1238374	51	73	45	64
1238441	89	73	83	70
1238638	81	66	80	66
1238803	72	62	67	60
1238896	51	47	58	46
1239049	68	64	60	60
1239179	78	52	66	49
1239223	79	70	76	67
1239326	68	49	60	49
1270309	68	43	60	36
1270317	66	56	61	56
1270318	62	48	63	46
1238240	54	47	1*	4*
1270342	54	46	46	43

10

20

30

40

50

【表 7 1】

表 7 1

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1270363	39	29	31	31
1411004	21	13	13	13
1411005	30	20	19	19
1411006	28	14	15	15
1411007	32	21	19	19
1411013	38	26	26	26
1411014	28	13	13	13
1411015	22	13	12	12
1411016	29	22	21	21
1270381	77	51	45	45
1270459	62	52	46	46
1270530	67	55	43	43

10

20

30

40

50

【表 7 2】

表 7 2
ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1270342	75	47	73	47
1270363	71	37	76	35
1406232	59	37	60	34
1406254	66	71	69	75
1406261	52	35	51	34
1406262	56	43	54	41
1411004	30	17	29	17
1411005	44	24	46	23
1411006	30	18	31	18
1411007	36	26	38	24
1411013	44	28	44	27
1411014	33	25	34	23
1411015	25	21	24	18
1411016	42	25	44	21
1411017	80	38	76	35
1411018	81	56	79	52

10

20

30

40

50

【表 7 3】

表 7 3
ノックインマウスにおけるヒト PRNP RNA の低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1418386	35	19	13*	8*
1418387	53	29	46	28
1418388	68	58	16*	15*
1418389	76	48	54	46
1418390	68	34	36*	20*
1418391	67	38	60*	35*
1418392	63	27	52*	25*
1418393	68	34	48*	25*
1418394	97	81	69	66
1418395	74	48	77	49
1418396	84	60	80	49
1418397	87	61	76	57
1418398	95	80	89	73
1418399	93	64	90	62
1418400	99	71	94	66
1418401	94	68	91	65
1418402	93	54	84	54
1418403	114	94	105	89
1418404	82	60	85	57
1418405	103	71	92	69
1418406	91	77	79	69
1418416	60	35	37*	25*
1418417	62	43	62	48
1418418	44	26	41	26
1418419	57	34	52	32
1418420	19	12	18	14
1418421	45	34	45	33
1418422	50	27	50	29

10

20

30

40

50

【表 7 4】

表 7 4

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNPRNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1418407	82	68	91	72
1418408	86	85	101	91
1418409	94	95	105	86
1418410	92	85	98	80
1418411	85	67	84	65
1418412	55	39	56	40
1418413	78	45	82	44
1418414	69	44	70	45
1418415	76	45	79	43
1418423	70	38	75	36
1418424	33	21	32	20
1418425	39	22	37	21
1418426	36	31	35	29
1423120	45	29	43	30
1423121	28	23	27	22
1423122	31	14	29	15
1423123	30	20	30	19
1423124	46	28	43	27
1423125	79	48	82	51
1423126	39	29	38	28
1423127	58	40	56	39

10

20

30

40

50

【表 7 5】

表 7 5

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	PRNP RNA (対照%)			
	RTS42354		RTS42356	
	皮質	脊髄	皮質	脊髄
PBS	100	100	100	100
1201005	56	32	57	24
1238994	46	21	48	22
1239544	52	28	34	17
1270400	57	34	59	28
1355706	55	12	35	12
1355721	98	59	90	57
1355745	83	96	90	65
1373021	36	17	26	14
1373022	33	16	28	16
1373023	27	8	17	10
1373043	43	17	20*	9*
1373045	66	50	24*	13*
1373050	62	50	45	32
1373053	32	18	16*	10*
1373054	72	38	35	13
1373057	62	24	49	12
1373061	94	77	60	43

10

20

【 0 3 5 3】

実施例 6：ノックインマウスにおけるヒトPRNPに相補的な修飾オリゴヌクレオチドの効力

上記の修飾オリゴヌクレオチドを、上記で説明されているようにヒトPRNPノックインマウスモデルで試験した。

【 0 3 5 4】

処置

PRNPノックインマウスをマウス3～4頭ずつの群に分けた。各マウスは、以下の表に示される用量で修飾オリゴヌクレオチドの単回ICVポラスを投与した。4頭のマウスの一群に、各試験における陰性対照としてPBSを投与した。以下の各表は、独立した試験を表す。

【 0 3 5 5】

RNA解析

処置の2週間後、マウスを殺し、RT-PCR分析用に皮質脳組織、脊髄、及び脳幹からRNAを抽出し、ヒトプライマープロベセットRTS42356（本明細書の上記で説明）を用いてPRNP RNAの量を測定した。場合によっては海馬のPRNP RNAレベルも調べた。結果は、マウスシクロフィリンAを基準に正規化したPBS対照に対するヒトPRNP RNAのパーセントとして提示される。プライマープロベセットm_cyc1o24（本明細書の上記で説明）を用いてシクロフィリンAを増幅した。N/Aは、値が利用不可能であることを示す。

【 0 3 5 6】

30

40

50

以下の表に示すように、修飾オリゴヌクレオチドによる処置は、PBS対照と比較してPRNP RNAの低減をもたらした。

【表76】

表76

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物番号	用量 (μ g)	皮質		脊髄		脳幹	
		PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μ g)	PRNP RNA (対照%)	ED50 (μ g)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μ g)
1201142	10	94	196	87	37	81	46
	30	97		51		66	
	100	70		34		44	
	300	44		24		26	
	700	39		21		23	
1270232	10	89	102	68	22	80	36
	30	69		49		62	
	100	65		32		39	
	300	29		16		18	
	700	19		15		19	
1270458	10	89	143	87	36	82	57
	30	82		45		61	
	100	56		41		45	
	300	45		25		34	
	700	27		24		27	

10

20

30

40

50

【表 7 7】

表 7 7

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物番号	用量 (μg)	皮質		脊髄		脳幹	
		PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)
1238994	10	95	124	82	44	73	33
	30	73		64		57	
	100	63		33		39	
	300	37		28		25	
	700	28		22		18	
1270400	10	89	262	63	24	65	29
	30	94		55		60	
	100	62		40		38	
	300	48		22		24	
	700	47		20		23	
1355721	10	104	>700	86	374	78	637
	30	84		74		78	
	100	84		66		73	
	300	75		58		60	
	700	75		50		52	

10

20

30

40

50

【表 7 8】

表 7 8

ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物番号	用量 (μ g)	皮質		脊髄		脳幹	
		PRNP RNA (対照%)	ED50 (μ g)	PRNP RNA (対照%)	ED50 (μ g)	PRNP RNA (対照%)	ED50 (μ g)
1 2 3 9 5 4 4	1 0	1 0 3	3 1 0	7 7	7 0	9 0	9 1
	3 0	1 0 5		7 6		7 4	
	1 0 0	7 5		4 6		5 0	
	3 0 0	6 2		3 2		3 5	
	7 0 0	3 4		2 4		2 7	
1 3 5 5 7 0 6	1 0	9 5	1 0 5	7 5	4 5	7 6	3 3
	3 0	8 1		7 8		6 1	
	1 0 0	5 9		2 8		3 8	
	3 0 0	2 8		1 7		1 4	
	7 0 0	1 9		1 4		1 1	
1 3 7 3 0 2 1	1 0	9 9	1 1 8	9 8	5 3	8 5	4 0
	3 0	8 2		6 5		6 0	
	1 0 0	6 2		4 0		3 4	
	3 0 0	3 0		1 7		1 8	
	7 0 0	1 8		9		1 2	

10

20

30

40

50

【表 7 9】

表 7 9
ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物 番号	用量(μg)	皮質		脊髄		脳幹		海馬	
		PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)
1355720	30	84	88	54	27	53	27	68	57
	100	49		29		39		43	
	300	27		19		23		25	
	700	17		17		21		21	
1373022	10	95	126	79	50	79	41	N/A	98
	30	77		61		64		75	
	100	67		40		45		59	
	300	34		23		27		30	
	700	20		14		19		22	
1373023	10	72	69	88	27	76	30	N/A	49
	30	73		59		56		69	
	100	49		26		32		36	
	300	25		14		17		21	
	700	11		10		13		12	
1373057	10	88	98	100	44	86	51	N/A	55
	30	74		65		68		65	
	100	55		33		38		46	
	300	34		19		24		27	
	700	18		16		17		20	

10

20

【表 8 0】

表 8 0
ノックインマウスにおけるヒトPRNP RNAの低減

化合物番号	用量 (μg)	皮質		脊髄		脳幹		海馬	
		PRNP RNA (対照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)	PRNP RNA (対 照%)	ED50 (μg)
1411016	10	95	80	86	44	85	51	N/A	82
	30	84		56		62		99	
	100	45		41		42		81	
	300	29		26		27		39	
	700	26		23		22		31	

30

40

【 0 3 5 7】

実施例 7：野生型マウスにおけるヒトPRNPに相補的な修飾オリゴヌクレオチドの忍容性（3時間試験）

上記の修飾オリゴヌクレオチドを野生型メスC57/B16マウスで試験して、オリゴヌクレオチドの忍容性を評価した。また、1つの試験では、本明細書の上記及びWO2010/019270で説明された比較化合物番号169753も試験した。野生型メスC57/B16マウスの各々に、以下の表に記載された修飾オリゴヌクレオチド700μgの単回ICV用量を投与した。各処置群は、マウス2~4頭からなっていた。4頭のマウスの一群に、各試験における陰性対照としてPBSを投与した（以下の別々の表で識別）

50

。注射から3時間後の時点で、マウスを7つの異なる基準に従って評価した。基準は以下の通りである：(1) マウスは利発、敏捷、応答性だった；(2) マウスは刺激なしで立っていたまたはうずくまっていた；(3) マウスは刺激なしで何らかの動きを示した；(4) マウスは持ち上げられた後に前方への動きを示した；(5) マウスは持ち上げられた後に何らかの動きを示した；(6) マウスは尾をつまんだら反応した；(7) 規則的な呼吸。7つの基準の各々について、マウスが基準を満たす場合には0のサブスコアを与え、満たさない場合には1のサブスコアを与えた(機能観察総合評価スコアまたはFOB)。7つの全ての基準を評価した後、各マウスについてスコアを合計し、各動物について合計したスコアを個別に報告する。結果を以下の表に示す。

【表81】

10

表81

700 μ g用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1238169	1, 3, 1, 3
1200973	4, 4, 5, 5
1201005	5, 5, 7, 4
1201010	4, 4, 4, 4
1201142	1, 1, 2, 2
1201293	4, 4, 3, 6
1238167	1, 1, 1, 1
1238168	1, 1, 1, 1
1238339	5, 5, 5, 5
1238467	6, 6, 6, 6
1238497	4, 4, 4, 4
1238498	3, 3, 3, 3
1238507	6, 6, 6, 6
1238517	5, 5, 5, 5
1238812	1, 1, 1, 1
1238814	0, 0, 0, 0
1238987	1, 1, 1, 1
1238996	1, 1, 1, 1
1239009	5, 5, 5, 5
1239031	4, 4, 5, 5
1239234	1, 1, 1, 1
1239293	5, 4, 4, 5
1239544	3, 4, 4, 3

20

30

40

50

【表 8 2】

表 8 2

700 μ g用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1239030	1, 1, 1, 1
1270228	6, 6, 6, 5
1270230	3, 3, 3, 3
1270231	1, 1, 1, 1
1270232	2, 2, 2, 2
1270406	1, 1, 1, 1
1270457	1, 1, 1, 1
1270458	1, 1, 1, 1
1335684	1, 0, 0, 0
1335686	0, 0, 0, 0
1335688	1, 1, 0, 0

10

20

【表 8 3】

表 8 3

700 μ g用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
169753	6, 3, 4, 4
1238994	0, 0, 0, 0
1239235	0, 0, 0, 0
1270233	2, 1, 1, 3
1270281	4, 4, 3, 1
1270400	0, 1, 0, 1
1355706	4, 5, 4, 3
1355708	3, 5, 4, 3

30

40

50

【表 8 4】

表 8 4

700 μ g用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1201004	3, 3, 2, 2
1201006	3, 4, 4, 4
1201007	4, 3, 4, 4
1201141	1, 2, 1, 2
1238202	0, 0, 0, 0
1239543	1, 1, 2, 1
1239545	0, 0, 0, 0
1239546	1, 0, 1, 0
1239547	0, 0, 0, 0
1373020	4, 4, 4, 3
1373021	3, 3, 2, 2
1373022	2, 2, 2, 1
1373023	0, 0, 0, 0
1373024	1, 1, 1, 0
1373025	0, 0, 0, 1
1373026	2, 1, 1, 1
1373027	1, 2, 3, 2
1373028	0, 0, 0, 0
1373029	1, 2, 1, 1
1373030	1, 2, 2, 1
1373031	1, 1, 1, 1
1373032	0, 0, 1, 0
1373033	3, 2, 4, 4

10

20

30

40

50

【表 8 5】

表 8 5

700 μ g用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1373057	0, 0, 0, 0
1373058	0, 0, 3, 0
1373059	0, 0, 0, 0
1373060	0, 0, 0, 4
1373061	0, 0, 0, 0
1373062	1, 4, 1, 1
1373063	0, 0, 0, 0
1373064	0, 0, 0, 0
1373065	0, 0, 0, 0
1373066	0, 0, 0, 0
1373067	0, 1, 0, 0
1373068	0, 0, 0, 0
1373069	0, 0, 0, 0
1373070	6, 5, 5, 5
1373071	0, 0, 0, 0
1373072	6, 4, 4, 4
1373073	0, 0, 0, 0
1373074	1, 1, 0, 1
1373075	0, 0, 0, 0
1373076	0, 0, 0, 0
1373077	0, 0, 0, 0
1373078	4, 3, 4, 4

10

20

30

40

50

【表 8 6】

表 8 6

700 μ g用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1201157	3, 3, 3, 1
1201255	7, 6, 6, 7
1201288	3, 6, 6, 3
1201294	6, 7, 4, 5
1238259	1, 1, 1, 1
1238264	1, 1, 1, 1
1238270	6, 7, 7, 6
1238274	3, 3, 3, 1
1238323	1, 3, 3, 2
1238329	4, 4, 4, 5
1238330	7, 6, 7, 7
1238331	7, 7, 7, 7
1238341	4, 4, 6, 3
1238437	0, 1, 0, 1
1238440	1, 1, 1, 1
1238449	4, 5, 4, 6
1238580	2, 5, 3, 2
1238688	1, 1, 1, 1
1238914	1, 1, 1, 1
1200977	6, 4, 7, 4
1201138	1, 3, 4, 2
1201145	3, 3, 4, 6
1238170	0, 0, 0, 0

10

20

30

40

50

【表 8 7】

表 8 7

7 0 0 μ g 用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 6 0 0	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 4 9 1	1, 1, 1, 1
1 2 3 9 1 6 2	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 8 1 3	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 8 8 9	4, 1, 4, 4
1 2 3 8 8 9 2	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 9 7 5	1, 1, 1, 1
1 2 3 8 9 9 2	1, 1, 1, 1
1 2 3 9 0 4 6	1, 1, 1, 1
1 2 3 9 1 4 6	4, 4, 3, 4
1 2 3 9 2 6 0	1, 1, 1, 1
1 2 3 9 2 6 3	5, 5, 5, 5
1 2 3 9 4 4 8	6, 6, 6, 6
1 2 3 9 6 8 2	7, 4, 4, 4
1 2 3 9 6 9 4	4, 4, 4, 4
1 2 3 8 3 2 2	1, 1, 1, 1
1 2 3 8 3 2 4	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 3 2 7	1, 1, 1, 1
1 2 3 8 3 5 9	5, 5, 5, 5
1 2 3 8 3 7 3	3, 3, 3, 1
1 2 3 8 4 6 0	1, 1, 1, 1
1 2 3 8 5 5 4	6, 6, 5, 5
1 2 3 8 5 7 2	1, 1, 1, 1

10

20

30

40

50

【表 8 8】

表 8 8

700 μ g用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1238255	2, 1, 1, 1
1238285	1, 1, 3, 3
1238325	0, 0, 0, 0
1238361	0, 0, 0, 0
1238370	7, 7, 4, 5
1238404	0, 0, 1, 0
1238409	6, 6, 6, 6
1238444	7, 5, 6, 6
1238500	6, 6, 7, 6
1238582	5, 5, 5, 5
1238616	0, 0, 0, 0
1238645	0, 0, 0, 0
1238797	0, 0, 0, 0
1238802	1, 3, 6, 3
1238837	4, 7, 4, 4
1238838	6, 7, 6, 6
1238863	7, 7, 6, 6
1238990	7, 4, 4, 4
1239052	1, 1, 1, 0
1239063	2, 3, 2, 3
1239064	0, 0, 0, 0
1239550	4, 4, 4, 3
1239607	4, 4, 4, 4

10

20

30

40

50

【表 8 9】

表 8 9

7 0 0 μ g 用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 2 4 4	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 4 1 0	4, 4, 4, 0
1 2 3 8 4 9 0	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 6 3 2	0, 0, 0, 0
1 2 3 8 8 3 6	1, 1, 0, 0
1 2 3 9 0 2 7	0, 0, 0, 0
1 2 3 9 2 3 1	0, 0, 0, 0
1 2 3 9 2 5 0	0, 0, 0, 0
1 2 3 9 3 2 9	0, 0, 0, 0
1 2 3 9 3 4 5	0, 0, 0, 0
1 2 3 9 3 5 2	0, 0, 0, 0
1 2 3 9 3 9 4	0, 0, 0, 0

10

20

30

40

50

【表 9 0】

表 9 0

7 0 0 μ g 用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1 2 0 1 0 9 5	4, 4, 3, 3
1 2 0 1 1 2 4	6, 5, 5, 6
1 2 0 1 2 7 6	6, 4, 4, 4
1 2 3 8 2 9 3	5, 6, 6, 6
1 2 3 8 3 1 6	4, 4, 3, 4
1 2 3 8 3 3 4	6, 6, 7, 6
1 2 3 8 3 5 1	2, 3, 3, 2
1 2 3 8 3 6 9	3, 2, 2, 2
1 2 3 8 3 7 1	3, 4, 2, 3
1 2 3 8 4 0 2	1, 1, 1, 1
1 2 3 8 5 0 1	5, 5, 6, 5
1 2 3 8 5 0 6	2, 2, 2, 3
1 2 3 8 8 0 5	4, 5, 4, 6
1 2 3 8 8 6 4	6, 5, 5, 5
1 2 3 8 9 4 7	4, 4, 4, 5
1 2 3 8 9 7 4	5, 6, 6, 4
1 2 3 8 9 8 1	2, 2, 2, 2
1 2 3 9 0 1 0	4, 4, 4, 4
1 2 3 9 2 2 2	4, 6, 4, 4
1 2 3 9 7 9 2	2, 2, 2, 2
1 2 0 1 0 9 8	4, 3, 3, 4
1 2 0 1 1 2 0	2, 4, 3, 2
1 2 0 1 1 4 3	3, 3, 3, 3

10

20

30

【表 9 1】

表 9 1

7 0 0 μ g 用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1 3 5 5 7 2 1	0, 0, 0, 0
1 3 5 5 7 4 5	2, 2, 3, 3
1 3 5 5 7 3 6	3, 3, 3, 3

40

50

【表 9 2】

表 9 2

700 μ g 用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1373034	0, 0, 0, 0
1373035	3, 1, 1, 4
1373036	0, 4, 0, 0
1373037	5, 4, 1, 3
1373038	0, 0, 0, 0
1373039	1, 4, 1, 4
1373040	0, 0, 0, 0
1373041	0, 0, 0, 0
1373042	3, 1, 1, 1
1373043	3, 4, 4, 1
1373044	1, 0, 0, 0
1373045	4, 4, 5, 4
1373046	6, 4, 5, 4
1373047	0, 0, 0, 0
1373048	6, 6, 6, 6
1373049	0, 0, 0, 0
1373050	0, 0, 0, 0
1373051	0, 2, 2, 0
1373052	6, 5, 3, 4
1373053	4, 0, 0, 0
1373054	0, 0, 0, 0
1373055	3, 4, 1, 1
1373056	0, 0, 0, 0

10

20

30

【表 9 3】

表 9 3

700 μ g 用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1394131	1, 2, 1, 1
1394138	0, 0, 0, 0
1394139	0, 0, 0, 0

40

50

【表 9 4】

表 9 4

7 0 0 μ g 用量のマウスにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1411017	0, 0, 0, 0
1411018	0, 0, 0, 0
1406232	0, 0, 0, 0
1406254	0, 0, 0, 0
1406261	3, 3, 3, 3
1406262	0, 0, 0, 0
1270342	2, 3, 1, 1
1270363	6, 6, 6, 6
1411004	7, 6, 6, 6
1411005	3, 3, 3, 3
1411006	6, 6, 5, 5
1411007	0, 0, 0, 0
1411013	4, 4, 4, 4
1411014	3, 4, 4, 4
1411015	4, 4, 5, 5
1411016	2, 1, 2, 2

10

20

【0358】

実施例 8：投与から 3 時間後の時点のラットにおけるヒト P R N P に相補的な修飾オリゴヌクレオチドの忍容性（3 m g 用量）

30

上記の修飾オリゴヌクレオチドをラットで試験して、オリゴヌクレオチドの忍容性を評価した。スプラグドローラットの各々に、以下の表に記載されたオリゴヌクレオチド 3 m g の単回腹腔内（I T）用量を投与した。また、1 つの試験では、本明細書の上記及び W O 2 0 1 0 / 0 1 9 2 7 0 で説明された比較化合物番号 1 6 9 7 5 3 も試験した。各処置群は、ラット 2 ~ 4 頭からなっていた。4 頭のラットの一団に、各試験における陰性対照として P B S を投与した（以下の別々の表で表される）。投与から 3 時間後の時点で、各ラットについて身体の 7 つの異なる部位の動きを評価した。7 つの身体部分は以下の通りである：（1）ラットの尾、（2）ラットの後方の姿勢、（3）ラットの後肢、（4）ラットの後足、（5）ラットの前足、（6）ラットの前方の姿勢、及び（7）ラットの頭部。7 つの異なる身体部位の各々について、各ラットに、身体部位が動いている場合には 0 のサブスコアを与え、身体部位が麻痺している場合には 1 のサブスコアを与えた（機能観察総合評価スコアまたは F O B）。7 つの身体部分の各々を評価した後、各ラットについてサブスコアを合計し、次いで各個体について合計スコアを報告した。例えば、ラットの尾、頭、及びその他の全ての評価対象の身体部位が 3 m g の I T 投与から 3 時間後に動いていた場合、ラットの合計スコアは 0 となった。別のラットが 3 m g の I T 投与から 3 時間後に尾を動かしていなかったが、その他の全ての評価対象の身体部位が動いていた場合、ラットのスコアは 1 となった。

40

50

【表 9 5】

表 9 5

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1200973	4, 4, 5, 5
1201005	4, 4, 5, 4
1201142	1, 4, 2, 2
1238167	4, 1, 4, 4
1238168	2, 2, 3, 1
1238169	5, 5, 4, 4
1238325	0, 0, 0, 0
1238498	5, 5, 2, 5
1238507	5, 6, 5, 6
1238517	6, 5, 6, 6
1238797	0, 2, 1, 1
1238802	5, 4, 6, 5
1238812	3, 2, 1, 1
1238837	0, 3, 0, 5
1238838	6, 6, 6, 6
1238863	6, 6, 6, 6
1238987	5, 4, 5, 5
1239009	5, 5, 4, 5
1239052	2, 3, 3, 3
1239234	2, 1, 1, 2
1239544	5, 4, 2, 0
1239682	0, 2, 2, 2
1239694	5, 2, 3, 3

10

20

30

40

50

【表 9 6】

表 9 6

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 1, 0
1239030	1, 0, 0, 0
1270228	5, 5, 4, 4
1270230	0, 0, 1, 3
1270231	0, 1, 3, 3
1270232	3, 3, 3, 3
1270406	0, 2, 0, 0
1270457	3, 2, 2, 0
1270458	0, 1, 0, 0
1335684	3, 2, 0, 2
1335686	0, 0, 0, 0
1335688	0, 0, 0, 0

10

20

30

40

50

【表 9 7】

表 9 7

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1201004	4, 4, 4, 4
1201006	5, 0, 6, 0
1201007	6, 5, 5, 5
1201141	0, 4, 4, 4
1238202	3, 3, 2, 0
1239543	3, 3, 3, 3
1239545	1, 1, 1, 2
1239546	2, 2, 2, 1
1239547	1, 0, 1, 1
1373020	5, 5, 5, 4
1373021	4, 4, 0, 4
1373022	3, 3, 0, 0
1373023	1, 1, 2, 1
1373024	1, 1, 0, 0
1373025	1, 0, 0, 0
1373026	1, 1, 2, 1
1373027	2, 2, 2, 0
1373028	0, 0, 0, 0
1373029	2, 2, 2, 3
1373030	2, 2, 3, 2

10

20

30

40

50

【表 9 8】

表 9 8

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1373057	0, 2, 1, 0
1373058	2, 3, 3, 3
1373059	3, 3, 3, 0
1373060	3, 3, 3, 2
1373061	3, 2, 3, 3
1373062	0, 3, 3, 3
1373063	0, 0, 0, 1
1373064	2, 2, 2, 2
1373065	1, 2, 2, 2
1373066	0, 0, 0, 0
1373067	0, 2, 2, 2
1373068	0, 0, 0, 0
1373069	0, 0, 0, 0
1373071	0, 0, 0, 0
1373073	0, 0, 0, 0
1373074	3, 3, 2, 0
1373075	2, 2, 3, 3
1373076	0, 0, 0, 0
1373077	0, 0, 0, 0
1373078	4, 4, 3, 2

10

20

30

40

50

【表 9 9】

表 9 9

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1201154	6, 6, 4, 0
1201293	4, 4, 4, 4
1238339	0, 3, 0, 3
1238351	0, 3, 2, 0
1238361	0, 0, 1, 1
1238402	0, 1, 1, 1
1238404	1, 1, 1, 1
1238500	6, 4, 4, 3
1238501	3, 4, 5, 0
1238506	3, 3, 3, 3
1238805	6, 3, 4, 5
1238814	1, 1
1238864	4, 3, 3, 3
1238947	6, 0, 0, 7
1238974	4, 5, 0, 4
1238990	5, 3, 4, 0
1238996	0, 4, 5, 3
1239010	4, 5, 5, 5
1239031	3, 2, 3, 2
1239063	4, 4, 3, 1
1239222	6, 6, 6, 5
1239293	5, 0, 0, 6
1239396	4, 3, 5, 3

10

20

30

40

50

【表 1 0 0】

表 1 0 0

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1201255	6, 5, 5, 6
1201288	5, 5, 5, 5
1238264	4, 5, 5, 5
1238270	7, 6, 0, 6
1238274	5, 5, 5, 5
1238293	5, 6, 6, 6
1238316	0, 5, 0, 5
1238323	1, 5, 5, 5
1238329	6, 6, 5, 6
1238330	6, 5, 6, 6
1238331	2, 6, 6, 6
1238341	6, 6, 5, 6
1238369	5, 5, 3, 5
1238437	4, 4, 4, 0
1238449	6, 0, 6, 0
1238580	3, 0, 2, 0
1238914	4, 0, 3, 3
1239064	0, 2, 2, 2
1239329	3, 3, 0, 3
1239352	4, 2, 4, 3
1239607	5, 5, 0, 0

10

20

30

40

50

【表 1 0 1】

表 1 0 1

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1200977	2, 6, 6, 6
1238170	3, 2, 0, 2
1238244	0, 4, 4, 3
1238410	3, 3, 3, 3
1238490	2, 2, 2, 2
1239027	2, 2, 2, 2
1239250	2, 2, 2, 2

10

20

30

40

50

【表 1 0 2】

表102

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 1
1238322	3, 3, 3, 3
1238324	0, 0, 0, 0
1238327	2, 2, 3, 0
1238359	0, 0, 0, 0
1238373	2, 2, 1, 1
1238460	2, 2, 2, 2
1238491	2, 0, 1, 1
1238554	2, 4, 4, 3
1238572	2, 2, 2, 2
1238600	0, 0, 0, 0
1238813	0, 1, 0, 0
1238889	0, 4, 1, 3
1238892	0, 0, 0, 0
1238975	0, 3, 2, 2
1238992	1, 2, 2, 1
1239046	2, 1, 1, 1
1239146	3, 3, 4, 1
1239162	1, 0, 1, 2
1239260	3, 3, 3, 2
1239263	3, 3, 4, 4
1239448	4, 0, 4, 3

10

20

30

40

50

【表 1 0 3】

表103

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1201010	5, 4, 6, 6
1201095	6, 6, 6, 6
1201098	5, 6, 5, 6
1201120	4, 4, 6
1201124	6, 4, 6, 6
1201276	6, 6, 2
1201294	5, 5, 5, 4
1238259	3, 3, 3, 3
1238285	3, 3, 4, 3
1238334	6, 6, 6, 6
1238370	3, 3, 3, 3
1238371	3, 4
1238409	4, 4, 3, 4
1238440	3, 3, 3, 3
1238444	6, 5, 5, 6
1238467	6, 6, 6
1238497	4, 4, 4, 3
1238582	2, 3, 2, 3
1238645	2, 2
1238688	1, 1, 0, 0
1238981	1, 1, 0, 0
1239045	0, 0, 0, 0
1239792	3, 2, 3

10

20

30

【表 1 0 4】

表104

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1355721	1, 2, 0, 1
1355745	3, 3, 0, 3
1355736	3, 0

40

50

【表 1 0 5】

表 1 0 5

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1373031	3, 3, 0, 3
1373032	0, 0, 0, 0
1373033	4, 3, 3, 4
1373034	1, 1, 1, 1
1373035	3, 3, 3, 3
1373036	3, 3, 2, 2
1373037	3, 0, 3, 2
1373038	1, 0, 1, 0
1373039	2, 2, 2, 3
1373040	1, 1, 1, 1
1373041	2, 2, 2, 2
1373042	0, 0, 1, 1
1373043	2, 3, 3, 3
1373044	2, 3, 2, 2
1373047	0, 2, 2, 0
1373049	1, 2, 2, 1
1373050	2, 2, 2, 3
1373051	3, 3, 3, 3
1373052	3, 0, 3, 3
1373054	0, 1, 2, 2
1373055	4, 2, 2, 3
1373056	1, 1, 0, 0

10

20

30

40

50

【表 1 0 6】

表 1 0 6

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
169753	6, 5, 5, 6
1239235	0, 0, 0, 0
1270233	5, 5, 5, 3
1270281	4, 5
1270400	1, 2, 1, 1
1355708	4, 4, 4, 4

10

【表 1 0 7】

表 1 0 7

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1238994	1, 1, 1, 1
1373053	2, 2, 2, 2

20

30

40

50

【表 108】

表108

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1411017	0, 2, 2, 2
1411018	1, 1, 0, 1
1406232	0, 0, 0, 0
1406254	0, 0, 0, 0
1406261	3, 0, 0, 3
1406262	0, 0, 0, 0
1270342	3, 3, 3, 3
1270363	3, 4, 4, 1
1411004	5, 5, 4, 4
1411005	3, 3, 4, 4
1411006	5, 5, 4, 5
1411007	3, 3, 3, 3
1411013	4, 3, 4, 4
1411014	4, 0, 4, 4
1411015	5, 5, 5, 5
1411016	3, 3, 3, 4

10

20

【表 109】

表109

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1355720	4, 4, 4
1373045	2, 3, 2, 0
1373046	4, 3
1373048	3, 3, 0, 3
1373053	2, 0, 2, 2
1394131	3, 3, 3, 3
1394138	0, 0, 0, 0
1394139	0, 0, 0, 0

30

40

50

【表 1 1 0】

表 1 1 0

3mg用量のラットにおける忍容性スコア

化合物番号	3時間FOB
PBS	0, 0, 0, 0
1355706	4, 3, 4, 3
1406262	1, 1, 1, 1

10

【0359】

実施例9：ラットにおけるヒトPRNPに相補的な修飾オリゴヌクレオチドの忍容性（長期評価）

同じ条件下で行われた別の試験では、スプラーグドリーラットで上記の修飾オリゴヌクレオチドを試験して、オリゴヌクレオチドの長期忍容性を評価した。また、本明細書の上記及びWO2010/019270で説明された比較化合物番号169753も試験した。スプラーグドリーラットの各々に、オリゴヌクレオチド3mgの単回髄腔内（IT）送達用量またはPBSを投与した。各動物の体重を測定し、訓練を受けた観察者が毎週有害事象を評価した。有害事象は、PBS処置対照動物では典型的ではない神経学的機能障害として定義され、限定されるものではないが、異常な四肢伸展、異常歩行、振戦、呼吸異常、麻痺、及び痙縮が含まれる。有害事象の発生は、機能障害が最初に記録された際の投薬後の週として定義される。有害事象の発生は、典型的には、PBS処置動物と同様の体重増加/維持の欠如によって定義される発育不全と関連する。化合物番号1238994、化合物番号1373021、化合物番号1373022、化合物番号1373023、化合物番号1373057、及び化合物番号1411016で処置した動物は、試験期間中に有害事象を達成しなかった。これに対し、比較化合物番号169753で処置した各動物は、処置後5週間までに1つ以上の有害事象を経験した。

20

【0360】

実施例10：ヒトPRNPに相補的な修飾オリゴヌクレオチドを用いたヒト臨床試験

ヒトPRNPに相補的な修飾オリゴヌクレオチドの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び有効性は、臨床試験設定で評価される。試験期間中は患者の安全性を綿密にモニタリングする。安全性及び忍容性の評価には、身体検査、標準的な神経学的評価、バイタルサイン、心電図、有害事象及び併用薬剤、脳脊髄液の安全性の臨床検査、血漿の臨床検査、ならびに尿検査が含まれる。

30

国際出願時の特許請求の範囲

〔項1〕

12～30個の結合ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、PRNP核酸の等長部分に対して少なくとも90%相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖、糖代替物、及び修飾ヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

40

〔項2〕

12～30個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号27～2744のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

〔項3〕

12～30個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号2745～2766のいずれかの少なくとも12、13、14、15、16、17、18、または19個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

50

〔項４〕

１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２７６７～２７８０のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

〔項５〕

１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２７８１～２８０２のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、１６、または１７個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

〔項６〕

１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、配列番号２８０３～２８０６のいずれかの少なくとも１２、１３、１４、１５、または１６個の核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

10

〔項７〕

１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個の連続した核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記部分が、以下：

配列番号２の核酸塩基５６３５～５６７７の等長部分、

配列番号２の核酸塩基５７９１～５８２６の等長部分、または

配列番号２の核酸塩基１４３６６～１４４１０の等長部分

に相補的である、前記オリゴマー化合物。

20

〔項８〕

１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、または少なくとも１８個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記核酸塩基配列が、以下：

配列番号５３０、６０７、６８４、７６１、８３８、９１５、１９１４、１９９２、２０６９、２１４６、２２３７、２３０１、２３０２、２５３６、２６４０、２７５０、２７５９、２７６０、２７６４、２７８８～２７９３；

配列番号１２２５、１３０２、１３７９、１４５６、２２４０、２３０７、２３０８、２３８３、２４７１、２５３７、２５６８、２６４７、２７３６～２７３９、２７９８～２８０１；または

配列番号５５５、６３２、７０９、７８６、８６３、９４０、１０１７、１８６２、１９３９、２０１７、２０９４、２１７１、２２５７、２３３４、２４０７、２４０８、２４８８、２５０８、２５４３、２６１２、２６５９、２６７７、２７５７、２７６６、２７９４～２７９７

から選択される、前記オリゴマー化合物。

30

〔項９〕

１２～３０個の結合ヌクレオシドからなり、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個の連続した核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記部分が、以下：

配列番号２の核酸塩基４９０２～４９２９の等長部分、

配列番号２の核酸塩基５０００～５０２６の等長部分、

配列番号２の核酸塩基５０７３～５１００の等長部分、

配列番号２の核酸塩基５５１５～５５５９の等長部分、

配列番号２の核酸塩基５５９５～５６３２の等長部分、

40

50

配列番号 2 の核酸塩基 5 6 6 6 ~ 5 6 9 0 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 5 8 5 7 ~ 5 8 8 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 9 3 5 2 ~ 9 3 7 7 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 1 3 3 1 ~ 1 1 3 5 8 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 6 2 9 2 ~ 1 6 3 2 8 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 1 2 0 ~ 1 7 1 5 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 2 1 1 ~ 1 7 2 4 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 2 8 1 ~ 1 7 3 3 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 4 1 0 ~ 1 7 4 4 5 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 6 0 1 ~ 1 7 6 4 1 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 6 3 5 ~ 1 7 6 7 0 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 6 6 3 ~ 1 7 7 1 2 の等長部分、
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 7 5 3 ~ 1 7 7 8 1 の等長部分、または
 配列番号 2 の核酸塩基 1 7 9 8 5 ~ 1 8 0 1 6 の等長部分
 に相補的である、前記オリゴマー化合物。

10

〔項 1 0〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、前記修飾オリゴヌクレオチドの全核酸塩基配列にわたって測定された場合に、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、または配列番号 4 の核酸塩基配列に対し、少なくとも 80%、85%、90%、95%、または 100% 相補的である核酸塩基配列を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

〔項 1 1〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 2〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 1 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 3〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、2 環式糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 2 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 4〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、2' - 4' 架橋を有する 2 環式糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含み、前記 2' - 4' 架橋が、- O - C₂H- 及び - O - C H (C H₃) - から選択される、請求項 1 3 に記載のオリゴマー化合物。

30

〔項 1 5〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、非 2 環式修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 6〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、2' - M O E 修飾糖または 2' - O M e 修飾糖を含む非 2 環式修飾糖部分を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 7 に記載のオリゴマー化合物。

40

〔項 1 7〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 8〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、モルホリノ及び P N A から選択される糖代替物を含む少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項 1 5 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 9〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが 2 環式糖部分を含まない、請求項 1 ~ 1 2 または 1 5 ~ 1 8 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 0〕

50

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

- 1 ~ 7 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
 - 6 ~ 10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 - 1 ~ 7 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
- を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 1〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

- 4 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
 - 8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 - 4 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
- を有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または c E t 修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 2〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

- 4 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
 - 8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 - 5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
- を有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または c E t 修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 3〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

- 5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
 - 8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 - 5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
- を有し、

前記 5' 領域の各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 4〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

- 5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
 - 9 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
 - 5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
- を有し、

前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または c E t 修飾糖のいずれかを含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 5〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

- 5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
- 9 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び

10

20

30

40

50

5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
を有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖
を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、
請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 26〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

6 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
4 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾
糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、
請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 27〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

6 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
4 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を含む糖モチーフを有し、

前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または cEt 修飾糖のいずれかを
含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、
請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 28〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖
を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、
請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 29〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を含む糖モチーフを有し、

前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖または cEt 修飾糖のいずれかを
含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、
請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 30〕

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

4 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
6 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域

を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾
糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2' - デオキシリボシル糖を含む、
請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

10

20

30

40

50

[項 3 1]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

3 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
7 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
を有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2'-MOE 修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2'-デオキシリボシル糖を含む、請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

[項 3 2]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

7 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
3 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
を有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2'-MOE 修飾糖を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が 2'-デオキシリボシル糖を含む、請求項 20 に記載のオリゴマー化合物。

[項 3 3]

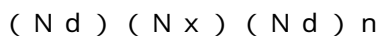
前記 2'-デオキシリボシル糖が 2'-D-デオキシリボシル糖である、請求項 20 ~ 32 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 3 4]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

1 ~ 6 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
6 ~ 10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
1 ~ 6 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が修飾糖を含み、前記中央領域が、以下の式：



を有し、式中、Nx が 2'-OMe ヌクレオシドであり、各 Nd が 2'-D-デオキシヌクレオシドであり、

n が 6 ~ 8 である、

請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

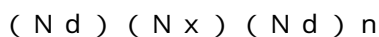
[項 3 5]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2'-MOE 修飾糖を含み、

前記中央領域が、以下の式：



を有し、式中、Nx が 2'-OMe 糖を含むヌクレオシドであり、各 Nd が 2'-デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、

n が 6 である、

請求項 34 に記載のオリゴマー化合物。

[項 3 6]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

10

20

30

40

50

5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
8 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、

前記中央領域が、以下の式：



を有し、式中、Nx が 2' - OMe 糖を含むヌクレオシドであり、各 Nd が 2' - デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、

n が 6 である、

請求項 34 に記載のオリゴマー化合物。

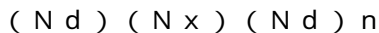
[項 37]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、下記：

5 個の結合 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域、
10 個の結合中央領域ヌクレオシドからなる中央領域、及び
5 個の結合 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域
を含む糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が 2' - MOE 修飾糖を含み、

前記中央領域が、以下の式：



を有し、式中、Nx が 2' - OMe 糖を含むヌクレオシドであり、各 Nd が 2' - デオキシリボシル糖を含むヌクレオシドであり、

n が 8 である、

請求項 34 に記載のオリゴマー化合物。

[項 38]

前記 2' - デオキシリボシル糖が 2' - D - デオキシリボシル糖である、請求項 34 ~ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 39]

前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間結合を含む、請求項 1 ~ 38 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 40]

前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、請求項 39 に記載のオリゴマー化合物。

[項 41]

少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 39 または 40 に記載のオリゴマー化合物。

[項 42]

前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項 39 または 41 に記載のオリゴマー化合物。

[項 43]

各ヌクレオシド間結合が独立的に、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 39、41、または 42 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 44]

前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾核酸塩基を含む、請求項 1 ~ 43 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 45]

前記修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 44 に記載のオリゴマー化合物。

10

20

30

40

50

[項 4 6]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、12～30個、12～22個、12～20個、14～20個、15～25個、16～20個、18～22個、または18～20個の結合ヌクレオシドからなる、請求項1～45のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 4 7]

前記修飾オリゴヌクレオチドが16個の結合ヌクレオシドからなる、請求項1～21、33、34、または38～46のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 4 8]

前記修飾オリゴヌクレオチドが17個の結合ヌクレオシドからなる、請求項1～20、22、33、34、または38～46のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

[項 4 9]

前記修飾オリゴヌクレオチドが18個の結合ヌクレオシドからなる、請求項1～20、23、33、34～36または38～46のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 5 0]

前記修飾オリゴヌクレオチドが19個の結合ヌクレオシドからなる、請求項1～20、24、25、33、34、または38～46のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 5 1]

前記修飾オリゴヌクレオチドが20個の結合ヌクレオシドからなる、請求項1～20、26～34、または37～46のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 5 2]

前記修飾オリゴヌクレオチドが、ヌクレオシド間結合モチーフ $s o o s s s s s s s s s s s s s o o o s s s$ 、 $s o o o s s s s s s s s s s s s s o o o s s$ 、 $s o o o s s s s s s s s s s s s s s s o o s s$ 、 $s o o o o o s s s s s s s s s s s s s s s s s s s o s s$ 、 $s s o o o o o s s s s s s s s s s o s$ 、 $s o o o o s o s$ 、 $s o o o o s o o s s$ 、 $s o o o s o o o s s$ 、または $s o o s s s s s s s s s s s s o o s$ (このとき、「s」はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「o」はホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す)を有する、請求項39に記載のオリゴマー化合物。

20

[項 5 3]

前記修飾オリゴヌクレオチドからなる、請求項1～52のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

30

[項 5 4]

コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基を含む、請求項1～52のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 5 5]

前記コンジュゲート基が、1～3個のGalNAcリガンドを含むGalNAcクラスターを含む、請求項54に記載のオリゴマー化合物。

[項 5 6]

前記コンジュゲートリンカーが単結合からなる、請求項54または55に記載のオリゴマー化合物。

40

[項 5 7]

前記コンジュゲートリンカーが切断可能である、請求項54に記載のオリゴマー化合物。

[項 5 8]

前記コンジュゲートリンカーが、1～3個のリンカーヌクレオシドを含む、請求項54に記載のオリゴマー化合物。

[項 5 9]

前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに接続している、請求項54～58のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[項 6 0]

前記コンジュゲート基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの3'末端で前記修飾オリゴヌク

50

レオチドに接続している、請求項 54 ~ 58 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 61〕

末端基を含む、請求項 1 ~ 60 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 62〕

前記オリゴマー化合物が 1 本鎖オリゴマー化合物である、請求項 1 ~ 61 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 63〕

前記オリゴマー化合物がリンカーヌクレオシドを含まない、請求項 1 ~ 57 または 59 ~ 62 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 64〕

請求項 1 ~ 61 または 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含む、オリゴマー二重鎖。

〔項 65〕

請求項 1 ~ 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または請求項 64 に記載のオリゴマー二重鎖を含むまたはそれからなる、アンチセンス化合物。

〔項 66〕

請求項 1 ~ 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または請求項 64 に記載のオリゴマー二重鎖と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

〔項 67〕

医薬的に許容される希釈剤を含む請求項 66 に記載の医薬組成物であって、前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液である、前記医薬組成物。

〔項 68〕

前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドと、リン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液とから本質的になる、請求項 67 に記載の医薬組成物。

〔項 69〕

動物に、請求項 66 ~ 68 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

〔項 70〕

PRNP に関連する疾患を治療する方法であって、PRNP に関連する疾患を有するまたは発症するリスクのある個体に、請求項 66 ~ 68 のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量を投与することを含み、それによって PRNP に関連する疾患を治療する、前記方法。

〔項 71〕

PRNP に関連する疾患を有するまたは発症するリスクのある個体の CSF 中の PrP タンパク質を低減する方法であって、請求項 66 ~ 68 のいずれかに記載の医薬組成物の治療有効量によって CSF 中の PrP タンパク質を低減する、前記方法。

〔項 72〕

前記 PrP タンパク質が PrP^C である、請求項 71 に記載の方法。

〔項 73〕

前記 PrP タンパク質が PrP^{Sc} である、請求項 71 に記載の方法。

〔項 74〕

前記 PrP タンパク質が PrP^C 及び PrP^{Sc} の両方である、請求項 71 に記載の方法

〔項 75〕

前記投与することが髄腔内投与によって行われる、請求項 70 または 71 に記載の方法。

〔項 76〕

前記 PRNP に関連する疾患が神経変性疾患である、請求項 70 または請求項 71 に記載の方法。

〔項 77〕

前記神経変性疾患が、プリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、バリエントクロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)、家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (fC

10

20

30

40

50

J D)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症、クーラー、アルツハイマー病、またはパーキンソン病から選択される、請求項 76 に記載の方法。

〔項 78〕

前記神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が改善する、請求項 70 ~ 77 のいずれかに記載の方法。

〔項 79〕

前記症状または特徴が、脳における海綿状変化、異常なタンパク質凝集体の発生、ニューロン喪失、ニューロン喪失のマーカー、急速に進行する認知症、または死亡のいずれかである、請求項 78 に記載の方法。

10

〔項 80〕

細胞内の P R N P RNA を低減する方法であって、前記細胞を、請求項 1 ~ 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、請求項 64 に記載のオリゴマー二重鎖、または請求項 65 に記載のアンチセンス化合物に接触させることを含み、それによって前記細胞内の P R N P RNA を低減する、前記方法。

〔項 81〕

細胞における P r P タンパク質を低減する方法であって、前記細胞を、請求項 1 ~ 63 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、請求項 64 に記載のオリゴマー二重鎖、または請求項 65 に記載のアンチセンス化合物に接触させることを含み、それによって前記細胞内の P r P を低減する、前記方法。

20

〔項 82〕

前記 P r P タンパク質が P r P^C である、請求項 81 に記載の方法。

〔項 83〕

前記 P r P タンパク質が P r P^S である、請求項 81 に記載の方法。

〔項 84〕

前記 P r P タンパク質が P r P^C 及び P r P^S の両方である、請求項 81 に記載の方法。

〔項 85〕

前記細胞が動物内に存在する、請求項 80 ~ 84 のいずれかに記載の方法。

〔項 86〕

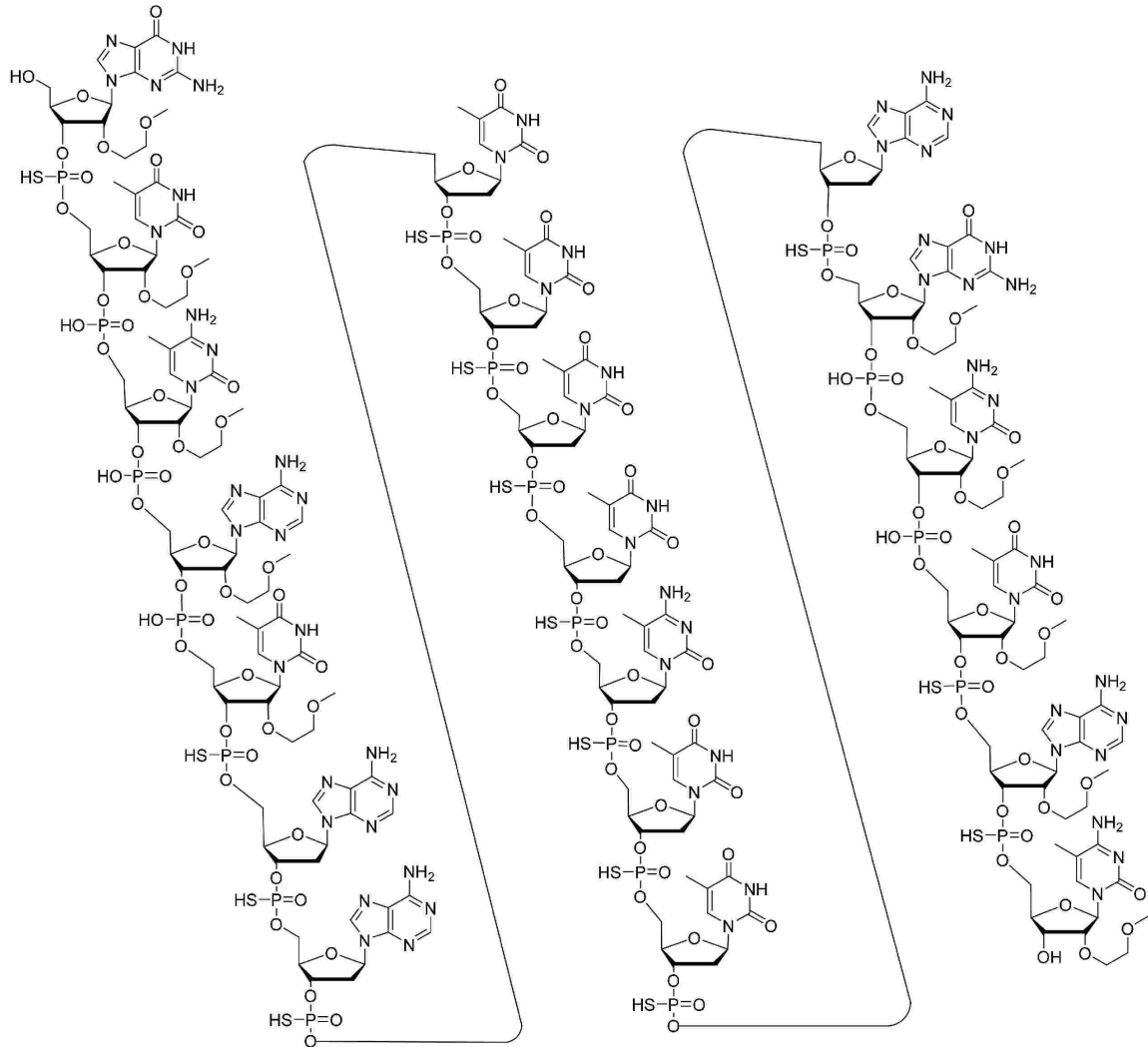
以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

30

40

50

【化 1 a】



10

20

30

(配列番号 1 9 1 4)、またはその塩。

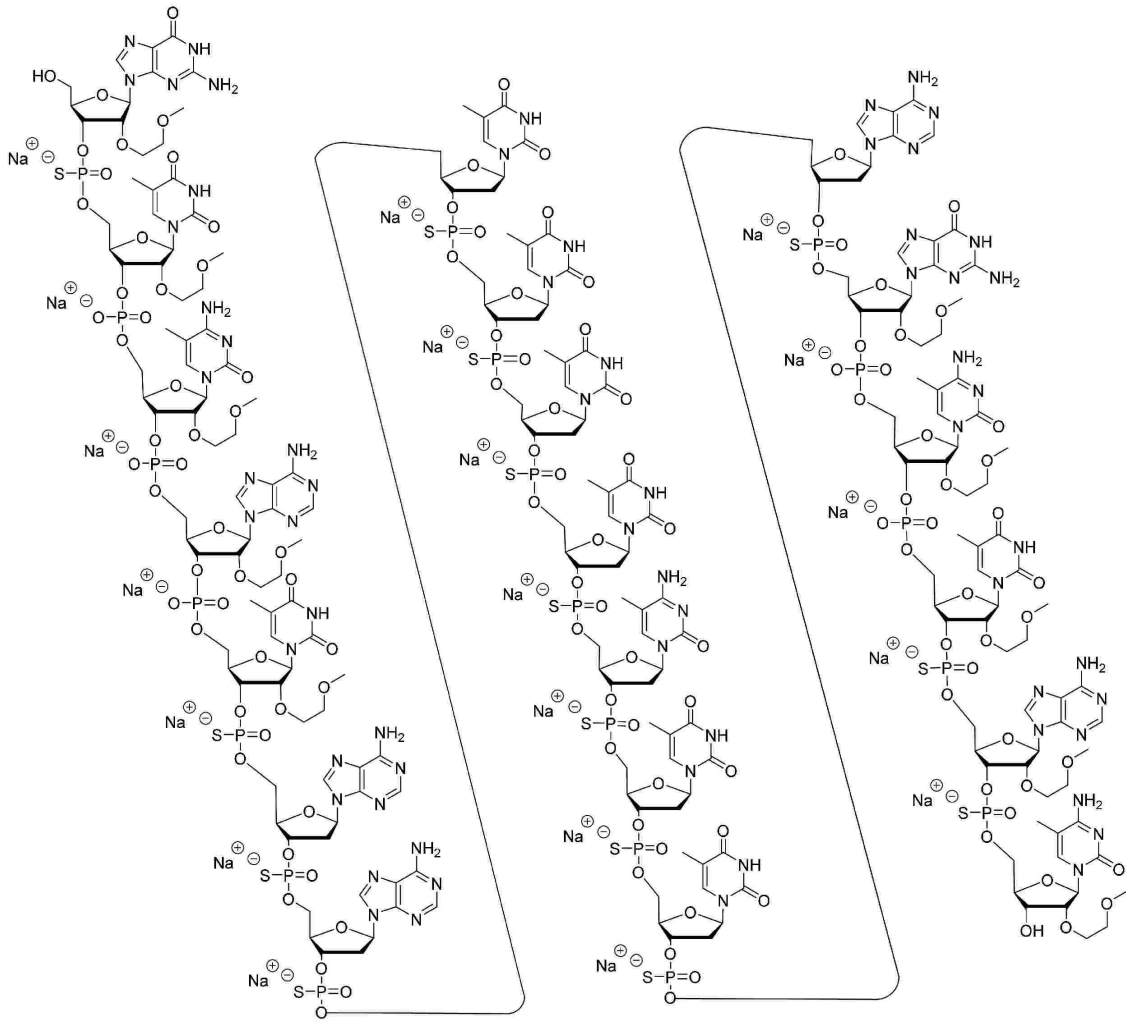
[項 8 7]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 2 a】



10

20

30

(配列番号 1 9 1 4) 。

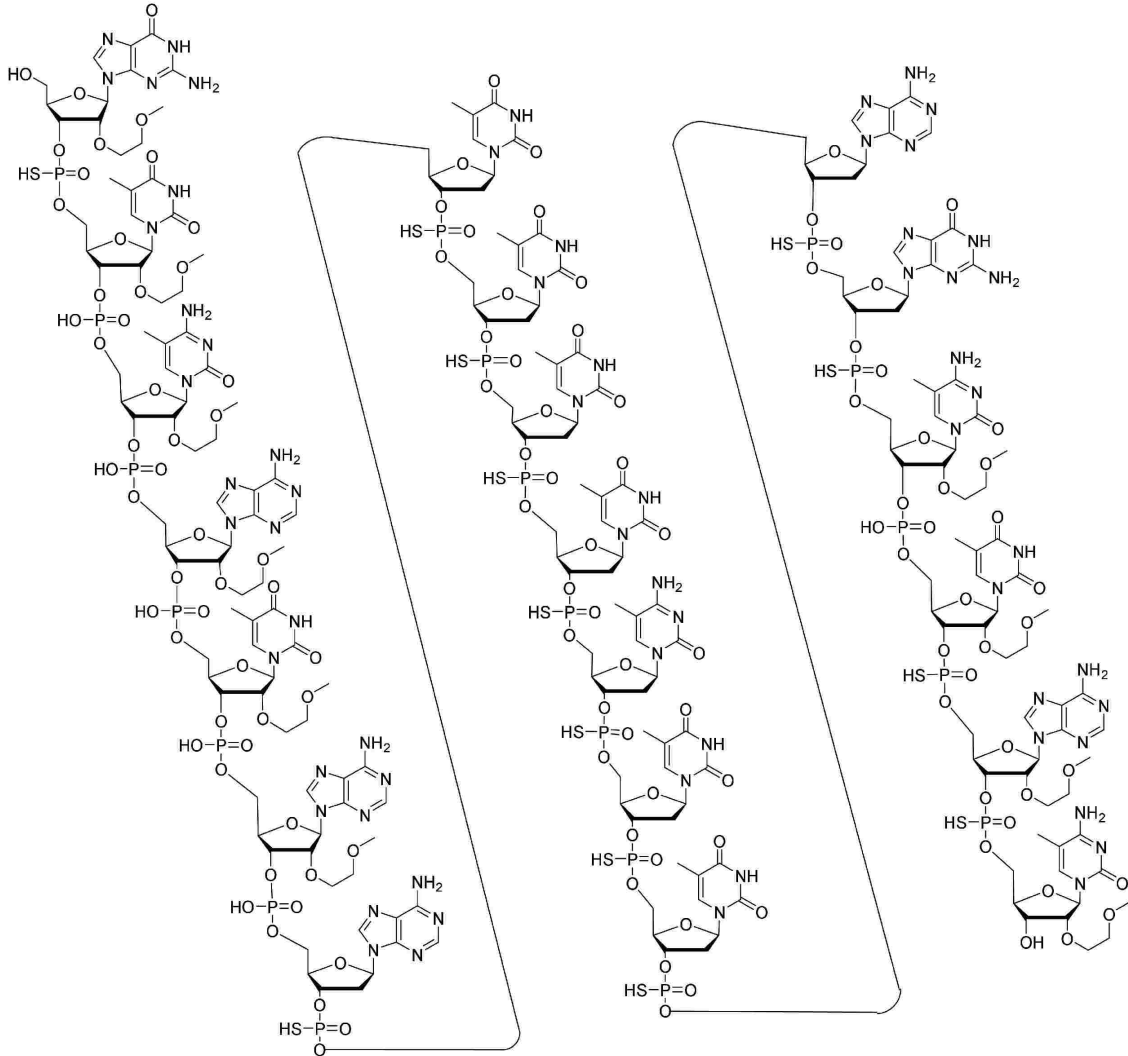
[項 8 8]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

40

50

【化 3 a】



10

20

30

(配列番号 1 9 1 4)、またはその塩。

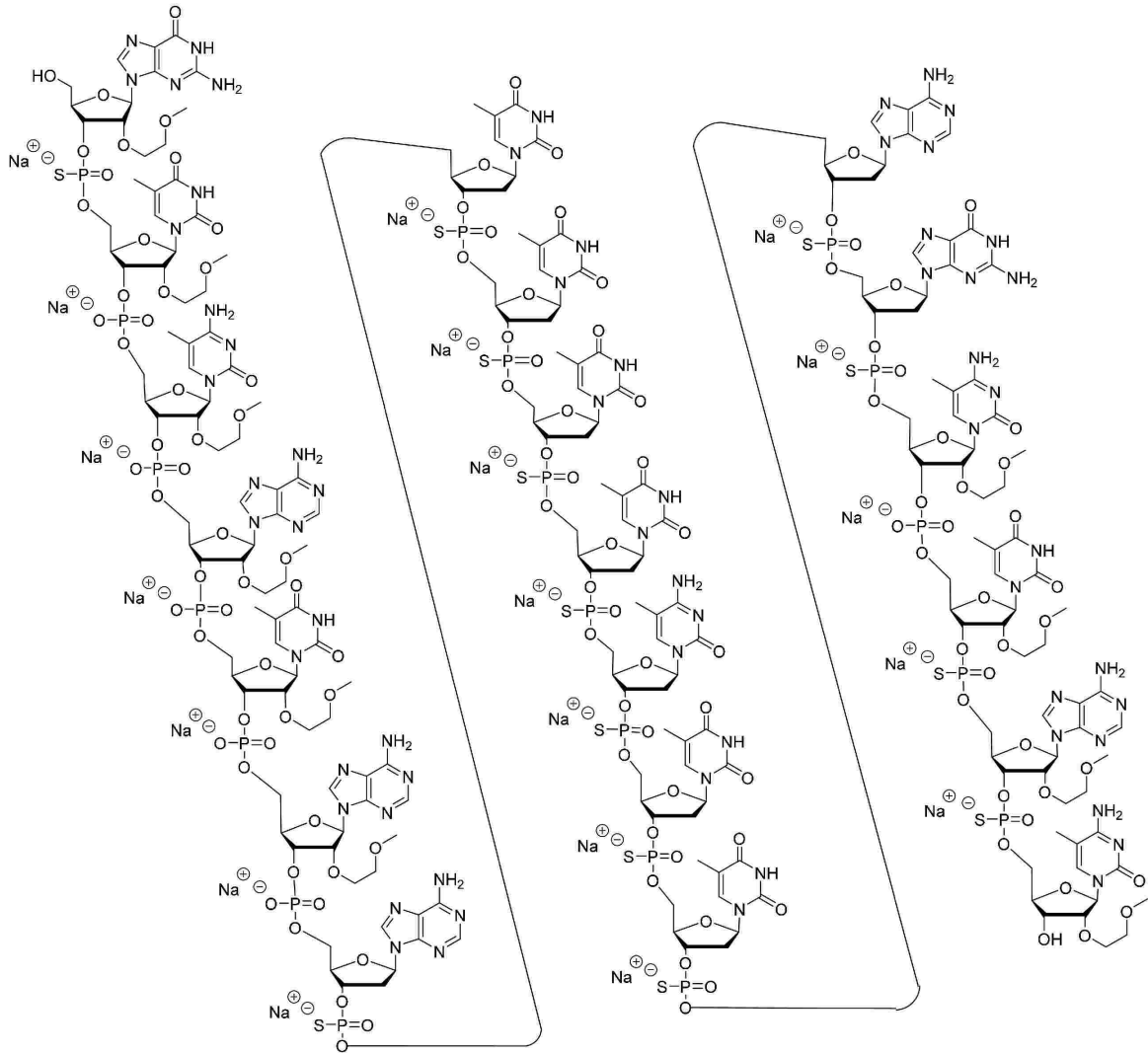
[項 8 9]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

40

50

【化 4 a】



10

20

30

(配列番号 1 9 1 4) 。

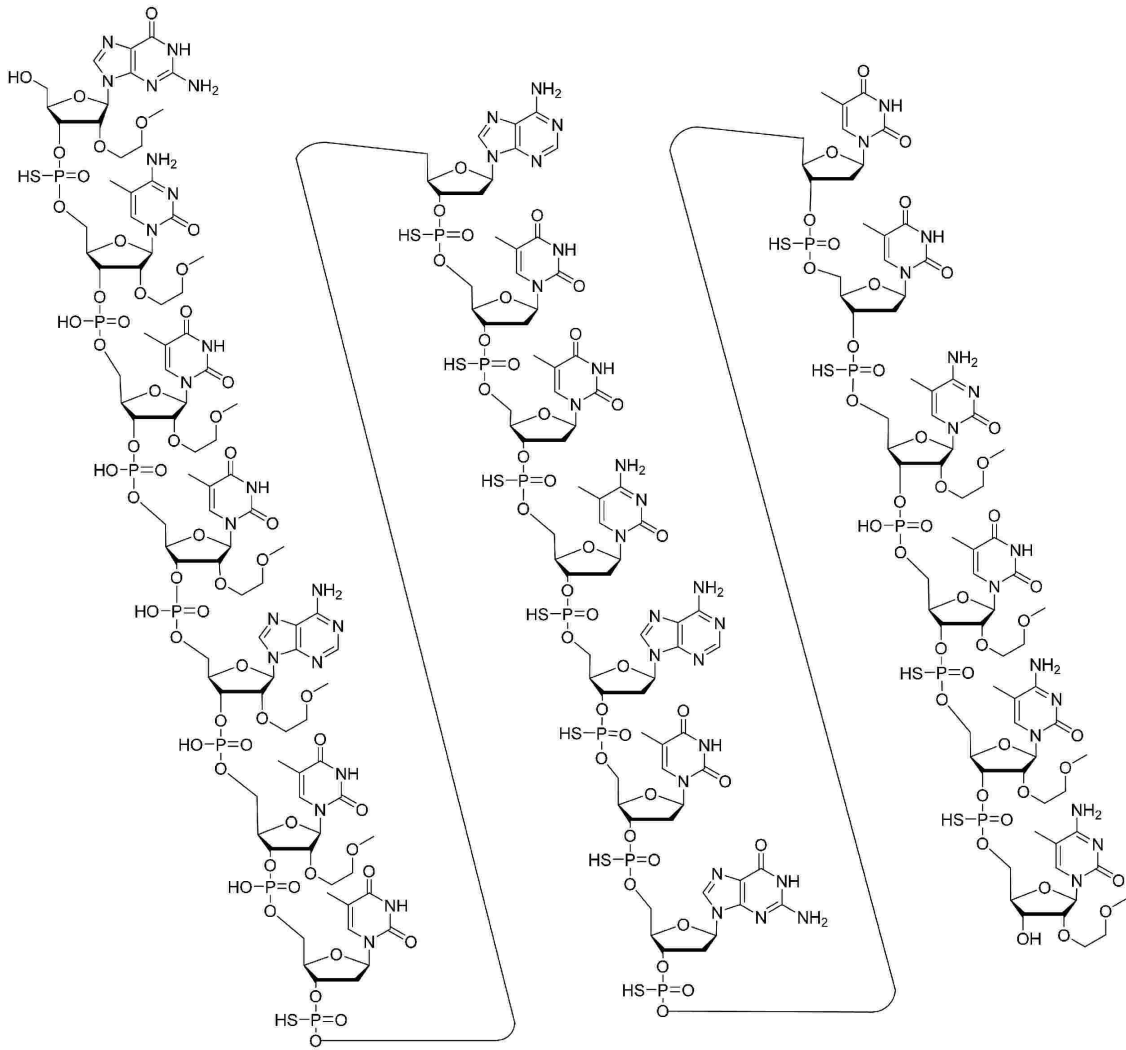
[項 9 0]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 5 a】



10

20

30

(配列番号 1 9 3 9)、またはその塩。

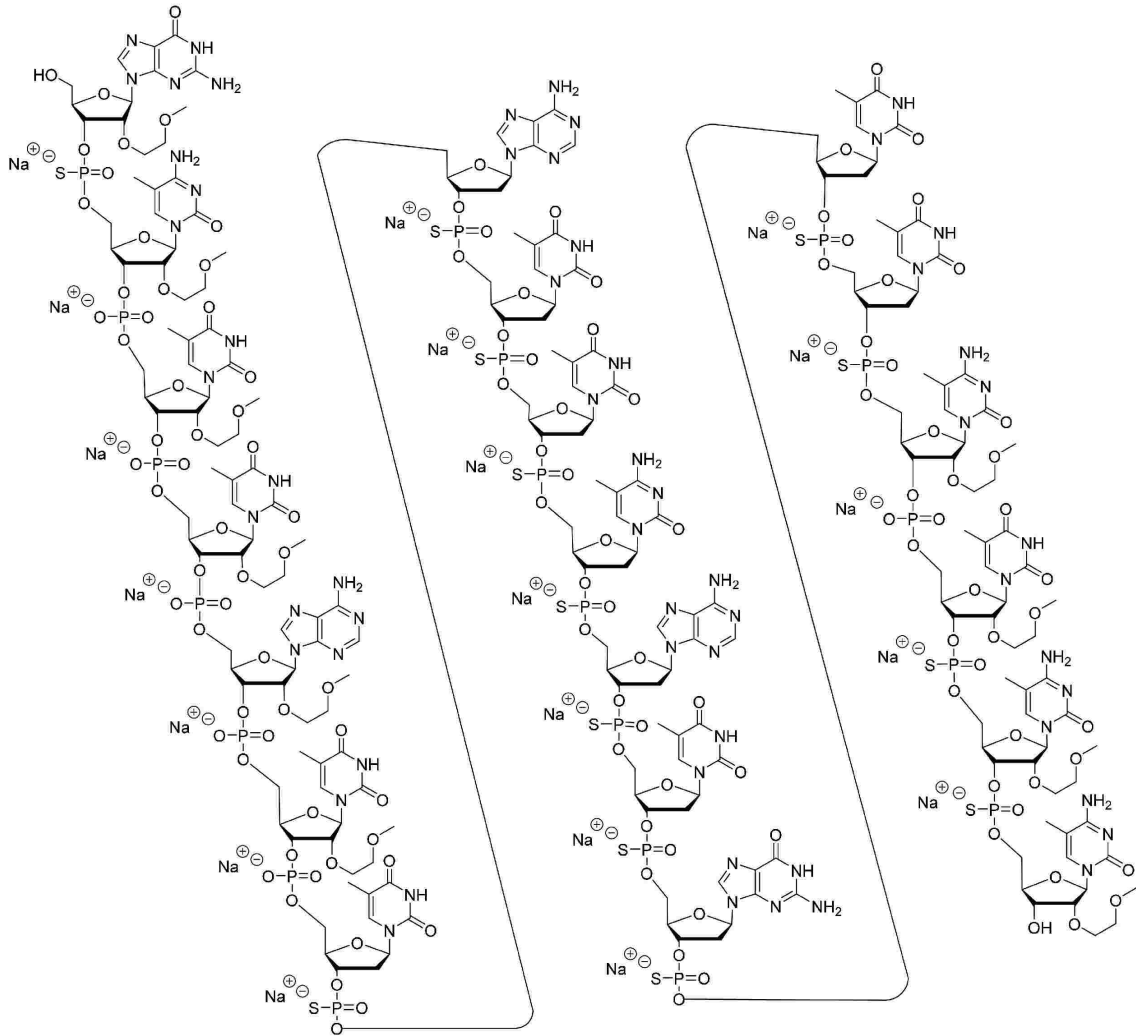
[項 9 1]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 6 a】



10

20

30

(配列番号 1 9 3 9) 。

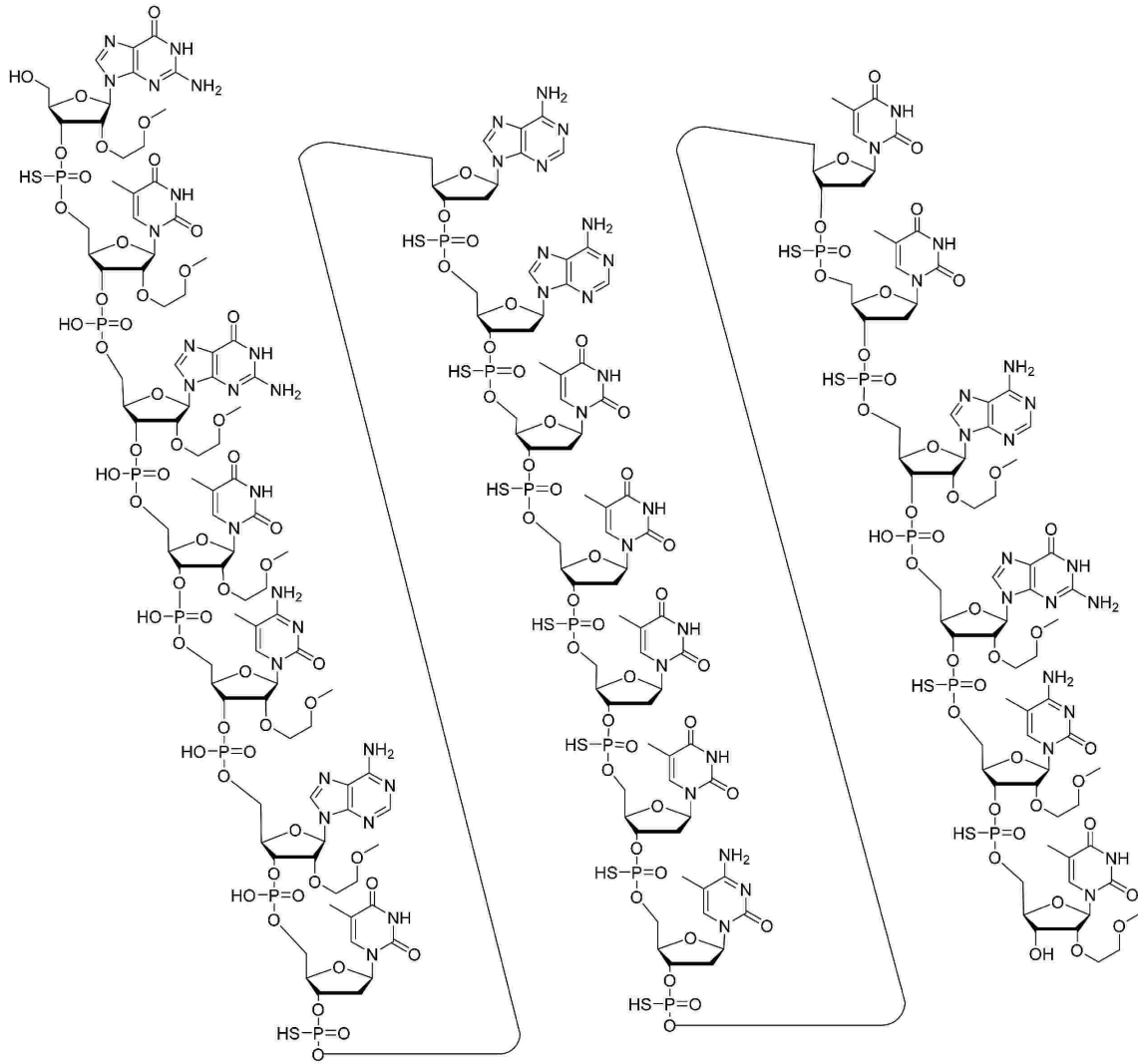
[項 9 2]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

40

50

【化 7 a】



(配列番号 2 3 0 2)、またはその塩。

[項 9 3]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

10

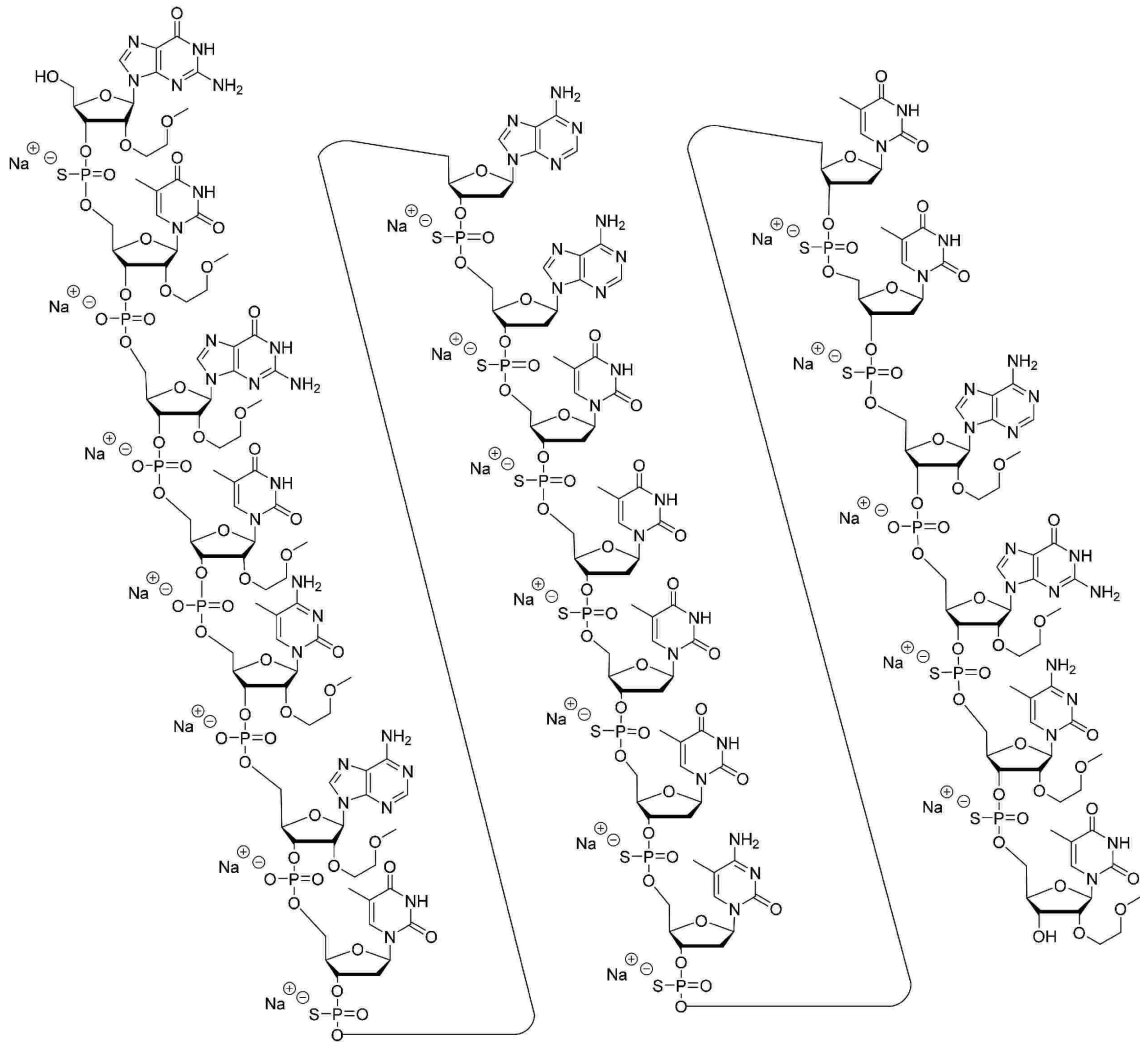
20

30

40

50

【化 8 a】



10

20

30

(配列番号 2 3 0 2) 。

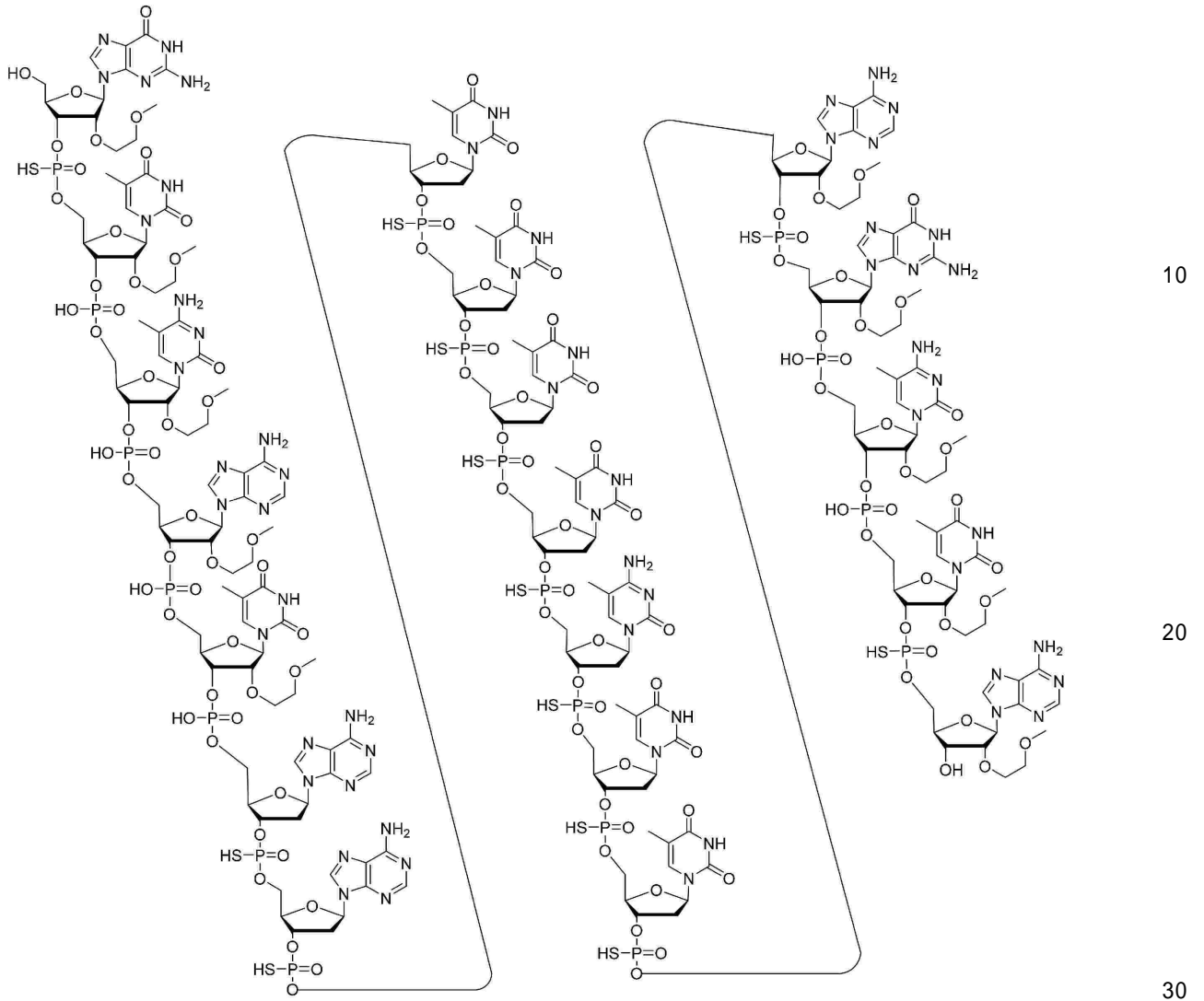
{ 項 9 4 }

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

40

50

【化 9 a】

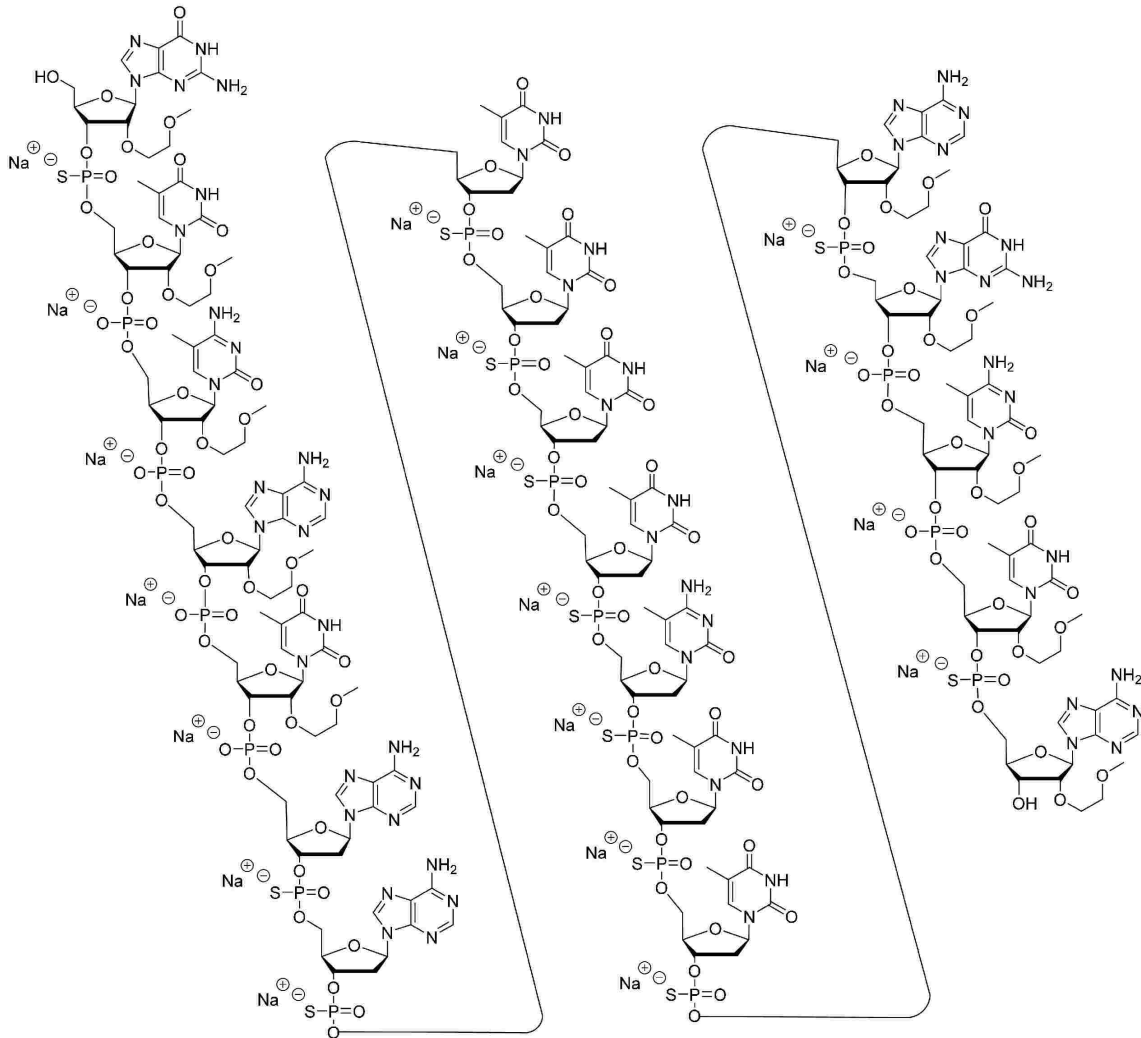


(配列番号 2750)、またはその塩。

[項 9 5]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド：

【化 1 0 a】



10

20

30

(配列番号 2 7 5 0) 。

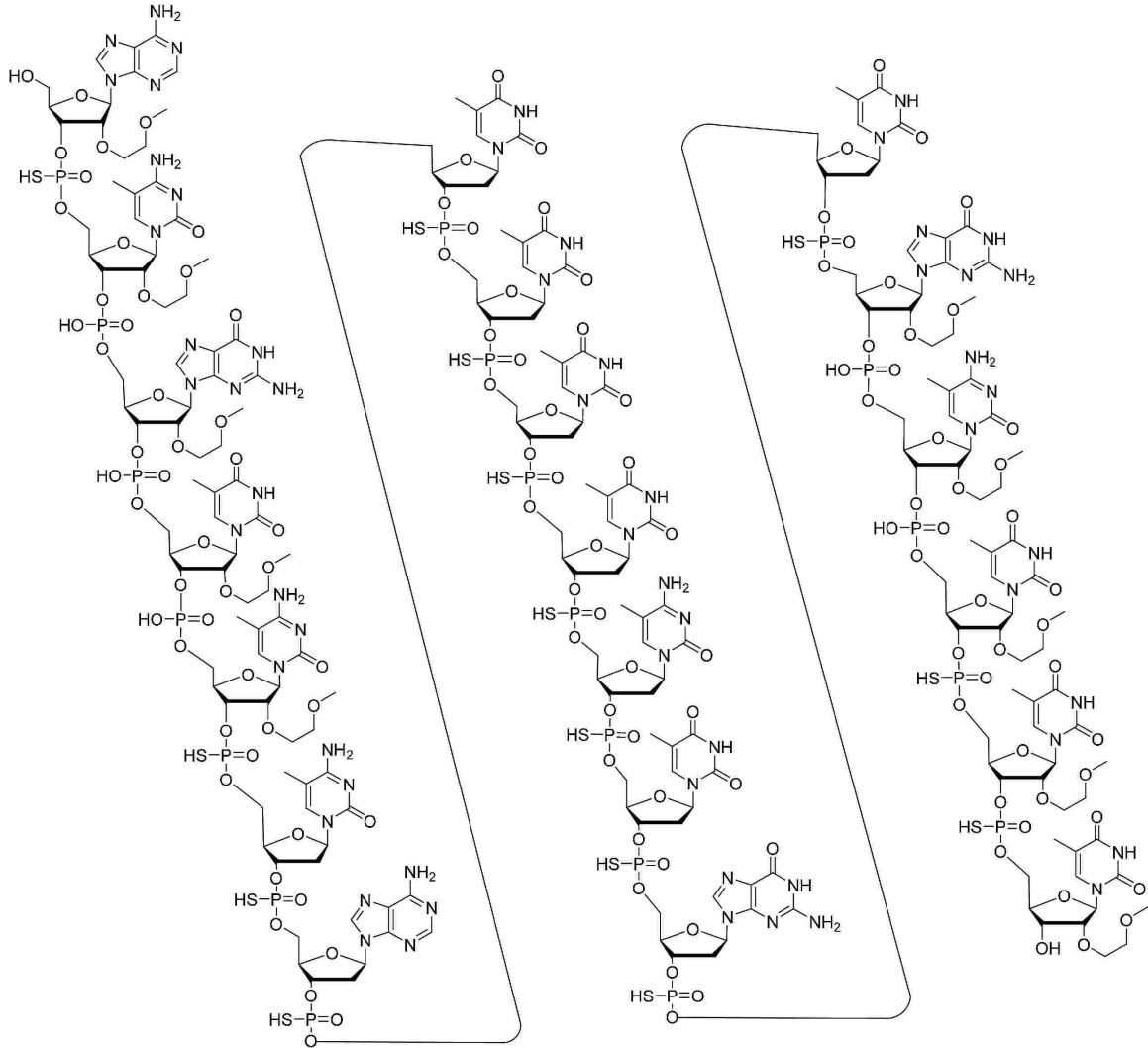
[項 9 6]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

40

50

【化 1 1 a】



10

20

30

(配列番号 2 7 3 9)、またはその塩。

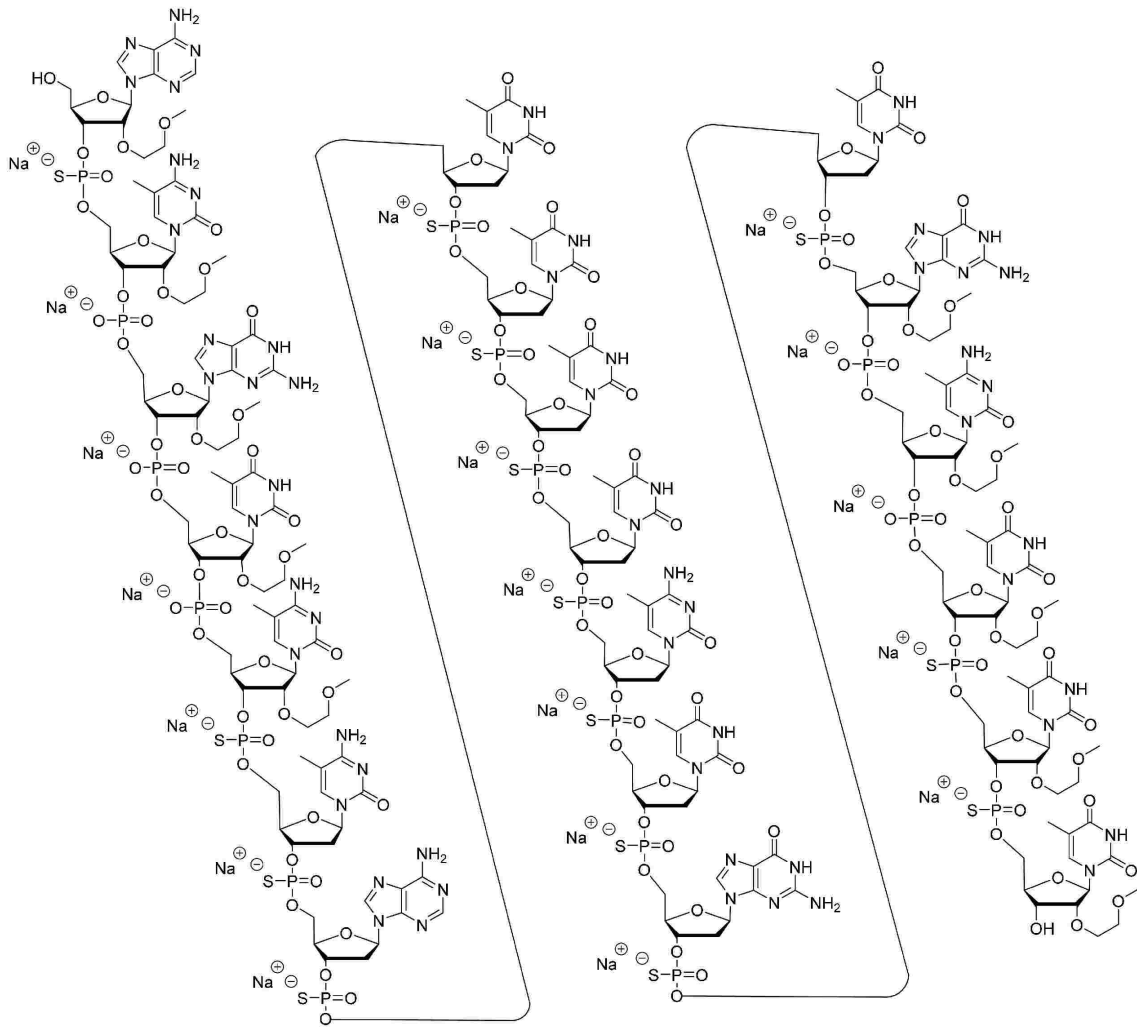
[項 9 7]

以下の化学構造に従う修飾オリゴヌクレオチド :

40

50

【化 1 2 a】



10

20

30

(配列番号 2 7 3 9) 。

[項 9 8]

前記化学構造のナトリウム塩である、請求項 8 6、8 8、9 0、9 2、9 4、または 9 6 に記載の修飾オリゴヌクレオチド。

[項 9 9]

以下の化学表記 : Ges Teo ^mCeo Aeo Tes Ads Ads Tds Tds Tds Tds ^mCds Tds Tds Ads Geo ^mCeo Tes Aes ^mCe (配列番号 1 9 1 4) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

40

- A = アデニン核酸塩基
- ^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基
- G = グアニン核酸塩基
- T = チミン核酸塩基
- e = 2' - MOE 修飾糖
- d = 2' - - D デオキシリボシル糖
- s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
- o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

[項 1 0 0]

以下の化学表記 : Ges Teo ^mCeo Aeo Teo Aeo Ads Tds

50

T d s T d s T d s ^mC d s T d s T d s A d s G d s ^mC e o T e s A e s ^mC e (配列番号1914)に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

- A = アデニン核酸塩基
- ^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基
- G = グアニン核酸塩基
- T = チミン核酸塩基
- e = 2' - MOE 修飾糖
- d = 2' - - Dデオキシリボシル糖
- s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
- o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

10

[項101]

以下の化学表記: G e s ^mC e o T e o T e o A e o T e o T d s A d s T d s T d s ^mC d s A d s T d s G d s T d s T d s ^mC e o T e s ^mC e s ^mC e (配列番号1939)に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

- A = アデニン核酸塩基
- ^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基
- G = グアニン核酸塩基
- T = チミン核酸塩基
- e = 2' - MOE 修飾糖
- d = 2' - - Dデオキシリボシル糖
- s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
- o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

20

[項102]

以下の化学表記: G e s T e o G e o T e o ^mC e o A e o T d s A d s A d s T d s T d s T d s T d s ^mC d s T d s T d s A e o G e s ^mC e s T e (配列番号2302)に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

- A = アデニン核酸塩基
- ^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基
- G = グアニン核酸塩基
- T = チミン核酸塩基
- e = 2' - MOE 修飾糖
- d = 2' - - Dデオキシリボシル糖
- s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
- o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

30

[項103]

以下の化学表記: G e s T e o ^mC e o A e o T e o A d s A d s T d s T d s T d s T d s ^mC d s T d s T d s A e s G e o ^mC e o T e s A e (配列番号2750)に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

- A = アデニン核酸塩基
- ^mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基
- G = グアニン核酸塩基
- T = チミン核酸塩基
- e = 2' - MOE 修飾糖
- d = 2' - - Dデオキシリボシル糖
- s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
- o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

40

[項104]

50

以下の化学表記：A e s m C e o G e o T e o m C e s m C d s A d s T d s T d s T d s T d s m C d s T d s G d s T d s G e o m C e o T e s T e s T e (配列番号 2739) に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。(このとき、

A = アデニン核酸塩基

mC = 5 - メチルシトシン核酸塩基

G = グアニン核酸塩基

T = チミン核酸塩基

e = 2' - MOE 修飾糖

d = 2' - D デオキシリボシル糖

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である)

[項 1 0 5]

コンジュゲート基に共有結合した前記修飾オリゴヌクレオチドを含む、請求項 99 ~ 104 のいずれかに記載の化合物。

[項 1 0 6]

請求項 86 ~ 105 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドのキラル濃縮集団であって、特定の立体化学配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、前記キラル濃縮集団。

[項 1 0 7]

前記集団が、(Sp) または (Rp) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項 106 に記載のキラル濃縮集団。

[項 1 0 8]

前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合における特定の独立的に選択された立体化学配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項 106 に記載のキラル濃縮集団。

[項 1 0 9]

前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において (Sp) または (Rp) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項 106 に記載のキラル濃縮集団。

[項 1 1 0]

前記集団が、1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合における (Rp) 配置及び残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々における (Sp) 配置を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項 106 に記載のキラル濃縮集団。

[項 1 1 1]

前記集団が、Sp、Sp、及びRp 配置において 5' から 3' 方向に少なくとも 3 つの連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾オリゴヌクレオチドに対し濃縮されている、請求項 106 または 108 に記載のキラル濃縮集団。

[項 1 1 2]

前記修飾オリゴヌクレオチドの全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合がステレオランダムである、請求項 86 ~ 105 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団。

[項 1 1 3]

請求項 106 ~ 112 のいずれかに記載の修飾オリゴヌクレオチドの集団と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

[項 1 1 4]

請求項 86 ~ 105 のいずれかに記載の医薬組成物、及び医薬的に許容される希釈剤または担体。

[項 1 1 5]

10

20

30

40

50

医薬的に許容される希釈剤を含む請求項 1 1 4 に記載の医薬組成物であって、前記医薬的に許容される希釈剤がリン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液である、前記医薬組成物。

〔項 1 1 6〕

前記医薬組成物が、前記修飾オリゴヌクレオチドと、リン酸緩衝食塩水または人工脳脊髄液とから本質的になる、請求項 1 1 5 に記載の医薬組成物。

【配列表】

0007455831000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 フレアー, スーザン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 ブイ, フィン・ホア

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 チャオ, ヒエン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

審査官 大西 隆史

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 6 9 8 1 8 (U S , A 1)

特開 2 0 0 7 - 2 5 2 2 8 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 7 8 0 9 3 (W O , A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 1 3 4 6 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 9 8 0 5 (W O , A 1)

BARBIERI, Giulia et al. , Autophagy , 2011年08月 , Vol. 7, No. 8 , pp. 840-853 , DOI: 10.4161/auto.7.8.15615

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)