

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年9月4日(2008.9.4)

【公表番号】特表2008-501693(P2008-501693A)

【公表日】平成20年1月24日(2008.1.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-003

【出願番号】特願2007-515521(P2007-515521)

【国際特許分類】

C 0 7 H 21/02 (2006.01)

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H 21/02

C 0 7 H 21/04 B

A 6 1 K 31/713

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月8日(2008.7.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第一及び第二の化学的に合成されたオリゴマー化合物を有する組成物であって、

前記第一のオリゴマー化合物の少なくとも一部は、選択された核酸標的と相補的であり且つハイブリダイズすることができるものであり、

前記第一のオリゴマー化合物の約 12 ～ 約 24 のヌクレオシドの一部は、第二のオリゴマー化合物と相補的であり、

第一および第二のオリゴマー化合物の 1 つは、インターヌクレオシド結合基によって結合したヌクレオシドを有し、前記結合ヌクレオシド配列はギャップモチーフとして定義されるものであり、

前記第一および第二のオリゴマー化合物の一方は、インターヌクレオシド結合基によって結合したヌクレオシドを有し、前記結合ヌクレオシド配列はギャップモチーフ、交互モチーフ、部分的に修飾されたモチーフ、または完全に修飾されたモチーフとして定義されるものであり、

前記組成物は、選択的に、1 若しくはそれ以上のオーバーハング、リン酸部位、共役基、又はキャッピング基を更に有するものであり、

前記第一および第二のオリゴマー化合物のそれぞれは独立的にギャップモチーフを有し、前記第一および第二のオリゴマー化合物の少なくとも 1 つの 3' または 5' 末端の少なくとも 1 つは、2'-OCH₃ 修飾ヌクレオシド以外の修飾ヌクレオシドを有するか、ま

たは前記第一および第二のオリゴマー化合物の少なくとも1つは、非対称ギャップモチーフを有するものである、組成物。

【請求項2】

請求項1記載の組成物において、各ギャップオリゴマー化合物は、2つの外部領域に隣接した内部領域に分けられたヌクレオシドの連続配列を有し、前記内部領域のヌクレオシドは前記外部領域それぞれのヌクレオシドと異なる糖基を有し、前記外部領域のヌクレオシドはそれぞれ独立的に2'-修飾ヌクレオシド、4'-チオ修飾ヌクレオシド、4'-チオ-2'-修飾ヌクレオシド、および二環式糖部位を有するヌクレオシドから選択されるものである。

【請求項3】

請求項2記載の組成物において、この組成物は、
少なくとも1つのギャップオリゴマー化合物を有し、前記内部領域は、β-D-リボヌクレオシド配列である。

【請求項4】

請求項2記載の組成物において、この組成物は、
少なくとも1つのギャップオリゴマー化合物を有し、前記内部領域は、糖修飾ヌクレオシド配列である。

【請求項5】

請求項4記載の組成物において、前記内部領域の糖修飾ヌクレオシドは、2'-F修飾ヌクレオシドまたは4'-チオ修飾ヌクレオシドから選択されるものである。

【請求項6】

請求項2記載の組成物において、この組成物は、
少なくとも1つの対称ギャップオリゴマー化合物を有するものである。

【請求項7】

請求項2記載の組成物において、この組成物は、
少なくとも1つの非対称ギャップオリゴマー化合物を有するものである。

【請求項8】

請求項7記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物の一方は、対称ギャップオリゴマー化合物を有するものである。

【請求項9】

請求項2記載の組成物において、この組成物は、
少なくとも1つのギャップオリゴマー化合物を有し、少なくとも1つの前記外部領域は、2'-修飾ヌクレオシド配列である。

【請求項10】

請求項9記載の組成物において、前記少なくとも1つのギャップオリゴマー化合物の外部領域はそれぞれ、2'-修飾ヌクレオシド配列である。

【請求項11】

請求項9記載の組成物において、前記少なくとも1つの外部領域の2'-修飾はそれぞれ独立的に、ハロゲン、アリル、アミノ、アジド、-O-アリル、-O-C₁~C₁₀アルキル、-OCF₃、-O-(CH₂)₂-O-CH₃、-O(CH₂)₂SCH₃、-O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、または-O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)であり、各R_mおよびR_nは独立的に、H、アミノ保護基、または置換または非置換C₁~C₁₀アルキルである。

【請求項12】

請求項11記載の組成物において、前記各2'-修飾は、-F、-OCH₃、または-O-(CH₂)₂-O-CH₃である。

【請求項13】

請求項2記載の組成物において、この組成物は、
前記少なくとも1つの外部領域において、4'-チオ修飾ヌクレオシドを有する少なくとも1つのギャップオリゴマー化合物を有するものである。

【請求項 14】

請求項 2 記載の組成物において、この組成物は、
前記少なくとも 1 つの外部領域において、4'-チオ-2'-修飾ヌクレオシドを有する
少なくとも 1 つのギャップオリゴマー化合物を有するものである。

【請求項 15】

請求項 14 記載の組成物において、前記 4'-チオ-2'-修飾ヌクレオシドの 2'-
修飾は、ハロゲン、アリル、アミノ、アジド、-O-アリル、-O-C₁~C₁₀アルキ
ル、-OCF₃、-O-(CH₂)₂-O-CH₃、-O-(CH₂)₂SCCH₃、-O-
(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、または-O-CH₂-C(=O)-N(R_m)
(R_n)から選択されるものであり、各 R_m および R_n は独立的に、H、アミノ保護基、
または置換或いは非置換 -C₁~C₁₀アルキルである。

【請求項 16】

請求項 15 記載の組成物において、前記 2'-修飾はそれぞれ、-F、-OCH₃、-
OCF₃、または-O-(CH₂)₂-O-CH₃である。

【請求項 17】

請求項 16 記載の組成物において、前記 2'-修飾のそれぞれは、-OCH₃、または
-O-(CH₂)₂-O-CH₃である。

【請求項 18】

請求項 2 記載の組成物において、この組成物は、
前記少なくとも 1 つの外部領域は、二環式糖部分を有する少なくとも 1 つのギャップオリ
ゴマー化合物を有するものである。

【請求項 19】

請求項 18 記載の組成物において、前記二環式糖部分はそれぞれ、2'-O-(CH₂
)_n-4'架橋を有し、n は 1 または 2 である。

【請求項 20】

請求項 1 記載の組成物において、前記第一オリゴマー化合物はギャップオリゴマー化合
物である。

【請求項 21】

請求項 20 記載の組成物において、前記ギャップオリゴマー化合物の外部領域はそれぞ
れ、4'-チオ修飾ヌクレオシドまたは 2'-修飾ヌクレオシドを有するものである。

【請求項 22】

請求項 20 記載の組成物において、前記ギャップオリゴマー化合物の外部領域の 1 つは
、4'-チオ修飾ヌクレオシドを有し、もう一方の前記外部領域は 2'-修飾ヌクレオシ
ドを有するものである。

【請求項 23】

請求項 22 記載の組成物において、前記第一オリゴマー化合物の 5'-末端に位置する
外部領域は、2'-OCH₃、2'-F、または 4'-チオ修飾ヌクレオシドを有するも
のである。

【請求項 24】

請求項 22 記載の組成物において、前記 2'-修飾ヌクレオシドは、2'-OCH₃ ま
たは 2'-F 修飾ヌクレオシドである。

【請求項 25】

請求項 24 記載の組成物において、前記 2'-修飾ヌクレオシドは、2'-OCH₃ 修
飾ヌクレオシドである。

【請求項 26】

請求項 1 記載の組成物において、前記第二のオリゴマー化合物はギャップオリゴマー化
合物である。

【請求項 27】

請求項 26 記載の組成物において、前記ギャップオリゴマー化合物の外部領域の少なく
とも 1 つは、2'-修飾ヌクレオシドを有し、前記 2'-修飾は、ハロゲン、アリル、ア

ミノ、アジド、 --O--アリル 、 $\text{--O--C}_{1\sim 10}$ アルキル、 --OCF_3 、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--CH}_3$ 、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--N(R}_m\text{)(R}_n\text{)}$ 、及び $\text{--O--CH}_2\text{--C(=O)--N(R}_m\text{)(R}_n\text{)}$ から選択されるものであり、各 R_m および R_n は独立的に、H、アミノ保護基、または置換或いは非置換 $\text{--C}_{1\sim 10}$ アルキルである。

【請求項 28】

請求項 27 記載の組成物において、前記 2'-修飾は、アリル、 --O--アリル 、 $\text{--O--C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--CH}_3$ 、及び $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{SCH}_3$ から選択されるものである。

【請求項 29】

請求項 28 記載の組成物において、前記 2'-修飾は、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--CH}_3$ である。

【請求項 30】

請求項 2 記載の組成物において、前記 ギャップ オリゴマー化合物 それぞれの 各外部領域は 独立的 に、1～約 6 のヌクレオシドを有するものである。

【請求項 31】

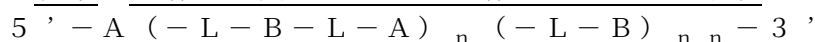
請求項 2 記載の組成物において、前記 ギャップ オリゴマー化合物 それぞれの 各外部領域は 独立的 に 1～約 4 のヌクレオシドを有するものである。

【請求項 32】

請求項 2 記載の組成物において、前記 ギャップ オリゴマー化合物 それぞれの 各外部領域は 独立的 に 1～約 3 のヌクレオシドを有するものである。

【請求項 33】

請求項 1 記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物の 1 つは、下記の 化学式を有する交互モチーフを有するものであり、



各 L は、独立的 にインターヌクレオシド結合基であり、

各 A 又は各 B の 1 つは、 β -D-リボヌクレオシドまたは糖修飾ヌクレオシドであり、

n は、約 7～約 11 であり、

nn は、0 または 1 であり、更に

各 A ヌクレオシドの 前記糖基 は同一であり、各 B ヌクレオシドの 前記糖基 は同一であり、前記 各 A ヌクレオシドの糖基 は前記 各 B ヌクレオシドの糖基 とは異なるものである。

【請求項 34】

請求項 33 記載の組成物において、各 A または各 B は、 β -D-リボヌクレオシドである。

【請求項 35】

請求項 33 記載の組成物において、各 A または各 B は、2'-修飾ヌクレオシドであり、前記 2'-修飾は、ハロゲン、アリル、アミノ、アジド、 --O--アリル 、 $\text{--O--C}_{1\sim 10}$ アルキル、 --OCF_3 、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--CH}_3$ 、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--N(R}_m\text{)(R}_n\text{)}$ 、及び $\text{--O--CH}_2\text{--C(=O)--N(R}_m\text{)(R}_n\text{)}$ から選択され、各 R_m および R_n は独立的に、H、アミノ保護基、または置換或いは非置換 $\text{--C}_{1\sim 10}$ アルキルである。

【請求項 36】

請求項 35 記載の組成物において、前記 2'-修飾は、アリル、 --O--アリル 、 $\text{--O--C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--CH}_3$ 、または $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{SCH}_3$ である。

【請求項 37】

請求項 36 記載の組成物において、前記 2'-修飾は $\text{--O--(CH}_2\text{)}_2\text{--O--CH}_3$ である。

【請求項 38】

請求項 33 記載の組成物において、各 A および 各 B は 糖修飾 ヌクレオシドである。

【請求項 39】

請求項 38 記載の組成物において、各 A 又は各 B は、2'-OCH₃ 修飾ヌクレオシドである。

【請求項 40】

請求項 39 記載の組成物において、各 A および 各 B の一方は、2'-F 修飾ヌクレオシドである。

【請求項 41】

請求項 34 記載の組成物において、前記第二のオリゴマー化合物は交互モチーフを有するものである。

【請求項 42】

請求項 41 記載の組成物において、各 A 又は各 B は、2'-修飾ヌクレオシドである。

【請求項 43】

請求項 44 記載の組成物において、前記各 2'-修飾は、アリル、—O—アリル、—O—C₁~C₁₀ アルキル、—O—(CH₂)₂-O-CH₃、または —O—(CH₂)₂ SCH₃ である。

【請求項 44】

請求項 43 記載の組成物において、前記各 2'-修飾は、—O—(CH₂)₂-O-CH₃ である。

【請求項 45】

請求項 1 記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物の 1 つは、完全に修飾された オリゴマー化合物 を有し、前記 完全に修飾されたオリゴマー化合物 の各ヌクレオシドは基本的に糖修飾ヌクレオシドであり、各糖修飾は 同じものである。

【請求項 46】

請求項 45 記載の組成物において、前記完全に修飾されたオリゴマー化合物 の各糖修飾ヌクレオシドは、2'-修飾ヌクレオシド、4'-チオ修飾ヌクレオシド、4'-チオ-2'-修飾ヌクレオシド、および二環式糖部分を有するヌクレオシドから選択されるものである。

【請求項 47】

請求項 46 記載の組成物において、前記 各糖修飾ヌクレオシド は、2'-修飾ヌクレオシドである。

【請求項 48】

請求項 47 記載の組成物において、前記 各糖修飾ヌクレオシド は、2'-OCH₃、または 2'-F 修飾ヌクレオシドである。

【請求項 49】

請求項 48 記載の組成物において、前記 各糖修飾ヌクレオシド は、2'-OCH₃ 修飾ヌクレオシドである。

【請求項 50】

請求項 45 記載の組成物において、前記 完全に修飾されたオリゴマー化合物 の 3' および 5' 末端の 1 つ 若しくは両方は、β-D-リボヌクレオシドである。

【請求項 51】

請求項 1 記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物の一方は、部分的に修飾されたオリゴマー化合物 である。

【請求項 52】

請求項 51 記載の組成物において、前記部分的に修飾された化合物 は、約 4~約 8 領域を有する約 12~約 30 の結合ヌクレオシドの連続配列を有するものであって、前記各領域 は、β-D-リボヌクレオシドの配列または糖修飾ヌクレオシドの配列の いずれか であり、前記領域は交互であり、前記 β-D-リボヌクレオシド領域のそれぞれは、糖修飾ヌクレオシドの領域によって両側に隣接され、糖修飾ヌクレオシドの各領域は、片側にのみ隣接される 3' および 5' 末端に位置付けられた領域を除き、β-D-リボヌクレオシド領域によって両側に隣接されるものであり、前記糖修飾ヌクレオシドは、2'-修飾ヌク

レオシド、4'-チオ修飾ヌクレオシド、4'-チオ-2'-修飾ヌクレオシド、および二環式糖部分を有するヌクレオシドから選択されるものである。

【請求項 53】

請求項 52 記載の組成物において、前記部分的に修飾されたオリゴマー化合物は、5～7 の領域を有するものである。

【請求項 54】

請求項 52 記載の組成物において、前記 β -D-リボヌクレオシド領域のそれぞれは、2～8 のヌクレオシドを有するものである。

【請求項 55】

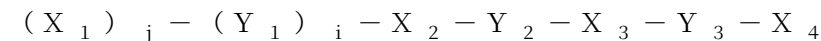
請求項 52 の組成物において、前記糖修飾ヌクレオシド領域のそれぞれは、1～4 ヌクレオシドを有するものである。

【請求項 56】

請求項 55 の組成物において、前記糖修飾ヌクレオシド領域のそれぞれは、2～3 ヌクレオシドを有するものである。

【請求項 57】

請求項 52 記載の組成物において、部分的に修飾されたモチーフを有する前記オリゴマー化合物は以下の化学式を有するものであり、



X_1 は、1～約 3 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

Y_1 は、1～約 5 個の β -D-リボヌクレオシドの配列であり、

X_2 は、1～約 3 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

Y_2 は、2～約 7 個の β -D-リボヌクレオシドの配列であり、

X_3 は、1～約 3 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

Y_3 は、4～約 6 個の β -D-リボヌクレオシドの配列であり、

X_4 は、1～約 3 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

i は、0 または 1 であり、

j は、 i が 1 の場合は 0 または 1 であり、 i が 0 のとき 0 である。

【請求項 58】

請求項 57 記載の組成物において、

X_4 は、3 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

Y_3 は、5 個の β -D-リボヌクレオシドの配列であり、

X_3 は、2 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

i は 0 であり、更に、

Y_2 は、7 個の β -D-リボヌクレオシドの配列である。

【請求項 59】

請求項 57 記載の組成物において、

i は 1 であり、

j は 0 であり、

X_4 は、3 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

Y_3 は、5 個の β -D-リボヌクレオシドの配列であり、

X_3 は、2 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

Y_2 は、2 個の β -D-リボヌクレオシドの配列であり、

X_2 は、2 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、更に、

Y_1 は、5 個の β -D-リボヌクレオシドの配列である。

【請求項 60】

請求項 57 記載の組成物において、

i は 1 であり、

j は 1 であり、

X_4 は、3 個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、

Y_3 は、5 個の β -D-リボヌクレオシドの配列であり、

X₃は、2個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、
Y₂は、2個のβ-D-リボヌクレオシドの配列であり、
X₂は、2個の糖修飾ヌクレオシドの配列であり、
Y₁は、3個のβ-D-リボヌクレオシドの配列であり、更に、
X₁は、2個の糖修飾ヌクレオシドの配列である。

【請求項61】

請求項57記載の組成物において、前記部分的に修飾されたオリゴマー化合物の糖修飾ヌクレオシドのそれぞれは、2'-修飾ヌクレオシド、または4'-チオ修飾ヌクレオシドである。

【請求項62】

請求項51記載の組成物において、前記第一オリゴマー化合物は、前記部分的に修飾されたオリゴマー化合物である。

【請求項63】

請求項1記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物の各インターヌクレオシド結合基は独立的に、ホスホジエステル、及びホスホロチオエートから選択されるものである。

【請求項64】

請求項1記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物のそれぞれは独立的に、約12～約30ヌクレオシドを有するものである。

【請求項65】

請求項1記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物のそれぞれは独立的に、約17～約23ヌクレオシドを有するものである。

【請求項66】

請求項1記載の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物のそれぞれは独立的に、約19～約21ヌクレオシドを有するものである。

【請求項67】

請求項1の組成物において、前記第一および第二のオリゴマー化合物は、相補的アンチセンス/センス siRNA二本鎖を形成するものである。

【請求項68】

請求項36記載の組成物において、前記2'-修飾は-O-CH₃である。

【請求項69】

請求項48記載の組成物において、各糖修飾ヌクレオシドは、2'-F修飾ヌクレオシドである。

【請求項70】

請求項58記載の組成物において、X₂は、2個の糖修飾ヌクレオシド配列である。

【請求項71】

請求項70記載の組成物において、X₂は2個の4'-チオ修飾ヌクレオシド配列を有し、X₃は2個の2'-OCH₃修飾ヌクレオシド配列であり、X₄は3個の2'-OCH₃修飾ヌクレオシド配列である。

【請求項72】

請求項59記載の組成物において、前記糖修飾ヌクレオシドのそれぞれは、2'-OCH₃修飾ヌクレオシドである。

【請求項73】

請求項60記載の組成物において、X₁は2個の4'-チオ修飾ヌクレオシド配列を有し、X₂は2個の2'-OCH₃修飾ヌクレオシド配列であり、X₃は2個の2'-OCH₃修飾ヌクレオシド配列であり、X₄は3個の2'-OCH₃修飾ヌクレオシド配列である。

【請求項74】

請求項1記載の組成物において、前記第一のオリゴマー化合物はアンチセンスオリゴマー化合物であり、前記第二のオリゴマー化合物はセンスオリゴマー化合物である。

【請求項 75】

1 若しくはそれ以上の細胞、組織、または動物に請求項 1 記載の組成物を接触させる工程を有する、遺伝子発現を阻害する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

RNAse H 経路のように、遺伝子発現のアンチセンス調節の RNA 干渉経路は、特異的遺伝子産物のレベルを調節するための有効手段であり、従って遺伝子サイレンシングに関わる多くの治療、診断および研究適用に比類なく有用であると分かる。従って、本発明はさらに RNA 干渉などの作用アンチセンスメカニズム、dsRNA 酵素、さらには非アンチセンスメカニズムに依存している経路を含む、遺伝子発現経路を調節するのに有用な組成物を提供する。この開示を一度理解した当業者であれば、過度な実験をすることなしに、これらの使用のための付加的な組成物を同定することができるものである。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

【特許文献 1】米国特許第 5, 898, 031 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 3, 687, 808 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 4, 415, 732 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 4, 426, 330 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 4, 458, 066 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 4, 469, 863 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 4, 476, 301 号明細書

【特許文献 8】米国特許第 4, 500, 707 号明細書

【特許文献 9】米国特許第 4, 534, 899 号明細書

【特許文献 10】米国特許第 4, 587, 044 号明細書

【特許文献 11】米国特許第 4, 605, 735 号明細書

【特許文献 12】米国特許第 4, 667, 025 号明細書

【特許文献 13】米国特許第 4, 668, 777 号明細書

【特許文献 14】米国特許第 4, 725, 677 号明細書

【特許文献 15】米国特許第 4, 762, 779 号明細書

【特許文献 16】米国特許第 4, 789, 737 号明細書

【特許文献 17】米国特許第 4, 824, 941 号明細書

【特許文献 18】米国特許第 4, 828, 979 号明細書

【特許文献 19】米国特許第 4, 835, 263 号明細書

【特許文献 20】米国特許第 4, 845, 205 号明細書

【特許文献 21】米国特許第 4, 876, 335 号明細書

【特許文献 22】米国特許第 4, 904, 582 号明細書

【特許文献 23】米国特許第 4, 948, 882 号明細書

【特許文献 24】米国特許第 4, 958, 013 号明細書

【特許文献 25】米国特許第 4, 973, 679 号明細書

【特許文献 26】米国特許第 4, 981, 957 号明細書

【特許文献 27】米国特許第 5, 013, 556 号明細書

【特許文献 28】米国特許第 5, 023, 243 号明細書

【特許文献 29】米国特許第 5, 034, 506 号明細書

【特許文献 30】米国特許第 5, 082, 830 号明細書

【特許文献 31】米国特許第 5, 108, 921 号明細書

【特許文献 32】米国特許第 5, 109, 124 号明細書

【特許文献 33】米国特許第 5, 112, 963 号明細書
【特許文献 34】米国特許第 5, 118, 800 号明細書
【特許文献 35】米国特許第 5, 118, 802 号明細書
【特許文献 36】米国特許第 5, 130, 302 号明細書
【特許文献 37】米国特許第 5, 132, 418 号明細書
【特許文献 38】米国特許第 5, 134, 066 号明細書
【特許文献 39】米国特許第 5, 138, 045 号明細書
【特許文献 40】米国特許第 5, 166, 315 号明細書
【特許文献 41】米国特許第 5, 175, 273 号明細書
【特許文献 42】米国特許第 5, 177, 196 号明細書
【特許文献 43】米国特許第 5, 177, 198 号明細書
【特許文献 44】米国特許第 5, 185, 444 号明細書
【特許文献 45】米国特許第 5, 188, 897 号明細書
【特許文献 46】米国特許第 5, 194, 599 号明細書
【特許文献 47】米国特許第 5, 213, 804 号明細書
【特許文献 48】米国特許第 5, 214, 134 号明細書
【特許文献 49】米国特許第 5, 214, 136 号明細書
【特許文献 50】米国特許第 5, 216, 141 号明細書
【特許文献 51】米国特許第 5, 218, 105 号明細書
【特許文献 52】米国特許第 5, 223, 618 号明細書
【特許文献 53】米国特許第 5, 227, 170 号明細書
【特許文献 54】米国特許第 5, 235, 033 号明細書
【特許文献 55】米国特許第 5, 245, 022 号明細書
【特許文献 56】米国特許第 5, 254, 469 号明細書
【特許文献 57】米国特許第 5, 256, 775 号明細書
【特許文献 58】米国特許第 5, 258, 506 号明細書
【特許文献 59】米国特許第 5, 262, 536 号明細書
【特許文献 60】米国特許第 5, 264, 221 号明細書
【特許文献 61】米国特許第 5, 264, 423 号明細書
【特許文献 62】米国特許第 5, 264, 562 号明細書
【特許文献 63】米国特許第 5, 264, 564 号明細書
【特許文献 64】米国特許第 5, 272, 250 号明細書
【特許文献 65】米国特許第 5, 276, 019 号明細書
【特許文献 66】米国特許第 5, 278, 302 号明細書
【特許文献 67】米国特許第 5, 286, 717 号明細書
【特許文献 68】米国特許第 5, 292, 873 号明細書
【特許文献 69】米国特許第 5, 317, 098 号明細書
【特許文献 70】米国特許第 5, 319, 080 号明細書
【特許文献 71】米国特許第 5, 321, 131 号明細書
【特許文献 72】米国特許第 5, 354, 844 号明細書
【特許文献 73】米国特許第 5, 356, 633 号明細書
【特許文献 74】米国特許第 5, 359, 044 号明細書
【特許文献 75】米国特許第 5, 366, 878 号明細書
【特許文献 76】米国特許第 5, 367, 066 号明細書
【特許文献 77】米国特許第 5, 371, 241 号明細書
【特許文献 78】米国特許第 5, 378, 825 号明細書
【特許文献 79】米国特許第 5, 386, 023 号明細書
【特許文献 80】米国特許第 5, 391, 723 号明細書
【特許文献 81】米国特許第 5, 393, 878 号明細書
【特許文献 82】米国特許第 5, 395, 619 号明細書

【特許文献 83】米国特許第 5, 399, 676 号明細書
【特許文献 84】米国特許第 5, 405, 938 号明細書
【特許文献 85】米国特許第 5, 405, 939 号明細書
【特許文献 86】米国特許第 5, 414, 077 号明細書
【特許文献 87】米国特許第 5, 416, 016 号明細書
【特許文献 88】米国特許第 5, 416, 203 号明細書
【特許文献 89】米国特許第 5, 417, 978 号明細書
【特許文献 90】米国特許第 5, 432, 272 号明細書
【特許文献 91】米国特許第 5, 434, 257 号明細書
【特許文献 92】米国特許第 5, 446, 137 号明細書
【特許文献 93】米国特許第 5, 451, 463 号明細書
【特許文献 94】米国特許第 5, 453, 496 号明細書
【特許文献 95】米国特許第 5, 455, 233 号明細書
【特許文献 96】米国特許第 5, 457, 187 号明細書
【特許文献 97】米国特許第 5, 459, 127 号明細書
【特許文献 98】米国特許第 5, 459, 255 号明細書
【特許文献 99】米国特許第 5, 462, 854 号明細書
【特許文献 100】米国特許第 5, 466, 677 号明細書
【特許文献 101】米国特許第 5, 466, 786 号明細書
【特許文献 102】米国特許第 5, 469, 854 号明細書
【特許文献 103】米国特許第 5, 470, 967 号明細書
【特許文献 104】米国特許第 5, 476, 925 号明細書
【特許文献 105】米国特許第 5, 484, 908 号明細書
【特許文献 106】米国特許第 5, 486, 603 号明細書
【特許文献 107】米国特許第 5, 489, 677 号明細書
【特許文献 108】米国特許第 5, 502, 177 号明細書
【特許文献 109】米国特許第 5, 508, 270 号明細書
【特許文献 110】米国特許第 5, 510, 475 号明細書
【特許文献 111】米国特許第 5, 512, 295 号明細書
【特許文献 112】米国特許第 5, 512, 439 号明細書
【特許文献 113】米国特許第 5, 512, 667 号明細書
【特許文献 114】米国特許第 5, 514, 785 号明細書
【特許文献 115】米国特許第 5, 519, 126 号明細書
【特許文献 116】米国特許第 5, 519, 134 号明細書
【特許文献 117】米国特許第 5, 521, 291 号明細書
【特許文献 118】米国特許第 5, 525, 465 号明細書
【特許文献 119】米国特許第 5, 525, 711 号明細書
【特許文献 120】米国特許第 5, 527, 528 号明細書
【特許文献 121】米国特許第 5, 527, 899 号明細書
【特許文献 122】米国特許第 5, 534, 259 号明細書
【特許文献 123】米国特許第 5, 536, 821 号明細書
【特許文献 124】米国特許第 5, 541, 306 号明細書
【特許文献 125】米国特許第 5, 541, 307 号明細書
【特許文献 126】米国特許第 5, 541, 313 号明細書
【特許文献 127】米国特許第 5, 543, 152 号明細書
【特許文献 128】米国特許第 5, 543, 158 号明細書
【特許文献 129】米国特許第 5, 545, 730 号明細書
【特許文献 130】米国特許第 5, 547, 932 号明細書
【特許文献 131】米国特許第 5, 550, 111 号明細書
【特許文献 132】米国特許第 5, 552, 538 号明細書

【特許文献 1 3 3】米国特許第 5, 5 5 2, 5 4 0 号明細書
【特許文献 1 3 4】米国特許第 5, 5 5 6, 9 4 8 号明細書
【特許文献 1 3 5】米国特許第 5, 5 6 1, 2 2 5 号明細書
【特許文献 1 3 6】米国特許第 5, 5 6 3, 2 5 3 号明細書
【特許文献 1 3 7】米国特許第 5, 5 6 5, 5 5 2 号明細書
【特許文献 1 3 8】米国特許第 5, 5 6 5, 5 5 5 号明細書
【特許文献 1 3 9】米国特許第 5, 5 6 7, 8 1 0 号明細書
【特許文献 1 4 0】米国特許第 5, 5 6 7, 8 1 1 号明細書
【特許文献 1 4 1】米国特許第 5, 5 7 1, 7 9 9 号明細書
【特許文献 1 4 2】米国特許第 5, 5 7 4, 1 4 2 号明細書
【特許文献 1 4 3】米国特許第 5, 5 7 6, 4 2 7 号明細書
【特許文献 1 4 4】米国特許第 5, 5 7 8, 7 1 7 号明細書
【特許文献 1 4 5】米国特許第 5, 5 7 8, 7 1 8 号明細書
【特許文献 1 4 6】米国特許第 5, 5 8 0, 5 7 5 号明細書
【特許文献 1 4 7】米国特許第 5, 5 8 0, 7 3 1 号明細書
【特許文献 1 4 8】米国特許第 5, 5 8 3, 0 2 0 号明細書
【特許文献 1 4 9】米国特許第 5, 5 8 5, 4 8 1 号明細書
【特許文献 1 5 0】米国特許第 5, 5 8 7, 3 6 1 号明細書
【特許文献 1 5 1】米国特許第 5, 5 8 7, 3 7 1 号明細書
【特許文献 1 5 2】米国特許第 5, 5 8 7, 4 6 9 号明細書
【特許文献 1 5 3】米国特許第 5, 5 9 1, 5 8 4 号明細書
【特許文献 1 5 4】米国特許第 5, 5 9 1, 7 2 1 号明細書
【特許文献 1 5 5】米国特許第 5, 5 9 1, 7 2 2 号明細書
【特許文献 1 5 6】米国特許第 5, 5 9 4, 1 2 1 号明細書
【特許文献 1 5 7】米国特許第 5, 5 9 5, 7 2 6 号明細書
【特許文献 1 5 8】米国特許第 5, 5 9 5, 7 5 6 号明細書
【特許文献 1 5 9】米国特許第 5, 5 9 6, 0 8 6 号明細書
【特許文献 1 6 0】米国特許第 5, 5 9 6, 0 9 1 号明細書
【特許文献 1 6 1】米国特許第 5, 5 9 7, 6 9 6 号明細書
【特許文献 1 6 2】米国特許第 5, 5 9 7, 9 0 9 号明細書
【特許文献 1 6 3】米国特許第 5, 5 9 9, 9 2 3 号明細書
【特許文献 1 6 4】米国特許第 5, 5 9 9, 9 2 8 号明細書
【特許文献 1 6 5】米国特許第 5, 6 0 2, 2 4 0 号明細書
【特許文献 1 6 6】米国特許第 5, 6 0 8, 0 4 6 号明細書
【特許文献 1 6 7】米国特許第 5, 6 1 0, 2 8 9 号明細書
【特許文献 1 6 8】米国特許第 5, 6 1 0, 3 0 0 号明細書
【特許文献 1 6 9】米国特許第 5, 6 1 4, 6 1 7 号明細書
【特許文献 1 7 0】米国特許第 5, 6 1 8, 7 0 4 号明細書
【特許文献 1 7 1】米国特許第 5, 6 2 3, 0 7 0 号明細書
【特許文献 1 7 2】米国特許第 5, 6 2 5, 0 5 0 号明細書
【特許文献 1 7 3】米国特許第 5, 6 2 7, 0 5 3 号明細書
【特許文献 1 7 4】米国特許第 5, 6 3 3, 3 6 0 号明細書
【特許文献 1 7 5】米国特許第 5, 6 3 9, 8 3 7 号明細書
【特許文献 1 7 6】米国特許第 5, 6 3 9, 8 7 3 号明細書
【特許文献 1 7 7】米国特許第 5, 6 4 5, 9 8 5 号明細書
【特許文献 1 7 8】米国特許第 5, 6 4 6, 2 6 5 号明細書
【特許文献 1 7 9】米国特許第 5, 6 4 6, 2 6 9 号明細書
【特許文献 1 8 0】米国特許第 5, 6 5 8, 8 7 3 号明細書
【特許文献 1 8 1】米国特許第 5, 6 6 3, 3 1 2 号明細書
【特許文献 1 8 2】米国特許第 5, 6 7 0, 6 3 3 号明細書

- 【特許文献 1 8 3】米国特許第 5, 6 7 2, 6 9 7 号明細書
- 【特許文献 1 8 4】米国特許第 5, 6 7 7, 4 3 7 号明細書
- 【特許文献 1 8 5】米国特許第 5, 6 7 7, 4 3 9 号明細書
- 【特許文献 1 8 6】米国特許第 5, 6 8 1, 9 4 1 号明細書
- 【特許文献 1 8 7】米国特許第 5, 6 8 8, 9 4 1 号明細書
- 【特許文献 1 8 8】米国特許第 5, 7 0 0, 9 2 0 号明細書
- 【特許文献 1 8 9】米国特許第 5, 7 2 1, 2 1 8 号明細書
- 【特許文献 1 9 0】米国特許第 5, 7 5 0, 6 9 2 号明細書
- 【特許文献 1 9 1】米国特許第 5, 7 6 3, 5 8 8 号明細書
- 【特許文献 1 9 2】米国特許第 5, 7 9 2, 6 0 8 号明細書
- 【特許文献 1 9 3】米国特許第 5, 7 9 2, 7 4 7 号明細書
- 【特許文献 1 9 4】米国特許第 5, 8 3 0, 6 5 3 号明細書
- 【特許文献 1 9 5】米国特許第 5, 8 7 4, 5 5 3 号明細書
- 【特許文献 1 9 6】米国特許第 5, 8 9 8, 0 3 1 号明細書
- 【特許文献 1 9 7】米国特許第 6, 0 0 5, 0 9 6 号明細書
- 【特許文献 1 9 8】米国特許第 6, 1 0 7, 0 9 4 号明細書
- 【特許文献 1 9 9】米国特許第 6, 1 2 7, 3 4 6 号明細書
- 【特許文献 2 0 0】米国特許第 6, 1 4 7, 2 0 0 号明細書
- 【特許文献 2 0 1】米国特許第 6, 1 7 2, 2 0 9 号明細書
- 【特許文献 2 0 2】米国特許第 6, 2 6 8, 4 9 0 号明細書
- 【特許文献 2 0 3】米国特許第 6, 2 7 1, 3 5 8 号明細書
- 【特許文献 2 0 4】米国特許第 6, 2 8 7, 8 6 0 号明細書
- 【特許文献 2 0 5】米国特許第 6, 4 2 6, 2 2 0 号明細書
- 【特許文献 2 0 6】米国特許第 6, 5 9 3, 4 6 6 号明細書
- 【特許文献 2 0 7】米国特許第 6, 7 9 4, 4 9 9 号明細書
- 【特許文献 2 0 8】米国特許第 6, 8 8 7, 9 0 6 号明細書
- 【特許文献 2 0 9】米国特許第 R E 3 4, 0 6 9 号明細書
- 【特許文献 2 1 0】米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 4 7 3 3 2 号明細書
- 【特許文献 2 1 1】米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 2 7 7 8 0 号明細書
- 【特許文献 2 1 2】米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 7 5 9 0 6 号明細書
- 【特許文献 2 1 3】米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 2 0 5 2 5 号明細書
- 【特許文献 2 1 4】米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 8 0 2 4 6 号明細書
- 【特許文献 2 1 5】米国特許出願公開第 0 9 / 3 1 5, 2 9 8 号明細書
- 【特許文献 2 1 6】欧州特許出願公開第 1 3 8 9 6 3 7 号明細書
- 【特許文献 2 1 7】国際公開第 9 3 / 0 7 8 8 3 号パンフレット
- 【特許文献 2 1 8】国際公開第 9 4 / 0 2 4 9 9 号パンフレット
- 【特許文献 2 1 9】国際公開第 9 4 / 1 7 0 9 3 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 0】国際公開第 9 7 / 2 6 2 7 0 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 1】国際公開第 9 8 / 3 9 3 5 2 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 2】国際公開第 9 9 / 1 4 2 2 6 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 3】国際公開第 9 9 / 3 2 6 1 9 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 4】国際公開第 0 0 / 0 8 0 4 4 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 5】国際公開第 0 0 / 4 4 8 9 5 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 6】国際公開第 0 0 / 4 4 9 1 4 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 7】国際公開第 0 0 / 4 9 0 3 5 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 8】国際公開第 0 0 / 6 3 3 6 4 号パンフレット
- 【特許文献 2 2 9】国際公開第 0 1 / 2 9 0 5 8 号パンフレット
- 【特許文献 2 3 0】国際公開第 0 1 / 3 6 6 4 1 号パンフレット
- 【特許文献 2 3 1】国際公開第 0 1 / 3 6 6 4 6 号パンフレット
- 【特許文献 2 3 2】国際公開第 0 1 / 4 8 1 8 3 号パンフレット

- 【特許文献233】国際公開第01/75164号パンフレット
- 【特許文献234】国際公開第02/36743号パンフレット
- 【特許文献235】国際公開第03/004602号パンフレット
- 【特許文献236】国際公開第03/070918号パンフレット
- 【特許文献237】国際公開第2004/015107号パンフレット
- 【特許文献238】国際公開第2004/041889号パンフレット
- 【特許文献239】国際公開第2004/043977号パンフレット
- 【特許文献240】国際公開第2004/043978号パンフレット
- 【特許文献241】国際公開第2004/043979号パンフレット
- 【特許文献242】国際公開第2004/044133号パンフレット
- 【特許文献243】国際公開第2004/044136号パンフレット
- 【特許文献244】国際公開第2004/044138号パンフレット
- 【特許文献245】国際公開第2004/044140号パンフレット
- 【特許文献246】国際公開第2004/113496号パンフレット
- 【特許文献247】国際公開第2005/027962号パンフレット
- 【非特許文献1】AGRAWAL (ed.) *Protocols for Oligonucleotides and Analogs* (1993) Humana Press
- 【非特許文献2】ALTSCHUL, S. F. et al. "Basic Local Alignment Search Tool," *J. Mol. Biol.* (1990) 215:403-410.
- 【非特許文献3】ALUL, R. H. et al., "Oxallyl-CPG: a labile support for synthesis of sensitive oligonucleotide derivatives," *Nucleic Acids Res.* (1991) 19(7):1527-1532
- 【非特許文献4】BASS, B. L., "Double-Stranded RNA as a Template for Gene Silencing," *Cell* (2000) 101:235-238
- 【非特許文献5】BAYER, E. et al., "A New Support for Polypeptide Synthesis in Columns," *Tetrahedron Letters* (1970) 51:4503-4505.
- 【非特許文献6】BEAUCAGE, S. L. et al., "The Functionalization of Oligonucleotides Via Phosphoramidite Derivatives," *Tetrahedron* (1993) 49(10):1925-1963.
- 【非特許文献7】BONORA, G. M. et al., "A Liquid-Phase Process Suitable for Large-Scale Synthesis of Phosphorothioate Oligonucleotides," *Org. Proc. Res. Dev.* (2000) 4:225-231
- 【非特許文献8】BOUTLA, A. et al., "Short 5'-phosphorylated double-stranded RNAs induce RNA interference in *Drosophila*," *Current Biol.* (2001) 11:1776-1780.
- 【非特許文献9】BRAASCH, D. A. et al., "RNA Interference in Mammalian Cells by Chemically-Modified RNA," *Biochem.* (2003) 42(26):7967-7975.
- 【非特許文献10】BRANTL, S., "Antisense-RNA regulation and RNA interference," *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1575:15-25.

- 【非特許文献11】BRAZMA, A. et al., "Gene expression data analysis," *FEBS Letters* (2000) 480:17-24.
- 【非特許文献12】CARULLI, J. P. et al., "High Throughput Analysis of Differential Gene Expression," *J. Cell. Biochem. Suppl.* (1998) 30/31:286-296
- 【非特許文献13】CELIS, J. E. et al., "Gene expression profiling: monitoring transcription and translation products using DNA microarrays and proteomics," *FEBS Lett.* (2000) 480:2-16.
- 【非特許文献14】CHIANG, M. -Y. et al., "Antisense Oligonucleotides Inhibit Intercellular Adhesion Molecule 1 Expression by Two Distinct Mechanisms," *J. Biol. Chem.* (1991) 266 (27):18162-18171.
- 【非特許文献15】CROOKE, S. T. et al., "Pharmacokinetic Properties of Several Novel Oligonucleotide Analogs in mice," *J. Pharm. Exp. Therap.* (1996) 277 (2):923-937.
- 【非特許文献16】ECKSTEIN, F. (ed.), *Oligonucleotides and Analogues, a Practical Approach* (1991) Oxford University Press, New York.
- 【非特許文献17】ELBASHIR, S. M. et al., "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" *Genes Dev.* (2001) 15:188-200.
- 【非特許文献18】ELBASHIR, S. M. et al., "Functional anatomy of siRNAs for mediating efficient RNAi in *Drosophila melanogaster* embryo lysate," *EMBO J.* (2001) 20 (23):6877-6888.
- 【非特許文献19】ELBASHIR, S. M. et al., "Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells," *Nature* (2001) 411:494-498.
- 【非特許文献20】ELMEN, J. et al., "Locked nucleic acid (LNA) mediated improvements in siRNA stability and functionality," *Nucleic Acids Res.* (2005) 33 (1):439-447.
- 【非特許文献21】ENGLISH, U. et al., "Chemically Modified Oligonucleotides as Probes and Inhibitors," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1991) 30:613-629
- 【非特許文献22】FIESER, L. et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994) John Wiley & Sons, New York
- 【非特許文献23】FIRE, A. et al., "Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*," *Nature* (1998) 391:806-811.

【非特許文献24】FRIEDEN, M. et al., "Expanding the design horizon of antisense oligonucleotides with alpha-L-LNA, "Nucleic Acids Res. (2003) 31 (21): 6365-6372.

【非特許文献25】FUCHS, B. et al., "Identification of Differentially Expressed Genes by Mutually Subtracted RNA Fingerprinting, "Anal. Biochem. (2000) 286: 91-98.

【非特許文献26】GAIT, M. J., "Oligoribonucleotides, "Antisense Research and Applications (1993) Crooke, S. T. and Lebleu, B. (eds.) CRC Press, Boca Raton, pp. 289-301.

【非特許文献27】GAIT, M. J. et al., "Applications of chemically synthesized RNA, "RNA: Protein Interactions (1998) Smith, C. W. J. (ed.) Oxford University Press, USA, pp. 1-36.

【非特許文献28】GALLO, M. et al., "2'-C-Methyluridine phosphoramidite: a new building block for the preparation of RNA analogues carrying the 2'-hydroxyl group, "Tetrahedron (2001) 57: 5707-5713

【非特許文献29】GEARY, R. S. et al., "A Nonradioisotope Biomedical Assay for Intact Oligonucleotide and Its Chain-Shortened Metabolites Used for Determination of Exposure and Elimination Half-Life of Antisense Drugs in Tissue, "Anal. Biochem. (1991) 274: 241-248.

【非特許文献30】GOING, J. J. et al., "Molecular Pathology and Future Developments, "Eur. J. Cancer (1999) 35 (14): 1895-1904.

【非特許文献31】GRAVERT, D. J. et al., "Organic Synthesis on Soluble Polymer Supports: Liquid-Phase Methodologies, "Chem. Rev. (1997) 97 (2): 489-509.

【非特許文献32】GRUNWELLER, A. et al., "Comparison of different antisense strategies in mammalian cells using locked nucleic acids, 2'-O-methyl RNA, phosphorothioates and small interfering RNA, "Nucleic Acids. Res. (2003) 31 (12): 3185-3193.

【非特許文献33】HILL, F. et al., "Polymerase recognition of synthetic oligodeoxyribonucleotides incorporating degenerate pyrimidine and purine bases, "Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95: 4258-4263

【非特許文献34】HORNBECK, P. et al., "Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA), "Curr. Protocols Mol. Biol. (1991) John Wiley & Sons, pp. 11.2.1-11.2.22.

【非特許文献35】HORNUNG, V. et al., "Sequence-specific potent induction of IFN- α by short interfering RNA in plasmacytoid dendritic cells through TLR7, "Nature Med. (2005) 11 (3): 263-270.

【非特許文献36】JACQUES, J. et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (1991) John Wiley & Sons, New York.

【非特許文献37】JONES, L. J. et al., "RNA Quantitation by Fluorescence-Based Solution Assay: RiboGreen Reagent Characterization, "Anal. Biochem. (1998) 265: 368-374.

【非特許文献38】JUNGBLUT, P. R. et al., "Proteomics in human disease: Cancer, heart and infectious diseases, "Electrophoresis (1999) 20: 2100-2110.

【非特許文献39】JURECIC, R. et al., "Long-distance DD-PCR and cDNA microarrays, "Curr. Opin. Microbiol. (2000) 3: 316-321.

【非特許文献40】KABANOV, A. V. et al., "A new class of antivirals: antisense oligonucleotides combined with a hydrophobic substituent effectively inhibit influenza virus reproduction and synthesis of virus-specific proteins in MDCK cells, "FEBS Lett. (1990) 259 (2): 327-330.

【非特許文献41】KOSHKIN, A. A. et al., "LNA (Locked Nucleic Acids): Synthesis of the Adenine, Cytosine, Guanine, 5-Methylcytosine, Thymine and Uracil Bicyclonucleoside Monomers, Oligomerisation, and Unprecedented Nucleic Acid Recognition, "Tetrahedron (1998) 54: 3607-3630.

【非特許文献42】KROSCWITZ, J. I. (ed.), "Polynucleotides, "Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering (1990) John Wiley & Sons, New York, pp. 858-859.

【非特許文献43】KUMAR, R. et al., "The First Analogues of LNA (Locked Nucleic Acids): Phosphorothioate-LNA and 2'-Thio-LNA, "Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8: 2219-2222.

【非特許文献44】KURCHAVOV, N. A. et al., "A New Phosphoramidite Reagent for the Incorporation of Diazaphenoxazinone Nucleoside with Enhanced Base-Pairing Properties into Oligodeoxynucleotides, "Nucleosides Nucleotides (1997) 16 (10&11): 1837-1846.

【非特許文献45】LARSON, E. J. et al., "Rapid DNA Fingerprinting of Pathogens by Flow Cytometry, "Cytometry (2000) 41: 203-208.

【非特許文献46】LARSSON, M. et al., "High-throughput protein expression of cDNA products as a tool in functional genomics," *J. Biotech.* (2000) 80:143-157.

【非特許文献47】LEEDS, J. M. et al., "Quantitation of Phosphorothioate Oligonucleotides in Human Plasma," *Anal. Biochem.* (1996) 235:36-43.

【非特許文献48】LETSINGER, R. L. et al., "Cholesteryl-conjugated oligonucleotides: Synthesis, properties, and activity as inhibitors of replication of human immunodeficiency virus in cell culture," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1989) 86:6553-6556.

【非特許文献49】LIMBACH, P. A. et al., "Summary: the modified nucleosides of RNA," *Nucleic Acids. Res.* (1944) 22(12):2183-2196.

【非特許文献50】LIN, K.-Y. et al., "Tricyclic 2'-Deoxycytidine Analogs: Syntheses and Incorporation into Oligodeoxynucleotides Which Have Enhanced Bindings to Complementary RNA," *J. Am. Chem. Soc.* (1995) 117(13):3873-3874.

【非特許文献51】LOAKES, D. et al., "The applications of universal DNA base analogues," *Nucleic Acids Res.* (2001) 29(12):2437-2447.

【非特許文献52】MADDEN, S. L. et al., "Serial analysis of gene expression: from gene discovery to target identification," *DDT* (2000) 5(9):415-425.

【非特許文献53】MANOHARAN, M. et al., "Chemical Modifications to Improve Uptake and Bioavailability of Antisense Oligonucleotides," *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1992) 660:306-309.

【非特許文献54】MANOHARAN, M. et al., "Introduction of Lipophilic Thioether Tether in the Minor Groove of Nucleic Acids for Antisense Applications," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1993) 3(12):2765-2770.

【非特許文献55】MANOHARAN, M. et al., "Cholic Acid-Oligonucleotide Conjugates for Antisense Applications," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1994) 4(8):1053-1060.

【非特許文献56】MANOHARAN, M. et al., "Oligonucleotide Conjugates: Alteration of the Pharmacokinetic Properties of Antisense Agents," *Nucleosides Nucleotides* (1995) 14(3-5):969-973.

【非特許文献57】MANOHARAN, M. et al., "Lipidic Nucleic Acids," *Tetrahedron Letters* (1995) 36(

21) : 3651-3654.

【非特許文献58】MARTIN, P., "Ein neuer Zugang zu 2'-O-Alkylribonucleosiden und Eigenschaften deren Oligonucleotide, "Helv. Chim. Acta (1995) 78:486-504.

【非特許文献59】MARTINEZ, J. et al., "Single-Stranded Antisense siRNAs Guide Target RNA Cleavage in RNAi, "Cell (2002) 110:563-574.

【非特許文献60】MELLITZER, G. et al., "Spatial and temporal 'knock down' of gene expression by electroporation of double-stranded RNA and morpholinos into early postimplantation mouse embryos, "Mech. Dev. (2002) 118:57-63.

【非特許文献61】MISHRA, R. K. et al., "Improved leishamanicidal effect of phosphorothioate antisense oligonucleotides by LDL-mediated delivery, "Biochim. Biophys. Acta (1995) 1264:229-237.

【非特許文献62】MONTGOMERY, M. K. et al., "RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*, "Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95:15502-15507.

【非特許文献63】NISHIKURA, K., "A Short Primer on RNAi: RNA-Directed RNA Polymerase Acts as a Key Catalyst, "Cell (2001) 107:415-418.

【非特許文献64】OBERHAUSER, B. et al., "Effective incorporation of 2'-O-methyl-oligoribonucleotides into liposomes and enhanced cell association through modification with thiocholesterol, "Nucleic Acids Res. (1992) 20(3):533-538.

【非特許文献65】PAQUETTE, L. et al (eds.) Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (1995) John Wiley&Sons, New York.

【非特許文献66】PARKER, J. S. et al., "Structure insights into mRNA recognition from a PIWI domain-siRNA guide complex, "Nature (2005) 434:663-666.

【非特許文献67】PARR, W. et al., "Solid-Phase Peptide Synthesis on an Inorganic Matrix having Organic Groups on the Surface, "Angew. Chem. Internat. Edit. (1972) 11(4):314-315.

【非特許文献68】PARRISH, S. et al., "Functional Anatomy of a dsRNA Trigger: Differential Requirement for the Two Trigger Strands in RNA Interference, "Mol. Cell (2000) 6:1077-1087.

【非特許文献69】PRASHAR, Y. et al., "READS: A Metho

d for Display of 3'-End Fragments of Restriction Enzyme-Digested cDNAs for Analysis of Differential Gene Expression, "Methods Enzym. (1999) 303:258-272.

【非特許文献70】SAISON-BEHMOARAS, T. et al., "Short modified antisense oligonucleotides directed against Ha-ras point mutation induce selective cleavage of the mRNA and inhibit T24 cells proliferation, "EMBO J. (1991) 10 (5):1111-1118.

【非特許文献71】SANGHVI, Y. S., "Heterocyclic Base Modifications in Nucleic Acids and Their Applications in Antisense Oligonucleotides, "Antisense Research and Applications (1993) Crooke, S. T. and Lebleu, B. (eds.), CRC Press, Boca Raton, pp. 276-278.

【非特許文献72】SCARINGE, S. A. "RNA Oligonucleotide Synthesis via 5'-Silyl-2'-Orthoester Chemistry, "Methods (2001) 206-217.

【非特許文献73】SCHWARZ, D. S. et al., "Evidence that siRNAs Function as Guides, Not Primers, in the Drosophila and Human RNAi Pathways, "Mol. Cell (2002) 10:537-548.

【非特許文献74】SHEA, R. G. et al., "Syntheses, hybridization properties and antiviral activity of lipid-oligodeoxynucleotide conjugates, "Nucleic Acids Res. (1990) 18 (13):3777-3783.

【非特許文献75】SINGH, S. K. et al., "Synthesis of 2'-Amino-LNA: A Novel Conformationally Restricted High-Affinity Oligonucleotide Analogue with a Handle, "J. Org. Chem. (1998) 63 (26):10035-10039.

【非特許文献76】SINGH, S. K. et al., "LNA (locked nucleic acids): synthesis and high-affinity nucleic acid recognition, "Chem. Comm. (1998):455-456.

【非特許文献77】SONG, J. -J. et al., "The crystal structure of the Argonaute2 PAZ domain reveals an RNA binding motif in RNAi effector complexes, "Nature Struct. Biol. (2003) 10 (12):1026-1032.

【非特許文献78】SONG, J. -J. et al., "Crystal Structure of Argonaute and Its Implications for RISC Slicer Activity, "Science (2004) 305:1434-1437.

【非特許文献79】SUTCLIFFE, J. G. et al., "TOGA: An automated parsing technology for analyzing expression of nearly all genes, "PNAS (2000) 97 (5):1976-1981.

【非特許文献80】SVINARCHUK, F. P. et al., "Inhibition of HIV proliferation in MT-4 cells by antisense oligonucleotide conjugated to lipophilic groups," *Biochimie* (1993) 75:49-54.

【非特許文献81】TABARA, H. et al., "RNAi in *C. elegans*: Soaking in the Genome Sequence," *Science* (1998) 282:430-431.

【非特許文献82】TIJSTERMAN, M. et al., "RNA Helicase MUT-14-Dependent Gene Silencing Triggered in *C. elegans* by Short Antisense RNAs," *Science* (2002) 295:694-697.

【非特許文献83】TIMMONS, L. et al., "Specific interference by ingested dsRNA," *Nature* (1998) 395:854.

【非特許文献84】TIMMONS, L. et al., "Ingestion of bacterially expressed dsRNAs can produce specific and potent genetic interference in *Caenorhabditis elegans*," *Gene* (2001) 263:103-112.

【非特許文献85】TO, K.-Y., "Identification of Differential Gene Expression by High Throughput Analysis," *Comb. Chem. High Through. Screen.* (2000) 3:235-241.

【非特許文献86】TUSCHL, T. et al., "Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA in vitro," *Genes Dev.* (1999) 13:3191-3197.

【非特許文献87】VICKERS, T. A. et al., "Efficient Reduction of Target RNAs by Small Interfering RNA and RNase H-dependent Antisense Agents," *J. Biol. Chem.* (2003) 278(9):7108-7118.

【非特許文献88】WANG, J. et al., "Synthesis and binding property of an oligonucleotide containing tetrafluorophenoxazine," *Tetrahedron Lett.* (1998) 39:8385-8388.

【非特許文献89】WRIGHT, P. et al., "Large Scale Synthesis of Oligonucleotides via Phosphoramidite Nucleosides and a High-loaded Polystyrene Support," *Tetrahedron Lett.* (1993) 34(21):3373-3376.

【非特許文献90】WUTS, P. G. M. et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (1999) 3rd ed, John Wiley&Sons, New York.

【非特許文献91】ZHANG, J. et al., "PowerBLAST: A New Network BLAST Application for Interactive or Automated Sequence Analysis and Annotation," *Genome Research* (1997) 7:649-656.