

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6042871号
(P6042871)

(45) 発行日 平成28年12月14日(2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日(2016.11.18)

(51) Int.Cl.

F I

C 1 2 N 15/113 (2010.01)
A 6 1 K 31/7115 (2006.01)
A 6 1 K 31/712 (2006.01)
A 6 1 K 31/7125 (2006.01)
A 6 1 P 31/20 (2006.01)

C 1 2 N 15/00 Z N A G
 A 6 1 K 31/7115
 A 6 1 K 31/712
 A 6 1 K 31/7125
 A 6 1 P 31/20

請求項の数 6 (全 287 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-506595 (P2014-506595)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月20日(2012.4.20)
 (65) 公表番号 特表2014-513954 (P2014-513954A)
 (43) 公表日 平成26年6月19日(2014.6.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/034550
 (87) 国際公開番号 W02012/145697
 (87) 国際公開日 平成24年10月26日(2012.10.26)
 審査請求日 平成27年3月26日(2015.3.26)
 (31) 優先権主張番号 61/596,692
 (32) 優先日 平成24年2月8日(2012.2.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/478,040
 (32) 優先日 平成23年4月21日(2011.4.21)
 (33) 優先権主張国 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 Pharmaceutica
 ls, Inc.
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9201
 O, カールズバッド, ガゼル コート 2
 855
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B型肝炎ウイルス (HBV) 発現の調節

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一本鎖修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、

前記一本鎖修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号226の核酸塩基配列を有する20個の連結されたヌクレオシドからなり、そして：

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと；

5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと；そして

5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと；

を含み、

前記ギャップセグメントが、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に位置づけられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結であり、そして各シトシンが5-メチルシトシンである、前記化合物。

【請求項 2】

一本鎖修飾オリゴヌクレオチドからなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

共役アンチセンス化合物である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項 4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその誘導体と、薬学的に許容される担体または希釈剤のうちの少なくとも1つとを含む、組成物。

10

20

【請求項5】

黄疸、肝臓炎、肝線維症、炎症、肝硬変、肝不全、肝臓癌、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、HBVウイルス血症、または肝疾患に関連する移植である、被検体におけるHBV関連疾患、障害、または状態を治療するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

HBVに感染した被検体におけるHBeAgレベルを減少させるための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または請求項4に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

配列表

本出願は、電子フォーマットの配列表と共に出願されている。配列表は、BIOL0175WOSEQ.txtという名称で2012年4月18日に作成された、サイズおよそ256KBのファイルとして提供される。配列表の電子フォーマットでの情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

特定の実施形態では、動物においてB型肝炎ウイルス(HBV)mRNAおよびタンパク質の発現を阻害するための方法、化合物、および組成物が提供される。かかる方法、化合物、および組成物は、HBV関連疾患および障害を治療、防止、または改善するために有用である。

20

【背景技術】

【0003】

B型肝炎は、汚染物質、例えば血液および血液製剤、汚染された注射針による非経口感染、性感染、および感染母体または保菌母体からその子孫への垂直感染により伝染するウイルス性疾患である。世界保健機関の推定では、世界中で20億人以上が感染したことがあり、急性症例は毎年約400万例、死亡は毎年100万人、慢性保菌者は3.5～4億人とされている(世界保健機関:Geographic Prevalence of Hepatitis B Prevalence, 2004. <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>)。

30

【0004】

HBVというウイルスは、ヒトおよび非ヒト霊長類のみに感染する肝臓指向性2本鎖ウイルスである。ウイルス複製は主に肝臓で行われ、より程度は低い腎臓、膵臓、骨髓、および脾臓でも行われる(Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 64:2000;51-68.)。ウイルスマーカーおよび免疫マーカーは、血液中で検出可能であり、特徴的な抗原-抗体パターンが時間と共に進行する。最初の検出可能なウイルスマーカーはHBsAgであり、B型肝炎e抗原(HBeAg)およびHBV DNAが続く。力価は潜伏期間中には高い可能性があるが、HBV DNAおよびHBeAgレベルは疾病の発症時に低下し始め、臨床的疾患のピーク時には検出不可能となり得る(Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 350:2004;1118-1129)。HBeAgは、血液中で検出可能なウイルスマーカーであり、活発なウイルス複製、ひいては高いウイルス量および感染力と相関する(Hepatitis B e antigen-the dangerous end game of hepatitis B. N Engl J Med. 347:2002;208-210)。抗HBsAbおよび抗HBcAb(IgG)の存在は、以前に感染した個人における回復および免疫を示す。

40

【0005】

50

現在、米国肝臓病学会（AASLD）および欧州肝臓病学会（EASL）により推奨される慢性HBV感染の療法には、インターフェロンアルファ（IFN α ）、ペグ化インターフェロンアルファ-2a（Peg-IFN2a）、エンテカビル、およびテノホビルが含まれる。ヌクレオシドおよびヌクレオチド療法であるエンテカビルおよびテノホビルは、ウイルス量の減少には成功しているが、HBeAgセロコンバージョン率およびHBsAg消失率は、IFN α 療法を用いて得られるものよりもさらに低い。ラミブジン（3TC）、テルビブジン（LdT）、およびアデホビルを含む他の同様の療法も用いられるが、ヌクレオシド／ヌクレオチド治療全般について、耐性の発現が治療効果を制限する。

【0006】

したがって、当該技術分野において、新しい抗ウイルス療法を発見および開発する必要性が存在する。さらに、HBeAgおよびHBsAgセロコンバージョン率を向上させることが可能な新しい抗HBV療法も必要とされている。最近の臨床研究で、HBeAgのセロコンバージョンおよび減少（Fried et al（2008）Hepatology 47：428）とHBsAgの減少（Moucari et al（2009）Hepatology 49：1151）との間に相関関係が見出されている。高レベルの抗原が免疫寛容を誘導すると考えられることから、抗原レベルの減少が、HBV感染の免疫学的制御を可能にしたと考えられる。現在のHBVに対するヌクレオシド療法は、HBVの血清レベルの劇的な減少を可能にするが、HBeAgおよびHBsAgレベルにはほとんど影響を与えない。

【0007】

アンチセンス技術は、特異的遺伝子産物の発現を減少させるための有効な手段として浮上しており、そのためHBV発現の調節のための治療上、診断上、および研究上の数多くの用途で比類なく有用であることが判明する可能性がある（米国特許公開第2008／0039418号および第2007／0299027号を参照）。アンチセンス療法は、HBV抗原の転写物を直接標的とすることができ、それによってHBeAgおよびHBsAgの血清レベルを減少させることができる点でヌクレオシド療法とは異なる。HBV感染時には複数の重複する転写物が産生されるため、単一のアンチセンスオリゴマーがHBeAgおよびHBsAgの両者に加えてHBV DNAを減少させる可能性もある。したがって、アンチセンス技術は、特定の遺伝子産物の発現を減少させるための有効な手段として浮上しており、そのためHBVの調節のための治療上、診断上、および研究上の数多くの用途で比類なく有用であることが判明する可能性がある。

【0008】

HBV mRNAおよびタンパク質の発現を調節するための方法、化合物、および組成物が本明細書において提供される。特定の実施形態では、HBV mRNAおよびタンパク質の発現を調節するために有用な化合物は、アンチセンス化合物である。特定の実施形態では、このアンチセンス化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【発明の概要】

【0008】

HBV mRNAおよびタンパク質の発現を調節するための方法、化合物、および組成物が本明細書において提供される。特定の実施形態では、HBV mRNAおよびタンパク質の発現を調節するために有用な化合物は、アンチセンス化合物である。特定の実施形態では、このアンチセンス化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【0009】

特定の実施形態では、調節は細胞または組織で生じ得る。特定の実施形態では、この細胞または組織は動物中に存在する。特定の実施形態では、この動物はヒトである。特定の実施形態では、HBV mRNAレベルが減少される。特定の実施形態では、HBV DNAレベルが減少される。特定の実施形態では、HBVタンパク質レベルが減少される。特定の実施形態では、HBV抗原レベルが減少される。特定の実施形態では、HBV s抗原（HBsAg）レベルが減少される。特定の実施形態では、HBV e抗原（HBeAg）レベルが減少される。かかる減少は、時間依存的または用量依的に生じ得る。

【0010】

また、疾患、障害、および状態を防止、治療、および改善するために有用な方法、化合物、および組成物も提供される。特定の実施形態では、かかるHBV関連疾患、障害、および状態は肝疾患である。特定の実施形態では、かかる肝疾患、障害、および状態は、黄疸、肝癌、肝臓炎、肝線維症、炎症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球

10

20

30

40

50

貪食症候群、血清肝炎、HBVウイルス血症、および肝疾患に関連する移植を含む。特定の実施形態では、かかるHBV関連疾患、障害、および状態は、過剰増殖疾患、障害、および状態である。特定の実施形態では、かかる過剰増殖疾患、障害、および状態は、癌ならびに付随する悪性腫瘍および転移を含む。特定の実施形態では、かかる癌は、肝癌および肝細胞癌（HCC）を含む。

【0011】

かかる疾患、障害、および状態は、1つ以上の共通の危険因子、原因、または転帰を有し得る。肝疾患または過剰増殖疾患発症の特定の危険因子および原因としては、加齢、喫煙、日光および電離放射線への暴露、特定の化学物質への接触、特定のウイルスおよびバクテリアへの感染、特定のホルモン療法、癌の家族歴、飲酒、ならびに劣悪な食生活、運動不足、および／または過体重を含む特定の生活様式の選択肢が挙げられる。肝疾患または過剰増殖疾患の発症に付随する特定の症状および転帰としては、インフルエンザ様疾病、衰弱、疼痛、頭痛、発熱、食欲不振、下痢、黄疸、悪心嘔吐、身体の肝臓範囲にわたる疼痛、粘土色または灰色の便、全身のそう痒感、および濃い色の尿が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0012】

特定の実施形態では、治療方法は、HBVアンチセンス化合物をそれを必要とする個人に投与することを含む。特定の実施形態では、治療方法は、HBVアンチセンスオリゴヌクレオチドをそれを必要とする個人に投与することを含む。

【発明を実施するための形態】

20

【0013】

前述の一般的な説明および以下の詳細な説明はともに、例示的および説明的なものに過ぎず、特許請求される本発明を限定する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、別段の指示がない限り複数を含む。本明細書で使用するとき、「または」は、別段の指示がない限り「および／または」を意味する。さらに、用語「含んでいる」、ならびに「含む」および「含まれる」等の他の形態の使用も限定的なものではない。また、「要素」または「構成要素」等の用語は、別段の指示がない限り、1つのユニットを含む要素および構成要素と、2つ以上のサブユニットを含む要素および構成要素の両方を包含する。

【0014】

30

本明細書で使用する項目見出しは、構成的な目的のために過ぎず、説明される主題を限定すると解釈すべきではない。特許、特許出願、記事、書籍、および論文を含むがこれらに限定されない、本願に引用されるあらゆる文書または文書の一部は、本明細書で考察される文書の一部に対して、ならびにそれらの全体として、参照することによって明示的に本明細書に組み込まれる。

定義

【0015】

特定の定義がなされない限り、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、医薬品化学および製薬化学と関連して使用される命名法、ならびにそれらの手順および技法は、当該技術分野において周知であり、一般的に使用されるものである。標準的技法を化学合成および化学分析に使用してよい。許可される場合、あらゆる特許、出願、公開出願、および他の刊行物、米国立生物学情報センター（NCBI）等のデータベースを通して入手可能なGENBANK受託番号および関連付けられた配列情報、ならびに本明細書において開示全体を通して参照される他のデータは、本明細書で考察される文書の一部に対して、ならびにそれらの全体として、参照することによって本明細書に組み込まれる。

40

【0016】

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。

「2'-O-メトキシエチル」（2'-MOEおよび2'-O(CH₂)₂-OCH₃ともいう）は、フラノース環の2'位のO-メトキシエチル修飾を指す。2'-O-メ

50

トキシエチル修飾糖は、修飾糖である。

【0017】

「2'-MOEヌクレオシド」(2'-O-メトキシエチルヌクレオシドともいう)とは、2'-MOE修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0018】

「2'-置換ヌクレオシド」とは、フラノシル環の2'位にHまたはOH以外の置換基を含むヌクレオシドを意味する。特定の実施形態では、2'置換ヌクレオシドは、二環式糖修飾を有するヌクレオシドを含む。

【0019】

「3'標的部位」とは、特定のアンチセンス化合物の最も3'側のヌクレオチドに相補的な標的核酸のヌクレオチドを指す。

10

【0020】

「5'標的部位」とは、特定のアンチセンス化合物の最も5'側のヌクレオチドに相補的な標的核酸のヌクレオチドを指す。

【0021】

「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。

【0022】

「約」は、値の±7%以内を意味する。例えば、「少なくとも約70%のHBV阻害を受けた化合物」と記載されている場合、HBVレベルが63%~77%の範囲内で阻害されることを示唆する。

20

【0023】

「許容可能な安全性プロファイル」とは、臨床的に許容可能な限度内の副作用のパターンを意味する。

【0024】

「活性医薬品」とは、個体に投与したときに治療効果をもたらす、医薬組成物中の1つまたは複数の物質を意味する。例えば、特定の実施形態では、HBVを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、活性医薬品である。

【0025】

「活性標的領域」とは、1つ以上の活性アンチセンス化合物に標的とされる領域を意味する。「活性アンチセンス化合物」とは、標的核酸レベルまたはタンパク質レベルを減少させるアンチセンス化合物を意味する。

30

【0026】

「急性B型肝炎感染」は、B型肝炎ウイルスに暴露された人がウイルス性肝炎の兆候および症状を発症し始めたときに生じる。潜伏期間と称されるこの期間は、平均90日間であるが、わずか45日間の場合もあり、または6ヶ月間におよぶ場合もある。ほとんどの場合、この感染は軽度から中程度の不快感を生じるが、身体の免疫応答がウイルスとの戦いに成功することにより自然に消失する。しかしながら、一部の人々、特に、AIDS罹患者、化学療法を受けている者、免疫抑制剤を摂取している者、またはステロイド剤を摂取している者等の免疫系に障害がある人々は、急性HBV感染の結果として極めて深刻な問題を生じ、劇症肝不全等のより重度の状態に移行する。

40

【0027】

「併用投与される」とは、両剤の薬理効果が患者に同時に現れる、あらゆる方式の2つの薬剤の同時投与を指す。併用投与は、両剤を単一の医薬組成物で、同一剤形で、または同一投与経路で投与することを必要としない。両剤の効果が同時に現れる必要はない。これらの効果は、ある期間重複する必要があるだけであり、等しい期間である必要はない。

【0028】

「投与すること」は、医薬品を個体に提供することを意味し、限定されないが、医療従事者による投与および自己投与を含む。

50

【0029】

「薬剤」とは、動物に投与したときに治療効果をもたらすことができる活性物質を意味する。「第1の薬剤」とは、本明細書に記載の治療化合物を意味する。例えば、第1の薬剤は、HBVを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドであってもよい。「第2の薬剤」とは、本明細書に記載の第2の治療化合物（例えば、HBVを標的とする第2のアンチセンスオリゴヌクレオチド）、および／または非HBV治療化合物を意味する。

【0030】

「改善」とは、状態または疾患の重症度の少なくとも1つの指標を緩和することを指す。指標の重症度は、当業者に既知の主観的または客観的尺度によって決定することができる。

10

【0031】

「動物」は、ヒトまたは非ヒト動物を指し、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ならびにサルおよびチンパンジーを含むがこれらに限定されない非ヒト霊長類を含む。

【0032】

「抗体」とは、何らかの方法で抗原と特異的に反応することを特徴とする分子を指し、抗体および抗原は各々、他方の観点から定義される。抗体とは、完全抗体分子あるいはその任意の断片または領域、例えば重鎖、軽鎖、F_ab領域、およびF_c領域等を指し得る。

【0033】

「アンチセンス活性」は、アンチセンス化合物のその標的核酸へのハイブリダイゼーションに起因する、任意の検出可能または測定可能な活性を意味する。特定の実施形態では、アンチセンス活性は、標的核酸またはかかる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低下である。

20

【0034】

「アンチセンス化合物」とは、水素結合を介して標的核酸にハイブリダーゼーションすることが可能なオリゴマー化合物を意味する。アンチセンス化合物の例としては、1本鎖および2本鎖化合物、例えばアンチセンスオリゴヌクレオチド、s i RNA、s h RNA、s n o RNA、m i RNA、およびサテライト反復が挙げられる。

【0035】

「アンチセンス阻害」とは、アンチセンス化合物の不在下における標的核酸レベルと比較した、標的核酸に相補的なアンチセンス化合物の存在下における標的核酸レベルの減少を意味する。

30

【0036】

「アンチセンス機序」とは、標的核酸への化合物のハイブリダイゼーションに関わるあらゆる機序であって、このときハイブリダイゼーションの結果または効果は、例えば転写またはスプライシングに関与する細胞機構の付随的な停止を伴う、標的分解または標的占有のいずれかである。

【0037】

「アンチセンスオリゴヌクレオチド」とは、標的核酸の対応する領域またはセグメントへのハイブリダイゼーションを許容する核酸塩基配列を有する1本鎖オリゴヌクレオチドを意味する。

40

【0038】

「塩基相補性」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基の標的核酸中の対応する核酸塩基との正確な塩基対合（すなわち、ハイブリダイゼーション）の能力を指し、これは対応する核酸塩基間のワトソン・クリック、フーグスティーン、または逆フーグスティーン水素結合によって仲介される。

【0039】

「二環式糖」とは、2つの非ジェミナルな炭素原子の架橋によって修飾されるフラノース環を意味する。二環式糖は修飾糖である。

50

【0040】

「体重」とは、脂肪組織を含む全ての組織を含む動物の全体重を指す。

【0041】

「キャップ構造」または「末端キャップ部分」は、アンチセンス化合物のいずれかの末端に組み込まれた化学修飾を意味する。

【0042】

「c E t」または「拘束エチル」とは、4'炭素と2'炭素とを接続する架橋を含む二環式糖部分を意味し、この架橋は、式： $4' - CH(CH_3) - O - 2'$ を有する。

【0043】

「拘束エチルヌクレオシド」(c E tヌクレオシドともいう)とは、 $4' - CH(CH_3) - O - 2'$ 架橋を含む二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

10

【0044】

「化学的に異なる領域」とは、同じアンチセンス化合物の別の領域と何らかの形で化学的に異なる、アンチセンス化合物の領域を指す。例えば、 $2' - O -$ メトキシエチルヌクレオチドを有する領域は、 $2' - O -$ メトキシエチル修飾を有さないヌクレオチドを有する領域と化学的に異なる。

【0045】

「キメラアンチセンス化合物」とは、各位置が複数のサブユニットを有する、少なくとも2つの化学的に異なる領域を有するアンチセンス化合物を意味する。

【0046】

20

「慢性B型肝炎感染」は、人が最初は急性感染を患ったが、その後その感染を撃退できない場合に生じる。疾患が慢性化するか完全に解消するかは、主に感染者の年齢による。出生時に感染した乳児の約90%は、慢性疾患に進行する。しかしながら、年齢が上がるにつれ慢性感染症の危険性は低下し、例えば子供では20%~50%、年長の子供および成人では10%未満が、急性から慢性感染症へと進行する。慢性HBV感染は、本発明の実施形態の主要な治療目標であるが、本発明のASO組成物は、炎症、線維症、硬変、肝癌、血清肝炎等のHBV関連状態も治療することができる。

【0047】

「同時投与」とは、2つ以上の医薬品の個人への投与を意味する。この2つ以上の医薬品は、単一医薬組成物の形態であってもよく、または別個の医薬組成物の形態であってもよい。この2つ以上の医薬品の各々は、同じまたは異なる投与経路により投与してもよい。同時投与は、並行投与および順次投与を包含する。

30

【0048】

「相補性」は、第1の核酸および第2の核酸の核酸塩基間で対合する能力を意味する。

【0049】

「順守する」とは、推奨される療法の個人による厳守を意味する。

【0050】

「含む」、「含んでいる (comprises)」および「含んでいる (comprising)」とは、記載されるステップもしくは要素またはステップもしくは要素の群の包含を示唆し、いかなる他のステップもしくは要素またはステップもしくは要素の群の除外を示唆するものではないと理解される。

40

【0051】

「連続核酸塩基」とは、相互に直接隣接する核酸塩基を意味する。

【0052】

「治癒」とは、健康状態を回復する方法または過程、あるいはある疾病の所定の治療を意味する。

【0053】

「デオキシリボヌクレオチド」とは、ヌクレオチドの糖部分の2'位に水素を有するヌクレオチドを意味する。デオキシリボヌクレオチドは、様々な置換基のいずれで修飾されていてもよい。

50

【0054】

「設計する」または「～ように設計された」とは、選択された核酸分子に特異的にハイブリダイズするオリゴマー化合物を設計する過程を指す。

【0055】

「希釈剤」とは、薬理活性を有さないが、薬学的に必要なまたは望ましい組成物中の成分を意味する。例えば、注入される薬剤では、希釈剤は液体、例えば生理食塩水であってもよい。

【0056】

「投薬単位」とは、医薬品が提供される形態、例えば丸剤、錠剤、または当該分野で既知の他の投薬単位を意味する。

10

【0057】

「用量」は、単回投与で、または指定期間に提供される、医薬品の指定量を意味する。特定の実施形態では、一用量を2つ以上のボラス、錠剤、または注射剤として投与してもよい。例えば、皮下投与が望ましい特定の実施形態では、所望の用量は、単回注射によって容易に対応できない容量を必要とする。かかる実施形態では、2回以上の注射を用いて、所望の用量を達成してもよい。特定の実施形態では、一用量を2回以上の注射で投与して、個人における注射部位反応を最小限に抑えてもよい。別の実施形態では、長時間にわたって、または連続的に、点滴によって医薬品を投与する。用量は、1時間、1日、1週間、または1ヶ月当たりの医薬品の量として定めることができる。

【0058】

20

「投与計画」は、1つ以上の所望の効果を達成するために策定される用量の組み合わせである。

【0059】

「持続期間」とは、活性または事象が継続する期間を意味する。特定の実施形態では、治療の持続期間は、医薬品の用量が投与される期間である。

【0060】

活性の調節または状態の治療もしくは防止に関連して、「有効量」とは、効果の調節に、またはその状態の治療もしくは予防もしくは改善に有効な調節、治療、または予防の必要がある対象へのその量の活性成分の単回用量でのまたは一連の投与の一部としての投与を意味する。有効量は、治療を受ける個体の健康および身体状態、治療を受ける個体の分類学的な群、組成物の剤形、医学的状态の評価、および他の関連因子に応じて異なり得る。

30

【0061】

「有効性」とは、所望の効果を生じる能力を意味する。

【0062】

「発現」には、遺伝子のコードされた情報を細胞中に存在して作用する構造に変換する全ての機能が含まれる。かかる構造としては、転写産物および翻訳産物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

「完全に相補的」または「100%相補的」とは、第1の核酸の各核酸塩基が、第2の核酸に相補的核酸塩基を有することを意味する。特定の実施形態では、第1の核酸はアンチセンス化合物であり、標的核酸が第2の核酸である。

40

【0064】

「完全修飾モチーフ」とは、本質的に各ヌクレオシドが均一修飾を有する糖修飾ヌクレオシドであるヌクレオシドの連続配列を含む、アンチセンス化合物を指す。

【0065】

「ギャップマー」とは、RNAseH切断を支持する複数のヌクレオシドを有する内部領域が、1個以上のヌクレオシドを有する外部領域間に位置付けられるキメラアンチセンス化合物を意味し、この内部領域を構成するヌクレオシドは、外部領域を構成する1つまたは複数のヌクレオシドと化学的に異なる。内部領域は、「ギャップ」と称されることが

50

あり、外部領域は、「ウィング」と称されることがある。

【0066】

「ギャップ拡張」とは、修飾糖部分を有する1～6個のヌクレオシドを有する5'および3'ウィングセグメント間に位置付けられる、12個以上の連続2'-デオキシリボヌクレオシドのギャップセグメントを有する、アンチセンス化合物を意味する。

【0067】

「HBV」とは、ヒトB型肝炎ウイルスを含む哺乳動物のB型肝炎ウイルスを意味する。この用語は、B型肝炎ウイルス、特にヒトB型肝炎ウイルスの地理的遺伝子型、ならびにB型肝炎ウイルスの地理的遺伝子型の変異株を包含する。

【0068】

「HBV抗原」とは、コアタンパク質、例えば「B型肝炎コア抗原」すなわち「HBcAg」、および「B型肝炎E抗原」すなわち「HBeAg」、ならびに外被タンパク質、例えば「HBV表面抗原」すなわち「HBsAg」または「HBsAg」を含む、あらゆるB型肝炎ウイルス抗原もしくはタンパク質を意味する。

【0069】

「B型肝炎E抗原」すなわち「HBeAg」または「HBeAg」は、分泌型の非微粒子形態のHBVコアタンパク質である。HBV抗原HBeAgおよびHBcAgは、一次アミノ酸配列を共有しているため、T細胞レベルで交差反応性を示す。HBeAgは、ウイルスの構築または複製には必要でないが、慢性感染症の確立に必要である可能性が実験から示唆されている。新生児のHBeAgネガティブ変異体感染は、慢性HBV感染症ではなく劇症の急性感染症を引き起こすことが多いが(Terezawa et al (1991) Pediatr. Res. 29:5)、若年のウッドチャックのWHcAgネガティブ変異体感染は、はるかに低い比率で慢性WHV感染症を引き起こす(Cote et al (2000) Hepatology 31:190)。HBeAgは、欠失またはクローンアネルギーによってコア特異的T細胞を不活性化することにより、トレラゲンとして機能し得る可能性がある(Milich et al (1998) J. Immunol. 160:8102)。抗ウイルス療法およびHBeAgセロコンバージョンの際に、HBVウイルス量および抗原の減少と、活性化T細胞の負の調節因子である阻害受容体programmed death-1(PD-1、PDCD1としても知られている)のT細胞による発現低下との間には正の相関が存在する(Evans et al (2008) Hepatology 48:759)。

【0070】

「HBV mRNA」とは、B型肝炎ウイルスによって発現されるあらゆるメッセンジャーRNAを意味する。

【0071】

「HBV核酸」または「HBV DNA」とは、HBVをコードするあらゆる核酸を意味する。例えば、特定の実施形態では、HBV核酸には、限定するものではないが、HBVゲノムまたはその部分をコードする任意のウイルスDNA配列、HBVタンパク質をコードする任意のmRNA配列を含む、ウイルスDNAから転写された任意のRNA配列が含まれる。

【0072】

「HBVタンパク質」とは、B型肝炎ウイルスにより分泌される任意のタンパク質を意味する。この用語は、コアタンパク質、例えば「E型肝炎抗原」、「HBeAg」または「HBeAg」、および外被タンパク質、例えば「HBV表面抗原」すなわち「HBsAg」を含む、種々のHBV抗原を包含する。

【0073】

「HBV表面抗原」すなわち「HBsAg」または「HBsAg」は、感染性HBVウイルス粒子の外被タンパク質であるが、HBVウイルス粒子よりも1000倍高い血清レベルで非感染性粒子としても分泌される。感染した人間または動物におけるHBsAgの血清レベルは、1000 μg/mLもの高さになり得る(Kann and Gehrl

10

20

30

40

50

ich (1998) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th ed. 745)。急性HBV感染症では、血清中でのHBsAgの半減期、すなわち血清 $t_{1/2}$ は、8.3日である(Chulanov et al (2003) J. Med. Virol. 69: 313)。骨髄樹状細胞によるHBsAgの内在化は、共刺激分子(すなわちB7)の上方制御を阻害し、またT細胞刺激能を阻害し(den Brouw et al (2008) Immunology 126: 280)、さらに慢性的に感染した患者に由来する樹状細胞は、共刺激分子の発現、IL-12の分泌、およびHBsAg存在下でのT細胞の刺激の欠如も示す(Zheng et al (2004) J. Viral Hepatitis 11: 217)。CHB患者に由来するHBsAg特異的CD8細胞は、変化した四量体結合を示す。これらのCD8細胞はアネルギーではないが、部分寛容または無視をもたらすTCRトポロジーを有する場合がある(Reignat et al (2002) J. Exp. Med. 195: 1089)。さらに、24週目における $\log$ を上回る血清HBsAgの減少は、Peg-IFN α 2a療法中の持続性ウイルス学的著効(SVR-治療1年後にPCRでHBV DNAが検出されないと定義される)の高い予測値(92%)を有する(Moucarri et al (2009) Hepatology 49: 1151)。

10

【0074】

「B型肝炎関連状態」または「HBV関連状態」とは、B型肝炎の感染、暴露、または疾病によって悪化する、これを原因とする、これに関連する、これに付随する、またはこれに起因する、疾患、生物学的状態、医学的状态、または事象を意味する。B型肝炎関連状態という用語には、慢性HBV感染、炎症、線維症、硬変、肝臓、血清肝炎、黄疸、肝臓、肝臓炎、肝線維症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、HBVウイルス血症、移植に関連する肝疾患、ならびにB型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス抗原の存在の陽性結果、またはB型肝炎ウイルス抗原に特異的な抗体の存在の陽性結果に伴って、インフルエンザ様疾病、衰弱、疼痛、頭痛、発熱、食欲不振、下痢、悪心嘔吐、身体の肝臓範囲にわたる疼痛、粘土色または灰色の便、全身のそう痒感、および濃い色の尿のうちのいずれかまたは全てを含み得る症状を有する状態が含まれる。

20

【0075】

「ハイブリダイゼーション」とは、相補的核酸分子のアニーリングを意味する。特定の実施形態では、相補的核酸分子には、アンチセンス化合物および核酸標的が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、相補的核酸分子には、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび核酸標的が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0076】

「HBV感染を有する動物を特定すること」とは、HBVを有すると診断された動物を特定すること、または慢性HBV感染、炎症、線維症、硬変、肝臓、血清肝炎、黄疸、肝臓、肝臓炎、肝線維症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、HBVウイルス血症、移植に関連する肝疾患、ならびにB型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス抗原の存在の陽性結果、またはB型肝炎ウイルス抗原に特異的な抗体の存在の陽性結果に伴って、B型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス抗原の存在の陽性結果、またはB型肝炎ウイルス抗原に特異的な抗体の存在の陽性結果に伴って、インフルエンザ様疾病、衰弱、疼痛、頭痛、発熱、食欲不振、下痢、悪心嘔吐、身体の肝臓範囲にわたる疼痛、粘土色または灰色の便、全身のそう痒感、および濃い色の尿のうちのいずれかまたは全てを含み得る症状を有する状態を含むがこれらに限定されない、HBV感染の何らかの症状を有する動物を特定することを意味する。

40

【0077】

「直接隣接する」とは、直接隣接する要素間に介在要素が存在しないことを意味する。

【0078】

「個体」とは、治療または療法のために選択されるヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0079】

50

「個人の順守」とは、推奨または指定される療法の個人による厳守を意味する。

【0080】

「誘導する」、「阻害する」、「増強する」、「上昇させる」、「増加させる」、「低下させる」等は、一般に、2つの状態間の量的な差を表す。かかる用語は、2つの状態間の統計的有意差を指し得る。例えば、「HBVの活性または発現を阻害するのに有効な量」とは、処理された試料におけるHBVの活性または発現のレベルが、未処理細胞におけるHBVの活性または発現のレベルと量的に異なり、これが統計的に有意であり得ることを意味する。かかる用語は、例えば、発現レベルおよび活性レベルに適用される。

【0081】

「HBVを阻害すること」とは、HBV mRNA、DNA、および／またはタンパク質のレベルまたは発現を減少させることを意味する。特定の実施形態では、HBVは、アンチセンスオリゴヌクレオチド等のHBVアンチセンス化合物の不在下でのHBV mRNA、DNA、および／またはタンパク質の発現レベルと比較して、HBVを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、HBVを標的とするアンチセンス化合物の存在下で阻害される。

10

【0082】

「発現または活性を阻害すること」とは、発現または活性の減少、遮断を指し、必ずしも発現または活性の完全な排除を示すわけではない。

【0083】

「注射部位反応」は、個人における注射部位の皮膚の炎症または異常な発赤を意味する。

20

【0084】

「ヌクレオシド間連結」とは、ヌクレオシド間の化学結合を指す。

【0085】

「腹腔内投与」とは、腹腔内への点滴または注射を介する投与を意味する。

【0086】

「静脈内投与」とは、静脈内への投与を意味する。

【0087】

「延長」アンチセンスオリゴヌクレオチドとは、本明細書で開示するアンチセンスオリゴヌクレオチドと比較して、1つ以上の付加的ヌクレオシドを有するものである。

30

【0088】

「連結されたデオキシヌクレオシド」とは、リン酸エステルによって連結されたデオキシリボースで置換されてヌクレオチドを形成する、核酸塩基（A、G、C、T、U）を意味する。

【0089】

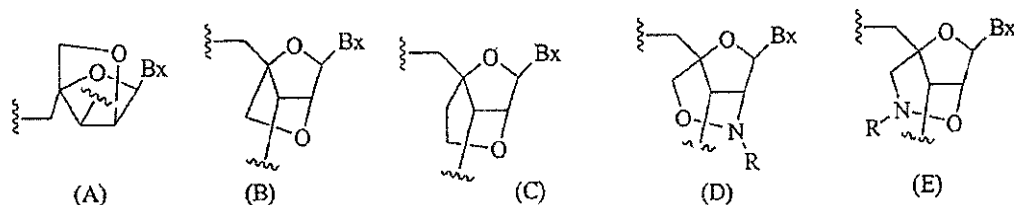
「連結されたヌクレオシド」とは、ヌクレオシド間連結によって連結された隣接するヌクレオシドを意味する。

【0090】

「ロックド核酸」または「LNA」または「LNAヌクレオシド」とは、ヌクレオシド糖単位の4'位と2'位との間の2つの炭素原子を接続する架橋を有し、それにより二環式糖を形成する、核酸モノマーを意味する。かかる二環式糖の例としては、以下に示す通りのA) α -L-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNA、(B) β -D-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNA、(C) エチレンオキシ(4'-(CH₂)₂-O-2') LNA、(D) アミノオキシ(4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA、および(E) オキシアミノ(4'-CH₂-N(R)-O-2') LNAが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【化 1】



【0091】

本明細書で使用するとき、LNA化合物は、糖の4'位と2'位との間に少なくとも1つの架橋を有する化合物であって、その架橋の各々が、独立して、 $-\text{[C(R}_1\text{)(R}_2\text{)]}_n-$ 、 $-\text{C(R}_1\text{)=C(R}_2\text{)-}$ 、 $-\text{C(R}_1\text{)=N-}$ 、 $-\text{C(=NR}_1\text{)-}$ 、 $-\text{C(=O)-}$ 、 $-\text{C(=S)-}$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{Si(R}_1\text{)}_2-$ 、 $-\text{S(=O)}_x-$ 、および $-\text{N(R}_1\text{)-}$ （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；各 R_1 および R_2 は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、置換 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換 C_2-C_{12} アルキニル、 C_5-C_{20} アリール、置換 C_5-C_{20} 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、 C_5-C_7 脂環式ラジカル、置換 C_5-C_7 脂環式ラジカル、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 COOJ_1 、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、 CN 、スルホニル($\text{S(=O)}_2-\text{J}_1$)、またはスルホキシル(S(=O)-J_1)であり；各 J_1 および J_2 は、独立して、H、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、置換 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換 C_2-C_{12} アルキニル、 C_5-C_{20} アリール、置換 C_5-C_{20} 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、 C_1-C_{12} アミノアルキル、置換 C_1-C_{12} アミノアルキル、または保護基である。)から独立して選択される1個または2～4個の連結基を含む化合物を含むが、これらに限定されない。

【0092】

LNAの定義に包含される4'-2'架橋基の例としては、 $-\text{[C(R}_1\text{)(R}_2\text{)]}_n-$ 、 $-\text{[C(R}_1\text{)(R}_2\text{)]}_n-\text{O-}$ 、 $-\text{C(R}_1\text{R}_2\text{)-N(R}_1\text{)-O-}$ 、または $-\text{C(R}_1\text{R}_2\text{)-O-N(R}_1\text{)-}$ の式のうちの1つが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、LNAの定義に包含される他の架橋基は、4'- CH_2-2' 、4'- $(\text{CH}_2)_2-2'$ 、4'- $(\text{CH}_2)_3-2'$ 、4'- $\text{CH}_2-\text{O}-2'$ 、4'- $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-2'$ 、4'- $\text{CH}_2-\text{O-N(R}_1\text{)-2'}$ 、および4'- $\text{CH}_2-\text{N(R}_1\text{)-O-2'}$ 架橋であり、式中、各 R_1 および R_2 は、独立して、H、保護基、または C_1-C_{12} アルキルである。

【0093】

また、本発明によるLNAの定義には、リボシル糖環の2'-ヒドロキシル基が糖環の4'炭素原子に結合し、それによってメチレンオキシ(4'- $\text{CH}_2-\text{O}-2'$)架橋を形成して、二環式糖部分を形成するLNAも含まれる。この架橋は、2'酸素原子と4'炭素原子とを結合するメチレン($-\text{CH}_2-$)基であってもよく、これにはメチレンオキシ(4'- $\text{CH}_2-\text{O}-2'$)LNAという用語が使用される。さらに、この位置にエチレン架橋基を有する二環式糖部分の場合、エチレンオキシ(4'- $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-2'$)LNAという用語が使用される。メチレンオキシ(4'- $\text{CH}_2-\text{O}-2'$)LNAの異性体である α -L-メチレンオキシ(4'- $\text{CH}_2-\text{O}-2'$)も本発明で使用するLNAの定義に包含される。

【0094】

「ミスマッチ」または「非相補的核酸塩基」とは、第1の核酸の核酸塩基が、第2の核酸または標的核酸の対応する核酸塩基と対合できない場合を指す。

【0095】

10

20

30

40

50

「修飾ヌクレオシド間連結」とは、天然に存在するヌクレオシド間結合（すなわち、リン酸ジエステルヌクレオシド間結合）からの置換または任意の変化を指す。

【0096】

「修飾核酸塩基」とは、アデニン、シトシン、グアニン、チミジン、またはウラシル以外のあらゆる核酸塩基を意味する。「非修飾核酸塩基」とは、プリン塩基であるアデニン（A）およびグアニン（G）、ならびにピリミジン塩基である、チミン（T）、シトシン（C）、およびウラシル（U）を意味する。

【0097】

「修飾ヌクレオシド」とは、独立して、修飾糖部分および／または修飾核酸塩基を有するヌクレオシドを意味する。

10

【0098】

「修飾ヌクレオチド」とは、独立して、修飾糖部分、修飾ヌクレオシド間連結、または修飾核酸塩基を有するヌクレオチドを意味する。

【0099】

「修飾オリゴヌクレオチド」とは、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間連結、修飾糖、および／または修飾核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【0100】

「修飾糖」とは、天然糖部分からの置換および／または任意の変化を意味する。

【0101】

「モノマー」とは、オリゴマーの単一単位を指す。モノマーには、天然に存在するか修飾されているかにかかわらず、ヌクレオシドおよびヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0102】

「モチーフ」とは、アンチセンス化合物中の非修飾および修飾ヌクレオシドのパターンを意味する。

【0103】

「天然糖部分」とは、DNA（2'－H）またはRNA（2'－OH）中に認められる糖部分を意味する。

【0104】

「天然に存在するヌクレオシド間連結」とは、3'－5'リン酸ジエステル連結を意味する。

30

【0105】

「非相補的核酸塩基」とは、互いに水素結合を形成しない、あるいはハイブリダイゼーションを支持しない核酸塩基の対を指す。

【0106】

「核酸」とは、モノマーヌクレオチドからなる分子を指す。核酸には、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、1本鎖核酸、2本鎖核酸、低分子干渉リボ核酸（siRNA）、およびマイクロRNA（miRNA）が含まれるが、これらに限定されない。

【0107】

「核酸塩基」とは、別の核酸の塩基と対合可能な複素環部分を意味する。

40

【0108】

「核酸塩基相補性」とは、別の核酸塩基との塩基対合が可能な核酸塩基を指す。例えば、DNAでは、アデニン（A）はチミン（T）に相補的である。例えば、RNAでは、アデニン（A）はウラシル（U）に相補的である。特定の実施形態では、相補的核酸塩基とは、アンチセンス化合物の、その標的核酸の核酸塩基との塩基対合が可能な核酸塩基を指す。例えば、アンチセンス化合物の特定の位置の核酸塩基が、標的核酸の特定の位置の核酸塩基と水素結合できる場合、オリゴヌクレオチドと標的核酸との間の水素結合の位置は、その核酸塩基対において相補的であるとみなされる。

50

【0109】

「核酸塩基配列」とは、いかなる糖、結合、および／または核酸塩基の修飾とも無関係な連続核酸塩基の順序を意味する。

【0110】

「ヌクレオシド」とは、糖に結合した核酸塩基を意味する。

【0111】

「ヌクレオシド模倣体」は、オリゴマー化合物の1つ以上の位置において糖または糖および塩基、ならびに必ずではないが結合を置換するために使用される構造体を含み、例えば、モルホリノ、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、二環式または三環式糖模倣体、例えば、非フラノース糖単位を有するヌクレオシド模倣体が挙げられる。ヌクレオチド模倣体は、オリゴマー化合物の1つ以上の位置において、ヌクレオシドおよび結合を置換するために使用される構造体を含み、例えば、ペプチド核酸またはモルホリノ（ $-N(H)-C(=O)-O-$ または他の非リン酸ジエステル連結によって連結されるモルホリノ）が挙げられる。糖代用物は、やや広義ではヌクレオシド模倣体と重複するが、糖単位（フラノース環）の置換のみを示すよう意図されている。本明細書において提供するテトラヒドロピラニル環は、フラノース糖基がテトラヒドロピラニル環系で置換された糖代用物の例を示している。「模倣体」とは、糖、核酸塩基、および／またはヌクレオシド間連結を置換する基を指す。一般に、模倣体は、糖または糖-ヌクレオシド間連結の組み合わせの代わりに使用され、核酸塩基は、選択される標的に対するハイブリダイゼーションのために維持される。

10

20

【0112】

「ヌクレオチド」とは、ヌクレオシドの糖部分に共有結合したリン酸基を有するヌクレオシドを意味する。

【0113】

「オフターゲット効果」とは、目的とする標的核酸以外の遺伝子のRNAもしくはタンパク質発現の調節に付随する望ましくない効果または有害な生物学的効果を指す。

【0114】

「オリゴマー化合物」とは、核酸分子の少なくともある領域にハイブリダイズ可能な連結したモノマーサブユニットのポリマーを意味する。

【0115】

「オリゴヌクレオシド」とは、ヌクレオシド間連結がリン原子を含まないオリゴヌクレオチドを意味する。

30

【0116】

「オリゴヌクレオチド」とは、連結されたヌクレオシドのポリマーを意味し、連結されたヌクレオシドの各々は、互いに独立して、修飾されていても非修飾でもよい。

【0117】

「非経口投与」とは、注射（例えば、ボーラス注入）または点滴による投与を意味する。非経口投与には、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または頭蓋内投与、例えば髄腔内もしくは脳室内投与が含まれる。

【0118】

「ペプチド」とは、アミド結合により少なくとも2つのアミノ酸を連結することによって形成される分子を意味する。限定するものではないが、本明細書で使用するときに、「ペプチド」とは、ポリペプチドおよびタンパク質を指す。

40

【0119】

「薬学的に許容される担体」とは、オリゴヌクレオチドの構造に干渉しない媒体または希釈剤を意味する。特定のかかる担体は、例えば、対象による経口摂取用の錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ゲル、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤、および舐剤として、医薬組成物を製剤化できるようにする。

【0120】

「薬学的に許容される誘導体」は、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される

50

塩、共役体、プロドラッグ、または異性体を包含する。

【0121】

「薬学的に許容される塩」とは、アンチセンス化合物の生理学的小よび薬学的に許容される塩、すなわち親オリゴヌクレオチドの所望の生物活性を保持し、かつそれに望ましくない毒性効果を付与しない塩を意味する。

【0122】

「医薬品」とは、個人に投与したときに治療効果をもたらす物質を意味する。例えば、特定の実施形態では、HBVを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドは医薬品である。

【0123】

「医薬組成物」とは、対象への投与に好適な物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドと滅菌水溶液とを含んでもよい。特定の実施形態では、医薬組成物は、特定の細胞株における自由取り込みアッセイで活性を示す。

【0124】

「ホスホロチオエート連結」とは、非架橋酸素原子のうちの1つを硫黄原子で置換することによりリン酸ジエステル結合が修飾された、ヌクレオシド間の連結を意味する。ホスホロチオエート連結は、修飾ヌクレオシド間連結である。

【0125】

「部分」とは、核酸の規定の数の連続（すなわち、連結）核酸塩基を意味する。特定の実施形態では、部分は、標的核酸の規定の数の連続核酸塩基である。特定の実施形態では、部分は、アンチセンス化合物の規定の数の連続核酸塩基である。

【0126】

「防止」または「防止すること」とは、状態または疾患の発現または発症を数時間から数日間、好ましくは数週間から数ヶ月の期間、遅延させる、または予防することを指す。

【0127】

「プロドラッグ」とは、不活性形態で調製され、内因性の酵素あるいは他の化学物質または条件の作用によって、身体またはその細胞内で活性形態（すなわち、薬物）に変換される治療薬を意味する。

【0128】

「予防有効量」とは、動物に予防または防止効果をもたらす医薬品の量を指す。

【0129】

「推奨される療法」とは、疾患の治療、緩和、または防止のために医療専門家により推奨される治療法を意味する。

【0130】

「領域」は、少なくとも1つの特定可能な構造、機能、または特徴を有する標的核酸の部分と定義される。

【0131】

「リボヌクレオチド」とは、ヌクレオチドの糖部分の2'位にヒドロキシを有するヌクレオチドを意味する。リボヌクレオチドは、種々の置換基のいずれで修飾されていてもよい。

【0132】

「塩」とは、アンチセンス化合物の生理学的小よび薬学的に許容される塩、すなわち親オリゴヌクレオチドの所望の生物活性を保持し、かつそれに望ましくない毒性効果を付与しない塩を意味する。

【0133】

「セグメント」は、標的核酸内の領域のより小さい部分もしくは従属部分と定義される。

【0134】

「セロコンバージョン」は、市販のELISA系の現在利用可能な検出限界で判定する際に、セロコンバージョンの決定因子としてHBsAgをモニターする場合、血清HBs

10

20

30

40

50

A g の不在および血清 H B e A b の存在と定義され、あるいはセロコンバージョンの決定因子として H B s A g をモニターする場合、血清 H B s A g の不在と定義される。

【0135】

本明細書において教示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの「短縮」型または「切断」型は、1つ、2つ、またはそれ以上のヌクレオシドが欠失している。

【0136】

「副作用」とは、治療に起因する所望の効果以外の生理学的応答を意味する。特定の実施形態では、副作用は、限定するものではないが、注射部位反応、肝機能検査異常、腎機能異常、肝毒性、腎毒性、中枢神経系の異常、およびミオパシーを含む。例えば、血清アミノトランスフェラーゼレベルの増加は、肝毒性または肝機能異常を示し得る。例えば、ビリルビンの増加は、肝毒性または肝機能異常を示し得る。

10

【0137】

本明細書で使用する「顕著な」とは、測定可能または観測可能であること意味し、例えば、顕著な結果、例えば顕著な改善または顕著な減少とは、一般に、測定可能または観測可能な結果、例えば測定可能または観測可能な改善または減少を指す。

【0138】

本明細書で使用する「部位」とは、標的核酸内の固有の核酸塩基部分と定義される。

【0139】

「進行を遅らせる」とは、当該疾患の進行の低下を意味する。

【0140】

20

「特異的にハイブリダイズ可能な」とは、特異的結合が望まれる条件下で、すなわちインビボアッセイおよび治療処置の場合には生理学的条件下で、アンチセンスオリゴヌクレオチドと標的核酸との間に、所望の効果を誘導するのに十分な程度の相補性を有する一方、非標的核酸に対してはわずかな影響を示すか、全く影響を示さないアンチセンス化合物を指す。「ストリンジェントハイブリダイゼーション条件」または「ストリンジェント条件」とは、オリゴマー化合物がその標的配列にハイブリダイズするが、他の配列にはわずかな数しかハイブリダイズしない条件を指す。

【0141】

本明細書で使用する「統計的に有意な」とは、偶然生じる可能性が低い測定可能または観測可能なパラメータを意味する。

30

【0142】

「皮下投与」とは、皮膚直下の投与を意味する。

【0143】

「対象」とは、治療または療法に選択されたヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0144】

「標的」とは、調節が所望されるタンパク質を指す。

【0145】

「標的遺伝子」とは、標的をコードする遺伝子を指す。

【0146】

「標的とすること」とは、標的核酸に特異的にハイブリダイズし、所望の効果を誘導するアンチセンス化合物の設計および選択の過程を意味する。

40

【0147】

「標的核酸」、「標的RNA」、「標的RNA転写物」、および「核酸標的」は全て、アンチセンス化合物の標的とすることが可能な核酸を意味する。

【0148】

「標的領域」とは、1つ以上のアンチセンス化合物が標的とする標的核酸の部分を意味する。

【0149】

「標的セグメント」とは、アンチセンス化合物が標的とする標的核酸のヌクレオチドの配列を意味する。「5'標的部位」とは、標的セグメントの最も5'側のヌクレオチドを

50

指す。「3' 標的部位」とは、標的セグメントの最も 3' 側のヌクレオチドを指す。

【0150】

「治療有効量」とは、個人に治療効果をもたらす医薬品の量を意味する。

【0151】

「治療」とは、疾患または状態の変化または改善を達成するために組成物を投与することを指す。

【0152】

「非修飾」核酸塩基とは、プリン塩基であるアデニン（A）およびグアニン（G）、ならびにピリミジン塩基である、チミン（T）、シトシン（C）、およびウラシル（U）を意味する。

10

【0153】

「非修飾ヌクレオチド」とは、天然に存在する核酸塩基、糖部分、およびヌクレオシド間連結からなるヌクレオチドを意味する。特定の実施形態では、非修飾ヌクレオチドは、RNAヌクレオチド（すなわち、β-D-リボヌクレオシド）またはDNAヌクレオチド（すなわち、β-D-デオキシリボヌクレオシド）である。

【0154】

「有効標的セグメント」は、活性オリゴマー化合物が標的とする標的領域の少なくとも 8 核酸塩基部分（すなわち、8 個の連続する核酸塩基）と定義される。

【0155】

「ウィングセグメント」とは、向上した阻害活性、増加した標的核酸に対する結合親和性、またはインビボヌクレアーゼによる分解に対する耐性等の特性をオリゴヌクレオチドに付与するように修飾された複数のヌクレオシドを意味する。

20

特定の実施形態

【0156】

特定の実施形態は、HBV mRNA発現を阻害するための方法、化合物、および組成物を提供する。

【0157】

特定の実施形態は、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物を提供する。特定の実施形態では、HBV核酸は、GENBANK受託番号U95551.1（配列番号1として本明細書に組み込まれる）に記載される配列である。

30

【0158】

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドであるか、または修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、化合物は、修飾オリゴヌクレオチドと、本明細書に記載の共役体とを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される誘導体である。

【0159】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、HBVを標的とする、10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。HBV標的は、配列番号1に記載の配列、またはその部分、またはその変異体を有してもよい。

40

【0160】

特定の実施形態では、本明細書において提供される化合物または修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシド長であり、HBVを標的とする。特定の実施形態では、HBV標的は、配列番号1に記載の配列を有する。特定の実施形態では、かかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBVの以下のヌクレオチド領域のうちの1つを標的とする：CCTGCTGGTGGCTCCAGTTTC（配列番号1273）、AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCA（配列番号1354）、CATCCTGCTGCTATGCCCTCATCTTCTTT（配列番号1276）、CAAGGTATGTTGCCCGT（配列番号1277）、CCTATGGGAGTGGGCCCTCAG（配列番号1279、TGGCTCAGTTTACTAGTGCCATTG

50

TTCAGTGGTTTCG（配列番号1287）、TATATGGATGATGTGGT（配列番号1359）、TGCCAAAGTGTCTTCTGA（配列番号1360）、GCCGATCCATACTGCGGAACCTCCT（配列番号1361）、CCGTGTGCACCTTCGCTTCACTCTGCACGT（配列番号1352）、GGAGGCTGTAGGCATAAATTGGT（配列番号1353）、CTTTTTCACCTCTGCTTA（配列番号1362）、TTCAAGCCTCCAAGCTGTGCC TTGG（配列番号1363）、AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCAATTTTCTAGGGG（配列番号1274）、TGGAATGTGTCTGCGGCGTTTATCAT（配列番号1275）、TGTAATCCCATCCCATC（配列番号1278）、TGGCTCAGTTTACTAGTGC（配列番号1280）、GGGCTTTCCCCCACTGT（配列番号1281）、TCCTCTGCCGATCCATACTGCGGAACCTCCT（配列番号1282）、CGCACCTCTCTTTACGCGG（配列番号1283）、GGAGTGTGGATTTCGCAC（配列番号1284）、またはGAAGAAAGAACTCCCTCGCCT（配列番号1285）。特定の実施形態では、かかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、9個、10個、またはそれ以上の連結されたデオキシヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、かかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、または16個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、ウィングセグメント中の1つ以上の修飾ヌクレオシドは、修飾糖を有する。特定の実施形態では、修飾糖は二環式糖である。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、LNAヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-置換ヌクレオシドである。特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドには、二環式糖修飾を含むヌクレオシドが含まれる。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、拘束エチル（cEt）ヌクレオシドである。

【0161】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、または30個の連続核酸塩基が、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な部分を含む核酸塩基配列であって、配列番号1に相補的な核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは、9個、10個、またはそれ以上の連結されたデオキシヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、ウィングセグメント中の1つ以上の修飾ヌクレオシドは、修飾糖を有する。特定の実施形態では、修飾糖は二環式糖である。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、LNAヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-置換ヌクレオシドである。特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドには、二環式糖修飾を含むヌクレオシドが含まれる。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、拘束エチル（cEt）ヌクレオシドである。特定の実施形態では、各ウィングセグメント中の各修飾ヌクレオシドは、独立して、2'-MOEヌクレオシド、または二環式糖修飾を含むヌクレオシド、例えば拘束エチル（cEt）

)ヌクレオシドまたはLNAヌクレオシドである。

【0162】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号5～310、321～802、804～1272、1288～1350、1364～1372、1375、1376、または1379のいずれかの少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の連続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。特定の実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは、9個、10個、またはそれ以上の連結されたデオキシヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、1～5個、1～4個、1～3個、2～5個、2～4個、または2～3個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、ウィングセグメント中の1つ以上の修飾ヌクレオシドは、修飾糖を有する。特定の実施形態では、修飾糖は二環式糖である。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、LNAヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-置換ヌクレオシドである。特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドには、二環式糖修飾を含むヌクレオシドが含まれる。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、拘束エチル(cEt)ヌクレオシドである。

10

20

【0163】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、または4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、各糖修飾ヌクレオシドは、独立して、2'-MOEヌクレオシド、または二環式糖部分を含むヌクレオシド、例えば拘束エチル(cEt)ヌクレオシドまたはLNAヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、9個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、各糖修飾ヌクレオシドは、独立して、2'-MOEヌクレオシド、または二環式ヌクレオシド、例えば拘束エチル(cEt)ヌクレオシドまたはLNAヌクレオシドである。

30

【0164】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号5～310、321～802、804～1272、1288～1350、1364～1372、1375、1376、または1379のうちのいずれかの少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の連続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。特定の実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは、10個以上の連結されたデオキシヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、1～5個、1～4個、1～3個、2～5個、2～4個、または2～3個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、ウィングセグメント中の1つ以上の修飾ヌクレオシドは、修飾糖を有する。特定の実施形態では、修飾糖は二環式糖である。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、LNAヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-置換ヌクレオシドである。特定の実施形態では、

40

50

2'置換ヌクレオシドには、二環式糖修飾を含むヌクレオシドが含まれる。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドである。

【0165】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号5、15、16、33、39～95、123～135、163～175、180～310、321～406、413～455、461～802、または804～1272のいずれかの少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の連続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。特定の実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは、10個以上の連結されたデオキシヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、1～5個、1～4個、1～3個、2～5個、2～4個、または2～3個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、ウィングセグメント中の1つ以上の修飾ヌクレオシドは、修飾糖を有する。特定の実施形態では、修飾糖は二環式糖である。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、LNAヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'置換ヌクレオシドである。特定の実施形態では、2'置換ヌクレオシドには、二環式糖修飾を含むヌクレオシドが含まれる。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドである。

10

【0166】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号6～14、17～32、34～38、96～122、136～162、176～179、407～412、456～462、523～538のいずれかの少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の連続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。特定の実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは、10個以上の連結されたデオキシヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、かかるギャップセグメントは、1～5個、1～4個、1～3個、2～5個、2～4個、または2～3個の連結された修飾ヌクレオシドを独立して有する2つのウィングセグメント間に存在する。特定の実施形態では、ウィングセグメント中の1つ以上の修飾ヌクレオシドは、修飾糖を有する。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'置換ヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドである。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、14ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～3個、または2個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

20

30

【0167】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、9個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、または5個の糖修飾ヌクレオシド、例えば2'-MOEヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

40

【0168】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3～4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを

50

有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、または6個の糖修飾ヌクレオシド、例えば2'-MOEヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

【0169】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、18ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1~5個、3~5個、または4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

【0170】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1~5個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の糖修飾ヌクレオシド、例えば2'-MOEヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

【0171】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、修飾オリゴヌクレオチドの塩を含む。

【0172】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤をさらに含む。

【0173】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、修飾オリゴヌクレオチド全体にわたって測定したとき、配列番号1に少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。

【0174】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、修飾オリゴヌクレオチド全体にわたって測定したとき、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363のうちのいずれか1つに、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。

【0175】

特定の実施形態では、化合物または修飾オリゴヌクレオチドは1本鎖である。

【0176】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、または30個の連結されたヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結されたヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、18個の連結されたヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、14個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0177】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間連結は、修飾ヌクレオシド間連結である。特定の実施形態では、各ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である。

【0178】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、修

10

20

30

40

50

飾糖を含む。特定の実施形態では、少なくとも1つの修飾糖は、2'-O-メトキシエチル基 ($2'-O(CH_2)_2-OCH_3$) を含む。特定の実施形態では、修飾糖は2'-O-CH₃ 基を含む。

【0179】

特定の実施形態では、少なくとも1つの修飾糖は二環式糖である。特定の実施形態では、少なくとも1つの修飾糖である二環式糖は、4'-(CH₂)_n-O-2' 架橋を含み、式中、nは1または2である。特定の実施形態では、二環式糖は、4'-CH₂-O-2' 架橋を含む。特定の実施形態では、二環式糖は、4'-CH(CH₃)-O-2' 架橋を含む。

【0180】

特定の実施形態では、当該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾核酸塩基を含む。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は5-メチルシトシンである。

【0181】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、1本鎖修飾オリゴヌクレオチドからなる。

【0182】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、a) 連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 連結されたヌクレオシドからなる5' ウィングセグメントと、c) 連結されたヌクレオシドからなる3' ウィングセグメントと、を含む。ギャップセグメントは、5' ウィングセグメントと3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは修飾糖を含む。

【0183】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは10個の連結された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3個の連結されたヌクレオシドからなり、3' ウィングセグメントは3個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖および/または拘束エチル (c E t) 糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。一部の態様では、5' ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、3' ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドの各々は、拘束エチル (c E t) 糖である。他の態様では、5' ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5' から3' の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル (c E t) 糖、および拘束エチル (c E t) 糖であり、3' ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5' から3' の方向で、拘束エチル (c E t) 糖、拘束エチル (c E t) 糖、および2'-O-メトキシエチル糖である。他の態様では、5' ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5' から3' の方向で、拘束エチル (c E t) 糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル (c E t) 糖であり、3' ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5' から3' の方向で、拘束エチル (c E t) 糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル (c E t) 糖である。

【0184】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、10個の連結された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、2個の連結されたヌクレオシドからなり、3' ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖および拘束エチル (c E t) 糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。一部の態様では、5' ウィングセグメントの2個の連結されたヌクレオシドは、5' から3' の方向で、2'-O-メトキシエチル糖および拘束エチル (c E t) 糖であり、3' ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5' から3' の方向で、拘束エチル (c E t) 糖、拘束エチル (c E t) 糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル (c E t) 糖である。

ィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(cEt)糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、および2'-O-メトキシエチル糖である。

【0185】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、9個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、2個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(cEt)糖、2'-デオキシヌクレオシド、拘束エチル(cEt)糖、2'-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの2個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

10

【0186】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、8個の連結された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、3個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、5個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(cEt)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

20

【0187】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、8個の連結された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、3個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、5個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドの各々は、拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

30

【0188】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、9個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖および拘束エチル(cEt)糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。一部の態様では、5'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖である。

40

【0189】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、9個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの4個の連結さ

50

れたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0190】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、9個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

10

【0191】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、8個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(c E t)糖、2'-デオキシヌクレオシド、拘束エチル(c E t)糖、2'-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

20

【0192】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、8個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

30

【0193】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、7個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、5個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、拘束エチル(c E t)糖、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

40

【0194】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、7個の連結されたデオキシヌクレオシドからなり、5'

50

ウィングセグメントは、6個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの6個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0195】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、7個の連結された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、6個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、5'ウィングセグメントの6個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、2'-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0196】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、10個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、5個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、拘束エチル(cEt)糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0197】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、10個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、5個の連結されたヌクレオシドからなり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンであり、5'ウィングの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(cEt)糖、2'-デオキシヌクレオシド、拘束エチル(cEt)糖、2'-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングの5個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖である。

【0198】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。一部の態様では、ギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、5'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、3'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドの各々は、拘束エチル(cEt)糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。他の態様では、ギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィ

10

20

30

40

50

ングセグメントとの間に位置付けられ、5'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(c E t)糖、拘束エチル(c E t)糖、および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。他の態様では、5'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(c E t)糖である。

10

【0199】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a)10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b)2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c)4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。一部の態様では、ギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、5'ウィングセグメントの2個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

20

【0200】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a)9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b)5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c)2個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(c E t)糖、2'-デオキシヌクレオシド、拘束エチル(c E t)糖、2'-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの2個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

30

40

【0201】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結

50

されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 8個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0202】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 8個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの3個の連結されたヌクレオシドの各々は、拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0203】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 4個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖および拘束エチル(c E t)糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。一部の態様では、5'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、および拘束エチル(c E t)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖である。

【0204】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 4個の連結されたヌクレオシドからな

る5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、拘束エチル(cEt)糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0205】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 4個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、2'-O-メトキシエチル糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0206】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 8個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、拘束エチル(cEt)糖、2'-デオキシヌクレオシド、拘束エチル(cEt)糖、2'-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0207】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 8個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィング

セグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0208】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 7個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの5個の連結されたヌクレオシドは、拘束エチル(cEt)糖、拘束エチル(cEt)糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0209】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 7個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 6個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの6個の連結されたヌクレオシドは、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(cEt)糖、および拘束エチル(cEt)糖であり、3'ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2'-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0210】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 7個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 6個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、5'ウィングセグメントの6個の連結されたヌクレオシドは、5

’から3’の方向で、2’-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、2’-O-メトキシエチル糖、拘束エチル(c E t)糖、2’-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(c E t)糖であり、3’ウィングセグメントの4個の連結されたヌクレオシドの各々は、2’-O-メトキシエチル糖であり、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0211】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5’ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3’ウィングセグメントと、を含み、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、拘束エチル(c E t)糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

10

【0212】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5’ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3’ウィングセグメントと、を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンであり、5’ウィングの5個の連結されたヌクレオシドは、5’から3’の方向で、拘束エチル(c E t)糖、2’-デオキシヌクレオシド、拘束エチル(c E t)糖、2’-デオキシヌクレオシド、および拘束エチル(c E t)糖であり、3’ウィングの5個の連結されたヌクレオシドの各々は、2’-O-メトキシエチル糖である。

20

30

【0213】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、10個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3’ウィングセグメントは、5個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2’-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

40

【0214】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、10個の連結された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、2個の連結されたヌクレオシドからなり、3’ウィングセグメントは、8個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2’-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0215】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結されたヌクレオシドか

50

【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17個の連結されたヌクレオチドからなり、ギャップセグメントは、9個の連結されたデオキシヌクレオチドからなり、5'

【 0 2 2 3 】

10

【 0 2 2 4 】

【 0 2 2 5 】

20

【 0 2 2 6 】

30

【 0 2 2 7 】

【 0 2 2 8 】

40

【 0 2 2 9 】

50

トは、5個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0230】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、9個の連結された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個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、3個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

10

【0231】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、9個の連結された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、3個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、4個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

【0232】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、14個の連結されたヌクレオシドからなり、ギャップセグメントは、10個の連結された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、2個の連結されたヌクレオシドからなり、3'ウィングセグメントは、2個の連結されたヌクレオシドからなり、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシンは5-メチルシトシンである。

20

【0233】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

30

【0234】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 8個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-

40

50

メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0235】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 8個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 2個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

10

【0236】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 7個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

20

30

【0237】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 7個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

40

【0238】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結され

50

たヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 4個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 6個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0239】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 6個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0240】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、18個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 4個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0241】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0242】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 6個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

10

【0243】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 6個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 2個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

20

【0244】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 4個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

30

40

【0245】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌク

50

レオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0246】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、17個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0247】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0248】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 2個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0249】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275

、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

10

【0250】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 4個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

20

【0251】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、16個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 9個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

30

40

【0252】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載の核酸塩基のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する、14個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、この核酸塩基配列は、配列番号1に相補的であり、この修飾オリゴヌクレオチドは、a) 10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、c) 2個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセ

50

グメントと、を含む。このギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントとの間に配置され、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結であり、各シトシン残基は5-メチルシトシンである。

【0253】

特定の実施形態では、提供される方法、化合物、および組成物は、HBV mRNA発現および／またはDNAレベルおよび／またはタンパク質レベルおよび／または抗原レベルを阻害する。

【0254】

別の実施形態は、哺乳動物におけるHBV関連疾患、障害、および状態を治療するための方法を提供し、この方法は、HBV関連疾患、障害、および状態を治療するために、治療有効量の上述の任意の医薬組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む。関連する実施形態では、哺乳動物はヒトであり、HBV関連疾患、障害、および状態は、ヒトB型肝炎ウイルスによるB型肝炎ウイルス感染症である。より具体的には、ヒトB型肝炎ウイルスは、ヒト地理的遺伝子型：A（北西欧、北米、中米）、B（インドネシア、中国、ベトナム）、C（東アジア、韓国、中国、日本、ポリネシア、ベトナム）、D（地中海地域、中東、インド）、E（アフリカ）、F（アメリカ先住民、ポリネシア）、G（米国、フランス）、またはH（中米）のいずれであってもよい。

【0255】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1の以下のヌクレオチド領域内で相補的である：1～20、10～29、10～56、13～38、13～35、19～38、25～47、25～50、25～56、43～68、43～63、55～74、58～73、58～74、58～77、58～79、58～80、58～84、59～74、59～75、59～80、60～75、60～76、60～79、61～76、61～77、61～80、62～77、63～84、68～114、101～123、98～123、113～138、116～138、131～150、137～162、152～186、158～177、167～186、191～215、196～224、196～215、196～218、199～228、199～218、199～224、200～224、205～224、206～228、218～237、224～243、233～264、242～263、243～262、244～263、245～274、245～260、245～264、246～266、247～266、247～269、247～270、245～267、251～267、245～266、250～269、251～266、251～268、251～269、245～269、245～266、245～261、250～265、250～266、250～267、250～268、250～269、251～270、252～267、253～268、253～269、253～272、253～274、254～269、254～270、254～274、255～270、255～271、255～274、255～401、255～400、255～274、255～273、255～272、255～271、256～271、256～275、255～276、256～272、256～276、253～275、256～279、257～276、258～273、259～274、260～279、262～281、262～321、262～315、262～312、265～312、266～288、266～291、266～285、281～321、281～303、290～321、290～312、292～311、290～312、293～312、293～315、293～321、296～321、302～321、324～343、339～361、339～367、348～367、342～367、358～392、358～378、360～392、360～383、360～388、360～385、362～381、366～388、369～388、366～385、366～392、370～389、370～392、380～399、382～401、384～433、384～400、384～401、385～401、405～424、409～428、405～428、411～426、411～42

10

20

30

40

50

7、4 1 1～4 3 0、4 1 1～4 3 1、4 1 1～4 3 7、4 1 2～4 3 1、4 1 1～4 2
6、4 1 1～4 2 7、4 1 2～4 2 8、4 1 2～4 3 1、4 1 2～4 2 7、4 1 3～4 3
3、4 1 3～4 3 2、4 1 3～4 2 8、4 1 3～4 2 9、4 1 3～4 3 2、4 1 3～4 3
3、4 1 4～4 2 7、4 1 5～4 2 7、4 1 4～4 2 9、4 1 4～4 3 0、4 1 4～4 3
3、4 1 5～4 2 8、4 1 5～4 2 9、4 1 5～4 3 0、4 1 5～4 3 1、4 1 5～4 3
4、4 1 6～4 3 1、4 1 6～4 3 2、4 1 6～4 2 9、4 1 6～4 3 5、4 1 7～4 3
2、4 1 7～4 3 3、4 1 7～4 3 6、4 1 8～4 3 3、4 1 8～4 3 5、4 1 8～4 3
4、4 1 8～4 3 7、4 1 9～4 3 5、4 1 9～4 3 4、4 2 0～4 3 5、4 1 9～4 3
2、4 1 9～4 3 4、4 2 1～4 3 6、4 2 2～4 3 7、4 2 2～4 4 1、4 2 3～4 3
6、4 2 5～4 6 5、4 5 4～4 7 3、4 5 4～4 7 2、4 5 7～4 7 6、4 5 7～4 7 10
2、4 5 7～4 7 3、4 5 4～4 7 6、4 5 5～4 7 2、4 5 7～4 8 5、4 5 8～4 8
5、4 5 8～4 8 3、4 5 8～4 7 7、4 5 8～4 7 3、4 5 9～4 8 5、4 6 0～4 8
5、4 6 3～4 9 8、4 6 3～4 8 5、4 6 6～4 8 5、4 6 3～4 8 2、4 5 7～4 9
1、4 5 8～4 9 1、4 5 9～4 9 1、4 6 0～4 9 1、4 6 3～4 9 1、4 6 6～4 9
1、4 7 2～4 9 1、4 7 2～4 9 3、4 7 3～4 9 2、4 7 5～4 9 1、4 5 9～4 9
4、4 6 0～4 9 4、4 6 3～4 9 4、4 6 6～4 9 4、4 6 7～4 9 8、4 7 2～4 9
4、4 7 5～4 9 4、4 5 7～4 7 3、4 5 7～4 7 2、4 5 8～4 9 4、4 5 4～4 9
4、4 5 7～4 9 4、4 5 7～4 7 3、4 8 5～5 1 3、4 7 0～4 9 3、4 7 6～5 1
9、4 8 5～5 1 9、5 0 0～5 1 9、5 1 2～5 3 4、5 1 2～5 5 0、5 2 4～5 4
6、5 3 6～5 5 9、5 4 8～5 6 7、5 4 8～5 7 0、5 5 0～5 7 0、5 4 8～5 9 20
4、5 5 4～5 7 3、5 4 8～5 7 6、5 6 0～5 9 4、5 8 4～6 0 6、6 1 1～6 4
5、6 1 7～3 6 3、6 2 3～6 4 2、6 1 7～6 4 5、6 3 9～7 5 4、6 3 9～6 5
8、6 3 9～6 5 4、6 4 1～6 5 6、6 4 2～6 5 7、6 4 3～6 5 8、6 4 2～7 5
4、6 5 3～6 7 2、6 6 2～6 8 5、6 6 5～6 8 5、6 6 5～6 8 9、6 6 8～6 8
7、6 7 0～7 5 4、6 7 0～7 0 6、6 7 0～6 8 5、6 7 0～6 8 6、6 7 0～6 8
9、6 7 1～6 9 0、6 7 1～6 9 1、6 7 1～6 8 6、6 7 1～6 8 7、6 7 2～6 9
3、6 7 2～6 9 7、6 7 2～7 0 7、6 7 2～6 8 7、6 7 2～6 8 8、6 7 3～6 8
8、6 7 4～6 9 3、6 7 8～6 9 3、6 7 9～6 9 4、6 7 9～7 0 7、6 7 9～6 9
8、6 7 9～7 0 1、6 7 9～7 0 2、6 7 9～7 0 7、6 8 0～6 9 5、6 8 0～6 9
9、6 7 9～6 9 9、6 8 1～7 0 6、6 8 1～6 9 6、6 8 2～6 9 7、6 8 2～7 0 30
6、6 8 2～7 0 7、6 8 2～7 0 2、6 8 2～7 0 1、6 8 3～6 9 8、6 8 4～6 9
9、6 8 5～7 0 0、6 8 6～7 0 1、6 8 7～7 5 4、6 8 8～7 0 4、6 8 9～7 0
9、6 8 9～7 1 0、6 9 0～7 0 5、6 7 9～7 0 5、6 7 9～7 1 0、6 7 9～7 0
6、6 9 0～7 1 0、6 9 1～7 1 0、6 9 0～7 5 4、6 9 0～7 0 6、6 8 4～7 0
3、6 8 7～7 0 5、6 8 7～7 0 2、6 8 7～7 0 3、6 8 7～7 0 6、6 8 8～7 0
3、6 8 8～7 0 4、6 8 8～7 0 5、6 8 9～7 0 4、6 8 9～7 0 5、6 8 9～7 0
8、6 9 0～7 0 5、6 9 0～7 0 6、6 9 0～7 0 9、6 9 1～7 0 6、6 9 2～7 1
1、6 9 3～7 1 6、6 9 3～7 1 2、6 9 5～7 1 5、6 9 7～7 1 6、6 9 7～7 1
6、6 9 0～7 1 6、7 2 4～7 4 6、7 2 4～7 5 2、7 2 4～7 5 4、7 2 4～7 5
8、7 3 3～7 5 2、7 3 8～7 5 4、7 3 8～7 5 3、7 3 9～7 5 8、7 3 9～7 5 40
4、7 3 9～7 7 5、7 3 9～7 5 4、7 4 0～7 5 4、7 4 2～7 8 5、7 4 2～7 7
3、7 5 7～7 7 6、7 5 7～7 8 5、7 9 0～8 1 5、7 9 3～8 1 2、8 1 1～8 3
3、8 1 1～8 4 4、8 1 4～8 3 3、8 1 1～9 0 6、8 2 0～8 3 9、8 2 2～8 4
4、8 2 2～8 6 7、8 2 3～8 4 2、8 4 5～8 6 4、8 4 5～8 6 7、8 5 4～9 0
6、8 4 5～9 0 9、8 4 5～9 0 6、8 5 4～8 7 6、8 6 3～8 8 2、8 6 3～8 8
5、8 7 8～9 0 0、8 8 7～9 0 6、8 9 9～9 1 8、8 9 9～9 3 3、8 9 9～9 5
8、9 0 5～9 2 7、9 0 5～9 3 3、9 1 4～9 3 3、9 3 6～9 5 8、9 3 6～9 5
5、9 4 5～9 6 4、9 5 1～9 7 0、9 5 1～9 8 5、9 5 1～1 0 4 4、9 5 1～1
0 2 4、9 5 1～1 0 5 6、9 5 1～9 9 7、9 6 0～9 8 5、9 6 3～1 0 4 4、9 6
3～1 0 2 4、9 6 3～9 9 7、9 7 2～1 0 1 5、1 0 2 5～1 0 4 4、1 0 3 1～1 50

056、1037～1056、1046～1083、1049～1068、1070～1
089、1070～1095、1082～1101、1081～1134、1081～1
143、1082～1101、1088～1107、1088～1134、1094～1
119、1097～1119、1112～1134、1118～1143、1118～1
146、1088～1146、1121～1140、1127～1146、1127～1
193、1150～1193、1156～1187、1165～1187、1170～1
192、1171～1191、1172～1191、1176～1192、1176～1
285、1177～1192、1176～1191、1203～1297、1206～1
228、1206～1255、1209～1228、1215～1255、1245～1
265、1251～1280、1262～1285、1251～1285、1259～1 10
296、1259～1290、1259～1287、1261～1296、1261～1
285、1261～1276、1261～1277、1261～1280、1262～1
296、1262～1277、1262～1278、1262～1281、1263～1
278、1263～1279、1263～1282、1264～1279、1264～1
280、1264～1283、1264～1297、1265～1280、1265～1
281、1265～1284、1266～1281、1266～1282、1266～1
285、1267～1282、1267～1283、1268～1283、1268～1
284、1268～1296、1269～1284、1269～1285、1269～1
288、1270～1285、1271～1290、1271～1296、1277～1
296、1261～1290、1262～1290、1268～1290、1263～1 20
305、1259～1305、1259～1305、1266～1305、1259～1
302、1275～1294、1281～1306、1281～1324、1281～1
336、1282～1301、1286～1306、1290～1324、1293～1
318、1290～1324、1293～1315、1296～1315、1311～1
336、1311～1333、1326～1345、1353～1381、1359～1
378、1395～1414、1498～1532、1498～1523、1498～1
535、1510～1529、1515～1535、1515～1563、1515～1
596、1515～1605、1515～1602、1515～1540、1515～1
535、1518～1605、1518～1602、1518～1537、1521～1
563、1521～1540、1550～1655、1550～1563、1550～1 30
569、1553～1578、1553～1599、1553～1590、1565～1
584、1571～1595、1577～1605、1577～1606、1577～1
592、1577～1593、1577～1596、1578～1593、1578～1
594、1578～1597、1578～1598、1571～1598、1579～1
594、1579～1594、1579～1598、1580～1595、1580～1
596、1580～1599、1580～1605、1580～1602、1581～1
596、1581～1597、1581～1600、1582～1597、1582～1
598、1582～1601、1582～1602、1553～1655、1583～1
598、1583～1599、1583～1602、1584～1599、1584～1
600、1584～1603、1585～1600、1585～1601、1585～1 40
604、1586～1601、1586～1602、1586～1605、1587～1
602、1587～1603、1587～1606、1588～1603、1588～1
604、1589～1604、1589～1605、1590～1605、1590～1
606、1591～1606、1586～1652、1642～1664、1651～1
720、1651～1673、1655～1679、1695～1720、1716～1
738、1743～1763、1743～1768、1764～1783、1773～1
792、1777～1796、1777～1800、1778～
1800、1778～1793、1778～1794、1778～1797、1779～
1798、1779～1797、1779～1796、1779～1795、1779～
1794、1780～1799、1780～1796、1780～1795、1781～ 50

1797、1781～1796、1781～1796、1781～1800、1781～
 1797、1782～1799、1782～1797、1782～1798、1783～
 1798、1783～1799、1784～1800、1784～1799、1779～
 1799、1778～1889、1778～1794、1779～1795、1780～
 1799、1785～1800、1794～1813、1806～1837、1806～
 1828、1806～1825、1809～1828、1812～1843、1812～
 1837、1812～1831、1815～1843、1815～1844、1815～
 1840、1815～1834、1818～1837、1821～1840、1821～
 1844、1821～1837、1822～1843、1822～1839、1822～
 1837、1823～1843、1823～1838、1824～1839、1827～ 10
 1846、1861～1884、1861～1880、1865～1885、1866～
 1881、1867～1882、1867～1886、1868～1883、1869～
 1885、1869～1884、1870～1885、1871～1886、1872～
 1887、1874～1889、1876～1895、1888～1914、1888～
 1908、1891～1910、1891～1914、1895～1938、1895～
 1935、1913～1935、1898～1920、1907～1929、1913～
 1935、1918～1934、1919～1938、1919～1934、1921～
 1934、1928～1956、1957～1976、2035～2057、2083～
 2141、2230～2261、2368～2393、2381～2397、2368～
 2394、2379～2394、2381～2396、2368～2397、2368～ 20
 2396、2420～2439、2458～2476、2459～2478、2819～
 2838、2818～2838、2873～2892、および3161～3182。

【0256】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレ
 オチドは、配列番号1の以下のヌクレオチド領域を標的とする：1～20、10～29、
 10～56、13～38、13～35、19～38、25～47、25～50、25～5
 6、43～68、43～63、55～74、58～73、58～74、58～77、58
 ～79、58～80、58～84、59～74、59～75、59～80、60～75、
 60～76、60～79、61～76、61～77、61～80、62～77、63～8
 4、68～114、101～123、98～123、113～138、116～138、 30
 131～150、137～162、152～186、158～177、167～186、
 191～215、196～224、196～215、196～218、199～228、
 199～218、199～224、200～224、205～224、206～228、
 218～237、224～243、233～264、242～263、243～262、
 244～263、245～274、245～260、245～264、246～266、
 247～266、247～269、247～270、245～267、251～267、
 245～266、250～269、251～266、251～268、251～269、
 245～269、245～266、245～261、250～265、250～266、
 250～267、250～268、250～269、251～270、252～267、
 253～268、253～269、253～272、253～274、254～269、 40
 254～270、254～274、255～270、255～271、255～274、
 255～401、255～400、255～274、255～273、255～272、
 255～271、256～271、256～275、255～276、256～272、
 256～276、253～275、256～279、257～276、258～273、
 259～274、260～279、262～281、262～321、262～315、
 262～312、265～312、266～288、266～291、266～285、
 281～321、281～303、290～321、290～312、292～311、
 290～312、293～312、293～315、293～321、296～321、
 302～321、324～343、339～361、339～367、348～367、
 342～367、358～392、358～378、360～392、360～383、 50

3 6 0 ~ 3 8 8、3 6 0 ~ 3 8 5、3 6 2 ~ 3 8 1、3 6 6 ~ 3 8 8、3 6 9 ~ 3 8 8、
 3 6 6 ~ 3 8 5、3 6 6 ~ 3 9 2、3 7 0 ~ 3 8 9、3 7 0 ~ 3 9 2、3 8 0 ~ 3 9 9、
 3 8 2 ~ 4 0 1、3 8 4 ~ 4 3 3、3 8 4 ~ 4 0 0、3 8 4 ~ 4 0 1、3 8 5 ~ 4 0 1、
 4 0 5 ~ 4 2 4、4 0 9 ~ 4 2 8、4 0 5 ~ 4 2 8、4 1 1 ~ 4 2 6、4 1 1 ~ 4 2 7、
 4 1 1 ~ 4 3 0、4 1 1 ~ 4 3 1、4 1 1 ~ 4 3 7、4 1 2 ~ 4 3 1、4 1 1 ~ 4 2 6、
 4 1 1 ~ 4 2 7、4 1 2 ~ 4 2 8、4 1 2 ~ 4 3 1、4 1 2 ~ 4 2 7、4 1 3 ~ 4 3 3、
 4 1 3 ~ 4 3 2、4 1 3 ~ 4 2 8、4 1 3 ~ 4 2 9、4 1 3 ~ 4 3 2、4 1 3 ~ 4 3 3、
 4 1 4 ~ 4 2 7、4 1 5 ~ 4 2 7、4 1 4 ~ 4 2 9、4 1 4 ~ 4 3 0、4 1 4 ~ 4 3 3、
 4 1 5 ~ 4 2 8、4 1 5 ~ 4 2 9、4 1 5 ~ 4 3 0、4 1 5 ~ 4 3 1、4 1 5 ~ 4 3 4、
 4 1 6 ~ 4 3 1、4 1 6 ~ 4 3 2、4 1 6 ~ 4 2 9、4 1 6 ~ 4 3 5、4 1 7 ~ 4 3 2、
 4 1 7 ~ 4 3 3、4 1 7 ~ 4 3 6、4 1 8 ~ 4 3 3、4 1 8 ~ 4 3 5、4 1 8 ~ 4 3 4、
 4 1 8 ~ 4 3 7、4 1 9 ~ 4 3 5、4 1 9 ~ 4 3 4、4 2 0 ~ 4 3 5、4 1 9 ~ 4 3 2、
 4 1 9 ~ 4 3 4、4 2 1 ~ 4 3 6、4 2 2 ~ 4 3 7、4 2 2 ~ 4 4 1、4 2 3 ~ 4 3 6、
 4 2 5 ~ 4 6 5、4 5 4 ~ 4 7 3、4 5 4 ~ 4 7 2、4 5 7 ~ 4 7 6、4 5 7 ~ 4 7 2、
 4 5 7 ~ 4 7 3、4 5 4 ~ 4 7 6、4 5 5 ~ 4 7 2、4 5 7 ~ 4 8 5、4 5 8 ~ 4 8 5、
 4 5 8 ~ 4 8 3、4 5 8 ~ 4 7 7、4 5 8 ~ 4 7 3、4 5 9 ~ 4 8 5、4 6 0 ~ 4 8 5、
 4 6 3 ~ 4 9 8、4 6 3 ~ 4 8 5、4 6 6 ~ 4 8 5、4 6 3 ~ 4 8 2、4 5 7 ~ 4 9 1、
 4 5 8 ~ 4 9 1、4 5 9 ~ 4 9 1、4 6 0 ~ 4 9 1、4 6 3 ~ 4 9 1、4 6 6 ~ 4 9 1、
 4 7 2 ~ 4 9 1、4 7 2 ~ 4 9 3、4 7 3 ~ 4 9 2、4 7 5 ~ 4 9 1、4 5 9 ~ 4 9 4、
 4 6 0 ~ 4 9 4、4 6 3 ~ 4 9 4、4 6 6 ~ 4 9 4、4 6 7 ~ 4 9 8、4 7 2 ~ 4 9 4、
 4 7 5 ~ 4 9 4、4 5 7 ~ 4 7 3、4 5 7 ~ 4 7 2、4 5 8 ~ 4 9 4、4 5 4 ~ 4 9 4、
 4 5 7 ~ 4 9 4、4 5 7 ~ 4 7 3、4 8 5 ~ 5 1 3、4 7 0 ~ 4 9 3、4 7 6 ~ 5 1 9、
 4 8 5 ~ 5 1 9、5 0 0 ~ 5 1 9、5 1 2 ~ 5 3 4、5 1 2 ~ 5 5 0、5 2 4 ~ 5 4 6、
 5 3 6 ~ 5 5 9、5 4 8 ~ 5 6 7、5 4 8 ~ 5 7 0、5 5 0 ~ 5 7 0、5 4 8 ~ 5 9 4、
 5 5 4 ~ 5 7 3、5 4 8 ~ 5 7 6、5 6 0 ~ 5 9 4、5 8 4 ~ 6 0 6、6 1 1 ~ 6 4 5、
 6 1 7 ~ 3 6 3、6 2 3 ~ 6 4 2、6 1 7 ~ 6 4 5、6 3 9 ~ 7 5 4、6 3 9 ~ 6 5 8、
 6 3 9 ~ 6 5 4、6 4 1 ~ 6 5 6、6 4 2 ~ 6 5 7、6 4 3 ~ 6 5 8、6 4 2 ~ 7 5 4、
 6 5 3 ~ 6 7 2、6 6 2 ~ 6 8 5、6 6 5 ~ 6 8 5、6 6 5 ~ 6 8 9、6 6 8 ~ 6 8 7、
 6 7 0 ~ 7 5 4、6 7 0 ~ 7 0 6、6 7 0 ~ 6 8 5、6 7 0 ~ 6 8 6、6 7 0 ~ 6 8 9、
 6 7 1 ~ 6 9 0、6 7 1 ~ 6 9 1、6 7 1 ~ 6 8 6、6 7 1 ~ 6 8 7、6 7 2 ~ 6 9 3、
 6 7 2 ~ 6 9 7、6 7 2 ~ 7 0 7、6 7 2 ~ 6 8 7、6 7 2 ~ 6 8 8、6 7 3 ~ 6 8 8、
 6 7 4 ~ 6 9 3、6 7 8 ~ 6 9 3、6 7 9 ~ 6 9 4、6 7 9 ~ 7 0 7、6 7 9 ~ 6 9 8、
 6 7 9 ~ 7 0 1、6 7 9 ~ 7 0 2、6 7 9 ~ 7 0 7、6 8 0 ~ 6 9 5、6 8 0 ~ 6 9 9、
 6 7 9 ~ 6 9 9、6 8 1 ~ 7 0 6、6 8 1 ~ 6 9 6、6 8 2 ~ 6 9 7、6 8 2 ~ 7 0 6、
 6 8 2 ~ 7 0 7、6 8 2 ~ 7 0 2、6 8 2 ~ 7 0 1、6 8 3 ~ 6 9 8、6 8 4 ~ 6 9 9、
 6 8 5 ~ 7 0 0、6 8 6 ~ 7 0 1、6 8 7 ~ 7 5 4、6 8 8 ~ 7 0 4、6 8 9 ~ 7 0 9、
 6 8 9 ~ 7 1 0、6 9 0 ~ 7 0 5、6 7 9 ~ 7 0 5、6 7 9 ~ 7 1 0、6 7 9 ~ 7 0 6、
 6 9 0 ~ 7 1 0、6 9 1 ~ 7 1 0、6 9 0 ~ 7 5 4、6 9 0 ~ 7 0 6、6 8 4 ~ 7 0 3、
 6 8 7 ~ 7 0 5、6 8 7 ~ 7 0 2、6 8 7 ~ 7 0 3、6 8 7 ~ 7 0 6、6 8 8 ~ 7 0 3、
 6 8 8 ~ 7 0 4、6 8 8 ~ 7 0 5、6 8 9 ~ 7 0 4、6 8 9 ~ 7 0 5、6 8 9 ~ 7 0 8、
 6 9 0 ~ 7 0 5、6 9 0 ~ 7 0 6、6 9 0 ~ 7 0 9、6 9 1 ~ 7 0 6、6 9 2 ~ 7 1 1、
 6 9 3 ~ 7 1 6、6 9 3 ~ 7 1 2、6 9 5 ~ 7 1 5、6 9 7 ~ 7 1 6、6 9 7 ~ 7 1 6、
 6 9 0 ~ 7 1 6、7 2 4 ~ 7 4 6、7 2 4 ~ 7 5 2、7 2 4 ~ 7 5 4、7 2 4 ~ 7 5 8、
 7 3 3 ~ 7 5 2、7 3 8 ~ 7 5 4、7 3 8 ~ 7 5 3、7 3 9 ~ 7 5 8、7 3 9 ~ 7 5 4、
 7 3 9 ~ 7 7 5、7 3 9 ~ 7 5 4、7 4 0 ~ 7 5 4、7 4 2 ~ 7 8 5、7 4 2 ~ 7 7 3、
 7 5 7 ~ 7 7 6、7 5 7 ~ 7 8 5、7 9 0 ~ 8 1 5、7 9 3 ~ 8 1 2、8 1 1 ~ 8 3 3、
 8 1 1 ~ 8 4 4、8 1 4 ~ 8 3 3、8 1 1 ~ 9 0 6、8 2 0 ~ 8 3 9、8 2 2 ~ 8 4 4、
 8 2 2 ~ 8 6 7、8 2 3 ~ 8 4 2、8 4 5 ~ 8 6 4、8 4 5 ~ 8 6 7、8 5 4 ~ 9 0 6、
 8 4 5 ~ 9 0 9、8 4 5 ~ 9 0 6、8 5 4 ~ 8 7 6、8 6 3 ~ 8 8 2、8 6 3 ~ 8 8 5、
 8 7 8 ~ 9 0 0、8 8 7 ~ 9 0 6、8 9 9 ~ 9 1 8、8 9 9 ~ 9 3 3、8 9 9 ~ 9 5 8、

9 0 5 ~ 9 2 7、9 0 5 ~ 9 3 3、9 1 4 ~ 9 3 3、9 3 6 ~ 9 5 8、9 3 6 ~ 9 5 5、
9 4 5 ~ 9 6 4、9 5 1 ~ 9 7 0、9 5 1 ~ 9 8 5、9 5 1 ~ 1 0 4 4、9 5 1 ~ 1 0 2
4、9 5 1 ~ 1 0 5 6、9 5 1 ~ 9 9 7、9 6 0 ~ 9 8 5、9 6 3 ~ 1 0 4 4、9 6 3 ~
1 0 2 4、9 6 3 ~ 9 9 7、9 7 2 ~ 1 0 1 5、1 0 2 5 ~ 1 0 4 4、1 0 3 1 ~ 1 0 5
6、1 0 3 7 ~ 1 0 5 6、1 0 4 6 ~ 1 0 8 3、1 0 4 9 ~ 1 0 6 8、1 0 7 0 ~ 1 0 8
9、1 0 7 0 ~ 1 0 9 5、1 0 8 2 ~ 1 1 0 1、1 0 8 1 ~ 1 1 3 4、1 0 8 1 ~ 1 1 4
3、1 0 8 2 ~ 1 1 0 1、1 0 8 8 ~ 1 1 0 7、1 0 8 8 ~ 1 1 3 4、1 0 9 4 ~ 1 1 1
9、1 0 9 7 ~ 1 1 1 9、1 1 1 2 ~ 1 1 3 4、1 1 1 8 ~ 1 1 4 3、1 1 1 8 ~ 1 1 4
6、1 0 8 8 ~ 1 1 4 6、1 1 2 1 ~ 1 1 4 0、1 1 2 7 ~ 1 1 4 6、1 1 2 7 ~ 1 1 9
3、1 1 5 0 ~ 1 1 9 3、1 1 5 6 ~ 1 1 8 7、1 1 6 5 ~ 1 1 8 7、1 1 7 0 ~ 1 1 9 10
2、1 1 7 1 ~ 1 1 9 1、1 1 7 2 ~ 1 1 9 1、1 1 7 6 ~ 1 1 9 2、1 1 7 6 ~ 1 2 8
5、1 1 7 7 ~ 1 1 9 2、1 1 7 6 ~ 1 1 9 1、1 2 0 3 ~ 1 2 9 7、1 2 0 6 ~ 1 2 2
8、1 2 0 6 ~ 1 2 5 5、1 2 0 9 ~ 1 2 2 8、1 2 1 5 ~ 1 2 5 5、1 2 4 5 ~ 1 2 6
5、1 2 5 1 ~ 1 2 8 0、1 2 6 2 ~ 1 2 8 5、1 2 5 1 ~ 1 2 8 5、1 2 5 9 ~ 1 2 9
6、1 2 5 9 ~ 1 2 9 0、1 2 5 9 ~ 1 2 8 7、1 2 6 1 ~ 1 2 9 6、1 2 6 1 ~ 1 2 8
5、1 2 6 1 ~ 1 2 7 6、1 2 6 1 ~ 1 2 7 7、1 2 6 1 ~ 1 2 8 0、1 2 6 2 ~ 1 2 9
6、1 2 6 2 ~ 1 2 7 7、1 2 6 2 ~ 1 2 7 8、1 2 6 2 ~ 1 2 8 1、1 2 6 3 ~ 1 2 7
8、1 2 6 3 ~ 1 2 7 9、1 2 6 3 ~ 1 2 8 2、1 2 6 4 ~ 1 2 7 9、1 2 6 4 ~ 1 2 8
0、1 2 6 4 ~ 1 2 8 3、1 2 6 4 ~ 1 2 9 7、1 2 6 5 ~ 1 2 8 0、1 2 6 5 ~ 1 2 8
1、1 2 6 5 ~ 1 2 8 4、1 2 6 6 ~ 1 2 8 1、1 2 6 6 ~ 1 2 8 2、1 2 6 6 ~ 1 2 8 20
5、1 2 6 7 ~ 1 2 8 2、1 2 6 7 ~ 1 2 8 3、1 2 6 8 ~ 1 2 8 3、1 2 6 8 ~ 1 2 8
4、1 2 6 8 ~ 1 2 9 6、1 2 6 9 ~ 1 2 8 4、1 2 6 9 ~ 1 2 8 5、1 2 6 9 ~ 1 2 8
8、1 2 7 0 ~ 1 2 8 5、1 2 7 1 ~ 1 2 9 0、1 2 7 1 ~ 1 2 9 6、1 2 7 7 ~ 1 2 9
6、1 2 6 1 ~ 1 2 9 0、1 2 6 2 ~ 1 2 9 0、1 2 6 8 ~ 1 2 9 0、1 2 6 3 ~ 1 3 0
5、1 2 5 9 ~ 1 3 0 5、1 2 5 9 ~ 1 3 0 5、1 2 6 6 ~ 1 3 0 5、1 2 5 9 ~ 1 3 0
2、1 2 7 5 ~ 1 2 9 4、1 2 8 1 ~ 1 3 0 6、1 2 8 1 ~ 1 3 2 4、1 2 8 1 ~ 1 3 3
6、1 2 8 2 ~ 1 3 0 1、1 2 8 6 ~ 1 3 0 6、1 2 9 0 ~ 1 3 2 4、1 2 9 3 ~ 1 3 1
8、1 2 9 0 ~ 1 3 2 4、1 2 9 3 ~ 1 3 1 5、1 2 9 6 ~ 1 3 1 5、1 3 1 1 ~ 1 3 3
6、1 3 1 1 ~ 1 3 3 3、1 3 2 6 ~ 1 3 4 5、1 3 5 3 ~ 1 3 8 1、1 3 5 9 ~ 1 3 7
8、1 3 9 5 ~ 1 4 1 4、1 4 9 8 ~ 1 5 3 2、1 4 9 8 ~ 1 5 2 3、1 4 9 8 ~ 1 5 3 30
5、1 5 1 0 ~ 1 5 2 9、1 5 1 5 ~ 1 5 3 5、1 5 1 5 ~ 1 5 6 3、1 5 1 5 ~ 1 5 9
6、1 5 1 5 ~ 1 6 0 5、1 5 1 5 ~ 1 6 0 2、1 5 1 5 ~ 1 5 4 0、1 5 1 5 ~ 1 5 3
5、1 5 1 8 ~ 1 6 0 5、1 5 1 8 ~ 1 6 0 2、1 5 1 8 ~ 1 5 3 7、1 5 2 1 ~ 1 5 6
3、1 5 2 1 ~ 1 5 4 0、1 5 5 0 ~ 1 6 5 5、1 5 5 0 ~ 1 5 6 3、1 5 5 0 ~ 1 5 6
9、1 5 5 3 ~ 1 5 7 8、1 5 5 3 ~ 1 5 9 9、1 5 5 3 ~ 1 5 9 0、1 5 6 5 ~ 1 5 8
4、1 5 7 1 ~ 1 5 9 5、1 5 7 7 ~ 1 6 0 5、1 5 7 7 ~ 1 6 0 6、1 5 7 7 ~ 1 5 9
2、1 5 7 7 ~ 1 5 9 3、1 5 7 7 ~ 1 5 9 6、1 5 7 8 ~ 1 5 9 3、1 5 7 8 ~ 1 5 9
4、1 5 7 8 ~ 1 5 9 7、1 5 7 8 ~ 1 5 9 8、1 5 7 1 ~ 1 5 9 8、1 5 7 9 ~ 1 5 9
4、1 5 7 9 ~ 1 5 9 4、1 5 7 9 ~ 1 5 9 8、1 5 8 0 ~ 1 5 9 5、1 5 8 0 ~ 1 5 9
6、1 5 8 0 ~ 1 5 9 9、1 5 8 0 ~ 1 6 0 5、1 5 8 0 ~ 1 6 0 2、1 5 8 1 ~ 1 5 9 40
6、1 5 8 1 ~ 1 5 9 7、1 5 8 1 ~ 1 6 0 0、1 5 8 2 ~ 1 5 9 7、1 5 8 2 ~ 1 5 9
8、1 5 8 2 ~ 1 6 0 1、1 5 8 2 ~ 1 6 0 2、1 5 5 3 ~ 1 6 5 5、1 5 8 3 ~ 1 5 9
8、1 5 8 3 ~ 1 5 9 9、1 5 8 3 ~ 1 6 0 2、1 5 8 4 ~ 1 5 9 9、1 5 8 4 ~ 1 6 0
0、1 5 8 4 ~ 1 6 0 3、1 5 8 5 ~ 1 6 0 0、1 5 8 5 ~ 1 6 0 1、1 5 8 5 ~ 1 6 0
4、1 5 8 6 ~ 1 6 0 1、1 5 8 6 ~ 1 6 0 2、1 5 8 6 ~ 1 6 0 5、1 5 8 7 ~ 1 6 0
2、1 5 8 7 ~ 1 6 0 3、1 5 8 7 ~ 1 6 0 6、1 5 8 8 ~ 1 6 0 3、1 5 8 8 ~ 1 6 0
4、1 5 8 9 ~ 1 6 0 4、1 5 8 9 ~ 1 6 0 5、1 5 9 0 ~ 1 6 0 5、1 5 9 0 ~ 1 6 0
6、1 5 9 1 ~ 1 6 0 6、1 5 8 6 ~ 1 6 5 2、1 6 4 2 ~ 1 6 6 4、1 6 5 1 ~ 1 7 2
0、1 6 5 1 ~ 1 6 7 3、1 6 5 5 ~ 1 6 7 9、1 6 9 5 ~ 1 7 2 0、1 7 1 6 ~ 1 7 3
8、1 7 4 3 ~ 1 7 6 3、1 7 4 3 ~ 1 7 6 8、1 7 6 4 ~ 1 7 8 3、1 7 7 3 ~ 1 7 9 50

2、1777～1796、1777～1800、1778～1800、1778
 ～1793、1778～1794、1778～1797、1779～1798、1779
 ～1797、1779～1796、1779～1795、1779～1794、1780
 ～1799、1780～1796、1780～1795、1781～1797、1781
 ～1796、1781～1796、1781～1800、1781～1797、1782
 ～1799、1782～1797、1782～1798、1783～1798、1783
 ～1799、1784～1800、1784～1799、1779～1799、1778
 ～1889、1778～1794、1779～1795、1780～1799、1785
 ～1800、1794～1813、1806～1837、1806～1828、1806
 ～1825、1809～1828、1812～1843、1812～1837、1812
 ～1831、1815～1843、1815～1844、1815～1840、1815
 ～1834、1818～1837、1821～1840、1821～1844、1821
 ～1837、1822～1843、1822～1839、1822～1837、1823
 ～1843、1823～1838、1824～1839、1827～1846、1861
 ～1884、1861～1880、1865～1885、1866～1881、1867
 ～1882、1867～1886、1868～1883、1869～1885、1869
 ～1884、1870～1885、1871～1886、1872～1887、1874
 ～1889、1876～1895、1888～1914、1888～1908、1891
 ～1910、1891～1914、1895～1938、1895～1935、1913
 ～1935、1898～1920、1907～1929、1913～1935、1918
 ～1934、1919～1938、1919～1934、1921～1934、1928
 ～1956、1957～1976、2035～2057、2083～2141、2230
 ～2261、2368～2393、2381～2397、2368～2394、2379
 ～2394、2381～2396、2368～2397、2368～2396、2420
 ～2439、2458～2476、2459～2478、2819～2838、2818
 ～2838、2873～2892、および3161～3182。

10

20

【0257】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1のヌクレオチド領域1～1932に対応するHBV pre-S1第2の部分遺伝子領域内で相補的である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1のヌクレオチド領域2831～3182に対応するHBV pre-S1第1の部分遺伝子領域内で相補的である。

30

【0258】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1のヌクレオチド領域1～1932に対応するHBV pre-S1第2の部分遺伝子領域を標的とする。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1のヌクレオチド領域2831～3182に対応するHBV pre-S1第1の部分遺伝子領域を標的とする。

【0259】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸のある領域を標的とする。特定の実施形態では、HBV核酸のある領域を標的とするかかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、その領域の等長核酸塩基部分に相補的である連続核酸部分を有する。例えば、その部分は、本明細書に記載する領域の等長部分に相補的な少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の連続核酸塩基部分であってもよい。特定の実施形態では、かかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1の以下のヌクレオチド領域を標的とする：1～20、10～29、10～56、13～38、13～35、19～38、25～47、25～50、25～56、43～68、43～63、55～74、58～73、58～74、58～77、58～79、58～80、58～84、59～74、59～75、59～80、60～75、60～76、60～79、61～76、61～7

40

50

7、61～80、62～77、63～84、68～114、101～123、98～123、113～138、116～138、131～150、137～162、152～186、158～177、167～186、191～215、196～224、196～215、196～218、199～228、199～218、199～224、200～224、205～224、206～228、218～237、224～243、233～264、242～263、243～262、244～263、245～274、245～260、245～264、246～266、247～266、247～269、247～270、245～267、251～267、245～266、250～269、251～266、251～268、251～269、245～269、245～266、245～261、250～265、250～266、250～267、250～268、250～269、251～270、252～267、253～268、253～269、253～272、253～274、254～269、254～270、254～274、255～270、255～271、255～274、255～401、255～400、255～274、255～273、255～272、255～271、256～271、256～275、256～276、256～272、256～276、253～275、256～279、257～276、258～273、259～274、260～279、262～281、262～321、262～315、262～312、265～312、266～288、266～291、266～285、281～321、281～303、290～321、290～312、292～311、290～312、293～312、293～315、293～321、296～321、302～321、324～343、339～361、339～367、348～367、342～367、358～392、358～378、360～392、360～383、360～388、360～385、362～381、366～388、369～388、366～385、366～392、370～389、370～392、380～399、382～401、384～433、384～400、384～401、385～401、405～424、409～428、405～428、411～426、411～427、411～430、411～431、411～437、412～431、411～426、411～427、412～428、412～431、412～427、413～433、413～432、413～428、413～429、413～432、413～433、414～427、415～427、414～429、414～430、414～433、415～428、415～429、415～430、415～431、415～434、416～431、416～432、416～435、417～432、417～433、417～436、418～435、418～434、418～437、419～435、419～434、420～435、419～432、419～434、421～436、422～437、422～441、423～436、425～465、454～473、454～472、457～476、457～472、457～473、454～476、455～473、457～485、458～485、458～483、458～477、458～473、459～485、460～485、463～498、463～485、466～485、463～482、457～491、458～491、459～491、460～491、463～491、466～491、472～491、472～493、473～494、475～491、459～494、460～494、463～494、466～494、467～498、472～494、475～494、457～473、457～472、458～494、454～494、457～494、457～473、485～513、470～493、476～519、485～519、500～519、512～534、512～550、524～546、536～559、548～567、548～570、550～570、548～594、554～573、548～576、560～594、584～606、611～645、617～363、623～642、617～643、639～754、639～658、639～654、641～656、642～657、643～658、642～754、653～672、662～685、665～685、665～689、668～687、670～754、670～706、670～68	10 20 30 40 50
--	----------------------------

5、670～686、670～689、671～690、671～691、671～68
6、671～687、672～693、672～697、672～707、672～68
7、672～688、673～688、674～693、678～693、679～69
4、679～707、679～698、679～701、679～702、679～70
7、680～695、680～699、679～699、681～706、681～69
6、682～697、682～706、682～707、682～702、682～70
1、683～698、684～699、685～700、686～701、687～75
4、688～704、689～709、689～710、690～705、679～70
5、679～710、679～706、690～710、691～710、690～75
4、690～706、684～703、687～705、687～702、687～70 10
3、687～706、688～703、688～704、688～705、689～70
4、689～705、689～708、690～705、690～706、690～70
9、691～706、692～711、693～716、693～712、695～71
5、697～716、697～716、690～716、724～746、724～75
2、724～754、724～758、733～752、738～754、738～75
3、739～758、739～754、739～775、739～754、740～75
4、742～785、742～773、757～776、757～785、790～81
5、793～812、811～833、811～844、814～833、811～90
6、820～839、822～844、822～867、823～842、845～86 20
4、845～867、854～906、845～909、845～906、854～87
6、863～882、863～885、878～900、887～906、899～91
8、899～933、899～958、905～927、905～933、914～93
3、936～958、936～955、945～964、951～970、951～98
5、951～1044、951～1024、951～1056、951～997、960
～985、963～1044、963～1024、963～997、972～1015、
1025～1044、1031～1056、1037～1056、1046～1083、
1049～1068、1070～1089、1070～1095、1082～1101、
1081～1134、1081～1143、1082～1101、1088～1107、
1088～1134、1094～1119、1097～1119、1112～1134、
1118～1143、1118～1146、1088～1146、1121～1140、 30
1127～1146、1127～1193、1150～1193、1156～1187、
1165～1187、1170～1192、1171～1191、1172～1191、
1176～1192、1176～1285、1177～1192、1176～1191、
1203～1297、1206～1228、1206～1255、1209～1228、
1215～1255、1245～1265、1251～1280、1262～1285、
1251～1285、1259～1296、1259～1290、1259～1287、
1261～1296、1261～1285、1261～1276、1261～1277、
1261～1280、1262～1296、1262～1277、1262～1278、
1262～1281、1263～1278、1263～1279、1263～1282、
1264～1279、1264～1280、1264～1283、1264～1297、 40
1265～1280、1265～1281、1265～1284、1266～1281、
1266～1282、1266～1285、1267～1282、1267～1283、
1268～1283、1268～1284、1268～1296、1269～1284、
1269～1285、1269～1288、1270～1285、1271～1290、
1271～1296、1277～1296、1261～1290、1262～1290、
1268～1290、1263～1305、1259～1305、1259～1305、
1266～1305、1259～1302、1275～1294、1281～1306、
1281～1324、1281～1336、1282～1301、1286～1306、
1290～1324、1293～1318、1290～1324、1293～1315、
1296～1315、1311～1336、1311～1333、1326～1345、 50

1353～1381、1359～1378、1395～1414、1498～1532、
 1498～1523、1498～1535、1510～1529、1515～1535、
 1515～1563、1515～1596、1515～1605、1515～1602、
 1515～1540、1515～1535、1518～1605、1518～1602、
 1518～1537、1521～1563、1521～1540、1550～1655、
 1550～1563、1550～1569、1553～1578、1553～1599、
 1553～1590、1565～1584、1571～1595、1577～1605、
 1577～1606、1577～1592、1577～1593、1577～1596、
 1578～1593、1578～1594、1578～1597、1578～1598、
 1571～1598、1579～1594、1579～1594、1579～1598、
 1580～1595、1580～1596、1580～1599、1580～1605、
 1580～1602、1581～1596、1581～1597、1581～1600、
 1582～1597、1582～1598、1582～1601、1582～1602、
 1553～1655、1583～1598、1583～1599、1583～1602、
 1584～1599、1584～1600、1584～1603、1585～1600、
 1585～1601、1585～1604、1586～1601、1586～1602、
 1586～1605、1587～1602、1587～1603、
 1587～1606、1588～1603、1588～1604、1589～1604、
 1589～1605、1590～1605、1590～1606、1591～1606、
 1586～1652、1642～1664、1651～1720、1651～1673、
 1655～1679、1695～1720、1716～1738、1743～1763、
 1743～1768、1764～1783、1773～1792、1777～1796、
 1777～1800、1778～1800、1778～1793、1778～1794、
 1778～1797、1779～1798、1779～1797、1779～1796、
 1779～1795、1779～1794、1780～1799、1780～1796、
 1780～1795、1781～1797、1781～1796、1781～1796、
 1781～1800、1781～1797、1782～1799、1782～1797、
 1782～1798、1783～1798、1783～1799、1784～1800、
 1784～1799、1779～1799、1778～1889、1778～1794、
 1779～1795、1780～1799、1785～1800、1794～1813、
 1806～1837、1806～1828、1806～1825、1809～1828、
 1812～1843、1812～1837、1812～1831、1815～1843、
 1815～1844、1815～1840、1815～1834、1818～1837、
 1821～1840、1821～1844、1821～1837、1822～1843、
 1822～1839、1822～1837、1823～1843、1823～1838、
 1824～1839、1827～1846、1861～1884、1861～1880、
 1865～1885、1866～1881、1867～1882、1867～1886、
 1868～1883、1869～1885、1869～1884、1870～1885、
 1871～1886、1872～1887、1874～1889、1876～1895、
 1888～1914、1888～1908、1891～1910、1891～1914、
 1895～1938、1895～1935、1913～1935、1898～1920、
 1907～1929、1913～1935、1918～1934、1919～1938、
 1919～1934、1921～1934、1928～1956、1957～1976、
 2035～2057、2083～2141、2230～2261、2368～2393、
 2381～2397、2368～2394、2379～2394、2381～2396、
 2368～2397、2368～2396、2420～2439、2458～2476、
 2459～2478、2819～2838、2818～2838、2873～2892、
 および3161～3182。

【0260】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸の

10

20

30

40

50

ある領域を標的とする。特定の実施形態では、HBV核酸のある領域を標的とするかかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、その領域の等長核酸塩基部分に相補的である連続核酸部分を有する。例えば、その部分は、本明細書に記載する領域の等長部分に相補的な少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の連続核酸塩基部分であってもよい。特定の実施形態では、かかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1の58～73、58～74、58～77、59～74、60～75、61～76、62～77、245～274、245～260、250～265、251～266、252～267、253～268、254～269、255～270、256～271、256～272、258～273、259～274、380～399、382～401、411～437、411～427、411～426、412～427、413～428、413～432、414～429、415～430、416～431、417～432、418～433、419～434、420～435、421～436、422～437、457～472、458～473、639～754、639～658、639～654、641～656、642～657、643～658、670～754、670～706、670～685、671～686、672～687、673～688、678～693、679～694、680～695、681～706、681～696、682～697、683～698、684～699、685～700、686～701、687～702、688～703、689～704、690～705、691～706、738～754、738～753、739～754、1176～1285、1176～1191、1177～1192、1261～1285、1261～1276、1262～1277、1263～1278、1264～1279、1265～1280、1266～1281、1267～1282、1268～1283、1269～1284、1270～1285、1577～1606、1577～1592、1578～1593、1579～1594、1580～1595、1581～1596、1582～1597、1583～1598、1584～1599、1585～1600、1586～1601、1587～1602、1588～1603、1589～1604、1590～1605、1591～1606、1778～1889、1778～1800、1778～1793、1779～1794、1780～1799、1780～1796、1780～1795、1781～1796、1782～1797、1783～1798、1784～1799、1785～1800、1822～1839、1822～1837、1823～1838、1824～1839、1866～1881、1867～1882、1868～1883、1869～1884、1870～1885、1871～1886、1872～1887、または1874～1889のヌクレオチド領域を標的とし、この化合物または修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチルまたは拘束エチル(cEt)糖を含む。

【0261】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1の以下のヌクレオチド領域内で相補的である：58～73、58～74、58～77、59～74、59～75、60～75、60～76、61～76、61～77、62～77、253～272、253～269、254～270、255～271、256～272、411～437、411～426、411～427、411～430、412～427、412～428、412～431、413～428、413～429、413～432、414～429、414～430、414～433、415～430、415～431、415～434、416～431、416～432、416～435、417～432、417～433、417～436、418～433、418～434、418～437、457～472、457～473、458～473、670～706、670～685、670～686、671～686、671～687、672～687、672～688、673～688、687～702、687～703、687～706、688～703、688～704、689～704、689～705、690～705、690～706、691～706、1261～1285、1261～1276、1

261～1277、1261～1280、1262～1277、1262～1278、1
 262～1281、1263～1278、1263～1279、1263～1282、1
 264～1279、1264～1280、1264～1283、1265～1280、1
 265～1281、1265～1284、1266～1281、1266～1282、1
 266～1285、1267～1282、1267～1283、1268～1283、1
 268～1284、1269～1284、1269～1285、1270～1285、1
 577～1606、1577～1592、1577～1593、1577～1596、1
 578～1593、1578～1594、1578～1597、1579～1594、1
 579～1594、1579～1598、1580～1595、1580～1596、1
 580～1599、1581～1596、1581～1597、1581～1600、1
 582～1597、1582～1598、1582～1601、1583～1598、1
 583～1599、1583～1602、1584～1599、1584～1600、1
 584～1603、1585～1600、1585～1601、1585～1604、1
 586～1601、1586～1602、1586～1605、1587～1602、1
 587～1603、1587～1606、1588～1603、1588～1604、1
 589～1604、1589～1605、1590～1605、1590～1606、1
 591～1606、1778～1800、1778～1793、1778～1794、1
 778～1797、1779～1794、1779～1795、1779～1798、1
 780～1795、1780～1796、1780～1799、1781～1796、1
 781～1797、1781～1800、1782～1797、1782～1798、1
 783～1798、1783～1799、1784～1799、および1784～180
 0。

10

20

【0262】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物またはオリゴヌクレ
 オチドは、配列番号1の以下のヌクレオチド領域を標的とする：58～73、58～74
 、58～77、59～74、59～75、60～75、60～76、61～76、61～
 77、62～77、253～272、253～269、254～270、255～271
 、256～272、411～437、411～426、411～427、411～430
 、412～427、412～428、412～431、413～428、413～429
 、413～432、414～429、414～430、414～433、415～430
 、415～431、415～434、416～431、416～432、416～435
 、417～432、417～433、417～436、418～433、418～434
 、418～437、457～472、457～473、458～473、670～706
 、670～685、670～686、671～686、671～687、672～687
 、672～688、673～688、687～702、687～703、687～706
 、688～703、688～704、689～704、689～705、690～705
 、690～706、691～706、1261～1285、1261～1276、126
 1～1277、1261～1280、1262～1277、1262～1278、126
 2～1281、1263～1278、1263～1279、1263～1282、126
 4～1279、1264～1280、1264～1283、1265～1280、126
 5～1281、1265～1284、1266～1281、1266～1282、126
 6～1285、1267～1282、1267～1283、1268～1283、126
 8～1284、1269～1284、1269～1285、1270～1285、157
 7～1606、1577～1592、1577～1593、1577～1596、157
 8～1593、1578～1594、1578～1597、1579～1594、157
 9～1594、1579～1598、1580～1595、1580～1596、158
 0～1599、1581～1596、1581～1597、1581～1600、158
 2～1597、1582～1598、1582～1601、1583～1598、158
 3～1599、1583～1602、1584～1599、1584～1600、158
 4～1603、1585～1600、1585～1601、1585～1604、158

30

40

50

6～1601、1586～1602、1586～1605、1587～1602、1587～1603、1587～1606、1588～1603、1588～1604、1589～1604、1589～1605、1590～1605、1590～1606、1591～1606、1778～1800、1778～1793、1778～1794、1778～1797、1779～1794、1779～1795、1779～1798、1780～1795、1780～1796、1780～1799、1781～1796、1781～1797、1781～1800、1782～1797、1782～1798、1783～1798、1783～1799、1784～1799、および1784～1800。

【0263】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸のある領域を標的とする。特定の実施形態では、HBV核酸のある領域を標的とするかかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、その領域の等長核酸塩基部分に相補的である連続核酸部分を有する。例えば、その部分は、本明細書に記載する領域の等長部分に相補的な少なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の連続核酸塩基部分であってもよい。特定の実施形態では、かかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1の以下のヌクレオチド領域を標的とする：1～20、10～29、10～56、13～38、13～35、19～38、25～47、25～50、25～56、43～68、43～63、55～74、58～73、58～74、58～77、58～79、58～80、58～84、59～74、59～75、59～80、60～75、60～76、60～79、61～76、61～77、61～80、62～77、63～84、68～114、101～123、98～123、113～138、116～138、131～150、137～162、152～186、158～177、167～186、191～215、196～224、196～215、196～218、199～228、199～218、199～224、200～224、205～224、206～228、218～237、224～243、233～264、242～263、243～262、244～263、245～264、246～266、247～266、247～269、247～270、245～267、251～267、245～266、250～269、251～268、251～269、245～269、245～266、245～261、250～266、250～267、250～268、250～269、251～270、253～269、253～272、253～274、254～270、254～274、255～271、255～274、255～401、255～400、255～274、255～273、255～272、255～271、256～275、255～276、256～272、256～276、253～275、256～279、257～276、260～279、262～281、262～321、262～315、262～312、265～312、266～288、266～291、266～285、281～321、281～303、290～321、290～312、292～311、290～312、293～312、293～315、293～321、296～321、302～321、324～343、339～361、339～367、348～367、342～367、358～392、358～378、360～392、360～383、360～388、360～385、362～381、366～388、369～388、366～385、366～392、370～389、370～392、384～433、384～400、384～401、385～401、405～424、409～428、405～428、411～426、411～427、411～430、411～431、411～437、412～431、411～426、411～427、412～428、412～431、412～427、413～433、413～437、413～428、413～429、413～432、413～433、414～427、415～427、414～429、414～430、414～433、415～428、415～429、415～430、415～431、415～434、416～431、416～432、416～429、416～435、417～432、417～433、417～436、418～433、418～435、418～434、418～43

10

20

30

40

50

7、4 1 9～4 3 5、4 1 9～4 3 4、4 2 0～4 3 5、4 1 9～4 3 2、4 1 9～4 3
 4、4 2 2～4 4 1、4 2 3～4 3 6、4 2 5～4 6 5、4 5 4～4 7 3、4 5 4～4 7
 2、4 5 7～4 7 6、4 5 7～4 7 2、4 5 7～4 7 3、4 5 4～4 7 6、4 5 5～4 7
 2、4 5 7～4 8 5、4 5 8～4 8 5、4 5 8～4 8 3、4 5 8～4 7 7、4 5 8～4 7
 3、4 5 9～4 8 5、4 6 0～4 8 5、4 6 3～4 9 8、4 6 3～4 8 5、4 6 6～4 8
 5、4 6 3～4 8 2、4 5 7～4 9 1、4 5 8～4 9 1、4 5 9～4 9 1、4 6 0～4 9
 1、4 6 3～4 9 1、4 6 6～4 9 1、4 7 2～4 9 1、4 7 2～4 9 3、4 7 3～4 9
 2、4 7 5～4 9 1、4 5 9～4 9 4、4 6 0～4 9 4、4 6 3～4 9 4、4 6 6～4 9
 4、4 6 7～4 9 8、4 7 2～4 9 4、4 7 5～4 9 4、4 5 7～4 7 3、4 5 7～4 7
 2、4 5 8～4 9 4、4 5 4～4 9 4、4 5 7～4 9 4、4 5 7～4 7 3、4 8 5～5 1
 3、4 7 0～4 9 3、4 7 6～5 1 9、4 8 5～5 1 9、5 0 0～5 1 9、5 1 2～5 3
 4、5 1 2～5 5 0、5 2 4～5 4 6、5 3 6～5 5 9、5 4 8～5 6 7、5 4 8～5 7
 0、5 5 0～5 7 0、5 4 8～5 9 4、5 5 4～5 7 3、5 4 8～5 7 6、5 6 0～5 9
 4、5 8 4～6 0 6、6 1 1～6 4 5、6 1 7～3 6 3、6 2 3～6 4 2、6 1 7～6 4
 5、6 4 2～7 5 4、6 5 3～6 7 2、6 6 2～6 8 5、6 6 5～6 8 5、6 6 5～6 8
 9、6 6 8～6 8 7、6 7 0～7 0 6、6 7 0～6 8 5、6 7 0～6 8 6、6 7 0～6 8
 9、6 7 1～6 9 0、6 7 1～6 9 1、6 7 1～6 8 6、6 7 1～6 8 7、6 7 2～6 9
 3、6 7 2～6 9 7、6 7 2～7 0 7、6 7 2～6 8 7、6 7 2～6 8 8、6 7 3～6 8
 8、6 7 4～6 9 3、6 7 9～7 0 7、6 7 9～6 9 8、6 7 9～7 0 1、6 7 9～7 0
 2、6 7 9～7 0 7、6 8 0～6 9 9、6 7 9～6 9 9、6 8 2～7 0 6、6 8 2～7 0
 7、6 8 2～7 0 2、6 8 2～7 0 1、6 8 7～7 5 4、6 8 8～7 0 4、6 8 9～7 0
 9、6 8 9～7 1 0、6 9 0～7 0 5、6 7 9～7 0 5、6 7 9～7 1 0、6 7 9～7 0
 6、6 9 0～7 1 0、6 9 1～7 1 0、6 9 0～7 5 4、6 9 0～7 0 6、6 8 4～7 0
 3、6 8 7～7 0 5、6 8 7～7 0 2、6 8 7～7 0 3、6 8 7～7 0 6、6 8 8～7 0
 3、6 8 8～7 0 4、6 8 8～7 0 5、6 8 9～7 0 4、6 8 9～7 0 5、6 8 9～7 0
 8、6 9 0～7 0 5、6 9 0～7 0 6、6 9 0～7 0 9、6 9 1～7 0 6、6 9 2～7 1
 1、6 9 3～7 1 6、6 9 3～7 1 2、6 9 5～7 1 5、6 9 7～7 1 6、6 9 7～7 1
 6、6 9 0～7 1 6、7 2 4～7 4 6、7 2 4～7 5 2、7 2 4～7 5 4、7 2 4～7 5
 8、7 3 3～7 5 2、7 3 8～7 5 4、7 3 9～7 5 8、7 3 9～7 5 4、7 3 9～7 7
 5、7 3 9～7 5 4、7 4 0～7 5 4、7 4 2～7 8 5、7 4 2～7 7 3、7 5 7～7 7
 6、7 5 7～7 8 5、7 9 0～8 1 5、7 9 3～8 1 2、8 1 1～8 3 3、8 1 1～8 4
 4、8 1 4～8 3 3、8 1 1～9 0 6、8 2 0～8 3 9、8 2 2～8 4 4、8 2 2～8 6
 7、8 2 3～8 4 2、8 4 5～8 6 4、8 4 5～8 6 7、8 5 4～9 0 6、8 4 5～9 0
 9、8 4 5～9 0 6、8 5 4～8 7 6、8 6 3～8 8 2、8 6 3～8 8 5、8 7 8～9 0
 0、8 8 7～9 0 6、8 9 9～9 1 8、8 9 9～9 3 3、8 9 9～9 5 8、9 0 5～9 2
 7、9 0 5～9 3 3、9 1 4～9 3 3、9 3 6～9 5 8、9 3 6～9 5 5、9 4 5～9 6
 4、9 5 1～9 7 0、9 5 1～9 8 5、9 5 1～1 0 4 4、9 5 1～1 0 2 4、9 5 1～
 1 0 5 6、9 5 1～9 9 7、9 6 0～9 8 5、9 6 3～1 0 4 4、9 6 3～1 0 2 4、9
 6 3～9 9 7、9 7 2～1 0 1 5、1 0 2 5～1 0 4 4、1 0 3 1～1 0 5 6、1 0 3 7
 ～1 0 5 6、1 0 4 6～1 0 8 3、1 0 4 9～1 0 6 8、1 0 7 0～1 0 8 9、1 0 7 0
 ～1 0 9 5、1 0 8 2～1 1 0 1、1 0 8 1～1 1 3 4、1 0 8 1～1 1 4 3、1 0 8 2
 ～1 1 0 1、1 0 8 8～1 1 0 7、1 0 8 8～1 1 3 4、1 0 9 4～1 1 1 9、1 0 9 7
 ～1 1 1 9、1 1 1 2～1 1 3 4、1 1 1 8～1 1 4 3、1 1 1 8～1 1 4 6、1 0 8 8
 ～1 1 4 6、1 1 2 1～1 1 4 0、1 1 2 7～1 1 4 6、1 1 2 7～1 1 9 3、1 1 5 0
 ～1 1 9 3、1 1 5 6～1 1 8 7、1 1 6 5～1 1 8 7、1 1 7 0～1 1 9 2、1 1 7 1
 ～1 1 9 1、1 1 7 2～1 1 9 1、1 1 7 6～1 1 9 2、1 1 7 7～1 1 9 2、1 1 7 6
 ～1 1 9 1、1 2 0 3～1 2 9 7、1 2 0 6～1 2 2 8、1 2 0 6～1 2 5 5、1 2 0 9
 ～1 2 2 8、1 2 1 5～1 2 5 5、1 2 4 5～1 2 6 5、1 2 5 1～1 2 8 0、1 2 6 2
 ～1 2 8 5、1 2 5 1～1 2 8 5、1 2 5 9～1 2 9 6、1 2 5 9～1 2 9 0、1 2 5 9
 ～1 2 8 7、1 2 6 1～1 2 9 6、1 2 6 1～1 2 8 5、1 2 6 1～1 2 7 6、1 2 6 1

10

20

30

40

50

~1277、1261~1280、1262~1296、1262~1277、1262
 ~1278、1262~1281、1263~1278、1263~1279、1263
 ~1282、1264~1279、1264~1280、1264~1283、1264
 ~1297、1265~1280、1265~1281、1265~1284、1266
 ~1281、1266~1282、1266~1285、1267~1282、1267
 ~1283、1268~1283、1268~1284、1268~1296、1269
 ~1284、1269~1285、1269~1288、1270~1285、1271
 ~1290、1271~1296、1277~1296、1261~1290、1262
 ~1290、1268~1290、1263~1305、1259~1305、1259
 ~1305、1266~1305、1259~1302、1275~1294、1281 10
 ~1306、1281~1324、1281~1336、1282~1301、1286
 ~1306、1290~1324、1293~1318、1290~1324、1293
 ~1315、1296~1315、1311~1336、1311~1333、1326
 ~1345、1353~1381、1359~1378、1395~1414、1498
 ~1532、1498~1523、1498~1535、1510~1529、1515
 ~1535、1515~1563、1515~1596、1515~1605、1515
 ~1602、1515~1540、1515~1535、1518~1605、1518
 ~1602、1518~1537、1521~1563、1521~1540、1550
 ~1655、1550~1563、1550~1569、1553~1578、1553 20
 ~1599、1553~1590、1565~1584、1571~1595、1577
 ~1605、1577~1606、1577~1592、1577~1593、1577
 ~1596、1578~1593、1578~1594、1578~1597、1578
 ~1598、1571~1598、1579~1594、1579~1594、1579
 ~1598、1580~1595、1580~1596、1580~1599、1580
 ~1605、1580~1602、1581~1596、1581~1597、1581
 ~1600、1582~1597、1582~1598、1582~1601、1582
 ~1602、1553~1655、1583~1598、1583~1599、1583
 ~1602、1584~1599、1584~1600、1584~1603、1585
 ~1600、1585~1601、1585~1604、1586~1601、1586 30
 ~1602、1586~1605、1587~1602、1587~1603、1587
 ~1606、1588~1603、1588~1604、1589~1604、1589
 ~1605、1590~1605、1590~1606、1591~1606、1586
 ~1652、1642~1664、1651~1720、1651~1673、1655
 ~1679、1695~1720、1716~1738、1743~1763、1743
 ~1768、1764~1783、1773~1792、1777~1796、1777
 ~1800、1778~1800、1778~1793、1778~1794、1778
 ~1797、1779~1798、1779~1797、1779
 ~1796、1779~1795、1779~1794、1780~1799、1780
 ~1796、1780~1795、1781~1797、1781~1796、1781 40
 ~1796、1781~1800、1781~1797、1782~1799、1782
 ~1797、1782~1798、1783~1798、1783~1799、1784
 ~1800、1784~1799、1779~1799、1778~1794、1779
 ~1795、1780~1799、1794~1813、1806~1837、1806
 ~1828、1806~1825、1809~1828、1812~1843、1812
 ~1837、1812~1831、1815~1843、1815~1844、1815
 ~1840、1815~1834、1818~1837、1821~1840、1821
 ~1844、1821~1837、1822~1843、1822~1839、1823
 ~1843、1827~1846、1861~1884、1861~1880、1865
 ~1885、1867~1886、1869~1885、1876~1895、1888
 ~1914、1888~1908、1891~1910、1891~1914、1895 50

～1938、1895～1935、1913～1935、1898～1920、1907
 ～1929、1913～1935、1918～1934、1919～1938、1919
 ～1934、1921～1934、1928～1956、1957～1976、2035
 ～2057、2083～2141、2230～2261、2368～2393、2381
 ～2397、2368～2394、2379～2394、2381～2396、2368
 ～2397、2368～2396、2420～2439、2458～2476、2459
 ～2478、2819～2838、2818～2838、2873～2892、および3
 161～3182。

【0264】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸
 ある領域を標的とする。特定の実施形態では、HBV核酸のある領域を標的とするかかる
 化合物またはオリゴヌクレオチドは、その領域の等長核酸塩基部分に相補的である連続核
 酸部分を有する。例えば、その部分は、本明細書に記載する領域の等長部分に相補的な少
 なくとも8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17
 個、18個、19個、または20個の連続核酸塩基部分であってもよい。特定の実施形態
 では、かかる化合物またはオリゴヌクレオチドは、配列番号1の233～264、242
 ～263、243～262、244～263、245～264、246～266、247
 ～266、247～269、247～270、245～267、251～267、245
 ～266、250～269、251～268、251～269、245～269、245
 ～266、245～261、250～266、250～267、250～268、250
 ～269、251～270、253～272、253～274、254～274、255
 ～274、255～401、255～400、255～274、255～273、255
 ～272、255～271、256～275、255～276、256～276、253
 ～275、256～279、257～276、260～279、262～281、262
 ～321、262～315、262～312、265～312、266～288、266
 ～291、266～285、281～321、281～303、405～424、409
 ～428、405～428、411～430、411～431、411～431、412
 ～431、411～426、411～427、412～428、412～431、412
 ～427、413～433、413～432、413～428、413～433、411
 ～427、414～427、415～427、415～428、415～429、416
 ～432、416～429、418～435、418～434、419～435、419
 ～434、420～435、419～432、419～434、422～441、423
 ～436、425～465、584～606、611～645、617～363、623
 ～642、617～645、642～754、653～672のヌクレオチド領域を標的
 とし、この化合物または修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少
 なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖を含む。

【0265】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物ま
 たはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも50%の阻害を示す：1～20
 、10～29、10～56、13～38、13～35、19～38、25～47、25～
 50、25～56、43～68、43～63、55～74、58～77、58～74、5
 8～73、58～79、58～80、58～84、59～74、59～75、59～80
 、60～79、60～75、60～76、61～80、61～76、61～77、62～
 77、63～84、68～114、101～123、98～123、113～138、1
 16～138、131～150、137～162、152～186、158～177、1
 67～186、191～215、196～224、196～215、196～218、1
 99～228、199～218、199～224、200～224、205～224、2
 06～228、218～237、224～243、233～264、242～263、2
 43～262、244～263、245～264、246～266、247～266、2
 47～269、247～270、245～267、251～267、245～266、2

10

20

30

40

50

5 0 ~ 2 6 9、	2 5 1 ~ 2 6 8、	2 5 1 ~ 2 6 9、	2 4 5 ~ 2 6 9、	2 4 5 ~ 2 6 6、	2	
4 5 ~ 2 6 1、	2 5 0 ~ 2 6 5、	2 5 0 ~ 2 6 6、	2 5 0 ~ 2 6 7、	2 5 0 ~ 2 6 8、	2	
5 0 ~ 2 6 9、	2 5 1 ~ 2 6 6、	2 5 1 ~ 2 7 0、	2 5 2 ~ 2 6 7、	2 5 3 ~ 2 6 8、	2	
5 3 ~ 2 6 9、	2 5 3 ~ 2 7 2、	2 5 3 ~ 2 7 4、	2 5 4 ~ 2 6 9、	2 5 4 ~ 2 7 0、	2	
5 4 ~ 2 7 4、	2 5 5 ~ 2 7 4、	2 5 5 ~ 4 0 1、	2 5 5 ~ 4 0 0、	2 5 5 ~ 2 7 4、	2	
5 5 ~ 2 7 3、	2 5 5 ~ 2 7 2、	2 5 5 ~ 2 7 1、	2 5 5 ~ 2 7 0、	2 5 6 ~ 2 7 1、	2	
5 6 ~ 2 7 2、	2 5 6 ~ 2 7 5、	2 5 5 ~ 2 7 6、	2 5 6 ~ 2 7 6、	2 5 3 ~ 2 7 5、	2	
5 6 ~ 2 7 9、	2 5 7 ~ 2 7 6、	2 5 8 ~ 2 7 3、	2 5 9 ~ 2 7 4、	2 6 0 ~ 2 7 9、	2	
6 2 ~ 2 8 1、	2 6 2 ~ 3 2 1、	2 6 2 ~ 3 1 5、	2 6 2 ~ 3 1 2、	2 6 5 ~ 3 1 2、	2	
6 6 ~ 2 8 8、	2 6 6 ~ 2 9 1、	2 6 6 ~ 2 8 5、	2 8 1 ~ 3 2 1、	2 8 1 ~ 3 0 3、	2	10
9 0 ~ 3 2 1、	2 9 0 ~ 3 1 2、	2 9 2 ~ 3 1 1、	2 9 0 ~ 3 1 2、	2 9 3 ~ 3 1 2、	2	
9 3 ~ 3 1 5、	2 9 3 ~ 3 2 1、	2 9 6 ~ 3 2 1、	3 0 2 ~ 3 2 1、	3 2 4 ~ 3 4 3、	3	
3 9 ~ 3 6 1、	3 3 9 ~ 3 6 7、	3 4 8 ~ 3 6 7、	3 4 2 ~ 3 6 7、	3 5 8 ~ 3 9 2、	3	
5 8 ~ 3 7 8、	3 6 0 ~ 3 9 2、	3 6 0 ~ 3 8 3、	3 6 0 ~ 3 8 8、	3 6 0 ~ 3 8 5、	3	
6 2 ~ 3 8 1、	3 6 6 ~ 3 8 8、	3 6 9 ~ 3 8 8、	3 6 6 ~ 3 8 5、	3 6 6 ~ 3 9 2、	3	
7 0 ~ 3 8 9、	3 7 0 ~ 3 9 2、	3 8 0 ~ 3 9 9、	3 8 2 ~ 4 0 1、	3 8 4 ~ 4 3 3、	3	
8 4 ~ 4 0 0、	3 8 4 ~ 4 0 1、	3 8 5 ~ 4 0 1、	4 0 5 ~ 4 2 4、	4 0 9 ~ 4 2 8、	4	
0 5 ~ 4 2 8、	4 1 1 ~ 4 3 0、	4 1 1 ~ 4 3 1、	4 1 1 ~ 4 3 1、	4 1 2 ~ 4 3 1、	4	
1 1 ~ 4 2 6、	4 1 1 ~ 4 2 7、	4 1 1 ~ 4 3 0、	4 1 1 ~ 4 3 7、	4 1 2 ~ 4 2 8、	4	
1 2 ~ 4 3 1、	4 1 2 ~ 4 2 7、	4 1 3 ~ 4 3 2、	4 1 3 ~ 4 2 8、	4 1 3 ~ 4 2 9、	4	20
1 3 ~ 4 3 3、	4 1 1 ~ 4 2 7、	4 1 4 ~ 4 2 7、	4 1 4 ~ 4 2 9、	4 1 4 ~ 4 3 0、	4	
1 4 ~ 4 3 3、	4 1 5 ~ 4 2 7、	4 1 5 ~ 4 2 8、	4 1 5 ~ 4 2 9、	4 1 5 ~ 4 3 0、	4	
1 5 ~ 4 3 1、	4 1 5 ~ 4 3 4、	4 1 6 ~ 4 3 5、	4 1 6 ~ 4 3 2、	4 1 6 ~ 4 3 1、	4	
1 6 ~ 4 2 9、	4 1 7 ~ 4 3 2、	4 1 7 ~ 4 3 3、	4 1 7 ~ 4 3 6、	4 1 8 ~ 4 3 7、	4	
1 8 ~ 4 3 5、	4 1 8 ~ 4 3 4、	4 1 8 ~ 4 3 3、	4 1 9 ~ 4 3 5、	4 1 9 ~ 4 3 4、	4	
2 0 ~ 4 3 5、	4 1 9 ~ 4 3 2、	4 1 9 ~ 4 3 4、	4 2 1 ~ 4 3 6、	4 2 2 ~ 4 4 1、	4	
2 2 ~ 4 3 7、	4 2 3 ~ 4 3 6、	4 2 5 ~ 4 6 5、	4 5 4 ~ 4 7 3、	4 5 4 ~ 4 7 2、	4	
5 7 ~ 4 7 6、	4 5 4 ~ 4 7 6、	4 5 5 ~ 4 7 2、	4 5 7 ~ 4 8 5、	4 5 7 ~ 4 7 3、	4	
5 7 ~ 4 7 2、	4 5 8 ~ 4 8 5、	4 5 8 ~ 4 8 3、	4 5 8 ~ 4 7 7、	4 5 8 ~ 4 7 3、	4	
5 9 ~ 4 8 5、	4 6 0 ~ 4 8 5、	4 6 3 ~ 4 9 8、	4 6 3 ~ 4 8 5、	4 6 6 ~ 4 8 5、	4	30
6 3 ~ 4 8 2、	4 5 7 ~ 4 9 1、	4 5 8 ~ 4 9 1、	4 5 9 ~ 4 9 1、	4 6 0 ~ 4 9 1、	4	
6 3 ~ 4 9 1、	4 6 6 ~ 4 9 1、	4 7 2 ~ 4 9 1、	4 7 2 ~ 4 9 3、	4 7 3 ~ 4 9 2、	4	
7 5 ~ 4 9 1、	4 5 9 ~ 4 9 4、	4 6 0 ~ 4 9 4、	4 6 3 ~ 4 9 4、	4 6 6 ~ 4 9 4、	4	
6 7 ~ 4 9 8、	4 7 2 ~ 4 9 4、	4 7 5 ~ 4 9 4、	4 5 7 ~ 4 7 3、	4 5 7 ~ 4 7 2、	4	
5 8 ~ 4 9 4、	4 5 4 ~ 4 9 4、	4 5 7 ~ 4 9 4、	4 5 7 ~ 4 7 3、	4 8 5 ~ 5 1 3、	4	
7 0 ~ 4 9 3、	4 7 6 ~ 5 1 9、	4 8 5 ~ 5 1 9、	5 0 0 ~ 5 1 9、	5 1 2 ~ 5 3 4、	5	
1 2 ~ 5 5 0、	5 2 4 ~ 5 4 6、	5 3 6 ~ 5 5 9、	5 4 8 ~ 5 6 7、	5 4 8 ~ 5 7 0、	5	
5 0 ~ 5 7 0、	5 4 8 ~ 5 9 4、	5 5 4 ~ 5 7 3、	5 4 8 ~ 5 7 6、	5 6 0 ~ 5 9 4、	5	
8 4 ~ 6 0 6、	6 1 1 ~ 6 4 5、	6 1 7 ~ 3 6 3、	6 2 3 ~ 6 4 2、	6 1 7 ~ 6 4 5、	6	
3 9 ~ 6 5 4、	6 4 1 ~ 6 5 6、	6 4 2 ~ 6 5 7、	6 4 2 ~ 7 5 4、	6 4 3 ~ 6 5 8、	6	40
5 3 ~ 6 7 2、	6 6 2 ~ 6 8 5、	6 6 5 ~ 6 8 5、	6 6 5 ~ 6 8 9、	6 6 8 ~ 6 8 7、	6	
7 0 ~ 6 8 9、	6 7 0 ~ 7 0 6、	6 7 0 ~ 6 8 5、	6 7 0 ~ 6 8 6、	6 7 1 ~ 6 8 6、	6	
7 1 ~ 6 8 7、	6 7 1 ~ 6 9 0、	6 7 1 ~ 6 9 1、	6 7 2 ~ 6 8 7、	6 7 2 ~ 6 8 8、	6	
7 2 ~ 6 9 3、	6 7 2 ~ 6 9 7、	6 7 2 ~ 7 0 7、	6 7 3 ~ 6 8 8、	6 7 4 ~ 6 9 3、	6	
7 8 ~ 6 9 3、	6 7 9 ~ 7 0 7、	6 7 9 ~ 6 9 4、	6 7 9 ~ 6 9 8、	6 7 9 ~ 7 0 1、	6	
7 9 ~ 7 0 2、	6 7 9 ~ 7 0 7、	6 8 0 ~ 6 9 9、	6 7 9 ~ 6 9 9、	6 8 0 ~ 6 9 5、	6	
8 1 ~ 6 9 6、	6 8 2 ~ 7 0 6、	6 8 2 ~ 7 0 7、	6 8 2 ~ 7 0 2、	6 8 2 ~ 7 0 1、	6	
8 2 ~ 6 9 7、	6 8 3 ~ 6 9 8、	6 8 4 ~ 6 9 9、	6 8 5 ~ 7 0 0、	6 8 6 ~ 7 0 1、	6	
8 7 ~ 7 0 2、	6 8 7 ~ 7 0 3、	6 8 7 ~ 7 0 6、	6 8 7 ~ 7 5 4、	6 8 8 ~ 7 0 3、	6	
8 8 ~ 7 0 4、	6 8 9 ~ 7 0 4、	6 8 9 ~ 7 0 5、	6 8 9 ~ 7 0 9、	6 8 9 ~ 7 1 0、	6	50

90~705、690~706、691~706、679~705、679~710、6
79~706、690~710、691~710、690~754、690~706、6
84~703、687~705、687~703、687~706、688~705、6
89~708、690~709、692~711、693~716、693~712、6
95~715、697~716、697~716、690~716、724~746、7
24~752、724~754、724~758、733~752、738~753、7
38~754、739~758、739~754、739~775、739~754、7
40~754、742~785、742~773、757~776、757~785、7
90~815、793~812、811~833、811~844、814~833、8
11~906、820~839、822~844、822~867、823~842、8
45~864、845~867、854~906、845~909、845~906、8
54~876、854~873、863~882、863~885、878~900、8
78~897、887~906、899~918、899~933、899~958、9
05~927、905~933、914~933、936~958、936~955、9
45~964、951~970、951~985、951~1044、951~1024
、951~1056、951~997、960~985、963~1044、963~1
024、963~997、966~985、972~1015、978~997、102
5~1044、1031~1056、1037~1056、1046~1083、104
9~1068、1070~1089、1070~1095、1082~1101、108
1~1134、1081~1143、1082~1101、1088~1107、108
8~1134、1094~1119、1097~1119、1112~1134、111
8~1143、1118~1146、1088~1146、1121~1140、112
7~1146、1127~1193、1150~1193、1156~1187、116
5~1187、1170~1192、1171~1191、1172~1191、117
6~1192、1177~1192、1176~1191、1203~1297、120
6~1228、1206~1255、1209~1228、1215~1255、121
5~1234、1218~1237、1221~1240、1224~1243、122
7~1246、1230~1249、1233~1252、1236~1255、124
5~1265、1251~1280、1251~1285、1251~1270、125
4~1273、1254~1279、1257~1276、1258~1277、125
9~1296、1259~1290、1259~1287、1260~1279、126
1~1285、1261~1276、1261~1277、1261~1280、126
1~1296、1262~1277、1262~1278、1262~1281、126
2~1285、1262~1296、1263~1278、1263~1279、126
3~1282、1264~1279、1264~1280、1264~1283、126
4~1297、1265~1280、1265~1281、1265~1284、126
6~1281、1266~1282、1266~1285、1267~1282、126
7~1283、1268~1283、1268~1284、1268~1296、126
9~1284、1269~1285、1269~1288、1270~1285、127
1~1290、1271~1296、1277~1296、1261~1290、126
2~1290、1268~1290、1263~1305、1259~1305、125
9~1305、1266~1305、1259~1302、1275~1294、128
1~1306、1281~1324、1281~1336、1782~1797、128
2~1301、1286~1306、1290~1324、1293~1318、129
0~1324、1293~1315、1296~1315、1311~1336、131
1~1333、1326~1345、1353~1381、1359~1378、139
5~1414、1498~1532、1498~1523、1498~1535、151
0~1529、1515~1535、1515~1563、1515~1596、151
5~1605、1515~1602、1515~1540、1515~1535、151
8~1605、1518~1602、1518~1537、1521~1563、152

1～1540、1550～1655、1550～1563、1550～1569、155
 3～1578、1553～1599、1553～1590、1565～1584、157
 1～1595、1577～1606、1577～1605、1577～1596、157
 7～1592、1577～1593、1578～1593、1578～1594、157
 8～1597、1578～1598、1579～1594、1579～1595、157
 9～1598、1571～1598、1580～1605、1580～1602、158
 0～1595、1580～1596、1580～1599、1581～1596、158
 1～1597、1581～1600、1582～1597、1582～1598、158
 2～1601、1582～1602、1553～1655、1583～1598、158
 3～1599、1583～1602、1584～1599、1584～1600、158
 4～1603、1585～1600、1585～1601、1585～1604、158
 6～1601、1586～1602、1586～1605、1586～1652、158
 7～1602、1587～1603、1587～1606、1588～1603、158
 8～1604、1589～1604、1589～1605、1590～1605、159
 0～1606、1591～1606、1642～1664、
 1651～1720、1651～1673、1655～1679、1695～1720、
 1716～1738、1743～1763、1743～1768、1764～1783、
 1773～1792、1777～1796、1777～1800、1778～1800、
 1778～1793、1778～1794、1778～1797、1779～1798、
 1779～1797、1779～1796、1779～1795、1779～1794、
 1780～1796、1781～1797、1781～1796、1781～1800、
 1781～1797、1782～1799、1784～1800、1779～1799、
 1778～1794、1779～1795、1780～1799、1794～1813、
 1780～1795、1780～1796、1780～1799、1781～1796、
 1781～1797、1781～1800、1782～1798、1783～1799、
 1784～1799、1784～1800、1785～1800、1806～1837、
 1806～1828、1806～1825、1809～1828、1812～1843、
 1812～1837、1812～1831、1815～1843、1815～1844、
 1815～1840、1815～1834、1818～1837、1821～1840、
 1821～1844、1821～1837、1822～1843、1822～1839、
 1823～1843、1827～1846、1861～1884、1861～1880、
 1865～1885、1867～1886、1869～1885、1876～1895、
 1888～1914、1888～1908、1891～1910、1891～1914、
 1895～1938、1895～1935、1913～1935、1898～1920、
 1907～1929、1913～1935、1918～1934、1919～1938、
 1919～1934、1921～1934、1928～1956、1957～1976、
 2035～2057、2083～2141、2230～2261、2278～2297、
 2281～2300、2284～2303、2368～2393、2381～2397、
 2368～2394、2379～2394、2381～2396、2368～2397、
 2368～2396、2420～2439、2458～2476、2459～2478、
 2819～2838、2818～2838、2873～2892、および3161～31
 82。

【0266】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物ま
 たはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも60%の阻害を示す：1～20
 、10～29、10～53、13～38、25～50、43～68、55～74、58～
 84、58～77、58～74、58～73、58～79、59～80、59～74、5
 9～75、60～75、60～76、61～77、61～76、61～80、62～77
 、68～114、98～123、101～123、113～138、116～138、1
 31～150、137～162、152～186、191～215、196～224、1

10

20

30

40

50

9 6 ~ 2 1 5、1 9 9 ~ 2 2 8、1 9 9 ~ 2 1 8、2 0 0 ~ 2 2 3、1 9 9 ~ 2 1 8、2
 0 5 ~ 2 2 4、2 0 6 ~ 2 2 8、2 1 8 ~ 2 3 7、2 2 4 ~ 2 4 3、2 3 3 ~ 2 6 3、2
 4 4 ~ 2 6 3、2 4 5 ~ 2 6 4、2 4 7 ~ 2 6 6、2 5 0 ~ 2 6 5、2 5 1 ~ 2 6 6、2
 5 2 ~ 2 6 7、2 5 3 ~ 2 7 2、2 5 3 ~ 2 6 9、2 5 1 ~ 2 6 7、2 5 3 ~ 2 7 4、2
 5 4 ~ 2 7 0、2 5 5 ~ 2 7 6、2 5 6 ~ 2 7 9、2 5 6 ~ 2 7 6、2 5 6 ~ 2 7 4、2
 5 6 ~ 2 7 2、2 5 6 ~ 2 7 1、2 5 8 ~ 2 7 3、2 5 9 ~ 2 7 4、2 6 5 ~ 3 8 8、2
 6 5 ~ 2 8 4、2 6 6 ~ 2 9 1、2 6 6 ~ 2 8 8、2 6 0 ~ 2 7 9、2 8 1 ~ 3 2 1、2
 8 1 ~ 3 0 3、2 9 0 ~ 3 2 1、2 9 0 ~ 3 1 2、2 9 3 ~ 3 1 2、2 9 6 ~ 3 1 5、3
 0 2 ~ 3 2 1、3 2 4 ~ 3 4 3、3 3 9 ~ 3 6 7、3 3 9 ~ 3 6 1、3 4 2 ~ 3 6 7、3
 4 8 ~ 3 6 7、3 5 8 ~ 3 9 2、3 5 8 ~ 3 7 8、3 6 0 ~ 3 9 2、3 6 0 ~ 3 7 9、3 10
 6 6 ~ 3 9 2、3 6 6 ~ 3 8 5、3 6 9 ~ 3 8 8、3 7 0 ~ 3 9 2、3 8 2 ~ 4 0 1、4
 0 5 ~ 4 2 8、4 0 5 ~ 4 2 4、4 0 9 ~ 4 2 8、4 1 1 ~ 4 3 6、4 1 1 ~ 4 3 3、4
 1 1 ~ 4 3 1、4 1 1 ~ 4 2 6、4 1 1 ~ 4 3 0、4 1 1 ~ 4 2 7、4 1 2 ~ 4 3 1、4
 1 2 ~ 4 2 8、4 1 2 ~ 4 2 7、4 1 3 ~ 4 2 8、4 1 3 ~ 4 2 9、4 1 3 ~ 4 3 3、4
 1 4 ~ 4 3 3、4 1 4 ~ 4 3 0、4 1 4 ~ 4 2 9、4 1 4 ~ 4 3 3、4 1 5 ~ 4 3 0、4
 1 5 ~ 4 3 1、4 1 5 ~ 4 3 4、4 1 5 ~ 4 3 5、4 1 5 ~ 4 3 6、4 1 6 ~ 4 2 9、4
 1 6 ~ 4 3 4、4 1 6 ~ 4 3 1、4 1 6 ~ 4 3 2、4 1 6 ~ 4 3 6、4 1 6 ~ 4 3 5、4
 1 7 ~ 4 3 6、4 1 7 ~ 4 3 3、4 1 7 ~ 4 3 2、4 1 8 ~ 4 3 4、4 1 8 ~ 4 3 3、4
 1 8 ~ 4 3 7、4 1 9 ~ 4 3 4、4 2 0 ~ 4 3 5、4 2 1 ~ 4 3 6、4 2 2 ~ 4 3 7、4
 2 3 ~ 4 3 6、4 2 5 ~ 4 6 5、4 5 4 ~ 4 7 2、4 5 5 ~ 4 7 2、4 5 7 ~ 4 7 6、4 20
 5 7 ~ 4 7 2、4 5 7 ~ 4 7 3、4 5 8 ~ 4 8 5、4 5 8 ~ 4 7 3、4 5 8 ~ 4 8 3、4
 6 3 ~ 4 9 8、4 6 7 ~ 4 9 8、4 6 3 ~ 4 8 2、4 7 0 ~ 4 9 3、4 7 2 ~ 4 9 1、4
 8 5 ~ 5 1 9、4 8 5 ~ 5 1 3、5 0 0 ~ 5 1 9、5 1 2 ~ 5 3 4、5 2 4 ~ 5 4 6、5
 3 6 ~ 5 5 8、5 4 8 ~ 5 6 7、5 5 4 ~ 5 7 3、5 4 8 ~ 5 7 6、5 6 0 ~ 5 9 4、5
 8 4 ~ 6 0 6、6 0 8 ~ 6 4 8、6 3 9 ~ 6 5 4、6 4 0 ~ 6 5 6、6 4 1 ~ 6 5 6、6
 4 2 ~ 6 5 7、6 4 2 ~ 6 5 8、6 4 3 ~ 6 5 8、6 5 3 ~ 6 7 2、6 6 2 ~ 6 8 5、6
 6 5 ~ 6 8 5、6 7 0 ~ 7 0 6、6 7 0 ~ 6 8 9、6 7 0 ~ 6 8 5、6 7 0 ~ 6 8 6、6
 7 1 ~ 6 9 0、6 7 1 ~ 6 8 6、6 7 1 ~ 6 8 7、6 7 2 ~ 7 0 7、6 7 2 ~ 6 9 7、6
 7 2 ~ 6 9 3、6 7 2 ~ 6 8 7、6 7 2 ~ 6 8 8、6 7 3 ~ 6 8 8、6 7 9 ~ 7 0 7、6
 7 9 ~ 6 9 8、6 7 9 ~ 6 9 4、6 8 0 ~ 6 9 5、6 8 1 ~ 6 9 6、6 8 2 ~ 6 9 7、6 30
 8 2 ~ 7 0 1、6 8 3 ~ 6 9 8、6 8 4 ~ 6 9 9、6 8 5 ~ 7 0 0、6 8 6 ~ 7 0 1、6
 8 7 ~ 7 5 4、6 8 7 ~ 7 0 2、6 8 7 ~ 7 0 5、6 8 7 ~ 7 0 3、6 8 7 ~ 7 0 6、6
 8 8 ~ 7 0 4、6 8 8 ~ 7 0 3、6 8 8 ~ 7 0 4、6 8 8 ~ 7 0 5、6 8 8 ~ 7 0 7、6
 8 9 ~ 7 1 0、6 8 9 ~ 7 0 9、6 8 9 ~ 7 0 5、6 8 9 ~ 7 0 4、6 9 0 ~ 7 5 4、6
 9 0 ~ 7 0 5、6 9 0 ~ 7 0 6、6 9 1 ~ 7 0 6、6 9 1 ~ 7 1 0、6 9 2 ~ 7 1 1、6
 9 7 ~ 7 1 6、7 2 4 ~ 7 5 8、7 2 4 ~ 7 5 4、7 2 4 ~ 7 5 2、7 2 4 ~ 7 4 6、7
 3 8 ~ 7 5 4、7 3 8 ~ 7 5 3、7 3 9 ~ 7 5 4、7 4 2 ~ 7 8 5、7 5 7 ~ 7 8 5、7
 9 0 ~ 8 1 5、8 1 1 ~ 9 0 6、8 1 1 ~ 8 4 4、8 1 1 ~ 8 3 3、8 2 2 ~ 8 6 7、8
 2 2 ~ 8 4 4、8 2 3 ~ 8 4 2、8 4 5 ~ 8 6 7、8 5 4 ~ 9 0 6、8 5 4 ~ 8 7 3、8
 7 8 ~ 8 9 7、8 9 9 ~ 9 5 8、8 9 9 ~ 9 3 3、9 3 6 ~ 9 5 8、9 4 5 ~ 9 6 4、9 40
 5 1 ~ 1 0 4 4、9 5 1 ~ 1 0 2 4、9 5 1 ~ 9 8 5、9 5 1 ~ 9 9 7、9 6 3 ~ 1 0 4
 4、9 6 3 ~ 1 0 2 4、9 6 3 ~ 9 9 7、9 6 6 ~ 9 8 5、9 7 8 ~ 9 9 7、1 0 3 1 ~
 1 0 5 6、1 0 4 6 ~ 1 0 8 3、1 0 7 0 ~ 1 0 9 5、1 0 8 1 ~ 1 1 4 3、1 0 8 1 ~
 1 1 3 4、1 0 8 2 ~ 1 1 0 1、1 0 8 8 ~ 1 1 4 6、1 0 8 8 ~ 1 1 3 4、1 1 1 8 ~
 1 1 4 6、1 1 1 8 ~ 1 1 4 3、1 1 2 7 ~ 1 1 9 3、1 1 7 0 ~ 1 1 8 9、1 1 7 6 ~
 1 1 9 2、1 1 7 6 ~ 1 1 9 1、1 1 7 7 ~ 1 1 9 2、1 2 0 3 ~ 1 2 9 7、1 2 0 6 ~
 1 2 5 5、1 2 0 9 ~ 1 2 2 8、1 2 1 5 ~ 1 2 3 4、1 2 1 8 ~ 1 2 3 7、1 2 2 1 ~
 1 2 4 0、1 2 2 4 ~ 1 2 4 3、1 2 2 7 ~ 1 2 4 6、1 2 3 0 ~ 1 2 4 9、1 2 3 3 ~
 1 2 5 2、1 2 3 6 ~ 1 2 5 5、1 2 5 1 ~ 1 2 7 0、1 2 5 1 ~ 1 2 8 5、1 2 5 4 ~
 1 2 7 3、1 2 5 4 ~ 1 2 7 9、1 2 5 7 ~ 1 2 7 6、1 2 5 8 ~ 1 2 7 7、1 2 5 9 ~ 50

1 2 7 8、1 2 6 0～1 2 7 9、1 2 6 1～1 2 7 6、1 2 6 1～1 2 8 5、1 2 6 1～
 1 2 7 6、1 2 6 1～1 2 7 7、1 2 6 1～1 2 8 0、1 2 6 2～1 2 8 1、1 2 6 2～
 1 2 7 7、1 2 6 2～1 2 7 8、1 2 6 2～1 2 8 1、1 2 6 3～1 2 7 8、1 2 6 3～
 1 2 7 9、1 2 6 3～1 2 8 2、1 2 6 4～1 2 9 7、1 2 6 4～1 2 7 9、1 2 6 4～
 1 2 8 0、1 2 6 4～1 2 8 3、1 2 6 5～1 2 8 0、1 2 6 5～1 2 8 1、1 2 6 5～
 1 2 8 4、1 2 6 6～1 2 8 1、1 2 6 6～1 2 8 2、1 2 6 6～1 2 8 5、1 2 6 7～
 1 2 8 2、1 2 6 7～1 2 8 3、1 2 6 8～1 2 8 3、1 2 6 8～1 2 8 4、1 2 6 8～
 1 2 8 7、1 2 6 9～1 2 8 4、1 2 6 9～1 2 8 5、1 2 7 0～1 2 8 5、1 2 8 1～
 1 3 3 6、1 2 8 1～1 3 2 4、1 2 8 1～1 3 0 6、1 2 8 6～1 3 0 5、1 2 9 0～
 1 3 2 4、1 3 1 1～1 3 3 6、1 3 2 6～1 3 4 5、1 3 5 3～1 3 8 1、1 3 9 5～
 1 4 1 4、1 4 9 8～1 5 3 5、1 4 9 8～1 5 3 2、1 5 1 5～1 5 3 5、1 5 1 5～
 1 5 3 4、1 5 2 1～1 5 4 0、1 5 5 0～1 6 5 5、1 5 5 3～1 5 9 9、1 5 5 3～
 1 5 9 0、1 5 7 7～1 6 0 6、1 5 7 7～1 5 9 2、1 5 7 7～1 5 9 3、1 5 7 7～
 1 5 9 6、1 5 7 8～1 5 9 3、1 5 7 8～1 5 9 4、1 5 7 8～1 5 9 7、1 5 7 9～
 1 5 9 4、1 5 7 9～1 5 9 5、1 5 7 9～1 5 9 8、1 5 8 0～1 5 9 5、1 5 8 0～
 1 5 9 6、1 5 8 0～1 5 9 9、1 5 8 1～1 5 9 6、1 5 8 1～1 5 9 7、1 5 8 1～
 1 6 0 0、1 5 8 2～1 5 9 7、1 5 8 2～1 5 9 8、1 5 8 2～1 6 0 1、1 5 8 3～
 1 5 9 8、1 5 8 3～1 5 9 9、1 5 8 3～1 6 0 2、1 5 8 4～1 5 9 9、1 5 8 4～
 1 6 0 0、1 5 8 4～1 6 0 3、1 5 8 5～1 6 0 0、1 5 8 5～1 6 0 1、1 5 8 5～
 1 6 0 4、1 5 8 6～1 6 0 1、1 5 8 6～1 6 0 2、1 5 8 6～1 6 0 5、1 5 8 7～
 1 6 0 2、1 5 8 7～1 6 0 3、1 5 8 7～1 6 0 6、1 5 8 8～1 6 0 3、1 5 8 8～
 1 6 0 4、1 5 8 9～1 6 0 4、1 5 8 9～1 6 0 5、1 5 9 0～1 6 0 5、1 5 9 0～
 1 6 0 6、1 5 9 1～1 6 0 6、1 6 4 2～1 6 6 4、1 6 5 1～1 7 2 0、1 7 1 6～
 1 7 3 8、1 7 4 3～1 7 6 3、1 7 6 4～1 7 8 3、1 7 7 3～1 7 9 2、1 7 7 7～
 1 8 0 0、1 7 7 7～1 7 9 7、1 6 5 5～1 6 7 4、1 7 7 8～1 7 9 4、1 7 7 8～
 1 8 0 0、1 7 8 1～1 8 0 0、1 7 8 1～1 7 9 7、1 7 8 4～1 8 0 0、1 7 7 9～
 1 7 9 9、1 7 7 8～1 7 9 4、1 7 7 8～1 7 9 7、1 7 7 9～1 7 9 5、1 7 7 9～
 1 7 9 8、1 7 8 0～1 7 9 5、1 7 8 0～1 7 9 6、1 7 8 0～1 7 9 9、1 7 8 1～
 1 7 9 6、1 7 8 1～1 7 9 7、1 7 8 1～1 8 0 0、1 7 8 2～1 7 9 7、1 7 9 4～
 1 8 1 3、1 8 0 6～1 8 3 7、1 8 0 6～1 8 2 5、1 8 1 2～1 8 3 7、1 8 1 2～
 1 8 3 1、1 8 1 5～1 8 4 4、1 8 1 5～1 8 3 4、1 8 1 8～1 8 3 7、1 8 2 1～
 1 8 3 7、1 8 2 2～1 8 3 8、1 8 2 7～1 8 4 6、1 8 6 1～1 8 8 4、1 8 2 1～
 1 8 4 0、1 8 6 6～1 8 8 5、1 8 6 7～1 8 8 6、1 8 8 8～1 9 1 4、1 8 8 8～
 1 9 0 7、1 8 9 1～1 9 1 4、1 8 9 5～1 9 3 8、1 8 9 5～1 9 3 5、1 9 1 9～
 1 9 3 8、1 9 2 8～1 9 5 6、1 9 5 7～1 9 7 6、2 0 3 5～2 0 5 7、2 0 8 3～
 2 1 4 1、2 2 3 0～2 2 6 1、2 2 7 8～2 2 9 7、2 2 8 1～2 3 0 0、2 2 8 4～
 2 3 0 3、2 3 6 8～2 3 9 7、2 3 6 8～2 3 9 6、2 3 6 8～2 3 9 4、2 3 6 8～
 2 3 9 3、2 3 7 9～2 3 9 4、2 3 8 1～2 3 9 6、2 4 2 0～2 4 3 9、2 4 5 8～
 2 4 7 6、2 8 1 9～2 8 3 8、2 8 7 3～2 8 9 2、および 3 1 6 1～3 1 8 2。

【0 2 6 7】

特定の実施形態では、配列番号 1 の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物ま
 たはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも 6 5 % の阻害を示す：1～2 0
 、1 0～2 9、1 0～5 3、1 3～3 8、2 5～5 0、4 3～6 8、5 5～7 4、5 8～
 8 4、5 8～7 9、5 8～7 4、5 8～7 3、5 8～7 7、5 9～7 5、5 9～8 0、5
 8～7 7、6 0～7 5、6 0～7 6、6 1～7 7、6 1～7 6、6 1～8 0、6 2～7 7
 、6 8～1 1 4、9 8～1 2 3、1 0 1～1 2 3、1 1 3～1 3 8、1 1 6～1 3 8、1
 3 1～1 5 0、1 3 7～1 6 2、1 5 2～1 8 6、1 9 1～2 1 5、1 9 6～2 1 5、1
 9 9～2 2 8、1 9 9～2 1 8、2 0 0～2 2 3、1 9 9～2 1 8、2 0 5～2 2 4、2
 0 6～2 2 8、2 1 8～2 3 7、2 2 4～2 4 3、2 3 3～2 6 3、2 4 4～2 6 3、2
 4 5～2 6 4、2 5 0～2 6 5、2 5 1～2 6 6、2 5 3～2 6 9、2 5 3～2 7 4、2

5 5 ~ 2 7 6、2 5 6 ~ 2 7 9、2 5 6 ~ 2 7 6、2 5 6 ~ 2 7 4、2 5 6 ~ 2 7 2、2
5 6 ~ 2 7 1、2 4 7 ~ 2 6 6、2 5 3 ~ 2 7 2、2 5 8 ~ 2 7 3、2 6 6 ~ 2 9 1、2
6 6 ~ 2 8 8、2 6 0 ~ 2 7 9、2 8 1 ~ 3 2 1、2 8 1 ~ 3 0 3、2 9 0 ~ 3 2 1、2
9 0 ~ 3 1 2、2 9 6 ~ 3 1 5、2 9 3 ~ 3 1 2、3 0 2 ~ 3 2 1、3 2 4 ~ 3 4 3、3
3 9 ~ 3 6 7、3 3 9 ~ 3 6 1、3 4 2 ~ 3 6 7、3 4 8 ~ 3 6 7、3 5 8 ~ 3 9 2、3
5 8 ~ 3 7 8、3 6 0 ~ 3 9 2、3 6 0 ~ 3 7 9、3 6 6 ~ 3 9 2、3 6 6 ~ 3 8 5、3
6 9 ~ 3 8 8、3 7 0 ~ 3 9 2、3 8 2 ~ 4 0 1、4 0 5 ~ 4 2 8、4 0 5 ~ 4 2 4、4
0 9 ~ 4 2 8、4 1 1 ~ 4 3 3、4 1 1 ~ 4 3 1、4 1 1 ~ 4 3 0、4 1 1 ~ 4 2 7、4
1 1 ~ 4 2 6、4 1 2 ~ 4 3 1、4 1 2 ~ 4 2 8、4 1 2 ~ 4 2 7、4 1 3 ~ 4 3 3、4
1 3 ~ 4 2 8、4 1 3 ~ 4 2 9、4 1 3 ~ 4 3 2、4 1 4 ~ 4 3 3、4 1 4 ~ 4 3 0、4 10
1 4 ~ 4 2 9、4 1 5 ~ 4 3 0、4 1 5 ~ 4 3 1、4 1 5 ~ 4 3 4、4 1 5 ~ 4 3 5、4
1 5 ~ 4 3 6、4 1 6 ~ 4 3 4、4 1 6 ~ 4 3 6、4 1 6 ~ 4 3 5、4 1 6 ~ 4 3 2、4
1 6 ~ 4 3 1、4 1 7 ~ 4 3 6、4 1 7 ~ 4 3 3、4 1 7 ~ 4 3 2、4 1 8 ~ 4 3 3、4
1 8 ~ 4 3 4、4 1 8 ~ 4 3 7、4 2 0 ~ 4 3 5、4 2 2 ~ 4 3 7、4 2 3 ~ 4 3 6、4
2 5 ~ 4 6 5、4 5 4 ~ 4 7 2、4 5 5 ~ 4 7 2、4 5 7 ~ 4 7 2、4 5 8 ~ 4 8 5、4
5 8 ~ 4 8 3、4 5 8 ~ 4 7 3、4 6 3 ~ 4 9 8、4 6 7 ~ 4 9 8、4 5 7 ~ 4 7 6、4
7 0 ~ 4 9 3、4 7 2 ~ 4 9 1、4 8 5 ~ 5 1 9、4 8 5 ~ 5 1 3、5 0 0 ~ 5 1 9、5
1 2 ~ 5 3 4、5 2 4 ~ 5 4 6、5 3 6 ~ 5 5 8、5 4 8 ~ 5 6 7、5 5 4 ~ 5 7 3、5
4 8 ~ 5 7 6、5 6 0 ~ 5 9 4、5 8 4 ~ 6 0 6、6 0 8 ~ 6 4 8、6 3 9 ~ 6 5 4、6 20
4 0 ~ 6 5 6、6 4 1 ~ 6 5 6、6 4 2 ~ 6 5 7、6 4 2 ~ 6 5 8、6 4 3 ~ 6 5 8、6
5 3 ~ 6 7 2、6 6 2 ~ 6 8 5、6 6 5 ~ 6 8 5、6 7 0 ~ 6 8 5、6 7 0 ~ 7 0 6、6
7 0 ~ 6 8 9、6 7 0 ~ 6 8 6、6 7 0 ~ 6 8 5、6 7 1 ~ 6 8 6、6 7 1 ~ 6 8 7、6
7 1 ~ 6 9 0、6 7 2 ~ 6 8 8、6 7 2 ~ 6 8 7、6 7 2 ~ 7 0 7、6 7 2 ~ 6 9 7、6
7 2 ~ 6 9 3、6 7 3 ~ 6 8 8、6 7 9 ~ 6 9 8、6 8 0 ~ 6 9 5、6 8 1 ~ 6 9 6、6
8 2 ~ 6 9 7、6 8 2 ~ 7 0 1、6 8 3 ~ 6 9 8、6 8 4 ~ 6 9 9、6 8 5 ~ 7 0 0、6
8 6 ~ 7 0 1、6 8 7 ~ 7 0 2、6 8 8 ~ 7 0 3、6 8 8 ~ 7 0 7、6 8 7 ~ 7 5 4、6
9 0 ~ 7 5 4、6 9 0 ~ 7 0 6、6 9 0 ~ 7 0 5、6 8 7 ~ 7 0 5、6 8 7 ~ 7 0 3、6
8 7 ~ 7 0 6、6 8 7 ~ 7 0 2、6 8 8 ~ 7 0 5、6 8 8 ~ 7 0 3、6 8 8 ~ 7 0 4、6
8 9 ~ 7 0 5、6 9 1 ~ 7 0 6、6 9 2 ~ 7 1 1、6 9 7 ~ 7 1 6、7 2 4 ~ 7 5 8、7 30
2 4 ~ 7 5 4、7 2 4 ~ 7 5 2、7 2 4 ~ 7 4 6、7 3 8 ~ 7 5 4、7 3 9 ~ 7 5 4、7
4 2 ~ 7 8 5、7 5 7 ~ 7 8 5、7 9 0 ~ 8 1 5、8 1 1 ~ 9 0 6、8 1 1 ~ 8 4 4、8
1 1 ~ 8 3 3、8 2 2 ~ 8 6 7、8 2 2 ~ 8 4 4、8 2 3 ~ 8 4 2、8 4 5 ~ 8 6 7、8
5 4 ~ 9 0 6、8 5 4 ~ 8 7 3、8 7 8 ~ 8 9 7、8 9 9 ~ 9 5 8、8 9 9 ~ 9 3 3、9
3 6 ~ 9 5 8、9 4 5 ~ 9 6 4、9 5 1 ~ 1 0 4 4、9 5 1 ~ 1 0 2 4、9 5 1 ~ 9 8 5
、9 5 1 ~ 9 9 7、9 6 3 ~ 1 0 4 4、9 6 3 ~ 1 0 2 4、9 6 3 ~ 9 9 7、9 6 6 ~ 9
8 5、9 7 8 ~ 9 9 7、1 0 3 1 ~ 1 0 5 6、1 0 4 6 ~ 1 0 8 3、1 0 7 0 ~ 1 0 9 5
、1 0 8 1 ~ 1 1 4 3、1 0 8 1 ~ 1 1 3 4、1 0 8 2 ~ 1 1 0 1、1 0 8 8 ~ 1 1 4 6
、1 0 8 8 ~ 1 1 3 4、1 1 1 8 ~ 1 1 4 6、1 1 1 8 ~ 1 1 4 3、1 1 2 7 ~ 1 1 9 3
、1 1 7 0 ~ 1 1 8 9、1 1 7 6 ~ 1 1 9 2、1 1 7 7 ~ 1 1 9 2、1 2 0 3 ~ 1 2 9 7
、1 2 0 6 ~ 1 2 5 5、1 2 0 9 ~ 1 2 2 8、1 2 1 5 ~ 1 2 3 4、1 2 1 8 ~ 1 2 3 7 40
、1 2 2 1 ~ 1 2 4 0、1 2 2 4 ~ 1 2 4 3、1 2 2 7 ~ 1 2 4 6、1 2 3 0 ~ 1 2 4 9
、1 2 3 3 ~ 1 2 5 2、1 2 3 6 ~ 1 2 5 5、1 2 5 1 ~ 1 2 7 0、1 2 5 1 ~ 1 2 8 5
、1 2 5 4 ~ 1 2 7 3、1 2 5 4 ~ 1 2 7 9、1 2 5 7 ~ 1 2 7 6、1 2 5 8 ~ 1 2 7 7
、1 2 5 9 ~ 1 2 7 8、1 2 6 0 ~ 1 2 7 9、1 2 6 1 ~ 1 2 8 5、1 2 6 1 ~ 1 2 7 6
、1 2 6 1 ~ 1 2 7 7、1 2 6 1 ~ 1 2 8 0、1 2 6 2 ~ 1 2 8 1、1 2 6 2 ~ 1 2 7 7
、1 2 6 2 ~ 1 2 7 8、1 2 6 3 ~ 1 2 7 8、1 2 6 3 ~ 1 2 7 9、1 2 6 3 ~ 1 2 8 2
、1 2 6 4 ~ 1 2 9 7、1 2 6 4 ~ 1 2 7 9、1 2 6 4 ~ 1 2 8 0、1 2 6 4 ~ 1 2 8 3
、1 2 6 5 ~ 1 2 8 0、1 2 6 5 ~ 1 2 8 1、1 2 6 5 ~ 1 2 8 4、1 2 6 6 ~ 1 2 8 1
、1 2 6 6 ~ 1 2 8 2、1 2 6 6 ~ 1 2 8 5、1 2 6 7 ~ 1 2 8 2、1 2 6 7 ~ 1 2 8 3
、1 2 6 8 ~ 1 2 8 3、1 2 6 8 ~ 1 2 8 4、1 2 6 8 ~ 1 2 8 7、1 2 6 9 ~ 1 2 8 4 50

、1269～1285、1270～1285、1281～1336、1281～1324
 、1281～1306、1290～1324、1311～1336、1326～1345
 、1353～1381、1395～1414、1498～1535、1498～1532
 、1515～1535、1515～1534、1550～1655、1553～1599
 、1553～1590、1577～1606、1577～1592、1577～1593
 、1577～1596、1578～1593、1578～1594、1578～1597
 、1579～1594、1579～1595、1579～1598、1580～1595
 、1580～1596、1580～1599、1581～1596、1581～1597
 、1581～1600、1582～1597、1582～1598、1582～1601
 、1583～1598、1583～1599、1583～1602、1584～1599 10
 、1584～1600、1584～1603、1585～1600、1585～1601
 、1585～1604、1586～1601、1586～1602、1586～1605
 、1587～1602、1587～1603、1587～1606、1588～1603
 、1588～1604、1589～1604、1589～1605、1590～1605
 、1590～1606、1591～1606、1642～1664、1651～1720
 、1655～1674、1716～1738、1743～1763、1764～1783
 、1773～1792、1777～1800、1777～1797、1778～1800
 、1778～1797、1779～1799、1778～1794、1779～1794
 、1779～1795、1779～1798、1780～1796、1780～1799
 、1780～1795、1781～1796、1781～1797、1781～1800 20
 、1782～1797、1794～1813、1806～1837、1806～1825
 、1812～1837、1812～1831、1815～1844、1815～1834
 、1818～1837、1821～1837、1822～1838、1827～1846
 、1861～1884、1866～1885、1867～1886、1888～1914
 、1888～1907、1891～1914、1895～1938、1895～1935
 、1919～1938、1928～1956、1957～1976、2035～2057
 、2083～2141、2230～2261、2278～2297、2281～2300
 、2284～2303、2368～2397、2368～2396、2368～2394
 、2368～2393、2379～2394、2381～2396、2420～2439
 、2458～2476、2819～2838、2873～2892、および3161～3 30
 182。

【0268】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物ま
 たはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも70%の阻害を示す：1～20
 、10～29、10～53、13～38、25～50、43～68、55～74、58～
 84、58～79、58～74、59～75、59～80、58～77、60～75、6
 0～76、61～77、68～114、98～123、101～123、113～138
 、116～138、131～150、137～162、152～186、191～215
 、199～228、199～218、200～223、205～224、206～228
 、218～237、224～243、233～263、244～263、245～264 40
 、253～269、253～274、255～276、256～279、256～276
 、256～274、256～272、247～266、250～265、251～266
 、253～272、256～271、266～291、266～288、260～279
 、281～321、281～303、290～321、290～312、293～312
 、302～321、324～343、339～367、339～361、342～367
 、348～367、358～392、358～378、360～392、360～379
 、366～392、366～385、370～392、382～401、405～428
 、405～424、409～428、411～433、411～431、411～430
 、411～427、411～426、412～431、412～428、412～427
 、413～428、413～429、413～432、414～433、414～430 50

、 4 1 4 ~ 4 2 9、 4 1 5 ~ 4 3 0、 4 1 4 ~ 4 3 3、 4 1 5 ~ 4 3 4、 4 1 5 ~ 4 3 5
、 4 1 5 ~ 4 3 6、 4 1 6 ~ 4 3 1、 4 1 6 ~ 4 3 4、 4 1 6 ~ 4 3 6、 4 1 6 ~ 4 3 5
、 4 1 6 ~ 4 3 2、 4 1 7 ~ 4 3 6、 4 1 7 ~ 4 3 3、 4 1 8 ~ 4 3 3、 4 1 8 ~ 4 3 7
、 4 2 3 ~ 4 3 6、 4 2 5 ~ 4 6 5、 4 5 4 ~ 4 7 2、 4 5 5 ~ 4 7 2、 4 5 7 ~ 4 7 2
、 4 5 7 ~ 4 7 6、 4 5 8 ~ 4 7 3、 4 5 8 ~ 4 8 5、 4 5 8 ~ 4 8 3、 4 6 3 ~ 4 9 8
、 4 6 7 ~ 4 9 8、 4 5 7 ~ 4 7 6、 4 7 0 ~ 4 9 3、 4 7 0 ~ 4 9 3、 4 7 2 ~ 4 9 1
、 4 8 5 ~ 5 1 9、 4 8 5 ~ 5 1 3、 4 8 5 ~ 5 1 9、 4 8 5 ~ 5 1 3、 5 0 0 ~ 5 1 9
、 5 1 2 ~ 5 3 4、 5 2 4 ~ 5 4 6、 5 3 6 ~ 5 5 8、 5 4 8 ~ 5 6 7、 5 5 4 ~ 5 7 3
、 5 4 8 ~ 5 7 6、 5 6 0 ~ 5 9 4、 5 8 4 ~ 6 0 6、 6 0 8 ~ 6 4 8、 6 3 9 ~ 6 5 4
、 6 4 0 ~ 6 5 6、 6 4 1 ~ 6 5 6、 6 4 2 ~ 6 5 7、 6 4 2 ~ 6 5 8、 6 4 3 ~ 6 5 8 10
、 6 5 3 ~ 6 7 2、 6 6 2 ~ 6 8 5、 6 6 5 ~ 6 8 5、 6 7 0 ~ 7 0 6、 6 7 0 ~ 6 8 9
、 6 7 0 ~ 6 8 5、 6 7 0 ~ 6 8 6、 6 7 1 ~ 6 9 0、 6 7 1 ~ 6 8 6、 6 7 1 ~ 6 8 7
、 6 7 2 ~ 6 8 7、 6 7 2 ~ 6 8 8、 6 7 2 ~ 7 0 7、 6 7 2 ~ 6 9 7、 6 7 2 ~ 6 9 3
、 6 7 3 ~ 6 8 8、 6 7 9 ~ 6 9 8、 6 8 1 ~ 6 9 6、 6 8 2 ~ 6 9 7、 6 8 2 ~ 7 0 1
、 6 8 3 ~ 6 9 8、 6 8 4 ~ 6 9 9、 6 8 6 ~ 7 0 1、 6 8 7 ~ 7 0 2、 6 8 7 ~ 7 5 4
、 6 8 7 ~ 7 0 2、 6 8 8 ~ 7 0 3、 6 9 0 ~ 7 5 4、 6 9 0 ~ 7 0 6、 6 8 7 ~ 7 0 5
、 6 8 7 ~ 7 0 3、 6 8 7 ~ 7 0 6、 6 9 2 ~ 7 1 1、 6 9 7 ~ 7 1 6、 7 2 4 ~ 7 5 8
、 7 2 4 ~ 7 5 4、 7 2 4 ~ 7 5 2、 7 2 4 ~ 7 4 6、 7 3 8 ~ 7 5 4、 7 3 9 ~ 7 5 4
、 7 3 8 ~ 7 5 4、 7 4 2 ~ 7 8 5、 7 5 7 ~ 7 8 5、 7 9 0 ~ 8 1 5、 8 1 1 ~ 9 0 6
、 8 1 1 ~ 8 4 4、 8 1 1 ~ 8 3 3、 8 2 2 ~ 8 6 7、 8 2 2 ~ 8 4 4、 8 4 5 ~ 8 6 7 20
、 8 5 4 ~ 9 0 6、 8 5 4 ~ 8 7 3、 8 7 8 ~ 8 9 7、 8 9 9 ~ 9 5 8、 8 9 9 ~ 9 3 3
、 9 3 6 ~ 9 5 8、 9 4 5 ~ 9 6 4、 9 5 1 ~ 1 0 4 4、 9 5 1 ~ 1 0 2 4、 9 5 1 ~ 9
8 5、 9 5 1 ~ 9 9 7、 9 6 3 ~ 1 0 4 4、 9 6 3 ~ 1 0 2 4、 9 6 3 ~ 9 9 7、 9 6 6
~ 9 8 5、 9 7 8 ~ 9 9 7、 1 0 3 1 ~ 1 0 5 6、 1 0 4 6 ~ 1 0 8 3、 1 0 7 0 ~ 1 0
9 5、 1 0 8 1 ~ 1 1 4 3、 1 0 8 1 ~ 1 1 3 4、 1 0 8 2 ~ 1 1 0 1、 1 0 8 8 ~ 1 1
4 6、 1 0 8 8 ~ 1 1 3 4、 1 1 1 8 ~ 1 1 4 6、 1 1 1 8 ~ 1 1 4 3、 1 1 2 7 ~ 1 1
9 3、 1 1 7 0 ~ 1 1 8 9、 1 1 7 6 ~ 1 1 9 2、 1 1 7 7 ~ 1 1 9 2、 1 2 0 3 ~ 1 2
9 7、 1 2 0 6 ~ 1 2 5 5、 1 2 0 9 ~ 1 2 2 8、 1 2 1 5 ~ 1 2 3 4、 1 2 1 8 ~ 1 2
3 7、 1 2 2 1 ~ 1 2 4 0、 1 2 2 4 ~ 1 2 4 3、 1 2 2 7 ~ 1 2 4 6、 1 2 3 0 ~ 1 2
4 9、 1 2 3 3 ~ 1 2 5 2、 1 2 3 6 ~ 1 2 5 5、 1 2 5 1 ~ 1 2 8 5、 1 2 5 1 ~ 1 2 30
7 0、 1 2 5 4 ~ 1 2 7 3、 1 2 5 4 ~ 1 2 7 9、 1 2 5 7 ~ 1 2 7 6、 1 2 5 8 ~ 1 2
7 7、 1 2 5 9 ~ 1 2 7 8、 1 2 6 0 ~ 1 2 7 9、 1 2 6 1 ~ 1 2 8 5、 1 2 6 1 ~ 1 2
7 6、 1 2 6 1 ~ 1 2 7 7、 1 2 6 1 ~ 1 2 8 0、 1 2 6 2 ~ 1 2 8 1、 1 2 6 2 ~ 1 2
7 7、 1 2 6 2 ~ 1 2 7 8、 1 2 6 3 ~ 1 2 7 8、 1 2 6 3 ~ 1 2 7 9、 1 2 6 3 ~ 1 2
8 2、 1 2 6 4 ~ 1 2 9 7、 1 2 6 4 ~ 1 2 7 9、 1 2 6 4 ~ 1 2 8 0、 1 2 6 4 ~ 1 2
8 3、 1 2 6 5 ~ 1 2 8 1、 1 2 6 5 ~ 1 2 8 4、 1 2 6 6 ~ 1 2 8 2、 1 2 6 6 ~ 1 2
8 5、 1 2 6 7 ~ 1 2 8 2、 1 2 6 7 ~ 1 2 8 3、 1 2 6 8 ~ 1 2 8 3、 1 2 6 8 ~ 1 2
8 4、 1 2 6 8 ~ 1 2 8 7、 1 2 6 9 ~ 1 2 8 4、 1 2 6 9 ~ 1 2 8 5、 1 2 7 0 ~ 1 2
8 5、 1 2 8 1 ~ 1 3 3 6、 1 2 8 1 ~ 1 3 2 4、 1 2 8 1 ~ 1 3 0 6、 1 2 9 0 ~ 1 3
2 4、 1 3 1 1 ~ 1 3 3 6、 1 3 2 6 ~ 1 3 4 5、 1 3 5 3 ~ 1 3 8 1、 1 3 9 5 ~ 1 4 40
1 4、 1 4 9 8 ~ 1 5 3 5、 1 4 9 8 ~ 1 5 3 2、 1 5 1 5 ~ 1 5 3 5、 1 5 5 0 ~ 1 6
5 5、 1 5 5 3 ~ 1 5 9 9、 1 5 5 3 ~ 1 5 9 0、 1 5 7 7 ~ 1 6 0 6、 1 5 7 7 ~ 1 5
9 2、 1 5 7 7 ~ 1 5 9 3、 1 5 7 7 ~ 1 5 9 6、 1 5 7 8 ~ 1 5 9 3、 1 5 7 8 ~ 1 5
9 4、 1 5 7 8 ~ 1 5 9 7、 1 5 7 9 ~ 1 5 9 4、 1 5 7 9 ~ 1 5 9 5、 1 5 7 9 ~ 1 5
9 8、 1 5 8 0 ~ 1 5 9 5、 1 5 8 0 ~ 1 5 9 6、 1 5 8 0 ~ 1 5 9 9、 1 5 8 1 ~ 1 5
9 6、 1 5 8 1 ~ 1 5 9 7、 1 5 8 1 ~ 1 6 0 0、 1 5 8 2 ~ 1 5 9 7、 1 5 8 2 ~ 1 5
9 8、 1 5 8 2 ~ 1 6 0 1、 1 5 8 3 ~ 1 5 9 8、 1 5 8 3 ~ 1 5 9 9、 1 5 8 3 ~ 1 6
0 2、 1 5 8 4 ~ 1 5 9 9、 1 5 8 4 ~ 1 6 0 0、 1 5 8 4 ~ 1 6 0 3、 1 5 8 5 ~ 1 6
0 0、 1 5 8 5 ~ 1 6 0 1、 1 5 8 5 ~ 1 6 0 4、 1 5 8 6 ~ 1 6 0 2、 1 5 8 6 ~ 1 6
0 5、 1 5 8 7 ~ 1 6 0 2、 1 5 8 7 ~ 1 6 0 3、 1 5 8 7 ~ 1 6 0 6、 1 5 8 8 ~ 1 6 50

03、1588～1604、1589～1604、1589～1605、1590～1605、1590～1606、1591～1606、1642～1664、1651～1720、1716～1738、1743～1763、1764～1783、1773～1792、1777～1800、1777～1797、1778～1800、1778～1797、1779～1799、1778～1794、1779～1795、1779～1798、1780～1795、1780～1796、1780～1799、1781～1800、1782～1797、1794～1813、1806～1837、1806～1825、1812～1837、1812～1831、1815～1844、1815～1834、1818～1837、1821～1837、1822～1838、1827～1846、1861～1884、1866～1885、1867～1886、1888～1914、1888～1907、1891～1914、1895～1938、1895～1935、1919～1938、1928～1956、1957～1976、2035～2057、2083～2141、2230～2261、2278～2297、2281～2300、2284～2303、2368～2397、2368～2396、2368～2394、2368～2393、2379～2394、2381～2396、2420～2439、2458～2476、2819～2838、2873～2892、および3161～3182。

【0269】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも75%の阻害を示す：13～32、16～35、19～38、25～44、28～47、31～50、43～62、46～65、49～68、55～74、58～82、58～74、58～77、59～75、60～75、60～76、61～77、65～84、98～117、101～120、104～123、116～135、119～138、131～150、137～156、140～159、143～162、158～177、161～180、164～183、167～186、200～219、203～226、209～228、218～237、233～252、236～255、239～258、242～264、247～266、251～266、253～272、255～276、266～285、269～288、281～300、284～303、290～313、298～317、302～321、324～343、339～358、342～361、348～367、358～381、364～383、366～386、370～389、373～392、382～401、405～424、409～428、411～430、411～426、411～427、412～427、412～431、413～428、413～429、413～432、414～436、414～430、414～429、415～430、416～431、416～432、417～433、418～437、422～441、425～444、428～447、434～453、440～459、443～462、446～465、456～477、458～473、464～483、470～493、476～495、479～498、488～507、491～510、494～513、500～519、512～531、515～534、524～543、527～546、536～555、539～558、560～579、566～585、569～588、572～591、575～594、584～603、587～606、608～627、614～633、617～636、620～639、623～642、626～645、629～648、639～654、641～656、642～657、643～658、653～672、655～684、668～688、670～706、670～686、670～685、671～691、671～687、671～686、672～688、673～688、679～703、681～696、682～697、686～701、686～706、687～702、687～703、688～703、689～708、693～712、695～714、696～715、697～716、727～746、739～754、742～761、748～767、751～770、754～773、757～776、760～779、763～782、766～785、790～809、793～812、7

10

20

30

40

50

96~815、811~830、814~833、817~836、820~839、822~844、845~864、854~873、857~876、863~882、866~885、872~891、875~894、878~897、881~900、884~903、887~906、899~918、902~921、905~924、908~927、911~930、914~933、936~955、939~958、951~970、954~973、957~976、960~979、963~982、966~985、969~988、972~991、975~994、978~997、996~1015、1002~1021、1025~1044、1031~1050、1034~1053、1037~1056、1046~1065、1049~1068、1052~1071、1055~1074、1058~1077、1061~1080、1064~1083、1070~1089、1073~1092、1076~1095、1082~1101、1088~1107、1094~1113、1097~1116、1100~1119、1103~1122、1106~1125、1109~1128、1112~1131、1115~1134、1121~1140、1127~1146、1153~1172、1156~1175、1159~1178、1162~1181、1165~1184、1168~1191、1174~1193、1206~1225、1209~1228、1212~1231、1215~1234、1218~1237、1221~1240、1224~1243、1227~1246、1230~1249、1233~1252、1236~1255、1239~1258、1242~1261、1245~1264、1251~1270、1254~1273、1254~1279、1257~1283、1257~1276、1258~1277、1260~1279、1261~1285、1261~1276、1261~1277、1261~1280、1262~1277、1262~1278、1263~1278、1263~1279、1263~1282、1264~1279、1264~1280、1264~1283、1265~1281、1265~1284、1266~1281、1266~1282、1266~1285、1267~1282、1267~1283、1268~1283、1268~1284、1268~1287、1269~1284、1269~1285、1270~1285、1272~1291、1275~1294、1282~1303、1286~1306、1290~1309、1293~1312、1296~1315、1299~1318、1305~1324、1311~1330、1314~1333、1317~1336、1353~1381、1356~1375、1359~1378、1498~1517、1501~1520、1504~1523、1510~1529、1553~1572、1556~1575、1559~1578、1562~1581、1565~1584、1571~1590、1574~1599、1577~1606、1577~1592、1577~1593、1577~1596、1578~1593、1578~1594、1578~1597、1579~1594、1579~1595、1579~1598、1580~1595、1580~1596、1581~1596、1581~1597、1581~1600、1582~1597、1582~1598、1582~1601、1582~1602、1583~1598、1583~1599、1583~1602、1584~1599、1584~1600、1584~1603、1585~1600、1585~1601、1585~1604、1586~1601、1586~1605、1586~1602、1587~1602、1587~1603、1587~1606、1588~1603、1588~1604、1589~1604、1589~1605、1590~1605、1590~1606、1591~1606、1604~1623、1607~1626、1630~1649、1633~1652、1645~1664、1651~1670、1654~1674、1657~1676、1660~1679、1663~1682、1666~1685、1689~1708、1695~1714、1698~1717、1701~1720、1716~1735、1778~1797、1778~1794、1778~1797、1779~1795、1779~1798、1780~1795、1780~1796、1780~1799、17	10	20	30	40	50
--	----	----	----	----	----

81～1800、1794～1813、1895～1914、1898～1917、1901～1920、1907～1926、1910～1929、1913～1932、1916～1935、1919～1938、2278～2297、2281～2300、および2284～2303。

【0270】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも80%の阻害を示す：13～32、16～35、19～38、25～44、28～47、46～65、49～68、58～77、59～80、63～82、98～120、116～135、137～159、158～177、167～186、203～224、205～224、209～228、218～237、233～252、236～263、245～264、253～272、256～275、257～276、266～288、281～300、290～312、293～312、324～343、339～358、348～367、358～378、360～379、361～383、366～385、373～392、382～401、405～424、411～431、411～426、411～427、411～430、413～428、414～433、414～434、415～430、415～434、416～431、416～435、417～436、418～437、422～441、425～444、434～453、456～476、458～473、458～477、464～483、471～493、488～507、494～513、512～531、524～543、527～546、536～558、560～579、566～585、572～591、575～594、584～603、587～606、608～627、614～633、617～636、620～639、623～642、626～645、629～648、639～654、641～656、642～657、643～658、665～688、670～687、670～686、671～686、671～687、671～691、673～688、679～699、682～697、682～706、686～701、687～702、687～706、687～703、693～715、727～746、742～761、748～767、757～776、766～785、790～815、814～833、820～839、822～844、845～864、854～873、854～876、863～885、872～906、878～897、899～918、905～933、936～955、951～979、963～985、966～985、972～1015、978～997、1002～1021、1025～1044、1031～1056、1049～1074、1061～1083、1070～1089、1082～1101、1088～11107、1094～1119、1109～11134、1121～1140、1127～1146、1159～1187、1171～1191、1206～1228、1209～1228、1215～1255、1215～1234、1218～1237、1221～1240、1224～1243、1227～1246、1230～1249、1233～1252、1236～1255、1245～1264、1251～1279、1251～1270、1254～1273、1254～1279、1257～1276、1258～1277、1259～1278、1260～1279、1261～1285、1261～1276、1261～1277、1261～1280、1262～1277、1262～1278、1262～1281、1263～1278、1263～1282、1264～1279、1264～1283、1265～1284、1266～1285、1267～1282、1267～1283、1268～1283、1268～1284、1269～1284、1269～1285、1269～1288、1270～1285、1275～1294、1282～1301、1286～1306、1293～1318、1311～1333、1326～1345、1359～1378、1553～1578、1565～1584、1571～1590、1574～1599、1577～1592、1577～1596、1577～1593、1577～1596、1578～1593、1578～1594、1578～1597、1579～1595、1579～1598、1580～1596、1580～1599、1581～

10

20

30

40

50

1596、1581～1597、1581～1600、1582～1597、1582～1601、1582～1602、1583～1598、1583～1599、1583～1602、1584～1599、1584～1603、1585～1601、1585～1604、1586～1605、1587～1602、1587～1606、1588～1603、1589～1604、1589～1605、1657～1679、1780～1795、1780～1796、1780～1799、1913～1935、2278～2297、2281～2300、および2284～2303。

【0271】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも85%の阻害を示す：13～32、16～35、19～38、25～44、46～65、59～80、101～120、140～159、158～177、167～186、200～219、205～224、209～228、233～252、242～263、253～272、266～285、281～300、290～311、293～312、359～379、361～381、370～389、382～401、411～426、411～430、411～427、413～428、414～433、415～430、416～435、417～436、422～441、456～476、458～473、470～493、512～531、524～543、536～558、566～585、575～594、587～606、608～627、614～636、623～645、639～654、665～687、671～686、671～687、680～699、682～703、687～706、687～703、727～746、742～761、757～776、793～812、822～843、854～876、854～873、863～885、878～900、878～897、887～906、899～918、905～927、914～933、936～955、951～985、966～985、972～1015、978～997、1002～1021、1025～1044、1037～1056、1049～1074、1064～1083、1070～1089、1088～1107、1094～1119、1109～1128、1121～1140、1156～1175、1162～1187、1172～1191、1206～1228、1209～1228、1215～1255、1215～1234、1218～1237、1221～1240、1224～1243、1227～1246、1230～1249、1233～1252、1236～1255、1245～1264、1251～1279、1251～1270、1254～1273、1254～1279、1257～1276、1258～1277、1259～1278、1260～1279、1261～1285、1261～1276、1261～1277、1261～1280、1262～1277、1262～1278、1262～1281、1263～1278、1263～1282、1264～1279、1264～1283、1265～1284、1266～1285、1267～1282、1267～1283、1268～1284、1269～1284、1269～1285、1269～1288、1270～1285、1275～1294、1282～1301、1293～1315、1311～1330、1359～1378、1574～1593、1577～1592、1577～1593、1577～1596、1577～1606、1578～1593、1578～1594、1578～1597、1579～1598、1580～1596、1580～1599、1581～1597、1581～1600、1582～1601、1583～1598、1583～1602、1584～1603、1585～1601、1585～1604、1586～1605、1587～1602、1588～1603、1780～1799、1780～1796、および2278～2297、2281～2300、および2284～2303。

【0272】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも90%の阻害を示す：13～32、16～35、60～80、140～159、158～177、167～186、24

10

20

30

40

50

2～261、292～311、362～381、370～389、382～401、411～427、411～426、413～428、415～430、416～435、422～441、473～492、617～636、623～642、639～654、668～687、680～699、682～701、684～703、687～706、727～746、757～776、824～843、854～873、854～876、863～882、878～897、878～900、887～906、899～918、905～927、914～933、936～955、951～970、960～985、966～985、972～1015、978～997、1025～1044、1037～1056、1070～1089、1097～1119、1109～1128、1121～1140、1165～1187、1172～1191、1206～1228、1209～1228、1215～1234、1215～1234、1215～1255、1218～1237、1221～1240、1224～1243、1227～1246、1230～1249、1233～1252、1236～1255、1245～1264、1251～1279、1251～1270、1254～1273、1254～1279、1257～1276、1258～1277、1259～1278、1260～1279、1261～1285、1261～1280、1262～1278、1261～1276、1262～1281、1262～1277、1263～1282、1263～1278、1264～1283、1265～1284、1266～1285、1268～1284、1269～1284、1269～1285、1269～1288、1296～1315、1577～1605、1577～1596、1577～1593、1577～1592、1578～1597、1581～1600、1582～1601、1583～1602、1583～1598、1585～1601、1585～1604、1586～1605、1588～1603、1780～1799、1780～1796、2278～2297、2281～2300、および2284～2303。

【0273】

特定の実施形態では、配列番号1の以下のヌクレオチド領域は、アンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドに標的とされたとき、少なくとも95%の阻害を示す：411～426、411～427、413～428、617～636、623～642、668～687、680～699、682～701、854～873、878～897、887～906、914～933、966～985、978～997、1209～1228、1215～1234、1218～1237、1221～1240、1224～1243、1227～1246、1230～1249、1233～1252、1236～1255、1245～1264、1251～1270、1254～1273、1254～1279、1257～1276、1258～1277、1259～1278、1260～1279、1261～1285、1261～1280、1262～1281、1263～1282、1263～1278、1264～1283、1265～1284、1266～1285、1268～1284、1269～1288、1577～1592、1577～1596、1577～1601、1583～1598、1585～1601、1588～1603、1780～1799、2278～2297、2281～2300、および2284～2303。

【0274】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも50%の阻害をもたらす：ISIS番号510088、510089、510090、510092、510096、510097、510098、510099、510100、510101、510102、505330、509928、510104、509929、510105、509930、510106、510107、510108、510111、510115、509931、510116、510117、510118、510119、510120、510121、509932、510122、509933、510123、509934、510124、509935、510125、510126、510127、51

0 1 2 8、5 1 0 1 4 0、1 4 6 7 7 9、5 0 5 3 1 4、5 0 5 3 1 5、5 0 5 3 1 6、
5 0 5 3 1 7、1 4 6 8 2 1、5 0 5 3 1 8、5 0 9 9 2 2、5 0 5 3 1 9、5 0 9 9 2
5、5 0 5 3 2 0、5 0 9 9 5 2、5 0 5 3 2 1、5 0 5 3 2 2、5 0 5 3 2 3、5 0 5
3 2 4、5 0 5 3 2 5、5 0 5 3 2 6、5 0 5 3 2 7、5 0 5 3 2 8、5 0 5 3 2 9、5
0 9 9 5 6、5 0 9 9 5 7、5 0 9 9 2 7、5 0 9 9 5 8、5 1 0 0 3 8、5 0 5 3 3 0
、5 0 9 9 5 9、5 1 0 0 3 9、5 0 9 9 6 0、5 1 0 0 4 0、5 0 9 9 6 1、5 1 0 0
4 1、5 0 9 9 6 2、5 0 9 9 6 3、5 0 5 3 3 1、5 0 5 3 3 2、5 0 9 9 6 8、5 0
9 9 6 9、5 1 0 0 5 0、5 1 0 0 5 2、5 0 5 3 3 3、5 0 5 3 3 4、5 0 5 3 3 5、
5 0 5 3 3 6、5 0 9 9 7 2、1 4 6 8 2 3、5 0 9 9 7 4、5 0 5 3 3 8、5 0 5 3 3
9、5 0 9 9 7 5、5 0 5 3 4 0、5 0 9 9 7 8、5 0 5 3 4 1、5 0 9 9 7 9、5 1 0 10
0 5 8、5 0 5 3 4 2、5 0 9 9 8 1、5 1 0 0 6 1、5 0 5 3 4 4、5 0 5 3 4 5、5
0 9 9 8 3、5 0 5 3 4 6、5 0 9 9 8 4、5 0 5 3 4 7、5 0 5 3 4 8、5 0 5 3 5 0
、5 0 5 3 5 2、5 0 5 3 5 3、5 0 5 3 5 4、5 0 5 3 5 5、5 0 5 3 5 6、1 4 6 7
8 6、5 0 5 3 5 7、5 0 5 3 5 8、5 0 5 3 5 9、5 0 5 3 6 0、5 0 9 9 8 5、5 0
9 9 8 6、5 0 9 9 8 7、5 0 9 9 8 8、5 0 5 3 6 3、5 0 5 3 6 4、5 0 5 3 6 5、
5 0 5 3 6 6、1 4 6 7 8 7、5 1 0 0 7 9、5 2 4 4 1 0、5 2 4 4 1 1、5 2 4 4 1
3、5 2 4 4 1 4、5 2 4 4 1 5、5 2 4 4 1 6、5 2 4 4 1 7、5 2 4 4 1 8、5 2 4
4 1 9、5 2 4 4 2 0、5 2 4 4 2 1、5 2 4 4 2 2、5 2 4 4 2 4、5 2 4 4 2 5、5
2 4 4 2 6、5 2 4 4 2 7、5 2 4 4 2 8、5 2 4 4 2 9、5 2 4 4 3 1、5 2 4 4 3 2
、5 2 4 4 3 3、5 2 4 4 3 4、5 2 4 4 3 5、5 2 4 4 3 6、5 2 4 4 3 9、5 2 4 4 20
4 0、5 2 4 4 4 2、5 2 4 4 4 4、5 2 4 4 4 6、5 2 4 4 4 7、5 2 4 4 4 8、5 2
4 4 5 0、5 2 4 4 5 1、5 2 4 4 5 2、5 2 4 4 5 3、5 2 4 4 5 4、5 2 4 4 5 5、
5 2 4 4 5 6、5 2 4 4 5 7、5 2 4 4 5 8、5 2 4 4 5 9、5 2 4 4 6 0、5 2 4 4 6
1、5 2 4 4 6 2、5 2 4 4 6 4、5 2 4 4 6 6、5 2 4 4 6 7、5 2 4 4 6 8、5 2 4
4 6 9、5 2 4 4 7 0、5 2 4 4 7 1、5 2 4 4 7 2、5 2 4 4 7 3、5 2 4 4 7 4、5
2 4 4 7 5、5 2 4 4 7 7、5 2 4 4 7 8、5 2 4 4 7 9、5 2 4 4 8 0、5 2 4 4 8 1
、5 2 4 4 8 2、5 2 4 4 8 3、5 2 4 4 8 4、5 2 4 4 8 5、5 2 4 4 8 6、5 2 4 4
8 7、5 2 4 4 8 9、5 2 4 4 9 0、5 2 4 4 9 1、5 2 4 4 9 2、5 2 4 4 9 3、5 2
4 4 9 4、5 2 4 4 9 5、5 2 4 4 9 6、5 2 4 4 9 8、5 2 4 4 9 9、5 2 4 5 0 0、
5 2 4 5 0 1、5 2 4 5 0 2、5 2 4 5 0 3、5 2 4 5 0 4、5 2 4 5 0 6、5 2 4 5 0 30
7、5 2 4 5 0 8、5 2 4 5 0 9、5 2 4 5 1 0、5 2 4 5 1 1、5 2 4 5 1 2、5 2 4
5 1 3、5 2 4 5 1 4、5 2 4 5 1 5、5 2 4 5 1 6、5 2 4 5 1 7、5 2 4 5 1 8、5
2 4 5 1 9、5 2 4 5 2 0、5 2 4 5 2 1、5 2 4 5 2 2、5 2 4 5 2 3、5 2 4 5 2 4
、5 2 4 5 2 5、5 2 4 5 2 6、5 2 4 5 2 7、5 2 4 5 2 8、5 2 4 5 2 9、5 2 4 5
3 0、5 2 4 5 3 1、5 2 4 5 3 2、5 2 4 5 3 3、5 2 4 5 3 4、5 2 4 5 3 5、5 2
4 5 3 6、5 2 4 5 3 7、5 2 4 5 3 8、5 2 4 5 3 9、5 2 4 5 4 0、5 2 4 5 4 1、
5 2 4 5 4 3、5 2 4 5 4 4、5 2 4 5 4 6、5 2 4 5 4 7、5 2 4 5 4 8、5 2 4 5 4
9、5 2 4 5 5 0、5 2 4 5 5 1、5 2 4 5 5 2、5 2 4 5 5 3、5 2 4 5 5 4、5 2 4
5 5 5、5 2 4 5 5 6、5 2 4 5 5 7、5 2 4 5 5 8、5 2 4 5 5 9、5 2 4 5 6 0、5
2 4 5 6 1、5 2 4 5 6 2、5 2 4 5 6 3、5 2 4 5 6 4、5 2 4 5 6 5、5 2 4 5 6 8 40
、5 2 4 5 6 9、5 2 4 5 7 0、5 2 4 5 7 1、5 2 4 5 7 2、5 2 4 5 7 3、5 2 4 5
7 4、5 2 4 5 7 5、5 2 4 5 7 6、5 2 4 5 7 7、5 2 4 5 7 8、5 2 4 5 7 9、5 2
4 5 8 0、5 2 4 5 8 1、5 2 4 5 8 2、5 2 4 5 8 4、5 2 4 5 8 5、5 2 4 5 8 6、
5 2 4 5 8 7、5 2 4 5 8 8、5 2 4 5 8 9、5 2 4 5 9 0、5 2 4 5 9 1、5 2 4 5 9
2、5 2 4 5 9 3、5 2 4 5 9 4、5 2 4 5 9 5、5 2 4 5 9 8、5 2 4 5 9 9、5 2 4
6 0 0、5 2 4 6 0 1、5 2 4 6 0 2、5 2 4 6 0 3、5 2 4 6 0 4、5 2 4 6 0 5、5
2 4 6 0 6、5 2 4 6 0 7、5 2 4 6 0 8、5 2 4 6 0 9、5 2 4 6 1 0、5 2 4 6 1 1
、5 2 4 6 1 4、5 2 4 6 1 5、5 2 4 6 1 6、5 2 4 6 1 7、5 2 4 6 1 8、5 2 4 6
1 9、5 2 4 6 2 0、5 2 4 6 2 1、5 2 4 6 2 2、5 2 4 6 2 3、5 2 4 6 2 4、5 2
4 6 2 5、5 2 4 6 2 6、5 2 4 6 2 7、5 2 4 6 2 9、5 2 4 6 3 2、5 2 4 6 3 3、 50

5 2 4 6 3 4、5 2 4 6 3 5、5 2 4 6 3 6、5 2 4 6 3 7、5 2 4 6 3 8、5 2 4 6 3
9、5 2 4 6 4 0、5 2 4 6 4 1、5 2 4 6 4 2、5 2 4 6 4 3、5 2 4 6 4 4、5 2 4
6 4 6、5 2 4 6 4 7、5 2 4 6 4 8、5 2 4 6 4 9、5 2 4 6 5 0、5 2 4 6 5 1、5
2 4 6 5 2、5 2 4 6 5 4、5 2 4 6 5 6、5 2 4 6 5 7、5 2 4 6 5 8、5 2 4 6 5 9
、5 2 4 6 6 0、5 2 4 6 6 1、5 2 4 6 6 2、5 2 4 6 6 3、5 2 4 6 6 4、5 2 4 6
6 5、5 2 4 6 6 6、5 2 4 6 6 7、5 2 4 6 6 8、5 2 4 6 6 9、5 2 4 6 7 0、5 2
4 6 7 2、5 2 4 6 7 3、5 2 4 6 7 5、5 2 4 6 7 6、5 2 4 6 7 8、5 2 4 6 7 9、
5 2 4 6 8 0、5 2 4 6 8 2、5 2 4 6 8 3、5 2 4 6 8 4、5 2 4 6 8 5、5 2 4 6 8
6、5 2 4 6 8 7、5 2 4 6 8 8、5 2 4 6 8 9、5 2 4 6 9 0、5 2 4 6 9 1、5 2 4
6 9 2、5 2 4 6 9 3、5 2 4 6 9 4、5 2 4 6 9 5、5 2 4 6 9 6、5 2 4 6 9 7、5 10
2 4 6 9 8、5 2 4 6 9 9、5 2 4 7 0 0、5 2 4 7 0 1、5 2 4 7 0 2、5 2 4 7 0 3
、5 2 4 7 0 4、5 2 4 7 0 5、5 2 4 7 0 6、5 2 4 7 0 7、5 2 4 7 0 8、5 2 4 7
0 9、5 2 4 7 1 0、5 2 4 7 1 2、5 2 4 7 1 3、5 2 4 7 1 4、5 2 4 7 1 5、5 2
4 7 1 6、5 2 4 7 1 7、5 2 4 7 1 8、5 2 4 7 1 9、5 2 4 7 2 1、5 2 4 7 2 2、
5 2 4 7 2 3、5 2 4 7 2 4、5 2 4 7 2 6、5 2 4 7 2 7、5 2 4 7 2 8、5 2 4 7 2
9、5 2 4 7 3 0、5 2 4 7 3 1、5 2 4 7 3 2、5 2 4 7 3 3、5 2 4 7 3 4、5 2 4
7 3 5、5 2 4 7 3 6、5 2 4 7 3 7、5 2 4 7 3 8、5 2 4 7 3 9、5 2 4 7 4 0、5
2 4 7 4 1、5 2 4 7 4 2、5 2 4 7 4 3、5 2 4 7 4 4、5 2 4 7 4 5、5 2 4 7 4 6
、5 2 4 7 4 7、5 2 4 7 4 8、5 2 4 7 4 9、5 2 4 7 5 0、5 2 4 7 5 1、5 2 4 7
5 2、5 2 4 7 5 3、5 2 4 7 5 4、5 2 4 7 5 5、5 2 4 7 5 6、5 2 4 7 5 7、5 2 20
4 7 5 8、5 2 4 7 5 9、5 2 4 7 6 0、5 2 4 7 6 1、5 2 4 7 6 2、5 2 4 7 6 3、
5 2 4 7 6 4、5 2 4 7 6 5、5 2 4 7 6 6、5 2 4 7 6 7、5 2 4 7 6 8、5 2 4 7 6
9、5 2 4 7 7 0、5 2 4 7 7 1、5 2 4 7 7 2、5 2 4 7 7 3、5 2 4 7 7 4、5 2 4
7 7 5、5 2 4 7 7 6、5 2 4 7 7 7、5 2 4 7 7 8、5 2 4 7 7 9、5 2 4 7 8 0、5
2 4 7 8 1、5 2 4 7 8 2、5 2 4 7 8 3、5 2 4 7 8 4、5 2 4 7 8 5、5 2 4 7 8 6
、5 2 4 7 8 7、5 2 4 7 8 8、5 2 4 7 8 9、5 2 4 7 9 0、5 2 4 7 9 1、5 2 4 7
9 2、5 2 4 7 9 3、5 2 4 7 9 4、5 2 4 7 9 5、5 2 4 7 9 6、5 2 4 7 9 7、5 2
4 7 9 8、5 2 4 7 9 9、5 2 4 8 0 0、5 2 4 8 0 1、5 2 4 8 0 2、5 2 4 8 0 3、
5 2 4 8 0 4、5 2 4 8 0 5、5 2 4 8 0 6、5 2 4 8 0 7、5 2 4 8 0 8、5 2 4 8 0
9、5 2 4 8 1 0、5 2 4 8 1 1、5 2 4 8 1 2、5 2 4 8 1 3、5 2 4 8 1 4、5 2 4 30
8 1 5、5 2 4 8 1 6、5 2 4 8 1 7、5 2 4 8 1 8、5 2 4 8 1 9、5 2 4 8 2 0、5
2 4 8 2 1、5 2 4 8 2 2、5 2 4 8 2 3、5 2 4 8 2 4、5 2 4 8 2 5、5 2 4 8 2 6
、5 2 4 8 2 7、5 2 4 8 2 8、5 2 4 8 2 9、5 2 4 8 3 0、5 2 4 8 3 1、5 2 4 6
3 2、5 2 4 8 3 3、5 2 4 8 3 4、5 2 4 8 3 5、5 2 4 8 4 2、5 2 4 8 4 3、5 2
4 8 4 4、5 2 4 8 4 5、5 2 4 8 4 7、5 2 4 8 4 8、5 2 4 8 5 6、5 2 4 8 5 7、
5 2 4 8 6 1、5 2 4 8 6 6、5 2 4 8 6 7、5 2 4 8 6 8、5 2 4 8 6 9、5 2 4 8 7
0、5 2 4 8 7 1、5 2 4 8 7 2、5 2 4 8 7 3、5 2 4 8 7 5、5 2 4 8 7 6、5 2 4
8 7 7、5 2 4 8 7 8、5 2 4 8 7 9、5 2 4 8 8 0、5 2 4 8 8 1、5 2 4 8 8 2、5
2 4 8 8 3、5 2 4 8 8 4、5 2 4 8 8 5、5 2 4 8 8 6、5 2 4 8 8 7、5 2 4 8 8 8
、5 2 4 8 8 9、5 2 4 8 9 0、5 2 4 8 9 1、5 2 4 8 9 2、5 2 4 8 9 3、5 2 4 8 40
9 4、5 2 4 8 9 5、5 2 4 8 9 6、5 2 4 8 9 7、5 2 4 8 9 8、5 2 4 8 9 9、5 2
4 9 0 0、5 2 4 9 0 1、5 2 4 9 0 2、5 2 4 9 0 3、5 2 4 9 0 4、5 2 4 9 0 5、
5 2 4 9 0 6、5 2 4 9 0 7、5 2 4 9 0 8、5 2 4 9 0 9、5 2 4 9 1 0、5 2 4 9 1
1、5 2 4 9 1 2、5 2 4 9 1 3、5 2 4 9 1 4、5 2 4 9 1 5、5 2 4 9 1 6、5 2 4
9 1 7、5 2 4 9 1 8、5 2 4 9 1 9、5 2 4 9 2 1、5 2 4 9 2 2、5 2 4 9 2 3、5
2 4 9 2 4、5 2 4 9 2 5、5 2 4 9 2 6、5 2 4 9 2 7、5 2 4 9 2 8、5 2 4 9 2 9
、5 2 4 9 3 0、5 2 4 9 3 1、5 2 4 9 3 2、5 2 4 9 3 3、5 2 4 9 3 4、5 2 4 9
3 5、5 2 4 9 3 6、5 2 4 9 3 7、5 2 4 9 3 8、5 2 4 9 3 9、5 2 4 9 4 0、5 2
4 9 4 1、5 2 4 9 4 2、5 2 4 9 4 3、5 2 4 9 4 4、5 2 4 9 4 5、5 2 4 9 4 6、
5 2 4 9 4 7、5 2 4 9 4 8、5 2 4 9 4 9、5 2 4 9 5 0、5 2 4 9 5 1、5 2 4 9 5 50

2、5 2 4 9 5 3、5 2 4 9 5 4、5 2 4 9 5 5、5 2 4 9 5 6、5 2 4 9 5 7、5 2 4
9 5 8、5 2 4 9 5 9、5 2 4 9 6 0、5 2 4 9 6 1、5 2 4 9 6 2、5 2 4 9 6 4、5
2 4 9 6 5、5 2 4 9 7 6、5 2 4 9 7 7、5 2 4 9 7 8、5 2 4 9 7 9、5 2 4 9 8 0
、5 2 4 9 8 1、5 2 4 9 8 2、5 2 4 9 8 3、5 2 4 9 8 4、5 2 4 9 8 5、5 2 4 9
8 6、5 2 4 9 8 7、5 2 4 9 8 8、5 2 4 9 8 9、5 2 4 9 9 1、5 2 4 9 9 2、5 2
4 9 9 3、5 2 4 9 9 4、5 2 4 9 9 7、5 2 4 9 9 8、5 2 5 0 2 1、5 2 5 0 2 2、
5 2 5 0 3 7、5 2 5 0 3 9、5 2 5 0 4 3、5 2 5 0 5 0、5 2 5 0 5 2、5 2 5 0 8
6、5 2 5 0 9 0、5 2 5 1 0 0、5 5 1 9 0 9、5 5 1 9 1 0、5 5 1 9 1 1、5 5 1
9 1 2、5 5 1 9 1 3、5 5 1 9 1 6、5 5 1 9 1 7、5 5 1 9 1 8、5 5 1 9 1 9、5
5 1 9 2 0、5 5 1 9 2 1、5 5 1 9 2 2、5 5 1 9 2 3、5 5 1 9 2 4、5 5 1 9 2 5 10
、5 5 1 9 2 6、5 5 1 9 2 7、5 5 1 9 2 8、5 5 1 9 2 9、5 5 1 9 3 0、5 5 1 9
3 2、5 5 1 9 3 3、5 5 1 9 3 4、5 5 1 9 3 5、5 5 1 9 3 6、5 5 1 9 3 7、5 5
1 9 3 9、5 5 1 9 4 0、5 5 1 9 4 1、5 5 1 9 4 2、5 5 1 9 4 3、5 5 1 9 4 4、
5 5 1 9 4 5、5 5 1 9 4 6、5 5 1 9 4 7、5 5 1 9 4 8、5 5 1 9 4 9、5 5 1 9 5
0、5 5 1 9 5 1、5 5 1 9 5 2、5 5 1 9 5 3、5 5 1 9 5 4、5 5 1 9 5 5、5 5 1
9 5 6、5 5 1 9 5 7、5 5 1 9 5 8、5 5 1 9 5 9、5 5 1 9 6 0、5 5 1 9 6 2、5
5 1 9 6 3、5 5 1 9 6 4、5 5 1 9 6 5、5 5 1 9 6 6、5 5 1 9 6 7、5 5 1 9 6 8
、5 5 1 9 7 1、5 5 1 9 7 2、5 5 1 9 7 3、5 5 1 9 7 4、5 5 1 9 7 5、5 5 1 9
7 6、5 5 1 9 7 7、
5 5 1 9 7 8、5 5 1 9 7 9、5 5 1 9 8 0、5 5 1 9 8 1、5 5 1 9 8 2、5 5 1 9 8 20
3、5 5 1 9 8 4、5 5 1 9 8 5、5 5 1 9 8 6、5 5 1 9 8 7、5 5 1 9 8 8、5 5 1
9 8 9、5 5 1 9 9 0、5 5 1 9 9 2、5 5 1 9 9 3、5 5 1 9 9 4、5 5 1 9 9 5、5
5 1 9 9 6、5 5 1 9 9 7、5 5 1 9 9 8、5 5 1 9 9 9、5 5 2 0 0 0、5 5 2 0 0 1
、5 5 2 0 0 2、5 5 2 0 0 3、5 5 2 0 0 4、5 5 2 0 0 5、5 5 2 0 0 6、5 5 2 0
0 7、5 5 2 0 0 9、5 5 2 0 1 0、5 5 2 0 1 1、5 5 2 0 1 2、5 5 2 0 1 3、5 5
2 0 1 4、5 5 2 0 1 5、5 5 2 0 1 6、5 5 2 0 1 7、5 5 2 0 1 8、5 5 2 0 1 9、
5 5 2 0 2 0、5 5 2 0 2 1、5 5 2 0 2 2、5 5 2 0 2 3、5 5 2 0 2 4、5 5 2 0 2
5、5 5 2 0 2 6、5 5 2 0 2 7、5 5 2 0 2 8、5 5 2 0 2 9、5 5 2 0 3 0、5 5 2
0 3 1、5 5 2 0 3 2、5 5 2 0 3 3、5 5 2 0 3 4、5 5 2 0 3 5、5 5 2 0 3 6、5
5 2 0 3 7、5 5 2 0 3 8、5 5 2 0 3 9、5 5 2 0 4 0、5 5 2 0 4 1、5 5 2 0 4 2 30
、5 5 2 0 4 3、5 5 2 0 4 4、5 5 2 0 4 5、5 5 2 0 4 6、5 5 2 0 4 7、5 5 2 0
4 8、5 5 2 0 4 9、5 5 2 0 5 0、5 5 2 0 5 1、5 5 2 0 5 2、5 5 2 0 5 3、5 5
2 0 5 4、5 5 2 0 5 5、5 5 2 0 5 6、5 5 2 0 5 7、5 5 2 0 5 8、5 5 2 0 5 9、
5 5 2 0 6 0、5 5 2 0 6 1、5 5 2 0 6 2、5 5 2 0 6 3、5 5 2 0 6 4、5 5 2 0 6
5、5 5 2 0 6 7、5 5 2 0 6 8、5 5 2 0 6 9、5 5 2 0 7 0、5 5 2 0 7 1、5 5 2
0 7 2、5 5 2 0 7 3、5 5 2 0 7 4、5 5 2 0 7 5、5 5 2 0 7 6、5 5 2 0 7 7、5
5 2 0 7 8、5 5 2 0 7 9、5 5 2 0 8 0、5 5 2 0 8 1、5 5 2 0 8 2、5 5 2 0 8 3
、5 5 2 0 8 4、5 5 2 0 8 5、5 5 2 0 8 6、5 5 2 0 8 7、5 5 2 0 8 8、5 5 2 0
8 9、5 5 2 0 9 0、5 5 2 0 9 1、5 5 2 0 9 2、5 5 2 0 9 3、5 5 2 0 9 4、5 5
2 0 9 5、5 5 2 0 9 6、5 5 2 0 9 7、5 5 2 0 9 8、5 5 2 0 9 9、5 5 2 1 0 0、 40
5 5 2 1 0 1、5 5 2 1 0 2、5 5 2 1 1 4、5 5 2 1 1 5、5 5 2 1 1 6、5 5 2 1 1
7、5 5 2 1 1 8、5 5 2 1 1 9、5 5 2 1 2 2、5 5 2 1 2 3、5 5 2 1 2 4、5 5 2
1 2 5、5 5 2 1 2 6、5 5 2 1 2 7、5 5 2 1 2 8、5 5 2 1 2 9、5 5 2 1 3 1、5
5 2 1 3 2、5 5 2 1 3 3、5 5 2 1 3 4、5 5 2 1 3 5、5 5 2 1 3 6、5 5 2 1 3 7
、5 5 2 1 3 8、5 5 2 1 3 9、5 5 2 1 4 0、5 5 2 1 4 1、5 5 2 1 4 2、5 5 2 1
4 3、5 5 2 1 4 4、5 5 2 1 4 5、5 5 2 1 4 6、5 5 2 1 4 7、5 5 2 1 4 8、5 5
2 1 4 9、5 5 2 1 5 0、5 5 2 1 5 1、5 5 2 1 5 2、5 5 2 1 5 3、5 5 2 1 5 4、
5 5 2 1 5 5、5 5 2 1 5 8、5 5 2 1 5 9、5 5 2 1 6 0、5 5 2 1 6 1、5 5 2 1 6
2、5 5 2 1 6 3、5 5 2 1 6 4、5 5 2 1 6 5、5 5 2 1 6 7、5 5 2 1 6 8、5 5 2
1 6 9、5 5 2 1 7 0、5 5 2 1 7 1、5 5 2 1 7 5、5 5 2 1 7 6、5 5 2 1 7 7、5 50

5 2 1 7 8、5 5 2 1 7 9、5 5 2 1 8 0、5 5 2 1 8 1、5 5 2 1 8 2、5 5 2 1 8 3
、5 5 2 1 8 5、5 5 2 1 8 6、5 5 2 1 8 7、5 5 2 1 8 8、5 5 2 1 8 9、5 5 2 1
9 1、5 5 2 1 9 2、5 5 2 1 9 3、5 5 2 1 9 4、5 5 2 1 9 5、5 5 2 1 9 6、5 5
2 1 9 7、5 5 2 1 9 8、5 5 2 1 9 9、5 5 2 2 0 0、5 5 2 2 0 1、5 5 2 2 0 2、
5 5 2 2 0 3、5 5 2 2 0 4、5 5 2 2 0 5、5 5 2 2 0 6、5 5 2 2 0 7、5 5 2 2 0
8、5 5 2 2 0 9、5 5 2 2 1 0、5 5 2 2 1 1、5 5 2 2 1 2、5 5 2 2 1 3、5 5 2
2 1 4、5 5 2 2 1 5、5 5 2 2 1 6、5 5 2 2 1 7、5 5 2 2 1 8、5 5 2 2 2 0、5
5 2 2 2 2、5 5 2 2 2 4、5 5 2 2 2 5、5 5 2 2 3 0、5 5 2 2 3 9、5 5 2 2 4 0
、5 5 2 2 4 1、5 5 2 2 4 2、5 5 2 2 4 3、5 5 2 2 4 6、5 5 2 2 4 7、5 5 2 2
4 8、5 5 2 2 4 9、5 5 2 2 5 0、5 5 2 2 5 1、5 5 2 2 5 2、5 5 2 2 5 3、5 5 10
2 2 5 4、5 5 2 2 5 5、5 5 2 2 5 6、5 5 2 2 5 7、5 5 2 2 5 8、5 5 2 2 5 9、
5 5 2 2 6 0、5 5 2 2 6 1、5 5 2 2 6 2、5 5 2 2 6 3、5 5 2 2 6 4、5 5 2 2 6
5、5 5 2 2 6 6、5 5 2 2 6 7、5 5 2 2 6 8、5 5 2 2 6 9、5 5 2 2 7 0、5 5 2
2 7 1、5 5 2 2 7 9、5 5 2 2 8 5、5 5 2 2 8 8、5 5 2 2 9 3、5 5 2 2 9 4、5
5 2 2 9 5、5 5 2 2 9 6、5 5 2 2 9 7、5 5 2 3 0 0、5 5 2 3 0 1、5 5 2 3 0 2
、5 5 2 3 0 3、5 5 2 3 0 4、5 5 2 3 0 5、5 5 2 3 0 6、5 5 2 3 0 7、5 5 2 3
0 8、5 5 2 3 0 9、5 5 2 3 1 0、5 5 2 3 1 2、5 5 2 3 1 3、5 5 2 3 1 4、5 5
2 3 1 5、5 5 2 3 1 6、5 5 2 3 1 7、5 5 2 3 1 8、5 5 2 3 1 9、5 5 2 3 2 0、
5 5 2 3 2 1、5 5 2 3 2 2、5 5 2 3 2 3、5 5 2 3 2 5、5 5 2 3 2 6、5 5 2 3 3
0、5 5 2 3 3 1、5 5 2 3 3 2、5 5 2 3 3 3、5 5 2 3 3 7、5 5 2 3 3 8、5 5 2 20
3 3 9、5 5 2 3 4 0、5 5 2 3 4 1、5 5 2 3 4 2、5 5 2 3 4 3、5 5 2 3 4 4、5
5 2 3 4 5、5 5 2 3 4 7、5 5 2 3 4 8、5 5 2 3 4 9、5 5 2 3 5 0、5 5 2 3 5 1
、5 5 2 3 5 2、5 5 2 3 5 4、5 5 2 3 5 5、5 5 2 3 5 6、5 5 2 3 5 7、5 5 2 3
5 8、5 5 2 3 5 9、5 5 2 3 6 0、5 5 2 3 6 1、5 5 2 3 6 2、5 5 2 3 6 3、5 5
2 3 6 4、5 5 2 3 6 5、5 5 2 3 6 6、5 5 2 3 6 7、5 5 2 3 6 8、5 5 2 3 6 9、
5 5 2 3 7 0、5 5 2 3 7 1、5 5 2 3 7 2、5 5 2 3 7 3、5 5 2 3 7 4、5 5 2 3 7
5、5 5 2 3 7 6、5 5 2 3 7 7、5 5 2 3 7 8、5 5 2 3 7 9、5 5 2 3 8 0、5 5 2
3 8 5、5 5 2 3 8 6、5 5 2 3 9 0、5 5 2 3 9 1、5 5 2 3 9 3、5 5 2 3 9 4、5
5 2 3 9 5、5 5 2 3 9 6、5 5 2 3 9 7、5 5 2 3 9 8、5 5 2 3 9 9、5 5 2 4 0 0
、5 5 2 4 0 1、5 5 2 4 0 2、5 5 2 4 0 3、5 5 2 4 0 8、5 5 2 4 0 9、5 5 2 4 30
1 0、5 5 2 4 1 1、5 5 2 4 1 2、5 5 2 4 1 3、5 5 2 4 1 4、5 5 2 4 1 5、5 5
2 4 1 6、5 5 2 4 1 7、5 5 2 4 1 8、5 5 2 4 1 9、5 5 2 4 2 0、5 5 2 4 2 1、
5 5 2 4 2 2、5 5 2 4 2 3、5 5 2 4 2 4、5 5 2 4 2 5、5 5 2 4 2 8、5 5 2 4 3
0、5 5 2 4 3 1、5 5 2 4 3 2、5 5 2 4 3 3、5 5 2 4 4 0、5 5 2 4 4 2、5 5 2
4 4 3、5 5 2 4 4 4、5 5 2 4 4 5、5 5 2 4 4 6、5 5 2 4 4 7、5 5 2 4 4 8、5
5 2 4 4 9、5 5 2 4 5 0、5 5 2 4 5 2、5 5 2 4 5 3、5 5 2 4 5 5、5 5 2 4 5 6
、5 5 2 4 5 8、5 5 2 4 5 9、5 5 2 4 6 4、5 5 2 4 6 5、5 5 2 4 6 6、5 5 2 4
6 7、5 5 2 4 6 8、5 5 2 4 6 9、5 5 2 4 7 0、5 5 2 4 7 1、5 5 2 4 7 2、5 5
2 4 7 3、5 5 2 4 7 4、5 5 2 4 7 5、5 5 2 4 7 6、5 5 2 4 7 7、5 5 2 4 7 8、
5 5 2 4 7 9、5 5 2 4 8 0、5 5 2 4 8 1、5 5 2 4 8 2、5 5 2 4 8 4、5 5 2 4 8 40
5、5 5 2 4 8 6、5 5 2 4 8 7、5 5 2 4 8 8、5 5 2 4 9 0、5 5 2 4 9 1、5 5 2
4 9 3、5 5 2 4 9 7、5 5 2 4 9 9、5 5 2 5 0 0、5 5 2 5 0 1、5 5 2 5 0 2、5
5 2 5 0 3、5 5 2 5 0 4、5 5 2 5 0 5、5 5 2 5 0 6、5 5 2 5 0 8、5 5 2 5 0 9
、5 5 2 5 1 0、5 5 2 5 1 1、5 5 2 5 1 2、5 5 2 5 1 3、5 5 2 5 1 4、5 5 2 5
1 5、5 5 2 5 1 6、5 5 2 5 1 7、5 5 2 5 2 0、5 5 2 5 2 1、5 5 2 5 2 2、5 5
2 5 2 3、5 5 2 5 2 5、5 5 2 5 2 6、5 5 2 5 2 7、5 5 2 5 2 8、5 5 2 5 2 9、
5 5 2 5 3 0、5 5 2 5 3 1、5 5 2 5 3 2、5 5 2 5 3 3、5 5 2 5 3 4、5 5 2 5 3
5、5 5 2 5 3 8、5 5 2 5 3 9、5 5 2 5 4 0、5 5 2 5 4 1、5 5 2 5 4 2、5 5 2
5 4 4、5 5 2 5 4 7、5 5 2 5 4 8、5 5 2 5 5 3、5 5 2 5 5 4、5 5 2 5 5 5、5
5 2 5 5 7、5 5 2 5 5 8、5 5 2 5 5 9、5 5 2 5 6 1、5 5 2 5 6 2、5 5 2 5 6 5 50

、552566、552567、552568、552569、552570、552571、552572、552576、552577、552578、552579、552580、552581、552582、552583、552584、552585、552586、552587、552588、552589、552590、552591、552592、552594、552595、552596、552597、552598、552600、552606、552608、552787、552788、552789、552790、552791、552794、552795、552796、552797、552798、552799、552800、552801、552802、552803、552804、552805、552806、552807、552808、552809、552810、552811、552812、552813、552814、552815、552816、552817、552818、552819、552820、552821、552822、552823、552824、552825、552826、552827、552828、552829、552830、552831、552832、552833、552834、552835、552836、552837、552838、552839、552840、552841、552842、552843、552844、552845、552846、552847、552848、552849、552850、552851、552852、552853、552854、552855、552856、552857、552858、552859、552860、552861、552862、552863、552864、552865、552866、552868、552870、552871、552872、552876、552889、552890、552891、552892、552893、552894、552895、552896、552898、552899、552901、552902、552903、552904、552905、552907、552908、552909、552910、552911、552912、552913、552914、552915、552916、552917、552918、552919、552922、552923、552925、552926、552927、552928、552929、552930、552931、552932、552933、552934、552935、552936、552937、552938、552939、552940、552941、552942、552943、552944、552945、552946、552947、552948、552950、552951、552953、552954、552955、552956、552957、552958、552959、552960、552961、552965、552966、552969、552970、552971、552972、552973、552974、552975、552976、552977、552979、552980、552981、552982、552983、552984、552987、552988、552989、552990、552991、552992、552993、552994、552995、552996、552997、552998、552999、553000、553001、553002、553003、553004、553005、553006、553007、553008、553009、553010、553011、553012、553014、553015、553016、566828、566829、566830、566831、566832、577120、577121、577122、577123、577124、577125、577126、577127、577128、577129、577130、577131、577132、577133、577134、577135、577136、582665、および582666。

【0275】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも50%の阻害をもたらす：配列番号5、6、7、9、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、33、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、5

3、54、55、56、74、83、85、86、87、88、89、92、96、98
、99、100、102、103、104、106、108、109、111、112、
115、117、121、122、123、124、125、126、127、128、
136、137、139、140、142、143、144、145、146、147、
148、149、150、151、153、155、157、159、161、165、
166、167、168、169、171、172、173、174、175、176、
177、178、179、180、181、186、187、188、189、190、
191、192、193、194、197、198、199、201、203、206、
207、208、209、210、211、212、213、215、217、218、
220、221、222、224、225、226、227、228、230、231、
232、233、234、235、236、237、240、241、242、243、
244、250、283、321、322、324、325、326、327、328、
329、330、331、332、333、335、336、337、338、339、
340、342、343、344、345、346、347、350、351、353、
355、357、358、359、361、362、363、364、365、366、
367、368、369、370、371、372、373、375、376、377、
378、379、380、381、382、383、384、387、388、389、
390、391、392、393、394、395、396、397、399、400、
401、402、403、404、405、406、408、409、410、411、
412、413、414、416、417、418、419、420、421、422、
423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、
433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、
443、444、445、446、447、448、449、450、451、453、
454、456、457、458、459、460、461、462、463、464、
465、466、467、468、469、470、471、473、474、475、
478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、
488、489、490、491、492、494、495、496、497、498、
499、500、501、502、503、504、505、508、509、510、
511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、
521、524、525、526、527、528、529、530、531、532、
533、534、535、536、537、539、542、543、544、545、
546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、
556、557、558、559、560、561、562、564、566、567、
568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、
578、579、580、582、583、585、586、588、589、590、
592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、
602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、
612、613、614、615、616、617、618、619、620、622、
623、624、625、626、627、628、629、631、632、633、
634、636、637、638、639、640、641、642、643、644、
645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、
655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、
665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、
675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、
685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、
695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、
705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、
715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、
725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、
735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、

10
20
30
40
50

745、746、747、754、755、756、757、759、760、768、
769、773、777、778、779、780、781、782、783、784、
786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、
796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、
806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、
816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、
826、827、828、829、830、831、833、834、835、836、
837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、
847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、
857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、
867、868、869、870、871、872、873、874、876、877、
888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、
898、899、900、901、903、904、905、906、909、910、
933、934、949、951、955、962、964、998、1002、101
3、1052、1267、1271、1272、1288、1289、1290、129
1、1292、1293、1294、1295、1296、1297、1298、129
9、1300、1301、1302、1303、1304、1305、1306、130
7、1308、1309、1310、1311、1312、1313、1314、131
5、1316、1317、1318、1319、1320、1321、1322、132
3、1324、1325、1326、1327、1328、1329、1330、133
1、1332、1333、1334、1335、1336、1337、1338、133
9、1340、1341、1342、1343、1344、1345、1346、134
7、1348、1349、1350、1364、1365、1366、1367、136
8、1369、1370、1371、1372、1375、および1376。

10

20

【0276】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV
核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも60%の阻害をもたらす：I
SIS番号510090、510100、510102、505330、509928、
510104、509929、510105、509930、510106、51010
7、510111、509931、510116、510117、510118、510
119、510120、510121、509932、510122、509933、5
10123、509934、510124、509935、510125、510128
、146779、505314、505315、505316、505317、1468
21、505318、505319、505322、505323、505324、50
5325、505326、505327、505328、505329、509956、
509957、509958、505330、509959、510041、50533
2、509968、505333、505335、146823、509974、505
338、505339、509975、505340、505341、509979、5
05342、509981、505344、505345、509983、505346
、509984、505347、505348、505353、505354、5053
56、146786、505357、505358、505359、505360、50
9985、509986、505363、505366、524410、524413、
524414、524415、524416、524417、524418、52441
9、524420、524421、524422、524424、524425、524
426、524428、524431、524432、524433、524434、5
24435、524439、524440、524446、524447、524448
、524451、524452、524453、524454、524455、5244
56、524457、524459、524460、524461、524464、52
4466、524467、524468、524469、524471、524472、
524473、524474、524475、524477、524478、52447

30

40

50

9、5 2 4 4 8 0、5 2 4 4 8 1、5 2 4 4 8 2、5 2 4 4 8 5、5 2 4 4 8 6、5 2 4
4 8 7、5 2 4 4 8 9、5 2 4 4 9 0、5 2 4 4 9 1、5 2 4 4 9 2、5 2 4 4 9 3、5
2 4 4 9 4、5 2 4 4 9 5、5 2 4 4 9 6、5 2 4 4 9 9、5 2 4 5 0 0、5 2 4 5 0 1
、5 2 4 5 0 2、5 2 4 5 0 3、5 2 4 5 0 4、5 2 4 5 0 6、5 2 4 5 0 7、5 2 4 5
0 8、5 2 4 5 0 9、5 2 4 5 1 0、5 2 4 5 1 1、5 2 4 5 1 2、5 2 4 5 1 3、5 2
4 5 1 4、5 2 4 5 1 5、5 2 4 5 1 6、5 2 4 5 1 7、5 2 4 5 1 9、5 2 4 5 2 0、
5 2 4 5 2 1、5 2 4 5 2 3、5 2 4 5 2 5、5 2 4 5 2 6、5 2 4 5 2 7、5 2 4 5 2
8、5 2 4 5 2 9、5 2 4 5 3 2、5 2 4 5 3 3、5 2 4 5 3 4、5 2 4 5 3 5、5 2 4
5 3 6、5 2 4 5 3 7、5 2 4 5 3 8、5 2 4 5 3 9、5 2 4 5 4 0、5 2 4 5 4 1、5
2 4 5 4 3、5 2 4 5 4 6、5 2 4 5 4 7、5 2 4 5 4 9、5 2 4 5 5 0、5 2 4 5 5 2 10
、5 2 4 5 5 3、5 2 4 5 5 4、5 2 4 5 5 5、5 2 4 5 5 6、5 2 4 5 5 7、5 2 4 5
5 8、5 2 4 5 5 9、5 2 4 5 6 0、5 2 4 5 6 1、5 2 4 5 6 2、5 2 4 5 6 3、5 2
4 5 6 4、5 2 4 5 6 5、5 2 4 5 6 8、5 2 4 5 6 9、5 2 4 5 7 0、5 2 4 5 7 1、
5 2 4 5 7 2、5 2 4 5 7 3、5 2 4 5 7 4、5 2 4 5 7 5、5 2 4 5 7 6、5 2 4 5 7
7、5 2 4 5 7 8、5 2 4 5 7 9、5 2 4 5 8 0、5 2 4 5 8 1、5 2 4 5 8 2、5 2 4
5 8 5、5 2 4 5 8 6、5 2 4 5 8 7、5 2 4 5 8 8、5 2 4 5 8 9、5 2 4 5 9 0、5
2 4 5 9 1、5 2 4 5 9 3、5 2 4 5 9 4、5 2 4 5 9 5、5 2 4 5 9 8、5 2 4 5 9 9
、5 2 4 6 0 0、5 2 4 6 0 2、5 2 4 6 0 3、5 2 4 6 0 4、5 2 4 6 0 5、5 2 4 6
0 6、5 2 4 6 0 7、5 2 4 6 1 0、5 2 4 6 1 1、5 2 4 6 1 4、5 2 4 6 1 5、5 2
4 6 1 6、5 2 4 6 1 7、5 2 4 6 1 8、5 2 4 6 1 9、5 2 4 6 2 0、5 2 4 6 2 1、 20
5 2 4 6 2 2、5 2 4 6 2 3、5 2 4 6 2 5、5 2 4 6 2 7、5 2 4 6 2 9、5 2 4 6 3
2、5 2 4 6 3 3、5 2 4 6 3 4、5 2 4 6 3 5、5 2 4 6 3 6、5 2 4 6 3 7、5 2 4
6 3 8、5 2 4 6 3 9、5 2 4 6 4 0、5 2 4 6 4 1、5 2 4 6 4 2、5 2 4 6 4 3、5
2 4 6 4 4、5 2 4 6 4 6、5 2 4 6 4 7、5 2 4 6 4 8、5 2 4 6 4 9、5 2 4 6 5 0
、5 2 4 6 5 1、5 2 4 6 5 4、5 2 4 6 5 6、5 2 4 6 5 7、5 2 4 6 5 8、5 2 4 6
5 9、5 2 4 6 6 1、5 2 4 6 6 2、5 2 4 6 6 3、5 2 4 6 6 4、5 2 4 6 6 5、5 2
4 6 6 6、5 2 4 6 6 7、5 2 4 6 6 8、5 2 4 6 6 9、5 2 4 6 7 0、5 2 4 6 7 3、
5 2 4 6 7 5、5 2 4 6 7 6、5 2 4 6 7 8、5 2 4 6 7 9、5 2 4 6 8 0、5 2 4 6 8
3、5 2 4 6 8 4、5 2 4 6 8 5、5 2 4 6 8 6、5 2 4 6 8 7、5 2 4 6 8 8、5 2 4
6 8 9、5 2 4 6 9 0、5 2 4 6 9 1、5 2 4 6 9 2、5 2 4 6 9 4、5 2 4 6 9 5、5 30
2 4 6 9 6、5 2 4 6 9 7、5 2 4 6 9 8、5 2 4 6 9 9、5 2 4 7 0 0、5 2 4 7 0 1
、5 2 4 7 0 2、5 2 4 7 0 3、5 2 4 7 0 4、5 2 4 7 0 5、5 2 4 7 0 6、5 2 4 7
0 7、5 2 4 7 0 8、5 2 4 7 0 9、5 2 4 7 1 0、5 2 4 7 1 3、5 2 4 7 1 4、5 2
4 7 1 5、5 2 4 7 1 6、5 2 4 7 1 7、5 2 4 7 1 8、5 2 4 7 1 9、5 2 4 7 2 1、
5 2 4 7 2 2、5 2 4 7 2 4、5 2 4 7 2 6、5 2 4 7 2 7、5 2 4 7 2 8、5 2 4 7 2
9、5 2 4 7 3 0、5 2 4 7 3 1、5 2 4 7 3 2、5 2 4 7 3 3、5 2 4 7 3 4、5 2 4
7 3 5、5 2 4 7 3 6、5 2 4 7 3 7、5 2 4 7 3 8、5 2 4 7 3 9、5 2 4 7 4 1、5
2 4 7 4 2、5 2 4 7 4 3、5 2 4 7 4 4、5 2 4 7 4 6、5 2 4 7 4 7、5 2 4 7 4 8
、5 2 4 7 4 9、5 2 4 7 5 0、5 2 4 7 5 1、5 2 4 7 5 2、5 2 4 7 5 3、5 2 4 7
5 4、5 2 4 7 5 5、5 2 4 7 5 6、5 2 4 7 5 7、5 2 4 7 5 8、5 2 4 7 5 9、5 2 40
4 7 6 0、5 2 4 7 6 1、5 2 4 7 6 2、5 2 4 7 6 3、5 2 4 7 6 4、5 2 4 7 6 5、
5 2 4 7 6 6、5 2 4 7 6 7、5 2 4 7 6 8、5 2 4 7 6 9、5 2 4 7 7 0、5 2 4 7 7
1、5 2 4 7 7 2、5 2 4 7 7 3、5 2 4 7 7 4、5 2 4 7 7 5、5 2 4 7 7 6、5 2 4
7 7 7、5 2 4 7 7 8、5 2 4 7 7 9、5 2 4 7 8 0、5 2 4 7 8 1、5 2 4 7 8 2、5
2 4 7 8 3、5 2 4 7 8 4、5 2 4 7 8 5、5 2 4 7 8 7、5 2 4 7 8 8、5 2 4 7 8 9
、5 2 4 7 9 0、5 2 4 7 9 1、5 2 4 7 9 2、5 2 4 7 9 3、5 2 4 7 9 4、5 2 4 7
9 5、5 2 4 7 9 6、5 2 4 7 9 7、5 2 4 7 9 8、5 2 4 7 9 9、5 2 4 8 0 0、5 2
4 8 0 1、5 2 4 8 0 2、5 2 4 8 0 3、5 2 4 8 0 4、5 2 4 8 0 5、5 2 4 8 0 6、
5 2 4 8 0 7、5 2 4 8 0 8、5 2 4 8 0 9、5 2 4 8 1 0、5 2 4 8 1 1、5 2 4 8 1
2、5 2 4 8 1 3、5 2 4 8 1 4、5 2 4 8 1 5、5 2 4 8 1 6、5 2 4 8 1 7、5 2 4 50

8 1 8、5 2 4 8 1 9、5 2 4 8 2 0、5 2 4 8 2 1、5 2 4 8 2 2、5 2 4 8 2 3、5
2 4 8 2 4、5 2 4 8 2 5、5 2 4 8 2 6、5 2 4 8 2 7、5 2 4 8 2 8、5 2 4 8 2 9
、5 2 4 8 3 0、5 2 4 6 3 2、5 2 4 8 3 3、5 2 4 8 4 2、5 2 4 8 4 3、5 2 4 8
4 4、5 2 4 8 4 5、5 2 4 8 4 7、5 2 4 8 5 6、5 2 4 8 6 6、5 2 4 8 6 7、5 2
4 8 6 8、5 2 4 8 6 9、5 2 4 8 7 0、5 2 4 8 7 1、5 2 4 8 7 2、5 2 4 8 7 3、
5 2 4 8 7 6、5 2 4 8 7 8、5 2 4 8 7 9、5 2 4 8 8 0、5 2 4 8 8 1、5 2 4 8 8
2、5 2 4 8 8 3、5 2 4 8 8 4、5 2 4 8 8 5、5 2 4 8 8 6、5 2 4 8 8 7、5 2 4
8 8 8、5 2 4 8 8 9、5 2 4 8 9 0、5 2 4 8 9 1、5 2 4 8 9 2、5 2 4 8 9 3、5
2 4 8 9 4、5 2 4 8 9 5、5 2 4 8 9 6、5 2 4 8 9 7、5 2 4 8 9 8、5 2 4 8 9 9
、5 2 4 9 0 0、5 2 4 9 0 1、5 2 4 9 0 2、5 2 4 9 0 3、5 2 4 9 0 4、5 2 4 9 10
0 5、5 2 4 9 0 6、5 2 4 9 0 7、5 2 4 9 0 8、5 2 4 9 0 9、5 2 4 9 1 0、5 2
4 9 1 1、5 2 4 9 1 2、5 2 4 9 1 3、5 2 4 9 1 4、5 2 4 9 1 5、5 2 4 9 1 6、
5 2 4 9 2 1、5 2 4 9 2 2、5 2 4 9 2 3、5 2 4 9 2 4、5 2 4 9 2 5、5 2 4 9 2
6、5 2 4 9 2 8、5 2 4 9 2 9、5 2 4 9 3 0、5 2 4 9 3 1、5 2 4 9 3 2、5 2 4
9 3 3、5 2 4 9 3 6、5 2 4 9 3 7、5 2 4 9 3 8、5 2 4 9 3 9、5 2 4 9 4 0、5
2 4 9 4 1、5 2 4 9 4 2、5 2 4 9 4 4、5 2 4 9 4 6、5 2 4 9 4 7、5 2 4 9 4 8
、5 2 4 9 4 9、5 2 4 9 5 0、5 2 4 9 5 2、5 2 4 9 5 3、5 2 4 9 5 4、5 2 4 9
5 5、5 2 4 9 6 1、5 2 4 9 7 7、5 2 4 9 7 8、5 2 4 9 7 9、5 2 4 9 8 0、5 2
4 9 8 1、5 2 4 9 8 2、5 2 4 9 8 3、5 2 4 9 8 4、5 2 4 9 8 5、5 2 4 9 8 6、
5 2 4 9 8 7、5 2 4 9 8 8、5 2 4 9 9 1、5 2 4 9 9 2、5 2 4 9 9 3、5 2 4 9 9
4、5 2 5 0 3 7、5 2 5 0 5 2、5 5 1 9 0 9、5 5 1 9 1 1、5 5 1 9 1 9、5 5 1
9 2 0、5 5 1 9 2 1、5 5 1 9 2 2、5 5 1 9 2 4、5 5 1 9 2 5、5 5 1 9 2 6、5
5 1 9 2 7、5 5 1 9 2 8、5 5 1 9 3 2、5 5 1 9 3 3、5 5 1 9 3 4、5 5 1 9 3 5
、5 5 1 9 3 6、5 5 1 9 4 1、5 5 1 9 4 3、5 5 1 9 4 4、5 5 1 9 4 8、5 5 1 9
4 9、5 5 1 9 5 0、5 5 1 9 5 1、5 5 1 9 5 2、5 5 1 9 5 3、5 5 1 9 5 4、5 5
1 9 5 5、5 5 1 9 5 6、5 5 1 9 5 7、5 5 1 9 5 8、5 5 1 9 5 9、5 5 1 9 6 0、
5 5 1 9 6 2、5 5 1 9 6 3、5 5 1 9 6 5、5 5 1 9 6 6、5 5 1 9 6 7、5 5 1 9 6
8、5 5 1 9 7 3、5 5 1 9 7 5、5 5 1 9 7 9、5 5 1 9 8 1、5 5 1 9 8 2、5 5 1
9 8 3、5 5 1 9 8 4、5 5 1 9 8 5、5 5 1 9 8 6、5 5 1 9 8 7、5 5 1 9 8 9、5
5 1 9 9 0、5 5 1 9 9 2、5 5 1 9 9 3、5 5 1 9 9 4、5 5 1 9 9 5、5 5 1 9 9 6
、5 5 1 9 9 7、5 5 1 9 9 8、5 5 1 9 9 9、5 5 2 0 0 0、5 5 2 0 0 1、5 5 2 0
0 2、5 5 2 0 0 3、5 5 2 0 0 5、5 5 2 0 0 6、5 5 2 0 0 7、5 5 2 0 0 9、5 5
2 0 1 0、5 5 2 0 1 2、5 5 2 0 1 3、5 5 2 0 1 4、5 5 2 0 1 5、5 5 2 0 1 6、
5 5 2 0 1 7、5 5 2 0 1 8、5 5 2 0 1 9、5 5 2 0 2 0、5 5 2 0 2 1、5 5 2 0 2
2、5 5 2 0 2 3、5 5 2 0 2 4、5 5 2 0 2 5、5 5 2 0 2 6、5 5 2 0 2 7、5 5 2
0 2 8、5 5 2 0 2 9、5 5 2 0 3 0、5 5 2 0 3 1、5 5 2 0 3 2、5 5 2 0 3 3、5
5 2 0 3 4、5 5 2 0 3 5、5 5 2 0 3 6、5 5 2 0 3 8、5 5 2 0 3 9、5 5 2 0 4 1
、5 5 2 0 4 2、5 5 2 0 4 4、5 5 2 0 4 5、5 5 2 0 4 6、5 5 2 0 4 7、5 5 2 0
4 8、5 5 2 0 4 9、5 5 2 0 5 0、5 5 2 0 5 1、5 5 2 0 5 2、5 5 2 0 5 3、5 5
2 0 5 4、5 5 2 0 5 5、5 5 2 0 5 6、5 5 2 0 5 7、5 5 2 0 5 8、5 5 2 0 5 9、
5 5 2 0 6 0、5 5 2 0 6 1、5 5 2 0 6 2、5 5 2 0 6 3、5 5 2 0 6 4、5 5 2 0 6
5、5 5 2 0 6 8、5 5 2 0 6 9、5 5 2 0 7 0、5 5 2 0 7 1、5 5 2 0 7 3、5 5 2
0 7 4、5 5 2 0 7 5、5 5 2 0 7 6、5 5 2 0 7 7、5 5 2 0 7 8、5 5 2 0 7 9、5
5 2 0 8 0、5 5 2 0 8 1、5 5 2 0 8 2、5 5 2 0 8 3、5 5 2 0 8 4、5 5 2 0 8 5
、5 5 2 0 8 6、5 5 2 0 8 7、5 5 2 0 8 8、5 5 2 0 8 9、5 5 2 0 9 0、5 5 2 0
9 1、5 5 2 0 9 2、5 5 2 0 9 3、5 5 2 0 9 4、5 5 2 0 9 5、5 5 2 0 9 6、5 5
2 0 9 7、5 5 2 0 9 8、5 5 2 0 9 9、5 5 2 1 0 0、5 5 2 1 0 1、5 5 2 1 0 2、
5 5 2 1 1 4、5 5 2 1 1 5、5 5 2 1 1 6、5 5 2 1 1 7、5 5 2 1 1 8、5 5 2 1 1
9、5 5 2 1 2 3、5 5 2 1 2 4、5 5 2 1 2 5、5 5 2 1 2 6、5 5 2 1 2 7、5 5 2
1 2 8、5 5 2 1 2 9、5 5 2 1 3 1、5 5 2 1 3 2、5 5 2 1 3 3、5 5 2 1 3 4、5

5 2 1 3 5、5 5 2 1 3 6、5 5 2 1 3 8、5 5 2 1 3 9、5 5 2 1 4 0、5 5 2 1 4 1
、5 5 2 1 4 3、5 5 2 1 4 4、5 5 2 1 4 5、5 5 2 1 4 6、5 5 2 1 4 7、5 5 2 1
4 8、5 5 2 1 4 9、
5 5 2 1 5 0、5 5 2 1 5 1、5 5 2 1 5 2、5 5 2 1 5 3、5 5 2 1 5 5、5 5 2 1 5
8、5 5 2 1 5 9、5 5 2 1 6 0、5 5 2 1 6 2、5 5 2 1 6 3、5 5 2 1 6 8、5 5 2
1 6 9、5 5 2 1 7 0、5 5 2 1 7 1、5 5 2 1 7 6、5 5 2 1 7 8、5 5 2 1 7 9、5
5 2 1 8 0、5 5 2 1 8 2、5 5 2 1 8 3、5 5 2 1 8 5、5 5 2 1 8 7、5 5 2 1 8 8
、5 5 2 1 9 1、5 5 2 1 9 2、5 5 2 1 9 3、5 5 2 1 9 4、5 5 2 1 9 5、5 5 2 1
9 6、5 5 2 1 9 7、5 5 2 1 9 8、5 5 2 1 9 9、5 5 2 2 0 0、5 5 2 2 0 1、5 5
2 2 0 2、5 5 2 2 0 3、5 5 2 2 0 4、5 5 2 2 0 5、5 5 2 2 0 6、5 5 2 2 0 7、 10
5 5 2 2 0 8、5 5 2 2 0 9、5 5 2 2 1 0、5 5 2 2 1 1、5 5 2 2 1 2、5 5 2 2 1
3、5 5 2 2 1 4、5 5 2 2 1 5、5 5 2 2 1 6、5 5 2 2 2 2、5 5 2 2 2 4、5 5 2
2 2 5、5 5 2 2 3 9、5 5 2 2 4 0、5 5 2 2 4 2、5 5 2 2 4 6、5 5 2 2 4 7、5
5 2 2 4 8、5 5 2 2 5 2、5 5 2 2 5 3、5 5 2 2 5 4、5 5 2 2 5 5、5 5 2 2 5 6
、5 5 2 2 5 7、5 5 2 2 5 8、5 5 2 2 5 9、5 5 2 2 6 1、5 5 2 2 6 3、5 5 2 2
6 5、5 5 2 2 6 6、5 5 2 2 6 8、5 5 2 2 8 5、5 5 2 2 9 3、5 5 2 2 9 4、5 5
2 2 9 5、5 5 2 2 9 6、5 5 2 3 0 1、5 5 2 3 0 2、5 5 2 3 0 3、5 5 2 3 0 6、
5 5 2 3 0 7、5 5 2 3 0 8、5 5 2 3 0 9、5 5 2 3 1 0、5 5 2 3 1 2、5 5 2 3 1
3、5 5 2 3 1 4、5 5 2 3 1 5、5 5 2 3 1 6、5 5 2 3 1 7、5 5 2 3 1 8、5 5 2
3 2 0、5 5 2 3 2 1、5 5 2 3 2 2、5 5 2 3 2 3、5 5 2 3 2 5、5 5 2 3 2 6、5 20
5 2 3 3 1、5 5 2 3 3 2、5 5 2 3 3 7、5 5 2 3 3 8、5 5 2 3 3 9、5 5 2 3 4 0
、5 5 2 3 4 3、5 5 2 3 4 5、5 5 2 3 4 7、5 5 2 3 4 8、5 5 2 3 4 9、5 5 2 3
5 1、5 5 2 3 5 4、5 5 2 3 5 5、5 5 2 3 5 6、5 5 2 3 5 8、5 5 2 3 5 9、5 5
2 3 6 0、5 5 2 3 6 1、5 5 2 3 6 2、5 5 2 3 6 3、5 5 2 3 6 4、5 5 2 3 6 5、
5 5 2 3 6 6、5 5 2 3 6 7、5 5 2 3 6 8、5 5 2 3 6 9、5 5 2 3 7 0、5 5 2 3 7
1、5 5 2 3 7 2、5 5 2 3 7 3、5 5 2 3 7 4、5 5 2 3 7 5、5 5 2 3 7 6、5 5 2
3 7 7、5 5 2 3 7 8、5 5 2 3 7 9、5 5 2 3 9 6、5 5 2 3 9 7、5 5 2 3 9 8、5
5 2 4 0 3、5 5 2 4 0 8、5 5 2 4 0 9、5 5 2 4 1 0、5 5 2 4 1 1、5 5 2 4 1 2
、5 5 2 4 1 4、5 5 2 4 1 6、5 5 2 4 1 8、5 5 2 4 1 9、5 5 2 4 2 0、5 5 2 4
2 1、5 5 2 4 2 2、5 5 2 4 2 3、5 5 2 4 2 4、5 5 2 4 3 1、5 5 2 4 4 2、5 5 30
2 4 4 5、5 5 2 4 4 9、5 5 2 4 5 5、5 5 2 4 5 6、5 5 2 4 5 9、5 5 2 4 6 4、
5 5 2 4 6 5、5 5 2 4 6 6、5 5 2 4 6 7、5 5 2 4 6 9、5 5 2 4 7 2、5 5 2 4 7
3、5 5 2 4 7 4、5 5 2 4 7 5、5 5 2 4 7 7、5 5 2 4 7 8、5 5 2 4 7 9、5 5 2
4 8 0、5 5 2 4 8 4、5 5 2 4 8 7、5 5 2 4 9 7、5 5 2 5 0 8、5 5 2 5 0 9、5
5 2 5 1 1、5 5 2 5 1 2、5 5 2 5 1 5、5 5 2 5 1 6、5 5 2 5 2 0、5 5 2 5 2 1
、5 5 2 5 2 2、5 5 2 5 2 3、5 5 2 5 2 6、5 5 2 5 2 7、5 5 2 5 2 8、5 5 2 5
2 9、5 5 2 5 3 0、5 5 2 5 3 1、5 5 2 5 3 4、5 5 2 5 4 0、5 5 2 5 4 1、5 5
2 5 4 2、5 5 2 5 5 9、5 5 2 5 6 7、5 5 2 5 6 8、5 5 2 5 6 9、5 5 2 5 7 0、
5 5 2 5 7 2、5 5 2 5 7 6、5 5 2 5 7 7、5 5 2 5 7 8、5 5 2 5 7 9、5 5 2 5 8
2、5 5 2 5 8 3、5 5 2 5 8 4、5 5 2 5 8 5、5 5 2 5 8 6、5 5 2 5 8 7、5 5 2 40
5 8 8、5 5 2 5 9 0、5 5 2 5 9 5、5 5 2 5 9 6、5 5 2 5 9 7、5 5 2 7 8 8、5
5 2 7 8 9、5 5 2 7 9 0、5 5 2 7 9 1、5 5 2 7 9 6、5 5 2 8 0 0、5 5 2 8 0 1
、5 5 2 8 0 3、5 5 2 8 0 4、5 5 2 8 0 5、5 5 2 8 0 6、5 5 2 8 0 7、5 5 2 8
0 8、5 5 2 8 0 9、5 5 2 8 1 1、5 5 2 8 1 2、5 5 2 8 1 3、5 5 2 8 1 4、5 5
2 8 1 5、5 5 2 8 1 6、5 5 2 8 1 7、5 5 2 8 1 8、5 5 2 8 1 9、5 5 2 8 2 0、
5 5 2 8 2 1、5 5 2 8 2 2、5 5 2 8 2 3、5 5 2 8 2 4、5 5 2 8 2 6、5 5 2 8 2
7、5 5 2 8 2 8、5 5 2 8 2 9、5 5 2 8 3 0、5 5 2 8 3 1、5 5 2 8 3 2、5 5 2
8 3 3、5 5 2 8 3 4、5 5 2 8 3 5、5 5 2 8 3 6、5 5 2 8 3 7、5 5 2 8 3 8、5
5 2 8 3 9、5 5 2 8 4 1、5 5 2 8 4 2、5 5 2 8 4 3、5 5 2 8 4 4、5 5 2 8 4 5
、5 5 2 8 4 6、5 5 2 8 4 7、5 5 2 8 4 8、5 5 2 8 4 9、5 5 2 8 5 0、5 5 2 8 50

5 1、5 5 2 8 5 2、5 5 2 8 5 3、5 5 2 8 5 4、5 5 2 8 5 5、5 5 2 8 5 6、5 5
2 8 5 7、5 5 2 8 5 8、5 5 2 8 5 9、5 5 2 8 6 0、5 5 2 8 6 1、5 5 2 8 6 2、
5 5 2 8 6 3、5 5 2 8 6 4、5 5 2 8 6 5、5 5 2 8 6 6、5 5 2 8 7 2、5 5 2 8 9
1、5 5 2 8 9 2、5 5 2 8 9 3、5 5 2 8 9 4、5 5 2 9 0 2、5 5 2 9 0 3、5 5 2
9 0 4、5 5 2 9 0 5、5 5 2 9 0 7、5 5 2 9 0 8、5 5 2 9 0 9、5 5 2 9 1 0、5
5 2 9 1 1、5 5 2 9 1 2、5 5 2 9 1 3、5 5 2 9 1 4、5 5 2 9 1 5、5 5 2 9 1 6
、5 5 2 9 1 7、5 5 2 9 1 8、5 5 2 9 2 2、5 5 2 9 2 3、5 5 2 9 2 5、5 5 2 9
2 7、5 5 2 9 2 8、5 5 2 9 2 9、5 5 2 9 3 0、5 5 2 9 3 1、5 5 2 9 3 2、5 5
2 9 3 3、5 5 2 9 3 4、5 5 2 9 3 5、5 5 2 9 3 6、5 5 2 9 3 7、5 5 2 9 3 8、
5 5 2 9 3 9、5 5 2 9 4 0、5 5 2 9 4 1、5 5 2 9 4 2、5 5 2 9 4 3、5 5 2 9 4
4、5 5 2 9 4 5、5 5 2 9 4 6、5 5 2 9 5 1、5 5 2 9 5 5、5 5 2 9 5 6、5 5 2
9 5 7、5 5 2 9 5 8、5 5 2 9 6 0、5 5 2 9 6 1、5 5 2 9 6 6、5 5 2 9 6 9、5
5 2 9 7 1、5 5 2 9 7 2、5 5 2 9 7 3、5 5 2 9 7 4、5 5 2 9 7 5、5 5 2 9 7 6
、5 5 2 9 7 7、5 5 2 9 7 9、5 5 2 9 8 0、5 5 2 9 8 1、5 5 2 9 8 2、5 5 2 9
8 3、5 5 2 9 8 4、5 5 2 9 8 8、5 5 2 9 8 9、5 5 2 9 9 0、5 5 2 9 9 1、5 5
2 9 9 2、5 5 2 9 9 3、5 5 2 9 9 4、5 5 2 9 9 5、5 5 2 9 9 6、5 5 2 9 9 8、
5 5 2 9 9 9、5 5 3 0 0 0、5 5 3 0 0 1、5 5 3 0 0 2、5 5 3 0 0 3、5 5 3 0 0
4、5 5 3 0 0 5、5 5 3 0 0 6、5 5 3 0 0 7、5 5 3 0 0 8、5 5 3 0 0 9、5 5 3
0 1 0、5 5 3 0 1 1、5 5 3 0 1 2、5 5 3 0 1 6、5 6 6 8 2 8、5 6 6 8 2 9、5
6 6 8 3 0、5 6 6 8 3 1、5 6 6 8 3 2、5 7 7 1 2 0、5 7 7 1 2 1、5 7 7 1 2 2
、5 7 7 1 2 3、5 7 7 1 2 4、5 7 7 1 2 5、5 7 7 1 2 6、5 7 7 1 2 7、5 7 7 1
2 8、5 7 7 1 2 9、5 7 7 1 3 0、5 7 7 1 3 1、5 7 7 1 3 2、5 7 7 1 3 3、5 7
7 1 3 4、5 7 7 1 3 5、5 7 7 1 3 6、および5 8 2 6 6 6。

10

20

【0 2 7 7】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV
核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも60%の阻害をもたらす：配
列番号7、9、10、12、17、18、19、20、21、22、23、24、25、
26、27、28、29、33、39、40、41、42、43、44、45、46、4
7、48、49、50、51、52、53、56、83、85、86、87、88、89
、92、96、98、100、102、103、112、115、117、122、12
3、124、125、126、127、128、136、137、139、140、14
2、143、145、147、149、150、151、153、155、157、15
9、161、166、167、168、172、174、176、177、178、17
9、180、181、186、187、188、189、190、191、192、19
3、194、198、199、201、206、207、208、209、210、21
1、212、213、218、220、222、224、225、226、227、22
8、230、231、232、233、234、240、243、321、324、32
5、326、327、328、329、330、331、332、333、335、33
6、337、339、342、343、344、345、346、350、351、35
7、358、359、362、363、364、365、366、367、368、37
0、371、372、375、376、377、378、379、381、382、38
3、384、387、388、389、390、391、392、395、396、39
7、399、400、401、402、403、404、405、406、409、41
0、411、412、413、414、416、417、418、419、420、42
1、422、423、424、425、426、427、429、430、431、43
3、435、436、437、438、439、442、443、444、445、44
6、447、448、449、450、451、453、456、457、459、46
0、462、463、464、465、466、467、468、469、470、47
1、473、474、475、478、479、480、481、482、483、48
4、485、486、487、488、489、490、491、492、495、49

30

40

50

6、497、498、499、500、501、503、504、505、508、50
 9、510、512、513、514、515、516、517、520、521、52
 4、525、526、527、528、529、530、531、532、533、53
 5、537、539、542、543、544、545、546、547、548、54
 9、550、551、552、553、554、555、556、557、558、55
 9、560、561、564、566、567、568、569、571、572、57
 3、574、575、576、577、578、579、580、583、585、58
 6、588、589、590、593、594、595、596、597、598、59
 9、600、601、602、604、605、606、607、608、609、61
 0、611、612、613、614、615、616、617、618、619、62 10
 0、623、624、625、626、627、628、629、631、632、63
 4、636、637、638、639、640、641、642、643、644、64
 5、646、647、648、649、650、652、653、654、655、65
 7、658、659、660、661、662、663、664、665、666、66
 7、668、669、670、671、672、673、674、675、676、67
 7、678、679、680、681、682、683、684、685、686、68
 7、688、689、690、691、692、693、694、695、696、69
 8、699、700、701、702、703、704、705、706、707、70
 8、709、710、711、712、713、714、715、716、717、71 20
 8、719、720、721、722、723、724、725、726、727、72
 8、729、730、731、732、733、734、735、736、737、73
 8、740、741、742、744、745、754、755、756、757、75
 9、768、777、778、779、780、781、782、783、784、78
 7、789、790、791、792、793、794、795、796、797、79
 8、799、800、801、802、803、804、805、806、807、80
 8、809、810、811、812、813、814、815、816、817、81
 8、819、820、821、822、823、824、825、826、827、82
 8、833、834、835、836、837、838、840、841、842、84
 3、844、845、848、849、850、851、852、853、854、85 30
 6、858、859、860、861、862、864、865、866、867、87
 3、889、890、891、892、893、894、895、896、897、89
 8、899、900、903、904、905、906、949、964、1271、1
 288、1289、1290、1291、1292、1293、1294、1295、1
 296、1297、1298、1299、1300、1301、1302、1303、1
 304、1305、1306、1307、1308、1309、1310、1311、1
 312、1313、1314、1315、1316、1317、1318、1319、1
 320、1321、1322、1323、1324、1325、1326、1327、1
 328、1329、1330、1331、1332、1333、1334、1335、1
 336、1337、1338、1339、1340、1341、1342、1343、1
 344、1345、1346、1347、1348、1349、1350、1365、1 40
 366、1367、1368、1369、1370、1371、1372、および137
 6。

【0278】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV
 核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも70%の阻害をもたらす：I
 SIS番号510100、505330、509928、509929、509930、
 510106、509931、510116、510119、510120、51012
 1、509932、510122、509933、510123、509934、510
 124、509935、146779、505317、146821、505318、5
 05319、505323、505325、505326、505327、509957 50

、505330、505332、505335、509974、505338、505339、509975、505342、509981、505345、505346、505347、505348、146786、505357、505358、505359、505363、524410、524413、524414、524415、524416、524418、524419、524420、524421、524424、524425、524426、524428、524431、524432、524433、524434、524435、524446、524447、524448、524452、524453、524457、524459、524460、524461、524464、524466、524467、524468、524469、524472、524473、524474、524475、524477、524478、524479、524480、524481、524482、524485、524487、524490、524491、524492、524493、524494、524495、524499、524500、524502、524503、524507、524508、524510、524511、524512、524513、524514、524515、524516、524517、524520、524525、524526、524528、524532、524533、524534、524535、524536、524537、524538、524539、524540、524541、524547、524549、524552、524553、524554、524555、524556、524557、524558、524559、524560、524561、524563、524564、524565、524568、524569、524570、524571、524572、524573、524574、524575、524577、524578、524579、524580、524582、524586、524587、524590、524591、524594、524595、524598、524600、524602、524603、524604、524605、524606、524607、524610、524611、524614、524615、524616、524617、524618、524619、524620、524621、524629、524633、524634、524635、524636、524637、524638、524641、524642、524643、524644、524646、524647、524648、524649、524650、524651、524656、524657、524659、524661、524662、524663、524664、524665、524666、524667、524668、524669、524670、524678、524679、524680、524685、524686、524687、524688、524689、524690、524691、524692、524695、524696、524698、524699、524700、524701、524702、524703、524704、524705、524706、524707、524708、524709、524713、524714、524715、524716、524717、524718、524721、524722、524724、524726、524727、524728、524729、524730、524731、524732、524733、524734、524735、524736、524737、524738、524739、524741、524742、524743、524746、524747、524748、524749、524750、524751、524752、524754、524755、524756、524758、524760、524761、524762、524763、524764、524765、524766、524767、524768、524769、524771、524773、524775、524776、524777、524778、524779、524780、524781、524782、524783、524784、524785、524787、524788、524789、524790、524791、524792、524793、524794、524795、524796、524797、524798、524799、524800、524801、524802、524803、524804、524805、524806、524807、524808、5248

09、524810、524811、524812、524813、524814、524815、524816、524817、524818、524819、524821、524822、524823、524824、524825、524826、524827、524828、524829、524830、524833、524842、524843、524844、524845、524856、524866、524867、524868、524869、524870、524871、524873、524879、524880、524881、524882、524883、524884、524885、524886、524887、524888、524889、524890、524891、524892、524893、524894、524895、524896、524897、524898、524899、524900、524902、524903、524905、524906、524907、524908、524909、524910、524911、524912、524913、524914、524915、524916、524921、524922、524930、524931、524932、524937、524940、524942、524948、524980、524981、524982、524983、524984、524985、524986、524987、524988、551919、551921、551922、551924、551925、551926、551933、551941、551950、551951、551952、551953、551955、551956、551957、551958、551966、551983、551984、551985、551986、551987、551989、551990、551992、551993、551994、551995、551996、551997、551998、551999、552000、552005、552006、552009、552012、552013、552014、552015、552017、552018、552019、552020、552021、552022、552023、552024、552025、552026、552027、552028、552029、552030、552031、552032、552033、552034、552038、552039、552041、552044、552046、552047、552049、552050、552051、552052、552053、552054、552055、552056、552057、552058、552059、552060、552061、552062、552063、552064、552065、552068、552069、552070、552071、552073、552074、552075、552076、552077、552078、552079、552080、552081、552082、552083、552084、552085、552086、552087、552088、552089、552090、552091、552092、552093、552094、552095、552096、552097、552098、552099、552100、552101、552115、552117、552123、552125、552127、552128、552129、552132、552133、552138、552139、552140、552141、552143、552144、552145、552146、552147、552148、552149、552150、552151、552152、552158、552159、552160、552163、552168、552179、552187、552188、552192、552193、552195、552199、552200、552201、552202、552203、552204、552205、552206、552207、552208、552210、552211、552213、552214、552222、552246、552247、552248、552253、552254、552255、552258、552294、552301、552302、552306、552307、552308、552309、552310、552312、552314、552315、552317、552318、552321、552322、552323、552325、552332、552337、552339、552347、552348、552349、552354、552355、552358、552359、552360、55

10
20
30
40
50

2 3 6 1、5 5 2 3 6 2、5 5 2 3 6 3、5 5 2 3 6 4、5 5 2 3 6 5、5 5 2 3 6 6、
5 5 2 3 6 7、5 5 2 3 6 8、5 5 2 3 6 9、5 5 2 3 7 1、5 5 2 3 7 3、5 5 2 3 7
4、5 5 2 3 7 5、5 5 2 3 7 6、5 5 2 3 7 7、5 5 2 3 7 8、5 5 2 3 7 9、5 5 2
4 0 3、5 5 2 4 0 8、5 5 2 4 0 9、5 5 2 4 1 1、5 5 2 4 1 8、5 5 2 4 1 9、5
5 2 4 2 0、5 5 2 4 2 4、5 5 2 4 4 2、5 5 2 4 6 4、5 5 2 4 6 5、5 5 2 4 6 6
、5 5 2 4 6 7、5 5 2 4 7 2、5 5 2 4 7 4、5 5 2 4 7 5、5 5 2 4 7 7、5 5 2 4
7 8、5 5 2 5 2 1、5 5 2 5 2 2、5 5 2 5 2 3、5 5 2 5 2 7、5 5 2 5 2 8、5 5
2 5 2 9、5 5 2 5 3 0、5 5 2 5 3 4、5 5 2 5 6 7、5 5 2 5 7 8、5 5 2 5 7 9、
5 5 2 5 8 4、5 5 2 5 8 6、5 5 2 5 8 7、5 5 2 5 8 8、5 5 2 5 9 0、5 5 2 7 8
9、5 5 2 8 0 3、5 5 2 8 0 4、5 5 2 8 0 5、5 5 2 8 0 8、5 5 2 8 1 6、5 5 2 10
8 1 7、5 5 2 8 1 8、5 5 2 8 1 9、5 5 2 8 2 0、5 5 2 8 2 1、5 5 2 8 2 2、5
5 2 8 2 3、5 5 2 8 2 4、5 5 2 8 2 8、5 5 2 8 2 9、5 5 2 8 3 0、5 5 2 8 3 3
、5 5 2 8 3 4、5 5 2 8 3 5、5 5 2 8 4 2、5 5 2 8 4 3、5 5 2 8 4 4、5 5 2 8
4 6、5 5 2 8 4 8、5 5 2 8 4 9、5 5 2 8 5 0、5 5 2 8 5 1、5 5 2 8 5 2、5 5
2 8 5 3、5 5 2 8 5 4、5 5 2 8 5 5、5 5 2 8 5 6、5 5 2 8 5 7、5 5 2 8 5 8、
5 5 2 8 5 9、5 5 2 8 6 0、5 5 2 8 6 1、5 5 2 8 6 3、5 5 2 8 6 4、5 5 2 8 6
5、5 5 2 8 7 2、5 5 2 8 9 4、5 5 2 9 0 3、5 5 2 9 0 4、5 5 2 9 0 7、5 5 2
9 0 9、5 5 2 9 1 0、5 5 2 9 1 1、5 5 2 9 1 3、5 5 2 9 1 4、5 5 2 9 1 5、5
5 2 9 1 6、5 5 2 9 1 7、5 5 2 9 1 8、5 5 2 9 2 2、5 5 2 9 2 3、5 5 2 9 2 5
、5 5 2 9 2 7、5 5 2 9 2 8、5 5 2 9 2 9、5 5 2 9 3 0、5 5 2 9 3 1、5 5 2 9 20
3 2、5 5 2 9 3 3、
5 5 2 9 3 4、5 5 2 9 3 5、5 5 2 9 3 6、5 5 2 9 3 7、5 5 2 9 3 8、5 5 2 9 3
9、5 5 2 9 4 0、5 5 2 9 4 1、5 5 2 9 4 2、5 5 2 9 4 3、5 5 2 9 4 4、5 5 2
9 4 5、5 5 2 9 4 6、5 5 2 9 5 7、5 5 2 9 6 1、5 5 2 9 6 6、5 5 2 9 6 9、5
5 2 9 7 1、5 5 2 9 7 2、5 5 2 9 7 4、5 5 2 9 7 6、5 5 2 9 7 9、5 5 2 9 8 0
、5 5 2 9 8 1、5 5 2 9 8 3、5 5 2 9 8 4、5 5 2 9 8 8、5 5 2 9 8 9、5 5 2 9
9 0、5 5 2 9 9 1、5 5 2 9 9 5、5 5 2 9 9 6、5 5 2 9 9 8、5 5 2 9 9 9、5 5
3 0 0 1、5 5 3 0 0 2、5 5 3 0 0 3、5 5 3 0 0 4、5 5 3 0 0 6、5 5 3 0 0 8、
5 5 3 0 0 9、5 5 3 0 1 0、5 5 3 0 1 1、5 5 3 0 1 2、5 6 6 8 2 8、5 6 6 8 2
9、5 6 6 8 3 0、5 6 6 8 3 1、5 6 6 8 3 2、5 7 7 1 2 0、5 7 7 1 2 1、5 7 7 30
1 2 2、5 7 7 1 2 3、5 7 7 1 2 4、5 7 7 1 2 5、5 7 7 1 2 6、5 7 7 1 2 7、5
7 7 1 2 8、5 7 7 1 2 9、5 7 7 1 3 0、5 7 7 1 3 1、5 7 7 1 3 2、5 7 7 1 3 3
、5 7 7 1 3 4、5 7 7 1 3 5、5 7 7 1 3 6、および 5 8 2 6 6 6。

【0279】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV
核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも70%の阻害をもたらす：配
列番号12、17、18、20、21、22、24、25、26、27、28、29、3
9、40、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、83、89
、92、96、98、100、103、112、123、125、126、127、13
6、137、139、140、142、143、145、147、149、151、15 40
3、166、167、168、174、176、177、178、179、181、18
6、187、188、190、198、201、207、209、210、211、21
2、213、224、225、226、227、232、234、240、321、32
4、325、326、327、329、330、331、332、335、336、33
7、339、342、343、344、345、346、357、358、359、36
3、364、368、370、371、372、375、376、377、378、37
9、382、383、384、387、388、389、390、391、392、39
5、397、400、401、402、403、404、405、409、410、41
2、413、417、418、420、421、422、423、424、425、42
6、427、430、435、436、438、442、443、444、445、44 50

6、447、448、449、450、451、457、459、462、463、46
 4、465、466、467、468、469、470、473、474、475、47
 8、479、480、481、482、483、484、485、487、488、48
 9、490、492、496、497、500、501、504、505、508、51
 0、512、513、514、515、516、517、520、521、524、52
 5、526、527、528、529、530、531、539、543、544、54
 5、546、547、548、551、552、553、554、555、556、55
 7、558、559、560、561、566、567、569、571、572、57
 3、574、575、576、577、578、579、580、588、589、59
 0、595、596、597、598、599、600、601、602、605、60 10
 6、608、609、610、611、612、613、614、615、616、61
 7、618、619、623、624、625、626、627、628、631、63
 2、634、636、637、638、639、640、641、642、643、64
 4、645、646、647、648、649、650、652、653、654、65
 7、658、659、660、661、662、663、665、666、667、66
 9、671、672、673、674、675、676、677、678、679、68
 0、682、684、686、687、688、689、690、691、692、69
 3、694、695、696、698、699、700、701、702、703、70
 4、705、706、707、708、709、710、711、712、713、71 20
 4、715、716、717、718、719、720、721、722、723、72
 4、725、726、727、728、729、730、731、733、734、73
 5、736、737、738、740、741、742、745、754、755、75
 6、757、768、777、778、779、780、781、782、784、79
 0、791、792、793、794、795、796、797、798、799、80
 0、801、802、803、804、805、806、807、808、809、81
 0、811、812、814、815、817、818、819、820、821、82
 2、823、824、825、826、827、828、833、834、842、84
 3、844、849、852、854、860、892、893、894、895、89
 6、897、898、899、900、1288、1289、1290、1291、12 30
 92、1293、1294、1295、1296、1297、1298、1299、13
 00、1301、1302、1303、1304、1305、1306、1307、13
 08、1309、1310、1311、1312、1313、1314、1315、13
 16、1317、1320、1322、1323、1324、1325、1326、13
 27、1329、1330、1331、1332、1333、1334、1335、13
 36、1337、1338、1340、1341、1342、1343、1344、13
 45、1346、1347、1348、1349、および1350、1367、1368
 、1369、1370、1372、および1376。

【0280】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV
 核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも80%の阻害をもたらす：I 40
 SIS番号510100、509931、510116、505317、505319、
 505323、505326、505327、505330、505339、50534
 6、505347、505358、509934、146786、524414、524
 415、524416、524418、524419、524425、524426、5
 24431、524432、524434、524446、524447、524452
 、524459、524460、524466、524469、524475、5244
 77、524478、524479、524482、524485、524490、52
 4491、524492、524493、524494、524495、524499、
 524502、524503、524507、524510、524511、52451 50
 2、524520、524525、524528、524532、524533、524

5 3 4、5 2 4 5 3 5、5 2 4 5 3 6、5 2 4 5 4 0、5 2 4 5 4 1、5 2 4 5 4 7、5
2 4 5 5 2、5 2 4 5 5 3、5 2 4 5 5 6、5 2 4 5 6 1、5 2 4 5 6 4、5 2 4 5 6 5
、5 2 4 5 6 8、5 2 4 5 7 0、5 2 4 5 7 1、5 2 4 5 7 2、5 2 4 5 7 3、5 2 4 5
7 8、5 2 4 5 8 0、5 2 4 5 8 6、5 2 4 5 9 0、5 2 4 5 9 1、5 2 4 5 9 4、5 2
4 5 9 5、5 2 4 6 0 2、5 2 4 6 0 4、5 2 4 6 0 6、5 2 4 6 0 7、5 2 4 6 1 0、
5 2 4 6 1 1、5 2 4 6 1 4、5 2 4 6 1 6、5 2 4 6 1 7、5 2 4 6 1 8、5 2 4 6 1
9、5 2 4 6 2 0、5 2 4 6 2 1、5 2 4 6 3 3、5 2 4 6 3 4、5 2 4 6 3 5、5 2 4
6 3 6、5 2 4 6 3 7、5 2 4 6 4 1、5 2 4 6 4 3、5 2 4 6 4 4、5 2 4 6 4 6、5
2 4 6 4 9、5 2 4 6 5 0、5 2 4 6 5 1、5 2 4 6 5 7、5 2 4 6 6 2、5 2 4 6 6 4
、5 2 4 6 6 7、5 2 4 6 7 0、5 2 4 6 7 8、5 2 4 6 7 9、5 2 4 6 8 0、5 2 4 6 10
8 6、5 2 4 6 8 8、5 2 4 6 9 0、5 2 4 6 9 1、5 2 4 6 9 2、5 2 4 6 9 5、5 2
4 6 9 8、5 2 4 6 9 9、5 2 4 7 0 1、5 2 4 7 0 2、5 2 4 7 0 4、5 2 4 7 0 5、
5 2 4 7 0 6、5 2 4 7 0 7、5 2 4 7 0 8、5 2 4 7 0 9、5 2 4 7 1 3、5 2 4 7 1
5、5 2 4 7 1 6、5 2 4 7 1 7、5 2 4 7 1 8、5 2 4 7 2 1、5 2 4 7 2 6、5 2 4
7 2 7、5 2 4 7 2 8、5 2 4 7 2 9、5 2 4 7 3 0、5 2 4 7 3 1、5 2 4 7 3 3、5
2 4 7 3 4、5 2 4 7 3 5、5 2 4 7 3 7、5 2 4 7 3 9、5 2 4 7 4 1、5 2 4 7 4 2
、5 2 4 7 4 3、5 2 4 7 4 7、5 2 4 7 4 8、5 2 4 7 4 9、5 2 4 7 5 1、5 2 4 7
5 2、5 2 4 7 5 4、5 2 4 7 5 8、5 2 4 7 6 0、5 2 4 7 6 2、5 2 4 7 6 3、5 2
4 7 6 4、5 2 4 7 6 7、5 2 4 7 6 8、5 2 4 7 6 9、5 2 4 7 7 1、5 2 4 7 7 3、
5 2 4 7 7 7、5 2 4 7 7 8、5 2 4 7 7 9、5 2 4 7 8 0、5 2 4 7 8 1、5 2 4 7 8
3、5 2 4 7 8 4、5 2 4 7 8 8、5 2 4 7 8 9、5 2 4 7 9 1、5 2 4 7 9 2、5 2 4
7 9 3、5 2 4 7 9 4、5 2 4 7 9 5、5 2 4 7 9 6、5 2 4 7 9 7、5 2 4 7 9 8、5
2 4 8 0 1、5 2 4 8 0 3、5 2 4 8 0 4、5 2 4 8 0 5、5 2 4 8 0 6、5 2 4 8 0 7
、5 2 4 8 0 8、5 2 4 8 0 9、5 2 4 8 1 0、5 2 4 8 1 1、5 2 4 8 1 3、5 2 4 8
1 6、5 2 4 8 1 9、5 2 4 8 2 2、5 2 4 8 2 3、5 2 4 8 2 4、5 2 4 8 2 7、5 2
4 8 2 8、5 2 4 8 2 9、5 2 4 8 3 3、5 2 4 8 4 2、5 2 4 8 4 4、5 2 4 8 8 0、
5 2 4 8 8 1、5 2 4 8 8 2、5 2 4 8 8 4、5 2 4 8 8 6、5 2 4 8 8 7、5 2 4 8 8
8、5 2 4 8 8 9、5 2 4 8 9 0、5 2 4 8 9 1、5 2 4 8 9 3、5 2 4 9 0 7、5 2 4
9 0 8、5 2 4 9 8 0、5 2 4 9 8 6、5 2 4 9 8 7、5 5 1 9 2 1、5 5 1 9 2 4、5
5 1 9 2 5、5 5 1 9 5 3、5 5 1 9 5 6、5 5 1 9 5 7、5 5 1 9 8 4、5 5 1 9 8 6
、5 5 1 9 8 7、5 5 1 9 8 9、5 5 1 9 9 0、5 5 1 9 9 3、5 5 1 9 9 4、5 5 1 9
9 5、5 5 1 9 9 6、5 5 1 9 9 7、5 5 1 9 9 8、5 5 1 9 9 9、5 5 2 0 0 0、5 5
2 0 0 5、5 5 2 0 0 6、5 5 2 0 1 8、5 5 2 0 1 9、5 5 2 0 2 0、5 5 2 0 2 1、
5 5 2 0 2 2、5 5 2 0 2 3、5 5 2 0 2 4、5 5 2 0 2 5、5 5 2 0 2 6、5 5 2 0 2
7、5 5 2 0 2 8、5 5 2 0 2 9、5 5 2 0 3 0、5 5 2 0 3 1、5 5 2 0 3 2、5 5 2
0 3 3、5 5 2 0 3 4、5 5 2 0 3 9、5 5 2 0 4 4、5 5 2 0 4 6、5 5 2 0 5 0、5
5 2 0 5 1、5 5 2 0 5 2、5 5 2 0 5 3、5 5 2 0 5 4、5 5 2 0 5 5、5 5 2 0 5 6
、5 5 2 0 5 7、5 5 2 0 5 8、5 5 2 0 5 9、5 5 2 0 6 0、5 5 2 0 6 1、5 5 2 0
6 2、5 5 2 0 6 3、5 5 2 0 6 4、5 5 2 0 6 5、5 5 2 0 7 3、5 5 2 0 7 7、5 5
2 0 7 8、5 5 2 0 7 9、5 5 2 0 8 0、5 5 2 0 8 2、5 5 2 0 8 3、5 5 2 0 8 4、
5 5 2 0 8 5、5 5 2 0 8 6、5 5 2 0 8 7、5 5 2 0 8 8、5 5 2 0 8 9、5 5 2 0 9
0、5 5 2 0 9 1、5 5 2 0 9 2、5 5 2 0 9 3、5 5 2 0 9 4、5 5 2 0 9 5、5 5 2
0 9 6、5 5 2 0 9 7、5 5 2 0 9 8、5 5 2 1 3 8、5 5 2 1 3 9、5 5 2 1 4 5、5
5 2 1 4 6、5 5 2 1 4 7、5 5 2 1 4 9、5 5 2 1 9 2、5 5 2 1 9 3、5 5 2 1 9 9
、5 5 2 2 0 0、5 5 2 2 0 1、5 5 2 2 0 7、5 5 2 2 4 6、5 5 2 2 4 7、5 5 2 2
5 3、5 5 2 3 0 1、5 5 2 3 0 7、5 5 2 3 0 8、5 5 2 3 1 0、5 5 2 3 1 7、5 5
2 3 4 7、5 5 2 3 4 8、5 5 2 3 5 4、5 5 2 3 5 5、5 5 2 3 6 0、5 5 2 3 6 1、
5 5 2 3 6 2、5 5 2 3 6 3、5 5 2 3 6 4、5 5 2 3 6 5、5 5 2 3 6 6、5 5 2 3 6
7、5 5 2 3 7 1、5 5 2 3 7 5、5 5 2 4 6 4、5 5 2 4 6 5、5 5 2 5 2 1、5 5 2
8 0 8、5 5 2 8 1 6、5 5 2 8 1 7、5 5 2 8 1 8、5 5 2 8 1 9、5 5 2 8 2 0、5

5 2 8 2 2、5 5 2 8 2 4、5 5 2 8 3 4、5 5 2 8 4 4、5 5 2 8 4 9、5 5 2 8 5 0
、5 5 2 8 5 1、5 5 2 8 5 2、5 5 2 8 5 3、5 5 2 8 5 4、5 5 2 9 1 6、5 5 2 9
2 2、5 5 2 9 2 3、5 5 2 9 2 5、5 5 2 9 3 0、5 5 2 9 3 1、5 5 2 9 3 2、5 5
2 9 3 3、5 5 2 9 3 6、5 5 2 9 3 7、5 5 2 9 3 8、5 5 2 9 3 9、5 5 2 9 4 2、
5 5 2 9 4 3、5 5 2 9 4 4、5 5 2 9 8 0、5 5 2 9 8 8、5 5 2 9 8 9、5 5 2 9 9
6、5 5 2 9 9 8、5 5 3 0 0 2、5 5 3 0 0 3、5 6 6 8 2 8、5 6 6 8 2 9、5 6 6
8 3 0、5 6 6 8 3 1、5 6 6 8 3 2、5 7 7 1 2 0、5 7 7 1 2 1、5 7 7 1 2 2、5
7 7 1 2 3、5 7 7 1 2 4、5 7 7 1 2 5、5 7 7 1 2 6、5 7 7 1 2 7、5 7 7 1 2 8
、5 7 7 1 3 0、5 7 7 1 3 1、5 7 7 1 3 2、5 7 7 1 3 3、5 7 7 1 3 4、5 7 7 1
3 5、5 7 7 1 3 6、および5 8 2 6 6 6。

10

【0 2 8 1】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV
核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも80%の阻害をもたらす：配
列番号17、20、22、24、26、28、39、40、50、51、83、89、1
03、123、126、127、136、137、143、147、149、168、1
76、177、178、179、187、188、210、211、212、224、2
25、226、227、232、325、326、327、329、330、336、3
37、342、343、345、357、358、363、370、371、376、3
79、387、388、389、392、395、400、401、402、403、4
04、405、409、412、413、417、420、421、422、430、4
35、438、442、443、444、445、446、450、451、457、4
62、463、466、474、475、478、480、481、482、483、4
88、490、496、500、501、504、505、512、514、516、5
17、520、521、524、526、527、528、529、530、531、5
43、544、545、546、547、551、553、554、555、559、5
60、561、567、572、574、577、580、588、589、590、5
96、598、600、601、602、605、608、609、611、612、6
14、615、616、617、618、619、623、625、626、627、6
28、631、636、637、638、639、640、641、643、644、6
45、646、648、650、652、653、654、658、659、660、6
62、663、665、669、671、673、674、675、678、679、6
80、682、684、688、689、690、691、692、694、695、6
99、700、702、703、704、705、706、707、708、709、7
12、714、715、716、717、718、719、720、721、722、7
23、725、728、731、734、735、736、740、741、745、7
56、791、792、793、795、797、798、799、800、801、8
02、804、805、806、807、819、820、892、898、899、1
292、1293、1295、1296、1301、1302、1303、1304、1
305、1306、1307、1308、1310、1312、1316、1322、1
324、1325、1326、1327、1330、1331、1332、1333、1
334、1335、1338、1339、1340、1341、1344、1345、1
349、1350、1368、1372、および1376。

20

30

40

【0 2 8 2】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV
核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも90%の阻害をもたらす：I
SIS番号524414、524415、524432、524460、524466、
524469、524475、524477、524493、524512、52453
5、524540、524552、524561、524572、524617、524
619、524634、524641、524644、524657、524667、5
24691、524698、524699、524701、524706、524707

50

、524709、524713、524715、524716、524718、524721、524726、524729、524730、524731、524733、524734、524735、524739、524743、524754、524763、524764、524767、524771、524780、524781、524784、524788、524789、524791、524792、524793、524794、524795、524796、524797、524798、524801、524803、524804、524805、524806、524807、524808、524809、524810、524811、524822、524827、524842、551986、551987、551989、552005、552018、552019、552020、552021、552022、552023、552025、552046、552050、552051、552052、552053、552054、552055、552057、552082、552083、552084、552085、552086、552087、552088、552089、552092、552093、552096、552097、552307、552317、552355、552361、552362、552363、552817、552851、552922、552923、566828、566829、566830、566831、566832、577120、577121、577122、577123、577124、577125、577126、577127、577128、577130、577131、577132、577134、577135、577136、および582666。

【0283】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも90%の阻害をもたらす：配列番号17、24、50、51、137、143、147、176、211、212、224、226、227、325、326、343、371、376、379、403、422、445、450、462、482、527、529、544、551、554、567、577、601、608、609、611、616、617、619、623、625、626、628、631、636、639、640、641、643、644、645、646、650、654、665、674、675、678、682、691、692、695、699、700、702、703、704、705、706、707、708、709、712、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、735、801、804、805、807、1296、1302、1303、1304、1312、1325、1326、1332、1334、1340、1345、1349、および1376。

【0284】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも95%の阻害をもたらす：ISIS番号524619、524634、524641、505339、524698、524709、524718、524731、524734、524789、524791、524792、524793、524794、524795、524796、524797、524798、524801、524803、524804、524805、524806、505346、146785、524807、505347、524808、524809、524810、524811、146786、525101、525102、525103、525107、525108、525109、525110、525111、525112、525113、525114、525115、525116、525117、525118、525119、525120、552018、552050、552019、552051、552020、552052、551987、552021、552053、552005、552022、552054、551989、552023、552055、552084、552085、552086、552087、552088、552361、552317、566831、577123、577124、566830、566828、566829、577127、577135、57

7 1 3 2、5 7 7 1 3 6、5 6 6 8 3 2、および5 7 7 1 2 2。

【0285】

特定の実施形態では、以下のアンチセンス化合物またはオリゴヌクレオチドは、HBV 核酸のある領域を標的とし、HBV mRNAの少なくとも95%の阻害をもたらす：配列番号17、50、137、143、187、210、212、224、529、544、551、608、619、628、641、645、700、702、703、704、705、706、707、708、709、712、715、716、717、718、719、720、721、722、723、1014、1015、1016、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1028、1029、1030、1031、1032、1033、1236、1302、1312、1334、1340、1345、1349。

10

【0286】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物をそれを必要とする動物に投与することを含む、動物におけるHBV関連疾患、障害、または状態を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号5～310、321～802、804～1272、1288～1350、1364～1372、1375、1376、および1379の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続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。

【0287】

20

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物をそれを必要とする動物に投与することを含む、動物におけるHBV関連疾患、障害、または状態を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号17、51、86、93、95、98、100、102、104、106、109、112、115、117、137、140、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、167、168、176、177～179、181、188、190～192、194、199、201、208、209、211、226、230～237、244、245、247、252、254、256、258、260、262、264、266、271、1318～1347、1364～1372、1375、1376、および1379の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続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み、修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖および／または拘束エチル(cEt)糖を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に2個、3個、または4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

30

【0288】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV発現を減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号5～310、321～802、804～1272、1288～1350、1364～1372、1375、1376、および1379の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、HBVを標的とする10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。

40

【0289】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV発現を減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号17、51、86、93、95、98、100、102、104、106、109、112、115、117、137、140、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、167、168、176

50

、177～179、181、188、190～192、194、199、201、208、209、211、226、230～237、244、245、247、252、254、256、258、260、262、264、266、271、1318～1347、1364～1372、1375、および1376の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、HBVを標的とする10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含み、この修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖および／または拘束エチル(cEt)糖を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

10

【0290】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV関連疾患、障害、または状態を防止、改善、または治療する方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号17、51、86、93、95、98、100、102、104、106、109、112、115、117、137、140、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、167、168、176、177～179、181、188、190～192、194、199、201、208、209、211、226、230～237、244、245、247、252、254、256、258、260、262、264、266、271、1318～1347、1364～1372、1375、および1376の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、HBVを標的とする10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含み、この修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖および／または拘束エチル(cEt)糖を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

20

30

【0291】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物をそれを必要とする動物に投与することを含む、動物におけるHBV関連疾患、障害、または状態を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号5、15、16、33、39～95、123～135、163～175、180～310、321～406、413～455、461～802、または804～1272の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続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。

【0292】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物をそれを必要とする動物に投与することを含む、動物におけるHBV関連疾患、障害、または状態を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号6～14、17～32、34～38、96～122、136～162、176～179、407～412、456～462、523～538の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続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み、この修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖を含む。

40

【0293】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、14ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オ

50

リゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～3個、または2個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3～4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、または6個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、18ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、3～5個、または4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

【0294】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV発現を減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号5～310、321～802、804～1272、または1288～1350の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、HBVを標的とする10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。

【0295】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV発現を減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号5、15、16、33、39～95、123～135、163～175、180～310、321～406、413～455、461～802、または804～1272の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、HBVを標的とする10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。

【0296】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV発現を減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号6～14、17～32、34～38、96～122、136～162、176～179、407～412、456～462、523～538の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、HBVを標的とする10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含み、この修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖を含む。

【0297】

特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、14ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～3個、または2個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、または6個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3～4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、18ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、3～5個、または4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

【0298】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV関連疾患、障害、または状態を防止、改善、または治療する方法を提供する。特定の実施形態では、この化合物または組成物は、HBVを標的とする、10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、化合物または組成物は、配列番号5～310、321～802、804～1272、または1288～1350の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、HBVを標的とする10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含み、この修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号5～310、321～802、または804～1272の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号5、15、16、33、39～95、123～135、163～175、180～310、321～406、413～455、461～802、または804～1272の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号6～14、17～32、34～38、96～122、136～162、176～179、407～412、456～462、523～

10

20

30

40

50

538の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有し、この修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、14ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1~3個、または2個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1~5個、2~4個、または3個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17ヌクレオシド長であり、9個または10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、または6個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1~5個、2~4個、または3~4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、18ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1~5個、3~5個、または4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1~5個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

【0299】

H B V 関連疾患、障害、または状態の例としては、慢性H B V 感染、黄疸、肝臓炎、肝線維症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、H B V ウイルス血症、ならびにB型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス抗原の存在の陽性結果、またはB型肝炎ウイルス抗原に特異的な抗体の存在の陽性結果に伴って、インフルエンザ様疾病、衰弱、疼痛、頭痛、発熱、食欲不振、下痢、悪心嘔吐、身体の肝臓範囲にわたる疼痛、粘土色または灰色の便、全身のそう痒感、および濃い色の尿のうちのいずれかまたは全てを含み得る症状を有する状態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0300】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるH B V m R N A 発現を減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、この化合物または組成物は、H B V を標的とする、10~30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、動物におけるH B V m R N A 発現の減少は、H B V 関連疾患、障害、または状態を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、動物におけるH B V m R N A 発現の減少は、肝疾患を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、H B V m R N A 発現は、少なくとも5%、

10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%減少される。

【0301】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBVタンパク質レベルを減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、この化合物または組成物は、HBVを標的とする、10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、動物におけるHBVタンパク質レベルの減少は、HBV関連疾患、障害、または状態を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、動物におけるHBVタンパク質レベルの減少は、肝疾患を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、HBVタンパク質レベルは、少なくとも5%、10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%減少される。

10

【0302】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV DNAレベルを減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、この化合物または組成物は、HBVを標的とする、10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、動物におけるHBV DNAレベルの減少は、HBV関連疾患、障害、または状態を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトであってもよく、B型肝炎ウイルスはヒトB型肝炎ウイルスであってもよい。より具体的には、ヒトB型肝炎ウイルスは、ヒト地理的遺伝子型：A（北西欧、北米、中米）、B（インドネシア、中国、ベトナム）、C（東アジア、韓国、中国、日本、ポリネシア、ベトナム）、D（地中海地域、中東、インド）、E（アフリカ）、F（アメリカ先住民、ポリネシア）、G（米国、フランス）、またはH（中米）のいずれであってもよい。特定の実施形態では、動物におけるHBV DNAレベルの減少は、肝疾患を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、HBV DNAレベルは、少なくとも5%、10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%減少される。

20

【0303】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、動物におけるHBV抗原レベルを減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、この化合物または組成物は、HBVを標的とする、10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、抗原は、HBsAgまたはHBeAgである。特定の実施形態では、動物におけるHBV抗原レベルの減少は、HBV関連疾患、障害、または状態を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、動物におけるHBV抗原レベルの減少は、肝疾患を防止、改善、または治療する。特定の実施形態では、HBV抗原レベルは、少なくとも5%、10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%減少される。

30

40

【0304】

特定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、B型肝炎ウイルスに感染した動物においてHBV DNAおよびHBV抗原を減少させる方法を提供する。特定の実施形態では、この化合物または組成物は、HBVを標的とする、10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、抗原は、HBsAgまたはHBeAgである。特定の実施形態では、市販のELISA系の現在利用可能な検出限界で判定する際に、セロコンバージョンの決定因子としてHBeAgをモニターする場合、血清HBeAgの不在および血清HBeAbの存在と定義され、またはセロコンバージョンの決定因子としてHBsAgをモニターする場合、血清HBsAgの不在として定義される、セロコンバージョンを生じるのに十分な

50

程度、HBV抗原の量を減少させてもよい。

【0305】

特定の実施形態は、HBV関連疾患、障害、または状態を有する動物を治療するための方法を提供し、この方法は、a) HBV関連疾患、障害、または状態を有する当該動物を特定することと、b) 14～20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドであって、当該修飾オリゴヌクレオチド全体にわたって測定したとき、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363のいずれかに少なくとも90%相補的な核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、治療有効量の化合物または組成物を当該動物に投与することと、を含む。特定の実施形態では、動物に投与される治療有効量の化合物または組成物は、動物におけるHBV関連疾患、障害、もしくは状態、またはその症状を治療または軽減する。特定の実施形態では、HBV関連疾患、障害、または状態は、肝疾患である。特定の実施形態では、この関連疾患、障害、または状態は、慢性HBV感染、黄疸、肝癌、肝臓炎、肝線維症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、HBVウイルス血症、または移植に関連する肝疾患である。

10

【0306】

特定の実施形態は、HBV関連疾患、障害、または状態を有する動物を治療するための方法を提供し、この方法は、a) HBV関連疾患、障害、または状態を有する当該動物を特定することと、b) 14～20個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドであって、当該修飾オリゴヌクレオチド全体にわたって測定したとき、配列番号1に少なくとも90%相補的な核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、治療有効量の化合物または組成物を当該動物に投与することと、を含む。特定の実施形態では、動物に投与される治療有効量の化合物または組成物は、動物において、HBV関連疾患、障害、もしくは状態、またはその症状を治療または軽減する。特定の実施形態では、HBV関連疾患、障害、または状態は、肝疾患である。特定の実施形態では、この関連疾患、障害、または状態は、慢性HBV感染、黄疸、肝癌、肝臓炎、肝線維症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、HBVウイルス血症、または移植に関連する肝疾患である。

20

30

【0307】

特定の実施形態では、HBVは、GENBANK受託番号U95551.1（配列番号1として本明細書に組み込まれる）に記載される配列、またはその任意の変異体または断片を有する。特定の実施形態では、HBVは、配列番号1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1287、1352、1353、1354、1359、1360、1361、1362、および1363に記載のヒト配列の切断部分を有する。

【0308】

特定の実施形態では、動物は、ヒトである。

【0309】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、第1の薬剤として指定される。特定の実施形態では、方法は、第1の薬剤と1つ以上の第2の薬剤とを投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、第1の薬剤と1つ以上の第2の薬剤とを投与することを含む。特定の実施形態では、第1の薬剤と1つ以上の第2の薬剤とは同時投与される。特定の実施形態では、第1の薬剤と1つ以上の第2の薬剤とは、順次的にまたは併用的に同時投与される。

40

【0310】

特定の実施形態では、1つ以上の第2の薬剤も本明細書に記載の化合物または組成物である。特定の実施形態では、1つ以上の第2の薬剤は、本明細書に記載の化合物または組成物とは異なる。1つ以上の第2の薬剤の例としては、抗炎症剤、化学療法剤、または抗

50

感染剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0311】

他の関連する実施形態では、付加的な治療薬は、HBV薬剤、HCV薬剤、化学療法剤、抗生物質、鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症（NSAID）剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、制嘔吐剤、止痢薬、または免疫抑制剤であってよい。

【0312】

特定の実施形態では、1つ以上の第2の薬剤はHBV薬剤である。特定の実施形態では、HBV薬剤としては、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2a、およびインターフェロンアルファコン-1（ペグ化または非ペグ化）、リバビリン；HBV RNA複製阻害剤；第2のアンチセンスオリゴマー；HBV治療ワクチン；HBV予防ワクチン；ラミブジン（3TC）；エンテカビル（ETV）；フマル酸テノホビルジソプロキシル（TDF）；テルビブジン（LdT）；アデホビル；またはHBV抗体治療薬（モノクローナルまたはポリクローナル）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0313】

特定の実施形態では、1つ以上の第2の薬剤はHCV薬剤である。特定の実施形態では、HBV薬剤としては、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2a、およびインターフェロンアルファコン-1（ペグ化または非ペグ化）；リバビリン；HCV RNA複製阻害剤（例えば、Vir Pharma社のVP50406シリーズ）；HCVアンチセンス薬剤；HCV治療ワクチン；HCVプロテアーゼ阻害剤；HCVヘリカーゼ阻害剤；またはHCVモノクローナルもしくはポリクローナル抗体治療薬が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0314】

特定の実施形態では、1つ以上の第2の薬剤は、抗炎症剤（すなわち、炎症軽減療法）である。特定の実施形態では、炎症軽減療法としては、治療的な生活様式の変更、ステロイド剤、NSAID、またはDMARDが挙げられるが、これらに限定されない。ステロイド剤は、副腎皮質ステロイド剤であってもよい。NSAIDは、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、COX阻害剤、インドメタシン等であってもよい。DMARDは、TNF阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤、ピリミジン合成阻害剤、スルファサラジン、メトトレキサート等であってもよい。

30

【0315】

特定の実施形態では、1つ以上の第2の薬剤は、化学療法剤（すなわち、癌治療剤）である。化学療法剤としては、ダウノルビシン、ダウノマイシン、ダクチノマイシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、エソルビシン、ブレオマイシン、マホスファミド、イホスファミド、シトシンアラビノシド、ビス-クロロエチルニトロソウレア、ブスルファン、マイトマイシンC、アクチノマイシンD、ミトラマイシン、プレドニゾン、ヒドロキシprogesterone、テストステロン、タモキシフェン、ダカルバジン、プロカルバジン、ヘキサメチルメラミン、ペンタメチルメラミン、ミトキサントロン、アムサクリン、クロラムブシル、メチルシクロヘキシルニトロソウレア、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、シクロホスファミド、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン（CA）、5-アザシチジン、ヒドロキシウレア、デオキシコホルマイシン、4-ヒドロキシペルオキシシクロホスホラミド、5-フルオロウラシル（5-FU）、5-フルオロデオキシウリジン（5-FUdR）、メトトレキサート（MTX）、コルヒチン、タクソール、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、トリメトトレキサート、テニポシド、シスプラチン、ゲムシタビン、およびジエチルスチルベストロール（DES）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0316】

特定の実施形態では、1つ以上の第2の薬剤は抗感染剤である。抗感染剤の例としては、抗生物質、抗真菌剤、および抗ウイルス剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0317】

50

特定の実施形態では、投与は非経口投与を含む。

【0318】

特定の実施形態は、B型肝炎ウイルスに感染した哺乳動物中のHBV mRNA、DNA、タンパク質の量、および／またはHBV抗原の量を減少させるための方法であって、治療前の哺乳動物中のHBV mRNA、タンパク質の量およびHBV抗原の量と比較して、B型肝炎ウイルス感染およびB型肝炎抗原を減少させるために、治療有効量の上述の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトであってもよく、B型肝炎ウイルスはヒトB型肝炎ウイルスであってもよい。より具体的には、ヒトB型肝炎ウイルスは、ヒト地理的遺伝子型：A（北西欧、北米、中米）、B（インドネシア、中国、ベトナム）、C（東アジア、韓国、中国、日本、ポリネシア、ベトナム）、D（地中海地域、中東、インド）、E（アフリカ）、F（アメリカ先住民、ポリネシア）、G（米国、フランス）、またはH（中米）のいずれであってもよい。

10

【0319】

特定の実施形態では、B型肝炎ウイルスに感染した哺乳動物中のHBV mRNA、DNA、タンパク質の量、および／またはHBV抗原の量を減少させるための方法であって、治療前の哺乳動物中のHBV mRNA、タンパク質の量およびHBV抗原の量と比較して、B型肝炎ウイルス感染およびB型肝炎抗原を減少させるために、治療有効量の上述の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、mRNAの量が、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド投与前の量と比較して少なくとも70%減少する方法を提供する。特定の実施形態では、B型肝炎ウイルスに感染した哺乳動物中のHBV mRNA、DNA、タンパク質の量、および／またはHBV抗原の量を減少させるための方法であって、治療前の哺乳動物中のHBV mRNA、タンパク質の量およびHBV抗原の量と比較して、B型肝炎ウイルス感染およびB型肝炎抗原を減少させるために、治療有効量の上述の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、mRNAの量が、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド投与前の量と比較して少なくとも75%減少する方法を提供する。特定の実施形態では、B型肝炎ウイルスに感染した哺乳動物中のHBV mRNA、DNA、タンパク質の量、および／またはHBV抗原の量を減少させるための方法であって、治療前の哺乳動物中のHBV mRNA、タンパク質の量およびHBV抗原の量と比較して、B型肝炎ウイルス感染およびB型肝炎抗原を減少させるために、治療有効量の上述の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、mRNAの量が、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド投与前の量と比較して少なくとも80%減少する方法を提供する。特定の実施形態では、B型肝炎ウイルスに感染した哺乳動物中のHBV mRNA、DNA、タンパク質の量、および／またはHBV抗原の量を減少させるための方法であって、治療前の哺乳動物中のHBV mRNA、タンパク質の量およびHBV抗原の量と比較して、B型肝炎ウイルス感染およびB型肝炎抗原を減少させるために、治療有効量の上述の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、mRNAの量が、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド投与前の量と比較して少なくとも85%減少する方法を提供する。特定の実施形態では、B型肝炎ウイルスに感染した哺乳動物中のHBV mRNA、DNA、タンパク質の量、および／またはHBV抗原の量を減少させるための方法であって、治療前の哺乳動物中のHBV mRNA、タンパク質の量およびHBV抗原の量と比較して、B型肝炎ウイルス感染およびB型肝炎抗原を減少させるために、治療有効量の上述の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、mRNAの量が、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド投与前の量と比較して少なくとも90%減少する方法を提供する。特定の実施形態では、B型肝炎ウイルスに感染した哺乳動物中のHBV mRNA、DNA、タンパク質の量、および／またはHBV抗原の量を減少させるための方法であって、治療前の哺乳動物中のHBV mRNA、タンパク質の量およびHBV抗原の量と比較して、B型肝炎ウイルス感染およびB型肝炎抗原を減少させるために、治療有効量の上述の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、mRNAの量が、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド投与前の量

20

30

40

50

と比較して少なくとも95%減少する方法を提供する。関連する方法では、HBV抗原はHBsAgまたはHBeAgであってもよく、より具体的には、市販のELISA系の現在利用可能な検出限界で判定する際に、セロコンバージョンの決定因子としてHBeAgをモニターする場合、血清HBeAgの不在および血清HBeAbの存在と定義され、セロコンバージョンの決定因子としてHBsAgをモニターする場合、血清HBsAgの不在として定義される、セロコンバージョンを生じるのに十分な程度、HBV抗原の量を減少させてもよい。

【0320】

特定の実施形態は、HBVに感染した哺乳動物においてB型肝炎ウイルスのセロコンバージョンを促進するための方法であって、治療有効量の上述の医薬組成物をB型肝炎に感染した哺乳動物に投与することと、哺乳動物の血清試料中のHBeAgおよびHBeAbの存在をモニターすること、または哺乳動物の血清試料中のHBsAgの存在をモニターすることを含み、市販のELISA系の現在の検出限界で判定した際に、セロコンバージョンの決定因子としてHBeAgをモニターする場合、血清試料中のHBeAgの不在およびHBeAbの存在、またはセロコンバージョンの決定因子としてHBsAgをモニターする場合、血清試料中のHBsAgの不在が、その哺乳動物におけるセロコンバージョンの指標である方法を提供する。

10

【0321】

特定の実施形態は、動物における肝疾患またはその症状を防止、改善、または治療するための本明細書に記載の化合物または組成物の使用を提供する。特定の実施形態では、この化合物または組成物は、HBVを標的とする、10～30個の連結されたヌクレオシド長の修飾オリゴヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号17、51、86、93、95、98、100、102、104、106、109、112、115、117、137、140、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、167、168、176、177～179、181、188、190～192、194、199、201、208、209、211、226、230～237、244、245、247、252、254、256、258、260、262、264、266、271、1318～1347、1364～1372、1375、1376、および1379の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも10個の連続核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する。

20

30

【0322】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、HepG2.2.1細胞に送達したときに、250nM未満、200nM未満、150nM未満、100nM未満、90nM未満、80nM未満、70nM未満、65nM未満、60nM未満、55nM未満、50nM未満、49nM未満、47nM未満、46nM未満のインビトロIC₅₀のうち少なくとも1つを有するため、効果的である。特定の実施形態では、阻害は、本明細書に記載のプライマープローブセットRTS3370を用いて測定される。

【0323】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、HepG2.2.1細胞に送達したときに、250nM未満、200nM未満、100nM未満、90nM未満、80nM未満、70nM未満、60nM未満、50nM未満、40nM未満、35nM未満、34nM未満、33nM未満、32nM未満、31nM未満のインビトロIC₅₀のうち少なくとも1つを有するため、効果的である。特定の実施形態では、阻害は、本明細書に記載のプライマープローブセットRTS3371を用いて測定される。

40

【0324】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、本明細書に記載のHepG2.2.1細胞に送達したときに、20μM未満、10μM未満、9.5μM未満、9.0μM未満、8.5μM未満、8.0μM未満、7.5μM未満、7.0μM未満、6.5μM未満、6.0μM未満、5.5μM未満、5.0μM未満、4.5μM未満、4.0μM未満、3.5μM未満、3.0μM未満、2.5μM未満のインビトロIC₅₀

50

。のうち少なくとも1つを有するため、効果的である。

【0325】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、生理食塩水で処置した動物の4倍、3倍、または2倍以下のALT値またはAST値の増加、あるいは30%、20%、15%、12%、10%、5%、または2%以下の肝臓、脾臓、または腎臓の重量増加のうち少なくとも1つを有することによって示されるように、忍容性が高い。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、ALTまたはASTが生理食塩水で処置した動物よりも増加していないことによって示されるように、忍容性が高い。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、肝臓、脾臓、または腎臓の重量が生理食塩水で処置した動物よりも増加していないことによって示されるように、忍容性が高い。特定の実施形態では、これらの化合物または組成物は、ISIS 146779、ISIS 146786、ISIS 505317、ISIS 505329、ISIS 505332、ISIS 505346、ISIS 505347、ISIS 505358、ISIS 509926、ISIS 509927、ISIS 509932、ISIS 509934、ISIS 509960、ISIS 509974、ISIS 510038、ISIS 510039、ISIS 510040、ISIS 510041、ISIS 510050、ISIS 509975、ISIS 510100、ISIS 510106、およびISIS 510116を含む。特定の実施形態では、かかる化合物または組成物は、配列番号5～310、321～802、または804～1272のいずれか1つの核酸塩基配列を含む化合物を含む。特定の実施形態では、かかる化合物または組成物は、配列番号5、15、16、33、39～95、123～135、163～175、180～310、321～406、413～455、461～802、または804～1272のいずれか1つの核酸塩基配列を含む化合物を含む。特定の実施形態では、かかる化合物または組成物は、配列番号6～14、17～32、34～38、96～122、136～162、176～179、407～412、456～462、523～538（配列番号を更新する）のいずれか1つの核酸塩基配列を含む化合物を含み、この修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖を含む。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、14ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～3個、または2個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、16ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、17ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、2～4個、または3～4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、18ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、3～5個、または4個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、20ヌクレオシド長であり、10個の連結されたヌクレオシドのギャップセグメントを有する。特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、ギャップの5'末端および3'末端に、1～5個、または5個の糖修飾ヌクレオシドを各々独立して有するウィングセグメントを有する。

【0326】

特定の実施形態は、動物におけるHBV関連疾患、障害、または状態の治療、改善、遅延、または防止のための薬剤の製造における、本明細書に記載の化合物または組成物の使

10

20

30

40

50

用を提供する。

【0327】

特定の実施形態は、動物における肝疾患の治療、改善、遅延、または防止のための薬剤の製造における、本明細書に記載の化合物または組成物の使用を提供する。

【0328】

特定の実施形態は、本明細書に記載のHBV関連疾患、障害、または状態、あるいはその症状を治療、防止、または改善するためのキットを提供し、このキットは、a) 本明細書に記載の化合物または組成物と、場合により、b) 本明細書に記載の付加的な薬剤または治療薬とを含む。キットは、HBV関連疾患、障害、または状態を治療、防止、または改善するためにこのキットを使用するための使用説明書またはラベルをさらに含んでもよい。

10

アンチセンス化合物

【0329】

オリゴマー化合物としては、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオシド、オリゴヌクレオチド類似体、オリゴヌクレオチド模倣体、アンチセンス化合物、アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびsiRNAが挙げられるが、これらに限定されない。オリゴマー化合物は、標的核酸に対する「アンチセンス」であってもよく、これはそれが水素結合によって標的核酸にハイブリダイゼーションすることができることを意味する。

【0330】

20

特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、5'から3'の方向で記載したときに、それが標的とする標的核酸の標的セグメントの逆相補体を含む核酸塩基配列を有する。特定のかかる実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'の方向で記載したときに、それが標的とする標的核酸の標的セグメントの逆相補体を含む核酸塩基配列を有する。

【0331】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、10～30サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、12～30サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、12～22サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、14～30サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、14～20サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、15～30サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、15～20サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、16～30サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、16～20サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、17～30サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、17～20サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、18～30サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、18～21サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、18～20サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、20～30サブユニット長である。言い換えると、かかるアンチセンス化合物はそれぞれ、12～30個の連結されたサブユニット、14～30個の連結されたサブユニット、14～20個のサブユニット、15～30個のサブユニット、15～20個のサブユニット、16～30個のサブユニット、16～20個のサブユニット、17～30個のサブユニット、17～20個のサブユニット、18～30個のサブユニット、18～20個のサブユニット、18～21個のサブユニット、20～30個のサブユニット、または12～22個の連結されたサブユニットで

30

40

50

ある。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、14サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、16サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、17サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、18サブユニット長である。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、20サブユニット長である。他の実施形態では、アンチセンス化合物は、8～80個、12～50個、13～30個、13～50個、14～30個、14～50個、15～30個、15～50個、16～30個、16～50個、17～30個、17～50個、18～22個、18～24個、18～30個、18～50個、19～22個、19～30個、19～50個、または20～30個の連結されたサブユニットである。特定のかかる実施形態では、アンチセンス化合物は、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、36個、37個、38個、39個、40個、41個、42個、43個、44個、45個、46個、47個、48個、49個、50個、51個、52個、53個、54個、55個、56個、57個、58個、59個、60個、61個、62個、63個、64個、65個、66個、67個、68個、69個、70個、71個、72個、73個、74個、75個、76個、77個、78個、79個、または80個の連結されたサブユニット長、または上記の値のうちのいずれか2つによって画定される範囲である。一部の実施形態では、アンチセンス化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、連結されたサブユニットは、ヌクレオチドである。

【0332】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、短縮または切断されていてもよい。例えば、単一のサブユニットを5'末端から欠失させても(5'切断)、あるいは3'末端から欠失させてもよい(3'切断)。HBV核酸を標的とする短縮または切断されたアンチセンス化合物は、2つのサブユニットが、アンチセンス化合物の5'末端から欠失していても、あるいはアンチセンス化合物の3'末端から欠失していてもよい。あるいは、この欠失されるヌクレオチドはアンチセンス化合物全体に分散させてもよく、例えば、アンチセンス化合物中で、5'末端から1個のヌクレオチドが欠失し、3'末端から1個のヌクレオチドが欠失していてもよい。

【0333】

延長されたアンチセンス化合物中に単一の付加サブユニットが存在するとき、その付加サブユニットは、アンチセンス化合物の5'または3'末端に位置してよい。2つ以上の付加サブユニットが存在するとき、付加されたサブユニットは、互いに隣接していてもよく、例えば、アンチセンス化合物中で、2つのサブユニットが、アンチセンス化合物の5'末端に付加されていても(5'付加)、あるいはアンチセンス化合物の3'末端に付加されてもよい(3'付加)。あるいは、付加されるサブユニットはアンチセンス化合物全体に分散させてもよく、例えば、あるアンチセンス化合物中で、1つのサブユニットが5'末端に付加され、1つのサブユニットが3'末端に付加されていてもよい。

【0334】

活性を失うことなく、アンチセンスオリゴヌクレオチド等のアンチセンス化合物の長さを増加もしくは減少させること、および／またはミスマッチ塩基を導入することが可能である。例えば、Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992)において、卵母細胞注入モデルで標的RNAの切断を誘導する能力について、13～25核酸塩基長の一連のアンチセンスオリゴヌクレオチドを試験した。アンチセンスオリゴヌクレオチドの末端付近に8個または11個のミスマッチ塩基を含む、25核酸塩基長のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ミスマッチを含まないアンチセンスオリゴヌクレオチドよりも程度は低かったものの、標的mRNAの特異的切断を導くことができた。同様に、標的特異的切断は、1個または3個のミスマッチを有するものを含む、13核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて達

成された。

【0335】

Gautschi et al. (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) は、bcl-2 mRNA に対して 100% 相補性を有し、bcl-xL mRNA に対して 3 個のミスマッチを有するオリゴヌクレオチドの bcl-2 および bcl-xL 両者の発現をインビトロおよびインビボで減少させる能力を証明した。さらに、このオリゴヌクレオチドは、インビボでの強力な抗腫瘍活性を示した。

【0336】

Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) は、ウサギ網状赤血球アッセイにおいてヒト DHFR の翻訳を停止させる能力について、一連のタンデム 14 核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドと、これらタンデムアンチセンスオリゴヌクレオチドのうちの 2 個または 3 個の配列で構成されるそれぞれ 28 および 42 核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドを試験した。3 つの 14 核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドの各々は、28 または 42 核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドよりも軽度なレベルではあるが、単独で翻訳を阻害することができた。

10

アンチセンス化合物モチーフ

【0337】

特定の実施形態では、HBV 核酸を標的とするアンチセンス化合物は、向上した阻害活性、増加した標的核酸に対する結合親和性、またはインビボヌクレアーゼによる分解に対する耐性等の特性をアンチセンス化合物に付与する、パターンまたはモチーフに配置された化学修飾サブユニットを有する。

20

【0338】

キメラアンチセンス化合物は、典型的には、ヌクレアーゼ分解に対する耐性の増加、細胞取り込みの増加、標的核酸に対する結合親和性の増加、および／または阻害活性の増加を付与するように修飾された、少なくとも 1 つの領域を含有する。キメラアンチセンス化合物の第 2 の領域は、場合により、RNA:DNA 二重鎖の RNA 鎖を切断する細胞性エンドヌクレアーゼである RNase H の基質としての役割を果たし得る。

30

【0339】

ギャップマーモチーフを有するアンチセンス化合物は、キメラアンチセンス化合物とみなされる。ギャップマーでは、RNase 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が、内部領域のヌクレオシドとは化学的に異なる複数のヌクレオチドを有する外部領域間に位置する。ギャップマーモチーフを有するアンチセンスオリゴヌクレオチドの場合、ウィングセグメントが修飾ヌクレオシドを含む一方、ギャップセグメントは、一般にエンドヌクレアーゼ切断の基質としての役割を果たす。特定の実施形態では、ギャップマーの領域は、各々異なる領域を含む糖部分の種類によって区別される。ギャップマーの領域を区別するために使用される糖部分の種類として、一部の実施形態では、β-D-リボヌクレオシド、β-D-デオキシリボヌクレオシド、2'-修飾ヌクレオシド（かかる 2'-修飾ヌクレオシドは、とりわけ 2'-MOE、および 2'-O-CH₃ を含み得る）、および二環式糖修飾ヌクレオシド（かかる二環式糖修飾ヌクレオシドは、拘束エチルを有するものを含み得る）を挙げることができる。特定の実施形態では、ウィング中のヌクレオシドは、例えば、2'-MOE、および拘束エチルまたは LNA 等の二環式糖部分を含む、いくつかの修飾糖部分を含んでもよい。特定の実施形態では、ウィングは、いくつかの修飾および非修飾糖部分を含んでもよい。特定の実施形態では、ウィングは、2'-MOE ヌクレオシド、拘束エチルヌクレオシドまたは LNA ヌクレオシド等の二環式糖部分、および 2'-デオキシヌクレオシドの種々の組み合わせを含んでもよい。

40

【0340】

各々の異なる領域は、均一の糖部分、変異体、または交互の糖部分を含んでもよい。ウ

50

ィングーギャップーウィングモチーフは、しばしば「X-Y-Z」と記載され、式中、「X」は、5'ウィングの長さを表し、「Y」は、ギャップの長さを表し、「Z」は、3'ウィングの長さを表す。「X」および「Z」は、均一、変異型、または交互の糖部分を含んでもよい。特定の実施形態では、「X」および「Y」は、1つ以上の2'-デオキシヌクレオシドを含んでもよい。「Y」は、2'-デオキシヌクレオシドを含んでもよい。本明細書で使用する際、「X-Y-Z」として記載されるギャップマーは、ギャップが5'ウィングおよび3'ウィングの各々に直接隣接して位置付けられるような立体配置を有する。したがって、5'ウィングとギャップ、またはギャップと3'ウィングとの間に、介在ヌクレオチドは存在しない。本明細書に記載のいずれのアンチセンス化合物もギャップマーモチーフを有してよい。特定の実施形態では、「X」および「Z」は同一であり、他の実施形態では、これらは異なる。特定の実施形態では、「Y」は、8~15個のヌクレオシドである。X、Y、またはZは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、25個、30個、またはそれ以上のヌクレオシドのいずれであってもよい。

10

【0341】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、1-9-1のモチーフを有する、11-merである。

【0342】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、1-9-2、2-9-1、または1-10-1のモチーフを有する、12-merである。

20

【0343】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、1-9-3、2-9-2、3-9-1、1-10-2、または2-10-1のモチーフを有する、13-merである。

【0344】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、1-9-4、2-9-3、3-9-2、4-9-1、1-10-3、2-10-2、または3-10-1のモチーフを有する、14-merである。

【0345】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、1-9-5、2-9-4、3-9-3、4-9-2、5-9-1、1-10-4、2-10-3、3-10-2、または4-10-1のモチーフを有する、15-merである。

30

【0346】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、4-8-4、2-9-5、3-9-4、4-9-3、5-9-2、1-10-5、2-10-4、3-10-3、4-10-2、3-8-5、または5-10-1のモチーフを有する、16-merである。

【0347】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、3-9-5、3-10-4、4-9-4、5-9-3、2-10-5、3-10-4、4-10-3、5-10-2、2-9-6、5-8-4、5-7-5、6-7-4、または6-9-2のモチーフを有する、17-merである。

40

【0348】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、4-9-5、5-9-4、3-10-5、4-10-4、または5-10-3のモチーフを有する、18-merである。

【0349】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、5-9-5、4-10-5、または5-10-4のモチーフを有する、19-merである。

50

【0350】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるギャップマーは、例えば、5-10-5、2-10-8、8-10-2、3-10-7、7-10-3、4-10-6、または6-10-4のモチーフを有する、20-merである。

【0351】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、ウィングーギャップまたはギャップーウィング立体配置、すなわち、ギャップマー立体配置について上述したようなX-YまたはY-Z立体配置を有する「ウィングマー」モチーフを有する。したがって、本明細書において提供されるウィングマー立体配置としては、例えば、5-10、8-4、4-12、12-4、3-14、16-2、18-1、10-3、2-10、1-10、8-2、2-13、5-13、5-8、または6-8が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0352】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、2-10-2ギャップマーモチーフを有する。

【0353】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、3-10-3ギャップマーモチーフを有する。

【0354】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、4-10-4ギャップマーモチーフを有する。

20

【0355】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、5-10-5ギャップマーモチーフを有する。

【0356】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、3-10-4ギャップマーモチーフを有する。

【0357】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、2-10-4ギャップマーモチーフを有する。

【0358】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、2-10-8ギャップマーモチーフを有する。

30

【0359】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、8-10-2ギャップマーモチーフを有する。

【0360】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、3-10-7ギャップマーモチーフを有する。

【0361】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、7-10-3ギャップマーモチーフを有する。

40

【0362】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、4-10-6ギャップマーモチーフを有する。

【0363】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、6-10-4ギャップマーモチーフを有する。

【0364】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、2-9-6ギャップマーモチーフを有する。

50

【0365】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、6-9-2ギャップマーモチーフを有する。

【0366】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、4-9-4ギャップマーモチーフを有する。

【0367】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、5-9-3ギャップマーモチーフを有する。

【0368】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、3-9-5ギャップマーモチーフを有する。

【0369】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、5-9-2ギャップマーモチーフを有する。

【0370】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、2-9-5ギャップマーモチーフを有する。

【0371】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、4-9-3ギャップマーモチーフを有する。

【0372】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、3-9-4ギャップマーモチーフを有する。

【0373】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、ギャップ拡張モチーフを有する。

【0374】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、ギャップが6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、または16個の連結されたヌクレオシドからなる、ギャップマーモチーフを有する。

【0375】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、以下の糖モチーフのいずれかを有し：

k-d(10)-k

e-d(10)-k

k-d(10)-e

k-k-d(10)-k-k

k-k-d(10)-e-e

e-e-d(10)-k-k

k-k-k-d(10)-k-k-k

e-e-e-d(10)-k-k-k

k-k-k-d(10)-e-e-e

k-k-k-d(10)-k-k-k

e-k-k-d(10)-k-k-e

e-e-k-d(10)-k-k-e

e-d-k-d(10)-k-k-e

e-k-d(10)-k-e-k-e

k-d(10)-k-e-k-e-e

e-e-k-d(10)-k-e-k-e

10

20

30

40

50

$e-d-d-k-d(9)-k-k-e$
 $e-e-e-e-d(9)-k-k-e$
 $e-e-e-e-e-d(10)-e-e-e-e-e$
 $k-d-k-d-k-d(9)-e-e$
 $e-e-k-k-d(9)-e-k-e-e$
 $k-d-k-d-k-d(10)-e-e-e-e-e$
 $k-e-k-d(10)-k-e-k$
 $e-e-e-k-k-d(8)-e-e-e-e$
 $e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e$
 $e-e-e-k-d(9)-k-e-e-e$
 $e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e$
 $e-e-e-e-k-k-d(7)-e-e-e-e$
 $e-k-e-k-d(9)-e-e-e-e$
 $e-k-e-k-d-k-d(7)-e-e-e-e$
 $e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e$
 $k-d-k-d-k-d(8)-e-e-e-e-e$

10

式中、kは、拘束エチルヌクレオシドであり、eは、2'-MOE置換ヌクレオシドであり、dは、2'-デオキシヌクレオシドである。

【0376】

特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の式Aによって記載される糖モチーフを有する： $(J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z$

20

式中、

各Aは、独立して、2'-置換ヌクレオシドであり、

各Bは、独立して、二環式ヌクレオシドであり、

各Jは、独立して、2'-置換ヌクレオシドまたは2'-デオキシヌクレオシドのいずれかであり、

各Dは、2'-デオキシヌクレオシドであり、

mは0～4であり、nは0～2であり、pは0～2であり、rは0～2であり、tは0～2であり、vは0～2であり、wは0～4であり、xは0～2であり、yは0～2であり、zは0～4であり、gは6～14であり、

30

ただし、

m、n、およびrのうち少なくとも1つは、0以外であり、

wおよびyのうち少なくとも1つは、0以外であり、

m、n、p、r、およびtの合計は、2～5であり、

v、w、x、y、およびzの合計は、2～5である。

標的核酸、標的領域、およびヌクレオチド配列

【0377】

HBVをコードするヌクレオチド配列には、限定するものではないが、GENBANK受託番号U95551.1（配列番号1として本明細書に組み込まれる）が含まれる。

40

【0378】

本明細書に含まれる実施例において、各配列番号に記載される配列は、糖部分、ヌクレオシド間結合、または核酸塩基に対するいかなる修飾とも無関係であると理解されたい。したがって、配列番号によって定義されるアンチセンス化合物は、糖部分、ヌクレオシド間結合、または核酸塩基に対する1つ以上の修飾を独立して含んでもよい。Iss番号（IssNo）によって記載されるアンチセンス化合物は、核酸塩基配列およびモチーフの組み合わせを示す。

【0379】

特定の実施形態では、標的領域は、標的核酸の構造的に規定される領域である。例えば

50

、標的領域は、3' UTR、5' UTR、エクソン、イントロン、エクソン／イントロン接合部、コード領域、翻訳開始領域、翻訳終結領域、または他の規定される核酸領域を包含し得る。HBVの構造的に規定される領域は、NCBI等の配列データベースから受託番号によって入手可能であり、かかる情報は参照することによって本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、標的領域は、標的領域内の1つの標的セグメントの5' 標的部位から、同じ標的領域内の別の標的セグメントの3' 標的部位までの配列を包含し得る。

【0380】

標的とすることには、所望の効果を生じるようにアンチセンス化合物がハイブリダイズする、少なくとも1つの標的セグメントの決定を含む。特定の実施形態では、所望の効果は、mRNA標的核酸レベルの減少である。特定の実施形態では、所望の効果は、標的核酸によってコードされるタンパク質のレベルの低下、または標的核酸に関連する表現型の変化である。

10

【0381】

標的領域は、1つ以上の標的セグメントを含んでもよい。標的領域内の複数の標的セグメントは、重複していてもよい。あるいは、これらは重複していなくてもよい。特定の実施形態では、標的領域内の標的セグメントは、約300個以下のヌクレオチドによって分離されている。特定の実施形態では、標的領域内の標的セグメントは、標的核酸上の多数のヌクレオチドによって分離されており、この数は、(約)250個、200個、150個、100個、90個、80個、70個、60個、50個、40個、30個、20個、または10個(以下)、あるいは前述の値のうちのいずれか2つによって画定される範囲である。特定の実施形態では、標的領域内の標的セグメントは、標的核酸上の5個以下または約5個以下のヌクレオチドによって分離されている。特定の実施形態では、標的セグメントは連続的である。本明細書に記載する5' 標的部位または3' 標的部位のいずれかである、開始核酸を有する範囲によって画定される標的領域が企図されている。

20

【0382】

好適な標的セグメントは、5' UTR、コード領域、3' UTR、イントロン、エクソン、またはエクソン／イントロン接合部内に認めることができる。開始コドンまたは終止コドンを含む標的セグメントも、好適な標的セグメントである。好適な標的セグメントは、特定の構造的に規定される領域、例えば開始コドンまたは終止コドンの特異的に除外してもよい。

30

【0383】

好適な標的セグメントの決定は、標的核酸の配列を他の配列とゲノム全体で比較することを含み得る。例えば、BLASTアルゴリズムを使用して、異なる核酸間の類似領域を特定することができる。この比較により、選択される標的核酸以外の配列(すなわち、非標的またはオフターゲット配列)に非特異的にハイブリダイズする可能性があるアンチセンス化合物配列の選択を防ぐことができる。

【0384】

アンチセンス化合物の活性(例えば、標的核酸レベルの減少率によって定義される)は、活性標的領域内で変動し得る。特定の実施形態では、HBV mRNAレベルの減少がHBV発現の障害を示す。また、HBVタンパク質レベルの減少も標的mRNA発現の障害を示す。さらに、表現型の変化は、HBV発現の障害を示す。特定の実施形態では、疲労の軽減、インフルエンザ様症状の軽減、食欲増加、悪心の軽減、関節痛の軽減、黄疸の軽減、腹部痛の軽減、衰弱の軽減、体重減少の軽減、男性の乳房肥大の軽減、手のひらの発疹の軽減、血液凝固困難の軽減、硬変の軽減、皮膚のクモ状血管の軽減、ビタミンAおよびDの吸収増加、腫瘍成長の低下、腫瘍体積の減少、頭痛の軽減、発熱の軽減、下痢の軽減、身体の肝臓範囲にわたる疼痛の軽減、粘土色または灰色の便の軽減、そう痒の軽減、濃い色の尿の軽減、および悪心嘔吐の軽減は、HBV発現の障害を示し得、特定の実施形態では、HBV関連状態、疾患、および障害に付随する症状の改善は、HBV発現の障害を示し得る。特定の実施形態では、硬変の軽減がHBV発現の障害を示す。特定の実施形態では、肝癌マーカーの減少がHBV発現の障害を示し得る。

40

50

ハイブリダイゼーション

【0385】

一部の実施形態では、ハイブリダイゼーションは、本明細書に記載されるアンチセンス化合物とH B V 核酸との間で生じる。最も一般的なハイブリダイゼーションの機序は、核酸分子の相補的核酸塩基間での水素結合（例えば、ワトソン・クリック、フーグスティーン、または逆フーグスティーン水素結合）を含む。

【0386】

ハイブリダイゼーションは、様々な条件下で生じ得る。ストリンジェント条件は、配列依存的であり、ハイブリダイズされる核酸分子の性質および組成によって決定される。

10

【0387】

ある配列が標的核酸に特異的にハイブリダイズ可能であるかどうかを決定する方法は、当該技術分野において周知である。特定の実施形態では、本明細書において提供されるアンチセンス化合物は、H B V 核酸に特異的にハイブリダイズ可能である。

相補性

【0388】

十分な数のアンチセンス化合物の核酸塩基が標的核酸の対応する核酸塩基と水素結合することができる場合、アンチセンス化合物と標的核酸とは互いに相補的であり、所望の効果が生じることになる（例えば、H B V 核酸等の標的核酸のアンチセンス阻害）。

20

【0389】

アンチセンス化合物とH B V 核酸との間の非相補的核酸塩基は、アンチセンス化合物が標的核酸に依然として特異的にハイブリダイズすることができるのであれば、容認することができる。さらに、アンチセンス化合物は、介在セグメントまたは隣接セグメント（例えば、ループ構造、ミスマッチ、またはヘアピン構造）がハイブリダイゼーション事象に関与しないように、H B V 核酸1つ以上のセグメントにわたってハイブリダイズしてもよい。

【0390】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるアンチセンス化合物、またはその特定の部分は、H B V 核酸、その標的領域、標的セグメント、または特定の部分に、少なくとも、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%相補的である。アンチセンス化合物の標的核酸との相補性パーセントは、常法を使用して決定することができる。

30

【0391】

例えば、アンチセンス化合物の20個の核酸塩基中18個が標的領域に相補的であり、したがって特異的にハイブリダイズすることになるアンチセンス化合物は、90%の相補性を表すことになる。本例では、残りの非相補的核酸塩基は、相補的核酸塩基とクラスターを形成しても、相補的核酸塩基が散在していてもよく、互いまたは相補的核酸塩基と隣接している必要はない。したがって、標的核酸との完全な相補性を有する2つの領域が隣接する4つの非相補的核酸塩基を有する、18核酸塩基長のアンチセンス化合物は、標的核酸と77.8%の全体相補性を有することになり、したがって本発明の範囲に含まれることになる。標的核酸のある領域とアンチセンス化合物の相補性パーセントは、当該技術分野において既知のBLASTプログラム（基本ローカルアラインメント検索ツール）およびPowerBLASTプログラム（Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656）を使用して、常法により量化することができる。相同性パーセント、配列同一性または相補性は、例えば、SmithおよびWatermanのアルゴリズム（Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489）を用いたデフォルト設定を使用するGapプログラム（Wisconsin

40

50

nsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)によって決定することができる。

【0392】

特定の実施形態では、本明細書において提供されるアンチセンス化合物またはその特定の部分は、標的核酸またはその特定の部分に完全に相補的（すなわち、100%相補的）である。例えば、アンチセンス化合物は、HBV核酸、またはその標的領域、または標的セグメント、または標的配列に完全に相補的であり得る。本明細書で使用する際、「完全に相補的」とは、アンチセンス化合物の各核酸塩基が、標的核酸の対応する核酸塩基と正確に塩基対合することが可能であることを意味する。例えば、20核酸塩基アンチセンス化合物は、このアンチセンス化合物に完全に相補的である標的核酸の対応する20核酸塩基部分が存在する限り、400核酸塩基長の標的配列に完全に相補的である。完全に相補的はまた、第1および／または第2の核酸の特定の部分に関連して使用することもできる。例えば、30核酸塩基アンチセンス化合物の20核酸塩基部分は、400核酸塩基長の標的配列に「完全に相補的」であり得る。この30核酸塩基オリゴヌクレオチドの20核酸塩基部分は、標的配列が対応する20核酸塩基部分を有し、各核酸塩基がアンチセンス化合物の20核酸塩基部分に相補的である場合、標的配列に完全に相補的である。同時に、30核酸塩基アンチセンス化合物全体は、そのアンチセンス化合物の残りの10核酸塩基も標的配列に相補的であるかどうかに応じて、標的配列に完全に相補的であり得るか、またはあり得ない。

10

20

【0393】

非相補的核酸塩基の位置は、アンチセンス化合物の5'末端または3'末端であってよい。あるいは、1つまたは複数の非相補的核酸塩基は、アンチセンス化合物の内部位置にあってよい。2つ以上の非相補的核酸塩基が存在するとき、これらは連続的（すなわち、連結された）であっても、または非連続的であってもよい。一実施形態では、非相補的核酸塩基は、ギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチドのウィングセグメント内に位置する。

【0394】

特定の実施形態では、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20核酸塩基長、または最大11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20核酸塩基長のアンチセンス化合物は、HBV核酸等の標的核酸またはその特定の部分に対して、4個以下、3個以下、2個以下、または1個以下の非相補的核酸塩基を含む。

30

【0395】

特定の実施形態では、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30核酸塩基長、または最大11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30核酸塩基長のアンチセンス化合物は、HBV核酸等の標的核酸またはその特定の部分に対して、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下、または1個以下の非相補的核酸塩基を含む。

40

【0396】

提供されるアンチセンス化合物には、標的核酸の部分に相補的なものも含まれる。本明細書で使用する際、「部分」とは、標的核酸の領域またはセグメント内の規定の数の連続（すなわち、連結）核酸塩基を指す。「部分」はまた、アンチセンス化合物の規定の数の連続核酸塩基も指し得る。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも8核酸塩基部分に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも9核酸塩基部分に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも10核酸塩基部分に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも11核酸塩基

50

部分に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも12核酸塩基部分に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも13核酸塩基部分に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも14核酸塩基部分に相補的である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも15核酸塩基部分に相補的である。また、標的セグメントの少なくとも9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれ以上、あるいはこれらの値のうちのいずれか2つによって画定される範囲の核酸塩基部分に相補的なアンチセンス化合物も企図されている。

10

同一性

【0397】

本明細書において提供されるアンチセンス化合物は、特定のヌクレオチド配列、配列番号、または特定のI s i s番号で表される化合物、あるいはそれらの部分に対して、規定の同一性パーセントを有し得る。本明細書で使用する際、アンチセンス化合物は、同じ核酸塩基対合能力を有する場合、本明細書に開示される配列と同一である。例えば、開示されるDNA配列中のチミジンの代わりにウラシルを含有するRNAは、ウラシルおよびチミジンの両者がアデニンと対合することから、そのDNA配列と同一であるとみなされることになる。本明細書に記載のアンチセンス化合物の短縮型または延長型、ならびに本明細書において提供するアンチセンス化合物に対して非同一塩基を有する化合物も企図される。この非同一塩基は、互いに隣接していても、またはアンチセンス化合物全体に分散していてもよい。アンチセンス化合物の同一性パーセントは、比較される配列に対する、同一塩基対合を有する塩基の数に従って計算される。

20

【0398】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物またはその部分は、本明細書に開示されるアンチセンス化合物または配列番号、あるいはそれらの部分のうちの1つ以上に対して、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。

【0399】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物の部分は、標的核酸の等長部分と比較される。特定の実施形態では、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25核酸塩基部分が、標的核酸の等長部分と比較される。

30

【0400】

特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの部分は、標的核酸の等長部分と比較される。特定の実施形態では、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25核酸塩基部分が、標的核酸の等長部分と比較される。

修飾

40

【0401】

ヌクレオシドは、塩基-糖の組み合わせである。ヌクレオシドの核酸塩基（塩基としても知られる）部分は、通常は、複素環式塩基部分である。ヌクレオチドは、ヌクレオシドの糖部分に共有結合したリン酸基をさらに含むヌクレオシドである。ペントフラノシル糖を含むヌクレオシドでは、リン酸基は、糖の2'、3'、または5'ヒドロキシル部分に連結可能である。オリゴヌクレオチドは、互いに隣接するヌクレオシドの共有結合によって形成され、直鎖ポリマーオリゴヌクレオチドを形成する。オリゴヌクレオチド構造の内部で、リン酸基は、一般に、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結を形成するとみなされている。

【0402】

50

アンチセンス化合物に対する修飾には、ヌクレオシド間連結、糖部分、または核酸塩基に対する置換あるいは変更が含まれる。修飾アンチセンス化合物は、多くの場合、例えば、細胞取り込みの強化、核酸標的への親和性の強化、ヌクレアーゼ存在下での安定性の増加、または阻害活性の増加等の望ましい特性により、天然型よりも好ましい。

【0403】

化学修飾ヌクレオシドはまた、短縮または切断されたアンチセンスオリゴヌクレオチドのその標的核酸に対する結合親和性を増加させるために利用することもできる。結果として、かかる化学修飾ヌクレオシドを有するより短いアンチセンス化合物を用いて、多くの場合、同等の結果を得ることができる。

10

修飾ヌクレオシド間連結

【0404】

RNAおよびDNAの天然に存在するヌクレオシド間連結は、3' - 5' リン酸ジエステル連結である。1つ以上の修飾された、すなわち非天然のヌクレオシド間結合を有するアンチセンス化合物は、多くの場合、例えば、細胞取り込みの強化、核酸標的に対する親和性の強化、およびヌクレアーゼ存在下での安定性の増加等の望ましい特性により、天然に存在するヌクレオシド間連結を有するアンチセンス化合物よりも選択される。

【0405】

修飾ヌクレオシド間連結を有するオリゴヌクレオチドには、リン原子を保持するヌクレオシド間連結、ならびにリン原子を有さないヌクレオシド間連結が含まれる。代表的なリン含有ヌクレオシド間連結としては、ホスホジエステル、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、およびホスホロチオエートが挙げられるが、これらに限定されない。リン含有および非リン含有連結の調製方法は周知である。

20

【0406】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、1つ以上の修飾ヌクレオシド間連結を含む。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。特定の実施形態では、アンチセンス化合物の各ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である。

修飾糖部分

30

【0407】

本明細書において提供されるアンチセンス化合物は、場合により、糖基が修飾されている1つ以上のヌクレオシドを含んでもよい。かかる糖修飾ヌクレオシドは、ヌクレアーゼ安定性の強化、結合親和性の増加、または他の何らかの有益な生物学的特性をアンチセンス化合物に付与し得る。特定の実施形態では、ヌクレオシドは、化学修飾リボフラノース環部分を含む。化学修飾リボフラノース環の例としては、限定するものではないが、置換基(5'および2'置換基を含む)の付加、非ジェミナル環原子の架橋形成による二環式核酸(BNA)の形成、リボシル環酸素原子のS、N(R)、またはC(R1)(R)2(R=H、C₁-C₁₂アルキル、または保護基)での置換、およびそれらの組み合わせが挙げられる。化学修飾糖の例として、2'-F-5'-メチル置換ヌクレオシド(他の開示されている5', 2'-ビス置換ヌクレオシドについては、2008年8月21日公開のPCT国際出願第2008/101157号を参照)、リボシル環酸素原子のSでの置換と2'位でのさらなる置換(2005年6月16日公開の公開米国特許出願第2005/0130923号を参照)、または代替として、BNAの5'置換(LNAが、例えば5'-メチル基または5'-ビニル基で置換される、2007年11月22日公開のPCT国際出願第2007/134181号を参照)が挙げられる。

40

【0408】

修飾糖部分を有するヌクレオシドの例としては、限定するものではないが、5'-ビニル、5'-メチル(RまたはS)、4'-S、2'-F、2'-OCH₃、および2'-O(CH₂)₂OCH₃置換基を含む、ヌクレオシドが挙げられる。2'位の置換基はま

50

た、アリル、アミノ、アジド、チオ、 O -アリル、 $O-C_{1}-C_{10}$ アルキル、 OCF_3 、 $O(CH_2)_2SCH_3$ 、 $O(CH_2)_2-O-N(R_m)(R_n)$ 、および $O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n)$ から選択することができ、各 R_m および R_n は、独立して、 H または置換または非置換 $C_{1}-C_{10}$ アルキルである。

【0409】

本明細書で使用する際、「二環式ヌクレオシド」は、二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを指す。二環式ヌクレオシドの例としては、限定するものではないが、4' リボシル環原子と2' リボシル環原子との間に架橋を含むヌクレオシドが挙げられる。特定の実施形態では、本明細書において提供されるアンチセンス化合物は、1つ以上の二環式ヌクレオシドを含み、この架橋は、4'-2' 二環式ヌクレオシドを含む。かかる4'-2' 二環式ヌクレオシドの例としては、次の式のうちの1つが挙げられるが、これらに限定されない：4'-(CH_2)- O -2' (LNA)；4'-(CH_2)- S -2'；4'-(CH_2)₂- O -2' (ENA)；4'- $CH(CH_3)$ - O -2' (cEt) および 4'- $CH(CH_2OCH_3)$ - O -2'、ならびにそれらの類似体 (2008年7月15日発行の米国特許第7,399,845号を参照)；4'- $C(CH_3)(CH_3)$ - O -2' およびその類似体 (2009年1月8日公開の公開PCT国際出願第2009/006478号を参照)；4'- $CH_2-N(OCH_3)$ -2' およびその類似体 (2008年12月11日公開の公開PCT国際出願第2008/150729号を参照)；4'- $CH_2-O-N(CH_3)$ -2' (2004年9月2日公開の公開米国特許出願第2004/0171570号を参照)；4'- $CH_2-N(R)$ - O -2' (式中、 R は、 H 、 $C_{1}-C_{12}$ アルキル、または保護基である) (2008年9月23日発行の米国特許第7,427,672号を参照)；4'- $CH_2-C(H)(CH_3)$ -2' (Chattopadhyaya, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照)；ならびに4'- $CH_2-C(=CH_2)$ -2' およびその類似体 (2008年12月8日公開の公開PCT国際出願第2008/154401号を参照)。また、例えば：Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456、Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630、Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638、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., 129 (26) 8362-8379 (Jul. 4, 2007)、Elayadi et al., Curr. Opinion Inven. Drugs, 2001, 2, 558-561、Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7、Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243、米国特許第6,670,461号、第7,053,207号、第6,268,490号、第6,770,748号、第6,794,499号、第7,034,133号、第6,525,191号、第7,399,845号、公開PCT国際出願第2004/106356号、第94/14226号、第2005/021570号、および第2007/134181号、米国特許出願第2004/0171570号、第2007/0287831号、および第2008/0039618号、ならびに米国特許第12/129,154号、第60/989,574号、第61/026,995号、第61/026,998号、第61/056,564号、第61/086,231号、第61/097,787号、および第61/099,844号、ならびにPCT国際出願第PCT/US2008/064591号、第PCT/US2008/066154号、および第PCT/US2008/068922号を参照されたい。前述の二環式ヌクレオシドの各々は、例えば、 α -L-リボフラノースおよび β -D-リボフラノースを含む、1つ以上の立体化学的な糖立体配置を有するように調製することができる (国際公開第99/14226号として1999年3月25日に公開されたPCT国際出願第PCT

10

20

30

40

50

／DK98／00393号を参照）。

【0410】

特定の実施形態では、BNAヌクレオシドの二環式糖部分としては、ペントフラノシル糖部分の4'位と2'位との間に少なくとも1つの架橋を有する化合物であって、かかる架橋が、独立して、 $[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-C(R_a)=C(R_b)-$ 、 $-C(R_a)=N-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-Si(R_a)_2-$ 、 $-S(=O)_x-$ 、および $-N(R_a)-$

(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、

各 R_a および R_b は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、置換 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換 C_2-C_{12} アルキニル、 C_5-C_{20} アリール、置換 C_5-C_{20} 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、 C_5-C_7 脂環式ラジカル、置換 C_5-C_7 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($S(=O)_2-J_1$)、またはスルホキシル($S(=O)-J_1$)であり、

各J₁およびJ₂は、独立して、H、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、置換 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換 C_2-C_{12} アルキニル、 C_5-C_{20} アリール、置換 C_5-C_{20} 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、 C_1-C_{12} アミノアルキル、置換 C_1-C_{12} アミノアルキル、または保護基である)から独立して選択される1個または2〜4個の連結基を含む化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0411】

特定の実施形態では、二環式糖部分の架橋は、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$ 、 $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ 、または $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$ である。特定の実施形態では、この架橋は、4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R)-2'、および4'-CH₂-N(R)-O-2'-であり、式中、各Rは、独立して、H、保護基、または C_1-C_{12} アルキルである。

【0412】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、異性体立体配置によってさらに定義される。例えば、4'-2'メチレンーオキシ架橋を含むヌクレオシドは、α-L立体配置またはβ-D立体配置であってもよい。以前は、α-L-メチレンーオキシ(4'-CH₂-O-2')BNAは、アンチセンス活性を示すアンチセンスオリゴヌクレオチド中に組み込まれていた(Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。

【0413】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドとしては、以下に示すような、(A) α-L-メチレンーオキシ(4'-CH₂-O-2')BNA、(B) β-D-メチレンーオキシ(4'-CH₂-O-2')BNA、(C) エチレンーオキシ(4'-(CH₂)₂-O-2')BNA、(D) アミノーオキシ(4'-CH₂-O-N(R)-2')BNA、(E) オキシアミノ(4'-CH₂-N(R)-O-2')BNA、(F) メチル(メチレンーオキシ)(4'-CH(CH₃)-O-2')BNA、(G) メチレンーチオ(4'-CH₂-S-2')BNA、(H) メチレンーアミノ(4'-CH₂-N(R)-2')BNA、(I) メチル炭素環式(4'-CH₂-CH(CH₃)-2')BNA、および(J) プロピレン炭素環式(4'-(CH₂)₃-2')BNAが挙げられるが、これらに限

10

20

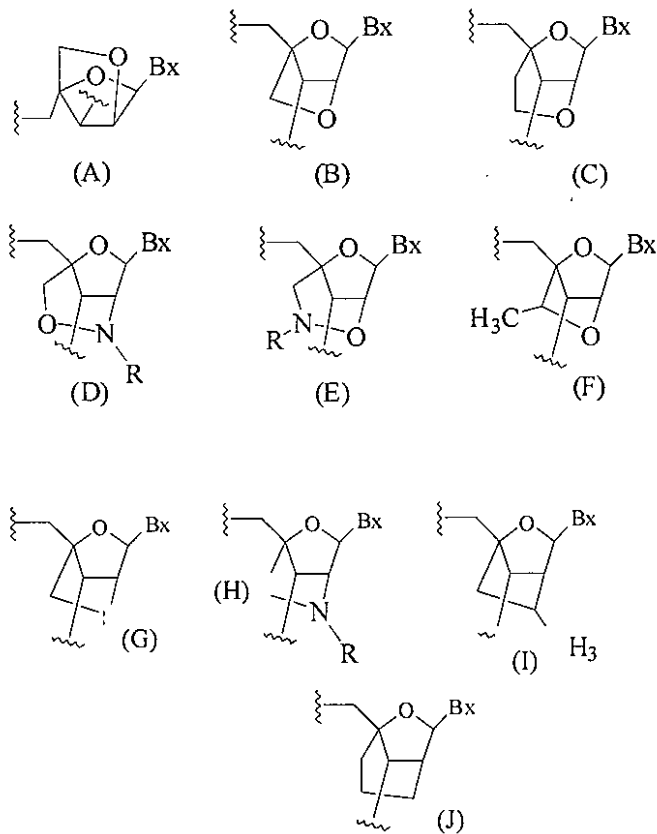
30

40

50

定されない。

【化 2】



10

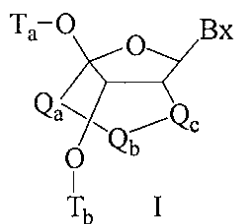
20

(式中、B x は、塩基部分であり、R は独立して、H、保護基、または C₁ - C₁₂ アルキルである)。

【0414】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、式 I :

【化 3】



30

を有し、

式中、

40

B x は、複素環式塩基部分であり、

-Q_a-Q_b-Q_c-は、-CH₂-N(R_c)-CH₂-、-C(=O)-N(R_c)-CH₂-、-CH₂-O-N(R_c)-、-CH₂-N(R_c)-O-、または-N(R_c)-O-CH₂であり、

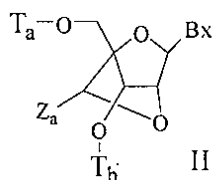
R_c は、C₁ - C₁₂ アルキルまたはアミノ保護基であり、

T_a および T_b は各々、独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持体との共有結合である。

【0415】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、式 I I :

【化 4】



を有し、

式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T_a および T_b は各々、独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持体との共有結合であり、

Z_a は、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、置換 C₁ - C₆ アルキル、置換 C₂ - C₆ アルケニル、置換 C₂ - C₆ アルキニル、アシル、置換アシル、置換アミド、チオール、または置換チオである。

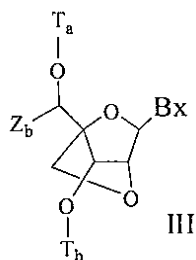
【0 4 1 6】

一実施形態では、置換される基は各々、独立して、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、O J_c、N J_c J_d、S J_c、N₃、O C (=X) J_c、および N J_e C (=X) N J_c J_d から独立して選択される置換基で一置換または多置換され、式中、各 J_c、J_d および J_e は、独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、または置換 C₁ - C₆ アルキルであり、X は、O または N J_c である。

【0 4 1 7】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、式 I I I :

【化 5】



を有し、

式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T_a および T_b は各々、独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持体との共有結合であり、

Z_b は、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、置換 C₁ - C₆ アルキル、置換 C₂ - C₆ アルケニル、置換 C₂ - C₆ アルキニル、または置換アシル (C (=O) -) である。

【0 4 1 8】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、式 I V :

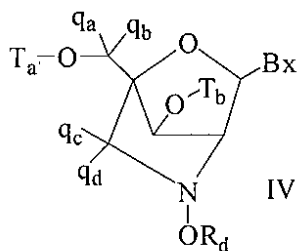
10

20

30

40

【化 6】



を有し、

10

式中、

Bx は、複素環式塩基部分であり、

Ta および Tb は各々、独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持体との共有結合であり、

Rd は、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、

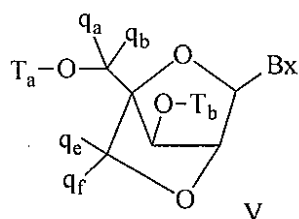
各 qa、qb、qc、および qd は、独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、置換 C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、置換 C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、または置換 C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシル、置換 C₁ - C₆ アルコキシル、アシル、置換アシル、C₁ - C₆ アミノアルキル、または置換 C₁ - C₆ アミノアルキルである。

20

【0419】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、式 V：

【化 7】



30

を有し、

式中、

Bx は、複素環式塩基部分であり、

Ta および Tb は各々、独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持体との共有結合であり、

qa、qb、qc、および qd は各々、独立して、水素、ハロゲン、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、C₁ - C₁₂ アルコキシ、置換 C₁ - C₁₂ アルコキシ、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO₂J_j、NJ_jJ_k、N₃、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k、または N(H)C(=S)NJ_jJ_k であり、

40

あるいは qe および qf は、一緒になって =C(q_g)(q_h) であり、

q_g および q_h は各々、独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₁₂ アルキル、または置換 C₁ - C₁₂ アルキルである。

【0420】

50

メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') BNAモノマーである、アデニン、シトシン、グアニン、5-メチルシトシン、チミン、およびウラシルの合成および調製、ならびにそれらのオリゴマー化および核酸認識特性について記載されている(例えば、Kosshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630を参照)。BNAおよびその調製は、国際公開第98/39352号および第99/14226号にも記載されている。

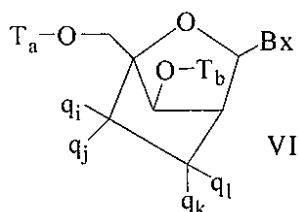
【0421】

メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') BNAの類似体、メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') BNA、および2'-チオ-BNAも調製されている(例えば、Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222を参照)。核酸ポリメラーゼの基質としてオリゴデオキシリボヌクレオチド二重鎖を含むロックドヌクレオシド類似体の調製についても記載されている(例えば、Wengel et al., 国際公開第99/14226号を参照)。さらに、新規の立体配置制限された高親和性オリゴヌクレオチド類似体である2'-アミノ-BNAの合成について、当該技術分野で記載されている(例えば、Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039)。さらに、2'-アミノ-BNAおよび2'-メチルアミノ-BNAが調製されており、相補的RNA鎖およびDNA鎖を含むその二重鎖の熱安定性がすでに報告されている。

【0422】

特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、式VI:

【化8】



を有し、
式中、

Bxは、複素環式塩基部分であり、

TaおよびTbは各々、独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持体との共有結合であり、

各qi、qj、qk、およびqlは、独立して、H、ハロゲン、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、C₁-C₁₂アルコキシ、置換C₁-C₁₂アルコキシ、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO₂J_j、NJ_jJ_k、N₃、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k、またはN(H)C(=S)NJ_jJ_kであり、

qiおよびqj、またはqlおよびqkは、一緒になって=C(qg)(qh)であり、qgおよびqhは各々、独立して、H、ハロゲン、C₁-C₁₂アルキル、または置換C₁-C₁₂アルキルである。

【0423】

4'-(CH₂)₃-2' 架橋を有する1つの炭素環式二環式ヌクレオシドおよび架橋4'-CH=CH-CH₂-2'であるアルケニル類似体が記載されている(例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443、およびAlbaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740を参照)。炭素環式二環式ヌクレオシドの合成および調製、ならびにそれらのオリゴマー化および生化学的研究についても記

載されている（例えば、S r i v a s t a v a e t a l . , J . A m . C h e m . S o c . 2 0 0 7 , 1 2 9 (2 6) , 8 3 6 2 - 8 3 7 9 を参照）。

【0424】

本明細書で使用する際、「二環式ヌクレオシド」とは、糖環の2つの炭素原子を接続する架橋を含み、それにより二環式糖部分を形成するヌクレオシドを指す。特定の実施形態では、この架橋は、糖環の2'炭素と別の炭素とを接続する。

【0425】

本明細書で使用する際、「4'-2'二環式ヌクレオシド」または「4'~2'二環式ヌクレオシド」とは、2'炭素原子と4'炭素原子とを接続する架橋を含むフラノース環を含む二環式ヌクレオシドを指す。

【0426】

本明細書で使用する際、「単環式ヌクレオシド」とは、二環式糖部分ではない修飾糖部分を含むヌクレオシドを指す。特定の実施形態では、ヌクレオシドの糖部分、または糖部分類似体は、任意の位置において修飾または置換されてもよい。

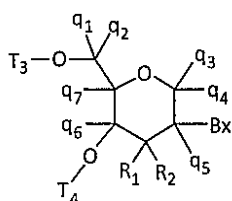
【0427】

本明細書で使用する際、「2'-修飾糖」とは、2'位で修飾されたフラノシル糖を意味する。特定の実施形態では、かかる修飾は、置換および非置換アルコキシ、置換および非置換チオアルキル、置換および非置換アミノアルキル、置換および非置換アルキル、置換および非置換アリル、ならびに置換および非置換アルキニルを含むが、これらに限定されないハロゲン化物から選択される置換基を含む。特定の実施形態では、2'修飾は、 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$ 、 $O(CH_2)_nNH_2$ 、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O(CH_2)_nONH_2$ 、 $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$ 、および $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$ を含むが、これらに限定されない置換基から選択され、式中、nおよびmは、1~約10である。また、他の2'-置換基は、 C_1-C_{12} アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、 O -アルカリルもしくは O -アラルキル、 SH 、 SCH_3 、 OCN 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 ONO_2 、 NO_2 、 N_3 、 NH_2 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリル、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、RNA切断基、レポーター基、インターカレータ、薬物動態特性を改善するための基、およびアンチセンス化合物の薬力学的特性を改善するための基、ならびに同様の特性を有する他の置換基から選択してもよい。特定の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、2'-MOE側鎖を含む（例えば、B a k e r e t a l . , J . B i o l . C h e m . , 1 9 9 7 , 2 7 2 , 1 1 9 4 4 - 1 2 0 0 0 を参照）。かかる2'-MOE置換は、非修飾ヌクレオシド、および他の修飾ヌクレオシド、例えば2'- O -メチル、 O -プロピル、および O -アミノプロピルと比較して、改善された結合親和性を有するとされている。また、2'-MOE置換基を有するオリゴヌクレオチドは、インビボ使用のための有望な特徴を有する、遺伝子発現のアンチセンス阻害物質であることも示されている（例えば、M a r t i n , P . , H e l v . C h i m . A c t a , 1 9 9 5 , 7 8 , 4 8 6 - 5 0 4 、 A l t m a n n e t a l . , C h i m i a , 1 9 9 6 , 5 0 , 1 6 8 - 1 7 6 、 A l t m a n n e t a l . , B i o c h e m . S o c . T r a n s . , 1 9 9 6 , 2 4 , 6 3 0 - 6 3 7 、およびA l t m a n n e t a l . , N u c l e o s i d e s N u c l e o t i d e s , 1 9 9 7 , 1 6 , 9 1 7 - 9 2 6 を参照）。

【0428】

本明細書で使用する際、「修飾テトラヒドロピランヌクレオシド」または「修飾THPヌクレオシド」とは、通常のヌクレオシド中のペントフラノシル残基の代わりに挿入された6員テトラヒドロピラン「糖」（糖代用物）を有するヌクレオシドを意味する。修飾THPヌクレオシドとしては、当該技術分野でヘキシトール核酸（HNA）、アニトール（anitol）核酸（ANA）、マニトール（manitol）核酸（MNA）（L e u m a n n , C J . B i o o r g . & M e d . C h e m . (2 0 0 2) 1 0 : 8 4 1 - 8 5 4 を参照）、フルオロHNA（F-HNA）と称されるもの、または式X：

式 X :
【化 9】



X

(式中、式 X の当該少なくとも 1 つのテトラヒドロピランヌクレオシド類似体の各々について、独立して、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T₃ および T₄ は各々、独立して、テトラヒドロピランヌクレオシド類似体をアンチセンス化合物に連結させるヌクレオシド間連結基であるか、あるいは T₃ および T₄ の一方が、テトラヒドロピランヌクレオシド類似体をアンチセンス化合物に連結させるヌクレオシド間連結基であり、T₃ および T₄ の他方が、H、ヒドロキシル保護基、連結共役基、または 5' もしくは 3' -末端基であり、

q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、および q₇ は各々、独立して、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、

R₁ および R₂ の一方は水素であり、他方はハロゲン、置換または非置換アルコキシ、N J₁ J₂、S J₁、N₃、O C (= X) J₁、O C (= X) N J₁ J₂、N J₃ C (= X) N J₁ J₂、および C N から選択され、式中、X は、O、S、または N J₁ であり、各 J₁、J₂、および J₃ は、独立して、H または C₁ - C₆ アルキルである) を有する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0429】

特定の実施形態では、q_m、q_n、q_p、q_r、q_s、q_t、および q_u が各々 H である、式 X の修飾 THP ヌクレオシドが提供される。特定の実施形態では、q_m、q_n、q_p、q_r、q_s、q_t、および q_u の少なくとも 1 つは H 以外である。特定の実施形態では、q_m、q_n、q_p、q_r、q_s、q_t、および q_u の少なくとも 1 つはメチルである。特定の実施形態では、R₁ および R₂ の 1 つが F である、式 X の THP ヌクレオシドが提供される。特定の実施形態では、R₁ はフルオロであり、かつ R₂ は H であり、R₁ はメトキシであり、かつ R₂ は H であり、ならびに R₁ はメトキシエトキシであり、かつ R₂ は H である。

【0430】

本明細書で使用する際、「2' -修飾ヌクレオシド」または「2' -置換ヌクレオシド」とは、H または OH 以外のフラノース環の 2' 位に置換基を含む糖を含むヌクレオシドを指す。2' -修飾ヌクレオシドとしては、糖環の 2 つの炭素原子を接続する架橋が糖環の 2' 炭素と別の炭素とを接続する二環式ヌクレオシド、ならびにアリル、アミノ、アジド、チオ、O -アリル、O -C₁ - C₁₀ アルキル、-O C F₃、O - (C H₂)₂ - O - C H₃、2' - O (C H₂)₂ S C H₃、O - (C H₂)₂ - O - N (R_m) (R_n)、または O - C H₂ - C (= O) - N (R_m) (R_n) (式中、各 R_m および R_n は、独立して、H、または置換もしくは非置換 C₁ - C₁₀ アルキルである) 等の非架橋 2' 置換基を含むヌクレオシドが挙げられるが、これらに限定されない。2' 修飾ヌクレオシドはさらに、例えば、糖の他の位置におけるおよび/または核酸塩基における、他の修飾を含んでもよい。

【0431】

本明細書で使用する際、「2' - F」とは、2' 位にフルオロ基を含む糖を指す。

【0432】

本明細書で使用する際、「2' - O Me」または「2' - O C H₃」または「2' - O

10

20

30

40

50

ーメチル」は各々、糖環の2'位に $-OCH_3$ 基を含む糖を含むヌクレオシドを指す。

【0433】

本明細書で使用する際、「オリゴヌクレオチド」とは、複数の連結されたヌクレオシドを含む化合物を指す。特定の実施形態では、複数のヌクレオシドのうちの1つ以上が修飾されている。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上のリボヌクレオシド(RNA)および／またはデオキシリボヌクレオシド(DNA)を含む。

【0434】

アンチセンス化合物に取り込むためのヌクレオシドを修飾するために使用できる、多くの他の二環式および三環式糖代用環系も当該技術分野で既知である(例えば、総説: Leumann, J. C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10, 841-854を参照)。かかる環系に様々な付加的な置換を行って活性を向上させてもよい。

【0435】

修飾糖の調製のための方法は、当業者に周知である。

【0436】

修飾糖部分を有するヌクレオチドにおいて、核酸塩基部分(天然、修飾、またはそれらの組み合わせ)は、適切な核酸標的とのハイブリダイゼーションのために維持される。

【0437】

特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、修飾糖部分を有する1つ以上のヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、修飾糖部分は2'-MOEである。特定の実施形態では、2'-MOE修飾ヌクレオチドは、ギャップマーモチーフに配置される。特定の実施形態では、修飾糖部分はcEtである。特定の実施形態では、cEt修飾ヌクレオチドは、ギャップマーモチーフのウィング全体に配置される。

組成物および医薬組成物を製剤化するための方法

【0438】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、医薬組成物または製剤の調製のために、薬学的に許容される活性または不活性物質と混合してもよい。組成物および医薬組成物の製剤化のための方法は、投与経路、疾患の程度、または投与すべき用量を含むがこれらに限定されない、いくつかの基準によって決まる。

【0439】

HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物は、アンチセンス化合物を好適な薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせることによって、医薬組成物に利用することができる。薬学的に許容される希釈剤としては、リン酸緩衝食塩水(PBS)が挙げられる。PBSは、非経口的に送達される組成物での使用に好適な希釈剤である。したがって、一実施形態において、本明細書に記載される方法で使用されるのは、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物と、薬学的に許容される希釈剤とを含む医薬組成物である。特定の実施形態では、薬学的に許容される希釈剤はPBSである。特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【0440】

アンチセンス化合物を含む医薬組成物は、任意の薬学的に許容される塩、エステル、またはかかるエステルの塩、あるいは任意の他のオリゴヌクレオチドが含まれ、これらはヒトを含む動物への投与時に、生物活性代謝産物またはその残留物を(直接または間接的に)提供することができる。したがって、例えば、本開示はまた、アンチセンス化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、かかるプロドラッグの薬学的に許容される塩、および他の生物学的同等物に引用される。好適な薬学的に許容される塩として、ナトリウム塩とカリウム塩が挙げられるが、それらに限定されない。

【0441】

プロドラッグは、アンチセンス化合物の一端または両端への付加的なヌクレオシドの組み込みを含んでもよく、これは身体内で内因性ヌクレアーゼによって切断されて、活性ア

10

20

30

40

50

ンチセンス化合物を形成する。

共役アンチセンス化合物

【0442】

アンチセンス化合物は、結果として生じるアンチセンスオリゴヌクレオチドの活性、細胞分布、または細胞取り込みを強化する1つ以上の部分または共役体と共有結合されてもよい。典型的な共役基としては、コレステロール部分および脂質部分が挙げられる。さらなる共役基としては、炭水化物、リン脂質、ビオチン、フェナジン、葉酸、フェナントリジン、アントラキノン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、および色素が挙げられる。

10

【0443】

アンチセンス化合物また、例えば、一般にアンチセンス化合物の一末端または両末端に結合される1つ以上の安定化基を有するように修飾して、ヌクレアーゼ安定性等の特性を向上させることができる。安定化基に含まれるのは、キャップ構造である。これらの末端修飾は、末端核酸を有するアンチセンス化合物をエクソヌクレアーゼ分解から保護し、送達および／または細胞内局在化を支援し得る。キャップは、5'末端(5'キャップ)または3'末端(3'キャップ)に存在してもよく、あるいは両末端に存在してもよい。キャップ構造は、当該技術分野において周知であり、例えば、逆位デオキシ脱塩基キャップが挙げられる。さらに、アンチセンス化合物の一端または両端をキャップしてヌクレアーゼ安定性を付与するために使用可能なさらなる3'および5'安定化基としては、2003年1月16日公開の国際公開第03/004602号に開示されているものが挙げられる。

20

細胞培養とアンチセンス化合物処理

【0444】

HBV核酸のレベル、活性、または発現に対するアンチセンス化合物の効果は、様々な細胞型でインビトロで試験することができる。かかる分析に使用する細胞型は、市販業者(例えば、American Type Culture Collection, Manassus, VA, Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC, Clonetics Corporation, Walkersville, MD)から入手可能であり、市販の試薬(例えば、Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA)を用いて、業者の指示に従って培養される。例示的な細胞型としては、HuVEC細胞、b.END細胞、HepG2細胞、Hep3B細胞、および初代肝細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

30

アンチセンスオリゴヌクレオチドのインビトロ試験

【0445】

アンチセンスオリゴヌクレオチドで細胞を処理するための方法が本明細書に記載され、これは他のアンチセンス化合物での処理のために適切に修正することができる。

【0446】

培養細胞がおおよそ60~80%の集密度に達したときに、細胞をアンチセンスオリゴヌクレオチドで処理してもよい。

40

【0447】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するために一般に使用される1つの試薬には、カチオン性脂質トランスフェクション試薬LIPOFECTIN(Invitrogen, Carlsbad, CA)がある。アンチセンスオリゴヌクレオチドをOPTI-MEM1(Invitrogen, Carlsbad, CA)中のLIPOFECTINと混合して、アンチセンスオリゴヌクレオチドの所望の最終濃度と、アンチセンスオリゴヌクレオチド100nM当たり2~12μg/mLの範囲であってよいLIPOFECTIN濃度を達成し得る。

50

【0448】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するために使用される別の試薬には、L I P O F E C T A M I N E (I n v i t r o g e n , C a r l s b a d , C A) がある。アンチセンスオリゴヌクレオチドをOPTI-MEM1低濃度血清培地 (I n v i t r o g e n , C a r l s b a d , C A) 中のL I P O F E C T A M I N Eと混合して、アンチセンスオリゴヌクレオチドの所望の濃度と、アンチセンスオリゴヌクレオチド100 nM当たり2~12 μ g/mLの範囲であってよいL I P O F E C T A M I N E濃度を達成する。

【0449】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞へ導入するために使用される別の技法としては、エレクトロポレーションが挙げられる。

10

【0450】

常法によって、細胞をアンチセンスオリゴヌクレオチドで処理する。アンチセンスオリゴヌクレオチド処理後16~24時間で細胞を採取し、この時点で、当該技術分野において既知であり、本明細書に記載される方法によって、標的核酸のRNAまたはタンパク質レベルを測定する。一般に、処理を複数回実施するとき、データは、その反復処理の平均として提示する。

【0451】

使用するアンチセンスオリゴヌクレオチドの濃度は、細胞株間で異なる。特定の細胞株に最適なアンチセンスオリゴヌクレオチド濃度を決定する方法は、当該技術分野において周知である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、典型的には、L I P O F E C T A M I N Eでトランスフェクトする場合、1 nM~300 nMの範囲の濃度で使用される。エレクトロポレーションを用いてトランスフェクトする場合には、625~20,000 nMの範囲のより高い濃度でアンチセンスオリゴヌクレオチドを使用する。

20

RNA単離

【0452】

RNA分析は、全細胞RNAまたはポリ(A)+mRNAで実施することができる。RNA単離方法は、当該技術分野で周知である。RNAは、当該技術分野で周知の方法を用いて、例えば、製造業者の推奨プロトコルに従ってTRIzol Reagent (I n v i t r o g e n , C a r l s b a d , C A) を使用して、調製される。

30

標的レベルまたは発現の阻害の分析

【0453】

HBV核酸のレベルまたは発現の阻害は、当該技術分野において既知の様々な方法でアッセイすることができる。例えば、標的核酸レベルは、例えばノーザンブロット分析、競合的ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、または定量的リアルタイムPCRによって定量化することができる。RNA分析は、全細胞RNAまたはポリ(A)+mRNAに実施することができる。RNA単離方法は、当該技術分野で周知である。ノーザンブロット分析も、当該技術分野では常法である。定量的リアルタイムPCRは、好都合なことに、市販のABI PRISM 7600、7700、または7900 Sequence Detection System (PE-Applied Biosystems (Foster City, CA) から入手可能であり、製造業者の指示に従って使用される) を使用して達成することができる。

40

標的RNAレベルの定量的リアルタイムPCR分析

【0454】

標的RNAレベルの定量化は、ABI PRISM 7600、7700、または7900 Sequence Detection System (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA) を製造業者の指示に従って使用

50

する、定量的リアルタイムPCRによって達成することができる。定量的リアルタイムPCRの方法は、当該技術分野において周知である。

【0455】

リアルタイムPCRに先立って、単離したRNAを逆転写酵素(RT)反応に供し、これにより相補的DNA(cDNA)を産生し、その後これをリアルタイムPCR増幅の基質として使用する。RT反応とリアルタイムPCR反応とは、同じ試料ウェルで順次実施する。RTおよびリアルタイムPCRの試薬は、Invitrogen(Carlsbad, CA)から入手できる。RTリアルタイムPCR反応は、当業者に周知の方法によって行う。

【0456】

リアルタイムPCRによって得られる遺伝子(またはRNA)標的の量は、シクロフィリンA等、その発現が一定である遺伝子の発現レベルを使用して、またはRIBOGREEN(Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA)を使用して全RNAを定量化することによって正規化する。シクロフィリンAの発現は、標的と同時に、多重化して、または別個に実行することによって、リアルタイムPCRにより定量化する。全RNAは、RIBOGREEN RNA定量化試薬(Invetrogen, Inc. Eugene, OR)を使用して定量化する。RIBOGREENによるRNA定量化の方法は、Jones, L. J., et al, (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374)に教示されている。CYTOFLUOR 4000機器(PE Applied Biosystems)を使用して、RIBOGREEN蛍光を測定する。

【0457】

HBV核酸にハイブリダイズするようにプローブおよびプライマーを設計する。リアルタイムPCRプローブおよびプライマーを設計するための方法は、当該技術分野で周知であり、PRIMER EXPRESS Software(Applied Biosystems, Foster City, CA)等のソフトウェアの使用を含んでもよい。

標的DNAレベルの定量的リアルタイムPCR分析

【0458】

標的DNAレベルの定量化は、ABI PRISM 7600、7700、または7900 Sequence Detection System(PE-Applied Biosystems, Foster City, CA)を製造業者の指示に従って使用する、定量的リアルタイムPCRによって達成することができる。定量的リアルタイムPCRの方法は、当該技術分野において周知である。

【0459】

リアルタイムPCRによって得られる遺伝子(またはDNA)標的の量は、シクロフィリンAのような、その発現が一定である遺伝子の発現レベルを使用して、またはRIBOGREEN(Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA)を使用して全DNAを定量化することによって、正規化する。シクロフィリンAの発現は、標的と同時に、多重化して、または別個に実行することによって、リアルタイムPCRにより定量化する。全DNAは、RIBOGREEN RNA定量化試薬(Invetrogen, Inc. Eugene, OR)を使用して定量化する。RIBOGREENによるDNA定量化の方法は、Jones, L. J., et al, (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374)に教示されている。CYTOFLUOR 4000機器(PE Applied Biosystems)を使用して、RIBOGREEN蛍光を測定する。

【0460】

HBV核酸にハイブリダイズするようにプローブおよびプライマーを設計する。リアルタイムPCRプローブおよびプライマーを設計するための方法は、当該技術分野で周知であり、PRIMER EXPRESS Software(Applied Biosy

10

20

30

40

50

systems, Foster City, CA)等のソフトウェアの使用を含んでもよい。

タンパク質レベルの分析

【0461】

HBV核酸のアンチセンス阻害は、HBVタンパク質レベルを測定することによって判定することができる。HBVのタンパク質レベルは、免疫沈降、ウエスタンブロット分析（免疫ブロット法）、酵素結合免疫測定法（ELISA）、定量的タンパク質アッセイ、タンパク質活性アッセイ（例えば、カスパーゼ活性アッセイ）、免疫組織化学、免疫細胞化学、または蛍光標識細胞分取（FACS）等、当該技術分野で周知の様々な方法で評価または定量化することができる。標的を対象とする抗体は、MSRS抗体カタログ（Aerrie Corporation, Birmingham, MI）等の多様な供給源から特定および入手することができ、あるいは当該技術分野で周知の従来のモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体作製法により製造することができる。

10

アンチセンス化合物のインビボ試験

【0462】

アンチセンス化合物、例えばアンチセンスオリゴヌクレオチドを動物で試験して、HBVの発現を阻害し、表現型の変化をもたらすその能力を判定する。試験は、正常な動物または実験用疾患モデルで実施することができる。動物に投与するために、アンチセンスオリゴヌクレオチドを薬学的に許容される希釈剤、例えばリン酸緩衝食塩水に配合した。投与には、非経口投与経路、例えば、腹腔内、静脈内、皮下、髄腔内、および脳室内が含まれる。アンチセンスオリゴヌクレオチド投薬量および投与頻度の計算は、当業者の能力の範囲内であり、投与経路および動物の体重等の因子に依存する。アンチセンスオリゴヌクレオチドでの処置期間後、肝組織からRNAを単離し、HBV核酸発現の変化を測定する。HBV DNAレベルの変化も測定する。HBVタンパク質レベルの変化も測定する。HBV HBeAGレベルの変化も測定する。HBV HBsAGレベルの変化も測定する。

20

特定の適応症

【0463】

特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物を投与することを含む、個人を治療する方法、化合物、および組成物が本明細書において提供される。特定の実施形態では、個人はHBV関連状態を有する。特定の実施形態では、慢性HBV感染、炎症、線維症、硬変、肝臓、血清肝炎、黄疸、肝臓、肝臓炎、肝線維症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、およびHBVウイルス血症。特定の実施形態では、HBV関連状態は、B型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス抗原の存在の陽性結果、またはB型肝炎ウイルス抗原に特異的な抗体の存在の陽性結果に伴って、インフルエンザ様疾病、衰弱、疼痛、頭痛、発熱、食欲不振、下痢、黄疸、悪心嘔吐、身体の肝臓範囲にわたる疼痛、粘土色または灰色の便、全身のそう痒感、および濃い色の尿のうちのいずれかまたは全てを含み得るものを有してもよい。特定の実施形態では、個人はHBV関連状態の危険性がある。これには、B型肝炎ウイルスに感染した個人への性的暴露、B型肝炎ウイルス終生感染症を有する個人と同じ家での生活、B型肝炎ウイルスに感染したヒト血液への暴露、違法薬物の注射、血友病患者であること、およびB型肝炎が一般的な地域の訪問を含む、HBV関連状態を発症する1つ以上の危険因子を有する個人が含まれる。特定の実施形態では、個人は、HBV関連状態の治療の必要があると特定されている。特定の実施形態では、個人においてHBV発現を予防的に減少させる方法が本明細書において提供される。特定の実施形態には、HBV核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物を個人に投与することによって、それを必要とする個人を治療することを含む。

30

40

【0464】

50

重複する伝染経路により、多くの人々がB型肝炎ウイルス（HBV）とC型肝炎ウイルス（HCV）との双方に暴露され、これより低い割合の人々が両方のウイルスに慢性的に感染しているが、これは特にHBVが風土病であるアジア等の地域で生じる。推定によると、HCVを有する人々の最大10%がHBVも有する可能性があり、一方HBVを有する人々の恐らく20%がHCVにも同時感染していることが示唆される。しかしながら、HBV-HCV同時感染した個人におけるB型肝炎の治療またはB型肝炎についてはそれほど研究されていない。HCVおよびHBVが互いの複製を阻害すると考えられ（全ての研究でこの相互作用が観察されたわけではないが）、これが治療を困難にしている。したがって、完全にHBVを阻害する治療は、HCVを再発生させる可能性があり、逆もまた同様である。したがって、本明細書に記載の化合物および組成物は、HBVおよびHCVの双方に感染している患者を治療するために有利に使用することができる。C型肝炎（HCV）の代表的な治療選択肢としては、インターフェロン、例えば、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2a、およびインターフェロンアルファコン-1が挙げられる。ペグ化インターフェロン（その薬物動態プロファイルを改善するポリエチレングリコール部分に結合したインターフェロン）を使用して、より低頻度のインターフェロン投与を達成することも可能である。インターフェロンアルファ-2b（ペグ化および非ペグ化）とリバビリンとの併用療法も、一部の患者集団に対して効果的であることが示されている。現在開発されている他の薬剤としては、HCV RNA複製阻害剤（例えば、ViroPharma社のVP50406シリーズ）、HCVアンチセンス薬剤、HCV治療ワクチン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVヘリカーゼ阻害剤、およびHCV抗体治療薬（モノクローナルまたはポリクローナル）が挙げられる。

10

20

【0465】

特定の実施形態では、本明細書に記載の方法、化合物、および組成物による治療は、B型肝炎ウイルスの存在に付随するHBV関連状態を防止するために有用である。特定の実施形態では、本明細書に記載の方法、化合物、および組成物による治療は、HBV関連状態を防止するために有用である。

【0466】

一実施形態では、HBV核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物の投与と同時に、個人の血清中のHBV mRNAレベルをモニターし、アンチセンス化合物の投与に対する個人の応答を判定する。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物の投与と同時に、個人の血清中のHBV DNAレベルをモニターし、アンチセンス化合物の投与に対する個人の応答を判定する。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物の投与と同時に、個人の血清中のHBVタンパク質レベルをモニターし、アンチセンス化合物の投与に対する個人の応答を判定する。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物の投与と同時に、個人の血清中のHBV S抗原（HBsAg）レベルをモニターし、アンチセンス化合物の投与に対する個人の応答を判定する。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物の投与と同時に、個人の血清中のHBV E抗原（HBeAg）レベルをモニターし、アンチセンス化合物の投与に対する個人の応答を判定する。アンチセンス化合物の投与に対する個人の応答は、治療介入の量および期間を決定するために、医師により使用される。

30

40

【0467】

特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物の投与は、少なくとも15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%、あるいはこれらの値のうちのいずれか2つにより画定される範囲のHBV発現の減少をもたらす。特定の実施形態では、HBV核酸を標的とするアンチセンス化合物の投与は、HBV関連状態に付随する症状の軽減、および血液中のHBV関連マーカーの減少をもたらす。特定の実施形態では、HBVアンチセンス化合物の投与は、HBV RNAレベル、HBV DNAレベル、HBVタンパク質レベル、HBsAgレベル、またはHBeAgレベルを

50

少なくとも15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%、あるいはこれらの値のうちのいずれか2つにより画定される範囲で低下させる。

【0468】

特定の実施形態では、HBVを標的とするアンチセンス化合物を含む医薬組成物は、HBV関連状態を患っている、またはこれを起こしやすい患者を治療するための薬剤の調製に使用される。

特定の併用療法

【0469】

特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物は、1つ以上の他の医薬品と同時投与される。特定の実施形態では、かかる1つ以上の他の医薬品は、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物と同じ疾患、障害、または状態を治療することを目的としている。特定の実施形態では、かかる1つ以上の他の医薬品は、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物とは異なる疾患、障害、または状態を治療することを目的としている。特定の実施形態では、かかる1つ以上の他の医薬品は、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物の望ましくない副作用を治療することを目的としている。特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物は、他の医薬品の望ましくない効果を治療するために、別の医薬品と同時投与される。特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物は、併用効果を引き起こすために、別の医薬品と同時投与される。特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物は、相乗効果を引き起こすために、別の医薬品と同時投与される。

【0470】

特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物と1つ以上の他の医薬品とは、同時に投与される。特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物と1つ以上の他の医薬品とは、異なる時間に投与される。特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物と1つ以上の他の医薬品とは、一緒に単一製剤に調製される。特定の実施形態では、本明細書において提供される1つ以上の医薬組成物と1つ以上の他の医薬品とは、別個に調製される。特定の実施形態では、開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、HCV薬剤と組み合わせて投与される。さらなる実施形態では、HCV化合物はアンチセンス化合物と同時に投与され、他の実施形態では、HCV薬剤およびアンチセンス化合物の各々の用量がやがて患者の体内で重複するように、HCV化合物は別個に投与される。関連する実施形態では、HCV薬剤は、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2a、およびインターフェロンアルファコン-1（ペグ化または非ペグ化）；リバビリン；HCV RNA複製阻害剤（例えば、Virapharma社のVP50406シリーズ）；HCVアンチセンス薬剤；HCV治療ワクチン；HCVプロテアーゼ阻害剤；HCVヘリカーゼ阻害剤；およびHCV抗体治療薬（モノクローナルまたはポリクローナル）から選択することができる。

【0471】

他の実施形態では、本発明のHBVアンチセンス化合物は、1つ以上のHBV治療薬と組み合わせて、HBV感染患者に投与してもよく、この1つ以上のHBV治療薬は、HBV ASO化合物と同じ製剤として投与してもよく、または別個の製剤として投与してもよい。1つ以上のHBV治療薬は、ASO HBV化合物と同時に投与してもよく、またはHBV ASO化合物およびHBV治療薬の各々の用量がやがて患者の体内で重複するように、別個に投与してもよい。関連する実施形態では、1つ以上のHBV治療薬は、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2a、およびインターフェロンアルファコン-1（ペグ化または非ペグ化）、リバビリン；HBV RNA複製阻害剤；第2のHBVアンチセンス化合物；HBV治療ワクチン；HBV予防ワクチン；ラミ

10

20

30

40

50

ブジン（3TC）；エンテカビル；テノホビル；テルビブジン（LdT）；アデホビル；およびHBV抗体治療薬（モノクローナルまたはポリクローナル）から選択することができる。

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様1〕 10～30個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号5～310、321～802、804～1272、または1288～1350、1364～1372、1375、1376、および1379の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも8個の連続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、化合物。

〔態様2〕 10～30個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが配列番号1に相補的である、化合物。

〔態様3〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1に少なくとも96%相補的である、態様1または2に記載の化合物。

〔態様4〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1に少なくとも97%相補的である、態様1または2に記載の化合物。

〔態様5〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1に少なくとも98%相補的である、態様1または2に記載の化合物。

〔態様6〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1に少なくとも99%相補的である、態様1または2に記載の化合物。

〔態様7〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1に100%相補的である、態様1または2に記載の化合物。

〔態様8〕 1本鎖修飾オリゴヌクレオチドからなる、態様1または2に記載の化合物。

〔態様9〕 少なくとも1つのヌクレオシド間連結が修飾ヌクレオシド間連結である、態様1または2に記載の化合物。

〔態様10〕 各ヌクレオシド間連結がホスホロチオエートヌクレオシド間連結である、態様9に記載の化合物。

〔態様11〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドが修飾糖を含む、態様1または2に記載の化合物。

〔態様12〕 前記少なくとも1つの修飾糖が二環式糖である、態様11に記載の化合物。

〔態様13〕 少なくとも1つの修飾糖が2'-O-メトキシエチル基を含む、態様11に記載の化合物。

〔態様14〕 前記修飾糖が2'-O(CH₂)₂-OCH₃基を含む、態様11に記載の化合物。

〔態様15〕 前記修飾糖が4'-CH(CH₃)-O-2'基を含む、態様11に記載の化合物。

〔態様16〕 少なくとも1つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、態様1または2に記載の化合物。

〔態様17〕 前記修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、態様16に記載の化合物。

〔態様18〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様1または2に記載の化合物。

〔態様19〕 前記ギャップセグメントが、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、または16個の連結されたヌクレオシドからなる、態様18に記載の化合物。

〔態様20〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

2～3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

10

20

30

40

50

3～4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、
前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖または拘束エチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結である、態様18に記載の化合物。

[態様21] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖または拘束エチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結である、態様20に記載の化合物。

10

[態様22] 前記5'ウィングセグメントの前記3個の連結されたヌクレオシドの各々が、2'-O-メトキシエチル糖を含み、前記3'ウィングセグメントの前記3個の連結されたヌクレオシドの各々が、拘束エチル糖を含む、態様21に記載の化合物。

[態様23] 前記5'ウィングセグメントの前記3個の連結されたヌクレオシドが、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル糖、および拘束エチル糖を含み、前記3'ウィングセグメントの前記3個の連結されたヌクレオシドが、5'から3'の方向で、拘束エチル糖、拘束エチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖を含む、態様21に記載の化合物。

20

[態様24] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが2'-O-メトキシエチル糖または拘束エチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結である、態様20に記載の化合物。

[態様25] 前記5'ウィングセグメントの前記2個の連結されたヌクレオシドが、5'から3'の方向で、2'-O-メトキシエチル糖および拘束エチル糖を含み、前記3'ウィングセグメントの前記4個の連結されたヌクレオシドが、5'から3'の方向で、拘束エチル糖、2'-O-メトキシエチル糖、拘束エチル糖、および2'-O-メトキシエチル糖を含む、態様24に記載の化合物。

30

[態様26] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様18に記載の化合物。

40

[態様27] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

4個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様18に記載の化合物。

[態様28] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

50

3 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 3 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、を含み、
 前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様 18 に記載の化合物。

[態様 29] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10 個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 2 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 2 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様 18 に記載の化合物。

10

[態様 30] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10 個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 3 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 4 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様 18 に記載の化合物。

[態様 31] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、

20

10 個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 1~5 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 1~5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、を含み、

前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが 2'-O-メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結である、態様 18 に記載の化合物。

[態様 32] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 20 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 または 2 に記載の化合物。

[態様 33] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 16 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 または 2 に記載の化合物。

30

[態様 34] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 15~30 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 または 2 に記載の化合物。

[態様 35] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 18~22 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 または 2 に記載の化合物。

[態様 36] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 20~30 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 または 2 に記載の化合物。

[態様 37] 配列番号 1 のヌクレオチド 1~20、10~29、10~56、13~38、13~35、19~38、25~47、25~50、25~56、43~68、43~63、55~74、58~73、58~74、58~77、58~79、58~80、58~84、59~74、59~75、59~80、60~75、60~76、60~79、61~76、61~77、61~80、62~77、63~84、68~114、101~123、98~123、113~138、116~138、131~150、137~162、152~186、158~177、167~186、191~215、196~224、196~215、196~218、199~228、199~218、199~224、200~224、205~224、206~228、218~237、224~243、233~264、242~263、243~262、244~263、245~274、245~260、245~264、246~266、247~266、247~269、247~270、245~267、251~267、245~266、250~269、251~266、251~268、251~269、245~269、245

40

50

~266、245~261、250~265、250~266、250~267、250	
~268、250~269、251~270、252~267、253~268、253	
~269、253~272、253~274、254~269、254~270、254	
~274、255~270、255~271、255~274、255~401、255	
~400、255~274、255~273、255~272、255~271、256	
~271、256~275、255~276、256~272、256~276、253	
~275、256~279、257~276、258~273、259~274、260	
~279、262~281、262~321、262~315、262~312、265	
~312、266~288、266~291、266~285、281~321、281	
~303、290~321、290~312、292~311、290~312、293	10
~312、293~315、293~321、296~321、302~321、324	
~343、339~361、339~367、348~367、342~367、358	
~392、358~378、360~392、360~383、360~388、360	
~385、362~381、366~388、369~388、366~385、366	
~392、370~389、370~392、380~399、382~401、384	
~433、384~400、384~401、385~401、405~424、409	
~428、405~428、411~426、411~427、411~430、411	
~431、411~437、412~431、411~426、411~427、412	
~428、412~431、412~427、413~433、413~432、413	20
~428、413~429、413~432、413~433、414~427、415	
~427、414~429、414~430、414~433、415~428、415	
~429、415~430、415~431、415~434、416~431、416	
~432、416~429、416~435、417~432、417~433、417	
~436、418~433、418~435、418~434、418~437、419	
~435、419~434、420~435、419~432、419~434、421	
~436、422~437、422~441、423~436、425~465、454	
~473、454~472、457~476、457~472、457~473、454	
~476、455~472、457~485、458~485、458~483、458	
~477、458~473、459~485、460~485、463~498、463	
~485、466~485、463~482、457~491、458~491、459	30
~491、460~491、463~491、466~491、472~491、472	
~493、473~492、475~491、459~494、460~494、463	
~494、466~494、467~498、472~494、475~494、457	
~473、457~472、458~494、454~494、457~494、457	
~473、485~513、470~493、476~519、485~519、500	
~519、512~534、512~550、524~546、536~559、548	
~567、548~570、550~570、548~594、554~573、548	
~576、560~594、584~606、611~645、617~363、623	
~642、617~645、639~754、639~658、639~654、641	
~656、642~657、643~658、642~754、653~672、662	40
~685、665~685、665~689、668~687、670~754、670	
~706、670~685、670~686、670~689、671~690、671	
~691、671~686、671~687、672~693、672~697、672	
~707、672~687、672~688、673~688、674~693、678	
~693、679~694、679~707、679~698、679~701、679	
~702、679~707、680~695、680~699、679~699、681	
~706、681~696、682~697、682~706、682~707、682	
~702、682~701、683~698、684~699、685~700、686	
~701、687~754、688~704、689~709、689~710、690	
~705、679~705、679~710、679~706、690~710、691	50

~710、690~754、690~706、684~703、687~705、687
~702、687~703、687~706、688~703、688~704、688
~705、689~704、689~705、689~708、690~705、690
~706、690~709、691~706、692~711、693~716、693
~712、695~715、697~716、697~716、690~716、724
~746、724~752、724~754、724~758、733~752、738
~754、738~753、739~758、739~754、739~775、739
~754、740~754、742~785、742~773、757~776、757
~785、790~815、793~812、811~833、811~844、814
~833、811~906、820~839、822~844、822~867、823 10
~842、845~864、845~867、854~906、845~909、845
~906、854~876、863~882、863~885、878~900、887
~906、899~918、899~933、899~958、905~927、905
~933、914~933、936~958、936~955、945~964、951
~970、951~985、951~1044、951~1024、951~1056、
951~997、960~985、963~1044、963~1024、963~99
7、972~1015、1025~1044、1031~1056、1037~1056
、1046~1083、1049~1068、1070~1089、1070~1095
、1082~1101、1081~1134、1081~1143、1082~1101
、1088~1107、1088~1134、1094~1119、1097~1119 20
、1112~1134、1118~1143、1118~1146、1088~1146
、1121~1140、1127~1146、1127~1193、1150~1193
、1156~1187、1165~1187、1170~1192、1171~1191
、1172~1191、1176~1192、1176~1285、1177~1192
、1176~1191、1203~1297、1206~1228、1206~1255
、1209~1228、1215~1255、1245~1265、1251~1280
、1262~1285、1251~1285、1259~1296、1259~1290
、1259~1287、1261~1296、1261~1285、1261~1276
、1261~1277、1261~1280、1262~1296、1262~1277
、1262~1278、1262~1281、1263~1278、1263~1279 30
、1263~1282、1264~1279、1264~1280、1264~1283
、1264~1297、1265~1280、1265~1281、1265~1284
、1266~1281、1266~1282、1266~1285、1267~1282
、1267~1283、1268~1283、1268~1284、1268~1296
、1269~1284、1269~1285、1269~1288、1270~1285
、1271~1290、1271~1296、1277~1296、1261~1290
、1262~1290、1268~1290、1263~1305、1259~1305
、1259~1305、1266~1305、1259~1302、1275~1294
、1281~1306、1281~1324、1281~1336、1282~1301
、1286~1306、1290~1324、1293~1318、1290~1324 40
、1293~1315、1296~1315、1311~1336、1311~1333
、1326~1345、1353~1381、1359~1378、1395~1414
、1498~1532、1498~1523、1498~1535、1510~1529
、1515~1535、1515~1563、1515~1596、1515~1605
、1515~1602、1515~1540、1515~1535、1518~1605
、1518~1602、1518~1537、1521~1563、1521~1540
、1550~1655、1550~1563、1550~1569、1553~1578
、1553~1599、1553~1590、1565~1584、1571~1595
、1577~1605、1577~1606、1577~1592、1577~1593
、1577~1596、1578~1593、1578~1594、1578~1597 50

、1578～1598、1571～1598、1579～1594、1579～1594
 、1579～1598、1580～1595、1580～1596、1580～1599
 、1580～1605、1580～1602、1581～1596、1581～1597
 、1581～1600、1582～1597、1582～1598、1582～1601
 、1582～1602、1553～1655、1583～1598、1583～1599
 、1583～1602、1584～1599、1584～1600、1584～1603
 、1585～1600、1585～1601、1585～1604、1586～1601
 、1586～1602、1586～1605、1587～1602、1587～1603
 、1587～1606、1588～1603、1588～1604、1589～1604
 、1589～1605、1590～1605、1590～1606、1591～1606
 、1586～1652、1642～1664、1651～1720、1651～1673
 、1655～1679、1695～1720、1716～1738、1743～1763
 、1743～1768、1764～1783、1773～1792、1777～1796
 、1777～1800、1778～1800、1778～1793、1778～1794
 、1778～1797、1779～1798、1779～1797、1779～1796

10

、
 1779～1795、1779～1794、1780～1799、1780～1796、
 1780～1795、1781～1797、1781～1796、1781～1796、
 1781～1800、1781～1797、1782～1799、1782～1797、
 1782～1798、1783～1798、1783～1799、1784～1800、
 1784～1799、1779～1799、1778～1889、1778～1794、
 1779～1795、1780～1799、1785～1800、1794～1813、
 1806～1837、1806～1828、1806～1825、1809～1828、
 1812～1843、1812～1837、1812～1831、1815～1843、
 1815～1844、1815～1840、1815～1834、1818～1837、
 1821～1840、1821～1844、1821～1837、1822～1843、
 1822～1839、1822～1837、1823～1843、1823～1838、
 1824～1839、1827～1846、1861～1884、1861～1880、
 1865～1885、1866～1881、1867～1882、1867～1886、
 1868～1883、1869～1885、1869～1884、1870～1885、
 1871～1886、1872～1887、1874～1889、1876～1895、
 1888～1914、1888～1908、1891～1910、1891～1914、
 1895～1938、1895～1935、1913～1935、1898～1920、
 1907～1929、1913～1935、1918～1934、1919～1938、
 1919～1934、1921～1934、1928～1956、1957～1976、
 2035～2057、2083～2141、2230～2261、2368～2393、
 2381～2397、2368～2394、2379～2394、2381～2396、
 2368～2397、2368～2396、2420～2439、2458～2476、
 2459～2478、2819～2838、2818～2838、2873～2892、
 または3161～3182内で相補的な10～30個の連結されたヌクレオシドからなる
 修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1に少なくと
 も90%相補的である、化合物。

20

30

40

〔態様38〕 核酸塩基1～20、10～29、10～56、13～38、13～35、1
 9～38、25～47、25～50、25～56、43～68、43～63、55～74
 、58～73、58～74、58～77、58～79、58～80、58～84、59～
 74、59～75、59～80、60～75、60～76、60～79、61～76、6
 1～77、61～80、62～77、63～84、68～114、101～123、98
 ～123、113～138、116～138、131～150、137～162、152
 ～186、158～177、167～186、191～215、196～224、196
 ～215、196～218、199～228、199～218、199～224、200

50

~224、205~224、206~228、218~237、224~243、233	
~264、242~263、243~262、244~263、245~274、245	
~260、245~264、246~266、247~266、247~269、247	
~270、245~267、251~267、245~266、250~269、251	
~266、251~268、251~269、245~269、245~266、245	
~261、250~265、250~266、250~267、250~268、250	
~269、251~270、252~267、253~268、253~269、253	
~272、253~274、254~269、254~270、254~274、255	
~270、255~271、255~274、255~401、255~400、255	
~274、255~273、255~272、255~271、256~271、256	10
~275、255~276、256~272、256~276、253~275、256	
~279、257~276、258~273、259~274、260~279、262	
~281、262~321、262~315、262~312、265~312、266	
~288、266~291、266~285、281~321、281~303、290	
~321、290~312、292~311、290~312、293~312、293	
~315、293~321、296~321、302~321、324~343、339	
~361、339~367、348~367、342~367、358~392、358	
~378、360~392、360~383、360~388、360~385、362	
~381、366~388、369~388、366~385、366~392、370	
~389、370~392、380~399、382~401、384~433、384	20
~400、384~401、385~401、405~424、409~428、405	
~428、411~426、411~427、411~430、411~431、411	
~437、412~431、411~426、411~427、412~428、412	
~431、412~427、413~433、413~432、413~428、413	
~429、413~432、413~433、414~427、415~427、414	
~429、414~430、414~433、415~428、415~429、415	
~430、415~431、415~434、416~431、416~432、416	
~429、416~435、417~432、417~433、417~436、418	
~433、418~435、418~434、418~437、419~435、419	
~434、420~435、419~432、419~434、421~436、422	30
~437、422~441、423~436、425~465、454~473、454	
~472、457~476、457~472、457~473、454~476、455	
~472、457~485、458~485、458~483、458~477、458	
~473、459~485、460~485、463~498、463~485、466	
~485、463~482、457~491、458~491、459~491、460	
~491、463~491、466~491、472~491、472~493、473	
~492、475~491、459~494、460~494、463~494、466	
~494、467~498、472~494、475~494、457~473、457	
~472、458~494、454~494、457~494、457~473、485	
~513、470~493、476~519、485~519、500~519、512	40
~534、512~550、524~546、536~559、548~567、548	
~570、550~570、548~594、554~573、548~576、560	
~594、584~606、611~645、617~363、623~642、617	
~645、639~754、639~658、639~654、641~656、642	
~657、643~658、642~754、653~672、662~685、665	
~685、665~689、668~687、670~754、670~706、670	
~685、670~686、670~689、671~690、671~691、671	
~686、671~687、672~693、672~697、672~707、672	
~687、672~688、673~688、674~693、678~693、679	
~694、679~707、679~698、679~701、679~702、679	50

~707、680~695、680~699、679~699、681~706、681
~696、682~697、682~706、682~707、682~702、682
~701、683~698、684~699、685~700、686~701、687
~754、688~704、689~709、689~710、690~705、679
~705、679~710、679~706、690~710、691~710、690
~754、690~706、684~703、687~705、687~702、687
~703、687~706、688~703、688~704、688~705、689
~704、689~705、689~708、690~705、690~706、690
~709、691~706、692~711、693~716、693~712、695
~715、697~716、697~716、690~716、724~746、724 10
~752、724~754、724~758、733~752、738~754、738
~753、739~758、739~754、739~775、739~754、740
~754、742~785、742~773、757~776、757~785、790
~815、793~812、811~833、811~844、814~833、811
~906、820~839、822~844、822~867、823~842、845
~864、845~867、854~906、845~909、845~906、854
~876、863~882、863~885、878~900、887~906、899
~918、899~933、899~958、905~927、905~933、914
~933、936~958、936~955、945~964、951~970、951 20
~985、951~1044、951~1024、951~1056、951~997、
960~985、963~1044、963~1024、963~997、972~10
15、1025~1044、1031~1056、1037~1056、1046~10
83、1049~1068、1070~1089、1070~1095、1082~11
01、1081~1134、1081~1143、1082~1101、1088~11
07、1088~1134、1094~1119、1097~1119、1112~11
34、1118~1143、1118~1146、1088~1146、1121~11
40、1127~1146、1127~1193、1150~1193、1156~11
87、1165~1187、1170~1192、1171~1191、1172~11
91、1176~1192、1176~1285、1177~1192、1176~11
91、1203~1297、1206~1228、1206~1255、1209~12 30
28、1215~1255、1245~1265、1251~1280、1262~12
85、1251~1285、1259~1296、1259~1290、1259~12
87、1261~1296、1261~1285、1261~1276、1261~12
77、1261~1280、1262~1296、1262~1277、1262~12
78、1262~1281、1263~1278、1263~1279、1263~12
82、1264~1279、1264~1280、1264~1283、1264~12
97、1265~1280、1265~1281、1265~1284、1266~12
81、1266~1282、1266~1285、1267~1282、1267~12
83、1268~1283、1268~1284、1268~1296、1269~12
84、1269~1285、1269~1288、1270~1285、1271~12 40
90、1271~1296、1277~1296、1261~1290、1262~12
90、1268~1290、1263~1305、1259~1305、1259~13
05、1266~1305、1259~1302、1275~1294、1281~13
06、1281~1324、1281~1336、1282~1301、1286~13
06、1290~1324、1293~1318、1290~1324、1293~13
15、1296~1315、1311~1336、1311~1333、1326~13
45、1353~1381、1359~1378、1395~1414、1498~15
32、1498~1523、1498~1535、1510~1529、1515~15
35、1515~1563、1515~1596、1515~1605、1515~16
02、1515~1540、1515~1535、1518~1605、1518~16 50

02、1518～1537、1521～1563、1521～1540、1550～16
 55、1550～1563、1550～1569、1553～1578、1553～15
 99、1553～1590、1565～1584、1571～1595、1577～16
 05、1577～1606、1577～1592、1577～1593、1577～15
 96、1578～1593、1578～1594、1578～1597、1578～15
 98、1571～1598、1579～1594、1579～1594、1579～15
 98、1580～1595、1580～1596、1580～1599、1580～16
 05、1580～1602、1581～1596、1581～1597、1581～16
 00、1582～1597、1582～1598、1582～1601、1582～16
 02、1553～1655、1583～1598、1583～1599、1583～16
 02、1584～1599、1584～1600、1584～1603、1585～16
 00、1585～1601、1585～1604、1586～1601、1586～16
 02、1586～1605、1587～1602、1587～1603、1587～16
 06、1588～1603、1588～1604、1589～1604、1589～16
 05、1590～1605、1590～1606、1591～1606、1586～16
 52、1642～1664、1651～1720、1651～1673、1655～16
 79、1695～1720、1716～1738、1743～1763、1743～17
 68、1764～1783、1773～1792、1777～1796、1777～18
 00、1778～1800、1778～1793、1778～1794、1778～17
 97、1779～1798、1779～1797、1779～1796、1779～17
 9
 5、1779～1794、1780～1799、1780～1796、1780～179
 5、1781～1797、1781～1796、1781～1796、1781～180
 0、1781～1797、1782～1799、1782～1797、1782～179
 8、1783～1798、1783～1799、1784～1800、1784～179
 9、1779～1799、1778～1889、1778～1794、1779～179
 5、1780～1799、1785～1800、1794～1813、1806～183
 7、1806～1828、1806～1825、1809～1828、1812～184
 3、1812～1837、1812～1831、1815～1843、1815～184
 4、1815～1840、1815～1834、1818～1837、1821～184
 0、1821～1844、1821～1837、1822～1843、1822～183
 9、1822～1837、1823～1843、1823～1838、1824～183
 9、1827～1846、1861～1884、1861～1880、1865～188
 5、1866～1881、1867～1882、1867～1886、1868～188
 3、1869～1885、1869～1884、1870～1885、1871～188
 6、1872～1887、1874～1889、1876～1895、1888～191
 4、1888～1908、1891～1910、1891～1914、1895～193
 8、1895～1935、1913～1935、1898～1920、1907～192
 9、1913～1935、1918～1934、1919～1938、1919～193
 4、1921～1934、1928～1956、1957～1976、2035～205
 7、2083～2141、2230～2261、2368～2393、2381～239
 7、2368～2394、2379～2394、2381～2396、2368～239
 7、2368～2396、2420～2439、2458～2476、2459～247
 8、2819～2838、2818～2838、2873～2892、または3161～
 3182の等長部分に100%相補的な少なくとも8個の連続核酸塩基の部分を含む核酸
 塩基配列を有する、10～30個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオ
 チドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が配列番号1に相補的であ
 る、化合物。

[態様39] 前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドが、少なくと
 も1つの2'-O-メトキシエチル糖または拘束エチル糖を含む、態様36に記載の化合

10

20

30

40

50

物。

〔態様４０〕１０～３０個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号１、１２７３、１２７４、１２７５、１２７６、１２７７、１２７８、１２７９、１２８０、１２８１、１２８２、１２８３、１２８４、１２８５、１２８７、１３５２、１３５３、１３５４、１３５９、１３６０、１３６１、１３６２、および１３６３の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも８個の連続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、化合物。

〔態様４１〕態様１～４０のいずれかに記載の化合物またはその塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤のうちの少なくとも１つとを含む、組成物。

〔態様４２〕態様１～４１のいずれかに記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む、方法。 10

〔態様４３〕前記動物がヒトである、態様４２に記載の方法。

〔態様４４〕前記化合物の投与が、HBV関連疾患、障害、または状態を防止、治療、改善する、またはその進行を遅延させる、態様４３に記載の方法。

〔態様４５〕前記疾患、障害、または状態が肝疾患である、態様４４に記載の方法。

〔態様４６〕前記疾患、障害、または状態が、黄疸、肝臓炎、肝線維症、炎症、肝硬変、肝不全、びまん性肝細胞炎症性疾患、血球貪食症候群、血清肝炎、HBVウイルス血症、または肝疾患に関連する移植である、態様４４に記載の方法。

〔態様４７〕前記疾患または状態が過剰増殖状態である、態様４４に記載の方法。

〔態様４８〕前記過剰増殖状態が肝癌である、態様４７に記載の方法。 20

〔態様４９〕動物において抗原レベルを減少させる方法であって、態様１～４１のいずれかに記載の化合物または組成物を前記動物に投与することを含む方法。

〔態様５０〕HBsA Gレベルが減少される、態様４９に記載の方法。

〔態様５１〕HBeA Gレベルが減少される、態様４９に記載の方法。

〔態様５２〕前記動物がヒトである、態様４９に記載の方法。

〔態様５３〕前記化合物または組成物と第２の薬剤とを同時投与することを含む、態様４９に記載の方法。

〔態様５４〕前記化合物または組成物と前記第２の薬剤とが併用投与される、態様５３に記載の方法。

【０４７２】 30

本明細書に記載の特定の化合物、組成物、および方法を特定の実施形態に従って特異的に説明したが、以下の実施例は、本明細書に記載の化合物を説明するために過ぎず、これを限定するものではない。本出願に列挙される参考文献は各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

実施例 1

He p G 2 . 2 . 1 5 細胞におけるMOEギャップマーによるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【０４７３】 40

HBVウイルス核酸を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果を試験した。エレクトロポレーションを用いて、１ウェル当たり２５，０００細胞の密度の培養He p G 2 . 2 . 1 5 細胞を１５，０００ nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ２４時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS 3 3 7 0（本明細書において配列番号２に指定する、順方向配列CTTGGTCA TGGGCCATCAG、本明細書において配列番号３に指定する、逆方向配列CGGCTAGGAGTTCCGCA GT A、本明細書において配列番号４に指定する、プローブ配列TGC GTGGA ACC TTTTCGGCTCC）を使用してmRNAレベルを測定した。HBV mRNAレベ 50

ルは、R I B O G R E E N（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

【0474】

新たに設計された表1のキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5-10-5MOEギャップマーまたは3-10-4MOEギャップマーのいずれかとして設計した。5-10-5MOEギャップマーは、20ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、5個のヌクレオシドを各々含むウィングが隣接する。3-10-4MOEギャップマーは、17ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、3個および4個のヌクレオシドをそれぞれ含むウィングが隣接する。5'ウィングセグメントの各ヌクレオシドおよび3'ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、MOE糖修飾を有する。中央ギャップセグメントの各ヌクレオシドは、デオキシ糖修飾を有する。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。各ギャップマー全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

10

【0475】

「ウイルス標的開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も3'側のヌクレオチドを示す。「モチーフ」欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィング構造を示す。表1に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号1（GENBANK受託番号U95551.1）として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。

20

【表 1】

【表 1】

配列番号 1 を標的とする MOE ギャップマーによる ウイルス HBV mRNA レベルの阻害

ウイルス開始 部位	ウイルス終結 部位	ISIS 番 号	配列	モチー フ	阻害%	配列番 号
245	261	510088	CCACGAGTCTAGACTCT	3-10-4	55	5
250	266	510089	GTCCACCACGAGTCTAG	3-10-4	59	6
251	267	510090	AGTCCACCACGAGTCTA	3-10-4	60	7
252	268	510091	AAGTCCACCACGAGTCT	3-10-4	47	8
253	269	510092	GAAGTCCACCACGAGTC	3-10-4	59	9
254	270	510093	AGAAGTCCACCACGAGT	3-10-4	32	10
255	271	510094	GAGAAGTCCACCACGAG	3-10-4	41	11
256	272	510095	AGAGAAGTCCACCACGA	3-10-4	44	12
257	273	510096	GAGAGAAGTCCACCACG	3-10-4	54	13
258	274	510097	TGAGAGAAGTCCACCAC	3-10-4	57	14
384	400	510098	TGATAAAACGCCGCAGA	3-10-4	55	15
385	401	510099	ATGATAAAACGCCGCAG	3-10-4	59	16
411	427	510100	GGCATAGCAGCAGGATG	3-10-4	85	17
412	428	510101	AGGCATAGCAGCAGGAT	3-10-4	51	18
413	429	510102	GAGGCATAGCAGCAGGA	3-10-4	69	19
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	5-10-5	74	20
414	430	510103	TGAGGCATAGCAGCAGG	3-10-4	12	21
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	5-10-5	71	22
415	431	510104	ATGAGGCATAGCAGCAG	3-10-4	69	23
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	5-10-5	78	24
416	432	510105	GATGAGGCATAGCAGCA	3-10-4	69	25
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	5-10-5	72	26
417	433	510106	AGATGAGGCATAGCAGC	3-10-4	77	27
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	5-10-5	15	28
418	434	510107	AAGATGAGGCATAGCAG	3-10-4	69	29
419	435	510108	GAAGATGAGGCATAGCA	3-10-4	59	30
420	436	510109	AGAAGATGAGGCATAGC	3-10-4	0	31
421	437	510110	AAGAAGATGAGGCATAG	3-10-4	38	32
457	473	510111	ACGGGCAACATACCTTG	3-10-4	62	33
639	658	146784	CTGAGGCCCACTCCCATAGG	5-10-5	5	34
639	655	510112	AGGCCCACTCCCATAGG	3-10-4	44	35
640	656	510113	GAGGCCCACTCCCATAG	3-10-4	27	36
641	657	510114	TGAGGCCCACTCCCATA	3-10-4	44	37
642	658	510115	CTGAGGCCCACTCCCAT	3-10-4	52	38

10

20

30

【表 1 - 1】

687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	5-10-5	89	39
687	703	510116	ACCACTGAACAAATGGC	3-10-4	89	40
688	704	510117	AACCACTGAACAAATGG	3-10-4	69	41
689	705	510118	GAACCACTGAACAAATG	3-10-4	63	42
690	706	510119	CGAACCACTGAACAAAT	3-10-4	74	43
738	754	510120	ACCACATCATCCATATA	3-10-4	71	44
1176	1192	510121	TCAGCAAACACTTGGCA	3-10-4	73	45
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	5-10-5	76	46
1778	1794	510122	TTATGCCTACAGCCTCC	3-10-4	76	47
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	5-10-5	72	48
1779	1795	510123	TTTATGCCTACAGCCTC	3-10-4	75	49
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	5-10-5	75	50
1780	1796	510124	ATTTATGCCTACAGCCT	3-10-4	73	51
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	5-10-5	72	52
1781	1797	510125	AATTTATGCCTACAGCC	3-10-4	69	53
1782	1798	510126	CAATTTATGCCTACAGC	3-10-4	59	54
1783	1799	510127	CCAATTTATGCCTACAG	3-10-4	58	55
1784	1800	510128	ACCAATTTATGCCTACA	3-10-4	60	56
1822	1838	510129	AGGCAGAGGTGAAAAAG	3-10-4	47	57
1823	1839	510130	TAGGCAGAGGTGAAAAA	3-10-4	30	58
1865	1884	509936	GCACAGCTTGGAGGCTTGAA	5-10-5	39	59
1865	1881	510131	CAGCTTGGAGGCTTGAA	3-10-4	4	60
1866	1885	509937	GGCACAGCTTGGAGGCTTGA	5-10-5	35	61
1866	1882	510132	ACAGCTTGGAGGCTTGA	3-10-4	0	62
1867	1886	505370	AGGCACAGCTTGGAGGCTTG	5-10-5	36	63
1867	1883	510133	CACAGCTTGGAGGCTTG	3-10-4	12	64
1868	1887	509938	AAGGCACAGCTTGGAGGCTT	5-10-5	7	65
1868	1884	510134	GCACAGCTTGGAGGCTT	3-10-4	20	66
1869	1888	509939	CAAGGCACAGCTTGGAGGCT	5-10-5	36	67
1869	1885	510135	GGCACAGCTTGGAGGCT	3-10-4	22	68
1870	1889	505371	CCAAGGCACAGCTTGGAGGC	5-10-5	35	69
1870	1886	510136	AGGCACAGCTTGGAGGC	3-10-4	14	70
1871	1887	510137	AAGGCACAGCTTGGAGG	3-10-4	0	71
1872	1888	510138	CAAGGCACAGCTTGGAG	3-10-4	6	72
1873	1889	510139	CCAAGGCACAGCTTGGGA	3-10-4	17	73
1918	1934	510140	GCTCCAAATTCTTTATA	3-10-4	59	74
2378	2397	509940	TCTGCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	10	75
2378	2394	510141	GCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	5	76
2379	2395	510142	TGCGAGGCGAGGGAGTT	3-10-4	0	77

【表 1 - 2】

2380	2396	510143	CTGCGAGGCGAGGGAGT	3-10-4	8	78
2381	2397	510144	TCTGCGAGGCGAGGGAG	3-10-4	17	79
2820	2836	510145	TTCCCAAGAATATGGTG	3-10-4	22	80
2821	2837	510146	GTTCCCAAGAATATGGT	3-10-4	11	81
2822	2838	510147	TGTTCCCAAGAATATGG	3-10-4	21	82

実施例 2

HepG2、2.15細胞におけるMOEギャップマーによるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0476】

HBVウイルス核酸を標的とするさらなるアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果を試験した。エレクトロポレーションを用いて、1ウェル当たり25,000細胞の密度の培養HepG2.2.15細胞を15,000nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3370を使用して、mRNAレベルを測定した。RTS3370は、全長mRNA、ならびにpre-S1、pre-S2、およびpre-C mRNA転写物の第2の部分を検出する。ギャップマーは、さらなるプライマープローブセットでも検査した。ウイルスプライマープローブセットRTS3371（本明細書において配列番号311に指定する、順方向配列CCAAACCTTCGGACGGAAA、本明細書において配列番号312に指定する、逆方向配列TGAGGCCCACTCCCATAGG、本明細書において313に指定する、プローブ配列CCCATCATCCTGGGCTTTTCGGAAAAAT）もmRNAレベルを測定するために使用した。RTS3371は、RTS3370と同様であるが異なる領域で、全長mRNA、ならびにpre-S1、pre-S2、およびpre-C mRNA転写物の第2の部分を検出する。ウイルスプライマープローブセットRTS3372（本明細書において配列番号314に指定する、順方向配列ATCCTATCAACACTTCCGGAAACT、本明細書において配列番号315に指定する、逆方向配列CGACGCGGCGATTGAG、本明細書において配列番号316に指定する、プローブ配列AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG）を使用して、mRNAレベルを測定した。RTS3372は、全長ゲノム配列を検出する。ウイルスプライマープローブセットRTS3373MGB（本明細書において配列番号317に指定する、順方向配列CCGACCTTGAGGCATACCTTCA、本明細書において配列番号318に指定する、逆方向配列AATTTATGCTTACAGCCTCCTAGTACA、本明細書において配列番号319に指定する、プローブ配列TTAAAGACTGGGAGGAGTTG）を使用して、mRNAレベルを測定した。RTS3373MGBは、全長mRNA、ならびにpre-S1、pre-S2、pre-C、およびpre-X mRNA転写物の第2の部分を検出する。

【0477】

HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

【0478】

新たに設計された表2のキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5-10-5MOEギャップマー、3-10-3MOEギャップマー、または2-10-2MOEギャップマーのいずれかとして設計した。5-10-5MOEギャップマーは、20ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、5個のヌクレオシドを各々含むウィングが隣接する。3-10-3MOEギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、3個のヌクレオシドを各々含むウィングが隣接する。2-10-2MOEギャップマーは、14ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、2個のヌクレオシドを各々含むウィングが隣接する。5'ウィングセグメントの各ヌクレオシドおよび3'ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、MOE糖修飾を有する。中央ギャップセグメントの各ヌクレオシドは、デオキシ糖修飾を有する。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。各ギャップマー全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

【0479】

「開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最

10

20

30

40

50

も 3' 側のヌクレオチドを示す。「モチーフ」欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィング構造を示す。表 2 に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号 1 (GENBAN K 受託番号 U95551.1) として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。

【表 2】

配列番号 1 を標的とする MOE ギャップマーによるウイルス HBV mRNA レベルの阻害

(RTS3370、RTS3371、RTS3372、および RTS3373 MGB で検出)

開始 部位	終結 部位	ISIS 番 号	配列	RTS3370 阻害%	RTS3371 阻害%	RTS3372 阻害%	RTS3373 MGB 阻 害%	モチー フ	配列 番号
58	77	146779	GAAGTGGAG CCACCAGCA GG	76	80	82	81	5-10-5	83
58	71	510019	GAGCCACCA GCAGG	38	32	45	31	2-10-2	84
61	80	505314	CCTGAACTG GAGCCACCA GC	68	71	67	66	5-10-5	85
62	77	509941	GAAGTGGAG CCACCAG	36	32	71	53	3-10-3	86
196	215	505315	AAAAACCCC GCCTGTAAC AC	69	74	80	88	5-10-5	87
199	218	505316	AAGAAAAA CCCCGCCTG TAA	60	60	64	64	5-10-5	88
205	224	505317	GTCAACAAG AAAAACCCC GC	85	83	79	85	5-10-5	89
228	241	510020	GTATTGTGA GGATT	28	18	0	16	2-10-2	90
229	242	510021	GGTATTGTG AGGAT	40	37	19	34	2-10-2	91
244	263	146821	CACCACGAG TCTAGACTC TG	74	73	62	75	5-10-5	92
245	260	509942	CACGAGTCT AGACTCT	18	15	45	46	3-10-3	93
245	258	510022	CGAGTCTAG ACTCT	32	26	23	19	2-10-2	94

10

20

30

【表 2 - 1】

246	261	509943	CCACGAGTC TAGACTC	34	35	63	60	3-10-3	95
247	266	505318	GTCCACCAC GAGTCTAGA CT	75	77	64	75	5-10-5	96
250	269	509921	GAAGTCCAC CACGAGTCT AG	46	46	39	40	5-10-5	97
250	265	509944	TCCACCACG AGTCTAG	38	39	65	59	3-10-3	98
251	270	509922	AGAAGTCCA CCACGAGTC TA	55	56	17	38	5-10-5	99
251	266	509945	GTCCACCAC GAGTCTA	34	35	64	51	3-10-3	100
252	271	509923	GAGAAGTCC ACCACGAGT CT	39	38	39	33	5-10-5	101
252	267	509946	AGTCCACCA CGAGTCT	47	51	50	45	3-10-3	102
253	272	505319	AGAGAAGTC CACCACGAG TC	88	83	80	78	5-10-5	103
253	268	509947	AAGTCCACC ACGAGTC	46	50	56	46	3-10-3	104
254	273	509924	GAGAGAAGT CCACCACGA GT	43	40	49	44	5-10-5	105
254	269	509948	GAAGTCCAC CACGAGT	41	46	51	44	3-10-3	106
254	267	510023	AGTCCACCA CGAGT	41	32	47	48	2-10-2	107
255	274	509925	TGAGAGAAG TCCACCACG AG	50	57	55	55	5-10-5	108
255	270	509949	AGAAGTCCA CCACGAG	40	41	52	34	3-10-3	109
255	268	510024	AAGTCCACC ACGAG	26	29	19	23	2-10-2	110
256	275	505320	TTGAGAGAA GTCCACCAC GA	51	57	55	66	5-10-5	111
256	271	509950	GAGAAGTCC ACCACGA	30	31	43	33	3-10-3	112
256	269	510025	GAAGTCCAC CACGA	44	38	53	54	2-10-2	113
257	270	510026	AGAAGTCCA CCACG	39	42	32	25	2-10-2	114

10

20

30

【表 2 - 2】

258	273	509952	GAGAGAAGT CCACCAC	54	52	60	48	3-10-3	115
258	271	510027	GAGAAGTCC ACCAC	29	30	25	19	2-10-2	116
259	274	509953	TGAGAGAAG TCCACCA	39	44	47	38	3-10-3	117
259	272	510028	AGAGAAGTC CACCA	31	29	3	15	2-10-2	118
260	273	510029	GAGAGAAGT CCACC	21	19	23	18	2-10-2	119
261	274	510030	TGAGAGAAG TCCAC	16	22	21	20	2-10-2	120
262	281	505321	AGAAAATTG AGAGAAGTC CA	53	58	52	56	5-10-5	121
265	284	505322	CCTAGAAAA TTGAGAGAA GT	62	65	69	67	5-10-5	122
293	312	505323	ATTTTGGCC AAGACACAC GG	86	84	81	85	5-10-5	123
296	315	505324	CGAATTTTG GCCAAGACA CA	67	67	69	64	5-10-5	124
302	321	505325	GGACTGCGA ATTTTGGCC AA	77	75	73	76	5-10-5	125
360	379	505326	TCCAGCGAT AACCAGGAC AA	89	90	77	91	5-10-5	126
366	385	505327	GACACATCC AGCGATAAC CA	83	85	75	86	5-10-5	127
369	388	505328	GCAGACACA TCCAGCGAT AA	65	68	49	57	5-10-5	128
384	399	509954	GATAAAACG CCGCAGA	37	46	53	35	3-10-3	129
384	397	510031	TAAAACGCC GCAGA	36	36	33	33	2-10-2	130
385	398	510032	ATAAAACGC CGCAG	12	7	19	15	2-10-2	131
386	401	509955	ATGATAAAA CGCCGCA	49	55	57	53	3-10-3	132
386	399	510033	GATAAAACG CCGCA	39	39	45	37	2-10-2	133
387	400	510034	TGATAAAAC GCCGC	40	37	29	39	2-10-2	134

10

20

30

【表 2 - 3】

388	401	510035	ATGATAAAA CGCCG	22	24	9	22	2-10-2	135
411	430	505329	TGAGGCATA GCAGCAGGA TG	60	64	47	55	5-10-5	136
411	426	509956	GCATAGCAG CAGGATG	62	64	71	60	3-10-3	137
411	424	510036	ATAGCAGCA GGATG	44	34	30	48	2-10-2	138
412	431	509926	ATGAGGCAT AGCAGCAGG AT	45	54	71	62	5-10-5	139
412	427	509957	GGCATAGCA GCAGGAT	72	75	80	71	3-10-3	140
412	425	510037	CATAGCAGC AGGAT	29	24	24	20	2-10-2	141
413	432	509927	GATGAGGCA TAGCAGCAG GA	54	58	54	49	5-10-5	142
413	428	509958	AGGCATAGC AGCAGGA	63	66	68	64	3-10-3	143
413	426	510038	GCATAGCAG CAGGA	55	54	37	46	2-10-2	144
414	433	505330	AGATGAGGC ATAGCAGCA GG	85	87	74	82	5-10-5	20
414	429	509959	GAGGCATAG CAGCAGG	64	64	80	68	3-10-3	145
414	427	510039	GGCATAGCA GCAGG	58	54	41	45	2-10-2	146
415	430	509960	TGAGGCATA GCAGCAG	59	59	66	64	3-10-3	147
415	428	510040	AGGCATAGC AGCAG	58	55	38	41	2-10-2	148
416	431	509961	ATGAGGCAT AGCAGCA	56	54	65	56	3-10-3	149
416	429	510041	GAGGCATAG CAGCA	64	62	64	57	2-10-2	150
417	432	509962	GATGAGGCA TAGCAGC	57	52	58	49	3-10-3	151
417	430	510042	TGAGGCATA GCAGC	48	50	55	48	2-10-2	152
418	433	509963	AGATGAGGC ATAGCAG	50	52	64	51	3-10-3	153
418	431	510043	ATGAGGCAT AGCAG	36	31	36	26	2-10-2	154
419	434	509964	AAGATGAGG CATAGCA	48	47	72	65	3-10-3	155

10

20

30

【表 2 - 4】

419	432	510044	GATGAGGCA TAGCA	44	28	0	14	2-10-2	156
420	435	509965	GAAGATGAG GCATAGC	45	41	65	62	3-10-3	157
420	433	510045	AGATGAGGC ATAGC	41	43	37	29	2-10-2	158
421	436	509966	AGAAGATGA GGCATAG	32	29	64	51	3-10-3	159
421	434	510046	AAGATGAGG CATAG	21	18	26	27	2-10-2	160
422	437	509967	AAGAAGATG AGGCATA	21	17	55	46	3-10-3	161
422	435	510047	GAAGATGAG GCATA	25	24	23	25	2-10-2	162
423	436	510048	AGAAGATGA GGCAT	21	17	25	19	2-10-2	163
424	437	510049	AAGAAGATG AGGCA	17	11	38	27	2-10-2	164
454	473	505331	ACGGGCAAC ATACCTTGA TA	55	57	65	60	5-10-5	165
457	476	505332	CAAACGGGC AACATACTT TG	73	77	77	74	5-10-5	166
457	472	509968	CGGGCAACA TACCTTG	60	61	73	70	3-10-3	167
458	473	509969	ACGGGCAAC ATACCTT	58	63	64	58	3-10-3	168
458	471	510050	GGGCAACAT ACCTT	58	56	57	46	2-10-2	169
459	472	510051	CGGGCAACA TACCT	49	43	47	37	2-10-2	170
460	473	510052	ACGGGCAAC ATACC	50	50	54	51	2-10-2	171
463	482	505333	AGAGGACA AACGGGCAA CAT	64	68	64	71	5-10-5	172
466	485	505334	ATTAGAGGA CAAACGGGC AA	59	62	42	69	5-10-5	173
472	491	505335	CCTGGAATT AGAGGACA AAC	78	81	73	86	5-10-5	174
475	494	505336	GATCCTGGA ATTAGAGGA CA	56	65	61	72	5-10-5	175
639	654	509970	GGCCCACTC CCATAGG	38	55	74	48	3-10-3	176

10

20

30

【表 2 - 5】

641	656	509971	GAGGCCAC TCCCATA	30	46	77	54	3-10-3	177
642	657	509972	TGAGGCCCA CTCCCAT	58	57	84	66	3-10-3	178
643	658	509973	CTGAGGCC ACTCCCA	38	53	70	66	3-10-3	179
670	689	146823	GGCACTAGT AAACTGAGC CA	61	64	63	63	5-10-5	180
670	685	509974	CTAGTAAAC TGAGCCA	71	71	78	80	3-10-3	181
670	683	510053	AGTAAACTG AGCCA	49	48	52	53	2-10-2	182
671	684	510054	TAGTAAACT GAGCC	41	38	19	30	2-10-2	183
672	685	510055	CTAGTAAAC TGAGC	25	27	42	47	2-10-2	184
673	692	505337	AATGGCACT AGTAAACTG AG	34	46	49	52	5-10-5	185
679	698	505338	TGAACAAAT GGCACTAGT AA	74	77	71	80	5-10-5	186
682	701	505339	CACTGAACA AATGGCACT AG	82	83	71	82	5-10-5	187
687	702	509975	CCACTGAAC AAATGGC	72	73	76	80	3-10-3	188
688	707	505340	ACGAACCAC TGAACAAAT GG	69	69	78	76	5-10-5	189
688	703	509976	ACCACTGAA CAAATGG	47	48	67	65	3-10-3	190
689	704	509977	AACCACTGA ACAAATG	33	33	39	41	3-10-3	191
690	705	509978	GAACCACTG AACAAAT	50	49	63	48	3-10-3	192
691	710	505341	CCTACGAAC CACTGAACA AA	64	70	70	72	5-10-5	193
691	706	509979	CGAACCACT GAACAAA	67	66	78	77	3-10-3	194
691	704	510056	AACCACTGA ACAAA	36	36	23	32	2-10-2	195
692	705	510057	GAACCACTG AACAA	45	44	51	43	2-10-2	196
693	706	510058	CGAACCACT GAACA	59	52	48	49	2-10-2	197

10

20

30

【表 2 - 6】

697	716	505342	GAAAGCCCT ACGAACCAC TG	76	80	73	83	5-10-5	198
738	753	509980	CCACATCAT CCATATA	40	33	62	54	3-10-3	199
738	751	510059	ACATCATCC ATATA	19	9	30	27	2-10-2	200
739	754	509981	ACCACATCA TCCATAT	76	78	93	85	3-10-3	201
739	752	510060	CACATCATC CATAT	45	35	24	17	2-10-2	202
740	753	510061	CCACATCAT CCATA	52	49	43	40	2-10-2	203
741	754	510062	ACCACATCA TCCAT	44	45	48	47	2-10-2	204
756	775	505343	TGTACAGAC TTGGCCCC AA	47	56	55	68	5-10-5	205
823	842	505344	AGGGTTTAA ATGTATACC CA	66	71	64	72	5-10-5	206
1170	1189	505345	GCAAACACT TGGCACAGA CC	76	80	35	70	5-10-5	207
1176	1191	509982	CAGCAAACA CTTGGCA	42	44	56	54	3-10-3	208
1177	1192	509983	TCAGCAAAC ACTTGGC	60	54	74	70	3-10-3	209
1259	1278	505346	CCGCAGTAT GGATCGGCA GA	88	82	57	80	5-10-5	210
1261	1276	509984	GCAGTATGG ATCGGCA	61	58	65	72	3-10-3	211
1262	1281	505347	GTTCCGCAG TATGGATCG GC	84	81	71	83	5-10-5	212
1268	1287	505348	CTAGGAGTT CCGCAGTAT GG	78	68	70	79	5-10-5	213
1271	1290	505349	CGGCTAGGA GTTCCGCAG TA	47	54	59	61	5-10-5	214
1277	1296	505350	AACAAGCGG CTAGGAGTT CC	55	62	69	69	5-10-5	215
1280	1299	505351	CAAAACAAG CGGCTAGGA GT	20	49	49	54	5-10-5	216

10

20

30

【表 2 - 7】

1283	1302	505352	GAGCAAAAC AAGCGGCTA GG	53	83	73	87	5-10-5	217
1286	1305	505353	TGCGAGCAA AACAAGCGG CT	64	73	68	78	5-10-5	218
1413	1426	510063	ACAAAGGAC GTCCC	14	8	0	0	2-10-2	219
1515	1534	505354	GAGGTGCGC CCCGTGGTC GG	68	81	61	80	5-10-5	220
1518	1537	505355	AGAGAGGTG CGCCCCGTG GT	59	75	75	84	5-10-5	221
1521	1540	505356	TAAAGAGAG GTGCGCCCC GT	63	76	83	78	5-10-5	222
1550	1563	510064	AAGGCACAG ACGGG	35	38	25	32	2-10-2	223
1577	1596	146786	GTGAAGCGA AGTGCACAC GG	88	91	84	93	5-10-5	224
1580	1599	505357	GAGGTGAAG CGAAGTGCA CA	70	75	71	82	5-10-5	225
1583	1602	505358	GCAGAGGTG AAGCGAAGT GC	77	82	72	84	5-10-5	226
1586	1605	505359	CGTGCAGAG GTGAAGCGA AG	72	73	67	80	5-10-5	227
1655	1674	505360	AGTCCAAGA GTCCTCTTA TG	66	68	54	68	5-10-5	228
1706	1719	510065	CAGTCTTTG AAGTA	19	19	26	17	2-10-2	229
1778	1793	509985	TATGCCTAC AGCCTCC	64	60	64	63	3-10-3	230
1779	1794	509986	TTATGCCTA CAGCCTC	66	66	77	73	3-10-3	231
1780	1795	509987	TTTATGCCT ACAGCCT	56	55	68	67	3-10-3	232
1781	1796	509988	ATTTATGCC TACAGCC	52	52	68	63	3-10-3	233
1782	1797	509989	AATTTATGC CTACAGC	48	44	70	59	3-10-3	234
1783	1798	509990	CAATTTATG CCTACAG	24	18	39	40	3-10-3	235

10

20

30

【表 2 - 8】

1784	1799	509991	CCAATTTAT GCCTACA	37	37	55	55	3-10-3	236
1785	1800	509992	ACCAATTTA TGCCTAC	35	36	60	55	3-10-3	237
1806	1825	505361	AAAGTTGCA TGGTGCTGG TG	42	55	75	61	5-10-5	238
1809	1828	505362	GAAAAAGTT GCATGGTGC TG	45	56	64	53	5-10-5	239
1812	1831	505363	GGTGAAAAA GTTGCATGG TG	71	70	80	72	5-10-5	240
1815	1834	505364	AGAGGTGAA AAAGTTGCA TG	51	57	77	82	5-10-5	241
1818	1837	505365	GGCAGAGGT GAAAAAGTT GC	54	63	76	78	5-10-5	242
1821	1840	505366	TTAGGCAGA GGTGAAAAA GT	61	65	80	66	5-10-5	243
1822	1837	509993	GGCAGAGGT GAAAAAG	47	51	74	54	3-10-3	244
1823	1838	509994	AGGCAGAG GTGAAAAA	47	40	76	54	3-10-3	245
1824	1843	505367	TGATTAGGC AGAGGTGAA AA	41	39	62	29	5-10-5	246
1824	1839	509995	TAGGCAGAG GTGAAAA	46	42	79	59	3-10-3	247
1826	1839	510066	TAGGCAGAG GTGAA	40	33	44	31	2-10-2	248
1827	1846	505368	AGATGATTA GGCAGAGGT GA	27	46	62	51	5-10-5	249
1861	1880	146787	AGCTTGGAG GCTTGAACA GT	59	61	65	72	5-10-5	250
1864	1883	505369	CACAGCTTG GAGGCTTGA AC	11	21	48	31	5-10-5	251
1865	1880	509996	AGCTTGGAG GCTTGAA	13	1	45	40	3-10-3	252
1865	1878	510067	CTTGGAGGC TTGAA	22	17	20	14	2-10-2	253
1866	1881	509997	CAGCTTGGA GGCTTGA	29	19	51	45	3-10-3	254

10

20

30

【表 2 - 9】

1866	1879	510068	GCTTGGAGG CTTGA	24	25	37	32	2-10-2	255
1867	1886	505370	AGGCACAGC TTGGAGGCT TG	32	36	58	33	5-10-5	63
1867	1882	509998	ACAGCTTGG AGGCTTG	1	4	23	12	3-10-3	256
1867	1880	510069	AGCTTGGAG GCTTG	23	24	17	23	2-10-2	257
1868	1883	509999	CACAGCTTG GAGGCTT	5	1	48	41	3-10-3	258
1868	1881	510070	CAGCTTGGG GGCTT	21	20	0	18	2-10-2	259
1869	1884	510000	GCACAGCTT GGAGGCT	14	10	50	37	3-10-3	260
1869	1882	510071	ACAGCTTGG AGGCT	19	22	24	27	2-10-2	261
1870	1889	505371	CCAAGGCAC AGCTTGGAG GC	27	40	68	38	5-10-5	69
1870	1885	510001	GGCACAGCT TGGAGGC	10	12	43	16	3-10-3	262
1870	1883	510072	CACAGCTTG GAGGC	28	31	33	30	2-10-2	263
1871	1886	510002	AGGCACAGC TTGGAGG	24	20	46	25	3-10-3	264
1871	1884	510073	GCACAGCTT GGAGG	20	18	22	15	2-10-2	265
1872	1887	510003	AAGGCACAG CTTGGAG	6	0	45	24	3-10-3	266
1872	1885	510074	GGCACAGCT TGGAG	18	18	32	23	2-10-2	267
1873	1892	505372	CACCCAAGG CACAGCTTG GA	18	8	55	16	5-10-5	268
1873	1888	510004	CAAGGCACA GCTTGGG	9	0	31	15	3-10-3	269
1873	1886	510075	AGGCACAGC TTGGA	23	9	27	10	2-10-2	270
1874	1889	510005	CCAAGGCAC AGCTTGG	0	0	39	25	3-10-3	271
1876	1895	505373	AGCCACCCA AGGCACAGC TT	47	50	69	56	5-10-5	272
1879	1898	505374	CAAAGCCAC CCAAGGCAC AG	27	27	55	30	5-10-5	273

10

20

30

【表 2 - 1 0】

1882	1901	505375	CCCCAAAGC CACCCAAGG CA	34	40	54	39	5-10-5	274
1885	1904	505376	ATGCCCCAA AGCCACCCA AG	41	43	54	52	5-10-5	275
1888	1907	505377	TCCATGCCC CAAAGCCAC CC	40	42	72	40	5-10-5	276
1891	1910	505378	ATGTCCATG CCCCAAAGC CA	35	33	70	40	5-10-5	277
1918	1933	510006	CTCCAAATT CTTTATA	9	2	53	41	3-10-3	278
1918	1931	510076	CCAAATTCT TTATA	28	22	7	22	2-10-2	279
1919	1934	510007	GCTCCAAAT TCTTTAT	43	39	72	57	3-10-3	280
1919	1932	510077	TCCAAATTC TTTAT	19	11	0	2	2-10-2	281
1920	1933	510078	CTCCAAATT CTTTA	19	11	0	0	2-10-2	282
1921	1934	510079	GCTCCAAAT TCTTT	50	48	61	55	2-10-2	283
1957	1976	505379	GGAAAGAA GTCAGAAGG CAA	17	14	81	39	5-10-5	284
2270	2285	510008	GTGCGAATC CACTC	21	4	36	11	3-10-3	285
2270	2283	510080	GCGAATCCA CACTC	32	29	41	33	2-10-2	286
2271	2284	510081	TGCGAATCC AACT	28	20	25	11	2-10-2	287
2272	2285	510082	GTGCGAATC CACAC	28	20	32	22	2-10-2	288
2368	2387	505380	GAGGGAGTT CTTCTTCTA GG	24	22	90	48	5-10-5	289
2378	2393	510009	CGAGGCGAG GGAGTTC	12	1	65	10	3-10-3	290
2378	2391	510083	AGGCGAGG GAGTTC	17	18	29	25	2-10-2	291
2379	2394	510010	GCGAGGCGA GGGAGTT	18	13	82	37	3-10-3	292
2379	2392	510084	GAGGCGAG GGAGTT	29	22	54	30	2-10-2	293
2380	2395	510011	TGCGAGGCG AGGGAGT	13	11	69	44	3-10-3	294

10

20

30

【表 2 - 1 1】

2380	2393	510085	CGAGGCGAG GGAGT	25	20	53	42	2-10-2	295
2381	2396	510012	CTGCGAGGC GAGGGAG	17	14	79	53	3-10-3	296
2381	2394	510086	GCGAGGCGA GGGAG	33	29	66	48	2-10-2	297
2382	2397	510013	TCTGCGAGG CGAGGGA	18	4	77	47	3-10-3	298
2420	2439	505381	CCGAGATTG AGATCTTCT GC	12	18	83	28	5-10-5	299
2459	2478	505382	CCCACCTTA TGAGTCCAA GG	14	19	80	36	5-10-5	300
2819	2838	505383	TGTTCCCAA GAATATGGT GA	29	32	78	44	5-10-5	301
2820	2835	510014	TCCCAAGAA TATGGTG	10	10	68	40	3-10-3	302
2821	2836	510015	TTCCCAAGA ATATGGT	5	0	62	24	3-10-3	303
2822	2837	510016	GTTCCCAAG AATATGG	6	2	42	16	3-10-3	304
2823	2838	510017	TGTTCCCAA GAATATG	18	18	47	18	3-10-3	305
2824	2839	510018	TTGTTCCCA AGAATAT	7	5	57	19	3-10-3	306
2825	2838	510087	TGTTCCCAA GAATA	25	20	44	25	2-10-2	307
2873	2892	505384	GAAAGAATC CCAGAGGAT TG	8	4	61	22	5-10-5	308
3161	3180	146833	ACTGCATGG CCTGAGGAT GA	47	46	82	54	5-10-5	309
3163	3182	505385	CCACTGCAT GGCCTGAGG AT	25	34	69	19	5-10-5	310

実施例 3

HepAD38 (Tet-HBV) 細胞におけるMOEギャップマーによるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0480】

実施例 2 に記載した研究から選択された特定のアンチセンスオリゴヌクレオチドを別の細胞株であるヒト肝癌HepAD38細胞におけるHBV mRNAに対するそれらの効果について試験し、このときHBV産生をテトラサイクリン調節プロモーターの制御下においた。エレクトロポレーションを用いて、1ウェル当たり45,000細胞の密度の培養HepAD38 (Tet-HBV) 細胞を15,000nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3372およびRTS3373MGBを個別に使用して、mRNAレベルを測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN (登録商標) で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として表3に提示する。

【表 3】

【表 3】

HepAD38 (Tet-HBV) 細胞におけるMOEギャップマーによるウイルスHBV mRNAレベルの阻害 (RTS3372およびRTS3373MGBで検出)

開始部位	終結部位	ISIS 番号	モチーフ	RTS3373MGB 阻害%	RTS3372 阻 害%	配列番号
58	77	146779	5-10-5	76	82	83
58	71	510019	5-10-5	0	9	84
61	80	505314	5-10-5	65	75	85
196	215	505315	5-10-5	46	65	87
199	218	505316	5-10-5	57	71	88
205	224	505317	5-10-5	83	87	89
228	241	510020	2-10-2	6	0	90
229	242	510021	2-10-2	19	24	91
244	263	146821	5-10-5	72	71	92
245	258	510022	2-10-2	6	24	94
247	266	505318	5-10-5	68	77	96
250	269	509921	5-10-5	25	47	97
251	270	509922	5-10-5	28	46	99
252	271	509923	5-10-5	19	40	101
253	272	505319	5-10-5	69	66	103
254	273	509924	5-10-5	9	39	105
254	267	510023	2-10-2	19	15	107
255	274	509925	5-10-5	26	55	108
255	268	510024	2-10-2	0	5	110
256	275	505320	5-10-5	62	68	111
256	269	510025	2-10-2	0	8	113
257	270	510026	2-10-2	7	21	114
258	271	510027	2-10-2	0	0	116
259	272	510028	2-10-2	0	0	118
260	273	510029	2-10-2	0	9	119
261	274	510030	2-10-2	0	0	120
262	281	505321	5-10-5	53	54	121
265	284	505322	5-10-5	59	60	122
293	312	505323	5-10-5	65	77	123
296	315	505324	5-10-5	78	83	124
302	321	505325	5-10-5	71	80	125
360	379	505326	5-10-5	76	84	126
366	385	505327	5-10-5	77	83	127

10

20

30

【表 3 - 1】

369	388	505328	5-10-5	65	78	128
384	397	510031	2-10-2	0	16	130
385	398	510032	2-10-2	0	0	131
386	399	510033	2-10-2	1	21	133
387	400	510034	2-10-2	8	28	134
388	401	510035	2-10-2	0	0	135
411	430	505329	5-10-5	58	72	136
411	424	510036	2-10-2	6	11	138
412	431	509926	5-10-5	20	54	139
412	425	510037	2-10-2	0	10	141
413	432	509927	5-10-5	56	76	142
413	426	510038	2-10-2	54	68	144
414	433	505330	5-10-5	66	81	20
414	427	510039	2-10-2	60	74	146
415	428	510040	2-10-2	33	39	148
416	429	510041	2-10-2	30	58	150
417	430	510042	2-10-2	34	57	152
418	431	510043	2-10-2	0	2	154
419	432	510044	2-10-2	0	29	156
420	433	510045	2-10-2	3	31	158
421	434	510046	2-10-2	0	0	160
422	435	510047	2-10-2	0	0	162
423	436	510048	2-10-2	0	0	163
424	437	510049	2-10-2	0	0	164
454	473	505331	5-10-5	60	77	165
457	476	505332	5-10-5	55	74	166
458	471	510050	2-10-2	47	47	169
459	472	510051	2-10-2	35	55	170
460	473	510052	2-10-2	27	41	171
463	482	505333	5-10-5	66	78	172
466	485	505334	5-10-5	53	63	173
472	491	505335	5-10-5	70	76	174
475	494	505336	5-10-5	64	77	175
670	689	146823	5-10-5	74	79	180
670	683	510053	2-10-2	18	20	182
671	684	510054	2-10-2	13	21	183
672	685	510055	2-10-2	4	2	184
673	692	505337	5-10-5	60	72	185
679	698	505338	5-10-5	62	75	186

10

20

30

【表 3 - 2】

682	701	505339	5-10-5	81	90	187
688	707	505340	5-10-5	67	81	189
691	710	505341	5-10-5	68	80	193
691	704	510056	2-10-2	0	0	195
692	705	510057	2-10-2	37	48	196
693	706	510058	2-10-2	44	59	197
697	716	505342	5-10-5	80	87	198
738	751	510059	2-10-2	0	0	200
739	752	510060	2-10-2	0	0	202
740	753	510061	2-10-2	23	19	203
741	754	510062	2-10-2	25	30	204
756	775	505343	5-10-5	62	71	205
823	842	505344	5-10-5	52	66	206
1170	1189	505345	5-10-5	83	81	207
1259	1278	505346	5-10-5	84	81	210
1262	1281	505347	5-10-5	89	84	212
1268	1287	505348	5-10-5	78	78	213
1271	1290	505349	5-10-5	74	77	214
1277	1296	505350	5-10-5	75	77	215
1280	1299	505351	5-10-5	49	62	216
1283	1302	505352	5-10-5	70	66	217
1286	1305	505353	5-10-5	62	60	218
1413	1426	510063	2-10-2	0	0	219
1515	1534	505354	5-10-5	85	75	220
1518	1537	505355	5-10-5	81	74	221
1521	1540	505356	5-10-5	57	52	222
1550	1563	510064	2-10-2	0	0	223
1577	1596	146786	5-10-5	94	85	224
1580	1599	505357	5-10-5	86	79	225
1583	1602	505358	5-10-5	89	79	226
1586	1605	505359	5-10-5	82	68	227
1655	1674	505360	5-10-5	84	74	228
1706	1719	510065	2-10-2	0	0	229
1806	1825	505361	5-10-5	66	66	238
1809	1828	505362	5-10-5	52	59	239
1812	1831	505363	5-10-5	72	75	240
1815	1834	505364	5-10-5	73	80	241
1818	1837	505365	5-10-5	68	82	242
1821	1840	505366	5-10-5	50	76	243

10

20

30

【表 3 - 3】

1824	1843	505367	5-10-5	58	76	246
1826	1839	510066	2-10-2	0	31	248
1827	1846	505368	5-10-5	71	84	249
1861	1880	146787	5-10-5	25	35	250
1864	1883	505369	5-10-5	29	65	251
1865	1878	510067	2-10-2	0	0	253
1866	1879	510068	2-10-2	0	20	255
1867	1886	505370	5-10-5	45	70	63
1867	1880	510069	2-10-2	0	0	257
1868	1881	510070	2-10-2	0	0	259
1869	1882	510071	2-10-2	0	0	261
1870	1889	505371	5-10-5	48	66	69
1870	1883	510072	2-10-2	0	0	263
1871	1884	510073	2-10-2	0	0	265
1872	1885	510074	2-10-2	0	2	267
1873	1892	505372	5-10-5	48	67	268
1873	1886	510075	2-10-2	0	0	270
1876	1895	505373	5-10-5	23	48	272
1879	1898	505374	5-10-5	0	34	273
1882	1901	505375	5-10-5	39	66	274
1885	1904	505376	5-10-5	0	40	275
1888	1907	505377	5-10-5	4	47	276
1891	1910	505378	5-10-5	65	77	277
1918	1931	510076	2-10-2	0	0	279
1919	1932	510077	2-10-2	0	0	281
1920	1933	510078	2-10-2	0	0	282
1921	1934	510079	2-10-2	18	50	283
1957	1976	505379	5-10-5	42	84	284
2270	2283	510080	2-10-2	0	0	286
2271	2284	510081	2-10-2	0	0	287
2272	2285	510082	2-10-2	0	10	288
2368	2387	505380	5-10-5	29	79	289
2378	2391	510083	2-10-2	0	0	291
2379	2392	510084	2-10-2	31	17	293
2380	2393	510085	2-10-2	0	8	295
2381	2394	510086	2-10-2	10	2	297
2420	2439	505381	5-10-5	30	86	299
2459	2478	505382	5-10-5	16	87	300
2819	2838	505383	5-10-5	26	81	301

【表 3 - 4】

2825	2838	510087	2-10-2	0	0	307
2873	2892	505384	5-10-5	31	59	308
3161	3180	146833	5-10-5	55	76	309
3163	3182	505385	5-10-5	58	83	310

実施例 4

HepAD38 (Tet-HBV) 細胞におけるMOEギャップマーによるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0481】

実施例 1 および 2 に記載の研究からの特定のアンチセンスオリゴヌクレオチドをインビ

10

20

30

40

50

トロでのHBV mRNAに対するそれらの効果について試験した。エレクトロポレーションを用いて、1ウェル当たり45,000細胞の密度の培養HepAD38 (Tet-HBV)細胞を15,000nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3372を使用して、mRNAレベルを測定した。mRNAレベルはまた、RTS3373MGBプライマープローブセットも使用して測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN (登録商標)で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として表4に提示する。

【表4】

10

【表4】

MOEギャップマーによるウイルスHBV mRNAレベルの阻害 (RTS3372およびRTS3373MGB)

開始部位	終結部位	ISIS 番号	モチーフ	RTS3372 阻害%	RTS3373MGB 阻害%	配列番号
62	77	509941	3-10-3	36	5	86
245	260	509942	3-10-3	3	0	93
245	261	510088	3-10-4	24	10	5
246	261	509943	3-10-3	27	13	95
250	265	509944	3-10-3	46	34	98
250	266	510089	3-10-4	61	33	6
251	266	509945	3-10-3	54	43	100
251	267	510090	3-10-4	58	32	7
252	267	509946	3-10-3	50	28	102
252	268	510091	3-10-4	60	42	8
253	268	509947	3-10-3	49	40	104
253	269	510092	3-10-4	40	9	9
254	269	509948	3-10-3	13	22	106
254	270	510093	3-10-4	39	2	10
255	270	509949	3-10-3	33	24	109
255	271	510094	3-10-4	40	16	11
256	271	509950	3-10-3	31	23	112
256	272	510095	3-10-4	24	6	12
257	273	510096	3-10-4	62	44	13
258	273	509952	3-10-3	42	40	115
258	274	510097	3-10-4	65	48	14
259	274	509953	3-10-3	35	29	117
384	399	509954	3-10-3	35	18	129
384	400	510098	3-10-4	62	43	15
385	401	510099	3-10-4	67	50	16
386	401	509955	3-10-3	44	37	132

20

30

40

【表 4－1】

411	426	509956	3-10-3	67	53	137
411	427	510100	3-10-4	88	69	17
412	427	509957	3-10-3	86	76	140
412	428	510101	3-10-4	71	46	18
413	428	509958	3-10-3	78	74	143
413	429	510102	3-10-4	77	52	19
414	433	505330	5-10-5	81	60	20
414	429	509959	3-10-3	62	49	145
414	430	510103	3-10-4	9	5	21
415	434	509928	5-10-5	81	66	22
415	430	509960	3-10-3	67	57	147
415	431	510104	3-10-4	71	57	23
416	435	509929	5-10-5	82	69	24
416	431	509961	3-10-3	62	43	149
416	432	510105	3-10-4	81	64	25
417	436	509930	5-10-5	74	45	26
417	432	509962	3-10-3	59	48	151
417	433	510106	3-10-4	86	70	27
418	437	146783	5-10-5	19	3	28
418	433	509963	3-10-3	48	28	153
418	434	510107	3-10-4	74	51	29
419	434	509964	3-10-3	50	39	155
419	435	510108	3-10-4	67	50	30
420	435	509965	3-10-3	49	38	157
420	436	510109	3-10-4	12	13	31
421	436	509966	3-10-3	23	22	159
421	437	510110	3-10-4	34	16	32
422	437	509967	3-10-3	3	12	161
457	472	509968	3-10-3	56	38	167
457	473	510111	3-10-4	68	51	33
458	473	509969	3-10-3	53	39	168
639	658	146784	5-10-5	0	0	34
639	654	509970	3-10-3	51	15	176
639	655	510112	3-10-4	66	32	35
640	656	510113	3-10-4	70	31	36
641	656	509971	3-10-3	54	31	177
641	657	510114	3-10-4	67	45	37
642	657	509972	3-10-3	51	25	178
642	658	510115	3-10-4	73	50	38

10

20

30

【表 4 - 2】

643	658	509973	3-10-3	49	32	179
670	685	509974	3-10-3	74	67	181
687	706	509931	5-10-5	92	83	39
687	702	509975	3-10-3	72	71	188
687	703	510116	3-10-4	83	74	40
688	703	509976	3-10-3	46	52	190
688	704	510117	3-10-4	71	57	41
689	704	509977	3-10-3	18	22	191
689	705	510118	3-10-4	71	50	42
690	705	509978	3-10-3	57	37	192
690	706	510119	3-10-4	80	64	43
691	706	509979	3-10-3	65	55	194
738	753	509980	3-10-3	48	44	199
738	754	510120	3-10-4	70	54	44
739	754	509981	3-10-3	54	45	201
1176	1191	509982	3-10-3	44	36	208
1176	1192	510121	3-10-4	74	69	45
1177	1192	509983	3-10-3	57	53	209
1261	1276	509984	3-10-3	57	50	211
1778	1797	509932	5-10-5	30	76	46
1778	1793	509985	3-10-3	0	46	230
1778	1794	510122	3-10-4	0	60	47
1779	1798	509933	5-10-5	54	78	48
1779	1794	509986	3-10-3	56	81	231
1779	1795	510123	3-10-4	74	85	49
1780	1799	509934	5-10-5	69	84	50
1780	1795	509987	3-10-3	52	78	232
1780	1796	510124	3-10-4	75	84	51
1781	1800	509935	5-10-5	72	85	52
1781	1796	509988	3-10-3	57	68	232
1781	1797	510125	3-10-4	68	72	53
1782	1797	509989	3-10-3	46	41	234
1782	1798	510126	3-10-4	56	51	54
1783	1798	509990	3-10-3	16	25	234
1783	1799	510127	3-10-4	61	69	55
1784	1799	509991	3-10-3	41	41	236
1784	1800	510128	3-10-4	61	68	56
1785	1800	509992	3-10-3	43	43	237
1822	1837	509993	3-10-3	72	44	244

10

20

30

【表 4－3】

1822	1838	510129	3-10-4	66	33	57
1823	1838	509994	3-10-3	79	32	245
1823	1839	510130	3-10-4	49	31	58
1824	1839	509995	3-10-3	63	30	247
1865	1884	509936	5-10-5	74	59	59
1865	1880	509996	3-10-3	36	0	252
1865	1881	510131	3-10-4	26	0	60
1866	1885	509937	5-10-5	78	63	61
1866	1881	509997	3-10-3	5	0	254
1866	1882	510132	3-10-4	37	4	62
1867	1886	505370	5-10-5	54	17	63
1867	1882	509998	3-10-3	13	0	256
1867	1883	510133	3-10-4	42	25	64
1868	1887	509938	5-10-5	9	6	65
1868	1883	509999	3-10-3	47	6	258
1868	1884	510134	3-10-4	56	27	66
1869	1888	509939	5-10-5	64	29	67
1869	1884	510000	3-10-3	24	1	260
1869	1885	510135	3-10-4	70	43	68
1870	1889	505371	5-10-5	63	46	69
1870	1885	510001	3-10-3	39	12	262
1870	1886	510136	3-10-4	52	23	70
1871	1886	510002	3-10-3	10	0	264
1871	1887	510137	3-10-4	28	0	71
1872	1887	510003	3-10-3	21	0	266
1872	1888	510138	3-10-4	25	7	72
1873	1888	510004	3-10-3	21	38	269
1873	1889	510139	3-10-4	18	0	73
1874	1889	510005	3-10-3	8	0	271
1918	1933	510006	3-10-3	0	0	278
1918	1934	510140	3-10-4	81	67	74
1919	1934	510007	3-10-3	69	66	280
2270	2285	510008	3-10-3	23	0	285
2378	2397	509940	3-10-4	66	7	75
2378	2393	510009	3-10-3	23	0	290
2378	2394	510141	3-10-4	10	11	76
2379	2394	510010	3-10-3	39	6	292
2379	2395	510142	3-10-4	46	24	77
2380	2395	510011	3-10-3	33	23	294

10

20

30

【表 4 - 4】

2380	2396	510143	3-10-4	59	36	78
2381	2396	510012	3-10-3	38	22	296
2381	2397	510144	3-10-4	54	20	79
2382	2397	510013	3-10-3	42	0	298
2820	2835	510014	3-10-3	51	9	302
2820	2836	510145	3-10-4	68	19	80
2821	2836	510015	3-10-3	35	2	303
2821	2837	510146	3-10-4	65	15	81
2822	2837	510016	3-10-3	9	0	304
2822	2838	510147	3-10-4	30	0	85
2823	2838	510017	3-10-3	18	0	305
2824	2839	510018	3-10-3	24	5	306

10

実施例 5

Hep G2. 2. 15 細胞における MOE ギャップマーによるウイルス HBV RNA の用量依存的阻害

【0482】

実施例 3 および 4 に記載の研究からの特定のギャップマーをヒト Hep G2. 2. 15 細胞において様々な用量で試験した。1 ウェル当たり 25,000 細胞の密度で細胞を蒔き、エレクトロポレーションを用いて、表 5 で指定するように、2.5 μ M、5.0 μ M、10.0 μ M、および 20.0 μ M の濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ 16 時間の処理時間終了後、RNA を細胞から単離し、定量的リアルタイム PCR で HBV mRNA レベルを測定した。ウイルスプライマープロブセット RTS3370 を使用して、mRNA レベルを測定した。HBV mRNA レベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全 RNA 含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較した HBV 阻害率として提示する。

20

【0483】

各オリゴヌクレオチドの半最大阻害濃度（IC₅₀）も表 5 に提示する。表 5 に示すように、HBV mRNA レベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞で用量依存的に著しく減少した。

30

【表 5】

【表 5】

RTS3370を用いた、HepG2. 2. 15細胞におけるHBV RNAの用量依存的アンチセンス阻害

ISIS 番号	2.5 μ M	5.0 μ M	10.0 μ M	20.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
146786	33	50	54	81	5.7
505317	35	40	63	67	6.6
505323	16	33	48	63	11.1
505326	27	44	64	67	6.9
509929	21	44	60	62	8.4
509931	51	63	75	75	2.5 未満
509957	37	53	57	70	5.4
509974	25	35	54	63	9.5
509975	36	55	62	81	4.7
509981	7	23	35	52	18.8
510039	27	46	60	69	6.9
510040	10	28	43	59	13.4
510041	29	41	53	66	8.3
510058	9	34	42	63	11.9

実施例 6

HepG2. 2. 15細胞におけるMOEギャップマーによるウイルスHBV RNAの用量依存的阻害

【0484】

実施例3および4に記載の研究からのさらなるギャップマーをヒトHepG2. 2. 15細胞において様々な用量でさらに試験した。1ウェル当たり28,000細胞の密度で細胞を蒔き、LipofectAMINE 2000（登録商標）試薬を用いて、表6で指定するように、15.625nM、31.25nM、62.5nM、125.0nM、および250.0nMの濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ16時間の処理時間終了後、RNAを細胞から単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープロブセットRTS3370を使用して、mRNAレベルを測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGRREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

【0485】

各オリゴヌクレオチドの半最大阻害濃度（IC₅₀）も表6に提示する。表6に示すように、HBV mRNAレベルは、一部のアンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞で用量依存的に著しく減少した。

【表 6】

【表 6】

R T S 3 3 7 0を用いた、H e p G 2. 2. 1 5細胞におけるH B V R N Aの用量依存的ア
ンチセンス阻害

ISIS 番号	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125.0 nM	250.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146779	14	25	44	70	78	73.1
146786	10	35	64	85	93	49.4
146833	12	16	32	62	72	99.8
505317	19	31	44	69	83	65.2
505319	5	11	24	39	69	152.8
505323	2	11	26	68	90	85.4
505326	1	15	45	72	89	73.7
505327	0	4	12	56	74	128.5
505329	3	16	33	51	64	130.4
505339	26	32	59	82	92	46.0
505342	10	4	34	69	74	95.7
505347	20	26	41	70	92	63.0
505356	0	0	0	38	69	182.0
505358	8	28	47	71	84	67.9
505382	5	0	3	26	19	250.0 超
509926	0	6	18	42	67	159.3
509927	3	17	33	55	76	103.2
509929	7	19	36	60	69	102.9
509931	18	28	52	76	87	57.4
509934	14	14	40	61	76	89.3
509957	20	28	51	71	79	63.1
509958	12	17	37	56	76	96.4
509959	12	11	18	59	70	121.7
509960	9	19	30	57	74	103.4
509972	15	6	17	27	45	250.0 超
509974	25	35	57	83	92	45.3
509975	33	44	45	61	80	53.1
509981	0	15	11	35	60	224.4
510007	0	0	15	31	45	250.0 超
510038	12	19	48	73	84	68.9
510039	17	25	44	69	72	77.3
510040	17	20	23	59	72	108.6
510041	11	21	43	64	79	80.5

【表 6 - 1】

510050	3	21	16	51	70	132.4
510058	7	9	16	22	46	250.0 超
510079	0	6	11	29	32	250.0 超
510100	18	34	50	79	83	56.1
510106	23	25	35	69	74	78.4
510116	20	44	65	79	91	42.6
510140	7	28	30	55	58	136.5

【 0 4 8 6】

m R N Aレベルもまた、プライマープロブセット R T S 3 3 7 1で測定した。結果は表 7 に提示する。

【表 7】

【表 7】

R T S 3 3 7 1 を用いた、H e p G 2 . 2 . 1 5 細胞における H B V RNA の用量依存的ア

ンチセンス阻害

ISIS 番号	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125.0 nM	250.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146779	16	7	38	69	68	96.9
146786	28	39	65	86	93	35
146833	26	22	52	61	65	82.3
505317	18	33	40	77	84	61.4
505319	0	0	0	15	55	250.0 超
505323	0	0	33	66	87	100.5
505326	0	21	7	57	85	114.6
505327	0	0	40	50	63	132.3
505329	11	22	35	66	77	90.7
505342	15	0	1	40	59	190.1
505347	3	35	44	65	90	68.4
505356	0	0	3	42	76	153.2
505358	20	11	39	71	78	79.7
505382	0	0	0	0	0	250.0 超
509926	0	4	14	55	72	130.6
509927	11	25	31	61	78	88.4
509929	11	26	41	70	77	75.8
509931	25	39	55	79	85	46.6
509934	0	25	32	54	65	119.9
509957	25	44	48	74	80	50.6
509958	24	18	20	57	72	114.5
509959	2	9	31	52	65	132.3
509960	16	28	22	57	75	101.8
509972	3	5	1	39	60	236.3

【表 7 - 1】

509974	38	46	65	83	94	31.2
509975	30	7	24	49	67	148.2
509981	22	22	23	46	58	194.7
510007	3	0	15	33	39	250.0 超
510038	16	22	50	76	84	62.9
510039	23	36	32	70	68	79.7
510040	18	15	41	59	67	101.9
510041	0	27	38	62	81	84.5
510050	1	16	17	52	63	149
510058	20	19	40	44	51	214.1
510079	0	2	5	41	49	250.0 超
510100	35	52	61	86	90	30.7
510106	27	23	5	75	81	87.9
510116	11	44	70	72	94	46.5
510140	0	18	26	45	41	250.0 超

実施例 7

H B V を標的とする M O E ギャップマーの B A L B / c マウスにおける忍容性

【0 4 8 7】

B A L B / c マウス (C h a r l e s R i v e r , M A) は、安全性および有効性試

10

20

30

40

50

験にしばしば利用される汎用マウスモデルである。これらのマウスを上述の研究から選択されたISISアンチセンスオリゴヌクレオチドで処置し、種々の代謝マーカールのレベルの変化を評価した。

研究1

【0488】

各々BALB/cマウス4匹からなる群に、50mg/kgのISIS 146779、ISIS 146786、ISIS 505317、ISIS 505319、ISIS 505330、ISIS 505332、ISIS 505339、ISIS 505346、ISIS 505347、ISIS 505358、ISIS 509929、ISIS 509931、ISIS 509932、ISIS 509934、ISIS 509957、ISIS 510100、ISIS 510106、ISIS 510116、およびISIS 510140を週2回3週間にわたり皮下注射した。BALB/cマウス4匹からなる1つの群に、50mg/kgのISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCC TCC (配列番号320)) (いかなるヒトまたはマウス遺伝子配列とも既知の相同性を有さない5'-10-5MOEギャップマー)を週2回3週間にわたり皮下注射した。BALB/cマウス4匹からなる別の群に、PBSを週2回3週間にわたり皮下注射した。このマウス群は、対照群としての役割を果たした。最終投与の3日後の各時点に、体重を測定し、マウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

体重および臓器重量

【0489】

投与前および各処置期間の最後にマウスの体重を測定した。体重は表8に示され、処置開始前に測定した体重からの変化率として表記される。肝臓、脾臓、および腎臓の重量を研究の最後に測定し、PBS対照のそれぞれの臓器重量とのパーセント差として表9に示す。この結果は、ほとんどのISISオリゴヌクレオチドが、体重または臓器重量に対して有害影響を全く引き起こさなかったことを示している。

10

20

【表 8】

【表 8】

アンチセンスオリゴヌクレオチド処置後のBALB/cマウスの体重変化 (%)

	体重
PBS	9
ISIS 141923	9
ISIS 146779	11
ISIS 146786	9
ISIS 505317	10
ISIS 505319	14
ISIS 505330	11
ISIS 505332	10
ISIS 505339	14
ISIS 505346	12
ISIS 505347	16
ISIS 505358	12
ISIS 509929	8
ISIS 509931	9
ISIS 509932	21
ISIS 509934	14
ISIS 509957	10
ISIS 510100	10
ISIS 510106	15
ISIS 510116	16
ISIS 510140	19

10

20

【表 9】

【表 9】

アンチセンスオリゴヌクレオチド処置後のBALB/cマウスの臓器重量変化 (%)

	肝臓	腎臓	脾臓
PBS	-	-	-
ISIS 141923	3	-3	-9
ISIS 146779	10	1	13
ISIS 146786	19	-3	4
ISIS 505317	-4	-7	9
ISIS 505319	1	-16	23
ISIS 505330	12	-4	9
ISIS 505332	7	-2	14
ISIS 505339	5	-6	7
ISIS 505346	7	-6	0
ISIS 505347	12	-7	5
ISIS 505358	8	0	3
ISIS 509929	17	14	200
ISIS 509931	-4	-9	3
ISIS 509932	18	-9	79
ISIS 509934	6	-6	2
ISIS 509957	0	-2	15
ISIS 510100	2	1	8
ISIS 510106	5	-2	58
ISIS 510116	12	-8	7
ISIS 510140	20	-8	49

10

20

肝機能

【0490】

肝機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するために、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を用いて、トランスアミナーゼの血漿濃度を測定した。ALT（アラニントランスアミナーゼ）およびAST（アスパラギン酸トランスアミナーゼ）の血漿濃度を測定し、IU/Lで表した結果を表10に示す。また、コレステロールおよびトリグリセリドの血漿レベルも同じ臨床化学分析器を用いて測定し、その結果も表10に示す。

30

【表 10】

【表 10】

BALB/cマウスの肝臓における代謝マーカーに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド処

置の効果

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	コレステ ロール (mg/dL)	トリグリセ リド (mg/dL)
PBS	37	58	114	238
ISIS 141923	36	57	114	234
ISIS 146779	43	56	121	221
ISIS 146786	53	76	118	327
ISIS 505317	68	103	117	206
ISIS 505319	136	152	144	168
ISIS 505330	281	194	119	188
ISIS 505332	67	70	123	226
ISIS 505339	113	111	135	249
ISIS 505346	56	63	128	234
ISIS 505347	79	83	122	347
ISIS 505358	78	175	112	214
ISIS 509929	111	166	61	175
ISIS 509931	635	508	110	179
ISIS 509932	92	113	118	131
ISIS 509934	38	89	97	176
ISIS 509957	159	229	85	173
ISIS 510100	90	87	86	222
ISIS 510106	61	88	79	239
ISIS 510116	70	95	124	214
ISIS 510140	1247	996	161	167

10

20

腎機能

30

【0491】

腎機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するために、血中尿素窒素（BUN）の血漿濃度を、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を用いて測定した。結果をmg/dL表示で表11に示す。

【表 1 1】

【表 1 1】

BALB/c マウスの腎臓マーカーに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド処置の効果

	BUN (mg/dL)
PBS	29
ISIS 141923	29
ISIS 146779	28
ISIS 146786	30
ISIS 505317	30
ISIS 505319	30
ISIS 505330	29
ISIS 505332	28
ISIS 505339	29
ISIS 505346	27
ISIS 505347	26
ISIS 505358	26
ISIS 509929	25
ISIS 509931	23
ISIS 509932	28
ISIS 509934	25
ISIS 509957	24
ISIS 510100	27
ISIS 510106	27
ISIS 510116	25
ISIS 510140	22

10

20

研究 2

【0 4 9 2】

30

各々BALB/c マウス4匹からなる群に、50mg/kgのISIS 505329、ISIS 509926、ISIS 509927、ISIS 509958、ISIS 509959、ISIS 509960、ISIS 509974、ISIS 509975、ISIS 510038、ISIS 510039、ISIS 510040、ISIS 510041、およびISIS 510050を週2回3週間にわたり皮下注射した。BALB/c マウス4匹からなる1つの群に、PBSを週2回3週間にわたり皮下注射した。このマウス群は、対照群としての役割を果たした。最終投与の3日後の各時点で、体重を測定し、マウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

臓器重量

40

【0 4 9 3】

肝臓、脾臓、および腎臓の重量を研究の最後に測定し、PBS対照のそれぞれの臓器重量についての変化率として表12に示す。

【表 1 2】

【表 1 2】

アンチセンスオリゴヌクレオチド処置後のBALB/cマウスの臓器重量変化 (%)

ISIS 番号	肝臓	腎臓	脾臓
505329	12	2	12
509926	23	3	30
509927	8	-4	27
509958	1	-4	9
509959	7	0	26
509960	16	6	30
509974	5	8	7
509975	1	-1	7
510038	6	4	23
510039	0	15	9
510040	3	1	2
510041	6	6	10
510050	5	5	18

10

肝機能

20

【0494】

肝機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するために、自動臨床化学分析器 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) を用いて、トランスアミナーゼの血漿濃度を測定した。ALT (アラニントランスアミナーゼ) およびAST (アスパラギン酸トランスアミナーゼ) の血漿濃度を測定し、IU/Lで表した結果を表13に示す。

【表 1 3】

【表 1 3】

BALB/cマウスの肝臓におけるトランスアミナーゼ (IU/L) に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド処置の効果

30

	ALT	AST
PBS	37	78
ISIS 505329	48	65
ISIS 509926	77	120
ISIS 509927	71	92
ISIS 509958	106	105
ISIS 509959	119	122
ISIS 509960	40	66
ISIS 509974	38	43
ISIS 509975	33	45
ISIS 510038	69	66
ISIS 510039	32	61
ISIS 510040	83	113
ISIS 510041	32	45
ISIS 510050	26	47

40

腎機能

【0495】

腎機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するために、血中尿素窒素 (

50

BUN)の血漿濃度を、自動臨床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)を用いて測定した。結果をmg/dL表示で表14に示す。

【表14】

【表14】

BALB/cマウスの腎臓マーカーに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド処置の効果

	BUN
PBS	21
ISIS 505329	22
ISIS 509926	20
ISIS 509927	20
ISIS 509958	22
ISIS 509959	21
ISIS 509960	20
ISIS 509974	19
ISIS 509975	19
ISIS 510038	19
ISIS 510039	19
ISIS 510040	22
ISIS 510041	18
ISIS 510050	22

10

20

実施例8

HepG2. 2. 15細胞におけるHBVを標的とするMOEギャップマーの用量反応確認

【0496】

実施例7および8に記載の研究で測定した配列保存、活性、および忍容性に基づいてギャップマーを選択し、HepG2. 2. 15細胞において様々な用量で試験した。1ウェル当たり28,000細胞の密度で細胞を蒔き、LipofectAMINE 2000試薬を用いて、15.625nM、31.25nM、62.5nM、125.0nM、および250.0nMの濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。トランスフェクション2日後に、培地を新鮮培地と交換した。トランスフェクション4日後に試料を回収した。上清中のDNA、RNA、HBsAg、およびHBeAgレベルを測定した。

30

【0497】

HBV mRNAレベルは、定量的リアルタイムPCRで測定した。HBVプライマープロブセットRTS3370を使用して、mRNAレベルを測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN(登録商標)で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。表15に示すように、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞のほとんどで、HBV mRNAレベルが用量依存的に減少された。

40

【0498】

上清中のHBV抗原は、ELISA法によって検出した。HBs抗原(HBsAg)レベルは、ELISA(Abzyme LLC, MA)によって検出した。表16に示すように、ISISオリゴヌクレオチド146779、146786、505329、505330、505339、505347、505358、509927、509934、509958、509959、509960、509974、5100038、510039、510040、510041、510100、510106、および510116での処理は、HBsAgレベルの顕著な減少をもたらした。HBe抗原(HBeAg)レ

50

ベルは、ELISA (International Immunodiagnosics, CA) によって検出した。表17に示すように、ISISオリゴヌクレオチド146779、146786、505329、505330、505339、505347、505358、509927、509934、509958、509959、509960、509974、5100038、510039、510040、510041、510100、510106、および510116での処理は、HBeAgレベルの顕著な減少をもたらした。HBV DNAレベルは、プライマープロベセットRTS3370を用いて測定した。表18に示すように、ISISオリゴヌクレオチド146779、146786、505329、505330、505339、505347、505358、509927、509934、509958、509959、509960、509974、5100038、510039、510040、510041、510100、510106、および510116での処理は、HBV DNAレベルの顕著な減少をもたらした。上清中の総タンパク質は、表19に示すように、DCタンパク質アッセイ (BioRad) によって測定した。

【表15】

【表15】

HepG2, 2.15細胞におけるHBV RNAの用量依存的アンチセンス阻害

ISIS 番号	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125 nM	250 nM
146779	10	25	42	64	95
146786	23	59	78	84	90
505329	45	49	57	69	83
505330	31	61	65	80	93
505339	31	56	78	89	97
505347	30	50	72	87	96
505358	28	52	75	86	95
509927	41	61	67	61	76
509934	38	61	64	82	58
509958	50	67	72	79	89
509959	50	63	73	80	86
509960	63	61	72	82	74
509974	29	44	75	91	96
510038	29	40	85	89	93
510039	32	34	63	84	84
510040	18	0	51	71	77
510041	34	53	67	76	71
510100	29	64	70	89	93
510106	28	65	64	81	85
510116	13	34	78	89	95

10

20

30

40

【表 16】

【表 16】

HepG2. 2. 15細胞上清中のS抗原の用量依存的減少

ISIS 番号	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125 nM
146779	40	58	80	92
146786	47	75	92	98
505329	37	58	71	89
505330	45	66	84	95
505339	62	79	93	96
505347	68	71	89	97
505358	69	83	92	96
509927	54	74	88	94
509934	40	59	78	89
509958	57	77	91	93
509959	54	72	84	100
509960	44	72	91	91
509974	58	77	92	95
510038	58	78	94	98
510039	53	74	89	95
510040	39	70	80	90
510041	47	65	82	92
510100	74	83	95	96
510106	54	75	86	92
510116	61	74	91	94

10

20

【表 17】

【表 17】

HepG2. 2. 15細胞上清中のE抗原の用量依存的減少

ISIS 番号	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125 nM
146779	14	45	66	76
146786	26	58	75	80
505329	19	26	60	73
505330	28	70	69	80
505339	31	57	77	82
505347	24	33	64	77
505358	26	45	72	81
509927	34	54	72	79
509934	21	42	59	73
509958	29	45	72	77
509959	60	64	77	80
509960	19	36	67	77
509974	16	48	72	80
510038	20	35	79	80
510039	14	41	64	78
510040	0	8	37	69
510041	9	34	63	76
510100	26	52	73	81
510106	7	42	62	76
510116	27	56	76	81

10

20

【表 18】

【表 18】

Hep G2, 2.15 細胞中のHBV DNAの用量依存的アンチセンス阻害

ISIS 番号	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125 nM
146779	71	71	84	85
146786	67	81	82	75
505329	53	65	72	67
505330	72	76	86	90
505339	83	85	89	88
505347	76	78	81	87
505358	79	82	90	87
509927	51	75	78	69
509934	61	60	64	75
509958	57	73	69	71
509959	59	54	73	73
509960	48	66	63	54
509974	76	90	84	85
510038	69	76	90	87
510039	70	79	81	86
510040	40	67	68	68
510041	53	71	62	68
510100	76	81	87	87
510106	46	74	73	76
510116	79	84	89	86

10

20

【表 19】

【表 19】

HepG2、2.15細胞上清中の総タンパク質レベル

	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125 nM
PBS	5601	5601	5601	5601
146779	6491	6631	6027	5067
146786	5408	5328	4839	3518
505329	5719	5285	5384	4994
505330	7514	7262	6627	5179
505339	6572	6343	5349	4550
505347	7315	6602	6378	5908
505358	6357	6871	5798	5720
509927	5581	5487	5145	3601
509934	5476	5610	5394	4127
509958	5193	5492	5071	3957
509959	5051	5312	5144	3893
509960	4726	5160	5071	3305
509974	6913	7624	5798	5389
510038	5707	6381	5772	6733
510039	5981	7629	4802	6156
510040	4302	5209	5049	4188
510041	5565	5607	5205	3757
510100	8466	8378	7985	6402
510106	5703	5940	5231	4005
510116	5880	5380	4797	4757

10

20

実施例 9

HBVトランスジェニックマウスにおけるMOEギャップマーによるHBV mRNAのインビボ阻害

30

【0499】

ともにHBV mRNAの顕著な阻害を示す、5-10-5MOEギャップマーであるISIS 146786および3-10-4MOEギャップマーであるISIS 510100をHBV遺伝子(Chisari 1.3.32株)を含むトランスジェニックマウスで試験し(Guidotti, L. G. et al., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169)、ギャップマーの有効性を評価した。

処置

【0500】

各々雄雌10~11匹のHBVトランスジェニックマウスからなる2群に、25mg/kgのISIS 146786またはISIS 510100を週2回4週間にわたり皮下投与した。雌雄14匹のHBVトランスジェニックマウスからなる別の群に、B型肝炎感染症の治療に使用される経口抗ウイルス剤であるエンテカビルを1日1mg/kgで2週間にわたり投与した。雌雄10匹のHBVトランスジェニック雌マウスからなる別の群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。PBSを注射したマウスは、対照群としての役割を果たした。肝臓HBV mRNAおよびDNAレベル、血漿ALT、ならびに体重および臓器重量を測定した。

40

RNA分析

【0501】

プライマープローブセットRTS3370、RTS3371、およびRTS3372を用いたHBVのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。結果は

50

、PBS対照と比較したHBV mRNA阻害率として提示する。表20に示すように、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドでの処置は、測定に使用したプライマープロブセットに関係なく、PBS対照と比較してHBV mRNAの顕著な減少をもたらした。エンテカビルは、HBV mRNA発現を低下させなかった。

【表20】

【表20】

HBVトランスジェニックマウス肝臓におけるPBS対照と比較したHBV mRNAの阻害

ISIS番号	RTS3370	RTS3371	RTS3372
146786	82	75	81
510100	93	83	89

10

DNA分析

【0502】

プライマープロブセットRTS3370およびRTS3371を用いたHBVのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からDNAを抽出した。レベルをRIBO GREEN（登録商標）に対して正規化した。結果は、PBS対照と比較したHBV DNA阻害率として提示する。表21に示すように、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドでの処置は、測定に使用したプライマープロブセットに関係なく、PBS対照と比較してHBV DNAの顕著な減少をもたらした。エンテカビルでの処置も予想通りDNAレベルを減少させた。

20

【表21】

【表21】

HBVトランスジェニックマウス肝臓におけるPBS対照と比較したHBV DNAの阻害

ISIS番号	RTS3370	RTS3371
146786	65	69
510100	67	73
エンテカビル	75	96

30

肝機能

【0503】

肝機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するために、手動臨床化学分析器（Teco Diagnostics, Anaheim, CA）を用いて、トランスアミナーゼの血漿濃度を測定した。ALT（アラントランスアミナーゼ）の血漿濃度を測定し、IU/Lで表した結果を表22に示す。この結果は、HBVのアンチセンス阻害が、マウスの肝機能に有害影響を与えなかったことを示している。

【表22】

40

【表22】

トランスジェニックマウスの肝臓ALTに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド処置の効果

	IU/mL
PBS	12.7
ISIS 146786	24.1
ISIS 510100	25.8
エンテカビル	23.7

【0504】

50

本研究からのデータは、I S I S 146786およびI S I S 510100の両者が、肝臓HBV RNAおよびDNAの強力な減少をもたらし、これらのオリゴヌクレオチドでの処置がトランスジェニックマウスにおいて良好な忍容性を示したことを示唆している。

実施例10

MOEギャップマーによるHepG2. 2. 15細胞におけるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0505】

HBVウイルス核酸を標的とするさらなるアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果について試験した。上述の研究からのアンチセンスオリゴヌクレオチドのいくつかもこのアッセイに含めた。LipofectAMINE 2000（登録商標）試薬を用いて、1ウェル当たり28,000細胞の密度の培養HepG2. 2. 15細胞を100nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3370を使用して、mRNAレベルを測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

【0506】

新たに設計された表23のキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'-10-5 MOEギャップマーとして設計した。このギャップマーは、20ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、5個のヌクレオシドを各々含むウィングが隣接する。5'ウィングセグメントの各ヌクレオシドおよび3'ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、MOE糖修飾を有する。中央ギャップセグメントの各ヌクレオシドは、デオキシ糖修飾を有する。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。各ギャップマー全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

【0507】

「ウイルス標的開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も3'側のヌクレオチドを示す。表23に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号1（GENBANK受託番号U95551.1）として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。

10

20

30

【表 2 3】

【表 2 3】

配列番号 1 を標的とするキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV mR

NAレベルの阻害 (R T S 3 3 7 0)

ウイルス開始 部位	ウイルス終結 部位	ISIS 番号	配列	阻害%	配列番号
1	20	524410	TGGTGAAAGGTTGTGGAATT	70	321
4	23	524411	GTTTGGTGAAAGGTTGTGGA	51	322
7	26	524412	AGAGTTTGGTGAAAGGTTGT	47	323
10	29	524413	TGCAGAGTTTGGTGAAAGGT	74	324
13	32	524414	TCTTGCAGAGTTTGGTGAAA	91	325
16	35	524415	GGATCTTGCAGAGTTTGGTG	93	326
19	38	524416	CTGGGATCTTGCAGAGTTTG	85	327
22	41	524417	ACTCTGGGATCTTGCAGAGT	66	328
25	44	524418	CTCACTCTGGGATCTTGCAG	86	329
28	47	524419	CCTCTCACTCTGGGATCTTG	81	330
31	50	524420	AGGCCTCTCACTCTGGGATC	77	331
34	53	524421	TACAGGCCTCTCACTCTGGG	71	332
37	56	524422	AAATACAGGCCTCTCACTCT	68	333
40	59	524423	GGGAAATACAGGCCTCTCAC	43	334

10

20

【表 2 3 - 1】

43	62	524424	GCAGGGAAATACAGGCCTCT	76	335
46	65	524425	CCAGCAGGGAAATACAGGCC	89	336
49	68	524426	CCACCAGCAGGGAAATACAG	82	337
52	71	524427	GAGCCACCAGCAGGGAAATA	53	338
55	74	524428	CTGGAGCCACCAGCAGGGAA	76	339
56	75	524429	ACTGGAGCCACCAGCAGGGA	55	340
57	76	524430	AACTGGAGCCACCAGCAGGG	45	341
58	77	146779	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	57	83
59	78	524431	TGAACTGGAGCCACCAGCAG	85	342
60	79	524432	CTGAACTGGAGCCACCAGCA	90	343
61	80	505314	CCTGAACTGGAGCCACCAGC	93	85
62	81	524433	TCCTGAACTGGAGCCACCAG	79	344
63	82	524434	CTCCTGAACTGGAGCCACCA	82	345
65	84	524435	TGCTCCTGAACTGGAGCCAC	78	346
68	87	524436	TACTGCTCCTGAACTGGAGC	58	347
71	90	524437	GTTTACTGCTCCTGAACTGG	40	348
74	93	524438	AGGGTTTACTGCTCCTGAAC	45	349
77	96	524439	AACAGGGTTTACTGCTCCTG	69	350
80	99	524440	CGGAACAGGGTTTACTGCTC	67	351
83	102	524441	AGTCGGAACAGGGTTTACTG	47	352
86	105	524442	AGTAGTCGGAACAGGGTTTA	59	353
89	108	524443	GGCAGTAGTCGGAACAGGGT	47	354
92	111	524444	AGAGGCAGTAGTCGGAACAG	54	355
95	114	524445	GGGAGAGGCAGTAGTCGGA	49	356
98	117	524446	TAAGGGAGAGGCAGTAGTCG	81	357
101	120	524447	CGATAAGGGAGAGGCAGTAG	86	358
104	123	524448	TGACGATAAGGGAGAGGCAG	79	359
107	126	524449	GATTGACGATAAGGGAGAGG	27	360
110	129	524450	GAAGATTGACGATAAGGGAG	53	361
113	132	524451	CGAGAAGATTGACGATAAGG	67	362
116	135	524452	CCTCGAGAAGATTGACGATA	84	363
119	138	524453	AATCCTCGAGAAGATTGACG	79	364
122	141	524454	CCCAATCCTCGAGAAGATTG	65	365
125	144	524455	GTCCCCAATCCTCGAGAAGA	66	366
128	147	524456	AGGGTCCCCAATCCTCGAGA	67	367
131	150	524457	CGCAGGGTCCCCAATCCTCG	76	368
134	153	524458	CAGCGCAGGGTCCCCAATCC	59	369
137	156	524459	GTTTCAGCGCAGGGTCCCCAA	80	370
140	159	524460	CATGTTTCAGCGCAGGGTCCC	90	371

10

20

30

【表 2 3 - 2】

143	162	524461	CTCCATGTTTCAGCGCAGGGT	75	372
146	165	524462	GTTCTCCATGTTTCAGCGCAG	54	373
149	168	524463	GATGTTCTCCATGTTTCAGCG	27	374
152	171	524464	TGTGATGTTCTCCATGTTCA	72	375
158	177	524466	TCCTGATGTGATGTTCTCCA	91	376
161	180	524467	GAATCCTGATGTGATGTTCT	77	377
164	183	524468	TAGGAATCCTGATGTGATGT	77	378
167	186	524469	TCCTAGGAATCCTGATGTGA	94	379
170	189	524470	GGGTCCTAGGAATCCTGATG	56	380
188	207	524471	CGCCTGTAACACGAGAAGGG	65	381
191	210	524472	CCCCGCCTGTAACACGAGAA	71	382
194	213	524473	AAACCCCGCCTGTAACACGA	74	383
195	214	524474	AAAACCCCGCCTGTAACACG	72	384
196	215	505315	AAAAACCCCGCCTGTAACAC	52	87
197	216	524475	GAAAAACCCCGCCTGTAACA	38	385
198	217	524476	AGAAAAACCCCGCCTGTAAC	18	386
200	219	524477	CAAGAAAAACCCCGCCTGTA	86	387
203	222	524478	CAACAAGAAAAACCCCGCCT	84	388
204	223	524479	TCAACAAGAAAAACCCCGCC	80	389
205	224	505317	GTCAACAAGAAAAACCCCGC	84	89
206	225	524480	TGTCAACAAGAAAAACCCCG	79	390
207	226	524481	TTGTCAACAAGAAAAACCC	76	391
209	228	524482	TCTTGTCAACAAGAAAAACC	86	392
212	231	524483	GATTCTTGTCAACAAGAAAA	57	393
215	234	524484	GAGGATTCTTGTCAACAAGA	51	394
218	237	524485	TGTGAGGATTCTTGTCAACA	83	395
221	240	524486	TATTGTGAGGATTCTTGTCA	61	396
224	243	524487	CGGTATTGTGAGGATTCTTG	74	397
227	246	524488	CTGCGGTATTGTGAGGATTC	49	398
230	249	524489	ACTCTGCGGTATTGTGAGGA	67	399
233	252	524490	TAGACTCTGCGGTATTGTGA	88	400
236	255	524491	GTCTAGACTCTGCGGTATTG	84	401
239	258	524492	CGAGTCTAGACTCTGCGGTA	82	402
242	261	524493	CCACGAGTCTAGACTCTGCG	94	403
243	262	524494	ACCACGAGTCTAGACTCTGC	87	404
244	263	146821	CACCACGAGTCTAGACTCTG	87	92
245	264	524495	CCACCACGAGTCTAGACTCT	80	405
246	265	524496	TCCACCACGAGTCTAGACTC	65	406
247	266	505318	GTCCACCACGAGTCTAGACT	65	96

10

20

30

【表 2 3 - 3】

248	267	524497	AGTCCACCACGAGTCTAGAC	46	407
249	268	524498	AAGTCCACCACGAGTCTAGA	54	408
250	269	509921	GAAGTCCACCACGAGTCTAG	35	97
251	270	509922	AGAAGTCCACCACGAGTCTA	51	99
252	271	509923	GAGAAGTCCACCACGAGTCT	49	101
253	272	505319	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	60	103
254	273	509924	GAGAGAAGTCCACCACGAGT	46	105
255	274	509925	TGAGAGAAGTCCACCACGAG	79	108
256	275	505320	TTGAGAGAAGTCCACCACGA	84	111
257	276	524499	ATTGAGAGAAGTCCACCACG	83	409
260	279	524500	AAAATTGAGAGAAGTCCACC	71	410
263	282	524501	TAGAAAATTGAGAGAAGTCC	67	411
266	285	524502	CCCTAGAAAATTGAGAGAAG	88	412
269	288	524503	TCCCCCTAGAAAATTGAGAG	82	413
272	291	524504	AGTTCCCCCTAGAAAATTGA	66	414
275	294	524505	GGTAGTTCCCCCTAGAAAAT	0	415
278	297	524506	CACGGTAGTTCCCCCTAGAA	65	416
281	300	524507	ACACACGGTAGTTCCCCCTA	87	417
284	303	524508	AAGACACACGGTAGTTCCCC	76	418
287	306	524509	GCCAAGACACACGGTAGTTC	61	419
290	309	524510	TTGGCCAAGACACACGGTAG	87	420
291	310	524511	TTTGGCCAAGACACACGGTA	87	421
292	311	524512	TTTTGGCCAAGACACACGGT	93	422
293	312	505323	ATTTTGGCCAAGACACACGG	83	123
294	313	524513	AATTTTGGCCAAGACACACG	79	423
295	314	524514	GAATTTTGGCCAAGACACAC	74	424
298	317	524515	TGCGAATTTTGGCCAAGACA	78	425
300	319	524516	ACTGCGAATTTTGGCCAAGA	71	426
301	320	524517	GACTGCGAATTTTGGCCAAG	71	427
302	321	505325	GGACTGCGAATTTTGGCCAA	50	125
303	322	524518	GGGACTGCGAATTTTGGCCA	55	428
321	340	524519	GTGAGTGATTGGAGGTTGGG	68	429
324	343	524520	TTGGTGAGTGATTGGAGGTT	84	430
327	346	524521	AGGTTGGTGAGTGATTGGAG	64	431
330	349	524522	AGGAGGTTGGTGAGTGATTG	58	432
333	352	524523	GACAGGAGGTTGGTGAGTGA	62	433
336	355	524524	GAGGACAGGAGGTTGGTGAG	56	434
339	358	524525	TTGGAGGACAGGAGGTTGGT	81	435
342	361	524526	AAGTTGGAGGACAGGAGGTT	77	436

10

20

30

【表 2 3 - 4】

345	364	524527	GACAAGTTGGAGGACAGGAG	69	437
348	367	524528	CAGGACAAGTTGGAGGACAG	82	438
351	370	524529	AACCAGGACAAGTTGGAGGA	67	439
354	373	524530	GATAACCAGGACAAGTTGGA	53	440
357	376	524531	AGCGATAACCAGGACAAGTT	55	441
358	377	524532	CAGCGATAACCAGGACAAGT	84	442
359	378	524533	CCAGCGATAACCAGGACAAG	86	443
360	379	505326	TCCAGCGATAACCAGGACAA	79	126
361	380	524534	ATCCAGCGATAACCAGGACA	85	444
362	381	524535	CATCCAGCGATAACCAGGAC	90	445
364	383	524536	CACATCCAGCGATAACCAGG	82	446
365	384	524537	ACACATCCAGCGATAACCAG	72	447
366	385	505327	GACACATCCAGCGATAACCA	61	127
367	386	524538	AGACACATCCAGCGATAACC	79	448
368	387	524539	CAGACACATCCAGCGATAAC	73	449
370	389	524540	CGCAGACACATCCAGCGATA	94	450
373	392	524541	CGCCGACACACATCCAGCG	84	451
390	409	524542	AGAGGAAGATGATAAAACGC	45	452
393	412	524543	TGAAGAGGAAGATGATAAAA	62	453
396	415	524544	GGATGAAGAGGAAGATGATA	58	454
399	418	524545	GCAGGATGAAGAGGAAGATG	48	455
402	421	524546	GCAGCAGGATGAAGAGGAAG	60	456
405	424	524547	ATAGCAGCAGGATGAAGAGG	84	457
408	427	524548	GGCATAGCAGCAGGATGAAG	56	458
409	428	524549	AGGCATAGCAGCAGGATGAA	78	459
410	429	524550	GAGGCATAGCAGCAGGATGA	67	460
411	430	505329	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	85	136
412	431	509926	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	84	139
413	432	509927	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	68	142
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	82	20
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	83	22
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	80	24
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	78	26
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	80	28
419	438	524551	CAAGAAGATGAGGCATAGCA	55	461
422	441	524552	CAACAAGAAGATGAGGCATA	90	462
425	444	524553	AACCAACAAGAAGATGAGGC	82	463
428	447	524554	AAGAACCAACAAGAAGATGA	79	464
431	450	524555	CAGAAGAACCAACAAGAAGA	72	465

10

20

30

【表 2 3 - 5】

434	453	524556	GTCCAGAAGAACCAACAAGA	87	466
437	456	524557	ATAGTCCAGAAGAACCAACA	72	467
440	459	524558	TTGATAGTCCAGAAGAACCA	76	468
443	462	524559	ACCTTGATAGTCCAGAAGAA	78	469
446	465	524560	CATACCTTGATAGTCCAGAA	77	470
449	468	524561	CAACATACCTTGATAGTCCA	69	471
452	471	524562	GGGCAACATACCTTGATAGT	39	472
455	474	524563	AACGGGCAACATACCTTGAT	72	473
456	475	524564	AAACGGGCAACATACCTTGA	86	474
457	476	505332	CAAACGGGCAACATACCTTG	85	166
458	477	524565	ACAAACGGGCAACATACCTT	80	475
459	478	524566	GACAAACGGGCAACATACCT	42	476
461	480	524567	AGGACAAACGGGCAACATAC	47	477
464	483	524568	TAGAGGACAAACGGGCAACA	81	478
467	486	524569	AATTAGAGGACAAACGGGCA	72	479
470	489	524570	TGGAATTAGAGGACAAACGG	84	480
471	490	524571	CTGGAATTAGAGGACAAACG	86	481
472	491	505335	CCTGGAATTAGAGGACAAAC	89	174
473	492	524572	TCCTGGAATTAGAGGACAAA	92	482
474	493	524573	ATCCTGGAATTAGAGGACAA	86	483
476	495	524574	GGATCCTGGAATTAGAGGAC	76	484
479	498	524575	TGAGGATCCTGGAATTAGAG	77	485
482	501	524576	GGTTGAGGATCCTGGAATTA	62	486
485	504	524577	GGTGGTTGAGGATCCTGGAA	73	487
488	507	524578	GCTGGTGGTTGAGGATCCTG	84	488
491	510	524579	CGTGCTGGTGGTTGAGGATC	79	489
494	513	524580	TCCCGTGCTGGTGGTTGAGG	83	490
497	516	524581	TGGTCCCGTGCTGGTGGTTG	66	491
500	519	524582	GCATGGTCCCGTGCTGGTGG	77	492
503	522	524583	TCGGCATGGTCCCGTGCTGG	0	493
506	525	524584	GGTTCGGCATGGTCCCGTGC	56	494
509	528	524585	GCAGGTTCCGGCATGGTCCCG	61	495
512	531	524586	CATGCAGGTTCCGGCATGGTC	87	496
515	534	524587	AGTCATGCAGGTTCCGGCATG	77	497
518	537	524588	AGTAGTCATGCAGGTTCCGGC	64	498
521	540	524589	AGCAGTAGTCATGCAGGTTC	61	499
524	543	524590	TTGAGCAGTAGTCATGCAGG	86	500
527	546	524591	TCCTTGAGCAGTAGTCATGC	80	501
530	549	524592	GGTTCCTTGAGCAGTAGTCA	50	502

10

20

30

【表 2 3 - 6】

533	552	524593	AGAGGTTTCCTTGAGCAGTAG	61	503
536	555	524594	CATAGAGGTTTCCTTGAGCAG	89	504
539	558	524595	ATACATAGAGGTTTCCTTGAG	87	505
542	561	524596	GGGATACATAGAGGTTTCCTT	0	506
545	564	524597	GGAGGGATACATAGAGGTTTC	38	507
548	567	524598	ACAGGAGGGATACATAGAGG	73	508
551	570	524599	GCAACAGGAGGGATACATAG	67	509
554	573	524600	ACAGCAACAGGAGGGATACA	72	510
557	576	524601	GGTACAGCAACAGGAGGGAT	59	511
560	579	524602	TTTGGTACAGCAACAGGAGG	81	512
563	582	524603	AGGTTTGGTACAGCAACAGG	74	513
566	585	524604	CGAAGGTTTGGTACAGCAAC	85	514
569	588	524605	GTCCGAAGGTTTGGTACAGC	76	515
572	591	524606	TCCGTCCGAAGGTTTGGTAC	80	516
575	594	524607	ATTTCCGTCCGAAGGTTTGG	88	517
578	597	524608	GCAATTTCCGTCCGAAGGTT	50	518
581	600	524609	GGTGCAATTTCCGTCCGAAG	55	519
584	603	524610	ACAGGTGCAATTTCCGTCCG	81	520
587	606	524611	AATACAGGTGCAATTTCCGT	88	521
590	609	524612	GGGAATACAGGTGCAATTTTC	32	522
593	612	524613	GATGGGAATACAGGTGCAAT	49	523
608	627	524614	AGCCCAGGATGATGGGATGG	89	524
611	630	524615	GAAAGCCCAGGATGATGGGA	71	525
614	633	524616	TCCGAAAGCCCAGGATGATG	86	526
617	636	524617	TTTTCCGAAAGCCCAGGATG	97	527
620	639	524618	GAATTTTCCGAAAGCCCAGG	80	528
623	642	524619	TAGGAATTTTCCGAAAGCCC	95	529
626	645	524620	CCATAGGAATTTTCCGAAAG	88	530
629	648	524621	CTCCCATAGGAATTTTCCGA	83	531
632	651	524622	CCACTCCCATAGGAATTTTC	68	532
635	654	524623	GGCCCACTCCCATAGGAATT	60	533
638	657	524624	TGAGGCCCACTCCCATAGGA	57	534
641	660	524625	GGCTGAGGCCCACTCCCAT	62	535
644	663	524626	ACGGGCTGAGGCCCACTCCC	57	536
647	666	524627	GAAACGGGCTGAGGCCCACT	62	537
650	669	524628	GGAGAAACGGGCTGAGGCC	31	538
653	672	524629	CCAGGAGAAACGGGCTGAGG	77	539
656	675	524630	GAGCCAGGAGAAACGGGCTG	48	540
659	678	524631	ACTGAGCCAGGAGAAACGGG	43	541

10

20

30

【表 2 3 - 7】

662	681	524632	TAAACTGAGCCAGGAGAAAC	67	542
665	684	524633	TAGTAAACTGAGCCAGGAGA	86	543
668	687	524634	CACTAGTAAACTGAGCCAGG	96	544
669	688	524635	GCACTAGTAAACTGAGCCAG	83	545
671	690	524636	TGGCACTAGTAAACTGAGCC	84	546
672	691	524637	ATGGCACTAGTAAACTGAGC	82	547
674	693	524638	AAATGGCACTAGTAAACTGA	74	548
677	696	524639	AACAAATGGCACTAGTAAAC	63	549
678	697	524640	GAACAAATGGCACTAGTAAA	67	550
679	698	505338	TGAACAAATGGCACTAGTAA	84	186
680	699	524641	CTGAACAAATGGCACTAGTA	95	551
681	700	524642	ACTGAACAAATGGCACTAGT	77	552
682	701	505339	CACTGAACAAATGGCACTAG	95	187
683	702	524643	CCACTGAACAAATGGCACTA	89	553
684	703	524644	ACCACTGAACAAATGGCACT	90	554
686	705	524646	GAACCACTGAACAAATGGCA	82	555
687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	90	39
689	708	524647	TACGAACCACTGAACAAATG	79	556
690	709	146824	CTACGAACCACTGAACAAAT	72	557
692	711	524648	CCCTACGAACCACTGAACAA	73	558
693	712	524649	GCCCTACGAACCACTGAACA	83	559
695	714	524650	AAGCCCTACGAACCACTGAA	82	560
696	715	524651	AAAGCCCTACGAACCACTGA	81	561
697	716	505342	GAAAGCCCTACGAACCACTG	66	198
698	717	524652	GGAAAGCCCTACGAACCACT	59	562
699	718	524653	GGGAAAGCCCTACGAACCAC	46	563
718	737	524654	ACTGAAAGCCCAAACAGTGGG	64	564
721	740	524655	ATAACTGAAAGCCCAAACAGT	0	565
724	743	524656	CATATAACTGAAAGCCCAAAC	70	566
727	746	524657	ATCCATATAACTGAAAGCCA	91	567
730	749	524658	ATCATCCATATAACTGAAAG	69	568
733	752	524659	CACATCATCCATATAACTGA	70	569
736	755	524660	TACCACATCATCCATATAAC	57	570
739	758	524661	CAATACCACATCATCCATAT	70	571
742	761	524662	CCCCAATACCACATCATCCA	85	572
745	764	524663	GGCCCCCAATACCACATCAT	70	573
748	767	524664	CTTGGCCCCCAATACCACAT	82	574
751	770	524665	AGACTTGGCCCCCAATACCA	77	575
754	773	524666	TACAGACTTGGCCCCCAATA	77	576

10

20

30

【表 2 3 - 8】

757	776	524667	CTGTACAGACTTGGCCCCCA	90	577
760	779	524668	ATGCTGTACAGACTTGGCCC	79	578
763	782	524669	AAGATGCTGTACAGACTTGG	79	579
766	785	524670	CTCAAGATGCTGTACAGACT	84	580
769	788	524671	GGACTCAAGATGCTGTACAG	24	581
772	791	524672	AAGGGACTCAAGATGCTGTA	57	582
775	794	524673	AAAAAGGGACTCAAGATGCT	66	583
778	797	524674	GGTAAAAAGGGACTCAAGAT	30	584
781	800	524675	AGCGGTAAAAAGGGACTCAA	68	585
784	803	524676	AACAGCGGTAAAAAGGGACT	67	586
787	806	524677	GGTAACAGCGGTAAAAAGGG	48	587
790	809	524678	ATTGGTAACAGCGGTAAAAA	81	588
793	812	524679	AAAATTGGTAACAGCGGTAA	89	589
796	815	524680	AAGAAAATTGGTAACAGCGG	84	590
799	818	524681	CAAAAGAAAATTGGTAACAG	41	591
802	821	524682	AGACAAAAGAAAATTGGTAA	51	592
805	824	524683	CAAAGACAAAAGAAAATTGG	66	593
808	827	524684	ACCCAAAGACAAAAGAAAAT	61	594
811	830	524685	TATACCCAAAGACAAAAGAA	79	595
814	833	524686	ATGTATACCCAAAGACAAAA	84	596
817	836	524687	TAAATGTATACCCAAAGACA	77	597
820	839	524688	GTTTAAATGTATACCCAAAG	80	598
821	840	524689	GGTTTAAATGTATACCCAAA	71	599
822	841	524690	GGGTTTAAATGTATACCCAA	85	600
823	842	505344	AGGGTTTAAATGTATACCCA	85	206
824	843	524691	TAGGGTTTAAATGTATACCC	90	601
825	844	524692	TTAGGGTTTAAATGTATACC	83	602
827	846	524693	TGTTAGGGTTTAAATGTATA	53	603
830	849	524694	TTTTGTTAGGGTTTAAATGT	67	604
845	864	524695	AACCCCATCTCTTTGTTTG	81	605
848	867	524696	AGTAACCCCATCTCTTTGTT	71	606
851	870	524697	GAGAGTAACCCCATCTCTTT	65	607
854	873	524698	TCAGAGAGTAACCCCATCTC	96	608
857	876	524699	AATTCAGAGAGTAACCCCAT	94	609
860	879	524700	TAAAATTCAGAGAGTAACCC	71	610
863	882	524701	CCATAAAATTCAGAGAGTAA	90	611
866	885	524702	AACCCATAAAATTCAGAGAG	86	612
869	888	524703	CATAACCCATAAAATTCAGA	72	613
872	891	524704	TGACATAACCCATAAAATTC	81	614

10

20

30

【表 2 3 - 9】

875	894	524705	CAATGACATAACCCATAAAA	81	615
878	897	524706	TTCCAATGACATAACCCATA	95	616
881	900	524707	AACTTCCAATGACATAACCC	91	617
884	903	524708	CATAACTTCCAATGACATAA	83	618
887	906	524709	ACCCATAACTTCCAATGACA	95	619
890	909	524710	AGGACCCATAACTTCCAATG	66	620
893	912	524711	GCAAGGACCCATAACTTCCA	41	621
896	915	524712	GTGGCAAGGACCCATAACTT	53	622
899	918	524713	CTTGTGGCAAGGACCCATAA	91	623
902	921	524714	GTTCTTGTGGCAAGGACCCA	77	624
905	924	524715	TGTGTTCTTGTGGCAAGGAC	90	625
908	927	524716	TGATGTGTTCTTGTGGCAAG	90	626
911	930	524717	GTATGATGTGTTCTTGTGGC	82	627
914	933	524718	TTTGTATGATGTGTTCTTGT	95	628
930	949	524719	AAACATTCTTTGATTTTTTG	61	629
933	952	524720	CTAAAACATTCTTTGATTTT	43	630
936	955	524721	TTTCTAAAACATTCTTTGAT	90	631
939	958	524722	AGTTTTCTAAAACATTCTTT	75	632
942	961	524723	GGAAGTTTTCTAAAACATTC	52	633
945	964	524724	ATAGGAAGTTTTCTAAAACA	74	634
948	967	524725	TTAATAGGAAGTTTTCTAAA	40	635
951	970	524726	CTGTTAATAGGAAGTTTTCT	93	636
954	973	524727	GGCCTGTTAATAGGAAGTTT	87	637
957	976	524728	ATAGGCCTGTTAATAGGAAG	85	638
960	979	524729	TCAATAGGCCTGTTAATAGG	92	639
963	982	524730	CAATCAATAGGCCTGTTAAT	90	640
966	985	524731	TTCCAATCAATAGGCCTGTT	96	641
969	988	524732	ACTTTCCAATCAATAGGCCT	77	642
972	991	146826	CATACTTTCCAATCAATAGG	92	643
975	994	524733	TGACATACTTTCCAATCAAT	91	644
978	997	524734	CGTTGACATACTTTCCAATC	95	645
996	1015	524735	CCCAAAAGACCCACAATTCTG	92	646
999	1018	524736	AAACCCAAAAGACCCACAAT	74	647
1002	1021	524737	GCAAAACCCAAAAGACCCAC	85	648
1005	1024	524738	GCAGCAAAACCCAAAAGACC	70	649
1025	1044	524739	AACCACATTGTGTAAATGGG	90	650
1028	1047	524740	GATAACCACATTGTGTAAAT	58	651
1031	1050	524741	CAGGATAACCACATTGTGTA	83	652
1034	1053	524742	ACGCAGGATAACCACATTGT	84	653

10

20

30

【表 2 3 - 1 0】

1037	1056	524743	TTAACGCAGGATAACCACAT	93	654
1040	1059	524744	GCATTAACGCAGGATAACCA	60	655
1043	1062	524745	AGGGCATTAAACGCAGGATAA	58	656
1046	1065	524746	ACAAGGGCATTAAACGCAGGA	75	657
1049	1068	524747	CATACAAGGGCATTAAACGCA	89	658
1052	1071	524748	ATGCATACAAGGGCATTAAAC	87	659
1055	1074	524749	TACATGCATACAAGGGCATT	86	660
1058	1077	524750	GAATACATGCATACAAGGGC	75	661
1061	1080	524751	ATTGAATACATGCATACAAG	81	662
1064	1083	524752	TAGATTGAATACATGCATAC	85	663
1067	1086	524753	GCTTAGATTGAATACATGCA	69	664
1070	1089	524754	CCTGCTTAGATTGAATACAT	90	665
1073	1092	524755	AAGCCTGCTTAGATTGAATA	76	666
1076	1095	524756	TGAAAGCCTGCTTAGATTGA	76	667
1079	1098	524757	AAGTGAAAGCCTGCTTAGAT	68	668
1082	1101	524758	AGAAAGTGAAAGCCTGCTTA	81	669
1085	1104	524759	GCGAGAAAGTGAAAGCCTGC	61	670
1088	1107	524760	TTGGCGAGAAAGTGAAAGCC	89	671
1091	1110	524761	AAGTTGGCGAGAAAGTGAAA	74	672
1094	1113	524762	TGTAAGTTGGCGAGAAAGTG	85	673
1097	1116	524763	CCTTGTAAGTTGGCGAGAAA	90	674
1100	1119	524764	AGGCCTTGTAAGTTGGCGAG	93	675
1103	1122	524765	GAAAGGCCTTGTAAGTTGGC	78	676
1106	1125	524766	ACAGAAAGGCCTTGTAAGTT	76	677
1109	1128	524767	TACACAGAAAGGCCTTGTA	94	678
1112	1131	524768	GTTTACACAGAAAGGCCTTG	80	679
1115	1134	524769	ATTGTTTACACAGAAAGGCC	83	680
1118	1137	524770	GGTATTGTTTACACAGAAAG	63	681
1121	1140	524771	TCAGGTATTGTTTACACAGA	93	682
1124	1143	524772	GGTTCAGGTATTGTTTACAC	68	683
1127	1146	524773	AAAGGTTTCAGGTATTGTTTA	82	684
1130	1149	524774	GGTAAAGGTTTCAGGTATTGT	68	685
1150	1169	524775	TGGCCGTTGCCGGGCAACGG	74	686
1153	1172	524776	ACCTGGCCGTTGCCGGGCAA	77	687
1156	1175	524777	CAGACCTGGCCGTTGCCGGG	88	688
1159	1178	524778	GCACAGACCTGGCCGTTGCC	80	689
1162	1181	524779	TTGGCACAGACCTGGCCGTT	85	690
1165	1184	524780	CACTTGGCACAGACCTGGCC	93	691
1168	1187	524781	AAACACTTGGCACAGACCTG	90	692

10

20

30

【表 2 3 - 1 1】

1169	1188	524782	CAAACACTTGGCACAGACCT	75	693
1170	1189	505345	GCAAACACTTGGCACAGACC	78	207
1171	1190	524783	AGCAAACACTTGGCACAGAC	84	694
1172	1191	524784	CAGCAAACACTTGGCACAGA	90	695
1174	1193	524785	GTCAGCAAACACTTGGCACA	79	696
1200	1219	524786	ACCAAGCCCCAGCCAGTGGG	57	697
1203	1222	524787	ATGACCAAGCCCCAGCCAGT	74	698
1206	1225	524788	CCCATGACCAAGCCCCAGCC	90	699
1209	1228	524789	TGGCCCATGACCAAGCCCCA	96	700
1212	1231	524790	TGATGGCCCATGACCAAGCC	79	701
1215	1234	524791	CGCTGATGGCCCATGACCAA	97	702
1218	1237	524792	ACGCGCTGATGGCCCATGAC	98	703
1221	1240	524793	CGCACGCGCTGATGGCCCAT	98	704
1224	1243	524794	CCACGCACGCGCTGATGGCC	98	705
1227	1246	524795	GTTCCACGCACGCGCTGATG	98	706
1230	1249	524796	AAGGTTCCACGCACGCGCTG	99	707
1233	1252	524797	GAAAAGGTTCCACGCACGCG	97	708
1236	1255	524798	GCCGAAAAGGTTCCACGCAC	98	709
1239	1258	524799	GGAGCCGAAAAGGTTCCACG	75	710
1242	1261	524800	AGAGGAGCCGAAAAGGTTCC	79	711
1245	1264	524801	GGCAGAGGAGCCGAAAAGGT	98	712
1248	1267	524802	ATCGGCAGAGGAGCCGAAAA	73	713
1251	1270	524803	TGGATCGGCAGAGGAGCCGA	91	714
1254	1273	524804	GTATGGATCGGCAGAGGAGC	98	715
1257	1276	524805	GCAGTATGGATCGGCAGAGG	98	716
1258	1277	524806	CGCAGTATGGATCGGCAGAG	98	717
1259	1278	505346	CCGCAGTATGGATCGGCAGA	98	210
1260	1279	146785	TCCGCAGTATGGATCGGCAG	98	718
1261	1280	524807	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	98	719
1262	1281	505347	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	98	212
1263	1282	524808	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	96	720
1264	1283	524809	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	97	721
1266	1285	524810	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	96	722
1269	1288	524811	GCTAGGAGTTCCGCAGTATG	96	723
1272	1291	524812	GCGGCTAGGAGTTCCGCAGT	75	724
1275	1294	524813	CAAGCGGCTAGGAGTTCCGC	86	725
1278	1297	524814	AAACAAGCGGCTAGGAGTTC	73	726
1281	1300	524815	GCAAAAACAAGCGGCTAGGAG	71	727
1282	1301	524816	AGCAAAAACAAGCGGCTAGGA	89	728

10

20

30

【表 2 3 - 1 2】

1283	1302	505352	GAGCAAAACAAGCGGCTAGG	76	217
1284	1303	524817	CGAGCAAAACAAGCGGCTAG	78	729
1285	1304	524818	GCGAGCAAAACAAGCGGCTA	71	730
1286	1305	505353	TGCGAGCAAAACAAGCGGCT	82	218
1287	1306	524819	CTGCGAGCAAAACAAGCGGC	82	731
1288	1307	524820	GCTGCGAGCAAAACAAGCGG	67	732
1290	1309	524821	CTGCTGCGAGCAAAACAAGC	79	733
1293	1312	524822	GACCTGCTGCGAGCAAAACA	87	734
1296	1315	524823	CCAGACCTGCTGCGAGCAAA	94	735
1299	1318	524824	GCTCCAGACCTGCTGCGAGC	80	736
1302	1321	524825	TTTGCTCCAGACCTGCTGCG	70	737
1305	1324	524826	ATGTTTGCTCCAGACCTGCT	75	738
1308	1327	524827	ATAATGTTTGCTCCAGACCT	55	739
1311	1330	524828	CCGATAATGTTTGCTCCAGA	87	740
1314	1333	524829	GTCCCGATAATGTTTGCTCC	80	741
1317	1336	524830	TCAGTCCCGATAATGTTTGC	76	742
1320	1339	524831	TTATCAGTCCCGATAATGTT	53	743
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	96	224

10

20

実施例 1 1

MOEギャップマーによるHe p G 2. 2. 1 5細胞におけるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0 5 0 8】

HBVウイルス核酸を標的とするさらなるアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果について試験した。上述の研究からのアンチセンスオリゴヌクレオチドのいくつかもこのアッセイに含めた。LipofectAMINE 2000（登録商標）試薬を用いて、1ウェル当たり28,000細胞の密度の培養He p G 2. 2. 1 5細胞を70nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3370を使用して、mRNAレベルを測定した。これらのギャップマーのうちの一部のmRNAレベルもRTS3372を使用して測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

30

【0 5 0 9】

新たに設計された表24および25のキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5-10-5MOEギャップマーとして設計した。このギャップマーは、20ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、5個のヌクレオシドを各々含むウィングが隣接する。5'ウィングセグメントの各ヌクレオシドおよび3'ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、MOE糖修飾を有する。中央ギャップセグメントの各ヌクレオシドは、デオキシ糖修飾を有する。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。各ギャップマー全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

40

【0 5 1 0】

「ウイルス標的開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も3'側のヌクレオチドを示す。表24に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号1（GENBANK受託番号U95551.1）として

50

指定するウイルスゲノム配列を標的とする。表 2 5 に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号 1 2 8 6 (G E N B A N K 受託番号 U 9 5 5 5 1 . 1 の配列変更型)として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。「データなし」は、その特定のギャップマーの阻害データが、その特定のプライマープローブセットで測定されていないことを示す。

【表 2 4】

【表 2 4】

配列番号 1 を標的とするキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルス HBV mR
NA レベルの阻害 (R T S 3 3 7 0 および R T S 3 3 7 2)

開始部位	終結部位	ISIS 番号	配列	RTS3370 阻害%	RTS3372 阻害%	配列番号
1323	1342	524832	GAGTTATCAGTCCCGATAAT	63	データなし	744
1326	1345	524833	ACAGAGTTATCAGTCCCGAT	82	データなし	745
1329	1348	524834	ACAACAGAGTTATCAGTCCC	52	データなし	746
1332	1351	524835	AGGACAACAGAGTTATCAGT	57	データなし	747
1335	1354	524836	GAGAGGACAACAGAGTTATC	49	データなし	748
1338	1357	524837	CGGGAGAGGACAACAGAGTT	0	データなし	749
1341	1360	524838	TTGCGGGAGAGGACAACAGA	17	データなし	750
1344	1363	524839	TATTTGCGGGAGAGGACAAC	30	データなし	751
1347	1366	524840	GTATATTTGCGGGAGAGGAC	22	データなし	752
1350	1369	524841	GATGTATATTTGCGGGAGAG	32	データなし	753
1353	1372	524842	TACGATGTATATTTGCGGGA	76	データなし	754
1356	1375	524843	GGATACGATGTATATTTGCG	76	データなし	755

10

20

【表 2 4 - 1】

1359	1378	524844	CATGGATACGATGTATATTT	87	データなし	756
1362	1381	524845	AGCCATGGATACGATGTATA	70	データなし	757
1365	1384	524846	AGCAGCCATGGATACGATGT	22	データなし	758
1368	1387	524847	CCTAGCAGCCATGGATACGA	67	データなし	759
1371	1390	524848	CAGCCTAGCAGCCATGGATA	56	データなし	760
1374	1393	524849	GCACAGCCTAGCAGCCATGG	38	データなし	761
1377	1396	524850	GCAGCACAGCCTAGCAGCCA	11	データなし	762
1380	1399	524851	TTGGCAGCACAGCCTAGCAG	34	データなし	763
1383	1402	524852	CAGTTGGCAGCACAGCCTAG	47	データなし	764
1386	1405	524853	ATCCAGTTGGCAGCACAGCC	45	データなし	765
1389	1408	524854	AGGATCCAGTTGGCAGCACA	36	データなし	766
1392	1411	524855	CGCAGGATCCAGTTGGCAGC	41	データなし	767
1395	1414	524856	CCGCGCAGGATCCAGTTGGC	72	データなし	768
1398	1417	524857	GTCCCGCGCAGGATCCAGTT	55	データなし	769
1457	1476	524858	AGCGACCCCGAGAAGGGTCG	17	データなし	770
1460	1479	524859	CCAAGCGACCCCGAGAAGGG	45	データなし	771
1463	1482	524860	GTCCCAAGCGACCCCGAGAA	8	データなし	772
1466	1485	524861	AGAGTCCCAAGCGACCCCGA	51	データなし	773
1469	1488	524862	GAGAGAGTCCCAAGCGACCC	28	データなし	774
1472	1491	524863	GACGAGAGAGTCCCAAGCGA	37	データなし	775
1492	1511	524864	GAACGGCAGACGGAGAAGGG	27	データなし	776
1498	1517	524866	CGGTCCGAACGGCAGACGGA	78	データなし	777
1501	1520	524867	GGTCGGTCGGAACGGCAGAC	78	データなし	778
1504	1523	524868	CGTGGTCGGTCGGAACGGCA	79	データなし	779
1507	1526	524869	CCCCGTGGTCGGTCGGAACG	70	データなし	780
1510	1529	524870	GCGCCCCGTGGTCGGTCGGA	78	データなし	781
1513	1532	524871	GGTGCGCCCCGTGGTCGGTC	74	データなし	782
1514	1533	524872	AGGTGCGCCCCGTGGTCGGT	63	データなし	783
1515	1534	505354	GAGGTGCGCCCCGTGGTCGG	70	データなし	220
1516	1535	524873	AGAGGTGCGCCCCGTGGTCG	72	データなし	784
1517	1536	524874	GAGAGGTGCGCCCCGTGGTC	49	データなし	785
1518	1537	505355	AGAGAGGTGCGCCCCGTGGT	64	データなし	221
1519	1538	524875	AAGAGAGGTGCGCCCCGTGG	57	データなし	786
1520	1539	524876	AAAGAGAGGTGCGCCCCGTG	63	データなし	787
1521	1540	505356	TAAAGAGAGGTGCGCCCCGT	68	データなし	222
1522	1541	524877	GTAAAGAGAGGTGCGCCCCG	50	データなし	788
1523	1542	524878	CGTAAAGAGAGGTGCGCCCC	64	データなし	789
1550	1569	524879	GATGAGAAGGCACAGACGGG	70	データなし	790
1553	1572	524880	GCAGATGAGAAGGCACAGAC	81	データなし	791

10

20

30

【表 2 4 - 2】

1556	1575	524881	CCGGCAGATGAGAAGGCACA	80	データなし	792
1559	1578	524882	GGTCCGGCAGATGAGAAGGC	84	データなし	793
1562	1581	524883	CACGGTCCGGCAGATGAGAA	79	データなし	794
1565	1584	524884	GCACACGGTCCGGCAGATGA	83	データなし	795
1568	1587	524885	AGTGCACACGGTCCGGCAGA	77	データなし	796
1571	1590	524886	CGAAGTGCACACGGTCCGGC	89	データなし	797
1574	1593	524887	AAGCGAAGTGCACACGGTCC	85	データなし	798
1575	1594	524888	GAAGCGAAGTGCACACGGTC	83	データなし	799
1576	1595	524889	TGAAGCGAAGTGCACACGGT	83	データなし	800
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	88	85	224
1578	1597	524890	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	83	データなし	801
1579	1598	524891	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	82	データなし	802
1580	1599	505357	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	79	データなし	803
1581	1600	524892	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	73	データなし	804
1582	1601	524893	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	80	データなし	805
1583	1602	505358	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	84	データなし	226
1584	1603	524894	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	74	データなし	806
1585	1604	524895	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	72	データなし	807
1586	1605	505359	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	78	データなし	227
1604	1623	524896	ACGGTGGTCTCCATGCGACG	79	データなし	808
1607	1626	524897	TTACGGTGGTCTCCATGCG	75	データなし	809
1630	1649	524898	CCTTGGGCAACATTCGGTGG	77	データなし	810
1633	1652	524899	AGACCTTGGGCAACATTCGG	76	データなし	811
1636	1655	524900	GTAAGACCTTGGGCAACATT	73	データなし	812
1639	1658	524901	TATGTAAGACCTTGGGCAAC	60	データなし	813
1642	1661	524902	TCTTATGTAAGACCTTGGGC	72	データなし	814
1645	1664	524903	TCCTCTTATGTAAGACCTTG	75	データなし	815
1648	1667	524904	GAGTCCTCTTATGTAAGACC	65	データなし	816
1651	1670	524905	CAAGAGTCCTCTTATGTAAG	76	データなし	817
1654	1673	524906	GTCCAAGAGTCCTCTTATGT	78	データなし	818
1657	1676	524907	AGAGTCCAAGAGTCCTCTTA	82	データなし	819
1660	1679	524908	CAGAGAGTCCAAGAGTCCTC	82	データなし	820
1663	1682	524909	TTGCAGAGAGTCCAAGAGTC	76	データなし	821
1666	1685	524910	ACATTGCAGAGAGTCCAAGA	76	データなし	822
1669	1688	524911	TTGACATTGCAGAGAGTCCA	74	データなし	823
1689	1708	524912	GTATGCCTCAAGGTCGGTCG	76	データなし	824
1692	1711	524913	GAAGTATGCCTCAAGGTCGG	73	データなし	825
1695	1714	524914	TTTGAAGTATGCCTCAAGGT	76	データなし	826
1698	1717	524915	GTCTTTGAAGTATGCCTCAA	75	データなし	827

10

20

30

【表 2 4 - 3】

1701	1720	524916	ACAGTCTTTGAAGTATGCCT	77	データなし	828
1704	1723	524917	CAAACAGTCTTTGAAGTATG	55	データなし	829
1707	1726	524918	AAACAAACAGTCTTTGAAGT	59	データなし	830
1710	1729	524919	TTTAAACAAACAGTCTTTGA	53	データなし	831
1713	1732	524920	GTCTTTAAACAAACAGTCTT	3	データなし	832
1716	1735	524921	CCAGTCTTTAAACAAACAGT	75	データなし	833
1719	1738	524922	CTCCCAGTCTTTAAACAAAC	70	データなし	834
1722	1741	524923	CTCCTCCCAGTCTTTAAACA	68	データなし	835
1725	1744	524924	CAACTCCTCCCAGTCTTTAA	62	データなし	836
1728	1747	524925	CCCCAACTCCTCCCAGTCTT	63	データなし	837
1731	1750	524926	CTCCCCCAACTCCTCCCAGT	62	データなし	838
1734	1753	524927	CTCCTCCCCCAACTCCTCCC	55	データなし	839
1737	1756	524928	AATCTCCTCCCCCAACTCCT	61	データなし	840
1740	1759	524929	TCTAATCTCCTCCCCCAACT	61	データなし	841
1743	1762	524930	TAATCTAATCTCCTCCCCCA	70	データなし	842
1746	1765	524931	CTTTAATCTAATCTCCTCCC	74	データなし	843
1749	1768	524932	GACCTTTAATCTAATCTCCT	74	データなし	844
1752	1771	524933	AAAGACCTTTAATCTAATCT	60	データなし	845
1755	1774	524934	TACAAAGACCTTTAATCTAA	55	データなし	846
1758	1777	524935	TAGTACAAAGACCTTTAATC	54	データなし	847
1761	1780	524936	TCCTAGTACAAAGACCTTTA	69	データなし	848
1764	1783	524937	GCCTCCTAGTACAAAGACCT	72	データなし	849
1767	1786	524938	ACAGCCTCCTAGTACAAAGA	60	データなし	850
1770	1789	524939	CCTACAGCCTCCTAGTACAA	66	データなし	851
1773	1792	524940	ATGCCTACAGCCTCCTAGTA	70	データなし	852
1776	1795	524941	TTTATGCCTACAGCCTCCTA	63	データなし	853
1777	1796	524942	ATTTATGCCTACAGCCTCCT	70	データなし	854
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	68	データなし	46
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	68	データなし	48
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	65	データなし	50
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	64	データなし	52
1782	1801	524943	GACCAATTTATGCCTACAGC	57	データなし	855
1783	1802	524944	AGACCAATTTATGCCTACAG	60	データなし	856
1785	1804	524945	GCAGACCAATTTATGCCTAC	54	データなし	857
1788	1807	524946	TGCGCAGACCAATTTATGCC	68	データなし	858
1791	1810	524947	TGGTGCGCAGACCAATTTAT	64	データなし	859
1794	1813	524948	TGCTGGTGCGCAGACCAATT	75	データなし	860
1797	1816	524949	TGGTGCTGGTGCGCAGACCA	68	データなし	861
1800	1819	524950	GCATGGTGCTGGTGCGCAGA	69	データなし	862

10

20

30

【表 2 4 - 4】

1803	1822	524951	GTTGCATGGTGCTGGTGCGC	59	データなし	863
1807	1826	524952	AAAAGTTGCATGGTGCTGGT	61	データなし	864
1810	1829	524953	TGAAAAAGTTGCATGGTGCT	60	データなし	865
1813	1832	524954	AGGTGAAAAAGTTGCATGGT	61	データなし	866
1816	1835	524955	CAGAGGTGAAAAAGTTGCAT	63	データなし	867
1819	1838	524956	AGGCAGAGGTGAAAAAGTTG	57	データなし	868
1822	1841	524957	ATTAGGCAGAGGTGAAAAAG	50	データなし	869
1823	1842	524958	GATTAGGCAGAGGTGAAAAA	57	データなし	870
1825	1844	524959	ATGATTAGGCAGAGGTGAAA	54	データなし	871
1828	1847	524960	GAGATGATTAGGCAGAGGTG	59	データなし	872
1831	1850	524961	CAAGAGATGATTAGGCAGAG	61	データなし	873
1834	1853	524962	GAACAAGAGATGATTAGGCA	56	データなし	874
1837	1856	524963	CATGAACAAGAGATGATTAG	24	データなし	875
1840	1859	524964	GGACATGAACAAGAGATGAT	54	データなし	876
1843	1862	524965	GTAGGACATGAACAAGAGAT	52	データなし	877
1846	1865	524966	ACAGTAGGACATGAACAAGA	47	データなし	878
1849	1868	524967	TGAACAGTAGGACATGAACA	33	データなし	879
1852	1871	524968	GCTTGAACAGTAGGACATGA	44	データなし	880
1855	1874	524969	GAGGCTTGAACAGTAGGACA	43	データなし	881
1858	1877	524970	TTGGAGGCTTGAACAGTAGG	28	データなし	882
1862	1881	524971	CAGCTTGGAGGCTTGAACAG	30	データなし	883
1871	1890	524972	CCCAAGGCACAGCTTGGAGG	38	データなし	884
1874	1893	524973	CCACCCAAGGCACAGCTTGG	47	データなし	885
1877	1896	524974	AAGCCACCCAAGGCACAGCT	49	データなし	886
1880	1899	524975	CCAAAGCCACCCAAGGCACA	32	データなし	887
1883	1902	524976	GCCCCAAAGCCACCCAAGGC	56	データなし	888
1886	1905	524977	CATGCCCCAAAGCCACCCAA	63	データなし	889
1889	1908	524978	GTCCATGCCCCAAAGCCACC	64	データなし	890
1892	1911	524979	GATGTCCATGCCCCAAAGCC	65	データなし	891
1895	1914	524980	GTCGATGTCCATGCCCCAAA	80	データなし	892
1898	1917	524981	AGGGTCGATGTCCATGCCCC	79	データなし	893
1901	1920	524982	ATAAGGGTCGATGTCCATGC	79	データなし	894
1904	1923	524983	TTTATAAGGGTCGATGTCCA	71	データなし	895
1907	1926	524984	TTCTTTATAAGGGTCGATGT	77	データなし	896
1910	1929	524985	AAATTCTTTATAAGGGTCGA	79	データなし	897
1913	1932	524986	TCCAAATTCTTTATAAGGGT	80	データなし	898
1916	1935	524987	AGCTCCAAATTCTTTATAAG	80	データなし	899
1919	1938	524988	AGTAGCTCCAAATTCTTTAT	76	データなし	900
1922	1941	524989	CACAGTAGCTCCAAATTCTT	59	データなし	901

10

20

30

【表 2 4 - 5】

1925	1944	524990	CTCCACAGTAGCTCCAAATT	46	データなし	902
1928	1947	524991	TAACTCCACAGTAGCTCCAA	63	データなし	903
1931	1950	524992	GAGTAACTCCACAGTAGCTC	65	データなし	904
1934	1953	524993	CGAGAGTAACTCCACAGTAG	69	データなし	905
1937	1956	524994	AAACGAGAGTAACTCCACAG	61	データなし	906
1940	1959	524995	CAAAAACGAGAGTAACTCCA	46	データなし	907
1943	1962	524996	AGGCAAAAACGAGAGTAACT	39	データなし	908
1946	1965	524997	AGAAGGCAAAAACGAGAGTA	53	データなし	909
1949	1968	524998	GTCAGAAGGCAAAAACGAGA	56	データなし	910
1952	1971	524999	GAAGTCAGAAGGCAAAAACG	49	データなし	911
1955	1974	525000	AAAGAAGTCAGAAGGCAAAA	29	データなし	912
1958	1977	525001	AGGAAAGAAGTCAGAAGGCA	41	データなし	913
1961	1980	525002	TGAAGGAAAGAAGTCAGAAG	34	データなし	914
1964	1983	525003	TACTGAAGGAAAGAAGTCAG	26	データなし	915
1984	2003	525004	GCGGTATCTAGAAGATCTCG	24	データなし	916
1987	2006	525005	GAGGCGGTATCTAGAAGATC	29	データなし	917
1990	2009	525006	GCTGAGGCGGTATCTAGAAG	29	データなし	918
1993	2012	525007	AGAGCTGAGGCGGTATCTAG	13	データなし	919
1996	2015	525008	TACAGAGCTGAGGCGGTATC	6	データなし	920
1999	2018	525009	CGATACAGAGCTGAGGCGGT	3	データなし	921
2002	2021	525010	TCCCGATACAGAGCTGAGGC	27	データなし	922
2005	2024	525011	GCTTCCCGATACAGAGCTGA	43	データなし	923
2008	2027	525012	AAGGCTTCCCGATACAGAGC	33	データなし	924
2011	2030	525013	TCTAAGGCTTCCCGATACAG	34	データなし	925
2014	2033	525014	GACTCTAAGGCTTCCCGATA	38	データなし	926
2017	2036	525015	GGAGACTCTAAGGCTTCCCG	16	データなし	927
2020	2039	525016	TCAGGAGACTCTAAGGCTTC	16	データなし	928
2023	2042	525017	TGCTCAGGAGACTCTAAGGC	14	データなし	929
2026	2045	525018	CAATGCTCAGGAGACTCTAA	34	データなし	930
2029	2048	525019	GAACAATGCTCAGGAGACTC	32	データなし	931
2032	2051	525020	GGTGAACAATGCTCAGGAGA	9	データなし	932
2035	2054	525021	TGAGGTGAACAATGCTCAGG	50	データなし	933
2038	2057	525022	TGGTGAGGTGAACAATGCTC	54	データなし	934
2041	2060	525023	GTATGGTGAGGTGAACAATG	47	データなし	935
2044	2063	525024	GCAGTATGGTGAGGTGAACA	40	データなし	936
2047	2066	525025	AGTGCAGTATGGTGAGGTGA	35	データなし	937
2050	2069	525026	CTGAGTGCAGTATGGTGAGG	43	データなし	938
2053	2072	525027	TGCCTGAGTGCAGTATGGTG	45	データなし	939
2056	2075	525028	GCTTGCCTGAGTGCAGTATG	42	データなし	940

10

20

30

【表 2 4 - 6】

2059	2078	525029	ATTGCTTGCTGAGTGCAGT	39	データなし	941
2062	2081	525030	AGAATTGCTTGCCTGAGTGC	27	データなし	942
2065	2084	525031	CAAAGAAATTGCTTGCCTGAG	42	データなし	943
2068	2087	525032	CAGCAAAGAATTGCTTGCCT	49	データなし	944
2071	2090	525033	CCCCAGCAAAGAATTGCTTG	41	データなし	945
2074	2093	525034	TCCCCCAGCAAAGAATTGC	39	データなし	946
2077	2096	525035	AGTTCCCCCAGCAAAGAAT	39	データなし	947
2080	2099	525036	ATTAGTTCCCCCAGCAAAG	43	データなし	948
2083	2102	525037	GTCATTAGTTCCCCCAGCA	64	データなし	949
2086	2105	525038	AGAGTCATTAGTTCCCCCA	45	データなし	950
2089	2108	525039	GCTAGAGTCATTAGTTCCCC	58	データなし	951
2092	2111	525040	GTAGCTAGAGTCATTAGTTC	45	データなし	952
2095	2114	525041	CAGGTAGCTAGAGTCATTAG	44	データなし	953
2098	2117	525042	ACCCAGGTAGCTAGAGTCAT	39	データなし	954
2101	2120	525043	CCCACCCAGGTAGCTAGAGT	51	データなし	955
2104	2123	525044	ACACCCACCCAGGTAGCTAG	27	データなし	956
2107	2126	525045	TTAACACCCACCCAGGTAGC	41	データなし	957
2110	2129	525046	AAATTAACACCCACCCAGGT	44	データなし	958
2113	2132	525047	TCCAAATTAACACCCACCCA	29	データなし	959
2116	2135	525048	TCTTCCAAATTAACACCCAC	31	データなし	960
2119	2138	525049	GGATCTTCCAAATTAACACC	42	データなし	961
2122	2141	525050	GCTGGATCTTCCAAATTAAC	53	データなし	962
2125	2144	525051	GATGCTGGATCTTCCAAATT	41	データなし	963
2128	2147	525052	CTAGATGCTGGATCTTCCAA	62	データなし	964
2131	2150	525053	TCTCTAGATGCTGGATCTTC	41	83	965
2134	2153	525054	AGGTCTCTAGATGCTGGATC	26	73	966
2137	2156	525055	ACTAGGTCTCTAGATGCTGG	36	74	967
2140	2159	525056	ACTACTAGGTCTCTAGATGC	22	63	968
2143	2162	525057	CTGACTACTAGGTCTCTAGA	28	80	969
2146	2165	525058	TAAGTACTACTAGGTCTCT	47	83	970
2149	2168	525059	ACATAACTGACTACTAGGTC	31	77	971
2152	2171	525060	TTGACATAACTGACTACTAG	34	75	972
2155	2174	525061	GTGTTGACATAACTGACTAC	42	75	973
2158	2177	525062	TTAGTGTTGACATAACTGAC	48	81	974
2161	2180	525063	ATATTAGTGTTGACATAACT	33	73	975
2164	2183	525064	CCCATATTAGTGTTGACATA	41	82	976
2167	2186	525065	AGGCCCATATTAGTGTTGAC	39	77	977
2170	2189	525066	TTTAGGCCCATATTAGTGTT	46	83	978
2173	2192	525067	AACTTTAGGCCCATATTAGT	38	69	979

10

20

30

【表 2 4 - 7】

2176	2195	525068	CTGAACTTTAGGCCATATT	41	85	980
2179	2198	525069	TGCCTGAACTTTAGGCCAT	38	81	981
2182	2201	525070	AGTTGCCTGAACTTTAGGCC	17	67	982
2185	2204	525071	AAGAGTTGCCTGAACTTTAG	27	62	983
2188	2207	525072	CACAAGAGTTGCCTGAACTT	27	64	984
2191	2210	525073	AACCACAAGAGTTGCCTGAA	41	80	985
2194	2213	525074	TGAAACCACAAGAGTTGCCT	32	75	986
2197	2216	525075	ATGTGAAACCACAAGAGTTG	43	67	987
2200	2219	525076	GAAATGTGAAACCACAAGAG	34	74	988
2203	2222	525077	CAAGAAATGTGAAACCACAA	22	65	989
2206	2225	525078	AGACAAGAAATGTGAAACCA	39	70	990
2209	2228	525079	GTGAGACAAGAAATGTGAAA	32	74	991
2212	2231	525080	AAAGTGAGACAAGAAATGTG	30	63	992
2215	2234	525081	CCAAAAGTGAGACAAGAAAT	25	58	993
2218	2237	525082	CTTCCAAAAGTGAGACAAGA	36	74	994
2221	2240	525083	TCTCTTCCAAAAGTGAGACA	42	84	995
2224	2243	525084	GTTTCTCTTCCAAAAGTGAG	33	75	996
2227	2246	525085	ACGGTTTCTCTTCCAAAAGT	32	68	997
2230	2249	525086	ATAACGGTTTCTCTTCCAAA	51	80	998
2233	2252	525087	TCTATAACGGTTTCTCTTCC	36	77	999
2236	2255	525088	TACTCTATAACGGTTTCTCT	23	69	1000
2239	2258	525089	AAATACTCTATAACGGTTTC	45	77	1001
2242	2261	525090	ACCAAATACTCTATAACGGT	57	82	1002
2245	2264	525091	GACACCAAATACTCTATAAC	36	77	1003
2248	2267	525092	AAAGACACCAAATACTCTAT	42	80	1004
2251	2270	525093	CCGAAAGACACCAAATACTC	41	89	1005
2254	2273	525094	ACTCCGAAAGACACCAAATA	29	73	1006
2257	2276	525095	CACACTCCGAAAGACACCAA	33	92	1007
2260	2279	525096	ATCCACACTCCGAAAGACAC	18	74	1008
2263	2282	525097	CGAATCCACACTCCGAAAGA	30	57	1009
2266	2285	525098	GTGCGAATCCACACTCCGAA	28	67	1010
2269	2288	146789	GGAGTGCGAATCCACACTCC	37	72	1011
2272	2291	525099	GGAGGAGTGCGAATCCACAC	36	64	1012
2275	2294	525100	GCTGGAGGAGTGCGAATCCA	52	90	1013
2278	2297	525101	TAAGCTGGAGGAGTGCGAAT	49	96	1014
2281	2300	525102	CTATAAGCTGGAGGAGTGCG	37	96	1015
2284	2303	525103	GGTCTATAAGCTGGAGGAGT	30	97	1016
2287	2306	525104	GGTGGTCTATAAGCTGGAGG	22	77	1017
2290	2309	525105	TTTGGTGGTCTATAAGCTGG	41	76	1018

10

20

30

【表 2 4 - 8】

2293	2312	525106	GCATTTGGTGGTCTATAAGC	39	76	1019
2313	2332	525107	GAAGTGTTGATAGGATAGGG	27	97	1020
2316	2335	525108	CCGGAAGTGTTGATAGGATA	42	97	1021
2319	2338	525109	TTTCCGGAAGTGTTGATAGG	48	99	1022
2322	2341	525110	TAGTTTCCGGAAGTGTTGAT	18	98	1023
2325	2344	525111	CAGTAGTTTCCGGAAGTGTT	19	98	1024
2328	2347	525112	CAACAGTAGTTTCCGGAAGT	29	96	1025
2331	2350	525113	TAACAACAGTAGTTTCCGGA	39	95	1026
2334	2353	525114	GTCTAACAACAGTAGTTTCC	40	99	1027
2369	2388	525115	CGAGGGAGTTCTTCTTCTAG	42	98	1028
2372	2391	525116	AGGCGAGGGAGTTCTTCTTC	31	97	1029
2375	2394	525117	GCGAGGCGAGGGAGTTCTTC	22	98	1030
2379	2398	525118	GTCTGCGAGGCGAGGGAGTT	20	99	1031
2398	2417	525119	CGCGGCGATTGAGACCTTCG	26	97	1032
2401	2420	525120	CGACGCGGCGATTGAGACCT	23	97	1033
2404	2423	525121	CTGCGACGCGGCGATTGAGA	47	92	1034
2407	2426	525122	CTTCTGCGACGCGGCGATTG	27	74	1035
2410	2429	525123	GATCTTCTGCGACGCGGCGA	36	87	1036
2413	2432	146790	TGAGATCTTCTGCGACGCGG	25	85	1037
2416	2435	525124	GATTGAGATCTTCTGCGACG	17	84	1038
2419	2438	525125	CGAGATTGAGATCTTCTGCG	24	82	1039
2422	2441	525126	TCCCGAGATTGAGATCTTCT	29	74	1040
2425	2444	525127	GGTTCCCGAGATTGAGATCT	14	79	1041
2428	2447	525128	TGAGGTTCCCGAGATTGAGA	41	76	1042
2431	2450	525129	CATTGAGGTTCCCGAGATTG	39	72	1043
2434	2453	525130	TAACATTGAGGTTCCCGAGA	37	71	1044
2437	2456	525131	TACTAACATTGAGGTTCCCG	42	76	1045
2440	2459	525132	GAATACTAACATTGAGG TTC	21	75	1046
2443	2462	525133	AAGGAATACTAACATTGAGG	36	75	1047
2446	2465	525134	TCCAAGGAATACTAACATTG	29	77	1048
2449	2468	525135	GAGTCCAAGGAATACTAACA	32	76	1049
2452	2471	525136	TATGAGTCCAAGGAATACTA	23	62	1050
2455	2474	525137	CCTTATGAGTCCAAGGAATA	27	57	1051
2458	2477	525138	CCACCTTATGAGTCCAAGGA	52	82	1052
2461	2480	525139	TCCCCACCTTATGAGTCCAA	46	80	1053
2464	2483	525140	AGTTCCCCACCTTATGAGTC	14	59	1054
2467	2486	525141	TAAAGTTCCCCACCTTATGA	20	45	1055
2470	2489	525142	CAGTAAAGTTCCCCACCTTA	14	72	1056
2473	2492	525143	GACCAGTAAAGTTCCCCACC	30	77	1057

10

20

30

【表 2 4 - 9】

2476	2495	525144	AAAGACCAGTAAAGTTCCCC	19	72	1058
2479	2498	525145	AATAAAGACCAGTAAAGTTC	18	55	1059
2482	2501	525146	AAGAATAAAGACCAGTAAAG	16	51	1060
2485	2504	525147	TAGAAGAATAAAGACCAGTA	22	68	1061
2488	2507	525148	CAGTAGAAGAATAAAGACCA	13	59	1062
2491	2510	525149	GTACAGTAGAAGAATAAAGA	0	45	1063
2494	2513	525150	CAGGTACAGTAGAAGAATAA	31	62	1064
2497	2516	525151	AGACAGGTACAGTAGAAGAA	8	62	1065
2500	2519	525152	TAAAGACAGGTACAGTAGAA	29	61	1066
2503	2522	525153	GATTAAAGACAGGTACAGTA	28	67	1067
2506	2525	525154	GAGGATTAAAGACAGGTACA	38	76	1068
2509	2528	525155	AATGAGGATTAAAGACAGGT	30	72	1069
2512	2531	525156	TCCAATGAGGATTAAAGACA	24	67	1070
2515	2534	525157	TTTTCCAATGAGGATTAAAG	0	44	1071
2518	2537	525158	GTGTTTTCCAATGAGGATTA	20	74	1072
2521	2540	525159	ATGGTGTTTTCCAATGAGGA	30	71	1073
2524	2543	525160	AAGATGGTGTTTTCCAATGA	22	68	1074
2527	2546	525161	GAAAAGATGGTGTTTTCCAA	19	61	1075
2530	2549	525162	TAGGAAAAGATGGTGTTTTTC	14	52	1076
2533	2552	525163	TATTAGGAAAAGATGGTGTT	1	47	1077
2536	2555	525164	GTATATTAGGAAAAGATGGT	0	60	1078
2539	2558	525165	AATGTATATTAGGAAAAGAT	0	30	1079
2542	2561	525166	GTAAATGTATATTAGGAAAA	1	18	1080
2545	2564	525167	GGTGTAATGTATATTAGGA	23	72	1081
2548	2567	525168	CTTGGTGTAATGTATATTA	32	75	1082
2551	2570	525169	TGTCCTGGTGTAATGTATA	12	65	1083
2554	2573	525170	TAATGTCTGGTGTAATGT	3	51	1084
2557	2576	525171	TGATAATGTCTGGTGTAAT	24	62	1085
2560	2579	525172	TTTTGATAATGTCTGGTG	18	66	1086
2563	2582	525173	ATTTTTGATAATGTCTGG	11	63	1087
2566	2585	525174	CACATTTTTTGATAATGTCT	20	68	1088
2569	2588	525175	GTTACATTTTTTGATAATG	38	68	1089
2572	2591	525176	ACTGTTACATTTTTTGATA	12	61	1090
2575	2594	525177	CAAACGTTCACATTTTTTG	25	56	1091
2578	2597	525178	CTACAACTGTTACATTTT	21	47	1092
2581	2600	525179	GGCCTACAACTGTTACAT	28	83	1093
2584	2603	525180	GTGGGCCTACAACTGTTCA	7	72	1094
2587	2606	525181	TAAGTGGGCCTACAACTGT	26	75	1095
2590	2609	525182	CTGTAAGTGGGCCTACAAAC	35	78	1096

10

20

30

【表 2 4 - 1 0】

2593	2612	525183	TAAGTGTAAAGTGGGCCTACA	29	69	1097
2596	2615	525184	CATTAACTGTAAGTGGGCCT	22	73	1098
2599	2618	525185	TCTCATTAAGTGTAAAGTGGG	31	81	1099
2602	2621	525186	TTTTCTCATTAAGTGTAAAGT	15	58	1100
2605	2624	525187	TTCTTTTCTCATTAAGTGTAA	14	71	1101
2608	2627	525188	ATCTTCTTTTCTCATTAAGT	19	71	1102
2611	2630	525189	GCAATCTTCTTTTCTCATTA	36	79	1103
2614	2633	525190	ATTGCAATCTTCTTTTCTCA	38	82	1104
2617	2636	525191	TCAATTGCAATCTTCTTTTC	23	61	1105
2620	2639	525192	TAATCAATTGCAATCTTCTT	10	67	1106
2623	2642	525193	GCATAATCAATTGCAATCTT	27	71	1107
2626	2645	525194	CAGGCATAATCAATTGCAAT	23	71	1108
2629	2648	525195	TAGCAGGCATAATCAATTGC	30	77	1109
2632	2651	525196	ACCTAGCAGGCATAATCAAT	7	70	1110
2635	2654	525197	AAAACCTAGCAGGCATAATC	47	70	1111
2638	2657	525198	GATAAAACCTAGCAGGCATA	41	81	1112
2641	2660	525199	TTGGATAAAACCTAGCAGGC	30	78	1113
2644	2663	525200	CCTTTGGATAAAACCTAGCA	31	76	1114
2647	2666	525201	TAACCTTTGGATAAAACCTA	25	63	1115
2650	2669	525202	TGGTAACCTTTGGATAAAAC	24	76	1116
2653	2672	525203	ATTTGGTAACCTTTGGATAA	20	64	1117
2656	2675	525204	AATATTTGGTAACCTTTGGA	16	77	1118
2659	2678	525205	GTAAATATTTGGTAACCTTT	39	80	1119
2662	2681	525206	ATGGTAAATATTTGGTAACC	40	75	1120
2665	2684	525207	CCAATGGTAAATATTTGGTA	38	75	1121
2668	2687	525208	TATCCAATGGTAAATATTTG	0	0	1122
2671	2690	525209	CCTTATCCAATGGTAAATAT	28	57	1123
2674	2693	525210	TACCCTTATCCAATGGTAAA	18	71	1124
2677	2696	525211	TAATACCCTTATCCAATGGT	35	76	1125
2680	2699	525212	GTTTAATACCCTTATCCAAT	41	77	1126
2683	2702	525213	AAGGTTTAATACCCTTATCC	11	79	1127
2686	2705	525214	AATAAGGTTTAATACCCTTA	35	75	1128
2689	2708	525215	GATAATAAGGTTTAATACCC	22	54	1129
2692	2711	525216	CTGGATAATAAGGTTTAATA	19	35	1130
2695	2714	525217	GTTCTGGATAATAAGGTTTA	24	58	1131
2698	2717	525218	GATGTTCTGGATAATAAGGT	20	73	1132
2701	2720	525219	CTAGATGTTCTGGATAATAA	26	66	1133
2704	2723	525220	TAAGTAGATGTTCTGGATAA	21	66	1134
2707	2726	525221	GATTAAGTAGATGTTCTGGA	30	78	1135

10

20

30

【表 2 4 - 1 1】

2710	2729	525222	AATGATTAAGTAGATGTTCT	30	61	1136
2713	2732	525223	AGTAATGATTAAGTAGATGT	9	57	1137
2716	2735	525224	GGAAGTAATGATTAAGTAGA	18	72	1138
2719	2738	525225	TTTGAAGTAATGATTAAGT	7	67	1139
2722	2741	525226	TAGTTTGAAGTAATGATTA	2	30	1140
2725	2744	525227	GTCTAGTTTGAAGTAATGA	27	78	1141
2728	2747	525228	AGTGTCTAGTTTGAAGTAA	27	75	1142
2731	2750	525229	AATAGTGTCTAGTTTGAAG	34	73	1143
2734	2753	525230	GTAAATAGTGTCTAGTTTGG	28	68	1144
2737	2756	525231	TGTGTAAATAGTGTCTAGTT	27	79	1145
2740	2759	525232	GAGTGTGTAAATAGTGTCTA	27	71	1146
2743	2762	525233	ATAGAGTGTGTAAATAGTGT	17	75	1147
2746	2765	525234	TCCATAGAGTGTGTAAATAG	18	75	1148
2749	2768	525235	CCTTCCATAGAGTGTGTAAA	23	80	1149
2752	2771	525236	CCGCCTTCCATAGAGTGTGT	26	82	1150
2755	2774	525237	TACCCGCCTTCCATAGAGTG	19	80	1151
2758	2777	525238	ATATACCCGCCTTCCATAGA	0	67	1152
2761	2780	525239	ATAATATACCCGCCTTCCAT	19	70	1153
2764	2783	525240	TATATAATATACCCGCCTTC	9	73	1154
2767	2786	525241	TCTTATATAATATACCCGCC	20	80	1155
2770	2789	525242	CTCTCTTATATAATATACCC	29	76	1156
2773	2792	525243	TTTCTCTCTTATATAATATA	16	58	1157
2776	2795	525244	TTGTTTCTCTCTTATATAAT	26	57	1158
2779	2798	525245	GTGTTGTTTCTCTCTTATAT	35	85	1159
2782	2801	525246	TATGTGTTGTTTCTCTCTTA	34	82	1160
2785	2804	525247	CGCTATGTGTTGTTTCTCTC	34	86	1161
2802	2821	525248	TGACCCACAAAATGAGGCGC	17	71	1162
2805	2824	525249	TGGTGACCCACAAAATGAGG	31	67	1163
2808	2827	525250	ATATGGTGACCCACAAAATG	38	69	1164
2811	2830	525251	AGAATATGGTGACCCACAAA	37	77	1165
2814	2833	525252	CCAAGAATATGGTGACCCAC	35	79	1166
2817	2836	146831	TTCCCAAGAATATGGTGACC	27	75	1167
2820	2839	525253	TTGTTCCCAAGAATATGGTG	33	69	1168
2823	2842	525254	ATCTTGTTCCCAAGAATATG	27	65	1169
2826	2845	525255	TAGATCTTGTTCCCAAGAAT	31	70	1170
2829	2848	525256	CTGTAGATCTTGTTCCCAAG	42	81	1171
2832	2851	525257	ATGCTGTAGATCTTGTTCCC	34	80	1172
2835	2854	525258	CCCATGCTGTAGATCTTGTT	38	80	1173
2838	2857	525259	TGCCCCATGCTGTAGATCTT	36	80	1174

10

20

30

【表 2 4 - 1 2】

2841	2860	525260	TTCTGCCCCATGCTGTAGAT	32	74	1175
2844	2863	525261	AGATTCTGCCCCATGCTGTA	27	75	1176
2847	2866	525262	GAAAGATTCTGCCCCATGCT	34	70	1177
2850	2869	525263	GTGGAAAGATTCTGCCCCAT	22	76	1178
2853	2872	525264	CTGGTGGAAAGATTCTGCCC	36	72	1179
2856	2875	525265	TTGCTGGTGGAAAGATTCTG	32	71	1180
2859	2878	525266	GGATTGCTGGTGGAAAGATT	20	74	1181
2862	2881	525267	AGAGGATTGCTGGTGGAAAG	25	73	1182
2865	2884	525268	CCCAGAGGATTGCTGGTGGGA	40	82	1183
2868	2887	525269	AATCCCAGAGGATTGCTGGT	32	79	1184
2871	2890	525270	AAGAATCCCAGAGGATTGCT	23	69	1185
2874	2893	525271	GGAAAGAATCCCAGAGGATT	10	66	1186
2877	2896	525272	TCGGGAAAGAATCCCAGAGG	29	73	1187
2880	2899	525273	TGGTCGGGAAAGAATCCCAG	31	77	1188
2883	2902	525274	TGGTGGTTCGGGAAAGAATCC	38	71	1189
2886	2905	525275	AACTGGTGGTTCGGGAAAGAA	33	78	1190
2889	2908	525276	TCCAAGTGGTGGTTCGGGAAA	29	76	1191
2892	2911	525277	GGATCCAAGTGGTGGTTCGGG	19	81	1192
2895	2914	525278	GCTGGATCCAAGTGGTGGTC	24	74	1193
2898	2917	525279	AAGGCTGGATCCAAGTGGTG	33	83	1194
2901	2920	525280	CTGAAGGCTGGATCCAAGT	18	81	1195
2904	2923	525286	GCTCTGAAGGCTGGATCCAA	40	79	1196
2907	2926	525287	TTTGCTCTGAAGGCTGGATC	34	69	1197
2910	2929	525288	GTGTTTGCTCTGAAGGCTGG	38	72	1198
2913	2932	525289	GCTGTGTTTGCTCTGAAGGC	40	82	1199
2916	2935	525290	TTTGCTGTGTTTGCTCTGAA	44	78	1200
2919	2938	525291	GGATTTGCTGTGTTTGCTCT	38	76	1201
2922	2941	525292	TCTGGATTTGCTGTGTTTGC	28	79	1202
2925	2944	525293	CAATCTGGATTTGCTGTGTT	26	61	1203
2928	2947	525294	TCCAATCTGGATTTGCTGT	32	68	1204
2931	2950	525295	AAGTCCCAATCTGGATTTGC	33	59	1205
2934	2953	146832	TTGAAGTCCCAATCTGGATT	17	35	1206
2937	2956	525296	GGATTGAAGTCCCAATCTGG	35	62	1207
2940	2959	525297	TTGGGATTGAAGTCCCAATC	10	36	1208
2943	2962	525298	TTGTTGGGATTGAAGTCCCA	24	49	1209
2946	2965	525299	TCCTTGTTGGGATTGAAGTC	16	52	1210
2949	2968	525300	GTGTCCTTGTTGGGATTGAA	18	71	1211
2952	2971	525301	CAGGTGTCCTTGTTGGGATT	25	73	1212
2955	2974	525302	GGCCAGGTGTCCTTGTTGGG	31	70	1213

10

20

30

【表 2 4 - 1 3】

2958	2977	525303	TCTGGCCAGGTGTCCTTGTT	29	75	1214
2978	2997	525304	CAGCTCCTACCTTGTTGGCG	29	71	1215
2981	3000	525305	CTCCAGCTCCTACCTTGTTG	19	63	1216
2984	3003	525306	ATGCTCCAGCTCCTACCTTG	35	75	1217
2987	3006	525307	CGAATGCTCCAGCTCCTACC	13	77	1218
2990	3009	525308	GCCCGAATGCTCCAGCTCCT	28	72	1219
2993	3012	525309	CCAGCCCGAATGCTCCAGCT	32	77	1220
2996	3015	525310	AACCCAGCCCGAATGCTCCA	34	72	1221
2999	3018	525311	TGAAACCCAGCCCGAATGCT	28	69	1222
3002	3021	525312	GGGTGAAACCCAGCCCGAAT	18	68	1223
3020	3039	525313	AAAGGCCTCCGTGCGGTGGG	36	77	1224
3023	3042	525314	CCAAAAGGCCTCCGTGCGGT	34	83	1225
3026	3045	525315	ACCCCAAAGGCCTCCGTGC	28	70	1226
3029	3048	525316	TCCACCCCAAAGGCCTCCG	26	65	1227
3032	3051	525317	GGCTCCACCCCAAAGGCCT	19	36	1228
3035	3054	525318	GAGGGCTCCACCCCAAAGG	14	36	1229
3038	3057	525319	CCTGAGGGCTCCACCCCAA	32	71	1230
3041	3060	525320	GAGCCTGAGGGCTCCACCCC	37	61	1231
3044	3063	525321	CCTGAGCCTGAGGGCTCCAC	42	70	1232
3047	3066	525322	TGCCCTGAGCCTGAGGGCTC	24	56	1233
3050	3069	525323	GTATGCCCTGAGCCTGAGGG	14	75	1234
3053	3072	525324	GTAGTATGCCCTGAGCCTGA	29	83	1235
3056	3075	525325	TTTGTAGTATGCCCTGAGCC	32	61	1236
3059	3078	525326	AAGTTTGTAGTATGCCCTGA	35	70	1237
3062	3081	525327	GCAAAGTTTGTAGTATGCCC	37	61	1238
3065	3084	525328	CTGGCAAAGTTTGTAGTATG	26	63	1239
3068	3087	525329	TTGCTGGCAAAGTTTGTAGT	37	74	1240
3071	3090	525330	GATTTGCTGGCAAAGTTTGT	20	56	1241
3074	3093	525331	GCGGATTTGCTGGCAAAGTT	28	80	1242
3077	3096	525332	GAGGCGGATTTGCTGGCAAA	38	74	1243
3080	3099	525333	CAGGAGGCGGATTTGCTGGC	41	66	1244
3083	3102	525334	AGGCAGGAGGCGGATTTGCT	27	55	1245
3086	3105	525335	TGGAGGCAGGAGGCGGATTT	13	17	1246
3089	3108	525336	TGGTGGAGGCAGGAGGCGGA	7	21	1247
3092	3111	525337	GATTGCTGGAGGCAGGAGGC	21	44	1248
3095	3114	525338	GGCGATTGGTGGAGGCAGGA	31	65	1249
3098	3117	525339	TCTGGCGATTGGTGGAGGCA	15	76	1250
3101	3120	525340	CTGTCTGGCGATTGGTGGAG	35	73	1251
3104	3123	525341	TTCTGTCTGGCGATTGGTG	32	72	1252

10

20

30

【表 2 4 - 1 4】

3107	3126	525342	GCCTTCCTGTCTGGCGATTG	28	64	1253
3110	3129	525343	GCTGCCTTCCTGTCTGGCGA	25	69	1254
3113	3132	525344	TAGGCTGCCTTCCTGTCTGG	32	79	1255
3116	3135	525345	GGGTAGGCTGCCTTCCTGTC	35	80	1256
3134	3153	525346	TCAAAGGTGGAGACAGCGGG	4	57	1257
3137	3156	525347	TTCTCAAAGGTGGAGACAGC	32	72	1258
3140	3159	525348	TGTTTCTCAAAGGTGGAGAC	32	66	1259
3143	3162	525349	GAGTGTTCCTCAAAGGTGGA	34	63	1260
3146	3165	525350	GATGAGTGTTCCTCAAAGGT	35	68	1261
3149	3168	525351	GAGGATGAGTGTTCCTCAA	36	84	1262
3152	3171	525352	CCTGAGGATGAGTGTTCCTC	44	77	1263
3155	3174	525353	TGGCCTGAGGATGAGTGTTC	32	72	1264
3158	3177	525354	GCATGGCCTGAGGATGAGTG	27	73	1265
3162	3181	525355	CACTGCATGGCCTGAGGATG	40	69	1266

10

【表 2 5】

【表 2 5】

配列番号 1 2 8 6 を標的とするキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルス HBV mRNA レベルの阻害 (RTS 3 3 7 0 および RTS 3 3 7 2)

20

ウイルス開始部位	ウイルス終結部位	ISIS 番号	配列	RTS3370 阻害%	RTS3372 阻害%	配列番号
85	104	525356	TTCCACTGCATGGCCTGAGG	53	78	1267
88	107	525357	GAATTCCTGCATGGCCTG	44	68	1268
91	110	525358	GTGGAATTCCACTGCATGGC	42	80	1269
94	113	525359	GTTGTGGAATTCCACTGCAT	45	77	1270
97	116	525360	AAGGTTGTGGAATTCCACTG	65	67	1271
100	119	525361	TGAAAGGTTGTGGAATTCCA	56	61	1272

30

実施例 1 2

MOE ギャップマーによる Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞におけるウイルス HBV RNA の用量依存的阻害

【0 5 1 1】

実施例 1 1 および 1 2 に記載の研究からの特定のギャップマーをヒト Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞において様々な用量で試験した。1 ウェル当たり 2 8 , 0 0 0 細胞の密度で細胞を蒔き、LipofectAMINE 2 0 0 0 (登録商標) 試薬を用いて、表 2 6 で指定するように、5 . 5 6 nM、1 6 . 6 7 nM、5 0 . 0 nM、および 1 5 0 . 0 nM の濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ 1 6 時間の処理時間終了後、RNA を細胞から単離し、定量的リアルタイム PCR で HBV mRNA レベルを測定した。ウイルスプライマープロブセット RTS 3 3 7 0 を使用して、mRNA レベルを測定した。HBV mRNA レベルは、RIBOGREEN (登録商標) で測定した全 RNA 含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較した HBV 阻害率として提示する。

40

【0 5 1 2】

各オリゴヌクレオチドの半最大阻害濃度 (IC₅₀) も表 2 6 に提示する。表 2 6 に示すように、HBV mRNA レベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞で用量依存的に減少した。

【表 2 6】

【表 2 6】

RTS3370を用いた、HepG2、2.15細胞におけるHBV RNAの用量依存的ア
ンチセンス阻害

ISIS 番号	5.5556 nM	16.6667 nM	50.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146785	0	0	14	66	120.8
146786	40	64	78	88	8.5
505314	23	35	58	84	28.8
505339	28	42	62	84	23.2
505347	9	21	45	75	53.5
514469	11	22	69	79	35.4
524493	13	39	56	81	32.8
524540	15	38	54	80	34.0
524617	14	32	78	83	27.1
524619	33	42	60	84	21.3
524634	20	45	63	80	26.3
524641	39	49	62	86	14.9
524698	34	34	49	64	47.4
524699	25	31	44	63	66.1
524706	29	20	36	58	128.8
524709	32	26	48	56	89.1
524718	46	41	61	79	15.8
524731	49	53	68	83	8.1
524734	42	31	35	64	87.2
524767	19	38	62	84	27.8
524768	35	38	62	75	23.5
524769	16	26	61	75	38.1
524806	0	0	0	35	150.0 超
524807	3	22	39	74	60.2
524907	22	35	63	80	29.1
524908	25	45	67	78	22.9
524976	7	3	0	16	150.0 超
524978	6	0	0	27	150.0 超
524979	3	0	11	34	150.0 超
524980	18	51	48	59	51.5
524981	16	27	49	61	65.8
524982	21	19	29	54	150.0 超
524983	23	40	50	60	53.2

10

20

30

【表 2 6 - 1】

524984	19	25	45	74	50.0
524985	13	19	40	56	107.2
524986	29	48	46	64	39.3
524987	17	0	43	61	102.8
524988	22	39	52	63	47.6
524991	0	7	19	20	150.0 超
524997	17	0	1	9	150.0 超
524998	1	5	8	34	150.0 超
525095	5	0	0	18	150.0 超
525100	14	5	14	26	150.0 超
525101	0	0	15	19	150.0 超
525102	0	0	18	23	150.0 超
525103	0	0	3	15	150.0 超
525179	18	7	9	18	150.0 超
525245	0	0	8	8	150.0 超
525247	12	15	16	23	150.0 超
525289	1	1	15	30	150.0 超
525314	17	0	18	25	150.0 超
525324	0	6	13	16	150.0 超
525351	28	13	22	30	150.0 超

10

20

【0 5 1 3】

I S I S - オリゴヌクレオチドの一部もプライマープロブセット T S 3 3 7 2 を用いて試験した。結果は表 2 7 に提示する。

【表 2 7】

【表 2 7】

R T S 3 3 7 2 を用いた、H e p G 2 . 2 . 1 5 細胞における H B V RNA の用量依存的ア

ンチセンス阻害

ISIS 番号	5.5556 nM	16.6667 nM	50.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146785	0	0	0	51	150.0 超
146786	41	68	81	91	7.9
505347	0	13	44	75	59.7
524103	0	0	1	9	150.0 超
524245	0	0	6	10	150.0 超
524767	18	46	60	85	25.8
524768	34	41	66	79	20.5
524769	12	38	60	77	34.5
524806	0	0	0	0	150.0 超
524807	0	9	34	70	78.6
524907	20	41	62	84	26.4

30

40

【表 2 7 - 1】

524908	27	45	66	82	21.3
524976	0	0	0	16	150.0 超
524978	3	0	0	22	150.0 超
524979	0	0	0	33	150.0 超
524980	28	51	52	67	30.1
524981	7	29	51	66	55.8
524982	22	29	37	63	83.5
524983	20	51	43	62	50.9
524984	20	30	38	75	51.7
524985	30	33	40	60	83.6
524986	25	51	51	66	33.8
524987	19	0	24	65	157.6
524988	12	41	45	62	59.2
524991	0	0	4	8	150.0 超
524997	19	0	0	15	150.0 超
524998	0	0	1	42	150.0 超
525095	0	0	0	17	150.0 超
525100	10	0	4	19	150.0 超
525101	10	0	21	25	150.0 超
525102	0	0	10	15	150.0 超
525247	11	12	15	28	150.0 超
525289	0	9	11	33	150.0 超
525314	1	0	18	24	150.0 超
525324	9	8	15	10	150.0 超

10

20

実施例 1 3

MOEギャップマーによるHepG2. 2. 15細胞におけるウイルスHBV RNAの
用量依存的阻害

【0514】

上述の研究からの特定のギャップマーをヒトHepG2. 2. 15細胞において様々な
用量で試験した。1ウェル当たり30,000細胞の密度で細胞を蒔き、Lipofect
tAMINE 2000（登録商標）試薬を用いて、表28で指定するように、7.81
25nM、15.625nM、31.25nM、62.5nM、125.0nM、および
250.0nMの濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およ
そ16時間の処理時間終了後、RNAを細胞から単離し、定量的リアルタイムPCRでH
BV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3370を
使用して、mRNAレベルを測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN
（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比
較したHBV阻害率として提示する。

30

【0515】

各オリゴヌクレオチドの半最大阻害濃度（IC₅₀）も表28に提示する。表28に示
すように、HBV mRNAレベルは、いくつかのアンチセンスオリゴヌクレオチド処理
細胞で用量依的に減少した。

40

【表 28】

【表 28】

RTS3370を用いた、HepG2. 2. 15細胞におけるHBV RNAの用量依存的ア

ンチセンス阻害

ISIS 番号	7.8125 nM	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125.0 nM	250.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146786	0	0	14	49	33	50	161.2
510100	0	17	30	28	44	53	177.8
510106	0	4	0	0	29	0	250.0 超
509934	0	0	0	7	16	0	250.0 超
510116	0	0	8	21	27	25	250.0 超
505347	31	3	30	63	80	81	48.7

10

実施例 14

MOEギャップマーによるHepG2細胞におけるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0516】

HBVウイルス核酸を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果を試験した。アンチセンスオリゴヌクレオチドを同様の培養条件を有する一連の実験で試験した。各実験の結果を別々の表に示す。上述の試験からのISIS 146786、509934、ISIS 509959、およびISIS 510100も含めた。LipofectAMINE2000（登録商標）を用いて、1ウェル当たり28,000細胞の密度の培養HepG2細胞を70nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3370（本明細書において配列番号2に指定する、順方向配列CTTGGTCA TGGGCCATCAG、本明細書において配列番号3に指定する、逆方向配列CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA、本明細書において配列番号4に指定する、プローブ配列TGCGTGGAACCTTTTCGGCTCC）を使用して、mRNAレベルを測定した。レベルは、プライマープローブセットRTS3371（本明細書において配列番号311に指定する、順方向配列CCAAACCTTTCGGACGGAAA、本明細書において配列番号312に指定する、逆方向配列TGAGGCCCACTCCCATAGG、本明細書において313に指定する、プローブ配列CCCATCATCTCTGGGCTTTTCGGAAAAAT）も使用して測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。表32、35、42、45、および46に示すアッセイの一部では、ISIS 146786の効力を単一プレートの2つのウェルで測定した。そのような場合、両ウェルの阻害レベルの値を示している。

20

30

40

【0517】

下表の新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、2-9-5MOEギャップマー、2-9-6MOEギャップマー、2-10-8MOEギャップマー、3-9-4MOEギャップマー、3-9-5MOEギャップマー、3-10-3MOEギャップマー、3-10-4MOEギャップマー、3-10-7MOEギャップマー、4-9-3MOEギャップマー、4-9-4MOEギャップマー、4-10-6MOEギャップマー、5-9-2MOEギャップマー、5-9-3MOEギャップマー、5-10-5MOEギャップマー、6-9-2MOEギャップマー、6-10-4MOEギャップマー、7-10-3MOEギャップマー、または8-10-2MOEギャップマーのいずれかとして設計した。2-9-5MOEギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、中央ギャッ

50

50

シドは、MOE糖修飾を有する。「モチーフ」欄は、各々のオリゴヌクレオチドのウィングセグメントおよびギャップセグメント内のヌクレオシド数でモチーフを示す。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート (P=S) 連結である。各オリゴヌクレオチド全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

【0518】

「ウイルス標的開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も3'側のヌクレオチドを示す。「モチーフ」欄は、各々のギャップマーのギャップ・ウィング構造を示す。これらの表に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号1 (GENBANK受託番号U95551.1) として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。新たに設計されたオリゴヌクレオチドの効力をISIS 146786、509934、ISIS 509959、およびISIS 510100と比較し、その情報を各表の最上部に示した。

【表 2 9】

【表 2 9】

RTS3370で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチー フ	阻害%	配列番 号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	50	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	42	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	31	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	41	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	5	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	11	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	20	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	28	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	57	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	29	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	61	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	47	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	38	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	45	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	50	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	0	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	46	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	45	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	41	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	44	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	26	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	62	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	61	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	71	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	55	1294

10

20

30

【表 2 9 - 1】

672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	58	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	60	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	57	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	55	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	33	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	48	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	48	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	34	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	81	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	56	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	87	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	72	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	77	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	56	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	65	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	52	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	43	1300
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	56	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	62	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	75	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	82	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	90	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	74	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	78	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	65	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	62	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	72	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	63	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	58	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	63	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	50	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	60	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	68	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	58	1316

【表 2 9 - 2】

1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	62	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	52	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	54	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	40	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	34	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	34	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	39	56

10

20

30

40

【表 30】

【表 30】

RTS3370で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	49	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	43	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	54	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	29	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	58	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	57	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	42	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	53	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	53	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	48	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	59	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	40	86
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	51	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	39	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	60	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	52	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	54	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	57	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	54	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	58	145

10

20

【表 3 0 - 1】

415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	59	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	60	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	53	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	53	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	57	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	39	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	62	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	57	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	38	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	48	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	63	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	61	168
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	48	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	52	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	57	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	52	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	54	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	74	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	43	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	15	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	37	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	37	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	76	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	76	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	63	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	70	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	62	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	56	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	63	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	52	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	67	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	71	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	69	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	68	1338

10

20

30

【表 3 0 - 2】

1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	65	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	70	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	51	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	40	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	35	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	46	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	53	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	51	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	57	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	54	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	44	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	46	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	36	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	27	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	27	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	13	236

10

【表 3 1】

【表 3 1】

20

R T S 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	35	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	52	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	47	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	57	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	45	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	52	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	44	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	52	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	45	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	56	147

30

【表 3 1 - 1】

416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	54	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	34	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	34	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	48	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	50	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	66	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	66	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	64	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	62	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	14	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	56	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	52	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	57	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	0	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	54	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	20	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	52	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	46	192
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	48	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	44	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	81	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	69	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	84	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	80	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	75	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	76	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	65	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	71	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	53	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	43	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	51	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	57	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	46	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	60	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	54	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	72	1331

10

20

30

【表 3 1 - 2】

1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	78	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	67	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	77	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	79	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	78	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	74	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	52	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	76	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	67	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	68	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	51	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	48	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	51	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	55	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	62	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	51	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	49	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	51	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	51	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	38	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	52	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	17	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	49	236

10

20

【表 3 2】

【表 3 2】

R T S 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチー フ	阻害%	配列番 号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	43 52	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	38	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	33	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	46	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	54	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	50	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	57	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	55	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	66	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	44	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	48	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	52	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	45	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	41	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	54	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	56	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	64	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	59	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	55	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	60	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	24	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	36	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	67	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	64	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	75	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	75	1327

10

20

30

【表 3 2 - 1】

1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	59	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	54	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	61	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	69	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	62	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	71	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552532	4-9-3	48	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	70	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552533	4-9-3	43	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	59	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552534	4-9-3	62	1338
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	55	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	51	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	3	1340
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	50	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	14	1341
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	52	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	55	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	47	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	60	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	63	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	60	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	61	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	64	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	57	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	46	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	59	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	53	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	6	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	33	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	47	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	42	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	51	232

【表 3 2 - 2】

1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	53	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	38	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	39	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	19	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	24	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	24	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	15	236

10

20

30

40

50

【表 3 3】

【表 3 3】

RTS 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチーフ	阻害%	配列番 号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	51	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	61	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	84	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	48	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	77	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	73	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	63	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	66	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	52	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	54	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	73	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	86	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	73	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	65	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	76	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	93	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	70	26

10

20

【表 3 3 - 1】

417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	77	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	61	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	66	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	73	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	98	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	98	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	98	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	99	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	92	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	97	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	98	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	95	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	97	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	98	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	50	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	99	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	96	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	99	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	98	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	86	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	88	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	90	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	92	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	72	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	88	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	86	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	82	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	87	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	85	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	83	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	82	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	84	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	88	805

10

20

30

【表 3 3 - 2】

1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	85	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	87	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	88	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	83	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	82	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	87	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	82	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	87	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	83	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	88	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	89	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	65	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	60	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	63	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	65	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	65	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	58	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	58	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	70	52

10

20

【表 3 4】

【表 3 4】

R T S 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	64	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	79	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	79	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	67	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	40	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	69	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	64	1290

30

【表 3 4 - 1】

61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	65	1291
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	69	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	33	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	48	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	41	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	32	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	31	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	42	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	59	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	55	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	66	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	70	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	66	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	69	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	69	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	43	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	66	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	54	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	78	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	57	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	60	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	85	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	73	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	60	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	60	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	61	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	89	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	85	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	81	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	76	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	74	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	71	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	77	1308

10

20

30

【表 3 4 - 2】

1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	78	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	72	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	67	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	81	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	70	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	63	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	20	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	75	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	39	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	75	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	70	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	67	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	70	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	79	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	56	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	61	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	64	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	62	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	71	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	52	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	56	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	53	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	33	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	41	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	53	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	54	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	31	56

10

20

30

【表 3 5】

【表 3 5】

R T S 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	60 85	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	73	17
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	79	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	66	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	70	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	68	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	70	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	50	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	66	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	62	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	35	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	39	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	80	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	55	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	73	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	75	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	64	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	70	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	73	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	83	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	80	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	72	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	86	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	76	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	83	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	72	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292

10

20

30

【表 3 5 - 1】

671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	73	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	75	1294
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	76	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	58	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	67	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	65	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552137	2-9-6	55	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	98	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	82	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	99	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	86	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	99	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	74	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	100	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	67	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	100	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	45	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	100	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	68	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	78	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	88	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	81	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	95	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	88	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	93	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	79	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	87	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	81	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	90	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	91	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	88	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	81	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	89	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	92	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	93	227
1587	1606	ACCTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	33	1350

【表 3 5 - 2】

1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	88	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	50	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	70	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	73	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	70	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	73	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	76	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	71	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	64	52

10

20

30

40

50

【表 3 6】

【表 3 6】

R T S 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチー フ	阻害%	配列番 号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	84	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	76	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	54	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	66	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	70	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	55	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	39	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	27	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	74	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	71	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	61	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	58	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	55	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	63	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	51	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	65	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33

10

20

【表 3 6 - 1】

670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552347	6-9-2	84	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552348	6-9-2	87	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552349	6-9-2	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	60	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	53	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	0	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	83	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	90	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	0	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	45	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	74	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	72	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	87	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	96	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	81	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	92	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	77	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	92	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	80	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	87	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	13	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	84	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	73	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	77	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	87	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	64	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	85	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	73	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	75	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	75	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	64	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	63	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	99	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	81	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	76	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	65	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	55	1314

10

20

30

【表 3 6 - 2】

1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	74	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	68	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	78	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	81	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	73	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	78	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	75	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	70	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	0	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	72	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	70	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	74	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	63	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	53	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	30	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	26	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	25	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	13	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	33	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	5	56

【表 3 7】

【表 3 7】

R T S 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	30	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	62	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	74	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	64	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	52	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	54	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	51	103

10

20

30

【表 3 7 - 1】

411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	58	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	64	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	57	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	59	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	66	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	57	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	58	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	56	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	56	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	48	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	53	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	44	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	53	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	64	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	57	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	68	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	56	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	58	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	64	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	63	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	59	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	71	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	63	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	76	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	71	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	68	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	76	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	81	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	83	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	82	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	76	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	73	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	68	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	59	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	71	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	80	1349

10

20

30

【表 3 7 - 2】

1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	82	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	88	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	71	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	74	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	68	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	69	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	69	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	62	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	54	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	20	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	53	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	3-10-7	60	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	47	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	3-10-7	63	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	68	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	56	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	72	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	67	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	64	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	73	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	68	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	60	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	63	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	47	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	36	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	41	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	43	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	53	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	55	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	50	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	58	52

10

20

30

【表 3 8】

【表 3 8】

R T S 3 3 7 1 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	21	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	52	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	62	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	58	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	36	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	45	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	61	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	56	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	60	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	53	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	48	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	48	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	53	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	54	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	48	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	56	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	36	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	47	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	45	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	54	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	44	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	59	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	49	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	48	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	60	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	57	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	53	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	57	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	57	28

10

20

30

【表 3 8 - 1】

687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	65	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	57	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	53	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	57	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	67	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	62	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	60	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	57	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	58	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	63	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	61	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	50	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	44	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	52	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	46	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	54	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	51	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	70	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	72	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	60	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	61	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	57	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	58	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	49	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	26	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	54	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	3-10-7	57	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	46	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	3-10-7	56	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	57	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	53	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	65	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	54	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	58	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	69	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	63	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	53	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	60	1350

【表 3 8 - 2】

1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	51	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	42	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	40	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	38	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	32	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	46	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	39	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	51	52

10

20

30

40

【表 3 9】

【表 3 9】

R T S 3 3 7 I で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチー フ	阻害%	配列番 号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	40	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	60	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	44	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	39	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	37	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	50	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	2	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	0	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	13	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552229	4-9-4	17	12
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	27	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	53	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	31	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	56	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	43	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	40	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23

10

20

【表 3 9 - 1】

415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	44	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	13	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	21	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	40	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	34	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	37	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	34	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	58	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	54	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	62	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	47	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	63	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	61	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	61	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	55	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	52	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	45	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	27	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	41	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	32	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	67	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	57	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	74	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	76	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	65	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	38	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	59	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	43	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	30	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	52	1300
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	49	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	51	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	56	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	47	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	49	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	50	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	64	1304

10

20

30

【表 3 9 - 2】

1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	57	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	51	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	62	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	59	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	56	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	54	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	47	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	45	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	58	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	54	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	43	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	57	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	34	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	42	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	36	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	25	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	11	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	38	56

10

20

【表 4 0】

【表 4 0】

RTS3371で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	38	1354
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	55	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	41	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	53	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	38	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	42	1320

30

【表 4 0 - 1】

60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	72	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	43	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	56	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	18	86
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	24	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	53	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	40	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	51	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	53	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	57	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	52	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	49	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	32	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	44	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	33	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	38	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	46	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	30	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	34	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	41	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	45	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	37	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	45	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	42	168
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	39	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	34	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	47	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	53	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	47	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	70	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	44	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	0	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	25	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	23	194

10

20

30

【表 4 0 - 2】

1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	73	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	71	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	62	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	55	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	64	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	45	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	45	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	37	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	64	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	54	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	60	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	62	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	60	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	48	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	36	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	57	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	36	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	42	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	44	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	46	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	47	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	25	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	19	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	25	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	22	236

10

20

30

【表 4 1】

【表 4 1】

R T S 3 3 7 1 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	35	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	20	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	45	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	53	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	56	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	50	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	36	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	50	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	53	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	49	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	35	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	62	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	54	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	60	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	65	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	69	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	63	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	4	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	50	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	53	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	68	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	3	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	37	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	54	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	42	192

10

20

30

【表 4 1 - 1】

690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	23	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	28	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	32	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	72	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	68	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	68	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	76	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	72	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	50	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	49	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	65	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	45	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	58	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	39	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	30	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	39	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	43	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	43	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	25	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	70	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	64	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	62	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	50	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	66	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	60	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	58	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	54	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	44	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	17	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	64	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	56	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	26	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	42	1347

【表 4 1 - 2】

1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	35	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	46	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	41	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	38	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	49	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	22	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	0	236

10

20

30

40

【表 4 2】

【表 4 2】

R T S 3 3 7 1 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNA レベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチー フ	阻害%	配列番 号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	56 55	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	54	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	32	1355
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	53	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	48	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	39	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	54	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	41	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	56	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	39	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	51	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	56	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	31	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	31	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	53	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	46	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	63	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	66	1322

10

20

【表 4 2 - 1】

672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	60	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	44	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	52	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	20	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	36	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	19	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	57	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	59	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	58	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	51	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	40	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	35	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	50	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	48	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	74	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552532	4-9-3	59	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552533	4-9-3	52	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	47	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552534	4-9-3	71	1338
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	58	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	59	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	46	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	19	1340
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	44	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	26	1341
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	39	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	54	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	52	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	50	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	57	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	68	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	52	1345

10

20

30

【表 4 2 - 2】

1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	63	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	51	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	44	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	51	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	45	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	13	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	42	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	42	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	46	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	42	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	38	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	37	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	49	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	41	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	34	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	23	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	13	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	11	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	8	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	6	236

10

20

【表 4 3】

【表 4 3】

R T S 3 3 7 1 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	47	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	67	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	53	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	74	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	47	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	57	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	70	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	65	136

30

【表 4 3 - 1】

412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	51	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	59	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	47	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	36	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	62	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	82	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	72	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	62	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	73	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	74	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	66	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	60	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	67	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	60	28
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	72	39
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	68	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	89	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	86	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	87	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	86	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	64	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	86	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	87	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	76	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	84	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	75	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	5	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	72	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	83	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	64	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	78	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	57	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	83	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	82	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	89	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	89	801

10

20

30

【表 4 3 - 2】

1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	67	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	84	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	82	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	78	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	85	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	85	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	74	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	81	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	79	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	86	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	80	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	86	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	74	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	78	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	79	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	80	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	84	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	86	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	81	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	66	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	55	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	54	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	58	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	50	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	43	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	56	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	66	52

10

20

30

【表 4 4】

【表 4 4】

R T S 3 3 7 1 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチー フ	阻害%	配列番 号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	66	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	64	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	76	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	65	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	41	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	58	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	58	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	51	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	49	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	23	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	36	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	44	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	20	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	28	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	29	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	56	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	66	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	53	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	57	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	56	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	63	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	60	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	37	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	68	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	71	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	51	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	47	42

10

20

30

【表 4 4 - 1】

690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	50	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	80	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	73	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	58	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	60	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	54	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	64	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	62	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	57	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	52	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	60	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	60	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	63	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	71	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	64	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	69	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	71	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	63	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	71	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	52	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	50	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	40	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	66	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	45	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	66	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	68	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	72	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	57	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	54	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	54	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	49	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	65	51

【表 4 4 - 2】

1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	50	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	48	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	39	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	46	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	41	54
1783	1799	CCAAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	42	55
1783	1799	CCAAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	32	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	47	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	33	56

10

20

30

40

50

【表 4 5】

【表 4 5】

R T S 3 3 7 1 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	87 56	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	56	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	69	17
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	73	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	64	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	61	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	53	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	69	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	39	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	49	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	49	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	21	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	27	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	73	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	48	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	69	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	68	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142

10

20

【表 4 5 - 1】

413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	47	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	63	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	72	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	62	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	59	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	65	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	80	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	78	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	74	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	68	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	66	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	78	1294
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	69	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	68	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	59	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552137	2-9-6	36	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	86	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	80	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	85	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	80	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	86	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	70	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	83	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	72	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	83	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	58	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	77	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	70	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	66	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	78	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	63	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	90	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	80	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	87	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	74	1305

10

20

30

【表 4 5 - 2】

1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	85	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	79	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	84	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	86	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	82	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	84	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	79	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	85	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	83	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	88	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	90	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	35	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	86	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	53	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	66	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	70	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	67	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	68	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	65	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	64	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	54	52

10

20

【表 4 6】

【表 4 6】

R T S 3 3 7 1 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	69 57	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	59	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	50	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	50	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	48	1291

30

【表 4 6 - 1】

253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	30	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	23	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	42	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	40	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	50	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	45	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	44	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	24	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	41	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552347	6-9-2	75	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552348	6-9-2	72	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552349	6-9-2	65	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	42	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	45	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	43	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	20	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	70	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	66	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	62	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	53	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	46	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	45	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	44	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	38	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	51	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	76	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	58	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	66	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	38	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	64	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	68	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	75	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	55	1307

10

20

30

【表 4 6 - 2】

1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	66	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	67	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	56	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	41	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	46	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	52	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	55	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	35	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	53	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	58	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	59	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	68	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	56	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	62	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	70	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	63	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	52	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	58	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	45	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	42	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	49	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	48	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	57	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	50	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	48	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	13	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	22	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	9	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	20	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	18	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	18	56

実施例 1 5

デオキシ、MOE、および（S）-cEtギャップマーによるHe p G 2細胞におけるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0519】

HBVウイルス核酸を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果を試験した。アンチセンスオリゴヌクレオチドを同様の培養条件を有する一連の実験で試験した。各実験の結果を下記の別々の表に示す。先願（2011年4月21日出願の米国特許仮出願第61/478,040号）に記載されているISIS 146786およびISIS 509934も比較のためにこれらの研究に含めた。LipofectAMINE 2000（登録商標）を用いて、1ウェル当たり28,000細胞の密度の培養He p G 2細胞を70nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープロブセットRTS 3370（本明細書において配列番号1に指定する、順方向配列CTTG GTCATGGGCCATCAG、本明細書において配列番号2に指定する、逆方向配列CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA、本明細書において配列

10

20

30

40

50

番号3に指定する、プローブ配列TGCGTGGAAACCTTTTCGGCTCC)を使用して、mRNAレベルを測定した。レベルは、プライマープローブセットRTS3371(本明細書において配列番号311に指定する、順方向配列CCAAACCTTTCGGACGGAAA、本明細書において配列番号312に指定する、逆方向配列TGAGGCCCACTCCCATAGG、本明細書において313に指定する、プローブ配列CCCATCATCCTGGGGCTTTTCGGAAAAAT)も使用して測定した。HBV mRNAレベルは、RIBO GREEN(登録商標)で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

【0520】

下表の新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、デオキシ、MOE、および(S)-cEtギャップマーとして設計した。ギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、ヌクレオシドは、MOE糖修飾、(S)-cEt糖修飾、またはデオキシ修飾のいずれかを有する。「化学」欄は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を記載している。「k」は(S)-cEt糖修飾を示し、数字はデオキシヌクレオシドの数を示し、「e」はMOE修飾を示す。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート(P=S)連結である。各オリゴヌクレオチド全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

【0521】

「ウイルス標的開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も3'側のヌクレオチドを示す。これらの表に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号1(GENBANK受託番号U95551.1)として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。新たに設計されたオリゴヌクレオチドの効力をISIS 146786、509934、ISIS 509959、およびISIS 510100と比較した。

10

20

【表 4 7】

【表 4 7】

RTS3370で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチーフ	阻害%	配列番 号
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	eeee-10-eeee	30	50
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	67	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	65	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	44	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	54	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	55	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	62	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	59	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	59	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	58	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	62	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	65	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	53	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	72	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	64	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	68	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	65	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	60	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	59	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	64	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	69	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	64	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	62	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	61	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	63	168

10

20

30

【表 4 7 - 1】

639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	42	176
641	656	GAGGCCCACTCCCATA	552818	ekk-10-kke	44	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	56	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	59	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	76	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	77	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	73	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	ekk-10-kke	73	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	55	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	67	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	78	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	72	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	71	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	69	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	67	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	65	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	70	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	64	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	65	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	64	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	60	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	35	201
1176	1191	CAGCAAACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	62	208
1177	1192	TCAGCAAACTTGGC	552842	ekk-10-kke	67	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	77	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	81	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	63	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	79	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	47	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	69	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	59	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	83	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	90	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	89	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	83	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	80	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	75	1336

【表 4 7 - 2】

1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	69	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	79	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	68	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	65	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	71	1345

10

20

30

40

50

【表 4 8】

【表 4 8】

RTS3371で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチーフ	阻害%	配列番号
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	53	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	45	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	75	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	68	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	51	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	38	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	44	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	56	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	45	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	46	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	53	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	48	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	54	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	63	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	49	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	71	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	64	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	70	143

10

20

【表 4 8 - 1】

414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	67	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	61	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	83	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	56	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	62	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	66	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	63	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	65	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	63	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	88	168
639	654	GGCCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	94	176
641	656	GAGGCCCCACTCCCAT	552818	ekk-10-kke	82	177
642	657	TGAGGCCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	80	178
643	658	CTGAGGCCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	84	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	85	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	71	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	ekk-10-kke	81	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	64	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	61	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	76	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	61	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	59	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	58	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	64	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	75	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	84	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	57	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	51	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	53	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	48	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	50	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	54	201
1176	1191	CAGCAAACACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	61	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTGGC	552842	ekk-10-kke	71	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	75	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	78	1325

10

20

30

【表 4 8 - 2】

1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	76	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	61	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	72	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	87	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	76	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	76	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	79	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	85	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	78	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	77	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	75	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	75	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	66	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	73	1345

10

20

【表 4 9】

【表 4 9】

RTS3371で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV

mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	60	224
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	59	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	65	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	68	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	71	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	51	100

30

【表 4 9 - 1】

252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	51	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	43	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	43	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	34	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	42	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	60	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	74	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	66	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	69	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	63	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	70	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	72	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	72	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	67	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	74	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	75	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	58	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	74	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	76	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	75	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	55	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	49	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	45	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	83	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	83	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	0	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	85	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	76	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	78	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	75	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	74	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	82	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	74	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	76	1337

10

20

30

【表 4 9 - 2】

1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	81	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	80	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	78	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	75	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	63	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	78	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	80	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	67	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	68	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	48	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	57	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	70	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	49	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	42	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	41	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	50	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	39	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	31	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	5	252
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	5	254
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	10	256
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	11	258
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	27	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	36	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	12	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	32	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	1	271

10

20

【表 50】

【表 50】

RTS3371で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV

mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部 位	ウイルス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチーフ	阻害%	配列番号
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	59	224
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	60	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	64	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	56	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	59	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	42	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	41	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	35	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	19	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	34	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	42	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	60	112
258	273	GAGAGAAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	38	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	35	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	56	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	69	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	75	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	59	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	71	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	56	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	50	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	43	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	71	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	80	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	64	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	61	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	77	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	65	190

10

20

30

【表 5 0 - 1】

689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	41	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	30	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	41	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	74	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	85	1325
1263	1278	CCGAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	72	1326
1264	1279	TCCGAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	73	1327
1265	1280	TTCCGAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	60	1328
1266	1281	GTCCGAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	52	1329
1267	1282	AGTTCCGAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	58	1330
1268	1283	GAGTTCCGAGTATGG	552995	eee-10-kkk	70	1331
1269	1284	GGAGTTCCGAGTATG	552996	eee-10-kkk	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGAGTAT	552997	eee-10-kkk	59	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	67	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	74	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	72	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	73	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	67	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	69	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	60	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	71	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	77	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	78	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	74	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	78	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	76	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	72	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	71	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	74	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	54	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	39	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	50	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	37	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	8	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	45	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	44	233

【表 5 0 - 2】

1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	60	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	47	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	35	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	30	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	37	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	37	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	40	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	24	237

10

20

30

40

【表 5 1】

【表 5 1】

RTS3370で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス 標的 開始部 位	ウイル ス標的 終結部 位	配列	ISIS 番 号	モチーフ	阻害%	配列番 号
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	42	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	55	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	53	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	56	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	53	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	38	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	43	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	40	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	50	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	37	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	43	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	56	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	43	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	78	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	52	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	75	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	57	149

10

20

【表 5 1 - 1】

417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	60	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	37	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	76	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	79	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	71	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	82	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	64	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	43	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	49	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	90	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	92	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	30	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	81	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	39	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	53	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	48	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	68	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	87	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	87	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	88	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	75	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	76	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	71	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	80	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	81	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	85	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	82	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	76	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	72	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	85	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	70	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	65	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	36	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	23	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	49	232

10

20

30

【表 5 1 - 2】

1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	46	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	73	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	41	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	18	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	0	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	49	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	37	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	28	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	0	252
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	12	254
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	0	256
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	0	258
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	12	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	39	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	37	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	15	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	0	271

10

【表 5 2】

【表 5 2】

20

R T S 3 3 7 0 で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV
mRNAレベルの阻害

ウイルス標的 開始部位	ウイルス標的 終結部位	配列	ISIS 番号	モチーフ	阻害%	配列番号
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	67	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	73	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	63	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	58	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	67	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	78	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	29	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	25	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	33	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	55	109

30

【表 5 2 - 1】

256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	71	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	23	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	41	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	44	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	77	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	74	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	61	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	73	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	70	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	40	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	79	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	81	64
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	74	66
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	52	68
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	71	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	48	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	54	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	85	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	84	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	79	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	53	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	68	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	67	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	69	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	62	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	82	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	58	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	63	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	70	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	84	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	83	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	68	1340

10

20

30

【表 5 2 - 2】

1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	62	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	50	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	86	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	79	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	83	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	74	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	79	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	68	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	78	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	51	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	45	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	56	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	1	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	65	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	59	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	36	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	34	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	20	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	55	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	34	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	51	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	28	237

実施例 1 6

MOEギャップマーによるHepG2細胞におけるHBV mRNAの用量依存的アンチセンス阻害

【0522】

HBV mRNAのインビトロ阻害を示すアンチセンスオリゴヌクレオチドを実施例14に記載の研究から選択し、HepG2細胞において様々な用量で試験した。1ウェル当たり28,000細胞の密度で細胞を蒔き、LipofectAMINE2000（登録商標）を用いて、表53で指定するように、9.26nM、27.78nM、83.33nM、および250.00nMの濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ16時間の処理時間終了後、RNAを細胞から単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。HBVプライマープロブセットRTS3371を使用して、mRNAレベルを測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

【0523】

表53に示すように、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞で、HBV mRNAレベルが用量依存的に減少された。「データなし」は、その投薬量のデータが利用できないことを示す。

【表 5 3】

【表 5 3】

H e p G 2 細胞におけるヒトHBVの用量依存的アンチセンス阻害

ISIS 番号	9.2593 nM	27.7778 nM	83.3333 nM	250.0 nM
146786	10	43	74	89
509934	12	31	52	79
509959	4	24	49	67
510100	11	28	60	77
510124	3	11	13	41
551926	1	26	51	76
551958	15	17	56	82
551987	4	40	65	81
551990	7	55	78	91
551993	15	30	70	80
551994	0	30	39	58
551995	6	41	73	85
551996	13	47	71	85
551997	16	38	68	89
551998	4	36	69	85
551999	10	31	67	86
552000	0	17	61	78
552006	6	37	74	89
552009	1	5	39	60
552013	0	28	3	72
552014	0	26	32	77
552018	6	27	63	81
552019	15	34	65	90
552020	2	35	65	91
552021	4	11	53	82
552022	6	35	57	79
552023	11	33	59	81
552024	15	43	69	91
552025	17	35	69	87
552026	14	26	66	86
552027	3	46	62	88
552028	9	43	58	78
552029	8	40	72	89
552030	18	48	77	92

10

20

30

【表 5 3 - 1】

552031	0	38	66	89
552032	42	48	80	88
552033	2	40	64	84
552034	6	40	70	81
552039	2	33	56	83
552044	19	30	63	84
552046	4	21	47	77
552050	15	44	70	92
552051	8	33	69	90
552052	17	38	71	91
552053	0	40	59	86
552054	7	15	58	75
552056	19	62	86	92
552057	11	33	69	86
552058	30	55	79	90
552059	11	25	69	90
552060	9	32	61	86
552061	6	40	69	88
552062	22	48	75	89
552064	23	49	69	90
552065	10	8	69	86
552069	11	4	28	60
552073	9	31	62	78
552075	21	18	33	65
552077	0	17	40	72
552079	1	12	44	70
552080	3	12	34	69
552082	13	29	66	87
552083	24	54	69	88
552084	10	25	48	82
552085	28	35	64	85
552086	0	24	65	84
552088	33	53	77	93
552089	0	41	69	92
552090	17	35	70	87
552091	13	31	69	89
552092	6	23	66	89
552093	0	17	61	89
552094	12	38	65	88

10

20

30

【表 5 3 - 2】

552095	20	42	73	88
552096	データなし	39	66	91
552097	24	43	67	88
552098	0	24	56	85
552101	3	13	28	61
552147	11	27	58	80
552160	20	25	69	89
552163	0	21	22	53
552176	16	11	40	66
552192	7	38	78	89
552222	0	24	65	79
552247	0	38	69	86
552255	5	27	69	81
552301	5	38	65	86
552309	8	26	62	85
552312	0	4	32	62
552347	2	15	38	75
552348	12	40	42	65
552354	10	35	44	76
552361	2	25	55	74
552363	20	36	54	76
552374	7	4	38	76
552379	0	12	24	46
552403	8	27	54	76
552408	2	25	44	77
552409	6	31	56	80
552418	0	30	72	84
552420	9	34	53	81
552442	4	23	46	56
552466	0	23	56	79
552474	11	34	66	87
552477	11	22	44	64
552530	25	37	73	87
552559	9	13	29	51

10

20

30

実施例 17

デオキシ、MOE、および (S) - c E t ギャップマーによる H e p G 2 細胞における H B V m R N A の用量依存的アンチセンス阻害

【0524】

H B V m R N A のインビトロ阻害を示すアンチセンスオリゴヌクレオチドを実施例 15 に記載の研究から選択し、H e p G 2 細胞において様々な用量で試験した。1 ウェル当たり 28,000 細胞の密度で細胞を蒔き、L i p o f e c t A M I N E 2000 (登録商標) を用いて、表 54 で指定するように、9.26 nM、27.78 nM、83.33 nM、および 250.00 nM の濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ 16 時間の処理時間終了後、RNA を細胞から単離し、定量的リアルタイム PCR で H B V m R N A レベルを測定した。H B V プライマープロブセット R T S 3371 を使用して、m R N A レベルを測定した。H B V m R N A レベルは、R I B O G R E E N (登録商標) で測定した全 RNA 含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較した H B V 阻害率として提示する。

40

50

【0525】

表54に示すように、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞で、HBV mRNAレベルが用量依存的に減少された。

【表54】

【表54】

HepG2細胞におけるヒトHBVの用量依存的アンチセンス阻害

ISIS 番号	9.2593 nM	27.7778 nM	83.3333 nM	250.0 nM
146786	10	43	74	89
552808	13	14	55	70
552816	38	73	87	92
552818	29	63	87	85
552820	58	83	90	90
552821	33	49	71	88
552822	24	55	74	88
552824	8	24	65	87
552834	11	28	68	89
552849	12	25	73	84
552851	13	42	74	89
552852	4	35	70	87
552853	19	52	86	93
552854	28	57	80	89
552916	5	26	64	82
552922	25	44	77	89
552923	22	49	82	91
552925	33	56	80	92
552930	12	49	79	89
552931	12	40	62	82
552932	24	62	84	91
552933	20	40	75	89

【表54-1】

552936	18	36	75	88
552937	22	51	82	88
552938	12	36	67	80
552939	17	40	65	79
552942	21	48	74	88
552943	5	39	70	85
552944	14	33	70	77
552980	15	40	69	86
552988	4	36	58	84
552989	0	50	74	81
552996	0	25	53	72
552998	17	49	79	90
553002	0	32	68	86
553003	15	42	67	88

実施例18

デオキシ、MOE、および(S)-cEtギャップマーによるHepG2細胞におけるHBVウイルスmRNAのアンチセンス阻害

【0526】

HBVウイルス核酸を標的とするさらなるアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果について試験した。米国特許第5985662号において開示されているISIS 5808およびISIS 9591、ならびにISIS 146781、ISIS 146786、524518、ISIS 552859、およびISIS 552870も比較のためにこれらの研究に含め、これらに星印を付して区別する。LipofectAMINE2000（登録商標）を用いて、1ウェル当たり28,000細胞の密度の培養HepG2細胞を100nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3370およびRTS3371を使用して、mRNAレベルを別個に測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較したHBV阻害率として提示する。

10

【0527】

下表の新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、MOEギャップマー、またはデオキシ、MOE、および（S）-cEtギャップマーとして設計した。5'-10'-5' MOEギャップマーは、20ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドからなり、両側（5'方向および3'方向）に、5個のヌクレオシドを各々含むウィングが隣接する。デオキシ、MOE、および（S）-cEtギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、ヌクレオシドは、MOE糖修飾、（S）-cEt糖修飾、またはデオキシ修飾のいずれかを有する。「化学」欄は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を記載している。「k」は（S）-cEt糖修飾を示し、数字はデオキシヌクレオシドの数を示し、あるいは「d」はデオキシヌクレオシドを示し、「e」はMOE修飾を示す。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。各オリゴヌクレオチド全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

20

【0528】

「ウイルス標的開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も3'側のヌクレオチドを示す。表55に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号1（GENBANK受託番号U95551.1）として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。

30

【表 5 5】

【表 5 5】

RTS3370またはRTS3371で測定した、キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるウイルスHBV mRNAレベルの阻害

ウイルス 標的 開始 部位	ウイルス 標的 終結 部位	ISIS 番 号	モチーフ	阻害% (RTS3370)	阻害% (RTS3371)	配列	配列 番号
156	176	5808*	均一なデオキシ	57	64	CCTGATGTGATGTTCTCCATG	1373
303	322	524518 *	eeee-10-eeee	62	72	GGGACTGCGAATTTTGCCA	428
376	395	146781 *	eeee-10-eeee	72	93	AAACGCCGCAGACACATCCA	1374
380	399	582665	eeee-10-eeee	57	59	GATAAAACGCCGCAGACACA	1375
382	401	582666	eeee-10-eeee	49	92	ATGATAAAACGCCGCAGACA	1376
411	426	566831	kdkdk-9-ee	96	73	GCATAGCAGCAGGATG	137
411	427	577123	eekk-9-ekke	84	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	427	577124	kdkdk-8-eeee	92	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	426	577126	kkk-8-eeee	87	90	GCATAGCAGCAGGATG	137

【表 5 5 - 1】

413	428	566830	kdkdk-9-ee	93	95	AGGCATAGCAGCAGGA	143
415	430	577130	eek-10-kke	87	94	TGAGGCATAGCAGCAG	147
415	430	577131	kdkdk-9-ee	83	93	TGAGGCATAGCAGCAG	147
1263	1278	566828	kdkdk-9-ee	97	90	CCGCAGTATGGATCGG	1236
1577	1596	146786 *	eeee-10-eeee	93	71	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	566829	kdkdk-9-ee	98	84	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1596	577120	kdkdk-10- eeee	94	93	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	577127	kkk-8-eeee	95	70	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577134	kek-8-eeee	94	89	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577135	kek-10-kek	96	94	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1583	1598	552859 *	ekk-10-kke	92	91	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1602	577121	kdkdk-10- eeee	91	74	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	226
1583	1598	577128	kkk-8-eeee	92	85	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1598	577132	kdkdk-9-ee	97	81	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1598	577136	kek-10-kek	95	95	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1588	1603	566832	kdkdk-9-ee	95	78	TGCAGAGGTGAAGCGA	1345
1780	1795	552870 *	ekk-10-kke	71	93	TTTATGCCTACAGCCT	232
1780	1799	577122	kdkdk-10- eeee	70	96	CCAATTTATGCCTACAGCCT	50
1780	1796	577125	kdkdk-8-eeee	70	94	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1795	577129	kkk-8-eeee	76	51	TTTATGCCTACAGCCT	232
1780	1795	577133	kdkdk-9-ee	80	52	TTTATGCCTACAGCCT	232
1873	1892	9591*	均一なデオキシ	30	14	CACCCAAGGCACAGCTTGG	1377

実施例 19

トランスジェニックマウスにおけるHBVを標的とするギャップマーの有効性

【0529】

複数の研究において、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスジェニック

10

20

30

40

50

マウスを処置して、ギャップマーの有効性を評価した。HBV DNAレベルおよびRNAレベルを判定した。

研究 1

【0530】

各々マウス12匹からなる群に、50mg/kgのISIS 510106、ISIS 510116、ISIS 505347、またはISIS 509934を週2回4週間にわたり皮下注射した。マウス12匹からなる対照群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために肝臓を採取した。

DNAおよびRNA分析

【0531】

プライマープローブセットRTS3370、RTS3371、およびRTS3372を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセットRTS3370およびRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。対照群と比較した阻害率として示されるデータを表56に提示する。表56に示すように、アンチセンスオリゴヌクレオチドのほとんどは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。化学欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィングモチーフを示す。

【表56】

【表56】

トランスジェニックマウスの肝臓におけるHBV RNAおよびDNAの阻害率

ISIS 番号	化学	阻害% DNA (RTS3370)	阻害% DNA (RTS3371)	阻害% DNA (RTS3372)	阻害% RNA (RTS3370)	阻害% RNA (RTS3371)	阻害% RNA (RTS3372)
505347	5-10-5 MOE	72	79	75	54	28	30
509934	5-10-5 MOE	93	95	94	72	75	92
510106	3-10-4 MOE	0	0	51	0	0	12
510116	3-10-4 MOE	68	79	68	49	54	66

研究 2

【0532】

各々マウス6匹からなる群に、50mg/kgのISIS 146779、ISIS 505358、ISIS 146786、ISIS 509974、ISIS 509958、またはISIS 509959を週2回4週間にわたり皮下注射した。マウス10匹からなる対照群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために肝臓を採取した。

DNAおよびRNA分析

【0533】

プライマープローブセットRTS3370を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセットRTS3370でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。対照群と比較した阻害率として示されるデータを表57に提示する。表57に示すように、アンチセンスオリゴヌクレオチドのほとんどは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。化学欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィングモチーフを示す。

【表 5 7】

【表 5 7】

トランスジェニックマウスの肝臓におけるHBV RNAおよびDNAの阻害率

ISIS 番号	化学	阻害% DNA	阻害% RNA
146779	5-10-5 MOE	39	5
146786	5-10-5 MOE	83	73
505358	5-10-5 MOE	84	77
509958	3-10-3 MOE	82	29
509959	3-10-3 MOE	54	30
509974	3-10-3 MOE	56	28

10

研究 3

【0 5 3 4】

各々マウス 6 匹からなる群に、50 mg/kg の ISIS 509960、ISIS 505329、ISIS 146786、ISIS 505339、または ISIS 509927 を週 2 回 4 週間にわたり皮下注射した。マウス 6 匹からなる別の群に、B 型肝炎感染症の治療に使用される経口抗ウイルス剤であるエンテカビルを 1 日 1 mg/kg で 2 週間にわたり投与した。マウス 10 匹からなる対照群に、PBS を週 2 回 4 週間にわたり皮下注射した。最終投与 48 時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために肝臓

20

DNA および RNA 分析

【0 5 3 5】

プライマープローブセット RTS3371 を用いた HBV DNA のリアルタイム PCR 分析のために、肝組織から RNA を抽出した。DNA レベルを picogreen に対して正規化した。RT-PCR 分析後、HBV RNA 試料もプライマープローブセット RTS3371 でアッセイした。mRNA レベルを RIBOGREEN (登録商標) に対して正規化した。対照群と比較した阻害率として示されるデータを表 58 に提示する。表 58 に示すように、アンチセンスオリゴヌクレオチドのほとんどは、PBS 対照に優る HBV DNA および RNA の減少を達成した。結果は、対照と比較した HBV mRNA または DNA の阻害率として提示する。化学欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィングモチーフを示す。

30

【表 5 8】

【表 5 8】

トランスジェニックマウスの肝臓におけるHBV RNAおよびDNAの阻害率

	オリゴ化学	阻害% DNA	阻害% RNA
エンテカビル	-	94	0
ISIS 146786	5-10-5 MOE	97	92
ISIS 505329	5-10-5 MOE	70	63
ISIS 505339	5-10-5 MOE	74	63
ISIS 509927	5-10-5 MOE	80	57
ISIS 509960	3-10-3 MOE	86	60

40

研究 4

【0 5 3 6】

各々マウス 6 匹からなる群に、25 mg/kg の ISIS 146786、ISIS 552176、および ISIS 552073 を週 2 回 4 週間にわたり皮下注射した。マウス 10 匹からなる 1 つの群に、PBS を週 2 回 4 週間にわたり皮下注射した。最終投与 48 時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

50

DNAおよびRNA分析

【0537】

プライマープローブセットRTS3371を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセットRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。データを表59に提示する。表59に示すように、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。化学欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィングモチーフを示す。

10

【表59】

【表59】

トランスジェニックマウスにおけるHBV RNAおよびDNAの阻害率

ISIS 番号	化学	RNA の阻害%	DNA の阻害%
146786	5-10-5 MOE	81	91
552073	8-10-2 MOE	39	22
552176	3-9-5 MOE	55	56

肝機能

20

【0538】

肝機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するために、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を用いて、ALTの血漿濃度を測定した（Nyblom, H. et al., Alcohol & Alcoholism 39:336-339, 2004、Tietz NW (Ed): Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 1995）。IU/Lで表した結果を表60に示す。両ISISオリゴヌクレオチドは、それらの肝臓トランスアミナーゼプロファイルにより示されるように、マウスにおいて忍容性があるとみなされた。

30

【表60】

【表60】

トランスジェニックマウスのALTレベル（IU/L）

	ALT
PBS	77
ISIS 146786	21
ISIS 552073	19
ISIS 552176	27

研究5

40

【0539】

各々マウス6匹からなる群に、25mg/kgのISIS 146786、ISIS 552056、ISIS 552088、およびISIS 552309を週2回4週間にわたり皮下注射した。マウス10匹からなる1つの群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

DNAおよびRNA分析

【0540】

プライマープローブセットRTS3371を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対

50

して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープロブセットRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。表61に示すように、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。化学欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィングモチーフを示す。

【表61】

【表61】

トランスジェニックマウスにおけるHBV DNAおよびRNAの阻害率

	化学	阻害% (RNA)	阻害% (DNA)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	60	90
ISIS 552056	7-10-3 MOE	25	58
ISIS 552088	8-10-2 MOE	8	0
ISIS 552309	5-9-3 MOE	35	84

10

研究6

【0541】

各々マウス6匹からなる群に、25mg/kgのISIS 146786、ISIS 505330、ISIS 509932、ISIS 552032、ISIS 552057、ISIS 552075、ISIS 552092、およびISIS 552255を週2回4週間にわたり皮下注射した。マウス10匹からなる1つの群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

20

DNAおよびRNA分析

【0542】

プライマープロブセットRTS3371を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープロブセットRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。表62に示すように、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。化学欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィングモチーフを示す。

30

【表62】

【表62】

トランスジェニックマウスにおけるHBV DNAおよびRNAの阻害率

ISIS 番号	化学	阻害% (RNA)	阻害% (DNA)
146786	5-10-5 MOE	52	95
505330	5-10-5 MOE	7	61
509932	5-10-5 MOE	83	98
552032	6-10-4 MOE	54	97
552057	7-10-3 MOE	19	62
552075	8-10-2 MOE	12	18
552092	8-10-2 MOE	25	74
552255	4-9-4 MOE	41	89

40

研究7

【0543】

50

各々マウス6匹からなる群に、20 mg/kgのISIS 552859、ISIS 577121、ISIS 577122、ISIS 577123、ISIS 577132、ISIS 577133、およびISIS 577134を週2回4週間にわたり皮下注射した。これらのギャップマーは、デオキシ、MOE、および(S)-cEt化学を有する。マウス10匹からなる1つの群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

DNAおよびRNA分析

【0544】

プライマープローブセットRTS3371を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセットRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。表63に示すように、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。「化学」欄は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を記載している。「k」は(S)-cEt糖修飾を示し、数字はデオキシヌクレオチドの数を示し、あるいは「d」はデオキシヌクレオチドを示し、「e」はMOE修飾を示す。

【表63】

【表63】

トランスジェニックマウスにおけるHBV DNAおよびRNAの阻害率

ISIS 番号	化学	阻害% (RNA)	阻害% (DNA)
552859	ekk-10-kke	60	86
577121	kdkdk-10-eeeeee	59	93
577122	kdkdk-10-eeeeee	42	68
577123	eekk-9-ekke	0	77
577132	kdkdk-9-ee	4	24
577133	kdkdk-9-ee	46	64
577134	kek-8-eeeeee	0	17

研究8

【0545】

マウス6匹からなる群に、25 mg/kgのISIS 146786 (5-10-5 MOEギャップマー)を週2回4週間にわたり皮下注射した。マウス6匹からなる1つの群に、10 mg/kgのISIS 552803、ISIS 552903、ISIS 552817、ISIS 552822、およびISIS 552907を週2回4週間にわたり皮下注射した。これらのギャップマーは全て、デオキシ、MOE、および(S)-cEt化学を有した。マウス10匹からなる1つの群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

DNAおよびRNA分析

【0546】

プライマープローブセットRTS3371を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセットRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。データを表64に提示する。表64に示すように、これらのアンチセン

スオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。「化学」欄は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を記載している。「k」は(S)-cEt糖修飾を示し、数字はデオキシヌクレオシドの数を示し、あるいは「d」はデオキシヌクレオシドを示し、「e」はMOE修飾を示し、MOEギャップマーの場合、化学欄はギャップ・ウィング構造を定義する。

【表64】

【表64】

トランスジェニックマウスにおけるHBV RNAおよびDNAの阻害率

ISIS番号	化学	用量 (mg/kg/週)	RNAの阻 害%	DNAの阻 害%
146786	5-10-5 MOE	50	81	91
552803	ekk-10-kke	20	71	95
552817	ekk-10-kke	20	86	51
552822	ekk-10-kke	20	90	89
552903	ek-10-keke	20	56	82
552907	ek-10-keke	20	41	45

10

研究9

【0547】

マウス6匹からなる1つの群に、25mg/kgのISIS 146786を週2回4週間 にわたり皮下注射した。各々マウス6匹からなる群に、10mg/kgのISIS 552853、ISIS 552854、ISIS 552932、およびISIS 552938を週2回4週間にわたり皮下注射した。マウス10匹からなる1つの群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

20

DNAおよびRNA分析

【0548】

プライマープローブセットRTS3371を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセット RTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。表65に示すように、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。「化学」欄は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を記載している。「k」は(S)-cEt糖修飾を示し、数字はデオキシヌクレオシドの数を示し、あるいは「d」はデオキシヌクレオシドを示し、「e」はMOE修飾を示し、MOEギャップマーの場合、化学欄はギャップ・ウィング構造を定義する。

30

【表65】

【表65】

トランスジェニックマウスにおけるHBV DNAおよびRNAの阻害率

	化学	用量 (mg/kg/週)	阻害% (DNA)	阻害% (RNA)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	50	90	60
ISIS 552853	ekk-10-kke	20	94	60
ISIS 552854	ekk-10-kke	20	61	23
ISIS 552932	ek-10-keke	20	75	70
ISIS 552938	ek-10-keke	20	67	56

40

研究10

50

【0549】

マウス6匹からなる1つの群に、25mg/kgのISIS 146786を週2回4週間にわたり皮下注射した。各々マウス6匹からなる群に、10mg/kgのISIS 552922、ISIS 552923、ISIS 552942、ISIS 552872、ISIS 552925、ISIS 552937、およびISIS 552939を週2回4週間にわたり皮下注射した。マウス10匹からなる1つの群に、PBSを週2回4週間にわたり皮下注射した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分析のために臓器および血漿を採取した。

DNAおよびRNA分析

【0550】

プライマープローブセットRTS3371を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために、肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpicogreenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセットRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。表66に示すように、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。「化学」欄は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を記載している。「k」は(S)-cEt糖修飾を示し、数字はデオキシヌクレオチドの数を示し、あるいは「d」はデオキシヌクレオチドを示し、「e」はMOE修飾を示し、MOEギャップマーの場合、化学欄はギャップ・ウィング構造を定義する。

【表66】

【表66】

トランスジェニックマウスにおけるHBV DNAおよびRNAの阻害率

ISIS 番号	化学	用量 (mg/kg/週)	阻害% (DNA)	阻害% (RNA)
146786	5-10-5 MOE	50	52	57
552922	ekk-10-kke	20	61	50
552923	ek-10-keke	20	89	76
552942	ek-10-keke	20	58	52
552872	ek-10-keke	20	77	46
552925	ek-10-keke	20	89	65
552937	ek-10-keke	20	59	35
552939	ek-10-keke	20	57	19

実施例20

トランスジェニックマウスにおけるHBVを標的とするギャップマーの有効性

【0551】

HBV遺伝子断片を含むマウス (Guidotti, L. G. et al., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169) を使用した。マウスを上述の実験から選択したISISアンチセンスオリゴヌクレオチドで処置し、このモデルにおけるそれらの有効性を評価した。HBV DNA、RNA、および抗原レベルを判定した。

【0552】

各々マウス10匹からなる群に、最初の週は50mg/kgで週2回、その後3週間にわたり25mg/kgで週2回、ISIS 146786またはISIS 510100を皮下注射した。各々マウス10匹からなる対照群をISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCTCC、配列番号320；既知のマウス標的を有さない5-10-5MOEギャップマー)、またはISIS 459024 (CGGTCCTTGGAGGATGC、配列番号1351；既知のマウス標的を有さない3-10-4MOEギャップマー) で同様に処置した。最終投与48時間後にマウスを安楽死させ、さらなる分

析のために臓器および血清を採取した。

DNAおよびRNA分析

【0553】

プライマープローブセットRTS3370、RTS3371、またはRTS3372（配列番号314に指定する、順方向配列ATCCTATCAACACTTCCGGAACCT、配列番号315に指定する、逆方向配列CGACGCGGCGATTGAG、配列番号316に指定する、プローブ配列AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG）を用いたHBV DNAのリアルタイムPCR分析のために肝組織からRNAを抽出した。DNAレベルをpico greenに対して正規化した。RT-PCR分析後、HBV RNA試料もプライマープローブセットRTS3370およびRTS3371でアッセイした。mRNAレベルをRIBOGREEN（登録商標）に対して正規化した。データを表67に提示する。研究期間終了後、血清DNA試料を分析した。対照群で測定されたレベルと比較して表されるデータを表68に提示する。表67および68に示すように、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、PBS対照に優るHBV DNAおよびRNAの減少を達成した。結果は、対照と比較したHBV mRNAまたはDNAの阻害率として提示する。化学欄は、各ギャップマーのギャップ・ウィング構造を定義する。

【表67】

【表67】

トランスジェニックマウスの肝臓におけるHBV RNAおよびDNAの阻害率

ISIS 番号	化学	阻害% DNA (RTS3370)	阻害% DNA (RTS3371)	阻害% DNA (RTS3372)	阻害% RNA (RTS3370)	阻害% RNA (RTS3371)	阻害% RNA (RTS3372)
146786	5-10-5 MOE	97	97	95	86	85	89
510100	3-10-4 MOE	95	94	94	56	64	77
141923	5-10-5 MOE	2	0	13	0	7	31
459024	3-10-4 MOE	19	0	8	0	0	0

【表68】

【表68】

トランスジェニックマウスの血清におけるHBV DNAの阻害率

ISIS 番号	阻害% (RTS3370)	阻害% (RTS3371)
146786	98	98
510100	99	98
141923	0	0
459024	0	0

HBV抗原分析

【0554】

上清中のHBV抗原をELISA法によって検出した。HBs抗原（HBsAg）レベルをELISA（Abzyme LLC, MA）によって検出した。表57に示すように、ISISオリゴヌクレオチド146786または510100での処置は、HBsAgレベルの減少をもたらした。HBe抗原（HBeAg）レベルをELISA（International Immunodiagnosics, CA）によって検出した。表69に示すように、ISISオリゴヌクレオチド146786または510100での処置は、HBeAgレベルの減少をもたらした。

【表 6 9】

【表 6 9】

トランスジェニックマウスにおけるHBV抗原レベル (PEI U/mL)

	HBsAg	HBeAg
PBS	40	80
146786	3	15
510100	15	22
141923	32	80
459024	44	51

10

実施例 2 1

デオキシ、MOE、および (S) - c E t ギャップマーによる Hep G 2 細胞における HBV ウイルス mRNA のアンチセンス阻害

【0 5 5 5】

HBV ウイルス核酸を標的とするさらなるアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでの HBV mRNA に対するそれらの効果について試験した。2011 年 4 月 21 日出願の米国特許仮出願第 61 / 478, 040 号において開示される、ISIS 146786、ISIS 505358、ISIS 509932、および ISIS 510100、2012 年 2 月 8 日出願の米国特許仮出願第 61 / 596692 号において開示される ISIS 552859、ならびに上述の研究において開示される ISIS 577121、ISIS 577122、ISIS 577123、ISIS 577132、ISIS 577133、および ISIS 577134 もこのアッセイに含めた。Cyt o f e c t i n を用いて、1 ウェル当たり 28, 000 細胞の密度の培養 Hep G 2 細胞を 9. 375 nM、18. 75 nM、37. 50 nM、75. 00 nM、150. 00 nM、または 300. 00 nM のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ 24 時間の処理時間終了後、細胞から RNA を単離し、定量的リアルタイム PCR で HBV mRNA レベルを測定した。ウイルスプライマープロブセット RTS3371 を使用して、mRNA レベルを測定した。HBV mRNA レベルは、RIBOGREEN (登録商標) で測定した全 RNA 含有量によって調節した。結果は、未処理対照細胞と比較した HBV 阻害率として提示する。

20

30

【0 5 5 6】

下表の新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドは、デオキシ、MOE、および (S) - c E t ギャップマーとして設計した。デオキシ、MOE、および (S) - c E t ギャップマーは、16、17、または 18 ヌクレオシド長であり、ヌクレオシドは、MOE 糖修飾、(S) - c E t 糖修飾、またはデオキシ修飾のいずれかを有する。「化学」欄は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を記載している。「k」は (S) - c E t 糖修飾を示し、数字はデオキシヌクレオシドの数を示し、あるいは「d」はデオキシヌクレオシドを示し、「e」は MOE 修飾を示す。各ギャップマー全体のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート (P=S) 連結である。各オリゴヌクレオチド全体のシトシン残基は全て、5-メチルシトシンである。

40

【0 5 5 7】

「ウイルス標的開始部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も 5' 側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、ギャップマーが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も 3' 側のヌクレオチドを示す。表 70 に記載の各ギャップマーは、本明細書において配列番号 1 (GENBANK 受託番号 U95551. 1) として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。

【表 7 0】

【表 7 0】

配列番号 1 を標的とするキメラアンチセンスオリゴヌクレオチド

ウイルス 標的開始 部位	ウイルス 標的終結 部位	ISIS 番 号	モチーフ	配列	配列番号
411	427	585163	eeekk-8-eeee	GGCATAGCAGCAGGATG	17
414	430	585164	eeekk-7-kkeee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
414	430	585165	eeek-9-keee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
1577	1593	585170	eeekk-7-kkeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585171	eeek-9-keee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585172	eeekk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585173	ekek-9-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585174	ekekdk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1583	1599	585166	eeekk-7-kkeee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1583	1599	585167	eeek-9-keee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1780	1797	577119	kdkdk-8-eeee	AATTTATGCCTACAGCCT	1379
1780	1796	585168	eeekk-7-kkeee	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1796	585169	eeek-9-keee	ATTTATGCCTACAGCCT	51

10

【表 7 1】

20

【表 7 1】

キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるHBV mRNAレベルの用量依存的阻害

ISIS 番 号	9.375 nM	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	300.0 nM
146786	37	37	58	70	81	93
505358	30	26	28	57	74	85
510100	42	30	43	61	77	91
552859	21	30	39	61	79	91
577119	42	43	46	66	74	75
577121	10	15	42	64	82	89
577122	21	30	53	66	78	84
577123	27	29	45	56	78	84
577132	14	21	42	61	80	92
577133	12	14	32	47	62	77
577134	37	39	59	72	86	90
585174	31	28	48	61	80	90

30

【表 7 2】

【表 7 2】

キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドによるHBV mRNAレベルの用量依存的阻害

ISIS 番号	9.375 nM	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	300.0 nM
146786	25	34	57	71	85	92
509932	9	28	59	62	70	74
585163	17	32	52	68	77	81
585164	23	4	29	31	36	56
585165	6	31	42	58	66	82
585166	19	27	35	48	50	63
585167	22	25	50	69	76	88
585168	4	30	44	52	67	76
585169	32	32	42	62	76	80
585170	23	19	39	49	66	75
585171	28	27	42	59	81	88
585172	26	29	30	64	80	91
585173	29	30	41	71	86	88

10

実施例 2 2

Hep G 2 細胞における均一なデオキシオリゴヌクレオチドのHBV mRNA阻害効力の分析

20

【0 5 5 8】

さらなるアンチセンスオリゴヌクレオチドをインビトロでのHBV mRNAに対するそれらの効果について試験した。米国特許第5985662号において開示されるISIS 5808およびISIS 9591もこのアッセイに含めた。ISIS 146786をベンチマークとしてこのアッセイに含めた。LipofectAMINE2000（登録商標）を用いて、1ウェル当たり28,000細胞の密度の培養Hep G 2細胞を18.75 nM、37.50 nM、75.00 nM、150.00 nM、または300.00 nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。およそ24時間の処理時間終了後、細胞からRNAを単離し、定量的リアルタイムPCRでHBV mRNAレベルを測定した。ウイルスプライマープローブセットRTS3371を使用して、mRNAレベルおよびDNAレベルを測定した。HBV mRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）で測定した全RNA含有量によって調節した。S抗原レベルおよびE抗原レベルもELISAにより測定した。結果は、未処理対照細胞と比較した阻害率として提示する。

30

【0 5 5 9】

試験したアンチセンスオリゴヌクレオチドISIS 582699、ISIS 582700、およびISIS 582701は、Korba and Gerin, Antiviral Research, 1995, Vol. 28, 225-242において開示される配列および化学によって設計したものであり、当該参考文献中でのこれらのオリゴヌクレオチドに対応する名称は、それぞれS1、C1、およびL2cである。下表のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシドがデオキシ修飾を有する、16または21ヌクレオシド長の均一なデオキシオリゴヌクレオチドとして設計された。「ウイルス標的開始部位」は、オリゴヌクレオチドが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も5'側のヌクレオチドを示す。「ウイルス標的終結部位」は、オリゴヌクレオチドが標的とするウイルス遺伝子配列中の最も3'側のヌクレオチドを示す。表73に記載の各オリゴヌクレオチドは、本明細書において配列番号1（GENBANK受託番号U95551.1）として指定するウイルスゲノム配列を標的とする。結果は、デオキシオリゴヌクレオチドが、HBV mRNA発現レベル、DNAレベル、およびHBV抗原レベルにごくわずかな影響を与えたことを示している。

40

50

【表 7 3】

【表 7 3】

配列番号 1 を標的とする均一なデオキシオリゴヌクレオチド

ウイルス 標的開始 部位	ウイルス 標的終結 部位	ISIS 番 号	配列	配列番号
160	180	582699	GAATCCTGATGTGATGTTCTC	1378
1884	1899	582701	CCAAAGCCACCCAAGG	1380
1910	1930	582700	CAAATCTTTATAAGGGTCGA	1381

10

【表 7 4】

【表 7 4】

オリゴヌクレオチドでの処理後のHBV mRNAレベルの用量依存的阻害

ISIS 番 号	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	300.0 nM
5808	38	23	29	40	54
9591	35	20	32	26	40
146786	11	5	45	66	92
582699	32	28	27	39	52
582700	18	12	20	16	23
582701	4	0	0	3	13

20

【表 7 5】

【表 7 5】

オリゴヌクレオチドでの処理後のHe p G 2細胞におけるHBV DNAレベルの用量依存的
阻害

ISIS 番 号	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM
5808	20	17	0	0
9591	0	0	0	0
146786	32	50	77	83
582699	0	44	0	17
582700	0	0	0	0
582701	0	0	0	0

30

【表 7 6】

【表 7 6】

オリゴヌクレオチドでの処理後のHBV S抗原レベル (任意単位)

ISIS 番 号	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM
5808	9,254	8,228	4,168	2,540
9591	10,924	8,683	9,334	12,142
146786	12,501	7,265	3,408	1,017
582699	9,340	9,325	7,589	4,712
582700	9,697	8,350	11,168	10,703
582701	15,283	18,209	14,632	15,299

40

【表 7 7】

【表 7 7】

オリゴヌクレオチドでの処理後のHBV E抗原レベル (任意単位)

ISIS 番号	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM
5808	8,075	8,587	5,036	3,286
9591	9,242	8,093	8,257	6,944
146786	8,532	4,034	2,301	449
582699	7,815	7,191	7,026	5,278
582700	8,690	9,304	7,941	6,315
582701	8,847	8,257	8,211	6,276

10

【配列表】

0006042871000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

(31)優先権主張番号 61/478,038
(32)優先日 平成23年4月21日(2011.4.21)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/596,690
(32)優先日 平成24年2月8日(2012.2.8)
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100118902
弁理士 山本 修

(74)代理人 100117813
弁理士 深澤 憲広

(72)発明者 スウェイジ, エリック・イー
アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールスバッド, ガゼル・コート 2855

(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92010, カールスバッド, ガゼル・コート 2855

(72)発明者 マッカレブ, マイケル・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールスバッド, ガゼル・コート 2855

審査官 鈴木 崇之

(56)参考文献 特表平09-511382 (JP, A)
国際公開第2008/146251 (WO, A1)
国際公開第2008/011473 (WO, A1)
国際公開第96/039502 (WO, A1)
特表2004-532022 (JP, A)
米国特許出願公開第2003/0068301 (US, A1)
米国特許出願公開第2001/0056607 (US, A1)
東亜合成研究年報 TREND 1998 創刊号, pp. 52-56

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12N 15/00-15/90
CAplus/REGISTRY (STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
PubMed
DWPI (Thomson Innovation)