(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-517341
(P2025-517341A)
(43)公表日　令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
Ｃ１２Ｎ	*15/113(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	ＺＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*25/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全138頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-568205(P2024-568205)
(86)(22)出願日　令和5年5月16日(2023.5.16)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月12日(2024.12.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/067039
(87)国際公開番号　WO2023/225495
(87)国際公開日　令和5年11月23日(2023.11.23)
(31)優先権主張番号　63/342,552
(32)優先日　令和4年5月16日(2022.5.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　523364450
アタランタ セラピューティクス，イン コーポレーテッド
アメリカ合衆国 ０２２１０ マサチューセッツ州，ボストン，７ティーエイチ フロア，スリーパー ストリート ５１
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　ガラントーベーム，コリー
アメリカ合衆国 ０２４８１ マサチューセッツ州，ウェルスレイ，マンスフィールド ロード ４４
(72)発明者　ハスラー，マシュー
アメリカ合衆国 ０２１２８ マサチューセッツ州，ボストン，アパートメント
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　マイクロサテライトＤＮＡ伸長疾患を治療するための組成物及び方法

(57)【要約】
本開示は、ＭｕｔＳホモログ３（ＭＳＨ３）遺伝子を標的とする一本鎖または二本鎖干渉ＲＮＡ分子（例えば、ｓｉＲＮＡ）を提供する。干渉ＲＮＡ分子は、それらを含む医薬組成物として、特定のパターンのヌクレオシド修飾及びヌクレオシド間結合修飾を含み得る。ｓｉＲＮＡ分子は、二分岐、三分岐、または四分岐ｓｉＲＮＡ分子などの分岐ｓｉＲＮＡ分子であってもよい。開示されるｓｉＲＮＡ分子は、５’リン安定化部分及び／または疎水性部分をさらに特徴とし得る。さらに、本開示は、ハンチントン病を有すると特定された対象などの対象の中枢神経系に、本開示のｓｉＲＮＡ分子を送達するための方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アンチセンス鎖と、前記アンチセンス鎖と相補性を有するセンス鎖とを含む低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）分子であって、前記アンチセンス鎖が、１０～３０ヌクレオチドの長さであり、かつ配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭｕｔＳホモログ３（ＭＳＨ３）ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する、前記ｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２】
前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の２１個の連続した核酸塩基の領域に対して少なくとも７０％の相補性を有する、請求項１に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３】
前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の２１個の連続した核酸塩基の領域に対して少なくとも７５％の相補性を有し、場合により前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の前記領域に対して少なくとも７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の相補性を有する、請求項２に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４】
前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なくとも２２個、少なくとも２３個、少なくとも２４個、少なくとも２５個、少なくとも２６個、少なくとも２７個、少なくとも２８個、少なくとも２９個、または３０個の連続したヌクレオチドを含む、請求項１～３のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項５】
前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１０～３０個の連続したヌクレオチドを含む、請求項４に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項６】
前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１２～３０個の連続したヌクレオチドを含む、請求項５に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項７】
前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１５～３０個の連続したヌクレオチドを含む、請求項６に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項８】
前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１８～３０個の連続したヌクレオチドを含む、請求項７に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項９】

前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１８～２５個の連続したヌクレオチドを含む、請求項８に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１０】

前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１８～２１個の連続したヌクレオチドを含む、請求項１～９のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１１】

前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な２１個の連続したヌクレオチドを含む、請求項１０に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１２】

前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の２１個の連続した核酸塩基の領域に対して９個以下のヌクレオチドミスマッチを含み、場合により前記アンチセンス鎖が、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域に対して８個以下、７個以下、６個以下、５個以下、４個以下、３個以下、２個以下、または１個のみのミスマッチを含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１３】

前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域が、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する、請求項１～１２のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１４】

前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域が、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５　、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つに記載の核酸配列を有し、場合により前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域が、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する、請求項１～１２のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１５】

前記ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域が、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有し、場合により前記　ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の前記領域が、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する、請求項１４に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１６】

前記アンチセンス鎖が、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一である核酸配列を有する、請求項１～１５のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１７】

前記アンチセンス鎖が、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一である核酸配列を有する、請求項１６に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項１８】
前記アンチセンス鎖が、配列番号８１７～１２２４の核酸配列と少なくとも９５％同一である核酸配列を有し、場合により前記アンチセンス鎖が、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％同一である核酸配列を有する、請求項１７に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項１９】
前記アンチセンス鎖が、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列を有する、請求項１８に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２０】
前記核酸配列が、配列番号８１７～８４０、８５６～９００、９１６、９３４～９５５、９８９～９９７、１００９～１０２１、１０３６～１０３８、１０５６～１０５８、１０６５～１１２４、１１３５～１１４６、１１５２～１１９３、１２００～１２０２、及び１２１４～１２２４のいずれか１つである、請求項１６～１９のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２１】
前記核酸配列が、配列番号８２１、８３３～８３６、８４９、８５８、８６０、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９２５、９２９９４２、９４５、９４６、９７４、９７７、９８２、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０３３、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つであり、場合により前記核酸配列が、配列番号８３４～８３６、９１８、９２１、９２２、９２４、９２５、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つである、請求項１６～１９のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２２】
前記核酸配列が、配列番号８２１、８３３～８３６、８５８、８６０、９４２、９４５、９４６、９７４、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つであり、場合により前記核酸配列が、配列番号８３４～８３６、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つである、請求項２１に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２３】
前記センス鎖が、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一である核酸配列を有する、請求項１～２２のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２４】
前記センス鎖が、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一である核酸配列を有する、請求項２３に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２５】
前記センス鎖が、配列番号４０９～８１６の核酸配列と少なくとも９５％同一である核酸配列を有し、場合により前記アンチセンス鎖が、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％同一である核酸配列を有する、請求項２４に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２６】
前記センス鎖が、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列を有する、請求項２５に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２７】
前記核酸配列が、配列番号４０９～４３２、４４８～４９２、５０８、５２６～５４７、５８１～５８９、６０１～６１３、６２８～６３０、６４８～６５０、６５７～７１６、７２７～７３８、７４４～７８５、７９２～７９４、及び８０６～８１６のいずれか１つである、請求項２３～２６のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項２８】
前記核酸配列が、配列番号４１３、４２５～４２８、４４１、４５０、４５２、５１０、５１１、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５３４、５３７、５３８、５６６、５６９、５７４、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６２５、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つであり、場合により前記核酸配列が、配列番号４２６～４２８、５１３、５１６、５１４、５１６、５１７、５２１、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つである、請求項２３～２６のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項２９】
前記核酸配列が、配列番号４１３、４２５～４２８、４５０、４５２、５３４、５３７、５３８、５６６、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つであり、場合により前記核酸配列が、配列番号４２６～４２８、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つである、請求項２８に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３０】
前記アンチセンス鎖が、式Ｉで表される構造を有し、式Ｉは、５’～３’方向に、以下であり、
$A-B-(A')_j-C-P^2-D-P^1-(C'-P^1)_k-C'$
式Ｉ；
式中、Ａは、式$C-P^1-D-P^1$で表され；
各Ａ’は、式$C-P^2-D-P^2$で表され；
Ｂは、式$C-P^2-D-P^2-D-P^2-D-P^2$で表され；
各Ｃは、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）リボヌクレオシドであり；
各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－フルオロ（２’－Ｆ）リボヌクレオシドであり；
各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；
各P^1は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；
各P^2は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；
ｊは、１～７の整数であり；
ｋは、１～７の整数である、請求項１～２９のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３１】
前記アンチセンス鎖が、式Ａ１で表される構造を有し、式Ａ１は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ
式Ａ１；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項３０に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３２】
前記アンチセンス鎖が、式ＩＩで表される構造を有し、式ＩＩは、５’～３’方向に、以下であり、
$A-B-(A')_j-C-P^2-D-P^1-(C-P^1)_k-C'$
式ＩＩ；
式中、Ａは、式$C-P^1-D-P^1$で表され；
各Ａ’は、式$C-P^2-D-P^2$で表され；
Ｂは、式$C-P^2-D-P^2-D-P^2-D-P^2$で表され；
各Ｃは、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）リボヌクレオシドであり；
各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－フルオロ（２’－Ｆ）リ

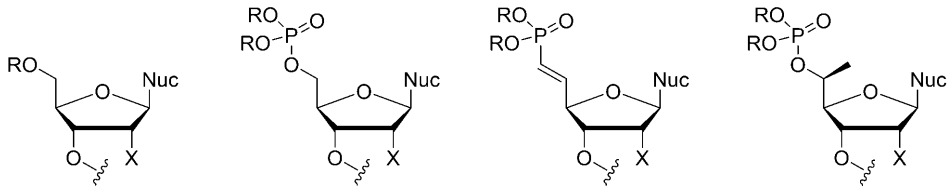
ボヌクレオシドであり；
各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；
各Ｐ^{1}は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；
各Ｐ^{2}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；
ｊは、１～７の整数であり；
ｋは、１～７の整数である、請求項１～２９のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３３】
前記アンチセンス鎖が、式Ａ２で表される構造を有し、式Ａ２は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ
式Ａ２；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項３２に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３４】
前記センス鎖が、式ＩＩＩで表される構造を有し、式ＩＩＩは、５’～３’方向に、以下であり、
Ｅ－（Ａ’）$_{m}$－Ｆ
式ＩＩＩ；
式中、Ｅは、式（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{2}$で表され；
Ｆは、式（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｃ、（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｃ、（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ、または（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄで表され；
Ａ’、Ｃ、Ｄ、Ｐ^{1}、及びＰ^{2}は、式ＩＩで定義されるとおりであり；
ｍは、１～７の整数である、請求項１～３３のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３５】
前記センス鎖が、式Ｓ１で表される構造を有し、式Ｓ１は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ
式Ｓ１；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項３４に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３６】
前記センス鎖が、式Ｓ２で表される構造を有し、式Ｓ２は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ
式Ｓ２；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項３４に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３７】
前記センス鎖が、式Ｓ３で表される構造を有し、式Ｓ３は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ

式Ｓ３；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯ表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項３４に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３８】
前記センス鎖が、式Ｓ４で表される構造を有し、式Ｓ４は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ
式Ｓ４；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯ表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項３４に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項３９】
前記アンチセンス鎖が、式ＩＶで表される構造を有し、式ＩＶは、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－（Ａ’）$_{j}$－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｂ－（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{k}$－Ｃ’
式ＩＶ；
式中、Ａは、式Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；
各Ａ’は、式Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}で表され；
Ｂは、式Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；
各Ｃは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドであり；
各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－Ｆリボヌクレオシドであり；
各Ｄは、２’－ＦリボヌクレオシドであるＯ；
各Ｐ^{1}は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；
各Ｐ^{2}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；
ｊは、１～７の整数であり；
ｋは、１～７の整数である、請求項１～３２及び３４～３８のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４０】
前記アンチセンス鎖が、式Ａ３で表される構造を有し、式Ａ３は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ
式Ａ３；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯ表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項３９に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４１】
前記センス鎖が、式Ｖで表される構造を含み、式Ｖは、５’～３’方向に、以下であり、
Ｅ－（Ａ’）$_{m}$－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｆ
式Ｖ；
式中、Ｅは、式（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{2}$で表され；
Ｆは、式Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｃ、Ｄ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｃ、Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ、またはＤ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄで表され；
Ａ’、Ｃ、Ｄ、Ｐ^{1}、及びＰ^{2}は、式ＩＶで定義されるとおりであり；
ｍは、１～７の整数である、請求項１～３３、３９、及び４０のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

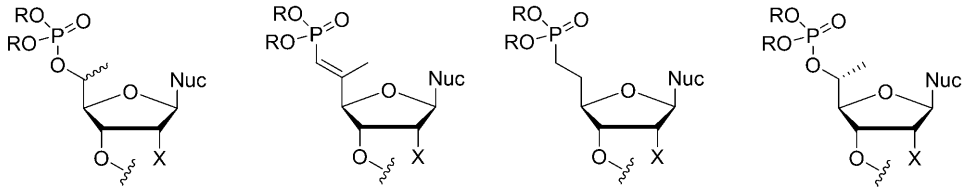
【請求項４２】
前記センス鎖が、式Ｓ５で表される構造を有し、式Ｓ５は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ
式Ｓ５；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項４１に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４３】
前記センス鎖が、式Ｓ６で表される構造を有し、式Ｓ６は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ
式Ｓ６；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項４１に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４４】
前記センス鎖が、式Ｓ７で表される構造を有し、式Ｓ７は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ
式Ｓ７；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項４１に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４５】
前記センス鎖が、式Ｓ８で表される構造を有し、式Ｓ８は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ
式Ｓ８；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項４１に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４６】
前記アンチセンス鎖が、式ＶＩで表される構造を有し、式ＶＩは、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｂ$_{j}$－Ｅ－Ｂ$_{k}$－Ｅ－Ｆ－Ｇ$_{l}$－Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ’
式ＶＩ；
式中、Ａは、式Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；
各Ｂは、式Ｃ－Ｐ^{2}で表され；
各Ｃは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドであり；
各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－Ｆリボヌクレオシドであり；
各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；
各Ｅは、式Ｄ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}で表され；
Ｆは、式Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}で表され；
各Ｇは、式Ｃ－Ｐ^{1}で表され；

各Ｐ^{1}は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；
各Ｐ^{2}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；
ｊは、１～７の整数であり；
ｋは、１～７の整数であり；
ｌは、１～７の整数である、請求項１～３２、３４～３８及び４１～４５のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４７】
前記アンチセンス鎖が、式Ａ４で表される構造を有し、式Ａ４は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ
式Ａ４；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項４６に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４８】
前記センス鎖が、式ＶＩＩで表される構造を有し、式ＶＩＩは、５’～３’方向に、以下であり、
Ｈ－Ｂ$_{m}$－Ｉ$_{n}$－Ａ’－Ｂ$_{o}$－Ｈ－Ｃ
式ＶＩＩ；
式中、Ａ’は、式Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}で表され；
各Ｈは、式（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{2}$で表され；
各Ｉは、独立して、式（Ｄ－Ｐ^{2}）で表され；
Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｐ^{1}、及びＰ^{2}は、式ＶＩで定義されるとおりであり；
ｍは、１～７の整数であり；
ｎは、１～７の整数であり；
ｏは、１～７の整数である、請求項１～３３、３９、４０、４６、及び４７のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項４９】
前記センス鎖が、式Ｓ９で表される構造を有し、式Ｓ９は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ
式Ｓ９；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項４８に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項５０】
前記アンチセンス鎖が、前記アンチセンス鎖の５’末端に５’リン安定化部分をさらに含む、請求項１～４９のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項５１】
前記センス鎖が、前記センス鎖の５’末端に５’リン安定化部分をさらに含む、請求項１～５０のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項５２】
各５’リン安定化部分が、独立して、式ＩＸ～ＸＶＩのいずれか１つで表され、

【化１】



式 IX　式 X　式 XI　式 XII



式 XIII　式 XIV　式 XV　式 XVI

式中、Ｎｕｃは、アデニン、ウラシル、グアニン、チミン、及びシトシンからなる群から選択される核酸塩基を表し、Ｒは、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、フェニル、ベンジル、または水素を表す、請求項５０または５１に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項５３】

前記核酸塩基が、アデニン、ウラシル、グアニン、チミン、またはシトシンである、請求項５２に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項５４】

前記５’リン安定化部分が、式ＸＩで表される（Ｅ）－ビニルホスホネートである、請求項５０～５３のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項５５】

５’末端または３’末端に疎水性部分をさらに含む、請求項１～５４のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項５６】

前記疎水性部分が、コレステロール、ビタミンＤ、またはトコフェロールからなる群から選択される、請求項５５に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項５７】

前記センス鎖の長さが、１２～３０ヌクレオチドである、請求項１～５６のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項５８】

分岐ｓｉＲＮＡ分子である、請求項１～５７のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。

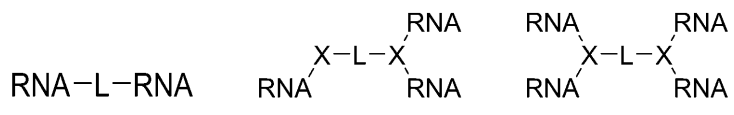
【請求項５９】

二分岐、三分岐、または四分岐である、請求項５８に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項６０】

前記ｓｉＲＮＡ分子が二分岐ｓｉＲＮＡ分子であり、場合により前記二分岐ｓｉＲＮＡ分子が、式ＸＶＩＩ～ＸＩＸのいずれか１つで表され、

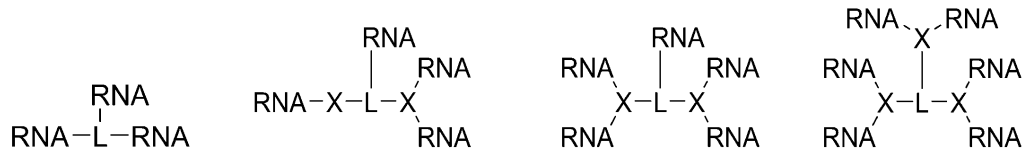
【化２】



式ＸＶＩＩ；　式ＸＶＩＩＩ；　式ＸＩＸ；

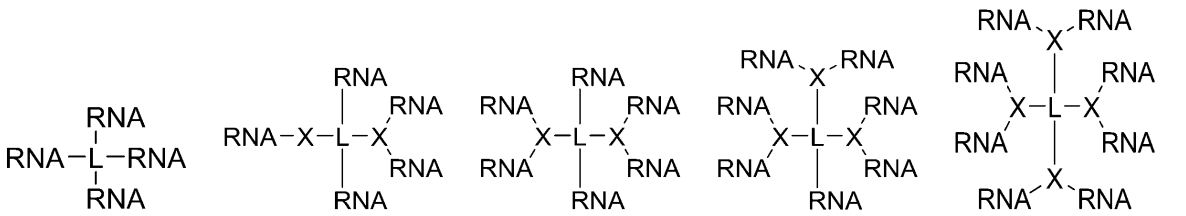
式中、各ＲＮＡは、独立してｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌはリンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す、請求項５９に記載のｓｉＲＮＡ分子。

【請求項６１】
前記ｓｉＲＮＡ分子が三分岐ｓｉＲＮＡ分子であり、場合により前記三分岐ｓｉＲＮＡ分子が、式ＸＸ～ＸＸＩＩＩのいずれか１つで表され、
【化３】



式ＸＸ；　式ＸＸＩ；　式ＸＸＩＩ；　式ＸＸＩＩＩ；

式中、各ＲＮＡは、独立してｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌはリンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す、請求項５９に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項６２】
前記ｓｉＲＮＡ分子が四分岐ｓｉＲＮＡ分子であり、場合により前記四分岐ｓｉＲＮＡ分子が、式ＸＸＩＶ～ＸＸＶＩＩＩのいずれか１つで表され、
【化４】



式ＸＸＩＶ；　式ＸＸＶ；　式ＸＸＶＩ；　式ＸＸＶＩＩ；　式ＸＸＶＩＩＩ；

式中、各ＲＮＡは、独立してｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌはリンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す、請求項５９に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項６３】
前記リンカーが、エチレングリコール、アルキル、炭水化物、ブロックコポリマー、ペプチド、ＲＮＡ、及びＤＮＡのうちの１つ以上の連続サブユニットからなる群から選択される、請求項６０～６２のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項６４】
前記１つ以上の連続したサブユニットが、２～２０個の連続したサブユニットである、請求項６３に記載のｓｉＲＮＡ分子。
【請求項６５】
請求項１～６４のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤と、を含む、医薬組成物。
【請求項６６】
マイクロサテライトリピート伸長疾患を有すると診断された対象にｓｉＲＮＡ分子を送達する方法であって、治療有効量の請求項１～６４のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子または請求項６５に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項６７】
マイクロサテライトリピート伸長疾患の治療を必要とする対象のマイクロサテライトリピート伸長疾患を治療する方法であって、治療有効量の請求項１～６４のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子または請求項６５に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項６８】
前記マイクロサテライトリピート伸長疾患が、ハンチントン病である、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】

前記マイクロサテライトリピート伸長疾患が、脊髄小脳失調症である、請求項６７に記載の方法。
【請求項７０】
前記マイクロサテライトリピート伸長疾患が、脆弱Ｘ症候群である、請求項６７に記載の方法。
【請求項７１】
前記マイクロサテライトリピート伸長疾患が、筋張性ジストロフィーである、請求項６７に記載の方法。
【請求項７２】
ＭＳＨ３発現の低下を必要とする対象におけるＭＳＨ３発現を低下させる方法であって、治療有効量の請求項１～６４のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子または請求項６５に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項７３】
前記ｓｉＲＮＡ分子または前記医薬組成物が、脳室内、線条体内、実質内、または髄腔内注射によって前記対象に投与される、請求項６６～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
前記ｓｉＲＮＡ分子または前記医薬組成物が、静脈内、筋肉内、または皮下注射によって前記対象に投与される、請求項６６～７３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７５】
前記対象が、ヒトである、請求項６６～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７６】
請求項１～６４のいずれか１項に記載のｓｉＲＮＡ分子、または請求項６５に記載の医薬組成物、及び添付文書を含むキットであって、前記添付文書が、前記キットの使用者に請求項６６～７５のいずれか１項に記載の方法を行うように指示する、前記キット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願は、ＸＭＬフォーマットで電子的に提出され、参照によってその全容を本明細書に援用する配列表を含む。前記ＸＭＬコピーは、２０２３年５月１５日に作成され、ファイル名は、「５１４３６－０３４ＷＯ２＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ＿５＿１５＿２３」であり、そのサイズは１，０８９，５３６バイトである。
【０００２】
本開示は、ＭｕｔＳホモログ３（ＭＳＨ３）遺伝子のＲＮＡ転写産物（例えば、ｍＲＮＡ）を標的とする低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）分子及びそれを含有する組成物に関する。本開示はさらに、ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子を、治療を必要とする対象の標的組織に送達することによる、ＭＳＨ３をサイレンシングするための方法、及びＭＳＨ３のサイレンシングから利する可能性のある疾患（例えば、病的なマイクロサテライトＤＮＡの伸長によって引き起こされる疾患、とりわけ、ハンチントン病及び筋強直性ジストロフィー１型）を治療するための方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
ＭＳＨ３（ＭｕｔＳホモログ３）は、ハンチントン病及び筋強直性ジストロフィー１型をはじめとする、病的なマイクロサテライトＤＮＡの伸長によって引き起こされる疾患の発症年齢及び進行速度に役割を果たしていると考えられるＤＮＡミスマッチ修復システムの重要なタンパク質をコードしている。最近の研究では、機能喪失型ＭＳＨ３変異を有する患者は、ハンチントン病の発症がこの遺伝子の正常な形態を有する患者と比較して遅くなることが示されている。現在、ハンチントン病の経過を変えることができる治療法は存在していない。したがって、ハンチントン病または他のＭＳＨ３関連疾患または障害の効果的な治療を与える形でＭＳＨ３活性を選択的に減少させることができる治療薬が求めら

れている。
【発明の概要】
【０００４】
本開示は、ＭＳＨ３（ＭｕｔＳホモログ３）の転写産物の小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）媒介性サイレンシングによってＭＳＨ３の発現を低下させるための組成物及び方法を提供する。本組成物及び方法は、他の遺伝子よりもＭＳＨ３に対して高い選択性を示すという利点をもたらす。
【０００５】
本開示のｓｉＲＮＡ分子を使用して、ＭＳＨ３遺伝子をサイレンシングすることによって、対応するｍＲＮＡ転写産物の翻訳を防止し、ＭＳＨ３タンパク質の発現を低下させることができる。ＤＮＡマイクロサテライトリピートの病的な長さへの伸長はＭＳＨ３の機能に依存するため、このようなＭＳＨ３レベルの低下によって疾患の発症または進行が防止される。本開示のｓｉＲＮＡ分子は、例えば、髄腔内注射、脳室内注射、線条体内注射、実質内注射、カテーテル挿入などによる大槽内注入、静脈内注射、皮下注射、または筋肉内注射によって、ＭＳＨ３のサイレンシングを必要とする対象に直接送達することができる。
【０００６】
一態様では、本開示は、アンチセンス鎖と、アンチセンス鎖と相補性を有するセンス鎖と、を含むｓｉＲＮＡ分子を提供する。アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【０００７】
アンチセンス鎖は、例えば、１０～５０ヌクレオチド長（例えば、１０～４５ヌクレオチド長、１０～４０ヌクレオチド長、１０～３５ヌクレオチド長、１０～３０ヌクレオチド長、１０～２９ヌクレオチド長、１０～２８ヌクレオチド長、１０～２７ヌクレオチド長、１０～２６ヌクレオチド長、１０～２５ヌクレオチド長、１０～２４ヌクレオチド長、１０～２３ヌクレオチド長、１０～２２ヌクレオチド長、１０～２１ヌクレオチド長、または１０～２０ヌクレオチド長）であってよい。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、１０ヌクレオチド長、１１ヌクレオチド長、１２ヌクレオチド長、１３ヌクレオチド長、１４ヌクレオチド長、１５ヌクレオチド長、１６ヌクレオチド長、１７ヌクレオ

チド長、１８ヌクレオチド長、１９ヌクレオチド長、２０ヌクレオチド長、２１ヌクレオチド長、２２ヌクレオチド長、２３ヌクレオチド長、２４ヌクレオチド長、２５ヌクレオチド長、２６ヌクレオチド長、２７ヌクレオチド長、２８ヌクレオチド長、２９ヌクレオチド長、３０ヌクレオチド長、またはそれ以上の長さである。

【０００８】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域に対して少なくとも７０％の相補性を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３転写産物内の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３転写産物内の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３転写産物内の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【０００９】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域に対して少なくとも７５％の相補性を有する。例えば、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域に対して、少なくとも７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の相補性を有し得る。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３転写産物内の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３転写産物内の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３転写産物内の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１０】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核

酸配列を有するＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なくとも２２個、少なくとも２３個、少なくとも２４個、少なくとも２５個、少なくとも２６個、少なくとも２７個、少なくとも２８個、少なくとも２９個、または３０個の連続したヌクレオチドを有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１１】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１０～３０個の連続したヌクレオチド（例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０個の連続したヌクレオチド）を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１２】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１２～３０個の連続したヌクレオチド（例えば、１０

、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０個の連続したヌクレオチド）を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１３】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１５～３０個の連続したヌクレオチド（例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０個の連続したヌクレオチド）を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１４】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１８～３０個の連続したヌクレオチド（例えば、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０個の連続したヌクレオチド）を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１

７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１５】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１８～２５個の連続したヌクレオチド（例えば、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５個の連続したヌクレオチド）を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１６】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な１８～２１個の連続したヌクレオチド（例えば、１８、１９、２０、または２１個の連続したヌクレオチド）を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮ

Ａ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１７】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域内の等しい長さの連続したポリヌクレオチドセグメントと完全に相補的な２１個の連続したヌクレオチドを有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１８】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の２１個の連続した核酸塩基の領域に対して９個以下のヌクレオチドミスマッチを有し、場合によりアンチセンス鎖は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の領域に対して８個以下、７個以下、６個以下、５個以下、４個以下、３個以下、２個以下、または１個のみのミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１～２４、４０～８４、１００、１１８～１３９、１７３～１８１、１９３～２０５、２２０～２２２、２４０～２４２、２４９～３０８、３１９～３３０、３３６～３７７、３８４～３８６、及び３９８～４０８のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１０２、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する

。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号１８～２０、１８３、１９４、及び１９６のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００１９】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、８３３～８３６、８４９、８５８、８６０、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９２５、９２９、９４２、９４５、９４６、９７４、９７７、９８２、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０３３、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、８３３～８３６、８５８、８６０、９４２、９４５、９４６、９７４、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～８４０、８５６～９００、９１６、９３４～９５５、９８９～９９７、１００９～１０２１、１０３６～１０３８、１０５６～１０５８、１０６５～１１２４、１１３５～１１４６、１１５２～１１９３、１２００～１２０２、及び１２１４～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４～８３６、９１８、９２１、９２２、９２４、９２５、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４～８３６、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。

【００２０】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、８３３～８３６、８４９、８５８、８６０、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９２５、９２９、９４２、９４５、９４６、９７４、９７７、９８２、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０３３、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、８３３～８３６、８５８、８６０、９４２、９４５、９４６、９７４、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０４７、１０８７、１０８９、１１

０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～８４０、８５６～９００、９１６、９３４～９５５、９８９～９９７、１００９～１０２１、１０３６～１０３８、１０５６～１０５８、１０６５～１１２４、１１３５～１１４６、１１５２～１１９３、１２００～１２０２、及び１２１４～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４～８３６、９１８、９２１、９２２、９２４、９２５、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４～８３６、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。

【００２１】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）の核酸配列を有し、場合によりアンチセンス鎖は、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％同一である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、８３３～８３６、８４９、８５８、８６０、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９２５、９２９、９４２、９４５、９４６、９７４、９７７、９８２、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０３３、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、８３３～８３６、８５８、８６０、９４２、９４５、９４６、９７４、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～８４０、８５６～９００、９１６、９３４～９５５、９８９～９９７、１００９～１０２１、１０３６～１０３８、１０５６～１０５８、１０６５～１１２４、１１３５～１１４６、１１５２～１１９３、１２００～１２０２、及び１２１４～１２２４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４～８３６、９１８、９２１、９２２、９２４、９２５、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４～８３６、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。

【００２２】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、

８３３～８３６、８４９、８５８、８６０、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９２５、９２９、９４２、９４５、９４６、９７４、９７７、９８２、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０３３、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８２１、８３３～８３６、８５８、８６０、９４２、９４５、９４６、９７４、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８１７～８４０、８５６～９００、９１６、９３４～９５５、９８９～９９７、１００９～１０２１、１０３６～１０３８、１０５６～１０５８、１０６５～１１２４、１１３５～１１４６、１１５２～１１９３、１２００～１２０２、及び１２１４～１２２４のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４－８３６、９１８、９２１、９２２、９２４、９２５、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８３４～８３６、９９９、１０１０、及び１０１２のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００２３】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４４１、４５０、４５２、５１０、５１１、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５３４、５３７、５３８、５６６、５６９、５７４、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６２５、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４５０、４５２、５３４、５３７、５３８、５６６、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４０９～４３２、４４８～４９２、５０８、５２６～５４７、５８１～５８９、６０１～６１３、６２８～６３０、６４８～６５０、６５７～７１６、７２７～７３８、７４４～７８５、７９２～７９４、及び８０６～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、５１０、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも８５％同一（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４４１、４５０、４５２、５１０、５１１、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５３４、５３７、５３８、５６６、５６９、５７４、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６２５、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４５０、４５２、５３４、５３７、５３８、５６６、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４０９～４３２、４４８～４９２、５０８、５２６～５４７、５８１～５８９、６０１～６１３、６２８～６３０、６４８～６５０、６５７～７１６、７２７～７３８、７４４～７８５、７９２～７９４、及び８０６～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、５１０、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９０％同一（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。

【００２５】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有し、場合によりセンス鎖は、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％同一である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４４１、４５０、４５２、５１０、５１１、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５３４、５３７、５３８、５６６、５６９、５７４、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６２５、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４５０、４５２、５３４、５３７、５３８、５６６、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４０９～４３２、４４８～４９２、５０８、５２６～５４７、５８１～５８９、６０１～６１３、６２８～６３０、６４８～６５０、６５７～７１６、７２７～７３８、７４４～７８５、７９２～７９４、及び８０６～８１６のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、

５１０、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列と少なくとも９５％同一（例えば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有する。

【００２６】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列を有するセンス鎖を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４４１、４５０、４５２、５１０、５１１、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５３４、５３７、５３８、５６６、５６９、５７４、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６２５、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４１３、４２５～４２８、４５０、４５２、５３４、５３７、５３８、５６６、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、配列番号４０９～４３２、４４８～４９２、５０８、５２６～５４７、５８１～５８９、６０１～６１３、６２８～６３０、６４８～６５０、６５７～７１６、７２７～７３８、７４４～７８５、７９２～７９４、及び８０６～８１６のいずれか１つの核酸配列を有するセンス鎖を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、５１０、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、配列番号４２６～４２８、５９１、６０２、及び６０４のいずれか１つの核酸配列を有する。

【００２７】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ｉで表される構造を有し、式Ｉは、５’～３’方向に、以下であり、

$$A-B-(A')_j-C-P^2-D-P^1-(C'-P^1)_k-C'$$

式Ｉ；

式中、Ａは、式$C-P^1-D-P^1$で表され；

各Ａ’は、式$C-P^2-D-P^2$で表され；

Ｂは、式$C-P^2-D-P^2-D-P^2-D-P^2$で表され；

各Ｃは、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）リボヌクレオシドであり；

各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－フルオロ（２’－Ｆ）リボヌクレオシドであり；

各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；

各P^1は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；

各P^2は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；

ｊは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数であり；

ｋは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数である。

【００２８】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ１で表される構造を有し、式Ａ１は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ

式Ａ１；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌ

クレオシド間結合を表す。

【００２９】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式ＩＩで表される構造を有し、式ＩＩは、５’～３’方向に、以下であり、

$$A-B-(A')_j-C-P^2-D-P^1-(C-P^1)_k-C'$$

式ＩＩ；

式中、Ａは、式$C-P^1-D-P^1$で表され；

各Ａ’は、式$C-P^2-D-P^2$で表され；

Ｂは、式$C-P^2-D-P^2-D-P^2-D-P^2$で表され；

各Ｃは、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）リボヌクレオシドであり；

各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－フルオロ（２’－Ｆ）リボヌクレオシドであり；

各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；

各P^1は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；

各P^2は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；

ｊは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数であり；

ｋは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数である。

【００３０】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ２で表される構造を有し、式Ａ２は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ａ２；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００３１】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、式ＩＩＩで表される構造を有し、式ＩＩＩは、５’～３’方向に、以下であり、

$$E-(A')_m-F$$

式ＩＩＩ；

式中、Ｅは、式$(C-P^1)_2$で表され；

Ｆは、式$(C-P^2)_3-D-P^1-C-P^1-C$、$(C-P^2)_3-D-P^2-C-P^2-C$、$(C-P^2)_3-D-P^1-C-P^1-D$、または$(C-P^2)_3-D-P^2-C-P^2-D$で表され；

Ａ’、Ｃ、Ｄ、P^1、及びP^2は、式ＩＩで定義されるとおりであり；

ｍは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数である。

【００３２】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ１で表される構造を有し、式Ｓ１は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ｓ１；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００３３】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ２で表される構造を有し、式Ｓ２は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ

式Ｓ２；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００３４】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ３で表される構造を有し、式Ｓ３は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ

式Ｓ３；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００３５】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ４で表される構造を有し、式Ｓ４は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ

式Ｓ４；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００３６】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式ＩＶで表される構造を有し、式ＩＶは、５’～３’方向に、以下であり、

$A-(A')_j-C-P^2-B-(C-P^1)_k-C'$

式ＩＶ；

式中、Ａは、式$C-P^1-D-P^1$で表され；

各Ａ’は、式$C-P^2-D-P^2$で表され；

Ｂは、式$D-P^1-C-P^1-D-P^1$で表され；

各Ｃは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドであり；

各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－Ｆリボヌクレオシドであり；

各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；

各P^1は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；

各P^2は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；

ｊは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数であり；

ｋは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数である。

【００３７】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ３で表される構造を有し、式Ａ３は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ａ３；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００３８】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｖで表される構造を有し、式Ｖは、５’～３’方向に、以下であり、

$$E-(A')_m-C-P^2-F$$

式Ｖ；

式中、Ｅは、式$(C-P^1)_2$で表され；
Ｆは、式Ｄ－Ｐ^1－Ｃ－Ｐ^1－Ｃ、Ｄ－Ｐ^2－Ｃ－Ｐ^2－Ｃ、Ｄ－Ｐ^1－Ｃ－Ｐ^1－Ｄ、またはＤ－Ｐ^2－Ｃ－Ｐ^2－Ｄで表され；
Ａ’、Ｃ、Ｄ、P^1、及びP^2は、式ＩＶで定義されるとおりであり；
ｍは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数である。

【００３９】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ５で表される構造を有し、式Ｓ５は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ｓ５；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００４０】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ６で表される構造を有し、式Ｓ６は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ

式Ｓ６；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００４１】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ７で表される構造を有し、式Ｓ７は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ

式Ｓ７；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００４２】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ８で表される構造を有し、式Ｓ８は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ

式Ｓ８；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【００４３】
いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式ＶＩで表される構造を有し、式ＶＩは、５’～３’方向に、以下であり、

$$A-B_j-E-B_k-E-F-G_l-D-P^1-C'$$

式ＶＩ；
式中、Ａは、式Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；
各Ｂは、式Ｃ－Ｐ^{2}で表され；
各Ｃは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドであり；
各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－Ｆリボヌクレオシドであり；
各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；
各Ｅは、式Ｄ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}で表され；
Ｆは、式Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}で表され；
各Ｇは、式Ｃ－Ｐ^{1}で表され；
各Ｐ^{1}は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；
各Ｐ^{2}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；
ｊは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数であり；
ｋは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数であり；
ｌは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数である。
【００４４】
いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ４で表される構造を有し、式Ａ４は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ
式Ａ４；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【００４５】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、式ＶＩＩで表される構造を有し、式ＶＩＩは、５’～３’方向に、以下であり、
Ｈ－Ｂ$_{m}$－Ｉ$_{n}$－Ａ’－Ｂ$_{o}$－Ｈ－Ｃ
式ＶＩＩ；
式中、Ａ’は、式Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}で表され；
各Ｈは、式（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{2}$で表され；
各Ｉは、独立して、式（Ｄ－Ｐ^{2}）で表され；
Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｐ^{1}、及びＰ^{2}は、式ＶＩで定義されるとおりであり；
ｍは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数であり；
ｎは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数であり；
ｏは、１～７（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の整数である。
【００４６】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ９で表される構造を有し、式Ｓ９は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ
式Ｓ９；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【００４７】
いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖はまた、アンチセンス鎖の５’末端に５’リン安定化部分も有する。
【００４８】

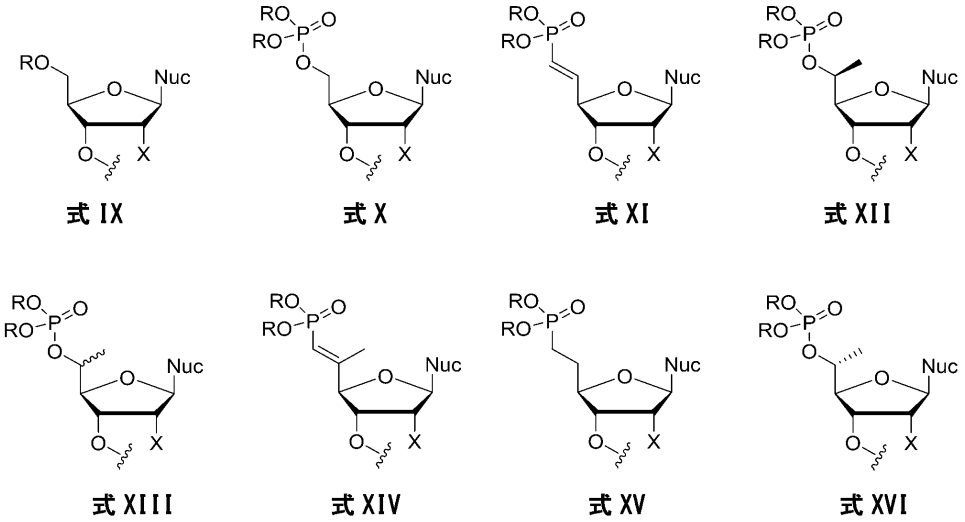
いくつかの実施形態では、センス鎖はまた、センス鎖の５’末端に５’リン安定化部分も有する。

【００４９】

いくつかの実施形態では、各５’リン安定化部分は、独立して、式ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩ、ＸＩＶ、ＸＶ、またはＸＶＩのいずれか１つで表される。

【００５０】

【化１】



式 IX　式 X　式 XI　式 XII

式 XIII　式 XIV　式 XV　式 XVI

式中、Ｎｕｃは、アデニン、ウラシル、グアニン、チミン、及びシトシンからなる群から選択される核酸塩基を表し、Ｒは、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、フェニル、ベンジル、または水素を表す。

【００５１】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、アデニン、ウラシル、グアニン、チミン、またはシトシンである。

【００５２】

いくつかの実施形態では、５’リン安定化部分は、式ＸＩで表される（Ｅ）－ビニルホスホネートである。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、ｓｉＲＮＡ分子の５’または３’末端に疎水性部分も有する。

【００５４】

いくつかの実施形態では、疎水性部分は、コレステロール、ビタミンＤ、またはトコフェロールからなる群から選択される。

【００５５】

いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、１２～３０ヌクレオチド（例えば、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０ヌクレオチド）である。

【００５６】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、分岐ｓｉＲＮＡ分子である。

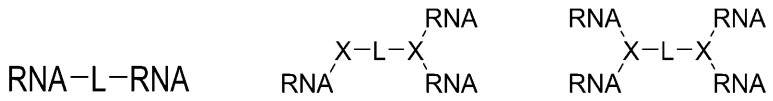
【００５７】

いくつかの実施形態では、分岐ｓｉＲＮＡ分子は、二分岐、三分岐、または四分岐である。

【００５８】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は二分岐であり、任意選択で、二分岐ｓｉＲＮＡ分子は、式ＸＶＩＩ、ＸＶＩＩＩ、またはＸＩＸのいずれか１つで表される：

【化２】



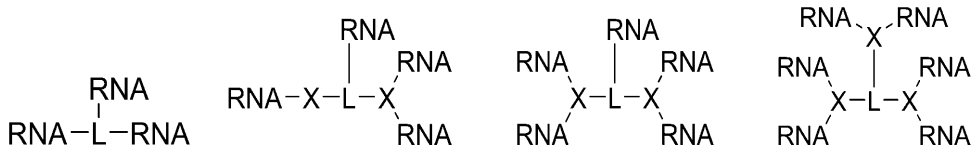
式ＸＶＩＩ；　式ＸＶＩＩＩ；　式ＸＩＸ；

式中、各ＲＮＡは、独立して、ｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌはリンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は三分岐であり、任意選択で、三分岐ｓｉＲＮＡ分子は、式ＸＸ、ＸＸＩ、ＸＸＩＩ、またはＸＸＩＩＩのいずれか１つで表される：

【化３】



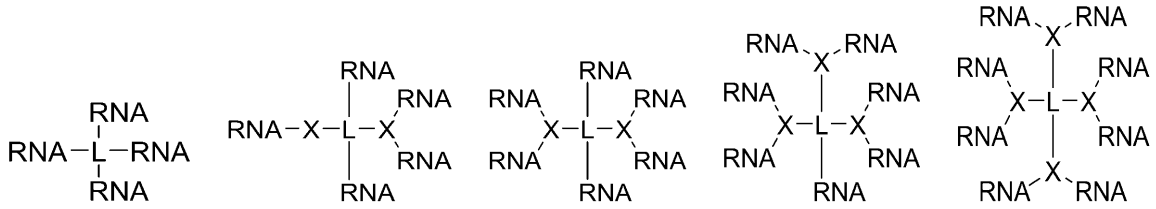
式ＸＸ；　式ＸＸＩ；　式ＸＸＩＩ；　式ＸＸＩＩＩ；

式中、各ＲＮＡは、独立して、ｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌはリンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す。

【００６０】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は四分岐であり、場合により四分岐ｓｉＲＮＡ分子は、式ＸＸＩＶ、ＸＸＶ、ＸＸＶＩ、ＸＸＶＩＩ、またはＸＸＶＩＩＩのいずれか１つで表される：

【化４】



式ＸＸＩＶ；　式ＸＸＶ；　式ＸＸＶＩ；　式ＸＸＶＩＩ；　式ＸＸＶＩＩＩ；

式中、各ＲＮＡは、独立して、ｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌはリンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す。

【００６１】

いくつかの実施形態では、リンカーは、エチレングリコール、アルキル、炭水化物、ブロックコポリマー、ペプチド、ＲＮＡ、及びＤＮＡの１つ以上の連続したサブユニットからなる群から選択される。

【００６２】

いくつかの実施形態では、１つ以上の連続したサブユニットは、２～２０個の連続したサブユニット（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の連続したサブユニット）である。

【００６３】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のオープンリーディングフレーム内にあるＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、３’非翻訳領域内にあるＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００６４】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１～４のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００６５】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号５～２０のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号５～１５のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００６６】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン３内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１６～４７のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２１～４７のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００６７】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン４内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号４８～８４のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００６８】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン５内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８５～１０３のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号８５～１００のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００６９】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン６内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１０１～１２０のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１０４～１２０のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００７０】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン７内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１２１～１３３のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００７１】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン８内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１３４～１３９のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００７２】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン９内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１４０～１６２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１４０～１５４のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００７３】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１０内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１５５～１８７のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１６３～１８２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００７４】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１１内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１８３～２００のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１８８～１９２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００７５】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１２内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号１９３～２０５のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００７６】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１３内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２０６～２２３のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２０６～２２２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。
【００７７】
本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１４内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２２３～２４２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配

列番号２２４～２４２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００７８】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１５内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２４３～２６２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２４３～２５５のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００７９】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１６内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２５６～２７６のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２６３～２６８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８０】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１７内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２６９～２９６のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２７７～２８９のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８１】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１８内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２９０～３０２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号２９７～３０２のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８２】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１９内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３０３～３０４のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８３】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２０内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３０３～３２４のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３０５～３１８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８４】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス

鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２１内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３１９～３３９のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３２５～３３６のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８５】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２２内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３３７～３４４のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３４０～３４４のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８６】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２３内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３４５～３５８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８７】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子のいずれかのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２４内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、配列番号３５９～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【００８８】

さらなる態様では、本開示は、本開示の前述の態様または実施形態のいずれかのｓｉＲＮＡ分子と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを含有する医薬組成物を提供する。

【００８９】

さらなる態様では、本開示は、治療有効量の本開示の上記の態様または実施形態のいずれかのｓｉＲＮＡ分子または医薬組成物を対象に投与することによって、マイクロサテライトリピート伸長疾患を有すると診断された対象にｓｉＲＮＡ分子を送達する方法を提供する。いくつかの実施形態では、マイクロサテライトリピート伸長疾患は、ハンチントン病である。いくつかの実施形態では、マイクロサテライトリピート伸長疾患は、脊髄小脳失調症である。いくつかの実施形態では、マイクロサテライトリピート伸長疾患は、脆弱Ｘ症候群である。いくつかの実施形態では、マイクロサテライトリピート伸長疾患は、筋張性ジストロフィーである。

【００９０】

さらなる態様では、本開示は、治療有効量の本開示の上記の態様もしくは実施形態のいずれかのｓｉＲＮＡ分子または医薬組成物を対象に投与することによって、マイクロサテライトリピート伸長疾患の治療を必要とする対象のマイクロサテライトリピート伸長疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、マイクロサテライトリピート伸長疾患は、ハンチントン病である。

【００９１】

別の態様では、本開示は、治療有効量の本開示の上記の態様または実施形態のいずれかのｓｉＲＮＡまたは医薬組成物を投与することにより、ＭＳＨ３発現の低下を必要とする対象におけるＭＳＨ３発現を低下させる方法を提供する。

【００９２】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子または医薬組成物は、脳室内、線条体内、実質内または髄腔内注射によって対象に投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子または医薬組成物は、静脈内、筋肉内、または皮下注射によって対象に投与される。

【００９３】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【００９４】

別の態様では、本開示は、本開示の上記の態様または実施形態のいずれかのｓｉＲＮＡ分子または医薬組成物と、キットの使用者に本開示の上記の態様または実施形態のいずれかの方法を行うように指示する添付文書と、を含むキットを提供する。

【図面の簡単な説明】

【００９５】

【図１】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３タンパク質の減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。１ｎｍｏｌまたは５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に運動皮質中のタンパク質を定量した。

【図２】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３タンパク質の減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。１ｎｍｏｌまたは５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に線条体中のタンパク質を定量した。

【図３】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３タンパク質の減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。１ｎｍｏｌまたは５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に海馬中のタンパク質を定量した。

【図４】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３　ｍＲＮＡの減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。１ｎｍｏｌまたは５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に運動皮質中のｍＲＮＡを定量した。

【図５】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３　ｍＲＮＡの減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。１ｎｍｏｌまたは５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に線条体中のｍＲＮＡを定量した。

【図６】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３　ｍＲＮＡの減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。１ｎｍｏｌまたは５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に海馬中のｍＲＮＡを定量した。

【図７】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３タンパク質の減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に運動皮質、線条体、及び海馬中のタンパク質を定量した。

【図８】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３　ｍＲＮＡの減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。ａ５ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に運動皮質、線条体、及び海馬中のｍＲＮＡを定量した。

【図９】本開示のｓｉＲＮＡ分子を投与したＦＶＢマウスにおけるＭＳＨ３タンパク質の減少を示すグラフである。ｓｉＲＮＡの識別子を下記表６に示す。０．５ｎｍｏｌ、１ｎｍｏｌ、２．５ｎｍｏｌ、５ｎｍｏｌ、及び２０ｎｍｏｌの用量レベルのジｓｉＲＮＡ処理の２８日後に運動皮質、線条体、及び海馬中のタンパク質を定量した。

【発明を実施するための形態】

【００９６】

定義

本明細書において別途定義されない限り、本明細書において使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有する。いずれかの潜在的な曖昧さがある場合、本明細書で提供される定義が、任意の辞書または外部の定義よりも優先される。文脈によって別段の要求がない限り、単数形の用語は複数形を含み、複数形の用語は単数形を含むものとする。「または（ｏｒ）」の使用は、別途記述されない限り、「及び

／または（ａｎｄ／ｏｒ）」を意味する。「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語、ならびに「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」及び「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態の使用は、限定的ではない。

【００９７】

本明細書で使用する場合、「核酸」という用語は、それぞれリボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドの鎖からなるＲＮＡまたはＤＮＡ分子を指す。

【００９８】

本明細書で使用される場合、「治療用核酸」という用語は、疾患関連の標的ｍＲＮＡと部分的または完全な相補性を有し、相互作用し、ｍＲＮＡの発現のサイレンシングを媒介する核酸分子（例えば、リボ核酸）を指す。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「キャリア核酸」という用語は、治療用核酸と配列相補性を有し、治療用核酸とハイブリダイズする核酸分子（例えば、リボ核酸）を指す。本明細書で使用される場合、「３’末端」という用語は、リボース環の３’炭素に非修飾ヒドロキシル基を含有する核酸の末端を指す。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」という用語は、複素環式塩基及びその糖からなる分子を指す。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオチド」という用語は、その３’または５’糖ヒドロキシル基にリン酸基またはそのバリアントを有するヌクレオシドを指す。リン酸基バリアントの例としては、飽和アルキルホスホネート、不飽和アルケニルホスホネート、ホスホロチオエート、及びホスホラミダイトが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０２】

本発明の文脈において、「オリゴヌクレオチド」という用語は、リボ核酸（ＲＮＡ）またはデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはそれらの模倣体のオリゴマーまたはポリマーを指す。この用語は、天然に存在する核酸塩基、糖及び共有結合ヌクレオシド間（骨格）結合からなるオリゴヌクレオチド、ならびに同様に機能する天然に存在しない（例えば修飾された）部分を有するオリゴヌクレオチドを含む。そのような修飾または置換オリゴヌクレオチドは、例えば、増強された細胞取り込み、核酸標的に対する増強された親和性、及びヌクレアーゼの存在下での増加した安定性などの望ましい特性のために、ネイティブ形態よりも好ましいことが多い。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「ｓｉＲＮＡ」という用語は、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）経路を誘導する小さな干渉ＲＮＡ二本鎖を指す。ｓｉＲＮＡ分子は、様々な長さであってもよく（一般に、１０～３０塩基対）、それらの標的ｍＲＮＡに対して様々な程度の相補性を含有し得る。「ｓｉＲＮＡ」という用語は、２つの別個の鎖の二本鎖、及び任意選択で二本鎖領域を含むヘアピン構造を形成する一本鎖を含む。

【０１０４】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス鎖」という用語は、標的遺伝子に対してある程度の相補性を含有するｓｉＲＮＡ二本鎖の鎖を指す。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、「センス鎖」という用語は、アンチセンス鎖に対する相補性を含有するｓｉＲＮＡ二本鎖を指す。

【０１０６】

「干渉ＲＮＡ分子」という用語は、標的ＲＮＡ転写産物の内因性機能を抑制する、小さな干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、短いヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、またはアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）などのＲＮＡ分子を指す。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「発現する」及び「発現」という用語は、以下の事象：（１）ＤＮＡ配列からのＲＮＡ鋳型の生成（例えば、転写による）；（２）ＲＮＡ転写産物のプロセシング（例えば、スプライシング、編集、５’キャップ形成、及び／または３’末端プロセシングによる）；ならびに（３）ＲＮＡのポリペプチドまたはタンパク質への翻訳、のうちの１つ以上を指す。タンパク質産物をコードする遺伝子との関連で、「遺伝子発現」及びこれに類する用語は、「タンパク質発現」及びこれに類する用語と互換的に使用される。患者における、目的の遺伝子またはタンパク質の発現の変化は、例えば、患者から入手した試料中の対応するタンパク質をコードするｍＲＮＡの量もしくは濃度の変化（例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）及びＲＮＡ－ｓｅｑ技術などの本明細書に記載される、もしくは当該技術分野では周知のＲＮＡ検出法を用いて評価される）、対応するタンパク質の量もしくは濃度の変化（例えば、特に、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）などの、本明細書に記載される、もしくは当該技術分野では周知のタンパク質検出方法を用いて評価される）、及び／または、対応するタンパク質の活性の変化（例えば、酵素の場合、本明細書に記載される、もしくは当該技術分野では周知の酵素活性アッセイを用いて評価される）により検出することができる。本明細書で使用される場合、上記事象の１つ以上、または全てが、細胞内、または、細胞が存在する培地内で検出可能であれば、細胞は、目的の遺伝子またはタンパク質を「発現する」とみなされる。例えば、目的の遺伝子またはタンパク質は、（ｉ）（例えば、本明細書に記載するＲＮＡ検出手順を用いる）細胞、もしくは細胞の集団による、ｍＲＮＡ鋳型などの対応するＲＮＡ転写産物の産生、（ｉｉ）ＲＮＡ転写産物のプロセシング（例えば、本明細書に記載するＲＮＡ検出手順を用いる、スプライシング、編集、５’キャップ形成、及び／または３’末端プロセシング）、（ｉｉｉ）（例えば、本明細書に記載するタンパク質検出手順を用いる）ＲＮＡ鋳型の、タンパク質生成物への翻訳、及び／または、（ｉｖ）（例えば、本明細書に記載するタンパク質検出手順を用いる）タンパク質産物の翻訳後修飾、を検出可能である場合に、細胞、または細胞の集団により「発現する」と考えられる。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、ｓｉＲＮＡの設計の文脈において「標的」、「標的化する」、及び「標的化された」という用語は、ｍＲＮＡからタンパク質産物への翻訳が減少する様式で、アンチセンス鎖を目的のｍＲＮＡ転写産物内の領域内にアニーリングするようにアンチセンス鎖を生成することを指す。

【０１０９】

本明細書で使用される場合、「化学修飾ヌクレオチド」、「ヌクレオチドアナログ」、「改変ヌクレオチド」及び「修飾ヌクレオチド」という用語は、天然に存在しないリボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドを含む、非標準的なヌクレオチドを指す。例示的なヌクレオチドアナログは、ヌクレオチドのある特定の化学的性質を改変させつつ、ヌクレオチドアナログがその意図された機能を果たす能力を保持するように、任意の位置で修飾される。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、「代謝的に安定化された」という用語は、対象に投与されるＲＮＡ分子の代謝速度を低下させるために化学修飾されたリボヌクレオチドを含有するＲＮＡ分子を指す。例示的な修飾としては、２’－ヒドロキシから２’－Ｏ－メトキシまたは２’－フルオロへの修飾、及びホスホジエステルからホスホロチオエートへの修飾が挙げられる。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「ホスホロチオエート」という用語は、リン酸基の酸素のうちの１つ以上を硫黄で置換することによって修飾されるヌクレオチドのリン酸基を指す。

【０１１２】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間結合（ｌｉｎｋａｇｅ）」、「ヌクレオシド間結合（ｂｏｎｄ）」、及びこれに類する用語は、核酸分子中のヌクレオシド間の結

合を指す。
【０１１３】
本明細書で使用される場合、「アンタゴｍｉＲ」という用語は、ｍｉＲＮＡ活性の阻害剤として機能し得る核酸を指す。
【０１１４】
本明細書で使用される場合、「ギャップマー」という用語は、ＲＮアーゼＨ切断を誘導するのに十分な長さのデオキシヌクレオチドモノマーの中央ブロックを含有するキメラアンチセンス核酸を指す。デオキシヌクレオチドブロックは、リボヌクレオチドモノマーまたは修飾を含有するリボヌクレオチドモノマーによって隣接される。
【０１１５】
本明細書で使用される場合、「ｍｉｘｍｅｒ」という用語は、ロックされた核酸（ＬＮＡ）とＤＮＡとの混合物から構成される核酸を指す。
【０１１６】
本明細書で使用される場合、「ガイドＲＮＡ」という用語は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９遺伝子編集システムで使用されるプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列のすぐ上流または１塩基対上流のゲノム中の特定の配列に対して配列相補性を有する核酸を指す。あるいは、「ガイドＲＮＡ」は、特定のメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）配列に対して配列相補性を有する（例えば、アンチセンスである）核酸を指してもよい。この文脈において、ガイドＲＮＡはまた、ガイドＲＮＡがハイブリダイズするｍＲＮＡの配列と同一または実質的に同一である、等しいまたはより短い長さの「パッセンジャーＲＮＡ」配列に対する配列相補性を有し得る。
【０１１７】
本明細書で使用される場合、「分岐ｓｉＲＮＡ」という用語は、互いに共有結合した２つ以上の二本鎖ｓｉＲＮＡ分子を含有する化合物を指す。分岐ｓｉＲＮＡ分子は、「二分岐」であってもよく、本明細書において「ジ－ｓｉＲＮＡ」とも称され、ここで、このｓｉＲＮＡ分子は、例えばリンカーを介して互いに共有結合する２つのｓｉＲＮＡ分子を含む。分岐ｓｉＲＮＡ分子は、「三分岐」であってもよく、本明細書において「トリｓｉＲＮＡ」とも称され、ここで、このｓｉＲＮＡ分子は、例えばリンカーを介して互いに共有結合する３つのｓｉＲＮＡ分子を含む。分岐ｓｉＲＮＡ分子は、「四分岐」であってもよく、本明細書において「テトラｓｉＲＮＡ」とも称され、ここで、このｓｉＲＮＡ分子は、例えばリンカーを介して互いに共有結合する４つのｓｉＲＮＡ分子を含む。
【０１１８】
本明細書で使用される場合、「分岐点部分」という用語は、ｓｉＲＮＡ分子のアンチセンス鎖またはセンス鎖の５’末端または３’末端に共有結合し得る、本開示の分岐ｓｉＲＮＡ構造の化学部分を指し、これは、追加の一本鎖または二本鎖ｓｉＲＮＡ分子の結合を支持することができる。開示された方法及び組成物と併せて使用するのに好適な分岐点部分の非限定的な例としては、例えば、ホスホロアミダイト、トシル化ソルケタール、１，３－ジアミノプロパノール、ペンタエリスリトール、及び米国特許第１０，４７８，５０３号に記載されている分岐点部分のいずれか１つが挙げられる。
【０１１９】
本明細書で使用される「ホスフェート部分」という用語は、ホスフェート及び修飾ホスフェートを含む末端リン酸基を指す。ホスフェート部分は、いずれかの末端に位置し得るが、５’末端ヌクレオシドにあることが好ましい。一態様では、末端ホスフェートは、式－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）ＯＨを有し、非修飾である。別の態様では、末端ホスフェートは、Ｏ及びＯＨ基のうちの１つ以上が、Ｈ、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒ’）、またはＲ’がＨであるアルキル、アミノ保護基、または非置換もしくは置換アルキルで置換されるように修飾される。いくつかの実施形態では、５’及びまたは３’末端基は、各々独立して、非修飾（ジホスフェートもしくはトリホスフェート）または修飾された１～３個のホスフェート部分を含むことができる。
【０１２０】

本明細書で使用される場合、「５’リン安定化部分」という用語は、ホスフェートならびに修飾ホスフェート（例えば、ホスホロチオエート、ホスホジエステル、ホスホネート）を含む末端リン酸基を指す。ホスフェート部分は、いずれかの末端に位置し得るが、５’末端ヌクレオシドにあることが好ましい。一態様では、末端ホスフェートは、式－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）ＯＨを有し、非修飾である。別の態様では、末端ホスフェートは、Ｏ及びＯＨ基のうちの１つ以上が、Ｈ、Ｏ、Ｓ、Ｎ（Ｒ’）、またはＲ’がＨであるアルキル、アミノ保護基、または非置換もしくは置換アルキルで置換されるように修飾される。いくつかの実施形態では、５’及びまたは３’末端基は、各々独立して、非修飾（ジホスフェートもしくはトリホスフェート）または修飾された１～３個のホスフェート部分を含むことができる。

【０１２１】

ヌクレオチドのリン酸基はまた、例えば、リン酸基の１つ以上の酸素を硫黄（例えば、ホスホロチオエート）で置換することによって、またはヌクレオチドがその意図される機能を行うことを可能とする他の置換を行うことによって修飾されてもよく、例えば、Ｅｃｋｓｔｅｉｎ，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．１０：１１７－２１，２０００；Ｒｕｓｃｋｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．１０：３３３－４５，２０００；Ｓｔｅｉｎ，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．１１：３１７－２５，２００１；Ｖｏｒｏｂｊｅｖ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．１１：７７－８５，２００１；及びＵＳ５，６８４，１４３に記載されている。上で参照した修飾（例えば、リン酸基修飾）のあるものは、好ましくは、例えば、前記アナログを含むポリヌクレオチドの、インビボまたはインビトロでの加水分解速度を低下させる。

【０１２２】

本明細書で使用される場合、「相補的な」という用語は、正規のワトソン・クリック塩基対を形成する２つのヌクレオチドを指す。誤解を避けるために記すと、本開示の文脈において、ワトソン・クリック塩基対は、アデニン－チミン、アデニン－ウラシル、及びシトシン－グアニン塩基対を含む。この文脈において、適切なワトソン・クリック塩基対は「一致」と呼ばれる一方で、対形成していないそれぞれのヌクレオチド、及び、不適切に対形成したヌクレオチドは、「ミスマッチ」と呼ばれる。核酸配列相補性パーセントの決定を目的としたアラインメントは、当業者の能力の範囲内である種々の方法で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、またはＭｅｇａｌｉｇｎソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して達成することができる。

【０１２３】

参照ポリヌクレオチド配列に対する「配列相補性パーセント（％）」とは、必要に応じて、最大の配列相補性パーセントを達成するために、配列をアラインメントさせ、ギャップを導入した後に、参照ポリヌクレオチド配列中の核酸に相補的である候補配列中の核酸のパーセンテージとして定義される。２つのヌクレオチドが、標準的なワトソン・クリック塩基対を形成する場合に、所与のヌクレオチドは、本明細書に記載する参照ヌクレオチドに「相補性」であると考えられる。誤解を避けるために記すと、本開示の文脈において、ワトソン・クリック塩基対は、アデニン－チミン、アデニン－ウラシル、及びシトシン－グアニン塩基対を含む。この文脈において、適切なワトソン・クリック塩基対は「一致」と呼ばれる一方で、対形成していないそれぞれのヌクレオチド、及び、不適切に対形成したヌクレオチドは、「ミスマッチ」と呼ばれる。核酸配列相補性パーセントの決定を目的としたアラインメントは、当業者の能力の範囲内である種々の方法で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、またはＭｅｇａｌｉｇｎソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大相補性を達成するのに必要な任意のアルゴリズムを含め、配列をアラインメントするのに適切なパラメータを決定することができる。実例として、所与の核酸配列Ａの、所与の核酸配列Ｂに対する配列相補性パーセント（これはあるいは、所与の核

酸配列Ｂに対してある特定の相補性パーセントを有する、所与の核酸配列Ａと呼ぶことができる）は、以下のとおり計算される：

１００×（分数Ｘ／Ｙ）

式中、Ｘは、Ａ及びＢのプログラムアラインメントにおける（例えば、ＢＬＡＳＴ等のコンピュータソフトウェアによって実行される）アラインメントにおける相補的塩基対の数であり、Ｙは、Ｂにおける核酸の総数である。核酸配列Ａの長さが、核酸配列Ｂの長さと等しくない場合、Ｂに対する配列相補性のパーセントは、Ａに対するＢの配列相補性のパーセントと等しくないことが理解される。本明細書で使用される場合、クエリ核酸配列が参照核酸配列に対する１００％の配列相補性を有する場合、クエリ核酸配列は、参照核酸配列に対して「完全に相補的」であると考えられる。

【０１２４】

参照ポリヌクレオチドまたは参照ポリペプチド配列に関しての「配列同一性パーセント（％）」は、配列をアラインメントし、最大の配列同一性パーセントが達成されるよう必要に応じてギャップを導入した後に、参照ポリヌクレオチドまたは参照ポリペプチド配列中の核酸またはアミノ酸と同一である、候補配列中の核酸またはアミノ酸のパーセンテージと定義される。核酸またはアミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアラインメントは、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、またはＭｅｇａｌｉｇｎソフトウェアなどの一般に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して、当業者の能力の範囲内である様々な方法で達成され得る。当業者は、比較する配列の完全長にわたる最大のアライメントを得るために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、配列をアライメントするために適切なパラメータを決定することができる。例えば、配列同一性パーセント値は、配列比較コンピュータプログラムＢＬＡＳＴを使用して生成され得る。例示として、所与の核酸またはアミノ酸配列Ａの、所与の核酸またはアミノ酸配列Ｂに対する（ｔｏ）、それとの（ｗｉｔｈ）、またはそれに対する（ａｇａｉｎｓｔ）配列同一性パーセント（代替的には、所与の核酸またはアミノ酸配列Ｂに対して（ｔｏ）、それと（ｗｉｔｈ）、またはそれに対して（ａｇａｉｎｓｔ）ある特定の配列同一性パーセントを有する所与の核酸またはアミノ酸配列Ａとして表現され得る）は、以下のように計算され、

１００×（分数Ｘ／Ｙ）

式中、Ｘは、ＡとＢとのそのプログラムのアラインメントにおける配列アラインメントプログラム（例えば、ＢＬＡＳＴ）によって同一の一致としてスコア付けされたヌクレオチドまたはアミノ酸の数であり、Ｙは、Ｂの核酸の総数である。核酸またはアミノ酸配列Ａの長さが核酸またはアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合、Ｂに対するＡの配列同一性パーセントは、Ａに対するＢの配列同一性パーセントに等しくないことは認識されよう。

【０１２５】

本明細書で使用される「ハイブリダイズするのに十分な相補性」という用語は、標的領域に対して１つ以上のヌクレオチドミスマッチがあるが、指定された条件下で依然として標的領域にハイブリダイズできる、標的領域または核酸配列またはその一部に対して完全に相補的（例えば、１００％相補的）である必要はない核酸配列またはその一部を指す。例えば、核酸は、例えば、９５％相補的、９０％相補的、８５％相補的、８０％相補的、７５％相補的、７０％相補的、６５％相補的、６０％相補的、５５％相補的、５０％相補的、またはそれ以下、であるが、それでもその全長にわたってハイブリダイズするのに十分な塩基対を標的と形成する。特定のエクソン内の標的領域または核酸領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する配列は、特定のエクソン内に全体が含まれる標的領域、または特定のエクソン内の１つ以上のヌクレオチドを含むが、エクソン－エクソン接合部にまたがった標的領域を含む。

【０１２６】

核酸の「ハイブリダイゼーション」または「アニーリング」は、ポリヌクレオチド塩基内の１つ以上のヌクレオシド残基が１つ以上の相補的ヌクレオシドと対合して安定な二本鎖を形成する場合に行われる。塩基対合は通常、水素結合事象によって引き起こされる。ハイブリダイゼーションとしては、天然及び／または修飾核酸塩基から形成されるワトソ

ン・クリック塩基対が挙げられる。ハイブリダイゼーションは、ゆらぎ塩基対（グアノシン・ウラシル、ヒポキサンチン・ウラシル、ヒポキサンチン・アデニン、及びヒポキサンチン・シトシン）及びフーグスティーン型塩基対などの非ワトソン・クリック塩基対も含む場合がある。ハイブリダイゼーションを受けるために、核酸は、１００％相補的である必要はない。例えば、一方の核酸は、別の核酸に対して、例えば、９５％相補的、９０％相補的、８５％相補的、８０％相補的、７５％相補的、７０％相補的、６５％相補的、６０％相補的、５５％相補的、５０％相補的、またはそれ以下、であるが、それでも２つの核酸はハイブリダイズするのに十分な塩基対を互いに形成することができる。

【０１２７】

一方の核酸の別の核酸へのアニーリング／ハイブリダイゼーションの際に形成される「安定な二本鎖」は、過酷な洗浄により変性されない二本鎖構造である。例示的な、ストリンジェントな洗浄条件は、当該技術分野では周知のものであり、二本鎖の個々の鎖の融解温度より約５℃低い温度、及び、０．２Ｍ未満（０．２Ｍ、０．１９Ｍ、０．１８Ｍ、０．１７Ｍ、０．１６Ｍ、０．１５Ｍ、０．１４Ｍ、０．１３Ｍ、０．１２Ｍ、０．１１Ｍ、０．１Ｍ、０．０９Ｍ、０．０８Ｍ、０．０７Ｍ、０．０６Ｍ、０．０５Ｍ、０．０４Ｍ、０．０３Ｍ、０．０２Ｍ、０．０１Ｍ、またはそれ以下）の一価の塩濃度（例えばＮａＣｌ濃度）といった、一価の塩の濃度の低さを含む。

【０１２８】

「遺伝子サイレンシング」という用語は、転写に影響を与えるプロセス及び／または転写後機構に影響を与えるプロセスを通じて媒介され得る、遺伝子発現、例えば、ＭＳＨ３の内因性遺伝子発現の抑制を指す。いくつかの実施形態では、遺伝子サイレンシングは、ＲＮＡｉ分子が、目的の遺伝子から転写されたｍＲＮＡの阻害または分解を、ＲＮＡ干渉により配列特異的な形で開始し、それによって遺伝子の産物の翻訳を妨げる際に生じる。

【０１２９】

本明細書で使用される場合、「過剰活性疾患駆動遺伝子」という用語は、対象（例えば、ヒト）における疾患状態に寄与する、またはそれを引き起こす、増加した活性及び／または発現を有する遺伝子を指す。疾患状態は、過剰活性疾患駆動遺伝子によって直接的に、または中間遺伝子（複数可）によって引き起こされるか、または悪化する場合がある。

【０１３０】

本明細書で使用される場合、「エチレングリコール鎖」という用語は、式（（CH_2OH）$_2$）を有する炭素鎖を指す。

【０１３１】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、飽和炭化水素基を指す。アルキル基は、非環式であっても環式であってもよく、置換されていない場合、Ｃ及びＨのみを含有する。特定の数の炭素を有するアルキル残基に名前を付ける場合、その数の炭素を有する全ての幾何学的異性体が、包含され、記載されることが意図される。したがって、例えば、「ブチル」は、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びイソ－ブチルを含むことを意味する。アルキルの例としては、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキルは置換され得る。アルキル基に導入され得る好適な置換基には、とりわけ、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、及びハロが含まれる。

【０１３２】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、少なくとも１つのオレフィン不飽和部位を有する（すなわち、式Ｃ＝Ｃの少なくとも１つの部分を有する）非環式または環式不飽和炭化水素基を指す。アルケニル基は、置換されていない場合、Ｃ及びＨのみを含有する。特定の数の炭素を有するアルケニル残基を命名する場合、その数の炭素を有する全ての幾何学的異性体が、包含され、記載されることが意図される。したがって、例えば、「ブテニル」は、ｎ－ブテニル、ｓｅｃ－ブテニル、及びイソ－ブテニルを含むことを意味する。アルケニルの例としては、$-CH=CH_2$、$-CH_2-CH=CH_2$、及び－ＣＨ

$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ$_2$が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルケニルは置換され得る。アルケニル基に導入され得る好適な置換基には、とりわけ、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、及びハロが含まれる。

【０１３３】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、少なくとも１つのアセチレン不飽和部位を有する（すなわち、式Ｃ≡Ｃの少なくとも１つの部分を有する）非環式または環式不飽和炭化水素基を指す。アルキニル基は、置換されていない場合、Ｃ及びＨのみを含有する。特定の数の炭素を有するアルキニル残基に名前を付ける場合、その数の炭素を有する全ての幾何学的異性体が、包含され、記載されることが意図される。したがって、例えば、「ペンチニル」は、ｎ－ペンチニル、ｓｅｃ－ペンチニル、イソ－ペンチニル、及びｔｅｒｔ－ペンチニルを含むことを意味する。アルキニルの例としては、－Ｃ≡ＣＨ及び－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキニルは置換され得る。アルキニル基に導入され得る好適な置換基には、とりわけ、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、及びハロが含まれる。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、「フェニル」という用語は、環の炭素原子から１つの水素原子が除去された単環式アレーンを示す。フェニル基は、非置換であるか、または１つ以上の好適な置換基で置換され得、置換基は、フェニル基のＨを置換する。

【０１３５】

本明細書で使用される場合、「ベンジル」という用語は、トルエンのメチル基に結合した水素原子が除去されたときに得られる一価のラジカルを指す。ベンジル基は、一般に、フェニル－ＣＨ$_2$－の式を有する。ベンジル基は、非置換であるか、または１つ以上の好適な置換基で置換され得る。例えば、置換基は、フェニル成分のＨ及び／またはメチレン（－ＣＨ$_2$－）成分のＨを置き換えてもよい。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、「アミド」という用語は、アミノカルボニル官能基に結合したアルキル、アルケニル、アルキニル、または芳香族基を指す。

【０１３７】

本明細書で使用される場合、「トリアゾール」という用語は、２つの炭素及び３つの窒素の５員環を有し、その位置が変化して複数の異性体をもたらし得る、式（Ｃ$_2$Ｈ$_3$Ｎ$_3$）を有する複素環式化合物を指す。

【０１３８】

本明細書で使用される場合、「末端基」という用語は、炭素鎖または核酸が終わる基を指す。

【０１３９】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸」は、アミン及びカルボキシル官能基ならびにアミノ酸に特異的な側鎖を含有する分子を指す。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は、タンパク質原性アミノ酸の群から選択される。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、Ｌ－アミノ酸またはＤ－アミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、合成アミノ酸（例えば、ベータ－アミノ酸）である。

【０１４１】

本明細書で使用される場合、「親油性アミノ酸」という用語は、疎水性部分（例えば、アルキル鎖または芳香族環）を含むアミノ酸を指す。

【０１４２】

本明細書で使用される場合、「送達標的」という用語は、分岐したオリゴヌクレオチド組成物を送達することが所望される臓器または体の一部を指す。

【０１４３】

本明細書で使用される場合、「Ｘ～Ｙの間」という用語は、ＸとＹの値を含む。例えば、「Ｘ～Ｙの間」は、Ｘの値とＹの値との間の値の範囲、ならびにＸの値とＹの値を指す

。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は互換的に使用され、神経変性疾患または障害（例えば、マイクロサテライトリピート伸長障害、ハンチントン病、筋緊張性ジストロフィー、または脊髄小脳失調症）を有するか、かつ／または機能獲得型 ＭＳＨ３ バリアントアレルを有する、哺乳動物（例えば、ヒト）などの生物を指す。

【０１４５】

本明細書で使用される場合、「ＭＳＨ３」という用語は、あらゆる由来源からのあらゆる天然ＭＳＨ３遺伝子を含む、ＭｕｔＳホモログ３をコードする遺伝子を指す。ＭＳＨ３は、別のミスマッチ修復タンパク質であるＭｕｔＳホモログ２（ＭＳＨ２）とヘテロ二量体を形成して複合体ＭｕｔＳβを形成するＤＮＡミスマッチ修復タンパク質である。ＭｕｔＳβは、ＤＮＡ合成中または転写後のＤＮＡ鎖再アニーリング中のマイクロサテライト内の挿入／欠失ループ及び塩基－塩基誤対合を修正する。この用語は、「完全長」のプロセシングされていないＭＳＨ３、及び細胞内のプロセシングから生じるＭＳＨ３の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＭＳＨ３の天然に存在するバリアント、例えば、スプライスバリアントまたはアレルバリアントも包含する。例示的なＭＳＨ３遺伝子の核酸配列は、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ａｒｃｈｉｖｅ（ＥＮＡ）アクセッション番号Ｊ０４８１０．１に示されている。ＭＳＨ３遺伝子によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、ＵＮＩＰＲＯＴ（商標）アクセッション番号Ｐ２０５８５に示されている。

【０１４６】

本明細書で使用される場合、「マイクロサテライトリピート伸長疾患」、「マイクロサテライトリピート伸長病」、「ヌクレオチドリピート伸長疾患」、及び「ヌクレオチドリピート伸長病」という用語は、不安定性及び特定のマイクロサテライトの伸長によって引き起こされる任意の疾患または障害を指して互換的に使用される。「マイクロサテライト」とは、塩基対の直列した反復単位を含むコーディングまたはノンコーディングＤＮＡ配列である。例示的なマイクロサテライトリピート伸長疾患としては、これらに限定されるものではないが、脆弱Ｘ症候群、脆弱ＸＥ症候群、脆弱Ｘ随伴振戦／失調症候群、脆弱Ｘ原発性卵巣不全、進行性ミオクローヌスてんかん１型／ウンフェルリヒト・ルントボルク病、脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）１２、神経核内封入体病、グルタミナーゼ欠損症、ハンチントン病、ＳＣＡ１、ＳＣＡ２、ＳＣＡ３、ＳＣＡ６、ＳＣＡ７、ＳＣＡ１７、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、眼咽頭型筋ジストロフィー、ハンチントン病類症２型、筋萎縮性側索硬化症、筋緊張ジストロフィー２型（ＤＭ２）、フリードリヒ運動失調症、フックス角膜内皮ジストロフィー、ＳＣＡ１０、ＳＣＡ３１、ＳＣＡ３６、ＳＣＡ３７、小脳失調症、神経障害、及び前庭反射消失症候群（ＣＡＮＶＡＳ）、良性成人家族性ミオクロニーてんかん、ＳＣＡ８、及び筋緊張ジストロフィー１型（ＤＭ１）が挙げられる。他のマイクロサテライト反復伸長障害が、参照によって本明細書にその開示内容を援用するところのＲｏｄｒｉｇｕｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅ，１３０：１０４５１５，２０１９に記載されている。

【０１４７】

本明細書で使用される場合、「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療される（ｔｒｅａｔｅｄ）」、及び「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」という用語は、治療的処置及び予防的もしくは防止的措置の両方を意味し、その目的は、望ましくない生理学的状態、障害、もしくは疾患を予防、改善もしくは遅延（軽減）すること、または有益もしくは所望の臨床結果を得ることである。有益なまたは所望の臨床結果としては、患者の薬物治療への依存度の軽減；症状の緩和；病態、障害、もしくは疾患の程度の低下；病態、障害、もしくは疾患の安定化（すなわち、悪化しないこと）、病態、障害、もしくは疾患の遅延もしくは進行の減速；検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、病態、障害、もしくは疾患の状態の改善または寛解（部分的か完全かは問わない）；必ずしも患者により認識されるわけではない、少なくとも１つの測定可能な身体的、認知的、または行動的（例えば、

うつ行動またはアパシー）パラメータの改善；または病態、障害、もしくは疾患の向上もしくは改善が挙げられるが、これらに限定されない。治療には、過度のレベルの副作用を伴うことなく臨床的に重要な反応を誘発することが含まれる。治療には、治療を受けていなかった場合に予測される生存期間と比較して生存期間を延長させることも含まれる。

【０１４８】

本明細書で使用される場合、「ベネフィット」及び「反応」という用語は、例えば、ハンチントン病または筋緊張ジストロフィー１型などのマイクロサテライトリピート伸長疾患の治療のための療法を受けている対象との関連で互換的に使用される。例えば、本開示のｓｉＲＮＡ分子またはｓｉＲＮＡ組成物を投与したハンチントン病を有する対象との関連での臨床的ベネフィットとしては、これらに限定されるものではないが、不随意運動、記憶喪失、気分変動、または不安及びうつ病の症状の軽減、及び／または、野生型ＭＳＨ３転写産物、変異体ＭＳＨ３転写産物、バリアントＭＳＨ３転写産物、ＭＳＨ３転写産物のスプライスアイソフォーム、及び／または過剰発現したＭＳＨ３転写産物の低減；及び／またはＨＴＴ遺伝子におけるマイクロサテライトリピートの長さの停止もしくは低減が挙げられる。

【０１４９】

本開示は、ＭｕｔＳホモログ３（ＭＳＨ３）遺伝子と配列相同性を有する小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）分子の組成物、及び対象にｓｉＲＮＡ分子を投与するための方法を提供する。さらに、本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子は、二分岐、三分岐、及び四分岐ｓｉＲＮＡ構造などの分岐ｓｉＲＮＡ構造として構成してもよく、ヌクレアーゼ酵素に対する耐性、毒性プロファイル、及び物理化学的特性（例えば、熱安定性）を改善するために、特定のパターンの化学修飾（例えば、２’リボース修飾もしくはヌクレオシド間結合修飾）をさらに含んでもよい。小分子干渉ＲＮＡ分子は、短い二本鎖ＲＮＡ分子である。これらは、相補的なヌクレオチド配列を有するｍＲＮＡを分解することによってＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）を媒介し、こうして標的遺伝子の翻訳を防ぐことができる。

【０１５０】

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、例えば、ＭｕｔＳファミリーの他の遺伝子（例えば、ＭＳＨ２、ＭＳＨ４、ＭＳＨ５、及びＭＳＨ６）及び他のヒト遺伝子と比較して、ＭＳＨ３の強力な遺伝子特異的抑制を示し得る。

【０１５１】

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、配列番号１～４０８のいずれか１つの核酸配列を有するＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域と相補的である核酸配列を有するアンチセンス鎖を特徴とすることができる。ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域に対するアンチセンス鎖の相補性度は、アンチセンス鎖がＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域の全長にわたってアニーリングするのに十分であり得る。例えば、アンチセンス鎖は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の領域と少なくとも６０％相補的（例えば、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％相補的）である核酸配列を有することができる。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７～２０、３３、４２、４４、１０２、１０３、１０５、１０６、１０８、１０９、１１３、１２６、１２９、１３０、１５８、１６１、１６６、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２１７、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの配列を有する。いくつかの実施形態では、ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物の領域は、配列番号５、１７－２０、４２、４４、１２６、１２９、１３０、１５８、１７７、１８３、１９３、１９４、１９６、１９７、２０２、２０９、２３１、２７１、２７３、２９１、２９４、３０５、３０７、３１７、３１８、及び３６２のいずれか１つの配列を有する。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列、またはそれと少なくとも６０％同一である核酸配列を有するアンチセンス鎖を特徴とする。例えば、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、配列番号８１７～１２２４のいずれか１つの核酸配列に対して少なくとも６０％同一（例えば、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有するアンチセンス鎖を特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、核酸配列は、配列番号８２１、８３３～８３６、８４９、８５８、８６０、９１８、９１９、９２１、９２２、９２４、９２５、９２９、９４２、９４５、９４６、９７４、９７７、９８２、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０３３、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つのヌクレオチド配列である。いくつかの実施形態では、核酸配列は、配列番号８２１、８３３～８３６、８５８、８６０、９４２、９４５、９４６、９７４、９９３、９９９、１００９、１０１０、１０１２、１０１３、１０１８、１０２５、１０４７、１０８７、１０８９、１１０７、１１１０、１１２１、１１２３、１１３３、及び１１３４のいずれか１つである。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列、またはそれと少なくとも６０％同一である核酸配列を有するセンス鎖を特徴とする。例えば、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、配列番号４０９～８１６のいずれか１つの核酸配列に対して少なくとも６０％同一（例えば、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一）である核酸配列を有するセンス鎖を特徴とすることができる。いくつかの実施形態では、核酸配列は、配列番号４１３、４２５～４２８、４４１、４５０、４５２、５１０、５１１、５１３、５１４、５１６、５１７、５２１、５３４、５３７、５３８、５６６、５６９、５７４、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６２５、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６、及び７７０のいずれか１つのヌクレオチド配列である。いくつかの実施形態では、核酸配列は、配列番号４１３、４２５～４２８、４５０、４５２、５３４、５３７、５３８、５６６、５８５、５９１、６０１、６０２、６０４、６０５、６１０、６１７、６３９、６７９、６８１、６９９、７０２、７１３、７１５、７２５、７２６及び７７０のいずれか１つである。

【０１５４】

本開示の例示的なｓｉＲＮＡ分子は、下記表１Ａに示すものである。表１Ａは、アンチセンス鎖、センス鎖、及び各アンチセンス鎖によって標的とされるＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物の対応する領域をまとめたものである。

【０１５５】

【表１－１】

表１Ａ．遺伝子特異的ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡのヌクレオチド配列

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
1	GCGAGGCAAGCGGTTTTGAGCCGATTCTTCCAGTCTACGGGAAGC	409	GCCGAUUCUUCCAGUA	817	UACUGGAAGAAUCGGCUCAAA
2	CCGATTCTCCCAGTCTACGGGAAGCCTGAAATCCACCTCCTCCTC	410	GGAAGCCUGAAAUCCA	818	UGGAUUUCAGGCUUCCCGUAG
3	CTCCAGTCTACGGGAAGCCTGAAATCCACCTCCTCCTCCACAGG	411	CUGAAAUCCACCUCCA	819	UGGAGGUGGAUUUCAGGCUUC
4	AGTCTACGGGAAGCCTGAAATCCACCTCCTCCTCCACAGGTGCAG	412	AUCCCACUCCUCCACA	820	UGAGGAGGAGGUGGAUUUCAG
5	GCCGCACATAGCTACAGAAATTGACAGAAGAAAGAAGAGACCATT	413	AUUGACAGAAGAAAGA	821	UCUUUCUUCUGUCAAUUUCUG
6	CCGCACATAGCTACAGAAATTGACAGAAGAAAGAAGAGACCATTG	414	UUGACAGAAGAAAGAA	822	UUCUUUCUUCUGUCAAUUUCU
7	CGCACATAGCTACAGAAATTGACAGAAGAAAGAAGAGACCATTGG	415	UGACAGAAGAAAGAA	823	UUUCUUUCUUCUGUCAAUUUC
8	GCACATAGCTACAGAAATTGACAGAAGAAAGAAGAGACCATTGGA	416	GACAGAAGAAAGAAGA	824	UCUUCUUUCUUCUGUCAAUUU
9	CACATAGCTACAGAAATTGACAGAAGAAAGAAGAGACCATTGGAA	417	ACAGAAGAAAGAAGAA	825	UUCUUCUUUCUUCUGUCAAUU

【表１－２】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
10	ATAGCTACAGAAATTGACAGAAGAAAGAAGAGACCATTGGAAAAT	418	GAGAAAGAAGAGACA	826	UGUCUCUUCUUUCUUCUGUCA
11	AAGAAAGAAGAGACCATTGGAAATGATGGGCCTTTTAAAAAGAA	419	GAAAAUGAUGGGCCUA	827	UAGGCCCAUCAUUUUCCAAUG
12	AGAAAGAAGAGACCATTGGAAATGATGGCCCTTTTAAAAAGAA	420	AAAAUGAUGGGCCUGA	828	UCAGGCCCAUCAUUUUCCAAU
13	GAAAAGAAGAGACCATTGGAAATGATGGGCCTTTTAAAAAGAAAG	421	AAAUGAUGGGCCUGUA	829	UACAGGCCAUCAUUUUCCAA
14	AAAAGAGACCATTGGAAATGATGGGCCTGTTAAAAAGAAAGT	422	AAUGAUGGGCCUGUUA	830	UAACAGGCCAUCAUUUUCCA
15	AAGAAGAGACCATTGGAAATGATGGGCCTGTTAAAAAGAAAGTA	423	AUGAUGGGCCUGUUAA	831	UUAACAGGCCAUCAUUUUCC
16	GATCTGGGAATGTCTGGCAACTCTGAGCCAAAGAAATGTCTGAGG	424	ACCUUGAGCCAAAGAA	832	UUCUUUGGCACAGAGUUGCCA
17	GAATGTCGGCAACTCTGAGCCAAAGAAATGTCTGAGGACCAGGA	425	GCCAAAAGAAAUGUCUA	833	UAGACAUUUCUUUGGCUCAGA
18	AATGTCTGGCAACTCTGAGCCAAAGAAATGTCTGAGGACCAGGAA	426	CAAAAGAAAUGUCUGA	834	UCAGACAUUUCUUUGGCUCAG
19	ATGTCTGGCAACTCTGAGCCAAAGAAATGTCTGAGGACCAGGAAT	427	CAAAGAAAUGUCUGAA	835	UUCAGACAUUUCUUUGGCUCA

【表１－３】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
20	TGTCTGGCAACTCTGAGCCAAAGAAATGTCTGAGGACCAGGAATG	428	AAAGAAAUGUCUGAGA	836	UCUCAGACAUUUCUUUGGCUC
21	GTCTGGCAACTCTGAGCAAAGAAATGTCTGAGGACCAGGAATGT	429	AAGAAUGUCUGGA	837	UCCUCAGACAUUUCUUUGGCU
22	TCTGGCAACTCTGAGCAAAGAAATGTCTGAGGACCAGGAATGTT	430	AGAAAUGUCUGAGGAA	838	UUCCUCAGACAUUUCUUUGGC
23	CTGGCAACTCTGAGCAAAGAAATGTCTGAGGACCAGGAATGTTT	431	GAAAUGUCUGAGGAC	839	UGUCCUCAGACAUUUCUUUGG
24	TTGAAAAAGAATTCTGCTGCGATTCTGCCCTTCCTCAAAGTAGAGTC	432	AUUCUGCCCUUCCUCA	840	UGAGGAAGGGCAGAAUCGCAG
25	TCCAGACAGAATCTCTGCAGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAAT	433	GGAGAGAUUUGCAGUA	841	UACUGCAAAUCUCCUGCAG
26	CCAGACAGAATCTCTGCAGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATG	434	GAGAGAUUUGCAGUUA	842	UAACUGCAAAUCUCCUGCA
27	CAGACAGAATCTCTGCAGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGT	435	AGAGAUUUGCAGUUCA	843	UGAACUGCAAAUCUCCUGC
28	AGACAGAATCTCTGCAGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTA	436	GAGAUUUGCAGUUCUA	844	UAGAACUGCAAAUCUCCUG
29	GACAGAATCTCTGCAGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTAC	437	AGAUUUGCAGUUCUGA	845	UCAGAAUGCAAAUCCUCUCU
30	GCAGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTACTGATTTTGATGA	438	CUGCCAAAAUGUACUA	846	UAGUACAUUUUGCAGAACUG

【表１－４】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
31	CAGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTACTGATTTTGATGAT	439	UGCCAAAAUGUACUGA	847	UCAGUACAUUUGGCGAGAACU
32	AGGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTACTGATTTTGATGATA	440	GCCAAAAUGUACUGAA	848	UUCAGUACAUUUUGGCAGAAC
33	GGAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTACTGATTTTGATGATAT	441	CCAAAAUGUACUGAUA	849	UAUCAGUACAUUUUGGCAGAA
34	GAGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTACTGATTTTGATGATATC	442	CAAAAUGUACUGAUUA	850	UAAUCAGUACAUUUUGGCAGA
35	AGAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTACTGATTTTGATGATATCA	443	AAAAUGUACUGAUUUA	851	UAAAUCAGUACAUUUUGGCAG
36	GAGATTTGCAGTTCTGCCAAAATGTACTGATTTTGATGATATCAG	444	AAAUGUACUGAUUUUA	852	UAAAAUCAGUACAUUUUGGCA
37	GATTTTGATGATGATATCAGTCTTCTACACGCAAAGATGCAGTTTCT	445	UUCUACACGCAAAGAA	853	UUCUUUGCGUGUAGAAGACUG
38	ATTTTGATGATTCAGTCTTCTACACGCAAAGAATGCAGTTTCTT	446	UCUACACCGAAAGAAA	854	UUUCUUUGCGUGUAGAAGACU
39	ATGATATCAGTCTTCTACACGCAAAGAATGCAGTTTCTTCTGAAG	447	CGCAAAGAAUGCAGUA	855	UACUGCAUUCUUUGCGUGUAG
40	TGATATCAGTCTTCTACACGCAAAGATGAGTTTCTTCTGAAGA	448	GCAAAAGAAUGCAGUUA	856	UAACUGCAUUCUUUGCGUGUA
41	GATATCAGTCTTCTACGCAAAGATGAGTTTCTTCTGAAGAT	449	CAAAGAAUGCAGUUUA	857	UAAACUGCAUUCUUUGCGUGU

【表１－５】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
42	ATTATCAGTCTTCTACGCAAAGATGAGTTTCTTCTGAAGATT	450	AAAGAAUGCAGUUUCA	858	UGAAACUGCAUUCUUUGCGUG
43	TATCAGTCTTCTACGCAAAGATGAGTTTCTTCTGAAGATTC	451	AAGAAUGCAGUUUCUA	859	UAGAAACUGCAUUCUUUGCGU
44	ATCAGTCTTCTACACGCAAAGATGCAGGTTCTTCTGAAGATTCG	452	AGAAUGCAGUUUCUUA	860	UAAGAAACUGCAUUCUUUGCG
45	TCAGTCTTCTACACGCAAAGATGAGTTTCTTCTGAAGATTCGA	453	GAAUGCAGUUUCUUCA	861	UGAAGAAACUGCAUUCUUUGC
46	ATGCAGTTTCTTCTGAAGATTCGAAACGTCAAATTAATCAAAAGG	454	UUCGAAACGUCAAAUA	862	UAUUUGACGUUUCGAAUCUUC
47	TTTCTTCTGAAGATTCGAAACGTCAAATTAATCAAAAGGACACA	455	ACGUCAAAUUAAUCAA	863	UUGAUUAAUUUGACGUUUCGA
48	AAGGACACAACACTTTTTGATCTCAGTCAGTTTGGATCATCAAAT	456	AUCUCAGUCAGUUGA	864	UCAAACUGACUGAGAUCAAAA
49	CAACACTTTTTGATCTCAGTCAGTTTGGATCATCAAATACAAGTC	457	UCAGUUUGGAUCAUCA	865	UGAGAUCCAAACUGACUGAG
50	ACACTTTTTGATCTCAGTCAGTTTGGATCATCAAATACAAGTCAT	458	AGUUUGGAUCAUCAAA	866	UUUGAUGAUCCAAACUGACUG
51	TTTTTGATCTCAGTCAGTTTGGATCATCAAATACAAGTCATGAAA	459	UGGAUCAUCAAAUACA	867	UGUAUUUGAUGAUCCAAACUG
52	TGATCTCAGTCAGTTTGGATCATCAAATACAAGTCATGAAAATTT	460	UCAUCAAAUACAGUA	868	UACUUGUAUUUGAUGAUCCAA

【表１－６】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
53	ATACAAGTCATGAAAATTTACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTA	461	ACAGAAAACUGCUUCA	869	UGAAGCAGUUUUCUGUAAAUU
54	AGTCATGAAAATTTACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAA	462	AAACUGCUUCCAAAUA	870	UAUUUGGAAGCAGUUUUCUGU
55	GTCATGAAAATTTACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAAC	463	AACUGCUUCCAAAUCA	871	UGAUUUGGAAGCAGUUUUCUG
56	TCATGAAAATTTACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACG	464	ACUGCUUCCAAAUCAA	872	UUGAUUUGGAAGCAGUUUUCU
57	CATGAAAATTTACAGAAAACGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGG	465	CUGCUUCCAAAUCAGA	873	UCUGAUUUGGAAGCAGUUUUC
58	ATGAAAATTTACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGT	466	UGCUUCCAAAUCAGCA	874	UGCUGAUUUGGAAGCAGUUUU
59	TTTACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAG	467	AAAUCAGCUAACAAAA	875	UUUUGUUAGCUGAUUUGGAAG
60	TTACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGC	468	AUCAGCUAACAAACA	876	UGUUUGUUAGCUGAUUUGGAA
61	TACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCA	469	AUCAGCUAACAAACGA	877	UCGUUUGUUAGCUGAUUUGGA
62	ACAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCAT	470	UCAGCUAACAAACGGA	878	UCCGUUUGUUAGCUGAUUUGG
63	CAGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATC	471	CAGCUAACAAACGGUA	879	UACCGUUUGUUAGCUGAUUUG

【表１－７】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
64	AGAAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCT	472	AGCUAACAAACGGUCA	880	UGACCGUUUGUUAGCUGAUUU
65	GAAAACTGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCTA	473	GCUAACAAACGGUCCA	881	UGGACCGUUUGUUAGCUGAUU
66	TGCTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCTATACGCC	474	AAACGGUCCAAAAGCA	882	UGCUUUUGGACCGUUUGUUAG
67	CTTCCAAATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCTATATACGCCGC	475	ACGGUCCAAAAGCAUA	883	UAUGCUUUUGACCGUUUGUU
68	AATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCTATACGCCGCTAGAAT	476	CAAAAGCAUCUAUACA	884	UGUAUAGAUGCUUUGGACCG
69	ATCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCTATACGCCGCTAGAATT	477	AAAAGCAUCUAUACGA	885	UCGUAUAGAUGCUUUUGGACC
70	TCAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCTATACGCCGCTAGAATTA	478	AAAGCAUCUAUACGCA	886	UGCGUAUAGAUGCUUUUGGAC
71	CAGCTAACAAACGGTCCAAAAGCATCTATACGCCGCTAGAATTC	479	AAGCAUCUAUACGCCA	887	UGGCGUAUAGAUGCUUUUGGA
72	ATAGAAATGAAGCAGCAGCACAAAGATGCAGTTTTGTGTGTGGAA	480	ACAAAGAUGCAGUUUA	888	UAAACUGCAUCUUUGUGCUGC
73	TAGAAATGAAGCAGCAGCACAAAGATGCAGTTTTGTGTGTGGAAT	481	CAAAGAUGCAGUUUUA	889	UAAAACUGCAUCUUUGUGCUG
74	CAAAGATGCAGTTTTGTGTGGAATGTGGATATAAGTATAGATT	482	GUGGAAUGUGGAUAUA	890	UAUAUCCAAUUCCACACA

【表１－８】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
75	AAAGATGCAGTTTTGTGTGGAATGTGGATATAAGTATAGATTC	483	UGGAAUGUGGAUAUAA	891	UUAUAUCCACAUUCCACAC
76	AAGATGCAGTTTTGTGTGGAAGTGTGGATATAAGTATAGATTCT	484	GGAAUGUGGAUAUAAA	892	UUUAUAUCCACAUUCCACACA
77	AGATGCAGTTTTGTGTGTGGAAGTGTGGATATAAGTATAGATTCTT	485	GAAUGUGGAUAUAAGA	893	UCUUAUAUCCACAUUCCACAC
78	GATGCAGTTTTTGGTGTGGAATGTGGATATAAGTATAGATTCTTT	486	AAUGUGGAUAUAAGUA	894	UACUUAUAUCCACAUUCCACA
79	ATGCAGTTTTGTGTGTGGAATGTGGATATAAGTATAGATTCTTTG	487	AUGUGGAUAUAAGUAA	895	UUACUUAUAUCCAUUCCAC
80	AGTTTTGTGTGGAAGTGTGGATATAAGTATAGATTCTTTGGGGA	488	GGAUAUAAGUAUAGAA	896	UUCUAUACUUAUAUCCACAUU
81	GTTTTGTGTGGAATGTGGGATATAAGTATAGATTCTTTGGGGAA	489	GAUAUAAGUAUAGAUA	897	UAUCUAUACUUAUAUCCACAU
82	TTTTGTGTGGAATGGATATAAGTATAGATTCTTGGGGGAAG	490	AUAUAAGUAUAGAUUA	898	UAAUCUAUACUUAUAUCCACA
83	TTTTGTGTGTGGAATGTGGATATAAGTATAGATTCTTGGGGGAAGA	491	UAUAAGUAUAGAUUCA	899	UGAAUCUAUACUUAUAUCCAC
84	TTGTGTGTGGAATGTGGATATAAGTATAGATTCTTGGGGGAAGAT	492	AUAAGUAUAGAUUCUA	900	UAGAAUCUAUACUUAUAUCCA
85	CCGAGAGCTCAATATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGAC	493	UGCCAUUUAGAUCACA	901	UGUGAUCUAAAUGGCAAUAAA

【表１－９】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
86	AGAGCTCAATATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGC	494	CAUUUAGAUCACAACA	902	UGUUGUGAUCUAAAUGGCAAU
87	GAGCTCAATATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCA	495	AUUUAGAUCACAACUA	903	UAGUUGGAUCUAAAUGGCAA
88	AGCTCAATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCA	496	UUUAGAUCACAACUUA	904	UAAGUUGGAUCUAAAUGGCA
89	GCTCAATATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAG	497	UUAGAUCACAACUUUA	905	UAAAGUUGUGAUCUAAAUGGC
90	CTCAATATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGT	498	UAGAUCACAACUUUAA	906	UUAAAGUUGUGAUCUAAAUGG
91	TCAATATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGTA	499	AGAUCACAACUUUAUA	907	UAUAAAGUUGUGAUCUAAAUG
92	CAATATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGTAT	500	GAUCACAACUUUAUGA	908	UCAUAAAGUUGUGAUCUAAAU
93	ATTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGTATACCT	501	ACAACUUUAUGACAGA	909	UCUGUCAUAAAGUUGUGAUCU
94	TTTTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGTATACCTA	502	CAACUUUAUGACAGCA	910	UGCUGUCAUAAAGUUGUGAUC
95	TTATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGTATACCTAC	503	AACUUUAUGACAGCAA	911	UUGCUGUCAUAAAGUUGUGAU
96	TATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGTATACCTACT	504	ACUUUAUGACAGCAAA	912	UUUGCUGUCAUAAAGUUGUGA

【表１－１０】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
97	ATTGCCATTTAGATCACAACTTTATGACAGCAAGTATACCTACTC	505	CUUUAUGACAGCAAGA	913	UCUUGCUGUCAUAAAGUUGUG
98	TTGCCATTTAGATCAAACTTTATGACAGCAAGTATACCTACTCA	506	UUUAUGACAGAAGUA	914	UACUUGCUGUCAUAAAGUUGU
99	TGCCATTTAGATCAAACTTTATGACAGCAAGTATACCTACTCAC	507	UUAUGACAGAAGUAA	915	UUACUUGCUGUCAUAAAGUUG
100	TTTTATGACAGCAAGTATACCTACTCACAGACTGTTTGTTCATGTA	508	CUACUCACAGACUGUA	916	UACAGUCUGUGAGUAGGUAUA
101	GTGGCAAAAGGATATAAGGTGGGAGTTGTGAAGCAAACTGAAACT	509	UGGGAGUUGUGAAGCA	917	UGCUUCACAACUCCCACCUUA
102	TGGCAAAAGGATATAAGGTGGGAGTTGGAAGCAAACTGAAACTG	510	GGGAGUUGGAAGCAA	918	UUGCUUCACAACUCCCACCUU
103	GGCAAAAGGATATAAGGTGGGATTGTGAAGCAAACTGAAACTGC	511	GGAGUUGGAAGCAAA	919	UUUGCUUCACAACUCCCACCU
104	CAAAAGGATATAAGGTGGGAGTTGTGAAGCAAACTGAAACTGCAG	512	AGUUGUGAAGCAAACA	920	UGUUUGCUUCAACUCCCAC
105	AAAAGGATATAAGGTGGGATTTGGAAGCAAACTGAAACTGCAGC	513	GUUGUGAAGCAAACUA	921	UAGUUUGCUUCACAACUCCA
106	AAAGGATATAAGGTGGGAGTTGTGAAGCAAACTGAAACTGCAGCA	514	UUGUGAAGCAAACUGA	922	UCAGUUUGCUUCACAUCCCC
107	AAGGATATAAGGTGGGAGTTGGAAGCAAACTGAAACTGCAGCAT	515	UGUGAAGCAAACUGAA	923	UUCAGUUUGCUUCACAACUCC

【表１－１１】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
108	AGGATATAAGGTGGGATTTGGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATT	516	GUGAAGCAAACUGAAA	924	UUUCAGUUUGCUUCACAACUC
109	GGATATAAGGTGGGAGTTGGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTA	517	UGAAGCAAACUGAAAA	925	UUUUCAGUUGCUUCACAACU
110	GATATAAGGTGGGAGTTGGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTAA	518	GAAGCAAACUGAAACA	926	UGUUUCAGUUUGCUUCACAAC
111	ATATAAGGTGGGAGTTGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTAAA	519	AAGCAAACUGAAACUA	927	UAGUUUCAGUUUGCUUCACAA
112	TATAAGGTGGGAGTTGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTAAAG	520	AGCAAACUGAAACUGA	928	UCAGUUUCAGUUUGCUUCACA
113	ATAAGGTGGGAGTTGGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTAAAGG	521	GCAAACUGAAACUGCA	929	UGCAGUUUCAGUUUGCUUCAC
114	TAAGGTGGGAGTTGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTAAAGGC	522	CAAACUGAAACUGCAA	930	UUGCAGUUUCAGUUUGCUUCA
115	AAGGTGGGAGTTGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTAAAGGCC	523	AAACUGAAACUGCAGA	931	UCUGCAGUUUCAGUUUGCUUC
116	AGGTGGGAGTTGTGAAGCAAACTGAAACTGCAGCATTAAAGGCCA	524	AACUGAAACUGCAGCA	932	UGCUGCAGUUUCAGUUUGCUU
117	CAGCATTAAAGGCCATTGGAGACAACAGAAGTTCACTCTTTTCCC	525	AGACAACAGAAGUUCA	933	UGAACUUCUGUUGGUCCAAU
118	GAAGTCACTCTTTTCCCGGAAATTGACTGCCCTTATACAAAAT	526	GAAAUUGACUGCCCUA	934	UAGGGCAGUCAAUUUCCGGGA

【表１－１２】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
119	TTCACTCTTTTCCCGGAAATTGACTGCCCTTTATACAAAATCTAC	527	UUGACUGCCCUUUAUA	935	UAUAAAGGGCAGUCAAUUUCC
120	TCTTTTCCCGGAAATTGACTGCCCTTTATACAAAATCTACACTTA	528	UGCCCUUUAUACAAAA	936	UUUUGUAUAAAGGGCAGGUAA
121	GTGAATCCCCTAATCAAGCTGGGATGGATGCTGTAAATGTTGATGAG	529	UGGAUGAUGCUGUAAA	937	UUUACAGCAUCAUCCAGCUUG
122	CTGGAGGATGCTGTAAATGTTGATGAGATAATGACTGATACTTCT	530	UUGAUGAGAUAAUGAA	938	UUCAUUAUCUCAUAACAUUU
123	TGCTGTAAATGTTGATGAGATAATGACTGATACTTCTACCAGCTA	531	AUAAUGACUGAUACUA	939	UAGUAUCAGUCAUUAUCUCAU
124	TTCTACCAGCTATCTCTTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGT	532	UGCAUCCUUGAAAAUA	940	UAUUUUCAGAGAUGCACAGAA
125	TCTACCAGCTATCTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTT	533	GCAUCCUUGAAAAUAA	941	UUAUUUUCAGAGAUGCACAGA
126	CTACCAGCTATCTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTTA	534	CAUCCUUGAAAAUAAA	942	UUUAUUUUCAGAGAUGCACAG
127	TACCAGCTATCTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTTAG	535	AUCCUUGAAAAUAAGA	943	UCUUAUUUUCAGAGAUGCACA
128	ACCAGCTATCTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTTAGG	536	UCUCUGAAAAUAAGGA	944	UCCUUAUUUUCAGAGAUGCAC
129	CAGCTATCTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTTAGGG	537	CUCUGAAAAUAAGGAA	945	UUCCUUAUUUUCAGAGAUGCA

【表１－１３】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
130	CAGCTATCTTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTTAGGGA	538	UCUGAAAAUAAGGAAA	946	UUUCCUUAUUUUCAGAGAUGC
131	AGCTATCTTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTTAGGGAC	539	CUGAAAAUAAGGAAAA	947	UUUUCCUUAUUUUCAGAGAUG
132	CTATCTTCTGTGCATCTCTGAAAATAAGGAAAATGTTAGGGACAA	540	GAAAAUAAGGAAAAUA	948	UAUUUUCCUUAUUUUCAGAGA
133	TATCTTCTGTGCATCTCTGAAAATATAAGGAAAATGTTAGGGACAAA	541	AAAAUAAGGAAAAUGA	949	UCAUUUUCCUUAUUUUCAGAG
134	CTCGTTCAGAGCTAGAAACCCGGATGTCAAGCCTGCAGCCAGTAG	542	CCGGAUGUCAAGCCUA	950	UAGGCUUGACAUCCGGGUUUC
135	TCAGAGCTAGAAACCCGGATGTCAAGCCTGCAGCCAGTAGAGCTG	543	UGUCAAGCCUGCAGCA	951	UGCUGCAGGCUUGCAUCCCGG
136	CTAGAAACCCGGATGTCAAGCCTGCAGCCAGTAGAGCTGCTGCTT	544	GCCUGCAGCAGUAGA	952	UCUACUGGCUGCAGGCUUGAC
137	GTAGAGCTGCTGCTTCCTTCGGCCTTGTCCGAGCAAACAGAGGCG	545	CGGCCUUGUCCGAGCA	953	UGCUCGGACAAGGCCGAAGGA
138	TTCGGCCTTGTCCGAGCAAACAGAGGCGCTCATCCACAGAGCCAC	546	ACAGAGGCGCUCAUCA	954	UGAUGAGCGCCUCUGUUUGCU
139	AGCAAACAGAGGCGCTCATCCACAGAGCCACATCTGTTAGTGTGC	547	CCACAGAGCCACAUCA	955	UGAUGGCUCUGGGAGAUGGAG
140	GATGGATACATTTATTTTGAATACAGCCATGCTTTCCAGGCAGT	548	GAAUACAGCCAUGCUA	956	UAGCAUGGCUGUAUUCAAAAU

【表１－１４】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
141	ATGGATAACATTTATTTTGAATACAGCCATGCTTTTCCAGGCAGTT	549	AAUACAGCCAUGCUUA	957	UAAGCAUGGCUGUAUUCAAAA
142	TGGAGATAACATTTATTTTGAATACAGCCATGCTTTCAGGCAGTTA	550	AUACAGCCAUGCUUUA	958	UAAAGCAUGGCUGUAUUCAAA
143	GGATAACATTTATTTTGAATACAGCCATGCTTTTCCAGGCAGTTAC	551	UACAGCCAUGCUUUCA	959	UGAAAGCAUGGCUGUAUUCAA
144	GATAACATTTATTTTGAATACAGCCATGCTTTCAGGCAGTTACA	552	ACAGCCAUGCUUUCCA	960	UGGAAAGCAUGGCUGUAUUCA
145	ATAACATTTATTTTGAATACAGCCATGCTTTTCCAGGCAGTTACAG	553	CAGCCAUGCUUUCCAA	961	UUGGAAAGCAUGGCUGUAUUC
146	TAACATTTATTTTGAATACAGCCATGCTTTCAGGCAGTACAGA	554	AGCCAUGCUUUCCAGA	962	UCUGGAAAGCAUGGCUGUAUU
147	TGAATACAGCCATGCTTTCCAGGCAGTACAGAGTTTTTATGCAAA	555	CAGGCAGUACAGAGA	963	UCUCUGUAACUGCCUGGAAAG
148	GAATACAGCCATGCTTTCCAGGCAGTACAGAGTTTTATGCAAAA	556	AGGCAGUUACAGAGUA	964	UACUCUGUAACUGCCUGGAAA
149	AATACAGCCATGCTTTCCAGGCAGCTACAGAGTTTTTATGCAAAAG	557	GGCAGUUACAGAGUUA	965	UAACUCUGUAACUGCCUGGAA
150	ATACAGCCATGCTTTCAGGCAGTTACAGAGTTTTTATGCAAAAGA	558	GCAGUUACAGAGUUUA	966	UAAACUCUGUAACUGCCUGGA
151	TACAGCCATGCTTTCCAGGCAGTTACAGAGTTTTATGGCAAAAGAT	559	CAGUUACAGAGUUUUA	967	UAAAACUCUGUAACUGCCUGG

【表１－１５】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
152	ACAGCCATGCTTTCAGGCAGTTACAGAGTTTTATGAAAAGATA	560	AGUUACAGAGUUUUAA	968	UUAAAACUCUGUAACUGCCUG
153	CAGCCATGCTTTCCAGGCAGTTACAGAGTTTTTATGCAAAAGATAC	561	GUUACAGAGUUUUAUA	969	UAUAAAACUCUGUAACUGCCU
154	GGCAGTTACAGAGTTTTTATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGG	562	GCAAAAGAUACAGUUA	970	UAACUGUAUCUUUUGCAUAAA
155	AGTTTTATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTA	563	AGUUGACAUCAAAGGA	971	UCCUUUGAUGUCAACUGUAUC
156	GTTTTTATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTAT	564	GUUGACAUCAAAGGUA	972	UACCUUUGAUGUCAACUGUAU
157	TTTTATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTATT	565	UUGACAUCAAAGGUUA	973	UAACCUUUGAUGUCAACUGUA
158	TTTTATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTATTT	566	UGAGCAUCAAAGGUUCA	974	UGAACUGUUUGAUGUCAACUGU
159	TTATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTATTTC	567	GACAUCAAAGGUUCUA	975	UAGAACCUUUGAUGUCAACUG
160	TATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTATTTCT	568	ACAUCAAAGGUUCCA	976	UGAGAACCUUUGAUGUCAACU
161	ATGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTATTTCTG	569	CAUCAAAGGUUCUCAA	977	UUGAGAACCUUUGAUGUCAAC
162	TGCAAAAGATACAGTTGACATCAAAGGTTCTCAAATTATTTCTGG	570	AUCAAAGGUUCUCAAA	978	UUUGAGAACCUUUGAUGUCAA

【表１－１６】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
163	AAAGGTTCTCAAATTATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCT	571	CUGGCAUUGUUACUA	979	UAGUUAACAAUGCCAGAAAUA
164	AAGGTTCTCAAATTATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCTG	572	UGGCAUUGUUAACUA	980	UAAGUUAACAAUGCCAGAAAU
165	AGGTTCTCAAATTATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCTGT	573	GGCAUUGUUAACUUAA	981	UUAAGUUAACAAUGCCAGAAA
166	GGTTCTCAAATTATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCTGTG	574	GCAUUGUUACUUAGA	982	UCUAAGUUAACAAUGCCAGAA
167	GTTCTCAAATTATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCTGTGA	575	CAUUGUUACUUAGAA	983	UUCUAAGUUAACAAUGCCAGA
168	TTCTCAAATTATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCTGTGAT	576	AUUGUUACUUAGAGA	984	UCUCUAAGUUAACAAUGCCAG
169	TCTCAAATTATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCTGTGATT	577	UUGUUAACUUAGAGAA	985	UUCUCUAAGUUAACAAUGCCA
170	ATTTCTGGCATTGTTAACTTAGAGAAGCCTGTGATTTGCTCTTTG	578	UAGAGAAGCCUGAA	986	UUCACAGGCUUCUCUAAGUUA
171	TTAGAGAAGCCTGTGATTTGCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATAC	579	GCUCUUUGGCUGCCA	987	UUGGCAGCCAAAGAGCAAAUC
172	GAGCCTGTGATTTGCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAA	580	UUGGCUGCCAUCAUAA	988	UUAUGAUGGCAGCCAAAGAGC
173	GTGATTTGCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTC	581	CCAUCAUAAAAUACCA	989	UGGUAUUUUAUGAUGGCAGCC
174	GATTTGCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTCAA	582	AUCAUAAAAUACCUA	990	UGAGGUAUUUUAUGAUGGCAG

【表１－１７】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
175	ATTTGCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTCAAC	583	UCAUAAAAUACCUCAA	991	UUGAGGUAUUUUAUGAUGGCA
176	TTTGCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTAACT	584	CAUAAAAUACCUCAAA	992	UUUGAGGUAUUUUAUGAUGGC
177	TTGCCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTCAACTT	585	AUAAAAUACCUAAAA	993	UUUUGGUAUUUUAUGAUGG
178	TGCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTCAACTTG	586	UAAAAUACCUCAAAAGA	994	UCUUUGAGGUAUUUUAUGAUG
179	GCTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTCACTTGG	587	AAAAUACCUCAAAAGAA	995	UUCUUUGAGGUAUUUUAUGAU
180	CTCTTTGGCTGCCATCATAAAATACCTCAAAGAATTCAACTTGGA	588	AAAUACCUCAAAGAAA	996	UUUCUUUGAGGUAUUUUAUGA
181	CATCATAAAATACCTCAAAGAATTCACTTGGAAAAGATGGCTCTC	589	GAAUUCAACUUGGAAA	997	UUUCCAAGUUGAAUUCUUUGA
182	ATACCTCAAAGAATTCACTTGGAAAAGATGCTCTCCAAACCTGA	590	UUGGAAAAGAUGCUCA	998	UGAGCAUCUUUUCCAAGUUGA
183	AGATGCTCTCCAAACCTGAGAATTTTAAACAGCTATCAAGTAAAA	591	GAAUUUUAAACAGCUA	999	UAGCUGUUUAAAAUUCUCAGG
184	GATGCTCTCCAAACCTGAGAATTTTAAACAGCTATCAAGTAAAAT	592	AAUUUUAAACAGCUAA	1000	UUAGCUGUUUAAAAUUCUCAG
185	ATGCTCTCCAAACCTGAGAATTTTAAACAGTATCAAGTAAAATG	593	AUUUUAAACAGCUAUA	1001	UAUAGCUGUUUAAAAUUCUCA

【表１－１８】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
186	TGCTCTCCAAACCTGAGAATTTTAAACAGCTATCAAGTAAAATGG	594	UUUUAAACAGCUAUCA	1002	UGAUAGCUGUUUAAAAUUCUC
187	GCTCTCCAAACCTGAGAATTTTAAACAGTATCAAGTAAAATGGA	595	UUUAAACAGCUAUCAA	1003	UUGAUAGCUGUUUAAAAUUCU
188	TTTTATGACAATTAATGGAACAAATTAAGGAATCTGGAAATCCTA	596	CAACAUUAAGGAAUCA	1004	UGAUUCCUUAAUGUUGUUCCA
189	TTATGACAATTAATGGAACAAATTAAGGAATCTGGAAATCCTAC	597	AACAUUAAGGAAUCUA	1005	UAGAUUCCUAAUGUUGUUCC
190	TATGACATTAATGGAACAAATTAAGGAATCTGGAAATCCTACA	598	ACAUUAAGGAAUCUGA	1006	UCAGAUUCCUUAAUGUUGUUC
191	ATGACAATTAATGGAACAAATTAAGGAATCTGGAAATCCTACAG	599	CAUUAAGGAAUCUGGA	1007	UCCAGAUUCCUUAAUGUUGUU
192	TGACAATTAATGGAACAAATTAAGGAATCTGGAAATCCTACAGA	600	AUUAAGGAAUCUGGAA	1008	UUCCAGAUUCCUUAAUGUUGU
193	AGGAATCGGAAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAA	601	AGAAUCAGACUGAUAA	1009	UUAUCAGUCUGAUUCUGUAGG
194	GGAATCTGGAAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAAG	602	GAAUCAGACUGAUAUA	1010	UAUAUCAGUCUGAUUCUGUAG
195	GAATCTGGAAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAAGG	603	AUCAGACUGAUAUGA	1011	UCAUAUCAGUCUGAUUCUGUA
196	AATCTGGAAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAAGGA	604	AUCAGACUGAUAUGAA	1012	UUCAUAUCAGUCUGAUUCUGU

【表１－１９】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
197	ATCTGGAAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAAGGAA	605	UCAGACUGAUAUGAAA	1013	UUUCAUAUCAGUCUGAUUCUG
198	TCTGGAAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAAGGAAG	606	CAGACUGAUAUGAAAA	1014	UUUUCAUAUCAGUCUGAUUCU
199	TGGAAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAAGGAAGTT	607	GACUGAUAUGAAAACA	1015	UGUUUUCAUAUCAGUCUGAUU
200	AAATCCTACAGAATCAGACTGATATGAAAACCAAAGGAAGTTTGC	608	UGAUAUGAAAACCAAA	1016	UUUGGUUUUCAUAUCAGUCUG
201	CAAAGGGAAGTTTGCTGTGGGTTTTAGACCACACTAAAACTTCATT	609	GUUUUAGACCACUA	1017	UAGGUGGGUCUAAAACCCACA
202	AAAGGGAAGTTTGCTGTGGGTTTTAGACCACACTAAAACTTCATTT	610	UUUUAGACCACUAA	1018	UUAGUGUGGUCUAAAACCCAC
203	AAGGAAGTTTGCTGTGGGTTTTAGACCACACTAAAACTTCATTTG	611	UUUAGACCACUAAA	1019	UUUAGUGGUCUAAAACCCA
204	ACCACACTAAAACTTCATTTGGGAGACGGAAGTTAAAGAAGTGGG	612	UGGGAGACGGAAGUUA	1020	UAACUUCCGUCUCCCAAAUGA
205	TTAAAAGAAGTGGGTGACCCAGCCACTCCTTAAATTAAGGGAAATA	613	AGCCACUCCUUAAAUA	1021	UAUUUAAGGAGGGCGGGGUUC
206	GAAATAAATGCCCGGCTTGATGCTGTATCGGAAGTTCTCCATTCA	614	AUGCUGUAUCGAGA	1022	UCUUCCGAUACAGCAUCAAGC
207	AAATAAATGCCCGGCTTGATGCTGTATCGGAAGTTCTCCATTCAG	615	UGCUGUAUCGAAGUA	1023	UACUUCCGAUACAGCAUAAG

【表１－２０】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
208	AATAAATGCCCGGCTTGATGCTGTATCGGAAGTTCTCCATTCAGA	616	GCUGUAUCGAGUUA	1024	UAACUUCCGAUACAGCAUCAA
209	ATAAATGCCCGGCTTGATGCTGTATCGGAAGTTCTCCATTCAGAA	617	CUGUAUCGAAGUUCA	1025	UGAACUUCCGAUACAGCAUCA
210	TAAATGCCCGGCTTGATGCTGTATCGGAAGTTCTCCATTCAGAAT	618	UGUAUCGGAAGUUCUA	1026	UAGAACUUCCGAUACAGCAUC
211	AAATGCCCGGCTTGATGCTGTATCGGAAGTTCTCCATTCAGAATC	619	GUAUCGGAAGUUCUCA	1027	UGAGAACUUCCGAUACAGCAU
212	AATGCCCGGCTTGATGCTGTATCGGAAGTTCTCCATTCAGAATCT	620	UAUCGAAGUUCCCA	1028	UGGAGAACUUCCGAUACAGCA
213	CATTCAGAATCTAGTGTGTTTTGGTCAGATAGAAATCATCTACGT	621	UGGUCAGAUAGAAAA	1029	UUUUCUAUCUGACCAAACACA
214	TTCAGAATCTAGTGTGTTTTGGTCAGATAGAAAATCATCTACGTAA	622	GGUCAGAUAGAAAUA	1030	UAUUUUCUAUCUGACCAAACA
215	TCAGAATCTAGTGGTTTTTGGTCAGATAGAAAATCATCTACGTAAA	623	GUCAGAUAGAAAAUCA	1031	UGAUUUUCUAUCUGACCAAAC
216	CAGAATCTAGTGGTTTTTGGTCAGATAGAAAATCATCTACGTAAAT	624	UCAGAUAGAAAAUCAA	1032	UUGAUUUUCUAUCUGACCAAA
217	AGAATCTAGTGGTTTTTGGTCAGATAGAAAATCATCTACGTAAATT	625	CAGAUAGAAAAUCAUA	1033	UAUGAUUUUCUAUCUGACCAA
218	GAATCTAGTGGTTTTTGGTCAGATAGAAAATCATCTACGTAAATTG	626	AGAUAGAAAAUCAUCA	1034	UGAGAUUUUCUAUCUGACCA

【表１－２１】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
219	GAAAATCATCTACGTAAATTGCCCG ACATAGAGAGGGGACTCTGT	627	UGCCCGACAUA GAGAA	1035	UUCUCUAUGUCGGG CAAUUUA
220	GACATAGAGAGGGGACTCTGTAGCA TTTATCACAAAAAATGTTCT	628	GUAGCAUUUAU CACAA	1036	UUGUGAUAAAUGCU ACAGAGU
221	ACATAGAGAGGGGACTCTGTAGCAT TTATCACAAATGTTCTA	629	UAGCAUUUAUC ACAAA	1037	UUUGUGAUAAAUGC UACAGAG
222	CATAGAGAGGGGACTCTGTAGCATT TATCACAAAAAATGTTCTAC	630	AGCAUUUAUCA CAAAA	1038	UUUUGUGAUAAAUG CUACAGA
223	ATTTATCACAAAAAATGTTCTACCC AAGAGTTCTTCTTGATTGTC	631	CUACCAAGAGU UCUA	1039	UAGAACUCUUGGGU AGAACAU
224	TTATCACAAAAAATGTTCTACCCAA GAGTTCTTCTTGATTGTTCAA	632	ACCAAGAGUUC UUCA	1040	UGAAGAACUCUUGG GUAGAAC
225	TATCACAAAAAATGTTCTACCCAAG AGTTCTTCTTGATTGTCAAA	633	CCCAAGAGUUC UUCUA	1041	UAGAAGAACUCUUG GGUAGAA
226	ATCACAAAAAATGTTCTACCCAAGA GTTCTTCTTGATTGTCAAAA	634	CCAAGAGUUCU UCUUA	1042	UAAGAAGAACUCUU GGGUAGA
227	TCACAAAAAATGTTCTACCCAAGAG TTCTTCTTGATTGTCAAAAC	635	CAAGAGUUCUU CUUGA	1043	UCAAGAAGAACUCU UGGGUAG
228	CACAAAAAATGTTCTACCCAAGAGT TCTTCTTGATTGTCAAAACT	636	AAGAGUUCUUC UUGAA	1044	UUCAAGAAGAACUC UUGGGGUA
229	ACAAAAAATGTTCTACCCAAGAGTT CTTCTTGATTGTCAAAACTT	637	AGAGUUCUUCU UGAUA	1045	UAUCAAGAAGAACU CUUGGGU

【表１－２２】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
230	TTCTACCCAAGAGTTCTTCTTGATTGTCAAAACTTTATATCACCT	638	UUGAUUGUCAAAACUA	1046	UAGUUUUGACAAUCAAGAAGA
231	TTGTCAAAACTTTATATCACCTAAAGTCAGAATTTCAAGCAATA	639	CCUAAAGUCAGAAUUA	1047	UAAUUCUGACUUUAGGUGAUA
232	TGTCAAAACTTTATATCACCTAAAGTCAGAATTTCAATAAT	640	CUAAAGUCAGAAUUUA	1048	UAAAUUCUGACUUUAGGUGAU
233	GTCAAAACTTTATATCACCTAAAGTCAGAATTTCAAGCAATAATA	641	UAAAGUCAGAAUUUCA	1049	UGAAAUUCUGACUUUAGGUGA
234	TCAAAACTTTATATCACCTAAAGTCAGAATTTCAATAATAC	642	AAAGUCAGAAUUUCAA	1050	UUGAAAUUCUGACUUUAGGGG
235	CAAAACTTTATATCACCTAAAGTCAGAATTTCAATAATACC	643	AAGUCAGAAUUUCAAA	1051	UUUGAAAUUCUGACUUUAGGU
236	CCTAAAGTCAGAATTTCAAGCAATAATACCTGCTGTTAATTCCCA	644	GCAAUAAUACCUGCUA	1052	UAGCAGGUAUUAUUGCUUGAA
237	GAATTTCAAGCAATAATACCTGCTGTTAATTCCCACATTCAGTCA	645	CUGCUGUUAAUUCCCA	1053	UGGGAAUUAACAGGUAUU
238	ATTTCAAGCAATAATACCTGCTGTTAATTCCCACATTCAGTCAGA	646	GCUGUUAAUUCCCACA	1054	UGUGGGAAUUAACAGGGUA
239	TTAATTCCCACATTCAGTCAGACTTGCTCCGGACCGTTATTTTAG	647	AGACUUGCUCCGGACA	1055	UGUCCGGAGCAAGUCUGACUG
240	ATTTTAGAAATTCCTGAACTCCTCAGTCAGTGGAGCATTACTTA	648	UCCUCAGUCCAGGGGA	1056	UCCACUGGACUGAGGAGUUCA

【表１－２３】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
241	TTCCTGACTCCTCAGTCCAGTGGAGCATTACTTAAAGATACTCA	649	AGGGGGAGCAUUACUUA	1057	UAAGUAAUGCUCCACUGGACU
242	CCTGAACTCCTCAGTCCAGTGGAGCATTACTTAAAGATACTCAAT	650	UGGAGCAUUACUUAAA	1058	UUUAAGUAAUGCUCCACUGGA
243	AAAACTGAATTATTTAAAGACCTTTCTGACTTCCCTTTAATAAAA	651	ACCUUUCUGACUUCCA	1059	UGGAAGCAGAAAGGUCUUUA
244	GAATTATTTAAAGACCTTTCTGACTTCCCTTTAATAAAAAAGAGG	652	CUGACUUCCCUUUAAA	1060	UUUAAAGGGAAGCAGAAAGG
245	AATTATTTAAAGACCTTTCTGACTTCCCTTTAATAAAAAAGGA	653	UGACUUCCCUUUAAUA	1061	UAUUAAAGGGAAGCAGAAAG
246	ATTATTTAAAGACCTTTCTGACTTCCCTTTAATAAAAAAGAGGAA	654	GACUUCCCUUUAAUAA	1062	UUAUUAAAGGGAAGCAGAAA
247	TTATTTAAAGACCTTTCTGACTTCCCTTTAATAAAAAAGAGGAAG	655	ACUUCCCUUUAAUAAA	1063	UUUAUUAAAGGGAAGCAGAA
248	TATTTAAAGACCTTTCTGACTTCCCTTTAATAAAAAAGAGGAAGG	656	CUUCCCUUUAAUAAAA	1064	UUUUAUUAAAGGGAAGCAGA
249	GAAATTCAAGTGTTATTGACGAGATCCGAATGCATTTGCAAGAA	657	ACGAGAUCCGAAUGCA	1065	UGCAUUCGGAUCUCGUCAAUA
250	GTGTTATTGACGAGATCCGAATGCATTTGCAAGAAATACGAAAAA	658	AAUGCAUUUGCAAGAA	1066	UUCUUGCAAAUGCAUUCGGAU
251	TGTTATTGACGAGATCCGAATGCATTTGCAAGAAATACGAAAAT	659	AUGCAUUUGCAAGAA	1067	UUUCUUGCAAAUGCAUUCGGA

【表１－２４】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
252	GTTATTGACGAGATCCGAATGCATTTGCAAGAAATACGAAAAATA	660	UGCAUUUGCAAGAAAA	1068	UUUUCUUGCAAAUGCAUUCGG
253	TTATTGACGAGATCCGAATGCATTTGCAAGAAATACGAAAAATAC	661	GCAUUUGCAAGAAAUA	1069	UAUUUCUUGCAAAUGCAUUCG
254	TATTGACGAGATCCGAATGCATTTGCAAGAAATACGAAAATACT	662	CAUUUGCAAGAAAUAA	1070	UUAUUUCUUGCAAAUGCAUUC
255	GACGAGATCCGAATGCATTTGCAAGAAATACGAAAAATACTAAAA	663	UGCAAGAAAUACGAAA	1071	UUUCGUAUUUCUUGCAAAUGC
256	TTTCTGCACAATATGTGACAGTATCAGGACAGGATTTTATGATAGA	664	GUAUCAGGACAGGAGA	1072	UCUCCUGUCCUGAUACUGUCA
257	TCTGCACAATATGTGACAGTATCAGGACAGGATTTTATGATAGAA	665	UAUCAGGACAGGAGUA	1073	UACUCCUGUCCUGAUACUGUC
258	CTGCACAATTGGTGACAGTATCAGGACAGGAGTTTATGATAGAAA	666	AUCAGGACAGGAGUUA	1074	UAACUCCUGUCCUGAUACUGU
259	TGCACAATATGTGACAGTATCAGGACAGGAGTTTATGATAGAAAT	667	UCAGGACAGGAGUUUA	1075	UAAACUCCUGUCCUGAUACUG
260	GCACAATATGTGACAGTATCAGGACAGGAGTTTATGATAGAAATA	668	CAGGACAGGAGUUUAA	1076	UUAAACUCCUGUCCUGAUACU
261	CACAATTGGTGACAGTATCAGGACAGGAGTTTATGATAGAAATAA	669	AGGACAGGAGUUUAUA	1077	UAUAAACUCCUGUCCUGAUAC
262	ACAATTGTGGACAGTATCAGGACAGGAGTTTATGATAGAAATAAA	670	GGACAGGAGGUUUAUGA	1078	UCAUAAACUCCUGUCCUGAUA

【表１－２５】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
263	TCAGGACAGGAGTTTATGATAGAAATAAAGAACTCTGCTGTATCT	671	UAGAAAUAAAAGAACUA	1079	UAGUUCUUUAUUUCUAUCAUA
264	CAGGACAGGAGTTTATGATAGAAATAAAGAACTCTGCTGTATCTT	672	AGAAAUAAAGAACUCA	1080	UGAGUUCUUUAUUUCUAUCAU
265	AGGACAGGAGTTTATGATAGAAATAAAGAACTCTGCTGTATCTTG	673	GAAAUAAAAGAACUCUA	1081	UAGAGUUCUUUAUUUCUAUCA
266	GGACAGGAGTTTATGATAGAAATAAAGAACTCTGCTGTATCTTGT	674	AAAUAAAAGAACUCUGA	1082	UCAGAGUUCUUUAUUUCUAUC
267	GACAGGAGTTTATGATAGAAATAAAGAACTCTGCTGTATCTTGTA	675	AAUAAAAGAACCUUGCA	1083	UGCAGAGUUCUUUAUUUCUAU
268	TAAAAGAACTCTGCTGTATCTTGTATACCAACTGATTGGGTAAAGG	676	UUGUAUACCACUGAA	1084	UUCAGUUGGUAUACAAGAUAC
269	TACCAACTGATTGGGTAAAGGTTGGAAGCACAAAAGCTTGGAGCC	677	GGUUGGAAGCACAAAA	1085	UUUUGUGCUUCCAACCUUUAC
270	TGATTGGGTAAAGGTTGGAAGCACAAAAGCTGTGAGCCGCTTTCA	678	AGCACAAAAGCUGUGA	1086	UCACAGCUUUUGUGCUUCCAA
271	GATTGGGTAAAGGTTGGAAGCACAAAGCTGTGAGCCGCTTTCAC	679	GCACAAAAGCUGUGAA	1087	UUCACAGCUUUUGUGCUUCCA
272	ATTGGGTAAAGGTTGGAAGCACAAAGCTGTGAGCCGCTTTCACT	680	CACAAAAGCUGAGA	1088	UCUCACAGCUUUUGUGCUUCC
273	TTGGGTAAAGGTTGGAAGCACAAAGCTGTGAGCCGCTTCACTC	681	ACAAAAGCUGUGAGCA	1089	UGCUCACAGCUUUUGUGCUUC

【表１－２６】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
274	TGGGTAAAGGTTGGAAGCACAAAGCTGTGAGCCCCTTTCACTCT	682	CAAAAGCUGUGAGCCA	1090	UGGCUCACAGCUUUUGUGCUU
275	GGGTAAAGGTTGGAAGCACAAAGCTGTGAGCCCCTTTCACTCTC	683	AAAAGCUGUGAGCCGA	1091	UCGGCUACAGCUUUUGUGCU
276	GGTAAAGGTTGGAAGCACAAAGCTGTGAGCCGCTTCACTCTCC	684	AAAGCUGUGAGCCGCA	1092	UGCGCGUCACAGCUUUUGUGC
277	GAGCACAAAAGCTGTGAGCCGCTTTCACTCTCCTTTTATTGTAG	685	CCGCUUUCACUCUCCA	1093	UGGAGAGUGAAAGCGGCUCAC
278	AAGCACAAAAGCTGTGAGCCGCTTTCACTCTCCTTTTATTGTAGA	686	CGCUUUCACCUCUCUA	1094	UAGGAGAGUGAAAGCGGCUCA
279	AGCACAAAGCTGTGAGCCGCTTTCACTCTCCTTTTATTGTAGAA	687	GCUUUCACUCCUUA	1095	UAAGGAGAGUGAAAGCGGCUC
280	GCACAAAAGCTGTGAGCCGCTTTCACTCTCCTTTTATTGTAGAAA	688	CUUUCACUCCUUUA	1096	UAAAGGAGAGUGAAAGCGGCU
281	CACAAAAGCTGTGAGCCGCTTCACTCTCCTTTTATTGTAGAAAA	689	UUUCACUCCUCUUUUA	1097	UAAAAGGAGAGUGAAAGCGGC
282	ACAAAAGCTTGAGCCCCTTCACTCTCCTTTTATTGTAGAAAAT	690	UUCACUCCUCUUUUAA	1098	UUAAAAGGAGAGUGAAAGCGG
283	AGCTAGTCCTTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGA	691	UGCUGAAUGGCUUGAA	1099	UUCAAGCCAUUCAGCACUGCA
284	GCTAGTCCTTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAA	692	GCUGAAUGGCUUGAUA	1100	UAUCAAGCCAUUCAGCACUGC

【表１－２７】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
285	CTAGTCCTTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAA	693	CUGAAUGGCUUGAUUA	1101	UAAUCAAGCCAUUCAGCACUG
286	TAGTCCTTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAAT	694	UGAAUGGCUUGAUUUA	1102	UAAAUCAAGCCAUUCAGCACU
287	AGTCCTTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATT	695	GAAUGGCUUGAUUUUA	1103	UAAAAUCAAGCCAUUCAGCAC
288	CCTTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAG	696	UGGCUUGAUUUUCUAA	1104	UUAGAAAAUCAAGCCAUUCAG
289	CTTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGT	697	GGCUUGAUUUUCUAGA	1105	UCUAGAAAAUCAAGCCAUUCA
290	TTGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGTG	698	GCUUGAUUUUCUAGAA	1106	UUCUAGAAAAUCAAGCCAUUC
291	TGACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGTGA	699	CUUGAUUUUCUAGAGA	1107	UCUCUAGAAAAUCAAGCCAUU
292	GACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGTGAA	700	UUGAUUUUCUAGAGAA	1108	UUCUCUAGAAAAUCAAGCCAU
293	ACTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGTGAAC	701	UGAUUUUCUAGAGAAA	1109	UUUCUCUAGAAAAUCCAAGCCA
294	CTGCAGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGTGAACA	702	GAUUUUCUAGAGAAAA	1110	UUUUCUAGAAAAUCAAGCC
295	AGTGCTGAATGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGTGAACATTAT	703	UUCUAGAGAAAUUCAA	1111	UUGAAUUUCUCUAGAAAAUCA

【表１－２８】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
296	CTGAAGGCTTGATTTTCTAGAGAAATTCAGTGAACATTATCACT	704	AGAGAAAUUCAGAGAA	1112	UUCACUGAAUUUCUCUAGAAA
297	ATTTTCTAGAGAAATTCAGTGAACATTATCACTCCTTGTGTAAAG	705	UGAACAUUAUCACUCA	1113	UGAGGUGAUAAUGUUCACUGAA
298	TTTCTAGAGAAATTCAGTGAACATTATCACTCCTTGTGTAAAGCA	706	AACAUUAUCACCUCUA	1114	UAGGAGUGAUAAUGUUCACUG
299	CCTTGTGTAAAGCAGTGCATCACCTAGCAACTGTTGACTGCATTT	707	UCACCUAGCAACUGUA	1115	UACAGUUGCUAGGUGAUGCAC
300	CATCACCTAGCAACTGTTGACTGCATTTTCTCCCTGGCCAAGGTC	708	ACUGCAUUUUCCCA	1116	UGGGAGAAAAUGCAGUCAACA
301	ATTTTCTCCCTGGCCAAGGTCGCTAAGCAAGGAGATTACTGCAGA	709	UCGCUAAGGAGA	1117	UCUCCUUGCUUAGCGACCUUG
302	CCTGGCCAAGGTCGCTAAGCAAGGAGATTACTGCAGACCAACTGT	710	CAAGGAGAUUACUGCA	1118	UGCAGUAAUCCUCUUGCUUAG
303	TGTCCCAAATAATACAGATTTATCAGAGGACTCAGAGAGAGTAAT	711	UUAUCAGAGGACUCAA	1119	UUGAGUCCUUGAUAAAUCUG
304	AATACAGATTTACAGAGGACTCAGAGAGAGTAATGATAATTACC	712	ACUCAGAGAGAGUAAA	1120	UUUACUCUCUCUGAGUCCUCU
305	GATTTATCAGAGGACTCAGAGAGAGTAATGATAATTACCGGACCA	713	AGAGAGUAAUGAUAAA	1121	UUUAUCAUUACCUCUCUGGAG
306	ATTTATCAGAGGACTCAGAGAGAGTAATGATAATTACCGGACCAA	714	GAGAGUAUGAUAAUA	1122	UAUUAUCAUUACUCUCUCUGA

【表１－２９】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
307	TTTATCAGAGGACTCAGAGAGAGTAATGATAATTACCGGACCAAA	715	AGAGUAAUGAUAAUUA	1123	UAAUUAUCAUUACCUCUCUUG
308	TTATCAGAGGACTCAGAGAGAGTAATGATAATTACCGGACCAAAC	716	GAGUAAUGAUAAUUAA	1124	UUAAUUAUCAUUACUCUCUCU
309	CCGGACCAAACATGGGTGGAAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTG	717	AAAAGAGCCUACAUA	1125	UAUGUAGGAGCUCUUUCCACC
310	CCAAACATGGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTG	718	GCUCCUACAUAAAACA	1126	UGUUUUAUGUAGGAGCUCUUU
311	CAAACATGGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGA	719	CUCCUACAUAAAACAA	1127	UUGUUUUAUGUAGGAGCUCUU
312	AACATGGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGATT	720	CCUACAUAAAACAAGA	1128	UCUUGUUUUAUGUAGGAGCUC
313	ACATGGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGATTA	721	CUACAUAAAACAGUA	1129	UACUUGUUUUAUGUAGGAGCU
314	CATGGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGATTAC	722	UACAUAAAACAGUUA	1130	UAACUUGUUUUAUGUAGGAGC
315	ATGGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGATTACC	723	ACAUAAAACAGUUGA	1131	UCAACUUGUUUUAUGUAGGAG
316	TGGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGATTACCA	724	CAUAAAACAAGUUGCA	1132	UGCAACUUGUUUUAUGUAGGA
317	GGGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGATTACCAT	725	AUAAAACAAGUUGCAA	1133	UGCAACUUGUUUUAUGUAGG

【表１－３０】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
318	GGTGGAAAGAGCTCCTACATAAAACAAGTTGCATTGATTACCATC	726	UAAAACAAGUUGCAUA	1134	UAUGCAACUUGUUUUAUGUAG
319	CGACAATTGGGATTGTGGATGGCATTTTCACAAGGATGGGTGCTG	727	UGGCAUUUACAAGA	1135	UCUUGUGAAAAUGCCAUCCAC
320	GACAATTGGGATTGTGGATGGCATTTTCACAAGGATGGGTGCTGC	728	GGCAUUUACAAGGA	1136	UCCUUGUGAAAAUGCCAUCCA
321	ACAATTGGGATTGTGGATGGCATTTTCACAAGGATGGGTGCTGCA	729	GCAUUUUCACAAGGAA	1137	UUCCUUGUAAAUGCCAUCC
322	CAATTGGGGATTGTGGATGGCATTTTCACAAGGATGGGTGCTGCAG	730	CAUUUUCACAAGGAUA	1138	UAUCCUUGUGAAAAUGCCAUC
323	AATTGGGGATTGTGGATGGCATTTTCACAAGGATGGGTGCTGCAGA	731	AUUUUCACAAGGAUGA	1139	UCAUCCUUGUGAAAAUGCCAU
324	TGGCATTTTCACAAGGATGGGTGCTGCAGACAATATATATAAAGG	732	GGUGCUGCAGACAAUA	1140	UAUUGUCUGCAGCACCCAUCC
325	GCATTTTCACAAGGATGGGTGCTGCAGACAATATATATAAAGGAC	733	UGCUGCAGACAAUAUA	1141	UAUAUUGUCUGCAGCACCCAU
326	CATTTTCACAAGGATGGGTGCTGCAGACAATATATATAAAGGACA	734	GCUGCAGACAAUAUA	1142	UUAUAUUGUCUGCAGCACCCA
327	ATTTTCACAAGGATGGGTGCTGCAGACAATATATATAAAGGACAG	735	CUGCAGACAAUAUAUA	1143	UAUAUAUUGUCUGCAGCACCC
328	TTTTCACAAGGATGGGTGCTGCAGACAATATATATAAAGGACAGA	736	UGCAGACAAUAUAUAA	1144	UUAUAUAUUGUCUGCAGCACC

【表１－３１】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
329	TTTCACAAGGATGGGTGCTGCAGAC AATATATATAAAGGACAGAG	737	GCAGACAAUAU AUAUA	1145	UAUAUAUAUUGUCU GCAGCAC
330	TATAAAGGACAGAGTACATTTATGG AAGAACTGACTGACACAGCA	738	UUAUGGAAGAA CUGAA	1146	UUCAGUUCUUCCAU AAAUGUA
331	TTTATGGAAGAACTGACTGACAGCA GAAATAATCAGAAAAGCA	739	ACACAGCAGAA AUAAA	1147	UUUAUUUCUGCUGU GUCAGUC
332	AGAAATATCAGAAAAGCAACATCAC AGTCCTTGGTTATCTTGGA	740	ACAUCACAGUC CUUGA	1148	UCAAGGACUGUGAU GUUGCUU
333	ATCAGAAAAGCAACATCACAGTCCT TGGTTATCTTGGATGAACTA	741	AGUCCUUGGUU AUCUA	1149	UAGAUAACCAGGAC UGUGAU
334	ACATCACAGTCCTTGGTTATCTTGG GATGAACTAGGAAGAGGGACG	742	UCUUGGAUGAA CUAGA	1150	UCUAGUUCAUCCAA GAUAACC
335	TCACAGTCCTTGGTTATCTTGGATG AACTAGGAAGAGGGACGAGC	743	UGGAUGAACUA GGAAA	1151	UUUCCUAGUUCAUC CAAGAUA
336	ACTCATGATGGAATTGCCATTGCCT ATGCTACACTTGAGTATTTC	744	UUGCCUAUGCU ACACA	1152	UGUGUAGCAUAGGC AAUGGCA
337	CCTATGCTACACTTGAGTTATTTCA TCAGAGATGTGAAATCCTTAA	745	UUUCAUCAGAG AUGUA	1153	UACAUCUCUGAUGA AAUACUC
338	TATGCTACACTTGAGTTTTTCATCA GAGATGTGAAATCCTTAACC	746	UCAUCAGAGAU GAGAA	1154	UUCACAUCUCUGAU GAAAUAC
339	GTATTTCATCAGAGATGTGAAATCC TTAACCCTGTTTGTCACCCA	747	AAAUCCUUAAC CCUGA	1155	UCAGGGUAAGGAUU UCACAU

【表１－３２】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
340	TGTGAAATCCTTAACCCTGTTTGTCACCCATTATCCGCCAGTTTG	748	UUUGUCACCCAUUAUA	1156	UAUAAUGGGUGACAAACAGGG
341	CCTTAACCCTGTTTGTCACCCATTATCCGCCAGTTTGTGAACTAG	749	CCAUUAUCCCCAGUA	1157	UACUGGCGGAUAAUGGGUGAC
342	GTTTGTCACCCATTATCCGCCAGTTTGTGAACTAGAAAAAAATTA	750	CCAGUUUGGAACUAA	1158	UUAGUUCACAAACUGGCGAU
343	GTCACCCATTATCCGCAGTTTGTGAACTAGAAAAAAATTACTCA	751	UUUGUGAACUAGAAAA	1159	UUUUCUAGUUCACAAACUGGC
344	TTACCACATGGGGATTCTTGGTCAGTGAGGATGAAAGCAAACTGGA	752	GUCAGUGAGGAUGAAA	1160	UUUCAUCCUCACUGACCAAGA
345	AGAACAAGTCCCTGATTTTGTCACCTTCCTTTACCAAATAACTAG	753	GUCACCUUCCUUUACA	1161	UGUAAAGGAAGGUGACAAAAU
346	GAACAAGTCCCTGATTTTGTCACCTTCCTTTACCAAATAACTAGA	754	UCACCUUCCUUUACCA	1162	UGGUAAAGGGAAGGUGACAAAA
347	AAGTCCCTGATTTTGTCACCTTCCTTTACCAAATAACTAGAGGAA	755	CUUCCUUUACAAAUA	1163	UAUUUGGUAAAGGAAGGUGAC
348	AGTCCCTGATTTTGTCACCTTCCTTTACCAAATAACTAGAGGAAT	756	UUCCUUUACCAAAUAA	1164	UUAUUUGGUAAAGGGAAGGUGA
349	GTCCCTGATTTTGTCACCTTCCTTTACCAAATAACTAGAGGAATT	757	UCCUUUACCAAAUAAA	1165	UUUAUUUGGUAAAGGAAGGUG
350	TCCCTGATTTTGTCACCTTCCTTTACCAAATAACTAGAGGAATTG	758	CCUUUACCAAAUAACA	1166	UGUUAUUUGGUAAAGGGAGGGU

【表１－３３】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
351	TTGTCACCTTCCTTTACCAAATAACTAGAGGAATTGCAGCAAGGA	759	AAUAACUAGAGGAAUA	1167	UAUUCCUCUAGUUAUUUGGUA
352	CTTTACCAAATAACTAGAGGAATTGCAGCAAGGAGTTATGGATTA	760	GAAUUGCAGCAAGGAA	1168	UUCCUUGCUGCAAUUCCUCUA
353	CCAAATAACTAGAGGAATTGCAGCAAGGAGTTATGGATTAAATGT	761	GCAGCAAGGAGUUAUA	1169	UAUAACUCCUUGCUGCAAUUC
354	AATAACTAGAGGAATTGCAGCAAGGAGTTATGGATTAAATGTGGC	762	GCAAGGAGUUAUGGAA	1170	UUCCAUAACUCCUUGCUGCAA
355	ATAACTAGAGGAATTGCAGCAAGGAGTTATGGATTAAATGTGGCT	763	CAAGGAGUUAUGGAUA	1171	UAUCCAUAACUCCUUGCUGCA
356	ACTAGAGGAATTGCAGCAAGGAGTTATGGATTAAATGTGGCTAAA	764	GGAGUUAUGGAUUAAA	1172	UUUAAUCCAUAACUCCUUGCU
357	AGGAGTTATGGATTAAATGTGGCTAAACTAGCAGATGTTCCTGGA	765	UGGCUAAACUAGCAGA	1173	UCUGCUAGUUUAGCCACAUUU
358	CCTGGAGAAATTTTGAAGAAAGCAGCTCAAAGTCAAAAGAGCTG	766	AAGCAGCUACAAGUA	1174	UACUUGUGAGCUGCUUUCUUC
359	TAAATACGAAAAGAAAGAGACTCAAGTATTTTGCAAAGTTATGGA	767	ACUCAAGUAUUUUGCA	1175	UGCAAAAUACUUGAGUCUCUU
360	AAATACGAAAAGAAAGAGACTCAAGTATTTTGCAAAGTTTATGGAC	768	CUCAAGUAUUUUGCAA	1176	UUGCAAAAUACUUGAGUCUCU
361	AATACGAAAAGAAAGAGACTCAAGTATTTTGCAAAGTTATGGACG	769	UCAAGUAUUUUGCAAA	1177	UUUGCAAAAUACUUGAGUCUC

【表１－３４】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
362	ATACGAAAAGAAAGAGACTCAAGTATTTTGCAAAGTTTATGGACGA	770	CAAGUAUUUUGCAAAA	1178	UUUUGCAAAAUACUUGAGUCU
363	TACGAAAAGAAAGAGACTCAAGTATTTTGCAAAGTTTAGCGAT	771	AAGUAUUUGCAAGA	1179	UCUUUGCAAAAUACUUGAGUC
364	GAGACTCAAGTTTTTTGCAAAGTTATGGACGATGCATAATGCACA	772	AAGUUAUGGACGAUGA	1180	UCAUCGUCCAUAACUUUGCAA
365	AGAAGTGGACAGAGGAGTTCAACATGGAAGAAACACAGACTTCTC	773	CAACAUGGAAGAAACA	1181	UGUUUCUUCCAUGUUGAACUC
366	GAAGTGGACAGAGGAGTTCAACATGGAAGAAACACAGACTTCTCT	774	AACAUGGAAGAAACAA	1182	UUGUUUCUUCCAUGUUGAACU
367	AAGTGGACAGAGGAGTTCAACATGGAAGAAACACACAGACTTCTCTT	775	ACAUGGAAGAAACACA	1183	UGUGUUUCUUCCAUGUUGAAC
368	AGTGGACAGAGGAGTTCAACATGGAAGAAACACAGACTTCTCTTC	776	CAUGGAAGAAACACA	1184	UUGUGUUUCUUCCAUGUUGAA
369	GTGGACAGAGGAGTTCAACATGGAAGAAACACAGACTTCTCTTCT	777	AUGGAAGAAACACAGA	1185	UCUGUGUUUCUUCCAUGUUGA
370	AGAGGGAGTTCAACATGGAAGAAACACAGACTTCTCTTCTTCATTA	778	GAAACACAGACUUCUA	1186	UAGAAGUCUGUGUUUCUUCCA
371	GTTCAACATGGAAGAAACACAGACTTCTCTTCTTCATTAAAATGA	779	CAGACUUCUCUUCUUA	1187	UAAGAAGAGAAGUCUGUGUUU
372	CTTCATTAAAATGAAGACTACATTTGTGAACAAAAAATGGAGAAT	780	ACAUUUGUGAACAAAA	1188	UUUUGUUCACAAAUGUAGUCU

【表１－３５】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
373	ATTAAAAATACCAACTGTACAAAATAACTCTCCAGTAACAGCCTA	781	CAAAAUAACUCUCCA	1189	UUGGAGAGUUAUUUUGUACAG
374	TTAAAATAACCAACTGTACAAAATAACTCTCCAGTAACAGCCTAT	782	AAAAUAACUCUCCAGA	1190	UCUGGAGAGUUAUUUUGUACA
375	TGTACAAAATAACTCTCCAGTAACAGCCTATCTTTGTGTGACATG	783	GUAACGCCUAUCUUA	1191	UAAGAUAGGCUGUUUACGGAG
376	AGTAACGCTATCTTTGTGTGACATGTGAGCATAAAATTATGAC	784	GUGACAUGUGAGCAUA	1192	UAUGCUCACAUGUCACACAAA
377	AACAGCCTATCTTTGGTGACATGTGAGCATAAAATTATGACCAT	785	ACAUGUGAGCAUAAAA	1193	UUUUAUGCUCACAUGUCACAC
378	ATCTTTGTGTGACATGTGAGCATAAAATTATGACCATGGTATATT	786	GCAUAAAAUUAUGACA	1194	UGUCAUAAUUUUAUGCUCACA
379	ATGTGAGCATAAAATTATGACCATGGTATATTCCTATTGGAAACA	787	ACCAUGGUAUAUUCCA	1195	UGGAAUAUACCAUGGUCAUAA
380	TGTGAGCATAAAATTATGACCATGGTATATTCCTATTGGAAACAG	788	CCAUGGUAUAUUCCUA	1196	UAGGAAUAUACCAUGGUCAUA
381	AATTATGACCATGGTATATTCCTATTGGAAACAGAGAGGTTTTC	789	UCCUAUUGGAAACAGA	1197	UCUGUUUCCAAUAGGAAUAUA
382	TATGACCATGGTATATTCCTATTGGAAACAGAGAGGTTTTCTGA	790	UAUUGGAAACAGAGAA	1198	UUCUCUGUUUCCAAUAGGAAU
383	CCATGGTATATTCCTATTGGAAACAGAGAGGTTTTTTCTGAAGACA	791	GAAACAGAGAGGUUUA	1199	UAAACCUCUGUUUCCAAUA

【表１－３６】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
384	GTCTTTTTCAAGTTTCTGTCTTCCTAACTTTTCTACGTATAAACA	792	CUUCCUAACUUUUCUA	1200	UAGAAAAGUUAGGAAGACAGA
385	TTTTCAAGTTTCTGTCTTCCTAACTTTTCTACGTATATAAACACTCT	793	CUAACUUUUCUACGUA	1201	UACGUAGAAAAGUUAGGAAGA
386	TTTCAAGTTTCTGTCTTCCTAACTTTTCTACGTATATAAACACTCTT	794	UAACUUUUCUACGUAA	1202	UUACGUAGAAAAGUUAGGAAG
387	CTGTCTTCCTAACTTTTCTACGTATATAAACACTCTTGAATAGACTT	795	ACGUAUAAACACUCUA	1203	UAGAGUGUUUAUACGUAGAAA
388	TGTCTTCCTAACTTTTCTACGTATATAAACACTCTTGAATAGACTTC	796	CGUAUAAACACUCUUA	1204	UAAGAGUGUUUAUACGUAGAA
389	TCTTCCTAACTTTTCTACGTATATAAACACTCTTGAATAGACTTCCA	797	UAUAAACACUCUUGAA	1205	UUCAAGAGUGUUUAUACGUAG
390	TTTTCTACGTATAAACACTCTTGAATAGACTTCCACTTTGTAATT	798	CUUGAAUAGACUUCCA	1206	UGGAAGUCUAUUCAAGAGUGU
391	TACGTATAAACACTCTTGAATAGACTTCCACTTTGTAATTAGAAA	799	AUAGACUUCCACUUUA	1207	UAAAGUGGAAGUCUAUUCAAG
392	ACGTATAAACACTCTTGAATAGACTTCCACTTTGTAATTAGAAAA	800	UAGACUUCCACUUUGA	1208	UCAAAGUGGAAGUCUAUUCAA
393	TATAAACACTCTTGAATAGACTTCCACTTTGTAATTAGAAAATTT	801	ACUUCCACUUUGUAAA	1209	UUUACAAAGUGGAAGUCUAUU
394	AAACACTCTTGAATAGACTTCCACTTTGTAATTAGAAAATTTTAT	802	UCCACUUUGUAAUUAA	1210	UUAAUUACAAAGUGGAAGUCU

【表１－３７】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子領域	センス鎖の配列番号	センス鎖の配列	アンチセンス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列
395	AACACTCTTGAATAGACTTCCACTTTGTAATTAGAAAATTTTATG	803	CCACUUUGUAAUUAGA	1211	UCUAAUUACAAAGUGGAAGUC
396	AATTTTATGGACAGTAAGTCCAGTAAAGCCTTAAGTGGCAGAATA	804	CCAGUAAAGCCUUAAA	1212	UUUAAGGCUUUACUGGACUUA
397	AGTAAGTCCAGTAAAGCCTTAAGTGGCAGAATATAATTCCCAAGC	805	UAAGGGCAGAAUA	1213	UAUAUUCUGCCACUUAAGGCU
398	TCCAGTAAAGCCTTAAGTGGCAGAATATAATTCCCAAGCTTTTGG	806	GCAGAAUAUAAUUCCA	1214	UGGAAUUAUAUUCUGCCACUU
399	TGGCAACTGGGTGAATCTGGCAGGAATCTATCCATTGAACTAAAA	807	GCAGGAAUCUAUCCA	1215	UUGGAUAGAUUCCUGCCAGAU
400	CTGGGTGAATCTGGCAGGGAATCTATCCATTGAACTAAAATAATTT	808	AUCUAUCCAUUGAACA	1216	UGUUCAAUGGAUAGAUUCCUG
401	AAAATAATTTTATTATGCAACCAGTTTATCCACCAAGAACATAAG	809	ACCAGUUUAUCCACCA	1217	UGGUGGAUAAACUGGGUUGCAU
402	ATTTTATTATGCAACCAGTTTATCCACCAAGAACATAAGAATTTT	810	UUAUCCACCAAGAACA	1218	UGUUCUUGGUGGAUAAACUGG
403	TATGCAACCAGTTTATCCACCAAGAACATAAGAATTTTTTATAAG	811	CCAAGAACAUAAGAA	1219	UUUCUUAUGUUCUUGGUGGAU
404	AAGCTTTTAAAAACTAGAGCACAGAAGGAATAAGGTCATGAAATT	812	CACAGAAGGAAUAAGA	1220	UCUUAUUCCUUCUGUGCUCUA
405	TTTTAAAAACTAGAGCACAGAAGGAATAAGGTCATGAAATTTAAA	813	GAGGAAUAAGGUCAA	1221	UUGACCUUAUUCCUUCUGUGC
406	TTTAAAAACTAGAGCACAGAAGGAATAAGGTCATGAAATTTAAAA	814	AAGGAAUAGGUCAUA	1222	UAUGACCUUAUUCCUUCUGUG
407	AAGGTTAATATTGTCATAGGATTAAGCAGTTTAAAGATTGTTGG	815	GGAUUAAGCAGUUUAA	1223	UUAAACUGCUUAAUCCUAUGA
408	TATTGTCATAGGATTAAGCAGTTTAAAGATTGTTGGATGAAATTA	816	AGUUUAAAGAUUGUUA	1224	UAACAAUCUUUAAACUGCUUA

【０１５６】

いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物のオープンリーディングフレーム内にあるＭＳＨ３　ＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、３’非翻訳領域内にあるＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン３内の領域にハイブリダイズす

るのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン４内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン５内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン６内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン７内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン８内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン９内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１０内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１１内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１２内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１３内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１４内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１５内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１６内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１７内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１８内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン１９内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２０内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２１内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２２内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２３内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ転写産物のエクソン２４内の領域にハイブリダイズするのに十分な相補性を有する。

【０１５８】

下記表１Ｂは、各標的領域が含まれる遺伝子の位置（例えば、オープンリーディングフレームまたは３’非翻訳領域）、及び各標的領域が含まれるエクソンを開示する。

【０１５９】

【表２－１】

表１Ｂ．遺伝子特異的ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡに対するｍＲＮＡ配列の位置

遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン
1	ORF	1	137	ORF	8	273	ORF	16-17
2	ORF	1	138	ORF	8	274	ORF	16-17
3	ORF	1	139	ORF	8	275	ORF	16-17
4	ORF	1	140	ORF	9	276	ORF	16-17
5	ORF	2	141	ORF	9	277	ORF	17
6	ORF	2	142	ORF	9	278	ORF	17
7	ORF	2	143	ORF	9	279	ORF	17
8	ORF	2	144	ORF	9	280	ORF	17
9	ORF	2	145	ORF	9	281	ORF	17
10	ORF	2	146	ORF	9	282	ORF	17
11	ORF	2	147	ORF	9	283	ORF	17
12	ORF	2	148	ORF	9	284	ORF	17
13	ORF	2	149	ORF	9	285	ORF	17
14	ORF	2	150	ORF	9	286	ORF	17
15	ORF	2	151	ORF	9	287	ORF	17
16	ORF	2-3	152	ORF	9	288	ORF	17
17	ORF	2-3	153	ORF	9	289	ORF	17
18	ORF	2-3	154	ORF	9	290	ORF	17-18
19	ORF	2-3	155	ORF	9-10	291	ORF	17-18
20	ORF	2-3	156	ORF	9-10	292	ORF	17-18
21	ORF	3	157	ORF	9-10	293	ORF	17-18
22	ORF	3	158	ORF	9-10	294	ORF	17-18
23	ORF	3	159	ORF	9-10	295	ORF	17-18

【表２－２】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン
24	ORF	3	160	ORF	9-10	296	ORF	17-18
25	ORF	3	161	ORF	9-10	297	ORF	18
26	ORF	3	162	ORF	9-10	298	ORF	18
27	ORF	3	163	ORF	10	299	ORF	18
28	ORF	3	164	ORF	10	300	ORF	18
29	ORF	3	165	ORF	10	301	ORF	18
30	ORF	3	166	ORF	10	302	ORF	18
31	ORF	3	167	ORF	10	303	ORF	19-20
32	ORF	3	168	ORF	10	304	ORF	19-20
33	ORF	3	169	ORF	10	305	ORF	20
34	ORF	3	170	ORF	10	306	ORF	20
35	ORF	3	171	ORF	10	307	ORF	20
36	ORF	3	172	ORF	10	308	ORF	20
37	ORF	3	173	ORF	10	309	ORF	20
38	ORF	3	174	ORF	10	310	ORF	20
39	ORF	3	175	ORF	10	311	ORF	20
40	ORF	3	176	ORF	10	312	ORF	20
41	ORF	3	177	ORF	10	313	ORF	20
42	ORF	3	178	ORF	10	314	ORF	20
43	ORF	3	179	ORF	10	315	ORF	20
44	ORF	3	180	ORF	10	316	ORF	20
45	ORF	3	181	ORF	10	317	ORF	20
46	ORF	3	182	ORF	10	318	ORF	20
47	ORF	3	183	ORF	10-11	319	ORF	20-21

【表２－３】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン
48	ORF	4	184	ORF	10-11	320	ORF	20-21
49	ORF	4	185	ORF	10-11	321	ORF	20-21
50	ORF	4	186	ORF	10-11	322	ORF	20-21
51	ORF	4	187	ORF	10-11	323	ORF	20-21
52	ORF	4	188	ORF	11	324	ORF	20-21
53	ORF	4	189	ORF	11	325	ORF	21
54	ORF	4	190	ORF	11	326	ORF	21
55	ORF	4	191	ORF	11	327	ORF	21
56	ORF	4	192	ORF	11	328	ORF	21
57	ORF	4	193	ORF	11-12	329	ORF	21
58	ORF	4	194	ORF	11-12	330	ORF	21
59	ORF	4	195	ORF	11-12	331	ORF	21
60	ORF	4	196	ORF	11-12	332	ORF	21
61	ORF	4	197	ORF	11-12	333	ORF	21
62	ORF	4	198	ORF	11-12	334	ORF	21
63	ORF	4	199	ORF	11-12	335	ORF	21
64	ORF	4	200	ORF	11-12	336	ORF	21
65	ORF	4	201	ORF	12	337	ORF	21-22

【表２－４】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン
66	ORF	4	202	ORF	12	338	ORF	21-22
67	ORF	4	203	ORF	12	339	ORF	21-22
68	ORF	4	204	ORF	12	340	ORF	22
69	ORF	4	205	ORF	12	341	ORF	22
70	ORF	4	206	ORF	13	342	ORF	22
71	ORF	4	207	ORF	13	343	ORF	22
72	ORF	4	208	ORF	13	344	ORF	22
73	ORF	4	209	ORF	13	345	ORF	23
74	ORF	4	210	ORF	13	346	ORF	23
75	ORF	4	211	ORF	13	347	ORF	23
76	ORF	4	212	ORF	13	348	ORF	23
77	ORF	4	213	ORF	13	349	ORF	23
78	ORF	4	214	ORF	13	350	ORF	23
79	ORF	4	215	ORF	13	351	ORF	23
80	ORF	4	216	ORF	13	352	ORF	23
81	ORF	4	217	ORF	13	353	ORF	23
82	ORF	4	218	ORF	13	354	ORF	23
83	ORF	4	219	ORF	13	355	ORF	23
84	ORF	4	220	ORF	13	356	ORF	23
85	ORF	5	221	ORF	13	357	ORF	23
86	ORF	5	222	ORF	13	358	ORF	23
87	ORF	5	223	ORF	13-14	359	ORF	24
88	ORF	5	224	ORF	14	360	ORF	24
89	ORF	5	225	ORF	14	361	ORF	24
90	ORF	5	226	ORF	14	362	ORF	24
91	ORF	5	227	ORF	14	363	ORF	24
92	ORF	5	228	ORF	14	364	ORF	24

【表２－５】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン
93	ORF	5	229	ORF	14	365	ORF	24
94	ORF	5	230	ORF	14	366	ORF	24
95	ORF	5	231	ORF	14	367	ORF	24
96	ORF	5	232	ORF	14	368	ORF	24
97	ORF	5	233	ORF	14	369	ORF	24
98	ORF	5	234	ORF	14	370	ORF	24
99	ORF	5	235	ORF	14	371	ORF	24
100	ORF	5	236	ORF	14	372	ORF_3UTR	24
101	ORF	5-6	237	ORF	14	373	3UTR	24
102	ORF	5-6	238	ORF	14	374	3UTR	24
103	ORF	5-6	239	ORF	14	375	3UTR	24
104	ORF	6	240	ORF	14	376	3UTR	24
105	ORF	6	241	ORF	14	377	3UTR	24
106	ORF	6	242	ORF	14	378	3UTR	24
107	ORF	6	243	ORF	15	379	3UTR	24
108	ORF	6	244	ORF	15	380	3UTR	24
109	ORF	6	245	ORF	15	381	3UTR	24
110	ORF	6	246	ORF	15	382	3UTR	24
111	ORF	6	247	ORF	15	383	3UTR	24
112	ORF	6	248	ORF	15	384	3UTR	24
113	ORF	6	249	ORF	15	385	3UTR	24
114	ORF	6	250	ORF	15	386	3UTR	24
115	ORF	6	251	ORF	15	387	3UTR	24
116	ORF	6	252	ORF	15	388	3UTR	24
117	ORF	6	253	ORF	15	389	3UTR	24
118	ORF	6	254	ORF	15	390	3UTR	24
119	ORF	6	255	ORF	15	391	3UTR	24
120	ORF	6	256	ORF	15-16	392	3UTR	24

【表２－６】

遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン	遺伝子領域の配列番号	遺伝子位置	エクソン
121	ORF	7	257	ORF	15-16	393	3UTR	24
122	ORF	7	258	ORF	15-16	394	3UTR	24
123	ORF	7	259	ORF	15-16	395	3UTR	24
124	ORF	7	260	ORF	15-16	396	3UTR	24
125	ORF	7	261	ORF	15-16	397	3UTR	24
126	ORF	7	262	ORF	15-16	398	3UTR	24
127	ORF	7	263	ORF	16	399	3UTR	24
128	ORF	7	264	ORF	16	400	3UTR	24
129	ORF	7	265	ORF	16	401	3UTR	24
130	ORF	7	266	ORF	16	402	3UTR	24
131	ORF	7	267	ORF	16	403	3UTR	24
132	ORF	7	268	ORF	16	404	3UTR	24
133	ORF	7	269	ORF	16-17	405	3UTR	24
134	ORF	8	270	ORF	16-17	406	3UTR	24
135	ORF	8	271	ORF	16-17	407	3UTR	24
136	ORF	8	272	ORF	16-17	408	3UTR	24

【０１６０】

ｓｉＲＮＡの構造

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、一本鎖（ｓｓ）または二本鎖（ｄｓ）オリゴヌクレオチド構造の形態であってもよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、二分岐、三分岐、または四分岐分子であり得る。さらに、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、１つ以上のホスホジエステルヌクレオシド間結合及び／またはそのアナログ、例としてホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含有することができる。本開示のｓｉＲＮＡ分子は、２’糖修飾を有する化学修飾ヌクレオシドをさらに含有し得る。

【０１６１】

最も単純なｓｉＲＮＡは、ｓｓ－構造またはｄｓ－構造を含むリボ核酸で構成され、第１の鎖（すなわち、アンチセンス鎖）によって形成され、ｄｓ－ｓｉＲＮＡの場合は第２の鎖（すなわち、センス鎖）と共に形成される。第１の鎖は、標的核酸に対して少なくとも部分的に相補的である連続したヌクレオチドの伸長を含む。第２の鎖はまた、連続した

ヌクレオチドの伸長を含み、第２の伸長は、標的核酸に少なくとも部分的に同一である。第１の鎖と前記第２の鎖とは、互いにハイブリダイズして二本鎖構造を形成し得る。ハイブリダイゼーションは、典型的には、ワトソン・クリック塩基対形成によって生じる。

【０１６２】

第１及び第２の鎖の配列に応じて、ハイブリダイゼーションまたは塩基対合は、必ずしも完全または完璧ではなく、これは、第１及び第２の鎖が、ミスマッチのために１００％に塩基対合していないことを意味する。必ずしもｓｉＲＮＡのＲＮＡｉ活性に影響を与えることなく、１つ以上のミスマッチが、二本鎖内にも存在し得る。

【０１６３】

第１の鎖は、標的核酸に本質的に相補的な連続したヌクレオチドの伸長を含む。典型的には、標的核酸配列は、干渉リボ核酸の作用様式に従って、ｓｓ－ＲＮＡ、好ましくは、ｍＲＮＡである。そのようなハイブリダイゼーションは、ワトソン・クリック塩基対合を介して生じる可能性が最も高いが、必ずしもそれに限定されない。第１の鎖が、標的核酸配列に対する連続したヌクレオチドの相補的な伸長を有する程度は、８０％～１００％、例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％の相補性であり得る。

【０１６４】

本明細書に記載のｓｉＲＮＡ分子は、核酸塩基、リン酸骨格、リボースコア、５’及び３’末端、ならびに分岐に対する修飾を採用してもよく、ここで、ｓｉＲＮＡの複数の鎖は、共有結合し得る。

【０１６５】

小分子干渉ＲＮＡ分子の長さ

本発明の範囲内では、当技術分野で既知であり、これまでに未知であった任意の長さを本発明のために採用することができる。本明細書に記載される場合、本開示のｓｉＲＮＡ分子のアンチセンス鎖の潜在的な長さは、１０～３０ヌクレオチドの間（例えば、１０ヌクレオチド、１１ヌクレオチド、１２ヌクレオチド、１３ヌクレオチド、１４ヌクレオチド、１５ヌクレオチド、１６ヌクレオチド、１７ヌクレオチド、１８ヌクレオチド、１９ヌクレオチド、２０ヌクレオチド、２１ヌクレオチド、２２ヌクレオチド、２３ヌクレオチド、２４ヌクレオチド、２５ヌクレオチド、２６ヌクレオチド、２７ヌクレオチド、２８ヌクレオチド、２９ヌクレオチド、もしくは３０ヌクレオチド）、１５～２５ヌクレオチドの間（例えば、１５ヌクレオチド、１６ヌクレオチド、１７ヌクレオチド、１８ヌクレオチド、１９ヌクレオチド、２０ヌクレオチド、２１ヌクレオチド、２２ヌクレオチド、２３ヌクレオチド、２４ヌクレオチド、もしくは２５ヌクレオチド）、または１８～２３ヌクレオチドの間（例えば、１８ヌクレオチド、１９ヌクレオチド、２０ヌクレオチド、２１ヌクレオチド、２２ヌクレオチド、もしくは２３ヌクレオチド）である。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２１ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２２ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２３ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２４ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２５ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２６ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２７ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２８ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２９ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、３０ヌクレオチドである。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡ分子のセンス鎖は、１２～３０ヌクレオチドの間（例えば、１２ヌクレオチド、１３ヌクレオチド、１４ヌクレオチド、１５ヌクレオチド、１６ヌクレオチド、１７ヌクレオチド、１８ヌクレオチド、１９ヌクレオチド、２０ヌクレオチド、２１ヌクレオチド、２２ヌクレオチド、２３ヌクレオチド、２４ヌクレオチド、２５ヌクレオチド、２６ヌクレオチド、２７ヌクレオチド、２８ヌクレオチド、２９ヌクレオチド、もしくは３０ヌクレオチド）、または１４～２３ヌクレオチドの

間（例えば、１４ヌクレオチド、１５ヌクレオチド、１６ヌクレオチド、１７ヌクレオチド、１８ヌクレオチド、１９ヌクレオチド、２０ヌクレオチド、２１ヌクレオチド、２２ヌクレオチド、もしくは２３ヌクレオチド）である。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、１５ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、１６ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、１７ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、１８ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、１９ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２１ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２２ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２３ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２４ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２５ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２６ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２７ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２８ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、２９ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の長さは、３０ヌクレオチドである。

【０１６７】

２’糖修飾

本開示は、２’糖修飾を有する少なくとも１つ（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、またはそれ以上）のヌクレオシドを含むｓｓ－ｓｉＲＮＡ分子組成物及びｄｓ－ｓｉＲＮＡ分子組成物を含み得る。可能な２’－修飾は、ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルキニル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキルの全ての可能な配向を含み、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、置換または非置換のＣ１～Ｃ１０アルキルまたはＣ２～Ｃ１０アルケニル及びアルキニルであり得る。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）修飾を含む。他の潜在的な糖置換基としては、Ｃ１～Ｃ１０低級アルキル、置換低級アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリルまたはＯ－アラルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＯＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＳＯＣＨ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、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、オリゴヌクレオチドの薬物動態学的特性を改善するための基、またはオリゴヌクレオチドの薬力学的特性を改善するための基、及び類似する特性を有する他の置換基が挙げられる。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－メトキシエトキシ（２’－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）または２’－ＭＯＥとしても知られる）を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ジメチルアミノオキシエトキシ、すなわち、２’－ＤＭＡＯＥとしても知られるＯ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$基、及び２’－ジメチルアミノエトキシエトキシ（当技術分野では２’－Ｏ－ジメチルアミノ－エトキシ－エチルまたは２’－ＤＭＡＥＯＥとしても知られる）、すなわち、２’－Ｏ－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$を含む。他の潜在的な糖置換基としては、例えば、アミノプロポキシ（－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）、アリル（－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、－Ｏ－アリル（－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、及びフルオロ（Ｆ）が挙げられる。２’－糖置換基は、アラビノ（上）位またはリボ（下）位にあり得る。いくつかの実施形態では、２’－アラビノ修飾は、２’－Ｆである。ｓｉＲＮＡ分子の他の位置で、特に、３’末端ヌクレオシドまたは２’－５’結合オリゴヌクレオチドにおける糖の３’位と、５’末端ヌクレオチドの５’位で同様の修飾が行われてもよい。オリゴヌクレオチドはまた、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分等の糖模倣体を有してもよい。

【０１６８】

核酸塩基修飾

本開示のｓｉＲＮＡ分子はまた、核酸塩基（当技術分野では単に「塩基」または「複素

環式塩基部分」と称されることが多い）を含むヌクレオシドまたは他の代用もしくは模倣モノマーサブユニットを含み得る。核酸塩基は、広範囲に修飾または置換された別の部分であり、そのような修飾及び／または置換された核酸塩基は、本発明に従うことができる。本明細書で使用される場合、「非修飾の」または「天然の」核酸塩基は、プリン塩基のアデニン（Ａ）及びグアニン（Ｇ）、ならびにピリミジン塩基のチミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）及びウラシル（Ｕ）を含む。本明細書で複素環式塩基部分とも呼ばれる修飾核酸塩基には、他の合成及び天然核酸塩基、例として、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－メチル、ならびにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、２－プロピル、ならびにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－ハロウラシル及びシトシン、５－プロピニル（－Ｃ＝Ｃ－ＣＨ３）ウラシル及びシトシン、ならびにピリミジン塩基の他のアルキニル誘導体、６－アゾウラシル、シトシン及びチミン、５－ウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、及び他の８－置換アデニン及びグアニン、５－ハロ、特に、５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、及び他の５－置換ウラシル及びシトシン、７－メチルグアニン及び７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノ－アデニン、８－アザグアニン及び８－アザアデニン、７－デアザグアニン及び７－デアザグアニン及び３－デアザグアニン及び３－デアザグアニン、が含まれる。核酸塩基にはまた、プリンまたはピリミジン塩基が他の複素環、例えば、７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン、及び２－ピリドンで置き換えられているものも含めてもよい。さらなる核酸塩基としては、ＵＳ３，６８７，８０８に開示されるもの、Ｋｒｏｓｃｈｗｉｔｚ，Ｊ．Ｉ．，ｅｄ．Ｔｈｅ Ｃｏｎｃｉｓｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９０，ｐｐ．８５８－８５９に開示されるもの；Ｅｎｇｌｉｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ ３０：６１３，１９９１に開示されているもの；及びＳａｎｇｈｖｉ，Ｙ．Ｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １６，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｇａｉｔ，Ｍ．Ｊ．ｅｄ．，１９９３，ｐｐ．２８９－３０２に開示されるものが挙げられる。本開示のｓｉＲＮＡ分子は、１つ以上の複素環式塩基部分の代わりに多環式複素環式化合物を含むこともできる。多くの三環式複素環式化合物がこれまでに報告されている。これらの化合物は、修飾鎖の標的鎖への結合特性を増加させるためにアンチセンス用途で日常的に使用されている。

【０１６９】

第２の鎖においてグアノシンとの３個の水素結合を形成する代表的なシトシンアナログとしては、１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｋｕｒｃｈａｖｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ａｎｄ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，１６：１８３７－４６，１９９７）、１，３－ジアザフェノチアジン－２－オン（Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１１７：３８７３－４，１９９５）、及び６，７，８，９－テトラフルオロ－１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，３９：８３８５－８，１９９８）が挙げられる。これらの塩基修飾は、オリゴヌクレオチドに組み込まれる際に相補的グアニンとハイブリダイズすることが示されており、グアニンもまた、アデニンとハイブリダイズし、延長されたスタッキング相互作用によってらせんの熱安定性を向上させることが示されている（いずれも参照によって本明細書にその全容を援用するところのＵＳ１０／１５５，９２０及びＵＳ１０／０１３，２９５も参照）。さらなるらせん安定化特性は、シトシンアナログ／置換体が、剛性の１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン足場に結合したアミノエトキシ部分を有する場合に観察されている（Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１２０：８５３１－２，１９９８）。

【０１７０】
ヌクレオシド間結合修飾
本発明の設計における別の変数は、ｓｉＲＮＡ分子のリン酸骨格を構成するヌクレオシド間結合である。天然ＲＮＡリン酸骨格を本明細書で採用してもよいが、その誘導体を使用して、ｓｉＲＮＡ分子の望ましい特性を向上させてもよい。限定するものではないが、本開示で特に重要なのは、ｓｉＲＮＡ分子の一部または全体を加水分解から保護することである。加水分解速度を低下させる修飾の一例は、ホスホロチオエートである。骨格の任意の部分または全体は、リン酸置換（例えば、ホスホロチオエート）を含有し得る。例えば、ヌクレオシド間結合は、０～１００％の間のホスホロチオエート、例えば、０～１００％、１０～１００％、２０～１００％、３０～１００％、４０～１００％、５０～１００％、６０～１００％、７０～１００％、８０～１００％、９０～１００％、０～９０％、０～８０％、０～７０％、０～６０％、０～５０％、０～４０％、０～３０％、０～２０％、０～１０％、１０～９０％、２０～８０％、３０～７０％、４０％～６０％、１０～４０％、２０～５０％、３０～６０％、４０～７０％、５０～８０％、または６０～９０％の間のホスホロチオエート結合であり得る。同様に、ヌクレオシド間結合は、０～１００％の間のホスホジエステル結合、例えば、０～１００％、１０～１００％、２０～１００％、３０～１００％、４０～１００％、５０～１００％、６０～１００％、７０～１００％、８０～１００％、９０～１００％、０～９０％、０～８０％、０～７０％、０～６０％、０～５０％、０～４０％、０～３０％、０～２０％、０～１０％、１０～９０％、２０～８０％、３０～７０％、４０％～６０％、１０～４０％、２０～５０％、３０～６０％、４０～７０％、５０～８０％、または６０～９０％の間のホスホジエステル結合であり得る。

【０１７１】
本発明で有用ないくつかの潜在的なｓｉＲＮＡ分子の具体的な例としては、修飾された、例えば、天然に存在しないヌクレオシド間結合を含有するオリゴヌクレオチドが挙げられる。本明細書で定義されるように、修飾ヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドは、リン原子を保持するヌクレオシド間結合及びリン原子を有しないヌクレオシド間結合を含む。本明細書の目的のために、及び当技術分野で時々参照されるように、ヌクレオシド間骨格にリン原子を有しない修飾オリゴヌクレオチドもまた、オリゴヌクレオシドであるとみなすことができる。好ましいリン含有修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。いくつかの実施形態では、その中にリン原子を含む修飾オリゴヌクレオチド骨格は、例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチル及び３’－アルキレンホスホネートを含む他のアルキルホスホネート、５’－アルキレンホスホネート、ホスフィネート、３’－アミノホスホラミデート及びアミノアルキルホスホラミデートを含むホスホラミデート、チノホスホラミデート、チノアルキルホスホネート、チノアルキルホスホトリエステル、セレノホスフェート、通常の３’－５’結合を有するボラノホスフェート、これらの２’－５’結合アナログ、ならびに１つ以上のヌクレオチド間結合が３’－３’、５’－５’、または２’－２’結合である反転した極性を有するもの、を含む。リン含有結合の調製を記載する例示的な米国特許としては、限定されるものではないが、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，４６９，８６３号；同第４，４７６，３０１号；同第５，０２３，２４３号；同第５，１７７，１９５号；同第５，１８８，８９７号；同第５，２６４，４２３号；同第５，２７６，０１９号；同第５，２７８，３０２号；同第５，２８６，７１７号；同第５，３２１，１３１号；同第５，３９９，６７６号；同第５，４０５，９３９号；同第５，４５３，４９６号；同第５，４５５，２３３号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７６，９２５号；同第５，５１９，１２６号；同第５，５３６，８２１号；同第５，５４１，３１６号；同第５，５５０，１１１号；同第５，５６３，２５３号；同第５，５７１，７９９号；同第５，５８７，３６１号；同第５，６２５，０５０号；同第６，０２８，１８８号；同第６，１２４，４４５号；同第６，１６０，１０９号；同第６，１６９，１７０号；同第６，１７２，２０９号；同第６，２３９，２６５号；同

第６，２７７，６０３号；同第６，３２６，１９９号；同第６，３４６，６１４号；同第６，４４４，４２３号；同第６，５３１，５９０号；同第６，５３４，６３９号；同第６，６０８，０３５号；同第６，６８３，１６７号；同第６，８５８，７１５号；同第６，８６７，２９４号；同第６，８７８，８０５号；同第７，０１５，３１５号；同第７，０４１，８１６号；同第７，２７３，９３３号；同第７，３２１，０２９号；及び米国特許第ＲＥ３９４６４号、が挙げられ、それらのそれぞれの全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、その中にリン原子を含まない修飾オリゴヌクレオチド骨格は、短鎖アルキルもしくはシクロアルキルヌクレオシド間結合、混合ヘテロ原子及びアルキルもしくはシクロアルキルヌクレオシド間結合、または１つ以上の短鎖ヘテロ原子もしくは複素環式ヌクレオシド間結合によって形成される骨格を有する。これらには、モルホリノ結合（ヌクレオシドの糖部分から部分的に形成される）；シロキサン骨格；スルフィド、スルホキシド及びスルホン骨格；ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；リボアセチル骨格；アルケン含有骨格；スルファメート骨格；メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格；スルホネート及びスルホンアミド骨格；アミド骨格；ならびにＮ、Ｏ、Ｓ及びCH_2成分部分が混合された他の骨格を有するものが含まれる。非リン骨格の調製を教示する米国特許の非限定的な例としては、限定されるものではないが、米国特許第５，０３４，５０６号、同第５，１６６，３１５号、同第５，１８５，４４４号、同第５，２１４，１３４号、同第５，２１６，１４１号、同第５，２３５，０３３号、同第５，６４，５６２号、同第５，２６４，５６４号、同第５，４０５，９３８号、同第５，４３４，２５７号、同第５，４６６，６７７号、同第５，４７０，９６７号、同第５，４８９，６７７号、同第５，５４１，３０７号、同第５，５６１，２２５号、同第５，５９６，０８６号、同第５，６０２，２４０号、同第５，６０８，０４６号、同第５，６１０，２８９号、同第５，６１８，７０４号、同第５，６２３，０７０号、同第５，６６３，３１２号、同第５，６３３，３６０号、同第５，６７７，４３７号、及び同第５，６７７，４３９号、が挙げられ、それらのそれぞれの全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７３】

ｓｉＲＮＡ分子の修飾パターン

以下のセクションでは、本開示のｓｉＲＮＡ分子を組み込むことができる例示的な足場のセットを提供する。

【０１７４】

本開示のいくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、式Ｉによって表される領域を含むアンチセンス鎖を含有してもよく、式Ｉは、５’～３’方向に以下であり、

$$A-B-(A')_j-C-P^2-D-P^1-(C'-P^1)_k-C'$$

式Ｉ；

式中、Ａは、式Ｃ－P^1－Ｄ－P^1で表され；各Ａ’は、式Ｃ－P^2－Ｄ－P^2で表され；Ｂは、式Ｃ－P^2－Ｄ－P^2－Ｄ－P^2－Ｄ－P^2で表され；各Ｃは、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）リボヌクレオシドであり；各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－フルオロ（２’－Ｆ）リボヌクレオシドであり；各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；各P^1は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；各P^2は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；ｊは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）であり；ｋは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）である。いくつかの実施形態では、ｊは、４である。いくつかの実施形態では、ｋは、４である。いくつかの実施形態では、ｊは、４であり、ｋは、４である。アンチセンスは、標的核酸配列に対して相補的（例えば、完全または部分的に相補的）である。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ１で表される構造を含み、式Ａ１は

、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ
式Ａ１；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【０１７６】
本開示のいくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、式ＩＩによって表される領域を含むアンチセンス鎖を含有してもよく、式ＩＩは、５’～３’方向に以下であり、
Ａ－Ｂ－（Ａ’）$_{j}$－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{1}－（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{k}$－Ｃ’
式ＩＩ；
式中、Ａは、式Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；各Ａ’は、式Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}で表され；Ｂは、式Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}で表され；各Ｃは、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）リボヌクレオシドであり；各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－フルオロ（２’－Ｆ）リボヌクレオシドであり；各Ｄは、２’－ＦリボヌクレオシドであるＰ^{1}は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；各Ｐ^{2}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；ｊは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）であり；ｋは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）である。いくつかの実施形態では、ｊは、４である。いくつかの実施形態では、ｋは、４である。いくつかの実施形態では、ｊは、４であり、ｋは、４である。アンチセンスは、標的核酸配列に対して相補的（例えば、完全または部分的に相補的）である。
【０１７７】
いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ２で表される構造を含み、式Ａ２は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ
式Ａ２；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【０１７８】
本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式ＩＩＩで表される構造を含み、式ＩＩＩは、５’～３’方向に、以下であり、
Ｅ－（Ａ’）$_{m}$－Ｆ
式ＩＩＩ；
式中、Ｅは式（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{2}$で表され；Ｆは式（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｃ、（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｃ、（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ、または（Ｃ－Ｐ^{2}）$_{3}$－Ｄ－Ｐ^{2}－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄで表され；Ａ’、Ｃ、Ｄ、Ｐ^{1}、及びＰ^{2}は、式Ｉで定義されるとおりであり；ｍは１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）である。いくつかの実施形態では、ｍは４である。センス鎖は、アンチセンス鎖に対して相補的（例えば、完全または部分的に相補的）である。
【０１７９】
本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ１で表される構造を含み、式Ｓ１は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ｓ１；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【０１８０】
本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ２で表される構造を含み、式Ｓ２は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ
式Ｓ２；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【０１８１】
本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ３で表される構造を含み、式Ｓ３は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ
式Ｓ３；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【０１８２】
本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ４で表される構造を含み、式Ｓ４は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ
式Ｓ４；
式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。
【０１８３】
本開示のいくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、式ＩＶによって表される領域を含むアンチセンス鎖を含有してもよく、式ＩＶは、５’～３’方向に以下であり、
Ａ－（Ａ’）$_{j}$－Ｃ－Ｐ^{2}－Ｂ－（Ｃ－Ｐ^{1}）$_{k}$－Ｃ’
式ＩＶ；
式中、Ａは、式Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；各Ａ’は、式Ｃ－Ｐ^{2}－Ｄ－Ｐ^{2}で表され；Ｂは、式Ｄ－Ｐ^{1}－Ｃ－Ｐ^{1}－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；各Ｃは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドであり；各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－Ｆリボヌクレオシドであり；各Ｄは、２’－ＦリボヌクレオシドであるＰ^{1}は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；各Ｐ^{2}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；ｊは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）であり；ｋは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）である。いくつかの実施形態では、ｊは、６である。いくつかの実施形態では、ｋは、４である。いくつかの実施形態では、ｊは、６であり、ｋは、４である。アンチセンスは、標的核酸に対して相補的（例えば、完全または部分的に相補的）である。
【０１８４】
いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ３で表される構造を含み、式Ａ３は、５’～３’方向に、以下であり、
Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－

Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ａ３；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【０１８５】

本開示のいくつかの実施形態では、本開示のｓｉＲＮＡは、式Ｖで表されるセンス鎖を有することができ、式Ｖは、５’～３’方向に、以下であり、

$$E-(A')_m-C-P^2-F$$

式Ｖ；

式中、Ｅは式（Ｃ－$Ｐ^1$）$_2$で表され；Ｆは式Ｄ－$Ｐ^1$－Ｃ－$Ｐ^1$－Ｃ、Ｄ－$Ｐ^2$－Ｃ－$Ｐ^2$－Ｃ、Ｄ－$Ｐ^1$－Ｃ－$Ｐ^1$－Ｄ、またはＤ－$Ｐ^2$－Ｃ－$Ｐ^2$－Ｄで表され；Ａ’、Ｃ、Ｄ、$Ｐ^1$、及び$Ｐ^2$は、式ＩＶで定義されるとおりであり；ｍは１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）である。いくつかの実施形態では、ｍは５である。センス鎖は、アンチセンス鎖に対して相補的（例えば、完全または部分的に相補的）である。

【０１８６】

本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ５で表される構造を含み、式Ｓ５は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ｓ５；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【０１８７】

本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ６で表される構造を含み、式Ｓ６は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ

式Ｓ６；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ７で表される構造を含み、式Ｓ７は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ

式Ｓ７；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【０１８８】

本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ８で表される構造を含み、式Ｓ８は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ

式Ｓ８；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－ＦリボヌクレオシドをＯは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌ

クレオシド間結合を表す。

【０１８９】

本開示のいくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、式ＶＩによって表される領域を含むアンチセンス鎖を含有してもよく、式ＶＩは、５’～３’方向に以下であり、

$$A-B_j-E-B_k-E-F-G_l-D-P^1-C'$$

式ＶＩ；

式中、Ａは、式Ｃ－Ｐ^1－Ｄ－Ｐ^{1}で表され；各Ｂは、式Ｃ－Ｐ^{2}で表され；各Ｃは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドであり；各Ｃ’は、独立して、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドまたは２’－Ｆリボヌクレオシドであり；各Ｄは、２’－Ｆリボヌクレオシドであり；各Ｅは、式Ｄ－Ｐ^2－Ｃ－Ｐ^{2}で表され；Ｆは、式Ｄ－Ｐ^1－Ｃ－Ｐ^{1}で表され；各Ｇは、式Ｃ－Ｐ^{1}で表され；各Ｐ^{1}は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；各Ｐ^{2}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；ｊは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）であり；ｋは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）であり；ｌは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）である。いくつかの実施形態では、ｊは、３である。いくつかの実施形態では、ｋは、６である。いくつかの実施形態では、ｌは、２である。いくつかの実施形態では、ｊは、３であり、ｋは、６であり、ｌは、２である。アンチセンス鎖は、標的核酸に対して相補的（例えば、完全または部分的に相補的）である。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式Ａ４で表される構造を含み、式Ａ４は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｂ－Ｓ－Ａ

式Ａ４；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【０１９１】

本開示のいくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、式ＶＩＩによって表される領域を含むセンス鎖を含有してもよく、式ＶＩＩは、５’～３’方向に以下であり、

$$H-B_m-I_n-A'-B_o-H-C$$

式ＶＩＩ；

式中、Ａ’は、式Ｃ－Ｐ^2－Ｄ－Ｐ^{2}で表され；各Ｈは、式（Ｃ－Ｐ^1）$_2$で表され；各Ｉは、式（Ｄ－Ｐ^2）で表され；Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｐ^1、及びＰ^{2}は、式ＶＩで定義されたとおりであり；ｍは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）であり；ｎは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）であり；ｏは、１～７の整数（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）である。いくつかの実施形態では、ｍは３である。いくつかの実施形態では、ｎは３である。いくつかの実施形態では、ｏは３である。いくつかの実施形態では、ｍは３であり、ｎは３であり、ｏは３である。センス鎖は、アンチセンス鎖に対して相補的（例えば、完全または部分的に相補的）である。

【０１９２】

本開示のいくつかの実施形態では、センス鎖は、式Ｓ９で表される構造を含み、式Ｓ９は、５’～３’方向に、以下であり、

Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ｂ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｏ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ａ

式Ｓ９；

式中、Ａは、２’－Ｏ－Ｍｅリボヌクレオシドを表し、Ｂは、２’－Ｆリボヌクレオシドを表し、Ｏは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、Ｓは、ホスホロチオエートヌ

クレオシド間結合を表す。

【０１９３】

本開示のいくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、式ＶＩＩＩによって表される領域を含むアンチセンス鎖を含有してもよく、

$$Z-((A-P-)_n(B-P-)_m)_q;$$

式ＶＩＩＩ

式中、Ｚは、５’リン安定化部分であり；各Ａは、２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）リボヌクレオシドであり；各Ｂは、２’－フルオロ－リボヌクレオシドであり；各Ｐは、独立して、ホスホジエステル結合及びホスホロチオエート結合から選択されるヌクレオシド間結合であり；ｎは、１～５の整数（例えば、１、２、３、４、または５）であり；ｍは、１～５の整数（例えば、１、２、３、４、または５）であり；ｑは１～３０の間の整数（１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０）である。

【０１９４】

ｓｉＲＮＡの合成方法

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、以下でさらに論じられるように、当技術分野では周知の標準的な方法、例えば、Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ，　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ．から市販されているような自動ＤＮＡ合成装置の使用によって合成することができる。

【０１９５】

ｓｉＲＮＡ剤は、液相有機合成または固相有機合成、またはその両方を使用して調製することができる。有機合成は、非天然ヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを容易に調製することができるという利点がある。本開示のｓｉＲＮＡ分子は、液相有機合成または固相有機合成、またはその両方を使用して調製することができる。

【０１９６】

さらに、本明細書に開示される任意のｓｉＲＮＡ剤について、連結ヌクレオシドを体系的に付加または除去して、より長いまたはより短い配列を生成することによって、さらなる最適化を達成できることが企図される。さらになお、そのような最適化された配列は、分子をさらに最適化する（例えば、血清安定性もしくは循環半減期の増加、熱安定性の増大、膜貫通送達の強化、及び／または特定の位置もしくは細胞型への標的化）ために、当技術分野で公知である及び／または本明細書で論じられるような、例えば、代替ヌクレオシド、代替糖部分、及び／または代替ヌクレオシド間結合を含む、本明細書に記載されるような、または当技術分野で公知であるような、修飾ヌクレオシド及び／または修飾ヌクレオシド間結合の導入によって調整することができる。

【０１９７】

二価カチオン

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、オキシアニオン部分が、Ba^{2+}、Be^{2+}、Ca^{2+}、Cu^{2+}、Mg^{2+}、Mn^{2+}、Ni^{2+}、またはZn^{2+}などの二価金属カチオンとのイオン結合によって静電的に中和されたホスホロチオエートヌクレオシド間結合などの１つ以上のホスホジエステルヌクレオシド間結合及び／またはその類似体を含むことができる。

【０１９８】

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、１つ以上の二価カチオン（例えば、Ba^{2+}、Be^{2+}、Ca^{2+}、Cu^{2+}、Mg^{2+}、Mn^{2+}、Ni^{2+}、もしくはZn^{2+}、またはそれらの組み合わせ）で飽和した複数のカチオン性結合部位（例えば、電子高密度部位）を含むことができる。二価カチオンは通常、それらの正電荷のため、負電荷を有する原子（例えば、単位負電荷または部分負電荷を有するリン酸基またはホスホロチオエート基からのオキシアニオン）との反応性を有する。

【０１９９】

１つ以上の二価カチオンは、結晶格子の形態で測定した場合、約３０ピコメートル～約１５０ピコメートル（例えば、約３０ピコメートル～約１４０ピメートル、約４０ピコメートル～約１３０ピコメートル、約５０ピコメートル～約１２０ピコメートル、約６０ピコメートル～約１１０ピコメートル、約６０ピコメートル～約１００ピメートル、または約６０ピコメートル～約９０ピコメートル）のイオン半径を有し得る。Ｒ．　Ｄ．　Ｓｈａｎｎｏｎ，　Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒａｐｈｉｃａ　Ａ．　３２：７５１－７６７，　１９７６によって開示される二価カチオンの計算された結晶半径を、参照によって本明細書に援用する。

【０２００】

１つ以上の二価カチオンによるｓｉＲＮＡ分子のカチオン性結合部位の飽和度は、約１０％～約１００％（例えば、約２０％～約１００％、約３０％～約１００％、約４０％～約１００％、約５０％～約１００％、約６０％～約１００％、約７０％～約１００％、約８０％～約１００％、または約９０％～約１００％）の範囲であり得る。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１０～３０ヌクレオチドの長さを有してよく、合計１０～３０個の二価カチオンにイオン結合していてよい。例えば、ｓｉＲＮＡ分子中のアンチセンス鎖ヌクレオチドと二価カチオンとのモル比は、１：３～３：１（例えば、１：３、１．１：３、１．２：３、１．３：３、１．４：３、１．５：３、１．６：３、１．７：３、１．８：３、１．９：３、２：３、２．１：３、２．２：３、２．３：３、２．４：３、２．５：３、２．６：３、２．７：３、２．８：３、２．９：３、１：１、３：２．９、３：２．８、３：２．７、３：２．６、３：２．５、３：２．４、３：２．３、３：２．２、３：２．１、３：２、３：１．９、３：１．８、３：１．７、３：１．６、３：１．５、３：１．４、３：１．３、３：１．２、３：１．１、または３：１）の範囲であってよい。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子のセンス鎖は、１０～３０ヌクレオチドの長さを有してよく、合計１０～３０個の二価カチオンにイオン結合していてよい。例えば、ｓｉＲＮＡ分子中のセンス鎖ヌクレオチドと二価カチオンとのモル比は、１：３～３：１（例えば、１：３、１．１：３、１．２：３、１．３：３、１．４：３、１．５：３、１．６：３、１．７：３、１．８：３、１．９：３、２：３、２．１：３、２．２：３、２．３：３、２．４：３、２．５：３、２．６：３、２．７：３、２．８：３、２．９：３、１：１、３：２．９、３：２．８、３：２．７、３：２．６、３：２．５、３：２．４、３：２．３、３：２．２、３：２．１、３：２、３：１．９、３：１．８、３：１．７、３：１．６、３：１．５、３：１．４、３：１．３、３：１．２、３：１．１、または３：１）の範囲であってよい。

【０２０３】

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、特定のモル比で１つ以上の二価カチオンと組み合わせることができる。ｓｉＲＮＡ分子と二価カチオンとの特定のモル比は、二価カチオンによって得られる傷害性の利点に関連し得る。例えば、ｓｉＲＮＡ分子と二価カチオンとのモル比は、１：１０～１：５０（例えば、１：１０、１：１１、１：１２、１：１３、１：１４、１：１５、１：１６、１：１７、１：１８、１：１９、１：２０、１：２１、１：２２、１：２３、１：２４、１：２５、１：２６、１：２７、１：２８、１：２９、１：３０、１：３１、１：３２、１：３３、１：３４、１：３５、１：３６、１：３７、１：３８、１：３９、１：４０、１：４１、１：４２、１：４３．　１：４４、１：４５、１：４６、１：４７、１：４８、１：４９、または１：５０）の範囲であってよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子と二価カチオンとのモル比は、１：１８～１：３８（例えば、１：１８、１：１９、１：２０、１：２１、１：２２、１：２３、１：２４、１：２５、１：２６、１：２７、１：２８、１：２９、１：３０、１：３１、１：３２、１：３３、１：３４、１：３５、１：　３６、１：３７、または１：３８）の範囲であってよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子と二価カチオンとのモル比は、１：２０～１

：２５（例えば、１：２０、１：２１、１：２２、１：２３、１：２４、または１：２５）の範囲であってよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子と二価カチオンとのモル比は、１：２０であってよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子と二価カチオンとのモル比は、１：２５であってよい。

【０２０４】

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、１つ以上の二価カチオンと組み合わせることができ、二価カチオンは特定の濃度または濃度範囲で存在する。二価カチオンの濃度は、二価カチオンによって得られる傷害性の利点に関連し得る。例えば、二価カチオンの濃度は、２０ｍＭ～１５０ｍＭ（例えば、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、または１５０　ｍＭ）とすることができる。いくつかの実施形態では、二価カチオンの濃度は、２０ｍＭ～１００　ｍＭ（例えば、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００ｍＭ）とすることができる。いくつかの実施形態では、二価カチオンの濃度は、３５ｍＭ～７５ｍＭ（例えば、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、または７５ｍＭ）とすることができる。いくつかの実施形態では、二価カチオンの濃度は、４０ｍＭ～７０ｍＭ（例えば、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、または７０ｍＭ）とすることができる。

【０２０５】

ｓｉＲＮＡ分子は、負電荷を有する１つ以上の原子を含んでよく、二価カチオンは、正電荷を含んでよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子と二価カチオンとは、組成物中に存在する負電荷と正電荷とが特定の比となるような量で存在する。負電荷と正電荷との比を決定する方法は当該技術分野では周知のものであり、例えば、参照によって本明細書にその開示内容を援用するところのＦｕｒｓｔ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ．，　３７：２６８５－２６９１，　２０１６に示される。いくつかの実施形態では、負電荷と正電荷との比は、０．７５～７．５（例えば、０．７６、０．７７、０．７８、０．７９、０．８０、０．８１、０．８２、０．８３、０．８４、０．８５、０．８６、０．８７、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４．０、４．１、４

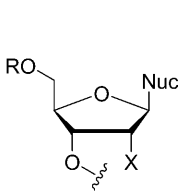
．２、４．３、４．４、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、または７．５）である。いくつかの実施形態では、負電荷と正電荷との比は、１．０～２．０（例えば、１．０～１．９、１．０～１．８、１．０～１．７、１．０～１．６、１．０～１．５、１．０～１．４、１．０～１．３、１．０～１．２、１．０～１．１、１．１～２．０、１．２～２．０、１．３～２．０、１．４～２．０、１．５～２．０、１．６～２．０、１．７～２．０、１．８～２．０、または１．９～２．０）である。いくつかの実施形態では、負電荷と正電荷との比は、０．７５～６．５（例えば、０．７５～５．５、０．７５～４．５、０．７５～３．５、０．７５～２．５、０．７５～１．５、または０．７５～１）である。いくつかの実施形態では、負電荷と正電荷との比は、１～７．５（例えば、１．５～７．５、２．５～７．５、３．５～７．５、４．５～７．５、５．５～７．５、または６．５～７．５）である。

【０２０６】

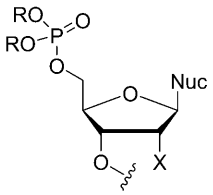
５’リン安定化部分

本開示のｓｉＲＮＡ分子を分解からさらに保護するために、５’－リン安定化部分を採用することができる。５’－リン安定化部分は、５’－ホスフェートを置き換えて、ホスフェートの加水分解を防止する。５’－ホスフェートの加水分解は、遺伝子サイレンシングの必要なステップであるＲＩＳＣへの結合を防止する。ＲＩＳＣへの結合を妨げないホスフェートの任意の置換が本開示において企図される。いくつかの実施形態では、５’－ホスフェートの置換は、インビボの加水分解に対しても安定である。ｓｉＲＮＡ分子の各鎖には、独立して、任意選択で、任意の好適な５’－リン安定化部分を採用してもよい。

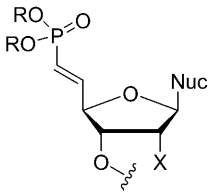
【化５】



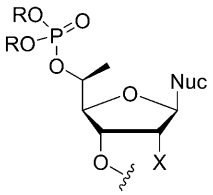
式IX



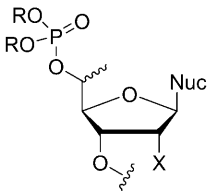
式X



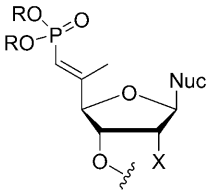
式XI



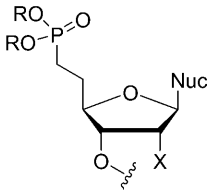
式XII



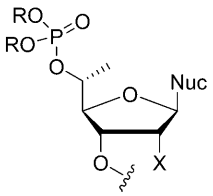
式XIII



式XIV



式XV



式XVI

【０２０７】

いくつかの例示的なエンドキャップを、式ＩＸ～ＸＶＩに実証する。式ＩＸ～ＸＶＩ中のＮｕｃは、本明細書に記載の核酸塩基または核酸塩基誘導体または置換体を表す。式ＩＸ～ＸＶＩ中のＸは、本明細書に記載の２’－修飾を表す。いくつかの実施形態では、式ＩＸのようなヒドロキシ、式Ｘのようなホスフェート、式ＸＩ及びＸＩＶのようなビニルホスホネート、式ＸＩＩ、ＸＩＩＩ、及びＸＶＩのような５’－メチル置換ホスフェート、式ＸＶのようなメチレンホスホネート、または式ＸＩに示されるように５’－リン安定化部分としてのビニル５’－ビニルホスホネートを採用する。

【０２０８】

疎水性部分

本開示は、１つ以上の疎水性部分が結合したｓｉＲＮＡ分子をさらに提供する。疎水性

部分は、本開示のｓｉＲＮＡ分子の５’末端または３’末端に共有結合することができる。本開示のｓｉＲＮＡ分子に使用するのに好適な疎水性部分の非限定的な例としては、コレステロール、ビタミンＤ、トコフェロール、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ドコヘキサエン酸、ドコサン酸、ＰＣ－ドコサン酸、エイコサペンタエン酸、リトコール酸、または前述の疎水性部分とＰＣとの任意の組み合わせを挙げてもよい。

【０２０９】

ｓｉＲＮＡ分岐

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、分岐していてもよい。例えば、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、本明細書に記載されるような、いくつかの分岐パターンのうちの１つを有し得る。

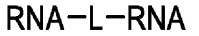
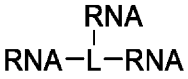
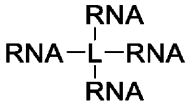
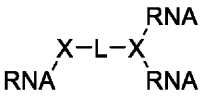
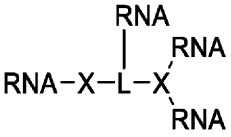
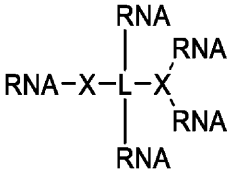
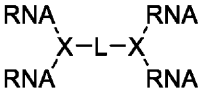
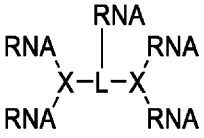
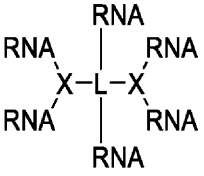
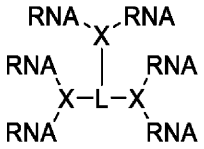
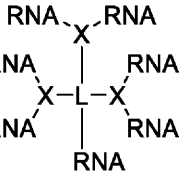
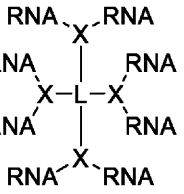
【０２１０】

本開示によれば、本明細書に開示されるｓｉＲＮＡ分子は、分岐ｓｉＲＮＡ分子であってもよい。ｓｉＲＮＡ分子は、分岐していなくてもよく、またはリンカーを介して接続された二分岐、三分岐、または四分岐であってもよい。各主な分岐は、２、３、４、５、６、７、または８個の別々のＲＮＡ一本鎖または二本鎖を可能にするように、さらに分岐させてもよい。リンカー上の分岐点は、同じ原子に由来してもよく、またはリンカーに沿って別々の原子に由来してもよい。いくつかの例示的な実施形態を表２に列挙する。

【０２１１】

【表３】

表２．分岐ｓｉＲＮＡ構造

二分岐	三分岐	四分岐
 式XVII	 式XX	 式XXIV
 式XVIII	 式XXI	 式XXV
 式XIX	 式XXII	 式XXVI
	 式XXIII	 式XXVII
		 式XXVIII

【０２１２】

いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡ分子は、分岐ｓｉＲＮＡ分子である。いくつかの実施形態では、分岐ｓｉＲＮＡ分子は、二分岐、三分岐、または四分岐である。いくつかの実施形態では、二分岐ｓｉＲＮＡ分子は、式ＸＶＩＩ～ＸＩＸのいずれか１つで表され、式中、各ＲＮＡは、独立してｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌは、リンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分（例えば、ホスホロアミダイト、トシル化ソルケタール、１，３－ジアミノプロパノール、ペンタエリスリトール、またはＵＳ１０，４７８，５０３に記載されている分岐点部分のいずれか１つ）を表す。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、三分岐ｓｉＲＮＡ分子は、式ＸＸ～ＸＸＩＩＩのいずれか１つによって表され、式中、各ＲＮＡは独立してｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌは、リンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、四分岐ｓｉＲＮＡ分子は、式ＸＸＩＶ～ＸＸＶＩＩＩのいず

れか１つで表され、式中、各ＲＮＡは独立してｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌは、リンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分を表す。

【０２１５】

リンカー

本明細書に記載のｓｉＲＮＡの複数の鎖は、リンカーによって共有結合させてもよい。この分岐の効果により、とりわけ細胞透過性が改善され、ＣＮＳ内の細胞（例えば、ニューロンまたはグリア細胞）へのより良好なアクセスが可能になる。本発明のｓｉＲＮＡと不適合ではない任意のリンカー部分を採用することができる。リンカーとしては、２～１０のサブユニット（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０のサブユニット）のエチレングリコール鎖、アルキル鎖、炭水化物鎖、ブロックコポリマー、ペプチド、ＲＮＡ、ＤＮＡ、及び他のものが挙げられる。いくつかの実施形態では、リンカーの炭素原子または酸素原子は、任意選択で窒素原子で置換され、ヒドロキシル置換基を有するか、またはオキソ置換基を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカーである。開示された組成物及び方法で使用するのに好適なＰＥＧリンカーとしては、直鎖または非直鎖ＰＥＧリンカーが挙げられる。非直鎖ＰＥＧリンカーの例としては、分岐ＰＥＧ、直鎖フォークＰＥＧ、または分岐フォークＰＥＧが挙げられる。

【０２１６】

種々の重量のＰＥＧリンカーを、開示された組成物及び方法に使用してもよい。例えば、ＰＥＧリンカーは、５～５００ダルトンの間の重量を有し得る。いくつかの実施形態では、５００～１，０００ダルトンの間の重量を有するＰＥＧリンカーを使用してもよい。いくつかの実施形態では、１，０００～１０，０００ダルトンの間の重量を有するＰＥＧリンカーを使用してもよい。いくつかの実施形態では、２００～２０，０００ダルトンの間の重量を有するＰＥＧリンカーを使用してもよい。いくつかの実施形態では、リンカーは、ｓｉＲＮＡのセンス鎖に共有結合している。いくつかの実施形態では、リンカーは、ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖に共有結合している。いくつかの実施形態では、ＰＥＧリンカーは、トリエチレングリコール（ＴｒＥＧ）リンカーである。いくつかの実施形態では、ＰＥＧリンカーは、テトラエチレングリコール（ＴＥＧ）リンカーである。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、リンカーは、アルキル鎖リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、ＲＮＡリンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、ＤＮＡリンカーである。

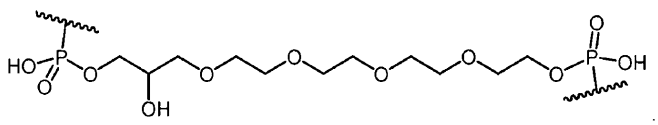
【０２１８】

リンカーは、２、３、４、または５個の独自のｓｉＲＮＡ鎖を共有結合し得る。リンカーは、ｓｉＲＮＡオリゴマーの任意の部分に共有結合し得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、各ｓｉＲＮＡ鎖のヌクレオシドの３’末端に結合する。いくつかの実施形態では、リンカーは、各ｓｉＲＮＡ鎖のヌクレオシドの５’末端に結合する。いくつかの実施形態では、リンカーは、共有結合形成部分を介して、ｓｉＲＮＡ鎖（例えば、センス鎖またはアンチセンス鎖）のヌクレオシドに結合する。いくつかの実施形態では、共有結合形成部分は、アルキル、エステル、アミド、カーボネート、カルバメート、トリアゾール、尿素、ホルムアセタール、ホスホネート、ホスフェート、及びホスフェート誘導体（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロアミデートなど）からなる群から選択される。

【０２１９】

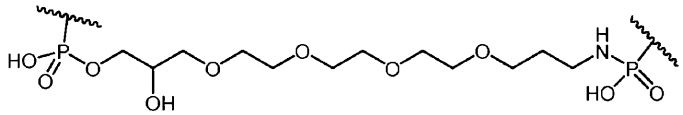
いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ１の構造を有する。

【化６】



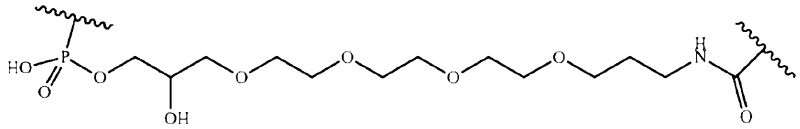
（式Ｌ１）

【０２２０】
いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ２の構造を有する。
【化７】



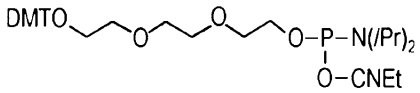
（式Ｌ２）

【０２２１】
いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ３の構造を有する。
【化８】



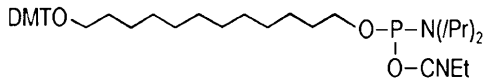
（式Ｌ３）

【０２２２】
いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ４の構造を有する。
【化９】



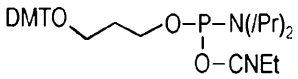
（式Ｌ４）

【０２２３】
いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ５の構造を有する。
【化１０】



（式Ｌ５）

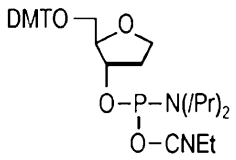
【０２２４】
いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ６の構造を有する。
【化１１】



（式Ｌ６）

【０２２５】
いくつかの実施形態では、リンカーは、以下に示すように、式Ｌ７の構造を有する。

【化１２】

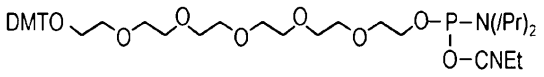


（式Ｌ７）

【０２２６】

いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ８の構造を有する。

【化１３】

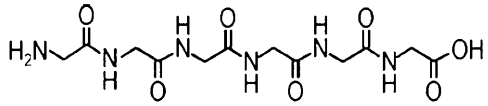


（式Ｌ８）

【０２２７】

いくつかの実施形態では、リンカーは、式Ｌ９の構造を有する。

【化１４】



（式Ｌ９）

【０２２８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される分岐ｓｉＲＮＡ分子のうちの１つ以上に使用するためのリンカーの選択は、例えば、本開示の１つ以上の分岐ｓｉＲＮＡ分子について望ましい疎水性が達成されるように、リンカーの疎水性に基づいてもよい。例えば、アルキル鎖を含有するリンカーを使用して、より少ない疎水性リンカーまたは親水性リンカーを有する分岐ｓｉＲＮＡ分子と比較して、分岐ｓｉＲＮＡ分子の疎水性を増加させてもよい。

【０２２９】

本明細書に開示されるｓｉＲＮＡ剤は、参照により本明細書に組み込まれる、Ｂｅａｕｃａｇｅ，Ｓ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．（ｅｄｒｓ．），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，２０００、に記載されているような当技術分野で十分に確立された方法によって合成及び／または修飾することができる。

【０２３０】

治療方法

本開示のＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子は、対象に送達されることによってマイクロサテライトリピート伸長疾患を治療するか、かつ／またはこの疾患に関連する表現型を軽減することができる。例えば、ｓｉＲＮＡ分子を対象に送達することによってハンチントン病を治療するか、かつ／またはハンチントン病に関連する表現型（例えば、舞踏病及びジストニアなどの運動障害、認知障害、ならびにうつ病及び不安などの精神障害）を軽減することができる。あるいは、本開示のＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子を対象に送達することにより、筋張ジストロフィー１型を治療するか、かつ／または筋張ジストロフィー１型関連の表現型（例えば、筋消耗及び脱力感）を軽減することもできる。さらなる代替形態としては、本開示のＭＳＨ標的化ｓｉＲＮＡ分子を対象に送達することにより、脊髄小脳失調症またはＤＮＡマイクロサテライトリピートの伸長によって引き起こされる多くの症候群のいずれか１つの影響を治療及び軽減することができる。例示的なマイクロサテライ

トリピート伸長疾患は本明細書に記載され、参照によって本明細書にその開示内容を援用するところのRodriguez et al., Neurobiology of Disease, 130:104515, 2019で考察されている。さらに、本開示のsiRNA分子はまた、MSH3バリアント遺伝子のsiRNA媒介性遺伝子サイレンシングがMSH3転写産物の発現レベルを低下させるMSH3遺伝子のバリアントを有する対象に送達することによって、ハンチントン病、筋張性ジストロフィー、脊髄小脳失調症、または別のマイクロサテライトリピート伸長疾患を治療することもできる。

【0231】

本開示は、本明細書に記載の1つ以上のsiRNA分子によるMSH3遺伝子サイレンシングによって対象を治療する方法を提供する。この遺伝子サイレンシングを対象で行うことで、野生型MSH3転写産物、変異体MSH3転写産物、MSH3転写産物のスプライスアイソフォーム、及び／または、健康な対象に比べて過剰発現されたそれらのMSH3転写産物をサイレンシングすることができる。この方法は、任意の適切な投与経路（例えば、脳室内、髄腔内注射、線条体内注射、カテーテル挿入による大槽内注入、実質内注射、静脈内注射、皮下注射、または筋肉内注射）によって、対象（例えば、ヒト）のCNSまたは罹患組織に、本開示のsiRNA分子またはそれを含有する医薬組成物を送達することを含み得る。活性化合物は、任意の好適な用量で投与することができる。患者に投与される本開示の組成物の実際の投与量は、体重、病態の重症度、事前または同時の治療介入、患者の特発性疾患、及び投与経路などの身体的及び生理学的要因によって決定することができる。投与量及び投与経路に応じて、好ましい投与量及び／または有効量の投与回数は、対象の応答に応じて変化し得る。投与を担当する施術医は、いずれにしても、組成物中の活性成分（複数可）の濃度及び個々の対象に適切な用量（複数可）を決定するであろう。投与は、1日あたり任意の好適な回数、必要な期間にわたって行うことができる。対象は、併存疾患を有する、または有さない成人または小児であり得る。

【0232】

対象の選択

本明細書に開示されるsiRNA分子で治療することが可能な対象は、例えば、ハンチントン病などのマイクロサテライトリピート伸長疾患、及び／またはDNAマイクロサテライトリピート伸長またはMSH3遺伝子における機能獲得変異に関連する他の任意の医学的リスク（複数可）の治療を必要とする対象である。本明細書に開示されるsiRNA分子で治療することが可能な対象としては、例えば、ヒト、サル、ラット、マウス、ブタ、及びMSH3遺伝子の少なくとも1つのオーソロガスコピーを含む他の哺乳動物を挙げることができる。対象は、併存疾患を有する、または有さない成人または小児であり得る。

【0233】

医薬組成物

本開示のsiRNA分子は、インビボでの投与に適した生物学的に適合する形態で対象に投与するための医薬組成物中に配合することができる。したがって、本開示は、適当な希釈剤、担体、または賦形剤と混合された本開示のsiRNA分子を含有する医薬組成物を提供する。siRNA分子は、例えば、対象のCNSまたは罹患組織に直接投与することができる（例えば、脳室内、線条体内、髄腔内注射、カテーテル挿入による大槽内注入、実質内注射、静脈内注射、皮下注射、または筋肉内注射によって）。

【0234】

適当な製剤を選択及び調製するための従来からの手順及び成分は、例えば、Remington, J.P. The Science and Practice of Pharmacy, Easton, PA. Mack Publishers, 2012, 22nd ed.及び米国薬局方条約、The National Formulary, United States Pharmacopeial, 2015, USP 38 NF 33）に記載されている。

【0235】

通常の保存条件及び使用条件下で、医薬組成物は、例えば、微生物の増殖を防止するた

めの防腐剤を含有してもよい。医薬組成物には、滅菌水溶液、滅菌分散液、または滅菌溶液もしくは滅菌分散液を即時調製するための粉末が含まれる。全ての場合において、成形品は、当技術分野で公知の技術を使用して滅菌することができ、治療を必要とする対象に容易に投与できる程度まで流動化することができる。

【０２３６】

医薬組成物は、対象、例えば、ヒト対象に、単独で、または薬学的に許容される担体と組み合わせて、投与されてもよく、本明細書で示される場合、その割合は、化合物の溶解性及び／または化学的性質、選択される投与経路、及び標準的な薬学的実務によって決定されてもよい。

【０２３７】

投与レジメン

当該技術分野の通常の技能を有する医師は、投与を必要とする哺乳類対象（例えば、ヒト）に投与するための有効量のｓｉＲＮＡ分子を容易に決定することができる。例えば、医師であれば、本開示のｓｉＲＮＡ分子のうちの１つの用量を、所望の治療効果を達成するのに必要とされるレベルよりも低いレベルで処方し始め、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させていくことができる。あるいは、医師は、高用量で本開示のｓｉＲＮＡ分子のうちの１つを投与することによって治療レジメンを開始し、その後、治療効果（例えば、標的遺伝子配列の発現の低下）が達成される最小投与量に達するまで、漸進的に用量を低下させて投与してもよい。一般に、本開示のｓｉＲＮＡ分子のうちの１つの好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量のｓｉＲＮＡ分子の量である。本開示のｓｓ－ｓｉＲＮＡ分子またはｄｓ－ｓｉＲＮＡ分子は、注射、例えば、髄腔内、脳室内、カテーテル挿入による大槽内注入、実質内、静脈内、皮下、または筋肉内注射によって投与することができる。本開示のｓｉＲＮＡ分子の治療用組成物の１日用量は、単回用量として、または、日、週、月、もしくは年を通じて適切な間隔で別々に投与される２回、３回、４回、５回、６回、またはそれより多い用量として、場合により、単位剤形として投与することができる。本開示のｓｉＲＮＡ分子を単独で投与することは可能であるが、賦形剤、担体、及び任意選択で追加の治療剤と組み合わせて医薬製剤として投与することもできる。

【０２３８】

投与経路

本開示の方法は、治療組成物による忍容性がある任意の投与経路を想到している。この方法のいくつかの実施形態は、髄腔内注射、脳室内注射、線条体内注射、実質内注射、またはカテーテル挿入による大槽内注入によるものを含む。

【０２３９】

髄腔内注射は、脊柱またはくも膜下腔への直接注射である。脊柱のＣＳＦに直接注射することにより、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、脊柱内の細胞（例えば、ニューロン及びグリア細胞）に直接アクセスを有し、血液脳関門を迂回して脳内の細胞にアクセスする経路を有する。

【０２４０】

脳室内（ＩＣＶ）注射は、脳室のＣＳＦに直接注射する方法である。髄腔内注射と同様に、ＩＣＶは、血液脳関門を迂回する注射方法である。ＩＣＶを使用することにより、治療剤が血中で分解される危険性なしに、脳及び脊柱の細胞へアクセスできるという利点が得られる。

【０２４１】

線条体内注射は、線条体（ｓｔｒｉａｔｕｍ、または、ｃｏｒｐｕｓ　ｓｔｒｉａｔｕｍ）への直接注射である。線条体は、脳の皮質下大脳基底核の領域である。線条体への注射により、血液脳関門を迂回し血流への注射の薬物動態学的課題が回避され、脳の細胞への直接アクセスが可能になる。

【０２４２】

実質内投与は、実質（例えば、脳実質）への直接注射である。脳実質への注射により、

血液脳関門を迂回しながら、疾患または障害の影響を受けた脳領域に直接注射することが可能になる。

【０２４３】

カテーテル挿入による大槽内注射は、大槽内への直接注射である。大槽は、小脳と延髄の背側面の間に位置する脳の領域である。大槽に注射すると、小脳、脳幹、及び脊髄の細胞に、より直接的に送達される。

【０２４４】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、治療組成物は、全身投与、例えば、静脈内、筋肉内、または皮下投与によって対象に送達することができる。

【０２４５】

静脈内（ＩＶ）注射は、対象の血流に直接注射する方法である。ＩＶ投与は、ボーラス投与の形態であっても、持続注入によるものであってもよく、または治療組成物によって許容される他の任意の方法であってもよい。

【０２４６】

筋肉内（ＩＭ）注射は、三角筋または臀筋などの、対象の筋肉への注射である。ＩＭによって、治療用組成物の迅速な吸収が可能になることがある。

【０２４７】

皮下注射は、皮下組織への注射である。皮下に送達される組成物の吸収は、ＩＶまたはＩＭ注射よりも遅い場合があり、これは、継続的吸収を必要とする組成物にとって有益であり得る。

【実施例】

【０２４８】

以下の実施例は、本明細書に記載の組成物及び方法をどのように使用し、製造し、評価し得るかについての説明を当業者に提供するために示されるものであって、純粋に本開示を例示することを意図するものであり、発明者らが自身の開示と見なすものの範囲を限定することを意図しない。

【０２４９】

実施例１．ＭＳＨ３のノックダウン

目的

本実施例では、ヒトＭＳＨ３のｍＲＮＡ転写産物内の特定の領域に相補的なｓｉＲＮＡ分子がＭＳＨ３遺伝子の発現低下をもたらす能力を調べるために行った一連の実験の結果を記載する。

【０２５０】

材料及び方法

ＭｅＷｏ細胞（転移性悪性黒色腫細胞、ＡＴＣＣカタログ番号ＨＴＢ－６５）を、９６ウェル組織培養プレート中、抗生物質も抗真菌剤も含まない６％ウシ胎児血清を含む改変イーグル培地アルファ（ＭＥＭアルファ）に１ウェル当たり３０，０００細胞で播種した。無血清Ｏｐｔｉ－ＭＥＭ中、４μＭまたは１μＭの等量のｓｉＲＮＡを細胞に加え、３％ウシ胎児血清、及び２μＭまたは０．５μＭのｓｉＲＮＡの最終アッセイ条件とした。同じ培地組成に曝露した非ｓｉＲＮＡ処理細胞（非処理）をコントロールとして使用した。細胞を、３７℃及び５％CO_2で標準的な細胞培養インキュベーター内で増殖させた。ｓｉＲＮＡ処理の７２時間後、ＴａｑＭａｎ ｆａｓｔ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｅｌｌｓ－ｔｏ－ＣＴキット（Ｔｈｅｒｍｏ）を使用して、すべての細胞を溶解し、ゲノムＤＮＡを消化し、得られたＲＮＡに逆転写を行い、得られたｃＤＮＡで定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）を行った。エクソンにまたがったＭＳＨ３特異的プライマー／プローブ（Ｔｈｅｒｍｏ）を、ハウスキーピング遺伝子用のプライマー／プローブ（ＡＴＰ５Ｂ、Ｔｈｅｒｍｏ）と多重化し、すべての反応をＱｕａｎｔｓｔｕｄｉｏ ７ Ｆｌｅｘ（Ｔｈｅｒｍｏ）で行った。ＭＳＨ３ ｍＲＮＡ発現量を、ΔΔＣｔ法を使用して、非処理のコントロール細胞と比較して算出した。生物学的反復及び技術的（ｑＰＣＲ）反復を各条件について行い、すべての結果を、すべての技術的及び生物学的反復の平均として、なら

びに非処理のコントロール細胞に対する割合（％）としての残留ｍＲＮＡ発現として表す。

【０２５１】

結果

細胞を、下記表３及び４に示されるようなアンチセンス鎖及びセンス鎖を有する本開示のｓｉＲＮＡ分子で処理した。ｓｉＲＮＡ分子のノックダウン効率を、残存ｍＲＮＡ発現量として２μＭ及び０．５μＭで非処理に対する割合（％）として、測定した。ノックダウンの結果を表３（２μＭ）及び表４（０．５μＭ）に示す。

【０２５２】

【表４－１】

表３．２μＭの本開示のｓｉＲＮＡ分子によるＭＳＨ３ノックダウン

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μＭでの残留mRNA発現(非処理の割合（％）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μＭでの残留mRNA発現(非処理の割合（％）)
409	817	79.71	613	1021	99.09
410	818	71.48	614	1022	83.60
411	819	57.49	615	1023	70.01
412	820	98.66	616	1024	52.20
413	821	37.54	617	1025	46.48
414	822	67.50	618	1026	70.49
415	823	53.76	619	1027	64.25
416	824	65.76	620	1028	62.01
417	825	57.11	621	1029	55.97
418	826	62.49	622	1030	83.59
419	827	103.15	623	1031	62.21
420	828	105.86	624	1032	53.05
421	829	52.04	625	1033	49.31
422	830	75.11	626	1034	64.53
423	831	94.35	627	1035	104.06
424	832	78.95	628	1036	90.15
425	833	46.45	629	1037	89.89
426	834	46.61	630	1038	103.08
427	835	50.45	631	1039	97.36
428	836	59.60	632	1040	81.76
429	837	52.48	633	1041	96.45
430	838	60.31	634	1042	75.79
431	839	69.64	635	1043	61.02
432	840	90.76	636	1044	99.23
433	841	56.73	637	1045	68.90
434	842	80.17	638	1046	96.66

【表４－２】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)
435	843	54.32	639	1047	42.03
436	844	58.78	640	1048	54.92
437	845	57.20	641	1049	53.71
438	846	91.48	642	1050	55.07
439	847	99.44	643	1051	79.82
440	848	84.66	644	1052	75.00
441	849	44.81	645	1053	78.96
442	850	67.08	646	1054	63.34
443	851	58.85	647	1055	108.68
444	852	86.94	648	1056	83.29
445	853	112.90	649	1057	68.90
446	854	82.09	650	1058	89.59
447	855	97.11	651	1059	85.62
448	856	72.82	652	1060	90.10
449	857	49.91	653	1061	94.65
450	858	43.33	654	1062	104.42
451	859	51.85	655	1063	87.09
452	860	42.73	656	1064	103.27
453	861	54.19	657	1065	58.93
454	862	59.81	658	1066	75.45
455	863	67.51	659	1067	76.61
456	864	82.02	660	1068	54.92
457	865	70.78	661	1069	63.94
458	866	76.71	662	1070	74.26
459	867	65.61	663	1071	64.29
460	868	61.29	664	1072	73.77

【表４－３】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)
461	869	55.52	665	1073	99.95
462	870	76.27	666	1074	94.59
463	871	70.81	667	1075	54.39
464	872	50.19	668	1076	94.02
465	873	74.56	669	1077	89.46
466	874	82.97	670	1078	72.55
467	875	69.95	671	1079	66.46
468	876	65.28	672	1080	81.74
469	877	81.10	673	1081	59.50
470	878	49.85	674	1082	80.86
471	879	72.75	675	1083	101.55
472	880	74.21	676	1084	81.57
473	881	85.74	677	1085	94.93
474	882	73.75	678	1086	89.57
475	883	81.86	679	1087	54.96
476	884	75.36	680	1088	93.29
477	885	73.92	681	1089	58.71
478	886	50.32	682	1090	70.33
479	887	84.02	683	1091	63.98
480	888	78.30	684	1092	84.47
481	889	59.83	685	1093	82.48
482	890	64.15	686	1094	89.31
483	891	77.19	687	1095	60.46
484	892	53.36	688	1096	59.77
485	893	50.10	689	1097	63.76

【表４－４】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)
486	894	73.70	690	1098	79.95
487	895	60.81	691	1099	82.48
488	896	56.12	692	1100	51.20
489	897	65.98	693	1101	53.67
490	898	53.98	694	1102	69.30
491	899	53.69	695	1103	86.24
492	900	51.98	696	1104	71.71
493	901	100.25	697	1105	66.21
494	902	78.42	698	1106	57.48
495	903	58.87	699	1107	45.06
496	904	48.63	700	1108	68.92
497	905	52.86	701	1109	51.70
498	906	64.19	702	1110	45.48
499	907	67.25	703	1111	66.77
500	908	81.16	704	1112	76.64
501	909	54.58	705	1113	90.16
502	910	67.87	706	1114	91.76
503	911	91.69	707	1115	67.83
504	912	47.65	708	1116	107.98
505	913	66.15	709	1117	126.83
506	914	85.73	710	1118	92.48
507	915	68.10	711	1119	107.20
508	916	91.63	712	1120	74.13
509	917	91.68	713	1121	63.09
510	918	52.11	714	1122	66.13
511	919	53.71	715	1123	54.88

【表４－５】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)
512	920	63.69	716	1124	52.78
513	921	51.55	717	1125	90.02
514	922	58.13	718	1126	78.54
515	923	60.12	719	1127	114.14
516	924	53.69	720	1128	80.97
517	925	54.26	721	1129	79.12
518	926	69.21	722	1130	94.49
519	927	62.27	723	1131	49.19
520	928	68.71	724	1132	70.61
521	929	52.53	725	1133	46.40
522	930	63.53	726	1134	44.40
523	931	79.42	727	1135	79.07
524	932	73.47	728	1136	96.00
525	933	58.95	729	1137	60.78
526	934	81.77	730	1138	72.12
527	935	78.49	731	1139	68.20
528	936	98.91	732	1140	66.94
529	937	81.68	733	1141	85.64
530	938	68.35	734	1142	78.77
531	939	58.51	735	1143	69.33
532	940	85.78	736	1144	111.13
533	941	52.76	737	1145	66.06
534	942	46.68	738	1146	62.89
535	943	54.05	739	1147	79.78
536	944	71.73	740	1148	71.67
537	945	44.89	741	1149	70.72

【表４－６】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)
538	946	43.26	742	1150	62.73
539	947	55.17	743	1151	79.43
540	948	55.40	744	1152	107.08
541	949	68.45	745	1153	64.96
542	950	92.75	746	1154	63.22
543	951	100.48	747	1155	66.68
544	952	107.19	748	1156	88.00
545	953	82.62	749	1157	82.10
546	954	87.97	750	1158	72.87
547	955	96.21	751	1159	63.09
548	956	89.30	752	1160	105.79
549	957	73.09	753	1161	98.46
550	958	82.96	754	1162	65.79
551	959	83.71	755	1163	97.10
552	960	68.42	756	1164	99.02
553	961	66.12	757	1165	70.49
554	962	90.78	758	1166	63.81
555	963	87.65	759	1167	61.81
556	964	68.41	760	1168	79.67
557	965	66.48	761	1169	57.12
558	966	54.95	762	1170	68.75
559	967	90.47	763	1171	58.57
560	968	49.85	764	1172	58.15
561	969	51.03	765	1173	83.25
562	970	56.88	766	1174	94.88
563	971	61.04	767	1175	57.79

【表４－７】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)
564	972	36.30	768	1176	57.47
565	973	60.75	769	1177	55.73
566	974	35.83	770	1178	42.24
567	975	69.60	771	1179	71.62
568	976	55.74	772	1180	102.18
569	977	39.69	773	1181	62.32
570	978	67.71	774	1182	84.18
571	979	76.56	775	1183	59.04
572	980	53.45	776	1184	59.38
573	981	86.90	777	1185	103.57
574	982	47.04	778	1186	71.30
575	983	61.96	779	1187	70.66
576	984	47.35	780	1188	71.49
577	985	46.14	781	1189	92.59
578	986	61.29	782	1190	101.31
579	987	69.36	783	1191	83.54
580	988	73.60	784	1192	75.05
581	989	65.91	785	1193	73.80
582	990	65.69	786	1194	67.84
583	991	70.98	787	1195	83.47
584	992	71.46	788	1196	70.13
585	993	39.19	789	1197	64.43
586	994	49.35	790	1198	69.35
587	995	67.84	791	1199	69.76
588	996	55.19	792	1200	82.56
589	997	58.84	793	1201	70.80

【表４－８】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	2μMでの残留mRNA発現(非処理の割合（%）)
590	998	68.46	794	1202	68.86
591	999	47.97	795	1203	72.63
592	1000	56.13	796	1204	73.36
593	1001	56.84	797	1205	73.87
594	1002	59.13	798	1206	82.09
595	1003	71.73	799	1207	74.84
596	1004	63.92	800	1208	77.65
597	1005	83.57	801	1209	68.04
598	1006	52.75	802	1210	79.74
599	1007	58.26	803	1211	71.54
600	1008	75.40	804	1212	98.64
601	1009	57.99	805	1213	76.58
602	1010	49.36	806	1214	71.30
603	1011	91.99	807	1215	77.80
604	1012	56.14	808	1216	91.63
605	1013	51.87	809	1217	108.13
606	1014	65.15	810	1218	101.54
607	1015	73.40	811	1219	81.90
608	1016	65.72	812	1220	86.96
609	1017	110.38	813	1221	77.45
610	1018	103.03	814	1222	81.28
611	1019	106.90	815	1223	73.28
612	1020	107.16	816	1224	70.08

【表５－１】

表４．０．５μMの本開示のｓｉＲＮＡ分子によるＭＳＨ３ノックダウン

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0．5μＭでの残留mRNA発現（非処理の割合（％））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0．5μＭでの残留mRNA発現（非処理の割合（％））
409	817	106.60	613	1021	110.95
410	818	91.38	614	1022	83.32
411	819	81.97	615	1023	86.80
412	820	111.01	616	1024	71.75
413	821	57.28	617	1025	73.68
414	822	95.80	618	1026	77.14
415	823	89.32	619	1027	91.42
416	824	92.49	620	1028	98.34
417	825	88.58	621	1029	80.63
418	826	88.15	622	1030	105.56
419	827	111.33	623	1031	67.47
420	828	114.43	624	1032	65.65
421	829	78.55	625	1033	52.97
422	830	83.20	626	1034	86.79
423	831	104.02	627	1035	99.31
424	832	99.33	628	1036	96.45
425	833	71.85	629	1037	90.74
426	834	54.84	630	1038	106.32
427	835	68.66	631	1039	111.00
428	836	76.46	632	1040	76.82
429	837	87.86	633	1041	110.51
430	838	75.89	634	1042	96.40
431	839	97.10	635	1043	90.74
432	840	113.52	636	1044	106.79
433	841	76.31	637	1045	79.07
434	842	79.59	638	1046	109.88
435	843	88.62	639	1047	73.85

【表５－２】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））
436	844	70.46	640	1048	97.72
437	845	91.44	641	1049	74.53
438	846	109.11	642	1050	73.58
439	847	92.58	643	1051	100.37
440	848	80.69	644	1052	97.16
441	849	76.47	645	1053	88.22
442	850	78.63	646	1054	67.62
443	851	90.36	647	1055	107.80
444	852	99.71	648	1056	100.38
445	853	110.44	649	1057	83.87
446	854	100.23	650	1058	91.96
447	855	91.27	651	1059	103.82
448	856	97.87	652	1060	93.18
449	857	93.03	653	1061	99.64
450	858	76.70	654	1062	108.08
451	859	75.71	655	1063	91.19
452	860	62.06	656	1064	94.15
453	861	83.82	657	1065	85.19
454	862	100.20	658	1066	92.38
455	863	88.36	659	1067	97.61
456	864	99.25	660	1068	71.59
457	865	96.99	661	1069	72.06
458	866	98.53	662	1070	89.32
459	867	94.89	663	1071	70.54
460	868	91.31	664	1072	87.27
461	869	87.34	665	1073	101.59
462	870	68.39	666	1074	83.85

【表５－３】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））
463	871	79.70	667	1075	61.54
464	872	77.37	668	1076	98.88
465	873	79.48	669	1077	122.82
466	874	99.77	670	1078	89.96
467	875	101.18	671	1079	93.69
468	876	81.61	672	1080	104.02
469	877	79.70	673	1081	70.44
470	878	71.42	674	1082	95.60
471	879	104.14	675	1083	101.74
472	880	82.01	676	1084	100.23
473	881	89.26	677	1085	104.86
474	882	100.12	678	1086	94.93
475	883	113.04	679	1087	71.97
476	884	103.38	680	1088	88.84
477	885	78.43	681	1089	86.82
478	886	76.80	682	1090	90.50
479	887	75.48	683	1091	76.45
480	888	96.02	684	1092	88.29
481	889	87.69	685	1093	88.49
482	890	79.88	686	1094	101.01
483	891	94.05	687	1095	71.63
484	892	79.37	688	1096	71.79
485	893	87.45	689	1097	75.00
486	894	85.13	690	1098	100.67
487	895	71.05	691	1099	87.34
488	896	89.13	692	1100	59.12

【表５－４】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））
489	897	85.22	693	1101	76.82
490	898	76.98	694	1102	91.01
491	899	75.90	695	1103	105.39
492	900	68.93	696	1104	76.67
493	901	100.54	697	1105	115.83
494	902	86.36	698	1106	65.57
495	903	84.43	699	1107	67.04
496	904	58.35	700	1108	87.74
497	905	61.41	701	1109	70.12
498	906	78.73	702	1110	57.74
499	907	77.32	703	1111	95.21
500	908	81.41	704	1112	92.85
501	909	65.25	705	1113	94.98
502	910	86.56	706	1114	92.90
503	911	93.27	707	1115	87.04
504	912	75.33	708	1116	107.86
505	913	83.07	709	1117	107.45
506	914	86.66	710	1118	103.78
507	915	75.71	711	1119	108.86
508	916	99.40	712	1120	90.01
509	917	94.00	713	1121	54.44
510	918	69.43	714	1122	84.26
511	919	73.17	715	1123	53.33
512	920	79.61	716	1124	85.37
513	921	73.21	717	1125	92.38
514	922	67.67	718	1126	95.92
515	923	70.66	719	1127	94.69

【表５－５】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））
516	924	74.20	720	1128	92.61
517	925	79.86	721	1129	111.25
518	926	84.20	722	1130	120.34
519	927	80.05	723	1131	69.15
520	928	83.95	724	1132	77.09
521	929	64.03	725	1133	62.79
522	930	81.25	726	1134	61.40
523	931	91.81	727	1135	75.81
524	932	80.77	728	1136	88.14
525	933	80.91	729	1137	94.56
526	934	86.91	730	1138	80.12
527	935	98.00	731	1139	122.12
528	936	100.59	732	1140	100.63
529	937	95.16	733	1141	137.86
530	938	93.38	734	1142	84.96
531	939	83.26	735	1143	82.41
532	940	93.89	736	1144	102.07
533	941	79.06	737	1145	79.28
534	942	65.76	738	1146	88.70
535	943	73.94	739	1147	94.56
536	944	70.60	740	1148	84.26
537	945	69.82	741	1149	75.88
538	946	75.67	742	1150	80.08
539	947	74.41	743	1151	100.19
540	948	84.16	744	1152	104.19
541	949	74.98	745	1153	80.12
542	950	99.60	746	1154	90.86

【表５－６】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））
543	951	105.74	747	1155	78.24
544	952	108.40	748	1156	100.07
545	953	99.15	749	1157	99.73
546	954	97.13	750	1158	92.14
547	955	103.19	751	1159	74.79
548	956	94.19	752	1160	101.44
549	957	74.11	753	1161	95.43
550	958	95.53	754	1162	72.49
551	959	91.29	755	1163	98.63
552	960	87.63	756	1164	97.39
553	961	83.68	757	1165	92.31
554	962	88.08	758	1166	66.14
555	963	91.77	759	1167	81.59
556	964	95.50	760	1168	101.57
557	965	82.47	761	1169	76.73
558	966	60.85	762	1170	80.29
559	967	107.81	763	1171	79.24
560	968	103.82	764	1172	82.98
561	969	83.38	765	1173	100.86
562	970	82.95	766	1174	103.00
563	971	106.95	767	1175	83.89
564	972	80.11	768	1176	84.24
565	973	86.68	769	1177	69.27
566	974	54.48	770	1178	66.23
567	975	89.37	771	1179	98.28
568	976	72.72	772	1180	104.11
569	977	59.06	773	1181	78.20

【表５－７】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））
570	978	83.77	774	1182	85.88
571	979	83.27	775	1183	72.31
572	980	69.77	776	1184	121.83
573	981	127.93	777	1185	119.11
574	982	70.21	778	1186	87.85
575	983	113.37	779	1187	88.59
576	984	91.72	780	1188	90.80
577	985	89.88	781	1189	106.77
578	986	95.96	782	1190	104.98
579	987	90.25	783	1191	91.77
580	988	96.81	784	1192	89.42
581	989	83.64	785	1193	83.93
582	990	108.91	786	1194	80.78
583	991	88.20	787	1195	92.86
584	992	77.01	788	1196	72.89
585	993	72.20	789	1197	88.08
586	994	91.58	790	1198	75.66
587	995	138.65	791	1199	80.93
588	996	78.65	792	1200	81.20
589	997	83.41	793	1201	91.38
590	998	89.23	794	1202	80.11
591	999	72.63	795	1203	77.43
592	1000	89.82	796	1204	81.19
593	1001	71.98	797	1205	86.25
594	1002	73.32	798	1206	90.22
595	1003	89.67	799	1207	91.62
596	1004	85.73	800	1208	94.68

【表５－８】

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	0.5μMでの残留mRNA発現（非処理の割合（%））
597	1005	95.90	801	1209	76.04
598	1006	70.61	802	1210	90.74
599	1007	79.40	803	1211	81.58
600	1008	93.18	804	1212	100.77
601	1009	80.30	805	1213	84.17
602	1010	75.47	806	1214	88.63
603	1011	99.56	807	1215	95.86
604	1012	80.18	808	1216	95.96
605	1013	63.43	809	1217	95.17
606	1014	53.78	810	1218	89.06
607	1015	80.72	811	1219	73.14
608	1016	87.67	812	1220	81.30
609	1017	104.80	813	1221	81.14
610	1018	101.59	814	1222	84.53
611	1019	107.72	815	1223	77.04
612	1020	98.99	816	1224	83.46

【０２５３】

実施例２．　ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子のＩＣ５０の決定

目的

本実施例では、ヒトＭＳＨ３　ｍＲＮＡ内の特定の領域に相補的なｓｉＲＮＡ分子のＩＣ５０を決定するために行った一連の実験の結果を記載する。

【０２５４】

材料及び方法

ＭｅＷｏ細胞（転移性悪性黒色腫細胞、ＡＴＣＣカタログ番号ＨＴＢ－６５）を、トランスフェクション試薬として０．０５％　ＲＮＡｉＭａｘを使用して１ｆＭ～１００ｎＭの濃度で能動的にトランスフェクトした。同じ培地組成に曝露した非ｓｉＲＮＡ処理細胞（非処理）をコントロールとして使用した。細胞を、３７℃及び５％CO_2で標準的な細胞培養インキュベーター内で増殖させた。ｓｉＲＮＡ処理の７２時間後、ＴａｑＭａｎ　ｆａｓｔ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｅｌｌｓ－ｔｏ－ＣＴキット（Ｔｈｅｒｍｏ）を使用して、すべての細胞を溶解し、ゲノムＤＮＡを消化し、得られたＲＮＡに逆転写を行い、得られたｃＤＮＡで定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）を行った。エクソンにまたがったＭＳＨ３特異的プライマー／プローブ（Ｔｈｅｒｍｏ）を、ハウスキーピング遺伝子用のプライマー／プローブ（ＡＴＰ５Ｂ、Ｔｈｅｒｍｏ）と多重化し、すべての反応をＱｕａｎｔｓｔｕｄｉｏ　７　Ｆｌｅｘ（Ｔｈｅｒｍｏ）で行った。ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ発

現量を、ΔΔＣｔ法を使用して、非処理のコントロール細胞と比較して算出した。生物学的反復及び技術的（ｑＰＣＲ）反復を各条件について行い、すべての結果を、すべての技術的及び生物学的反復の平均として、ならびに非処理のコントロール細胞に対する割合（％）としての残留ｍＲＮＡ発現として表す。

【０２５５】

結果

細胞を、下記表５に示されるようなアンチセンス鎖及びセンス鎖を有する本開示のｓｉＲＮＡ分子で処理した。ＩＣ５０を算出し、ノックダウンの結果を表５に示す。

【０２５６】

【表６】

表５．ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子のＩＣ５０

センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	IC50(pM)	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号	IC50(pM)
413	821	55.45	574	982	1.78
425	833	120.10	585	993	22.67
426	834	58.99	591	999	7.11
427	835	87.66	601	1009	111.20
428	836	165.80	602	1010	10.57
441	849	5.50	604	1012	7.17
450	858	71.32	605	1013	1.13
452	860	79.12	610	1018	2150.00
510	918	78.53	617	1025	4.88
511	919	116.90	625	1033	8.69
513	921	63.72	639	1047	45.54
514	922	38.53	679	1087	198.60
516	924	32.86	681	1089	148.50
517	925	24.82	699	1107	40.16
521	929	34.45	702	1110	104.30
534	942	4.20	713	1121	44.80
537	945	28.78	715	1123	14.33
538	946	66.17	725	1133	24.90
566	974	28.35	726	1134	109.40
569	977	20.68	770	1178	22.15

【０２５７】

実施例３．マウスにおけるジｓｉＲＮＡ配列バリアントを使用したＭＳＨ３遺伝子発現のインビボ阻害

ジｓｉＲＮＡのインビボ投与

ＭＳＨ３を標的とする１２種のｓｉＲＮＡ配列を、式ＸＶＩＩの構造を有するジ－ｓｉＲＮＡとして合成した。試験物質を下記表６に示す。

【０２５８】

【表７】

表６．インビボ実験で使用した　ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子

ジｓｉＲＮＡ番号	センス鎖の配列番号	アンチセンス鎖の配列番号
A	426	834
B	427	835
C	428	836
D	510	918
E	513	921
F	514	922
G	516	924
H	517	925
I	521	929
J	591	999
K	602	1010
L	604	1012

【０２５９】

各ジｓｉＲＮＡをＰＢＳ中に配合した。２０ｎｍｏｌ用量のｓｉＲＮＡを二価カチオン塩として配合した。ＦＶＢ／ＮＪ雌マウスで動物８匹の群に脳室内（ＩＣＶ）投与を行ってインビボ試験を行った。１日目に定位注射を行い、試験物質またはＰＢＳコントロールの両側ＩＣＶ注射（片側５μＬ、合計１０μＬ）を、ブレグマから以下の座標、すなわち、－０．４５ｍｍまたは－０．２５ｍｍ前方後側、＋／－１ｍｍ内側外側かつ－２．５ｍｍ背側に針を留置した後、０．５～２μＬ／分で行った。０．５ｎｍｏｌ、１ｎｍｏｌ、２．５ｎｍｏｌ、５ｎｍｏｌ、及び／または２０ｎｍｏｌの用量レベルを用いた。注射の２８日後、動物に冷１×ＰＢＳを灌流し、脳を採取し、スライスした。固定された直径及び厚さの組織パンチ試料を異なる脳領域（運動皮質、海馬及び線条体）から採取し、ドライアイスで急速凍結した。

【０２６０】

タンパク質発現分析

ＭＳＨ３タンパク質発現レベルを評価するため、マウス脳組織のパンチ試料を、ＴｉｓｓｕｅＬｙｓｅｒ　ＩＩを使用してプロテアーゼ／ホスファターゼ阻害剤カクテル（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を含むＣｅｌｌ　Ｌｙｓｉｓ　Ｂｕｆｆｅｒ中でホモジナイズした。組織ホモジネートを１０００ｒｐｍで５分間遠心分離して気泡を除去した。総タンパク質含有量を、ＢＣＡ（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して１６μＬ中０．１２５ｍｇ／ｍＬに正規化した。

【０２６１】

ＭＳＨ３タンパク質発現解析では、Ｊｅｓｓ（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｉｍｐｌｅ）システム及び製造者が推奨する試薬を使用して、ウエスタンブロットを行った。１２～２３０ｋＤの分離カートリッジを、Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘ　１及び抗マウス検出モジュール（いずれもＰｒｏｔｅｉｎ　Ｓｉｍｐｌｅ製）とともに使用した。試料をマウスの総ＭＳＨ３発現についてプローブし（ＭＡＢＥ３２４抗体、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、希釈度１：１００）、多重化ハウスキーピングタンパク質参照マウスアクチン（ＭＡＢ８９２９、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、希釈度１：２０，０００）に対して正

規化した。ＰＢＳ処理マウスから採取した試料に対する相対的なＭＳＨ３の定量化について比較分析を行った。結果を図１、２、３、７、及び９に示す。

【０２６２】

ＲＮＡ発現分析

ＭＳＨ３　ｍＲＮＡ発現レベルを評価するために、フェノール：クロロホルム抽出を使用してマウス脳組織のパンチ試料から全ＲＮＡを抽出した。この方法は、まずＴｉｓｓｕｅ Ｌｙｓｅｒ　ＩＩ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して組織試料をＴＲＩｚｏｌ試薬（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で破砕し、ホモジナイズされた試料にクロロホルムを５：１のトリゾール：クロロホルム比で加えることにより行った。次いで、チューブを激しく振盪し、１２，０００×ｇで１５分間スピンし、得られた全ＲＮＡを含有する上部水相を慎重に取り出し、清潔なチューブに加えた。等量の７０％エタノールを各試料に加え、穏やかに混合した。標準的なキットのプロトコルに従って、Ｑｉａｇｅｎ　ＲＮｅａｓｙカラム精製を使用して、試料をさらに精製した。試料を４０μＬのＲＮａｓｅフリー水で溶出した。溶出後、ＲＮＡをＴａｐｅＳｔａｔｉｏｎ　４２００Ｂｉｏａｎａｌｙｚｅｒ（Ａｇｉｌｅｎｔ）で分析して、濃度及び品質を評価した。全ての試料を全ＲＮＡについて正規化した。Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　Ｈｉｇｈ－Ｃａｐａｃｉｔｙ　ｃＤＮＡ逆転写キットを使用し、２０μＬの反応体積でｃＤＮＡ合成を行った。ＲＴ－ＰＣＲ後、ヌクレアーゼフリー水をｃＤＮＡに加えて最終試料量を５０μＬとした。

【０２６３】

Ｈｔｔ遺伝子発現解析では、ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ７Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ　ＰＣＲ装置（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）でＴａｑＭａｎ試薬を使用してｑＰＣＲを行った。試料をマウスの総ＭＳＨ３発現についてプローブし（アッセイＩＤ　Ｍｍ００４８７７５６＿ｍ１）、多重化ハウスキーピング遺伝子参照マウスＴＢＰに対して正規化した（アッセイＩＤ　Ｍｍ０１２７７０４２＿ｍ１）。ＰＢＳ処理マウスから採取した試料に対する相対的なＭＳＨ３の定量化について比較分析を行った（ΔΔＣｔ）。結果を図１、４、５、６、及び８に示す。

【０２６４】

統計的評価

ＰＢＳコントロールと各処理群との間の統計的有意性は、シダックの多重比較検定を用いた図９を除いて、二元配置ＡＮＯＶＡ及びダネットの多重比較検定を使用して判定した。

【０２６５】

実施例４．ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子の生成

本開示のｓｉＲＮＡ分子は、以下でさらに論じられるように、当技術分野では周知の標準的な方法、例えば、Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ，　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ．から市販されているような自動ＤＮＡ合成装置の使用によって合成することができる。

【０２６６】

ｓｉＲＮＡ剤は、液相有機合成または固相有機合成、またはその両方を使用して調製することができる。有機合成には、非天然または修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを容易に調製できるという利点がある。ｓｉＲＮＡ分子の具体的な例を、センス鎖及びアンチセンス鎖のヌクレオチド配列、ならびにＭｕｔＳホモログ３（ＭＳＨ３）ｍＲＮＡ標的配列とともに上記表１Ａに示す。当業者であれば、アンチセンス（ＡＳ）鎖を対応するセンス（Ｓ）鎖にアニーリングして、ｄｓ－ｓｉＲＮＡ分子を生成することができる点は認識されよう。あるいは、当業者は、アンチセンス鎖のみを使用して、ｓｓ－ｓｉＲＮＡ分子を誘導することができる。

【０２６７】

実施例５．ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子の最適化

本明細書で開示されるいずれの低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）剤においても、ｓｉＲＮＡの修飾によって、分子の有効性または生物物理特性（例えば、血清安定性または循環半減期の増加、熱安定性の増加、膜貫通送達性の強化、及び／または特定の場所または細

胞タイプへの標的化）をさらに最適化できることが想到される。そのような最適化は、連結ヌクレオシドを体系的に付加または除去して、より長いまたはより短い配列を生成することによって達成することができる。ｓｉＲＮＡのさらなる最適化には、例えば、１つ以上の代替ヌクレオシド、代替２’糖部分、及び／または代替ヌクレオシド間結合の組み込みが含まれる可能性がある。さらになお、このような最適化されたｓｉＲＮＡ分子には、５’及び／または３’末端での疎水性部分及び／または安定化部分の導入を含めてもよい。

【０２６８】

代替ヌクレオシドによるｓｉＲＮＡの最適化

本開示のｓｉＲＮＡ分子の最適化には、以下のヌクレオシド修飾の１つ以上を含めてもよい：５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－メチル、ならびにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、２－プロピル、ならびにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－ハロウラシル及びシトシン、５－プロピニル（－Ｃ＝Ｃ－ＣＨ３）ウラシル及びシトシン、ならびにピリミジン塩基の他のアルキニル誘導体、６－アゾウラシル、シトシン及びチミン、５－ウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、及び他の８－置換アデニン及びグアニン、５－ハロ、特に、５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、及び他の５－置換ウラシル及びシトシン、７－メチルグアニン及び７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノ－アデニン、８－アザグアニン及び８－アザアデニン、７－デアザグアニン、及び／または７－デアザグアニン及び３－デアザグアニン及び３－デアザグアニン。ｓｉＲＮＡ分子にはまた、プリンまたはピリミジン塩基が他の複素環、例えば、７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン、及び／または２－ピリドンに置き換えられた核酸塩基も含まれ得る。本開示のｓｉＲＮＡ分子のさらなる最適化は、ＵＳ３，６８７，８０８；Ｋｒｏｓｃｈｗｉｔｚ，Ｊ．Ｉ．，ｅｄ．Ｔｈｅ Ｃｏｎｃｉｓｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９０，ｐｐ．８５８－８５９；Ｅｎｇｌｉｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ ３０：６１３，１９９１；及びＳａｎｇｈｖｉ，Ｙ．Ｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １６，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｇａｉｔ，Ｍ．Ｊ．ｅｄ．，１９９３，ｐｐ．２８９－３０２に開示される核酸塩基も含み得る。

【０２６９】

代替的な糖修飾によるｓｉＲＮＡの最適化

本開示のｓｉＲＮＡ分子の最適化には、以下の２’糖修飾のうちの１つ以上を含めてもよい：２’－Ｏ－メチル（２’－Ｏ－Ｍｅ）、２’－メトキシエトキシ（２’－Ｏ－$CH_2CH_2OCH_3$、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）または２’－ＭＯＥとしても知られる）、２’－ジメチルアミノオキシエトキシ、すなわち、Ｏ（CH_2）$_2$ＯＮ（CH_3）$_2$基、２’－ＤＭＡＯＥとしても知られる、及び／または２’－ジメチルアミノエトキシエトキシ（当技術分野では、２’－Ｏ－ジメチルアミノ－エトキシ－エチルまたは２’－ＤＭＡＥＯＥとしても知られる）、すなわち、２’－Ｏ－$CH_2OCH_2N(CH_3)_2$。本開示のｓｉＲＮＡ分子を最適化できるその他の可能な２’修飾には、ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－、もしくはＮ－アルキニル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキルの全ての可能な配向を含み、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、置換または非置換のＣ１～Ｃ１０アルキルまたはＣ２～Ｃ１０アルケニル及びアルキニルの全ての可能な配向が含まれる。他の潜在的な糖置換基としては、例えば、アミノプロポキシ（－$OCH_2CH_2CH_2NH_2$）、アリル（－CH_2－ＣＨ＝CH_2）、－Ｏ－アリル（－Ｏ－CH_2－ＣＨ＝CH_2）、及びフルオロ（Ｆ）が挙げられる。２’－糖置換基は、アラビノ（上）位またはリボ（下）位にあり得

る。いくつかの実施形態では、２’－アラビノ修飾は、２’－Ｆである。ｓｉＲＮＡ分子の他の位置で、特に、３’末端ヌクレオシドまたは２’－５’結合オリゴヌクレオチドにおける糖の３’位と、５’末端ヌクレオチドの５’位で同様の修飾が行われてもよい。オリゴヌクレオチドはまた、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分等の糖模倣体を有してもよい。

【０２７０】

代替ヌクレオシド間結合によるｓｉＲＮＡの最適化

本開示のｓｉＲＮＡ分子の最適化には、以下のヌクレオシド間修飾の１つ以上を含めてもよい：ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチル及び３’－アルキレンホスホネートを含む他のアルキルホスホネート、５’－アルキレンホスホネート、ホスフィネート、３’－アミノホスホラミデート及びアミノアルキルホスホラミデートを含むホスホラミデート、チノホスホラミデート、チノアルキルホスホネート、チノアルキルホスホトリエステル、セレノホスフェート、通常の３’－５’結合を有するボラノホスフェート、これらの２’－５’結合アナログ、ならびに１つ以上のヌクレオチド間結合が３’－３’、５’－５’、または２’－２’結合である反転した極性を有するもの。

【０２７１】

疎水性部分を用いたｓｉＲＮＡの最適化

本開示のｓｉＲＮＡ分子の最適化には、５’末端または３’末端に共有結合した疎水性部分を含めてもよい。本開示のｓｉＲＮＡ分子に使用するのに好適な疎水性部分の非限定的な例としては、コレステロール、ビタミンＤ、トコフェロール、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ドコヘキサエン酸、ドコサン酸、ＰＣ－ドコサン酸、エイコサペンタエン酸、リトコール酸、または前述の疎水性部分とＰＣとの任意の組み合わせを挙げてもよい。

【０２７２】

安定化分子を用いたｓｉＲＮＡの最適化

本開示のｓｉＲＮＡ分子の最適化には、ｓｉＲＮＡ分子を分解から保護する５’－リン安定化部分を含めてもよい。５’－リン安定化部分は、５’－ホスフェートを置き換えて、ホスフェートの加水分解を防止する。５’－ホスフェートの加水分解は、遺伝子サイレンシングの必要なステップであるＲＩＳＣへの結合を防止する。ＲＩＳＣへの結合を妨げないホスフェートの任意の置換が本開示において企図される。いくつかの実施形態では、５’－ホスフェートの置換は、インビボの加水分解に対しても安定である。各ｓｉＲＮＡ鎖には、独立して、任意選択で、任意の好適な５’－リン安定化部分を採用してもよい本開示のｓｉＲＮＡ分子に使用するのに好適な５’安定化部分の非限定的な例としては、上記の式ＩＸ～ＸＶＩで示されるものが挙げられる。

【０２７３】

分岐ｓｉＲＮＡを用いたｓｉＲＮＡの最適化

本開示のｓｉＲＮＡ分子の最適化には、例えば、リンカーを介して接続された二分岐、三分岐、または四分岐ｓｉＲＮＡなどの分岐パターンの組み込みを含めてもよい。各主な分岐は、２、３、４、５、６、７、または８個の別々のＲＮＡ一本鎖または二本鎖を可能にするように、さらに分岐させてもよい。リンカー上の分岐点は、同じ原子に由来してもよく、またはリンカーに沿って別々の原子に由来してもよい。いくつかの例示的な実施形態を、上の表２に列挙する。

【０２７４】

本開示のｓｉＲＮＡ組成物は、式ＸＶＩＩ～ＸＩＸのいずれか１つで表される二分岐ｓｉＲＮＡ分子、式ＸＸ～ＸＸＩＩＩのいずれか１つで表される三分岐ｓｉＲＮＡ分子、及び／または式ＸＸＩＶ～ＸＸＶＩＩＩのいずれか１つで表される四分岐ｓｉＲＮＡ分子の形態になるように最適化することができ、式中、各ＲＮＡは、独立してｓｉＲＮＡ分子であり、Ｌは、リンカーであり、各Ｘは、独立して分岐点部分（例えば、ホスホロアミダイト、トシル化ソルケタール、１，３－ジアミノプロパノール、ペンタエリスリトール、またはＵＳ１０，４７８，５０３に記載されている分岐点部分のいずれか１つ）を表す。

【０２７５】
実施例６．ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子の調製及び投与
本開示のｓｉＲＮＡ分子は、インビボでの投与に適した生物学的に適合する形態で対象に投与するための医薬組成物中に配合することができる。例えば、本開示のｓｉＲＮＡ分子は、好適な希釈剤、担体、または賦形剤で投与することができ、例えば微生物の増殖を防ぐための防腐剤をさらに含むことができる。適当な製剤を選択及び調製するための手順及び成分は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｊ．Ｐ．Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ．Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，２０１２，２２ｎｄ ｅｄ．及び米国薬局方条約、Ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ，２０１５，ＵＳＰ ３８ ＮＦ ３３）に記載されている。
【０２７６】
本開示の方法では、本開示のｓｉＲＮＡ組成物による忍容性がある対象へのあらゆる投与経路を想到している。ＣＮＳへのｓｉＲＮＡ注射の非限定的な例としては、髄腔内、脳室内、線条体内、実質内、またはカテーテル挿入による大槽内注入が挙げられる。全身投与の例としては、静脈内、筋肉内、及び皮下注射が含まれる。当該技術分野における通常の技能を有する医師は、効果的な投与経路を容易に決定することができる。
【０２７７】
実施例７．ＭＳＨ３標的化ｓｉＲＮＡ分子を使用したマイクロサテライトリピート伸長疾患の治療方法
ハンチントン病などのマイクロサテライトリピート伸長疾患の治療を必要とする対象を、医師により決定された頻度で、塩として配合された所定用量の本開示のｓｉＲＮＡ分子またはｓｉＲＮＡ組成物で治療する。当該技術分野の通常の技能を有する医師は、投与を必要とする哺乳類対象（例えば、ヒト）に投与するための有効量のｓｉＲＮＡ分子を容易に決定することができる。例えば、医師であれば、本開示のｓｉＲＮＡ分子のうちの１つの用量を、所望の治療効果を達成するのに必要とされるレベルよりも低いレベルで処方し始め、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させていくことができる。あるいは、医師は、高用量で本開示のｓｉＲＮＡ分子のうちの１つを投与することによって治療レジメンを開始し、その後、治療効果（例えば、ＭＳＨ３ ｍＲＮＡまたは適当なバイオマーカーの発現の低下）をもたらす最小用量が達成されるまで、漸減する用量を投与してもよい。一般に、本開示のｓｉＲＮＡ分子のうちの１つの好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量の量である。本開示のｓｓ－ｓｉＲＮＡ分子またはｄｓ－ｓｉＲＮＡ分子は、注射、例えば、髄腔内、脳室内、線条体内、実質内、静脈内、筋肉内、またはカテーテル挿入による大槽内注入によって投与することができる。本開示のｓｉＲＮＡ分子のうちの１つの治療用組成物の１日用量を、単回用量として、または、日、週、月、もしくは年間を通じて適切な間隔で別々に投与される２回、３回、４回、５回、６回、またはそれより多い用量として、場合により単位剤形で、投与することができる。本開示のｓｉＲＮＡ分子のいずれも単独で投与することは可能であるが、賦形剤、担体、及び任意選択で追加の治療剤と組み合わせて医薬製剤として投与することもできる。投与量及び頻度は、対象の身長、体重、年齢、性別、及びその他の障害に基づいて決定する。
【０２７８】
本開示のｓｉＲＮＡ分子は、対象との適合性を考慮して医師によって選択される。一本鎖または二本鎖のｓｉＲＮＡ分子（例えば、非分岐ｓｉＲＮＡ、二分岐ｓｉＲＮＡ、三分岐ｓｉＲＮＡ、四分岐ｓｉＲＮＡ）を選択することができる。選択されるｓｉＲＮＡ分子は、アンチセンス鎖を有し、その患者に最も適した配列及びＲＮＡ修飾（例えば、天然及び非天然ヌクレオシド間結合、修飾糖、５’リン安定化部分、疎水性部分、及び／または分岐構造）を有するセンス鎖を有し得る。
【０２７９】
ｓｉＲＮＡ分子は、患者及び病態に最も適した経路（例えば、注射、例えば、髄腔内、脳室内、線条体内、実質内、静脈内、筋肉内、またはカテーテル挿入による大槽内注入）

により、対象が最大耐用量に達するまで、または症状が十分に改善されるまで、患者が忍容できる速度で送達される。

【０２８０】

他の実施形態

本明細書において言及されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも独立した刊行物、または特許出願のそれぞれが具体的に個別に参照によって援用されることが示されているものと同様にして、参照によって本明細書に援用される。

【０２８１】

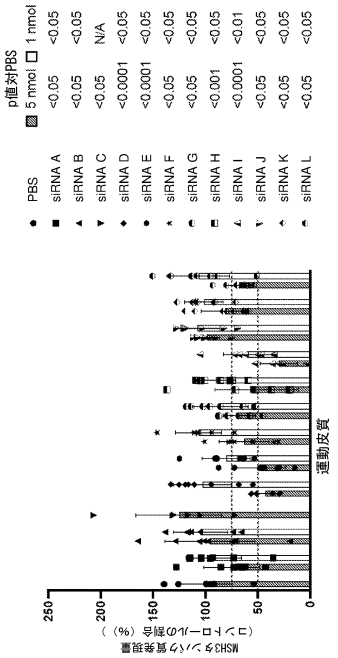
本発明をその特定の実施形態と共に記載してきたが、本発明は、さらなる変更が可能であり、かつ、本出願が、一般的に本発明の原理に従った、本発明が関係する当該技術分野において知られる、または慣例的な実施の範囲内の本発明からの逸脱を含む、本発明のあらゆる変形、使用、または適応を網羅するが意図され、上記に記載した本質的な特徴に適用可能であり、特許請求の範囲に従うことが理解されよう。

【０２８２】

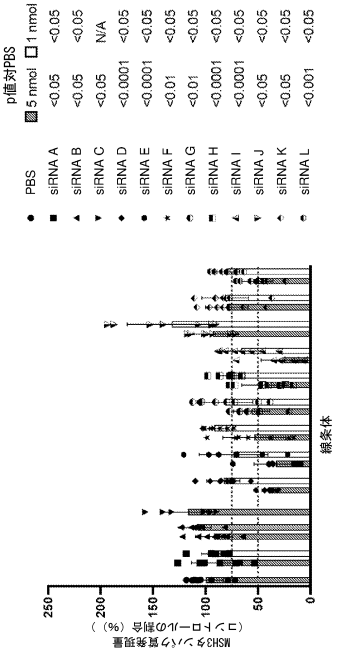
他の実施形態は、特許請求の範囲内である。

【図面】

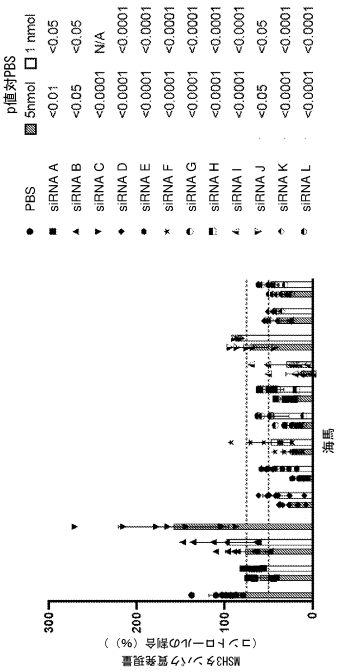
【図１】



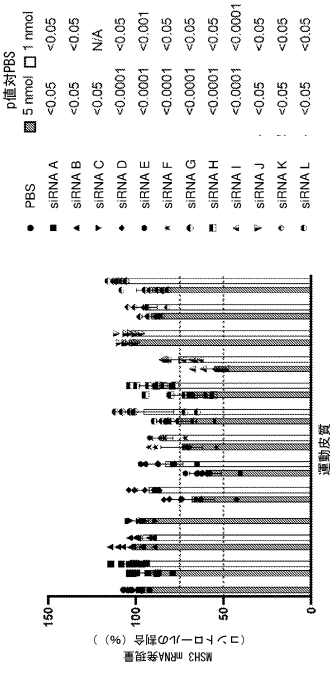
【図２】



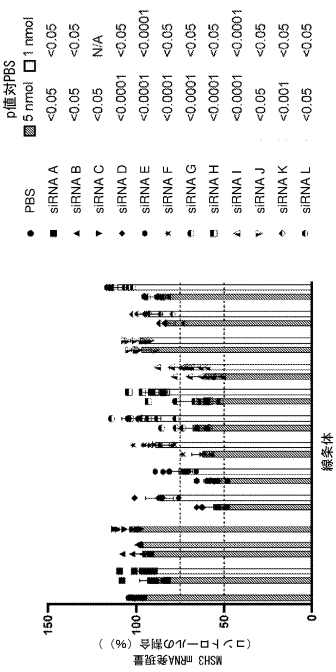
【図３】


p値対PBS
5nmol 1 nmol
PBS
siRNA A <0.01 <0.05
siRNA B <0.05 <0.05
siRNA C <0.0001 N/A
siRNA D <0.0001 <0.0001
siRNA E <0.0001 <0.0001
siRNA F <0.0001 <0.0001
siRNA G <0.0001 <0.0001
siRNA H <0.0001 <0.0001
siRNA I <0.0001 <0.0001
siRNA J <0.05 <0.05
siRNA K <0.0001 <0.0001
siRNA L <0.0001 <0.0001
MSH3 mRNA発現量
（コントロールの割合（%））
300
200
100
0
海馬

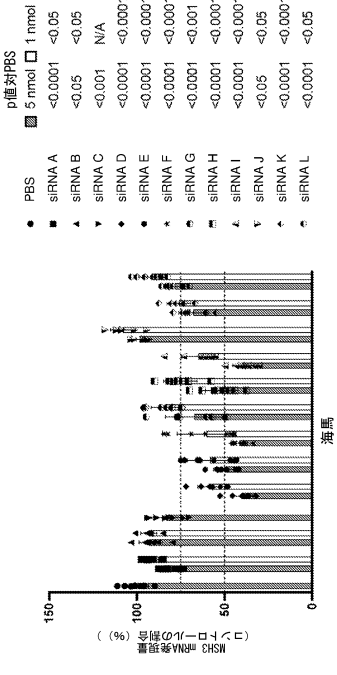
【図４】


p値対PBS
5 nmol 1 nmol
PBS
siRNA A <0.05 <0.05
siRNA B <0.05 <0.05
siRNA C <0.05 N/A
siRNA D <0.0001 <0.05
siRNA E <0.0001 <0.001
siRNA F <0.0001 <0.05
siRNA G <0.0001 <0.05
siRNA H <0.0001 <0.05
siRNA I <0.0001 <0.0001
siRNA J <0.05 <0.05
siRNA K <0.05 <0.05
siRNA L <0.05 <0.05
MSH3 mRNA発現量
（コントロールの割合（%））
150
100
50
0
運動皮質

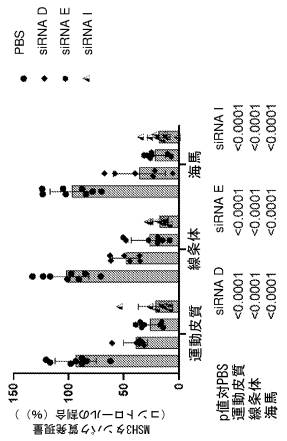
【図５】


p値対PBS
5 nmol 1 nmol
PBS
siRNA A <0.05 <0.05
siRNA B <0.05 <0.05
siRNA C <0.05 N/A
siRNA D <0.0001 <0.05
siRNA E <0.0001 <0.0001
siRNA F <0.0001 <0.05
siRNA G <0.0001 <0.05
siRNA H <0.0001 <0.05
siRNA I <0.0001 <0.0001
siRNA J <0.05 <0.05
siRNA K <0.001 <0.05
siRNA L <0.05 <0.05
MSH3 mRNA発現量
（コントロールの割合（%））
150
100
50
0
線条体

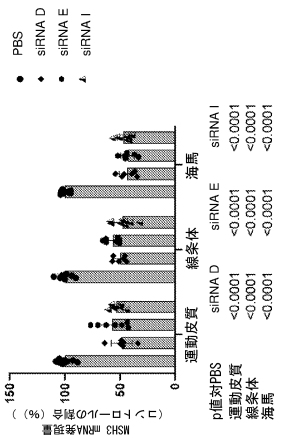
【図６】


p値対PBS
5 nmol 1 nmol
PBS
siRNA A <0.0001 <0.05
siRNA B <0.05 <0.05
siRNA C <0.001 N/A
siRNA D <0.0001 <0.0001
siRNA E <0.0001 <0.0001
siRNA F <0.0001 <0.0001
siRNA G <0.0001 <0.001
siRNA H <0.0001 <0.0001
siRNA I <0.0001 <0.0001
siRNA J <0.05 <0.05
siRNA K <0.0001 <0.0001
siRNA L <0.0001 <0.05
MSH3 mRNA発現量
（コントロールの割合（%））
150
100
50
0
海馬

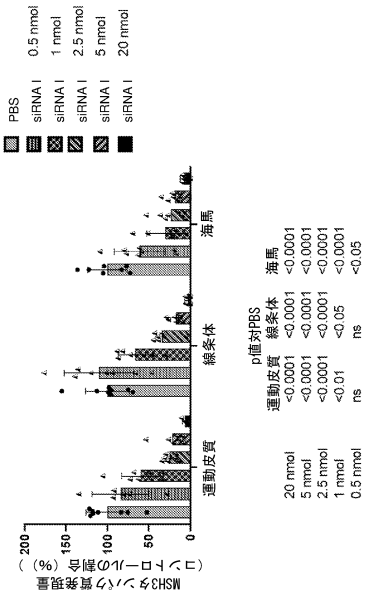
【図７】



【図８】



【図９】



【配列表】

<u>20255173410000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/713, C12N 15/113, A61P 25/28 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. A61K 31/713, C12N 15/113, A61P 25/28

ADD. C12N 2310/14, C12N 2310/315, C12N 2310/321

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/0355491 A1 (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS) 18 November 2021 (18.11.2021) para [0011], [0230], claim 1, SEQ ID NO: 90	1-9
A	WO 2021/226549 A1 (TRIPLET THERAPEUTICS, INC.) 11 November 2021 (11.11.2021) claims 1-3.	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 August 2023 (21.08.2023)	OCT 20 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67039

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67039

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 10-76
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K 48/00	*(2006.01)*	A61K	48/00		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

５１２，ボーダー ストリート １２６

(72)発明者 カーティス，ダニエル

アメリカ合衆国 ０２４７８ マサチューセッツ州，ベルモント，ブレットウッド ロード ５７

(72)発明者 ゴディーニョ，ブルーノ ミゲル ダ クルス

アメリカ合衆国 ０１８６７ マサチューセッツ州，レディング，フィールディング ロード ４

Ｆターム（参考） 4C084 AA13 NA14 ZA021 ZA022 ZA221 ZA222 ZA941 ZA942 ZB212
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA65 NA14 ZA02 ZA22 ZA94 ZB21