

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6652922号
(P6652922)

(45) 発行日 令和2年2月26日 (2020.2.26)

(24) 登録日 令和2年1月28日 (2020.1.28)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 N 15/113 (2010.01)
A 6 1 K 31/7115 (2006.01)
A 6 1 K 31/712 (2006.01)
A 6 1 K 31/7125 (2006.01)
A 6 1 P 7/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 Z N A Z
A 6 1 K 31/7115
A 6 1 K 31/712
A 6 1 K 31/7125
A 6 1 P 7/02

請求項の数 33 (全 280 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-537862 (P2016-537862)
(86) (22) 出願日 平成26年8月28日 (2014.8.28)
(65) 公表番号 特表2016-533751 (P2016-533751A)
(43) 公表日 平成28年11月4日 (2016.11.4)
(86) 国際出願番号 PCT/US2014/053266
(87) 国際公開番号 W02015/031679
(87) 国際公開日 平成27年3月5日 (2015.3.5)
審査請求日 平成29年8月25日 (2017.8.25)
(31) 優先権主張番号 61/871,175
(32) 優先日 平成25年8月28日 (2013.8.28)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73) 特許権者 595104323
アイオーニス ファーマシューティカルズ
, インコーポレーテッド
I o n i s P h a r m a c e u t i c a
l s , I n c .
アメリカ合衆国カリフォルニア州9201
0, カールズバッド, ガゼル コート 2
855
(74) 代理人 100140109
弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100101373
弁理士 竹内 茂雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プレカリクレイン (PKK) 発現の調節

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

15～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号570の核酸塩基配列の少なくとも15個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドであって、該修飾されたオリゴヌクレオチドは、プレカリクレインのmRNA及び／又はタンパク質の発現を低下させることができる、上記オリゴヌクレオチド。

【請求項2】

15～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基27427～27466の等しい長さの部分と100%相補的な少なくとも15個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドであって、
修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、該修飾されたオリゴヌクレオチドの全体にわたって測定したときに配列番号10と少なくとも94%相補的であり、該修飾されたオリゴヌクレオチドは、プレカリクレインのmRNA及び／又はタンパク質の発現を低下させることができる、上記オリゴヌクレオチド。

【請求項3】

一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、請求項1又は2に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項4】

少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、請求項1～3のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合がホスホロチオアートヌクレオシド間結合である、請求項 4 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

各ヌクレオシド間結合がホスホロチオアート結合である、請求項 5 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

少なくとも 1 つのヌクレオシドが、修飾された核酸塩基を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

修飾された核酸塩基が 5-メチルシトシンである、請求項 7 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾された糖を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 10】

修飾された糖が二環式糖である、請求項 9 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

二環式糖が、拘束されたエチル、LNA、および ENA より選択される、請求項 10 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

修飾された糖を含む少なくとも 1 つのヌクレオシドが 2'-置換ヌクレオシドである、請求項 9 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 13】

2'-置換ヌクレオシドが、2'-OCH₃、2'-F、および 2'-O-メトキシエチルより選択される、請求項 12 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、
 連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
 連結したヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメント、及び
 連結したヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメント
 を含み、ギャップセグメントは 5' ウィングセグメントと 3' ウィングセグメントの間に位置取られ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは修飾された糖を含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 15】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、16、17、18、19、または 20 個の連結したヌクレオシドからなる、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、共役型アンチセンス化合物。

【請求項 17】

以下の式、すなわち、T e s G e s m C e s A e s A e s G d s T d s m C d s T d s m C d s T d s T d s G d s G d s m C d s A e s A e s A e s m C e s A e (配列番号 570) による修飾されたオリゴヌクレオチドであって、式中、

A = アデニン、

mC = 5'-メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

10

20

30

40

50

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド、
 d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ
 s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合
であり、該修飾されたオリゴヌクレオチドは、プレカリクレインの mRNA 及び／又はタンパク質の発現を低下させることができる、上記オリゴヌクレオチド。

【請求項 18】

以下の式、すなわち、mCes mCes mCes mCes mCes Tds
 Tds mCds Tds Tds Tds Ads Tds Ads Gds mCe
 s mCes Aes Ges mCe (配列番号 705) による修飾されたオリゴヌクレオチドであって、式中、

A = アデニン、

mC = 5' - メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド、

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

であり、該修飾されたオリゴヌクレオチドは、プレカリクレインの mRNA 及び／又はタンパク質の発現を低下させることができる、上記オリゴヌクレオチド。

【請求項 19】

以下の式、すなわち、mCes Ges Aks Tds Ads Tds mCds
 Ads Tds Gds Ads Tds Tds mCks mCks mCe (配列番号 1666) による修飾されたオリゴヌクレオチドであって、式中、

A = アデニン、

mC = 5' - メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド、

k = cEt 修飾されたヌクレオシド、

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

であり、該修飾されたオリゴヌクレオチドは、プレカリクレインの mRNA 及び／又はタンパク質の発現を低下させることができる、上記オリゴヌクレオチド。

【請求項 20】

請求項 17～19 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、共役型アンチセンス化合物。

【請求項 21】

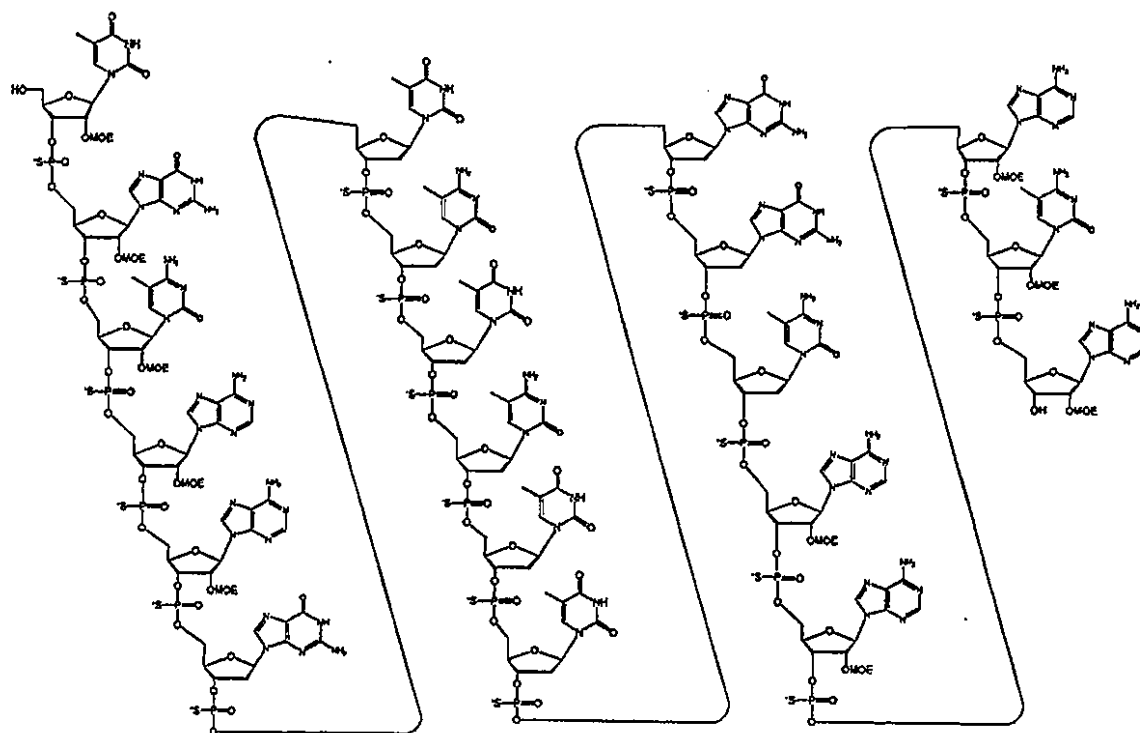
以下の式

10

20

30

【化 1】

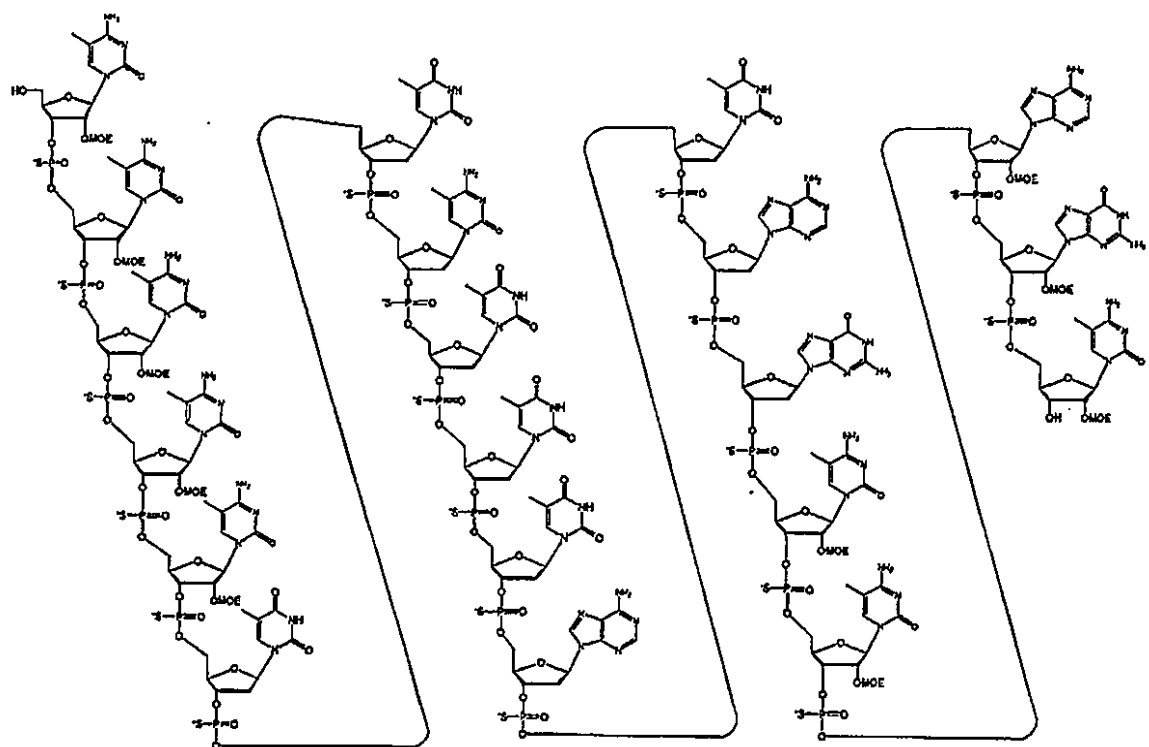


による修飾されたオリゴヌクレオチドまたはその塩。

【請求項 2 2】

以下の式

【化 2】

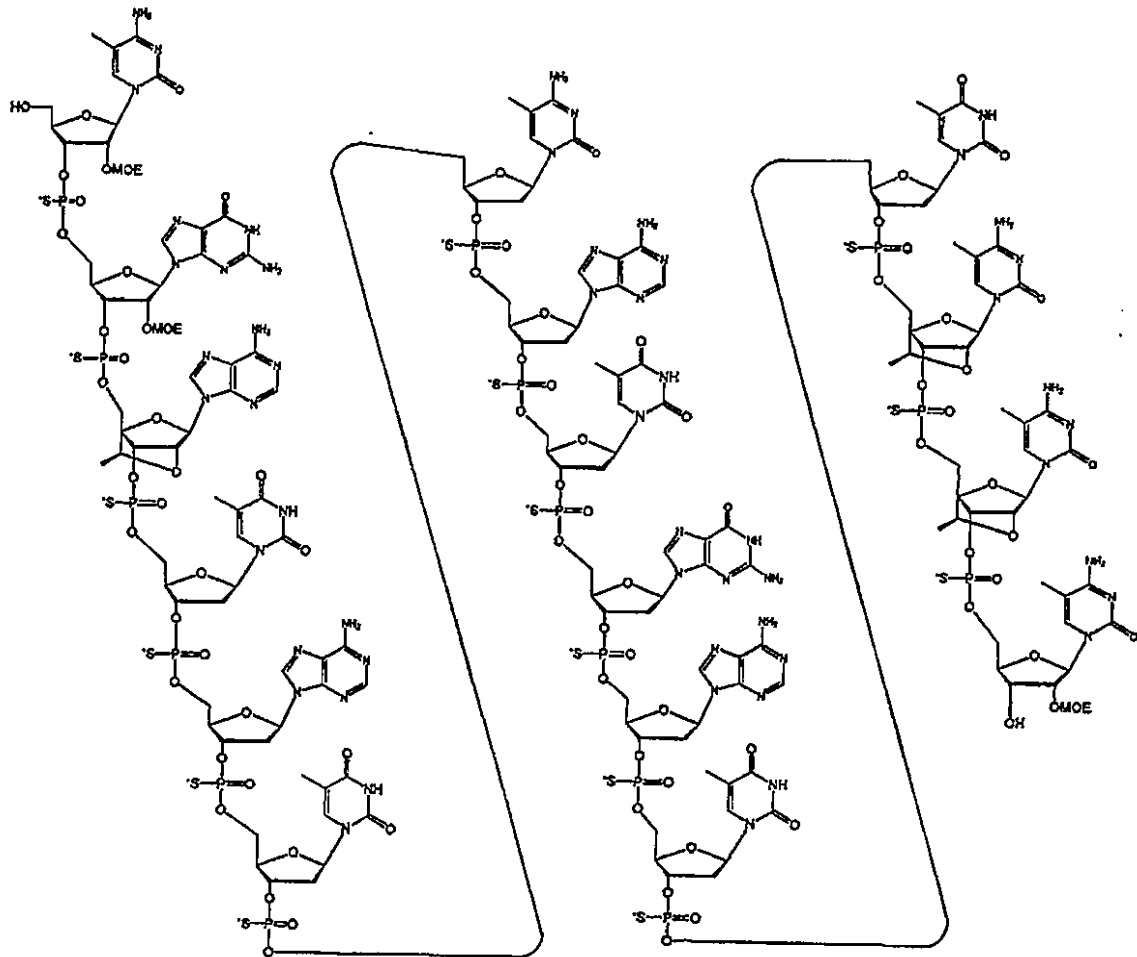


による修飾されたオリゴヌクレオチドまたはその塩。

【請求項 2 3】

以下の式

【化 3】



による修飾されたオリゴヌクレオチドまたはその塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 1 9 及び 2 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、または請求項 2 0 に記載の共役型アンチセンス化合物、および医薬として許容し得る担体または希釈剤を含む、組成物。

【請求項 2 5】

医薬として許容し得る希釈剤がリン酸緩衝生理食塩水（P B S）である、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 1 9 及び 2 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 2 0 に記載の共役型アンチセンス化合物、または請求項 2 4 若しくは 2 5 に記載の組成物を含む、P K K と関連する疾患、障害または容態を予防、治療、または寛解させるための医薬組成物。

【請求項 2 7】

P K K と関連する疾患、障害または容態が、遺伝性血管浮腫（H A E）、浮腫、血管浮腫、腫脹、眼瞼血管浮腫、眼浮腫、黄斑浮腫、脳浮腫、血栓症、塞栓症、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、または梗塞である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 ～ 1 9 及び 2 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 2 0 に記載の共役型アンチセンス化合物、または請求項 2 4 若しくは 2 5 に記載の組成物を含む、炎症性疾患または血栓塞栓症性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 9】

20個の連結したヌクレオシドからなり、配列番号570の核酸塩基配列を有する一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドであって、
該修飾されたオリゴヌクレオチドが、

10個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

5個の連結したヌクレオシドからなる5'ウィングセグメント、及び

5個の連結したヌクレオシドからなる3'ウィングセグメント

を含み、ギャップセグメントは、5'ウィングセグメント及び3'ウィングセグメントに直接隣接し、且つ5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントの間に位置取られ、各ウィングセグメントの少なくとも1つのヌクレオシドは2'-O-メトキシエチル部分を含み、少なくとも1つのヌクレオシド間結合はホスホロチオアートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは5'-メチルシトシンであり、該修飾されたオリゴヌクレオチドは、プレカリクレインのmRNA及び／又はタンパク質の発現を低下させることができる、上記オリゴヌクレオチド。

10

【請求項30】

各ヌクレオシド間結合がホスホロチオアートヌクレオシド間結合である、請求項29に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項31】

請求項29又は30に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、共役型アンチセンス化合物。

【請求項32】

請求項29若しくは30に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、または請求項31に記載の共役型アンチセンス化合物、および医薬として許容し得る担体または希釈剤を含む、組成物。

20

【請求項33】

医薬として許容し得る希釈剤がリン酸緩衝生理食塩水(PBS)である、請求項32に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(配列表)

本出願は、電子フォーマットにおける配列表とともに出願している。当該配列表は、2014年8月15日作成のB I O L 0 1 7 2 W O W E Q _ S T 2 5 . t x t という表題のファイルとして提供され、これはおよそ632KBの大きさである。当該配列表の電子フォーマットにおける情報は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(分野)

動物におけるヒト血漿プレカリクレイン(PKK)のmRNA及びタンパク質の発現を低下させるための化合物、組成物、及び方法が提供される。このような組成物及び方法は、炎症性容態及び血栓塞栓性容態を治療、予防、または寛解させるのに有用である。

40

【背景技術】

【0003】

血漿プレカリクレイン(PKK)は、血漿カリクレイン(PK)の前駆体であり、KLKB1遺伝子によってコードされる。PKKは、血液凝固、線維素溶解、キニン生成、及び炎症の表面依存性活性化に関与する糖タンパク質である。PKKは、内部Arg-Ileペプチド結合の切断による第XIa因子によって、PKへと変換される。PKは、キニノーゲンからキニンを遊離し、また、プラスミノーゲンからプラスミンを生成する。PKは、炎症、血圧制御、凝固、及び疼痛におけるある役割を担っているいくつかのタンパク質からなるキニン-カリクレイン経路の一員である。

【発明の概要】

50

【0004】

本明細書で提供されるのは、P K Kのm R N A及びタンパク質の発現を調節するための化合物、組成物、及び方法である。ある実施形態において、P K Kのm R N A及びタンパク質の発現を調節するのに有用な化合物は、アンチセンス化合物である。ある実施形態において、当該アンチセンス化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【0005】

ある実施形態において、調節は細胞または組織において生じることができる。ある実施形態において、当該細胞または組織は動物である。ある実施形態において、当該動物はヒトである。ある実施形態において、P K K mのR N Aレベルは低下する。ある実施形態において、P K Kタンパク質レベルは低下する。このような低下は、時間依存的な様式でまたは用量依存的な様式で生じることができる。

10

【0006】

また提供されるのは、P K Kに関連した疾患、障害、及び容態を予防、治療、及び寛解させるのに有用な化合物、組成物、及び方法である。ある実施形態において、このようなP K Kに関連する疾患、障害、及び容態は炎症性疾患である。ある実施形態において、当該炎症性疾患は急性または慢性炎症性疾患であり得る。ある実施形態において、このような炎症性疾患には、遺伝性血管浮腫（H A E）、浮腫、血管浮腫、腫脹、眼瞼血管浮腫、眼浮腫、黄斑浮腫、及び脳浮腫が含まれ得る。ある実施形態において、このようなP K Kに関連する疾患、障害、及び容態は、血栓塞栓性疾患である。ある実施形態において、このような血栓塞栓性疾患には、血栓症、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、及び梗塞が含まれ得る。

20

【0007】

このような疾患、障害、及び容態は共通して、1つ以上の危険因子、原因、または転帰を有することができる。

【0008】

炎症性疾患の発症についてのある危険因子及び原因には、炎症性疾患及び環境因子に対する遺伝的な素因を含む。ある実施形態において、対象は、突然変異した補体1エステラーゼ阻害薬（C 1－I N H）遺伝子または突然変異した第X I I遺伝子を有する。ある実施形態において、当該対象は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（A C E阻害薬）またはアンギオテンシンI I受容体遮断薬（A R B）を摂取してきたかまたは摂取中である。ある実施形態において、当該対象は、血管浮腫に至るアレルギー反応をこれまで有している。ある実施形態において、当該対象は、I型H A Eを罹患している。ある実施形態において、当該対象は、I I型H A Eを有している。ある実施形態において、当該対象は、I I I型H A Eを有している。

30

【0009】

炎症性疾患の発症と関連したある転帰には、四肢（すなわち、手、足、腕、脚）、腸（腹部）、顔、生殖器、喉頭（すなわち、発声器）を含む種々の身体部分における浮腫／腫脹、血管透過性、血管漏出、全身性炎症、腹部痛、腹部膨満、嘔吐、下痢、痒い皮膚、呼吸器（喘息）反応、鼻炎、アナフィラキシー、気管支収縮、低血圧、昏睡、及び死亡が含まれる。

40

【0010】

血栓塞栓性疾患の発症についてのある危険因子及び原因には、血栓塞栓性疾患に対する遺伝的な素因、不動、手術（特に、整形外科手術）、悪性病変、妊娠、高齢、経口避妊薬の使用、心房細動、以前の血栓塞栓性容態、慢性炎症性疾患、及び遺伝性もしくは後天性の血栓形成促進性凝固障害が含まれる。血栓塞栓性容態の発症と関連したある転帰には、罹患した血管を流れる血流の低下、組織の死滅、及び死亡が含まれる。

【0011】

ある実施形態において、治療方法には、治療を必要とする個体へP K Kアンチセンス化合物を投与することを含む。ある実施形態において、治療方法には、治療を必要とする個体へP K Kアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む。

50

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、実施例11に説明する血液試料由来の高分子量キニノーゲン（HMWK）のウェスタンブロットによる定量化である。

【図2】図2は、実施例14に説明する血液試料由来のHMWKのウェスタンブロットによる定量化である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は両方とも、例示的かつ説明的であるに過ぎず、かつ、主張する通り、本発明を制限するものではないことは理解されるべきである。本明細書で、別段の具体的な記載がない限り、単数形の使用は複数形を含む。本明細書で使用する場合、「または」の使用は、別段の記載がない限り、「及び／または」を意味する。さらに、「を含むこと」という用語の使用は、「を含む」及び「を含んだ」などの他の形態と同様に、限定的ではない。また、「要素」もしくは「構成要素」などの用語は、別段の具体的な記載がない限り、1単位を含む要素及び構成要素と1つを超えるサブユニットを含む要素及び構成要素との両方を包含する。

10

【0014】

本明細書で使用する節の見出しは、組織化目的のためにのみあり、説明する対象事項を制限するものとして解釈されるべきではない。特許、特許出願、文献、書籍、及び専門書を含むがこれらに限定せず、本出願において引用する文書全部または文書の部分は、本明細書で論議する文書の部分について及び当該文書の全体において参照により本明細書により明確に組み込まれる。

20

【0015】

(定義)

別段の具体的な定義が提供されていない限り、本明細書で説明する分析化学、合成有機化学、ならびに医化学及び医薬化学に関連して利用する命名法ならびに手段及び技術は、当該技術分野で周知のものであり、かつ当該技術分野において普遍的に使用されている。標準的な技術は、化学合成及び化学分析に使用され得る。許可される場合、特許、出願、出願公開ならびに他の公開物、米国国立生物学情報センター（NCBI）などのデータベースを通じて得ることのできるGENBANK受託番号及び関連配列情報、ならびに本明細書での開示において至る所で言及される他のデータはすべて、本明細書で論議する文書の部分についての、及び当該文書の部分の全体における参照により組み込まれる。

30

【0016】

別段の記載がない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

【0017】

「2'-O-メトキシエチル」（2'-MOE及び2'-OCH₂CH₂-OCH₃及びMOEともいう）は、フラノース環の2'位のO-メトキシエチル修飾を指す。2'-O-メトキシエチル修飾した糖は、修飾された糖である。

【0018】

「2'-O-メトキシエチル修飾されたヌクレオシド」（「2'-MOEヌクレオシド」ともいう）は、2'-MOE修飾された糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

40

【0019】

「2'-置換ヌクレオシド」は、HもしくはOH以外のフラノース環の2'位において置換基を含むヌクレオシドを意味する。ある実施形態において、2'置換ヌクレオシドには、二環式糖修飾を有するヌクレオシドを含む。

【0020】

「2'-デオキシヌクレオシド」は、ヌクレオシドの糖部分の2'位において水素を含むヌクレオシドを意味する。

【0021】

「3'標的部位」は、特定のアンチセンス化合物の3'末端ヌクレオチドと相補的な標

50

的核酸のヌクレオチドを指す。

【0022】

「5'標的部位」は、特定のアンチセンス化合物の5'末端ヌクレオチドと相補的な標的核酸のヌクレオチドを指す。

【0023】

「5-メチルシトシン」は、5位に結合したメチル基で修飾されたシトシンを意味する。5-メチルシトシンは、修飾された核酸塩基である。

【0024】

「約」は、値の±7%以内を意味する。例えば、「化合物はPKKの少なくとも約70%阻害に影響した」と記載する場合、当該PKKレベルは63%及び77%の範囲内で阻害されることが含意される。

10

【0025】

「併用して投与される」は、2つの医薬の両方の薬理学的効果が患者において同時に顕著であるいずれかの様式における当該2つの医薬の併用投与を指す。併用投与は、両方の医薬が単一の医薬組成物において、同じ剤形で、または同じ投与経路によって投与されることを必要としない。両方の医薬の効果は、同時に顕著になる必要はない。当該効果は、ある時間に重複している必要があるに過ぎず、同一の広がりを持つ必要はない。

【0026】

「投与すること」は、医薬を動物へ提供することを意味し、医学専門家による投与及び自己投与を含むが、これらに限定しない。

20

【0027】

「寛解」は、容態または疾患の重症度の少なくとも1つの指標の減弱、遅延、停止、または逆転を指す。指標の重症度は、当業者に公知の主観的尺度または客観的尺度によって判断してもよい。

【0028】

「動物」は、ヒトまたは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ならびにサル及びチンパンジーを含むがこれらに限定しない非ヒト霊長類を含むがこれらに限定しない非ヒト動物を指す。

【0029】

「アンチセンス活性」は、アンチセンス化合物の標的核酸に対する当該アンチセンス化合物のハイブリッド形成に起因し得るいずれかの検出可能なまたは測定可能な活性を意味する。ある実施形態において、アンチセンス活性とは、標的核酸またはこのような標的核酸によってコードされるタンパク質の量または発現の低下である。「アンチセンス化合物」は、水素結合を通じて標的核酸へのハイブリッド形成を受けることのできるオリゴマー化合物を意味する。アンチセンス化合物の例としては、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、shRNA、ssRNA、及び占有率ベースの化合物など、一本鎖及び二本鎖の化合物が挙げられる。

30

【0030】

「アンチセンス化合物」は、水素結合を通じて標的核酸へのハイブリッド形成を受けることのできるオリゴマー化合物を意味する。アンチセンス化合物の例としては、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、shRNA、ssRNA、及び占有率ベースの化合物など、一本鎖及び二本鎖の化合物が挙げられる。

40

【0031】

「アンチセンス阻害」は、標的核酸レベルと比較して標的核酸と相補的なアンチセンス化合物の存在下での、または当該アンチセンス化合物の非存在下での、標的核酸レベルの低下を意味する。「アンチセンス機序」とは、化合物と標的核酸とのハイブリッド形成を包含する当該機序全部であり、この中で、ハイブリッド形成の結果または効果は、例えば転写またはスプライシングを包含する細胞機械の付随した失速による標的分解または標的占有のいずれかである。

【0032】

50

「アンチセンス機序」とは、化合物と標的核酸とのハイブリッド形成を包含する当該機序全部であり、この中で、ハイブリッド形成の結果または効果は、例えば転写またはスプライシングを包含する細胞機械の付随した失速による標的分解または標的占有のいずれかである。

【0033】

「アンチセンスオリゴヌクレオチド」は、標的核酸の対応するセグメントへのハイブリッド形成を許容する核酸塩基配列を有する一本鎖オリゴヌクレオチドを意味する。「塩基相補性」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基と標的核酸における対応する核酸塩基との精確な塩基対形成（すなわち、ハイブリッド形成）のための能力を指し、対応する核酸塩基間のワトソン・クリック、フーグスティーンまたは逆フーグスティーン水素結合によって仲介される。

10

【0034】

「塩基相補性」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの核酸塩基と標的核酸における対応する核酸塩基との精確な塩基対形成（すなわち、ハイブリッド形成）のための能力を指し、対応する核酸塩基間のワトソン・クリック、フーグスティーンまたは逆フーグスティーン水素結合によって仲介される。

【0035】

「二環式糖」は、2つの原子の架橋によって修飾されるフラノース環を意味する。二環式糖は、修飾された糖である。

【0036】

20

「二環式ヌクレオシド」（二環式核酸またはBNAともいう）は、糖環の2つの炭素原子を結合する架橋を含む糖部分を有し、それにより二環式環系を形成するヌクレオシドを意味する。ある実施形態において、当該架橋は、糖環の4'-炭素及び2'-炭素を結合する。

【0037】

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

【0038】

「cEt」または「拘束されたエチル」は、4'-炭素及び2'-炭素を結合する架橋を含む糖部分を有する二環式ヌクレオシドを意味し、この中で、当該架橋は式： $4'-CH(CH_3)-O-2'$ を有する。

30

【0039】

「cEt修飾されたヌクレオシド」（「拘束されたエチルヌクレオシド」ともいう）は、 $4'-CH(CH_3)-O-2'$ 架橋を含む二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0040】

「化学的に別個の領域」は、ある方法で同じアンチセンス化合物の別の領域とは化学的に異なるアンチセンス化合物の領域を指す。例えば、2'-O-メトキシエチルヌクレオシドを有する領域は、2'-O-メトキシエチル修飾を有さないヌクレオシドを有する領域とは化学的に別個である。

40

【0041】

「キメラアンチセンス化合物」は、少なくとも2つの化学的に別個の領域を有するアンチセンス化合物を意味し、各位置は複数のサブユニットを有する。

【0042】

「併用投与」は、個体への2つ以上の医薬剤の投与を意味する。当該2つ以上の医薬剤は、単一の医薬組成物中であってもよく、または個別の医薬組成物中であってもよい。当該2つ以上の医薬剤の各々は、同じまたは異なる投与経路を通じて投与してもよい。併用投与は、並行投与または連続投与を包含する。

【0043】

「相補性」は、第一の核酸と第二の核酸の核酸塩基間の対形成のための能力を意味する

50

。

【0044】

「を含む (comprise)」、「を含む (comprises)」、及び「を含んでいる」は、記載した工程もしくは要素または工程もしくは要素の群の包含を含意するが、その他の工程もしくは要素または工程もしくは要素の群を排除するものではないことは理解される。

【0045】

「連続する核酸塩基」は、互いに直接隣接する核酸塩基を意味する。

【0046】

「を設計している」または「へ設計された」は、選択した核酸分子と特異的にハイブリッド形成するオリゴマー化合物を作製する過程を指す。

10

【0047】

「希釈剤」は、薬理学的活性を欠失するが医薬として必要または所望である、組成物中の成分を意味する。例えば、注射する薬剤において、当該希釈剤は液体、例えば、塩類溶液であってもよい。

【0048】

「用量」は、単回投与でまたは指定した時間において提供される、医薬剤の指定した量を意味する。ある実施形態において、用量は、1、2、またはそれより多数回のボース、錠剤、または注射で投与してもよい。例えば、皮下投与が所望であるある実施形態において、所望の用量は単回注射によって容易には収容されない容積を必要とし、それゆえ、2回以上の注射を使用して、所望の用量を達成してもよい。ある実施形態において、当該医薬剤は、延長した時間にわたってまたは持続的に注入によって投与される。用量は、1時間、1日、1週間、または1か月間当たりの医薬剤の量として記載してもよい。

20

【0049】

「下流」は、核酸の3'末端またはC末端へ向かう相対的な方向を指す。

【0050】

活性を調節する脈絡または容態を治療もしくは予防する脈絡での「有効量」は、このような調節、治療、または予防を必要とする対象への、当該効果の調節に有効な、または当該容態の治療もしくは予防もしくは改善に有効な当該量の医薬剤の、単回用量におけるまたは一連の一部としてのいずれかの投与を意味する。当該有効量は、治療されることになっている個体の健康及び身体条件、治療されることになっている個体の分類学上の群、組成物の製剤、個体の医学的容態の評価、及び他の関連因子に応じて、個体間で変えてもよい。

30

【0051】

「効能」は、所望の効果を生じることができる能力を意味する。

【0052】

「発現」には、遺伝子のコードした情報が細胞中に存在しかつ作動する構造へと変換される機能全部を含む。このような構造には、転写及び翻訳の産物を含むが、これに限定しない。

【0053】

「完全に相補的な」または「100%相補的な」は、第一の核酸の各核酸塩基が第二の核酸中の相補的な核酸塩基を有することを意味する。ある実施形態において、第一の核酸はアンチセンス化合物であり、かつ標的核酸は第二の核酸である。

40

【0054】

「ギャップマー」は、1つ以上のヌクレオシドを有する外部領域間に、RNアーゼH切断を支持する複数のヌクレオシドを有する内部領域が位置取られたキメラアンチセンス化合物を意味し、この中で、内部領域を含むヌクレオシドは、外部領域を含むヌクレオシドまたは複数のヌクレオシドとは化学的に別個である。当該内部領域は「ギャップ」と呼ばれることがあり、かつ当該外部領域は「ウィング」と呼ばれることがある。

【0055】

50

「ハイブリッド形成」は、相補的な核酸分子のアニールングを意味する。ある実施形態において、相補的な核酸分子には、アンチセンス化合物及び標的核酸が含まれるが、これらに限定しない。ある実施形態において、相補的な核酸分子には、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び核酸標的が含まれるが、これに限定しない。

【0056】

「炎症性疾患を有する動物を識別すること」は、炎症性疾患と診断されたまたは炎症性疾患を発症しやすい動物を識別することを意味する。炎症性疾患を発症しやすい個体には、環境因子を含む炎症性疾患を発症するための1つ以上の危険因子を有する個体、1つ以上の炎症性疾患に対して個人歴もしくは家族歴、または遺伝的なかかりやすさを有する個体を含む。このような識別は、個体の病歴及び、遺伝子検査などの標準的な臨床試験もしくは判定を評価することを含むいずれかの方法によって達成され得る。

10

【0057】

「PKK関連疾患を有する動物を識別すること」は、PKK関連疾患と診断された、またはPKK関連疾患を発症しやすい動物を識別することを意味する。PKK関連疾患を発症しやすい個体には、1つ以上のPKK関連疾患に関する個人歴もしくは家族歴、または遺伝的なかかりやすさを有することを含む、PKK関連疾患を発症させるための1つ以上の危険因子を有する個体を含む。このような識別は、個体の病歴及び、遺伝子検査などの標準的な臨床試験もしくは判定を評価することを含むいずれかの方法によって達成され得る。

【0058】

20

「血栓塞栓性疾患を有する動物を識別すること」は、血栓塞栓性疾患と診断されたまたは血栓塞栓性疾患を発症しやすい動物を識別することを意味する。血栓塞栓性疾患を発症しやすい個体には、1つ以上の血栓塞栓性疾患、不動、手術（特に整形外科手術）、悪性病変、妊娠、高齢、経口避妊薬の使用、心房細動、以前の血栓塞栓性容態、慢性炎症性疾患、及び遺伝性もしくは後天性の血栓形成促進性凝固障害の個人歴もしくは家族歴、または遺伝的なかかりやすさを有することを含む、血栓塞栓性疾患を発症させることについての1つ以上の危険因子を有する個体を含む。このような識別は、個体の病歴及び、遺伝子検査などの標準的な臨床試験もしくは判定を評価することを含むいずれかの方法によって達成され得る。

【0059】

30

「直接隣接する」は、直接的に隣接する要素間に何ら介在する要素がないことを意味する。「個体」は、治療または療法のために選択されたヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0060】

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

【0061】

「PKKを阻害すること」は、PKKのmRNA及び／またはタンパク質のレベルまたは発現を低下させることを意味する。ある実施形態において、PKKのmRNA及び／またはタンパク質のレベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどのPKKアンチセンス化合物の非存在下でPKKのmRNA及び／またはタンパク質のレベルの発現と比較して、PKKを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むPKKを標的とするアンチセンス化合物の存在下で阻害される。

40

【0062】

「発現または活性を阻害すること」は、当該発現または活性の低下または遮断を指し、発現または活性の全体的な排除を必ずしも示してはいない。

【0063】

「ヌクレオシド間結合」は、ヌクレオシド間の化学的な結合を指す。

【0064】

「連結されたヌクレオシド」は、ヌクレオシド間結合によって互いに連結された隣接するヌクレオシドを意味する。

【0065】

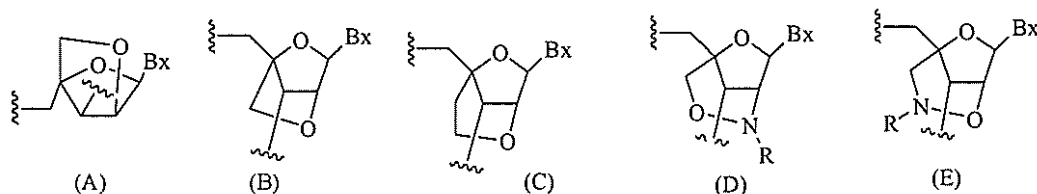
50

「ロックされた核酸」または「LNA」または「LNAヌクレオシド」は、当該ヌクレオシド糖単位の4'位と2'位の間で2つの炭素原子を結合する架橋を有し、それにより二環式糖を形成する核酸単量体を意味する。このような二環式糖の例としては、以下に図示するような(A) α -L-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNA、(B) β -D-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNA、(C) エチレンオキシ(4'-(CH₂)₂-O-2') LNA、(D) アミノオキシ(4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA及び(E) オキシアミノ(4'-CH₂-N(R)-O-2') LNAを含むが、これらに限定しない。

【0066】

【化1】

10



【0067】

本明細書で使用する場合、LNA化合物には、糖の4'位と2'位の間に少なくとも1つの架橋を有する化合物が含まれるが、これに限定せず、この中で、架橋の各々は独立して、 $-[C(R_1)(R_2)]_n-$ 、 $-C(R_1)=C(R_2)-$ 、 $-C(R_1)=N-$ 、 $-C(=NR_1)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-Si(R_1)_2-$ 、 $-S(=O)_x-$ 及び $-N(R_1)-$ から独立して選択される2~4個の連結基を含み、式中xは0、1、または2であり、nは1、2、3、または4であり、R₁及びR₂は独立してH、保護基、ヒドロキシ、C₁-C₁₂アルキル、置換C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、置換C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換C₂-C₁₂アルキニル、C₅-C₂₀アリール、置換C₅-C₂₀アリール、複素環式ラジカル、置換複素環式ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅-C₇脂環式ラジカル、置換C₅-C₇脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、CN、スルホニル(S(=O)₂-J₁)、またはスルホキシル(S(=O)-J₁)であり、かつ各J₁及びJ₂は独立して、H、C₁-C₁₂アルキル、置換C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、置換C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換C₂-C₁₂アルキニル、C₅-C₂₀アリール、置換C₅-C₂₀アリール、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、複素環式ラジカル、置換複素環式ラジカル、C₁-C₁₂アミノアルキル、置換C₁-C₁₂アミノアルキルまたは保護基である。

20

30

【0068】

LNAの定義内に包含される4'-2'架橋基の例としては、式 $-[C(R_1)(R_2)]_n-$ 、 $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$ 、 $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ または $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$ のうちの1つを含むが、これに限定しない。さらに、LNAの定義内に包含される他の架橋基は、4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R₁)-2'及び4'-CH₂-N(R₁)-O-2'架橋であり、式中、各R₁及びR₂は独立してH、保護基またはC₁-C₁₂アルキルである。

40

【0069】

また、本発明によるLNAの定義内に含まれるのは、リボシル糖環の2'-ヒドロキシ基が当該糖環の4'炭素原子へ結合し、それによりメチレンオキシ(4'-CH₂-O-2')架橋を形成し、当該二環式糖部分を形成する、LNAである。当該架橋はまた、2'酸素原子及び4'炭素原子を結合するメチレン(-CH₂-)基であることができ、これについては、用語メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNAを使用する。さら

50

に、この位置におけるエチレン架橋基を有する二環式糖部分の場合、用語エチレンオキシ（ $4' - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - 2'$ ）LNAを使用する。メチレンオキシ（ $4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$ ）LNAの異性体である α -L-メチレンオキシ（ $4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$ ）も、本明細書で使用する場合、LNAの定義内に包含される。

【0070】

「ミスマッチ」または「非相補的核酸塩基」は、第一の核酸の核酸塩基が第二のまたは標的核酸の対応する核酸塩基と対形成することができない場合を指す。

【0071】

「修飾されたヌクレオシド間結合」は、天然のヌクレオシド間結合（すなわち、ホスホジエステルヌクレオシド間結合）からの置換またはいずれかの変化を指す。

10

【0072】

「修飾された核酸塩基」は、アデニン、シトシン、グアニン、チミジン（5-メチルウラシルとしても公知）、またはウラシル以外のいずれかの核酸塩基を意味する。「修飾されていない核酸塩基」は、プリン塩基であるアデニン（A）及びグアニン（G）、ならびにピリミジン塩基であるチミジン（T）、シトシン（C）、及びウラシル（U）を意味する。

【0073】

「修飾されたヌクレオシド」は、独立して、修飾された糖部分及び／または修飾された核酸塩基を有するヌクレオシドを意味する。

【0074】

20

「修飾されたヌクレオチド」は、修飾された糖部分、修飾されたヌクレオシド間結合、及び／または修飾された核酸塩基を有するヌクレオチドを意味する。

【0075】

「修飾されたオリゴヌクレオチド」は、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合、修飾された糖、及び／または修飾された核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【0076】

「修飾された糖」は、天然の糖部分からの置換及び／またはいずれかの変化を意味する。

【0077】

30

「単量体」は、オリゴマーの単一の単位を意味する。単量体には、天然であろうと修飾されていようと、ヌクレオシド及びヌクレオチドを含むが、これらに限定しない。

【0078】

「モチーフ」は、アンチセンス化合物における修飾されていない及び修飾されたヌクレオシドのパターンを意味する。

【0079】

「天然糖部分」は、DNA（ $2' - \text{H}$ ）またはRNA（ $2' - \text{OH}$ ）において見出される糖部分を意味する。

【0080】

「天然ヌクレオシド間結合」は、 $3'$ と $5'$ のホスホジエステル結合を意味する。

40

【0081】

「非相補的核酸塩基」は、互いに水素結合を形成しない、またはその他の点ではハイブリッド形成を支持する一対の核酸塩基を指す。

【0082】

「核酸」は、単量体ヌクレオチドから構成される分子を指す。核酸には、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、一本鎖核酸、二本鎖核酸、低分子干渉リボ核酸（siRNA）、及びマイクロRNA（miRNA）が含まれるが、これらに限定しない。

【0083】

「核酸塩基」は、別の核酸の塩基と対形成することのできる複素環式部分を意味する。

【0084】

50

「核酸塩基相補性」は、別の核酸塩基と塩基対形成することのできる核酸塩基を指す。例えば、DNAにおいて、アデニン（A）はチミン（T）と相補的である。例えば、RNAにおいて、アデニン（A）はウラシル（U）と相補的である。ある実施形態において、相補的な核酸塩基は、その標的核酸の核酸塩基と塩基対形成することのできるアンチセンス化合物の核酸塩基を指す。例えば、アンチセンス化合物のある位置にある核酸塩基が、標的核酸のある位置における核酸塩基と水素結合することができる場合、オリゴヌクレオチドと標的核酸の間の水素結合の位置は、当該核酸塩基対で相補的であるとみなされる。

【0085】

「核酸塩基配列」は、いずれかの糖、結合、及び／または核酸塩基修飾とは独立した連続した核酸塩基の順序を意味する。

10

【0086】

「ヌクレオシド」は、糖へ結合した核酸塩基を意味する。

【0087】

「ヌクレオシド模倣薬」には、糖または糖及び塩基を置き換えるのに使用する構造が含まれ、必ずしも、例えば、モルフォリノ、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ピシクロ、またはトリシクロ糖模倣薬、例えば、非フラノース糖単位を有するヌクレオシド模倣薬などのオリゴマー化合物の1つ以上の位置での連結は含まれない。ヌクレオチド模倣薬には、例えば、ペプチド核酸またはモルフォリノ（ $-N(H)-C(=O)-O-$ または他の非ホスホジエステル結合によって結合するモルフォリノ）などのオリゴマー化合物の1つ以上の位置でヌクレオシド及び連結を置き換えるのに使用する構造を含む。糖代用薬は、わずかにより広めの用語であるヌクレオシド模倣薬と重複するが、糖単位（フラノース環）のみの置換を示すよう企図されてはいない。本明細書で提供するテトラヒドロピラニル環は、フラノース糖基がテトラヒドロピラニル環系と置換された糖代用薬の一例を説明する。「模倣薬」は、糖、核酸塩基、及び／またはヌクレオシド間結合と置換される基を指す。概して、模倣薬は、糖または糖-ヌクレオシド間結合の組み合わせの代わりに使用され、核酸塩基は、選択した表的とのハイブリッド形成のために維持される。

20

【0088】

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

30

【0089】

「オフターゲットの効果」は、企図する標的核酸以外の遺伝子のRNAまたはタンパク質発現の調節と関連した望ましくないまたは有害な生物学的効果を指す。

【0090】

「オリゴマー化合物」または「オリゴマー」は、核酸分子の少なくとも一領域とハイブリッド形成することのできる連結した単量体サブユニットの重合体を意味する。

【0091】

「オリゴヌクレオチド」は、互いに独立して、各々が修飾されることのできるまたは非修飾であることのできる結合したヌクレオシドの重合体を意味する。

【0092】

40

「非経口投与」は、注射（例えば、ボーラス注射）または注入を通じての投与を意味する。非経口投与には、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または頭蓋内投与、例えば、髄腔内投与もしくは脳室内投与が含まれる。

【0093】

「ペプチド」は、アミド結合によって少なくとも2つのアミノ酸を結合させることによって形成される分子を意味する。本明細書で使用する場合、制限なしで、ペプチドはポリペプチド及びタンパク質を指す。

【0094】

「医薬剤」は、個体へ投与する場合に治療上の利益を提供する物質を意味する。例えば、ある実施形態において、PKKを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、医薬

50

剤である。

【0095】

「医薬組成物」は、対象へ投与するのに適した物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び滅菌済み水溶液を含み得る。

【0096】

「医薬として許容し得る誘導体」は、本明細書で説明する化合物の医薬として許容し得る塩、共役体、プロドラッグまたは異性体を包含する。

【0097】

「医薬として許容し得る塩」は、アンチセンス化合物の生理学的にかつ医薬として許容し得る塩、すなわち、親オリゴヌクレオチドの所望の生物活性を保有しかつ望ましくない毒性効果を与えない塩を意味する。

10

【0098】

「ホスホロチオアート結合」は、ホスホジエステル結合が非架橋性酸素原子のうちの1つを硫黄原子と置換することによって修飾されるヌクレオシド間の結合を意味する。ホスホロチオアート結合とは、修飾されたヌクレオシド間結合である。

【0099】

「PKK」は、ヒト血漿プレカリクレインを含む哺乳類動物血漿プレカリクレインを意味する。血漿プレカリクレイン（PKK）は、血漿カリクレイン（PK）の前駆体であり、KLKB1遺伝子によってコードされる。

【0100】

20

「PKK関連疾患」は、いずれかのPKK核酸またはその発現産物と関連したいずれかの疾患を意味する。このような疾患には、炎症性疾患または血栓塞栓性疾患が含まれ得る。このような疾患には遺伝性血管浮腫（HAE）が含まれ得る。

【0101】

「PKKmRNA」は、PKKをコードするDNA配列のいずれかの伝令RNA発現産物を意味する。

【0102】

「PKK核酸」は、PKKをコードするいずれかの核酸を意味する。例えば、ある実施形態において、PKK核酸には、PKKをコードするDNA配列、（イントロン及びエキソンを含むゲノムDNAを含む）PKKをコードするDNAから転写されたRNA配列、及びPKKをコードするmRNA配列が含まれる。「PKKmRNA」は、PKKタンパク質をコードするmRNAを意味する。

30

【0103】

「PKKタンパク質」は、PKK核酸のポリペプチド発現産物を意味する。

【0104】

「部分」は、規定した数の核酸の連続した（すなわち、結合した）核酸塩基を意味する。ある実施形態において、部分とは、標的核酸の連続した核酸塩基の規定した数である。ある実施形態において、部分とは、アンチセンス化合物の連続した核酸塩基の規定した数である。

【0105】

40

「予防する」または「予防すること」は、疾患、障害、または容態の開始または発症を数分間から数日間、数週間ないし数か月間の期間、または無限に遅延または未然に防ぐことを指す。

【0106】

「プロドラッグ」は、内在性酵素または他の化学物質及び／もしくは条件の作用によって身体またはその細胞内で活性形態（すなわち、薬剤）へと変換される不活性形態で調製された治療薬を意味する。

【0107】

「予防有効量」は、予防的（prophylactic）または予防的（preventative）な利点を動物へ提供する医薬剤の量を指す。

50

【0108】

「領域」は、少なくとも1つの識別可能な構造、機能、または特徴を有する標的核酸の一部として定義される。

【0109】

「リボヌクレオチド」は、ヌクレオチドの糖部分の2'位にヒドロキシを有するヌクレオチドを意味する。リボヌクレオチドは、種々の置換基のうちのいずれかで修飾してもよい。

【0110】

「塩」は、アンチセンス化合物の生理学的にかつ医薬として許容し得る塩、すなわち、親オリゴヌクレオチドの所望の生物活性を保有しかつ望ましくない毒性効果を与えない塩を意味する。

10

【0111】

「セグメント」は、標的核酸内の領域のより小さなまたは副部分として定義される。

【0112】

「副作用」は、所望の効果以外の治療に起因し得る生理学的応答を意味する。ある実施形態において、副作用には、注射部位反応、肝機能検査異常、腎機能異常、肝毒性、腎毒性、中枢神経系以上、及びミオパチーが含まれるがこれらに限定されない。

【0113】

「一本鎖オリゴヌクレオチド」は、相補鎖とハイブリッド形成しないオリゴヌクレオチドを意味する。

20

【0114】

「部位」は本明細書で使用する場合、標的核酸内の独特な核酸塩基位置として定義される。

【0115】

「特異的にハイブリッド形成可能な」または「特異的にハイブリッド形成する」は、特異的結合が所望である条件下で、すなわち、インビボでのアッセイ及び治療的処置の場合の生理学的条件下で、非標的核酸に最低限しかまたは全く効果を呈しない一方で、所望の効果を誘導するためにアンチセンスオリゴヌクレオチドと標的核酸の間の十分な程度の相補性を有するアンチセンス化合物を指す。

【0116】

30

「厳密なハイブリッド形成条件」または「厳密な条件」は、オリゴマー化合物がその標的配列とハイブリッド形成するが、最少数の他の配列とハイブリッド形成する条件を指す。

【0117】

「対象」は、治療または療法のために選択したヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0118】

「標的」は、調節が望まれるタンパク質を指す。

【0119】

「標的遺伝子」は、標的をコードする遺伝子を指す。

【0120】

40

「標的とする」または「標的とされる」は、標的核酸と特異的にハイブリッド形成しかつ所望の効果を誘導するアンチセンス化合物の設計及び選択の過程を意味する。

【0121】

「標的核酸」、「標的RNA」、及び「標的RNA転写産物」及び「核酸標的」はすべて、アンチセンス化合物によって標的とすることのできる核酸を意味する。

【0122】

「標的領域」は、1つ以上のアンチセンス化合物が標的とされる標的核酸の一部を意味する。

【0123】

「標的セグメント」は、アンチセンス化合物が標的とする標的核酸のヌクレオチドの配

50

列を意味する。「5' 標的部位」は、標的セグメントの5' 末端ヌクレオチドを指す。「3' 標的部位」は、標的セグメントの3' 末端ヌクレオチドを指す。

【0124】

「治療有効量」は、個体へ治療上の利点を提供する医薬剤の量を意味する。

【0125】

「治療する」または「治療すること」または「治療」は、疾患または容態の改善をもたらすための組成物を投与することを指す。

【0126】

「修飾されていない核酸塩基」は、プリン塩基であるアデニン（A）及びグアニン（G）、ならびにピリミジン塩基であるチミン（T）、シトシン（C）及びウラシル（U）を意味する。

10

【0127】

「修飾されていないヌクレオチド」は、天然の核酸塩基、糖部分、及びヌクレオシド間結合から構成されたヌクレオチドを意味する。ある実施形態において、修飾されていないヌクレオチドとは、RNAヌクレオチド（すなわち、 β -D-リボヌクレオシド）またはDNAヌクレオチド（すなわち、 β -D-デオキシリボヌクレオシド）である。

【0128】

「上流」は、核酸の5' 末端またはN末端へ向かう相対的な方向を指す。

【0129】

「ウィングセグメント」は、標的核酸に対する高い阻害活性、高い結合親和性、またはインビボでのヌクレアーゼによる分解に対する抵抗性などのオリゴヌクレオチド特性に対して与えるよう修飾された複数のヌクレオシドを意味する。

20

【0130】

（ある実施形態）

ある実施形態は、血漿プレカリクレイン（PKK）のmRNA及びタンパク質の発現を阻害するための化合物、組成物、及び方法を提供する。ある実施形態は、PKKのmRNAレベル及びタンパク質レベルを低下させるための化合物、組成物、及び方法を提供する。

【0131】

ある実施形態は、血漿プレカリクレイン（PKK）核酸を標的とするアンチセンス化合物を提供する。ある実施形態において、PKK核酸とは、GENBANK受託番号NM_000892.3（配列番号1として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号DC412984.1（配列番号2として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号CN265612.1（配列番号3として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号AK297672.1（配列番号4として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号DC413312.1（配列番号5として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号AV688858.2（配列番号6として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号CD652077.1（配列番号7として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号BC143911.1（配列番号8として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号CB162532.1（配列番号9として本明細書に組み込まれている）、核酸塩基111693001から核酸塩基111730000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19（配列番号10として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号NM_008455.2（配列番号11として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号BB598673.1（配列番号12として本明細書に組み込まれている）、核酸塩基6114001から核酸塩基6144000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_039460.7（配列番号13として本明細書に組み込まれている）、GENBANK受託番号NM_012725.2（配列番号14として本明細書に組み込まれている）、核酸塩基10952001から核酸塩基10982000まで切り詰められたGENBANK受託番号NW_047473.1（配列番号1

30

40

50

5として本明細書に組み込まれている)、GENBANK受託番号XM_002804276.1(配列番号17として本明細書に組み込まれている)、及び核酸塩基2358000から核酸塩基2391000まで切り詰められたGENBANK受託番号NW_001118167.1(配列番号18として本明細書に組み込まれている)に示される配列である。

【0132】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号30～2226の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

10

【0133】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号570の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0134】

20

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号705の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0135】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号1666の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

30

【0136】

ある実施形態は、20個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号570の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0137】

ある実施形態は、20個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号705の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0138】

ある実施形態は、16個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号1666の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

40

【0139】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号62、72、103、213、312、334～339、344、345、346、348、349、351、369、373、381、382、383、385、387～391、399、411、412、414、416、444、446～449、452、453、454、459、460、462～472、473、476、477、479、480、481、484、489～495、497、500、504、506、522、526、535、558、559、560、564、566、568～571、573、576、577、578、587、595、597～604、607、608、610、613、6

50

15、618、619、622、623、624、633、635、636、638、639、640、642、643、645、652、655～658、660、661、670、674～679、684、685、698、704、705、707、708、713、716、717、728、734、736、767、768、776、797、798、800、802、810、815、876、880、882、883、886、891、901～905、908～911、922、923、924、931、942、950～957、972、974、978、979、980、987～991、1005、1017～1021、1025、1026、1029、1030、1032、1034、1035、1037、1040、1041、1045、1046、1051、1054、1059、1060、1061、1064、1065、1066、1075、1076、1087、1089、1111、1114、1116、1117、1125、1133、1153、1169、1177、1181、1182、1187、1196、1200、1214、1222、1267、1276、1277、1285、1286、1289、1290、1291、1303、1367、1389、1393、1398～1401、1406、1407、1408、1411、1419～1422、1426、1430、1431、1432、1434～1437、1439、1440、1443、1444、1451、1452、1471、1516、1527、1535、1537、1538、1539、1540、1541、1563、1564、1567、1568、1616、1617、1623、1629、1664、1665、1666、1679、1687、1734、1804、1876、1886、1915、2008、2018、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも80% mRNA阻害を達成する。

【0140】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオチドからなる、かつ配列番号62、72、103、213、334～339、344、346、348、349、351、381、382、383、385、389、390、391、446、448、452、453、454、466～473、476、481、484、491、492、494、495、497、504、526、558、559、566、568～571、576、578、587、595、597、598、600～604、607、610、613、618、619、624、635、638、639、645、652、656、657、658、660、674、675、676、684、698、704、705、707、713、716、768、876、880、901～905、908～911、922、923、924、931、942、951、954～957、972、974、978、979、987、988、990、1005、1019、1020、1021、1025、1032、1037、1040、1041、1045、1054、1059、1060、1061、1064、1065、1066、1075、1111、1116、1117、1125、1133、1153、1169、1177、1200、1222、1267、1285、1290、1291、1303、1367、1398、1399、1401、1406、1408、1411、1419、1420、1421、1426、1430、1431、1432、1434～1437、1440、1443、1444、1451、1537～1540、1563、1616、1679、1687、1804、2008、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも85%

10

20

30

40

50

mRNA阻害を達成する。

【0141】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、351、382、390、391、446、448、452、453、468、469、470、471、472、476、481、491、495、504、558、566、568、570、571、578、587、597、598、600、604、613、635、638、645、656、658、660、674、675、684、704、705、880、901～905、909、922、931、951、954、956、990、1005、1020、1032、1037、1040、1041、1045、1054、1075、1111、1125、1133、1153、1200、1267、1291、1303、1398、1399、1401、1406、1420、1426、1430、1431、1434、1435、1436、1440、1443、1451、1537～1540、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも90% mRNA阻害を達成する。

10

【0142】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、391、448、468、469、568、570、598、635、658、674、684、705、901、903、904、922、990、1267、1291、1420、1430、1431、1434、1435、1436、1537、1538、及び1540の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも95% mRNA阻害を達成する。

20

【0143】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、338、346、349、382、383、390、448、452、453、454、495、526、559、570、587、598、635、660、705、901、903、904、908、923、931、955、974、988、990、1020、1039、1040、1111、1117、1267、1291、1349、1352、1367、1389、1393、1399、1401、1408、1411、1426、1499、1516、1535、1544、1548、1563、1564、1568、1569、1598、1616、1617、1623、1624、1643、1661、1665、1666、1673、1679、1695、1720、1804、1817、1876、1881、1886、1940、1947、2008、2018、2019、2031、2044、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.4以下のIC₅₀ (μM)を達成する。

30

40

【0144】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、349、382、453、454、495、526、570、587、598、635、660、901、903、904、931、955、990、1020、11

50

11、1267、1349、1352、1367、1389、1399、1408、1411、1426、1516、1535、1544、1548、1563、1564、1568、1569、1598、1616、1617、1623、1643、1661、1665、1666、1673、1695、1804、1876、1881、2019、2044、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.3以下の IC_{50} (μM)を達成する。

10

【0145】

ある実施形態は、12~30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、382、453、495、526、570、587、598、635、901、904、931、955、1020、1111、1349、1352、1389、1426、1516、1535、1544、1548、1564、1569、1598、1616、1617、1665、1666、1804、1876、1881、2019、2044、2101、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.2以下の IC_{50} (μM)を達成する。

20

【0146】

ある実施形態は、12~30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、495、587、598、635、1349、1352、1389、1516、1544、1548、1569、1598、1617、1665、1666、1804、1881、及び2019の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.2未満の IC_{50} (μM)を達成する。

30

【0147】

ある実施形態は、12~30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基27427~27466の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0148】

ある実施形態は、12~30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基33183~33242の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

40

【0149】

ある実施形態は、12~30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基30570~30610の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なく

50

とも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0150】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基27427～27520の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0151】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基33085～33247の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0152】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基30475～30639の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0153】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基27362～27524の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0154】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基33101～33240の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0155】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基30463～30638の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0156】

ある実施形態は、12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつPKK核酸のエキソン9、エキソン12、またはエキソン14の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩

10

20

30

40

50

基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物を提供する。

【0157】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号10と少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%相補的である。

【0158】

ある実施形態において、化合物は、一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドからなる。

10

【0159】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合は、修飾されたヌクレオシド間結合である。

【0160】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合である。

【0161】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合である。

【0162】

20

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾された核酸塩基を含む。

【0163】

ある実施形態において、修飾された核酸塩基は、5-メチルシトシンである。

【0164】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾された糖を含む。

【0165】

ある実施形態において、修飾された糖は、2'修飾された糖、BNA、またはTHPである。

30

【0166】

ある実施形態において、修飾された糖は、2'-O-メトキシエチル、2'-O-メチル、拘束されたエチル、LNA、または3'-フルオロ-HNAのうちのいずれかである。

【0167】

ある実施形態において、化合物は、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、拘束されたエチルヌクレオシド、LNAヌクレオシド、または3'-フルオロ-HNAヌクレオシドを含む。

【0168】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、
10個の連結したデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
5個の連結したヌクレオシドからなる5'ウィングセグメント、及び
5個の連結したヌクレオシドからなる3'ウィングセグメント
を含み、この中で、ギャップセグメントは、5'ウィングセグメントと3'ウィングセグメントの間に位置取られ、かつこの中で各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは修飾された糖を含む。

40

【0169】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20個の連結したヌクレオシドからなる。

【0170】

50

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、19個の連結したヌクレオシドからなる。

【0171】

ある実施形態において、修飾されたオリゴヌクレオチドは、18個の連結したヌクレオシドからなる。

【0172】

ある実施形態は、以下の式、すなわち、T e s G e s m C e s A e s A e s G d s T d s m C d s T d s m C d s T d s T d s G d s G d s m C d s A e s A e s A e s m C e s A e による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる化合物を提供し、式中、

A = アデニン、

mC = 5' - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

である。

【0173】

ある実施形態は、以下の式、すなわち、m C e s m C e s m C e s m C e s m C e s T d s T d s m C d s T d s T d s T d s A d s T d s A d s G d s m C e s m C e s A e s G e s m C e による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる化合物を提供し、式中、

A = アデニン、

mC = 5' - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

である。

【0174】

ある実施形態は、以下の式、すなわち、m C e s G e s A k s T d s A d s T d s m C d s A d s T d s G d s A d s T d s T d s m C k s m C k s m C e による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる化合物を提供し、式中、

A = アデニン、

mC = 5' - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド

k = c E t 修飾されたヌクレオシド、

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

である。

【0175】

ある実施形態は、以下の式

【0176】

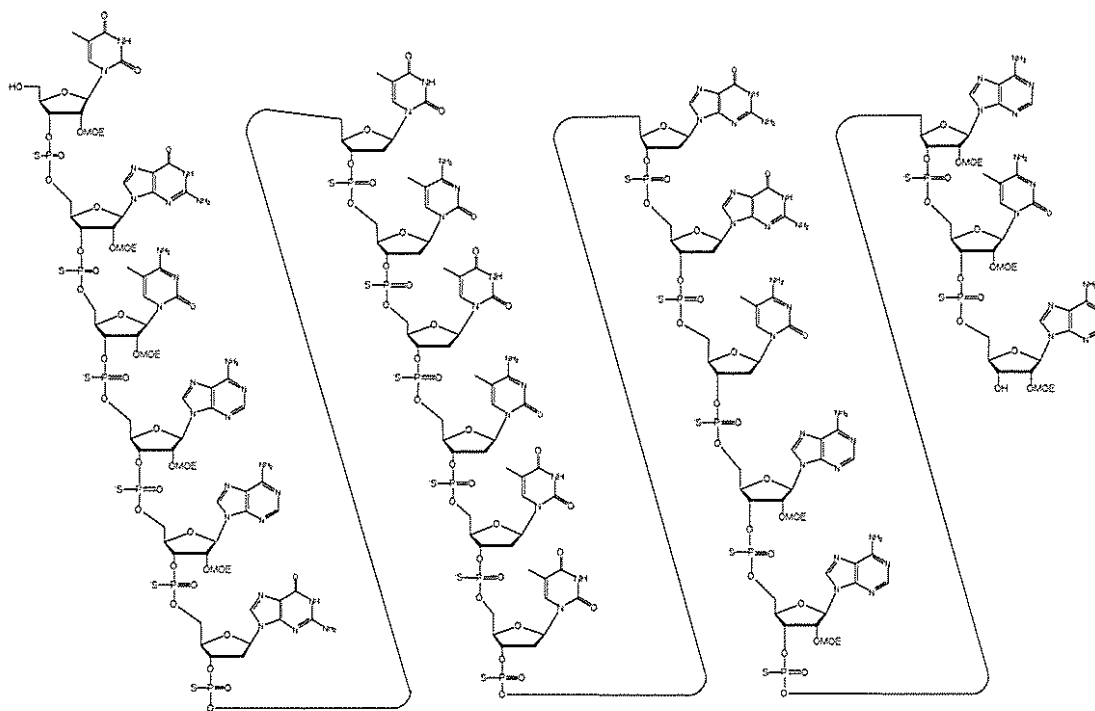
10

20

30

40

【化 2】



10

20

【0177】

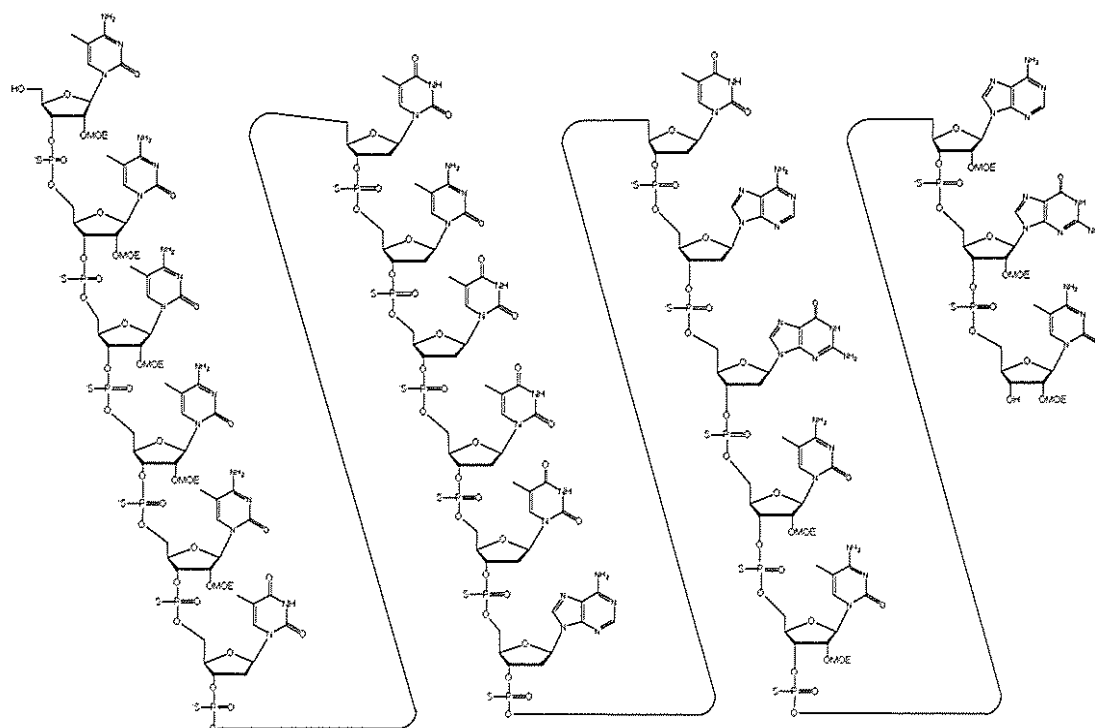
による化合物を提供する。

【0178】

ある実施形態は、以下の式

【0179】

【化 3】



30

40

【0180】

による化合物を提供する。

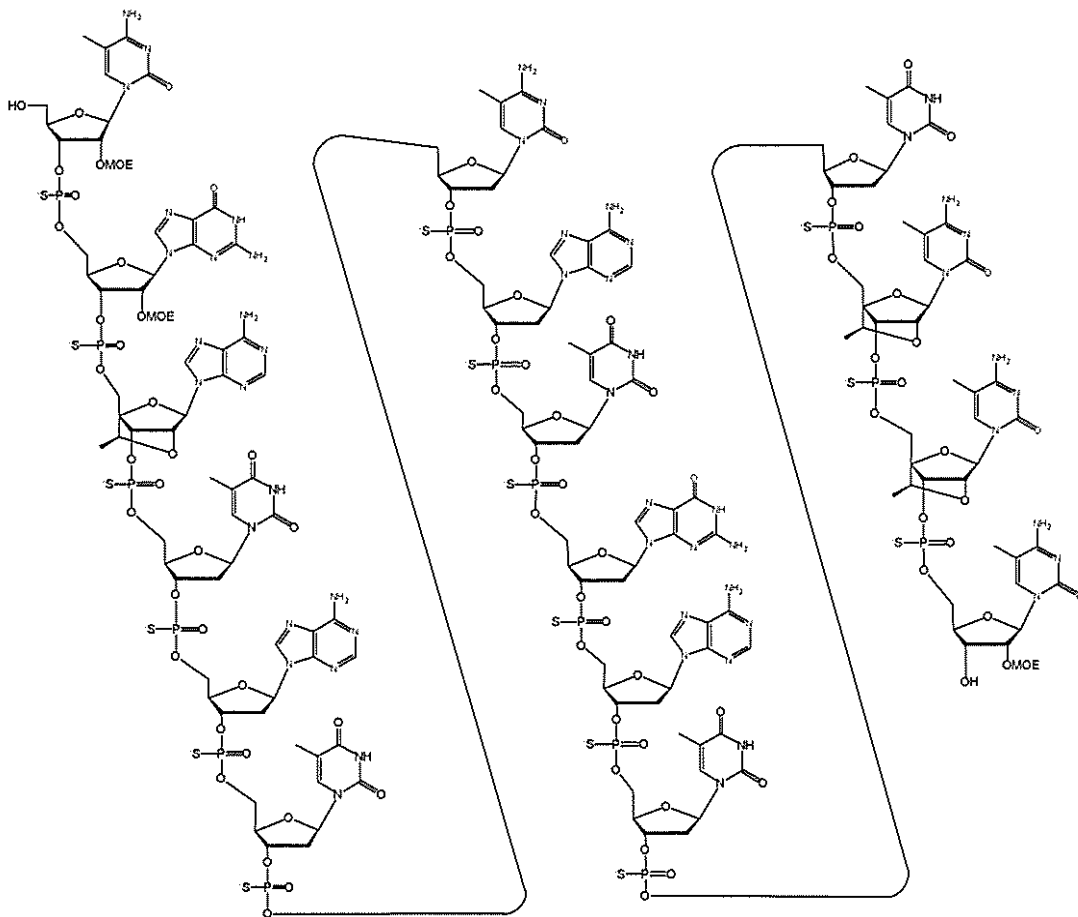
【0181】

50

ある実施形態は、以下の式

【0182】

【化4】



10

20

【0183】

による化合物を提供する。

30

【0184】

ある実施形態は、いずれかの先行する請求項の化合物またはその塩及び医薬として許容し得る担体または希釈剤のうちの少なくとも1つを含む組成物を提供する。

【0185】

ある実施形態は、いずれかの先行する請求項の化合物または組成物を動物へ投与することを含む方法を提供する。

【0186】

ある実施形態において、動物はヒトである。

【0187】

ある実施形態において、化合物を投与することは、P K Kと関連する疾患、障害または容態を予防、治療、または寛解させる。

40

【0188】

ある実施形態において、P K Kと関連する疾患、障害または容態とは、遺伝性血管浮腫（H A E）、浮腫、血管浮腫、腫脹、眼瞼血管浮腫、眼浮腫、黄斑浮腫、脳浮腫、血栓症、塞栓症、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、及び梗塞である。

【0189】

ある実施形態は、炎症性疾患または血栓塞栓症性疾患を治療するための薬剤の製造のためのいずれかの先行する請求項の化合物または組成物の使用を提供する。

【0190】

50

(アンチセンス化合物)

オリゴマー化合物には、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオシド、オリゴヌクレオチド類似体、オリゴヌクレオチド模倣薬、アンチセンス化合物、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及び siRNA が含まれるが、これらに限定しない。オリゴマー化合物は、標的核酸に対して「アンチセンス」であってもよく、水素結合を通じて標的核酸とのハイブリッド形成を受けることができることを意味している。

【0191】

ある実施形態において、アンチセンス化合物は、5' から 3' の方向で記載されている場合、標的とされる標的核酸の標的セグメントの逆相補体を含む核酸塩基配列を有する。あるこのような実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5' から 3' の方向で記載されている場合、標的とされる標的核酸の標的セグメントの逆相補体を含む核酸塩基配列を有する。

10

【0192】

ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ12～30サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ12～25サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ12～22サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ14～20サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ15～25サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ18～22サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ19～21サブユニットである。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、長さ8～80個、12～50個、13～30個、13～50個、14～30個、14～50個、15～30個、15～50個、16～30個、16～50個、17～30個、17～50個、18～30個、18～50個、19～30個、19～50個、または20～30個の連結したサブユニットである。

20

【0193】

ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ12サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ13サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ14サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ15サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ16サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ17サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ18サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ19サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ20サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ21サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ22サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ23サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ24サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ25サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ26サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ27サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ28サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ29サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、長さ30サブユニットである。ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセ

30

40

50

ンス化合物は、長さ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、または80個の、または上記の値のうちのいずれか2つによって定義される範囲の連結したサブユニットである。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、連結したサブユニットはヌクレオシドである。

【0194】

ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、短縮しまたは切り詰められていてもよい。例えば、単一のサブユニットは、5'末端から欠失していてもよく(5'切り詰め)、またはそれに替わるものとして3'末端から欠失していてもよい(3'切り詰め)。PKK核酸を標的とする短縮しまたは切り詰められたアンチセンス化合物は、アンチセンス化合物の5'末端から2つのサブユニットが欠失していてもよく、またはそれに替わるものとして、3'末端から2つのサブユニットが欠失していてもよい。あるいは、欠失したヌクレオシドは、例えば、5'末端から1つのヌクレオシドが欠失しかつ3'末端から1つのヌクレオシドが欠失したアンチセンス化合物において、アンチセンス化合物中に分散していてもよい。

10

【0195】

単一の追加的なサブユニットが長くなったアンチセンス化合物中に存在する場合、追加的なサブユニットは、アンチセンス化合物の5'末端または3'末端に配置されていてもよい。2つ以上の追加的なサブユニットが存在する場合、付加されたサブユニットは、例えば、2つのサブユニットがアンチセンス化合物の5'末端へ付加された(5'付加)アンチセンス化合物、またはそれに替わるものとして、3'末端へ付加された(3'付加)アンチセンス化合物において、互いに対して隣接していてもよい。あるいは、付加されたサブユニットは、例えば5'末端へ1つのサブユニットが付加されかつ3'末端へ1つのサブユニットが付加されたアンチセンス化合物において、アンチセンス化合物中に分散していてもよい。

20

【0196】

アンチセンスオリゴヌクレオチドなどのアンチセンス化合物の長さを増減することは可能であり、及び／または活性を除去することなくミスマッチ塩基を導入することは可能である。例えば、Woolfら(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7305~7309, 1992)において、長さ13~25核酸塩基の一連のアンチセンスオリゴヌクレオチドを、卵母細胞注入モデルにおける標的RNAの切断を誘導する能力について検査した。アンチセンスオリゴヌクレオチドの両端近くの8個または11個のミスマッチ塩基を有する長さ25核酸塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ミスマッチを含有していないアンチセンスオリゴヌクレオチドよりも低い程度までであるにもかかわらず、標的mRNAの特異的切断を方向づけることができた。同様に、標的特異的切断は、1個または3個のミスマッチを有するものを含む、13個の核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて達成した。

30

【0197】

Gautschiら(J. Natl. Cancer Inst. 93: 463~471, 2001年3月)は、bc1-2 mRNAに対して100%の相補性を有しかつbc1-xL mRNAに対して3個のミスマッチを有するオリゴヌクレオチドが、インビトロ及びインビボでbc1-2及びbc1-xLの両方の発現を低下させる能力を実証した。さらに、このオリゴヌクレオチドは、インビボで強力な抗腫瘍活性を実証した。

40

【0198】

Maher及びDolnick(Nuc. Acid. Res. 16: 3341~3358, 1988)は、ウサギ網状赤血球アッセイにおけるヒトDHFRの翻訳を停止させる能力について、一連の直列の14核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドならびに当該直列アンチセンスオリゴヌクレオチドのうちの2つまたは3つの配列から構成される28

50

核酸塩基及び42核酸塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドを検査した。3つの14核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチド単独の各々も、28核酸塩基または42核酸塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドよりも中程度のレベルであるにもかかわらず、翻訳を阻害することができた。

【0199】

(アンチセンス化合物モチーフ)

ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物は、パターンまたはモチーフにおいて配置されたサブユニットを化学的に修飾し、高い阻害活性、標的核酸に対する高い結合親和性、またはインビボでのヌクレアーゼによる分解に対する抵抗性などの特性をアンチセンス化合物へ与えた。

10

【0200】

キメラアンチセンス化合物は典型的には、ヌクレアーゼ分解に対する高い抵抗性、高い細胞内取り込み、標的核酸に対する高い結合親和性、及び／または高い阻害活性を与えるよう修飾された少なくとも1つの領域を含有する。キメラアンチセンス化合物の第二の領域は任意に、RNA：DNA二本鎖のRNA鎖を切断する細胞内エンドヌクレアーゼRNAアーゼHに対する基質として機能し得る。

【0201】

ギャップマーモチーフを有するアンチセンス化合物は、キメラアンチセンス化合物と考えられる。ギャップマーにおいて、RNAアーゼH切断を支援する複数のヌクレオチドを有する内部領域が、内部領域のヌクレオシドとは化学的に別個の複数のヌクレオチドを有する外部領域間に位置取られる。ギャップマーモチーフを有するアンチセンスオリゴヌクレオチドの場合、ギャップセグメントは概して、エンドヌクレアーゼ切断のための基質として機能するのに対し、ウィングセグメントは、修飾されたヌクレオシドを含む。ある実施形態において、ギャップマーの領域は、各別個の領域を含む糖部分の種類によって分化する。ギャップマーの領域を分化させるのに使用する糖部分の種類は、いくつかの実施形態において、 β -D-リボヌクレオシド、 β -D-デオキシリボヌクレオシド、2'-修飾されたヌクレオシド（このような2'-修飾されたヌクレオシドにはとりわけ、2'-MOE及び2'-O-CH₃を含み得る）、及び二環式糖修飾したヌクレオシド（このような二環式糖修飾したヌクレオシドには、4'-(CH₂)_n-O-2' 架橋（式中n=1またはn=2）及び4'-CH₂-O-CH₂-2'を有するものを含み得る）を含み得る。ある実施形態において、ウィングには例えば2'-MOEを含むいくつかの修飾された糖部分を含み得る。ある実施形態において、ウィングには、いくつかの修飾された及び修飾されていない糖部分を含み得る。ある実施形態において、ウィングには、2'-MOEヌクレオシド及び2'-デオキシヌクレオシドの種々の組み合わせを含み得る。

20

30

【0202】

各別個の領域は、均一な糖部分、バリエーション、または交互の糖部分を含み得る。ウィング-ギャップ-ウィングモチーフは頻繁に、「X-Y-Z」と説明され、式中「X」は5'ウィングの長さを表し、「Y」はギャップの長さを表し、かつ「Z」は3'ウィングの長さを表す。「X」及び「Z」は均一なバリエーションまたは交互の糖部分を含み得る。ある実施形態において、「X」及び「Y」には1つ以上の2'-デオキシヌクレオシドを含み得る。「Y」は2'-デオキシヌクレオシドを含み得る。本明細書で使用する場合、「X-Y-Z」として説明されるギャップマーは、当該ギャップが5'ウィング及び3'ウィングの各々に直接隣接して位置取られるような立体配置を有する。したがって、5'ウィングとギャップの間、またはギャップと3'ウィングの間には介在性ヌクレオチドは存在しない。本明細書で説明するアンチセンス化合物のうちのいずれかは、ギャップマーモチーフを有することができる。ある実施形態において、「X」及び「Z」は同じであり、他の実施形態において、「X」及び「Z」は異なっている。

40

【0203】

ある実施形態において、本明細書で提供するギャップマーには、例えば、5-10-5のモチーフを有する20マーが含まれる。

50

【0204】

(標的核酸、標的領域及びヌクレオチド配列)

ヒト血漿プレカリクレイン (PKK) をコードするヌクレオチド配列には、以下、すなわち、GENBANK受託番号NM_000892.3 (配列番号1として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号DC412984.1 (配列番号2として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号CN265612.1 (配列番号3として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号AK297672.1 (配列番号4として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号DC413312.1 (配列番号5として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号AV688858.2 (配列番号6として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号CD652077.1 (配列番号7として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号BC143911.1 (配列番号8として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号CB162532.1 (配列番号9として本明細書に組み込まれる)、核酸塩基111693001~111730000を切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19 (配列番号10として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号NM_008455.2 (配列番号11として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号BB598673.1 (配列番号12として本明細書に組み込まれる)、核酸塩基6114001~6144000を切り詰められたGENBANK受託番号NT_039460.7 (配列番号13として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号NM_012725.2 (配列番号14として本明細書に組み込まれる)、核酸塩基10952001~10982000を切り詰められたGENBANK受託番号NW_047473.1 (配列番号15として本明細書に組み込まれる)、GENBANK受託番号XM_002804276.1 (配列番号17として本明細書に組み込まれる)、及び核酸塩基2358000~2391000を切り詰められたGENBANK受託番号NW_001118167.1 (配列番号18として本明細書に組み込まれる)を含むが、これらに限定しない。

【0205】

本明細書に含有される実施例における各配列番号において示す配列が、糖部分、ヌクレオシド間結合、または核酸塩基に対するいずれかの修飾とは独立していることは理解される。このようなものとして、配列番号によって規定されるアンチセンス化合物は独立して、糖部分、ヌクレオシド間結合、または核酸塩基に対する1つ以上の修飾を含み得る。国際科学情報サービス番号 (Iss No) によって説明されるアンチセンス化合物は、核酸塩基配列及びモチーフの組み合わせを示す。

【0206】

ある実施形態において、標的領域とは、標的核酸の構造上規定された領域である。例えば、標的領域は、3' UTR、5' UTR、エキソン、イントロン、エキソン/イントロン接合部、コード領域、翻訳開始領域、翻訳終結領域、または他の規定された核酸領域を包含し得る。PKKについて構造上規定された領域は、NCBIなどの配列データベースから受託番号によって得ることができ、このような情報は、参照により本明細書に組み込まれる。ある実施形態において、標的領域は、標的領域内の1つの標的セグメントの5' 標的部位から同じ標的領域内の別の標的セグメントの3' 標的部位までの配列を包含し得る。

【0207】

標的化には、所望の効果が生じるようアンチセンス化合物がハイブリッド形成する少なくとも1つの標的セグメントの決定が含まれる。ある実施形態において、所望の効果とは、mRNA標的核酸レベルの低下である。ある実施形態において、所望の効果とは、標的核酸によってコードされるタンパク質レベルの低下、または標的核酸と関連する表現型の変化である。

【0208】

標的領域は、1つ以上の標的セグメントを含有し得る。標的領域内の複数の標的セグメ

ントは重複していてもよい。あるいは、複数の標的セグメントは重複していなくてもよい。ある実施形態において、標的領域内の標的セグメントは、約300ヌクレオチド以下によって分離されている。ある実施形態において、標的領域内の標的セグメントは、標的核酸上の250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、または10個のヌクレオチドである、およそそれである、それ以下である、およそそれ以下である、あるいは先の値のうちのいずれか2つによって規定される範囲であるいくつかのヌクレオチドによって分離されている。ある実施形態において、標的領域内の標的セグメントは、標的核酸上の5個以下の、または約5個以下のヌクレオチドによって分離されている。ある実施系チアにおいて、標的セグメントは連続的である。本明細書に列挙される5'標的部位または3'標的部位のうちのいずれかである出発核酸を有する範囲によって規定される標的領域が企図されている。

10

【0209】

適切な標的セグメントは、5'UTR、コード領域、3'UTR、イントロン、エキソン、またはエキソン／イントロン接合部に認められ得る。開始コドンまたは終止コドンを含む標的セグメントも適切な標的セグメントである。適切な標的セグメントは、開始コドンまたは終止コドンなどのある構造上規定された領域を特異的に除外し得る。

【0210】

適切な標的セグメントの決定には、標的核酸の配列とゲノム中の他の配列との比較を含み得る。例えば、BLASTアルゴリズムを使用して、異なる核酸間の類似性の領域を識別し得る。この比較は、選択した標的核酸以外の配列（すなわち、非標的配列またはオフターゲット配列）と非特異的な様式でハイブリッド形成し得るアンチセンス化合物配列の選択を防止することができる。

20

【0211】

活性のある標的領域内でのアンチセンス化合物の活性（例えば、標的核酸レベルの%低下によって定義されるような）において変化があってもよい。ある実施形態において、PKKmRNAレベルの低下は、PKK発現の阻害を示す。PKKタンパク質のレベルの低下はまた、標的mRNA発現の阻害を示す。さらに、表現型の変化は、PKKの発現の阻害を示す。例えば、炎症の低下または予防は、PKK発現の阻害を示すことができる。別の例では、浮腫／腫脹の低下または予防は、PKK発現の阻害を示すことができる。別の例では、血管透過性の低下または予防は、PKK発現の阻害を示すことができる。別の例では、血管漏出の低下または予防は、PKK発現の阻害を示すことができる。ある実施形態において、血管透過性は、エバンスブルーなどの色素の定量化によって測定される。

30

【0212】

（ハイブリッド形成）

いくつかの実施形態において、ハイブリッド形成は、本明細書で開示するアンチセンス化合物と標的核酸の間で生じる。最も共通したハイブリッド形成機序は、核酸分子の相補的核酸塩基間の水素結合（例えば、ワトソン・クリック、フーグスティーンまたは逆フーグスティーン水素結合）を包含する。

【0213】

ハイブリッド形成は、変動する条件下で生じることができる。厳密な条件は、配列依存的であり、ハイブリッド形成されることになっている核酸分子の性質及び組成によって決定される。

40

【0214】

配列が標的核酸と特異的にハイブリッド形成可能であるかどうかを判定する方法は当該技術分野で周知である。ある実施形態において、本明細書で提供されるアンチセンス化合物は、標的核酸と特異的にハイブリッド形成可能である。

【0215】

（相補性）

アンチセンス化合物及び標的核酸は、アンチセンス化合物の十分な数の核酸塩基が標的核酸の対応する核酸塩基と水素結合することができる場合に互いに相補的であり、それに

50

より所望の効果が生じる（例えば、P K K 核酸などの標的核酸のアンチセンス阻害）。

【0216】

アンチセンス化合物とP K K 核酸の間の非相補的核酸塩基は相容性があり得、ただし、アンチセンス化合物が標的核酸と特異的にハイブリッド形成できるままであることを条件とする。その上、アンチセンス化合物は、介在性セグメントまたは隣接するセグメントがハイブリッド形成事象（例えば、ループ構造、ミスマッチまたはヘアピン構造）に関与しないように、P K K 核酸の1つ以上のセグメントにわたってハイブリッド形成してもよい。

【0217】

ある実施形態において、本明細書に定義されるアンチセンス化合物またはその特定の部分は、P K K 核酸、その標的領域、標的セグメントまたは特定部分と70%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%相補的であり、または少なくとも70%、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。アンチセンス化合物と標的核酸との%相補性は、所定の方法を用いて判定することができる。

【0218】

例えば、アンチセンス化合物の20核酸塩基のうちの18が標的領域と相補的でありそれゆえ特異的にハイブリッド形成するであろうアンチセンス化合物は、90%の相補性を表すであろう。この例において、残余の非相補的核酸塩基は、相補的核酸塩基とクラスター形成または散在してもよく、互いにまたは相補的な核酸塩基と連続している必要がない。このようなものとして、標的核酸との完全な相補性の2つの領域によって隣接する4つの非相補的核酸塩基を有する長さ18核酸塩基であるアンチセンス化合物は、標的核酸と77.8%の全体的な相補性を有するであろうし、したがって、本発明の範囲内に収まるであろう。アンチセンス化合物と標的核酸の領域との%相補性は、当該技術分野で公知のBLASTプログラム（塩基性局所整列検索ツール）及びパワーBLASTプログラムを用いて所定のとおりに判定することができる（Altschulら, J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang及びMadden, Genome Res., 1997, 7, 649-656）。%相同性、配列同一性または相補性は、例えば、Smith及びWatermanのアルゴリズム（Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489）を用いる、既定の設定を用いたGapプログラム（ウィスコンシン配列分析パッケージ、Unix用バージョン8、遺伝学コンピュータグループ、ユニバーシティリサーチパーク、ウィスコンシン州マジソン市）によって判定することができる。

【0219】

ある実施形態において、本明細書に提供するアンチセンス化合物またはその特定部分は、標的核酸またはその特定部分と完全に相補的（すなわち、100%相補的）である。例えば、アンチセンス化合物は、血漿プレカリクレイン核酸、またはその標的領域、もしくは標的セグメントもしくは標的配列と完全に相補的であってもよい。本明細書で使用する場合、「完全に相補的」は、アンチセンス化合物の各核酸塩基が標的核酸の対応する核酸塩基と正確な塩基対形成をすることができることを意味する。例えば、20個の核酸塩基アンチセンス化合物は、アンチセンス化合物と完全に相補的な標的核酸の対応する20核酸塩基部分がある限り、400核酸塩基長である標的配列と完全に相補的である。完全に相補的は、第一及び／または第二の核酸の特定部分に関して使用することもできる。例えば、30核酸塩基アンチセンス化合物の20核酸塩基部分は、400核酸塩基長である標的配列に対して「完全に相補的」であることができる。30核酸塩基オリゴヌクレオチドの20核酸塩基部分は、標的配列が対応する20核酸塩基部分を有する場合、標的配列に対して完全に相補的であり、この中で各核酸塩基は、アンチセンス化合物の20核酸塩基部分と相補的である。同時に、30核酸塩基アンチセンス化合物全体は、アンチセンス化

化合物の残余の10核酸塩基も標的配列と相補的であるかどうかに応じて、標的配列と完全に相補的であってもよくまたは完全に相補的でなくてもよい。

【0220】

非相補的核酸塩基の位置は、アンチセンス化合物の5'末端または3'末端であってもよい。あるいは、非相補的核酸塩基または複数の非相補的核酸塩基は、アンチセンス化合物の内部位置にあってもよい。2つ以上の非相補的核酸塩基が存在する場合、当該核酸塩基は連続していても（すなわち、連結されていても）よく、または非連続的であってもよい。一実施形態において、非相補的核酸塩基は、ギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチドのウィングセグメントの中に配置される。

【0221】

ある実施形態において、長さ11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20であるまたはそれ以下であるアンチセンス化合物は、標的核酸またはその特定部分に対して4個以下、3個以下、2個以下、または1個以下の非相補的核酸塩基を含む。

【0222】

ある実施形態において、長さ11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30であるまたはそれ以下であるアンチセンス化合物は、標的核酸またはその特定部分に対して6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下、または1個以下の非相補的核酸塩基（複数可）を含む。

【0223】

提供されるアンチセンス化合物にはまた、標的核酸の一部と相補的なアンチセンス化合物を含む。本明細書で使用する場合、「部分」は、標的核酸の領域またはセグメント内の規定数の連続した（すなわち、連結されている）核酸塩基を指す。「部分」はまた、アンチセンス化合物の規定した数の連続した核酸塩基を指すことができる。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも8核酸塩基部分と相補的である。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも9核酸塩基部分と相補的である。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも10核酸塩基部分と相補的である。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも11核酸塩基部分と相補的である。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも12核酸塩基部分と相補的である。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも13核酸塩基部分と相補的である。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも14核酸塩基部分と相補的である。ある実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも15核酸塩基部分と相補的である。また、標的セグメントの少なくとも9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれより多数の、あるいはこれらの値のうちのいずれか2つによって規定される範囲の核酸塩基部分と相補的であるアンチセンス化合物が企図される。

【0224】

（同一性）

本明細書で提供されるアンチセンス化合物はまた、特定のヌクレオチド配列、配列番号、または特定国際科学情報サービス番号によって表される化合物、あるいはこれらの部分と規定される%同一性を有してもよい。本明細書で使用する場合、アンチセンス化合物は、同じ核酸塩基対形成能を有する場合、本明細書に開示した配列と同一である。例えば、開示したDNA配列におけるチミジンの代わりにウラシルを含有するRNAは、ウラシル及びチミジンの両方がアデニンと対形成するので、DNA配列と同一とみなされるであろう。本明細書に説明するアンチセンス化合物の短縮した及び伸長したバージョンならびに本明細書に提供するアンチセンス化合物に対して非同一の塩基を有する化合物も企図される。非同一塩基は、互いに隣接していてもよくまたはアンチセンス化合物中に散在していてもよい。アンチセンス化合物の%同一性は、比較されている配列に対して同一の対形成

10

20

30

40

50

を有する塩基の数に従って算出される。

【0225】

ある実施形態において、アンチセンス化合物またはその部分は、本明細書に開示するアンチセンス化合物もしくは配列番号、またはこれらの部分のうちの1つ以上と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一である。

【0226】

ある実施形態において、アンチセンス化合物の一部は、標的核酸の等しい長さの部分と比較される。ある実施形態において、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25核酸塩基部分は、標

10

【0227】

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドの一部は、標的核酸の等しい長さの部分と比較される。ある実施形態において、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25核酸塩基部分は、標的核酸の等しい長さ部分と比較される。

【0228】

(修飾)

ヌクレオシドは、塩基-糖の組み合わせである。ヌクレオシドの核酸塩基（塩基としても公知）部分は通常、複素環式塩基部分である。ヌクレオチドは、ヌクレオシドの糖部分と共有結合したリン酸基をさらに含むヌクレオシドである。ペントフラノシル糖を含む当該ヌクレオシドについて、リン酸基は、糖の2'、3'または5'ヒドロキシ部分へ結合することができる。オリゴヌクレオチドは、互いに隣接したヌクレオシドの共有結合を通じて形成され、直鎖状重合体オリゴヌクレオチドを形成する。オリゴヌクレオチド構造内では、リン酸基は通常、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合を形成しているものとして言及される。

20

【0229】

アンチセンス化合物への修飾は、ヌクレオシド間結合、糖部分、または核酸塩基への置換または変化を包含する。修飾されたアンチセンス化合物はしばしば、天然形態よりも好ましく、例えば、高い細胞内取り込み、核酸標的に対する高い親和性、ヌクレアーゼの存在下での高い安定性、または高い阻害活性などの望ましい特性があるからである。

30

【0230】

化学的に修飾されたヌクレオシドはまた、その標的核酸に対して短縮したまたは切り詰められたアンチセンスオリゴヌクレオチドの結合親和性を高めるよう採用してもよい。結果的に、比較可能な結果はしばしば、このような化学的に修飾されたヌクレオシドを有する短めのアンチセンス化合物を用いて得ることができる。

【0231】

(修飾されたヌクレオシド間結合)

RNA及びDNAの天然ヌクレオシド間結合は、3'から5'のホスホジエステル結合である。1つ以上の修飾された、すなわち、非天然のヌクレオシド間結合を有するアンチセンス化合物は、例えば、高い細胞内取り込み、標的核酸に対する高い親和性、及びヌクレアーゼの存在下での高い安定性などの望ましい特性のため、天然ヌクレオシド間結合を有するアンチセンス化合物を上回ってしばしば選択される。

40

【0232】

修飾されたヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドには、リン原子を保有するヌクレオシド間結合、及びリン原子を有さないヌクレオシド間結合がある。ヌクレオシド間結合を含有する代表的なリンには、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、メチルホスホナート、ホスホルアミダート、及びホスホロチオアートが含まれるが、これらに限定しない。リン含有結合及びリン非含有結合の調製の方法は周知である。

【0233】

50

ある実施形態において、血漿プレカリクレイン核酸を標的とするアンチセンス化合物は、1つ以上の修飾されたヌクレオシド間結合を含む。ある実施形態において、修飾されたヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合である。ある実施形態において、アンチセンス化合物の各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合である。

【0234】

(修飾された糖部分)

アンチセンス化合物は任意に、糖基が修飾された1つ以上のヌクレオシドを含有することができる。このような糖修飾型ヌクレオシドは、高いヌクレアーゼ安定性、高い結合親和性、またはアンチセンス化合物に対するいくつかの他の有益な生物学的特性を与え得る。ある実施形態において、ヌクレオシドは、化学的に修飾されたリボフラノース環部分を含む。化学的に修飾されたリボフラノース環の例としては、置換基の付加(5'及び2'置換基、二環式核酸(BNA)を形成するための非ジェミナルな環原子の架橋、リボシル環酸素原子のS、N(R)、またはC(R₁)(R₂)との置換(R、R₁及びR₂は各々独立して、H、C₁-C₁₂アルキルまたは保護基である))ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定しない。化学的に修飾された糖の例としては、2'-F-5'-メチル置換したヌクレオシド(他の開示された5', 2'-ビス置換したヌクレオシドについて2008年8月21日公開のPCT国際出願WO2008/101157を参照されたい)またはリボシル環酸素原子のSとの置換にさらに2'位で置換したものの(2005年6月16日公開の米国特許出願公開US2005-0130923を参照されたい)またはそれに替わるものとしてBNAの5'-置換(LNAが例えば5'-メチル基または5'-ビニル基と置換された2007年11月22日公開のPCT国際出願WO2007/134181を参照されたい)が挙げられる。

【0235】

修飾された糖部分を有するヌクレオシドの例としては、5'-ビニル、5'-メチル(RまたはS)、4'-S、2'-F、2'-OCH₃、2'-OCH₂CH₃、2'-OCH₂CH₂F及び2'-O(CH₂)₂OCH₃置換基を含むヌクレオシドが挙げられるが、これらに限定しない。2'位の置換基はまた、アリル、アミノ、アジド、チオ、オーアシル、O-C₁-C₁₀アルキル、OCF₃、OCH₂F、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)、及びO-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n)から選択することができ、式中、R₁、R_m及びR_nは独立して、Hまたは置換もしくは非置換C₁-C₁₀アルキルである。

【0236】

本明細書で使用する場合、「二環式ヌクレオシド」は、二環式糖部分を含む修飾されたヌクレオシドを指す。二環式ヌクレオシドの例としては、4'リボシル環原子と2'リボシル環原子の間の架橋を含むヌクレオシドが挙げられるが、これに限定しない。ある実施形態において、本明細書で提供されるアンチセンス化合物には、4'から2'の架橋を含む1つ以上の二環式ヌクレオシドを含む。このような4'から2'の架橋した二環式ヌクレオシドの例としては、式4'-(CH₂)-O-2'(LNA)、4'-(CH₂)-S-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'(ENA)、4'-CH(CH₃)-O-2'(拘束されたエチルまたはcEtとも呼ぶ)及び4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'(及びその類似体、2008年7月15日発行の米国特許第7,399,845号を参照されたい)、4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'(及びその類似体、2009年1月8日公開のWO/2009/006478として公開のPCT/US2008/068922を参照されたい)、4'-CH₂-N(OCH₃)-2'(及びその類似体、2008年12月11日公開のWO/2008/150729として公開のPCT/US2008/064591を参照されたい)、4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(2004年9月2日公開の米国特許出願公開US2004-0171570を参照されたい)、4'-CH₂-N(R)-O-2'(式中RはH、C₁-C₁₂アルキル、または保護

10

20

30

40

50

基である（2008年9月23日発行の米国特許第7,427,672号を参照されたい））、4'-CH₂-C-(H)(CH₃)-2' (Chattopadhyayaら, J. Org. Chem., 2009, 74, 118~134)、ならびに4'-CH₂-C(=CH₂)-2' (及びその類似体、2008年12月8日公開のWO2008/154401として公開のPCT/US2008/066154を参照されたい)のうちの1つが挙げられるが、これらに限定しない。

【0237】

二環式ヌクレオシドに関連するさらなる報告は、公表された文献においても見出すことができる（例えば、Friedenら, Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365~6372、Singhら, Chem. Commun., 1998, 4, 455~456、Koshkinら, Tetrahedron, 1998, 54, 3607~3630、Wahlestedtら, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633~5638、Kumarら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219~2222、Singhら, J. Org. Chem., 1998, 63, 10035~10039、Srivastavaら, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26)8362~8379、Elayadiら, Curr. Opinion Invest. Drugs, 2001, 2, 558~561、Braaschら, Chem. Biol., 2001, 8, 1~7、及びOrumら, Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239~243、米国特許第6,268,490号、第6,525,191号、第6,670,461号、第6,770,748号、第6,794,499号、第7,034,133号、第7,053,207号、第7,399,845号、第7,547,684号、及び第7,696,345号、米国特許公開第US2008-0039618号、第US2009-0012281号、第US2007-0287831号、第US2004-0171570号、米国特許出願第12/129,154号、第60/989,574号、第61/026,995号、第61/026,998号、第61/056,564号、第61/086,231号、第61/097,787号、及び第61/099,844号、PCT国際出願公開WO1994/014226、WO2004/106356、WO2005/021570、WO2007/134181、WO2008/150729、WO2008/154401、及びWO2009/006478を参照されたい）。例えばα-L-リボフラノース及びβ-D-リボフラノースを含む1つ以上の立体化学糖配置を有する先の二環式ヌクレオシドの各々を調製することができる（WO99/14226として1999年3月25日公開のPCT国際出願PCT/DK98/00393を参照されたい）。

【0238】

ある実施形態において、BNAヌクレオシドの二環式糖部分には、ペントフラノシル糖部分の4'位と2'位の間に少なくとも1つの架橋を有する化合物が含まれるが、これに限定せず、この中で、このような架橋は独立して、[C(R_a)(R_b)]_n-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=O)-、-C(=NR_a)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R_a)₂-、-S(=O)_x-、及びN(R_a)-から独立して選択される1または2~4個の結合基を含み、

式中、

xは0、1、または2であり、

nは1、2、3、または4であり、

各R_a及びR_bは独立して、H、保護基、ヒドロキシ、C₁-C₁₂アルキル、置換C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、置換C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換C₂-C₁₂アルキニル、C₅-C₂₀アリール、置換C₅-C₂₀アリール、複素環式ラジカル、置換複素環式ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅-C₇脂環式ラジカル、置換C₅-C₇脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、C

N、スルホニル ($S(=O)_2-J_1$)、またはスルホキシル ($S(=O)-J_1$) であり、かつ

各 J_1 及び J_2 は独立して、H、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、置換 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換 C_2-C_{12} アルキニル、 C_5-C_{20} アリール、置換 C_5-C_{20} アリール、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、複素環式ラジカル、置換複素環式ラジカル、 C_1-C_{12} アミノアルキル、置換 C_1-C_{12} アミノアルキルまたは保護基である。

【0239】

ある実施形態において、二環式糖部分の架橋は、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$ 、 $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ または $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$ である。ある実施形態において、当該架橋は $4'-CH_2-2'$ 、 $4'-(CH_2)_2-2'$ 、 $4'-(CH_2)_3-2'$ 、 $4'-CH_2-O-2'$ 、 $4'-(CH_2)_2-O-2'$ 、 $4'-CH_2-O-N(R)-2'$ 及び $4'-CH_2-N(R)-O-2'$ であり、式中各 R は独立して、H、保護基または C_1-C_{12} アルキルである。

【0240】

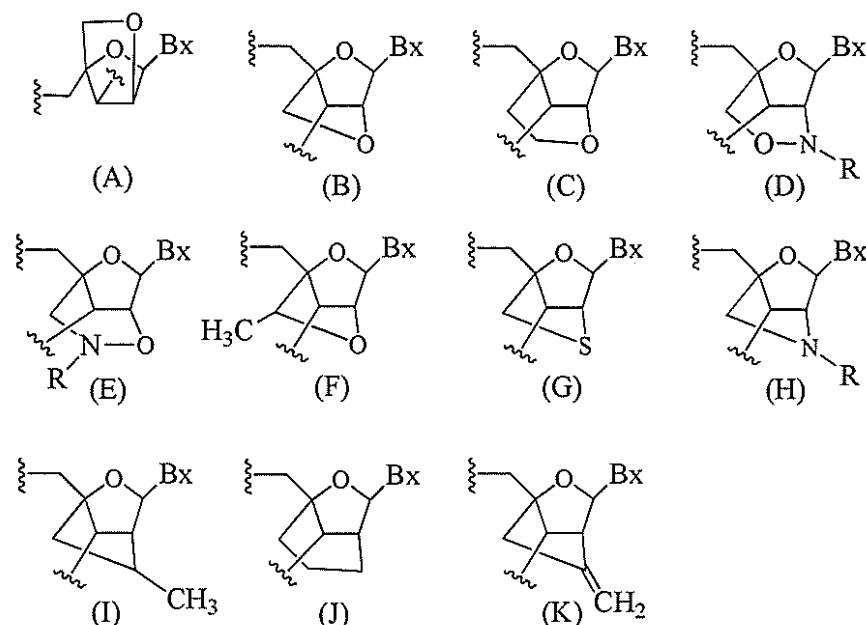
ある実施形態において、二環式ヌクレオシドはさらに、異性体配置によって規定される。例えば、 $4'-2'$ メチレンーオキシ架橋を含むヌクレオシドは、 $\alpha-L$ 配置または $\beta-D$ 配置であってもよい。すでに、 $\alpha-L$ -メチレンオキシ ($4'-CH_2-O-2'$) BNA は、アンチセンス活性を示したアンチセンスオリゴヌクレオチドへと組み込まれている (Friedenら, Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365~6372)。

【0241】

ある実施形態において、二環式ヌクレオシドには、以下

【0242】

【化5】



【0243】

に示すような (A) $\alpha-L$ -メチレンオキシ ($4'-CH_2-O-2'$) BNA、(B) $\beta-D$ -メチレンオキシ ($4'-CH_2-O-2'$) BNA、(C) エチレンオキシ ($4'-(CH_2)_2-O-2'$) BNA、(D) アミノオキシ ($4'-CH_2-O-N(R)-2'$) BNA、(E) オキシアミノ ($4'-CH_2-N(R)-O-2'$) BNA、及び (F) メチル (メチレンオキシ) ($4'-CH(CH_3)-O-2'$) BNA、(G) メチレンーチオ ($4'-CH_2-S-2'$) BNA、(H) メチレンーアミノ ($4'-$

$\text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}) - 2'$) BNA、(I) 炭素環式メチル ($4' - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - 2'$) BNA、(J) 炭素環式プロペン ($4' - (\text{CH}_2)_3 - 2'$) BNA 及び (K) ビニル BNA が含まれるが、これらに限定されず、

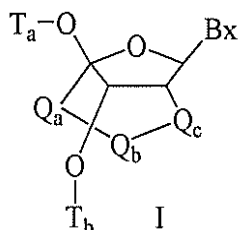
式中、 Bx は塩基部分であり、かつ R は独立して H 、保護基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル または $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルコキシである。

【0244】

ある実施形態において、式 I

【0245】

【化6】



10

【0246】

を有する二環式ヌクレオシドが提供され、式中、

Bx は複素環式塩基部分であり、

$-Q_a - Q_b - Q_c-$ は、 $-\text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}_c) - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}_c) - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{N}(\text{R}_c) -$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}_c) - \text{O} -$ または $-\text{N}(\text{R}_c) - \text{O} - \text{CH}_2$ であり、

R_c は $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル または アミノ保護基であり、かつ

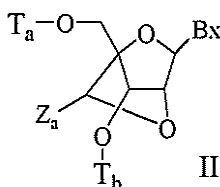
T_a 及び T_b は各々独立して、 H 、ヒドロキシ保護基、共役基、反応性リン基、リン部分または支持媒体への共有結合である。

【0247】

ある実施形態において、式 II

【0248】

【化7】



30

【0249】

を有する二環式ヌクレオシドが提供され、式中、

Bx は、複素環式塩基部分であり、

T_a 及び T_b は各々独立して、 H 、ヒドロキシ保護基、共役基、反応性リン基、リン部分または支持媒体への共有結合であり、

Z_a は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、置換 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、置換 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、アシル、置換アシル、置換アミド、チオールまたは置換チオである。

【0250】

一実施形態において、置換基の各々は独立して、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、 OJ_c 、 NJ_cJ_d 、 SJ_c 、 N_3 、 $\text{OC}(=\text{X})\text{J}_c$ 、及び $\text{NJ}_e\text{C}(=\text{X})\text{NJ}_c\text{J}_d$ から独立して選択される置換基で単置換または多置換されており、式中各 J_c 、 J_d 及び J_e は独立して、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル または 置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル でありかつ X は O または NJ_c である。

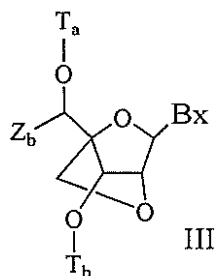
【0251】

50

ある実施形態において、式 I I I

【0252】

【化8】



10

【0253】

を有する二環式ヌクレオシドが提供され、式中、

Bxは、複素環式塩基部分であり、

Ta及びTbは各々独立して、H、ヒドロキシ保護基、共役基、反応性リン基、リン部分または支持媒体への共有結合であり、

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

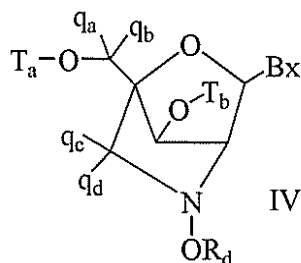
【0254】

20

ある実施形態において、式 I V

【0255】

【化9】



30

【0256】

を有する二環式ヌクレオシドが提供され、式中、

Bxは、複素環式塩基部分であり、

Ta及びTbは各々独立して、H、ヒドロキシ保護基、共役基、反応性リン基、リン部分または支持媒体への共有結合であり、

Rdは、C₁ - C₆ アルキル、置換C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、置換C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニルまたは置換C₂ - C₆ アルキニルであり、

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

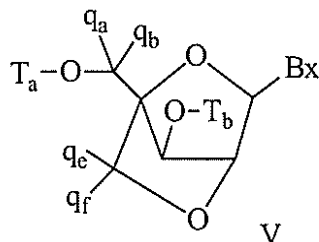
40

【0257】

ある実施形態において、式 V

【0258】

【化 10】



【0259】

10

を有する二環式ヌクレオシドが提供され、式中、

Bxは複素環式塩基部分であり、

T_a及びT_bは各々独立してH、ヒドロキシ保護基、共役基、反応性リン基、リン部分または支持媒体への共有結合であり、

q_a、q_b、q_c及びq_fは各々独立して、水素、ハロゲン、C₁－C₁₂アルキル、置換C₁－C₁₂アルキル、C₂－C₁₂アルケニル、置換C₂－C₁₂アルケニル、C₂－C₁₂アルキニルまたは置換C₂－C₁₂アルキニル、C₁－C₁₂アルコキシ、置換C₁－C₁₂アルコキシ、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO₂J_j、NJ_jJ_k、N₃、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O－C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_kまたはN(H)C(=S)NJ_jJ_kであり、

20

またはq_e及びq_fは互いに=C(q_g)(q_h)であり、

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

【0260】

メチレンオキシ(4'－CH₂－O－2')BNA単量体アデニン、シトシン、グアニン、5－メチルシトシン、チミン及びウラシルの合成及び調製は、そのオリゴマー化及び核酸認識特性とともにすでに説明されている(Koshkinら, Tetrahedron, 1998, 54, 3607～3630)。BNA及びその調製はまた、WO98/39352及びWO99/14226において説明されている。

30

【0261】

メチレンオキシ(4'－CH₂－O－2')BNA及び2'－チオ－BNAの類似体もすでに調製されている(Kumarら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219～2222)。核酸ポリメラーゼに対する基質としてのオリゴデオキシリボヌクレオチド二本鎖を含むロックされたヌクレオシド類似体の調製も説明されている(Wengelら, WO99/14226)。さらに、新規の立体配座的に(conformationally)制限された高親和性オリゴヌクレオチド類似体である2'－アミノ－BNAの合成は、当該技術分野において既に説明されている(Singhら, J. Org. Chem., 1998, 63, 10035～10039)。加えて、2'－アミノ－及び2'－メチルアミノ－BNAは調製されており、当該BNAと相補的RNA鎖及びDNA鎖との二本鎖の熱安定性は既に報告されている。

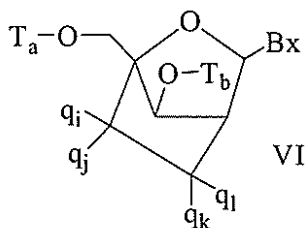
40

【0262】

ある実施形態において、式VI

【0263】

【化 1 1】



【0 2 6 4】

を有する二環式ヌクレオシドが提供され、式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T_a 及び T_b は各々独立して、H、ヒドロキシ保護基、共役基、反応性リン基、リン部分または支持媒体への共有結合であり、

各 q_i、q_j、q_k 及び q_l は独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₁₂ アルキル、置換 C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₁₂ アルケニル、置換 C₂ - C₁₂ アルケニル、C₂ - C₁₂ アルキニル、置換 C₂ - C₁₂ アルキニル、C₁ - C₁₂ アルコキシ、置換 C₁ - C₁₂ アルコキシ、O J_j、S J_j、S O J_j、S O₂ J_j、N J_j J_k、N₃、C N、C (=O) O J_j、C (=O) N J_j J_k、C (=O) J_j、O - C (=O) N J_j J_k、N (H) C (=NH) N J_j J_k、N (H) C (=O) N J_j J_k または N (H) C (=S) N J_j J_k であり、かつ

q_i 及び q_j または q_l 及び q_k は互いに、= C (q_g) (q_h) であり、式中、q_g 及び q_h は各々独立して、H、ハロゲン、C₁ - C₁₂ アルキルまたは置換 C₁ - C₁₂ アルキルである。

【0 2 6 5】

4' - (CH₂)₃ - 2' 架橋及びアルケニル類似体架橋 4' - CH=CH-CH₂ - 2' を有する 1 つの炭素環式二環式ヌクレオシドはすでに説明されている (Freier ら, Nucleic Acids Research, 1997, 25 (22), 4429 ~ 4443 及び Albaek ら, J. Org. Chem., 2006, 71, 7731 ~ 7740)。炭素環式二環式ヌクレオシドの合成及び調製も当該ヌクレオシドのオリゴマー化及び生化学的研究とともにすでに説明されている (Srivastava ら, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129 (26), 8362 ~ 8379)。

【0 2 6 6】

本明細書で使用する場合、「4' - 2' 二環式ヌクレオシド」または「4' から 2' の二環式ヌクレオシド」は、糖環の 2' 炭素原子及び 4' 炭素原子を結合するフラノース環の 2 つの炭素原子を結合する架橋を含むフラノース環を含む二環式ヌクレオシドを指す。

【0 2 6 7】

本明細書で使用する場合、「単環式ヌクレオシド」は、二環式糖部分ではない修飾された糖部分を含むヌクレオシドを指す。ある実施形態において、ヌクレオシドの糖部分、または糖部分類似体は、いずれかの位置において修飾または置換され得る。

【0 2 6 8】

本明細書で使用する場合、「2' - 修飾された糖」は、2' 位で修飾されたフラノシル糖を意味する。ある実施形態において、このような修飾には、置換及び非置換のアルコキシ、置換及び非置換のチオアルキル、置換及び非置換のアミノアルキル、置換及び非置換のアルキル、置換及び非置換のアリル、ならびに置換及び非置換のアルキニルを含むがこれらに限定しないハロゲン化物から選択された置換基が含まれる。ある実施形態において、2' 修飾は、O [(CH₂)_n O]_m CH₃、O (CH₂)_n NH₂、O (CH₂)_n CH₃、O (CH₂)_n F、O (CH₂)_n ONH₂、OCH₂ C (=O) N (H) CH₃、及び O (CH₂)_n ON [(CH₂)_n CH₃]₂ を含むがこれらに限定しない置換基から選択され、式中 n 及び m は 1 ~ 約 10 である。他の 2' - 置換基は、C₁ - C₁₂ アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリール、アラルキル、O - ア

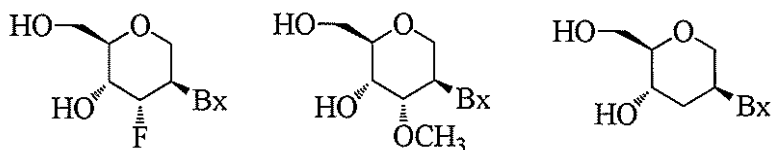
ルカリールもしくはO-アラルキル、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、F、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリール、ヘテロシクロアルカリール、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、RNA切断基、レポーター基、挿入基、アンチセンス化合物の薬物動態特性を改善するための基もしくは薬力学的特性を改善するための基、及び類似の特性を有する他の置換基からも選択することができる。ある実施形態において、修飾されたヌクレオシドは、2'-MOE側鎖を含む（Bakerら, J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944~12000）。このような2'-MOE置換は、2'-O-メチル、O-プロピル、及びO-アミノプロピルなど、修飾されていないヌクレオシド及び他の修飾されたヌクレオシドと比較して結合親和性が改善されているものとして説明されている。2'-MOE置換基を有するオリゴヌクレオチドはまた、インビボでの使用のための有望な特徴を有する遺伝子発現おアンチセンス阻害薬であることが示されている（Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486~504、Altmannら, Chimia, 1996, 50, 168~176、Altmannら, Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630~637、及びAltmannら, Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917~926）。

【0269】

本明細書で使用する場合、「修飾されたテトラヒドロピランヌクレオシド」または「修飾されたTHPヌクレオシド」は、正常なヌクレオシドにおけるペントフラノシル残基について置換された6員のテトラヒドロピラン「糖」を有するヌクレオシドを意味する（糖代用物）。修飾されたTHPヌクレオシドには、当該技術分野においてヘキシトール核酸（HNA）、アニトール核酸（ANA）、マンニトール核酸（MNA）（Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841~1954を参照された）または以下

【0270】

【化12】



【0271】

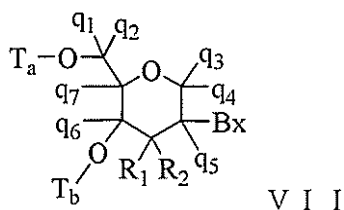
に示すようなテトラヒドロピラン環系を有するフルオロHNA（F-HNA）と呼ばれるものが含まれるが、これらに限定しない。

【0272】

ある実施形態において、式VII

【0273】

【化13】



【0274】

を有する糖代用物が選択され、式中、式VIIの当該少なくとも1つのテトラヒドロピランヌクレオシド類似体の各々について独立して、

Bxは、複素環式塩基部分であり、

T_a及びT_bは各々独立して、アンチセンス化合物に対するテトラヒドロピランヌクレ

10

20

30

40

50

オシド類似体を結合するヌクレオシド間結合基であり、または T_a 及び T_b のうちの1つは、アンチセンス化合物に対するテトラヒドロピランヌクレオシド類似体を結合するヌクレオシド間結合基であり、 T_a 及び T_b のうちのもう1つは、H、ヒドロキシ保護基、結合した共役基、または5'もしくは3'-末端基であり、

q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 及び q_7 は各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、置換 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルまたは置換 C_2-C_6 アルキニルであり、かつ R_1 及び R_2 の各々は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換アルコキシ、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $OC(=X)J_1$ 、 $OC(=X)NJ_1J_2$ 、 $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ 及び CN であり、式中XはO、Sまたは NJ_1 でありかつ各 J_1 、 J_2 及び J_3 は独立して、Hまたは C_1-C_6 アルキルである。

【0275】

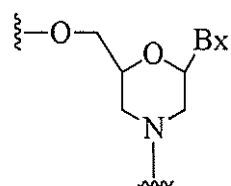
ある実施形態において、 q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 及び q_7 が各々Hである式V I Iの修飾されたTHPヌクレオシドが提供される。ある実施形態において、 q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 及び q_7 のうちの少なくとも1つは、H以外である。ある実施形態において、 q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 及び q_7 のうちの少なくとも1つはメチルである。ある実施形態において、 R_1 及び R_2 のうちの1つがフルオロである式V I IのTHPヌクレオシドが提供される。ある実施形態において、 R_1 はフルオロでありかつ R_2 はHであり、 R_1 はメトキシでありかつ R_2 はHであり、及び R_1 はメトキシエトキシでありかつ R_2 はHである。

【0276】

ある実施形態において、糖代用物は、5個超の原子及び1個超のヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルフォリノ糖部分を含むヌクレオシド及びオリゴマー化合物における当該部分の使用はすでに報告されている（例えば、Braaschら、Biochemistry, 2002, 41, 4503~4510、ならびに米国特許第5,698,685号、第5,166,315号、第5,185,444号及び第5,034,506号を参照されたい。）。本明細書で使用する場合、用語「モルフォリノ」は、以下の式

【0277】

【化14】



【0278】

を有する糖代用物を意味する。ある実施形態において、モルフォリノは、例えば、上述のモルフォリノ構造由来の種々の置換基を付加または変更することによって修飾してもよい。このような糖代用物は本明細書では、「修飾されたモルフォリノ」と呼ぶ。

【0279】

2'-F-5'-メチル置換ヌクレオシド（他の開示された5', 2'-ビス置換ヌクレオシドについて2008年8月21日公開のPCT国際出願第WO2008/101157号を参照されたい）ならびにリボシル環酸素原子とSとの置換及び2'位でのさらなる置換（2005年6月16日公開の米国特許出願公開US2005-0130923を参照されたい）、またはそれに替わるものとして二環式核酸の5'-置換（2007年11月22日公開のPCT国際出願第WO2007/134181を参照されたい）、この中で4'-CH₂-O-2'二環式ヌクレオシドはさらに、5'位で5'-メチル基または5'-ビニル基と置換される。）などだがこれらに限定しない修飾の組み合わせも提供される。炭素環式二環式ヌクレオシドの合成及び調製も、当該ヌクレオシドのオリゴマー化及び生化学的研究とともにすでに説明されている（例えば、Srivastavaら、J

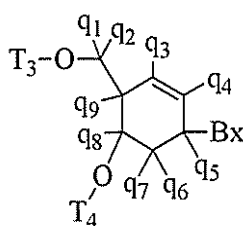
. Am. Chem. Soc. 2007, 129 (26), 8362~8379を参照されたい)。

【0280】

ある実施形態において、アンチセンス化合物は、天然ヌクレオシドにおけるペントフラノシル残基の代わりに6員のシクロヘキセニルを有するヌクレオシドである、1つ以上の修飾されたシクロヘキセニルヌクレオシドを含む。修飾されたシクロヘキセニルヌクレオシドには、当該技術分野で説明されたものが含まれるが、これらに限定しない(例えば、共通して所有される2010年4月10日公開のPCT出願公開第WO2010/036696号、Robeynsら, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130 (6), 1979~1984、Horvathら, Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621~3623、Nauwelaertsら, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129 (30), 9340~9348、Guら, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24 (5~7), 993~998、Nauwelaertsら, Nucleic Acids Research, 2005, 33 (8), 2452~2463、Robeynsら, Acta Crystallographica, 第F節: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61 (6), 585~586、Guら, Tetrahedron, 2004, 60 (9), 2111~2123、Guら, Oligonucleotides, 2003, 13 (6), 479~489、Wangら, J. Org. Chem., 2003, 68, 4499~4505、Verbeureら, Nucleic Acids Research, 2001, 29 (24), 4941~4947、Wangら, J. Org. Chem., 2001, 66, 8478~8482、Wangら, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20 (4~7), 785~788、Wangら, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 8595~8602、PCT出願公開第WO06/047842号、及びPCT出願公開第WO01/049687号を参照されたく、各々の文書はそれらが全体として参照により本明細書に組み込まれる。)。ある修飾されたシクロヘキセニルヌクレオシドは、式X

【0281】

【化15】



X

【0282】

を有し、式中、式Xの当該少なくとも1つのシクロヘキセニルヌクレオシド類似体について独立して、

Bxは、複素環式塩基部分であり、

T₃及びT₄は各々独立して、シクロヘキセニルヌクレオシド類似体をアンチセンス化合物へ結合するヌクレオシド間結合基であり、あるいはT₃及びT₄のうちの1つは、テトラヒドロピランヌクレオシド類似体をアンチセンス化合物へ結合するヌクレオシド間結合基であり、かつT₃及びT₄のうちのもう1つはH、ヒドロキシ保護基、結合した共役基、または5'もしくは3'末端基であり、かつ

q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、q₇、q₈及びq₉は各々独立してH、C₁-C₆アルキル、置換C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、置換C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、置換C₂-C₆アルキニル、または他の糖置換基である。

【0283】

本明細書で使用する場合、「2'-修飾された」または「2'-置換」は、2'位にHまたはOH以外の置換基を含む糖を含むヌクレオシドを指す。2'-修飾されたヌクレオシドには、二環式ヌクレオシド（この中で、糖環の2つの炭素原子を結合する架橋は、2'炭素と糖環の別の炭素を結合させる）、及びアリル、アミノ、アジド、チオ、O-アリル、 $O-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $O-(CH_2)_2-O-CH_3$ 、 $2'-O-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $O-(CH_2)_2-O-N(R_m)(R_n)$ 、または $O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n)$ （式中、各 R_m 及び R_n は独立して、Hまたは置換もしくは非置換 C_1-C_{10} アルキルである）などの非架橋性2'置換基を有するヌクレオシドが含まれるがこれらに限定されない。2'-修飾されたヌクレオシドは、例えば糖及び/または核酸塩基の他の位置に他の修飾をさらに含んでもよい。

10

【0284】

本明細書で使用する場合、「2'-F」は、糖環の2'位でフルオロ基を含む糖を含むヌクレオシドを指す。

【0285】

本明細書で使用する場合、「2'-OMe」または「2'-OCH₃」または「2'-O-メチル」は各々、糖環の2'位で-OCH₃基を含む糖を含むヌクレオシドを指す。

【0286】

本明細書で使用する場合、「MOE」または「2'-MOE」または「2'-OCH₂CH₂OCH₃」または「2'-O-メトキシエチル」は各々、糖環の2'位で-OCH₂CH₂OCH₃基を含む糖を含むヌクレオシドを指す。

20

【0287】

本明細書で使用する場合、「オリゴヌクレオチド」は、複数の結合したヌクレオシドを含む化合物を指す。ある実施形態において、複数のヌクレオシドのうちの1つ以上は修飾されている。ある実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1つ以上のリボヌクレオシド（RNA）及び/またはデオキシリボヌクレオシド（DNA）を含む。

【0288】

本明細書で提供されるようなアンチセンス化合物への組み込みのためにヌクレオシドを修飾するために使用することができる多くの他の単環、二環及び三環の糖代用物環系も当該技術分野で公知である（例えば、総説文献：Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841~1954を参照されたい）。このような環系は、活性を高めるために種々の追加的な置換を受けることができる。

30

【0289】

修飾された糖の調製のための方法は、当業者に周知である。このような修飾された糖の調製を教示するいくつかの代表的な米国特許には、米国特許第4,981,957号、第5,118,800号、第5,319,080号、第5,359,044号、第5,393,878号、第5,446,137号、第5,466,786号、第5,514,785号、第5,519,134号、第5,567,811号、第5,576,427号、第5,591,722号、第5,597,909号、第5,610,300号、第5,627,053号、第5,639,873号、第5,646,265号、第5,670,633号、第5,700,920号、第5,792,847号及び第6,600,032号、ならびに2005年6月2日に出願及び2005年12月22日にWO2005/121371として公開された国際出願第PCT/US2005/019219号が含まれるが、これらに限定されず、これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0290】

修飾された糖部分を有するヌクレオチドにおいて、核酸塩基部分（中性型、修飾型またはこれらの組み合わせ）は、適切な核酸標的とのハイブリッド形成のために維持される。

【0291】

ある実施形態において、アンチセンス化合物は、修飾された糖部分を有する1つ以上のヌクレオシドを含む。ある実施形態において、修飾された糖部分とは2'-MOEである

50

。ある実施形態において、2'-MOE修飾されたヌクレオシドは、ギャップマーモチーフにおいて配置される。ある実施形態において、修飾された糖部分とは、(4'-CH(CH₃)-O-2')架橋基を有する二環式ヌクレオシドである。ある実施形態において、(4'-CH(CH₃)-O-2')修飾されたヌクレオシドは、ギャップマーモチーフのウィング中に配置される。

【0292】

(共役型アンチセンス化合物)

アンチセンス化合物は、結果として生じるアンチセンスオリゴヌクレオチドの活性、細胞内分布または細胞内取り込みを高める1つ以上の部分または共役体へ共有結合してもよい。典型的な共役基には、コレステロール部分及び脂質部分が含まれる。追加的な共役基には、炭水化物、リン脂質、ビオチン、フェナジン、葉酸、フェナントリジン、アントラキノン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、及び色素が含まれる。

10

【0293】

アンチセンス化合物はまた、例えばヌクレアーゼ安定性などの特性を高めるためにアンチセンス化合物の片方のまたは両方の末端へ概して結合した1つ以上の安定化基を有するよう修飾することができる。安定基に含まれるのはキャップ構造である。これらの末端修飾は、末端核酸を有するアンチセンス化合物をエキソヌクレアーゼ分解から保護し、細胞内での送達及び／または局在化において役に立つことができる。キャップは、5'末端(5'-キャップ)、もしくは3'末端(3'-キャップ)に存在することができ、または両末端に存在することができる。キャップ構造は当該技術分野で周知であり、例えば逆デオキシ脱塩基性キャップが含まれる。ヌクレアーゼ安定性を与えるためにアンチセンス化合物の片方のまたは両方の末端をキャッピングするために使用することのできるさらなる3'及び5'安定化基には、2003年1月16日公開のWO03/004602において開示されている者が含まれる。

20

【0294】

(細胞培養及びアンチセンス化合物の治療)

PKK核酸のレベル、活性、または発現に及ぼすアンチセンス化合物の効果は、種々の細胞型においてインビトロで検査することができる。このような分析に使用する細胞型は、商業的販売業者(例えば、米国培養細胞系統保存機関、バージニア州マナサス(Manassus)市、Zen-Bio社、ノースカロライナ州リサーチトライアングルパーク、Clonetics社、メリーランド州ウォークーズビル町)から入手可能であり、市販の試薬(例えば、Life Technologies、カリフォルニア州カールスバッド市)を用いて販売業者の説明書に従って培養する。事例となる細胞型には、HepaRG(商標)T細胞及びマウス初代肝細胞が挙げられるが、これらに限定しない。

30

【0295】

(アンチセンスオリゴヌクレオチドのインビトロ検査)

本明細書に説明されるのは、細胞をアンチセンスオリゴヌクレオチドで治療するための方法であり、他のアンチセンス化合物を用いた治療のために適切に改変することができる。

【0296】

細胞は、培養中におよそ60～80%の集密度に到達する場合にアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて治療してもよい。

40

【0297】

培養した細胞中へアンチセンスオリゴヌクレオチドを導入するのに共通して使用する1つの試薬には、陽イオン性脂質トランスフェクション試薬LIPOFECTIN(Life Technologies、カリフォルニア州カールスバッド市)がある。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、OPTI-MEM1(Life Technologies、カリフォルニア州カールスバッド市)中でLIPOFECTINと混合して、所望の終濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチド及び、100nMアンチセンスオリゴヌクレオチドあたり2～12ug/mLに及び得るLIPOFECTIN濃度に到達し得る。

50

【0298】

培養した細胞中へアンチセンスオリゴヌクレオチドを導入するのに使用する別の試薬には、L I P O F E C T A M I N E (L i f e T e c h n o l o g i e s, カリフォルニア州カールスバッド市)が含まれる。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、O P T I - M E M 1還元型血清培地 (L i f e T e c h n o l o g i e s, カリフォルニア州カールスバッド市) 中でL I P O F E C T A M I N Eと混合して、所望の濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチド及び、100 nMアンチセンスオリゴヌクレオチドあたり2~12 µg /mLに及び得るL I P O F E C T A M I N E濃度に到達する。

【0299】

培養した細胞中へアンチセンスオリゴヌクレオチドを導入するのに使用する別の技術には、電気穿孔法が含まれる。

10

【0300】

培養した細胞中へアンチセンスオリゴヌクレオチドを導入するのに使用するさらに別の技術には、細胞によるオリゴヌクレオチドの自由な取り込みが含まれる。

【0301】

細胞は、所定の方法によってアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて治療される。細胞は、アンチセンスオリゴヌクレオチド治療の16~24時間後に収集され得、この時点で標的核酸のRNAレベルまたはタンパク質レベルは、当該技術分野で公知のかつ本明細書で説明する方法によって測定される。概して、治療が複数の複製物において実施される場合、データは複製物治療の平均として表される。

20

【0302】

使用するアンチセンスオリゴヌクレオチドの濃度は、細胞系統によって変わる。特定の細胞系統について最適なアンチセンスオリゴヌクレオチド濃度を判定する方法は、当該技術分野で周知である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは典型的には、L I P O F E C T A M I N Eをトランスフェクトした場合、1~300 nMに及ぶ濃度で使用する。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、電気穿孔法を用いてトランスフェクトする場合、625~20,000 nMに及ぶ比較的高濃度で使用する。

【0303】

(RNA単離)

RNA分析は、全細胞またはポリ(A)+mRNAについて実施することができる。RNA単離の方法は当該技術分野で周知である。RNAは、当該技術分野で周知の方法を用いて、例えば、製造元の推奨プロトコルによるTRIzol試薬(L i f e T e c h n o l o g i e s, カリフォルニア州カールスバッド市)を用いて調製する。

30

【0304】

(標的レベルまたは発現の阻害に関する分析)

PKK核酸のレベルまたは発現の阻害は、当該技術分野で公知の種々の方法においてアッセイすることができる。例えば、標的核酸レベルは、例えばノザンプロット分析、競合的ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、または定量的リアルタイムPCRによって定量化することができる。RNA分析は、全細胞RNAまたはポリ(A)+mRNAについて実施することができる。RNA単離の方法は当該技術分野で周知である。ノザンプロット分析も当該技術分野で所定である。定量的リアルタイムPCRは、PE-Applied Biosystems(カリフォルニア州フォスター市)から入手可能なかつ製造元の説明書によって使用する市販のABI PRISM 7600、7700、または7900配列検出システムを用いて簡便に達成することができる。

40

【0305】

(標的RNAレベルの定量的リアルタイムPCR分析)

標的RNAレベルの定量化は、製造元の説明書により、ABI PRISM 7600、7700、または7900配列検出システム(PE-Applied Biosystems, カリフォルニア州フォスター市)を用いる定量的リアルタイムPCRによって達成してもよい。定量的リアルタイムPCRの方法は当該技術分野で周知である。

50

【0306】

リアルタイムPCRの前に、単離したRNAを逆転写酵素（RT）反応へ供して、相補的DNA（cDNA）を生成した後、これをリアルタイムPCR増幅のための基質として使用する。RT PCR反応及びリアルタイムPCR反応は、同じ試料ウェルにおいて連続的に実施される。RT PCR試薬及びリアルタイムPCR試薬は、Life Technologies（カリフォルニア州カールスバッド市）から得てもよい。RT・リアルタイムPCR反応は、当業者に周知の方法によって実施する。

【0307】

リアルタイムPCRによって得られる遺伝子（またはRNA）標的量は、シクロフィリンAなど、発現が定常的である遺伝子の発現レベル、またはRIBOGREEN（Life Technologies社、カリフォルニア州カールスバッド市）を用いて全RNAを定量化することによってのいずれかを用いて標準化される。シクロフィリンA発現は、リアルタイムPCRによって、標的とともに同時に実行することによって、乗算して、または別個に定量化される。全RNAは、RIBOGREEN RNA定量化試薬（Invetrogen社、オレゴン州ユージーン市）を用いて定量化される。RIBOGREENによるRNA定量化の方法は、Jones, L. J. ら（Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368～374）において教示されている。CYTOFLUOR 4000機（PE Applied Biosystems）を用いて、RIBOGREENの蛍光を測定する。

【0308】

プローブ及びプライマーは、PKK核酸へハイブリッド形成するよう設計される。リアルタイムPCRプローブ及びプライマーを設計するための方法は、当該技術分野で周知であり、PRIMER EXPRESSソフトウェア（Applied Biosystems, カリフォルニア州フォスター市）などのソフトウェアの使用を含み得る。

【0309】

（タンパク質レベルの分析）

PKK核酸のアンチセンス阻害は、PKKタンパク質レベルを測定することによって評価することができる。PKKのタンパク質レベルは、免疫沈降、ウェスタンブロット分析（イムノブロットティング）、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）、定量的タンパク質アッセイ、タンパク質活性アッセイ（たとえば、カスパーゼ活性アッセイ）、免疫組織化学、免疫細胞化学または蛍光標示式細胞分取器（FACS）など、当該技術分野で周知の種々の方法において評価または定量化することができる。標的へ向かう抗体は、抗体のMSSRカタログ（Aerie社、ミシガン州バーミンガム市）などの種々の源から識別及び入手することができ、または当該技術分野で周知の従来のモノクローナルもしくはポリクローナル抗体生成方法を介して調製することができる。

【0310】

（アンチセンス化合物のインビボでの検査）

アンチセンス化合物、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、PKKの発現を阻害して表現型の変化を生じる能力を評価するために動物において検査される。

【0311】

ある実施形態において、このような表現型変化には、低い炎症、浮腫／腫脹、血管透過性、及び血管漏出など、炎症性疾患と関連する変化が含まれる。ある実施形態において、炎症は、動物における浮腫の増減、温度、疼痛、組織の色、及び腹部機能を測定することによって測定される。

【0312】

ある実施形態において、このような表現型変化には、長いaPTT、正常なPTとともにある長いaPTT時間、低い血小板因子4（PF-4）の量、及び低い血栓形成もしくは血栓形成のための長い時間など、血栓塞栓性疾患と関連した変化が含まれる。

【0313】

検査は、正常な動物において、または実験的疾患モデルにおいて実施してもよい。動物

10

20

30

40

50

への投与のために、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、リン酸緩衝塩類溶液など、医薬として許容し得る希釈剤中に製剤化される。投与には、腹腔内、静脈内及び皮下などの非経口投与経路が含まれる。アンチセンスオリゴヌクレオチド薬用量及び投薬頻度の算出は、当業者の能力内であり、投与経路及び動物体重などの因子に左右される。アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた治療の期間の後、RNAは、肝組織から単離され、PKK核酸発現の変化が測定される。

【0314】

(ある徴候)

ある実施形態において、本発明は、本明細書に説明する1つ以上の医薬組成物を投与することを含む、個体を治療する方法を提供する。

10

【0315】

ある実施形態において、個体は炎症性疾患を罹患している。ある実施形態において、個体は、遺伝性血管浮腫(HAE)、浮腫、血管浮腫、腫脹、眼瞼血管浮腫、眼浮腫、黄斑浮腫、及び脳浮腫を含むがこれらに限定しない炎症性容態を発症する危険にある。当該個体には、炎症の危険に至る獲得性の問題、疾患、または障害、例えば、炎症性容態、環境因子、ならびに例えばACE阻害薬及びARBを含むある投薬への曝露に対する遺伝的素因を有する個体が含まれる。ある実施形態において、個体は、抗炎症性療法の必要があると識別された。このような個体の例としては、補体1エステラーゼ阻害薬(すなわち、C1-INH)または第XII因子についての遺伝暗号における突然変異を有する個体が挙げられるが、これらに限定しない。ある実施形態において、異常な暗号は、C1-INH(すなわち、I型HAE)における欠損、既存のC1-INHが適切に機能できないこと(II型HAE)、または過剰機能性第XII因子(すなわち、III型HAE)をもたらすことができる。

20

【0316】

ある実施形態において、個体は、血栓塞栓性疾患を罹患している。ある実施形態において、個体は、梗塞、血栓症、塞栓症、深部静脈血栓症などの血栓塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、及び脳卒中を含むがこれらに限定しない血液凝固障害についての危険にある。当該個体には、血栓症、例えば手術、癌、不動、敗血症、粥状硬化症心房細動、ならびに遺伝的素因、例えば、抗リン脂質症候群、及び常染色体優性遺伝容態、第V因子ライデンの危険に至る獲得性の問題、疾患、または障害を有する個体が含まれる。ある実施形態において、個体は、抗凝固療法の必要があると識別された。このような個体の例としては、主要な整形外科手術(例えば、臀部/膝置換または臀部骨折手術)を受けている個体、ならびに脳卒中を予防するために心房細動に苦しんでいる患者など、慢性的な治療を必要とする患者が挙げられるが、これらに限定しない。

30

【0317】

ある実施形態において、本発明は、個体におけるPKK発現を予防的に低下させるための方法を提供する。ある実施形態には、PKK核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物を個体へ投与することによって治療を要する個体を治療することが含まれる。

【0318】

一実施形態において、PKK核酸を標的とする治療有効量のアンチセンス化合物の投与は、アンチセンス化合物の投与に対する個体の応答を判断するために、個体の血清中のPKKレベルのモニタリングが付随する。アンチセンス化合物の投与に対する個体の応答は、治療介入の量及び継続期間を判断するために医師によって使用される。

40

【0319】

ある実施形態において、PKK核酸を標的とするアンチセンス化合物の投与は結果的に、PKK発現の低下を少なくとも15、20、25、30、35、40、45、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、もしくは99%、またはこれらの値の

50

うちのいずれか2つによって規定される範囲だけPKK発現の低下を生じる。ある実施形態において、PKKを標的とするアンチセンス化合物を含む医薬組成物は、炎症性疾患もしくは血栓塞栓性疾患を罹患しているまたはその疑いのある患者を治療するための薬剤の調製のために使用される。

【0320】

(ある組成物)

(1. ISIS546254)

ある実施形態において、ISIS546254は、(5'から3'へと)TGCAAGTCTCTTGGC AAA CAの配列(配列番号570として本明細書に組み込まれる)を有する5'-10'-5MOEギャップマーとして特徴づけられ、この中で、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオアート結合であり、各シトシンは5'-メチルシトシンであり、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は2'-O-メトキシエチル修飾したヌクレオシドであり、かつヌクレオシド6~15の各々は2'-デオキシヌクレオシドである。

10

【0321】

ある実施形態において、ISIS546254は、以下の化学表記法。すなわち、T e s G e s m C e s A e s A e s G d s T d s m C d s T d s m C d s T d s T d s G d s G d s m C d s A e s A e s A e s m C e s A eによって説明され、式中、

A = アデニン、

mC = 5'-メチルシトシン

20

G = グアニン

T = チミン

e = 2'-O-メトキシエチル修飾したヌクレオシド

d = 2'-デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

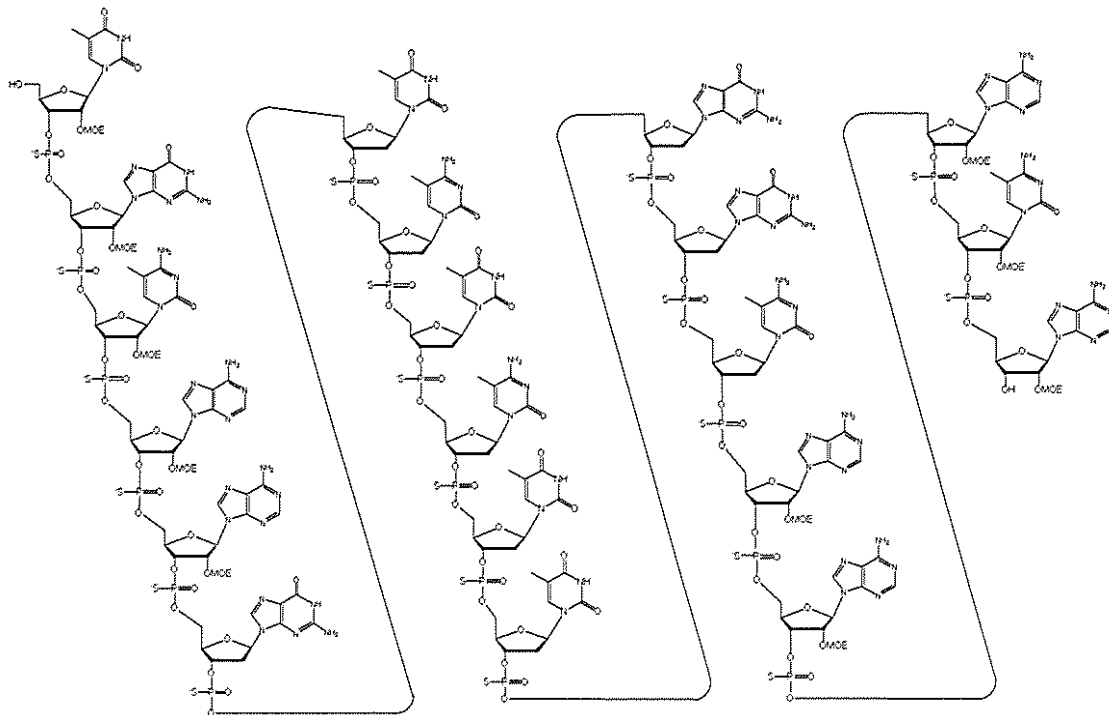
である。

【0322】

ある実施形態において、ISIS546254は、以下の化学構造

【0323】

【化 1 6】



構造 1. ISIS 546254

【0324】

によって説明される。

【0325】

ある実施形態において、実施例 2（後述）に提供するように、ISIS 546254は、24時間の処置期間の後、電気穿孔法を用いて5,000nMアンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトし、ヒトプライマープローブセットRTS3454を用いて定量的リアルタイムPCRによって測定し及びRIBOGREEN（登録商標）によって測定するように、全RNA含有量によって調整した場合、培養したHepaRG（商標）細胞（ウェルあたり20,000個の細胞密度）においてヒトPKKmRNAの95%阻害を達成した。

【0326】

ある実施形態において、実施例 5 に提供するように（後述の表 34 及び表 41 を参照されたい）、ISIS 546254は、16の処置期間の後、電気穿孔法を用いてトランスフェクトし、ヒトプライマープローブセットRTS3454を用いる定量的リアルタイムPCRによって測定し及びRIBOGREEN（登録商標）によって測定した場合、培養したHepaRG（商標）細胞（ウェルあたり20,000個の細胞密度）において4点用量応答曲線（0.19μM、0.56μM、1.67μM、及び5.0μM）における0.2μM及び0.3μMのIC₅₀を達成した。

【0327】

ある実施形態において、実施例 7（後述）に提供するように、ISIS 546254は、2.5mg/kg/週、5.0mg/kg/週、10mg/kg/週または20mg/kg/週でISIS 546254を用いて週2回、3週間皮下注射した場合、ヒトPKK遺伝子配列を有するトランスジェニックマウスにおける31%、55%、84%、及び83%のヒトPKKmRNA阻害、ならびに0%、36%、51%、及び76%のヒトPKKタンパク質阻害を達成した。

【0328】

ある実施形態において、実施例 8（後述）に提供するように、ISIS 546254は、PKKのmRNA及びタンパク質の発現を阻害するのに有効であり、霊長類動物にお

10

20

30

40

50

いて許容できる。

【0329】

(2. ISIS546343)

ある実施形態において、ISIS546343は、(5'から3'へと)CCCCCTTCTTTATAGCCAGCの配列(配列番号705として本明細書に組み込まれる)を有する5-10-5MOEギャップマーとして特徴づけられ、この中で、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオアート結合であり、各シトシンは5'-メチルシトシンであり、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は2'-O-メトキシエチル修飾したヌクレオシドであり、ヌクレオシド6~15の各々は2'-デオキシヌクレオシドである。

【0330】

ある実施形態において、ISIS546343は、以下の化学表記法、すなわち、mCes mCes mCes mCes mCes Tds Tds mCds Tds Tds Tds Ads Tds Ads Gds mCes mCes Aes Ges mCeによって説明され、式中、

A=アデニン、

mC=5'-メチルシトシン、

G=グアニン、

T=チミン、

e=2'-O-メトキシエチル修飾したヌクレオシド、

d=2'-デオキシヌクレオシド、かつ

s=ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

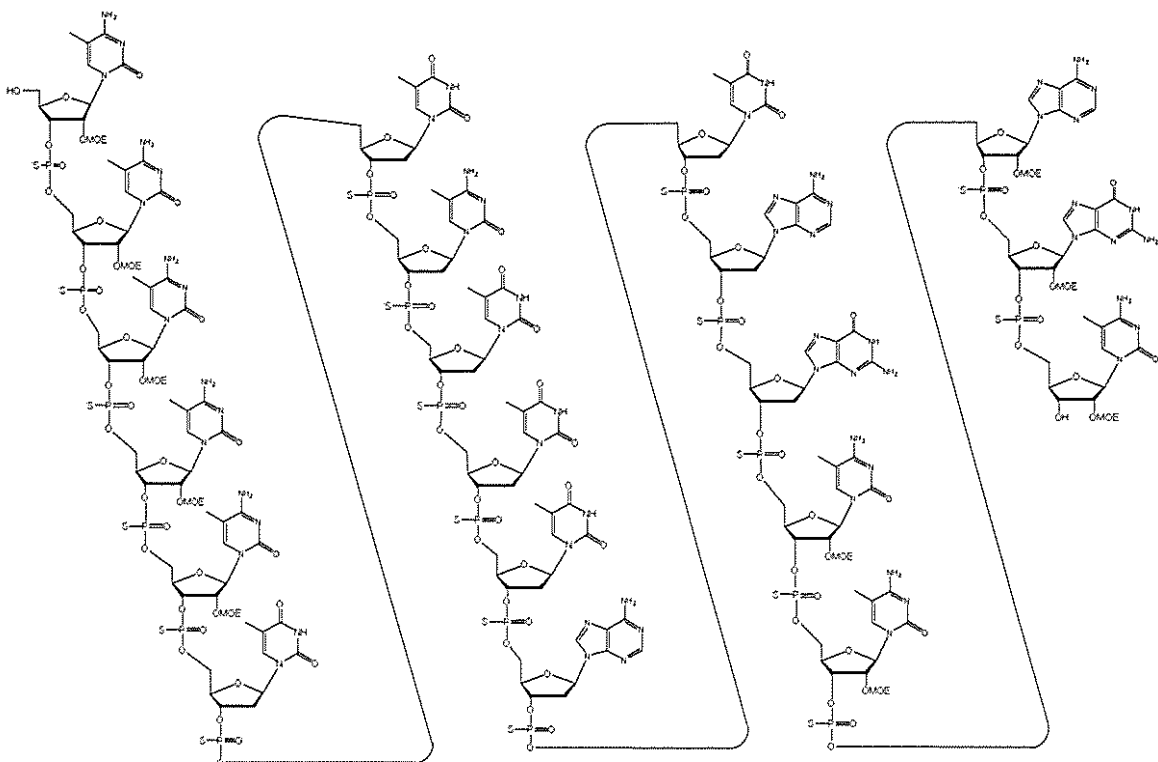
である。

【0331】

ある実施形態において、ISIS546343は、以下の化学構造

【0332】

【化17】



構造2. ISIS546343

【0333】

によって説明される。

【0334】

ある実施形態において、実施例2に提供するように（後述の表9及び表10を参照されたい）、ISIS546343は、24時間の処置期間の後に電気穿孔法を用いて5,000nMアンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトし、ヒトプライマープローブセットRTS3454を用いる定量的リアルタイムPCRによって測定し、RIBOGREEN（登録商標）によって測定するように、全RNA含有量により調整した場合、培養したHepaRG（商標）細胞（ウェルあたり20,000個の細胞密度）における97%及び91%のヒトPKKmRNA阻害を達成した。

【0335】

ある実施形態において、実施例5に2回提供するように（後述の表34及び表41を参照されたい）、ISIS546343は、16の処置期間の後に電気穿孔法を用いてトランスフェクトし、ヒトプライマープローブセットRTS3454を用いる定量的リアルタイムPCRによって測定し及びRIBOGREEN（登録商標）によって測定するように全RNA含有量により調整した場合、培養したHepaRG（商標）細胞（ウェルあたり20,000個の細胞密度）における4点用量応答曲線（0.19µM、0.56µM、1.67µM、及び5.0µM）における0.4µMのIC₅₀を達成した。

【0336】

ある実施形態において、実施例7（後述）に提供するように、ISIS546343は、ISIS546343を週2回、3週間、2.5mg/kg/週、5.0mg/kg/週、10mg/kg/週または20mg/kg/週で皮下注射した場合、ヒトPKK遺伝子配列を有するトランスジェニックマウスにおいて、46%、66%、及び86%のヒトPKKmRNA阻害、ならびに0%、38%、及び79%のヒトPKKタンパク質阻害を達成した。

【0337】

ある実施形態において、実施例8（後述）に提供するように、ISISI546343は、PKKのmRNA及びタンパク質の発現を阻害するのに有効であり、霊長類動物において許容できる。

【0338】

(3. ISIS548048)

ある実施形態において、ISIS548048は、核酸塩基配列（5'から3'へと）CGATATCATGATTCCC（配列番号1666として本明細書に組み込まれる）を有し、16個の2'-デオキシヌクレオシド、2'-O-メトキシエチル修飾したヌクレオシド及びcEt修飾したヌクレオシドの組み合わせからなる修飾されたアンチセンスオリゴヌクレオチドとして特徴づけられ、この中で、ヌクレオシド3、14、及び15の各々は、cEt修飾したヌクレオシドであり、この中で、ヌクレオシド4～13の各々は2'-デオキシヌクレオシドであり、この中で、各ヌクレオシド間結合はホスホロチオアートヌクレオシド間結合であり、ならびにこの中で各シトシンは5'-メチルシトシンである。

【0339】

ある実施形態において、ISIS548048は、以下の化学表記法、すなわちmCes Ges Aks Tds Ads Tds mCds Ads Tds Gds Ads Tds Tds mCks mCks mCeによって説明され、この中で

A = アデニン、

mC = 5'-メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2'-O-メトキシエチル修飾したヌクレオシド

k = cEt修飾したヌクレオシド

d = 2'-デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

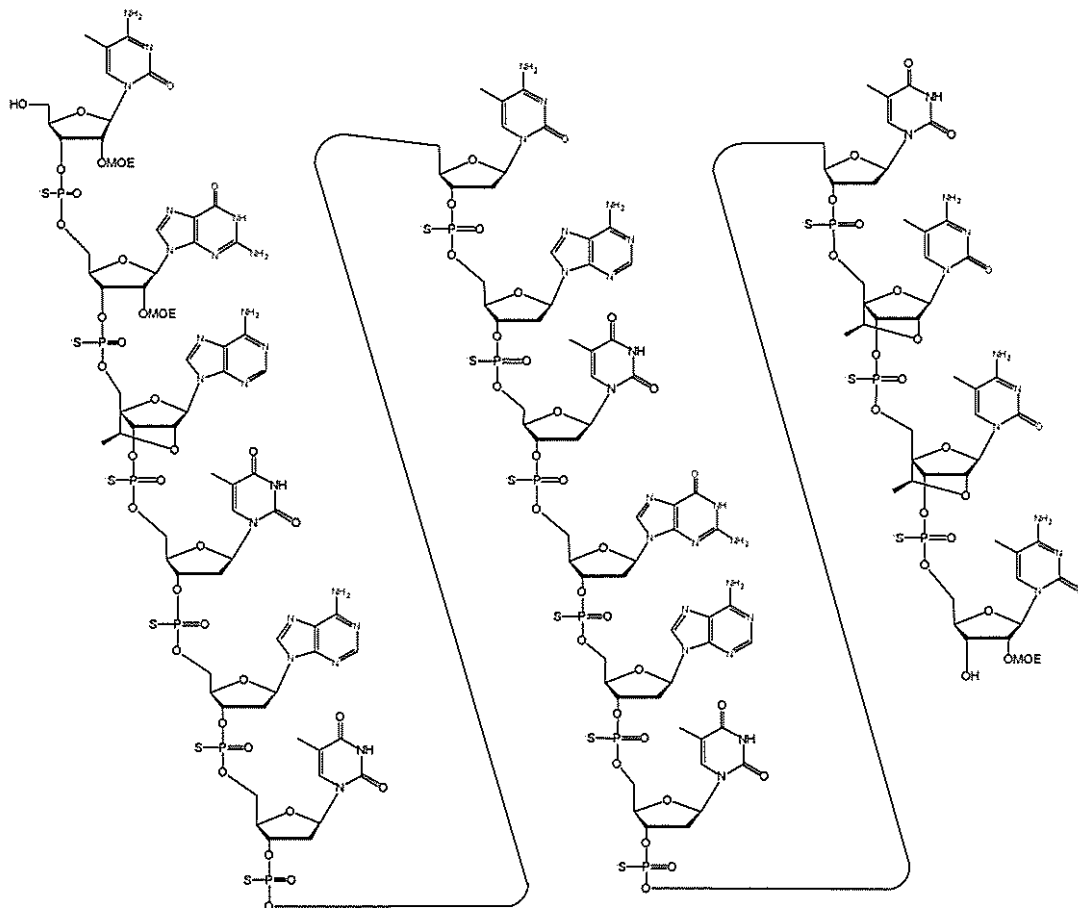
である。

【0340】

ある実施形態において、ISIS548048は、以下の化学構造

【0341】

【化18】



構造3. ISIS548048

【0342】

によって説明される。

【0343】

ある実施形態において、実施例3（後述）に提供するように、ISIS548048は、24時間の処置期間の後、電気穿孔法を用いて1,000nMアンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトし、ヒトプライマープローブセットRTS3454を用いる定量的リアルタイムPCRによって測定し及びRIBOGREEN（登録商標）によって測定するように、全RNA含有量により調整した場合、培養したHepaRG（商標）細胞（ウェルあたり20,000個の細胞密度）における84% mRNA阻害を達成した。

【0344】

ある実施形態において、実施例6（後述）に提供するように、ISIS548048は、16の処置期間の後に電気穿孔法を用いてトランスフェクトし、ヒトプライマープローブセットRTS3454を用いる定量的リアルタイムPCRによって測定し及びRIBOGREEN（登録商標）によって測定するように、全RNA含有量により調整した場合、培養したHepaRG（商標）細胞（ウェルあたり20,000個の細胞密度）における4点用量応答曲線（0.11μM、0.33μM、1.00μM、及び3.00μM）において0.1μMのIC₅₀を達成した。

【0345】

ある実施形態において、実施例7（後述）に提供するように、ISIS548048は

、I S I S 5 4 8 0 4 8を週2回、3週間、2. 5 m g / k g / 週、5. 0 m g / k g / 週、1 0 m g / k g / 週または2 0 m g / k g / 週で皮下注射した場合、ヒト P K K 遺伝子配列を有するトランスジェニックマウスにおいて、7 %、7 7 %、7 2 %、及び8 0 %のヒト P K K m R N A 阻害、ならびに2 3 %、7 0 %、8 9 %、及び9 8 %のヒト P K K タンパク質阻害を達成した。

【0 3 4 6】

ある実施形態において、実施例8（後述）に提供するように、I S I S I 5 4 8 0 4 8は、P K K のm R N A 及びタンパク質の発現を阻害するのに有効であり、霊長類動物において許容できる。

【0 3 4 7】

（あるホットスポット領域）

（1. 配列番号10の核酸塩基2 7 4 2 7 ~ 2 7 4 6 6）

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号10の核酸塩基2 7 4 2 7 ~ 2 7 4 6 6を標的とするよう設計される（核酸塩基1 1 1 6 9 3 0 0 1 ~ 1 1 1 7 3 0 0 0 0まで切り詰められたG E N B A N K 受託番号N T _ 0 1 6 3 5 4. 1 9）。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基2 7 4 2 7 ~ 2 7 4 6 6はホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基2 7 4 2 7 ~ 2 7 4 6 6は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、または2 0核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5 - 1 0 - 5 M O Eギャップマー、4 - 9 - 4 M O Eギャップマー、4 - 1 0 - 4 M O Eギャップマー、4 - 1 0 - 3 M O Eギャップマー、3 - 1 0 - 4 M O Eギャップマー、または3 - 1 0 - 3 M O Eギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5 - 1 0 - 5 M O E及びc E tギャップマー、4 - 9 - 4 M O E及びc E tギャップマー、4 - 1 0 - 4 M O E及びc E tギャップマー、4 - 1 0 - 3 M O E及びc E tギャップマー、3 - 1 0 - 4 M O E及びc E tギャップマー、または3 - 1 0 - 3 M O E及びc E tギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【0 3 4 8】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基2 7 4 2 7 ~ 2 7 4 6 6は、以下のI S I S 番号5 3 0 9 9 3、5 3 0 9 9 4、5 3 0 9 9 5、5 4 6 2 5 1、5 4 6 2 5 2、5 4 6 2 5 3、5 4 6 2 5 4、5 4 6 2 5 5、5 4 6 2 5 6、5 4 7 4 1 0、5 4 7 4 1 1、5 4 7 9 7 8、5 4 7 9 7 9、5 4 7 9 8 0、及び5 4 7 9 8 1によって標的とされる。

【0 3 4 9】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基2 7 4 2 7 ~ 2 7 4 6 6は、以下の配列番号9 4、9 5、9 6、5 6 6、5 6 7、5 6 8、5 6 9、5 7 0、5 7 1、5 7 2、5 7 3、1 5 9 7、1 5 9 8、1 5 9 9、及び1 6 0 0によって標的とされる。

【0 3 5 0】

ある実施形態において、配列番号10のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基2 7 4 2 7 ~ 2 7 4 6 6は、インビトロ及び／またはインビボでのP K K 及び／またはタンパク質レベルの少なくとも3 0 %、少なくとも3 1 %、少なくとも3 2 %、少なくとも3 3 %、少なくとも3 4 %、少なくとも3 5 %、少なくとも3 6 %、少なくとも3 7 %、少なくとも3 8 %、少なくとも3 9 %、少なくとも4 0 %、少なくとも4 1 %、少なくとも4 2 %、少なくとも4 3 %、少なくとも4 4 %、少なくとも4 5 %、少なくとも4 6 %、少なくとも4 7 %、少なくとも4 8 %、少なくとも4 9 %、少なくとも5 0 %、少なくとも5 1 %、少なくとも5 2 %、少なくとも5 3 %、少なくとも5 4 %、少なくとも5 5 %、少なくとも5 6 %、少なくとも5 7 %、少なくとも5 8 %、少なくとも5 9 %、少なくとも6 0 %、少なくとも6 1 %、少なくとも6 2 %、少なくとも6 3 %、少なくとも

64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の低下を達成する。

【0351】

(2. 配列番号10の核酸塩基33183~33242)

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号10の核酸塩基33183~33242を標的とするよう設計される(核酸塩基111693001から111730000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19)。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基33183~33242は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基33183~33242は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ15、16、17、18、19、または20核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマー、4-9-4MOEギャップマー、4-10-4MOEギャップマー、4-10-3MOEギャップマー、3-10-4MOEギャップマー、または3-10-3MOEギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOE及びcEtギャップマー、4-9-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-3MOE及びcEtギャップマー、3-10-4MOE及びcEtギャップマー、または3-10-3MOE及びcEtギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【0352】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基33183~33242は、以下のISIS番号531052、531053、531054、531055、531056、531057、531158、546343、546345、547480、547481、547482、及び547483によって標的とされる。

【0353】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基核酸塩基33183~33242は、以下の配列番号155、156、157、158、159、160、261、702、703、704、705、706、及び707によって標的とされる。

【0354】

ある実施形態において、配列番号10のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基33183~33242は、インビトロ及び／またはインビボでのPKKのmRNAレベル及び／またはタンパク質レベルの少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも7

2%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の低下を達成する。

【0355】

(3. 配列番号10の核酸塩基30570~30610)

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号10の核酸塩基30570~30610を標的とするよう設計される(核酸塩基111693001から111730000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19)。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基30570~30610は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基30570~30610は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ15、16、17、18、19、または20核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマー、4-9-4MOEギャップマー、4-10-4MOEギャップマー、4-10-3MOEギャップマー、3-10-4MOEギャップマー、または3-10-3MOEギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOE及びcEtギャップマー、4-9-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-3MOE及びcEtギャップマー、3-10-4MOE及びcEtギャップマー、または3-10-3MOE及びcEtギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【0356】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基30570~30610は、以下のISIS番号531026、546309、546310、546311、546313、547453、547454、547455、547456、547457、547458、548046、548047、548048、548049、及び548050によって標的とされる。

【0357】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基核酸塩基30570~30610は、以下の配列番号129、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、1664、1665、1666、1667、及び1668によって標的とされる。

【0358】

ある実施形態において、配列番号10のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基30570~30610は、インピトロ及び／またはインピボでのPKKのmRNAレベル及び／またはタンパク質レベルの少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも7

2 %、少なくとも73 %、少なくとも74 %、少なくとも75 %、少なくとも76 %、少なくとも77 %、少なくとも78 %、少なくとも79 %、少なくとも80 %、少なくとも81 %、少なくとも82 %、少なくとも83 %、少なくとも84 %、少なくとも85 %、少なくとも86 %、少なくとも87 %、少なくとも88 %、少なくとも89 %、少なくとも90 %、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、または少なくとも99 %の低下を達成する。

【0359】

(4. 配列番号10の核酸塩基27427～27520)

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号10の核酸塩基27427～27520を標的とするよう設計される(核酸塩基111693001から111730000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19)。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基27427～27520は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基27427～27520は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ15、16、17、18、19、または20核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマー、4-9-4MOEギャップマー、4-10-4MOEギャップマー、4-10-3MOEギャップマー、3-10-4MOEギャップマー、または3-10-3MOEギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOE及びcEtギャップマー、4-9-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-3MOE及びcEtギャップマー、3-10-4MOE及びcEtギャップマー、または3-10-3MOE及びcEtギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【0360】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基27427～27520は、以下のISIS番号530993～530999、546251～546256、546258～546260、546263、546265～546268、547410～547417、及び547978～547992によって標的とされる。

【0361】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基核酸塩基27427～27520は、以下の配列番号94～100、566～587、及び1597～1611によって標的とされる。

【0362】

ある実施形態において、配列番号10のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基27427～27520は、インビトロ及び／またはインビボでのPKK及び／またはタンパク質レベルの少なくとも30 %、少なくとも31 %、少なくとも32 %、少なくとも33 %、少なくとも34 %、少なくとも35 %、少なくとも36 %、少なくとも37 %、少なくとも38 %、少なくとも39 %、少なくとも40 %、少なくとも41 %、少なくとも42 %、少なくとも43 %、少なくとも44 %、少なくとも45 %、少なくとも46 %、少なくとも47 %、少なくとも48 %、少なくとも49 %、少なくとも50 %、少なくとも51 %、少なくとも52 %、少なくとも53 %、少なくとも54 %、少なくとも55 %、少なくとも56 %、少なくとも57 %、少なくとも58 %、少なくとも59 %、少なくとも60 %、少なくとも61 %、少なくとも62 %、少なくとも63 %、少なくとも64 %、少なくとも65 %、少なくとも66 %、少なくとも67 %、少なくとも68 %、少なくとも69 %、少なくとも70 %、少なくとも71 %、少なくとも72 %、少なくとも73 %、少なくとも74 %、少なくとも75 %、少なくとも76 %、少なくとも77 %、少なくとも78 %、少なくとも79 %、少なくとも80 %、少なくとも81 %、少なくと

も 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% の低下を達成する。

【0363】

(5. 配列番号 10 の核酸塩基 33085～33247)

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 10 の核酸塩基 33085～33247 を標的とするよう設計される (核酸塩基 111693001 から 111730000 まで切り詰められた GENBANK 受託番号 NT_016354.1 9)。ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基 33085～33247 は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基 33085～33247 は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ 15、16、17、18、19、または 20 核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5 MOE ギャップマー、4-9-4 MOE ギャップマー、4-10-4 MOE ギャップマー、4-10-3 MOE ギャップマー、3-10-4 MOE ギャップマー、または 3-10-3 MOE ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5 MOE 及び c E t ギャップマー、4-9-4 MOE 及び c E t ギャップマー、4-10-4 MOE 及び c E t ギャップマー、4-10-3 MOE 及び c E t ギャップマー、3-10-4 MOE 及び c E t ギャップマー、または 3-10-3 MOE 及び c E t ギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【0364】

ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基 33085～33247 は、以下の I S I S 番号 531041～531158、546336、546339、546340、546343、546345、547474～547483、547778、548077～548082、及び 548677～548678 によって標的とされる。

【0365】

ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基核酸塩基 33085～33247 は、以下の配列番号 144～160、261、693～707、1256、1320～1325、2214、及び 2215 によって標的とされる。

【0366】

ある実施形態において、配列番号 10 のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基 33085～33247 は、インビトロ及び／またはインビボでの P K K 及び／またはタンパク質レベルの少なくとも 30%、少なくとも 31%、少なくとも 32%、少なくとも 33%、少なくとも 34%、少なくとも 35%、少なくとも 36%、少なくとも 37%、少なくとも 38%、少なくとも 39%、少なくとも 40%、少なくとも 41%、少なくとも 42%、少なくとも 43%、少なくとも 44%、少なくとも 45%、少なくとも 46%、少なくとも 47%、少なくとも 48%、少なくとも 49%、少なくとも 50%、少なくとも 51%、少なくとも 52%、少なくとも 53%、少なくとも 54%、少なくとも 55%、少なくとも 56%、少なくとも 57%、少なくとも 58%、少なくとも 59%、少なくとも 60%、少なくとも 61%、少なくとも 62%、少なくとも 63%、少なくとも 64%、少なくとも 65%、少なくとも 66%、少なくとも 67%、少なくとも 68%、少なくとも 69%、少なくとも 70%、少なくとも 71%、少なくとも 72%、少なくとも 73%、少なくとも 74%、少なくとも 75%、少なくとも 76%、少なくとも 77%、少なくとも 78%、少なくとも 79%、少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なく

とも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の低下を達成する。

【0367】

(6. 配列番号10の核酸塩基30475~30639)

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号10の核酸塩基30475~30639を標的とするよう設計される(核酸塩基111693001から111730000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19)。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基30475~30639は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基30475~30639は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ15、16、17、18、19、または20核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマー、4-9-4MOEギャップマー、4-10-4MOEギャップマー、4-10-3MOEギャップマー、3-10-4MOEギャップマー、または3-10-3MOEギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOE及びcEtギャップマー、4-9-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-3MOE及びcEtギャップマー、3-10-4MOE及びcEtギャップマー、または3-10-3MOE及びcEtギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【0368】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基30475~30639は、以下のISIS番号531021~531029、531146、546297、546299~546304、546306~546311、546313、546316~546319、547444~547462、548031、548032、及び548034~548056によって標的とされる。

【0369】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基核酸塩基30475~30639は、以下の配列番号124~132、249、633~669、及び1650~1674によって標的とされる。

【0370】

ある実施形態において、配列番号10のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基30475~30639は、インビトロ及び/またはインビボでのPKK及び/またはタンパク質レベルの少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95

%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の低下を達成する。

【0371】

(7. 配列番号10の核酸塩基27362~27524)

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号10の核酸塩基27362~27524を標的とするよう設計される(核酸塩基111693001から111730000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19)。ある実施形態において、核酸塩基27362~27524は、PKK(核酸塩基111693001から111730000まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19)のエキソン9に対応する。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基27362~27524は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基27362~27524は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ15、16、17、18、19、または20核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマー、4-9-4MOEギャップマー、4-10-4MOEギャップマー、4-10-3MOEギャップマー、3-10-4MOEギャップマー、または3-10-3MOEギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOE及びcEtギャップマー、4-9-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-4MOE及びcEtギャップマー、4-10-3MOE及びcEtギャップマー、3-10-4MOE及びcEtギャップマー、または3-10-3MOE及びcEtギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

10

20

【0372】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基27361~27524は、以下のISIS番号530985~530999、546244、546247~546256、546258~546260、546263、546265~546268、547403~547417、547723、547968~547970、及び547972~547992によって標的とされる。

30

【0373】

ある実施形態において、配列番号10の核酸塩基核酸塩基27361~27524は、以下の配列番号86~100、554~587、1217、及び1588~1611によって標的とされる。

【0374】

ある実施形態において、配列番号10のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基27362~27524は、インビトロ及び/またはインビボでのPKK及び/またはタンパク質レベルの少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%

40

50

、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の低下を達成する。

【０３７５】

（８．配列番号１０の核酸塩基３３１０１～３３２４０）

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１０の核酸塩基３３１０１～３３２４０を標的とするよう設計される（核酸塩基１１１６９３００１から１１１７３００００まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19）。ある実施形態において、核酸塩基３３１０１～３３２４０は、PKK（核酸塩基１１１６９３００１から１１１７３００００まで切り詰められたGENBANK受託番号NT_016354.19）のエキソン１４に対応する。ある実施形態において、配列番号１０の核酸塩基３３１０１～３３２４０は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号１０の核酸塩基３３１０１～３３２４０は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ１５、１６、１７、１８、１９、または２０核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、５－１０－５MOEギャップマー、４－９－４MOEギャップマー、４－１０－４MOEギャップマー、４－１０－３MOEギャップマー、３－１０－４MOEギャップマー、または３－１０－３MOEギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、５－１０－５MOE及びcEtギャップマー、４－９－４MOE及びcEtギャップマー、４－１０－４MOE及びcEtギャップマー、４－１０－３MOE及びcEtギャップマー、３－１０－４MOE及びcEtギャップマー、または３－１０－３MOE及びcEtギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【０３７６】

ある実施形態において、配列番号１０の核酸塩基３３１０１～３３２４０は、以下のISIS番号５３１０４１～５３１１５８、５４６３３６、５４６３３９、５４６３４０、５４６３４３、５４６３４５、５４７４７４～５４７４８３、５４８０７７～５４８０８２、及び５４８６７８～５４８６７８によって標的とされる。

【０３７７】

ある実施形態において、配列番号１０の核酸塩基核酸塩基３３１０１～３３２４０は、以下の配列番号１４４～１６０、２６１、６９３～７０７、１３２０～１３２５、及び２２１５によって標的とされる。

【０３７８】

ある実施形態において、配列番号１０のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基３３１０１～３３２４０は、インビトロ及び／またはインビボでのPKK及び／またはタンパク質レベルの少なくとも３０％、少なくとも３１％、少なくとも３２％、少なくとも３３％、少なくとも３４％、少なくとも３５％、少なくとも３６％、少なくとも３７％、少なくとも３８％、少なくとも３９％、少なくとも４０％、少なくとも４１％、少なくとも４２％、少なくとも４３％、少なくとも４４％、少なくとも４５％、少なくとも４６％、少なくとも４７％、少なくとも４８％、少なくとも４９％、少なくとも５０％、少なくとも５１％、少なくとも５２％、少なくとも５３％、少なくとも５４％、少なくとも５５％、少なくとも５６％、少なくとも５７％、少なくとも５８％、少なくとも５９％、少なくとも６０％、少なくとも６１％、少なくとも６２％、少なくとも６３％、少なくとも６４％、少なくとも６５％、少なくとも６６％、少なくとも６７％、少なくとも６８％、少なくとも６９％、少なくとも７０％、少なくとも７１％、少なくとも７２％、少なくとも７３％、少なくとも７４％、少なくとも７５％、少なくとも７６％、少なくとも７７％、少なくとも７８％、少なくとも７９％、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくと

も 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99%の低下を達成する。

【0379】

(9. 配列番号 10 の核酸塩基 30463～30638)

ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 10 の核酸塩基 30463～30638 を標的とするよう設計される (核酸塩基 111693001 から 111730000 まで切り詰められた GENBANK 受託番号 NT_016354.1 9)。ある実施形態において、核酸塩基 30463～30638 は、PKK (核酸塩基 111693001 から 111730000 まで切り詰められた GENBANK 受託番号 NT_016354.1 9) のエキソン 12 に対応する。ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基 30463～30638 は、ホットスポット領域である。ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基 30463～30638 は、アンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的とされる。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、長さ 15、16、17、18、19、または 20 核酸塩基である。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOE ギャップマー、4-9-4MOE ギャップマー、4-10-4MOE ギャップマー、4-10-3MOE ギャップマー、3-10-4MOE ギャップマー、または 3-10-3MOE ギャップマーである。ある実施形態において、ギャップマーは、5-10-5MOE 及び cEt ギャップマー、4-9-4MOE 及び cEt ギャップマー、4-10-4MOE 及び cEt ギャップマー、4-10-3MOE 及び cEt ギャップマー、3-10-4MOE 及び cEt ギャップマー、または 3-10-3MOE 及び cEt ギャップマーである。ある実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合によって結合している。

【0380】

ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基 30463～30638 は、以下の ISIS 番号 531021～531029、531146、546297、546299～546304、546306～546311、546313、546316～546319、547444～547462、548031、548032、及び 548034～548056 によって標的とされる。

【0381】

ある実施形態において、配列番号 10 の核酸塩基核酸塩基 30463～30638 は、以下の配列番号 124～132、249、633～669、及び 1650～1674 によって標的とされる。

【0382】

ある実施形態において、配列番号 10 のアンチセンスオリゴヌクレオチド標的核酸塩基 30463～30638 は、インビトロ及び／またはインビボでの PKK 及び／またはタンパク質レベルの少なくとも 30%、少なくとも 31%、少なくとも 32%、少なくとも 33%、少なくとも 34%、少なくとも 35%、少なくとも 36%、少なくとも 37%、少なくとも 38%、少なくとも 39%、少なくとも 40%、少なくとも 41%、少なくとも 42%、少なくとも 43%、少なくとも 44%、少なくとも 45%、少なくとも 46%、少なくとも 47%、少なくとも 48%、少なくとも 49%、少なくとも 50%、少なくとも 51%、少なくとも 52%、少なくとも 53%、少なくとも 54%、少なくとも 55%、少なくとも 56%、少なくとも 57%、少なくとも 58%、少なくとも 59%、少なくとも 60%、少なくとも 61%、少なくとも 62%、少なくとも 63%、少なくとも 64%、少なくとも 65%、少なくとも 66%、少なくとも 67%、少なくとも 68%、少なくとも 69%、少なくとも 70%、少なくとも 71%、少なくとも 72%、少なくとも

73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の低下を達成する。

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様1〕 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号30～2226の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

10

〔態様2〕 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号570の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

20

〔態様3〕 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号705の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様4〕 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号1666の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

30

〔態様5〕 20個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号570の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様6〕 20個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号705の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様7〕 16個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号1666の核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様8〕 12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号62、72、103、213、312、334～339、344、345、346、348、349、351、369、373、381、382、383、385、387～391、399、411、412、414、416、444、446～449、452、453、454、459、460、462～472、473、476、477、479、480、481、484、489～495、497、500、504、506、522、526、535、558、559、560、564、566、568～571、573、576、577、578、587、595、597～604、607、608、610、613、615、618、619、622、623、624、633、635、636、638、639、640、642、643、645、652、655～658、660、661、670、674～679、684、685、698、704、705、707、708、713、716、717、728、734、736、767、768、776、797、798、800、802、810、815、876、880、882、883、886、891、9

40

50

01～905、908～911、922、923、924、931、942、950～957、972、974、978、979、980、987～991、1005、1017～1021、1025、1026、1029、1030、1032、1034、1035、1037、1040、1041、1045、1046、1051、1054、1059、1060、1061、1064、1065、1066、1075、1076、1087、1089、1111、1114、1116、1117、1125、1133、1153、1169、1177、1181、1182、1187、1196、1200、1214、1222、1267、1276、1277、1285、1286、1289、1290、1291、1303、1367、1389、1393、1398～1401、1406、1407、1408、1411、1419～1422、1426、1430、1431、1432、1434～1437、1439、1440、1443、1444、1451、1452、1471、1516、1527、1535、1537、1538、1539、1540、1541、1563、1564、1567、1568、1616、1617、1623、1629、1664、1665、1666、1679、1687、1734、1804、1876、1886、1915、2008、2018、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

10

〔態様9〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも80% mRNA 阻害を達成する、態様8に記載の化合物。

20

〔態様10〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号62、72、103、213、334～339、344、346、348、349、351、381、382、383、385、389、390、391、446、448、452、453、454、466～473、476、481、484、491、492、494、495、497、504、526、558、559、566、568～571、576、578、587、595、597、598、600～604、607、610、613、618、619、624、635、638、639、645、652、656、657、658、660、674、675、676、684、698、704、705、707、713、716、768、876、880、901～905、908～911、922、923、924、931、942、951、954～957、972、974、978、979、987、988、990、1005、1019、1020、1021、1025、1032、1037、1040、1041、1045、1054、1059、1060、1061、1064、1065、1066、1075、1111、1116、1117、1125、1133、1153、1169、1177、1200、1222、1267、1285、1290、1291、1303、1367、1398、1399、1401、1406、1408、1411、1419、1420、1421、1426、1430、1431、1432、1434～1437、1440、1443、1444、1451、1537～1540、1563、1616、1679、1687、1804、2008、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

30

40

〔態様11〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも85% mRNA 阻害を達成する、態様10に記載の化合物、

〔態様12〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、351、382、390、391、446、448、452、453、468、469、470、471、472、476、481、491、495、504、558、566、568、570、571、578、587、597、598、600、604、613、635、638、645、656、658、660、674、675、684、70

50

4、705、880、901～905、909、922、931、951、954、956、990、1005、1020、1032、1037、1040、1041、1045、1054、1075、1111、1125、1133、1153、1200、1267、1291、1303、1398、1399、1401、1406、1420、1426、1430、1431、1434、1435、1436、1440、1443、1451、1537～1540、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

10

〔態様13〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも90% mRNA 阻害を達成する、態様12に記載の化合物。

〔態様14〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、391、448、468、469、568、570、598、635、658、674、684、705、901、903、904、922、990、1267、1291、1420、1430、1431、1434、1435、1436、1537、1538、及び1540の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

20

〔態様15〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、PKKの少なくとも95% mRNA 阻害を達成する、態様14に記載の化合物。

〔態様16〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、338、346、349、382、383、390、448、452、453、454、495、526、559、570、587、598、635、660、705、901、903、904、908、923、931、955、974、988、990、1020、1039、1040、1111、1117、1267、1291、1349、1352、1367、1389、1393、1399、1401、1408、1411、1426、1499、1516、1535、1544、1548、1563、1564、1568、1569、1598、1616、1617、1623、1624、1643、1661、1665、1666、1673、1679、1695、1720、1804、1817、1876、1881、1886、1940、1947、2008、2018、2019、2031、2044、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

30

〔態様17〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.4以下のIC₅₀ (μM) を達成する、態様16に記載の化合物。

〔態様18〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号334、346、349、382、453、454、495、526、570、587、598、635、660、901、903、904、931、955、990、1020、1111、1267、1349、1352、1367、1389、1399、1408、1411、1426、1516、1535、1544、1548、1563、1564、1568、1569、1598、1616、1617、1623、1643、1661、1665、1666、1673、1695、1804、1876、1881、2019、2044、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

40

50

物。

〔態様 19〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.3 以下の IC_{50} (μM) を達成する、態様 18 に記載の化合物。

〔態様 20〕 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 334、346、382、453、495、526、570、587、598、635、901、904、931、955、1020、1111、1349、1352、1389、1426、1516、1535、1544、1548、1564、1569、1598、1616、1617、1665、1666、1804、1876、1881、2019、2044、2101、及び 2116 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、または少なくとも 16 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

10

〔態様 21〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.2 以下の IC_{50} (μM) を達成する、態様 20 に記載の化合物。

〔態様 22〕 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 334、495、587、598、635、1349、1352、1389、1516、1544、1548、1569、1598、1617、1665、1666、1804、1881、及び 2019 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、または少なくとも 16 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

20

〔態様 23〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドは、0.2 未満の IC_{50} (μM) を達成する、態様 22 に記載の化合物。

〔態様 24〕 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 27427～27466 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様 25〕 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 33183～33242 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

30

〔態様 26〕 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 30570～30610 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

40

〔態様 27〕 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 27427～27521 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様 28〕 12～30 個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号 10 の核酸塩基 33085～33248 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少な

50

くとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様29〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基30475～30639の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様30〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基27362～27525の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様31〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基33101～33241の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様32〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつ配列番号10の核酸塩基30463～30639の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様33〕12～30個の結合したヌクレオシドからなる、かつPKK核酸のエキソン9、エキソン12、またはエキソン14の等しい長さの部分と相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、化合物。

〔態様34〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号10と少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%相補的である、態様24～33に記載の化合物。

〔態様35〕一本鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、態様1～34のいずれか一に記載の化合物。

〔態様36〕少なくとも1つのヌクレオシド間結合は、修飾されたヌクレオシド間結合である、態様1～35のいずれか一に記載の化合物。

〔態様37〕少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアートヌクレオシド間結合である、態様36に記載の化合物。

〔態様38〕各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合である、態様37に記載の化合物。

〔態様39〕少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾された核酸塩基を含む、態様1～38のいずれか一に記載の化合物。

10

20

30

40

50

〔態様 51〕以下の式、すなわち、 $mCes = Ges = Aks = Tds = Ads = Tds$

50

mC d s A d s T d s G d s A d s T d s T d s mC k s mC k s
mC e による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる化合物であって、式中、

A = アデニン、

mC = 5' - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン

e = 2' - O - メトキシエチル修飾されたヌクレオシド

k = c E t 修飾されたヌクレオシド、

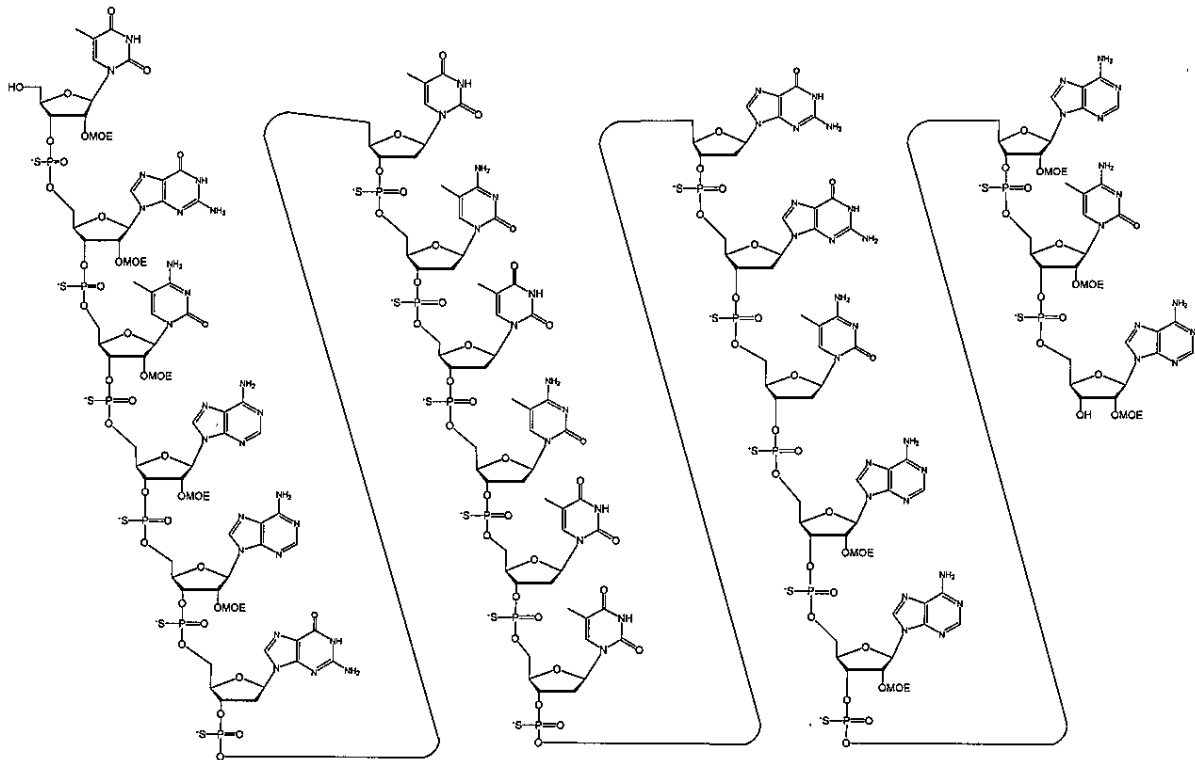
d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオアートヌクレオシド間結合

である、化合物。

〔態様 5 2〕 以下の式

【化 1 9】



による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、化合物。

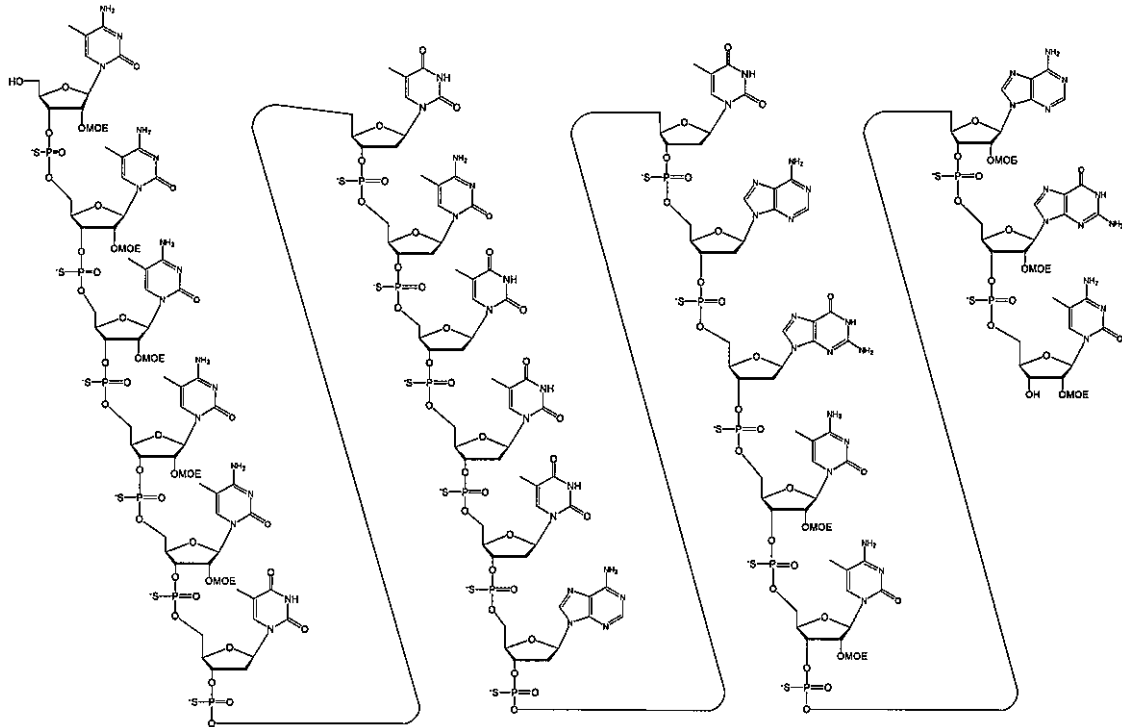
〔態様 5 3〕 以下の式

10

20

30

【化 2 0】



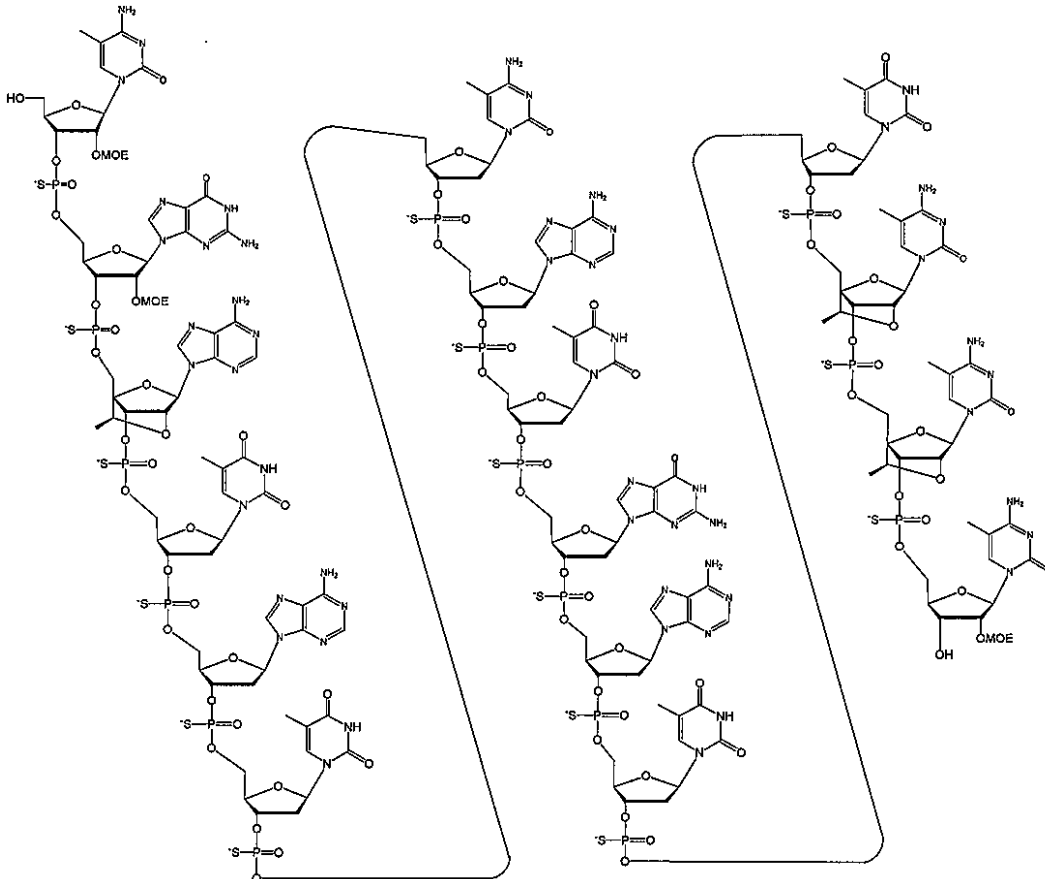
10

20

による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、化合物。

〔態様 5 4〕 以下の式

【化 2 1】



30

40

による修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、化合物。

〔態様 5 5〕 態様 1 ～ 5 4 のいずれかに記載の化合物またはその塩と、医薬として許容し得る担体または希釈剤のうちの少なくとも 1 つとを含む、組成物。

〔態様 5 6〕 態様 1 ～ 5 5 のいずれかに記載の化合物または組成物を動物へ投与するこ

50

とを含む、方法。

〔態様５７〕前記動物はヒトである、態様５６に記載の方法。

〔態様５８〕前記化合物を投与することは、ＰＫＫと関連する疾患、障害または容態を予防、治療、または寛解させる、態様５７に記載の方法。

〔態様５９〕前記ＰＫＫと関連する疾患、障害または容態とは、遺伝性血管浮腫（ＨＡＥ）、浮腫、血管浮腫、腫脹、眼瞼血管浮腫、眼浮腫、黄斑浮腫、脳浮腫、血栓症、塞栓症、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、または梗塞である、態様５７に記載の方法。

〔態様６０〕炎症性疾患または血栓塞栓症性疾患を治療するための薬剤の製造のための態様１～５９のいずれかに記載の化合物または組成物の使用。

10

【実施例】

【０３８３】

（非限定的な開示及び参照による組み込み）

本明細書に説明するある化合物、組成物及び方法は、ある実施形態に従って具体的に説明されてきたが、以下の実施例は、本明細書に説明する化合物を説明するために機能しているに過ぎず、当該化合物を限定するよう意図するものではない。本出願に列挙する参考文献の各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３８４】

（実施例１：２′－ＭＯＥ糖修飾を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドによるＨｅｐａＲＧ（商標）細胞におけるヒトＰＫＫのアンチセンス阻害）

20

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＰＫＫ核酸を標的とするよう設計されており、インビトロでのＰＫＫｍＲＮＡに及ぼす当該ヌクレオチドの効果について検査した。ヒト肝前駆細胞系統由来の末端として分化した肝細胞である、かつ初代ヒト幹細胞の多くの特徴を保有する（Ｌｕｂｂｅｒｓｔｅｄｔ　Ｍ．ら，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，Ｔｏｘｉｃｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２０１１　６３：５９～６８）ＨｅｐａＲＧ（商標）細胞をスクリーニングに使用した。

【０３８５】

以下の表におけるキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドを、５－１０－５ＭＯＥギャップマーとして設計した。ギャップマーは、長さ２０ヌクレオシドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、１０個の２′－デオキシヌクレオシドを含み、かつ各々５個のヌクレオシドを含む５′方向及び３′方向でウィングセグメントによって隣接している。５′ウィングセグメントにおける各ヌクレオシド及び３′ウィングセグメントにおける各ヌクレオシドは、２′－Ｏ－メトキシエチル修飾を有する。各ギャップマー中のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合である。各ギャップマー中のシトシン残基はすべて、５－メチルシトシンである。「開始部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列において標的とする５′－末端ヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列において標的とする３′－末端ヌクレオシドを示す。以下の表に列挙する各ギャップマーは、ヒトＰＫＫゲノム配列の配列番号１（ＧＥＮＢＡＮＫ受託番号ＮＭ＿０００８９２．３）として本明細書に指定されたヒトＰＫＫｍＲＮＡ、または配列番号１０（ヌクレオチド１１１６９３００１～１１１７３００００を切り詰められたＧＥＮＢＡＮＫ受託番号ＮＴ＿０１６３５４．１９）として本明細書に指定されたヒトＰＫＫゲノム配列のいずれかを標的とし、「該当なし」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが当該特定の遺伝子配列を標的としていないことを示す。

30

40

【０３８６】

ウェルあたり２０，０００個の細胞密度で培養したＨｅｐａＲＧ（商標）細胞に、電気穿孔法を用いて３，０００ｎＭのアンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトした。およそ２４時間の処置時間の後、ＲＮＡを細胞から単離し、ＰＫＫｍＲＮＡレベルを定量的リアルタイムＰＣＲによって測定した。ヒトプライマーブローセットＲＴＳ３４５４（配列番号２０として本明細書で指定する順方向配列ＣＣＡＡＡＡＡＡＧＧＴＧＣＡＣＣＡＧＴＡＡＣＡ、配列番号２１として本明細書で指定する逆方向配列ＣＣＴＣＣＧ

50

G A C T G T A C T T T A A T A G G、配列番号 2 2 として本明細書で指定するプローブ配列 C A C G C A A A C A T T T C A C A A G G C A G A G T A C C) を使用して m R N A レベルを測定した。P K K m R N A レベルは、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定するように、全 R N A 含有量により調整した。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において検査した。各実験についての結果は、以下に示す個別の表に表される。結果は、未処置の対照細胞と比較した P K K の % 阻害として表す。

【 0 3 8 7 】

【表 1 - 1】

表 1

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
530929	1	20	AACGGTCTTCAAGCTGTTCT	59	3393	3412	30
530930	6	25	AAATGAACGGTCTTCAAGCT	17	3398	3417	31
530931	11	30	CTTAAAAATGAACGGTCTTC	29	3403	3422	32
530932	16	35	TGTCACCTAAAAATGAACGG	52	3408	3427	33
530933	31	50	TGGAGGTGAGTCTCTGTCA	76	3423	3442	34
530934	36	55	CTTCTTGGAGGTGAGTCTCT	54	3428	3447	35
530935	68	87	GCTTGAATAAAATCATTCTG	0	該当なし	該当なし	36
530936	73	92	TGCTTGCTTGAATAAAATCA	27	4072	4091	37
530937	78	97	TAAGTTGCTTGCTTGAATAA	0	4077	4096	38
530938	88	107	GGAAATGAAATAAGTTGCTT	11	4087	4106	39
530939	93	112	AACAAGGAAATGAAATAAGT	0	4092	4111	40
530940	98	117	TAGCAAACAAGGAAATGAAA	7	4097	4116	41
530941	103	122	AACTGTAGCAAACAAGGAAA	22	4102	4121	42
530942	108	127	CAGGAACTGTAGCAAACAA	22	4107	4126	43
530943	113	132	ATCCACAGGAACTGTAGCA	56	該当なし	該当なし	44
530944	118	137	CAGACATCCACAGGAACTG	0	該当なし	該当なし	45
530945	157	176	ATCCCCACCTCTGAAGAAGG	0	8029	8048	46
530946	160	179	TACATCCCCACCTCTGAAGA	0	8032	8051	47
530947	165	184	GAAGCTACATCCCCACCTCT	27	8037	8056	48
530948	170	189	ACATGGAAGCTACATCCCCA	35	8042	8061	49
530949	175	194	GGTGATACATGGAAGCTACAT	31	8047	8066	50
530950	221	240	ACCTTGGGTGGAATGTGCAC	47	8093	8112	51
530951	226	245	CAAACACCTTGGGTGGAATG	49	8098	8117	52
530952	234	253	CTGAATAGCAAACACCTTGG	38	8106	8125	53
530953	239	258	GAAAACTGAATAGCAAACAC	7	8111	8130	54
530954	244	263	TGGAAGAAACTGAATAGCA	47	8116	8135	55
530955	278	297	CAAACCTTTTCTCCATGTCA	55	該当なし	該当なし	56
530956	300	319	ACACTATCTTTCAAGAAGCA	57	9834	9853	57
530957	386	405	GGCAAGCACTTATTTGATGA	56	該当なし	該当なし	58
530958	432	451	TTAAAATTGACTCCTCTCAT	60	12688	12707	59
530959	456	475	TCAACACTGCTAACCTTAGA	60	12712	12731	60
530960	461	480	ATTCTTCAACACTGCTAACC	58	12717	12736	61
530961	466	485	TTGGCATTCTTCAACACTGC	88	12722	12741	62
530962	472	491	CCTTTTTTGGCATTCTTCAA	64	12728	12747	63
530963	479	498	TGGTGACCTTTTTTGGCAT	78	12735	12754	64
530964	628	647	CTTCAGTGAGAATCCAGATT	44	14199	14218	65

【 0 3 8 8 】

【表 1 - 2】

530965	637	656	GGCACAGGGCTTCAGTGAGA	73	14208	14227	66
530966	649	668	AATTTCTGAAAGGGCACAGG	58	14220	14239	67
530967	654	673	CAACCAATTTCTGAAAGGGC	69	該当なし	該当なし	68
530968	680	699	CAAGATGCTGGAAGATGTTC	18	26128	26147	69
530969	846	865	GTGCCACTTTCAGATGTTTT	0	27110	27129	70
530970	851	870	TTGGTGTGCCACTTTCAGAT	74	27115	27134	71
530971	856	875	GGAACCTGGTGTGCCACTTT	85	27120	27139	72
530972	861	880	GTAGAGGAACCTGGTGTGCC	42	27125	27144	73
530973	866	885	GAGGAGTAGAGGAACCTGGT	52	27130	27149	74
530974	871	890	TTCTTGAGGAGTAGAGGAAC	18	27135	27154	75
530975	876	895	GTGTTTTCTTGAGGAGTAGA	41	27140	27159	76
530976	881	900	ATATGGTGTTCCTTGAGGA	26	27145	27164	77
530977	886	905	TCCAGATATGGTGTTCCTT	55	27150	27169	78
530978	891	910	CTATATCCAGATATGGTGT	0	27155	27174	79
530979	901	920	GGTTAAAAGGCTATATCCAG	35	27165	27184	80
530980	906	925	TTGCAGGTTAAAAGGCTATA	29	27170	27189	81
530981	911	930	TTCTTTTGCAGGTTAAAAGG	0	27175	27194	82
530982	916	935	TAAAGTTCTTTTGCAGGTTA	0	27180	27199	83
530983	931	950	ATGGCAGGGTTCAGGTAAAG	9	該当なし	該当なし	84
530984	936	955	TTAGAATGGCAGGGTTCAGG	25	該当なし	該当なし	85
530985	941	960	AAATTTTAGAATGGCAGGGT	32	27363	27382	86
530986	946	965	CGGGTAAATTTTAGAATGGC	62	27368	27387	87
530987	951	970	ACTCCCGGGTAAATTTTAGA	0	27373	27392	88
530988	961	980	TCCAAAGTCAACTCCCGGGT	76	27383	27402	89
530989	966	985	TCTCCTCCAAAGTCAACTCC	28	27388	27407	90
530990	971	990	ATTCTTCTCCTCCAAAGTCA	32	27393	27412	91
530991	976	995	ATTCAATTCTTCTCCTCCAA	43	27398	27417	92
530992	981	1000	GTCACATTCAATTCTTCTCC	70	27403	27422	93
530993	1005	1024	CAAACATTCACCTTTAAC	30	27427	27446	94
530994	1010	1029	CTTGGCAAACATTCACCTCT	50	27432	27451	95
530995	1015	1034	AGTCTCTTGGCAAACATTCA	49	27437	27456	96
530996	1038	1057	TGACAGCGAATCATCTTTGT	51	27460	27479	97
530997	1043	1062	AAACTGACAGCGAATCATC	39	27465	27484	98
530998	1048	1067	AGTGAAAACTGACAGCGAA	0	27470	27489	99
530999	1071	1090	CAGTCTTCTGGGAGTAAAGA	31	27493	27512	100
531000	1098	1117	AAGAAACACTTACACTTCTC	1	該当なし	該当なし	101
531001	1108	1127	AGATAATCTTAAGAAACACT	44	27629	27648	102
531002	1155	1174	GAGCTCCCTTGTGTCCCAT	85	27676	27695	103
531003	1160	1179	AACCAGAGCTCCCTTGTGTC	49	27681	27700	104

【 0 3 8 9 】

10

20

30

40

【表 1－3】

531004	1165	1184	AGAGTAACCAGAGCTCCCTT	76	27686	27705	105
531005	1170	1189	CTCAAAGAGTAACCAGAGCT	76	27691	27710	106
531006	1216	1235	GCTTGTTTTTGTGTGCAGA	49	27892	27911	107

【 0 3 9 0 】

【表 2 - 1】

表 2

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
482586	1608	1627	ACCCAACAGTTGGTATAAAT	0	31914	31933	108
486847	1563	1582	AGGCATATTGGTTTTTGAA	78	31869	31888	109
531007	46	65	AACACAATTGCTTCTTGAG	51	3438	3457	110
531008	675	694	TGCTGGAAGATGTTTCATGTG	51	26123	26142	111
531009	1239	1258	TTGTTCCTCCAACAATGCG	65	27915	27934	112
531010	1244	1263	AAGAGTTTGTTCCTCCAACA	52	27920	27939	113
531011	1249	1268	CCAAGAAGAGTTTGTTCCTC	0	27925	27944	114
531012	1254	1273	TCTCCCCAAGAAGAGTTTGT	48	27930	27949	115
531013	1264	1283	CCAGGGCCACTCTCCCCAAG	56	27940	27959	116
531014	1287	1306	AGCTTCACCTGCAGGCTCAC	0	27963	27982	117
531015	1324	1343	TATGAGTGACCCTCCACACA	52	28000	28019	118
531016	1329	1348	TGTCCTATGAGTGACCCTCC	39	28005	28024	119
531017	1334	1353	ACTGGTGTCTATGAGTGAC	31	28010	28029	120
531018	1339	1358	GACCCACTGGTGTCTATGA	54	28015	28034	121
531019	1344	1363	GTGAGGACCCACTGGTGTCC	28	28020	28039	122
531020	1369	1388	AAGCCCATCAAAGCAGTGGG	0	該当なし	該当なし	123
531021	1420	1439	GTCTGACAGATTAAAATGC	50	30498	30517	124
531022	1425	1444	GTAATGTCTGACAGATTAA	74	30503	30522	125
531023	1430	1449	CTTTTGTAATGTCTGACAGA	71	30508	30527	126
531024	1452	1471	TTTATTTGTGAGAAAGGTGT	69	30530	30549	127
531025	1457	1476	TCTCTTTTATTTGTGAGAAA	34	30535	30554	128
531026	1501	1520	ATCATGATTCCCTTCTGAGA	73	30579	30598	129
531027	1530	1549	AAAGGAGCCTGGAGTTTAT	0	30608	30627	130
531028	1535	1554	AATTCAAAGGAGCCTGGAGT	56	30613	30632	131
531029	1540	1559	AGTGTAATTCAAAGGAGCCT	59	30618	30637	132
531030	1545	1564	AATTCAGTGTAATTCAAAGG	24	該当なし	該当なし	133
531031	1550	1569	TTTGGAATTCAGTGTAATTC	59	該当なし	該当なし	134
531032	1555	1574	TGGTTTTTGGAATTCAGTGT	67	該当なし	該当なし	135
531033	1557	1576	ATTGGTTTTTGGAATTCAGT	53	該当なし	該当なし	136
531034	1560	1579	CATATTGGTTTTTGGAATTC	36	31866	31885	137
531035	1565	1584	GTAGGCATATTGGTTTTTGG	46	31871	31890	138
531036	1581	1600	GTGTCACCTTTGGAAGGTAG	71	31887	31906	139
531037	1604	1623	AACAGTTGGTATAAATTGTG	35	31910	31929	140
531038	1605	1624	CAACAGTTGGTATAAATTGT	22	31911	31930	141
531039	1609	1628	TACCCAACAGTTGGTATAAA	36	31915	31934	142
531040	1632	1651	TCCTTCGAGAAGCCCCATCC	27	31938	31957	143

【 0 3 9 1】

【表 2 - 2】

531041	1677	1696	AAAGGAATATTTACCTTTTG	68	33121	33140	144
531042	1682	1701	TTACCAAAGGAATATTTACC	11	33126	33145	145
531043	1687	1706	ATTTGTTACCAAAGGAATAT	27	33131	33150	146
531044	1697	1716	GGCATTCTTCATTGTACC	68	33141	33160	147
531045	1702	1721	TTTCTGGCATTCTTCATTG	37	33146	33165	148
531046	1709	1728	GATATCTTTTCTGGCATTCT	54	33153	33172	149
531047	1714	1733	ATCTTGATATCTTTTCTGGC	68	33158	33177	150
531048	1719	1738	TTATAATCTTGATATCTTTT	42	33163	33182	151
531049	1724	1743	TTATTTTATAATCTTGATAT	2	33168	33187	152
531050	1729	1748	TTGGGTTATTTTATAATCTT	18	33173	33192	153
531051	1734	1753	ATCCGTTGGGTTATTTTATA	51	33178	33197	154
531052	1739	1758	AGACCATCCGTTGGGTTATT	60	33183	33202	155
531053	1744	1763	AGCACAGACCATCCGTTGGG	49	33188	33207	156
531054	1754	1773	CTTATAGCCAGCACAGACC	48	33198	33217	157
531055	1759	1778	CCCTTCTTTATAGCCAGCAC	68	33203	33222	158
531056	1764	1783	TTCCCCCTTCTTTATAGCC	45	33208	33227	159
531057	1769	1788	CATCTTTTCCCCCTTCTTTA	48	33213	33232	160
531058	1779	1798	CCCTTACAAGCATCTTTTCC	60	該当なし	該当なし	161
531059	該当なし	該当なし	ACATTCCATTGTGTTTGCAA	55	33919	33938	162
531060	該当なし	該当なし	TGGTGATGCCCACCAAACGC	35	33940	33959	163
531061	1872	1891	TGCTCCCTGCGGGCACAGCC	52	33971	33990	164
531062	1877	1896	CAGGTTGCTCCCTGCGGGCA	39	33976	33995	165
531063	1882	1901	GACACCAGGTTGCTCCCTGC	51	33981	34000	166
531064	1887	1906	GTGTAGACACCAGGTTGCTC	56	33986	34005	167
531065	1892	1911	CTTTGGTGTAGACACCAGGT	57	33991	34010	168
531066	1897	1916	AGCGACTTTGGTGTAGACAC	67	33996	34015	169
531067	1902	1921	TACTCAGCGACTTTGGTGTGA	31	34001	34020	170
531068	1907	1926	CCATGTACTCAGCGACTTTG	59	34006	34025	171
531069	1912	1931	CCAGTCCATGTACTCAGCGA	56	34011	34030	172
531070	1930	1949	CTGTGTTTTCTCTAAAATCC	68	34029	34048	173
531071	1935	1954	CTGCTCTGTGTTTTCTCTAA	73	34034	34053	174
531072	2026	2045	GCTCAGAATTGACTTGAAC	64	34125	34144	175
531073	2031	2050	CCCAGGCTCAGAATTTGACT	51	34130	34149	176
531074	2049	2068	CTTTGCAGATGAGGACCCCC	67	34148	34167	177
531075	2054	2073	CCATGCTTTGCAGATGAGGA	64	34153	34172	178
531076	2059	2078	ACTCTCCATGCTTTGCAGAT	68	34158	34177	179
531077	2064	2083	ATGCCACTCTCCATGCTTTG	51	34163	34182	180
531078	2111	2130	AGCAGCTCTGAGTGCAGTGT	77	34210	34229	181
531079	2116	2135	TCCTCAGCAGCTCTGAGTGC	58	34215	34234	182

【 0 3 9 2 】

10

20

30

40

【表 2－3】

531080	2121	2140	CATTGTCCTCAGCAGCTCTG	55	34220	34239	183
531081	該当なし	該当なし	TGGTTTTTGGGAATTCTGAAA	14	31861	31880	184
531082	該当なし	該当なし	ATATTGGTTTTTGGGAATTCT	31	31865	31884	185

【 0 3 9 3 】

【表 3 - 1】

表 3

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531083	該当なし	該当なし	TGTACTAGTTTCCTATAACT	60	14738	14757	186
					14809	14828	
					14880	14899	
					14939	14958	
					15071	15090	
					15214	15233	
					15286	15305	
					15345	15364	
					15477	15496	
					15549	15568	
					15607	15626	
					15679	15698	
					15809	15828	
531084	該当なし	該当なし	ATAGGGACACAACCAAGGAA	25	16296	16315	187
531085	該当なし	該当なし	AGGCACAGAGCCAGCACCCA	9	16495	16514	188
531086	該当なし	該当なし	CCTGCCTCCTGGCAGCCTTC	48	16696	16715	189
531087	該当なし	該当なし	CCAGGTGTGGACAGCAGCTG	52	16821	16840	190
531088	該当なし	該当なし	GGTTTTGTTTGTAATAATTAG	27	17159	17178	191
531089	該当なし	該当なし	AAAACACCATTAAATCCATT	45	17306	17325	192
531090	該当なし	該当なし	ACAGAAACCATGATGTTGCT	59	17644	17663	193
531091	該当なし	該当なし	TCAGCCCAATGTCCTAACCT	35	17793	17812	194
531092	該当なし	該当なし	CCTTCACTGACTCTCTTTTC	24	17922	17941	195
531093	該当なし	該当なし	TTCTCCTGGCTCAGAAGCTC	60	18053	18072	196
					23315	23334	
531094	該当なし	該当なし	GAATGTCAGGCCTCTGGGCC	48	18181	18200	197
531095	該当なし	該当なし	CTAACAACCCACAAATATCA	20	18390	18409	198
531096	該当なし	該当なし	CCCAATTCTTAGTCCTTTAA	45	18523	18542	199
531097	該当なし	該当なし	ACCAAGCTCAGCCTCCAACCT	41	18648	18667	200
531098	該当なし	該当なし	TTATTAGTCAAATCACCCAA	19	18773	18792	201
531099	該当なし	該当なし	TGGATGGGTAGAGGCCTTTC	64	18898	18917	202
531100	該当なし	該当なし	CCCCCTCCCTTCCCTACACA	0	19023	19042	203
531101	該当なし	該当なし	ATGTAAGTTACAAGCCACTA	37	19153	19172	204
531102	該当なし	該当なし	TGCCTCTTTAATAAAACTC	42	19484	19503	205
531103	該当なし	該当なし	ACTCATTGCCTTAACTCAGG	40	19636	19655	206

【表 3 - 2】

531104	該当なし	該当なし	ACTTGACCTTACTGTTTTAG	20	19886	19905	207
531105	該当なし	該当なし	CTCCTCCCCAGGCTGCTCCT	16	22092	22111	208
531106	該当なし	該当なし	AAGATCTAGATAATTCTTGT	31	22332	22351	209
531107	該当なし	該当なし	TCAACTCACACCTGACCTAA	30	22457	22476	210
531108	該当なし	該当なし	TGAACCCAAAACTCTGGCAC	50	22771	22790	211
531109	該当なし	該当なし	AGCCCAAGGAACATCTCACC	52	22959	22978	212
531110	該当なし	該当なし	GCCTGTTTGGTGGTCTCTTC	86	23110	23129	213
531111	該当なし	該当なし	CTTCTCCTGGCTCAGAAGCT	68	18054	18073	214
					23316	23335	
531112	該当なし	該当なし	ATGTATGATTCTAAGAACTT	14	23479	23498	215
531113	該当なし	該当なし	AACAGACACATTATTTATAT	0	23604	23623	216
531114	該当なし	該当なし	AGAGTCAAGTCCACAGACAT	40	24246	24265	217
531115	該当なし	該当なし	TCCTAAATAGGAACAAAGTA	0	24372	24391	218
531116	該当なし	該当なし	TTGTTAAGGTTGTAGAGAGA	23	24688	24707	219
531117	該当なし	該当なし	ACCCAATTATTTTAATGGC	62	24876	24895	220
531118	該当なし	該当なし	GCCTAAATGTAAGAGCTAAA	26	25157	25176	221
531119	該当なし	該当なし	TAAACTCTTACATTTATAGA	0	25293	25312	222
531120	該当なし	該当なし	AAATAAAAGCACTCAGACTG	0	25418	25437	223
531121	該当なし	該当なし	TTGGTCTACAGATTCAATGC	72	25550	25569	224
531122	該当なし	該当なし	TAACAAAAATGCCTTGTGCC	33	25710	25729	225
531123	該当なし	該当なし	TCCAGCTCCAGTCACCACC	74	25866	25885	226
531124	該当なし	該当なし	GTAATAACATCCTAAGTGA	2	25992	26011	227
531125	該当なし	該当なし	ACTCGCCTTTGTGACTCGAT	23	26264	26283	228
531126	該当なし	該当なし	TTTTGAATCTTCATTCAAAG	0	26551	26570	229
531127	該当なし	該当なし	CAGAGCCTTGATCAGAATAA	12	26676	26695	230
531128	該当なし	該当なし	AAGTTCCACCTTCTAACTGG	18	26831	26850	231
531129	該当なし	該当なし	AGCAGCTCACACCCAAAAAG	0	27005	27024	232
531130	該当なし	該当なし	TTCTGTGTCAATTATAAACA	0	27344	27363	233
531131	該当なし	該当なし	TAGAAAGAGTAAGCCTTCAC	0	27587	27606	234
531132	該当なし	該当なし	AGTGAGGTTACTCACCAGAG	0	27732	27751	235
531133	該当なし	該当なし	TTTTGTGTGTCAGACTGAAA	19	27886	27905	236
531134	該当なし	該当なし	TTACCCATCAAAGCAGTGGG	6	28045	28064	237
531135	該当なし	該当なし	AATGTTGTGAATACCATCCC	16	28174	28193	238
531136	該当なし	該当なし	TAACATTTCTATGGGCCTGA	6	28670	28689	239
531137	該当なし	該当なし	TGTCTACTATTTGACCAATA	19	28795	28814	240
531138	該当なし	該当なし	TTTAAATGTGTCACTTAATC	0	28987	29006	241
531139	該当なし	該当なし	TCACTAAAACAAAAATACTT	0	29156	29175	242
531140	該当なし	該当なし	TCTTCCAGGCCAACCACCTT	22	29321	29340	243
531141	該当なし	該当なし	TGCAAGGCATGTGTGCACAA	47	29532	29551	244

【 0 3 9 5 】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

531142	該当なし	該当なし	TGTTTAAAATATCTCTATAC	8	30008	30027	245
531143	該当なし	該当なし	CATGGAAAAATTAAGCTCAT	0	30133	30152	246
531144	該当なし	該当なし	TGAAGATTCTATTTAACAAA	0	30266	30285	247
531145	該当なし	該当なし	GCCTAGGAGAGAAAAATAAA	0	30445	30464	248
531146	該当なし	該当なし	CCAGTGTAATTCAAAGGAGC	40	30620	30639	249
531147	該当なし	該当なし	CCATTATTTCCATCACCTGC	18	30871	30890	250
531148	該当なし	該当なし	TACCCAAATTATACCTGGAA	8	31015	31034	251
531149	該当なし	該当なし	AGAGGTAAAGCAACTTGCCC	45	31429	31448	252
531150	該当なし	該当なし	TCCTTAATAGTCATAGCAGG	48	31558	31577	253
531151	該当なし	該当なし	TCACCACCATTTTTCACATG	44	31683	31702	254
531152	該当なし	該当なし	GTTATGGATATAGACTTTAA	0	31808	31827	255
531153	該当なし	該当なし	CTAGAAGCAATATTTAAAGC	0	31974	31993	256
531154	該当なし	該当なし	ATGAAGTAAGATGCTTAAAA	16	32162	32181	257
531155	該当なし	該当なし	CTTCTTGTCTCAGATTACCA	79	32464	32483	258
531156	該当なし	該当なし	TCTGAAAAGCCCTCCGAGCT	0	32589	32608	259
531157	該当なし	該当なし	AAGTGAATCAGAGCAGTGTA	46	32961	32980	260
531158	該当なし	該当なし	ACCTTACAAGCATCTTTTCC	41	33223	33242	261
531159	該当なし	該当なし	ATTTGTAAAAAGTTGCTTAT	0	33368	33387	262
531160	該当なし	該当なし	TGATATCATCATCCCAATGA	13	33510	33529	263

【 0 3 9 6 】

10

20

【表 4 - 1】

表 4

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531083	該当なし	該当なし	TG TACTAGTTTCCTATAACT	68	14738	14757	264
					14809	14828	
					14880	14899	
					14939	14958	
					15071	15090	
					15214	15233	
					15286	15305	
					15345	15364	
					15477	15496	
					15549	15568	
					15607	15626	
					15679	15698	
					15809	15828	
					15881	15900	
					15939	15958	
531161	該当なし	該当なし	CAGACACCTTCTTCACAAGG	40	898	917	264
531162	該当なし	該当なし	AATTTCCCAGATGTATTAGT	43	1054	1073	265
531163	該当なし	該当なし	TCAGCAGAAATCATGTAGGC	60	1181	1200	266
531164	該当なし	該当なし	TTAAATATAAAGAGATCCTC	38	1609	1628	267
531165	該当なし	該当なし	GTAATAAAAGGAATGATAAA	0	1825	1844	268
531166	該当なし	該当なし	AGACAGTAAACAAAATCAGG	12	2046	2065	269
531167	該当なし	該当なし	CAAGAAACCACCAAAGGAAG	37	2176	2195	270
531168	該当なし	該当なし	ACCCCAACAGACAGCCCACC	55	2314	2333	271
531169	該当なし	該当なし	TGGGCTCACCCCAGTGGACC	54	2580	2599	272
531170	該当なし	該当なし	GCCTGGCCCCCAAGACTCTA	54	2743	2762	273
531171	該当なし	該当なし	AGGCCTGCCACAGGCCAGAC	40	2873	2892	274
531172	該当なし	該当なし	TTCAAGCCTGGGCAGCACAG	71	3004	3023	275
531173	該当なし	該当なし	AAAATAACTTCACTAGAGCT	22	3131	3150	276
531174	該当なし	該当なし	TGTTAAGTATATTA ACTATT	10	3256	3275	277
531175	該当なし	該当なし	TACTCAGGAAATTAGAATAT	25	3550	3569	278
531176	該当なし	該当なし	TTATGAAACCTCTTGATTG	0	3753	3772	279
531177	該当なし	該当なし	TTCTTGTAATGTCTGAATT	61	3971	3990	280
531178	該当なし	該当なし	ACCACAGGAACTGTAGCAA	72	4111	4130	281
531179	該当なし	該当なし	GATTGGACCCAGACACTATA	57	4506	4525	282
531180	該当なし	該当なし	CCTCTTAAGTCACCATAGAC	45	4785	4804	283
531181	該当なし	該当なし	GTTTGAGGGACAGACACAGG	36	4940	4959	284

【 0 3 9 7 】

【表 4 - 2】

531182	該当なし	該当なし	ATAATCATGATTATTTTGC	34	5099	5118	285
531183	該当なし	該当なし	CATAAGAATGTGCACACAAA	39	5382	5401	286
531184	該当なし	該当なし	ACTCTTATTAGCTGGTAGAA	74	5538	5557	287
531185	該当なし	該当なし	GGACCAAAACTGAGAGGCAG	63	5663	5682	288
531186	該当なし	該当なし	CCATTACTCTCAAGCTCCAC	75	5890	5909	289
531187	該当なし	該当なし	ATCTATTGGTTCAGGAGCCA	72	6015	6034	290
531188	該当なし	該当なし	GTAAAAACAAGTAGAAGCCA	67	6146	6165	291
531189	該当なし	該当なし	AGGTGTTCTTGCTTATCCTC	63	6484	6503	292
531190	該当なし	該当なし	GCAGTCACTCCTCTTCCAGC	59	6659	6678	293
531191	該当なし	該当なし	AAGTGTATTGCCTAGATTTTC	37	6784	6803	294
531192	該当なし	該当なし	GAGTGCCATCTTCTCTGCAC	61	6968	6987	295
531193	該当なし	該当なし	TTATTCCCAGCTCTAAAATA	23	7274	7293	296
531194	該当なし	該当なし	CTCACAATTCTGTAAGGGAA	64	7596	7615	297
531195	該当なし	該当なし	ATAAAATATATTAAGGCAAC	61	7846	7865	298
531196	該当なし	該当なし	TTGAGTCAGACATCCTGTGA	38	7996	8015	299
531197	該当なし	該当なし	TACCTTTTCTCCATGTCATT	42	8148	8167	300
531198	該当なし	該当なし	GGGATTTTGCTGAAGCTGGT	73	8273	8292	301
531199	該当なし	該当なし	CTTTGAATAGAAAATGACTA	1	8415	8434	302
531200	該当なし	該当なし	CAAAATCACAAGTTCTAGAT	51	8617	8636	303
531201	該当なし	該当なし	TTTCCAATACTTTTACAAAT	52	8760	8779	304
531202	該当なし	該当なし	ATTAATAAGCATCTCTCTGA	31	9109	9128	305
531203	該当なし	該当なし	TGACTATCCAATTTCTAGTT	67	9253	9272	306
531204	該当なし	該当なし	CTTGTAAGTCTGCACTTAATG	60	9418	9437	307
531205	該当なし	該当なし	ACATTTTTTAAGTACAGGAA	0	9602	9621	308
531206	該当なし	該当なし	GAAATGTCTAGCATTTTCTA	28	9755	9774	309
531207	該当なし	該当なし	CCACTTATTTGATGACCACA	64	9915	9934	310
531208	該当なし	該当なし	TCCAGAATACTGCCCCATCT	23	10050	10069	311
531209	該当なし	該当なし	TGGATTCAATTTCTGCAAT	81	10175	10194	312
531210	該当なし	該当なし	AGACATTGTCAAATGTCCCC	60	10322	10341	313
531211	該当なし	該当なし	TTGATGTCAGCACTGTTGAC	77	10480	10499	314
531212	該当なし	該当なし	ACATCAGTAGCTTCAGATGT	56	10618	10637	315
531213	該当なし	該当なし	CAAAATTAATTGTGCATAAT	13	10820	10839	316
531214	該当なし	該当なし	TTTTTCTTTAAATTTTGCTA	37	11120	11139	317
531215	該当なし	該当なし	TAGAGATTTTATGTACTTGG	63	11245	11264	318
531216	該当なし	該当なし	AAACACAGGAATTTGCAGAC	33	11408	11427	319
531217	該当なし	該当なし	GTGGAATAAACCATAATCTA	47	11579	11598	320
531218	該当なし	該当なし	GATAATTCTTTTCACAGACA	72	12028	12047	321
531219	該当なし	該当なし	CTTCTCTATCTCCCAGTGTT	61	12227	12246	322
531220	該当なし	該当なし	CAATACAGGTAAATTTACG	56	12374	12393	323

【 0 3 9 8 】

10

20

30

40

【表 4－3】

531221	該当なし	該当なし	AAGGGATTTAAAATTTTAT	0	12507	12526	324
531222	該当なし	該当なし	GGCAAGCTGTACAAGAAAAA	19	12642	12661	325
531223	該当なし	該当なし	TGTACTCACCGGTACTCTGC	58	12805	12824	326
531224	該当なし	該当なし	AAGAGAATGCTCAGAAATGG	25	13435	13454	327
531225	該当なし	該当なし	ACACTTGTACCCCATACATC	45	13560	13579	328
531226	該当なし	該当なし	GACAGTAGAGACTGGGAAGG	12	13708	13727	329
531227	該当なし	該当なし	TACCAATTTCTGAAAGGGCA	72	14224	14243	330
531228	該当なし	該当なし	CAGAGTAAACTCCCCATCTC	33	14387	14406	331
531229	該当なし	該当なし	CTTCAAAGCCAGCAGTGTA	69	14514	14533	332
531230	該当なし	該当なし	CTTACTGGGCTAAAATCAAG	46	14639	14658	333
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	94	14744	14763	334
					14815	14834	
					14886	14905	
					14945	14964	
					15005	15024	
					15077	15096	
					15220	15239	
					15292	15311	
					15351	15370	
					15411	15430	
					15483	15502	
					15555	15574	
					15613	15632	
					15685	15704	
					15815	15834	
					15887	15906	
					15945	15964	

【 0 3 9 9 】

【表 4 - 4】

531232	該当なし	該当なし	CTGTACTAGTTTCCTATAAC	85	14739	14758	335
					14810	14829	
					14881	14900	
					14940	14959	
					15000	15019	
					15072	15091	
					15215	15234	
					15287	15306	
					15346	15365	
					15406	15425	
					15478	15497	
					15550	15569	
					15608	15627	
					15680	15699	
					15810	15829	
531233	該当なし	該当なし	ACTGTACTAGTTTCCTATAA	86	15882	15901	336
					15940	15959	
					14740	14759	
					14811	14830	
					14882	14901	
					14941	14960	
					15001	15020	
					15073	15092	
					15216	15235	
					15288	15307	
					15347	15366	
					15407	15426	
					15479	15498	
					15551	15570	
					15609	15628	
					15681	15700	
					15811	15830	
					15883	15902	
					15941	15960	

10

20

30

40

【 0 4 0 0 】

【表 4 - 5】

531234	該当なし	該当なし	CACTGTACTAGTTTCCTATA	86	14741	14760	337
					14812	14831	
					14883	14902	
					14942	14961	
					15002	15021	
					15074	15093	
					15217	15236	
					15289	15308	
					15348	15367	
					15408	15427	
					15480	15499	
					15552	15571	
					15610	15629	
					15682	15701	
					15812	15831	
					15884	15903	
					15942	15961	
531235	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTCCTAT	86	14742	14761	338
					14813	14832	
					14884	14903	
					14943	14962	
					15003	15022	
					15075	15094	
					15218	15237	
					15290	15309	
					15349	15368	
					15409	15428	
					15481	15500	
					15553	15572	
					15611	15630	
					15683	15702	
					15813	15832	
					15885	15904	
					15943	15962	

【 0 4 0 1 】

【表 4－6】

531236	該当なし	該当なし	ATCACTGTACTAGTTTCCTA	87	14743	14762	339
					14814	14833	
					14885	14904	
					14944	14963	
					15004	15023	
					15076	15095	
					15219	15238	
					15291	15310	
					15350	15369	
					15410	15429	
					15482	15501	
					15554	15573	
					15612	15631	
					15684	15703	
					15814	15833	
					15886	15905	
					15944	15963	
531237	該当なし	該当なし	GTGGAATGTCATGGCAATTT	56	16399	16418	340

【0402】

（実施例 2：2'－MOE糖修飾を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドによる HepaRG（商標）細胞におけるヒト PKK のアンチセンス阻害）

追加的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを、PKK 核酸を標的とするよう設計し、インビトロでの PKK mRNA に及ぼす効果について検査した。

【0403】

以下の表におけるキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドを 5'－10'－5 MOE ギャップマー、4'－9'－4 MOE ギャップマー、4'－10'－4 MOE ギャップマー、4'－10'－3 MOE ギャップマー、3'－10'－4 MOE ギャップマー、または 3'－10'－3 MOE ギャップマーとして設計した。5'－10'－5 MOE ギャップマーは長さ 20 ヌクレオシドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、10 個の 2'－デオキシヌクレオシドから構成され、かつ各 5 個のヌクレオシドを含む 5' 方向及び 3' 方向におけるウィングセグメントによって隣接している。4'－9'－4 MOE ギャップマーは長さ 17 ヌクレオシドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、9 個の 2'－デオキシヌクレオシドから構成され、各 4 個のヌクレオシドを含む 5' 方向及び 3' 方向におけるウィングセグメントによって隣接している。4'－10'－4 MOE ギャップマーは長さ 18 ヌクレオシドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、2'－デオキシヌクレオシドから構成され、各 4 個のヌクレオシドを含む 5' 方向及び 3' 方向におけるウィングセグメントによって隣接している。4'－10'－3 MOE ギャップマーは長さ 17 ヌクレオシドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、10 個の 2'－デオキシヌクレオシドから構成され、それぞれ 4 個及び 3 個のヌクレオシドを含む 5' 方向及び 3' 方向におけるウィングセグメントによって隣接している。3'－10'－4 MOE ギャップマーは長さ 17 ヌクレオシドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、10 個の 2'－デオキシヌクレオシドから構成され、それぞれ 3 個及び 4 個のヌクレオシドを含む 5' 方向及び 3' 方向におけるウィングセグメントによって隣接している。3'－10'－3 MOE ギャップマーは長さ 16 ヌクレオシドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、10 個の 2'－デオキシヌクレオシドから構成され、各 3 個のヌクレオシドを含む 5' 方向及び 3' 方向におけるウィングセグメントによって隣接している。5' ウィングセグメントにおける各ヌクレオシド及び 3' ウィングセグメントにおける各ヌクレオシドは、2'－O－メトキシエチル修飾を

有している。各ギャップマー中にあるヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合である。各ギャップマー中にあるシトシン残基はすべて、5-メチルシトシンである。「開始部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列において標的とする5'-末端ヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列において標的とする3'-末端ヌクレオシドを示す。以下の表において列挙する各ギャップマーは、配列番号1または配列番号10のいずれかを標的とする。「該当なし」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが当該特定の遺伝子配列を標的としないことを示す。

【0404】

1ウェルあたり20,000個の細胞密度で培養したHepaRG（商標）細胞に5、000nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドを電気穿孔法を用いてトランスフェクトした。およそ24時間の処置期間の後、RNAを細胞から単離し、PKKmRNAレベルを定量的リアルタイムPCRによって測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3454を使用してmRNAレベルを測定した。PKKmRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）によって測定するように、全RNA含有量により調整した。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において検査した。各実験についての結果を以下に示す個別の表において表す。結果は、未処置の対照細胞に対するPKKの%阻害として表す。

【0405】

【表 5 - 1】

表 5

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	98	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546131	4	23	ATGAACGGTCTTCAAGCTGT	5-10-5	75	3396	3415	341
547269	5	24	AATGAACGGTCTTCAAGCTG	5-10-5	56	3397	3416	342
547270	7	26	AAAATGAACGGTCTTCAAGC	5-10-5	68	3399	3418	343
547271	10	29	TTAAAAATGAACGGTCTTCA	5-10-5	60	3402	3421	344
547272	13	32	CACTTAAAAATGAACGGTCT	5-10-5	82	3405	3424	345
547273	25	44	TGAGTCTCTTGTCACCTAAA	5-10-5	93	3417	3436	346
547274	29	48	GAGGTGAGTCTCTTGTCAC	5-10-5	70	3421	3440	347
546136	30	49	GGAGGTGAGTCTCTTGTCAC	5-10-5	86	3422	3441	348
547275	32	51	TTGGAGGTGAGTCTCTTGTC	5-10-5	87	3424	3443	349
546137	40	59	ATTGCTTCTTGAGGTGAGT	5-10-5	76	3432	3451	350
547276	42	61	CAATTGCTTCTTGAGGTGA	5-10-5	93	3434	3453	351
547277	44	63	CACAATTGCTTCTTGAGGT	5-10-5	75	3436	3455	352
547278	45	64	ACACAATTGCTTCTTGAGG	5-10-5	70	3437	3456	353
546138	47	66	AAACACAATTGCTTCTTGGA	5-10-5	69	3439	3458	354
547279	48	67	AAAACACAATTGCTTCTTGG	5-10-5	69	3440	3459	355
547280	49	68	GAAAACACAATTGCTTCTTG	5-10-5	47	3441	3460	356
547281	70	89	TTGCTTGAATAAAATCATTC	5-10-5	41	4069	4088	357
546140	72	91	GCTTGCTTGAATAAAATCAT	5-10-5	60	4071	4090	358
547282	74	93	TTGCTTGCTTGAATAAAATC	5-10-5	53	4073	4092	359

【 0 4 0 6 】

【表 5 - 2】

547283	76	95	AGTTGCTTGCTTGAATAAAA	5-10-5	67	4075	4094	360
546141	82	101	GAAATAAGTTGCTTGCTTGA	5-10-5	56	4081	4100	361
547284	86	105	AAATGAAATAAGTTGCTTGC	5-10-5	26	4085	4104	362
547285	102	121	ACTGTAGCAAACAAGGAAAT	5-10-5	51	4101	4120	363
546143	106	125	GGAAACTGTAGCAAACAAGG	5-10-5	46	4105	4124	364
546144	110	129	CACAGGAACTGTAGCAAAC	5-10-5	75	4109	4128	365
547286	117	136	AGACATCCACAGGAACTGT	5-10-5	68	該当なし	該当なし	366
547287	120	139	GTCAGACATCCACAGGAAAC	5-10-5	69	該当なし	該当なし	367
546146	123	142	TGAGTCAGACATCCACAGGA	5-10-5	72	該当なし	該当なし	368
547288	131	150	CATAGAGTTGAGTCAGACAT	5-10-5	80	8003	8022	369
546147	132	151	TCATAGAGTTGAGTCAGACA	5-10-5	76	8004	8023	370
547289	133	152	TTCATAGAGTTGAGTCAGAC	5-10-5	74	8005	8024	371
546148	137	156	CGTTTTCATAGAGTTGAGTC	5-10-5	68	8009	8028	372
546149	155	174	CCCCACCTCTGAAGAAGGCG	5-10-5	83	8027	8046	373
546150	158	177	CATCCCCACCTCTGAAGAAG	5-10-5	58	8030	8049	374
547290	163	182	AGCTACATCCCCACCTCTGA	5-10-5	76	8035	8054	375
546151	166	185	GGAAGCTACATCCCCACCTC	5-10-5	76	8038	8057	376
547291	168	187	ATGGAAGCTACATCCCCACC	5-10-5	74	8040	8059	377
547292	171	190	TACATGGAAGCTACATCCCC	5-10-5	60	8043	8062	378
546152	172	191	GTACATGGAAGCTACATCCC	5-10-5	73	8044	8063	379
546153	176	195	GGGTGTACATGGAAGCTACA	5-10-5	76	8048	8067	380
546154	195	214	TGGCAGTATTGGGCATTTGG	5-10-5	85	8067	8086	381
547293	199	218	CATCTGGCAGTATTGGGCAT	5-10-5	92	8071	8090	382
547294	201	220	CTCATCTGGCAGTATTGGGC	5-10-5	85	8073	8092	383
546155	202	221	CCTCATCTGGCAGTATTGGG	5-10-5	47	8074	8093	384
547295	203	222	ACCTCATCTGGCAGTATTGG	5-10-5	88	8075	8094	385
547296	206	225	TGCACCTCATCTGGCAGTAT	5-10-5	72	8078	8097	386
546156	211	230	GAATGTGCACCTCATCTGGC	5-10-5	81	8083	8102	387
547297	213	232	TGGAATGTGCACCTCATCTG	5-10-5	84	8085	8104	388
546157	216	235	GGTGGAATGTGCACCTCAT	5-10-5	85	8088	8107	389
547298	218	237	TTGGGTGGAATGTGCACCTC	5-10-5	90	8090	8109	390
546158	219	238	CTTGGGTGGAATGTGCACCT	5-10-5	95	8091	8110	391
546159	229	248	TAGCAAACACCTTGGGTGGA	5-10-5	76	8101	8120	392
546160	235	254	ACTGAATAGCAAACACCTTG	5-10-5	78	8107	8126	393
547299	237	256	AACTGAATAGCAAACACCT	5-10-5	76	8109	8128	394
546163	250	269	ACTTGCTGGAAGAAAACCTGA	5-10-5	42	8122	8141	395
547300	252	271	GAACCTTGCTGGAAGAAAACCT	5-10-5	37	8124	8143	396
546164	257	276	TGATTGAACTTGCTGGAAGA	5-10-5	33	8129	8148	397
546165	260	279	CATTGATTGAACTTGCTGGA	5-10-5	71	8132	8151	398

【 0 4 0 7 】

10

20

30

40

【表 5 - 3】

547301	261	280	TCATTGATTGAACTTGCTGG	5-10-5	80	8133	8152	399
546166	263	282	TGTCATTGATTGAACTTGCT	5-10-5	70	8135	8154	400
547302	266	285	CCATGTCATTGATTGAACTT	5-10-5	58	8138	8157	401
546167	268	287	CTCCATGTCATTGATTGAAC	5-10-5	73	8140	8159	402
547303	270	289	TTCTCCATGTCATTGATTGA	5-10-5	72	8142	8161	403
547304	273	292	CTTTTCTCCATGTCATTGAT	5-10-5	71	8145	8164	404
547305	280	299	ACCAAACCTTTTCTCCATGT	5-10-5	47	該当なし	該当なし	405
546170	283	302	GCAACCAAACCTTTTCTCCA	5-10-5	54	該当なし	該当なし	406
547306	284	303	AGCAACCAAACCTTTTCTCC	5-10-5	62	該当なし	該当なし	407
547307	286	305	GAAGCAACCAAACCTTTTCT	5-10-5	58	該当なし	該当なし	408
547308	290	309	TCAAGAAGCAACCAAACCTT	5-10-5	66	該当なし	該当なし	409
547309	293	312	CTTTCAAGAAGCAACCAAAC	5-10-5	71	9827	9846	410
547310	295	314	ATCTTTCAAGAAGCAACCAA	5-10-5	81	9829	9848	411
546171	297	316	CTATCTTTCAAGAAGCAACC	5-10-5	81	9831	9850	412
547311	299	318	CACTATCTTTCAAGAAGCAA	5-10-5	71	9833	9852	413
546172	301	320	AACACTATCTTTCAAGAAGC	5-10-5	81	9835	9854	414
547312	325	344	ATGTACTTTTGGCAGGGTTC	5-10-5	46	9859	9878	415
546173	327	346	CGATGTACTTTTGGCAGGGT	5-10-5	84	9861	9880	416
547313	330	349	GTTCGATGTACTTTTGGCAG	5-10-5	73	9864	9883	417

【 0 4 0 8 】

10

20

【表 6 - 1】

表 6

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	86	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546174	333	352	CCTGTTTCGATGTACTTTTGG	5-10-5	74	9867	9886	418
547314	336	355	GCACCTGTTTCGATGTACTTT	5-10-5	73	9870	9889	419
546175	338	357	CTGCACCTGTTTCGATGTACT	5-10-5	78	9872	9891	420
547315	340	359	AACTGCACCTGTTTCGATGTA	5-10-5	50	9874	9893	421
547316	342	361	GAAACTGCACCTGTTTCGATG	5-10-5	75	9876	9895	422
547317	344	363	CAGAAACTGCACCTGTTTCGA	5-10-5	75	9878	9897	423
547318	345	364	CCAGAAACTGCACCTGTTTCG	5-10-5	74	9879	9898	424
546177	348	367	TGTCCAGAAACTGCACCTGT	5-10-5	75	9882	9901	425
547319	351	370	GAATGTCCAGAAACTGCACC	5-10-5	62	9885	9904	426
547320	353	372	AGGAATGTCCAGAAACTGCA	5-10-5	73	9887	9906	427
547321	356	375	TCAAGGAATGTCCAGAAACT	5-10-5	53	9890	9909	428
547322	358	377	CTTCAAGGAATGTCCAGAAA	5-10-5	65	9892	9911	429
547323	361	380	TTGCTTCAAGGAATGTCCAG	5-10-5	56	9895	9914	430
547324	363	382	CATTGCTTCAAGGAATGTCC	5-10-5	76	9897	9916	431
547325	368	387	GACCACATTGCTTCAAGGAA	5-10-5	67	9902	9921	432
546181	369	388	TGACCACATTGCTTCAAGGA	5-10-5	75	9903	9922	433
547326	370	389	ATGACCACATTGCTTCAAGG	5-10-5	48	9904	9923	434
547327	373	392	TTGATGACCACATTGCTTCA	5-10-5	45	9907	9926	435
547328	375	394	ATTTGATGACCACATTGCTT	5-10-5	40	9909	9928	436

【 0 4 0 9 】

【表 6 - 2】

547329	377	396	TTATTGATGACCACATTGC	5-10-5	24	9911	9930	437
547330	378	397	CTTATTGATGACCACATTG	5-10-5	60	9912	9931	438
546183	380	399	CACTTATTGATGACCACAT	5-10-5	69	9914	9933	439
547331	382	401	AGCACTTATTGATGACCAC	5-10-5	47	該当なし	該当なし	440
546184	384	403	CAAGCACTTATTGATGACC	5-10-5	65	該当なし	該当なし	441
547332	390	409	CGATGGCAAGCACTTATTG	5-10-5	44	該当なし	該当なし	442
547333	395	414	TGTCTCGATGGCAAGCACTT	5-10-5	76	該当なし	該当なし	443
546186	396	415	ATGTCTCGATGGCAAGCACT	5-10-5	84	該当なし	該当なし	444
547334	397	416	AATGTCTCGATGGCAAGCAC	5-10-5	74	該当なし	該当なし	445
547335	402	421	TTATAAATGTCTCGATGGCA	5-10-5	93	12658	12677	446
547336	403	422	TTTATAAATGTCTCGATGGC	5-10-5	81	12659	12678	447
546188	407	426	CTCCTTTATAAATGTCTCGA	5-10-5	95	12663	12682	448
547337	409	428	AACTCCTTTATAAATGTCTC	5-10-5	84	12665	12684	449
547338	411	430	TCAACTCCTTTATAAATGTC	5-10-5	71	12667	12686	450
547339	413	432	TATCAACTCCTTTATAAATG	5-10-5	42	12669	12688	451
546190	419	438	CTCTCATATCAACTCCTTTA	5-10-5	92	12675	12694	452
547340	422	441	CTCCTCTCATATCAACTCCT	5-10-5	93	12678	12697	453
547341	424	443	GACTCCTCTCATATCAACTC	5-10-5	87	12680	12699	454
546192	428	447	AATTGACTCCTCTCATATCA	5-10-5	51	12684	12703	455
547342	433	452	ATTAAAATTGACTCCTCTCA	5-10-5	66	12689	12708	456
546193	434	453	CATTAAAATTGACTCCTCTC	5-10-5	57	12690	12709	457
547343	436	455	CACATTAATAAATTGACTCCTC	5-10-5	78	12692	12711	458
547344	438	457	GACACATTAATAAATTGACTCC	5-10-5	80	12694	12713	459
547345	439	458	AGACACATTAATAAATTGACTC	5-10-5	80	12695	12714	460
547346	444	463	ACCTTAGACACATTAATAAATT	5-10-5	57	12700	12719	461
546195	448	467	GCTAACCTTAGACACATTA	5-10-5	83	12704	12723	462
547347	451	470	ACTGCTAACCTTAGACACAT	5-10-5	82	12707	12726	463
546196	452	471	CACTGCTAACCTTAGACACA	5-10-5	83	12708	12727	464
547348	453	472	ACACTGCTAACCTTAGACAC	5-10-5	83	12709	12728	465
547349	458	477	CTTCAACACTGCTAACCTTA	5-10-5	88	12714	12733	466
546198	459	478	TCTTCAACACTGCTAACCTT	5-10-5	85	12715	12734	467
547350	464	483	GGCATTCTTCAACACTGCTA	5-10-5	96	12720	12739	468
546199	465	484	TGGCATTCTTCAACACTGCT	5-10-5	97	12721	12740	469
547351	467	486	TTTGGCATTCTTCAACACTG	5-10-5	92	12723	12742	470
546200	500	519	AAAACCTGGCAGCGAATGTTA	5-10-5	91	12756	12775	471
547352	541	560	CCGGTACTCTGCCTTGTGAA	5-10-5	94	12797	12816	472
547354	547	566	ATTGTTCCGGTACTCTGCCT	5-10-5	89	該当なし	該当なし	473
546203	548	567	AATTGTTCCGGTACTCTGCC	5-10-5	76	該当なし	該当なし	474
547355	549	568	CAATTGTTCCGGTACTCTGC	5-10-5	77	該当なし	該当なし	475

【 0 4 1 0 】

【表 6－3】

546204	555	574	AATAGGCAATTGTTCCGGTA	5-10-5	91	該当なし	該当なし	476
547356	556	575	TAATAGGCAATTGTTCCGGT	5-10-5	83	該当なし	該当なし	477
547357	559	578	CTTTAATAGGCAATTGTTCC	5-10-5	78	14130	14149	478
546205	562	581	GTACTTTAATAGGCAATTGT	5-10-5	83	14133	14152	479
547359	569	588	CGGGACTGTACTTTAATAGG	5-10-5	81	14140	14159	480
546208	605	624	CGTTACTCAGCACCTTTATA	5-10-5	92	14176	14195	481
546209	629	648	GCTTCAGTGAGAATCCAGAT	5-10-5	73	14200	14219	482
546210	651	670	CCAATTTCTGAAAGGGCACA	5-10-5	79	14222	14241	483
547360	653	672	AACCAATTTCTGAAAGGGCA	5-10-5	88	該当なし	該当なし	484
547361	655	674	GCAACCAATTTCTGAAAGGG	5-10-5	46	該当なし	該当なし	485
546211	656	675	GGCAACCAATTTCTGAAAGG	5-10-5	42	該当なし	該当なし	486
546212	678	697	AGATGCTGGAAGATGTTTCA	5-10-5	48	26126	26145	487
547362	701	720	CAACATCCACATCTGAGAAC	5-10-5	47	26149	26168	488
547363	703	722	GGCAACATCCACATCTGAGA	5-10-5	84	26151	26170	489
546213	707	726	CCCTGGCAACATCCACATCT	5-10-5	82	26155	26174	490

10

【 0 4 1 1 】

20

【表 7 - 1】

表 7

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	88	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547364	710	729	GAACCCTGGCAACATCCACA	5-10-5	92	26158	26177	491
546214	712	731	GAGAACCCTGGCAACATCCA	5-10-5	88	26160	26179	492
547365	713	732	TGAGAACCCTGGCAACATCC	5-10-5	81	26161	26180	493
547366	717	736	GGAGTGAGAACCCTGGCAAC	5-10-5	86	26165	26184	494
546216	719	738	CTGGAGTGAGAACCCTGGCA	5-10-5	93	26167	26186	495
547367	721	740	ATCTGGAGTGAGAACCCTGG	5-10-5	76	26169	26188	496
547368	723	742	GCATCTGGAGTGAGAACCCT	5-10-5	89	26171	26190	497
547369	725	744	AAGCATCTGGAGTGAGAACC	5-10-5	76	26173	26192	498
547370	728	747	CAAAAGCATCTGGAGTGAGA	5-10-5	73	26176	26195	499
546217	730	749	CACAAAAGCATCTGGAGTGA	5-10-5	83	26178	26197	500
546218	740	759	TGGTCCGACACACAAAAGCA	5-10-5	71	26188	26207	501
547371	741	760	ATGGTCCGACACACAAAAGC	5-10-5	66	26189	26208	502
547372	742	761	GATGGTCCGACACACAAAAG	5-10-5	32	26190	26209	503
547373	745	764	GCAGATGGTCCGACACACAA	5-10-5	90	26193	26212	504
546220	750	769	TAGGTGCAGATGGTCCGACA	5-10-5	71	26198	26217	505
547374	752	771	GATAGGTGCAGATGGTCCGA	5-10-5	81	26200	26219	506
547375	754	773	GTGATAGGTGCAGATGGTCC	5-10-5	72	26202	26221	507
546222	756	775	GGGTGATAGGTGCAGATGGT	5-10-5	12	26204	26223	508
547376	778	797	GAATGTAAAGAAGAGGCAGT	5-10-5	43	26226	26245	509

【表 7 - 2】

546224	780	799	TAGAATGTAAAGAAGAGGCA	5-10-5	65	26228	26247	510
547377	788	807	CATTTGTATAGAATGTAAAG	5-10-5	6	26236	26255	511
547378	790	809	TACATTTGTATAGAATGTAA	5-10-5	0	26238	26257	512
546226	793	812	CCATACATTTGTATAGAATG	5-10-5	37	26241	26260	513
547379	802	821	CTCGATTTTCCATACATTTG	5-10-5	37	26250	26269	514
547380	805	824	TGACTCGATTTTCCATACAT	5-10-5	42	26253	26272	515
546228	806	825	GTGACTCGATTTTCCATACA	5-10-5	60	26254	26273	516
547381	807	826	TGTGACTCGATTTTCCATAC	5-10-5	49	26255	26274	517
547382	810	829	CTTTGTGACTCGATTTTCCA	5-10-5	62	26258	26277	518
547383	812	831	TTCTTTGTGACTCGATTTTC	5-10-5	37	該当なし	該当なし	519
546229	816	835	ACATTTCTTTGTGACTCGAT	5-10-5	19	該当なし	該当なし	520
547384	818	837	AAACATTTCTTTGTGACTCG	5-10-5	50	該当なし	該当なし	521
547385	847	866	TGTGCCACTTTCAGATGTTT	5-10-5	80	27111	27130	522
546230	848	867	GTGTGCCACTTTCAGATGTT	5-10-5	70	27112	27131	523
546231	852	871	CTTGGTGTGCCACTTTCAGA	5-10-5	79	27116	27135	524
547386	853	872	ACTGGTGTGCCACTTTCAG	5-10-5	78	27117	27136	525
546232	857	876	AGGAACTTGGTGTGCCACTT	5-10-5	86	27121	27140	526
547387	878	897	TGGTGTTTTCTTGAGGAGTA	5-10-5	73	27142	27161	527
546233	879	898	ATGGTGTTTTCTTGAGGAGT	5-10-5	69	27143	27162	528
547388	880	899	TATGGTGTTTTCTTGAGGAG	5-10-5	55	27144	27163	529
547389	884	903	CAGATATGGTGTTTTCTTGA	5-10-5	61	27148	27167	530
546234	885	904	CCAGATATGGTGTTTTCTTG	5-10-5	69	27149	27168	531
547390	887	906	ATCCAGATATGGTGTTTTCT	5-10-5	63	27151	27170	532
547391	889	908	ATATCCAGATATGGTGTTTT	5-10-5	32	27153	27172	533
546235	893	912	GGCTATATCCAGATATGGTG	5-10-5	77	27157	27176	534
547392	895	914	AAGGCTATATCCAGATATGG	5-10-5	81	27159	27178	535
546236	900	919	GTTAAAAGGCTATATCCAGA	5-10-5	50	27164	27183	536
546237	903	922	CAGGTAAAAGGCTATATCC	5-10-5	64	27167	27186	537
547393	905	924	TGCAGGTAAAAGGCTATAT	5-10-5	73	27169	27188	538
547394	907	926	TTTGCAGGTAAAAGGCTAT	5-10-5	29	27171	27190	539
546238	909	928	CTTTTGCAGGTAAAAGGCT	5-10-5	63	27173	27192	540
546239	912	931	GTTCTTTTGCAGGTAAAAG	5-10-5	47	27176	27195	541
547395	914	933	AAGTTCTTTTGCAGGTAAA	5-10-5	15	27178	27197	542
546240	917	936	GTAAAGTTCTTTTGCAGGTT	5-10-5	23	27181	27200	543
546241	920	939	CAGGTAAAGTTCTTTTGCAG	5-10-5	69	27184	27203	544
547396	921	940	TCAGGTAAAGTTCTTTTGCA	5-10-5	49	該当なし	該当なし	545
547397	923	942	GTTTCAGGTAAAGTTCTTTTG	5-10-5	27	該当なし	該当なし	546
546242	925	944	GGGTTTCAGGTAAAGTTCTTT	5-10-5	8	該当なし	該当なし	547
547398	927	946	CAGGGTTTCAGGTAAAGTTCT	5-10-5	16	該当なし	該当なし	548

【 0 4 1 3 】

【表 7 - 3】

547399	928	947	GCAGGGTTCAGGTAAAGTTC	5-10-5	10	該当なし	該当なし	549
547400	930	949	TGGCAGGGTTCAGGTAAAGT	5-10-5	0	該当なし	該当なし	550
547401	933	952	GAATGGCAGGGTTCAGGTAA	5-10-5	22	該当なし	該当なし	551
546243	934	953	AGAATGGCAGGGTTCAGGTA	5-10-5	16	該当なし	該当なし	552
547402	937	956	TTTAGAATGGCAGGGTTCAG	5-10-5	59	該当なし	該当なし	553
547403	939	958	ATTTTAGAATGGCAGGGTTC	5-10-5	10	27361	27380	554
546244	942	961	TAAATTTTAGAATGGCAGGG	5-10-5	27	27364	27383	555
547404	956	975	AGTCAACTCCCGGGTAAATT	5-10-5	64	27378	27397	556
547405	959	978	CAAAGTCAACTCCCGGGTAA	5-10-5	47	27381	27400	557
546247	960	979	CCAAAGTCAACTCCCGGGTA	5-10-5	90	27382	27401	558
546248	963	982	CCTCCAAAGTCAACTCCCGG	5-10-5	86	27385	27404	559
547406	965	984	CTCCTCCAAAGTCAACTCCC	5-10-5	81	27387	27406	560
546249	968	987	CTTCTCCTCCAAAGTCAACT	5-10-5	68	27390	27409	561
547407	975	994	TTCAATTCTTCTCCTCCAAA	5-10-5	59	27397	27416	562
546250	977	996	CATTCAATTCTTCTCCTCCA	5-10-5	65	27399	27418	563
547408	980	999	TCACATTCAATTCTTCTCCT	5-10-5	84	27402	27421	564
547409	982	1001	AGTCACATTCAATTCTTCTC	5-10-5	67	27404	27423	565
546251	1007	1026	GGCAAACATTCACTCCTTTA	5-10-5	92	27429	27448	566

10

20

【 0 4 1 4 】

【表 8 - 1】

表 8

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	95	14744	14763	344
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546252	1011	1030	TCTTGGCAAACATTCACTCC	5-10-5	73	27433	27452	567
546253	1014	1033	GTCTCTTGGCAAACATTAC	5-10-5	98	27436	27455	568
547410	1017	1036	CAAGTCTCTTGGCAAACATT	5-10-5	88	27439	27458	569
546254	1019	1038	TGCAAGTCTCTTGGCAAACA	5-10-5	95	27441	27460	570
546255	1024	1043	CTTTGTGCAAGTCTCTTGGC	5-10-5	92	27446	27465	571
547411	1027	1046	CATCTTTGTGCAAGTCTCTT	5-10-5	79	27449	27468	572
546256	1028	1047	TCATCTTTGTGCAAGTCTCT	5-10-5	83	27450	27469	573
547412	1029	1048	ATCATCTTTGTGCAAGTCTC	5-10-5	73	27451	27470	574
546258	1036	1055	ACAGCGAATCATCTTTGTGC	5-10-5	74	27458	27477	575
546259	1040	1059	ACTGACAGCGAATCATCTTT	5-10-5	86	27462	27481	576
546260	1045	1064	GAAAAAAGTACAGCGAATCA	5-10-5	84	27467	27486	577
547413	1047	1066	GTGAAAAAAGTACAGCGAAT	5-10-5	94	27469	27488	578
546263	1061	1080	GGAGTAAAGAATAAGTGAAA	5-10-5	0	27483	27502	579
547414	1063	1082	TGGGAGTAAAGAATAAGTGA	5-10-5	76	27485	27504	580
547415	1065	1084	TCTGGGAGTAAAGAATAAGT	5-10-5	71	27487	27506	581
546265	1069	1088	GTCTTCTGGGAGTAAAGAAT	5-10-5	65	27491	27510	582
546266	1072	1091	ACAGTCTTCTGGGAGTAAAG	5-10-5	63	27494	27513	583
547416	1075	1094	CTTACAGTCTTCTGGGAGTA	5-10-5	79	27497	27516	584
546267	1076	1095	CCTTACAGTCTTCTGGGAGT	5-10-5	72	27498	27517	585

【 0 4 1 5 】

【表 8 - 2】

547417	1077	1096	TCCTTACAGTCTTCTGGGAG	5-10-5	68	27499	27518	586
546268	1079	1098	CTTCCTTACAGTCTTCTGGG	5-10-5	93	27501	27520	587
547418	1092	1111	CACTTACACTTCTCTCCTT	5-10-5	0	該当なし	該当なし	588
546270	1093	1112	ACACTTACACTTCTCTCCT	5-10-5	32	該当なし	該当なし	589
546271	1097	1116	AGAAACACTTACACTTCTCT	5-10-5	60	該当なし	該当なし	590
547419	1101	1120	CTTAAGAAACACTTACACTT	5-10-5	51	該当なし	該当なし	591
547420	1112	1131	CCATAGATAATCTTAAGAAA	5-10-5	8	27633	27652	592
547421	1115	1134	CATCCATAGATAATCTTAAG	5-10-5	69	27636	27655	593
547422	1117	1136	ACCATCCATAGATAATCTTA	5-10-5	70	27638	27657	594
546275	1119	1138	GAACCATCCATAGATAATCT	5-10-5	87	27640	27659	595
546276	1123	1142	TGGAGAACCATCCATAGATA	5-10-5	74	27644	27663	596
546277	1146	1165	TGTGTCCCATACGCAATCCT	5-10-5	90	27667	27686	597
547423	1150	1169	CCCTTGTTGTCCCATACGCAA	5-10-5	95	27671	27690	598
546279	1153	1172	GCTCCCTTGTTGTCCCATACG	5-10-5	82	27674	27693	599
547424	1156	1175	AGAGCTCCCTTGTTGTCCCAT	5-10-5	90	27677	27696	600
546280	1158	1177	CCAGAGCTCCCTTGTTGTCCC	5-10-5	86	27679	27698	601
547425	1161	1180	TAACCAGAGCTCCCTTGTTGT	5-10-5	85	27682	27701	602
546281	1162	1181	GTAACCAGAGCTCCCTTGTTG	5-10-5	85	27683	27702	603
547426	1164	1183	GAGTAACCAGAGCTCCCTTG	5-10-5	92	27685	27704	604
547427	1166	1185	AAGAGTAACCAGAGCTCCCT	5-10-5	79	27687	27706	605
547428	1169	1188	TCAAAGAGTAACCAGAGCTC	5-10-5	78	27690	27709	606
546283	1171	1190	TCTCAAAGAGTAACCAGAGC	5-10-5	88	27692	27711	607
547429	1173	1192	AATCTCAAAGAGTAACCAGA	5-10-5	81	27694	27713	608
547430	1174	1193	CAATCTCAAAGAGTAACCAG	5-10-5	70	27695	27714	609
546284	1176	1195	CACAATCTCAAAGAGTAACC	5-10-5	89	27697	27716	610
546285	1180	1199	GTTACACAATCTCAAAGAGT	5-10-5	76	27701	27720	611
547431	1184	1203	CAGTGTTACACAATCTCAAA	5-10-5	67	27705	27724	612
547432	1186	1205	CCCAGTGTTACACAATCTCA	5-10-5	90	27707	27726	613
547433	1189	1208	GTCCCCAGTGTTACACAATC	5-10-5	63	27710	27729	614
546287	1192	1211	GTTGTCCCCAGTGTTACACA	5-10-5	82	27713	27732	615
546288	1240	1259	GTTTGTTCTCCAACAATGC	5-10-5	78	27916	27935	616
547434	1243	1262	AGAGTTTGTTCTCCAACAA	5-10-5	54	27919	27938	617
547435	1248	1267	CAAGAAGAGTTTGTTCTCCTC	5-10-5	85	27924	27943	618
546290	1251	1270	CCCCAAGAAGAGTTTGTTCC	5-10-5	86	27927	27946	619
547436	1253	1272	CTCCCCAAGAAGAGTTTGTT	5-10-5	0	27929	27948	620
547437	1255	1274	CTCTCCCCAAGAAGAGTTTG	5-10-5	50	27931	27950	621
547438	1261	1280	GGGCCACTCTCCCCAAGAAG	5-10-5	82	27937	27956	622
546291	1263	1282	CAGGGCCACTCTCCCCAAGA	5-10-5	81	27939	27958	623
547439	1298	1317	TCTGAGCTGTCAGCTTCACC	5-10-5	85	27974	27993	624

【 0 4 1 6 】

10

20

30

40

【表 8 - 3】

546293	1301	1320	GCCTCTGAGCTGTCAGCTTC	5-10-5	64	27977	27996	625
547440	1327	1346	TCCTATGAGTGACCCTCCAC	5-10-5	67	28003	28022	626
546294	1328	1347	GTCCTATGAGTGACCCTCCA	5-10-5	72	28004	28023	627
547441	1331	1350	GGTGTCTATGAGTGACCCT	5-10-5	62	28007	28026	628
547442	1332	1351	TGGTGTCTATGAGTGACCC	5-10-5	42	28008	28027	629
547443	1336	1355	CCACTGGTGTCTATGAGTG	5-10-5	70	28012	28031	630
546295	1337	1356	CCCACTGGTGTCTATGAGT	5-10-5	67	28013	28032	631
546296	1370	1389	GAAGCCCATCAAAGCAGTGG	5-10-5	27	該当なし	該当なし	632
546297	1397	1416	TATAGATGCGCCAAACATCC	5-10-5	82	30475	30494	633
547444	1398	1417	CTATAGATGCGCCAAACATC	5-10-5	71	30476	30495	634
547445	1402	1421	GCCACTATAGATGCGCCAAA	5-10-5	97	30480	30499	635
546299	1404	1423	ATGCCACTATAGATGCGCCA	5-10-5	84	30482	30501	636
546300	1424	1443	TAATGTCTGACAGATTTAAA	5-10-5	58	30502	30521	637
546301	1427	1446	TTGTAATGTCTGACAGATTT	5-10-5	93	30505	30524	638
546302	1444	1463	TGAGAAAGGTGTATCTTTTG	5-10-5	87	30522	30541	639
547446	1447	1466	TTGTGAGAAAGGTGTATCTT	5-10-5	84	30525	30544	640
546303	1448	1467	TTTGTGAGAAAGGTGTATCT	5-10-5	77	30526	30545	641
547447	1449	1468	ATTTGTGAGAAAGGTGTATC	5-10-5	80	30527	30546	642

10

20

【 0 4 1 7 】

【表 9 - 1】

表 9

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	96	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547448	1451	1470	TTATTTGTGAGAAAGGTGTA	5-10-5	75	30529	30548	643
547449	1453	1472	TTTTATTTGTGAGAAAGGTG	5-10-5	71	30531	30550	644
546304	1454	1473	CTTTTATTTGTGAGAAAGGT	5-10-5	94	30532	30551	645
547450	1456	1475	CTCTTTTATTTGTGAGAAAG	5-10-5	71	30534	30553	646
547451	1471	1490	TTGGTGAATAATAATCTCTT	5-10-5	75	30549	30568	647
546306	1472	1491	TTTGGTGAATAATAATCTCT	5-10-5	65	30550	30569	648
547452	1474	1493	GTTTTGGTGAATAATAATCT	5-10-5	47	30552	30571	649
546307	1478	1497	TATAGTTTTGGTGAATAATA	5-10-5	12	30556	30575	650
546308	1482	1501	ACTTTATAGTTTTGGTGAAT	5-10-5	57	30560	30579	651
546309	1492	1511	CCCTTCTGAGACTTTATAGT	5-10-5	88	30570	30589	652
546310	1496	1515	GATTCCTTCTGAGACTTTA	5-10-5	78	30574	30593	653
546311	1499	1518	CATGATTCCTTCTGAGACT	5-10-5	79	30577	30596	654
547453	1500	1519	TCATGATTCCTTCTGAGAC	5-10-5	81	30578	30597	655
547454	1502	1521	TATCATGATTCCTTCTGAG	5-10-5	92	30580	30599	656
547455	1503	1522	ATATCATGATTCCTTCTGA	5-10-5	88	30581	30600	657
547456	1506	1525	GCGATATCATGATTCCTTC	5-10-5	89	30584	30603	658
546313	1507	1526	GGCGATATCATGATTCCTT	5-10-5	60	30585	30604	659
547457	1509	1528	AAGGCGATATCATGATTCCT	5-10-5	89	30587	30606	660
547458	1513	1532	TATCAAGGCGATATCATGAT	5-10-5	84	30591	30610	661

【表 9 - 2】

547459	1519	1538	GAGTTTTATCAAGGCGATAT	5-10-5	28	30597	30616	662
547460	1522	1541	CTGGAGTTTTATCAAGGCGA	5-10-5	72	30600	30619	663
546316	1524	1543	GCCTGGAGTTTTATCAAGGC	5-10-5	51	30602	30621	664
546317	1528	1547	AGGAGCCTGGAGTTTTATCA	5-10-5	12	30606	30625	665
546318	1534	1553	ATTCAAAGGAGCCTGGAGTT	5-10-5	47	30612	30631	666
547461	1537	1556	GTAATTCAAAGGAGCCTGGA	5-10-5	49	30615	30634	667
547462	1539	1558	GTGTAATTCAAAGGAGCCTG	5-10-5	59	30617	30636	668
546319	1541	1560	CAGTGTAATTCAAAGGAGCC	5-10-5	50	30619	30638	669
547463	1564	1583	TAGGCATATTGGTTTTTGA	5-10-5	74	31870	31889	670
546320	1566	1585	GGTAGGCATATTGGTTTTTG	5-10-5	72	31872	31891	671
546321	1569	1588	GAAGGTAGGCATATTGGTTT	5-10-5	53	31875	31894	672
546322	1584	1603	CTTGTGTCACCTTTGGAAGG	5-10-5	74	31890	31909	673
547464	1585	1604	GCTTGTGTCACCTTTGGAAG	5-10-5	95	31891	31910	674
546323	1587	1606	GTGCTTGTGTCACCTTTGGA	5-10-5	94	31893	31912	675
547465	1592	1611	AAATTGTGCTTGTGTCACCT	5-10-5	88	31898	31917	676
547466	1596	1615	GTATAAATTGTGCTTGTGTC	5-10-5	82	31902	31921	677
546324	1597	1616	GGTATAAATTGTGCTTGTGT	5-10-5	73	31903	31922	678
547467	1598	1617	TGGTATAAATTGTGCTTGTG	5-10-5	80	31904	31923	679
547468	1600	1619	GTTGGTATAAATTGTGCTTG	5-10-5	61	31906	31925	680
546325	1602	1621	CAGTTGGTATAAATTGTGCT	5-10-5	74	31908	31927	681
546326	1607	1626	CCCAACAGTTGGTATAAATT	5-10-5	62	31913	31932	682
547469	1610	1629	TTACCCAACAGTTGGTATAA	5-10-5	67	31916	31935	683
546327	1612	1631	GGTACCCAACAGTTGGTAT	5-10-5	95	31918	31937	684
546328	1624	1643	GAAGCCCCATCCGGTTACCC	5-10-5	84	31930	31949	685
547470	1628	1647	TCGAGAAGCCCCATCCGGTT	5-10-5	70	31934	31953	686
546329	1631	1650	CCTTCGAGAAGCCCCATCCG	5-10-5	18	31937	31956	687
546330	1636	1655	TTTCTCCTTCGAGAAGCCCC	5-10-5	55	31942	31961	688
547471	1638	1657	CCTTCTCCTTCGAGAAGCC	5-10-5	58	31944	31963	689
547472	1641	1660	TCACCTTCTCCTTCGAGAA	5-10-5	44	該当なし	該当なし	690
546331	1642	1661	TTCACCTTCTCCTTCGAGA	5-10-5	59	該当なし	該当なし	691
547473	1649	1668	TTTGGATTTACCTTTCTCC	5-10-5	5	該当なし	該当なし	692
547474	1659	1678	TGTAGAATATTTGGATTTC	5-10-5	51	33103	33122	693
547475	1686	1705	TTTGTTACCAAAGGAATATT	5-10-5	44	33130	33149	694
547476	1688	1707	CATTTGTTACCAAAGGAATA	5-10-5	75	33132	33151	695
546336	1689	1708	TCATTTGTTACCAAAGGAAT	5-10-5	66	33133	33152	696
547477	1692	1711	TCTTCATTTGTTACCAAAGG	5-10-5	74	33136	33155	697
547478	1695	1714	CATTCTTCATTTGTTACCAA	5-10-5	85	33139	33158	698
546339	1712	1731	CTTGATATCTTTCTGGCAT	5-10-5	65	33156	33175	699
546340	1716	1735	TAATCTTGATATCTTTCTG	5-10-5	30	33160	33179	700

【 0 4 1 9 】

【表 9 - 3】

547479	1718	1737	TATAATCTTGATATCTTTC	5-10-5	48	33162	33181	701
547480	1756	1775	TTCTTTATAGCCAGCACAGA	5-10-5	60	33200	33219	702
547481	1758	1777	CCTTCTTTATAGCCAGCACA	5-10-5	71	33202	33221	703
547482	1760	1779	CCCCTTCTTTATAGCCAGCA	5-10-5	90	33204	33223	704
546343	1761	1780	CCCCCTTCTTTATAGCCAGC	5-10-5	97	33205	33224	705
547483	1762	1781	TCCCCCTTCTTTATAGCCAG	5-10-5	71	33206	33225	706
546345	1773	1792	CAAGCATCTTTTCCCCCTTC	5-10-5	86	33217	33236	707
546346	1796	1815	AGGGACCACCTGAATCTCCC	5-10-5	83	33895	33914	708
547484	1799	1818	CTAAGGGACCACCTGAATCT	5-10-5	69	33898	33917	709
546347	1800	1819	ACTAAGGGACCACCTGAATC	5-10-5	28	33899	33918	710
547485	1803	1822	CAAACCTAAGGGACCACCTGA	5-10-5	49	33902	33921	711
546348	1804	1823	GCAAACCTAAGGGACCACCTG	5-10-5	79	33903	33922	712
547486	1805	1824	TGCAAACCTAAGGGACCACCT	5-10-5	89	33904	33923	713
546349	1810	1829	GTGTTTGCAAACCTAAGGGAC	5-10-5	48	33909	33928	714
547487	1811	1830	TGTGTTTGCAAACCTAAGGGA	5-10-5	72	33910	33929	715
546350	1868	1887	CCCTGCGGGCACAGCCTTCA	5-10-5	88	33967	33986	716
546351	1873	1892	TTGCTCCCTGCGGGCACAGC	5-10-5	82	33972	33991	717
546352	1880	1899	CACCAGGTTGCTCCCTGCGG	5-10-5	75	33979	33998	718
547488	1881	1900	ACACCAGGTTGCTCCCTGCG	5-10-5	71	33980	33999	719

【 0 4 2 0 】

10

20

【表 10 - 1】

表 10

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	72	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547448	1451	1470	TTATTTGTGAGAAAGGTGTA	5-10-5	83	30529	30548	643
547449	1453	1472	TTTTATTTGTGAGAAAGGTG	5-10-5	73	30531	30550	644
546304	1454	1473	CTTTATTTGTGAGAAAGGT	5-10-5	86	30532	30551	645
547450	1456	1475	CTCTTTTATTTGTGAGAAAG	5-10-5	67	30534	30553	646
547451	1471	1490	TTGGTGAATAATAATCTCTT	5-10-5	64	30549	30568	647
546306	1472	1491	TTGGTGAATAATAATCTCT	5-10-5	71	30550	30569	648
547452	1474	1493	GTTTTGGTGAATAATAATCT	5-10-5	62	30552	30571	649
546307	1478	1497	TATAGTTTTGGTGAATAATA	5-10-5	0	30556	30575	650
546308	1482	1501	ACTTTATAGTTTTGGTGAAT	5-10-5	43	30560	30579	651
546309	1492	1511	CCCTTCTGAGACTTTATAGT	5-10-5	81	30570	30589	652
546310	1496	1515	GATCCCTTCTGAGACTTTA	5-10-5	67	30574	30593	653
546311	1499	1518	CATGATCCCTTCTGAGACT	5-10-5	76	30577	30596	654
547453	1500	1519	TCATGATCCCTTCTGAGAC	5-10-5	81	30578	30597	655
547454	1502	1521	TATCATGATCCCTTCTGAG	5-10-5	78	30580	30599	656
547455	1503	1522	ATATCATGATCCCTTCTGA	5-10-5	66	30581	30600	657
547456	1506	1525	GCGATATCATGATCCCTTC	5-10-5	96	30584	30603	658
546313	1507	1526	GGCGATATCATGATCCCTT	5-10-5	75	30585	30604	659
547457	1509	1528	AAGGCGATATCATGATCCC	5-10-5	92	30587	30606	660
547458	1513	1532	TATCAAGGCGATATCATGAT	5-10-5	64	30591	30610	661

【表 10 - 2】

547459	1519	1538	GAGTTTTATCAAGGCGATAT	5-10-5	51	30597	30616	662
547460	1522	1541	CTGGAGTTTTATCAAGGCGA	5-10-5	75	30600	30619	663
546316	1524	1543	GCCTGGAGTTTTATCAAGGC	5-10-5	60	30602	30621	664
546317	1528	1547	AGGAGCCTGGAGTTTTATCA	5-10-5	31	30606	30625	665
546318	1534	1553	ATTCAAAGGAGCCTGGAGTT	5-10-5	46	30612	30631	666
547461	1537	1556	GTAATTCAAAGGAGCCTGGA	5-10-5	55	30615	30634	667
547462	1539	1558	GTGTAATTCAAAGGAGCCTG	5-10-5	54	30617	30636	668
546319	1541	1560	CAGTGTAATTCAAAGGAGCC	5-10-5	61	30619	30638	669
547463	1564	1583	TAGGCATATTGGTTTTTGA	5-10-5	84	31870	31889	670
546320	1566	1585	GGTAGGCATATTGGTTTTTG	5-10-5	69	31872	31891	671
546321	1569	1588	GAAGGTAGGCATATTGGTTT	5-10-5	56	31875	31894	672
546322	1584	1603	CTTGTGTCACCTTTGGAAGG	5-10-5	68	31890	31909	673
547464	1585	1604	GCTTGTGTCACCTTTGGAAG	5-10-5	84	31891	31910	674
546323	1587	1606	GTGCTTGTGTCACCTTTGGA	5-10-5	80	31893	31912	675
547465	1592	1611	AAATTGTGCTTGTGTCACCT	5-10-5	85	31898	31917	676
547466	1596	1615	GTATAAATTGTGCTTGTGTC	5-10-5	43	31902	31921	677
546324	1597	1616	GGTATAAATTGTGCTTGTGT	5-10-5	82	31903	31922	678
547467	1598	1617	TGGTATAAATTGTGCTTGTG	5-10-5	65	31904	31923	679
547468	1600	1619	GTTGGTATAAATTGTGCTTG	5-10-5	46	31906	31925	680
546325	1602	1621	CAGTTGGTATAAATTGTGCT	5-10-5	79	31908	31927	681
546326	1607	1626	CCCAACAGTTGGTATAAATT	5-10-5	64	31913	31932	682
547469	1610	1629	TTACCCAACAGTTGGTATAA	5-10-5	50	31916	31935	683
546327	1612	1631	GGTTACCCAACAGTTGGTAT	5-10-5	84	31918	31937	684
546328	1624	1643	GAAGCCCCATCCGGTTACCC	5-10-5	81	31930	31949	685
547470	1628	1647	TCGAGAAGCCCCATCCGGTT	5-10-5	68	31934	31953	686
546329	1631	1650	CCTTCGAGAAGCCCCATCCG	5-10-5	8	31937	31956	687
546330	1636	1655	TTTCTCCTTCGAGAAGCCCC	5-10-5	67	31942	31961	688
547471	1638	1657	CCTTCTCCTTCGAGAAGCC	5-10-5	43	31944	31963	689
547472	1641	1660	TCACCTTCTCCTTCGAGAA	5-10-5	42	該当なし	該当なし	690
546331	1642	1661	TTCACCTTCTCCTTCGAGA	5-10-5	44	該当なし	該当なし	691
547473	1649	1668	TTTGGATTTACCTTTCTCC	5-10-5	26	該当なし	該当なし	692
547474	1659	1678	TGTAGAATATTTTGGATTTC	5-10-5	34	33103	33122	693
547475	1686	1705	TTTGTTACCAAAGGAATATT	5-10-5	42	33130	33149	694
547476	1688	1707	CATTTGTTACCAAAGGAATA	5-10-5	71	33132	33151	695
546336	1689	1708	TCATTTGTTACCAAAGGAAT	5-10-5	73	33133	33152	696
547477	1692	1711	TCTTCATTTGTTACCAAAGG	5-10-5	68	33136	33155	697
547478	1695	1714	CATTCTTCATTTGTTACCAA	5-10-5	55	33139	33158	698
546339	1712	1731	CTTGATATCTTTTCTGGCAT	5-10-5	64	33156	33175	699
546340	1716	1735	TAATCTTGATATCTTTTCTG	5-10-5	56	33160	33179	700

【 0 4 2 2 】

10

20

30

40

【表 10-3】

547479	1718	1737	TATAATCTTGATATCTTTTC	5-10-5	9	33162	33181	701
547480	1756	1775	TTCTTTATAGCCAGCACAGA	5-10-5	49	33200	33219	702
547481	1758	1777	CCTTCTTTATAGCCAGCACA	5-10-5	77	33202	33221	703
547482	1760	1779	CCCCTCTTTATAGCCAGCA	5-10-5	65	33204	33223	704
546343	1761	1780	CCCCCTTCTTTATAGCCAGC	5-10-5	91	33205	33224	705
547483	1762	1781	TCCCCCTTCTTTATAGCCAG	5-10-5	77	33206	33225	706
546345	1773	1792	CAAGCATCTTTCCCCCTTC	5-10-5	80	33217	33236	707
546346	1796	1815	AGGGACCACCTGAATCTCCC	5-10-5	70	33895	33914	708
547484	1799	1818	CTAAGGGACCACCTGAATCT	5-10-5	64	33898	33917	709
546347	1800	1819	ACTAAGGGACCACCTGAATC	5-10-5	22	33899	33918	710
547485	1803	1822	CAAACCTAAGGGACCACCTGA	5-10-5	66	33902	33921	711
546348	1804	1823	GCAAACCTAAGGGACCACCTG	5-10-5	76	33903	33922	712
547486	1805	1824	TGCAAACCTAAGGGACCACCT	5-10-5	78	33904	33923	713
546349	1810	1829	GTGTTTGCAAACCTAAGGGAC	5-10-5	35	33909	33928	714
547487	1811	1830	TGTGTTTGCAAACCTAAGGGA	5-10-5	61	33910	33929	715
546350	1868	1887	CCCTGCGGGCACAGCCTTCA	5-10-5	74	33967	33986	716
546351	1873	1892	TTGCTCCCTGCGGGCACAGC	5-10-5	60	33972	33991	717
546352	1880	1899	CACCAGGTTGCTCCCTGCGG	5-10-5	74	33979	33998	718
547488	1881	1900	ACACCAGGTTGCTCCCTGCG	5-10-5	72	33980	33999	719

【0423】

10

20

【表 1 1 - 1】

表 1 1

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	90	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547489	1883	1902	AGACACCAGGTTGCTCCCTG	5-10-5	34	33982	34001	720
547490	1885	1904	GTAGACACCAGGTTGCTCCC	5-10-5	55	33984	34003	721
546353	1900	1919	CTCAGCGACTTTGGTGTAGA	5-10-5	55	33999	34018	722
546354	1903	1922	GTACTCAGCGACTTTGGTGT	5-10-5	47	34002	34021	723
547491	1906	1925	CATGTACTCAGCGACTTTGG	5-10-5	47	34005	34024	724
547492	1911	1930	CAGTCCATGTACTCAGCGAC	5-10-5	62	34010	34029	725
546356	1913	1932	TCCAGTCCATGTACTCAGCG	5-10-5	60	34012	34031	726
546357	1947	1966	GCTTTTCCATCACTGCTCTG	5-10-5	79	34046	34065	727
546358	1951	1970	CTGAGCTTTTCCATCACTGC	5-10-5	83	34050	34069	728
547493	1952	1971	TCTGAGCTTTTCCATCACTG	5-10-5	72	34051	34070	729
546359	1955	1974	GCATCTGAGCTTTTCCATCA	5-10-5	79	34054	34073	730
546360	1958	1977	ACTGCATCTGAGCTTTTCCA	5-10-5	13	34057	34076	731
547494	1963	1982	TGGTGACTGCATCTGAGCTT	5-10-5	70	34062	34081	732
547495	1965	1984	GCTGGTGACTGCATCTGAGC	5-10-5	61	34064	34083	733
547496	1967	1986	ATGCTGGTGACTGCATCTGA	5-10-5	80	34066	34085	734
546362	1969	1988	TCATGCTGGTGACTGCATCT	5-10-5	71	34068	34087	735
546363	1973	1992	CTTCTCATGCTGGTGACTGC	5-10-5	81	34072	34091	736
547497	1977	1996	ACTGCTTCTCATGCTGGTGA	5-10-5	68	34076	34095	737
546364	1979	1998	GGACTGCTTCTCATGCTGGT	5-10-5	61	34078	34097	738

【 0 4 2 4】

【表 1 1 - 2】

547498	1981	2000	CTGGACTGCTTCTCATGCTG	5-10-5	44	34080	34099	739
547499	1983	2002	CTCTGGACTGCTTCTCATGC	5-10-5	65	34082	34101	740
546365	1986	2005	AGACTCTGGACTGCTTCTCA	5-10-5	64	34085	34104	741
547500	1989	2008	CCTAGACTCTGGACTGCTTC	5-10-5	65	34088	34107	742
546366	1991	2010	TGCCTAGACTCTGGACTGCT	5-10-5	79	34090	34109	743
547501	1993	2012	ATTGCCTAGACTCTGGACTG	5-10-5	55	34092	34111	744
546367	1997	2016	AAAAATTGCCTAGACTCTGG	5-10-5	61	34096	34115	745
546368	2003	2022	GGTTGTAAAAATTGCCTAGA	5-10-5	44	34102	34121	746
547502	2006	2025	TCAGGTTGTAAAAATTGCCT	5-10-5	64	34105	34124	747
546369	2007	2026	CTCAGGTTGTAAAAATTGCC	5-10-5	51	34106	34125	748
547503	2008	2027	ACTCAGGTTGTAAAAATTGC	5-10-5	66	34107	34126	749
547504	2010	2029	GAACTCAGGTTGTAAAAATT	5-10-5	37	34109	34128	750
546370	2014	2033	ACTTGAACTCAGGTTGTAAA	5-10-5	34	34113	34132	751
547505	2015	2034	GACTTGAACTCAGGTTGTAA	5-10-5	69	34114	34133	752
546372	2021	2040	GAATTTGACTTGAACCTCAGG	5-10-5	49	34120	34139	753
546373	2025	2044	CTCAGAATTTGACTTGAACCT	5-10-5	59	34124	34143	754
547506	2028	2047	AGGCTCAGAATTTGACTTGA	5-10-5	78	34127	34146	755
547507	2029	2048	CAGGCTCAGAATTTGACTTGA	5-10-5	56	34128	34147	756
546374	2030	2049	CCAGGCTCAGAATTTGACTT	5-10-5	50	34129	34148	757
547508	2032	2051	CCCCAGGCTCAGAATTTGAC	5-10-5	69	34131	34150	758
547509	2034	2053	CCCCCAGGCTCAGAATTTG	5-10-5	58	34133	34152	759
546375	2036	2055	GACCCCCAGGCTCAGAATT	5-10-5	48	34135	34154	760
547510	2041	2060	ATGAGGACCCCCAGGCTCA	5-10-5	40	34140	34159	761
547511	2042	2061	GATGAGGACCCCCAGGCTC	5-10-5	53	34141	34160	762
547512	2045	2064	GCAGATGAGGACCCCCAGG	5-10-5	74	34144	34163	763
547513	2046	2065	TGCAGATGAGGACCCCCAG	5-10-5	72	34145	34164	764
546378	2048	2067	TTTGCAGATGAGGACCCCC	5-10-5	79	34147	34166	765
546379	2056	2075	CTCCATGCTTTGCAGATGAG	5-10-5	69	34155	34174	766
546380	2062	2081	GCCACTCTCCATGCTTTGCA	5-10-5	81	34161	34180	767
547514	2066	2085	AGATGCCACTCTCCATGCTT	5-10-5	85	34165	34184	768
546381	2068	2087	GAAGATGCCACTCTCCATGC	5-10-5	73	34167	34186	769
547515	2069	2088	AGAAGATGCCACTCTCCATG	5-10-5	58	34168	34187	770
546382	2072	2091	CAAAGAAGATGCCACTCTCC	5-10-5	58	34171	34190	771
547516	2076	2095	GATGCAAAGAAGATGCCACT	5-10-5	48	34175	34194	772
546383	2077	2096	GGATGCAAAGAAGATGCCAC	5-10-5	57	34176	34195	773
547517	2079	2098	TAGGATGCAAAGAAGATGCC	5-10-5	57	34178	34197	774
547518	2083	2102	TCCTTAGGATGCAAAGAAGA	5-10-5	51	34182	34201	775
546384	2085	2104	CGTCCTTAGGATGCAAAGAA	5-10-5	81	34184	34203	776
546385	2120	2139	ATTGTCCTCAGCAGCTCTGA	5-10-5	67	34219	34238	777

【 0 4 2 5】

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

547519	該当なし	該当なし	CCAGACATTGTCCTCAGCAG	5-10-5	76	34225	34244	778
546386	該当なし	該当なし	AGCCAGACATTGTCCTCAGC	5-10-5	78	34227	34246	779
547520	該当なし	該当なし	TCAGCCAGACATTGTCCTCA	5-10-5	76	34229	34248	780
547521	該当なし	該当なし	CTTCAGCCAGACATTGTCCT	5-10-5	58	34231	34250	781
546387	該当なし	該当なし	AGCGGGCTTCAGCCAGACAT	5-10-5	77	34237	34256	782
547522	該当なし	該当なし	GAAAGCGGGCTTCAGCCAGA	5-10-5	73	34240	34259	783
546388	該当なし	該当なし	CTGAAAGCGGGCTTCAGCCA	5-10-5	71	34242	34261	784
546389	2147	2166	CGTGCTGAAAGCGGGCTTCA	5-10-5	71	34246	34265	785
546390	2165	2184	GTCAGCCCCTGGTTACGGCG	5-10-5	70	34264	34283	786
547523	2167	2186	TTGTCAGCCCCTGGTTACGG	5-10-5	69	34266	34285	787
547524	2169	2188	CATTGTCAGCCCCTGGTTAC	5-10-5	58	34268	34287	788
546391	2170	2189	GCATTGTCAGCCCCTGGTTA	5-10-5	54	34269	34288	789
547525	2174	2193	CCTCGCATTGTCAGCCCCTG	5-10-5	78	34273	34292	790
546392	2176	2195	GACCTCGCATTGTCAGCCCC	5-10-5	72	34275	34294	791
547526	2178	2197	GCGACCTCGCATTGTCAGCC	5-10-5	59	34277	34296	792
547527	2185	2204	CTCAGTTGCGACCTCGCATT	5-10-5	58	34284	34303	793
546393	2186	2205	TCTCAGTTGCGACCTCGCAT	5-10-5	77	34285	34304	794
546394	2196	2215	GTCATGGAGATCTCAGTTGC	5-10-5	71	34295	34314	795
547528	2200	2219	CACAGTCATGGAGATCTCAG	5-10-5	78	34299	34318	796

10

20

【 0 4 2 6 】

【表 1 2 - 1】

表 1 2

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	90	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546403	該当なし	該当なし	CCATGAACATCCTATCCGTG	5-10-5	83	3282	3301	797
546406	該当なし	該当なし	TGTCCTGTCAACATATTCCA	5-10-5	80	3299	3318	798
546409	該当なし	該当なし	GGGTTTCTGCCAACAGTTTC	5-10-5	77	3326	3345	799
546410	該当なし	該当なし	GACTTTGGGTTTCTGCCAAC	5-10-5	83	3332	3351	800
546411	該当なし	該当なし	ATATTGACTTTGGGTTTCTG	5-10-5	56	3337	3356	801
546412	該当なし	該当なし	GGCTTCAATATTGACTTTGG	5-10-5	84	3344	3363	802
546416	該当なし	該当なし	CTGCAGGCAATATTTTGCTT	5-10-5	62	3364	3383	803
546418	該当なし	該当なし	ATGTGGCACTGCAGGCAATA	5-10-5	72	3372	3391	804
546419	該当なし	該当なし	TTCTAATGTGGCACTGCAGG	5-10-5	65	3377	3396	805
546421	該当なし	該当なし	TCAAGCTGTTCTAATGTGGC	5-10-5	71	3385	3404	806
546422	該当なし	該当なし	ACGGTCTTCAAGCTGTTCTA	5-10-5	72	3392	3411	807
546425	該当なし	該当なし	GGTCAATCTGACTAGTGAAT	5-10-5	69	2284	2303	808
546426	該当なし	該当なし	TCTCTGGTCAATCTGACTAG	5-10-5	49	2289	2308	809
546429	該当なし	該当なし	GCCCACCAACAATCTCTGGT	5-10-5	84	2301	2320	810
546432	該当なし	該当なし	GACCCCAACAGACAGCCAC	5-10-5	62	2315	2334	811
546444	該当なし	該当なし	CCAGAATCATGCCTTGTGGG	5-10-5	61	4765	4784	812
546447	該当なし	該当なし	GTCACCATAGACCCAGAATC	5-10-5	68	4777	4796	813
546450	該当なし	該当なし	GTGGCCCTCTTAAGTCACCA	5-10-5	73	4790	4809	814
546453	該当なし	該当なし	CTCATTGTTGTGTGGCCCTC	5-10-5	82	4801	4820	815

【 0 4 2 7】

【表 1 2 - 2】

546459	該当なし	該当なし	GTAGCCATACATCTGAGGAA	5-10-5	46	4830	4849	816
546461	該当なし	該当なし	ATGTTTATTGTAGCCATACA	5-10-5	53	4839	4858	817
546492	該当なし	該当なし	CTCGCCTTTGTGACTCGATT	5-10-5	61	26263	26282	818
546493	該当なし	該当なし	CATACTCGCCTTTGTGACTC	5-10-5	35	26267	26286	819
546494	該当なし	該当なし	GCATACTCGCCTTTGTGACT	5-10-5	67	26268	26287	820
546495	該当なし	該当なし	TGCATACTCGCCTTTGTGAC	5-10-5	65	26269	26288	821
546395	2209	2228	TTCACAACACACAGTCATGG	5-10-5	72	34308	34327	822
546397	2233	2252	TTTTTTGATCTTTCACCAATT	5-10-5	55	該当なし	該当なし	823
546496	該当なし	該当なし	ATGCATACTCGCCTTTGTGA	5-10-5	54	26270	26289	824
						26301	26320	
546497	該当なし	該当なし	CATGCATACTCGCCTTTGTG	5-10-5	56	26271	26290	825
						26302	26321	
546498	該当なし	該当なし	CCATGCATACTCGCCTTTGT	5-10-5	65	26272	26291	826
						26303	26322	
547529	2203	2222	ACACACAGTCATGGAGATCT	5-10-5	49	34302	34321	827
547530	2206	2225	ACAACACACAGTCATGGAGA	5-10-5	63	34305	34324	828
547531	2213	2232	TTATTTACACAACACACAGTC	5-10-5	69	34312	34331	829
546499	該当なし	該当なし	TCCATGCATACTCGCCTTTG	5-10-5	20	26273	26292	830
546500	該当なし	該当なし	TTCCATGCATACTCGCCTTT	5-10-5	46	26274	26293	831
546501	該当なし	該当なし	TTCCATGCATACTCGCCTT	5-10-5	53	26275	26294	832
546502	該当なし	該当なし	GATTTTCCATGCATACTCGC	5-10-5	37	26278	26297	833
546503	該当なし	該当なし	GTGATGCGATTTTCCATGCA	5-10-5	53	26285	26304	834
546508	該当なし	該当なし	GCAGCAAGTGCTCCCCATGC	5-10-5	43	26317	26336	835
546511	該当なし	該当なし	GTGATGAAAGTACAGCAGCA	5-10-5	50	26331	26350	836
546683	該当なし	該当なし	TCCTATCCGTGTTTACAGCTGT	5-10-5	69	3273	3292	837
546684	該当なし	該当なし	TACTCTCTACATACTCAGGA	5-10-5	71	3561	3580	838
546687	該当なし	該当なし	TGAGACCTCCAGACTACTGT	5-10-5	76	3847	3866	839
546690	該当なし	該当なし	CTCTGCTGGTTTTAGACCAC	5-10-5	44	4027	4046	840
546695	該当なし	該当なし	GGGACAATCTCCACCCCCGA	5-10-5	36	4225	4244	841
546698	該当なし	該当なし	TGCAGAGTGTCATCTGCGAA	5-10-5	59	4387	4406	842
546700	該当なし	該当なし	TGGTTCCCTAGCGGTCCAGA	5-10-5	78	4561	4580	843
546705	該当なし	該当なし	CCCCTGTAGTTGGCTGTGGT	5-10-5	66	5046	5065	844
546707	該当なし	該当なし	GCAAGTCAAAGAGTGTCAC	5-10-5	73	5283	5302	845
546710	該当なし	該当なし	GAAGCCTGTTAGAGTTGGCC	5-10-5	73	5576	5595	846
546719	該当なし	該当なし	CCCCCATGTCCATGGACTTT	5-10-5	55	6329	6348	847
547532	該当なし	該当なし	CTGCCAACAGTTTCAACTTT	5-10-5	65	3320	3339	848
547533	該当なし	該当なし	TTTTGCTTGGCTTCAATATT	5-10-5	23	3352	3371	849
547534	該当なし	該当なし	ATCTGACTAGTGAATGGCTT	5-10-5	72	2279	2298	850
547535	該当なし	該当なし	AGACAGCCCACCAACAATCT	5-10-5	28	2306	2325	851

10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

547536	該当なし	該当なし	TGCATAGACCCCAACAGACA	5-10-5	48	2321	2340	852
547537	該当なし	該当なし	CCTGTGCATAGACCCCAACA	5-10-5	65	2325	2344	853
547538	該当なし	該当なし	CCAGCAGAAATCCTGTGCAT	5-10-5	77	2336	2355	854
547539	該当なし	該当なし	AGAACTCCAGCAGAAATCCT	5-10-5	43	2342	2361	855
547540	該当なし	該当なし	TTGTGTGGCCCTCTTAAGTC	5-10-5	44	4794	4813	856
547541	該当なし	該当なし	TATAGATGTTTATTGTAGCC	5-10-5	36	4844	4863	857
547542	該当なし	該当なし	ATACTCGCCTTTGTGACTCG	5-10-5	35	26266	26285	858
547543	該当なし	該当なし	TTTTCCATGCATACTCGCCT	5-10-5	54	26276	26295	859
547544	該当なし	該当なし	TCGCCTTTGTGATGCGATTT	5-10-5	15	26293	26312	860
547545	該当なし	該当なし	ATACTCGCCTTTGTGATGCG	5-10-5	43	26297	26316	861
547546	該当なし	該当なし	CATACTCGCCTTTGTGATGC	5-10-5	11	26298	26317	862
547547	該当なし	該当なし	GCATACTCGCCTTTGTGATG	5-10-5	42	26299	26318	863
547548	該当なし	該当なし	TGCATACTCGCCTTTGTGAT	5-10-5	61	26300	26319	864
547549	該当なし	該当なし	CCCATGCATACTCGCCTTTG	5-10-5	36	26304	26323	865
547550	該当なし	該当なし	CCCCATGCATACTCGCCTTT	5-10-5	53	26305	26324	866
547551	該当なし	該当なし	TCCCCATGCATACTCGCCTT	5-10-5	38	26306	26325	867
547552	該当なし	該当なし	CTCCCCATGCATACTCGCCT	5-10-5	53	26307	26326	868
547553	該当なし	該当なし	TGCTCCCCATGCATACTCGC	5-10-5	64	26309	26328	869
547554	該当なし	該当なし	GCTCTGATTGGGTCACCACA	5-10-5	50	5743	5762	870
547555	該当なし	該当なし	TGTCTCCTTCCACTTGCTCC	5-10-5	58	5923	5942	871
547556	該当なし	該当なし	GCCATTTTATCCCTGAGATT	5-10-5	55	6130	6149	872
547557	該当なし	該当なし	CTGTGCTGTATTTGGAGCC	5-10-5	59	6413	6432	873

10

20

【 0 4 2 9 】

【表 1 3 - 1】

表 1 3

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	85	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546732	該当なし	該当なし	GGATTTGGCCCTGAGCCCCA	5-10-5	14	6933	6952	874
546735	該当なし	該当なし	CAACCTGTCCATTCCTGGG	5-10-5	46	7082	7101	875
546739	該当なし	該当なし	ATTCGGTGTCTTTACTGGCT	5-10-5	89	7228	7247	876
546746	該当なし	該当なし	TCCTGTTGCCGTGACATGCTA	5-10-5	65	7694	7713	877
546747	該当なし	該当なし	CTCCCACTGACTGACTACTC	5-10-5	64	7904	7923	878
546749	該当なし	該当なし	GCTGGTCCTTGAACCCCGTG	5-10-5	53	8259	8278	879
546753	該当なし	該当なし	CTGGCTCACTATAGGCCCA	5-10-5	91	8655	8674	880
546756	該当なし	該当なし	ATAAGCATCTCTCTGACCTA	5-10-5	47	9105	9124	881
546763	該当なし	該当なし	GCTTCCCCAATACTTGCTGG	5-10-5	84	9695	9714	882
546765	該当なし	該当なし	GTGTCCAGAATACTGCCCA	5-10-5	82	10053	10072	883
546770	該当なし	該当なし	GTGGACGACTGCCCTGTGCC	5-10-5	74	10435	10454	884
546773	該当なし	該当なし	TCTCTAGCATCCTAGTCCTC	5-10-5	67	10586	10605	885
546780	該当なし	該当なし	ATACTGGCTAAGTCAGGCC	5-10-5	83	10982	11001	886
546784	該当なし	該当なし	GGCAGGGAGGTGGATTATTC	5-10-5	58	11440	11459	887
546789	該当なし	該当なし	GCTTCTCTATCTCCAGTGT	5-10-5	79	12228	12247	888
546791	該当なし	該当なし	GATGCATGCAGCAATACAGG	5-10-5	52	12385	12404	889
546795	該当なし	該当なし	GTCTCGATGGCAAGCTGTAC	5-10-5	72	12650	12669	890
546796	該当なし	該当なし	GTACTCACCGGTACTCTGCC	5-10-5	82	12804	12823	891
546799	該当なし	該当なし	ATGAAGGGCGAGGCGCAGTG	5-10-5	5	13258	13277	892
546803	該当なし	該当なし	CCCCATACATCTATGCAAAT	5-10-5	40	13551	13570	893
546804	該当なし	該当なし	ACATGACTCCAGTGATGGAT	5-10-5	57	13632	13651	894
546808	該当なし	該当なし	AAAATGACACCAAAATTCGC	5-10-5	0	13841	13860	895
546811	該当なし	該当なし	TGGACATCCTTCCCCTCGCA	5-10-5	49	13967	13986	896

【表 1 3 - 2】

546817	該当なし	該当なし	GCTCTGAGCCTTCCGCCTCT	5-10-5	77	14472	14491	897
546822	該当なし	該当なし	ACTAGTTTCCTATAACTGCT	5-10-5	32	14735	14754	898
546823	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAACTGC	5-10-5	44	14736	14755	899
546824	該当なし	該当なし	GTACTAGTTTCCTATAACTG	5-10-5	79	14737	14756	900
546825	該当なし	該当なし	GTATCACTGTACTAGTTTCC	5-10-5	96	14745	14764	901
						14816	14835	
						14887	14906	
						14946	14965	
						15006	15025	
						15078	15097	
						15221	15240	
						15293	15312	
						15352	15371	
						15412	15431	
						15484	15503	
						15556	15575	
						15614	15633	
						15686	15705	
						15816	15835	
						15888	15907	
						15946	15965	
546826	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTACTAGTTTC	5-10-5	90	14746	14765	902
						14817	14836	
						14888	14907	
						14947	14966	
						15007	15026	
						15079	15098	
						15222	15241	
						15294	15313	
						15353	15372	
						15413	15432	
						15485	15504	
						15557	15576	
						15615	15634	
						15687	15706	
						15817	15836	
						15889	15908	
						15947	15966	

【 0 4 3 1 】

【表 1 3 - 3】

546827	該当なし	該当なし	CAGTATCACTGTACTAGTTT	5-10-5	98	14747	14766	903
						14818	14837	
						14889	14908	
						14948	14967	
						15008	15027	
						15080	15099	
						15152	15171	
						15223	15242	
						15295	15314	
						15354	15373	
						15414	15433	
						15486	15505	
						15558	15577	
						15616	15635	
						15688	15707	
						15818	15837	
						15890	15909	
						15948	15967	
546828	該当なし	該当なし	ACAGTATCACTGTACTAGTT	5-10-5	95	14748	14767	904
						14819	14838	
						14890	14909	
						14949	14968	
						15009	15028	
						15081	15100	
						15153	15172	
						15224	15243	
						15296	15315	
						15355	15374	
						15415	15434	
						15487	15506	
						15559	15578	
						15617	15636	
						15689	15708	
						15819	15838	
						15891	15910	
						15949	15968	

10

20

30

【 0 4 3 2 】

【表 1 3 - 4】

546829	該当なし	該当なし	AACAGTATCACTGTACTAGT	5-10-5	94	14749	14768	905
						14820	14839	
						14891	14910	
						14950	14969	
						15010	15029	
						15082	15101	
						15154	15173	
						15225	15244	
						15297	15316	
						15356	15375	
						15416	15435	
						15488	15507	
						15560	15579	
						15618	15637	
						15690	15709	
						15820	15839	
546830	該当なし	該当なし	TAACAGTATCACTGTACTAG	5-10-5	78	15892	15911	906
						15950	15969	
						14750	14769	
						14821	14840	
						14892	14911	
						14951	14970	
						15011	15030	
						15083	15102	
						15155	15174	
						15226	15245	
						15298	15317	
						15357	15376	
						15417	15436	
						15489	15508	
						15561	15580	
						15619	15638	
						15691	15710	
						15821	15840	
						15893	15912	
						15951	15970	

10

20

30

【 0 4 3 3 】

【表 1 3 - 5】

546831	該当なし	該当なし	TCTAACAGTATCACTGTACT	5-10-5	79	14752	14771	907
						14823	14842	
						14894	14913	
						15013	15032	
						15085	15104	
						15228	15247	
						15300	15319	
						15419	15438	
						15491	15510	
						15621	15640	
						15823	15842	
						15953	15972	
546832	該当なし	該当なし	CTCTAACAGTATCACTGTAC	5-10-5	88	14753	14772	908
						14824	14843	
						14895	14914	
						15014	15033	
						15086	15105	
						15229	15248	
						15301	15320	
						15420	15439	
						15492	15511	
						15622	15641	
						15824	15843	
						15954	15973	
546833	該当なし	該当なし	ACTCTAACAGTATCACTGTA	5-10-5	90	14754	14773	909
						14825	14844	
						14896	14915	
						15015	15034	
						15087	15106	
						15230	15249	
						15302	15321	
						15421	15440	
						15493	15512	
						15623	15642	
						15825	15844	
						15955	15974	

10

20

30

【 0 4 3 4】

【表 1 3 - 6】

546834	該当なし	該当なし	AACTCTAACAGTATCACTGT	5-10-5	86	14755	14774	910
						14826	14845	
						14897	14916	
						15016	15035	
						15088	15107	
						15231	15250	
						15303	15322	
						15422	15441	
						15494	15513	
						15624	15643	
						15826	15845	
546835	該当なし	該当なし	TAACTCTAACAGTATCACTG	5-10-5	86	14756	14775	911
						14827	14846	
						14898	14917	
						15017	15036	
						15089	15108	
						15232	15251	
						15304	15323	
						15423	15442	
						15495	15514	
						15625	15644	
						15827	15846	
546836	該当なし	該当なし	ATAACTCTAACAGTATCACT	5-10-5	30	14757	14776	912
						14828	14847	
						14899	14918	
						15018	15037	
						15090	15109	
						15233	15252	
						15305	15324	
						15424	15443	
						15496	15515	
						15626	15645	
						15828	15847	
						15958	15977	

10

20

30

【 0 4 3 5 】

【表 1 3 - 7】

546837	該当なし	該当なし	TATAACTCTAACAGTATCAC	5-10-5	0	14758	14777	913
						14829	14848	
						14900	14919	
						15019	15038	
						15091	15110	
						15234	15253	
						15306	15325	
						15425	15444	
						15497	15516	
						15627	15646	
546838	該当なし	該当なし	CTATAACTCTAACAGTATCA	5-10-5	43	15829	15848	914
						15959	15978	
						14759	14778	
						14830	14849	
						14901	14920	
						15020	15039	
						15092	15111	
						15235	15254	
						15307	15326	
						15426	15445	
546839	該当なし	該当なし	CCTATAACTCTAACAGTATC	5-10-5	47	15498	15517	915
						15628	15647	
						15830	15849	
						15960	15979	
						14760	14779	
						14831	14850	
						14902	14921	
						15021	15040	
						15093	15112	
						15236	15255	
546840	該当なし	該当なし	CTGTCCTATAACTCTAACAG	5-10-5	53	15308	15327	916
						15427	15446	
546841	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATAACTCTAAC	5-10-5	38	15499	15518	917
						15629	15648	
546842	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATAACTCTAA	5-10-5	54	15831	15850	918
						15961	15980	
546843	該当なし	該当なし	TATCACTGTCCTATAACTCT	5-10-5	52	14764	14783	919
						14835	14854	
						14766	14785	917
						14837	14856	
						14767	14786	918
						14838	14857	
						14769	14788	919
						14840	14859	

【 0 4 3 6 】

【表 1 3 - 8】

546844	該当なし	該当なし	GTCCTATATCACTGTCCTAT	5-10-5	75	14775	14794	920
						14846	14865	
						15180	15199	
						15716	15735	
546845	該当なし	該当なし	TGTCCTATATCACTGTCCTA	5-10-5	75	14776	14795	921
						14847	14866	
						15181	15200	
						15717	15736	
546846	該当なし	該当なし	CTGTCCTATATCACTGTCCT	5-10-5	95	14777	14796	922
						14848	14867	
						15182	15201	
						15718	15737	
546847	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATATCACTGTCC	5-10-5	88	14778	14797	923
						14849	14868	
						15183	15202	
						15719	15738	
546848	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATATCACTGT	5-10-5	86	14780	14799	924
						14851	14870	
						14976	14995	
						15185	15204	
						15257	15276	
						15382	15401	
						15520	15539	
						15650	15669	
						15721	15740	
15982	16001							
547558	該当なし	該当なし	CCCCCAGTTCCCATGCAAGG	5-10-5	52	6640	6659	925
547559	該当なし	該当なし	GAGCACAGATCTCTTCAAGT	5-10-5	69	6822	6841	926
547560	該当なし	該当なし	GACGGTCACCCAGCCCTGAC	5-10-5	42	7459	7478	927
547561	該当なし	該当なし	AAGGGAAATTAGAGGCAGGC	5-10-5	57	7583	7602	928
547562	該当なし	該当なし	CTTTCTTGAGACAATCCCTT	5-10-5	59	8463	8482	929
547563	該当なし	該当なし	GTGGGATCAGAGAATGACTA	5-10-5	48	9267	9286	930
547564	該当なし	該当なし	CCCTCTGTCTTAGATGTCCA	5-10-5	94	9390	9409	931
547565	該当なし	該当なし	CTTATCAGTCCCAGTCATGT	5-10-5	63	10698	10717	932
547566	該当なし	該当なし	AAGAGTTGGGATGCGACTCT	5-10-5	76	11335	11354	933
547567	該当なし	該当なし	TCCACTCCTAAGAAGTATGG	5-10-5	60	11546	11565	934
547568	該当なし	該当なし	GCACCCTTTTCATTGAGATT	5-10-5	70	12070	12089	935
547569	該当なし	該当なし	ACTACCATTGGGTTGGTAG	5-10-5	9	12571	12590	936
547570	該当なし	該当なし	AAGCCCTGTTTGGTTTTAG	5-10-5	18	12900	12919	937
547571	該当なし	該当なし	AAATGACACCAAAATTGAGT	5-10-5	14	13744	13763	938
547572	該当なし	該当なし	AAATGACACCAAAATTCGCT	5-10-5	40	13840	13859	939
547573	該当なし	該当なし	TAAGCAAGGCCTATGTGTGG	5-10-5	2	13880	13899	940
547574	該当なし	該当なし	ACACGCACAGGTCCCAGGGC	5-10-5	51	14314	14333	941

【表 1 3 - 9】

547575	該当なし	該当なし	GGGAAACTCTTTCCTCGCCC	5-10-5	89	14583	14602	942
547576	該当なし	該当なし	CTAGTTTCCTATAACTGCTG	5-10-5	29	14734	14753	943
547577	該当なし	該当なし	CTAACAGTATCACTGTACTA	5-10-5	79	14751	14770	944
						14822	14841	
						14893	14912	
						15012	15031	
						15084	15103	
						15227	15246	
						15299	15318	
						15418	15437	
						15490	15509	
						15620	15639	
547578	該当なし	該当なし	GTCCTATAACTCTAACAGTA	5-10-5	30	14762	14781	945
						14833	14852	
547579	該当なし	該当なし	TGTCCTATAACTCTAACAGT	5-10-5	0	14763	14782	946
						14834	14853	
547580	該当なし	該当なし	ATCACTGTCCTATAACTCTA	5-10-5	61	14768	14787	947
						14839	14858	
547581	該当なし	該当なし	ATATCACTGTCCTATAACTC	5-10-5	60	14770	14789	948
						14841	14860	
547582	該当なし	該当なし	TATATCACTGTCCTATAACT	5-10-5	22	14771	14790	949
						14842	14861	
						15176	15195	
						15712	15731	
						16160	16179	
547583	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATATCACTGTC	5-10-5	80	14779	14798	950
						14850	14869	
						15184	15203	
						15720	15739	

10

20

30

【表 1 4 - 1】

表 1 4

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	85	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546849	該当なし	該当なし	ATCACTGTCCTATATCACTG	5-10-5	93	14781	14800	951
						14852	14871	
						14977	14996	
						15186	15205	
						15258	15277	
						15383	15402	
						15521	15540	
						15651	15670	
						15722	15741	
						15853	15872	
						15983	16002	
546850	該当なし	該当なし	TATCACTGTCCTATATCACT	5-10-5	80	14782	14801	952
						14853	14872	
						14978	14997	
						15116	15135	
						15187	15206	
						15259	15278	
						15384	15403	
						15522	15541	
						15652	15671	
						15723	15742	
						15854	15873	
						15984	16003	

【 0 4 3 9】

【表 1 4 - 2】

546851	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTCCTATATCA	5-10-5	81	14784	14803	953
						14980	14999	
						15118	15137	
						15386	15405	
						15524	15543	
						15986	16005	
546852	該当なし	該当なし	CAGTATCACTGTCCTATATC	5-10-5	94	14785	14804	954
						14981	15000	
						15119	15138	
						15387	15406	
						15525	15544	
						15987	16006	
546853	該当なし	該当なし	ACAGTATCACTGTCCTATAT	5-10-5	86	14786	14805	955
						14982	15001	
						15120	15139	
						15388	15407	
						15526	15545	
						15988	16007	
546854	該当なし	該当なし	TAACAGTATCACTGTCCTAT	5-10-5	90	14788	14807	956
						14984	15003	
						15050	15069	
						15122	15141	
						15390	15409	
						15456	15475	
						15528	15547	
						15990	16009	
546855	該当なし	該当なし	ATAACAGTATCACTGTCCTA	5-10-5	87	14789	14808	957
						14985	15004	
						15051	15070	
						15123	15142	
						15391	15410	
						15457	15476	
						15529	15548	
						15991	16010	
546856	該当なし	該当なし	AACTATAACAGTATCACTGT	5-10-5	54	14793	14812	958
						15055	15074	
						15127	15146	
						15160	15179	
						15461	15480	
						15533	15552	
						15566	15585	
						15696	15715	
						15898	15917	
						15995	16014	

【 0 4 4 0 】

【表 1 4 - 3】

546857	該当なし	該当なし	TATAACTATAACAGTATCAC	5-10-5	7	14796	14815	959
						15058	15077	
						15130	15149	
						15163	15182	
						15464	15483	
						15536	15555	
						15569	15588	
						15699	15718	
						15770	15789	
						15998	16017	
546858	該当なし	該当なし	CTATAACTATAACAGTATCA	5-10-5	21	14797	14816	960
						15059	15078	
						15131	15150	
						15164	15183	
						15465	15484	
						15537	15556	
						15570	15589	
						15700	15719	
						15771	15790	
						15999	16018	
546859	該当なし	該当なし	TTTCCTATAACTATAACAGT	5-10-5	7	14801	14820	961
						15063	15082	
						15469	15488	
						15541	15560	
546860	該当なし	該当なし	CTAGTTTCCTATAACTATAA	5-10-5	36	14805	14824	962
						14876	14895	
						14935	14954	
						15067	15086	
						15210	15229	
						15282	15301	
						15341	15360	
						15473	15492	
						15545	15564	
						15603	15622	
						15675	15694	
						15746	15765	
						15805	15824	
						15877	15896	
						15935	15954	

【 0 4 4 1 】

【表 1 4 - 4】

546861	該当なし	該当なし	TAACAATATCACTGTCCTAT	5-10-5	68	14859	14878	963
						15193	15212	
						15265	15284	
						15586	15605	
						15658	15677	
						15729	15748	
						15860	15879	
						16086	16105	
						16183	16202	
						16234	16253	
546862	該当なし	該当なし	AACTATAACAATATCACTGT	5-10-5	0	14864	14883	964
						14923	14942	
						15198	15217	
						15270	15289	
						15329	15348	
						15591	15610	
						15663	15682	
						15734	15753	
						15793	15812	
						15865	15884	
						15923	15942	
						16066	16085	
						16091	16110	
546863	該当なし	該当なし	TAACTATAACAATATCACTG	5-10-5	21	16144	16163	965
						16239	16258	
						14865	14884	
						14924	14943	
						15199	15218	
						15271	15290	
						15330	15349	
						15592	15611	
						15664	15683	
						15735	15754	
						15794	15813	
						15866	15885	
						15924	15943	
						16067	16086	
						16092	16111	
						16145	16164	
						16240	16259	

10

20

30

40

【 0 4 4 2 】

【表 1 4 - 5】

546864	該当なし	該当なし	ATAACTATAACAATATCACT	5-10-5	0	14866	14885	966	10
						14925	14944		
						15200	15219		
						15272	15291		
						15331	15350		
						15593	15612		
						15665	15684		
						15736	15755		
						15795	15814		
						15867	15886		
						15925	15944		
						16068	16087		
						16093	16112		
						16146	16165		
						16241	16260		
546865	該当なし	該当なし	TATAACTATAACAATATCAC	5-10-5	0	14867	14886	967	20
						14926	14945		
						15201	15220		
						15273	15292		
						15332	15351		
						15594	15613		
						15666	15685		
						15737	15756		
						15796	15815		
						15868	15887		
						15926	15945		
						16069	16088		
						16094	16113		
						16147	16166		
						16242	16261		
546866	該当なし	該当なし	GTTTCCTATAACTATAACAA	5-10-5	35	14873	14892	968	40
						14932	14951		
						15207	15226		
						15279	15298		
						15338	15357		
						15600	15619		
						15672	15691		
						15743	15762		
						15802	15821		
						15874	15893		
						15932	15951		

【 0 4 4 3】

【表 1 4 - 6】

546867	該当なし	該当なし	ACCTATAACTCTAACAGTAT	5-10-5	40	14903	14922	969
						15022	15041	
						15094	15113	
						15237	15256	
						15309	15328	
						15428	15447	
						15500	15519	
						15630	15649	
						15832	15851	
						15962	15981	
546868	該当なし	該当なし	TACCTATAACTCTAACAGTA	5-10-5	51	14904	14923	970
						15023	15042	
						15095	15114	
						15238	15257	
						15310	15329	
						15429	15448	
						15501	15520	
						15631	15650	
						15833	15852	
						15963	15982	
546869	該当なし	該当なし	TGTACCTATAACTCTAACAG	5-10-5	53	14906	14925	971
						15025	15044	
						15240	15259	
						15312	15331	
						15431	15450	
						15503	15522	
						15633	15652	
						15835	15854	
						15965	15984	
546870	該当なし	該当なし	CTGTACCTATAACTCTAACA	5-10-5	87	14907	14926	972
						15026	15045	
						15241	15260	
						15313	15332	
						15432	15451	
						15504	15523	
						15634	15653	
						15836	15855	
						15966	15985	

【 0 4 4 4 】

【表 1 4 - 7】

546871	該当なし	該当なし	ACTGTACCTATAACTCTAAC	5-10-5	73	14908	14927	973
						15027	15046	
						15242	15261	
						15314	15333	
						15433	15452	
						15505	15524	
						15635	15654	
						15837	15856	
			CACTGTACCTATAACTCTAA	5-10-5	87	15967	15986	974
						14909	14928	
						15028	15047	
						15243	15262	
						15315	15334	
						15434	15453	
						15506	15525	
						15636	15655	
546872	該当なし	該当なし	CAATATCACTGTACCTATAA	5-10-5	34	15838	15857	975
						15968	15987	
						14915	14934	
546873	該当なし	該当なし	ATAACAATATCACTGTACCT	5-10-5	68	15321	15340	976
						15785	15804	
						14919	14938	
						15325	15344	
546874	該当なし	該当なし	ACTATAACAATATCACTGTA	5-10-5	33	15789	15808	977
						16062	16081	
						16140	16159	
						14922	14941	
546875	該当なし	該当なし	GTCCTATATCACTGTACCTG	5-10-5	87	15328	15347	978
						15792	15811	
						16065	16084	
						16143	16162	
546876	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATATCACTGTA	5-10-5	88	14971	14990	979
						14975	14994	
						15256	15275	
						15381	15400	
						15519	15538	
						15649	15668	
546877	該当なし	該当なし	CCTATAACAGTATCACTGTC	5-10-5	81	15851	15870	980
						15981	16000	
546878	該当なし	該当なし	TTTCCTATAACAGTATCACT	5-10-5	42	14988	15007	981
						15394	15413	
546879	該当なし	該当なし		5-10-5		14991	15010	
						15397	15416	

【 0 4 4 5 】

【表 1 4 - 8】

546880	該当なし	該当なし	GTTTCCTATAACAGTATCAC	5-10-5	41	14992	15011	982
						15398	15417	
546881	該当なし	該当なし	AGTTTCCTATAACAGTATCA	5-10-5	49	14993	15012	983
						15399	15418	
546882	該当なし	該当なし	TAGTTTCCTATAACAGTATC	5-10-5	24	14994	15013	984
						15400	15419	
546883	該当なし	該当なし	CTAGTTTCCTATAACAGTAT	5-10-5	19	14995	15014	985
						15401	15420	
546884	該当なし	該当なし	ACTAGTTTCCTATAACAGTA	5-10-5	6	14996	15015	986
						15402	15421	
547584	該当なし	該当なし	GTATCACTGTCCTATATCAC	5-10-5	85	14783	14802	987
						14979	14998	
						15117	15136	
						15385	15404	
						15523	15542	
547585	該当なし	該当なし	AACAGTATCACTGTCCTATA	5-10-5	85	15985	16004	988
						14787	14806	
						14983	15002	
						15121	15140	
						15389	15408	
547586	該当なし	該当なし	TATAACAGTATCACTGTCCT	5-10-5	82	15527	15546	989
						15989	16008	
						14790	14809	
						14986	15005	
						15052	15071	
547587	該当なし	該当なし	CTATAACAGTATCACTGTCC	5-10-5	96	15124	15143	990
						15392	15411	
						15458	15477	
						15530	15549	
						15992	16011	
547588	該当なし	該当なし	ACTATAACAGTATCACTGTC	5-10-5	83	14791	14810	991
						14987	15006	
						15053	15072	
						15125	15144	
						15393	15412	
547589	該当なし	該当なし	ACTATAACAGTATCACTGTC	5-10-5	83	15459	15478	992
						15531	15550	
						15993	16012	
547590	該当なし	該当なし	ACTATAACAGTATCACTGTC	5-10-5	83	14792	14811	993
						15054	15073	
						15126	15145	
						15460	15479	
547591	該当なし	該当なし	ACTATAACAGTATCACTGTC	5-10-5	83	15532	15551	994
						15994	16013	

【表 1 4 - 9】

547589	該当なし	該当なし	TAACTATAACAGTATCACTG	5-10-5	36	14794	14813	992
						15056	15075	
						15128	15147	
						15161	15180	
						15462	15481	
						15534	15553	
						15567	15586	
						15697	15716	
						15996	16015	
547590	該当なし	該当なし	ATAACTATAACAGTATCACT	5-10-5	0	14795	14814	993
						15057	15076	
						15129	15148	
						15162	15181	
						15463	15482	
						15535	15554	
						15568	15587	
						15698	15717	
						15997	16016	
547591	該当なし	該当なし	CCTATAACTATAACAGTATC	5-10-5	23	14798	14817	994
						15060	15079	
						15165	15184	
						15466	15485	
						15538	15557	
						15571	15590	
						15701	15720	
						15772	15791	
						16000	16019	
547592	該当なし	該当なし	TCCTATAACTATAACAGTAT	5-10-5	27	14799	14818	995
						15061	15080	
						15166	15185	
						15467	15486	
						15539	15558	
						15572	15591	
						15702	15721	
						16001	16020	
547593	該当なし	該当なし	TTCCTATAACTATAACAGTA	5-10-5	29	14800	14819	996
						15062	15081	
						15468	15487	
						15540	15559	
547594	該当なし	該当なし	GTTTCCTATAACTATAACAG	5-10-5	19	14802	14821	997
						15064	15083	
						15470	15489	
						15542	15561	

【 0 4 4 7 】

【表 1 4 - 1 0】

547595	該当なし	該当なし	ACTAGTTTCCTATAACTATA	5-10-5	21	14806	14825	998	10
						14877	14896		
						14936	14955		
						15068	15087		
						15211	15230		
						15283	15302		
						15342	15361		
						15474	15493		
						15546	15565		
						15604	15623		
						15676	15695		
						15747	15766		
						15806	15825		
						15878	15897		
						15936	15955		
547596	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAACTAT	5-10-5	14	14807	14826	999	20
						14878	14897		
						14937	14956		
						15069	15088		
						15212	15231		
						15284	15303		
						15343	15362		
						15475	15494		
						15547	15566		
						15605	15624		
						15677	15696		
						15748	15767		
						15807	15826		
						15879	15898		
						15937	15956		
547597	該当なし	該当なし	CAATATCACTGTCCTATATC	5-10-5	29	14856	14875	1000	30
						15190	15209		
						15262	15281		
						15655	15674		
						15726	15745		
						15857	15876		

【 0 4 4 8 】

【表 1 4 - 1 1】

547598	該当なし	該当なし	ACTATAACAATATCACTGTC	5-10-5	59	14863	14882	1001
						15197	15216	
						15269	15288	
						15590	15609	
						15662	15681	
						15733	15752	
						15864	15883	
						15922	15941	
						16090	16109	
						16238	16257	
547599	該当なし	該当なし	TTCCTATAACTATAACAATA	5-10-5	4	14871	14890	1002
						14930	14949	
						15205	15224	
						15277	15296	
						15336	15355	
						15598	15617	
						15670	15689	
						15741	15760	
						15800	15819	
						15872	15891	
547600	該当なし	該当なし	TTCCTATAACTATAACAAT	5-10-5	26	14872	14891	1003
						14931	14950	
						15206	15225	
						15278	15297	
						15337	15356	
						15599	15618	
						15671	15690	
						15742	15761	
						15801	15820	
						15873	15892	
547601	該当なし	該当なし	GTACCTATAACTCTAACAGT	5-10-5	75	14905	14924	1004
						15024	15043	
						15239	15258	
						15311	15330	
						15430	15449	
						15502	15521	
						15632	15651	
						15834	15853	
						15964	15983	

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 2】

547602	該当なし	該当なし	TCACTGTACCTATAACTCTA	5-10-5	93	14910	14929	1005
						15029	15048	
						15244	15263	
						15316	15335	
						15435	15454	
						15507	15526	
						15637	15656	
						15839	15858	
547603	該当なし	該当なし	TATCACTGTACCTATAACTC	5-10-5	41	15969	15988	1006
						14912	14931	
						15246	15265	
						15318	15337	
						15509	15528	
						15639	15658	
						15841	15860	
						15971	15990	
547604	該当なし	該当なし	ATATCACTGTACCTATAACT	5-10-5	0	14913	14932	1007
						15247	15266	
						15319	15338	
						15510	15529	
						15640	15659	
						15783	15802	
						15842	15861	
						15972	15991	
547605	該当なし	該当なし	ACAATATCACTGTACCTATA	5-10-5	43	14916	14935	1008
						15322	15341	
						15786	15805	
						16137	16156	
547606	該当なし	該当なし	AACAATATCACTGTACCTAT	5-10-5	43	14917	14936	1009
						15323	15342	
						15787	15806	
						16138	16157	
547607	該当なし	該当なし	TAACAATATCACTGTACCTA	5-10-5	49	14918	14937	1010
						15324	15343	
						15788	15807	
						16139	16158	
547608	該当なし	該当なし	TATAACAATATCACTGTACC	5-10-5	35	14920	14939	1011
						15326	15345	
						15790	15809	
						16063	16082	
						16141	16160	

10

20

30

40

【 0 4 5 0 】

【表 1 4 - 1 3】

547609	該当なし	該当なし	CTATAACAATATCACTGTAC	5-10-5	23	14921	14940	1012
						15327	15346	
						15791	15810	
						16064	16083	
						16142	16161	
547610	該当なし	該当なし	TGTAACAGTATCACTGTACT	5-10-5	45	14953	14972	1013
547611	該当なし	該当なし	CTGTAACAGTATCACTGTAC	5-10-5	71	14954	14973	1014
547612	該当なし	該当なし	CCTGTAACAGTATCACTGTA	5-10-5	68	14955	14974	1015
547613	該当なし	該当なし	CTATATCACTGTACCTGTAA	5-10-5	39	14968	14987	1016
547614	該当なし	該当なし	CCTATATCACTGTACCTGTA	5-10-5	81	14969	14988	1017
547615	該当なし	該当なし	TCCTATATCACTGTACCTGT	5-10-5	84	14970	14989	1018
547616	該当なし	該当なし	TGTCCCTATATCACTGTACCT	5-10-5	86	14972	14991	1019
						15253	15272	
						15378	15397	
						15516	15535	
						15646	15665	
						15848	15867	
547617	該当なし	該当なし	CTGTCCTATATCACTGTACC	5-10-5	91	14973	14992	1020
						15254	15273	
						15379	15398	
						15517	15536	
						15647	15666	
						15849	15868	
547618	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATATCACTGTAC	5-10-5	87	14974	14993	1021
						15255	15274	
						15380	15399	
						15518	15537	
						15648	15667	
						15850	15869	
547619	該当なし	該当なし	TCCTATAACAGTATCACTGT	5-10-5	70	14989	15008	1022
						15395	15414	
547620	該当なし	該当なし	TTCCTATAACAGTATCACTG	5-10-5	65	14990	15009	1023
						15396	15415	
547621	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAACAGT	5-10-5	12	14997	15016	1024
						15403	15422	
547622	該当なし	該当なし	GTCACCTGTACCTATAACTCT	5-10-5	88	15030	15049	1025
						15436	15455	
547623	該当なし	該当なし	TGTCACCTGTACCTATAACTC	5-10-5	81	15031	15050	1026
						15437	15456	
547624	該当なし	該当なし	ATGTCACCTGTACCTATAACT	5-10-5	64	15032	15051	1027
						15438	15457	

【 0 4 5 1 】

【表 1 5 - 1】

表 1 5

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	% 阻害	モチーフ	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	SEQ ID NO
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	93	5-10-5	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
546885	該当なし	該当なし	TATGTCACCTGTACCTATAAC	46	5-10-5	15033	15052	1028
546886	該当なし	該当なし	CTATGTCACCTGTACCTATAA	80	5-10-5	15439	15458	1029
546887	該当なし	該当なし	CCTATGTCACCTGTACCTATA	82	5-10-5	15034	15053	1030
546888	該当なし	該当なし	TCCTATGTCACCTGTACCTAT	78	5-10-5	15440	15459	1031
546889	該当なし	該当なし	GTCCTATGTCACCTGTACCTA	93	5-10-5	15035	15054	1032
546890	該当なし	該当なし	TGTCCTATGTCACCTGTACCT	78	5-10-5	15441	15460	1033
546891	該当なし	該当なし	CTGTCCTATGTCACCTGTACC	81	5-10-5	15036	15055	1034
546892	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATGTCACCTGTAC	82	5-10-5	15442	15461	1035
546893	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATGTCACCTGTA	70	5-10-5	15037	15056	1036
546894	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATGTCACCTGT	91	5-10-5	15443	15462	1037
546895	該当なし	該当なし	TATCACTGTCCTATGTCACCT	77	5-10-5	15038	15057	1038
						15444	15463	
						15039	15058	
						15445	15464	
						15040	15059	
						15446	15465	
						15041	15060	
						15447	15466	
						15042	15061	
						15448	15467	
						15044	15063	
						15450	15469	

【 0 4 5 2 】

【表 1 5 - 2】

546896	該当なし	該当なし	GTATCACTGTCCTATGTCAC	75	5-10-5	15045	15064	1039
						15451	15470	
546897	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTCCTATGTCA	90	5-10-5	15046	15065	1040
						15452	15471	
546898	該当なし	該当なし	AACAGTATCACTGTCCTATG	91	5-10-5	15049	15068	1041
						15455	15474	
546899	該当なし	該当なし	CTACCTATAACTCTAACAGT	27	5-10-5	15096	15115	1042
546901	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATAACTATAACA	56	5-10-5	15170	15189	1043
						15576	15595	
						15706	15725	
						16005	16024	
						16076	16095	
						16101	16120	
546902	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATAACTATAAC	71	5-10-5	16154	16173	1044
						15171	15190	
						15577	15596	
						15707	15726	
						16006	16025	
						16077	16096	
546903	該当なし	該当なし	CCTATATCACTGTACCTATA	91	5-10-5	16102	16121	1045
						16155	16174	
						15250	15269	
						15375	15394	
						15513	15532	
						15643	15662	
546904	該当なし	該当なし	TCCTATATCACTGTACCTAT	80	5-10-5	15845	15864	1046
						15975	15994	
						15251	15270	
						15376	15395	
						15514	15533	
						15644	15663	
546905	該当なし	該当なし	TACCTATAACAGTATCACTG	65	5-10-5	15780	15799	1049
546907	該当なし	該当なし	ATAACTATAACAGTATCACC	37	5-10-5	16252	16271	
546908	該当なし	該当なし	TCACTGTACCTATAACTATA	77	5-10-5	16060	16079	1050
546909	該当なし	該当なし	AACAATATCACTGTACCTTT	44	5-10-5	16061	16080	
546910	該当なし	該当なし	TAACAATATCACTGTACCTT	82	5-10-5	16073	16092	1052
546911	該当なし	該当なし	GTCCTATAACTATAACAATA	52	5-10-5	16098	16117	
						16151	16170	
547625	該当なし	該当なし	CAGTATCACTGTCCTATGTC	79	5-10-5	15047	15066	1053
						15453	15472	

【 0 4 5 3 】

10

20

30

40

【表 1 5 - 3】

547626	該当なし	該当なし	ACAGTATCACTGTCCTATGT	91	5-10-5	15048	15067	1054
						15454	15473	
547627	該当なし	該当なし	TCTACCTATAACTCTAACAG	71	5-10-5	15097	15116	1055
547628	該当なし	該当なし	CTCTACCTATAACTCTAACA	34	5-10-5	15098	15117	1056
547629	該当なし	該当なし	ACTCTACCTATAACTCTAAC	0	5-10-5	15099	15118	1057
547630	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATATCACTCTAC	76	5-10-5	15112	15131	1058
547631	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATATCACTCTA	85	5-10-5	15113	15132	1059
547632	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATATCACTCT	87	5-10-5	15114	15133	1060
547633	該当なし	該当なし	ATCACTGTCCTATATCACTC	87	5-10-5	15115	15134	1061
547634	該当なし	該当なし	ATCACTGTACTAGTTTTCTA	72	5-10-5	15148	15167	1062
547635	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTTCT	53	5-10-5	15149	15168	1063
547636	該当なし	該当なし	GTATCACTGTACTAGTTTTTC	86	5-10-5	15150	15169	1064
547637	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTACTAGTTTT	88	5-10-5	15151	15170	1065
547638	該当なし	該当なし	ATAACAGTATCACTGTACTA	87	5-10-5	15156	15175	1066
						15358	15377	
						15562	15581	
						15692	15711	
						15894	15913	
547639	該当なし	該当なし	GTCCTATAACTATAACAGTA	72	5-10-5	15167	15186	1067
						15573	15592	
						15703	15722	
						16002	16021	
547640	該当なし	該当なし	TGTCCTATAACTATAACAGT	13	5-10-5	15168	15187	1068
						15574	15593	
						15704	15723	
						16003	16022	
547641	該当なし	該当なし	CTGTCCTATAACTATAACAG	43	5-10-5	15169	15188	1069
						15575	15594	
						15705	15724	
						16004	16023	
547642	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATAACTATAA	72	5-10-5	15172	15191	1070
						15578	15597	
						15708	15727	
						16007	16026	
						16078	16097	
						16103	16122	
						16156	16175	

【 0 4 5 4 】

10

20

30

40

【表 1 5 - 4】

547643	該当なし	該当なし	ATCACTGTCCTATAACTATA	72	5-10-5	15173	15192	1071
						15579	15598	
						15709	15728	
						16008	16027	
						16079	16098	
						16104	16123	
						16157	16176	
						16176	16195	1072
						15174	15193	
						15580	15599	
						15710	15729	
						16009	16028	
						16080	16099	
						16158	16177	
547644	該当なし	該当なし	TATCACTGTCCTATAACTAT	51	5-10-5	16177	16196	1073
						16228	16247	
						15175	15194	
						15581	15600	
						15711	15730	
						16010	16029	
						16081	16100	
547645	該当なし	該当なし	ATATCACTGTCCTATAACTA	60	5-10-5	16159	16178	1074
						16178	16197	
						16229	16248	
						15249	15268	
						15374	15393	
						15512	15531	
						15642	15661	
547646	該当なし	該当なし	CTATATCACTGTACCTATAA	23	5-10-5	15844	15863	1075
						15974	15993	
						15252	15271	
						15377	15396	
						15515	15534	
						15645	15664	
						15847	15866	
547647	該当なし	該当なし	GTCCTATATCACTGTACCTA	92	5-10-5	15977	15996	1076
						15361	15380	
						15362	15381	
						15364	15383	
						15365	15384	
						15369	15388	
						15370	15389	
547648	該当なし	該当なし	CCTATAACAGTATCACTGTA	83	5-10-5	15371	15390	1077
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
547649	該当なし	該当なし	ACCTATAACAGTATCACTGT	73	5-10-5	15371	15390	1078
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
547650	該当なし	該当なし	GTACCTATAACAGTATCACT	32	5-10-5	15371	15390	1079
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
547651	該当なし	該当なし	TGTACCTATAACAGTATCAC	48	5-10-5	15371	15390	1080
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
547652	該当なし	該当なし	TCACTGTACCTATAACAGTA	59	5-10-5	15371	15390	1081
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
547653	該当なし	該当なし	ATCACTGTACCTATAACAGT	57	5-10-5	15371	15390	1082
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
547654	該当なし	該当なし	TATCACTGTACCTATAACAG	53	5-10-5	15371	15390	1082
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	
						15371	15390	

【 0 4 5 5 】

10

20

30

40

【表 15 - 5】

547655	該当なし	該当なし	AATATCACTGTCCTATAACT	37	5-10-5	15582	15601	1083
						16011	16030	
						16082	16101	
						16179	16198	
						16230	16249	
547656	該当なし	該当なし	CAATATCACTGTCCTATAAC	42	5-10-5	15583	15602	1084
						16083	16102	
						16180	16199	
						16231	16250	
547657	該当なし	該当なし	ACAATATCACTGTCCTATAA	43	5-10-5	15584	15603	1085
						16084	16103	
						16181	16200	
						16232	16251	
547658	該当なし	該当なし	CGTACTAGTTTCCTATAACT	68	5-10-5	15750	15769	1086
547659	該当なし	該当なし	ACTATAACAGTATCACCGTA	80	5-10-5	15766	15785	1087
547660	該当なし	該当なし	AACTATAACAGTATCACCGT	68	5-10-5	15767	15786	1088
547661	該当なし	該当なし	TAACCTATAACAGTATCACCG	80	5-10-5	15768	15787	1089
547662	該当なし	該当なし	ACCTATAACTATAACAGTAT	0	5-10-5	15773	15792	1090
547663	該当なし	該当なし	TACCTATAACTATAACAGTA	10	5-10-5	15774	15793	1091
547664	該当なし	該当なし	GTACCTATAACTATAACAGT	2	5-10-5	15775	15794	1092
547665	該当なし	該当なし	TGTACCTATAACTATAACAG	10	5-10-5	15776	15795	1093
547666	該当なし	該当なし	ATCACTGTACCTATAACTAT	71	5-10-5	15781	15800	1094
						16253	16272	
547667	該当なし	該当なし	TATCACTGTACCTATAACTA	55	5-10-5	15782	15801	1095
547668	該当なし	該当なし	CAACTATAACAGTATCACTG	44	5-10-5	15899	15918	1096
547669	該当なし	該当なし	ACAACCTATAACAGTATCACT	0	5-10-5	15900	15919	1097
547670	該当なし	該当なし	TACAACCTATAACAGTATCAC	0	5-10-5	15901	15920	1098
547671	該当なし	該当なし	CTACAACCTATAACAGTATCA	0	5-10-5	15902	15921	1099
547672	該当なし	該当なし	CAATATCACTGTCCTACAAC	36	5-10-5	15915	15934	1100
547673	該当なし	該当なし	GAATATCACTGTCCTATAAC	21	5-10-5	16012	16031	1101
547674	該当なし	該当なし	ACAATATCACTGTACCTTTA	53	5-10-5	16059	16078	1102
547675	該当なし	該当なし	TGTCCTATAACTATAACAAT	10	5-10-5	16074	16093	1103
						16099	16118	
						16152	16171	
547676	該当なし	該当なし	CTGTCCTATAACTATAACAA	41	5-10-5	16075	16094	1104
						16100	16119	
						16153	16172	

【表 1 6 - 1】

表 1 6

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	93	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546529	該当なし	該当なし	GCACCTGGCAGAACAGTACC	5-10-5	65	26419	26438	1105
546578	該当なし	該当なし	GACAGTGGGCCAGAGCCTTG	5-10-5	73	26686	26705	1106
546912	該当なし	該当なし	ACATCACTGTCCTATAACTA	5-10-5	26	16106	16125	1107
546913	該当なし	該当なし	GTACCTATATCACTGTAACT	5-10-5	38	16126	16145	1108
546914	該当なし	該当なし	ATATCACTGTACCTATATCA	5-10-5	52	16134	16153	1109
546915	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATAACTATAT	5-10-5	39	16175	16194	1110
546916	該当なし	該当なし	CGTCACTGTACCTATAACTG	5-10-5	92	16203	16222	1111
546917	該当なし	該当なし	ATCACTGTCCTATAACTATT	5-10-5	63	16227	16246	1112
546918	該当なし	該当なし	AACATCACTGTACCTATAAC	5-10-5	14	16256	16275	1113
546926	該当なし	該当なし	GCCATCCAGGGTGCTCTCCC	5-10-5	81	16839	16858	1114
546931	該当なし	該当なし	GCCCCCGGAGCACCTTCACT	5-10-5	58	17205	17224	1115
546935	該当なし	該当なし	CGTGGTTAGCCTGACATCTC	5-10-5	86	17412	17431	1116
546939	該当なし	該当なし	GCCATCTGGTTAGCCTCCGA	5-10-5	89	17664	17683	1117
546942	該当なし	該当なし	TCACTGAACCCCCCTTAGGC	5-10-5	56	18570	18589	1118
546943	該当なし	該当なし	CAGTTTGGCCTTTCCATCTC	5-10-5	54	18819	18838	1119
546944	該当なし	該当なし	GCCACTAACCACCTCTTAA	5-10-5	42	19140	19159	1120
546946	該当なし	該当なし	ACTCCCATCTACTCCCCAT	5-10-5	41	19291	19310	1121
546954	該当なし	該当なし	CTGCTGATTGTGTCTGGCTC	5-10-5	71	20235	20254	1122
546955	該当なし	該当なし	ACAAGGCTTCGAGGACAGCC	5-10-5	49	20339	20358	1123
546964	該当なし	該当なし	GCGATTCCTTGCTCTGCTG	5-10-5	53	21550	21569	1124
546967	該当なし	該当なし	CACCGCGCAATGCCTGCCT	5-10-5	93	22657	22676	1125
546969	該当なし	該当なし	ATCCAACCTCTCTCCCTATC	5-10-5	53	22901	22920	1126
546970	該当なし	該当なし	GCCCAAGCCTACATGCATAC	5-10-5	61	23426	23445	1127
546975	該当なし	該当なし	GGCCTGGATACAGCCTTTCT	5-10-5	70	23825	23844	1128

【表 16-2】

546977	該当なし	該当なし	GTCCCGAAGAGTCAAGTCCA	5-10-5	76	24253	24272	1129
546979	該当なし	該当なし	ACTGTTGTCCATAGCAGCAT	5-10-5	71	24504	24523	1130
546980	該当なし	該当なし	AGCCCTCAATTGTTGCTGGT	5-10-5	79	24664	24683	1131
546983	該当なし	該当なし	GATGACCTGCAGATGCACAG	5-10-5	74	24978	24997	1132
546986	該当なし	該当なし	CAGGATAGAACTGATGGTCC	5-10-5	91	25318	25337	1133
546990	該当なし	該当なし	AGAACAGGAGACAATCCACT	5-10-5	49	25680	25699	1134
546994	該当なし	該当なし	GTTTCATGTGGCAACCTGTGA	5-10-5	58	26112	26131	1135
547677	該当なし	該当なし	CATCACTGTCCTATAACTAT	5-10-5	62	16105	16124	1136
547678	該当なし	該当なし	TACCTATATCACTGTAACTA	5-10-5	21	16125	16144	1137
547679	該当なし	該当なし	TGTACCTATATCACTGTAAAC	5-10-5	28	16127	16146	1138
547680	該当なし	該当なし	TATCACTGTACCTATATCAC	5-10-5	41	16133	16152	1139
547681	該当なし	該当なし	AATATCACTGTACCTATATC	5-10-5	6	16135	16154	1140
547682	該当なし	該当なし	CAATATCACTGTACCTATAT	5-10-5	20	16136	16155	1141
547683	該当なし	該当なし	ACTATATCACTGTCCTATAA	5-10-5	33	16162	16181	1142
547684	該当なし	該当なし	TAACCTATATCACTGTCCTAT	5-10-5	43	16164	16183	1143
547685	該当なし	該当なし	ATAACTATATCACTGTCCTA	5-10-5	35	16165	16184	1144
547686	該当なし	該当なし	CTGTCCTATAACTATATCAC	5-10-5	36	16172	16191	1145
547687	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATAACTATATCA	5-10-5	41	16173	16192	1146
547688	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATAACTATATC	5-10-5	47	16174	16193	1147
547689	該当なし	該当なし	GTAACAATATCACTGTCCTA	5-10-5	73	16184	16203	1148
547690	該当なし	該当なし	CTGTAACAATATCACTGTCC	5-10-5	76	16186	16205	1149
547691	該当なし	該当なし	ACTGTAACAATATCACTGTC	5-10-5	36	16187	16206	1150
547692	該当なし	該当なし	CACTGTACCTATAACTGTAA	5-10-5	47	16200	16219	1151
547693	該当なし	該当なし	TCACTGTACCTATAACTGTA	5-10-5	61	16201	16220	1152
547694	該当なし	該当なし	GTCACCTGTACCTATAACTGT	5-10-5	92	16202	16221	1153
547695	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATAACTATTACA	5-10-5	31	16224	16243	1154
547696	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATAACTATTAC	5-10-5	26	16225	16244	1155
547697	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATAACTATTA	5-10-5	63	16226	16245	1156
547698	該当なし	該当なし	ACCTATAACTATAACAATAT	5-10-5	0	16245	16264	1157
547699	該当なし	該当なし	TACCTATAACTATAACAATA	5-10-5	10	16246	16265	1158
547700	該当なし	該当なし	GTACCTATAACTATAACAAT	5-10-5	0	16247	16266	1159
547701	該当なし	該当なし	CATCACTGTACCTATAACTA	5-10-5	49	16254	16273	1160
547702	該当なし	該当なし	ACATCACTGTACCTATAACT	5-10-5	44	16255	16274	1161
547703	該当なし	該当なし	CAACATCACTGTACCTATAA	5-10-5	25	16257	16276	1162
547704	該当なし	該当なし	ACATCTTGTCATTAACATCC	5-10-5	61	16435	16454	1163
547705	該当なし	該当なし	GCACCCAATACAGGGCCAGG	5-10-5	69	16512	16531	1164
547706	該当なし	該当なし	TGCCTCCTGGCAGCCTTCAA	5-10-5	73	16694	16713	1165
547707	該当なし	該当なし	TGAAAAGCCACGCCCTTAGC	5-10-5	32	16975	16994	1166
547708	該当なし	該当なし	GCCAGGAGACAGCCCTACTC	5-10-5	67	17055	17074	1167
547709	該当なし	該当なし	AGCCCAATGTCCTAACCTGT	5-10-5	76	17791	17810	1168
547710	該当なし	該当なし	TGCGGTTATATGGGCTGAAG	5-10-5	85	19540	19559	1169
547711	該当なし	該当なし	CCTTAGCCACTCCTCTTGC	5-10-5	45	20061	20080	1170
547712	該当なし	該当なし	CCCCATGGTACCAAAGCCAT	5-10-5	79	20528	20547	1171
547713	該当なし	該当なし	CTCAATGCCACCCTTTCCCC	5-10-5	37	20880	20899	1172

【表 1 6 - 3】

547714	該当なし	該当なし	CTGTCTAACTGGCCTGGCTG	5-10-5	19	21326	21345	1173
547715	該当なし	該当なし	GGTCAGAAGGCCTCTTATTC	5-10-5	21	21750	21769	1174
547716	該当なし	該当なし	CCATCTGTCCCCTCAATCCC	5-10-5	9	22197	22216	1175
547717	該当なし	該当なし	ACTCTGGCACTGGTCATGGA	5-10-5	54	22761	22780	1176
547718	該当なし	該当なし	ATAAAGTGCGATTAAGCCCC	5-10-5	86	23515	23534	1177
547719	該当なし	該当なし	TACCAAGCTTGTAGAAGGGA	5-10-5	69	23633	23652	1178
547720	該当なし	該当なし	GAAAGACGGCCAATGGGAAA	5-10-5	8	24177	24196	1179
547721	該当なし	該当なし	CTCTATCAAAATCCTGCTGC	5-10-5	68	25527	25546	1180
547722	該当なし	該当なし	CTCCAGTCACCACCATTGCC	5-10-5	80	25860	25879	1181

【 0 4 5 9 】

【表 17 - 1】

表 17

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	91	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
546599	該当なし	該当なし	AAGAGTAAGCCTTCACAGGG	5-10-5	82	27583	27602	1182
546606	該当なし	該当なし	CTCACCAGAGTTGTCCCCAG	5-10-5	0	27722	27741	1183
546999	該当なし	該当なし	GCAGCTCACACCCAAAAAGC	5-10-5	29	27004	27023	1184
547000	該当なし	該当なし	TCTGTTACCTTGAGGATTGT	5-10-5	63	27276	27295	1185
547006	該当なし	該当なし	CGCCATCTGCCCTGTACAGA	5-10-5	39	28248	28267	1186
547008	該当なし	該当なし	TTGGTGGTGGGATTGGTGGT	5-10-5	81	28333	28352	1187
						28388	28407	
						28443	28462	
						28608	28627	
						28620	28639	
547009	該当なし	該当なし	AATTGGTGGTGGGATTGGTG	5-10-5	73	28335	28354	1188
547010	該当なし	該当なし	GAATTGGTGGTGGGATTGGT	5-10-5	39	28336	28355	1189
547011	該当なし	該当なし	GGCAGGATTGGTGGTGGAAT	5-10-5	22	28352	28371	1190
547013	該当なし	該当なし	TGAGATTGGTGGTGGGTGGC	5-10-5	0	28369	28388	1191
547015	該当なし	該当なし	GGTGGTGGGATTGGTGCTGA	5-10-5	55	28429	28448	1192
547016	該当なし	該当なし	GTAGGTGGTGGGATTGGTGG	5-10-5	62	28456	28475	1193
						28535	28554	
547017	該当なし	該当なし	GGTAGGTGGTGGGATTGGTG	5-10-5	61	28457	28476	1194
						28536	28555	

【表 17-2】

547018	該当なし	該当なし	GGTGGCGGGATTGGTGGTGG	5-10-5	58	28477 28556	28496 28575	1195
547019	該当なし	該当なし	GATCGGTGGTGGGATTGGTC	5-10-5	83	28500 28579	28519 28598	1196
547020	該当なし	該当なし	GGATCGGTGGTGGGATTGGT	5-10-5	47	28501 28580	28520 28599	1197
547021	該当なし	該当なし	TTGGTGGCGGGATCGGTGGT	5-10-5	57	28510 28589	28529 28608	1198
547022	該当なし	該当なし	ATTGGTGGCGGGATCGGTGG	5-10-5	69	28511	28530	1199
547023	該当なし	該当なし	GATTGGTGGCGGGATCGGTG	5-10-5	91	28512	28531	1200
547024	該当なし	該当なし	GGATTGGTGGCGGGATCGGT	5-10-5	56	28513	28532	1201
547025	該当なし	該当なし	TGGTGGTGGGATTGGTGGTT	5-10-5	72	28607	28626	1202
547029	該当なし	該当なし	TCTTCTAGGGCCACACCTCT	5-10-5	50	28891	28910	1203
547035	該当なし	該当なし	TGGTCCCAAATTGGAGTGCA	5-10-5	40	29383	29402	1204
547039	該当なし	該当なし	TCTCTATACAGCTGGGCACA	5-10-5	0	29997	30016	1205
547049	該当なし	該当なし	CACTTCCCAGCAACCCCTCAC	5-10-5	20	30765	30784	1206
547055	該当なし	該当なし	GCTCCTGGCAGCAATGACCC	5-10-5	70	31104	31123	1207
547059	該当なし	該当なし	GGGTATCTTCACTGTTCCAG	5-10-5	12	31540	31559	1208
547063	該当なし	該当なし	CGTCATGCTTACCTTTCTCC	5-10-5	23	31955	31974	1209
547069	該当なし	該当なし	GCCCTCCGAGCTTTGGCAAC	5-10-5	35	32581	32600	1210
547071	該当なし	該当なし	GCAGCCCCCAGAAATCCCA	5-10-5	27	32708	32727	1211
547076	該当なし	該当なし	TCTCAAGCAGCCTATTGTGT	5-10-5	14	33263	33282	1212
547080	該当なし	該当なし	GTGCAAGACCTTGCTTGCCA	5-10-5	54	33657	33676	1213
547081	該当なし	該当なし	CTGTAGTCCACTACACAGCA	5-10-5	83	33801	33820	1214
547082	該当なし	該当なし	TCTCCCTGAGTCACAGTGGA	5-10-5	64	33881	33900	1215
547085	該当なし	該当なし	CCAGGTGCAGCACGGAGAGG	5-10-5	44	34479	34498	1216
547723	該当なし	該当なし	TAGAATGGCAGGGTTCTGTG	5-10-5	53	27357	27376	1217
547724	該当なし	該当なし	GATGCATCCAACACTTACCC	5-10-5	16	28059	28078	1218
547725	該当なし	該当なし	ATTGGTGGTGGGATTGGTGG	5-10-5	26	28334 28389 28444 28523 28609 28621	28353 28408 28463 28542 28628 28640	1219
547726	該当なし	該当なし	GCAGGATTGGTGGTGGGAATT	5-10-5	0	28351	28370	1220
547727	該当なし	該当なし	TGGCAGGATTGGTGGTGGAA	5-10-5	0	28353	28372	1221
547728	該当なし	該当なし	GAGATTGGTGGTGGGTGGCA	5-10-5	88	28368	28387	1222
547729	該当なし	該当なし	GTGAGATTGGTGGTGGGTGG	5-10-5	45	28370	28389	1223

【0461】

【表 17-3】

547730	該当なし	該当なし	GATTGGTGGTGGGATTGGTG	5-10-5	60	28390	28409	1224
						28433	28452	
						28445	28464	
						28524	28543	
						28610	28629	
						28622	28641	
547731	該当なし	該当なし	GGATTGGTGGTGGGATTGGT	5-10-5	49	28391	28410	1225
						28434	28453	
						28446	28465	
						28525	28544	
						28611	28630	
						28623	28642	
547732	該当なし	該当なし	AGGATTGGTGGTGGGATTGG	5-10-5	0	28392	28411	1226
547733	該当なし	該当なし	TAGGATTGGTGGTGGGATTG	5-10-5	0	28393	28412	1227
547734	該当なし	該当なし	GTAGGATTGGTGGTGGGATT	5-10-5	14	28394	28413	1228
547735	該当なし	該当なし	GGTAGGATTGGTGGTGGGAT	5-10-5	39	28395	28414	1229
547736	該当なし	該当なし	TGGTAGGATTGGTGGTGGGA	5-10-5	54	28396	28415	1230
547737	該当なし	該当なし	TGGTGGTGGGATTGGTGCTG	5-10-5	59	28430	28449	1231
547738	該当なし	該当なし	TTGGTGGTGGGATTGGTGCT	5-10-5	41	28431	28450	1232
547739	該当なし	該当なし	ATTGGTGGTGGGATTGGTGC	5-10-5	12	28432	28451	1233
547740	該当なし	該当なし	AGGTGGTGGGATTGGTGGTG	5-10-5	30	28454	28473	1234
						28533	28552	
547741	該当なし	該当なし	TAGGTGGTGGGATTGGTGGT	5-10-5	47	28455	28474	1235
						28534	28553	
547742	該当なし	該当なし	ATCGGTGGTGGGATTGGTCG	5-10-5	57	28499	28518	1236
						28578	28597	
547743	該当なし	該当なし	GGTGGTGGGATTGGTGGCGG	5-10-5	61	28520	28539	1237
547744	該当なし	該当なし	TGGTGGTGGGATTGGTGGCG	5-10-5	65	28521	28540	1238
547745	該当なし	該当なし	TTGGTGGTGGGATTGGTGGC	5-10-5	55	28522	28541	1239
547746	該当なし	該当なし	GTTGGTGGCGGGATCGGTGG	5-10-5	0	28590	28609	1240
547748	該当なし	該当なし	GGTTGGTGGCGGGATCGGTG	5-10-5	78	28591	28610	1241
547750	該当なし	該当なし	TGGTTGGTGGCGGGATCGGT	5-10-5	41	28592	28611	1242
547752	該当なし	該当なし	GTGGTTGGTGGCGGGATCGG	5-10-5	41	28593	28612	1243
547754	該当なし	該当なし	GGGATTGGTGGTTGGTGGCG	5-10-5	47	28600	28619	1244
547756	該当なし	該当なし	GGGTCTTGCTCCACCCACAT	5-10-5	49	29244	29263	1245
547758	該当なし	該当なし	CCAAGTAGTGCAAGGCATGT	5-10-5	24	29540	29559	1246
547760	該当なし	該当なし	ATCATGCTTACTGCAAGTGA	5-10-5	19	30219	30238	1247
547762	該当なし	該当なし	TGAAACTGGGCAGTCCTTCC	5-10-5	0	30417	30436	1248
547764	該当なし	該当なし	CCACCTTCTTACATATGCTA	5-10-5	24	30644	30663	1249

【0462】

10

20

30

40

【表 17 - 4】

547766	該当なし	該当なし	GCCTCTCAGACGGCACAGAC	5-10-5	0	30902	30921	1250
547768	該当なし	該当なし	TTGCCCTCACACATTCGAAT	5-10-5	0	30977	30996	1251
547770	該当なし	該当なし	TGCTTTCTGCCCCAACCTCTA	5-10-5	48	31727	31746	1252
547772	該当なし	該当なし	CTGTGCTCCCGGCCATTAGC	5-10-5	0	32312	32331	1253
547774	該当なし	該当なし	GAGACAGTTTGGCAAGCTAC	5-10-5	46	32389	32408	1254
547776	該当なし	該当なし	GGAGAGAGACGGCACCCTGT	5-10-5	48	32828	32847	1255
547778	該当なし	該当なし	TCACCTGTGAGTAACCAATA	5-10-5	53	33085	33104	1256
547780	該当なし	該当なし	CCCCTCTTAAATAGCACATG	5-10-5	67	33441	33460	1257
547782	該当なし	該当なし	CCAAGTATCTCATGTGCCTG	5-10-5	67	33580	33599	1258

【0463】

【表 1 8 - 1】

表 1 8

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	モチーフ	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	5-10-5	90	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
548706	該当なし	該当なし	CTAGTTTCCTATAACT	3-10-3	0	14738	14753	1259
						14809	14824	
						14880	14895	
						14939	14954	
						15071	15086	
						15214	15229	
						15286	15301	
						15345	15360	
						15477	15492	
						15549	15564	
						15607	15622	
						15679	15694	
						15750	15765	
						15809	15824	
						15881	15896	
						15939	15954	

10

20

30

40

【表 1 8 - 2】

548707	該当なし	該当なし	ACTAGTTTCCTATAAC	3-10-3	10	14739	14754	1260
						14810	14825	
						14881	14896	
						14940	14955	
						15000	15015	
						15072	15087	
						15215	15230	
						15287	15302	
						15346	15361	
						15406	15421	
						15478	15493	
						15550	15565	
						15608	15623	
						15680	15695	
						15751	15766	
						15810	15825	
548708	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAA	3-10-3	0	15882	15897	1261
						15940	15955	
						14740	14755	
						14811	14826	
						14882	14897	
						14941	14956	
						15001	15016	
						15073	15088	
						15216	15231	
						15288	15303	
						15347	15362	
						15407	15422	
						15479	15494	
						15551	15566	
						15609	15624	
						15681	15696	
						15752	15767	
						15811	15826	
						15883	15898	
						15941	15956	

10

20

30

40

【表 1 8 - 3】

548709	該当なし	該当なし	GTACTAGTTTCCTATA	3-10-3	0	14741	14756	1262
						14812	14827	
						14883	14898	
						14942	14957	
						15002	15017	
						15074	15089	
						15217	15232	
						15289	15304	
						15348	15363	
						15408	15423	
						15480	15495	
						15552	15567	
						15610	15625	
						15682	15697	
						15753	15768	
						15812	15827	
						15884	15899	
						15942	15957	
548710	該当なし	該当なし	TGTACTAGTTTCCTAT	3-10-3	0	14742	14757	1263
						14813	14828	
						14884	14899	
						14943	14958	
						15003	15018	
						15075	15090	
						15218	15233	
						15290	15305	
						15349	15364	
						15409	15424	
						15481	15496	
						15553	15568	
						15611	15626	
						15683	15698	
						15813	15828	
						15885	15900	
						15943	15958	

10

20

30

40

【 0 4 6 6 】

【表 18 - 4】

548711	該当なし	該当なし	CTGTACTAGTTTCCTA	3-10-3	21	14743	14758	1264
						14814	14829	
						14885	14900	
						14944	14959	
						15004	15019	
						15076	15091	
						15219	15234	
						15291	15306	
						15350	15365	
						15410	15425	
						15482	15497	
						15554	15569	
						15612	15627	
						15684	15699	
						15814	15829	
548712	該当なし	該当なし	ACTGTACTAGTTTCCT	3-10-3	9	15886	15901	1265
						15944	15959	
						14744	14759	
						14815	14830	
						14886	14901	
						14945	14960	
						15005	15020	
						15077	15092	
						15220	15235	
						15292	15307	
						15351	15366	
						15411	15426	
						15483	15498	
						15555	15570	
						15613	15628	
						15685	15700	
						15815	15830	
						15887	15902	
						15945	15960	

10

20

30

40

【表 18 - 5】

548713	該当なし	該当なし	CACTGTACTAGTTTCC	3-10-3	33	14745	14760	1266
						14816	14831	
						14887	14902	
						14946	14961	
						15006	15021	
						15078	15093	
						15221	15236	
						15293	15308	
						15352	15367	
						15412	15427	
						15484	15499	
						15556	15571	
						15614	15629	
						15686	15701	
						15816	15831	
548714	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	3-10-3	15	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	

10

20

30

40

【表 18 - 6】

548715	該当なし	該当なし	ATCACTGTACTAGTTT	3-10-3	0	14747	14762	1268
						14818	14833	
						14889	14904	
						14948	14963	
						15008	15023	
						15080	15095	
						15152	15167	
						15223	15238	
						15295	15310	
						15354	15369	
						15414	15429	
						15486	15501	
						15558	15573	
						15616	15631	
						15688	15703	
548716	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTT	3-10-3	10	14748	14763	1269
						14819	14834	
						14890	14905	
						14949	14964	
						15009	15024	
						15081	15096	
						15153	15168	
						15224	15239	
						15296	15311	
						15355	15370	
						15415	15430	
						15487	15502	
						15559	15574	
						15617	15632	
						15689	15704	
						15819	15834	
						15891	15906	
						15949	15964	

10

20

30

40

【表 18-7】

548717	該当なし	該当なし	ACTAGTTTCCTATAACT	3-10-4	0	14738	14754	1270
						14809	14825	
						14880	14896	
						14939	14955	
						15071	15087	
						15214	15230	
						15286	15302	
						15345	15361	
						15477	15493	
						15549	15565	
						15607	15623	
						15679	15695	
						15750	15766	
						15809	15825	
						15881	15897	
						15939	15955	
548718	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAAC	3-10-4	0	14739	14755	1271
						14810	14826	
						14881	14897	
						14940	14956	
						15000	15016	
						15072	15088	
						15215	15231	
						15287	15303	
						15346	15362	
						15406	15422	
						15478	15494	
						15550	15566	
						15608	15624	
						15680	15696	
						15751	15767	
						15810	15826	
						15882	15898	
						15940	15956	

10

20

30

40

【0470】

【表 1 8 - 8】

548719	該当なし	該当なし	GTACTAGTTTCCTATAA	3-10-4	0	14740	14756	1272	10
						14811	14827		
						14882	14898		
						14941	14957		
						15001	15017		
						15073	15089		
						15216	15232		
						15288	15304		
						15347	15363		
						15407	15423		
						15479	15495		
						15551	15567		
						15609	15625		
						15681	15697		
						15752	15768		
						15811	15827		
548720	該当なし	該当なし	TGTACTAGTTTCCTATA	3-10-4	0	15883	15899	1273	20
						15941	15957		
						14741	14757		
						14812	14828		
						14883	14899		
						14942	14958		
						15002	15018		
						15074	15090		
						15217	15233		
						15289	15305		
						15348	15364		
						15408	15424		
						15480	15496		
						15552	15568		
						15610	15626		
						15682	15698		
						15812	15828		
						15884	15900		30
						15942	15958		
									40

【 0 4 7 1 】

【表 18 - 9】

548721	該当なし	該当なし	CTGTACTAGTTTCCTAT	3-10-4	27	14742	14758	1274
						14813	14829	
						14884	14900	
						14943	14959	
						15003	15019	
						15075	15091	
						15218	15234	
						15290	15306	
						15349	15365	
						15409	15425	
						15481	15497	
						15553	15569	
						15611	15627	
						15683	15699	
						15813	15829	
548722	該当なし	該当なし	ACTGTACTAGTTTCCTA	3-10-4	26	15885	15901	1275
						15943	15959	
						14743	14759	
						14814	14830	
						14885	14901	
						14944	14960	
						15004	15020	
						15076	15092	
						15219	15235	
						15291	15307	
						15350	15366	
						15410	15426	
						15482	15498	
						15554	15570	
						15612	15628	
						15684	15700	
						15814	15830	
						15886	15902	
						15944	15960	

10

20

30

40

【表 18 - 10】

548723	該当なし	該当なし	CACTGTACTAGTTTCCT	3-10-4	62	14744	14760	1276
						14815	14831	
						14886	14902	
						14945	14961	
						15005	15021	
						15077	15093	
						15220	15236	
						15292	15308	
						15351	15367	
						15411	15427	
						15483	15499	
						15555	15571	
						15613	15629	
						15685	15701	
						15815	15831	
548724	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTCC	3-10-4	61	15887	15903	1277
						15945	15961	
						14745	14761	
						14816	14832	
						14887	14903	
						14946	14962	
						15006	15022	
						15078	15094	
						15221	15237	
						15293	15309	
						15352	15368	
						15412	15428	
						15484	15500	
						15556	15572	
						15614	15630	
						15686	15702	
						15816	15832	
						15888	15904	
						15946	15962	

10

20

30

40

548725	該当なし	該当なし	ATCACTGTACTAGTTTC	3-10-4	32	14746	14762	1278
						14817	14833	
						14888	14904	
						14947	14963	
						15007	15023	
						15079	15095	
						15222	15238	
						15294	15310	
						15353	15369	
						15413	15429	
						15485	15501	
						15557	15573	
						15615	15631	
						15687	15703	
						15817	15833	
15889	15905							
15947	15963							
548726	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTT	3-10-4	21	14747	14763	1279
						14818	14834	
						14889	14905	
						14948	14964	
						15008	15024	
						15080	15096	
						15152	15168	
						15223	15239	
						15295	15311	
						15354	15370	
						15414	15430	
						15486	15502	
						15558	15574	
						15616	15632	
						15688	15704	
15818	15834							
15890	15906							
15948	15964							

【 0 4 7 4 】

【表 1 8 - 1 2】

548727	該当なし	該当なし	ACTAGTTTCCTATAACT	4-10-3	0	14738	14754	1270	10
						14809	14825		
						14880	14896		
						14939	14955		
						15071	15087		
						15214	15230		
						15286	15302		
						15345	15361		
						15477	15493		
						15549	15565		
						15607	15623		
						15679	15695		
						15750	15766		
						15809	15825		
						15881	15897		
						15939	15955		
548728	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAAC	4-10-3	0	14739	14755	1271	20
						14810	14826		
						14881	14897		
						14940	14956		
						15000	15016		
						15072	15088		
						15215	15231		
						15287	15303		
						15346	15362		
						15406	15422		
						15478	15494		
						15550	15566		
						15608	15624		
						15680	15696		
						15751	15767		
						15810	15826		
						15882	15898		
						15940	15956		

【 0 4 7 5 】

【表 1 8 - 1 3】

548729	該当なし	該当なし	GTACTAGTTTCCTATAA	4-10-3	13	14740	14756	1272
						14811	14827	
						14882	14898	
						14941	14957	
						15001	15017	
						15073	15089	
						15216	15232	
						15288	15304	
						15347	15363	
						15407	15423	
						15479	15495	
						15551	15567	
						15609	15625	
						15681	15697	
						15752	15768	
						15811	15827	
548730	該当なし	該当なし	TGTACTAGTTTCCTATA	4-10-3	0	15883	15899	1273
						15941	15957	
						14741	14757	
						14812	14828	
						14883	14899	
						14942	14958	
						15002	15018	
						15074	15090	
						15217	15233	
						15289	15305	
						15348	15364	
						15408	15424	
						15480	15496	
						15552	15568	
						15610	15626	
						15682	15698	
						15812	15828	
						15884	15900	
						15942	15958	

10

20

30

40

【 0 4 7 6 】

【表 1 8 - 1 4】

548731	該当なし	該当なし	CTGTACTAGTTTCCTAT	4-10-3	49	14742	14758	1274
						14813	14829	
						14884	14900	
						14943	14959	
						15003	15019	
						15075	15091	
						15218	15234	
						15290	15306	
						15349	15365	
						15409	15425	
						15481	15497	
						15553	15569	
						15611	15627	
						15683	15699	
						15813	15829	
						15885	15901	
						15943	15959	
548732	該当なし	該当なし	ACTGTACTAGTTTCCTA	4-10-3	36	14743	14759	1275
						14814	14830	
						14885	14901	
						14944	14960	
						15004	15020	
						15076	15092	
						15219	15235	
						15291	15307	
						15350	15366	
						15410	15426	
						15482	15498	
						15554	15570	
						15612	15628	
						15684	15700	
						15814	15830	
						15886	15902	
						15944	15960	

10

20

30

40

【表 1 8 - 1 5】

548733	該当なし	該当なし	CACTGTACTAGTTTCCT	4-10-3	84	14744	14760	1276
						14815	14831	
						14886	14902	
						14945	14961	
						15005	15021	
						15077	15093	
						15220	15236	
						15292	15308	
						15351	15367	
						15411	15427	
						15483	15499	
						15555	15571	
						15613	15629	
						15685	15701	
						15815	15831	
						15887	15903	
						15945	15961	
548734	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTCC	4-10-3	51	14745	14761	1277
						14816	14832	
						14887	14903	
						14946	14962	
						15006	15022	
						15078	15094	
						15221	15237	
						15293	15309	
						15352	15368	
						15412	15428	
						15484	15500	
						15556	15572	
						15614	15630	
						15686	15702	
						15816	15832	
						15888	15904	
						15946	15962	

10

20

30

40

【表 18 - 16】

548735	該当なし	該当なし	ATCACTGTACTAGTTTC	4-10-3	48	14746	14762	1278
						14817	14833	
						14888	14904	
						14947	14963	
						15007	15023	
						15079	15095	
						15222	15238	
						15294	15310	
						15353	15369	
						15413	15429	
						15485	15501	
						15557	15573	
						15615	15631	
						15687	15703	
						15817	15833	
						15889	15905	
						15947	15963	
548736	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTT	4-10-3	21	14747	14763	1279
						14818	14834	
						14889	14905	
						14948	14964	
						15008	15024	
						15080	15096	
						15152	15168	
						15223	15239	
						15295	15311	
						15354	15370	
						15414	15430	
						15486	15502	
						15558	15574	
						15616	15632	
						15688	15704	
						15818	15834	
						15890	15906	
						15948	15964	

10

20

30

40

【表 18 - 17】

548737	該当なし	該当なし	ACTAGTTTCCTATAACT	4-9-4	11	14738	14754	1270
						14809	14825	
						14880	14896	
						14939	14955	
						15071	15087	
						15214	15230	
						15286	15302	
						15345	15361	
						15477	15493	
						15549	15565	
						15607	15623	
						15679	15695	
						15750	15766	
						15809	15825	
						15881	15897	
						15939	15955	
548738	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAAC	4-9-4	0	14739	14755	1271
						14810	14826	
						14881	14897	
						14940	14956	
						15000	15016	
						15072	15088	
						15215	15231	
						15287	15303	
						15346	15362	
						15406	15422	
						15478	15494	
						15550	15566	
						15608	15624	
						15680	15696	
						15751	15767	
						15810	15826	
						15882	15898	
						15940	15956	

10

20

30

40

【0480】

【表 18 - 18】

548739	該当なし	該当なし	GTACTAGTTTCCTATAA	4-9-4	0	14740	14756	1272
						14811	14827	
						14882	14898	
						14941	14957	
						15001	15017	
						15073	15089	
						15216	15232	
						15288	15304	
						15347	15363	
						15407	15423	
						15479	15495	
						15551	15567	
						15609	15625	
						15681	15697	
						15752	15768	
						15811	15827	
548740	該当なし	該当なし	TGTACTAGTTTCCTATA	4-9-4	0	15883	15899	1273
						15941	15957	
						14741	14757	
						14812	14828	
						14883	14899	
						14942	14958	
						15002	15018	
						15074	15090	
						15217	15233	
						15289	15305	
						15348	15364	
						15408	15424	
						15480	15496	
						15552	15568	
						15610	15626	
						15682	15698	
						15812	15828	
						15884	15900	
						15942	15958	

10

20

30

40

【0481】

【表 18 - 19】

548741	該当なし	該当なし	CTGTACTAGTTTCCTAT	4-9-4	69	14742	14758	1274
						14813	14829	
						14884	14900	
						14943	14959	
						15003	15019	
						15075	15091	
						15218	15234	
						15290	15306	
						15349	15365	
						15409	15425	
						15481	15497	
						15553	15569	
						15611	15627	
						15683	15699	
						15813	15829	
548742	該当なし	該当なし	ACTGTACTAGTTTCCTA	4-9-4	50	15885	15901	1275
						15943	15959	
						14743	14759	
						14814	14830	
						14885	14901	
						14944	14960	
						15004	15020	
						15076	15092	
						15219	15235	
						15291	15307	
						15350	15366	
						15410	15426	
						15482	15498	
						15554	15570	
						15612	15628	
						15684	15700	
						15814	15830	
						15886	15902	
						15944	15960	

10

20

30

40

【表 18 - 20】

548743	該当なし	該当なし	CACTGTACTAGTTTCCT	4-9-4	80	14744	14760	1276
						14815	14831	
						14886	14902	
						14945	14961	
						15005	15021	
						15077	15093	
						15220	15236	
						15292	15308	
						15351	15367	
						15411	15427	
						15483	15499	
						15555	15571	
						15613	15629	
						15685	15701	
						15815	15831	
						15887	15903	
						15945	15961	
548744	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTCC	4-9-4	83	14745	14761	1277
						14816	14832	
						14887	14903	
						14946	14962	
						15006	15022	
						15078	15094	
						15221	15237	
						15293	15309	
						15352	15368	
						15412	15428	
						15484	15500	
						15556	15572	
						15614	15630	
						15686	15702	
						15816	15832	
						15888	15904	
						15946	15962	

10

20

30

40

【表 1 8 - 2 1】

548745	該当なし	該当なし	ATCACTGTACTAGTTTC	4-9-4	71	14746	14762	1278
						14817	14833	
						14888	14904	
						14947	14963	
						15007	15023	
						15079	15095	
						15222	15238	
						15294	15310	
						15353	15369	
						15413	15429	
						15485	15501	
						15557	15573	
						15615	15631	
						15687	15703	
						15817	15833	
548746	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTT	4-9-4	40	15889	15905	1279
						15947	15963	
						14747	14763	
						14818	14834	
						14889	14905	
						14948	14964	
						15008	15024	
						15080	15096	
						15152	15168	
						15223	15239	
						15295	15311	
						15354	15370	
						15414	15430	
						15486	15502	
						15558	15574	
						15616	15632	
						15688	15704	
						15818	15834	
						15890	15906	
						15948	15964	

10

20

30

40

【表 18-22】

548747	該当なし	該当なし	TACTAGTTTCCTATAACT	4-10-4	2	14738	14755	1280
						14809	14826	
						14880	14897	
						14939	14956	
						15071	15088	
						15214	15231	
						15286	15303	
						15345	15362	
						15477	15494	
						15549	15566	
						15607	15624	
						15679	15696	
						15750	15767	
						15809	15826	
						15881	15898	
						15939	15956	
548748	該当なし	該当なし	GTACTAGTTTCCTATAAC	4-10-4	0	14739	14756	1281
						14810	14827	
						14881	14898	
						14940	14957	
						15000	15017	
						15072	15089	
						15215	15232	
						15287	15304	
						15346	15363	
						15406	15423	
						15478	15495	
						15550	15567	
						15608	15625	
						15680	15697	
						15751	15768	
						15810	15827	
						15882	15899	
						15940	15957	

10

20

30

40

【0485】

【表 1 8 - 2 3】

548749	該当なし	該当なし	TGTACTAGTTTCCTATAA	4-10-4	0	14740	14757	1282
						14811	14828	
						14882	14899	
						14941	14958	
						15001	15018	
						15073	15090	
						15216	15233	
						15288	15305	
						15347	15364	
						15407	15424	
						15479	15496	
						15551	15568	
						15609	15626	
						15681	15698	
548750	該当なし	該当なし	CTGTACTAGTTTCCTATA	4-10-4	62	15811	15828	1283
						15883	15900	
						15941	15958	
						14741	14758	
						14812	14829	
						14883	14900	
						14942	14959	
						15002	15019	
						15074	15091	
						15217	15234	
						15289	15306	
						15348	15365	
						15408	15425	
						15480	15497	
						15552	15569	
						15610	15627	
						15682	15699	
						15812	15829	
						15884	15901	
						15942	15959	

10

20

30

40

【表 18 - 24】

548751	該当なし	該当なし	ACTGTACTAGTTTCCTAT	4-10-4	53	14742	14759	1284
						14813	14830	
						14884	14901	
						14943	14960	
						15003	15020	
						15075	15092	
						15218	15235	
						15290	15307	
						15349	15366	
						15409	15426	
						15481	15498	
						15553	15570	
						15611	15628	
						15683	15700	
						15813	15830	
548752	該当なし	該当なし	CACTGTACTAGTTTCCTA	4-10-4	89	15885	15902	1285
						15943	15960	
						14743	14760	
						14814	14831	
						14885	14902	
						14944	14961	
						15004	15021	
						15076	15093	
						15219	15236	
						15291	15308	
						15350	15367	
						15410	15427	
						15482	15499	
						15554	15571	
						15612	15629	
						15684	15701	
						15814	15831	
						15886	15903	
						15944	15961	

10

20

30

40

【表 1 8 - 2 5】

548753	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTCCT	4-10-4	82	14744	14761	1286
						14815	14832	
						14886	14903	
						14945	14962	
						15005	15022	
						15077	15094	
						15220	15237	
						15292	15309	
						15351	15368	
						15411	15428	
						15483	15500	
						15555	15572	
						15613	15630	
						15685	15702	
						15815	15832	
548754	該当なし	該当なし	ATCACTGTACTAGTTTCC	4-10-4	77	15887	15904	1287
						15945	15962	
						14745	14762	
						14816	14833	
						14887	14904	
						14946	14963	
						15006	15023	
						15078	15095	
						15221	15238	
						15293	15310	
						15352	15369	
						15412	15429	
						15484	15501	
						15556	15573	
						15614	15631	
						15686	15703	
						15816	15833	
						15888	15905	
						15946	15963	

10

20

30

40

【表 18 - 26】

548755	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTC	4-10-4	20	14746	14763	1288
						14817	14834	
						14888	14905	
						14947	14964	
						15007	15024	
						15079	15096	
						15222	15239	
						15294	15311	
						15353	15370	
						15413	15430	
						15485	15502	
						15557	15574	
						15615	15632	
						15687	15704	
						15817	15834	
						15889	15906	
						15947	15964	
548756	該当なし	該当なし	GTATCACTGTACTAGTT	4-9-4	81	14748	14764	1289
						14819	14835	
						14890	14906	
						14949	14965	
						15009	15025	
						15081	15097	
						15153	15169	
						15224	15240	
						15296	15312	
						15355	15371	
						15415	15431	
						15487	15503	
						15559	15575	
						15617	15633	
						15689	15705	
						15819	15835	
						15891	15907	
						15949	15965	

10

20

30

40

【表 1 8 - 2 7】

548757	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTACTAGT	4-9-4	87	14749	14765	1290
						14820	14836	
						14891	14907	
						14950	14966	
						15010	15026	
						15082	15098	
						15154	15170	
						15225	15241	
						15297	15313	
						15356	15372	
						15416	15432	
						15488	15504	
						15560	15576	
						15618	15634	
						15690	15706	
						15820	15836	
						15892	15908	
						15950	15966	
548758	該当なし	該当なし	CAGTATCACTGTACTAG	4-9-4	97	14750	14766	1291
						14821	14837	
						14892	14908	
						14951	14967	
						15011	15027	
						15083	15099	
						15155	15171	
						15226	15242	
						15298	15314	
						15357	15373	
						15417	15433	
						15489	15505	
						15561	15577	
						15619	15635	
						15691	15707	
						15821	15837	
						15893	15909	
						15951	15967	

10

20

30

40

【 0 4 9 0 】

【表 1 8 - 2 8】

548759	該当なし	該当なし	AACAGTATCACTGTACT	4-9-4	68	14752	14768	1292	10
						14823	14839		
						14894	14910		
						14953	14969		
						15013	15029		
						15085	15101		
						15157	15173		
						15228	15244		
						15300	15316		
						15359	15375		
						15419	15435		
						15491	15507		
						15563	15579		
						15621	15637		
						15693	15709		
						15823	15839		
						15895	15911		
						15953	15969		
548760	該当なし	該当なし	TAACAGTATCACTGTAC	4-9-4	53	14753	14769	1293	30
						14824	14840		
						14895	14911		
						14954	14970		
						15014	15030		
						15086	15102		
						15158	15174		
						15229	15245		
						15301	15317		
						15360	15376		
						15420	15436		
						15492	15508		
						15564	15580		
						15622	15638		
						15694	15710		
						15824	15840		
						15896	15912		
						15954	15970		

【 0 4 9 1 】

【表 18 - 29】

548761	該当なし	該当なし	CTAACAGTATCACTGTA	4-9-4	49	14754	14770	1294
						14825	14841	
						14896	14912	
						15015	15031	
						15087	15103	
						15230	15246	
						15302	15318	
						15421	15437	
						15493	15509	
						15623	15639	
						15825	15841	
						15955	15971	
548762	該当なし	該当なし	TCTAACAGTATCACTGT	4-9-4	16	14755	14771	1295
						14826	14842	
						14897	14913	
						15016	15032	
						15088	15104	
						15231	15247	
						15303	15319	
						15422	15438	
						15494	15510	
						15624	15640	
						15826	15842	
						15956	15972	
548763	該当なし	該当なし	CTCTAACAGTATCACTG	4-9-4	44	14756	14772	1296
						14827	14843	
						14898	14914	
						15017	15033	
						15089	15105	
						15232	15248	
						15304	15320	
						15423	15439	
						15495	15511	
						15625	15641	
						15827	15843	
						15957	15973	

10

20

30

40

【表 18 - 30】

548764	該当なし	該当なし	TATCACTGTCCTATAAC	4-9-4	31	14772	14788	1297
						14843	14859	
						15177	15193	
						15583	15599	
						15713	15729	
						16012	16028	
						16083	16099	
						16161	16177	
						16180	16196	
						16231	16247	
548765	該当なし	該当なし	ATATCACTGTCCTATAA	4-9-4	0	14773	14789	1298
						14844	14860	
						15178	15194	
						15584	15600	
						15714	15730	
						16013	16029	
						16084	16100	
						16162	16178	
						16181	16197	
548766	該当なし	該当なし	TATATCACTGTCCTATA	4-9-4	36	14774	14790	1299
						14845	14861	
						15179	15195	
						15715	15731	
						16163	16179	
548767	該当なし	該当なし	TATCACTGTCCTATATC	4-9-4	59	14785	14801	1300
						14856	14872	
						14981	14997	
						15119	15135	
						15190	15206	
						15262	15278	
						15387	15403	
						15525	15541	
						15655	15671	
						15726	15742	
						15857	15873	
						15987	16003	

【0493】

【表 18 - 31】

548768	該当なし	該当なし	GTATCACTGTCCTATAT	4-9-4	56	14786	14802	1301
						14982	14998	
						15120	15136	
						15388	15404	
						15526	15542	
						15988	16004	
548769	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTCCTATA	4-9-4	64	14787	14803	1302
						14983	14999	
						15121	15137	
						15389	15405	
						15527	15543	
						15989	16005	
548770	該当なし	該当なし	TAACAGTATCACTGTCC	4-9-4	92	14791	14807	1303
						14987	15003	
						15053	15069	
						15125	15141	
						15393	15409	
						15459	15475	
						15531	15547	
						15993	16009	
548771	該当なし	該当なし	ATAACAGTATCACTGTC	4-9-4	62	14792	14808	1304
						14988	15004	
						15054	15070	
						15126	15142	
						15394	15410	
						15460	15476	
						15532	15548	
						15994	16010	

10

20

30

【0494】

【表 1 8 - 3 2】

548772	該当なし	該当なし	TATAACAGTATCACTGT	4-9-4	0	14793	14809	1305	10
						14989	15005		
						15055	15071		
						15127	15143		
						15160	15176		
						15362	15378		
						15395	15411		
						15461	15477		
						15533	15549		
						15566	15582		
						15696	15712		
						15898	15914		
						15995	16011		
548773	該当なし	該当なし	CTATAACAGTATCACTG	4-9-4	0	14794	14810	1306	20
						14990	15006		
						15056	15072		
						15128	15144		
						15161	15177		
						15363	15379		
						15396	15412		
						15462	15478		
						15534	15550		
						15567	15583		
						15697	15713		
						15899	15915		
						15996	16012		
548774	該当なし	該当なし	CCTATAACTATAACAGT	4-9-4	0	14801	14817	1307	40
						15063	15079		
						15168	15184		
						15469	15485		
						15541	15557		
						15574	15590		
						15704	15720		
						15775	15791		
						16003	16019		

【 0 4 9 5 】

【表 18 - 33】

548775	該当なし	該当なし	TCCTATAACTATAACAG	4-9-4	0	14802	14818	1308
						15064	15080	
						15169	15185	
						15470	15486	
						15542	15558	
						15575	15591	
						15705	15721	
						16004	16020	
548776	該当なし	該当なし	CCTATAACTATAACAAT	4-9-4	0	14872	14888	1309
						14931	14947	
						15206	15222	
						15278	15294	
						15337	15353	
						15599	15615	
						15671	15687	
						15742	15758	
						15801	15817	
						15873	15889	
						15931	15947	
						16074	16090	
						16099	16115	
						16152	16168	
						16247	16263	
548777	該当なし	該当なし	GTAACAGTATCACTGTA	4-9-4	41	14955	14971	1310
548778	該当なし	該当なし	ATAACAGTATCACTGTA	4-9-4	20	15159	15175	1311
						15361	15377	
						15565	15581	
						15695	15711	
548779	該当なし	該当なし	GTCCTATAACTATAACA	4-9-4	0	15897	15913	1312
						15170	15186	
						15576	15592	
						15706	15722	
						16005	16021	
						16076	16092	
						16101	16117	
						16154	16170	

【0496】

【表 18-34】

548780	該当なし	該当なし	TGTCCTATAACTATAAC	4-9-4	22	15171	15187	1313
						15577	15593	
						15707	15723	
						16006	16022	
						16077	16093	
						16102	16118	
						16155	16171	
548781	該当なし	該当なし	ACCTATAACTATAACAG	4-9-4	0	15776	15792	1314
548782	該当なし	該当なし	TACCTATAACTATAACA	4-9-4	0	15777	15793	1315
						16249	16265	
548783	該当なし	該当なし	ACCTATAACTATAACAA	4-9-4	0	16248	16264	1316

10

【0497】

(実施例3:MOE、デオキシ及びcEt糖修飾を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドによるHepaRG(商標)細胞におけるヒトPKKのアンチセンス阻害)

PKK核酸を標的とする追加的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのPKKmRNAに及ぼす効果について検査した。

【0498】

20

以下の表におけるキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドをデオキシ、MOE及びcEtギャップマーとして設計した。ギャップマーは長さ16ヌクレオシドであり、この中で、ヌクレオシドはMOE糖修飾、cEt糖修飾、またはデオキシ修飾のいずれかを有している。「化学物質」の列は、各オリゴヌクレオチドの糖修飾を説明している。「k」は、cEt糖修飾を示し、数はデオキシヌクレオシドの数を示し、その他、「d」はデオキシヌクレオシドを示し、かつ「e」は2'-O-メトキシエチル修飾を示す。各ギャップマー中のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオアート結合である。各オリゴヌクレオチド中のシトシン残基はすべて5-メチルシトシンである。「開始部位」はギャップマーがヒト遺伝子配列において標的とされる5'-末端ヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト遺伝子配列において標的とされる3'-末端ヌクレオシドを示す。以下の表に列挙する各ギャップマーは、配列番号1として本明細書で指定するヒトPKKmRNAまたは配列番号10として本明細書で指定するヒトPKKゲノム配列のいずれかを標的とする。「該当なし」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが当該特定の遺伝子配列を標的としないことを示す。

30

【0499】

1ウェルあたり20,000個の細胞密度で培養したHepaRG(商標)細胞に1,000nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドを電気穿孔法を用いてトランスフェクトした。およそ24時間の処置期間の後、RNAを細胞から単離し、PKKmRNAを定量的リアルタイムPCRによって測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3454を使用してmRNAレベルを測定した。ISIS531231も本アッセイに含んだ。PKKmRNAレベルは、RIBOGREEN(登録商標)によって測定するように、全RNA含有量により調整した。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において検査した。各実験についての結果を以下に示す個別の表において表す。結果は、未処置の対照細胞に対するPKKの%阻害として表す。

40

【0500】

【表 19-1】

表 19

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	95	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548074	1642	1657	CCTTTCTCCTTCGAGA	eekd ₁₀ kke	0	31948	31963	1317
548075	1643	1658	ACCTTTCTCCTTCGAG	eekd ₁₀ kke	0	31949	31964	1318
548076	1644	1659	CACCTTTCTCCTTCGA	eekd ₁₀ kke	26	該当なし	該当なし	1319
548077	1691	1706	ATTGTACCAAAGGA	eekd ₁₀ kke	51	33135	33150	1320
548078	1696	1711	TCTTCATTGTACCA	eekd ₁₀ kke	36	33140	33155	1321
548079	1762	1777	CCTTCTTTATAGCCAG	eekd ₁₀ kke	39	33206	33221	1322
548080	1763	1778	CCCTTCTTTATAGCCA	eekd ₁₀ kke	0	33207	33222	1323
548081	1764	1779	CCCCTTCTTTATAGCC	eekd ₁₀ kke	64	33208	33223	1324
548082	1776	1791	AAGCATCTTTTCCCCC	eekd ₁₀ kke	42	33220	33235	1325
548083	1800	1815	AGGGACCACCTGAATC	eekd ₁₀ kke	0	33899	33914	1326
548084	1801	1816	AAGGGACCACCTGAAT	eekd ₁₀ kke	0	33900	33915	1327
548085	1802	1817	TAAGGGACCACCTGAA	eekd ₁₀ kke	8	33901	33916	1328
548086	1803	1818	CTAAGGGACCACCTGA	eekd ₁₀ kke	36	33902	33917	1329
548087	1804	1819	ACTAAGGGACCACCTG	eekd ₁₀ kke	24	33903	33918	1330
548088	1805	1820	AACTAAGGGACCACCT	eekd ₁₀ kke	27	33904	33919	1331
548089	1806	1821	AACTAAGGGACCACC	eekd ₁₀ kke	34	33905	33920	1332
548090	1807	1822	CAAATAAGGGACCAC	eekd ₁₀ kke	46	33906	33921	1333
548091	1809	1824	TGCAAATAAGGGACC	eekd ₁₀ kke	62	33908	33923	1334
548092	1810	1825	TTGCAAATAAGGGAC	eekd ₁₀ kke	30	33909	33924	1335

【0501】

【表 19-2】

548093	1811	1826	TTTGCAAACCTAAGGGA	eed ₁₀ kke	0	33910	33925	1336
548094	1812	1827	GTTTGCAAACCTAAGGG	eed ₁₀ kke	74	33911	33926	1337
548095	1813	1828	TGTTTGCAAACCTAAGG	eed ₁₀ kke	35	33912	33927	1338
548096	1814	1829	GTGTTTGCAAACCTAAG	eed ₁₀ kke	23	33913	33928	1339
548097	1876	1891	TGCTCCCTGCGGGCAC	eed ₁₀ kke	2	33975	33990	1340
548098	1887	1902	AGACACCAGGTTGCTC	eed ₁₀ kke	0	33986	34001	1341
548099	1904	1919	CTCAGCGACTTTGGTG	eed ₁₀ kke	55	34003	34018	1342
548100	1905	1920	ACTCAGCGACTTTGGT	eed ₁₀ kke	25	34004	34019	1343
548101	1906	1921	TACTCAGCGACTTTGG	eed ₁₀ kke	47	34005	34020	1344
548102	1907	1922	GTAATCAGCGACTTTG	eed ₁₀ kke	58	34006	34021	1345
548103	1908	1923	TGTAATCAGCGACTTT	eed ₁₀ kke	66	34007	34022	1346
548104	1909	1924	ATGTAATCAGCGACTT	eed ₁₀ kke	59	34008	34023	1347
548105	1910	1925	CATGTAATCAGCGACT	eed ₁₀ kke	49	34009	34024	1348
548106	1911	1926	CCATGTAATCAGCGAC	eed ₁₀ kke	79	34010	34025	1349
548107	1912	1927	TCCATGTAATCAGCGA	eed ₁₀ kke	76	34011	34026	1350
548108	1953	1968	GAGCTTTTCCATCACT	eed ₁₀ kke	61	34052	34067	1351
548109	1959	1974	GCATCTGAGCTTTTCC	eed ₁₀ kke	77	34058	34073	1352
548110	1960	1975	TGCATCTGAGCTTTTC	eed ₁₀ kke	62	34059	34074	1353
548111	1963	1978	GACTGCATCTGAGCTT	eed ₁₀ kke	53	34062	34077	1354
548112	1965	1980	GTGACTGCATCTGAGC	eed ₁₀ kke	23	34064	34079	1355
548113	1966	1981	GGTGAATGCATCTGAG	eed ₁₀ kke	56	34065	34080	1356
548114	1967	1982	TGGTGAATGCATCTGA	eed ₁₀ kke	70	34066	34081	1357
548115	1972	1987	CATGCTGGTGAATGCA	eed ₁₀ kke	76	34071	34086	1358
548116	1973	1988	TCATGCTGGTGAATGC	eed ₁₀ kke	3	34072	34087	1359
548117	1974	1989	CTCATGCTGGTGAATG	eed ₁₀ kke	73	34073	34088	1360
548118	1975	1990	TCTCATGCTGGTGAAT	eed ₁₀ kke	47	34074	34089	1361
548119	1984	1999	TGGACTGCTTCTCATG	eed ₁₀ kke	25	34083	34098	1362
548121	1986	2001	TCTGGAATGCTTCTCA	eed ₁₀ kke	64	34085	34100	1363
548122	1987	2002	CTCTGGAATGCTTCTC	eed ₁₀ kke	55	34086	34101	1364
548123	1990	2005	AGACTCTGGAATGCTT	eed ₁₀ kke	49	34089	34104	1365
548124	1991	2006	TAGACTCTGGAATGCT	eed ₁₀ kke	51	34090	34105	1366
548125	1992	2007	CTAGACTCTGGAATGC	eed ₁₀ kke	89	34091	34106	1367
548126	1995	2010	TGCCTAGACTCTGGAC	eed ₁₀ kke	19	34094	34109	1368
548127	1996	2011	TTGCCTAGACTCTGGA	eed ₁₀ kke	60	34095	34110	1369
548128	1997	2012	ATTGCCTAGACTCTGG	eed ₁₀ kke	55	34096	34111	1370
548129	2022	2037	TTTGACTTGAATCAG	eed ₁₀ kke	35	34121	34136	1371
548130	2023	2038	ATTTGACTTGAATCA	eed ₁₀ kke	27	34122	34137	1372
548131	2024	2039	AATTTGACTTGAATC	eed ₁₀ kke	45	34123	34138	1373
548132	2025	2040	GAATTTGACTTGAAT	eed ₁₀ kke	0	34124	34139	1374

【0502】

10

20

30

40

【表 19 - 3】

548133	2026	2041	AGAATTTGACTTGAAC	eed ₁₀ kke	23	34125	34140	1375
548134	2027	2042	CAGAATTTGACTTGAA	eed ₁₀ kke	17	34126	34141	1376
548135	2028	2043	TCAGAATTTGACTTGA	eed ₁₀ kke	46	34127	34142	1377
548136	2031	2046	GGCTCAGAATTTGACT	eed ₁₀ kke	39	34130	34145	1378
548137	2032	2047	AGGCTCAGAATTTGAC	eed ₁₀ kke	62	34131	34146	1379
548138	2036	2051	CCCCAGGCTCAGAATT	eed ₁₀ kke	52	34135	34150	1380
548139	2047	2062	AGATGAGGACCCCCCA	eed ₁₀ kke	56	34146	34161	1381
548140	2048	2063	CAGATGAGGACCCCCC	eed ₁₀ kke	74	34147	34162	1382
548141	2049	2064	GCAGATGAGGACCCCC	eed ₁₀ kke	66	34148	34163	1383
548142	2063	2078	ACTCTCCATGCTTTGC	eed ₁₀ kke	44	34162	34177	1384
548143	2064	2079	CACTCTCCATGCTTTG	eed ₁₀ kke	39	34163	34178	1385
548144	2068	2083	ATGCCACTCTCCATGC	eed ₁₀ kke	52	34167	34182	1386
548145	2079	2094	ATGCAAAGAAGATGCC	eed ₁₀ kke	63	34178	34193	1387
548146	2088	2103	GTCCTTAGGATGCAAA	eed ₁₀ kke	68	34187	34202	1388
548147	2089	2104	CGTCCTTAGGATGCAA	eed ₁₀ kke	81	34188	34203	1389
548148	2114	2129	GCAGCTCTGAGTGCAC	eed ₁₀ kke	66	34213	34228	1390
548149	2127	2142	GACATTGTCCTCAGCA	eed ₁₀ kke	39	34226	34241	1391
548150	2129	2144	CAGACATTGTCCTCAG	eed ₁₀ kke	60	34228	34243	1392

【 0 5 0 3 】

10

20

【表 20 - 1】

表 20

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	84	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
547843	384	399	CACTTATTTGATGACC	eekd ₁₀ kke	83	9918	9933	1393
547844	385	400	GCACTTATTTGATGAC	eekd ₁₀ kke	13	該当なし	該当なし	1394
547845	394	409	CGATGGCAAGCACTTA	eekd ₁₀ kke	0	該当なし	該当なし	1395
547846	395	410	TCGATGGCAAGCACTT	eekd ₁₀ kke	0	該当なし	該当なし	1396
547847	396	411	CTCGATGGCAAGCACT	eekd ₁₀ kke	46	該当なし	該当なし	1397
547848	400	415	ATGTCTCGATGGCAAG	eekd ₁₀ kke	93	12656	12671	1398
547849	401	416	AATGTCTCGATGGCAA	eekd ₁₀ kke	79	12657	12672	1399
547850	402	417	AAATGTCTCGATGGCA	eekd ₁₀ kke	51	12658	12673	1400
547851	403	418	TAAATGTCTCGATGGC	eekd ₁₀ kke	93	12659	12674	1401
547852	404	419	ATAAATGTCTCGATGG	eekd ₁₀ kke	67	12660	12675	1402
547853	405	420	TATAAATGTCTCGATG	eekd ₁₀ kke	0	12661	12676	1403
547854	416	431	ATCAACTCCTTTATAA	eekd ₁₀ kke	10	12672	12687	1404
547855	417	432	TATCAACTCCTTTATA	eekd ₁₀ kke	59	12673	12688	1405
547856	419	434	CATATCAACTCCTTTA	eekd ₁₀ kke	93	12675	12690	1406
547858	423	438	CTCTCATATCAACTCC	eekd ₁₀ kke	82	12679	12694	1407
547859	424	439	CCTCTCATATCAACTC	eekd ₁₀ kke	77	12680	12695	1408
547860	425	440	TCCTCTCATATCAACT	eekd ₁₀ kke	71	12681	12696	1409
547861	427	442	ACTCCTCTCATATCAA	eekd ₁₀ kke	0	12683	12698	1410
547862	428	443	GACTCCTCTCATATCA	eekd ₁₀ kke	22	12684	12699	1411

【表 20 - 2】

547863	429	444	TGACTCCTCTCATATC	eekd ₁₀ kke	73	12685	12700	1412
547864	430	445	TTGACTCCTCTCATAT	eekd ₁₀ kke	53	12686	12701	1413
547865	434	449	AAAATTGACTCCTCTC	eekd ₁₀ kke	3	12690	12705	1414
547866	436	451	TTAAAATTGACTCCTC	eekd ₁₀ kke	46	12692	12707	1415
547867	447	462	CCTTAGACACATTAAA	eekd ₁₀ kke	34	12703	12718	1416
547868	448	463	ACCTTAGACACATTAA	eekd ₁₀ kke	47	12704	12719	1417
547869	449	464	AACCTTAGACACATTA	eekd ₁₀ kke	45	12705	12720	1418
547870	451	466	CTAACCTTAGACACAT	eekd ₁₀ kke	89	12707	12722	1419
547871	452	467	GCTAACCTTAGACACA	eekd ₁₀ kke	96	12708	12723	1420
547872	453	468	TGCTAACCTTAGACAC	eekd ₁₀ kke	85	12709	12724	1421
547873	454	469	CTGCTAACCTTAGACA	eekd ₁₀ kke	77	12710	12725	1422
547874	455	470	ACTGCTAACCTTAGAC	eekd ₁₀ kke	70	12711	12726	1423
547875	456	471	CACTGCTAACCTTAGA	eekd ₁₀ kke	73	12712	12727	1424
547876	457	472	AACTGCTAACCTTAG	eekd ₁₀ kke	78	12713	12728	1425
547877	458	473	AACACTGCTAACCTTA	eekd ₁₀ kke	81	12714	12729	1426
547879	460	475	TCAACACTGCTAACCT	eekd ₁₀ kke	69	12716	12731	1427
547880	461	476	TTCAACACTGCTAACC	eekd ₁₀ kke	69	12717	12732	1428
547881	465	480	ATTCTTCAACACTGCT	eekd ₁₀ kke	0	12721	12736	1429
547882	500	515	CTGGCAGCGAATGTTA	eekd ₁₀ kke	91	12756	12771	1430
547883	501	516	ACTGGCAGCGAATGTT	eekd ₁₀ kke	99	12757	12772	1431
547884	518	533	CGTGGCATATGAAAAA	eekd ₁₀ kke	87	12774	12789	1432
547885	539	554	CTCTGCCTTGTGAAAT	eekd ₁₀ kke	45	12795	12810	1433
547886	544	559	CGGTACTCTGCCTTGT	eekd ₁₀ kke	97	12800	12815	1434
547889	547	562	TTCCGGTACTCTGCCT	eekd ₁₀ kke	91	該当なし	該当なし	1435
547890	550	565	TTGTTCCGGTACTCTG	eekd ₁₀ kke	97	該当なし	該当なし	1436
547891	551	566	ATTGTTCCGGTACTCT	eekd ₁₀ kke	84	該当なし	該当なし	1437
547892	553	568	CAATTGTTCCGGTACT	eekd ₁₀ kke	29	該当なし	該当なし	1438
547893	554	569	GCAATTGTTCCGGTAC	eekd ₁₀ kke	81	該当なし	該当なし	1439
547894	555	570	GGCAATTGTTCCGGTA	eekd ₁₀ kke	92	該当なし	該当なし	1440
547898	563	578	CTTTAATAGGCAATTG	eekd ₁₀ kke	0	14134	14149	1441
547899	566	581	GTACTTTAATAGGCAA	eekd ₁₀ kke	49	14137	14152	1442
547900	567	582	TGTACTTTAATAGGCA	eekd ₁₀ kke	93	14138	14153	1443
547901	568	583	CTGTACTTTAATAGGC	eekd ₁₀ kke	77	14139	14154	1444
547902	569	584	ACTGTACTTTAATAGG	eekd ₁₀ kke	20	14140	14155	1445
547903	604	619	CTCAGCACCTTTATAG	eekd ₁₀ kke	62	14175	14190	1446
547904	605	620	ACTCAGCACCTTTATA	eekd ₁₀ kke	56	14176	14191	1447
547905	606	621	TACTCAGCACCTTTAT	eekd ₁₀ kke	20	14177	14192	1448
547906	607	622	TTACTCAGCACCTTTA	eekd ₁₀ kke	59	14178	14193	1449
547907	652	667	ATTTCTGAAAGGGCAC	eekd ₁₀ kke	27	14223	14238	1450

【0505】

10

20

30

40

【表 2 0 - 3】

547908	654	669	CAATTTCTGAAAGGGC	eekd ₁₀ kke	94	14225	14240	1451
547909	655	670	CCAATTTCTGAAAGGG	eekd ₁₀ kke	82	14226	14241	1452
547910	656	671	ACCAATTTCTGAAAGG	eekd ₁₀ kke	26	14227	14242	1453
547911	661	676	TGGCAACCAATTTCTG	eekd ₁₀ kke	0	該当なし	該当なし	1454
547912	701	716	ATCCACATCTGAGAAC	eekd ₁₀ kke	23	26149	26164	1455
547913	706	721	GCAACATCCACATCTG	eekd ₁₀ kke	71	26154	26169	1456
547914	707	722	GGCAACATCCACATCT	eekd ₁₀ kke	74	26155	26170	1457
547915	708	723	TGGCAACATCCACATC	eekd ₁₀ kke	0	26156	26171	1458
547916	710	725	CCTGGCAACATCCACA	eekd ₁₀ kke	70	26158	26173	1459
547917	712	727	ACCCTGGCAACATCCA	eekd ₁₀ kke	33	26160	26175	1460
547918	713	728	AACCCTGGCAACATCC	eekd ₁₀ kke	1	26161	26176	1461
547919	714	729	GAACCCTGGCAACATC	eekd ₁₀ kke	41	26162	26177	1462

【 0 5 0 6 】

【表 2 1 - 1】

表 2 1

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	62	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	88	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
547751	7	22	TGAACGGTCTTCAAGC	eekd ₁₀ kke	0	3399	3414	1463
547753	8	23	ATGAACGGTCTTCAAG	eekd ₁₀ kke	3	3400	3415	1464

【表 2 1 - 2】

547755	13	28	TAAAAATGAACGGTCT	eedd ₁₀ kke	0	3405	3420	1465
547757	28	43	GAGTCTCTTGTCACCTT	eedd ₁₀ kke	69	3420	3435	1466
547759	29	44	TGAGTCTCTTGTCACCT	eedd ₁₀ kke	73	3421	3436	1467
547763	31	46	GGTGAGTCTCTTGTCAC	eedd ₁₀ kke	66	3423	3438	1468
547765	32	47	AGGTGAGTCTCTTGTC	eedd ₁₀ kke	20	3424	3439	1469
547767	35	50	TGGAGGTGAGTCTCTT	eedd ₁₀ kke	74	3427	3442	1470
547769	36	51	TTGGAGGTGAGTCTCT	eedd ₁₀ kke	81	3428	3443	1471
547771	37	52	CTTGGAGGTGAGTCTC	eedd ₁₀ kke	60	3429	3444	1472
547773	38	53	TCTTGGAGGTGAGTCT	eedd ₁₀ kke	47	3430	3445	1473
547777	43	58	TTGCTTCTTGAGGTG	eedd ₁₀ kke	69	3435	3450	1474
547779	44	59	ATTGCTTCTTGAGGT	eedd ₁₀ kke	41	3436	3451	1475
547781	46	61	CAATTGCTTCTTGAG	eedd ₁₀ kke	49	3438	3453	1476
547783	48	63	CACAATTGCTTCTTG	eedd ₁₀ kke	48	3440	3455	1477
547784	72	87	GCTTGAATAAAATCAT	eedd ₁₀ kke	46	4071	4086	1478
547785	79	94	GTTGCTTGCTTGAATA	eedd ₁₀ kke	48	4078	4093	1479
547786	80	95	AGTTGCTTGCTTGAAT	eedd ₁₀ kke	44	4079	4094	1480
547787	81	96	AAGTTGCTTGCTTGAA	eedd ₁₀ kke	22	4080	4095	1481
547788	82	97	TAAGTTGCTTGCTTGA	eedd ₁₀ kke	49	4081	4096	1482
547789	86	101	GAAATAAGTTGCTTGC	eedd ₁₀ kke	20	4085	4100	1483
547790	87	102	TGAAATAAGTTGCTTG	eedd ₁₀ kke	23	4086	4101	1484
547791	106	121	ACTGTAGCAAACAAGG	eedd ₁₀ kke	49	4105	4120	1485
547792	116	131	TCCACAGGAAACTGTA	eedd ₁₀ kke	31	該当なし	該当なし	1486
547793	117	132	ATCCACAGGAAACTGT	eedd ₁₀ kke	16	該当なし	該当なし	1487
547794	136	151	TCATAGAGTTGAGTCA	eedd ₁₀ kke	49	8008	8023	1488
547795	155	170	ACCTCTGAAGAAGGCG	eedd ₁₀ kke	66	8027	8042	1489
547796	161	176	ATCCCCACCTCTGAAG	eedd ₁₀ kke	35	8033	8048	1490
547797	167	182	AGCTACATCCCCACCT	eedd ₁₀ kke	33	8039	8054	1491
547799	169	184	GAAGCTACATCCCCAC	eedd ₁₀ kke	41	8041	8056	1492
547800	174	189	ACATGGAAGCTACATC	eedd ₁₀ kke	20	8046	8061	1493
547801	175	190	TACATGGAAGCTACAT	eedd ₁₀ kke	11	8047	8062	1494
547802	176	191	GTACATGGAAGCTACA	eedd ₁₀ kke	41	8048	8063	1495
547803	177	192	TGTACATGGAAGCTAC	eedd ₁₀ kke	0	8049	8064	1496
547804	178	193	GTGTACATGGAAGCTA	eedd ₁₀ kke	22	8050	8065	1497
547805	180	195	GGGTGTACATGGAAGC	eedd ₁₀ kke	54	8052	8067	1498
547807	197	212	GCAGTATTGGGCATTT	eedd ₁₀ kke	75	8069	8084	1499
547808	203	218	CATCTGGCAGTATTGG	eedd ₁₀ kke	56	8075	8090	1500
547809	204	219	TCATCTGGCAGTATTG	eedd ₁₀ kke	33	8076	8091	1501
547810	206	221	CCTCATCTGGCAGTAT	eedd ₁₀ kke	60	8078	8093	1502
547811	207	222	ACCTCATCTGGCAGTA	eedd ₁₀ kke	49	8079	8094	1503

【 0 5 0 8 】

【表 2 1 - 3】

547812	211	226	GTGCACCTCATCTGGC	eekd ₁₀ kke	51	8083	8098	1504
547813	219	234	GGTGGAATGTGCACCT	eekd ₁₀ kke	34	8091	8106	1505
547814	220	235	GGGTGGAATGTGCACC	eekd ₁₀ kke	60	8092	8107	1506
547815	255	270	AACTTGCTGGAAGAAA	eekd ₁₀ kke	3	8127	8142	1507
547816	256	271	GAACCTGCTGGAAGAA	eekd ₁₀ kke	45	8128	8143	1508
547817	257	272	TGAACCTGCTGGAAGA	eekd ₁₀ kke	18	8129	8144	1509
547818	260	275	GATTGAACTTGCTGGA	eekd ₁₀ kke	4	8132	8147	1510
547819	264	279	CATTGATTGAACTTGC	eekd ₁₀ kke	11	8136	8151	1511
547820	265	280	TCATTGATTGAACTTG	eekd ₁₀ kke	0	8137	8152	1512
547821	282	297	CAAACCTTTTCTCCAT	eekd ₁₀ kke	44	該当なし	該当なし	1513
547822	287	302	GCAACCAAACCTTTTC	eekd ₁₀ kke	71	該当なし	該当なし	1514
547823	288	303	AGCAACCAAACCTTTT	eekd ₁₀ kke	51	該当なし	該当なし	1515
547824	331	346	CGATGTACTTTTGGCA	eekd ₁₀ kke	82	9865	9880	1516
547825	332	347	TCGATGTACTTTTGGC	eekd ₁₀ kke	59	9866	9881	1517
547826	333	348	TTCGATGTACTTTTGG	eekd ₁₀ kke	31	9867	9882	1518
547827	334	349	GTTTCGATGTACTTTTG	eekd ₁₀ kke	47	9868	9883	1519
547828	337	352	CCTGTTTCGATGTACTT	eekd ₁₀ kke	63	9871	9886	1520
547829	338	353	ACCTGTTTCGATGTACT	eekd ₁₀ kke	59	9872	9887	1521
547830	340	355	GCACCTGTTTCGATGTA	eekd ₁₀ kke	74	9874	9889	1522
547831	342	357	CTGCACCTGTTTCGATG	eekd ₁₀ kke	49	9876	9891	1523
547832	343	358	ACTGCACCTGTTTCGAT	eekd ₁₀ kke	59	9877	9892	1524
547833	344	359	AACTGCACCTGTTTCGA	eekd ₁₀ kke	40	9878	9893	1525
547834	345	360	AAACTGCACCTGTTTCG	eekd ₁₀ kke	63	9879	9894	1526
547835	349	364	CCAGAAACTGCACCTG	eekd ₁₀ kke	81	9883	9898	1527
547836	350	365	TCCAGAAACTGCACCT	eekd ₁₀ kke	50	9884	9899	1528
547837	352	367	TGTCCAGAAACTGCAC	eekd ₁₀ kke	51	9886	9901	1529
547838	362	377	CTTCAAGGAATGTCCA	eekd ₁₀ kke	45	9896	9911	1530
547839	363	378	GCTTCAAGGAATGTCC	eekd ₁₀ kke	35	9897	9912	1531
547840	365	380	TTGCTTCAAGGAATGT	eekd ₁₀ kke	36	9899	9914	1532
547841	369	384	CACATTGCTTCAAGGA	eekd ₁₀ kke	42	9903	9918	1533
547842	375	390	GATGACCACATTGCTT	eekd ₁₀ kke	10	9909	9924	1534

10

20

30

【 0 5 0 9 】

【表 2 2 - 1】

表 2 2

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	75	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	91	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
547843	384	399	CACTTATTTGATGACC	eekd ₁₀ kke	83	9918	9933	1393
547844	385	400	GCACTTATTTGATGAC	eekd ₁₀ kke	76	該当なし	該当なし	1394

【 0 5 1 0 】

【表 2 2 - 2】

547845	394	409	CGATGGCAAGCACTTA	ekd ₁₀ kke	64	該当なし	該当なし	1395
547846	395	410	TCGATGGCAAGCACTT	ekd ₁₀ kke	42	該当なし	該当なし	1396
547847	396	411	CTCGATGGCAAGCACT	ekd ₁₀ kke	72	該当なし	該当なし	1397
547848	400	415	ATGTCTCGATGGCAAG	ekd ₁₀ kke	79	12656	12671	1398
547849	401	416	AATGTCTCGATGGCAA	ekd ₁₀ kke	90	12657	12672	1399
547850	402	417	AAATGTCTCGATGGCA	ekd ₁₀ kke	80	12658	12673	1400
547851	403	418	TAAATGTCTCGATGGC	ekd ₁₀ kke	84	12659	12674	1401
547852	404	419	ATAAATGTCTCGATGG	ekd ₁₀ kke	66	12660	12675	1402
547853	405	420	TATAAATGTCTCGATG	ekd ₁₀ kke	30	12661	12676	1403
547854	416	431	ATCAACTCCTTTATAA	ekd ₁₀ kke	9	12672	12687	1404
547855	417	432	TATCAACTCCTTTATA	ekd ₁₀ kke	38	12673	12688	1405
547856	419	434	CATATCAACTCCTTTA	ekd ₁₀ kke	51	12675	12690	1406
547857	421	436	CTCATATCAACTCCTT	ekd ₁₀ kke	84	12677	12692	1535
547858	423	438	CTCTCATATCAACTCC	ekd ₁₀ kke	76	12679	12694	1407
547859	424	439	CCTCTCATATCAACTC	ekd ₁₀ kke	88	12680	12695	1408
547860	425	440	TCCTCTCATATCAACT	ekd ₁₀ kke	70	12681	12696	1409
547861	427	442	ACTCCTCTCATATCAA	ekd ₁₀ kke	57	12683	12698	1410
547862	428	443	GACTCCTCTCATATCA	ekd ₁₀ kke	88	12684	12699	1411
547863	429	444	TGACTCCTCTCATATC	ekd ₁₀ kke	77	12685	12700	1412
547864	430	445	TTGACTCCTCTCATAT	ekd ₁₀ kke	73	12686	12701	1413
547865	434	449	AAAATTGACTCCTCTC	ekd ₁₀ kke	61	12690	12705	1414
547866	436	451	TTAAAATTGACTCCTC	ekd ₁₀ kke	40	12692	12707	1415
547867	447	462	CCTTAGACACATTAAA	ekd ₁₀ kke	53	12703	12718	1416
547868	448	463	ACCTTAGACACATTAA	ekd ₁₀ kke	71	12704	12719	1417
547869	449	464	AACCTTAGACACATTA	ekd ₁₀ kke	77	12705	12720	1418
547870	451	466	CTAACCTTAGACACAT	ekd ₁₀ kke	83	12707	12722	1419
547871	452	467	GCTAACCTTAGACACA	ekd ₁₀ kke	77	12708	12723	1420
547872	453	468	TGCTAACCTTAGACAC	ekd ₁₀ kke	73	12709	12724	1421
547873	454	469	CTGCTAACCTTAGACA	ekd ₁₀ kke	82	12710	12725	1422
547874	455	470	ACTGCTAACCTTAGAC	ekd ₁₀ kke	60	12711	12726	1423
547875	456	471	CACTGCTAACCTTAGA	ekd ₁₀ kke	57	12712	12727	1424
547876	457	472	ACACTGCTAACCTTAG	ekd ₁₀ kke	59	12713	12728	1425
547877	458	473	AACACTGCTAACCTTA	ekd ₁₀ kke	93	12714	12729	1426
547878	459	474	CAACACTGCTAACCTT	ekd ₁₀ kke	62	12715	12730	1536
547879	460	475	TCAACACTGCTAACCT	ekd ₁₀ kke	65	12716	12731	1427
547880	461	476	TTCAACACTGCTAACC	ekd ₁₀ kke	59	12717	12732	1428
547881	465	480	ATTCTTCAACACTGCT	ekd ₁₀ kke	50	12721	12736	1429
547882	500	515	CTGGCAGCGAATGTTA	ekd ₁₀ kke	96	12756	12771	1430
547883	501	516	ACTGGCAGCGAATGTT	ekd ₁₀ kke	0	12757	12772	1431

【 0 5 1 1 】

10

20

30

40

【表 2 2 - 3】

547884	518	533	CGTGGCATATGAAAAA	eekd ₁₀ kke	49	12774	12789	1432
547885	539	554	CTCTGCCTTGTGAAAT	eekd ₁₀ kke	57	12795	12810	1433
547886	544	559	CGGTACTCTGCCTTGT	eekd ₁₀ kke	89	12800	12815	1434
547887	545	560	CCGGTACTCTGCCTTG	eekd ₁₀ kke	99	12801	12816	1537
547888	546	561	TCCGGTACTCTGCCTT	eekd ₁₀ kke	99	該当なし	該当なし	1538
547889	547	562	TTCCGGTACTCTGCCT	eekd ₁₀ kke	97	該当なし	該当なし	1435
547890	550	565	TTGTTCCGGTACTCTG	eekd ₁₀ kke	90	該当なし	該当なし	1436
547891	551	566	ATTGTTCCGGTACTCT	eekd ₁₀ kke	88	該当なし	該当なし	1437
547892	553	568	CAATTGTTCCGGTACT	eekd ₁₀ kke	28	該当なし	該当なし	1438
547893	554	569	GCAATTGTTCCGGTAC	eekd ₁₀ kke	80	該当なし	該当なし	1439
547894	555	570	GGCAATTGTTCCGGTA	eekd ₁₀ kke	91	該当なし	該当なし	1440
547895	556	571	AGGCAATTGTTCCGGT	eekd ₁₀ kke	94	該当なし	該当なし	1539
547896	557	572	TAGGCAATTGTTCCGG	eekd ₁₀ kke	95	該当なし	該当なし	1540
547897	558	573	ATAGGCAATTGTTCCG	eekd ₁₀ kke	82	該当なし	該当なし	1541
547898	563	578	CTTTAATAGGCAATTG	eekd ₁₀ kke	28	14134	14149	1441
547899	566	581	GTACTTTAATAGGCAA	eekd ₁₀ kke	68	14137	14152	1442
547900	567	582	TGTACTTTAATAGGCA	eekd ₁₀ kke	68	14138	14153	1443
547901	568	583	CTGTACTTTAATAGGC	eekd ₁₀ kke	85	14139	14154	1444
547902	569	584	ACTGTACTTTAATAGG	eekd ₁₀ kke	33	14140	14155	1445
547903	604	619	CTCAGCACCTTTATAG	eekd ₁₀ kke	6	14175	14190	1446
547904	605	620	ACTCAGCACCTTTATA	eekd ₁₀ kke	41	14176	14191	1447
547905	606	621	TACTCAGCACCTTTAT	eekd ₁₀ kke	59	14177	14192	1448
547906	607	622	TTACTCAGCACCTTTA	eekd ₁₀ kke	70	14178	14193	1449
547907	652	667	ATTTCTGAAAGGGCAC	eekd ₁₀ kke	27	14223	14238	1450
547908	654	669	CAATTTCTGAAAGGGC	eekd ₁₀ kke	71	14225	14240	1451
547909	655	670	CCAATTTCTGAAAGGG	eekd ₁₀ kke	51	14226	14241	1452
547910	656	671	ACCAATTTCTGAAAGG	eekd ₁₀ kke	34	14227	14242	1453
547911	661	676	TGGCAACCAATTTCTG	eekd ₁₀ kke	15	該当なし	該当なし	1454
547912	701	716	ATCCACATCTGAGAAC	eekd ₁₀ kke	53	26149	26164	1455
547913	706	721	GCAACATCCACATCTG	eekd ₁₀ kke	61	26154	26169	1456
547914	707	722	GGCAACATCCACATCT	eekd ₁₀ kke	63	26155	26170	1457
547915	708	723	TGGCAACATCCACATC	eekd ₁₀ kke	62	26156	26171	1458
547916	710	725	CCTGGCAACATCCACA	eekd ₁₀ kke	56	26158	26173	1459
547917	712	727	ACCCTGGCAACATCCA	eekd ₁₀ kke	54	26160	26175	1460
547918	713	728	AACCCTGGCAACATCC	eekd ₁₀ kke	65	26161	26176	1461
547919	714	729	GAACCCTGGCAACATC	eekd ₁₀ kke	73	26162	26177	1462

【 0 5 1 2 】

10

20

30

40

【表 2 3 - 1】

表 2 3

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	16	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	83	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
547920	716	731	GAGAACCCTGGCAACA	eekd ₁₀ kke	52	26164	26179	1542
547921	717	732	TGAGAACCCTGGCAAC	eekd ₁₀ kke	43	26165	26180	1543

【 0 5 1 3 】

【表 2 3 - 2】

547922	722	737	TGGAGTGAGAACCCTG	eekd ₁₀ kke	79	26170	26185	1544
547923	725	740	ATCTGGAGTGAGAACC	eekd ₁₀ kke	68	26173	26188	1545
547924	742	757	GTCCGACACACAAAAG	eekd ₁₀ kke	53	26190	26205	1546
547925	743	758	GGTCCGACACACAAAA	eekd ₁₀ kke	16	26191	26206	1547
547927	745	760	ATGGTCCGACACACAA	eekd ₁₀ kke	79	26193	26208	1548
547928	746	761	GATGGTCCGACACACA	eekd ₁₀ kke	70	26194	26209	1549
547929	747	762	AGATGGTCCGACACAC	eekd ₁₀ kke	65	26195	26210	1550
547930	757	772	TGATAGGTGCAGATGG	eekd ₁₀ kke	48	26205	26220	1551
547931	758	773	GTGATAGGTGCAGATG	eekd ₁₀ kke	58	26206	26221	1552
547932	804	819	CGATTTTCCATACATT	eekd ₁₀ kke	33	26252	26267	1553
547933	805	820	TCGATTTTCCATACAT	eekd ₁₀ kke	44	26253	26268	1554
547934	806	821	CTCGATTTTCCATACA	eekd ₁₀ kke	38	26254	26269	1555
547935	807	822	ACTCGATTTTCCATAC	eekd ₁₀ kke	27	26255	26270	1556
547936	808	823	GACTCGATTTTCCATA	eekd ₁₀ kke	44	26256	26271	1557
547937	811	826	TGTGACTCGATTTTCC	eekd ₁₀ kke	56	26259	26274	1558
547938	812	827	TTGTGACTCGATTTTC	eekd ₁₀ kke	56	26260	26275	1559
547939	813	828	TTTGTGACTCGATTTT	eekd ₁₀ kke	70	26261	26276	1560
547940	817	832	TTTCTTTGTGACTCGA	eekd ₁₀ kke	71	該当なし	該当なし	1561
547941	852	867	GTGTGCCACTTTCAGA	eekd ₁₀ kke	66	27116	27131	1562
547942	853	868	GGTGTGCCACTTTCAG	eekd ₁₀ kke	85	27117	27132	1563
547943	854	869	TGGTGTGCCACTTTC	eekd ₁₀ kke	83	27118	27133	1564
547944	857	872	ACTTGGTGTGCCACTT	eekd ₁₀ kke	54	27121	27136	1565
547945	858	873	AACTTGGTGTGCCACT	eekd ₁₀ kke	62	27122	27137	1566
547946	859	874	GAACTTGGTGTGCCAC	eekd ₁₀ kke	81	27123	27138	1567
547947	860	875	GGAACCTGGTGTGCCA	eekd ₁₀ kke	80	27124	27139	1568
547948	861	876	AGGAACTTGGTGTGCC	eekd ₁₀ kke	77	27125	27140	1569
547949	880	895	GTGTTTTCTTGAGGAG	eekd ₁₀ kke	6	27144	27159	1570
547950	881	896	GGTGTTTTCTTGAGGA	eekd ₁₀ kke	49	27145	27160	1571
547951	887	902	AGATATGGTGTTTTCT	eekd ₁₀ kke	25	27151	27166	1572
547952	888	903	CAGATATGGTGTTTTC	eekd ₁₀ kke	46	27152	27167	1573
547953	895	910	CTATATCCAGATATGG	eekd ₁₀ kke	16	27159	27174	1574
547954	902	917	TAAAAGGCTATATCCA	eekd ₁₀ kke	36	27166	27181	1575
547956	904	919	GTTAAAAGGCTATATC	eekd ₁₀ kke	13	27168	27183	1576
547957	905	920	GGTAAAAGGCTATAT	eekd ₁₀ kke	6	27169	27184	1577
547958	907	922	CAGGTAAAAGGCTAT	eekd ₁₀ kke	57	27171	27186	1578
547959	908	923	GCAGGTAAAAGGCTA	eekd ₁₀ kke	60	27172	27187	1579
547960	909	924	TGCAGGTAAAAGGCT	eekd ₁₀ kke	40	27173	27188	1580
547961	910	925	TTGCAGGTAAAAGGC	eekd ₁₀ kke	5	27174	27189	1581
547962	911	926	TTTGCAGGTAAAAGG	eekd ₁₀ kke	16	27175	27190	1582

【 0 5 1 4 】

10

20

30

40

【表 2 3 - 3】

547963	927	942	GTTCAGGTAAAGTTCT	eekd ₁₀ kke	22	該当なし	該当なし	1583
547964	928	943	GGTTCAGGTAAAGTTC	eekd ₁₀ kke	0	該当なし	該当なし	1584
547965	929	944	GGGTTCAGGTAAAGTT	eekd ₁₀ kke	29	該当なし	該当なし	1585
547966	930	945	AGGGTTCAGGTAAAGT	eekd ₁₀ kke	13	該当なし	該当なし	1586
547967	933	948	GGCAGGGTTCAGGTAA	eekd ₁₀ kke	25	該当なし	該当なし	1587
547968	940	955	TTAGAATGGCAGGGTT	eekd ₁₀ kke	37	27362	27377	1588
547969	953	968	TCCCGGGTAAATTTTA	eekd ₁₀ kke	0	27375	27390	1589
547970	954	969	CTCCCGGGTAAATTTT	eekd ₁₀ kke	42	27376	27391	1590
547972	958	973	TCAACTCCCGGGTAAA	eekd ₁₀ kke	49	27380	27395	1591
547973	961	976	AAGTCAACTCCCGGGT	eekd ₁₀ kke	62	27383	27398	1592
547974	962	977	AAAGTCAACTCCCGGG	eekd ₁₀ kke	52	27384	27399	1593
547975	963	978	CAAAGTCAACTCCCGG	eekd ₁₀ kke	44	27385	27400	1594
547976	964	979	CCAAAGTCAACTCCCG	eekd ₁₀ kke	49	27386	27401	1595
547977	967	982	CCTCCAAAGTCAACTC	eekd ₁₀ kke	57	27389	27404	1596
547978	1014	1029	CTTGCAAACATTCAC	eekd ₁₀ kke	71	27436	27451	1597
547979	1018	1033	GTCTCTTGCAAACAT	eekd ₁₀ kke	77	27440	27455	1598
547980	1020	1035	AAGTCTCTTGCAAAC	eekd ₁₀ kke	54	27442	27457	1599
547981	1029	1044	TCTTTGTGCAAGTCTC	eekd ₁₀ kke	76	27451	27466	1600
547982	1034	1049	AATCATCTTTGTGCAA	eekd ₁₀ kke	54	27456	27471	1601
547983	1035	1050	GAATCATCTTTGTGCA	eekd ₁₀ kke	56	27457	27472	1602
547984	1036	1051	CGAATCATCTTTGTGC	eekd ₁₀ kke	55	27458	27473	1603
547985	1037	1052	GCGAATCATCTTTGTG	eekd ₁₀ kke	63	27459	27474	1604
547986	1039	1054	CAGCGAATCATCTTTG	eekd ₁₀ kke	63	27461	27476	1605
547987	1040	1055	ACAGCGAATCATCTTT	eekd ₁₀ kke	64	27462	27477	1606
547988	1042	1057	TGACAGCGAATCATCT	eekd ₁₀ kke	56	27464	27479	1607
547989	1043	1058	CTGACAGCGAATCATC	eekd ₁₀ kke	66	27465	27480	1608
547990	1044	1059	ACTGACAGCGAATCAT	eekd ₁₀ kke	58	27466	27481	1609
547991	1077	1092	TACAGTCTTCTGGGAG	eekd ₁₀ kke	0	27499	27514	1610
547992	1080	1095	CCTTACAGTCTTCTGG	eekd ₁₀ kke	17	27502	27517	1611
547993	1113	1128	TAGATAATCTTAAGAA	eekd ₁₀ kke	26	27634	27649	1612
547994	1120	1135	CCATCCATAGATAATC	eekd ₁₀ kke	53	27641	27656	1613
547995	1149	1164	GTGTCCCATACGCAAT	eekd ₁₀ kke	64	27670	27685	1614
547996	1150	1165	TGTGTCCCATACGCAA	eekd ₁₀ kke	65	27671	27686	1615

【表 2 4 - 1】

表 2 4

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	0	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	80	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
547997	1151	1166	TTGTGTCCCATACGCA	eekd ₁₀ kke	89	27672	27687	1616
547998	1152	1167	CTTGTGTCCCATACGC	eekd ₁₀ kke	82	27673	27688	1617

【 0 5 1 6 】

【表 2 4 - 2】

547999	1153	1168	CCTTGTGTCCCATACG	eed ₁₀ kke	50	27674	27689	1618
548000	1154	1169	CCCTTGTGTCCCATAC	eed ₁₀ kke	54	27675	27690	1619
548001	1163	1178	ACCAGAGCTCCCTTGT	eed ₁₀ kke	64	27684	27699	1620
548002	1164	1179	AACCAGAGCTCCCTTG	eed ₁₀ kke	56	27685	27700	1621
548003	1165	1180	TAACCAGAGCTCCCTT	eed ₁₀ kke	66	27686	27701	1622
548004	1167	1182	AGTAACCAGAGCTCCC	eed ₁₀ kke	80	27688	27703	1623
548005	1169	1184	AGAGTAACCAGAGCTC	eed ₁₀ kke	77	27690	27705	1624
548006	1172	1187	CAAAGAGTAACCAGAG	eed ₁₀ kke	54	27693	27708	1625
548007	1174	1189	CTCAAAGAGTAACCAG	eed ₁₀ kke	70	27695	27710	1626
548008	1175	1190	TCTCAAAGAGTAACCA	eed ₁₀ kke	71	27696	27711	1627
548009	1184	1199	GTTACACAATCTCAA	eed ₁₀ kke	47	27705	27720	1628
548010	1187	1202	AGTGTTACACAATCTC	eed ₁₀ kke	80	27708	27723	1629
548011	1189	1204	CCAGTGTTACACAATC	eed ₁₀ kke	14	27710	27725	1630
548012	1192	1207	TCCCCAGTGTTACACA	eed ₁₀ kke	3	27713	27728	1631
548013	1193	1208	GTCCCCAGTGTTACAC	eed ₁₀ kke	37	27714	27729	1632
548014	1194	1209	TGTCCCCAGTGTTACA	eed ₁₀ kke	31	27715	27730	1633
548015	1195	1210	TTGTCCCCAGTGTTAC	eed ₁₀ kke	50	27716	27731	1634
548016	1248	1263	AAGAGTTTGTCTCTCC	eed ₁₀ kke	55	27924	27939	1635
548017	1252	1267	CAAGAAGAGTTTGTTC	eed ₁₀ kke	3	27928	27943	1636
548018	1253	1268	CCAAGAAGAGTTTGT	eed ₁₀ kke	22	27929	27944	1637
548019	1255	1270	CCCCAAGAAGAGTTTG	eed ₁₀ kke	24	27931	27946	1638
548020	1256	1271	TCCCCAAGAAGAGTTT	eed ₁₀ kke	76	27932	27947	1639
548021	1261	1276	CACTCTCCCCAAGAAG	eed ₁₀ kke	0	27937	27952	1640
548022	1262	1277	CCACTCTCCCCAAGAA	eed ₁₀ kke	69	27938	27953	1641
548023	1290	1305	GCTTCACCTGCAGGCT	eed ₁₀ kke	58	27966	27981	1642
548024	1297	1312	GCTGTCAGCTTCACCT	eed ₁₀ kke	79	27973	27988	1643
548025	1300	1315	TGAGCTGTCAGCTTCA	eed ₁₀ kke	66	27976	27991	1644
548026	1332	1347	GTCCTATGAGTGACCC	eed ₁₀ kke	52	28008	28023	1645
548027	1334	1349	GTGTCCTATGAGTGAC	eed ₁₀ kke	18	28010	28025	1646
548028	1335	1350	GGTGTCTATGAGTGA	eed ₁₀ kke	38	28011	28026	1647
548029	1336	1351	TGGTGTCTATGAGTG	eed ₁₀ kke	12	28012	28027	1648
548030	1337	1352	CTGGTGTCTATGAGT	eed ₁₀ kke	52	28013	28028	1649
548031	1397	1412	GATGCGCCAAACATCC	eed ₁₀ kke	73	30475	30490	1650
548032	1398	1413	AGATGCGCCAAACATC	eed ₁₀ kke	51	30476	30491	1651
548034	1400	1415	ATAGATGCGCCAAACA	eed ₁₀ kke	31	30478	30493	1652
548035	1404	1419	CACTATAGATGCGCCA	eed ₁₀ kke	44	30482	30497	1653
548036	1405	1420	CCACTATAGATGCGCC	eed ₁₀ kke	74	30483	30498	1654
548037	1427	1442	AATGTCTGACAGATT	eed ₁₀ kke	70	30505	30520	1655
548038	1428	1443	TAATGTCTGACAGATT	eed ₁₀ kke	67	30506	30521	1656

【 0 5 1 7 】

10

20

30

40

【表 2 4 - 3】

548039	1445	1460	GAAAGGTGTATCTTTT	eekd ₁₀ kke	29	30523	30538	1657
548040	1449	1464	GTGAGAAAGGTGTATC	eekd ₁₀ kke	62	30527	30542	1658
548041	1450	1465	TGTGAGAAAGGTGTAT	eekd ₁₀ kke	64	30528	30543	1659
548042	1452	1467	TTTGTGAGAAAGGTGT	eekd ₁₀ kke	63	30530	30545	1660
548043	1453	1468	ATTTGTGAGAAAGGTG	eekd ₁₀ kke	76	30531	30546	1661
548044	1474	1489	TGGTGAATAATAATCT	eekd ₁₀ kke	12	30552	30567	1662
548045	1483	1498	TTATAGTTTTGGTGAA	eekd ₁₀ kke	0	30561	30576	1663
548046	1506	1521	TATCATGATTCCCTTC	eekd ₁₀ kke	84	30584	30599	1664
548047	1508	1523	GATATCATGATTCCCT	eekd ₁₀ kke	83	30586	30601	1665
548048	1509	1524	CGATATCATGATTCCC	eekd ₁₀ kke	84	30587	30602	1666
548049	1510	1525	GCGATATCATGATTCC	eekd ₁₀ kke	62	30588	30603	1667
548050	1512	1527	AGGCGATATCATGATT	eekd ₁₀ kke	37	30590	30605	1668
548051	1513	1528	AAGGCGATATCATGAT	eekd ₁₀ kke	61	30591	30606	1669
548052	1535	1550	CAAAGGAGCCTGGAGT	eekd ₁₀ kke	43	30613	30628	1670
548053	1538	1553	ATTCAAAGGAGCCTGG	eekd ₁₀ kke	36	30616	30631	1671
548054	1539	1554	AATTCAAAGGAGCCTG	eekd ₁₀ kke	45	30617	30632	1672
548055	1541	1556	GTAATTCAAAGGAGCC	eekd ₁₀ kke	78	30619	30634	1673
548056	1543	1558	GTGTAATTCAAAGGAG	eekd ₁₀ kke	40	30621	30636	1674
548057	1564	1579	CATATTGGTTTTTGA	eekd ₁₀ kke	49	31870	31885	1675
548058	1565	1580	GCATATTGGTTTTTGG	eekd ₁₀ kke	71	31871	31886	1676
548059	1568	1583	TAGGCATATTGGTTTT	eekd ₁₀ kke	50	31874	31889	1677
548060	1588	1603	CTTGTGTCACCTTTGG	eekd ₁₀ kke	76	31894	31909	1678
548061	1589	1604	GCTTGTGTCACCTTTG	eekd ₁₀ kke	86	31895	31910	1679
548062	1598	1613	ATAAATTGTGCTTGTG	eekd ₁₀ kke	19	31904	31919	1680
548063	1600	1615	GTATAAATTGTGCTTG	eekd ₁₀ kke	35	31906	31921	1681
548064	1602	1617	TGGTATAAATTGTGCT	eekd ₁₀ kke	54	31908	31923	1682
548065	1603	1618	TTGGTATAAATTGTGC	eekd ₁₀ kke	22	31909	31924	1683
548067	1606	1621	CAGTTGGTATAAATTG	eekd ₁₀ kke	18	31912	31927	1684
548068	1609	1624	CAACAGTTGGTATAAA	eekd ₁₀ kke	0	31915	31930	1685
548069	1610	1625	CCAACAGTTGGTATAA	eekd ₁₀ kke	57	31916	31931	1686
548070	1611	1626	CCCAACAGTTGGTATA	eekd ₁₀ kke	85	31917	31932	1687
548071	1629	1644	AGAAGCCCCATCCGGT	eekd ₁₀ kke	55	31935	31950	1688
548072	1640	1655	TTTCTCCTTCGAGAAG	eekd ₁₀ kke	33	31946	31961	1689
548073	1641	1656	CTTCTCCTTCGAGAA	eekd ₁₀ kke	24	31947	31962	1690

【 0 5 1 8 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 1】

表 2 5

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	19	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	66	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548151	該当なし	該当なし	GGGCTTCAGCCAGACA	eekd ₁₀ kke	35	34238	34253	1691
548152	該当なし	該当なし	CGGGCTTCAGCCAGAC	eekd ₁₀ kke	32	34239	34254	1692

【表 2 5 - 2】

548153	2148	2163	TGCTGAAAGCGGGCTT	eed ₁₀ kke	44	34248	34263	1693
548154	2149	2164	GTGCTGAAAGCGGGCT	eed ₁₀ kke	7	34249	34264	1694
548155	2150	2165	CGTGCTGAAAGCGGGC	eed ₁₀ kke	76	34250	34265	1695
548156	2167	2182	TCAGCCCCCTGGTTACG	eed ₁₀ kke	0	34267	34282	1696
548157	2171	2186	ATTGTCAGCCCCCTGGT	eed ₁₀ kke	7	34271	34286	1697
548158	2173	2188	GCATTGTCAGCCCCCTG	eed ₁₀ kke	18	34273	34288	1698
548159	2174	2189	CGCATTGTCAGCCCCCT	eed ₁₀ kke	59	34274	34289	1699
548160	2175	2190	TCGCATTGTCAGCCCC	eed ₁₀ kke	60	34275	34290	1700
548161	2176	2191	CTCGCATTGTCAGCCC	eed ₁₀ kke	59	34276	34291	1701
548162	2177	2192	CCTCGCATTGTCAGCC	eed ₁₀ kke	25	34277	34292	1702
548163	2178	2193	ACCTCGCATTGTCAGC	eed ₁₀ kke	46	34278	34293	1703
548164	2179	2194	GACCTCGCATTGTCAG	eed ₁₀ kke	40	34279	34294	1704
548165	2180	2195	CGACCTCGCATTGTCA	eed ₁₀ kke	53	34280	34295	1705
548166	2181	2196	GCGACCTCGCATTGTC	eed ₁₀ kke	0	34281	34296	1706
548167	2182	2197	TGCGACCTCGCATTGT	eed ₁₀ kke	36	34282	34297	1707
548168	2183	2198	TTGCGACCTCGCATTG	eed ₁₀ kke	61	34283	34298	1708
548169	2184	2199	GTTGCGACCTCGCATT	eed ₁₀ kke	7	34284	34299	1709
548170	2185	2200	AGTTGCGACCTCGCAT	eed ₁₀ kke	68	34285	34300	1710
548171	2186	2201	CAGTTGCGACCTCGCA	eed ₁₀ kke	47	34286	34301	1711
548172	2187	2202	TCAGTTGCGACCTCGC	eed ₁₀ kke	0	34287	34302	1712
548173	2188	2203	CTCAGTTGCGACCTCG	eed ₁₀ kke	51	34288	34303	1713
548174	2189	2204	TCTCAGTTGCGACCTC	eed ₁₀ kke	68	34289	34304	1714
548175	2190	2205	ATCTCAGTTGCGACCT	eed ₁₀ kke	0	34290	34305	1715
548176	2191	2206	GATCTCAGTTGCGACC	eed ₁₀ kke	38	34291	34306	1716
548177	2192	2207	AGATCTCAGTTGCGAC	eed ₁₀ kke	45	34292	34307	1717
548178	2193	2208	GAGATCTCAGTTGCGA	eed ₁₀ kke	54	34293	34308	1718
548179	2194	2209	GGAGATCTCAGTTGCG	eed ₁₀ kke	52	34294	34309	1719
548180	2198	2213	TCATGGAGATCTCAGT	eed ₁₀ kke	79	34298	34313	1720
548181	2199	2214	GTCATGGAGATCTCAG	eed ₁₀ kke	55	34299	34314	1721
548182	2200	2215	AGTCATGGAGATCTCA	eed ₁₀ kke	55	34300	34315	1722
548183	2201	2216	CAGTCATGGAGATCTC	eed ₁₀ kke	43	34301	34316	1723
548184	2202	2217	ACAGTCATGGAGATCT	eed ₁₀ kke	73	34302	34317	1724
548185	2207	2222	AACACACAGTCATGGA	eed ₁₀ kke	23	34307	34322	1725
548186	2208	2223	CAACACACAGTCATGG	eed ₁₀ kke	0	34308	34323	1726
548187	該当なし	該当なし	CATCCTATCCGTGTTC	eed ₁₀ kke	33	3279	3294	1727
548189	該当なし	該当なし	CATGAACATCCTATCC	eed ₁₀ kke	24	3285	3300	1728
548190	該当なし	該当なし	TATTCCATGAACATCC	eed ₁₀ kke	43	3290	3305	1729
548191	該当なし	該当なし	GTCAACATATTCCATG	eed ₁₀ kke	0	3297	3312	1730
548192	該当なし	該当なし	CCTGTCAACATATTCC	eed ₁₀ kke	65	3300	3315	1731

【 0 5 2 0 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 3】

548193	該当なし	該当なし	TGTCCTGTCAACATAT	ekd ₁₀ kke	58	3303	3318	1732
548194	該当なし	該当なし	GCCAACAGTTTCAACT	ekd ₁₀ kke	61	3322	3337	1733
548195	該当なし	該当なし	TTCTGCCAACAGTTTC	ekd ₁₀ kke	84	3326	3341	1734
548196	該当なし	該当なし	CAATATTGACTTTGGG	ekd ₁₀ kke	6	3343	3358	1735
548197	該当なし	該当なし	TGCTTGGCTTCAATAT	ekd ₁₀ kke	68	3353	3368	1736
548198	該当なし	該当なし	ACTGCAGGCAATATTT	ekd ₁₀ kke	49	3369	3384	1737
548199	該当なし	該当なし	GCACTGCAGGCAATAT	ekd ₁₀ kke	24	3371	3386	1738
548200	該当なし	該当なし	CTAATGTGGCACTGCA	ekd ₁₀ kke	19	3379	3394	1739
548201	該当なし	該当なし	TGTTCTAATGTGGCAC	ekd ₁₀ kke	67	3383	3398	1740
548202	該当なし	該当なし	GCTGTTCTAATGTGGC	ekd ₁₀ kke	9	3385	3400	1741
548203	該当なし	該当なし	TGACTAGTGAATGGCT	ekd ₁₀ kke	73	2280	2295	1742
548204	該当なし	該当なし	TCTGACTAGTGAATGG	ekd ₁₀ kke	25	2282	2297	1743
548205	該当なし	該当なし	TCAATCTGACTAGTGA	ekd ₁₀ kke	14	2286	2301	1744
548206	該当なし	該当なし	GGTCAATCTGACTAGT	ekd ₁₀ kke	45	2288	2303	1745
548207	該当なし	該当なし	CTGGTCAATCTGACTA	ekd ₁₀ kke	60	2290	2305	1746
548208	該当なし	該当なし	CTCTGGTCAATCTGAC	ekd ₁₀ kke	19	2292	2307	1747
548209	該当なし	該当なし	CAATCTCTGGTCAATC	ekd ₁₀ kke	57	2296	2311	1748
548210	該当なし	該当なし	CAACAATCTCTGGTCA	ekd ₁₀ kke	55	2299	2314	1749
548211	該当なし	該当なし	ACCAACAATCTCTGGT	ekd ₁₀ kke	51	2301	2316	1750
548212	該当なし	該当なし	AGCCCACCAACAATCT	ekd ₁₀ kke	44	2306	2321	1751
548213	該当なし	該当なし	GACAGCCCACCAACAA	ekd ₁₀ kke	70	2309	2324	1752
548214	該当なし	該当なし	CAGACAGCCCACCAAC	ekd ₁₀ kke	55	2311	2326	1753
548215	該当なし	該当なし	GCATAGACCCCAACAG	ekd ₁₀ kke	61	2324	2339	1754
548216	該当なし	該当なし	GTGCATAGACCCCAAC	ekd ₁₀ kke	45	2326	2341	1755
548217	該当なし	該当なし	CTGTGCATAGACCCCA	ekd ₁₀ kke	69	2328	2343	1756
548218	該当なし	該当なし	TCCTGTGCATAGACCC	ekd ₁₀ kke	59	2330	2345	1757
548219	該当なし	該当なし	GAAATCCTGTGCATAG	ekd ₁₀ kke	8	2334	2349	1758
548220	該当なし	該当なし	GCAGAAATCCTGTGCA	ekd ₁₀ kke	69	2337	2352	1759
548221	該当なし	該当なし	ACTCCAGCAGAAATCC	ekd ₁₀ kke	49	2343	2358	1760
548222	該当なし	該当なし	AATCATGCCTTGTGGG	ekd ₁₀ kke	32	4765	4780	1761
548223	該当なし	該当なし	TAGACCCAGAATCATG	ekd ₁₀ kke	50	4774	4789	1762
548224	該当なし	該当なし	CCATAGACCCAGAATC	ekd ₁₀ kke	20	4777	4792	1763
548225	該当なし	該当なし	AGTCACCATAGACCCA	ekd ₁₀ kke	48	4782	4797	1764
548226	該当なし	該当なし	TAAGTCACCATAGACC	ekd ₁₀ kke	39	4784	4799	1765
548227	該当なし	該当なし	GTGGCCCTCTTAAGTC	ekd ₁₀ kke	0	4794	4809	1766

【 0 5 2 1】

10

20

30

40

【表 2 6 - 1】

表 2 6

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	42	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	80	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548228	該当なし	該当なし	GTTGTGTGGCCCTCTT	eekd ₁₀ kke	37	4799	4814	1767
548229	該当なし	該当なし	CATTGTTGTGTGGCCC	eekd ₁₀ kke	31	4803	4818	1768

【表 2 6 - 2】

548230	該当なし	該当なし	TACTCATTGTTGTGTG	eed ₁₀ kke	10	4807	4822	1769
548231	該当なし	該当なし	AATACTCATTGTTGTG	eed ₁₀ kke	11	4809	4824	1770
548232	該当なし	該当なし	GCCATACATCTGAGGA	eed ₁₀ kke	3	4831	4846	1771
548233	該当なし	該当なし	ATTGTAGCCATACATC	eed ₁₀ kke	38	4837	4852	1772
548234	該当なし	該当なし	TTATTGTAGCCATACA	eed ₁₀ kke	17	4839	4854	1773
548235	該当なし	該当なし	TCTAGATGACCTGAAG	eed ₁₀ kke	0	18147	18162	1774
548236	該当なし	該当なし	TACATCTAGATGACCT	eed ₁₀ kke	37	18151	18166	1775
548237	該当なし	該当なし	GTATACATCTAGATGA	eed ₁₀ kke	22	18154	18169	1776
548238	該当なし	該当なし	ACTCGCCTTTGTGACT	eed ₁₀ kke	31	26268	26283	1777
548239	該当なし	該当なし	TACTCGCCTTTGTGAC	eed ₁₀ kke	18	26269	26284	1778
548240	該当なし	該当なし	ATACTCGCCTTTGTGA	eed ₁₀ kke	3	26270	26285	1779
						26301	26316	
548241	該当なし	該当なし	CATACTCGCCTTTGTG	eed ₁₀ kke	1	26271	26286	1780
						26302	26317	
548242	該当なし	該当なし	GCATACTCGCCTTTGT	eed ₁₀ kke	25	26272	26287	1781
						26303	26318	
548243	該当なし	該当なし	ATGCATACTCGCCTTT	eed ₁₀ kke	0	26274	26289	1782
						26305	26320	
548244	該当なし	該当なし	CATGCATACTCGCCTT	eed ₁₀ kke	51	26275	26290	1783
						26306	26321	
548245	該当なし	該当なし	CCATGCATACTCGCCT	eed ₁₀ kke	31	26276	26291	1784
						26307	26322	
548246	該当なし	該当なし	TTCCATGCATACTCGC	eed ₁₀ kke	46	26278	26293	1785
548247	該当なし	該当なし	CGATTTTCCATGCATA	eed ₁₀ kke	56	26283	26298	1786
548248	該当なし	該当なし	TGCGATTTTCCATGCA	eed ₁₀ kke	13	26285	26300	1787
548249	該当なし	該当なし	TGTGATGCGATTTTCC	eed ₁₀ kke	22	26290	26305	1788
548250	該当なし	該当なし	CTTTGTGATGCGATTT	eed ₁₀ kke	0	26293	26308	1789
548251	該当なし	該当なし	GCCTTTGTGATGCGAT	eed ₁₀ kke	13	26295	26310	1790
548252	該当なし	該当なし	ACTCGCCTTTGTGATG	eed ₁₀ kke	33	26299	26314	1791
548253	該当なし	該当なし	TACTCGCCTTTGTGAT	eed ₁₀ kke	8	26300	26315	1792
548254	該当なし	該当なし	CCCATGCATACTCGCC	eed ₁₀ kke	39	26308	26323	1793
548255	該当なし	該当なし	CCCCATGCATACTCGC	eed ₁₀ kke	38	26309	26324	1794
548256	該当なし	該当なし	GCTCCCCATGCATACT	eed ₁₀ kke	25	26312	26327	1795
548257	該当なし	該当なし	AGTGCTCCCCATGCAT	eed ₁₀ kke	2	26315	26330	1796
548258	該当なし	該当なし	CAAGTGCTCCCCATGC	eed ₁₀ kke	0	26317	26332	1797
548259	該当なし	該当なし	GTGATGAAAGTACAGC	eed ₁₀ kke	45	26335	26350	1798
548260	該当なし	該当なし	AGGAGTTTGTGAGAAC	eed ₁₀ kke	28	3210	3225	1799
548261	該当なし	該当なし	TTCAGGGAGTGATGTC	eed ₁₀ kke	36	3241	3256	1800
548262	該当なし	該当なし	CCTATCCGTGTTTCAGC	eed ₁₀ kke	73	3276	3291	1801

【 0 5 2 3】

10

20

30

40

【表 2 6 - 3】

548263	該当なし	該当なし	CTCTACATACTCAGGA	eed ₁₀ kke	62	3561	3576	1802
548264	該当なし	該当なし	CAGTCCAAAAATCCCT	eed ₁₀ kke	60	3701	3716	1803
548265	該当なし	該当なし	CCTCTTGATTGGGCA	eed ₁₀ kke	85	3749	3764	1804
548266	該当なし	該当なし	TTGGCCAACTCTGTGG	eed ₁₀ kke	44	3816	3831	1805
548267	該当なし	該当なし	GACCTCCAGACTACTG	eed ₁₀ kke	34	3848	3863	1806
548268	該当なし	該当なし	TGTGTCTAGGGAGTTG	eed ₁₀ kke	52	3898	3913	1807
548269	該当なし	該当なし	AGCACACAATTACTGG	eed ₁₀ kke	62	3946	3961	1808
548270	該当なし	該当なし	CTGCTGGTTTTAGACC	eed ₁₀ kke	28	4029	4044	1809
548271	該当なし	該当なし	TTCACCTACCACAGGA	eed ₁₀ kke	56	4122	4137	1810
548272	該当なし	該当なし	GGTGCCACTTGCTTGG	eed ₁₀ kke	54	4178	4193	1811
548273	該当なし	該当なし	AATCTCACCCCCGAA	eed ₁₀ kke	5	4224	4239	1812
548274	該当なし	該当なし	TACCTGACAAGTGGTC	eed ₁₀ kke	0	4287	4302	1813
548275	該当なし	該当なし	GTCCCAAGACATTCCT	eed ₁₀ kke	40	4350	4365	1814
548276	該当なし	該当なし	CAGAGTGTCATCTGCG	eed ₁₀ kke	49	4389	4404	1815
548277	該当なし	該当なし	GGATTGGACCCAGACA	eed ₁₀ kke	57	4511	4526	1816
548278	該当なし	該当なし	GGTTCCCTAGCGGTCC	eed ₁₀ kke	74	4564	4579	1817
548279	該当なし	該当なし	CACCTAGAACTATCCA	eed ₁₀ kke	39	4632	4647	1818
548280	該当なし	該当なし	CTCCCTCTGTAATGAT	eed ₁₀ kke	43	4736	4751	1819
548281	該当なし	該当なし	GGTTGAGGGACAGACA	eed ₁₀ kke	0	4944	4959	1820
548282	該当なし	該当なし	GTGGGTTTGCACATGG	eed ₁₀ kke	73	4992	5007	1821
548283	該当なし	該当なし	GGCTTATGCTCCTTCT	eed ₁₀ kke	56	5017	5032	1822
548284	該当なし	該当なし	CCCCCTGTAGTTGGCT	eed ₁₀ kke	35	5051	5066	1823
548285	該当なし	該当なし	GCTTACTTACATCCCT	eed ₁₀ kke	52	5132	5147	1824
548286	該当なし	該当なし	GGGACTACATGCAATA	eed ₁₀ kke	47	5166	5181	1825
548287	該当なし	該当なし	GTCAAAGAGTGTCAC	eed ₁₀ kke	38	5283	5298	1826
548288	該当なし	該当なし	GAATAGCAAGCTCCAA	eed ₁₀ kke	64	5348	5363	1827
548289	該当なし	該当なし	CATGATACCACACCAC	eed ₁₀ kke	28	5484	5499	1828
548290	該当なし	該当なし	GAGCACTCTTATTAGC	eed ₁₀ kke	31	5546	5561	1829
548291	該当なし	該当なし	CCTGTTAGAGTTGGCC	eed ₁₀ kke	35	5576	5591	1830
548292	該当なし	該当なし	AGGACACTGTTCCAG	eed ₁₀ kke	38	5627	5642	1831
548293	該当なし	該当なし	GTCACCAGAACCACAT	eed ₁₀ kke	44	5683	5698	1832
548294	該当なし	該当なし	GTGTGCACTTTCTGGT	eed ₁₀ kke	33	5716	5731	1833
548295	該当なし	該当なし	CTCTGATTGGGTCACC	eed ₁₀ kke	26	5746	5761	1834
548296	該当なし	該当なし	ACCAACAACCTCAGGCC	eed ₁₀ kke	34	5858	5873	1835
548297	該当なし	該当なし	ACTCTCAAGCTCCACG	eed ₁₀ kke	32	5889	5904	1836
548298	該当なし	該当なし	GGACAATATGTCTCCT	eed ₁₀ kke	0	5935	5950	1837
548299	該当なし	該当なし	CATTGTGCTCAACTGA	eed ₁₀ kke	35	5961	5976	1838
548300	該当なし	該当なし	GCCCATGGTGAATCTG	eed ₁₀ kke	53	5995	6010	1839
548301	該当なし	該当なし	CCTAGTACAAAGTGGC	eed ₁₀ kke	65	6050	6065	1840

【表 2 6 - 4】

548302	該当なし	該当なし	GCCATTTTATCCCTGA	ekd ₁₀ ke	71	6134	6149	1841
548303	該当なし	該当なし	GGGCCCCCATGTCCAT	ekd ₁₀ ke	0	6336	6351	1842

【 0 5 2 5 】

【表 2 7 - 1】

表 2 7

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	72	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	67	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548305	該当なし	該当なし	GTTCTTGCTTATCCTC	eekd ₁₀ kke	55	6484	6499	1843
548306	該当なし	該当なし	ATGTGACAGTCAGGGA	eekd ₁₀ kke	8	6559	6574	1844

【表 27-2】

548307	該当なし	該当なし	TTCTGCAACTGAGCCT	ekd ₁₀ kke	6	6587	6602	1845
548308	該当なし	該当なし	AATGGCAGGTCCTGGC	ekd ₁₀ kke	9	6616	6631	1846
548309	該当なし	該当なし	AGACAGTTGGTGGTTT	ekd ₁₀ kke	41	6700	6715	1847
548310	該当なし	該当なし	GAGGAGTTGGTTTAGT	ekd ₁₀ kke	0	6750	6765	1848
548311	該当なし	該当なし	TGACCACCTCTCGGGT	ekd ₁₀ kke	10	6860	6875	1849
548312	該当なし	該当なし	ATTTGGCCCTGAGCCC	ekd ₁₀ kke	0	6935	6950	1850
548313	該当なし	該当なし	GCCTTTGAGGGAGTGG	ekd ₁₀ kke	35	7024	7039	1851
548314	該当なし	該当なし	ACAACCTGTCCATTCC	ekd ₁₀ kke	43	7087	7102	1852
548315	該当なし	該当なし	GTTGTCAACTGGGACC	ekd ₁₀ kke	14	7125	7140	1853
548316	該当なし	該当なし	CTGTTTCAGGTAGCACA	ekd ₁₀ kke	64	7150	7165	1854
548317	該当なし	該当なし	CCGGGAAAGACTGTCT	ekd ₁₀ kke	42	7190	7205	1855
548318	該当なし	該当なし	ACTGCACCCCACATAT	ekd ₁₀ kke	18	7257	7272	1856
548319	該当なし	該当なし	CCTCATCTCAGTATGA	ekd ₁₀ kke	26	7398	7413	1857
548320	該当なし	該当なし	GCACACAGACTTGCCC	ekd ₁₀ kke	0	7508	7523	1858
548321	該当なし	該当なし	CTGCATCTGGACTATG	ekd ₁₀ kke	38	7559	7574	1859
548322	該当なし	該当なし	AGGGAAATTAGAGGCA	ekd ₁₀ kke	38	7586	7601	1860
548323	該当なし	該当なし	CTGTTGCCCTGACATGC	ekd ₁₀ kke	43	7696	7711	1861
548324	該当なし	該当なし	ACATAAATCCCCACA	ekd ₁₀ kke	29	7741	7756	1862
548325	該当なし	該当なし	CCCCTGACTGACTAC	ekd ₁₀ kke	27	7906	7921	1863
548326	該当なし	該当なし	TCCTGTGACAGAACCA	ekd ₁₀ kke	27	7988	8003	1864
548327	該当なし	該当なし	CTACACCTTTCTGCAC	ekd ₁₀ kke	6	8221	8236	1865
548328	該当なし	該当なし	GGTCCTTGAACCCCGT	ekd ₁₀ kke	68	8260	8275	1866
548329	該当なし	該当なし	AGCAGATCTGGGTTGT	ekd ₁₀ kke	59	8328	8343	1867
548330	該当なし	該当なし	GACTAGCTTCTACTAC	ekd ₁₀ kke	34	8404	8419	1868
548331	該当なし	該当なし	ACAATCCCTTAGCCCA	ekd ₁₀ kke	73	8457	8472	1869
548332	該当なし	該当なし	GATGAAATGTGCACCT	ekd ₁₀ kke	46	8491	8506	1870
548333	該当なし	該当なし	GACTGTGCTATCCGCT	ekd ₁₀ kke	58	8550	8565	1871
548334	該当なし	該当なし	GCTCACTATAGGCCCC	ekd ₁₀ kke	69	8656	8671	1872
548335	該当なし	該当なし	TAGCATCATGCCACAG	ekd ₁₀ kke	51	8684	8699	1873
548336	該当なし	該当なし	GCACATTAGGAGGTAG	ekd ₁₀ kke	1	9039	9054	1874
548337	該当なし	該当なし	TACCGCTGGGTGCGGT	ekd ₁₀ kke	10	9075	9090	1875
548338	該当なし	該当なし	ATGAAACTGTGGCTCG	ekd ₁₀ kke	80	9131	9146	1876
548339	該当なし	該当なし	ACATGTGGGATCAGAG	ekd ₁₀ kke	37	9275	9290	1877
548340	該当なし	該当なし	GATGATCCTCACATAC	ekd ₁₀ kke	35	9316	9331	1878
548341	該当なし	該当なし	TAGAACCTTCCTCCAC	ekd ₁₀ kke	30	9341	9356	1879
548342	該当なし	該当なし	GGAAGACTTCCCTCTG	ekd ₁₀ kke	0	9403	9418	1880
548343	該当なし	該当なし	TAGTGATAAGAGCTGG	ekd ₁₀ kke	78	9472	9487	1881
548344	該当なし	該当なし	GGCAACTATGTTCTCA	ekd ₁₀ kke	76	9536	9551	1882
548345	該当なし	該当なし	CTAACTCCATCACTGC	ekd ₁₀ kke	55	9637	9652	1883

【0527】

10

20

30

40

【表 27-3】

548346	該当なし	該当なし	TCCCCAATACTTGCTG	eekd ₁₀ kke	35	9696	9711	1884
548347	該当なし	該当なし	GCTGTTCTAAGCGAGA	eekd ₁₀ kke	31	9976	9991	1885
548348	該当なし	該当なし	TGAGTGATGCCTTCCA	eekd ₁₀ kke	82	10024	10039	1886
548349	該当なし	該当なし	TCCAGAATACTGCCCC	eekd ₁₀ kke	61	10054	10069	1887
548350	該当なし	該当なし	GCGCTAACCTCATAAA	eekd ₁₀ kke	29	10148	10163	1888
548351	該当なし	該当なし	CTGGAAACGAGACACA	eekd ₁₀ kke	33	10201	10216	1889
548352	該当なし	該当なし	GAGAGAGATGTTCCCT	eekd ₁₀ kke	47	10240	10255	1890
548353	該当なし	該当なし	CTGCTGGTTGAGAATC	eekd ₁₀ kke	48	10287	10302	1891
548354	該当なし	該当なし	ATGTCCCCAGTGGAAG	eekd ₁₀ kke	41	10314	10329	1892
548355	該当なし	該当なし	GCATCCTCCCTAGTTG	eekd ₁₀ kke	47	10362	10377	1893
548356	該当なし	該当なし	TGTTGGTCAGCATTCA	eekd ₁₀ kke	63	10411	10426	1894
548357	該当なし	該当なし	GACGACTGCCCTGTGC	eekd ₁₀ kke	69	10436	10451	1895
548358	該当なし	該当なし	ATTTGGGCCTAGTGGT	eekd ₁₀ kke	0	10515	10530	1896
548359	該当なし	該当なし	CCTAGTCCTCAAGTTT	eekd ₁₀ kke	0	10580	10595	1897
548360	該当なし	該当なし	CAAGACATCAGTAGCT	eekd ₁₀ kke	45	10626	10641	1898
548361	該当なし	該当なし	CTTATCAGTCCCAGTC	eekd ₁₀ kke	52	10702	10717	1899
548362	該当なし	該当なし	GACAACCCATCAGTTG	eekd ₁₀ kke	33	10742	10757	1900
548363	該当なし	該当なし	CAGCAGGCTCAAAGTG	eekd ₁₀ kke	37	10915	10930	1901
548364	該当なし	該当なし	TGGCTAAGTCAGGCC	eekd ₁₀ kke	30	10982	10997	1902
548365	該当なし	該当なし	TGTACTCCACCTCACG	eekd ₁₀ kke	55	11017	11032	1903
548366	該当なし	該当なし	AGCAAGCTAAGTGAGT	eekd ₁₀ kke	5	11199	11214	1904
548367	該当なし	該当なし	GTTCTTGAGTGTAGAG	eekd ₁₀ kke	52	11260	11275	1905
548368	該当なし	該当なし	GTGTTCATACGGAAGC	eekd ₁₀ kke	59	11299	11314	1906
548369	該当なし	該当なし	GTGTTGATGCGACTCT	eekd ₁₀ kke	50	11335	11350	1907
548370	該当なし	該当なし	ACGAAGTCTCTTTCCT	eekd ₁₀ kke	53	11385	11400	1908
548371	該当なし	該当なし	CGATGAGTTGGGCAGG	eekd ₁₀ kke	57	11454	11469	1909
548372	該当なし	該当なし	GATACCTTCCACTCC	eekd ₁₀ kke	61	11558	11573	1910
548373	該当なし	該当なし	TCCCCAAGATTATGTG	eekd ₁₀ kke	16	11596	11611	1911
548374	該当なし	該当なし	GCACCCTTTTCATTGA	eekd ₁₀ kke	41	12074	12089	1912
548375	該当なし	該当なし	TCGACTTCTCCTGTCT	eekd ₁₀ kke	27	12199	12214	1913
548376	該当なし	該当なし	GCCTTTGACCTTTCGC	eekd ₁₀ kke	65	12261	12276	1914
548377	該当なし	該当なし	GTGTGCTGAGGTTTGC	eekd ₁₀ kke	80	12297	12312	1915
548378	該当なし	該当なし	GCAAGATGCATGCAGC	eekd ₁₀ kke	49	12393	12408	1916
548379	該当なし	該当なし	ATCGAACTCTGCTTGA	eekd ₁₀ kke	44	12477	12492	1917
548380	該当なし	該当なし	GCCCAGTTTTGGCAAC	eekd ₁₀ kke	7	12540	12555	1918
548381	該当なし	該当なし	CCCACTACCATTGTTGG	eekd ₁₀ kke	0	12578	12593	1919

【0528】

10

20

30

40

【表 2 8 - 1】

表 2 8

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	46	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	64	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548459	該当なし	該当なし	CAACTATAACAGTATC	eekd ₁₀ kke	26	15903	15918	1920
548460	該当なし	該当なし	CTATACCACGGTAACT	eekd ₁₀ kke	0	16036	16051	1921

【表 28-2】

548461	該当なし	該当なし	CCTATATCACTGTAAC	eed ₁₀ kke	0	16127	16142	1922
548462	該当なし	該当なし	ACCTATATCACTGTAA	eed ₁₀ kke	0	16128	16143	1923
548463	該当なし	該当なし	TCACTGTACCTATATC	eed ₁₀ kke	0	16135	16150	1924
548464	該当なし	該当なし	GTCCTATAACTATATC	eed ₁₀ kke	0	16174	16189	1925
548465	該当なし	該当なし	CTGTACCTATAACTGT	eed ₁₀ kke	0	16202	16217	1926
548466	該当なし	該当なし	CGTCACTGTACCTATA	eed ₁₀ kke	71	16207	16222	1927
548467	該当なし	該当なし	CATCACTGTACCTATA	eed ₁₀ kke	20	16258	16273	1928
548468	該当なし	該当なし	CAACATCACTGTACCT	eed ₁₀ kke	6	16261	16276	1929
548469	該当なし	該当なし	TTCCCTACCCCTGGTA	eed ₁₀ kke	0	16331	16346	1930
548470	該当なし	該当なし	GGTGGAATGTCATGGC	eed ₁₀ kke	56	16404	16419	1931
548471	該当なし	該当なし	GCGGAAAACCTGGCCGT	eed ₁₀ kke	17	16474	16489	1932
548472	該当なし	該当なし	CCCAATACAGGGCCAG	eed ₁₀ kke	0	16513	16528	1933
548473	該当なし	該当なし	CCAACCTTCCCAATCT	eed ₁₀ kke	0	16554	16569	1934
548474	該当なし	該当なし	GAAGGTGTGCTGTGCG	eed ₁₀ kke	33	16602	16617	1935
548475	該当なし	該当なし	ATCGAGTCCGCTGCC	eed ₁₀ kke	17	16707	16722	1936
548476	該当なし	該当なし	GCAAATCCTTCCAGCA	eed ₁₀ kke	27	16755	16770	1937
548477	該当なし	該当なし	GCACGAGCTTGCCTGT	eed ₁₀ kke	26	16787	16802	1938
548478	該当なし	該当なし	GAGCCATCCAGGGTGC	eed ₁₀ kke	53	16845	16860	1939
548479	該当なし	該当なし	AGGCCATTTGATCCGA	eed ₁₀ kke	68	16913	16928	1940
548480	該当なし	該当なし	GCCACGCCCTTAGCAG	eed ₁₀ kke	20	16973	16988	1941
548481	該当なし	該当なし	GTTCCCTGAGGAACGG	eed ₁₀ kke	2	17010	17025	1942
548482	該当なし	該当なし	GGCAGTTAGGCCAGGA	eed ₁₀ kke	53	17068	17083	1943
548483	該当なし	該当なし	CTACAGATCATCCCTA	eed ₁₀ kke	5	17102	17117	1944
548484	該当なし	該当なし	CCCCGGAGCACCTTCA	eed ₁₀ kke	41	17207	17222	1945
548485	該当なし	該当なし	GTGACCCAAGGGTCGA	eed ₁₀ kke	17	17252	17267	1946
548486	該当なし	該当なし	CGTGGTTAGCCTGACA	eed ₁₀ kke	68	17416	17431	1947
548487	該当なし	該当なし	TCCATGTCAGAGTTGC	eed ₁₀ kke	71	17461	17476	1948
548488	該当なし	該当なし	CCTCCTTTTGGCTTGA	eed ₁₀ kke	63	17530	17545	1949
548489	該当なし	該当なし	TTCCCCAGAGGTGATA	eed ₁₀ kke	16	17582	17597	1950
548490	該当なし	該当なし	TCTGGTTAGCCTCCGA	eed ₁₀ kke	58	17664	17679	1951
548491	該当なし	該当なし	TGGCCAAGCAACCAGT	eed ₁₀ kke	57	17715	17730	1952
548492	該当なし	該当なし	GCCCAATGTCCTAACC	eed ₁₀ kke	51	17794	17809	1953
548493	該当なし	該当なし	CCACCGCTGCCCGCCA	eed ₁₀ kke	37	18013	18028	1954
548494	該当なし	該当なし	TGTGACCCCCCACC GC	eed ₁₀ kke	39	18022	18037	1955
548495	該当なし	該当なし	TTGTGACCCCCCACC G	eed ₁₀ kke	55	18023	18038	1956
548496	該当なし	該当なし	ACTGAACCCCCTTAGG	eed ₁₀ kke	0	18571	18586	1957
548497	該当なし	該当なし	CCTTCATACCCCTCAC	eed ₁₀ kke	26	18725	18740	1958
548498	該当なし	該当なし	CCGATAACAGACCGGC	eed ₁₀ kke	71	18795	18810	1959
548499	該当なし	該当なし	ATACCCGGAGTCAGGA	eed ₁₀ kke	56	18955	18970	1960

【0530】

10

20

30

40

【表 28-3】

548500	該当なし	該当なし	ATTGCTCAGGCCCCCT	eed ₁₀ kke	29	19037	19052	1961
548501	該当なし	該当なし	CAAGCCACTAACCCAC	eed ₁₀ kke	33	19147	19162	1962
548502	該当なし	該当なし	AATTCTTGGACCAAGG	eed ₁₀ kke	25	19234	19249	1963
548503	該当なし	該当なし	CCATCTACTCCCCAT	eed ₁₀ kke	9	19291	19306	1964
548504	該当なし	該当なし	GCAGCGAGCATTCCAA	eed ₁₀ kke	28	19352	19367	1965
548505	該当なし	該当なし	GGACAATGCCTATGCT	eed ₁₀ kke	21	19386	19401	1966
548506	該当なし	該当なし	GAAGCCATTCACTGCA	eed ₁₀ kke	32	19436	19451	1967
548507	該当なし	該当なし	AAATCCTCTCAAGGC	eed ₁₀ kke	53	19474	19489	1968
548508	該当なし	該当なし	GCACCACCATGCGGTT	eed ₁₀ kke	43	19553	19568	1969
548509	該当なし	該当なし	TGCAGGGCTGCGCAGT	eed ₁₀ kke	41	19960	19975	1970
548510	該当なし	該当なし	TTAGCCACTCCTCTTG	eed ₁₀ kke	30	20062	20077	1971
548511	該当なし	該当なし	AGCTAGCTGACCCCAA	eed ₁₀ kke	16	20092	20107	1972
548512	該当なし	該当なし	TCCGCCTTTGGATACT	eed ₁₀ kke	49	20155	20170	1973
548513	該当なし	該当なし	CCTGCTGATTGTGTCT	eed ₁₀ kke	16	20240	20255	1974
548514	該当なし	該当なし	TCGAGGACAGCCCCCA	eed ₁₀ kke	40	20335	20350	1975
548515	該当なし	該当なし	ACCCGTCAGCCTCAGC	eed ₁₀ kke	59	20381	20396	1976
548516	該当なし	該当なし	CTTGCCTATTCACCCC	eed ₁₀ kke	49	20544	20559	1977
548517	該当なし	該当なし	CGGACAAGCCTTACAG	eed ₁₀ kke	43	20596	20611	1978
548518	該当なし	該当なし	CACACTTACCCCGCTC	eed ₁₀ kke	12	20741	20756	1979
548519	該当なし	該当なし	CCTCCCCTTGTGTGTC	eed ₁₀ kke	31	20843	20858	1980
548520	該当なし	該当なし	CCGCTTCCCTGACTGT	eed ₁₀ kke	43	20919	20934	1981
548521	該当なし	該当なし	CAGCTCCCTTACTAGG	eed ₁₀ kke	61	20958	20973	1982
548522	該当なし	該当なし	AGGTATTGACCGCCAG	eed ₁₀ kke	55	21062	21077	1983
548523	該当なし	該当なし	GGTAAATCCATCCCCT	eed ₁₀ kke	44	21157	21172	1984
548524	該当なし	該当なし	GCCCGATCACCTTAGA	eed ₁₀ kke	45	21220	21235	1985
548525	該当なし	該当なし	GTCTAACTGGCCTGGC	eed ₁₀ kke	2	21328	21343	1986
548526	該当なし	該当なし	CTAAGCTGTGTCTCAT	eed ₁₀ kke	26	21373	21388	1987
548527	該当なし	該当なし	TGTTTCAAGTGCCAGA	eed ₁₀ kke	50	21434	21449	1988
548528	該当なし	該当なし	TGCAGTGGTCAAGCAT	eed ₁₀ kke	32	21478	21493	1989
548529	該当なし	該当なし	GCGATTCCCTGCCTCT	eed ₁₀ kke	56	21554	21569	1990
548530	該当なし	該当なし	ATAATAGAGGCAGCCA	eed ₁₀ kke	50	21592	21607	1991
548531	該当なし	該当なし	GTCAGAAGGCCTCTTA	eed ₁₀ kke	21	21753	21768	1992
548532	該当なし	該当なし	TATTTATCCGACCTCT	eed ₁₀ kke	34	21881	21896	1993
548533	該当なし	該当なし	GAGGTGGTTGGAGCTA	eed ₁₀ kke	9	21926	21941	1994
548534	該当なし	該当なし	CAGATCCCAATTCTTC	eed ₁₀ kke	22	22063	22078	1995
548535	該当なし	該当なし	GAGTCTTTCCAATCCT	eed ₁₀ kke	13	22142	22157	1996

【0531】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1】

表 2 9

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	46	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	64	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548536	該当なし	該当なし	TCTCAATCCCAACCCC	eekd ₁₀ kke	0	22168	22183	1997
548537	該当なし	該当なし	CCTCAATCCCAACCCA	eekd ₁₀ kke	0	22191	22206	1998

【表 29-2】

548538	該当なし	該当なし	TAGTGGCAAGAACCAC	eed ₁₀ kke	0	22627	22642	1999
548539	該当なし	該当なし	CGCGCGAATGCCTGCC	eed ₁₀ kke	41	22658	22673	2000
548540	該当なし	該当なし	GACACCTGCTTGATTA	eed ₁₀ kke	7	22704	22719	2001
548541	該当なし	該当なし	GGCACTGGTCATGGAC	eed ₁₀ kke	39	22760	22775	2002
548542	該当なし	該当なし	GCGCCATCCTTCAATC	eed ₁₀ kke	7	22857	22872	2003
548543	該当なし	該当なし	GATCCACCCATGACCT	eed ₁₀ kke	32	22997	23012	2004
548544	該当なし	該当なし	GCTGTGACTCAGATCA	eed ₁₀ kke	62	23070	23085	2005
548545	該当なし	該当なし	CTCTTCGCATGGACAC	eed ₁₀ kke	46	23100	23115	2006
548546	該当なし	該当なし	GCCCAAGCCTACATGC	eed ₁₀ kke	35	23430	23445	2007
548547	該当なし	該当なし	GTGCGATTAAGCCCCA	eed ₁₀ kke	86	23514	23529	2008
548548	該当なし	該当なし	GCTTGTAGAAGGGATT	eed ₁₀ kke	54	23631	23646	2009
548549	該当なし	該当なし	TGTGCAATCAGGTGGA	eed ₁₀ kke	56	23765	23780	2010
548550	該当なし	該当なし	CCGGCCTGGATACAGC	eed ₁₀ kke	0	23831	23846	2011
548551	該当なし	該当なし	CGGCCAATGGGAAAGG	eed ₁₀ kke	25	24175	24190	2012
548552	該当なし	該当なし	TGGAGGAGTAGGGAAT	eed ₁₀ kke	10	24200	24215	2013
548553	該当なし	該当なし	CCCGAAGAGTCAAGTC	eed ₁₀ kke	46	24255	24270	2014
548554	該当なし	該当なし	GTGCTGCATTGCATGA	eed ₁₀ kke	42	24290	24305	2015
548555	該当なし	該当なし	ACACGCCAGGTGAAAA	eed ₁₀ kke	2	24322	24337	2016
548556	該当なし	該当なし	ATGCATGCCTACCCAA	eed ₁₀ kke	43	24526	24541	2017
548557	該当なし	該当なし	GTTACTCTGTGATCCA	eed ₁₀ kke	81	24581	24596	2018
548558	該当なし	該当なし	AACATTGTGTAGCTGC	eed ₁₀ kke	75	24640	24655	2019
548559	該当なし	該当なし	GAGACTGAAGCCCTCA	eed ₁₀ kke	44	24676	24691	2020
548560	該当なし	該当なし	CACTGCCTAGAAAGGC	eed ₁₀ kke	16	24734	24749	2021
548561	該当なし	該当なし	TGTAGTATCCAGAGTA	eed ₁₀ kke	46	24930	24945	2022
548562	該当なし	該当なし	AGATGACCTGCAGATG	eed ₁₀ kke	50	24983	24998	2023
548563	該当なし	該当なし	AAACCATGAATTAGGT	eed ₁₀ kke	20	25100	25115	2024
548564	該当なし	該当なし	TTGCTACTTTACACCA	eed ₁₀ kke	69	25208	25223	2025
548565	該当なし	該当なし	GGCATTAGGATAGGCA	eed ₁₀ kke	63	25350	25365	2026
548566	該当なし	該当なし	CACTCAGACTGTCTGA	eed ₁₀ kke	0	25413	25428	2027
548567	該当なし	該当なし	AGATCCGGAATAACCA	eed ₁₀ kke	67	25459	25474	2028
548568	該当なし	該当なし	ATTGACAACCATCCTA	eed ₁₀ kke	27	25496	25511	2029
548569	該当なし	該当なし	ACTCATTTGGTCTACAG	eed ₁₀ kke	41	25559	25574	2030
548570	該当なし	該当なし	ATGCCTTGTGCCTATT	eed ₁₀ kke	74	25706	25721	2031
548571	該当なし	該当なし	ACTCTGAGGCCTTAGG	eed ₁₀ kke	59	25794	25809	2032
548572	該当なし	該当なし	GCATTACTCAGCATGT	eed ₁₀ kke	63	25836	25851	2033
548573	該当なし	該当なし	CCAGTCACCACCATTG	eed ₁₀ kke	65	25862	25877	2034
548574	該当なし	該当なし	GGTCTAACTCTAAGGG	eed ₁₀ kke	0	25920	25935	2035
548575	該当なし	該当なし	TGTCCTTTAAAGTATC	eed ₁₀ kke	18	25971	25986	2036
548576	該当なし	該当なし	TCATGTGGCAACCTGT	eed ₁₀ kke	41	26114	26129	2037

【0533】

10

20

30

40

【表 29-3】

548577	該当なし	該当なし	AATCTGCACCTGGCAG	eed ₁₀ kke	42	26428	26443	2038
548578	該当なし	該当なし	CATGGCTATTGCTTCC	eed ₁₀ kke	73	26513	26528	2039
548579	該当なし	該当なし	GGGCTATATTGCCAGC	eed ₁₀ kke	46	26614	26629	2040
548580	該当なし	該当なし	CCAGAGCCTTGATCAG	eed ₁₀ kke	36	26681	26696	2041
548581	該当なし	該当なし	GGTGGGTATCTGAGA	eed ₁₀ kke	13	26710	26725	2042
548582	該当なし	該当なし	TAGCTCCATGCTGTGT	eed ₁₀ kke	59	26735	26750	2043
548583	該当なし	該当なし	GGGAATTTATGCTGCC	eed ₁₀ kke	79	26782	26797	2044
548584	該当なし	該当なし	TGATGAAGTTCCACCT	eed ₁₀ kke	47	26840	26855	2045
548585	該当なし	該当なし	TAGGCACAGACAACCT	eed ₁₀ kke	33	26869	26884	2046
548586	該当なし	該当なし	TCCAACCTACAGGACTC	eed ₁₀ kke	39	26943	26958	2047
548587	該当なし	該当なし	TTCTGGGAAACTCTCT	eed ₁₀ kke	45	26969	26984	2048
548588	該当なし	該当なし	AGCTCACACCCAAAAA	eed ₁₀ kke	10	27006	27021	2049
548589	該当なし	該当なし	TCTGTTACCTTGAGGA	eed ₁₀ kke	40	27280	27295	2050
548590	該当なし	該当なし	TGGTCATGTCAACTGT	eed ₁₀ kke	35	27550	27565	2051
548591	該当なし	該当なし	GTAAGCCTTCACAGGG	eed ₁₀ kke	3	27583	27598	2052
548592	該当なし	該当なし	CTCACCAGAGTTGTCC	eed ₁₀ kke	7	27726	27741	2053
548593	該当なし	該当なし	CATCCCTGACAGGTCC	eed ₁₀ kke	61	27759	27774	2054
548594	該当なし	該当なし	CCCTTCTAACCAAGGA	eed ₁₀ kke	30	27825	27840	2055
548595	該当なし	該当なし	GGATGAGATGCATCCA	eed ₁₀ kke	8	28069	28084	2056
548596	該当なし	該当なし	ATGGCGGTGAAGCAGC	eed ₁₀ kke	20	28127	28142	2057
548597	該当なし	該当なし	TGAATACCATCCCCGC	eed ₁₀ kke	50	28171	28186	2058
548598	該当なし	該当なし	GCGCCATCTGCCCTGT	eed ₁₀ kke	50	28253	28268	2059
548599	該当なし	該当なし	TGGGTTGGAGGAGTGG	eed ₁₀ kke	19	28311	28326	2060
548600	該当なし	該当なし	TGGTGGTGGGATTGGT	eed ₁₀ kke	53	28336	28351	2061
						28391	28406	
						28434	28449	
						28446	28461	
						28525	28540	
						28611	28626	
						28623	28638	
548601	該当なし	該当なし	TTGGTGGTGGGATTGG	eed ₁₀ kke	18	28337	28352	2062
						28392	28407	
						28435	28450	
						28447	28462	
						28526	28541	
						28612	28627	
						28624	28639	
548602	該当なし	該当なし	GGTGGTGGGAATTGGTG	eed ₁₀ kke	20	28347	28362	2063
548603	該当なし	該当なし	GAGATTGGTGGTGGGT	eed ₁₀ kke	35	28372	28387	2064

【0534】

【表 29-4】

548604	該当なし	該当なし	GTGGTGGGATTGGTGC	ekd ₁₀ kke	22	28432	28447	2065
548605	該当なし	該当なし	TGGCGGGATTGGTGGT	ekd ₁₀ kke	12	28479	28494	2066
						28558	28573	
548606	該当なし	該当なし	CGGTGGTGGGATTGGT	ekd ₁₀ kke	41	28501	28516	2067
						28580	28595	
548607	該当なし	該当なし	TCGGTGGTGGGATTGG	ekd ₁₀ kke	34	28502	28517	2068
						28581	28596	
548608	該当なし	該当なし	ATCGGTGGTGGGATTG	ekd ₁₀ kke	25	28503	28518	2069
						28582	28597	
548609	該当なし	該当なし	GATCGGTGGTGGGATT	ekd ₁₀ kke	30	28504	28519	2070
						28583	28598	
548610	該当なし	該当なし	GGATCGGTGGTGGGAT	ekd ₁₀ kke	2	28505	28520	2071
						28584	28599	
548611	該当なし	該当なし	GCGGGATCGGTGGTGG	ekd ₁₀ kke	7	28508	28523	2072
						28587	28602	
548612	該当なし	該当なし	GGCGGGATCGGTGGTG	ekd ₁₀ kke	20	28509	28524	2073
						28588	28603	

10

20

【0535】

【表 3 0 - 1】

表 3 0

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	46	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	64	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548382	該当なし	該当なし	GAGCAAATACAGTCCA	eekd ₁₀ kke	19	12620	12635	2074
548383	該当なし	該当なし	GTCTCGATGGCAAGCT	eekd ₁₀ kke	49	12654	12669	2075

【表 3 0 - 2】

548384	該当なし	該当なし	CTCACCGGTACTCTGC	ekd ₁₀ kke	49	12805	12820	2076
548385	該当なし	該当なし	TCCTGGAGGCACCAAT	ekd ₁₀ kke	0	12847	12862	2077
548386	該当なし	該当なし	AGCCCTGTTTGGTTTT	ekd ₁₀ kke	0	12903	12918	2078
548387	該当なし	該当なし	TGAAGGGCGAGGCGCA	ekd ₁₀ kke	22	13261	13276	2079
548388	該当なし	該当なし	AAGAGGATGTCAGGCT	ekd ₁₀ kke	4	13357	13372	2080
548389	該当なし	該当なし	TTGAGGAAAGACCTGC	ekd ₁₀ kke	11	13399	13414	2081
548390	該当なし	該当なし	GCTGAGTGTGACTTAA	ekd ₁₀ kke	43	13455	13470	2082
548391	該当なし	該当なし	GTACATGACTCCAGTG	ekd ₁₀ kke	34	13638	13653	2083
548392	該当なし	該当なし	GTAGAGCATGGAGCGA	ekd ₁₀ kke	31	13730	13745	2084
548393	該当なし	該当なし	CGCTTCAGGAAAGCGA	ekd ₁₀ kke	26	13828	13843	2085
548394	該当なし	該当なし	GGCAGGAGACTCCGTG	ekd ₁₀ kke	25	13919	13934	2086
548395	該当なし	該当なし	ATCCTTCCCCCTCGAA	ekd ₁₀ kke	0	13966	13981	2087
548396	該当なし	該当なし	TAATGAGTGGGTAGG	ekd ₁₀ kke	0	14007	14022	2088
548397	該当なし	該当なし	GGAGCAGTGCAGGTAA	ekd ₁₀ kke	1	14065	14080	2089
548398	該当なし	該当なし	ATAGGCAATTGTTCT	ekd ₁₀ kke	55	14129	14144	2090
548399	該当なし	該当なし	AGTCCTACAATTACCA	ekd ₁₀ kke	11	14239	14254	2091
548400	該当なし	該当なし	GGGCTCCTATTCCACC	ekd ₁₀ kke	13	14277	14292	2092
548401	該当なし	該当なし	GCCAGCTATGGGAACA	ekd ₁₀ kke	71	14333	14348	2093
548402	該当なし	該当なし	CCCCATCTCGAAGCCC	ekd ₁₀ kke	45	14380	14395	2094
548403	該当なし	該当なし	GAGTACATTGGGCCCA	ekd ₁₀ kke	25	14418	14433	2095
548404	該当なし	該当なし	GAGCCTTCCGCCTCTC	ekd ₁₀ kke	37	14471	14486	2096
548405	該当なし	該当なし	CGGACCTTCATCTTCA	ekd ₁₀ kke	35	14529	14544	2097
548406	該当なし	該当なし	TCTAGAGGCCGCCTGC	ekd ₁₀ kke	0	14558	14573	2098
548407	該当なし	該当なし	CCTATAACTGCTGCTC	ekd ₁₀ kke	24	14731	14746	2099

【 0 5 3 7 】

10

20

30

【表 3 0 - 3】

548408	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTT	eekd ₁₀ kke	47	14748	14763	1269
						14819	14834	
						14890	14905	
						14949	14964	
						15009	15024	
						15081	15096	
						15153	15168	
						15224	15239	
						15296	15311	
						15355	15370	
						15415	15430	
						15487	15502	
						15559	15574	
						15617	15632	
						15689	15704	
						15819	15834	
						15891	15906	
						15949	15964	
548409	該当なし	該当なし	GTATCACTGTACTAGT	eekd ₁₀ kke	81	14749	14764	2100
						14820	14835	
						14891	14906	
						14950	14965	
						15010	15025	
						15082	15097	
						15154	15169	
						15225	15240	
						15297	15312	
						15356	15371	
						15416	15431	
						15488	15503	
						15560	15575	
						15618	15633	
						15690	15705	
						15820	15835	
						15892	15907	
						15950	15965	

10

20

30

40

【表 3 0 - 4】

548410	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTACTAG	eekd ₁₀ kke	85	14750	14765	2101
						14821	14836	
						14892	14907	
						14951	14966	
						15011	15026	
						15083	15098	
						15155	15170	
						15226	15241	
						15298	15313	
						15357	15372	
						15417	15432	
						15489	15504	
						15561	15576	
						15619	15634	
						15691	15706	
						15821	15836	
548411	該当なし	該当なし	CAGTATCACTGTACTA	eekd ₁₀ kke	72	15893	15908	2102
						15951	15966	
						14751	14766	
						14822	14837	
						14893	14908	
						14952	14967	
						15012	15027	
						15084	15099	
						15156	15171	
						15227	15242	
						15299	15314	
						15358	15373	
						15418	15433	
						15490	15505	
						15562	15577	
						15620	15635	
						15692	15707	
						15822	15837	
						15894	15909	
						15952	15967	

10

20

30

40

【表 3 0 - 5】

548412	該当なし	該当なし	TAACAGTATCACTGTA	eekd ₁₀ kke	17	14754	14769	2103
						14825	14840	
						14896	14911	
						14955	14970	
						15015	15030	
						15087	15102	
						15159	15174	
						15230	15245	
						15302	15317	
						15361	15376	
						15421	15436	
						15493	15508	
						15565	15580	
						15623	15638	
						15695	15710	
						15825	15840	
						15897	15912	
						15955	15970	
548413	該当なし	該当なし	CTAACAGTATCACTGT	eekd ₁₀ kke	55	14755	14770	2104
						14826	14841	
						14897	14912	
						15016	15031	
						15088	15103	
						15231	15246	
						15303	15318	
						15422	15437	
						15494	15509	
						15624	15639	
						15826	15841	
						15956	15971	

10

20

30

【 0 5 4 0 】

【表 3 0 - 6】

548414	該当なし	該当なし	TCTAACAGTATCACTG	eekd ₁₀ kke	20	14756	14771	2105
						14827	14842	
						14898	14913	
						15017	15032	
						15089	15104	
						15232	15247	
						15304	15319	
						15423	15438	
						15495	15510	
						15625	15640	
						15827	15842	
						15957	15972	
548415	該当なし	該当なし	ATAACTCTAACAGTAT	eekd ₁₀ kke	0	14761	14776	2106
						14832	14847	
						14903	14918	
						15022	15037	
						15094	15109	
						15237	15252	
						15309	15324	
						15428	15443	
						15500	15515	
						15630	15645	
						15832	15847	
						15962	15977	
548416	該当なし	該当なし	CTATAACTCTAACAGT	eekd ₁₀ kke	9	14763	14778	2107
						14834	14849	
						14905	14920	
						15024	15039	
						15096	15111	
						15239	15254	
						15311	15326	
						15430	15445	
						15502	15517	
						15632	15647	
						15834	15849	
						15964	15979	
548417	該当なし	該当なし	ACTGTCCTATAACTCT	eekd ₁₀ kke	24	14769	14784	2108
						14840	14855	

【 0 5 4 1 】

10

20

30

40

【表 3 0 - 7】

548418	該当なし	該当なし	TATATCACTGTCCTAT	eekd ₁₀ kke	39	14775	14790	2109
						14846	14861	
						15180	15195	
						15716	15731	
548419	該当なし	該当なし	CCTATATCACTGTCCT	eekd ₁₀ kke	52	14777	14792	2110
						14848	14863	
						15182	15197	
						15718	15733	
548420	該当なし	該当なし	TCCTATATCACTGTCC	eekd ₁₀ kke	58	14778	14793	2111
						14849	14864	
						15183	15198	
						15719	15734	
548421	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATATCAC	eekd ₁₀ kke	56	14783	14798	2112
						14854	14869	
						14979	14994	
						15117	15132	
						15188	15203	
						15260	15275	
						15385	15400	
						15523	15538	
						15653	15668	
						15724	15739	
548422	該当なし	該当なし	GTATCACTGTCCTATA	eekd ₁₀ kke	69	14787	14802	2113
						14983	14998	
						15121	15136	
						15389	15404	
						15527	15542	
						15989	16004	
548423	該当なし	該当なし	AGTATCACTGTCCTAT	eekd ₁₀ kke	72	14788	14803	2114
						14984	14999	
						15050	15065	
						15122	15137	
						15390	15405	
						15456	15471	
						15528	15543	
						15990	16005	

【 0 5 4 2 】

【表 3 0 - 8】

548424	該当なし	該当なし	CAGTATCACTGTCCTA	eekd ₁₀ kke	90	14789	14804	2115
						14985	15000	
						15051	15066	
						15123	15138	
						15391	15406	
						15457	15472	
						15529	15544	
						15991	16006	
548425	該当なし	該当なし	AACAGTATCACTGTCC	eekd ₁₀ kke	90	14791	14806	2116
						14987	15002	
						15053	15068	
						15125	15140	
						15393	15408	
						15459	15474	
						15531	15546	
						15993	16008	
548426	該当なし	該当なし	TATAACAGTATCACTG	eekd ₁₀ kke	14	14794	14809	2117
						14990	15005	
						15056	15071	
						15128	15143	
						15161	15176	
						15363	15378	
						15396	15411	
						15462	15477	
						15534	15549	
						15567	15582	
						15697	15712	
						15899	15914	
						15996	16011	

10

20

30

【 0 5 4 3 】

【表 3 0 - 9】

548427	該当なし	該当なし	CTATAACAGTATCACT	eekd ₁₀ kke	24	14795	14810	2118
						14991	15006	
						15057	15072	
						15129	15144	
						15162	15177	
						15364	15379	
						15397	15412	
						15463	15478	
						15535	15550	
						15568	15583	
						15698	15713	
						15900	15915	
						15997	16012	
548428	該当なし	該当なし	TAACTATAACAGTATC	eekd ₁₀ kke	0	14798	14813	2119
						15060	15075	
						15132	15147	
						15165	15180	
						15466	15481	
						15538	15553	
						15571	15586	
						15701	15716	
						15772	15787	
						16000	16015	
548429	該当なし	該当なし	TATAACTATAACAGTA	eekd ₁₀ kke	0	14800	14815	2120
						15062	15077	
						15134	15149	
						15167	15182	
						15468	15483	
						15540	15555	
						15573	15588	
						15703	15718	
						15774	15789	
						16002	16017	

10

20

30

【表 3 0 - 1 0】

548430	該当なし	該当なし	CCTATAACTATAACAG	eekd ₁₀ kke	21	14802	14817	2121
						15064	15079	
						15169	15184	
						15470	15485	
						15542	15557	
						15575	15590	
						15705	15720	
						15776	15791	
						16004	16019	
548431	該当なし	該当なし	TACCTATAACTCTAAC	eekd ₁₀ kke	9	14908	14923	2122
						15027	15042	
						15099	15114	
						15242	15257	
						15314	15329	
						15433	15448	
						15505	15520	
						15635	15650	
						15837	15852	
548432	該当なし	該当なし	ACTGTACCTATAACTC	eekd ₁₀ kke	43	14912	14927	2123
						15031	15046	
						15246	15261	
						15318	15333	
						15437	15452	
						15509	15524	
						15639	15654	
						15841	15856	
						15971	15986	
548433	該当なし	該当なし	TATCACTGTACCTATA	eekd ₁₀ kke	33	14916	14931	2124
						15250	15265	
						15322	15337	
						15375	15390	
						15513	15528	
						15643	15658	
						15786	15801	
						15845	15860	
						15975	15990	
						16137	16152	

10

20

30

40

【表 3 0 - 1 1】

548434	該当なし	該当なし	ACAATATCACTGTACC	eekd ₁₀ kke	63	14920	14935	2125
						15326	15341	
						15790	15805	
						16063	16078	
						16141	16156	
548435	該当なし	該当なし	AACAATATCACTGTAC	eekd ₁₀ kke	19	14921	14936	2126
						15327	15342	
						15791	15806	
						16064	16079	
						16142	16157	
548436	該当なし	該当なし	ATATCACTGTACCTGT	eekd ₁₀ kke	8	14970	14985	2127
548437	該当なし	該当なし	TATATCACTGTACCTG	eekd ₁₀ kke	74	14971	14986	2128
548438	該当なし	該当なし	CTATATCACTGTACCT	eekd ₁₀ kke	38	14972	14987	2129
						15253	15268	
						15378	15393	
						15516	15531	
						15646	15661	
						15848	15863	
						15978	15993	
548439	該当なし	該当なし	CCTATATCACTGTACC	eekd ₁₀ kke	46	14973	14988	2130
						15254	15269	
						15379	15394	
						15517	15532	
						15647	15662	
						15849	15864	
						15979	15994	
548440	該当なし	該当なし	CCTATAACAGTATCAC	eekd ₁₀ kke	32	14992	15007	2131
						15365	15380	
						15398	15413	
548441	該当なし	該当なし	TCCTATAACAGTATCA	eekd ₁₀ kke	42	14993	15008	2132
						15399	15414	
548442	該当なし	該当なし	TTCCTATAACAGTATC	eekd ₁₀ kke	17	14994	15009	2133
						15400	15415	
548443	該当なし	該当なし	GTTTCCTATAACAGTA	eekd ₁₀ kke	12	14996	15011	2134
						15402	15417	
548444	該当なし	該当なし	CTATGTCACCTGTACCT	eekd ₁₀ kke	43	15038	15053	2135
						15444	15459	
548445	該当なし	該当なし	CCTATGTCACCTGTACC	eekd ₁₀ kke	62	15039	15054	2136
						15445	15460	

【 0 5 4 6 】

10

20

30

40

【表 3 0 - 1 2】

548446	該当なし	該当なし	TCCTATGTCACGTAC	eekd ₁₀ kke	16	15040	15055	2137
						15446	15461	
548447	該当なし	該当なし	CACTGTCCTATGTCAC	eekd ₁₀ kke	59	15045	15060	2138
						15451	15466	
548448	該当なし	該当なし	TCACTGTCCTATGTCA	eekd ₁₀ kke	61	15046	15061	2139
						15452	15467	
548449	該当なし	該当なし	ATCACTGTCCTATGTC	eekd ₁₀ kke	62	15047	15062	2140
						15453	15468	
548450	該当なし	該当なし	CTACCTATAACTCTAA	eekd ₁₀ kke	0	15100	15115	2141
548451	該当なし	該当なし	GTCCTATAACTATAAC	eekd ₁₀ kke	0	15171	15186	2142
						15577	15592	
						15707	15722	
						16006	16021	
						16077	16092	
						16102	16117	
548452	該当なし	該当なし	TATATCACTGTACCTA	eekd ₁₀ kke	65	16155	16170	2143
						15252	15267	
						15377	15392	
						15515	15530	
						15645	15660	
						15847	15862	
548453	該当なし	該当なし	TACCTATAACAGTATC	eekd ₁₀ kke	12	15977	15992	2144
						15367	15382	
548454	該当なし	該当なし	ACTGTACCTATAACAG	eekd ₁₀ kke	17	15371	15386	2145
548455	該当なし	該当なし	CACCGTACTAGTTTCC	eekd ₁₀ kke	64	15757	15772	2146
548456	該当なし	該当なし	TATAACAGTATCACCG	eekd ₁₀ kke	52	15768	15783	2147
548457	該当なし	該当なし	CTATAACAGTATCACC	eekd ₁₀ kke	13	15769	15784	2148
548458	該当なし	該当なし	ACCTATAACTATAACA	eekd ₁₀ kke	0	15777	15792	2149
						16249	16264	

【 0 5 4 7 】

10

20

30

【表 3 1 - 1】

表 3 1

ISIS 番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列	化学物質	% 阻害	配列番号 10 開始部位	配列番号 10 停止部位	配列 番号
531231	該当なし	該当なし	TATCACTGTACTAGTTTCCT	eeeeed ₁₀ eeee	48	14744	14763	334
						14815	14834	
						14886	14905	
						14945	14964	
						15005	15024	
						15077	15096	
						15220	15239	
						15292	15311	
						15351	15370	
						15411	15430	
						15483	15502	
						15555	15574	
						15613	15632	
						15685	15704	
						15815	15834	
						15887	15906	
						15945	15964	
547747	該当なし	該当なし	TCACTGTACTAGTTTC	eekd ₁₀ kke	88	14746	14761	1267
						14817	14832	
						14888	14903	
						14947	14962	
						15007	15022	
						15079	15094	
						15222	15237	
						15294	15309	
						15353	15368	
						15413	15428	
						15485	15500	
						15557	15572	
						15615	15630	
						15687	15702	
						15817	15832	
						15889	15904	
						15947	15962	
548613	該当なし	該当なし	TGGCGGGATCGGTGGT	eekd ₁₀ kke	39	28510	28525	2150
						28589	28604	

【 0 5 4 8 】

【表 3 1 - 2】

548614	該当なし	該当なし	TGGTGGCGGGATCGGT	eed ₁₀ kke	0	28513	28528	2151
						28592	28607	
548615	該当なし	該当なし	TTGGTGGCGGGATCGG	eed ₁₀ kke	10	28514	28529	2152
						28593	28608	
548616	該当なし	該当なし	ATTGGTGGCGGGATCG	eed ₁₀ kke	35	28515	28530	2153
548617	該当なし	該当なし	GATTGGTGGCGGGATC	eed ₁₀ kke	44	28516	28531	2154
548618	該当なし	該当なし	GTTGGTGGCGGGATCG	eed ₁₀ kke	18	28594	28609	2155
548619	該当なし	該当なし	GGTTGGTGGCGGGATC	eed ₁₀ kke	19	28595	28610	2156
548620	該当なし	該当なし	TGGTTGGTGGCGGGAT	eed ₁₀ kke	24	28596	28611	2157
548621	該当なし	該当なし	GAACACATCAGGGATT	eed ₁₀ kke	33	28638	28653	2158
548622	該当なし	該当なし	TTTCTATGGGCCTGAC	eed ₁₀ kke	0	28669	28684	2159
548623	該当なし	該当なし	GCTGTCACTTAAGCCA	eed ₁₀ kke	16	28862	28877	2160
548624	該当なし	該当なし	TCTAGGGCCACACCTC	eed ₁₀ kke	24	28892	28907	2161
548625	該当なし	該当なし	GTTCTACACACAGTAC	eed ₁₀ kke	0	29014	29029	2162
548626	該当なし	該当なし	GCAGTATGTTCAATCC	eed ₁₀ kke	36	29202	29217	2163
548627	該当なし	該当なし	CCCACATGTACCACCG	eed ₁₀ kke	22	29235	29250	2164
548628	該当なし	該当なし	GTATGGCAGAGCCCCT	eed ₁₀ kke	9	29285	29300	2165
548629	該当なし	該当なし	CCCATCTTGGGACTTT	eed ₁₀ kke	44	29341	29356	2166
548630	該当なし	該当なし	TGGTCCCAAATTGGAG	eed ₁₀ kke	33	29387	29402	2167
548631	該当なし	該当なし	CTCACAATACTGAGCC	eed ₁₀ kke	55	29421	29436	2168
548632	該当なし	該当なし	GGAGATATCAGGTGCA	eed ₁₀ kke	45	29499	29514	2169
548633	該当なし	該当なし	CAAGGCATGTGTGCAC	eed ₁₀ kke	41	29534	29549	2170
548634	該当なし	該当なし	GCCTTATTCTGTGCAA	eed ₁₀ kke	0	29583	29598	2171
548635	該当なし	該当なし	AGGTGTGGCGCGCGCC	eed ₁₀ kke	18	29853	29868	2172
548636	該当なし	該当なし	CTCTATACAGCTGGGC	eed ₁₀ kke	5	30000	30015	2173
548637	該当なし	該当なし	GCTGATCTTCTAATGC	eed ₁₀ kke	38	30063	30078	2174
548638	該当なし	該当なし	CCTCATTGCTCCACTA	eed ₁₀ kke	26	30103	30118	2175
548639	該当なし	該当なし	TGGGAAGAACTAGCA	eed ₁₀ kke	10	30159	30174	2176
548640	該当なし	該当なし	GAATGTTGCTGTCCCA	eed ₁₀ kke	32	30194	30209	2177
548641	該当なし	該当なし	GCATCATGCTTACTGC	eed ₁₀ kke	23	30225	30240	2178
548642	該当なし	該当なし	GCGGCAGTAGTGAATC	eed ₁₀ kke	23	30288	30303	2179
548643	該当なし	該当なし	CCTACCTAATTCCTCC	eed ₁₀ kke	0	30329	30344	2180
548644	該当なし	該当なし	AACTGGGCAGTCCTTC	eed ₁₀ kke	14	30418	30433	2181
548645	該当なし	該当なし	CCAGCGCAATTCTGCT	eed ₁₀ kke	8	30666	30681	2182
548646	該当なし	該当なし	CGTTTCCCTCAACTCC	eed ₁₀ kke	24	30750	30765	2183
548647	該当なし	該当なし	CACGGCAAGTCGCGGG	eed ₁₀ kke	39	30790	30805	2184
548648	該当なし	該当なし	CAGTTGTATCCCTCCC	eed ₁₀ kke	32	30852	30867	2185
548649	該当なし	該当なし	GCCTCTCAGACGGCAC	eed ₁₀ kke	0	30906	30921	2186
548650	該当なし	該当なし	CTGATCCCCTTGCCC	eed ₁₀ kke	21	30991	31006	2187

【 0 5 4 9 】

10

20

30

40

【表 3 1 - 3】

548651	該当なし	該当なし	AGTCTCTTTCCTACCC	eekd ₁₀ kke	61	31030	31045	2188
548652	該当なし	該当なし	CCACGATGCTCTGGCC	eekd ₁₀ kke	65	31068	31083	2189
548653	該当なし	該当なし	TCGGCTCCTGGCAGCA	eekd ₁₀ kke	46	31111	31126	2190
548654	該当なし	該当なし	ACCATTCCTGACCATG	eekd ₁₀ kke	34	31151	31166	2191
548655	該当なし	該当なし	CCCGAGGTCACATAAT	eekd ₁₀ kke	56	31416	31431	2192
548656	該当なし	該当なし	TTACAACAGACCCAGG	eekd ₁₀ kke	35	31497	31512	2193
548657	該当なし	該当なし	AGCAGGGTATCTTCAC	eekd ₁₀ kke	26	31548	31563	2194
548658	該当なし	該当なし	GAAGTTCCTGTGTCTT	eekd ₁₀ kke	11	31593	31608	2195
548659	該当なし	該当なし	CCAACCTCTAAGGCTA	eekd ₁₀ kke	17	31721	31736	2196
548660	該当なし	該当なし	ATGCTTACCTTTCTCC	eekd ₁₀ kke	0	31955	31970	2197
548661	該当なし	該当なし	ACGACCCACTCCATGT	eekd ₁₀ kke	18	32016	32031	2198
548662	該当なし	該当なし	TGCTTAAAAGTCTCCC	eekd ₁₀ kke	5	32155	32170	2199
548663	該当なし	該当なし	GCCCTAGAAGGGCCCA	eekd ₁₀ kke	20	32219	32234	2200
548664	該当なし	該当なし	GCGGGTGGTCTTGCAC	eekd ₁₀ kke	38	32245	32260	2201
548665	該当なし	該当なし	GCTCCCGGCCATTAGC	eekd ₁₀ kke	8	32312	32327	2202
548666	該当なし	該当なし	TCTCCATAGTGAGACG	eekd ₁₀ kke	1	32342	32357	2203
548667	該当なし	該当なし	TGGCAAGCTACCTTCT	eekd ₁₀ kke	51	32384	32399	2204
548668	該当なし	該当なし	GGGAGCTTTCATGGCT	eekd ₁₀ kke	68	32506	32521	2205
548669	該当なし	該当なし	AATGCAGGCCAGCATC	eekd ₁₀ kke	42	32541	32556	2206
548670	該当なし	該当なし	GAAAAGCCCTCCGAGC	eekd ₁₀ kke	15	32590	32605	2207
548671	該当なし	該当なし	CAACAATCCAAAGCCT	eekd ₁₀ kke	3	32674	32689	2208
548672	該当なし	該当なし	CCCCCAGAAATCCCA	eekd ₁₀ kke	40	32708	32723	2209
548673	該当なし	該当なし	GACCTTGCTTCCATGT	eekd ₁₀ kke	40	32753	32768	2210
548674	該当なし	該当なし	GAGAGACGGCACCTTG	eekd ₁₀ kke	4	32829	32844	2211
548675	該当なし	該当なし	GGGAAGGTAGTGTTAC	eekd ₁₀ kke	8	32898	32913	2212
548676	該当なし	該当なし	GTGAATCAGAGCAGTG	eekd ₁₀ kke	63	32963	32978	2213
548677	該当なし	該当なし	TCACCTGTGAGTAACC	eekd ₁₀ kke	40	33089	33104	2214
548678	該当なし	該当なし	GAGTTACCTTACAAGC	eekd ₁₀ kke	22	33232	33247	2215
548679	該当なし	該当なし	TCTCAAGCAGCCTATT	eekd ₁₀ kke	0	33267	33282	2216
548680	該当なし	該当なし	GCCCCTCTTAAATAGC	eekd ₁₀ kke	9	33446	33461	2217
548681	該当なし	該当なし	GATATCATCATCCCAA	eekd ₁₀ kke	22	33513	33528	2218
548682	該当なし	該当なし	GTATCCCCTTTTCTAT	eekd ₁₀ kke	0	33556	33571	2219
548683	該当なし	該当なし	AGTATCTCATGTGCCT	eekd ₁₀ kke	46	33581	33596	2220
548684	該当なし	該当なし	CAAGACCTTGCTTGCC	eekd ₁₀ kke	24	33658	33673	2221
548685	該当なし	該当なし	TAGTCCACTACACAGC	eekd ₁₀ kke	24	33802	33817	2222
548686	該当なし	該当なし	ACGACAATGGGATTCA	eekd ₁₀ kke	0	33844	33859	2223
548687	該当なし	該当なし	GAATCTCCCTGAGTCA	eekd ₁₀ kke	20	33888	33903	2224
548688	該当なし	該当なし	TAGAGGGATCCCAGGA	eekd ₁₀ kke	0	34416	34431	2225
548689	該当なし	該当なし	CCAGGTGCAGCACGGA	eekd ₁₀ kke	12	34483	34498	2226

【 0 5 5 0 】

(実施例 4 : H e p a R G (商標) 細胞におけるヒト P K K の用量依存的アンチセンス阻害)

P K K m R N A の有意なインビトロ阻害を呈する先に説明した研究由来のギャップマーを選択し、H e p a R G (商標) 細胞における種々の用量で検査した。細胞をウェルあた

10

20

30

40

50

り20,000個の細胞密度で播種し、電気穿孔法を用いて0.12 μM、0.37 μM、1.11 μM、3.33 μM、及び10.00 μM濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトした。およそ16時間の処置期間の後、RNAを細胞から単離し、PKKmRNAレベルを定量的リアルタイムPCRによって測定した。ヒトPKKプライマープローブセットRTS3454を用いてmRNAレベルを測定した。PKKmRNAレベルは、RIBOGREEN（登録商標）によって測定するように、全RNA含有量により調整した。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、類似の培養条件を有する一連の実験において検査した。各実験についての結果は、以下に示す個別の表に表す。結果は、未処置の対照細胞に対するPKKの%阻害として表す。

【0551】

各オリゴヌクレオチドの最大半量の阻害濃度（IC₅₀）も表す。PKKmRNAレベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチドで処置した細胞において用量依存的な様式で有意に低下した。

【0552】

【表32】

表32

ISIS 番号	0.12 μM	0.37 μM	1.11 μM	3.33 μM	10.00 μM	IC ₅₀ (μM)
486847	0	34	48	71	87	1.1
530933	15	13	42	67	66	1.7
530959	12	27	53	80	94	0.9
530965	8	5	63	83	91	0.8
530967	30	36	48	82	91	0.7
530970	1	0	66	76	84	1.0
530971	12	40	52	66	70	1.3
530988	0	25	54	86	78	0.9
530992	0	50	63	83	80	0.7
531002	6	28	58	82	86	0.9
531004	0	14	25	71	84	2.1
531005	14	28	61	73	77	0.9
531022	0	0	32	62	77	2.2
531078	10	27	54	69	92	1.1
531231	23	30	76	89	94	0.6

【0553】

10

20

30

【表 3 3】

表 3 3

ISIS 番号	0.12 μ M	0.37 μ M	1.11 μ M	3.33 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531026	23	26	49	75	85	1.0
531055	3	28	64	76	81	0.9
531069	19	39	48	76	83	0.9
531071	23	37	56	83	83	0.7
531110	14	29	49	76	85	1.1
531121	0	13	47	69	79	1.5
531123	14	43	51	71	64	0.9
531172	0	16	37	60	60	2.1
531198	0	35	62	76	60	0.8
531231	18	0	36	76	84	2.0
531232	15	26	40	62	76	1.7
531233	17	27	50	77	84	1.0
531234	24	21	47	72	82	1.4
531235	27	55	62	84	95	0.4
531236	4	28	59	85	93	0.8

【0 5 5 4】

(実施例 5 : H e p a R G (商標) 細胞におけるヒト P K K の用量依存的アンチセンス阻害)

P K K m R N A の有意なインビトロ阻害を呈する先に説明した研究由来のギャップマーを選択し、H e p a R G (商標) 細胞における種々の用量で検査した。細胞は、ウェルあたり 20, 000 個の細胞密度で播種し、0.19 μ M、0.56 μ M、1.67 μ M、及び 5, 00 μ M の濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドを電気穿孔法を用いてトランスフェクトした。およそ 16 時間の処置期間の後、R N A を細胞から単離し、P K K m R N A レベルを定量的リアルタイム P C R によって測定した。ヒト P K K プライマープロブセット R T S 3 4 5 4 を使用して m R N A レベルを測定した。P K K m R N A レベルは、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定するように、全 R N A 含有量により調整した。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において検査した。各実験についての結果を以下に示す個別の表に表す。結果は、未処置の対照細胞に対する P K K の % 阻害として表す。「該当なし」は、当該特定の用量について当該特定のアンチセンスオリゴヌクレオチドについて実施した測定がないことを示す。

【0 5 5 5】

各オリゴヌクレオチドの最大半量の阻害濃度 (I C₅₀) も表す。P K K m R N A レベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチドで処置した細胞において用量依存的な様式で有意に低下した。

【0 5 5 6】

【表 3 4】

表 3 4

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	32	30	73	89	0.5
546158	5	45	79	83	0.7
546188	36	55	81	83	0.4
546253	1	13	46	81	1.7
546254	51	66	80	91	0.2
546343	28	64	87	87	0.4
546825	46	73	86	88	0.2
546827	32	70	84	90	0.3
546828	39	58	87	93	0.3
546829	3	30	73	88	1.0
546846	36	45	71	82	0.5
547413	0	0	41	83	2.2
547423	37	50	92	90	0.4
547445	41	75	82	88	0.2
547456	12	67	66	80	1.0
547464	21	52	67	97	0.6
547564	51	48	82	90	0.2
547587	20	62	84	86	0.5
548758	41	47	82	94	0.4

【 0 5 5 7 】

10

20

【表 3 5】

表 3 5

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	25	34	84	92	0.7
546190	33	65	86	n/a	0.4
546208	16	45	79	91	0.7
546216	62	69	88	88	0.1
546255	32	35	78	87	0.5
546268	56	50	82	93	0.1
546301	25	50	53	87	0.8
546849	23	35	83	91	0.7
546852	19	40	78	85	0.8
546889	23	54	78	91	0.6
546916	43	71	79	89	0.2
546967	20	39	76	71	0.7
547273	44	69	87	87	0.2
547276	35	44	71	77	0.6
547335	8	52	85	92	0.7
547340	46	79	88	n/a	0.2
547602	18	53	92	87	0.5
547647	1	70	72	n/a	0.8
547694	0	29	67	90	1.2

【 0 5 5 8 】

10

20

【表 3 6】

表 3 6

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	58	64	77	98	0.1
546247	0	29	71	88	1.1
546251	31	60	99	89	0.5
546753	28	47	83	96	0.5
546826	17	40	87	97	0.7
546833	8	33	74	94	0.9
546854	23	39	83	94	0.6
546894	15	47	50	93	0.9
546897	40	56	71	95	0.4
546903	15	37	74	98	0.8
546986	31	49	77	89	0.5
547293	53	57	80	86	0.2
547298	32	61	74	90	0.4
547364	38	47	54	89	0.6
547373	20	7	49	86	1.1
547426	19	50	84	93	0.6
547454	19	40	58	92	0.9
547617	52	66	77	93	0.2
548770	26	54	77	91	0.5

【 0 5 5 9 】

10

20

【表 3 7】

表 3 7

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	34	47	72	n/a	0.5
546214	0	0	68	85	1.3
546304	0	6	51	71	2.1
546739	35	55	57	79	0.6
546832	19	38	70	95	0.8
546847	39	57	75	89	0.4
546855	18	7	30	82	2.2
546877	0	19	75	80	1.3
546939	1	66	86	90	0.6
547349	0	8	66	76	1.6
547360	8	27	76	76	0.8
547368	0	0	31	80	2.5
547483	0	9	49	71	2.1
547575	0	34	82	93	1.1
547618	0	0	73	98	1.3
547622	0	47	79	90	0.9
547637	10	21	36	82	1.8
547731	0	0	17	56	5.0
548752	0	0	51	90	1.9

【 0 5 6 0 】

10

20

【表 3 8】

表 3 8

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	21	45	67	96	0.7
546195	34	51	79	92	0.5
546198	7	3	45	92	1.3
546287	0	15	39	89	1.7
546358	0	19	71	80	1.3
546403	0	20	37	41	>5.0
546410	13	43	52	75	1.2
546412	0	1	61	62	2.3
546429	6	10	44	69	2.3
546834	1	0	30	83	2.3
547006	0	0	54	77	1.5
547294	28	59	87	86	0.4
547337	23	41	55	79	1.0
547514	18	8	51	80	1.9
547584	26	34	76	86	0.7
547585	42	57	70	95	0.4
547615	20	26	41	84	1.4
547636	0	24	79	94	1.1
548744	14	35	63	83	1.0

【 0 5 6 1 】

10

20

【表 3 9】

表 3 9

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	21	39	90	97	0.6
546232	49	50	94	97	0.2
546248	25	66	87	93	0.4
546835	9	35	68	93	0.9
546848	0	18	91	97	1.0
546853	47	64	84	n/a	0.2
546870	35	42	80	95	0.5
546872	32	33	82	94	0.4
546876	0	50	85	95	0.8
547275	34	66	82	95	0.3
547341	36	58	91	95	0.3
547366	0	45	68	91	1.2
547453	25	40	54	92	0.8
547457	41	65	80	85	0.3
547616	26	50	72	89	0.6
547632	44	47	81	97	0.6
547633	12	46	78	n/a	0.7
547718	36	12	69	74	1.6
548757	18	49	82	93	0.6

【 0 5 6 2 】

10

20

【表 4 0】

表 4 0

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	6	38	74	95	0.8
546291	22	32	34	72	2.0
546310	0	36	56	80	1.3
546896	0	45	82	97	0.8
546980	0	18	29	80	2.2
547009	0	9	21	63	3.6
547019	0	6	54	86	1.6
547277	2	32	34	62	2.8
547288	0	0	0	38	>5.0
547374	0	15	24	44	>5.0
547493	0	26	64	77	1.3
547520	0	25	66	64	1.1
547712	0	5	21	62	3.8
547722	0	15	32	73	2.4
547728	0	2	16	61	4.4
547780	0	10	36	55	3.9
548743	25	57	73	88	0.5
548753	0	23	49	84	1.5
548756	0	4	16	86	>5.0

【 0 5 6 3 】

10

20

【表 4 1】

表 4 1

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	25	55	89	97	0.5
546188	27	69	88	97	0.4
546216	23	78	95	98	<0.2
546254	40	63	84	95	0.3
546268	0	71	92	92	0.5
546343	37	32	83	95	0.4
546825	38	82	n/a	99	0.2
546827	23	74	98	96	0.4
546828	0	64	89	97	0.2
546846	26	49	85	n/a	0.5
546967	22	45	74	92	0.7
547273	0	60	82	83	0.6
547340	34	84	96	n/a	0.3
547423	78	92	n/a	n/a	<0.2
547445	80	87	98	91	<0.2
547564	46	66	90	97	0.2
547587	38	64	91	97	0.3
547602	1	9	52	93	1.4
548758	0	72	79	n/a	0.6

【 0 5 6 4 】

10

20

【表 4 2】

表 4 2

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	7	39	56	97	1.0
546190	21	34	76	98	0.7
546208	5	33	70	97	0.9
546251	19	45	91	97	0.6
546255	5	39	82	96	0.8
546739	4	62	84	86	0.6
546753	17	31	70	91	0.9
546849	13	45	84	98	0.7
546889	25	9	73	92	1.4
546897	16	17	69	97	0.8
546916	0	27	73	97	1.0
546986	7	28	69	86	1.1
547276	6	3	53	68	2.2
547293	0	45	65	70	1.3
547298	0	12	67	87	1.7
547335	0	13	73	95	1.3
547426	18	35	80	95	0.7
547617	17	37	79	98	0.7
548770	9	0	61	92	1.7

【 0 5 6 5 】

10

20

【表 4 3】

表 4 3

ISIS 番号	0.19 μ M	0.56 μ M	1.67 μ M	5.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
531231	6	56	68	97	0.8
546195	0	27	91	94	0.9
546232	0	74	95	96	0.2
546248	0	59	73	89	0.8
546832	36	49	85	97	0.4
546847	14	44	83	95	0.7
546853	4	49	74	92	0.8
546870	36	34	61	91	1.0
546872	42	13	59	99	1.4
546896	35	60	83	n/a	0.4
546939	16	71	96	95	0.4
547275	56	16	80	86	1.2
547294	4	70	84	91	0.6
547341	45	44	81	95	0.6
547457	33	42	70	83	0.6
547584	0	21	64	92	1.3
547585	0	46	89	93	0.8
547632	0	0	63	91	1.6
548743	22	47	74	96	0.6

【0 5 6 6】

(実施例 6 : H e p a R G (商標) 細胞におけるヒト P K K の用量依存的アンチセンス阻害)

P K K m R N A の有意なインビトロでの阻害を呈する先に説明した研究由来のギャップマーを選択して、H e p a R G (商標) 細胞における種々の用量で検査した。細胞は、ウェルあたり 20, 000 個の細胞密度で播種し、0.11 μ M、0.33 μ M、1.00 μ M、及び 3.00 μ M 濃度のアンチセンスオリゴヌクレオチドを電気穿孔法を用いてトランスフェクトした。およそ 16 時間の処置期間の後、R N A を細胞から単離し、P K K m R N A レベルを定量的リアルタイム P C R によって測定した。ヒト P K K プライマープローブセット R T S 3 4 5 4 を使用して、m R N A レベルを測定した。P K K m R N A レベルは、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定するように、全 R N A 含有量により調整した。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、類似の培養条件を有する一連の実験において検査した。各実験についての結果は、以下に示す個別の表に表す。結果は、未処置の対照細胞に対する P K K の % 阻害として表す。「該当なし」は、当該特定用量についての当該特定アンチセンスオリゴヌクレオチドについて実施した測定がないことを示す。

【0 5 6 7】

各オリゴヌクレオチドの最大半量の阻害濃度 (I C₅₀) も表す。P K K m R N A レベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチドで処置した細胞において用量依存的な様式で有意に低下した。

【0 5 6 8】

【表 4 4】

表 4 4

ISIS 番号	0.11 μ M	0.33 μ M	1.00 μ M	3.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
547747	24	29	81	89	0.4
547769	12	17	80	96	0.6
547824	45	73	78	n/a	0.1
547835	44	27	53	79	0.9
547843	0	52	80	91	0.4
547857	36	66	77	93	0.2
547870	0	44	80	97	0.6
547943	33	70	87	90	0.2
547946	0	47	74	n/a	0.5
547947	24	58	81	93	0.3
547998	55	73	91	91	0.1
548004	24	47	80	92	0.3
548010	0	11	49	64	1.4
548047	50	62	76	95	0.1
548147	59	94	80	n/a	0.0
548338	41	58	79	95	0.2
548348	19	46	67	91	0.4
548409	21	60	90	93	0.3
548557	5	47	82	95	0.4

【 0 5 6 9】

10

20

【表 4 5】

表 4 5

ISIS 番号	0.11 μ M	0.33 μ M	1.00 μ M	3.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
547747	8	61	90	92	0.3
547807	26	71	61	94	0.4
547922	67	75	81	92	0.0
547927	56	64	92	88	0.1
547948	60	80	88	97	0.0
547979	56	58	94	97	0.1
548005	53	49	71	95	0.4
548024	28	57	84	82	0.3
548043	14	60	90	92	0.3
548055	43	57	50	88	0.3
548106	53	54	82	94	0.1
548109	50	92	79	85	0.1
548155	49	50	70	81	0.3
548180	11	59	71	88	0.4
548278	3	59	78	93	0.4
548343	61	67	88	92	0.0
548558	53	61	78	95	0.1
548570	20	40	70	94	0.4
548583	43	46	93	88	0.2

【 0 5 7 0 】

10

20

【表 4 6】

表 4 6

ISIS 番号	0.11 μ M	0.33 μ M	1.00 μ M	3.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
547747	3	44	72	90	0.5
547849	36	52	67	n/a	0.3
547851	16	46	83	n/a	0.4
547859	29	56	83	78	0.3
547862	26	71	69	n/a	0.3
547877	29	66	83	n/a	0.2
547942	25	51	91	n/a	0.3
547997	39	68	n/a	82	0.2
548046	7	35	64	77	0.7
548048	49	66	86	92	0.1
548061	26	61	59	n/a	0.4
548070	26	35	48	63	1.1
548125	33	50	81	73	0.3
548195	5	23	61	76	0.8
548265	47	69	78	67	0.1
548410	31	58	85	82	0.2
548424	17	67	86	72	0.3
548425	41	57	68	80	0.2
548547	30	41	76	90	0.4

【 0 5 7 1 】

10

20

【表 4 7】

表 4 7

ISIS 番号	0.11 μ M	0.33 μ M	1.00 μ M	3.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
547747	16	59	85	96	0.3
547808	19	22	48	71	1.1
547861	7	40	75	84	0.5
548069	6	0	27	66	1.9
548128	14	29	49	66	1.1
548170	0	8	26	65	2.0
548174	20	18	29	62	2.0
548197	33	37	51	75	0.8
548201	0	7	70	85	0.8
548217	22	24	54	71	0.9
548220	0	0	0	6	>3
548247	16	50	62	82	0.5
548422	0	32	71	93	0.7
548479	2	52	82	97	0.4
548486	20	48	77	92	0.4
548521	21	0	3	1	>3
548655	0	0	8	33	>3
548667	0	37	73	86	0.7
548668	10	30	61	84	0.7

【0 5 7 2】

(実施例 7：トランスジェニックマウスにおけるヒト P K K を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの効能)

ヒト K L K B 1 遺伝子配列 (染色体 4：位置 1 8 7 1 4 8 6 7 2 ~ 1 8 7 1 7 9 6 2 5、受託番号：N C _ 0 0 0 0 0 4 . 1 1) の 3 7, 3 9 0 塩基対断片を含有するトランスジェニックマウスを先に説明した研究から選択した I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて処置し、このモデルにおける効能について評価した。

【0 5 7 3】

(処置)

トランスジェニックマウスの群に 2 . 5 m g / k g / 週、5 . 0 m g / k g / 週、1 0 m g / k g / 週または 2 0 m g / k g / 週の I S I S 5 4 6 2 3 2、I S I S 5 4 6 2 5 1、I S I S 5 4 6 2 5 4、I S I S 5 4 6 3 4 3、I S I S 5 4 6 8 2 8、I S I S 5 4 7 4 5 5、I S I S 5 4 7 4 5 7、I S I S 5 4 7 9 2 7、及び I S I S 5 4 8 0 4 8 を 1 週間に 2 回、3 週間皮下注射した。トランスジェニックマウスの 1 群に P B S を 1 週間に 2 回、3 週間皮下注射した。マウスを最後の用量の 4 8 時間後に安楽死させ、器官及び血漿をさらなる分析のために収集した。

【0 5 7 4】

(RNA 分析)

標的の減少に及ぼす I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するために、RNA をヒト P K K のリアルタイム P C R 分析のために肝組織から抽出した。結果は、P B S 対照に対する P K K m R N A の % 阻害として表す。表 4 8 に示すように、I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた処置は結果的に、P B S 対照と比較して、P K K m R N A の有意な減少を生じた。

【0 5 7 5】

【表 4 8】

表 4 8

P B S 対照に対するトランスジェニックマウス肝における P K K m R N A の % 阻害

ISIS 番号	用量	%阻害
547927	20	71
	10	93
	5	52
	2.5	35
547455	20	62
	10	45
	5	69
	2.5	0
546232	20	84
	10	30
	5	53
	2.5	57
546254	20	83
	10	84
	5	55
	2.5	31
546343	20	86
	10	66
	5	n/a
	2.5	46
548048	20	80
	10	72
	5	77
	2.5	7
546828	20	83
	10	32
	5	62
	2.5	77
546251	20	79
	10	66
	5	51
	2.5	13
547457	20	62
	10	45
	5	69
	2.5	0

【 0 5 7 6 】

(タンパク質分析)

血漿 P K K タンパク質レベルを全群において評価した。結果は、P B S 対照に対する P K K タンパク質の % 阻害として表す。表 4 9 に示すように、I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた処置は結果的に、P B S 対照と比較して P K K タンパク質レベルの

10

20

30

40

50

有意な減少を生じた。

【0577】

【表49】

表49

PBS対照に対するトランスジェニックマウスにおけるPKKタンパク質レベルの%減少

ISIS 番号	用量	%阻害
547927	20	80
	10	n/a
	5	21
	2.5	25
547455	20	78
	10	32
	5	0
	2.5	0
546232	20	79
	10	33
	5	6
	2.5	0
546254	20	76
	10	51
	5	36
	2.5	0
546343	20	79
	10	38
	5	n/a
	2.5	0
548048	20	98
	10	89
	5	70
	2.5	23
546828	20	93
	10	36
	5	25
	2.5	0
546251	20	69
	10	52
	5	30
	2.5	22
547457	20	60
	10	31
	5	4
	2.5	0

10

20

30

40

【0578】

(実施例8：カニガイザルにおけるヒトPKKを標的とするISISアンチセンスオリゴヌクレオチドの効果)

50

先に説明した研究から選択したISISアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いてカニクイザルを処置した。アンチセンスオリゴヌクレオチドの効能及び許容性を評価した。検査したヒトアンチセンスオリゴヌクレオチドは、アカゲザルゲノム配列（ヌクレオチド2358000～2391000を切り詰められたかつ配列番号18として本明細書に指定のGENBANK受託番号NW_001118167.1）と交差反応性がある。配列番号18に対する各オリゴヌクレオチドの標的開始部位は、表50に表す。「ミスマッチ」は、オリゴヌクレオチドがアカゲザル配列に対してミスマッチしているヌクレオチド数を示す。ヒトオリゴヌクレオチドとアカゲザル配列の間の相補性が大きければ大きいほど、ヒトオリゴヌクレオチドはアカゲザル配列と交差反応することがよりできがちである。「該当なし」は、オリゴヌクレオチドがアカゲザル遺伝子配列と3個を超えるミスマッチを有することを示す。

【0579】

【表50】

表50

配列番号18に対して相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチド

ISIS 番号	標的開始 部位	ミスマッチ	配列	化学物質	配列 番号
547927	22059	1	ATGGTCCGACACACAA	デオキシ、MOE 及び cEt	1548
546232	該当なし	該当なし	AGGAAGCTTGGTGTGCCACTT	5-10-5 MOE	526
547455	27391	0	ATATCATGATTCCCTTCTGA	5-10-5 MOE	657
546254	23858	1	TGCAAGTCTCTTGGCAAACA	5-10-5 MOE	570
546343	30532	0	CCCCCTTCTTTATAGCCAGC	5-10-5 MOE	705
548048	27397	0	CGATATCATGATTCCC	デオキシ、MOE 及び cEt	1666
546828	13632	1	ACAGTATCACTGTACTAGTT	5-10-5 MOE	904
546251	23846	0	GGCAAACATTCACTCCTTTA	5-10-5 MOE	566
547457	27397	0	AAGGCGATATCATGATTCCC	5-10-5 MOE	660

【0580】

（処置）

本研究に先立ち、サルは30日間検疫に維持し、その間、動物は総合的な健康について毎日観察した。サルは2～4歳であり、体重は2kgと4kgの間であった。4つの無作為に割り当てられた雄カニクイザルの10個の群は各々、ISISオリゴヌクレオチドまたはPBSを皮下注射した。40mg/kgの用量のPBS溶液またはISISオリゴヌクレオチドを本研究の最初の週に4回用量（1日後、3日後、5日後、及び7日後）からなる負荷処方では初期的に投与し、次いで、14日後に始まる週1回の投与からなる維持処方を投与した（第2～13週）。皮下注射は、背中中の4部位に時計回りの回転で実施し、1つの用量につき1つの部位とした。注射部位は、ケタミンを用いて鎮静させながら、入れ墨によって描写し、最低3cmほど分離した。

【0581】

研究期間の間、サルを病気または苦痛の徴候について毎日最低1回観察した。処置、損傷または病気による一時的なまたはわずかなものを超える疼痛または苦痛を受けているいずれの動物も責任獣医及び研究管理者に速やかに報告した。健康不十分なまたは起こり得る瀕死の容態のいずれの動物もさらなるモニタリング及び起こり得る安楽死のために識別した。例えば、ISIS547445を用いて処置した2匹のサルは、抑制した行動、側臥位、刺激に対する応答の欠如及び呼吸の減少のため、安楽死させた。実施例において説明するプロトコルは、動物実験委員会（IACUC）によって認可されていた。

【0582】

（標的減少）

（RNA分析）

87日後または88日後、プライマープローブセットRTS3455（順方向配列CTGTGTGGAGGGTCACTCA、配列番号23として本明細書に指定；逆方向配列CCACTATAGATGCGCCAAACATC、配列番号24として本明細書に指定；プローブ配列CCCACCTGCTTTTGATGGGCTTCCC、配列番号25として本明細書に指定）を用いるPKKのリアルタイムPCR分析のために、最終用量の48時間後にRNAを肝組織から抽出した。本結果は、ハウスキーピング遺伝子であるシクロフィリンに対して標準化した。結果は、PBS対照に対するPKK mRNAの%阻害として表す。表51に示すように、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた処置は結果的に、PBS対照と比較して、PKK mRNAの有意な減少を生じた。

【0583】

10

【表51】

表51

PBS対照に対するカニクイザル肝におけるPKK mRNAの%阻害

ISIS 番号	%阻害
546232	88
546251	90
546254	88
546343	74
546828	45
547455	90
547457	89
547927	54
548048	95

20

【0584】

（タンパク質分析）

およそ0.9mlの血液を投与前、17日後、31日後、45日後、59日後、及び73日後に入手可能な動物すべてから各回収集し、3.2%クエン酸ナトリウムを含有するチューブに入れた。チューブを遠心分離して（室温で3000rpm、10分間）血漿を得た。PKKタンパク質レベルをELISAによって血漿中で測定した。結果は、表52に表し、PBS対照レベルと比較した%阻害として表す。本結果は、ISISオリゴヌクレオチドがPKKタンパク質レベルを有意に減少させたことを示す。

30

【0585】

【表 5 2】

表 5 2

対照レベルに対するカニクイザル血漿における P K K タンパク質レベルの減少 (%)

	17 日後	31 日後	45 日後	59 日後	73 日後
ISIS 546232	53	58	72	75	70
ISIS 546251	71	75	75	81	77
ISIS 546254	38	51	63	74	73
ISIS 546343	56	74	69	70	70
ISIS 546828	0	8	23	39	39
ISIS 547455	26	33	43	58	58
ISIS 547457	68	75	79	76	80
ISIS 547927	8	0	15	10	18
ISIS 548048	90	93	95	95	95

10

【 0 5 8 6 】

(許容性試験)

(肝機能)

20

肝機能に及ぼす I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するために、サルを一晩絶食させた。およそ 1. 5 m L の血液試料をすべての試験群から収集した。血液を血清分離のために抗凝固薬を有さないチューブへ収集した。チューブを室温で最低 9 0 分間維持した後、3, 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。種々の肝機能マーカーのレベルは、東芝 1 2 0 F R N E O 化学物質分析装置 (株式会社東芝, 日本) を用いて測定した。本結果は表 5 3 に表し、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドについての期待される範囲外で肝機能に何ら効果を有していなかったことを示す。

【 0 5 8 7 】

【表 5 3】

表 5 3

カニクイザル血漿における肝機能マーカー

30

	アルブミン (g/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
PBS	4.2	48	60
ISIS 546232	4.1	63	140
ISIS 546251	3.7	51	58
ISIS 546254	3.8	68	54
ISIS 546343	4.3	49	76
ISIS 546828	3.7	75	67
ISIS 547455	3.8	56	61
ISIS 547457	4.0	54	52
ISIS 547927	4.2	59	61
ISIS 548048	4.2	44	47

40

【 0 5 8 8 】

(血液学)

血液学的パラメータに及ぼすカニクイザルにおける I S I S オリゴヌクレオチドのいずれかの効果を評価するために、およそ 1. 2 m L の血液の血液試料を投与前及び 8 7 日後

50

または８８日後に入手可能な試験動物の各々から K_2-EDTA を含有するチューブの中に収集した。試料は、赤血球（RBC）計数、白血球（WBC）計数、血小板計数、ヘモグロビン含有量及びヘマトクリットについて、ADVIA 2120i血液学分析装置（SIEMENS, 米国）を用いて分析した。本データは表５４に表す。

【０５８９】

本データは、オリゴヌクレオチドのほとんどを用いた処置が、この用量におけるアンチセンスオリゴヌクレオチドについて期待された範囲外で血液学的パラメータにおけるいずれの変化も生じなかったことを示す。

【０５９０】

【表５４】

10

表５４

カニクイザルにおける血液学的パラメータ

	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	血小板 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	ヘモグロビン (g/dL)	HCT (%)
PBS	5.4	458	13	13.1	43
ISIS 546232	5.4	391	11	12.9	42
ISIS 546251	5.7	419	8	12.9	43
ISIS 546254	5.3	436	11	12.4	41
ISIS 546343	5.5	373	14	12.6	42
ISIS 546828	6.0	408	11	12.9	43
ISIS 547455	4.5	448	13	10.2	34
ISIS 547457	6.4	367	10	13.8	45
ISIS 547927	5.2	461	45	12.5	41
ISIS 548048	5.9	393	11	13.4	44

20

【０５９１】

（腎機能）

腎機能に及ぼすISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するために、サルを一晩絶食させた。およそ1.5 mLの血液試料を試験群すべてから収集した。血清分離のために抗凝固薬を有さないチューブに血液を収集した。チューブを室温で最低90分間維持した後、3,000 rpmで10分間遠心分離した。BUN及びクレアチニンのレベルを東芝120FR NEO化学物質分析装置（株式会社東芝、日本）を用いて測定した。結果は表５５に表し、mg/dLで表す。血漿化学データは、ISISオリゴヌクレオチドのほとんどが、アンチセンスオリゴヌクレオチドに対して期待される範囲外で腎機能にいずれの効果も有していなかったことを示す。具体的には、ISIS 546254の処置は、サルの腎機能の点で十分許容性があった。

30

【０５９２】

腎機能はまた、検尿によって評価した。全動物由来の新鮮尿を、濡らした氷の上で透明なケージパンを用いて収集した。新鮮尿収集を実施する前日に食餌を一晩除去したが、水は供給した。総タンパク質及びクレアチニンレベルを、東芝120FR NEO自動化学物質分析装置（株式会社東芝、日本）を用いて測定し、クレアチニンに対するタンパク質の比を算出した。本結果は、表５６に表す。

40

【０５９３】

【表 5 5】

表 5 5

カニクイザルにおける血漿BUN及びクレアチニンレベル (mg/dL)

	BUN	クレアチニン
PBS	22.8	0.9
ISIS 546232	22.7	1.0
ISIS 546251	25.4	1.1
ISIS 546254	25.7	0.9
ISIS 546343	26.2	1.0
ISIS 546828	24.7	0.9
ISIS 547455	29.4	0.9
ISIS 547457	24.3	1.0
ISIS 547927	22.3	1.0
ISIS 548048	21.9	0.9

10

【0 5 9 4】

【表 5 6】

表 5 6

カニクイザルにおける尿タンパク質／クレアチニン比

	比
ISIS 546232	0.03
ISIS 546251	0.12
ISIS 546254	0.04
ISIS 546343	0.01
ISIS 546828	0.03
ISIS 547455	0.70
ISIS 547457	0.03
ISIS 547927	0.04
ISIS 548048	0.03
PBS	0.06

20

30

【0 5 9 5】

(C反応性タンパク質レベル分析)

カニクイザルにおけるISISオリゴヌクレオチドのいずれかの炎症性効果を評価するために、サルを一晩絶食させた。およそ1.5mLの血液試料を試験群すべてから収集した。血液は、血清分離のために抗凝固薬を有さないチューブに収集した。チューブを室温で最低90分間維持した後、3,000rpmで10分間遠心分離した。肝臓において合成されかつ炎症のマーカーとして機能するC反応性タンパク質(CRP)を、東芝120FR NEO化学物質分析装置(株式会社東芝, 日本)を用いて測定した。補体C3も同様に測定したので、データは基線値の%として表す。本結果は表57に表し、ISISオリゴヌクレオチドを用いた処置が、サルにおけるいずれの炎症も生じなかったことを示す。

40

【0 5 9 6】

【表 5 7】

表 5 7

カニクイザル血漿におけるC反応性タンパク質及びC3レベル

	CRP (mg/dL)	C3 (基線の%)
PBS	0.2	73
ISIS 546232	0.5	50
ISIS 546251	0.7	62
ISIS 546254	0.8	61
ISIS 546343	0.2	60
ISIS 546828	0.6	56
ISIS 547455	1.9	64
ISIS 547457	0.3	53
ISIS 547927	0.2	73
ISIS 548048	0.2	69

10

【0597】

(実施例9：マウス初代肝細胞におけるネズミPKK mRNAのアンチセンス阻害)

20

ネズミPKK核酸を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでのPKK mRNAに及ぼす効果について検査した。ウェルあたり10,000個の細胞密度で培養したマウス初代肝細胞に、サイトフェクション試薬を用いて12.5 nM、25.0 nM、50.0 nM、100.0 nM、及び200.0 nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトした。およそ24時間の処置期間の後、RNAを細胞から単離し、マウスPKK mRNAレベルをネズミプライマープローブセットRTS3313 (順方向配列TGCCCTGCTGTTCAGCTTTCTC、配列番号2228として本明細書に指定；逆方向配列TGGCAAAGTCCCTGTAAATGCT、配列番号2229として本明細書に指定；プローブ配列CGTGACTCCACCCCAAAGAGACAAATAAACG、配列番号2230として本明細書に指定)を用いる定量的リアルタイムPCRによって測定した。PKK mRNAレベルは、RIBOGREENによって測定するように、全RNA含有量により調整した。

30

【0598】

キメラアンチセンスオリゴヌクレオチドを5'-10-5 MOEギャップマーとして設計した。ギャップマーは長さ20ヌクレオチドであり、この中で、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオチドから構成され、各5ヌクレオチドを含むウィングによって両側で(5'方向及び3'方向において)隣接している。5'ウィングセグメントにおける各ヌクレオチド及び3'ウィングセグメントにおける各ヌクレオチドは、2'-O-メトキシエチル修飾を有する。各ギャップマー中のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオアート結合である。各ギャップマー中のシトシン残基はすべて、5'-メチルシトシンである。結果は、PKK mRNAレベルが用量依存的様式で有意に減少したことを実証する。

40

【0599】

1つの具体的な例において、ISIS482584 (GGCATATTGGTTTTTGGAAAT、配列番号2244)は、84 nMの最大半量阻害濃度(IC₅₀)を生じる用量依存的様式でPKK mRNAを減少させた(表58を参照されたい)。ISIS482584は、配列番号11 (GENBANK受託番号NM_008455.2)を標的とし、1586の標的開始部位及び1605の標的停止部位を有する。「標的開始部位」は、ギャップマーが標的とする5'-末端ヌクレオチドを示す。「標的停止部位」は、ギャップマーが標的とする3'-末端ヌクレオチドを示す。

50

【0600】

【表58】

表58

ISIS482584によるマウスPKKmRNAレベルの用量依存的阻害

用量	%阻害
12.5 nM	0
25.0 nM	47
50.0 nM	27
100.0 nM	60
200.0 nM	82

10

【0601】

(実施例10: BALB/cマウスにおけるPKKmRNAのアンチセンス阻害)

ISIS482584をインビボでのネズミPKKmRNAに及ぼす効果について検査した。

【0602】

(処置)

雄BALB/cマウス6群を各々、2.5mg/kg、5.0mg/kg、10.0mg/kg、20.0mg/kg、40.0mg/kg、または80.0mg/kgのISIS482584で処置し、1週間に2回、3週間皮下投与した(週用量5.0mg/kg、10.0mg/kg、20.0mg/kg、40.0mg/kg、80.0mg/kg、または160.0mg/kg)。対照群のBALB/cマウスをPBSで処置し、1週間に2回、3週間皮下投与した。アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはPBSの最後の用量の2日後に、全群由来のマウスを、腹腔内注射によって投与する10mg/kgキシラジンと混合した150mg/kgのケタミンで麻酔した。肝臓はRNA分析のために収集した。

20

【0603】

(RNA分析)

RNAは、PKKのリアルタイムPCR分析のために肝臓組織から抽出した。PKKmRNAレベルは、ネズミプライマープローブセット(順方向配列ACAAGTGCA TT T TACAGACCAGAGTAC、配列番号2231として本明細書に指定;逆方向配列GGTTGTCCGCTGACTTTATGCT、配列番号2232として本明細書に指定;プローブ配列AAGCACAGTGCAAGCGGAACACCC、配列番号2233として本明細書に指定)を用いて測定した。結果は、PBS対照に対するPKKの%阻害として表す。表59に示すように、ISIS482584を用いた処置は結果的に、PBS対照と比較してPKKmRNAの有意な用量依存的減少を生じた。

30

【0604】

【表 5 9】

表 5 9

BALB/c マウス肝におけるPKKmRNAの用量依存的減少

用量 (mg/kg/週)	%阻害
5	3
10	42
20	68
40	85
80	91
160	94

10

【0605】

(タンパク質分析)

血漿は、抗凝固薬としてクエン酸ナトリウムを含有するチューブに収集した。試料は、4～12%勾配のSDS-ポリアクリルアミドゲル (Invitrogen) で泳動した後、ネズミPKK抗体 (R&D Systems) を用いたイムノブロッティングを実施した。プロットは、二次フルオロフォア標識抗体 (LI-COR) とともにインキュベートし、Odyssey Imager (LI-COR) において撮像した。結果はPBS 20
対照に対するPKKの%阻害として表す。表60に示すように、ISIS482584を用いた処置は結果的に、PBS対照と比較してPKK血漿タンパク質の有意な用量依存的減少を生じた。

【0606】

【表 6 0】

表 6 0

BALB/c マウス血漿におけるPKKタンパク質の用量依存的減少

用量 (mg/kg/週)	%阻害
5	5
10	24
20	47
40	76
80	81
160	n.d.

n.d.=データなし

30

【0607】

(実施例 11：血管浮腫マウスモデルにおけるネズミPKKのアンチセンス阻害のイン
ビボでの効果)

40

遺伝性血管浮腫 (HAE) は、皮下組織における局所的腫脹及び血管透過性の亢進を特徴とする (Morgan, B. P. N. Engl. J. Med. 363: 581~83, 2010)。補体系のタンパク質であるC1阻害薬の欠乏が原因である。C1-INH欠乏症の確立されたマウスモデル及びカプトプリル誘発性浮腫モデルを含む2つのマウスモデルを本研究に使用し、これらは両方とも、HAEの特徴である血管透過性を引き起こす。血管透過性の逆転には、高分子量キニノーゲン (HMWK) の高い血漿レベルが付随する。

【0608】

第一のモデルにおいて、血管浮腫は、マウスにおける血管透過性を高めかつ遺伝性血管

50

浮腫の病因を複製する公知の降圧薬であるカプトプリルを用いた処置によって誘発した。

【0609】

第二のモデルにおいて、血管浮腫は、マウスにおける血管透過性を高めかつ遺伝性血管浮腫の病因を複製する、ネズミC1阻害薬mRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドであるISIS461756を用いた処置によって誘発した。ISIS461756（配列番号2245；AAAGTGGTTGATACCTGGG）は、NM_009776.3（配列番号2243）の5'-10-5MOEギャップマー標的ヌクレオチド1730～1749である。

【0610】

HOE-140及び、PKKのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害薬であるISIS482584の効果は、血管透過性阻害のカプトプリル及びISIS461756誘発性マウスモデルにおいて評価した。ネズミ群のうちのいくつかは、血管拡張および血管透過性を遮断するブラジキニンB2受容体の選択的アンタゴニストであるHOE-140を用いて処置した（Cruden及びNewby, Expert Opin. Pharmacol. 9:2383～2390, 2008）。他のマウスは、PKKmRNA発現を阻害するISIS482584を用いて処置した。HOE-140を用いた処置の効果を、ISIS482584を用いた処置の効果と比較した。

【0611】

（処置）

本アッセイについての種々の処置群を表61に表す。

【0612】

第1群は、週2回、4週間皮下投与するPBSを用いて処置した4匹のC57BL/6J-Tyrc-2Jマウスからなった。血管透過性の基線レベルを測定するための対照群として機能する第1群へは、他の処置は何ら投与しなかった。

【0613】

第2群は、週2回、4週間皮下投与するPBSを用いて処置した8匹のC57BL/6J-Tyrc-2Jマウスからなった。処置の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。第2群は、カプトプリル誘発性血管透過性についてのPBS対照群として機能した。

【0614】

第3群は、週2回、4週間皮下投与するPBSを用いて処置した8匹のC57BL/6J-Tyrc-2Jマウスからなった。14日後に、マウスを、週2回、2週間皮下投与する50mg/kgのアンチセンスオリゴヌクレオチド標的C1阻害薬ISIS461756を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。第3群は、カプトプリル及びISIS461756誘発性血管透過性についてのPBS対照群として機能した。

【0615】

第4群は、週2回、4週間皮下投与するPBSを用いて処置した8匹のC57BL/6J-Tyrc-2Jマウスからなった。14日後に、マウスを、週2回、2週間皮下投与する50mg/kgのアンチセンスオリゴヌクレオチド標的C1阻害薬ISIS461756を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。また、マウスに次に、30μgのHOE-140を腹腔内投与した。第4群は、HOE-140を用いた血管透過性の阻害についての陽性対照として機能した。

【0616】

第5群は、週2回、4週間皮下投与する40mg/kgの何ら公知のネズミ標的を有さない5'-10-5MOEギャップマーである対照オリゴヌクレオチドISIS141923（CCTTCCCTGAAGGTTCTCC、配列番号2246）を用いて処置したC57BL/6J-Tyrc-2Jマウスからなった。14日後に、マウスを週2回、2週間皮下投与する50mg/kgのアンチセンスオリゴヌクレオチド標的C1阻害薬ISIS461756を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプ

10

20

30

40

50

リルを腹腔内投与した。第5群は、カプトプリル及びISIS 461756誘発性血管透過性についての対照群として機能した。

【0617】

第6群は、8匹のC57BL/6J-Tyrc-2Jマウスからなり、週2回、4週間皮下投与する40mg/kgのISIS 482584を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。第6群は、カプトプリル誘発性血管透過性に及ぼすPKK ASOの効果を検討するための実験処置群として機能した。

【0618】

第7群は、週2回、4週間皮下投与する40mg/kgのISIS 482584を用いて処置した8匹のC57BL/6J-Tyrc-2Jマウスからなった。14日後に、マウスを、週2回、2週間皮下投与する50mg/kgのアンチセンスオリゴヌクレオチド標的C1阻害薬ISIS 461756を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。第7群は、カプトプリル及びISIS 461756誘発性血管透過性に及ぼすPKK ASOの効果を検討するための実験処置群として機能した。

【0619】

次に、全群に、30mg/kgのエバンスブルー溶液を尾静脈へと注射した。エバンスブルー溶液投与の30分後にマウスを屠殺し、結腸、足、耳、及び小腸を収集した。血液試料は、心穿刺を通じて採血した。

【0620】

【表61】

表61
処置群

群番号	処置	カプトプリル	ISIS 461756	HOE-140
1. (N=4)	PBS	なし	なし	なし
2. (N=8)	PBS	あり	なし	なし
3. (N=8)	PBS	あり	あり	なし
4. (N=8)	PBS	あり	あり	あり
5. (N=8)	ISIS 141923	あり	あり	なし
6. (N=8)	ISIS 482584	あり	なし	なし
7. (N=8)	ISIS 482584	あり	あり	なし

【0621】

(血管透過性の定量化)

足、結腸、耳、及び小腸から収集した組織を、ホルムアミド溶液中に個別に一晩置いて、エバンスブルー色素を浸出させた。耳及び足の組織を含有するホルムアミド溶液は、55℃まで加熱して一晩放置した。色素注入したホルムアミド溶液の色彩強度を次に、OD_{600nm}で測定したので、表62に表す。血管浮腫のいずれかの徴候を示すマウスは、より多くの色素を取り込んでおり、それゆえ、高いOD値を示す。

【0622】

表62に表すように、ISIS 482584を用いた処置は、カプトプリルを用いて処置したマウス(第6群)において及びカプトプリル及びISIS 461756を用いて処置したマウス(第7群)において、個々のPBS対照群(第2群及び第3群)と比較して、血管透過性を防止する。第6群及び第7群のマウスにおける血管透過性の程度も、対照オリゴヌクレオチドISIS 141923を用いて処置したマウス(第5群)と比較して組織のほとんどで低下し、当該マウスにおいて血管透過性は、カプトプリル及びISIS

4 6 1 7 5 6 を用いて誘発された。両処置群（第 6 群及び第 7 群）の結腸及び足の組織における血管透過性の程度は、P B S のみを用いて処置したマウス（第 1 群）において観察されるように、基線レベルに匹敵した。I S I S 4 8 2 5 8 4 を用いて処置したマウスにおける血管透過性の低下は、本アッセイにおいて陽性対照として機能するブラジキニン 2 受容体アンタゴニストである H O E 1 4 0 を用いて処置したマウスにおいて見られる血管透過性の低下に匹敵した。

【0 6 2 3】

それゆえ、P K K m R N A のアンチセンス阻害は、H A E に関して症候性である血管透過性の治療及び予防に有益であり得る。

【0 6 2 4】

【表 6 2】

表 6 2

血管透過性を測定するためのエバンスブルー色素の O D _{600nm}

群番号	処置	カプトプリル	ISIS 461756	HOE-140	結腸	小腸	足	耳
1	PBS	なし	なし	なし	0.26	0.16	0.11	0.02
2	PBS	あり	なし	なし	0.49	0.29	0.12	0.07
3	PBS	あり	あり	なし	0.49	0.34	0.11	0.12
4	PBS	あり	あり	あり	0.14	0.18	0.07	0.09
5	ISIS 141923	あり	あり	なし	0.44	0.29	0.14	0.08
6	ISIS 482584	あり	なし	なし	0.27	0.30	0.07	0.14
7	ISIS 482584	あり	あり	なし	0.21	0.34	0.07	0.06

【0 6 2 5】

（高分子量キニノーゲン（H M W K）の定量化）

血液試料由来の H M W K のウェスタンブロット定量化を図 1 に表す。

【0 6 2 6】

図 1 に示すように、第 1 群及び第 2 群由来の試料は、第 6 群及び第 7 群において血管透過性が逆転することを示す第 6 群及び第 7 群と比較して、低レベルの H M W K を有している。また、図 1 に示すように、第 1 群及び第 2 群由来の試料は、第 6 群及び第 7 群と比較して高い H M W K 切断産物を有している。したがって、H M W K の欠失は、H M W K の切断産物（ブラジキニン及び H K a を含む）への P K K 切断によって生じる。

【0 6 2 7】

（実施例 1 2：マウスにおける基線透過性及びカプトプリル誘発性透過性に及ぼすネズミ P K K のアンチセンス阻害のインビボでの効果）

基線透過性とは、天然の未処置のマウスの組織において生じる血管透過性のレベルである。血管透過性の予防における I S I S 4 8 2 5 8 4 の効果は、基線のまたはカプトプリル誘発性のいずれかで評価した。

【0 6 2 8】

（処置）

本アッセイについての種々の処置群は、表 6 3 に表す。

【0 6 2 9】

第 1 群は、8 匹のマウスからなり、週 2 回、4 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。血管透過性の基線レベルを測定するための対照群として機能する第 1 群へは他の処置は投与しなかった。

【0 6 3 0】

第 2 群は、8 匹のマウスからなり、週 2 回、4 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに 2 0 μ g のカプトプリルを腹腔内投与した。第 2 群は

、カプトプリル誘発性血管透過性についての陰性対照群として機能した。

【0631】

第3群は、8匹のマウスからなり、週2回、4週間皮下投与するPBSを用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに30 μ gのHOE-140を腹腔内投与した。第3群は、基線血管透過性の阻害についての陽性対照として機能した。

【0632】

第4群は、8匹のマウスからなり、週2回、4週間皮下投与するPBSを用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20 μ gのカプトプリルを腹腔内投与した。マウスにはまた、30 μ gのHOE-140を腹腔内投与した。第4群は、カプトプリル誘発性血管透過性の阻害のための陽性対照として機能した。

【0633】

第5群は、8匹のマウスからなり、週2回、4週間皮下投与する40mg/kgのISIS482584を用いて処置した。第5群は、基線血管透過性に及ぼすISIS482584の効果を検討するための実験処置群として機能した。

【0634】

第6群は、8匹のマウスからなり、週2回、4週間皮下投与する40mg/kgのISIS482584を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20 μ gのカプトプリルを腹腔内投与した。第6群は、カプトプリル誘発性血管透過性に及ぼすISIS482584の効果を検討するための実験処置群として機能した。

【0635】

次に、全群に30mg/kgのエバンスブルー溶液を注射した。マウスは、エバンスブルー溶液投与30分後に屠殺し、結腸、足、耳、及び小腸を収集した。

【0636】

【表63】

表63
処置群

群番号	処置	カプトプリル	HOE-140
1. (N=8)	PBS	なし	なし
2. (N=8)	PBS	あり	なし
3. (N=8)	PBS	なし	あり
4. (N=8)	PBS	あり	あり
5. (N=8)	ISIS 482584	なし	なし
6. (N=8)	ISIS 482584	あり	なし

【0637】

(血管透過性の定量化)

足、結腸、耳、及び小腸から収集した組織を、ホルムアミド溶液中に個別に一晩置いて、エバンスブルー色素を浸出させた。耳及び足の組織を含有するホルムアミド溶液は、5℃まで加熱して一晩放置した。色素注入したホルムアミド溶液の色彩強度を次に、OD_{600nm}で測定したので、表64に表す。血管浮腫のいずれかの徴候を示すマウスは、より多くの色素を取り込んでおり、それゆえ、高いOD値を示す。

【0638】

表64に表すように、ISIS482584を用いて処置したマウスは、PBS対照と比較して低い基線血管透過性を示した(第5群対第1群)。ISIS482584を用いた処置による基線血管透過性における低下は、HOE-140を用いた処置によって生じる基線血管透過性の低下に匹敵した(第3群、陽性対照として機能した)。ISIS482584を用いて処置したマウスはまた、PBS対照に比べてたいの組織における低いカプトプリル誘発性血管透過性を示した(第6群対第2群)。ISIS482584を

用いた処置によるカプトプリル誘発性血管透過性における低下は、H O E - 1 4 0 を用いた処置によって生じる血管透過性における低下に匹敵した（第 4 群、陽性対照として機能した）。

【 0 6 3 9 】

【表 6 4】

表 6 4

血管透過性を測定するためのエバンスブルー色素の O D _{600nm}

群番号	処置	カプトプリル	HOE-140	結腸	足	小腸	耳
1	PBS	なし	なし	0.27	0.08	0.23	0.06
2	PBS	あり	なし	0.61	0.08	0.24	0.01
3	PBS	なし	あり	0.18	0.06	0.21	0.03
4	PBS	あり	あり	0.29	0.03	0.14	0.00
5	ISIS 482584	なし	なし	0.19	0.07	0.22	0.04
6	ISIS 482584	あり	なし	0.37	0.05	0.22	0.00

【 0 6 4 0 】

（実施例 1 3：カプトプリル誘発性血管透過性に及ぼすネズミ P K K のアンチセンス阻害の用量依存的効果）

カプトプリル誘発性血管透過性に及ぼす I S I S 4 8 2 5 8 4 に関する用量を変化させる効果を評価した。

【 0 6 4 1 】

（処置）

本アッセイについての種々の処置群は、表 6 5 に表す。

【 0 6 4 2 】

第 1 群は、4 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。血管透過性の基線レベルを測定するための対照群として機能する第 1 群へは他の処置は投与しなかった。

【 0 6 4 3 】

第 2 群は、8 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに 2 0 μ g のカプトプリルを腹腔内投与した。第 2 群は、カプトプリル誘発性血管透過性についての対照群として機能した。

【 0 6 4 4 】

第 3 群は、4 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに 2 0 μ g のカプトプリルを腹腔内投与した。マウスはまた 3 0 μ g のイカチバント（H O E - 1 4 0）を腹腔内投与した。第 4 群は、カプトプリル誘発性血管透過性の阻害についての陽性対照として機能した。

【 0 6 4 5 】

第 4、5、6、7、8、及び 9 群は、各々 8 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する I S I S 4 8 2 5 8 4 それぞれ 2. 5 m g / k g、5 m g / k g、1 0 m g / k g、2 0 m g / k g、4 0 m g / k g、または 8 0 m g / k g（週あたり、5 m g / k g、1 0 m g / k g、2 0 m g / k g、4 0 m g / k g、8 0 m g / k g、または 1 6 0 m g / k g に相当）を用いて処置した。処置期間の終了時に、全群のマウスに 2 0 μ g のカプトプリルを腹腔内投与した。第 4～9 群は、カプトプリル誘発性血管透過性に及ぼす I S I S 4 8 2 5 8 4 の用量を変化させる効果を検討するための実験処置群として機能した。

【 0 6 4 6 】

次に、全群に、3 0 m g / k g のエバンスブルー溶液を尾静脈に注射した。エバンスブルー溶液投与の 3 0 分後にマウスを屠殺し、結腸、足、耳、及び小腸を収集した。血液試

10

20

30

40

50

料は、心穿刺を通じて採血した。

【0647】

【表65】

表65

処置群

群番号	処置	用量 (mg/kg/週)	カプトプリル	HOE-140
1. (N=4)	PBS	-	なし	なし
2. (N=8)	PBS	-	あり	なし
3. (N=4)	PBS	-	あり	あり
4. (N=8)	ISIS 482584	160	あり	なし
5. (N=8)	ISIS 482584	80	あり	なし
6. (N=8)	ISIS 482584	40	あり	なし
7. (N=8)	ISIS 482584	20	あり	なし
8. (N=8)	ISIS 482584	10	あり	なし
9. (N=8)	ISIS 482584	5	あり	なし

【0648】

(血管透過性の定量化)

収集した組織を、ホルムアミド溶液中に一晩置いて、エバンスブルー色素を浸出させた。足及び耳の組織を含有するホルムアミド溶液は、55℃まで加熱して一晩放置した。色素注入したホルムアミド溶液の色彩強度を次に、OD_{600nm}で測定したので、表66に表す。血管浮腫のいずれかの徴候を示すマウスは、より多くの色素を取り込んでおり、それゆえ、高いOD値を示す。

【0649】

表66に表すように、より多量の用量のISIS482584で処置したマウス（第4、5、及び6群）は、対応するPBS対照群（第2群）と比較して低レベルのカプトプリル誘発性血管透過性を有していた。これらの処置群（第4群及び第5群）のマウスにおける血管透過性の低下は、（第1群において示すような）基線血管透過性のレベルならびにHOE-140を用いて処置したマウス（第3群）において匹敵した。

【0650】

【表66】

表66

血管透過性を測定するためのエバンスブルー色素のOD_{600nm}

群番号	処置	用量 (mg/kg)	カプトプリル	HOE-140	結腸	足	小腸	耳
1	PBS	-	なし	なし	0.16	0.07	0.13	0.01
2	PBS	-	あり	なし	0.39	0.12	0.18	0.07
3	PBS	-	あり	あり	0.15	0.03	0.10	0.04
4	ISIS 482584	160	あり	なし	0.26	0.10	0.15	0.05
5	ISIS 482584	80	あり	なし	0.21	0.04	0.17	0.03
6	ISIS 482584	40	あり	なし	0.36	0.10	0.20	0.05
7	ISIS 482584	20	あり	なし	0.40	0.11	0.20	0.07
8	ISIS 482584	10	あり	なし	0.41	0.10	0.19	0.05
9	ISIS 482584	5	あり	なし	0.41	0.10	0.17	0.05

【0651】

(血管漏出の定量化)

心穿刺を通じて採血した血液を即時、氷冷エタノールの容積の3倍と混合した。溶液は、15,000g、4℃で20分間遠心分離して、細胞デブリを除去し、血漿タンパク質を沈殿させた。エタノール抽出物は、10kDa MWCO フィルターによる限外濾過によってさらに精製した。エタノールにより抽出した血漿溶液の色彩強度は次に、OD_{620nm}で測定した。本結果は、第1群PBS対照のOD値の%増または%減として表67に表す。血管浮腫の徴候を表すマウス由来の組織は、血漿からより多くの色素を漏出すると期待され、それゆえ、低いOD値を示すのに対し、処置群は、低い血管漏出による比較的高いOD値を示し得る。160mg/kg/週及び80mg/kg/週のISIS482584で処置したマウス(第4群及び第5群)は、カプトプリルで処置したPBS陰性対照(第2群)と比較して血管漏出が低いことを示した。第4群及び第5群由来の結果は、HOE-140を用いて処置した陽性対照(第3群)に匹敵した。

【0652】

【表67】

表67

血管漏出を測定するためにPBS基線対象と比較した
エバンスブルー色素のOD_{620nm}の%

群番号	処置	用量 (mg/kg)	カプトプリル	HOE-140	血漿
2	PBS	-	あり	なし	-43
3	PBS	-	あり	あり	5
4	ISIS 482584	160	あり	なし	91
5	ISIS 482584	80	あり	なし	40
6	ISIS 482584	40	あり	なし	-31
7	ISIS 482584	20	あり	なし	-26
8	ISIS 482584	10	あり	なし	-20
9	ISIS 482584	5	あり	なし	-23

【0653】

(実施例14: マウスにおける基線透過性に及ぼすネズミPKKのアンチセンス阻害の用量依存的効果)

基線血管透過性に及ぼすISIS482584に関する用量を変化させる効果を評価した。

【0654】

(処置)

本アッセイについての種々の処置群は、表68に表す。

【0655】

第1群は、8匹のマウスからなり、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。血管透過性の基線レベルを測定するために対照群として機能する第1群へは他の処置は投与しなかった。

【0656】

第2群は、4匹のマウスからなり、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに30μgのHOE-140を腹腔内投与した。第2群は、基線血管透過性の阻害についての陽性対照として機能した。

【0657】

第3、4、5、6、7、及び8群は、各々8匹のマウスからなり、週2回、3週間皮下投与するISIS482584をそれぞれ2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、40mg/kg、または80mg/kg(週あたり5mg/kg

、10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、80 mg/kg、または160 mg/kgに相当)用いて処置した。第4～9群は、基線血管透過性の阻害に及ぼすISIS 482584の用量を変化させる効果を検討するための実験処置群として機能した。

【0658】

全群は次に、30 mg/kgのエバンスブルー溶液を尾静脈に注射した。エバンスブルー溶液投与の30分後にマウスを屠殺し、結腸、足および耳を収集し、透過性欠損について検討した。血液試料は、心穿刺を通じて採血した。

【0659】

【表68】

表68
処置群

群番号	処置	用量 (mg/kg/週)	HOE-140
1. (N=8)	PBS	-	なし
2. (N=4)	PBS	-	あり
3. (N=8)	ISIS 482584	160	なし
4. (N=8)	ISIS 482584	80	なし
5. (N=8)	ISIS 482584	40	なし
6. (N=8)	ISIS 482584	20	なし
7. (N=8)	ISIS 482584	10	なし
8. (N=8)	ISIS 482584	5	なし

【0660】

(血管透過性の定量化)

足、結腸、及び耳から収集した組織をホルムアミド溶液中に一晩置いて、エバンスブルー色素を浸出させた。足及び耳の組織を含有するホルムアミド溶液は、55℃まで加熱して一晩放置した。色素注入したホルムアミド溶液の色彩強度を次に、OD_{600nm}で測定したので、表69に表す。より高いOD値は、より高いレベルの透過性に関連している。

【0661】

表10に表すように、すべての用量におけるISIS 482584で処置したマウス(第3～8群)の組織のほとんどは、PBS対照(第1群)と比較して低い基線血管透過性を示した。ISIS オリゴヌクレオチド処置群の基線血管透過性の低下は、HOE-140で処置した陽性対照群(第2群)において示したものに匹敵した。

【0662】

【表 6 9】

表 6 9

血管透過性を測定するためのエバンスブルー色素のOD_{600nm}

群番号	処置	用量 (mg/kg/週)	HOE-140	結腸	足	耳
1	PBS	-	なし	0.27	0.17	0.013
2	PBS	-	あり	0.24	0.09	0.047
3	ISIS 482584	160	なし	0.25	0.11	0.019
4	ISIS 482584	80	なし	0.24	0.09	0.014
5	ISIS 482584	40	なし	0.27	0.11	0.011
6	ISIS 482584	20	なし	0.26	0.11	0.009
7	ISIS 482584	10	なし	0.31	0.10	0.015
8	ISIS 482584	5	なし	0.32	0.11	0.009

【0 6 6 3】

(血管漏出の定量化)

心穿刺を通じて採血した血液を即時、氷冷エタノールの容積の3倍と混合した。溶液を15,000g、4℃で20分間遠心分離して細胞デブリを除去し、血漿タンパク質を沈殿させた。エタノール抽出物は、10kDa MWCO フィルターによる限外濾過によってさらに精製した。次に、エタノール抽出した血漿溶液の色彩強度は、OD_{620nm}で測定した。結果は、第1群PBS対照のOD値の%増または%減として、表70に表す。処置群が低い血管漏出により比較的高いOD値を示すかもしれないことが期待された。ISISオリゴヌクレオチド処置群におけるマウスはすべて、PBS陰性対照と比較して有意に低い血管漏出を示した。

【0 6 6 4】

【表 7 0】

表 7 0

血管漏出を測定するためにPBS基線対照と比較した
エバンスブルー色素のOD_{620nm}の%

群番号	処置	用量 (mg/kg/週)	HOE-140	血漿
2. (N=8)	ISIS 482584	160	なし	95
3. (N=8)	ISIS 482584	80	なし	93
4. (N=8)	ISIS 482584	40	なし	83
5. (N=8)	ISIS 482584	20	なし	56
6. (N=8)	ISIS 482584	10	なし	36

【0 6 6 5】

(高分子量キニノーゲン (HMWK) の定量化)

血液試料由来のHMWKのウェスタンブロット定量化は、図2ならびに表71及び表72に表す。

【0 6 6 6】

表71に示すように、482584で処置した群は、PBS対照と比較して高レベルのHMWKを有し、用量依存的様式で高くなった。PKKアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた処置は、HMWKの安定化を結果的に生じた。したがって、血管透過性は、用量依存的様式でISIS482584処置した群において低い。表72に示すように、ISIS482584で処置した群は、PBS対照と比較して低いHMWK切断産物を有し、

用量依存的様式で下がった。したがって、低いHMWKは、HMWKの切断産物（ブラジキニン及びHKaを含む）へのPKK切断によって生じる。データは、濃度計によって測定するように強度単位で表す。

【0667】

【表71】

表71

濃度計によるHMWKの定量化

群番号	処置	用量(mg/kg/週)	強度単位
1	PBS	-	89
3	ISIS 482584	160	21358
4	ISIS 482584	80	7279
5	ISIS 482584	40	873
6	ISIS 482584	20	608
7	ISIS 482584	10	507

10

【0668】

【表72】

表72

濃度計によるHMWK切断産物の定量化

群番号	処置	用量(mg/kg/週)	強度単位
1	PBS	-	401738
3	ISIS 482584	160	19936
4	ISIS 482584	80	204482
5	ISIS 482584	40	388135
6	ISIS 482584	20	403360
7	ISIS 482584	10	414774

20

【0669】

（実施例15：マウスにおけるカプトプリル誘発性血管透過性に及ぼすPKK及び第XI因子を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの併用療法）

マウスを、カプトプリル誘発性血管透過性モデルにおける5-10-5MOEギャップマー標的の第XI因子であるISIS410944（GCATGGGACAGAGATGGTGC、配列番号2247）及びISIS482584の変化用量で処置した。

【0670】

（処置）

本アッセイについての種々の処置群は、表73に表す。

【0671】

第1群は、4匹のマウスからなり、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。血管透過性の基線レベルを測定するための対照群として機能する第1群へは他の処置は投与しなかった。

40

【0672】

第2群は、8匹のマウスからなり、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。第2群は、カプトプリル誘発性血管透過性についての対照群として機能した。

【0673】

第3群は、4匹のマウスからなり、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。マウスはまた、30μgのHOE-140を腹腔内投与した。第3群は、カプトプリル誘発性血管

50

透過性の阻害についての陽性対照として機能した。

【0674】

第4、5、6、7、及び8群は、各々8匹のマウスからなり、週2回、3週間各々皮下投与するISIS482584及びISIS410944のそれぞれ2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、または40mg/kg（週あたり5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、40mg/kg、または80mg/kgに相当）を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに20μgのカプトプリルを腹腔内投与した。第4～8群は、カプトプリル誘発性血管透過性に及ぼすISIS410944及びISIS482584の効果を検討するための実験処置群として機能した。

10

【0675】

次に、全群に30mg/kgのエバンスブルー溶液を尾静脈に注射した。エバンスブルー溶液投与30分後にマウスを屠殺し、結腸、足、耳、及び小腸を収集した。

【0676】

【表73】

表73
処置群

群番号	処置	各 ASO の用量 (mg/kg/週)	カプトプリル	HOE-140
1. (N=4)	PBS	-	なし	なし
2. (N=8)	PBS	-	あり	なし
3. (N=4)	PBS	-	あり	あり
4. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	80	あり	なし
5. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	40	あり	なし
6. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	20	あり	なし
7. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	10	あり	なし
8. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	5	あり	なし

20

【0677】

（血管透過性の定量化）

足、結腸、及び耳から収集した組織をホルムアミド溶液に一晩置いて、エバンスブルー色素を浸出させた。足及び耳の組織を含有するホルムアミド溶液は、55℃まで加熱して一晩放置した。色素注入したホルムアミド溶液の色彩強度を次に、OD_{600nm}で測定したので、表74に表す。より高いOD値は、より高レベルの透過性と関連している。

30

【0678】

表74に表すように、全用量でのISIS482584及びISIS410944の組み合わせを用いて処置したマウス（第3～8群）の組織のほとんどは、PBS対照（第1群）と比較して低い血管透過性を示した。ISISオリゴヌクレオチド処置群の血管透過性の低下は、基線PBS対照（第1群）及びHOE140を用いて処置した陽性対照群（第2群）において示したものに匹敵した。PKK及び第XII因子アンチセンスオリゴヌクレオチドの組み合わせは結果的に、透過性における相乗的な低下を生じる。期待したように、血管漏出における対応する相乗的な低下も観察した。

40

【0679】

【表 7 4】

表 7 4

血管透過性を測定するためのエバンスブルー色素のOD_{600nm}

群番号	処置	各 ASO の用量 (mg/kg/週)	カプトプリル	HOE-140	結腸	足	小腸	耳
1	PBS	-	なし	なし	0.24	0.11	0.13	0.01
2	PBS	-	あり	なし	0.38	0.15	0.11	0.05
3	PBS	-	あり	あり	0.23	0.06	0.15	0.04
4	ISIS 482584+ISIS 410944	80	あり	なし	0.19	0.07	0.11	0.04
5	ISIS 482584+ISIS 410944	40	あり	なし	0.19	0.07	0.12	0.03
6	ISIS 482584+ISIS 410944	20	あり	なし	0.22	0.08	0.12	0.04
7	ISIS 482584+ISIS 410944	10	あり	なし	0.38	0.13	0.13	0.05
8	ISIS 482584+ISIS 410944	5	あり	なし	0.53	0.12	0.13	0.03

【0680】

(実施例 16: マウスにおける基線血管透過性に及ぼす P K K 及び第 X I I 因子を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの併用療法)

基線血管透過性モデルにおいて第 X I I 因子を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドである I S I S 4 1 0 9 4 4、及び I S I S 4 8 2 5 8 4 の変化用量を用いてマウスを処置した。

【0681】

(処置)

本アッセイのための種々の処置群は、表 7 5 に表す。

【0682】

第 1 群は、8 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。血管透過性の基線レベルを測定するための対照群として機能する第 1 群へは他の処置は投与しなかった。

【0683】

第 2 群は、4 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。処置期間の終了時に、マウスに 3 0 μ g の H O E - 1 4 0 を腹腔内投与した。第 2 群は、基線血管透過性の阻害についての陽性対照として機能した。

【0684】

第 3、4、5、6、及び 7 群は、各々 8 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する I S I S 4 8 2 5 8 4 及び I S I S 4 1 0 9 4 4 のそれぞれ 2. 5 m g / k g、5 m g / k g、1 0 m g / k g、2 0 m g / k g、または 4 0 m g / k g (週あたり 5 m g / k g、1 0 m g / k g、2 0 m g / k g、4 0 m g / k g、または 8 0 m g / k g) を用いて処置した。第 3 ~ 7 群は、基線血管透過性に及ぼす I S I S 4 1 0 9 4 4 及び I S I S 4 8 2 5 8 4 の効果を検討するための実験処置群として機能した。

【0685】

次に、全群に 3 0 m g / k g のエバンスブルー溶液を尾静脈に注射した。エバンスブルー溶液投与 3 0 分後にマウスを屠殺し、結腸、足、耳、及び小腸を収集した。

【0686】

【表 7 5】

表 7 5
処置群

群番号	処置	用量 (mg/kg/週)	HOE-140
1. (N=8)	PBS	-	なし
2. (N=4)	PBS	-	あり
3. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	80	なし
4. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	40	なし
5. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	20	なし
6. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	10	なし
7. (N=8)	ISIS 482584+ISIS 410944	5	なし

10

【0 6 8 7】

(血管透過性の定量化)

足、結腸、小腸、及び耳から収集した組織をホルムアミド溶液に一晩置いて、エバンスブルー色素を浸出させた。足及び耳の組織を含有するホルムアミド溶液は、55℃まで加熱して一晩放置した。色素注入したホルムアミド溶液の色彩強度を次に、OD_{600nm}で測定したので、表 7 6 に表す。より高い OD 値は、より高いレベルの透過性と関連して

20

【0 6 8 8】

表 7 6 に表すように、すべての用量における ISIS 482584 及び ISIS 410944 の組み合わせを用いて処置したマウス（第 2～7 群）の組織のほとんどは、PBS 対照（第 1 群）と比較して低い血管透過性を示した。ISIS オリゴヌクレオチド処置群の血管透過性の低下は、HOE 140 で処置した陽性対照群（第 2 群）において示したものに匹敵した。PKK 及び第 XII 因子アンチセンスオリゴヌクレオチドの併用は結果的に、透過性における相乗的な低下を生じる。期待したように、血管漏出における対応する相乗的な低下も観察した。

【0 6 8 9】

30

【表 7 6】

表 7 6

血管透過性を測定するためのエバンスブルー色素の OD_{600nm}

群番号	処置	用量 (mg/kg/週)	HOE-140	結腸	足	小腸	耳
1	PBS	-	なし	0.19	0.08	0.10	0.004
2	PBS	-	あり	0.14	0.04	0.08	0.008
3	ISIS 482584+ISIS 410944	80	なし	0.14	0.04	0.09	0.01
4	ISIS 482584+ISIS 410944	40	なし	0.15	0.05	0.10	0.006
5	ISIS 482584+ISIS 410944	20	なし	0.15	0.04	0.10	0.007
6	ISIS 482584+ISIS 410944	10	なし	0.15	0.06	0.10	0.004
7	ISIS 482584+ISIS 410944	5	なし	0.14	0.05	0.13	0.002

40

【0 6 9 0】

(実施例 17：ISIS 482584 による第 XII 因子タンパク質活性化の阻害)

第 XII 因子タンパク質活性化に及ぼす PKK mRNA のアンチセンス阻害の効果を評価した。

【0 6 9 1】

(処置)

50

本アッセイについての種々の処置群は、表 7 7 に表す。

【0692】

第 1 群は、8 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。第 X I I 因子活性化を測定するための対照群として機能する第 1 群へは他の処置は投与しなかった。

【0693】

第 2、3、4、5、及び 6 群は、各々 8 匹のマウスからなり、週 2 回、3 週間皮下投与する I S I S 4 8 2 5 8 4 それぞれ 2. 5 m g / k g、5 m g / k g、1 0 m g / k g、2 0 m g / k g、4 0 m g / k g、または 8 0 m g / k g（週あたり、5 m g / k g、1 0 m g / k g、2 0 m g / k g、4 0 m g / k g、8 0 m g / k g、または 1 6 0 m g / k g に相当）を用いて処置した。第 2～6 群は、第 X I I 因子活性化に及ぼす I S I S 4 8 2 5 8 4 の効果を測定するための処置群として機能した。

【0694】

処置期間の終了時に、血漿中の第 X I I 因子についての S p e c t r o z y m e（登録商標）第 X I I a 因子を基にしたアミドリシスアッセイのために、血漿をマウスから収集した。

【0695】

【表 7 7】

表 7 7
処置群

群番号	処置	用量 (mg/kg/週)
1. (N=8)	PBS	-
2. (N=8)	ISIS 482584	80
3. (N=8)	ISIS 482584	40
4. (N=8)	ISIS 482584	20
5. (N=8)	ISIS 482584	10
6. (N=8)	ISIS 482584	5

【0696】

（血漿中の第 X I I 因子活性化についてのアッセイ）

9 6 ウェルポリプロピレン（p o l y p r o p e l e n e）マイクロプレート中の 1 u g / m l 硫酸デキストラン（5 0 0 k D a）含有 P B S 8 5 μ L へ血漿（5 μ L）を添加し、溶液を室温で 5 分間インキュベートした。S p e c t r o z y m e（登録商標）F X I I a（2 m M 溶液 1 0 μ L）及び 0. 2 m M の K A L L I S T O P（商標）溶液を添加し、吸光度動態を 4 0 5 n m で測定した。第 X I I 因子活性化は、吸光度の蓄積の線形相において測定した。本結果は、P B S 対照試料において測定した第 X I I 因子活性化の % として表 7 8 に表す。表 7 8 に見られるように、I S I S 4 8 2 5 8 4 による P K K の阻害は結果的に、第 X I I の基質による第 X I I 因子の低い活性化を生じ、P K K が適切な第 X I I 因子活性化に必要であることを含意している。

【0697】

【表 7 8】

表 7 8

P B S 対照に対する第 X I I 因子活性化の%

用量(mg/kg/週)	%第 XII 因子活性化
80	14
40	24
20	47
10	63
5	82

10

【0 6 9 8】

(実施例 1 8 : C 1 - I N H アンチセンスオリゴヌクレオチド誘発性血管透過性に及ぼすネズミ P K K のアンチセンス阻害のインビボでの効果)

ネズミ C 1 阻害薬 m R N A を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドである I S I S 4 6 1 7 5 6 によって誘導される血管透過性は、マウスにおける血管透過性を高めかつ遺伝性血管浮腫の病因を複製する。このモデルに及ぼす I S I S 4 8 2 5 8 4 の効果を評価した。

【0 6 9 9】

(処置)

20

1 群 8 匹のマウスを、週 2 回、3 週間皮下投与する 4 0 m g / k g (週用量 8 0 m g / k g) の I S I S 4 8 2 5 8 4 を用いて処置した。8 匹のマウスからなる第二の群を週 2 回、3 週間皮下投与する 4 0 m g / k g (週用量 8 0 m g / k g) の対照オリゴヌクレオチド I S I S 1 4 1 9 2 3 を用いて処置した。8 匹のマウスからなる第三の群を、週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置した。1 4 日後、全群を週 2 回、3 週間皮下投与する 1 2 . 5 m g / k g (週用量 2 5 m g / k g) の I S I S 4 6 1 7 5 6 を用いて処置した。対照群のマウスを週 2 回、3 週間皮下投与する P B S を用いて処置したが、I S I S 4 6 1 7 5 6 は投与しなかった。

【0 7 0 0】

処置期間の終了時に、全群に 3 0 m g / k g のエバンスブルー溶液を尾静脈中へ注射した。エバンスブルー溶液投与 3 0 分後にマウスを屠殺し、結腸、足、耳、及び小腸を収集した。肝臓も R N A 分析のために収集した。

30

【0 7 0 1】

(R N A 分析)

C 1 - I N H 及び P K K m R N A の R T - P C R 分析のために肝臓から R N A を単離した。C 1 - I N H についてのプライマープロブセットは、R T S 3 2 1 8 (順方向配列 G A G T C C C C C A G A G C C T A C A G T、本明細書で配列番号 2 2 3 4 として指定；逆方向配列 T G T C A T T T G T T A T T G T G A T G G C T A C A、配列番号 2 2 3 5 として本明細書で指定；プローブ配列 C T G C C C T C T A C C T G G C C A A C A A C C A、配列番号 2 2 3 6 として本明細書で指定)である。P K K についてのプライマープロブセットは、R T S 3 2 8 7 (順方向配列 A C A A G T G C A T T T T A C A G A C C A G A G T A C、配列番号 2 2 3 7 として本明細書で指定；逆方向配列 G G T T G T C C G C T G A C T T T A T G C T、配列番号 2 2 3 8 として本明細書で指定；プローブ配列 A A G C A C A G T G C A A G C G G A A C A C C C、配列番号 2 2 3 9 として本明細書で指定)である。本結果は、I S I S 4 6 1 7 5 6 を用いて処置していない P B S 対照と比較した%阻害として表 7 9 に表す。本データは、I S I S 4 6 1 7 5 6 が C 1 - I N H m R N A 発現を有意に低下させず、かつ、I S I S 4 8 2 5 8 4 を用いた処置が P K K 発現を有意に低下させたことを示す。

40

【0 7 0 2】

【表 7 9】

表 7 9

未処置のPBS対照と比較したISIS 461756を用いて処置したマウスにおける
mRNA発現の%阻害

処置	C1-INH mRNA	PKK mRNA
PBS	76	0
ISIS 141923	79	0
ISIS 482584	77	78

10

【0703】

(血管透過性の定量化)

足、結腸、及び小腸から収集した組織をホルムアミド溶液中に一晩置いて、エバンスブルー色素を浸出させた。足組織を含有するホルムアミド溶液は、55℃まで加熱し、一晩放置した。次に、色素注入したホルムアミド溶液の色彩強度をOD_{600nm}で測定した。本データは、ISIS 461756を用いて処置されていないPBS対照と比較した%増または%減として表80に表す。本データは、ISIS 482584を用いた処置が、ISIS 461756によって誘発される血管浸透性を防止したことを示す。

【0704】

20

【表 8 0】

表 8 0

未処置のPBS対照と比較したISIS 461756を用いて処置したマウスにおける
血管透過性の%変化

処置	結腸	足	小腸
PBS	13	70	27
ISIS 141923	2	80	14
ISIS 482584	-23	2	-25

30

【0705】

(実施例19: FeCl₃誘発性下大静脈血栓症モデルにおけるネズミPKKのアンチセンス阻害のインビボでの効果)

PKKの有意なインビトロ及びインビボでの阻害を示すISIS 482584を、FeCl₃誘発性下大静脈血栓症マウスモデルにおいて評価した。

【0706】

(処置)

1群8匹の雄BALB/cマウスからなる3群を、週2回、3週間皮下投与した10mg/kg、20mg/kg、または40mg/kgのISIS 482584を用いて処置した(週用量20mg/kg、40mg/kg、または80mg/kg)。各12匹のBALB/cマウスからなる2つの対照群は、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはPBSの最後の投与の2日後に全群由来のマウスを10mg/kgキシラジンと混合した150mg/kgケタミンを用いて麻酔し、腹腔内注射によって投与した。血栓形成は、第一の対照群以外、麻酔したマウス全群において、FeCl₃を用いて誘発させた。

40

【0707】

FeCl₃処置を受けているマウスにおいて、血栓形成は、10%FeCl₃溶液で事前に飽和させておいた一片のろ紙(2×4mm)を大静脈上に直接適用することによって誘発させた。曝露3分後、ろ紙を取り外した。ろ紙適用の30分後、血栓を含有する固定長の静脈を血小板分析のために摘出した。肝臓は、RNA分析のために収集した。

50

【0708】

(血小板組成の定量化)

血小板因子4 (PF-4) のリアルタイムPCR定量化を用いて、血栓形成の尺度としての静脈における血小板を定量化した。PF-4 mRNAレベルは、ネズミプライマープローブセットmPF4__LTS__00086 (順方向配列AGACCCATTTCCTCAAGGTAGAACT、配列番号2240として本明細書で指定；逆方向配列CGCAGCGACGCTCATG、配列番号2241として本明細書で指定；プローブ配列TCTTTGGGTCCAGTGGCACCCCTCTT、配列番号2242として本明細書で指定)を用いて測定した。結果は、2つのPBS処置対照群と比較した場合の、ISISオリゴヌクレオチド処置マウスにおけるPF-4の%として表す。表81に示すように、ISIS482584を用いた処置は、PBS対照との比較においてPF-4の有意な低下を結果的に生じた。それゆえ、本明細書で提供する化合物によるPKKの低下は、血栓形成を阻害するのに有用である。

10

【0709】

【表81】

表81

FeCl₃誘発性静脈血栓モデルにおけるPF-4のリアルタイムPCR定量化による

血栓形成の分析

	用量 (mg/kg/週)	PF-4
PBS-FeCl ₃	-	0
PBS+FeCl ₃	-	100
ISIS 482584	20	62
	40	34
	80	25

20

【0710】

(実施例20：尾部放血アッセイにおけるネズミPKKのアンチセンス阻害のインビボでの効果)

30

ISIS482584を用いた処置がマウスにおける過剰な放血または出血を生じるかどうかを観察するために、尾部放血を測定した。

【0711】

(処置)

1群10匹のBALB/cマウスからなる群を、週2回、3週間皮下投与する10mg/kg、20mg/kg、または40mg/kg (週用量20mg/kg、40mg/kg、または80mg/kg) のISIS482584を用いて処置した。8匹のBALB/cマウスからなる対照群は、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。

【0712】

(尾部放血アッセイ)

40

ISISオリゴヌクレオチドまたはPBSの最終処置の2日後、マウスを尾部放血チャンバーの中に置いた。イソフルランを用いてマウスをチャンバーの中で麻酔した。次に、小片の尾部 (先端からおおよそ4mm) を滅菌はさみで切断した。切断した尾部をすぐに、37℃へ加温したおおよそ10mlの0.9%NaCl緩衝液で満たした15mlファルコンチューブの中に入れた。血液を40分間の時間経過の間収集した。塩類溶液を充填したチューブを放血の前後両方で秤量した。本結果は、表82に提供する。

【0713】

ISIS482584を用いた処置は、放血に有意に影響しなかった。これらのデータは、本明細書に提供する化合物の出血能力が低いことを示唆している。これらのデータは、実施例19に提供した結果とともに、本明細書に説明する化合物を用いたPKKの阻害

50

が、関連する放血の危険なしで抗血栓性活性を提供するのに有用であることを示唆している。

【0714】

【表82】

表82

ISIS482584を用いた処置の後の尾部放血アッセイ

	用量 (mg/kg/週)	放血 (mL)
PBS	-	0.03
ISIS 482584	20	0.03
	40	0.14
	80	0.07

10

【0715】

(実施例21: FeCl₃誘発性腸間膜血栓症モデルにおけるネズミPKKのアンチセンス阻害のインビボでの効果)

ISIS482584をFeCl₃誘発性腸間膜血栓症マウスモデルにおいて評価した。

【0716】

20

(処置)

1群6～8匹のスイス・ウェブスター系マウス1群を、週2回、3週間皮下投与する40mg/kgのISIS482584を用いて処置した(週用量80mg/kg)。6匹のスイス・ウェブスターマウスの対照群を、週2回、3週間皮下投与するPBSで処置した。アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはPBSの最終投与の2日後、全群由来のマウスを、皮下注射によって投与する、25mg/kgキシラジンと混合した75mg/kgケタミンで麻酔した。

【0717】

5mg/kgの投薬量でローダミン6G色素を皮下注射して、血小板を染色した。1mg/kgの投薬量のアレキサ647標識した抗フィブリノーゲン抗体を、尾静脈注射を介して注射し、フィブリンを染色した。腹部を正中切開線によって開口した。内臓肋間膜をガラスカバースライド上に延展し、顕微鏡下での観察によって肋間膜細動脈(70～120μm)を特定した。6%FeCl₃溶液で事前に飽和しておいた綿糸(2×0.3mm)を標的血管上に直接適用することによって、血栓形成を誘発させた。曝露3分後、意図を取り出し、両色素の色彩強度を適切なフィルターを用いる蛍光顕微鏡(オリンパスFluoView1000共焦点レーザ走査顕微鏡)によって70分間記録した。

30

【0718】

対照群及び処置群における血小板凝集についての結果は、任意の単位(a.u.)で表現して表83に表す。血小板凝集は、PBSで処置したマウスと比較して80mg/kg/週の用量でISIS482584を用いて処置したマウスにおいて低下した。対照群及び処置群におけるフィブリン形成についての結果は、これもまた任意の単位(a.u.)で表現して表84に表す。フィブリン形成は、PBSで処置したマウスと比較して80mg/kg/週の用量でISIS482584を用いて処置したマウスにおいて低下した。それゆえ、これらの結果は、ISIS482584が血栓形成を阻害することを示唆する。

40

【0719】

【表 8 3】

表 8 3

FeCl₃誘発性腸間膜血栓モデルにおける蛍光強度 (a. u.) の
リアルタイム測定による血小板凝集の分析

時間 (秒)	PBS	80 mg/kg/週
752	54	74
1018	315	11
1284	485	7
1550	654	0
1815	1079	0
2081	1164	0
2347	1452	0
2613	1440	38
2879	1689	148
3144	1716	129
3410	1845	169
3676	1865	131
3944	2055	87

10

20

【0720】

【表 8 4】

表 8 4

FeCl₃誘発性腸間膜血栓モデルにおける蛍光強度 (a. u.) の
リアルタイム測定によるフィブリン形成の分析

時間 (秒)	PBS	80 mg/kg/週
752	9	54
1018	86	7
1284	203	1
1550	319	10
1815	521	16
2081	598	15
2347	831	61
2613	959	88
2879	1157	141
3144	1236	150
3410	1374	173
3676	1629	160
3944	1822	128

30

40

【0721】

(実施例 22: 狭窄誘発性下大静脈血栓症モデルにおけるネズミ P K K のアンチセンス阻害のインビボでの効果)

I S I S 4 8 2 5 8 4 を、狭窄誘発性下大静脈 (I V C) 血栓症モデルにおいて評価した。低い血流及び内皮損傷は、S t . T o m a s モデルとしても公知のこのモデルの特徴である。

【0722】

50

(処置)

1群6～8匹のBALB/cマウス4群を、週2回、3週間皮下投与する5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、または40mg/kgのISIS482584を用いて処置した(週用量10mg/kg、20mg/kg、40mg/kg、または80mg/kg)。1群8匹のBALB/cマウスの対照群を、週2回、3週間皮下投与するPBSを用いて処置した。アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはPBSの最終用量を投与した2日後に、2.5%吸入用イソフルランを用いて全群由来のマウスを麻酔した。マウスのIVCを左腎静脈下の正中腹部切開線を介して露出させ、鈍的切開によって腹部動脈から分離した。6-0絹タイ(Ethicon, 英国)を左腎静脈直下の血管の背後に置き、金属4-0縫合糸(Ethicon, 英国)をIVC上に長軸方向に置き、上部の上で絹タイを結んだ。金属縫合糸を次に取り出した。2つの神経血管手術クリップ(Braun Medical社, ペンシルバニア州)を各20秒間、結紮の下での2つの別個の位置に置き、その後、取り出した。次に腹腔内容物を置き換え、腹部を閉じた。24時間後、IVCを露出させ、血栓形成についてチェックした。形成した血栓はすべて収集し、10%ホルマリン中で24時間固定した。

10

【0723】

血栓を秤量したので、結果をミリグラムで表現する表85に表す。本結果によって示されるように、ISIS482584の上昇する用量を用いた処置は結果的に、対応する血栓重量の減少を生じた。本結果は、PKKのアンチセンス阻害が血栓形成を阻害するのに有用であることを示している。

20

【0724】

【表85】

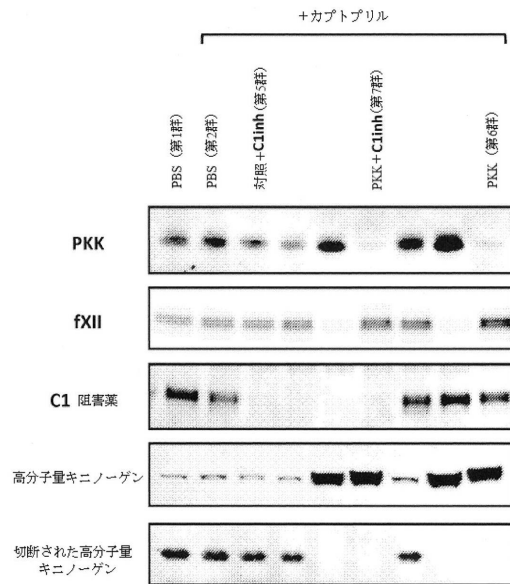
表85

狭窄誘発性IVC血栓症モデルにおける血栓重量

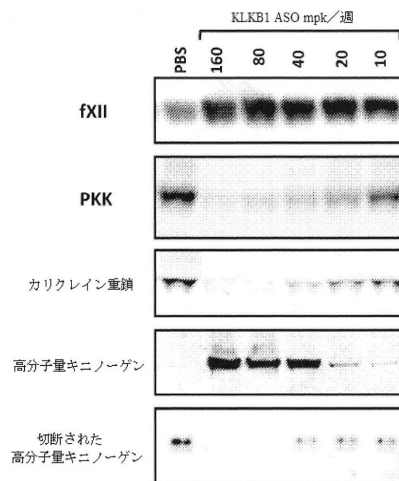
	用量 (mg/kg/週)	重量 (mg)
PBS	-	10
ISIS 482584	10	8
	20	6
	40	5
	80	3

30

【図 1】



【図 2】



【配列表】

[0006652922000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 7/10 (2006.01) A 6 1 P 7/10

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100163784

弁理士 武田 健志

(72)発明者 フレアー, スーザン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル・コート 2855

(72)発明者 ブイ, フィン・ホア

アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル・コート 2855

審査官 宮岡 真衣

(56)参考文献 国際公開第2004/045527 (WO, A1)

国際公開第2012/170945 (WO, A1)

国際公開第2013/003808 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 1 1 3

A 6 1 K 3 1 / 7 1 1 - 3 1 / 7 1 3

A 6 1 P 7 / 0 0 - 7 / 1 2

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

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)