

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7604423号**  
**(P7604423)**

(45)発行日 令和6年12月23日(2024.12.23)

(24)登録日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(51)国際特許分類	F I			
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088	

請求項の数 32 (全159頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-108490(P2022-108490)	(73)特許権者	591003013
(22)出願日	令和4年7月5日(2022.7.5)		エフ・ホフマン・ラ・ロッシュ・アーゲー
(62)分割の表示	特願2020-573180(P2020-573180) の分割		F. HOFFMANN - LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT
原出願日	令和1年7月3日(2019.7.3)		F T
(65)公開番号	特開2022-141739(P2022-141739) A)		スイス・シーエイチ-4070バーゼル ・グレンツアーヘルストラツセ124
(43)公開日	令和4年9月29日(2022.9.29)	(74)代理人	100099759
審査請求日	令和4年8月3日(2022.8.3)		弁理士 青木 篤
(31)優先権主張番号	62/693,851	(74)代理人	100123582
(32)優先日	平成30年7月3日(2018.7.3)		弁理士 三橋 真二
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100117019
(31)優先権主張番号	62/726,005		弁理士 渡辺 陽一
(32)優先日	平成30年8月31日(2018.8.31)	(74)代理人	100141977
	最終頁に続く		弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 TAU発現調節用オリゴヌクレオチド

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項1】**

16から30ヌクレオチド長のアンチセンスオリゴヌクレオチドであって、配列番号1の12051～12111位、39562～39593位、又は72837～72940位内の連続するヌクレオチドに対して、100%の相補性である少なくとも16ヌクレオチド長の連続ヌクレオチド配列を含む、アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項2】**

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号6～65から成る群より選択される配列を含む、請求項1に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項3】**

前記連続ヌクレオチド配列が、配列番号1の12060～12078位、39573～39592位、又は72862～72890位内の連続するヌクレオチドに対して、100%の相補性である、請求項1又は2に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項4】**

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号9、11、49、53、56及び62から成る群より選択される配列を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項5】**

前記オリゴヌクレオチドは、TAUの発現を低減することができ、前記オリゴヌクレオチドは、RNase Hを動員することができる、請求項1～4のいずれか一項に記載の

アンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 6】**

前記連続ヌクレオチド配列が、1つ以上の2'糖修飾ヌクレオシドを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 7】**

前記1つ以上の2'糖修飾ヌクレオシドが、2'-O-アルキル-RNA、2'-O-メチル-RNA、2'-アルコキシ-RNA、2'-O-メトキシエチル-RNA、2'-アミノ-DNA、2'-フルオロ-DNA、アラビノ核酸(ANA)、2'-フルオロ-ANA、及びLNAヌクレオシドからなる群より独立して選択される、請求項6に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

**【請求項 8】**

前記連続ヌクレオチド配列が、4～8個のLNAヌクレオシドを含む、請求項6又は7に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 9】**

前記連続ヌクレオチド配列内のヌクレオシド間結合の少なくとも80%が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項1～8のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 10】**

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列が、式5' - F - G - F' - 3'のギャップマーからなるか又はそれを含み、式中、領域F及びF'が独立して1～8個のヌクレオシドを含み、そのうち2～5個が2'糖修飾され、F及びF'領域の5'及び3'末端を規定し、そして、GがRNase Hを動員することができる6～16個のヌクレオシドの領域、例えば、6～16個のDNAヌクレオシドを含む領域である、請求項1～9のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

**【請求項 11】**

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、

**【表1】**

CTTtAATtaatcactcAT	配列番号9； CMP番号9_102
CTTTaatttaatcaCtCAT	配列番号9； CMP番号9_104
CTTTaatttaatcaCTCA	配列番号11； CMP番号11_1
TtaaCTCAaatcaaTtctCA	配列番号49； CMP番号49_38
TtaActCAaatcaattCTCA	配列番号49； CMP番号49_51
TTAactCaaatcaatTCtCA	配列番号49； CMP番号49_179
TTAActcaaataattCTCA	配列番号49； CMP番号49_189
CAACaccctttaattcATTa	配列番号53； CMP番号53_1
CTCAatcaaacaccctttaatt	配列番号56； CMP番号56_1
TTAactcatcaacaCCTT	配列番号62； CMP番号62_1

30

から成る群より選択される化合物であり、ここで、大文字が-D-オキシLNAヌクレオシドであり、小文字がDNAヌクレオシドであり、全LNA Cが5-メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項1～10のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

**【請求項 12】**

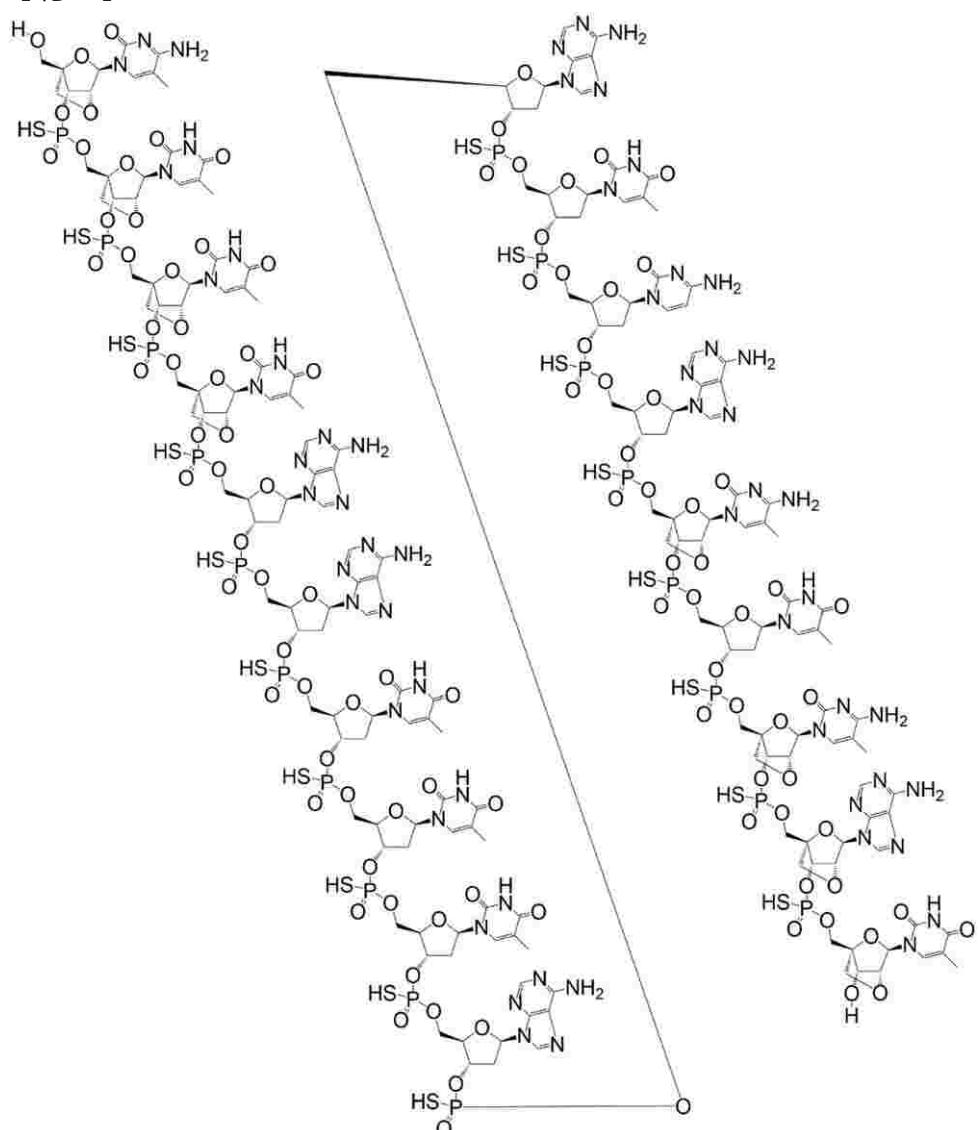
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、CTTtAATtaatcactcAT(配列番号9；CMP番号9\_102)であり、ここで、大文字が-D-オキシLNAヌクレオシドであり、小文字がDNAヌクレオシドであり、全LNA Cが5-メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項1～11のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

50

## 【請求項 1 3】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、C M P 番号 9\_104 であり、以下の式：

## 【化 1】



10

20

30

40

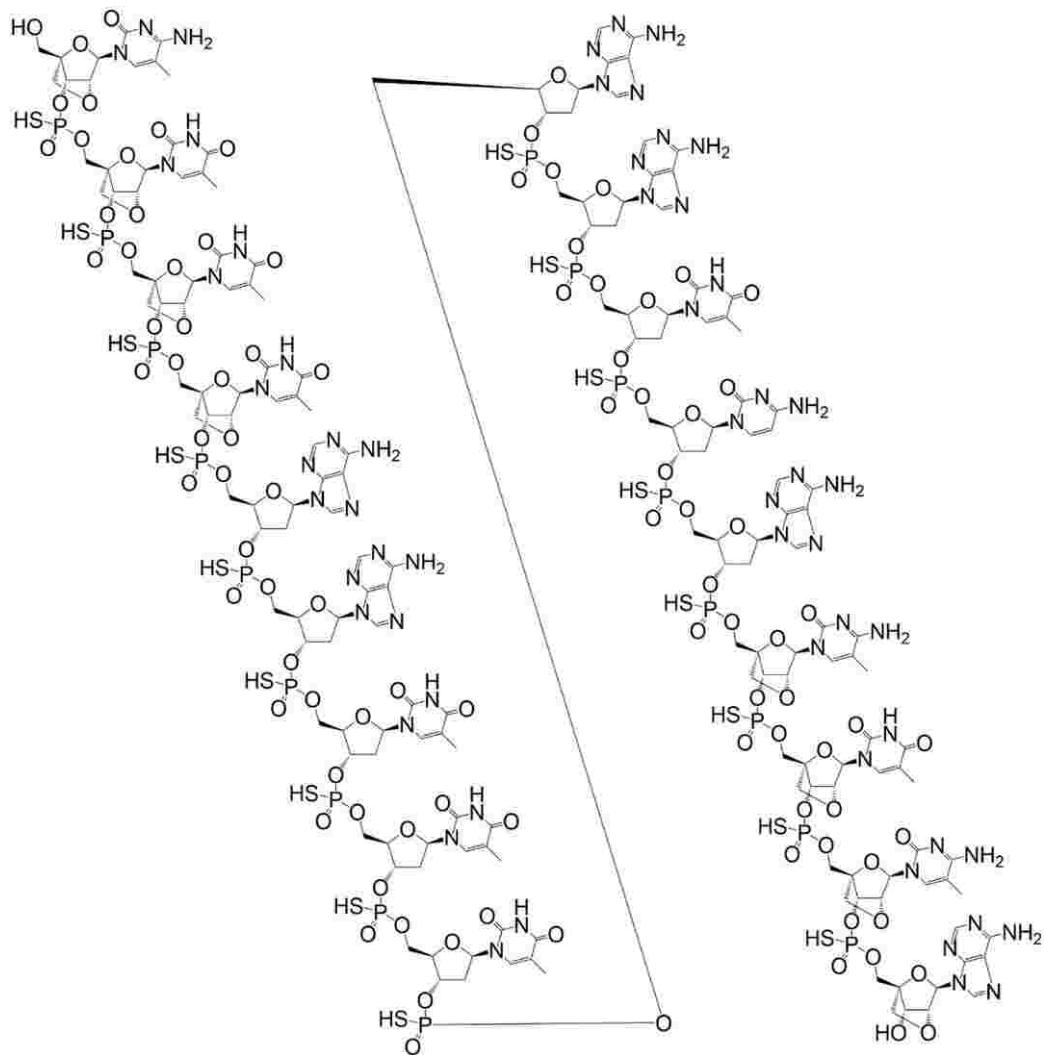
のものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 1 4】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、C M P 番号 11\_1 であり、以下の式：

50

## 【化 2】

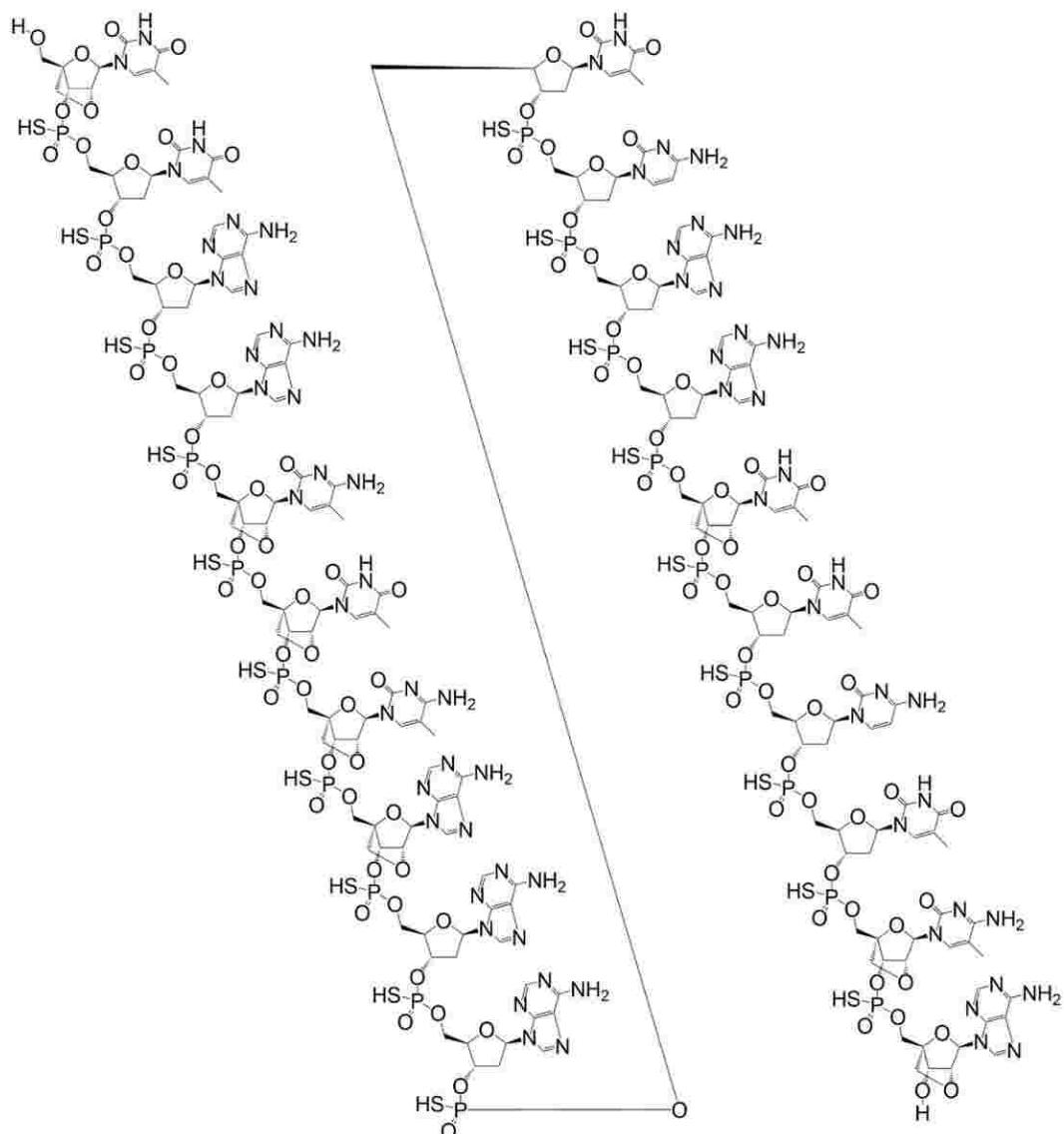


のものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。 30

## 【請求項 15】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、 C M P 番号 4 9 \_ 3 8 であり、以下の式：

## 【化 3】



のものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 16】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、TtaActCAAatcaattCTCA（配列番号 4\_9 ; C M P 番号 4\_9\_5\_1）であり、ここで、大文字が- D - オキシ L N A ヌクレオシドであり、小文字がD N A ヌクレオシドであり、全 L N A C が5 - メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

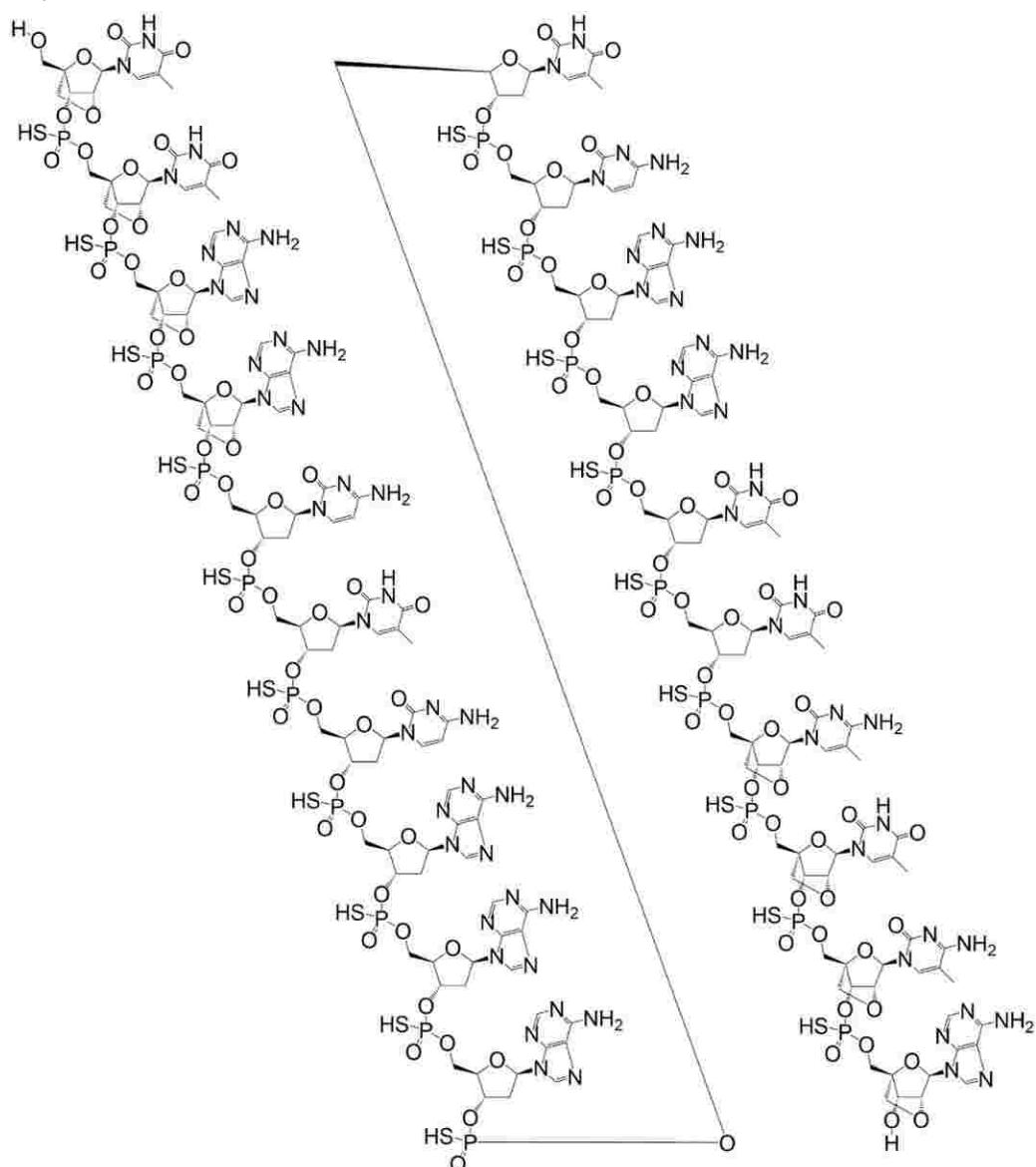
## 【請求項 17】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、TTAactCaaatcaatTCtCA（配列番号 4\_9 ; C M P 番号 4\_9\_1\_7\_9）であり、ここで、大文字が- D - オキシ L N A ヌクレオシドであり、小文字がD N A ヌクレオシドであり、全 L N A C が5 - メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 18】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、C M P 番号 4\_9\_1\_8\_9 であり、以下の式：

## 【化 4】



のものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 19】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、CAACaccctttaattcATTA（配列番号 5 3 ; C M P 番号 5 3 \_ 1 ）であり、ここで、大文字が - D - オキシ L N A ヌクレオシドであり、小文字が DNA ヌクレオシドであり、全 L N A C が 5 - メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 20】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、CTCATcaacaccctttaATT（配列番号 5 6 ; C M P 番号 5 6 \_ 1 ）であり、ここで、大文字が - D - オキシ L N A ヌクレオシドであり、小文字が DNA ヌクレオシドであり、全 L N A C が 5 - メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 21】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、TTAactcatcaacaCCTT（配列番号 6 2 ; C M P 番号 6 2 \_ 1 ）であり、ここで、大文字が - D - オキシ L N A ヌクレオシドであり、小文字が DNA ヌクレオシドであり、全 L N A C が 5 - メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 11 のい

10

20

30

40

50

すれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【請求項 2 2】**

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドと、前記オリゴヌクレオチドに共有結合した少なくとも 1 つのコンジュゲート部分を含むコンジュゲート。

**【請求項 2 3】**

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、又は請求項 2 2 に記載のコンジュゲートの薬学的に許容される塩。

**【請求項 2 4】**

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド又は請求項 2 2 に記載のコンジュゲート又は請求項 2 3 に記載の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤、溶媒、担体、塩、及び / 又はアジュバンドを含む医薬組成物。 10

**【請求項 2 5】**

Tau を発現している標的細胞における Tau 発現を調節するためのインビトロ方法であって、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、又は請求項 2 2 に記載のコンジュゲート、又は請求項 2 4 に記載の医薬組成物を、有効量で前記細胞に投与することを含む方法。

**【請求項 2 6】**

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、又は請求項 2 2 に記載のコンジュゲート、又は請求項 2 4 に記載の医薬組成物。 20

**【請求項 2 7】**

アルツハイマ病 (AD) 、進行性核上性麻痺 (PSP) 、前頭側頭型認知症 (FTD) 、又は 17 番染色体連鎖したパーキンソニズムを伴う FTD (FTDP-17) から成る群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、又は請求項 2 2 に記載のコンジュゲート、又は請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 2 8】**

前記疾患が、進行性核上性麻痺 (PSP) である、請求項 2 7 に記載の治療に使用するためのアンチセンスオリゴヌクレオチド、又はコンジュゲート、又は医薬組成物。 30

**【請求項 2 9】**

前記疾患が、アルツハイマ病 (AD) である、請求項 2 7 に記載の治療に使用するためのアンチセンスオリゴヌクレオチド、又はコンジュゲート、又は医薬組成物。

**【請求項 3 0】**

アルツハイマ病 (AD) 、進行性核上性麻痺 (PSP) 、前頭側頭型認知症 (FTD) 、又は 17 番染色体連鎖したパーキンソニズムを伴う FTD (FTDP-17) から成る群より選択される疾患の治療又は予防のための薬品を調製するための、請求項 1 ~ 2 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、又は請求項 2 2 に記載のコンジュゲート、又は請求項 2 4 に記載の医薬組成物の使用。

**【請求項 3 1】**

前記疾患が、進行性核上性麻痺 (PSP) である、請求項 3 0 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用。 40

**【請求項 3 2】**

前記疾患が、アルツハイマ病 (AD) である、請求項 3 0 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、微小管関連タンパク質 Tau (MAPT) 転写物に相補的であり、Tau の発現の低下をもたらすオリゴヌクレオチド (オリゴマー) に関する。 MAPT 転写物及び

10

20

30

40

50

/又はTauタンパク質発現の低下は、タウオパチ、アルツハイマ(Alzheimer)病、前頭側頭型認知症(fronto-temporal dementia:FTD)、FTDP-17、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy:PSP)、慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy:CTE)、大脳皮質基底核変性症(corticobasal ganglionic degeneration:CBD)、てんかん、ドラベ症候群、抑鬱、発作性障害、及び運動障害といった医的障害に有益である。

#### 【背景技術】

##### 【0002】

Tauはチューブリンと相互作用する微小管関連タンパク質(microtubule-associated protein:MAP)であり、微小管の集合及び安定化に関与する。微小管は細胞骨格の重要な構造要素であり、有糸分裂、細胞質分裂、及び小胞輸送を含む様々な細胞過程に関与する。Tauタンパク質は複数の細胞及び組織型に存在するが、軸索輸送及び機能の調節に重要な役割を果たすニューロンに特に豊富に存在する。

10

##### 【0003】

Tau発現レベル及び/又は機能の変化は、様々な神経変性障害の病態生理に寄与する。例えば、ミスフォールドした及び高リン酸化したTauの凝集体は、アルツハイマ病(AD)と、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、慢性外傷性脳症(CTE)、前頭側頭型認知症(FTD)及び17番染色体連鎖したパーキンソンズムを伴うFTD(FTD with parkinsonism linked to chromosome 17:FTDP-17)、ピック病(Pick's disease:PiD)、嗜銀性顆粒病(argyrophilic grain disease:AGD)、変化優位型老年認知症(tangle-predominant senile dementia:TPSD)、原発性年齢関連タウオパチ(primary age-related Tauopathy:PART)、ダウン症候群、並びにリティコ-ボディグ病(lyticobodig disease)などの関連タウオパチと関連する神経原線維封入体に見出される。病理学的Tauのアップレギュレーションは、一側性巨脳症(hemimegalencephaly:HME)、結節性硬化症、限局性皮質異形成2b型、及び神経節膠腫を含む小児タウオパチ(infantile Tauopathies)と関連する。加えて、異常なTau発現及び/又は機能は、脳内鉄沈着を伴う神経変性症1型(neurodegeneration with brain iron accumulation type 1:NBIA1)としても知られるハラー・ホルデン・スパツツ症候群、神経節細胞腫、及び亜急性硬化性全脳炎のような他の疾患とも関連する可能性がある。Tauはまた、発作性障害(例えば、てんかん)、ネットワーク機能障害(例えば、抑鬱)、及び運動障害(例えば、パーキンソン病)においても役割を果たし得る。

20

##### 【0004】

アンチセンス分子及びsiRNA分子は、MAPTプレmRNA又はmRNA転写物を標的とすることによってTauタンパク質レベルを低減することができることが記載されている。例えば、De Vosら(2013年)「Journal of Neuroscience」第33巻第12887頁、国際公開第WO2013/148260号、同第WO2014/153236号、同第WO2015/010135号、同第WO2016/126995号、同第WO2016/151523号、同第WO2017/09679号、及び同第WO2018/064593号を参照されたい。MAPT転写物のスプライス調節を誘導することができるアンチセンスオリゴヌクレオチドもまた、Sudら(2014年)「Mol Ther Nucl Acid」第3巻第e180頁及び国際公開第WO2016/019063号に記載されている。

30

##### 【0005】

ADのようなTau関連障害は、高齢者における認知症の最も一般的な原因であって、タウオパチ、発作性障害、及び運動障害を含む、AD及び関連神経変性疾患の治療のため

40

50

の強力かつ効果的な薬剤が、大いに必要とされている。

#### 【0006】

##### 発明の目的

本発明は、インビボ及びインビトロの両方でTauを低減するアンチセンスオリゴヌクレオチドを提供する。本発明は、有効なTau阻害を与えるためにアンチセンスオリゴヌクレオチドによって標的化され得る、ヒトMAPTプレmRNAのイントロン1又は2に位置するMAPTプレmRNAにおける3つの特異的標的領域を同定した。特に、配列番号1の標的位置12051~12111、39562~39593、及び/又は72837~72940は、Tauを低減する点で有利である。本発明はまた、Tauを低減することができる有効なアンチセンスオリゴヌクレオチド配列及び化合物、並びにタウオパチ、アルツハイマ病、FTDP-17、発作性障害、及び運動障害を含む神経変性疾患などの疾患又は障害の治療におけるそれらの使用を提供する。

10

#### 【発明の概要】

#### 【0007】

本発明は、Tauの発現を調節することができるTauコード化核酸を標的とするオリゴヌクレオチドと、Tauの機能に関連した疾患を治療又は予防するためのオリゴヌクレオチドの使用と、に関する。

#### 【0008】

したがって、第1の態様では、本発明は、10~30ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドであって、配列番号3、4、及び5で表されるMAPTの特定の領域に対して少なくとも90%の相補性を有する少なくとも10ヌクレオチド長の連続ヌクレオチド配列を含む、オリゴヌクレオチドを提供する。

20

#### 【0009】

オリゴヌクレオチドは、好ましくはギャップマ設計を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドであってもよい。好ましくは、オリゴヌクレオチドは、標的核酸の切断によりTauの発現を阻害することができる。切断は、好ましくは、ヌクレアーゼ動員を介して達成される。

#### 【0010】

更なる態様では、本発明は、本発明のオリゴヌクレオチドと、薬学的に許容される希釈剤、担体、塩、及び/又はアジュバントと、を含む医薬組成物を提供する。

30

#### 【0011】

更なる態様では、本発明は、本発明のオリゴヌクレオチド又は組成物を該細胞に有効量で投与することによる、Tauを発現している標的細胞におけるTau発現調節用インビボ又はインビトロ方法のための方法を提供する。

#### 【0012】

本発明の更なる態様では、本発明は、治療的又は予防的に有効な量の本発明のオリゴヌクレオチドを、疾患、障害、又は機能障害に罹患する又は罹り易い対象に投与することを含む、Tauのインビボ活性に関連した疾患、障害、又は機能障害の治療又は予防方法を提供する。

#### 【0013】

更なる態様では、本発明のオリゴヌクレオチド又は組成物は、アルツハイマ病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、前頭側頭型認知症(FTD)、又はFTDP-17の治療又は予防のために使用される。

40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0014】

【図1】スクリーニングは、MAPT上の全イントロン領域をカバーするオリゴヌクレオチドライブラリ(実施例1)から得られる。各点はオリゴヌクレオチド化合物を表し、x軸はMAPT転写物上のその位置を図示し、y軸は対照(低値はMAPTの大幅な低下に相当する)と比較した場合に残るMAPT mRNAの量を示す。A、B、及びCは、更なるオリゴヌクレオチド化合物のための標的領域として選択されるMAPT転写物上の3

50

つの領域を示す。

【図2】化合物9\_103（核酸塩基の配列は配列番号9に示す）

【図3】化合物9\_104（核酸塩基の配列は配列番号9に示す）

【図4】化合物11\_1（核酸塩基の配列は配列番号11に示す）

【図5】化合物49\_38（核酸塩基の配列は配列番号49に示す）

【図6】化合物49\_189（核酸塩基の配列は配列番号49に示す）

#### 【0015】

図2、3、4、5、及び6に図示する化合物はプロトン化形態で示されており、すなわちホスホロチオエート結合上のS原子はプロトン化されている。プロトンの存在は、分子の環境の酸性度と、代替的なカチオン（例えば、オリゴヌクレオチドが塩形態である場合）の存在とに依存することが理解されるであろう。プロトン化されたホスホロチオエートは互変異性型として存在する。

10

#### 【0016】

##### 定義

##### オリゴヌクレオチド

用語「オリゴヌクレオチド」とは、本明細書で使用される場合、それが当業者により、2つ以上の共有結合したヌクレオシドを含む分子として一般的に理解されているように定義される。そのような共有結合ヌクレオシドは、核酸分子又はオリゴマーとも称され得る。オリゴヌクレオチドは、通常、固相化学合成と、その後の精製及び単離によって研究室内で作製される。オリゴヌクレオチドの配列に言及する場合、共有結合したヌクレオチド又はヌクレオシドの核酸塩基部分の配列若しくは順序、又はその修飾が参照される。本発明のオリゴヌクレオチドは、人工であって化学的に合成され、典型的には精製又は単離される。本発明のオリゴヌクレオチドは、例えば2'糖修飾ヌクレオシドなどの1つ以上の修飾ヌクレオシド又はヌクレオチドを含んでもよい。

20

#### 【0017】

##### アンチセンスオリゴヌクレオチド

用語「アンチセンスオリゴヌクレオチド」とは、本明細書で使用される場合、標的核酸、特に標的核酸上の連続配列にハイブリダイズすることによって標的遺伝子の発現を調節することができるオリゴヌクレオチドとして定義される。アンチセンスオリゴヌクレオチドは本質的に二本鎖ではなく、したがってs i R N A又はs h R N Aではない。好ましくは、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは一本鎖である。本発明の一本鎖オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの全長にわたって内部（i n t r a）又は相互（i n t e r）の自己相補性の程度が50%未満である限り、ヘアピン又は分子間二重鎖構造（同じオリゴヌクレオチドの2分子間の二重鎖）を形成できることが理解される。

30

#### 【0018】

有利には、本発明の一本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ耐性を低減するためR N Aヌクレオシドを含まない。

#### 【0019】

有利には、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば2'糖修飾ヌクレオシドなどの1つ以上の修飾ヌクレオシド又はヌクレオチドを含む。更に、修飾されていないヌクレオシドがD N Aヌクレオシドであることは有利である。

40

#### 【0020】

##### 連続ヌクレオチド配列

用語「連続ヌクレオチド配列」とは、標的核酸又は標的配列に相補的なオリゴヌクレオチドの領域を指す。この用語は、本明細書で用語「連続核酸塩基配列」及び用語「オリゴヌクレオチドモチーフ配列」と互換的に使用される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの全ヌクレオチドは、連続ヌクレオチド配列を構成する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、連続ヌクレオチド配列、例えばF-G-F'ギャップマ領域を含み、場合により更なるヌクレオチド、例えば、官能基を連続ヌクレオチド配列に結合するのに使用され得るヌクレオチドリンク領域を含んでもよい。ヌクレオチドリンク領域

50

は、標的核酸に相補的であっても相補的でなくてもよい。オリゴヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列は、それ自体としてオリゴヌクレオチドより長くなることはできないことと、オリゴヌクレオチドは連続ヌクレオチド配列より短くなることはできないことと、が理解される。

#### 【0021】

##### ヌクレオチド

ヌクレオチドは、オリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドの構成単位であり、本発明の目的のために、天然に存在するヌクレオチド及び天然に存在しないヌクレオチドの両方を含む。本来、DNA及びRNAヌクレオチドなどのヌクレオチドは、リボース糖部分、核酸塩基部分、及び1つ以上のリン酸基（ヌクレオシドに存在しない）を含む。ヌクレオシド及びヌクレオチドはまた、「単位」又は「モノマー」と互換的に称されてもよい。10

#### 【0022】

##### 修飾ヌクレオシド

用語「修飾ヌクレオシド」又は「ヌクレオシド修飾」とは、本明細書で使用される場合、等価なDNA又はRNAヌクレオシドと比較して、糖部分又は（核酸）塩基部分の1つ以上の修飾の導入によって修飾されたヌクレオシドを指す。好ましい実施形態では、修飾ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。用語修飾ヌクレオシドはまた、用語「ヌクレオシド類似体」又は修飾「単位」又は修飾「モノマー」と本明細書では互換的に使用されてもよい。非修飾DNA又はRNA糖部分を有するヌクレオシドは、本明細書でDNA又はRNAヌクレオシドと称される。DNA又はRNAヌクレオシドの塩基領域における修飾を有するヌクレオシドは、それらがワツソン・クリック塩基対合が可能であれば、依然として一般にDNA又はRNAと称される。20

#### 【0023】

##### 修飾ヌクレオシド間結合

用語「修飾ヌクレオシド間結合」は、2つのヌクレオシドを互いに共有結合する、ホスホジエステル（PO）結合以外の結合として当業者により一般的に理解されるように定義される。したがって、本発明のオリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシド間結合を含み得る。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル結合と比較して、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を増大させる。天然に存在するオリゴヌクレオチドの場合、ヌクレオシド間結合は、隣接するヌクレオシド間のホスホジエステル結合を形成するリン酸基を含む。修飾ヌクレオシド間結合は、インビボ使用のためのオリゴヌクレオチドの安定化に特に有用であり、本発明のオリゴヌクレオチドのDNA又はRNAヌクレオシドの領域、例えばギャップマオリゴヌクレオチドのギャップ領域G内、並びに領域F及びF'などの修飾ヌクレオシドの領域におけるヌクレアーゼ切断から保護する役割を果たし得る。30

#### 【0024】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾ヌクレオシド間結合が、例えばヌクレアーゼ攻撃に対してより耐性であるように、天然のホスホジエステルから修飾された1つ以上のヌクレオシド間結合を含む。ヌクレアーゼ耐性は、オリゴヌクレオチドを血清中でインキュベートすることにより、又はヌクレアーゼ耐性アッセイ（例えば、ヘビ毒ホスホジエステラーゼ（SVPD））を用いることにより決定することができ、これらの両方は当該技術分野で周知である。オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を向上させることができるヌクレオシド間結合は、ヌクレアーゼ耐性ヌクレオシド間結合と称される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列の少なくとも50%のヌクレオシド間結合が修飾されており、例えばオリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列の、少なくとも60%、例えば少なくとも70%、例えば少なくとも75%、例えば少なくとも80%、又は例えば少なくとも90%のヌクレオシド間結合が、修飾されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列のヌクレオシド間結合の全部が修飾されている。いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドを例えばコンジュゲートなどの非ヌクレオチド官能基に結合す40

るヌクレオシドは、ホスホジエステルであり得ることが認識されるであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列のヌクレオシド間結合の全部は、ヌクレアーゼ耐性ヌクレオシド間結合である。

**【 0 0 2 5 】**

修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート、ジホスホロチオエート、及びボラノホスフェートを含む群より選択され得る。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオシド間結合は、本発明のオリゴヌクレオチド、例えばホスホロチオエート、ジホスホロチオエート、又はボラノホスフェートの RNase H 動員と適合する。

**【 0 0 2 6 】**

いくつかの実施形態では、ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合など硫黄 ( S ) を備える。

10

**【 0 0 2 7 】**

本発明のオリゴヌクレオチドでは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を用いることが有利である。

**【 0 0 2 8 】**

ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、ヌクレアーゼ耐性、有益な薬物動態、及び製造の容易さのため特に有用である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列の少なくとも 50 % のヌクレオシド間結合がホスホロチオエートであり、オリゴヌクレオチド又はそのヌクレオチド配列の少なくとも 60 %、例えば少なくとも 70 %、例えば少なくとも 75 %、例えば少なくとも 80 % 又は例えば少なくとも 90 % のヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列のヌクレオシド間結合の全部は、ホスホロチオエートである。

20

**【 0 0 2 9 】**

いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、ホスホジチオエート結合（複数可）に加えて、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合と、2、3、又は4 ホスホジエステル結合などの少なくとも 1 つのホスホジエステル結合との両方を含む。ギャップマオリゴヌクレオチドにおいて、ホスホジエステル結合は、存在する場合、ギャップ領域 G 内の連続 DNA ヌクレオシド間に好適には位置しない。

**【 0 0 3 0 】**

30

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1 つ以上の中性ヌクレオシド間結合、特にホスホトリエステル、メチルホスホネット、MMI、アミド - 3、ホルマアセタール、又はチオホルマアセタールから選択されるヌクレオシド間結合を含む。

**【 0 0 3 1 】**

更なるヌクレオシド間結合は国際公開第 WO 2009 / 124238 号（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている。一実施形態では、ヌクレオシド間結合は、国際公開第 WO 2007 / 031091 号（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるリンカから選択される。特に、ヌクレオシド間結合は、- O - P ( O )<sub>2</sub> - O - 、 - O - P ( O , S ) - O - 、 - O - P ( S )<sub>2</sub> - O - 、 - S - P ( O )<sub>2</sub> - O - 、 - S - P ( O , S ) - O - 、 - S - P ( S )<sub>2</sub> - O - 、 - O - P ( O )<sub>2</sub> - S - 、 - O - P ( O , S ) - S - 、 - S - P ( O )<sub>2</sub> - S - 、 - O - P O ( R<sup>H</sup> ) - O - 、 0 - P O ( O C H<sub>3</sub> ) - O - 、 - O - P O ( N R<sup>H</sup> ) - O - 、 - O - P O ( O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> S - R ) - O - 、 - O - P O ( B H<sub>3</sub> ) - O - 、 - O - P O ( N H R<sup>H</sup> ) - O - 、 - O - P ( O )<sub>2</sub> - N R<sup>H</sup> - 、 - N R<sup>H</sup> - P ( O )<sub>2</sub> - O - 、 - N R<sup>H</sup> - C O - O - 、 - N R<sup>H</sup> - C O - N R<sup>H</sup> - から選択することができるか、及び / 又はヌクレオシド間リンカは、以下： - O - C O - O - 、 - O - C O - N R<sup>H</sup> - 、 - N R<sup>H</sup> - C O - C H<sub>2</sub> - 、 - O - C H<sub>2</sub> - C O - N R<sup>H</sup> - 、 - O - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - N R<sup>H</sup> - 、 - C O - N R<sup>H</sup> - C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> - N R<sup>H</sup> C O - 、 - O - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - S - 、 - S - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - S - 、 - C H<sub>2</sub> - S O<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> - C O - N R<sup>H</sup> - 、 - O - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - N R<sup>H</sup> - C O - 、 - C H<sub>2</sub> - N C H<sub>3</sub> - O - C H<sub>2</sub> - からなる群から選択されてもよく、ここで、 R<sup>H</sup>

40

50

は水素及び C 1 - 4 - アルキルから選択される。

【 0 0 3 2 】

ホスホルチオエート (phosphorthioate) 結合などのヌクレアーゼ耐性結合は、標的核酸と二重鎖を形成するときにヌクレアーゼを動員することができるオリゴヌクレオチド領域、例えばギャップマの領域 G において特に有用である。しかしながら、ホスホロチオエート結合はまた、非ヌクレアーゼ動員領域及び / 又は親和性増強領域、例えばギャップマの領域 F 及び F' においても有用であり得る。ギャップマオリゴヌクレオチドは、いくつかの実施形態では、領域 F 若しくは F' 、又は領域 F 及び F' の両方に 1 つ以上のホスホジエステル結合を含んでもよく、領域 G のヌクレオシド間結合の全てはホスホロチオエートであり得る。

10

【 0 0 3 3 】

有利には、オリゴヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列の全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートであるか、又はオリゴヌクレオチドの全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合である。

【 0 0 3 4 】

核酸塩基

核酸塩基という用語は、ヌクレオシド及びヌクレオチドに存在するプリン（例えば、アデニン及びグアニン）及びピリミジン（例えば、ウラシル、チミン、及びシトシン）部分を含み、これらは核酸ハイブリダイゼーションにおいて水素結合を形成する。本発明の文脈において、核酸塩基という用語はまた、天然に存在する核酸塩基とは異なり得るが、核酸ハイブリダイゼーション中に機能性である修飾核酸塩基も包含する。この文脈において、「核酸塩基」とは、天然に存在する核酸塩基、例えばアデニン、グアニン、シトシン、チミジン、ウラシル、キサンチン、及びヒポキサンチンと、天然に存在しないバリアントとの両方を指す。そのようなバリアントは、例えば、Hiraoら（2012年）「*Accounts of Chemical Research*」第45巻第2055頁、及び Bergstrom（2009年）「*Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl.*」第37巻第1.4.1頁に記載されている。

20

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、核酸塩基部分は、プリン又はピリミジンを修飾プリン又はピリミジン、例えば置換プリン又は置換ピリミジン、例えばイソシトシン、シュードイソシトシン、5 - メチルシトシン、5 - チアゾロ - シトシン、5 - プロピニル - シトシン、5 - プロピニル - ウラシル、5 - プロモウラシル 5 - チアゾロ - ウラシル、2 - チオ - ウラシル、2' - チオ - チミン、イノシン、ジアミノプリン、6 - アミノプリン、2 - アミノプリン、2, 6 - ジアミノプリン、及び 2 - クロロ - 6 - アミノプリンから選択される核酸塩基に変えることにより修飾される。

30

【 0 0 3 6 】

核酸塩基部分は、各々の対応する核酸塩基の文字コード、例えば A、T、G、C、又は U により示され、ここで、各文字は、等価な機能の修飾核酸塩基を場合により含み得る。例えば、例示したオリゴヌクレオチドにおいて、核酸塩基部分は、A、T、G、C、及び 5 - メチルシトシンから選択される。場合により、LNA ギャップマについて、5 - メチルシトシン LNA ヌクレオシドが使用され得る。

40

【 0 0 3 7 】

修飾オリゴヌクレオチド

修飾オリゴヌクレオチドという用語は、1 つ以上の糖 - 修飾ヌクレオシド及び / 又は修飾ヌクレオシド間結合を含むオリゴヌクレオチドを記述する。用語「キメラ」オリゴヌクレオチドとは、修飾ヌクレオシドを有するオリゴヌクレオチドを記述するために文献で使用されている用語である。

【 0 0 3 8 】

相補性

50

用語「相補性」とは、ヌクレオシド／ヌクレオチドのワトソン・クリック塩基対合の能力を説明する。ワトソン・クリック塩基対は、グアニン（G）-シトシン（C）及びアデニン（A）-チミン（T）／ウラシル（U）である。オリゴヌクレオチドは修飾核酸塩基を有するヌクレオシドを含んでもよく、例えば5'-メチルシトシンは度々シトシンの代わりに使用され、したがって相補性という用語は、非修飾及び修飾核酸塩基の間のワトソン・クリック塩基対合を包含することが理解されるであろう（例えば、平尾ら（2012年）「Accounts of Chemical Research」第45巻第2055頁及びBergstrom（2009年）「Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl.」第37巻第1.4.1頁を参照されたい）。

10

## 【0039】

用語「%相補的」とは、本明細書で使用される場合、連続ヌクレオチド配列にわたって参照配列（例えば、標的配列又は配列モチーフ）に相補的である、核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチド）の連続ヌクレオチド配列のヌクレオチドの割合（パーセント）を指す。したがって、相補性のパーセンテージは、2つの配列間（標的配列5' - 3' と 3' - 5' からのオリゴヌクレオチド配列とを整列させた場合）で相補的である（ワトソン・クリック塩基対から）整列した核酸塩基の数を数え、その数をオリゴヌクレオチド中のヌクレオチドの総数で割り、100を掛けることによって計算される。このような比較において、整列（塩基対を形成）しない核酸塩基／ヌクレオチドは、ミスマッチと称される。挿入及び欠失は、連続ヌクレオチド配列の%相補性の計算において許容されない。相補性の決定において、核酸塩基の化学的修飾は、核酸塩基がワトソン・クリック塩基対合を形成する機能的能力が保持される限り、無視されることが理解されるであろう（例えば、5'-メチルシトシンは、%同一性の計算の目的のために、シトシンと同一であると見なされる）。

20

## 【0040】

用語「完全に相補的な」とは、100%の相補性を指す。

## 【0041】

以下は、標的核酸に完全に相補的なオリゴヌクレオチドの例である。

## 【0042】

以下は、標的核酸（配列番号4）に完全に相補的なオリゴヌクレオチド（配列番号49）の例である。

30

## 【0043】

5' g a a g g t t g a a a t g a g a a t t g a t t g a g t t a a a a 3'（配列番号4）

3' a c t c t t a a c t a a a c t c a a t t 5'（配列番号49）

## 【0044】

## 同一性

用語「同一性」とは、本明細書で使用される場合、連続ヌクレオチド配列にわたって参照配列（例えば、配列モチーフ）に同一である、核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチド）の連続ヌクレオチド配列のヌクレオチドの割合（パーセントで表される）を指す。したがって、同一性のパーセンテージは、2つの配列（本発明の化合物の連続ヌクレオチド配列及び参照配列における）の間で同一の（一致する）整列された核酸塩基の数を数え、その数をオリゴヌクレオチドのヌクレオチドの総数で割り、100を掛けることにより計算される。したがって、同一性のパーセンテージ = (一致 × 100) / 整列領域（例えば、連続ヌクレオチド配列）の長さ。挿入及び欠失は、連続ヌクレオチド配列の同一性のパーセンテージの計算において許容されない。同一性の決定において、核酸塩基の化学的修飾は、核酸塩基がワトソン・クリック塩基対合を形成する機能的能力が保持される限り、無視されることが理解されるであろう（例えば、5'-メチルシトシンは、%同一性の計算の目的のために、シトシンと同一であると見なされる）。

40

## 【0045】

## ハイブリダイゼーション

50

用語「ハイブリダイズしている」又は「ハイブリダイズする」とは、本明細書で使用される場合、2つの核酸鎖（例えば、オリゴヌクレオチド及び標的核酸）が対向する鎖上の塩基対の間で水素結合を形成することにより二重鎖を形成することとして理解するべきである。2つの核酸鎖の間の結合の親和性は、ハイブリダイゼーションの強度である。これは、度々、オリゴヌクレオチドの半分が標的核酸と二重鎖を形成する温度として定義される融解温度（ $T_m$ ）によって記述される。生理学的条件では、 $T_m$ は親和性に厳密に比例しない（Mergny及びLacroix（2003年）「Oligonucleotides」第13巻第515～537頁）。標準状態ギブス自由エネルギー  $G^\circ$  は、結合親和性をより正確に表し、 $G^\circ = -RT \ln(K_d)$  によって反応の解離定数 ( $K_d$ ) に関連付けられ、ここで  $R$  は気体定数であり、 $T$  は絶対温度である。したがって、オリゴヌクレオチドと標的核酸との反応の非常に低い  $G^\circ$  は、オリゴヌクレオチドと標的核酸との間の強いハイブリダイゼーションを反映する。 $G^\circ$  は、水性濃度が 1 M、pH が 7、温度が 37 の反応に関連したエネルギーである。標的核酸に対するオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションは自発的反応であり、自発的反応の場合、 $G^\circ$  はゼロ未満である。 $G^\circ$  は、例えば、Hansenら（1965年）「Chem. Comm.」第36～38巻及びHoldgateら（2005年）「Drug Discov Today.」に記載されているように、等温滴定熱量測定（isothermal titration calorimetry：ITC）法を用いて実験的に測定することができる。当業者は、 $G^\circ$  測定のために市販の装置が入手可能であることを知るであろう。 $G^\circ$  はまた、Santa Lucia（1998年）「Proc Natl Acad Sci USA」第95巻第1460～1465頁に記載されているように、杉本ら（1995年）「Biochemistry」第34巻第11211～11216頁及びMcTigueら（2004年）「Biochemistry」第43巻第5388～5405頁に記載されている、適切に誘導した熱力学パラメータを使用して、最近接モデル（nearest neighbor model）を用いることにより数値的に推定することもできる。ハイブリダイゼーションによってその意図された核酸標的を調節する可能性を有するために、本発明のオリゴヌクレオチドは、10～30ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドについて -10 kcal 未満の推定  $G^\circ$  値で標的核酸にハイブリダイズする。いくつかの実施形態では、ハイブリダイゼーションの程度又は強度は、標準状態ギブス自由エネルギー  $G^\circ$  により測定される。オリゴヌクレオチドは、8～30ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドについて -10 kcal の範囲未満、例えば -15 kcal 未満、例えば -20 kcal 未満、及び例えば -25 kcal 未満の推定  $G^\circ$  値で標的核酸にハイブリダイズし得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、-10～-60 kcal、例えば -12～-40、例えば -15～-30 kcal、又は -16～-27 kcal、例えば -18～-25 kcal の推定  $G^\circ$  値で標的核酸にハイブリダイズする。

#### 【0046】

##### 標的核酸

本発明によれば、標的核酸は、哺乳動物 Tau をコードする核酸であり、例えば遺伝子、RNA、mRNA、及びプレ mRNA、成熟 mRNA 又は cDNA 配列であり得る。したがって、標的は、Tau 標的核酸又は MAPT 標的核酸と称され得、これらの用語は互換的に使用され得る。本発明のオリゴヌクレオチドは、例えば、哺乳動物 MAPT の標的エクソン領域を標的とし得るか、又は例えば MAPT プレ mRNA のイントロン領域を標的とし得る（表1参照）。

#### 【0047】

10

20

30

40

50

【表1】

## ヒトM A P Tエクソン及びイントロン

ヒトTauプレmRNAのエクソン領域 (配列番号2)			ヒトTauプレmRNAのイントロン領域 (配列番号2)		
番号	始まり	終わり	番号	始まり	終わり
e 1	1	303	i 1	304	67979
e 2	67980	68129	i 2	68130	77517
e 3	77518	77604	i 3	77605	80043
e 4	80044	80130	i 4	80131	84033
e 5	84034	84099	i 5	84100	88837
e 6	88838	89590	i 6	89591	92699
e 7	92700	92755	i 7	92756	95537
e 8	95538	95735	i 8	95736	97119
e 9	97120	97246	i 9	97247	102058
e 10	102059	102324	i 10	102325	115969
e 11	115970	116062	i 11	116063	119902
e 12	119903	119984	i 12	119985	124287
e 13	124288	124400		124401	129623
e 14	129624	134004			

## 【0048】

好適には、標的核酸は、Tauタンパク質、特に哺乳動物Tau、例えばヒトTauをコードする（例えば、ヒト及びサルTauについてのプレmRNA配列を提供する表2及び3を参照されたい）。

## 【0049】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、配列番号1及び2、又はその天然に存在するバリエント（例えば、哺乳動物Tauタンパク質をコードする配列）からなる群より選択される。本発明のオリゴヌクレオチドを研究又は診断に使用する場合、標的核酸は、DNA又はRNAに由来するcDNA又は合成核酸であり得る。

## 【0050】

インビボ又はインビトロ適用のために、本発明のオリゴヌクレオチドは、典型的には、MAPT標的核酸を発現している細胞におけるTauタンパク質の発現を阻害することができる。本発明のオリゴヌクレオチドの核酸塩基の連續配列は、典型的には、オリゴヌクレオチドの長さにわたって測定され、場合により1つ又は2つのミスマッチを除いて、また場合により、オリゴヌクレオチドをコンジュゲートなどの任意の官能基に結合し得るヌクレオチドベースのリンカ領域、又は他の非相補的末端ヌクレオチド（例えば、D'又はD''）を除いて、MAPT標的核酸に相補的である。標的核酸は、いくつかの実施形態では、成熟mRNA又はプレmRNAなどのメッセンジャRNAといったRNA又はDNAであり得る。

## 【0051】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、ヒトTauなどの哺乳動物Tauタンパク質、例えば配列番号1として開示されているようなヒトMAPTプレmRNA配列をコードするRNA又はDNAである。例示的な標的核酸に関する更なる情報は、表2及び3に提供される。

## 【0052】

10

20

30

40

50

【表 2】

種 ヒト ヒニクイザル	染色体 f w d 1 7 1 6	鎖 f w d f w d	ゲノム座標 始まり 4 5 8 9 4 3 8 2 5 8 2 5 7 7 8 6			アセンブリ G R C h 3 8 . p 1 2 M a c a c a — f a s c i c u l a r i s 5 . 0	m R N A [に関する] N C B I 参照配列 * 受入番号 N G — 0 0 7 3 9 8 . 1 N C — 0 2 2 8 7 . 1 ~ 5 8 2 5 7 7 8 6 ~ 5 8 3 9 0 1 8 3
			終わり 4 6 0 2 8 3 3 4 5 8 3 9 0 1 8 3				

種にわたる T a u に関するゲノム及びアセンブリ情報

## 【0 0 5 3】

F w d = 順鎖 ゲノム座標は、プレm R N A配列（ゲノム配列）を提供する。N C B I 参照は、m R N A配列（c D N A配列）を提供する。

## 【0 0 5 4】

\* アメリカ国立生物工学情報センター参照配列データベースは、ゲノム、転写物、及びタンパク質を含む、包括的で統合された、冗長性のない、十分に注釈が付けられた参照配列のセットである。これはwww.ncbi.nlm.nih.gov/refseqで主催されている。

## 【0 0 5 5】

## 【表3】

## 種にわたるTau/MAPTについての配列の詳細

種	RNA型	長さ(n t)	配列番号
ヒト	プレmRNA	1 3 4 0 0 4	1
サル	プレmRNA	1 3 2 2 1 8	2

## 【0056】

## 標的配列

用語「標的配列」とは、本明細書で使用される場合、標的核酸に存在するヌクレオチドの配列を指し、これは本発明のオリゴヌクレオチドに相補的な核酸塩基配列を含む。いくつかの実施形態では、標的配列は、本発明のオリゴヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列に相補的な核酸塩基配列を有する標的核酸上の領域からなる。標的核酸のこの領域は、互換的に標的ヌクレオチド配列、標的配列、又は標的領域と称され得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、単一オリゴヌクレオチドの相補的配列よりも長く、例えば本発明のいくつかのオリゴヌクレオチドによって標的化され得る標的核酸の好ましい領域を表すことができる。

10

## 【0057】

いくつかの実施形態では、標的配列は、表4(R\_1 - R\_2254)のいずれかの領域から選択される配列である。特に、標的配列は、R\_223、R\_738、又はR\_1298からなる領域の群内の領域のうち1つから選択され得る。

20

## 【0058】

30

40

50

## 【表 4 - 1】

本発明のオリゴスクレオチドを用いて標的化され得る配列番号 1 の領域 (r e g.)

領域	長さ (n t)	配列番号 1における位置		領域	配列番号 1における位置		長さ (n t)	配列番号 1における位置
		始まり	終わり		始まり	終わり		
R_1	3 2	4	3 5	R_7 5 2	2 3	4 0 1 1 8	4 0 1 4 0	R_1 5 0 3
R_2	3 2	3 7	6 8	R_7 5 3	4 0	4 0 2 0 9	4 0 2 4 8	R_1 5 0 4
R_3	3 2	7 0	1 0 1	R_7 5 4	2 4	4 0 2 7 3	4 0 2 9 6	R_1 5 0 5
R_4	2 5	1 0 3	1 2 7	R_7 5 5	6 3	4 0 3 0 1	4 0 3 6 3	R_1 5 0 6
R_5	1 8 7	1 5 6	3 4 2	R_7 5 6	3 5	4 0 4 6 1	4 0 4 9 5	R_1 5 0 7
R_6	3 3	3 4 4	3 7 6	R_7 5 7	2 7	4 0 4 9 7	4 0 5 2 3	R_1 5 0 8
R_7	3 7	3 8 5	4 2 1	R_7 5 8	3 3	4 0 5 4 7	4 0 5 7 9	R_1 5 0 9
R_8	4 7	4 4 0	4 8 6	R_7 5 9	4 2	4 0 5 8 7	4 0 6 2 8	R_1 5 1 0
R_9	2 2	4 8 8	5 0 9	R_7 6 0	4 1	4 0 6 3 0	4 0 6 7 0	R_1 5 1 1
R_10	3 8	5 1 1	5 4 8	R_7 6 1	3 4	4 0 6 9 7	4 0 7 3 0	R_1 5 1 2
R_11	6 3	5 8 0	6 4 2	R_7 6 2	5 7	4 0 7 7 2	4 0 8 2 8	R_1 5 1 3
R_12	2 0	6 4 9	6 6 8	R_7 6 3	3 6	4 0 8 3 1	4 0 8 6 6	R_1 5 1 4
R_13	3 2	7 1 0	7 4 1	R_7 6 4	6 0	4 0 8 6 8	4 0 9 2 7	R_1 5 1 5
R_14	3 7	7 4 3	7 7 9	R_7 6 5	2 8	4 0 9 4 1	4 0 9 6 8	R_1 5 1 6
R_15	2 7	7 9 2	8 1 8	R_7 6 6	2 9	4 0 9 7 1	4 0 9 9 9	R_1 5 1 7
R_16	2 3	8 1 4	8 3 6	R_7 6 7	9 6	4 1 0 3 1	4 1 1 2 6	R_1 5 1 8
R_17	1 1 5	8 3 9	9 5 3	R_7 6 8	4 3	4 1 1 2 8	4 1 1 7 0	R_1 5 1 9
R_18	2 5	9 5 5	9 7 9	R_7 6 9	2 2	4 1 2 1 8	4 1 2 3 9	R_1 5 2 0
R_19	8 0	9 8 1	1 0 6 0	R_7 7 0	2 8	4 1 2 6 6	4 1 2 9 3	R_1 5 2 1
R_20	2 3	1 0 7 1	1 0 9 3	R_7 7 1	2 5	4 1 3 1 1	4 1 3 3 5	R_1 5 2 2
R_21	2 6	1 0 9 5	1 1 2 0	R_7 7 2	5 0	4 1 3 5 6	4 1 4 0 5	R_1 5 2 3
R_22	3 2	1 1 7 7	1 2 0 8	R_7 7 3	5 5	4 1 4 2 5	4 1 4 7 9	R_1 5 2 4
R_23	7 8	1 2 3 9	1 3 1 6	R_7 7 4	2 3	4 1 4 8 3	4 1 5 0 5	R_1 5 2 5
R_24	3 4	1 3 3 4	1 3 6 7	R_7 7 5	4 7	4 1 5 1 8	4 1 5 6 4	R_1 5 2 6
								2 1

【表4 - 2】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		始まり	終わり
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり		
R_25	6 8	1 4 0 1	1 4 6 8	R_7 7 6	3 6	4 1 5 8 6	4 1 6 2 1	R_1 5 2 7	4 6	8 7 0 8 0	8 7 1 2 5		
R_26	8 2	1 4 7 0	1 5 5 1	R_7 7 7	7 7	4 1 6 4 1	4 1 7 1 7	R_1 5 2 8	2 3	8 7 1 4 0	8 7 1 6 2		
R_27	9 5	1 5 6 6	1 6 6 0	R_7 7 8	4 8	4 1 7 6 2	4 1 8 0 9	R_1 5 2 9	2 4	8 7 1 6 4	8 7 1 8 7		
R_28	4 3	1 7 0 8	1 7 5 0	R_7 7 9	4 2	4 1 8 3 0	4 1 8 7 1	R_1 5 3 0	4 5	8 7 2 0 9	8 7 2 5 3		
R_29	7 1	1 7 6 2	1 8 3 2	R_7 8 0	5 7	4 1 8 8 8	4 1 9 4 4	R_1 5 3 1	2 1	8 7 2 6 1	8 7 2 8 1		
R_30	3 7	1 8 4 1	1 8 7 7	R_7 8 1	2 5	4 1 9 6 4	4 1 9 8 8	R_1 5 3 2	3 7	8 7 2 9 7	8 7 3 3 3		
R_31	2 6	1 8 7 8	1 9 0 3	R_7 8 2	3 0	4 2 0 0 5	4 2 0 3 4	R_1 5 3 3	6 1	8 7 3 6 7	8 7 4 2 7		
R_32	2 1	1 9 6 0	1 9 8 0	R_7 8 3	3 1	4 2 0 9 6	4 2 1 2 6	R_1 5 3 4	6 9	8 7 5 9 5	8 7 6 6 3		
R_33	2 0	1 9 8 2	2 0 0 1	R_7 8 4	3 0	4 2 1 4 1	4 2 1 7 0	R_1 5 3 5	2 9	8 7 6 6 5	8 7 6 9 3		
R_34	2 7	2 0 1 8	2 0 4 4	R_7 8 5	3 2	4 2 1 7 2	4 2 2 0 3	R_1 5 3 6	2 0	8 7 6 7 9	8 7 6 9 8		
R_35	2 2	2 0 6 1	2 0 8 2	R_7 8 6	5 6	4 2 2 7 9	4 2 3 3 4	R_1 5 3 7	2 0	8 7 7 6 0	8 7 7 7 9		
R_36	2 4	2 1 9 6	2 2 1 9	R_7 8 7	6 3	4 2 3 3 6	4 2 3 9 8	R_1 5 3 8	2 1	8 7 9 1 5	8 7 9 3 5		
R_37	3 0	2 2 3 7	2 2 6 6	R_7 8 8	4 4	4 2 4 3 9	4 2 4 8 2	R_1 5 3 9	2 1	8 7 9 5 2	8 7 9 7 2		
R_38	2 7	2 3 3 4	2 3 6 0	R_7 8 9	2 9	4 2 4 8 6	4 2 5 1 4	R_1 5 4 0	2 0	8 7 9 6 2	8 7 9 8 1		
R_39	2 2	2 3 6 2	2 3 8 3	R_7 9 0	3 0	4 2 5 1 8	4 2 5 4 7	R_1 5 4 1	4 7	8 8 0 1 7	8 8 0 6 3		
R_40	2 2	2 4 1 9	2 4 4 0	R_7 9 1	2 4	4 2 5 8 1	4 2 6 0 4	R_1 5 4 2	3 2	8 8 0 9 9	8 8 1 3 0		
R_41	3 1	2 4 7 2	2 5 0 2	R_7 9 2	3 2	4 2 6 3 1	4 2 6 6 2	R_1 5 4 3	3 3	8 8 1 3 3	8 8 1 6 5		
R_42	2 1	2 5 0 6	2 5 2 6	R_7 9 3	2 4	4 2 6 8 1	4 2 7 0 4	R_1 5 4 4	2 2	8 8 1 7 6	8 8 1 9 7		
R_43	2 1	2 5 4 1	2 5 6 1	R_7 9 4	2 1	4 2 7 1 2	4 2 7 3 2	R_1 5 4 5	3 6	8 8 2 1 6	8 8 2 5 1		
R_44	3 1	2 5 6 5	2 5 9 5	R_7 9 5	4 9	4 2 7 4 5	4 2 7 9 3	R_1 5 4 6	3 5	8 8 2 7 9	8 8 3 1 3		
R_45	2 1	2 5 9 8	2 6 1 8	R_7 9 6	3 5	4 2 8 4 1	4 2 8 7 5	R_1 5 4 7	3 0	8 8 3 5 3	8 8 3 8 2		
R_46	2 8	2 7 2 5	2 7 5 2	R_7 9 7	4 5	4 2 8 7 7	4 2 9 2 1	R_1 5 4 8	3 8	8 8 3 8 4	8 8 4 2 1		
R_47	3 8	2 7 6 9	2 8 0 6	R_7 9 8	2 2	4 2 9 3 7	4 2 9 5 8	R_1 5 4 9	3 7	8 8 4 3 9	8 8 4 7 5		
R_48	5 9	2 9 1 5	2 9 7 3	R_7 9 9	2 0	4 2 9 6 9	4 2 9 8 8	R_1 5 5 0	5 4	8 8 4 9 3	8 8 5 4 6		
R_49	5 0	2 9 7 8	3 0 2 7	R_8 0 0	4 5	4 2 9 7 6	4 3 0 2 0	R_1 5 5 1	2 9	8 8 5 6 1	8 8 5 8 9		
R_50	2 1	3 0 3 5	3 0 5 5	R_8 0 1	2 0	4 3 0 3 5	4 3 0 5 4	R_1 5 5 2	2 1	8 8 5 9 4	8 8 6 1 4		

【表4 - 3】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		長さ (n t)	配列番号1における位置		長さ (n t)	配列番号1における位置	
		始まり	終わり		領域	始まり		領域	始まり
R_51	24	3072	3095	R_802	72	43047	43118	R_1553	23
R_52	22	3171	3192	R_803	23	43136	43158	R_1554	24
R_53	28	3207	3234	R_804	56	43188	43243	R_1555	30
R_54	25	3236	3260	R_805	20	43239	43258	R_1556	27
R_55	33	3262	3294	R_806	20	43279	43298	R_1557	24
R_56	58	3302	3359	R_807	27	43304	43330	R_1558	48
R_57	21	3364	3384	R_808	30	43346	43375	R_1559	35
R_58	36	3417	3452	R_809	64	43408	43471	R_1560	52
R_59	56	3476	3531	R_810	52	43481	43532	R_1561	26
R_60	20	3533	3552	R_811	22	43538	43559	R_1562	32
R_61	20	3554	3573	R_812	29	43561	43589	R_1563	26
R_62	22	3648	3669	R_813	37	43593	43629	R_1564	51
R_63	21	3681	3701	R_814	24	43637	43660	R_1565	34
R_64	20	3756	3775	R_815	21	43697	43717	R_1566	28
R_65	24	3808	3831	R_816	21	43719	43739	R_1567	24
R_66	35	3833	3867	R_817	34	43772	43805	R_1568	24
R_67	46	3869	3914	R_818	21	43818	43838	R_1569	42
R_68	27	3916	3942	R_819	72	43916	43987	R_1570	24
R_69	21	3956	3976	R_820	23	44002	44024	R_1571	48
R_70	41	4009	4049	R_821	26	44041	44066	R_1572	31
R_71	29	4069	4097	R_822	43	44103	44145	R_1573	46
R_72	37	4117	4153	R_823	44	44167	44210	R_1574	24
R_73	23	4160	4182	R_824	73	44216	44288	R_1575	28
R_74	38	4191	4228	R_825	23	44284	44306	R_1576	25
R_75	24	4263	4286	R_826	38	44298	44335	R_1577	21
R_76	75	4288	4362	R_827	56	44380	44435	R_1578	27

【表 4 - 4】

領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_77	40	4 3 8 8	4 4 2 7	R_8 2 8	2 0	4 4 4 4 9	4 4 4 6 8	R_1 5 7 9	3 8	8 9 8 3 3	8 9 8 7 0
R_78	46	4 4 2 9	4 4 7 4	R_8 2 9	5 0	4 4 4 6 3	4 4 5 1 2	R_1 5 8 0	2 3	8 9 8 8 2	8 9 9 0 4
R_79	44	4 5 2 5	4 5 6 8	R_8 3 0	2 1	4 4 5 3 0	4 4 5 5 0	R_1 5 8 1	2 0	8 9 9 6 1	8 9 9 8 0
R_80	28	4 6 0 0	4 6 2 7	R_8 3 1	2 5	4 4 5 4 3	4 4 5 6 7	R_1 5 8 2	3 5	8 9 9 8 2	9 0 0 1 6
R_81	38	4 6 4 6	4 6 8 3	R_8 3 2	3 8	4 4 5 5 2	4 4 5 8 9	R_1 5 8 3	4 4	9 0 0 4 9	9 0 0 9 2
R_82	26	4 6 9 6	4 7 2 1	R_8 3 3	2 8	4 4 6 1 0	4 4 6 3 7	R_1 5 8 4	2 7	9 0 1 2 9	9 0 1 5 5
R_83	32	4 7 3 2	4 7 6 3	R_8 3 4	2 5	4 4 6 2 9	4 4 6 5 3	R_1 5 8 5	2 1	9 0 2 6 4	9 0 2 8 4
R_84	35	4 7 8 7	4 8 2 1	R_8 3 5	4 5	4 4 6 5 1	4 4 6 9 5	R_1 5 8 6	3 5	9 0 2 8 7	9 0 3 2 1
R_85	20	4 8 3 7	4 8 5 6	R_8 3 6	2 8	4 4 7 6 3	4 4 7 9 0	R_1 5 8 7	4 0	9 0 4 4 4	9 0 4 8 3
R_86	36	4 9 0 0	4 9 3 5	R_8 3 7	2 1	4 4 8 2 0	4 4 8 4 0	R_1 5 8 8	7 3	9 0 5 5 8	9 0 6 3 0
R_87	27	5 0 3 3	5 0 5 9	R_8 3 8	3 2	4 4 8 5 7	4 4 8 8 8	R_1 5 8 9	2 0	9 0 6 3 2	9 0 6 5 1
R_88	28	5 0 6 6	5 0 9 3	R_8 3 9	4 7	4 4 8 8 8	4 4 9 3 4	R_1 5 9 0	2 8	9 0 7 0 2	9 0 7 2 9
R_89	46	5 0 9 8	5 1 4 3	R_8 4 0	2 0	4 4 9 9 4	4 5 0 1 3	R_1 5 9 1	3 5	9 0 7 7 1	9 0 8 0 5
R_90	24	5 1 4 5	5 1 6 8	R_8 4 1	2 1	4 5 0 3 2	4 5 0 5 2	R_1 5 9 2	2 7	9 0 7 9 4	9 0 8 2 0
R_91	20	5 1 8 4	5 2 0 3	R_8 4 2	2 3	4 5 0 5 4	4 5 0 7 6	R_1 5 9 3	2 4	9 0 8 1 4	9 0 8 3 7
R_92	40	5 2 0 5	5 2 4 4	R_8 4 3	2 2	4 5 0 7 8	4 5 0 9 9	R_1 5 9 4	3 0	9 0 8 2 7	9 0 8 5 6
R_93	28	5 2 4 6	5 2 7 3	R_8 4 4	3 8	4 5 1 2 9	4 5 1 6 6	R_1 5 9 5	2 1	9 0 8 3 9	9 0 8 5 9
R_94	20	5 3 2 9	5 3 4 8	R_8 4 5	2 1	4 5 2 0 3	4 5 2 2 3	R_1 5 9 6	2 1	9 0 8 7 6	9 0 8 9 6
R_95	58	5 3 6 6	5 4 2 3	R_8 4 6	6 6	4 5 2 3 8	4 5 3 0 3	R_1 5 9 7	2 6	9 0 9 0 1	9 0 9 2 6
R_96	41	5 4 2 5	5 4 6 5	R_8 4 7	3 3	4 5 3 0 4	4 5 3 3 6	R_1 5 9 8	2 9	9 0 9 7 2	9 1 0 0 0
R_97	58	5 5 2 4	5 5 8 1	R_8 4 8	3 7	4 5 3 3 8	4 5 3 7 4	R_1 5 9 9	2 4	9 1 0 3 2	9 1 0 5 5
R_98	20	5 5 8 3	5 6 0 2	R_8 4 9	3 5	4 5 3 9 1	4 5 4 2 5	R_1 6 0 0	4 2	9 1 0 5 7	9 1 0 9 8
R_99	30	5 6 3 5	5 6 6 4	R_8 5 0	2 4	4 5 5 2 6	4 5 5 4 9	R_1 6 0 1	3 0	9 1 1 3 5	9 1 1 6 4
R_100	51	5 6 9 4	5 7 4 4	R_8 5 1	2 5	4 5 5 5 1	4 5 5 7 5	R_1 6 0 2	2 5	9 1 1 8 9	9 1 2 1 3
R_101	42	5 7 7 5	5 8 1 6	R_8 5 2	2 7	4 5 6 7 3	4 5 6 9 9	R_1 6 0 3	2 6	9 1 2 4 7	9 1 2 7 2
R_102	53	5 8 3 8	5 8 9 0	R_8 5 3	6 9	4 5 7 0 8	4 5 7 7 6	R_1 6 0 4	2 1	9 1 2 7 4	9 1 2 9 4

【表4 - 5】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	配列番号1における位置		長さ (n t)	配列番号1における位置
		始まり	終わり		始まり	終わり		
R_103	32	5 8 9 2	5 9 2 3	R_8 5 4	4 8	4 5 8 2 1	4 5 8 6 8	R_16 0 5
R_104	53	5 9 2 5	5 9 7 7	R_8 5 5	3 7	4 5 9 0 7	4 5 9 4 3	R_16 0 6
R_105	28	6 0 0 1	6 0 2 8	R_8 5 6	4 2	4 5 9 8 7	4 6 0 2 8	R_16 0 7
R_106	21	6 0 3 9	6 0 5 9	R_8 5 7	3 7	4 6 0 4 3	4 6 0 7 9	R_16 0 8
R_107	64	6 1 0 6	6 1 6 9	R_8 5 8	3 6	4 6 1 0 4	4 6 1 3 9	R_16 0 9
R_108	65	6 1 7 6	6 2 4 0	R_8 5 9	3 0	4 6 1 4 6	4 6 1 7 5	R_16 1 0
R_109	35	6 2 4 2	6 2 7 6	R_8 6 0	2 5	4 6 1 7 8	4 6 2 0 2	R_16 1 1
R_110	29	6 2 7 6	6 3 0 4	R_8 6 1	2 1	4 6 2 6 1	4 6 2 8 1	R_16 1 2
R_111	38	6 3 0 6	6 3 4 3	R_8 6 2	5 0	4 6 3 0 4	4 6 3 5 3	R_16 1 3
R_112	22	6 3 7 4	6 3 9 5	R_8 6 3	4 0	4 6 3 7 3	4 6 4 1 2	R_16 1 4
R_113	22	6 4 2 2	6 4 4 3	R_8 6 4	2 9	4 6 4 3 5	4 6 4 6 3	R_16 1 5
R_114	28	6 4 6 4	6 4 9 1	R_8 6 5	2 7	4 6 4 6 5	4 6 4 9 1	R_16 1 6
R_115	23	6 5 2 4	6 5 4 6	R_8 6 6	3 6	4 6 5 2 2	4 6 5 5 7	R_16 1 7
R_116	23	6 5 7 4	6 5 9 6	R_8 6 7	3 7	4 6 5 9 0	4 6 6 2 6	R_16 1 8
R_117	54	6 6 1 5	6 6 6 8	R_8 6 8	2 2	4 6 6 6 3	4 6 6 8 4	R_16 1 9
R_118	28	6 7 2 5	6 7 5 2	R_8 6 9	6 0	4 6 6 8 6	4 6 7 4 5	R_16 2 0
R_119	49	6 7 3 8	6 7 8 6	R_8 7 0	3 4	4 6 8 1 1	4 6 8 4 4	R_16 2 1
R_120	25	6 7 8 8	6 8 1 2	R_8 7 1	2 8	4 6 8 4 5	4 6 8 7 2	R_16 2 2
R_121	59	6 8 1 9	6 8 7 7	R_8 7 2	8 5	4 6 8 9 6	4 6 9 8 0	R_16 2 3
R_122	22	6 9 0 8	6 9 2 9	R_8 7 3	2 3	4 7 0 2 7	4 7 0 4 9	R_16 2 4
R_123	26	6 9 3 1	6 9 5 6	R_8 7 4	6 9	4 7 0 5 1	4 7 1 1 9	R_16 2 5
R_124	24	6 9 5 8	6 9 8 1	R_8 7 5	6 2	4 7 1 7 8	4 7 2 3 9	R_16 2 6
R_125	35	6 9 8 4	7 0 1 8	R_8 7 6	4 2	4 7 4 3 0	4 7 4 7 1	R_16 2 7
R_126	32	7 0 2 0	7 0 5 1	R_8 7 7	2 0	4 7 4 7 3	4 7 4 9 2	R_16 2 8
R_127	23	7 0 9 7	7 1 1 9	R_8 7 8	3 8	4 7 5 1 9	4 7 5 5 6	R_16 2 9
R_128	83	7 1 2 1	7 2 0 3	R_8 7 9	3 3	4 7 6 0 5	4 7 6 3 7	R_16 3 0

【表 4 - 6】

領域	長さ (n t)	配列番号 1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1における位置	始まり	終わり
		始まり	終わり			始まり	終わり					
R_129	21	7 2 0 5	7 2 2 5	R_8 8 0	3 4	4 7 6 5 2	4 7 6 8 5	R_16 3 1	2 3	9 2 9 8 3	9 3 0 0 5	
R_130	32	7 2 4 2	7 2 7 3	R_8 8 1	3 3	4 7 6 9 9	4 7 7 3 1	R_16 3 2	4 6	9 3 0 0 7	9 3 0 5 2	
R_131	20	7 2 8 9	7 3 0 8	R_8 8 2	2 9	4 7 7 3 3	4 7 7 6 1	R_16 3 3	3 0	9 3 0 2 2	9 3 0 5 1	
R_132	21	7 3 7 6	7 3 9 6	R_8 8 3	3 6	4 7 7 6 9	4 7 8 0 4	R_16 3 4	2 2	9 3 0 9 4	9 3 1 1 5	
R_133	20	7 3 9 7	7 4 1 6	R_8 8 4	2 2	4 7 8 0 6	4 7 8 2 7	R_16 3 5	2 1	9 3 1 1 7	9 3 1 3 7	
R_134	23	7 4 3 9	7 4 6 1	R_8 8 5	2 8	4 7 8 4 8	4 7 8 7 5	R_16 3 6	3 9	9 3 1 3 9	9 3 1 7 7	
R_135	23	7 4 6 3	7 4 8 5	R_8 8 6	3 1	4 7 9 9 9	4 8 0 2 9	R_16 3 7	1 17	9 3 2 1 4	9 3 3 3 0	
R_136	28	7 4 9 2	7 5 1 9	R_8 8 7	3 6	4 8 0 4 3	4 8 0 7 8	R_16 3 8	3 7	9 3 3 5 9	9 3 3 9 5	
R_137	26	7 5 6 9	7 5 9 4	R_8 8 8	3 7	4 8 0 8 0	4 8 1 1 6	R_16 3 9	4 6	9 3 4 0 9	9 3 4 5 4	
R_138	38	7 6 2 2	7 6 5 9	R_8 8 9	4 2	4 8 1 1 8	4 8 1 5 9	R_16 4 0	3 2	9 3 5 0 8	9 3 5 3 9	
R_139	25	7 7 0 5	7 7 2 9	R_8 9 0	7 8	4 8 1 9 5	4 8 2 7 2	R_16 4 1	2 8	9 3 5 4 1	9 3 5 6 8	
R_140	20	7 7 0 5	7 7 2 4	R_8 9 1	7 0	4 8 2 9 4	4 8 3 6 3	R_16 4 2	3 3	9 3 5 7 0	9 3 6 0 2	
R_141	28	7 7 7 4	7 8 0 1	R_8 9 2	2 8	4 8 3 7 7	4 8 4 0 4	R_16 4 3	2 2	9 3 6 4 7	9 3 6 6 8	
R_142	20	7 8 5 5	7 8 7 4	R_8 9 3	2 0	4 8 4 0 6	4 8 4 2 5	R_16 4 4	2 6	9 3 6 7 4	9 3 6 9 9	
R_143	23	7 8 8 5	7 9 0 7	R_8 9 4	2 2	4 8 4 3 8	4 8 4 5 9	R_16 4 5	2 8	9 3 7 1 6	9 3 7 4 3	
R_144	35	7 9 3 3	7 9 6 7	R_8 9 5	2 0	4 8 4 8 5	4 8 5 0 4	R_16 4 6	7 2	9 3 7 7 0	9 3 8 4 1	
R_145	21	7 9 3 7	7 9 5 7	R_8 9 6	2 3	4 8 5 3 2	4 8 5 5 4	R_16 4 7	3 6	9 3 8 9 7	9 3 9 3 2	
R_146	20	7 9 3 7	7 9 5 6	R_8 9 7	3 2	4 8 5 6 4	4 8 5 9 5	R_16 4 8	2 5	9 4 0 0 7	9 4 0 3 1	
R_147	23	7 9 4 8	7 9 7 0	R_8 9 8	4 3	4 8 6 2 7	4 8 6 6 9	R_16 4 9	2 5	9 4 1 2 1	9 4 1 4 5	
R_148	26	7 9 5 2	7 9 7 7	R_8 9 9	3 2	4 8 6 7 1	4 8 7 0 2	R_16 5 0	2 0	9 4 2 2 7	9 4 2 4 6	
R_149	25	7 9 5 3	7 9 7 7	R_9 0 0	3 0	4 8 7 4 4	4 8 7 7 3	R_16 5 1	6 9	9 4 2 9 5	9 4 3 6 3	
R_150	30	8 0 0 9	8 0 3 8	R_9 0 1	2 4	4 8 7 8 2	4 8 8 0 5	R_16 5 2	4 9	9 4 3 7 1	9 4 4 1 9	
R_151	31	8 0 4 3	8 0 7 3	R_9 0 2	2 1	4 8 7 9 7	4 8 8 1 7	R_16 5 3	4 0	9 4 4 2 6	9 4 4 6 5	
R_152	20	8 1 2 5	8 1 4 4	R_9 0 3	2 2	4 8 8 0 2	4 8 8 2 3	R_16 5 4	7 3	9 4 4 7 8	9 4 5 5 0	
R_153	21	8 1 4 6	8 1 6 6	R_9 0 4	5 4	4 8 8 0 8	4 8 8 6 1	R_16 5 5	3 5	9 4 5 7 1	9 4 6 0 5	
R_154	36	8 1 6 8	8 2 0 3	R_9 0 5	3 8	4 8 9 2 4	4 8 9 6 1	R_16 5 6	6 3	9 4 6 0 7	9 4 6 6 9	

【表4-7】

領域	長さ (n <sub>t</sub> )	配列番号 1 における位置		領域	配列番号 1 における位置		長さ (n <sub>t</sub> )	配列番号 1 における位置
		始まり	終わり		始まり	終わり		
R_155	4.4	8 2 4 5	8 2 8 8	R_9 0 6	2 0	4 8 9 6 6	4 8 9 8 5	R_1 6 5 7
R_156	2.9	8 3 2 4	8 3 5 2	R_9 0 7	2 5	4 9 0 1 0	4 9 0 3 4	R_1 6 5 8
R_157	4.3	8 3 5 5	8 3 9 7	R_9 0 8	2 1	4 9 0 6 7	4 9 0 8 7	R_1 6 5 9
R_158	2.3	8 3 9 9	8 4 2 1	R_9 0 9	6 1	4 9 1 4 5	4 9 2 0 5	R_1 6 6 0
R_159	2.6	8 4 5 7	8 4 8 2	R_9 1 0	8 1	4 9 2 0 7	4 9 2 8 7	R_1 6 6 1
R_160	5.4	8 4 8 6	8 5 3 9	R_9 1 1	3 5	4 9 2 8 9	4 9 3 2 3	R_1 6 6 2
R_161	4.3	8 5 4 1	8 5 8 3	R_9 1 2	4 1	4 9 3 2 5	4 9 3 6 5	R_1 6 6 3
R_162	2.6	8 5 8 5	8 6 1 0	R_9 1 3	9 9	4 9 4 0 0	4 9 4 9 8	R_1 6 6 4
R_163	2.6	8 6 3 7	8 6 6 2	R_9 1 4	3 0	4 9 5 0 7	4 9 5 3 6	R_1 6 6 5
R_164	3.7	8 6 7 8	8 7 1 4	R_9 1 5	2 4	4 9 5 3 8	4 9 5 6 1	R_1 6 6 6
R_165	2.4	8 7 4 2	8 7 6 5	R_9 1 6	2 3	4 9 5 6 3	4 9 5 8 5	R_1 6 6 7
R_166	3.7	8 8 1 2	8 8 4 8	R_9 1 7	2 7	4 9 6 1 2	4 9 6 3 8	R_1 6 6 8
R_167	3.7	8 8 6 8	8 9 0 4	R_9 1 8	3 3	4 9 6 5 4	4 9 6 8 6	R_1 6 6 9
R_168	2.1	9 0 1 5	9 0 3 5	R_9 1 9	3 7	4 9 6 9 7	4 9 7 3 3	R_1 6 7 0
R_169	2.8	9 0 6 5	9 0 9 2	R_9 2 0	2 8	4 9 7 5 1	4 9 7 7 8	R_1 6 7 1
R_170	2.0	9 1 8 0	9 1 9 9	R_9 2 1	2 0	4 9 8 7 0	4 9 8 8 9	R_1 6 7 2
R_171	2.3	9 1 9 1	9 2 1 3	R_9 2 2	4 2	4 9 8 9 0	4 9 9 3 1	R_1 6 7 3
R_172	2.4	9 2 0 3	9 2 2 6	R_9 2 3	3 8	4 9 9 6 4	5 0 0 0 1	R_1 6 7 4
R_173	2.8	9 2 1 5	9 2 4 2	R_9 2 4	1 0 6	5 0 0 0 3	5 0 1 0 8	R_1 6 7 5
R_174	2.1	9 2 4 4	9 2 6 4	R_9 2 5	2 9	5 0 1 1 0	5 0 1 3 8	R_1 6 7 6
R_175	2.3	9 2 6 0	9 2 8 2	R_9 2 6	2 4	5 0 3 9 4	5 0 4 1 7	R_1 6 7 7
R_176	2.5	9 2 6 6	9 2 9 0	R_9 2 7	4 2	5 0 4 7 3	5 0 5 1 4	R_1 6 7 8
R_177	2.3	9 2 6 6	9 2 8 8	R_9 2 8	2 7	5 0 5 7 8	5 0 6 0 4	R_1 6 7 9
R_178	2.4	9 2 6 7	9 2 9 0	R_9 2 9	4 2	5 0 6 0 6	5 0 6 4 7	R_1 6 8 0
R_179	2.1	9 2 6 7	9 2 8 7	R_9 3 0	4 2	5 0 6 9 2	5 0 7 3 3	R_1 6 8 1
R_180	2.2	9 2 6 7	9 2 8 8	R_9 3 1	2 0	5 0 7 6 3	5 0 7 8 2	R_1 6 8 2

【表 4 - 8】

領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_181	23	9 2 6 8	9 2 9 0	R_9 3 2	3 4	5 0 8 0 8	5 0 8 4 1	R_1 6 8 3	2 2	9 6 5 8 9	9 6 6 1 0
R_182	21	9 2 7 0	9 2 9 0	R_9 3 3	4 8	5 0 8 4 7	5 0 8 9 4	R_1 6 8 4	2 2	9 6 6 5 5	9 6 6 7 6
R_183	23	9 2 8 9	9 3 1 1	R_9 3 4	5 5	5 0 9 5 5	5 1 0 0 9	R_1 6 8 5	5 2	9 6 7 1 4	9 6 7 6 5
R_184	20	9 2 9 2	9 3 1 1	R_9 3 5	2 1	5 1 0 1 1	5 1 0 3 1	R_1 6 8 6	2 3	9 6 7 7 6	9 6 7 9 8
R_185	22	9 3 3 0	9 3 5 1	R_9 3 6	5 8	5 1 0 7 1	5 1 1 2 8	R_1 6 8 7	2 5	9 6 7 9 8	9 6 8 2 2
R_186	20	9 3 3 4	9 3 5 3	R_9 3 7	8 5	5 1 1 3 8	5 1 2 2 2	R_1 6 8 8	3 6	9 6 8 3 8	9 6 8 7 3
R_187	22	1 0 0 8 3	1 0 1 0 4	R_9 3 8	2 2	5 1 2 7 3	5 1 2 9 4	R_1 6 8 9	4 4	9 6 8 9 5	9 6 9 3 8
R_188	23	1 0 0 9 2	1 0 1 1 4	R_9 3 9	4 0	5 1 3 3 0	5 1 3 6 9	R_1 6 9 0	2 1	9 6 9 4 0	9 6 9 6 0
R_189	38	1 0 1 1 9	1 0 1 5 6	R_9 4 0	2 0	5 1 3 4 3	5 1 3 6 2	R_1 6 9 1	2 4	9 6 9 9 3	9 7 0 1 6
R_190	20	1 0 2 5 5	1 0 2 7 4	R_9 4 1	7 1	5 1 4 9 8	5 1 5 6 8	R_1 6 9 2	2 4	9 7 0 3 8	9 7 0 6 1
R_191	21	1 0 2 5 7	1 0 2 7 7	R_9 4 2	3 5	5 1 5 7 0	5 1 6 0 4	R_1 6 9 3	2 2	9 7 0 7 3	9 7 0 9 4
R_192	28	1 0 3 0 5	1 0 3 3 2	R_9 4 3	2 0	5 1 6 3 9	5 1 6 5 8	R_1 6 9 4	2 5	9 7 1 0 6	9 7 1 3 0
R_193	63	1 0 3 5 8	1 0 4 2 0	R_9 4 4	3 1	5 1 6 8 0	5 1 7 1 0	R_1 6 9 5	2 0	9 7 1 3 2	9 7 1 5 1
R_194	28	1 0 4 9 8	1 0 5 2 5	R_9 4 5	7 5	5 1 7 1 2	5 1 7 8 6	R_1 6 9 6	2 3	9 7 1 6 2	9 7 1 8 4
R_195	27	1 0 5 9 7	1 0 6 2 3	R_9 4 6	5 7	5 1 7 8 8	5 1 8 4 4	R_1 6 9 7	3 8	9 7 1 8 6	9 7 2 2 3
R_196	24	1 0 6 2 5	1 0 6 4 8	R_9 4 7	5 7	5 1 8 4 6	5 1 9 0 2	R_1 6 9 8	3 2	9 7 2 2 5	9 7 2 5 6
R_197	56	1 0 6 6 6	1 0 7 2 1	R_9 4 8	3 3	5 1 9 2 8	5 1 9 6 0	R_1 6 9 9	4 1	9 7 2 5 8	9 7 2 9 8
R_198	27	1 0 7 4 1	1 0 7 6 7	R_9 4 9	3 3	5 1 9 6 2	5 1 9 9 4	R_1 7 0 0	3 4	9 7 3 0 0	9 7 3 3 3
R_199	21	1 0 7 7 7	1 0 7 9 7	R_9 5 0	2 0	5 2 0 1 2	5 2 0 3 1	R_1 7 0 1	2 0	9 7 3 4 2	9 7 3 6 1
R_200	38	1 0 7 9 9	1 0 8 3 6	R_9 5 1	5 2	5 2 0 2 4	5 2 0 7 5	R_1 7 0 2	2 1	9 7 4 8 6	9 7 5 0 6
R_201	30	1 0 8 4 0	1 0 8 6 9	R_9 5 2	2 0	5 2 1 8 3	5 2 2 0 2	R_1 7 0 3	2 4	9 7 5 3 2	9 7 5 5 5
R_202	24	1 0 8 7 1	1 0 8 9 4	R_9 5 3	3 1	5 2 3 1 6	5 2 3 4 6	R_1 7 0 4	2 0	9 7 5 9 2	9 7 6 1 1
R_203	30	1 0 9 1 1	1 0 9 4 0	R_9 5 4	5 4	5 2 3 4 8	5 2 4 0 1	R_1 7 0 5	2 1	9 7 6 0 6	9 7 6 2 6
R_204	49	1 0 9 4 2	1 0 9 9 0	R_9 5 5	2 4	5 2 4 0 8	5 2 4 3 1	R_1 7 0 6	2 0	9 7 6 9 0	9 7 7 0 9
R_205	21	1 0 9 9 2	1 1 0 1 2	R_9 5 6	2 5	5 2 4 3 3	5 2 4 5 7	R_1 7 0 7	4 3	9 7 6 9 4	9 7 7 3 6
R_206	69	1 1 0 1 8	1 1 0 8 6	R_9 5 7	6 8	5 2 4 5 2	5 2 5 1 9	R_1 7 0 8	2 6	9 7 7 4 0	9 7 7 6 5

【表4 - 9】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置	
		始まり	終わり		始まり	終わり	始まり	終わり		始まり	終わり	始まり	終わり
R_207	30	1 1 0 8 9	1 1 1 1 8	R_9 5 8	4 2	5 2 5 2 1	5 2 5 6 2	R_1 7 0 9	2 8	9 7 7 6 7	9 7 7 9 4		
R_208	42	1 1 1 2 7	1 1 1 6 8	R_9 5 9	4 1	5 2 5 6 9	5 2 6 0 9	R_1 7 1 0	6 4	9 7 8 2 0	9 7 8 8 3		
R_209	25	1 1 1 9 3	1 1 2 1 7	R_9 6 0	2 1	5 2 6 2 6	5 2 6 4 6	R_1 7 1 1	3 2	9 7 9 2 8	9 7 9 5 9		
R_210	68	1 1 2 7 9	1 1 3 4 6	R_9 6 1	2 1	5 2 6 7 6	5 2 6 9 6	R_1 7 1 2	4 0	9 8 0 0 8	9 8 0 4 7		
R_211	42	1 1 3 6 7	1 1 4 0 8	R_9 6 2	7 1	5 2 7 0 4	5 2 7 7 4	R_1 7 1 3	4 9	9 8 1 0 3	9 8 1 5 1		
R_212	43	1 1 4 1 0	1 1 4 5 2	R_9 6 3	3 1	5 2 7 8 4	5 2 8 1 4	R_1 7 1 4	3 3	9 8 1 6 6	9 8 1 9 8		
R_213	54	1 1 4 5 8	1 1 5 1 1	R_9 6 4	2 2	5 2 8 2 6	5 2 8 4 7	R_1 7 1 5	2 6	9 8 2 0 0	9 8 2 2 5		
R_214	79	1 1 5 5 6	1 1 6 3 4	R_9 6 5	2 5	5 2 8 7 4	5 2 8 9 8	R_1 7 1 6	3 2	9 8 3 2 4	9 8 3 5 5		
R_215	37	1 1 6 4 8	1 1 6 8 4	R_9 6 6	8 0	5 2 9 1 5	5 2 9 9 4	R_1 7 1 7	2 1	9 8 3 3 3	9 8 3 5 3		
R_216	31	1 1 6 9 1	1 1 7 2 1	R_9 6 7	2 1	5 3 0 2 7	5 3 0 4 7	R_1 7 1 8	2 1	9 8 4 6 7	9 8 4 8 7		
R_217	28	1 1 7 2 4	1 1 7 5 1	R_9 6 8	4 4	5 3 1 3 0	5 3 1 7 3	R_1 7 1 9	2 2	9 8 5 0 6	9 8 5 2 7		
R_218	81	1 1 8 0 0	1 1 8 8 0	R_9 6 9	2 1	5 3 1 7 5	5 3 1 9 5	R_1 7 2 0	3 1	9 8 5 7 7	9 8 6 0 7		
R_219	20	1 1 9 0 5	1 1 9 2 4	R_9 7 0	2 4	5 3 1 8 1	5 3 2 0 4	R_1 7 2 1	3 2	9 8 6 8 1	9 8 7 1 2		
R_220	21	1 1 9 2 8	1 1 9 4 8	R_9 7 1	2 2	5 3 2 3 3	5 3 2 5 4	R_1 7 2 2	2 3	9 8 7 5 1	9 8 7 7 3		
R_221	50	1 1 9 5 0	1 1 9 9 9	R_9 7 2	2 0	5 3 2 6 2	5 3 2 8 1	R_1 7 2 3	3 7	9 8 7 8 9	9 8 8 2 5		
R_222	20	1 2 0 3 0	1 2 0 4 9	R_9 7 3	2 2	5 3 3 1 5	5 3 3 3 6	R_1 7 2 4	3 7	9 8 9 3 0	9 8 9 6 6		
R_223	61	1 2 0 5 1	1 2 1 1 1	R_9 7 4	2 0	5 3 3 5 2	5 3 3 7 1	R_1 7 2 5	4 0	9 8 9 6 9	9 9 0 0 8		
R_224	23	1 2 1 4 7	1 2 1 6 9	R_9 7 5	7 2	5 3 3 9 0	5 3 4 6 1	R_1 7 2 6	2 1	9 9 0 1 5	9 9 0 3 5		
R_225	25	1 2 1 7 1	1 2 1 9 5	R_9 7 6	4 2	5 3 4 7 3	5 3 5 1 4	R_1 7 2 7	4 5	9 9 2 3 1	9 9 2 7 5		
R_226	23	1 2 1 9 7	1 2 2 1 9	R_9 7 7	2 5	5 3 5 3 4	5 3 5 5 8	R_1 7 2 8	3 8	9 9 3 4 5	9 9 3 8 2		
R_227	45	1 2 2 2 1	1 2 2 6 5	R_9 7 8	3 0	5 3 5 6 0	5 3 5 8 9	R_1 7 2 9	4 6	9 9 3 8 7	9 9 4 3 2		
R_228	43	1 2 3 0 4	1 2 3 4 6	R_9 7 9	2 3	5 3 6 0 0	5 3 6 2 2	R_1 7 3 0	2 5	9 9 4 3 4	9 9 4 5 8		
R_229	51	1 2 3 5 3	1 2 4 0 3	R_9 8 0	2 8	5 3 6 3 7	5 3 6 6 4	R_1 7 3 1	2 1	9 9 5 1 5	9 9 5 3 5		
R_230	23	1 2 4 0 5	1 2 4 2 7	R_9 8 1	2 4	5 3 6 9 6	5 3 7 1 9	R_1 7 3 2	2 3	9 9 5 6 5	9 9 5 8 7		
R_231	62	1 2 4 7 5	1 2 5 3 6	R_9 8 2	2 1	5 3 7 3 8	5 3 7 5 8	R_1 7 3 3	2 1	9 9 6 5 8	9 9 6 7 8		
R_232	28	1 2 5 3 8	1 2 5 6 5	R_9 8 3	2 2	5 3 7 5 3	5 3 7 7 4	R_1 7 3 4	4 3	9 9 7 1 8	9 9 7 6 0		

【表 4 - 10】

領域	長さ (n t)	記列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	記列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	記列番号 1 における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_233	2.8	1 2 5 8 7	1 2 6 1 4	R_9 8 4	2 3	5 3 7 5 9	5 3 7 8 1	R_1 7 3 5	3 0	9 9 7 6 2	9 9 7 9 1
R_234	2.1	1 2 6 1 5	1 2 6 3 5	R_9 8 5	3 0	5 3 7 9 3	5 3 8 2 2	R_1 7 3 6	6 2	9 9 8 2 0	9 9 8 8 1
R_235	2.9	1 2 6 3 7	1 2 6 6 5	R_9 8 6	2 3	5 3 8 9 5	5 3 9 1 7	R_1 7 3 7	2 1	9 9 9 3 3	9 9 9 5 3
R_236	3.8	1 2 6 8 4	1 2 7 2 1	R_9 8 7	2 5	5 3 9 1 0	5 3 9 3 4	R_1 7 3 8	2 6	9 9 9 8 6	1 0 0 0 1 1
R_237	3.4	1 2 7 4 6	1 2 7 7 9	R_9 8 8	2 1	5 3 9 7 9	5 3 9 9 9	R_1 7 3 9	2 9	1 0 0 0 1 3	1 0 0 0 4 1
R_238	2.0	1 2 7 9 9	1 2 8 1 8	R_9 8 9	2 0	5 3 9 9 6	5 4 0 1 5	R_1 7 4 0	7 1	1 0 0 0 6 3	1 0 0 1 3 3
R_239	3.3	1 2 8 2 2	1 2 8 5 4	R_9 9 0	2 1	5 4 0 2 7	5 4 0 4 7	R_1 7 4 1	3 2	1 0 0 1 6 9	1 0 0 2 0 0
R_240	3.7	1 2 8 5 6	1 2 8 9 2	R_9 9 1	2 8	5 4 0 4 9	5 4 0 7 6	R_1 7 4 2	2 1	1 0 0 2 4 8	1 0 0 2 6 8
R_241	2.0	1 2 8 9 4	1 2 9 1 3	R_9 9 2	4 0	5 4 1 6 2	5 4 2 0 1	R_1 7 4 3	3 0	1 0 0 2 6 3	1 0 0 2 9 2
R_242	2.3	1 2 9 3 3	1 2 9 5 5	R_9 9 3	2 0	5 4 2 1 8	5 4 2 3 7	R_1 7 4 4	3 8	1 0 0 2 9 6	1 0 0 3 3 3
R_243	5.0	1 3 0 5 7	1 3 1 0 6	R_9 9 4	7 7	5 4 2 3 9	5 4 3 1 5	R_1 7 4 5	2 2	1 0 0 3 5 9	1 0 0 3 8 0
R_244	3.7	1 3 1 3 3	1 3 1 6 9	R_9 9 5	5 0	5 4 3 1 7	5 4 3 6 6	R_1 7 4 6	2 3	1 0 0 3 7 5	1 0 0 3 9 7
R_245	5.1	1 3 2 2 7	1 3 2 7 7	R_9 9 6	2 1	5 4 3 6 8	5 4 3 8 8	R_1 7 4 7	2 3	1 0 0 3 8 4	1 0 0 4 0 6
R_246	2.2	1 3 3 4 8	1 3 3 6 9	R_9 9 7	3 2	5 4 4 0 6	5 4 4 3 7	R_1 7 4 8	2 4	1 0 0 6 3 9	1 0 0 6 6 2
R_247	2.9	1 3 3 8 0	1 3 4 0 8	R_9 9 8	3 3	5 4 4 3 9	5 4 4 7 1	R_1 7 4 9	2 4	1 0 0 6 4 5	1 0 0 6 6 8
R_248	4.1	1 3 4 1 0	1 3 4 5 0	R_9 9 9	2 0	5 4 5 0 7	5 4 5 2 6	R_1 7 5 0	2 0	1 0 0 6 6 6	1 0 0 6 8 5
R_249	3.2	1 3 4 5 2	1 3 4 8 3	R_1 0 0 0	5 5	5 4 5 2 8	5 4 5 8 2	R_1 7 5 1	2 3	1 0 0 6 9 5	1 0 0 7 1 7
R_250	4.5	1 3 4 8 3	1 3 5 2 7	R_1 0 0 1	2 1	5 4 5 8 4	5 4 6 0 4	R_1 7 5 2	2 0	1 0 0 7 4 6	1 0 0 7 6 5
R_251	3.2	1 3 5 2 9	1 3 5 6 0	R_1 0 0 2	4 2	5 4 6 0 6	5 4 6 4 7	R_1 7 5 3	3 4	1 0 0 7 7 1	1 0 0 8 0 4
R_252	2.1	1 3 5 6 9	1 3 5 8 9	R_1 0 0 3	1 1 8	5 4 6 5 1	5 4 7 6 8	R_1 7 5 4	2 1	1 0 0 8 0 1	1 0 0 8 2 1
R_253	5.0	1 3 5 9 1	1 3 6 4 0	R_1 0 0 4	2 3	5 4 8 3 3	5 4 8 5 5	R_1 7 5 5	2 6	1 0 0 8 2 3	1 0 0 8 4 8
R_254	8.8	1 3 7 7 0	1 3 8 5 7	R_1 0 0 5	2 8	5 4 8 5 7	5 4 8 8 4	R_1 7 5 6	2 0	1 0 0 8 5 7	1 0 0 8 7 6
R_255	2.0	1 3 8 6 1	1 3 8 8 0	R_1 0 0 6	5 7	5 4 8 8 7	5 4 9 4 3	R_1 7 5 7	3 4	1 0 0 8 9 9	1 0 0 9 3 2
R_256	3.2	1 3 8 8 2	1 3 9 1 3	R_1 0 0 7	2 9	5 4 9 7 3	5 5 0 0 1	R_1 7 5 8	2 1	1 0 0 9 6 5	1 0 0 9 8 5
R_257	5.5	1 3 9 3 6	1 3 9 9 0	R_1 0 0 8	2 1	5 5 0 1 4	5 5 0 3 4	R_1 7 5 9	3 2	1 0 1 0 1 7	1 0 1 0 4 8
R_258	3.9	1 3 9 9 2	1 4 0 3 0	R_1 0 0 9	2 8	5 5 0 7 4	5 5 1 0 1	R_1 7 6 0	2 1	1 0 1 0 8 5	1 0 1 1 0 5

【表 4 - 11】

領域	配列番号 1 における位置		領域	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)		配列番号 1 における位置	
	長さ (n t)	始まり		長さ (n t)	始まり		長さ (n t)	始まり		
R_259	34	1 4 0 3 3	1 4 0 6 6	R_1010	21	5 5 1 3 4	5 5 1 5 4	R_1761	26	1 0 1 1 9 5
R_260	35	1 4 0 6 8	1 4 1 0 2	R_1011	38	5 5 1 7 1	5 5 2 0 8	R_1762	23	1 0 1 2 2 7
R_261	27	1 4 1 0 4	1 4 1 3 0	R_1012	31	5 5 2 1 0	5 5 2 4 0	R_1763	30	1 0 1 3 2 4
R_262	20	1 4 1 4 0	1 4 1 5 9	R_1013	80	5 5 2 4 8	5 5 3 2 7	R_1764	20	1 0 1 3 5 7
R_263	51	1 4 1 8 0	1 4 2 3 0	R_1014	25	5 5 3 2 9	5 5 3 5 3	R_1765	21	1 0 1 4 1 5
R_264	20	1 4 2 3 2	1 4 2 5 1	R_1015	23	5 5 3 6 5	5 5 3 8 7	R_1766	20	1 0 1 4 4 4
R_265	107	1 4 2 5 3	1 4 3 5 9	R_1016	43	5 5 4 2 4	5 5 4 6 6	R_1767	37	1 0 1 4 6 5
R_266	72	1 4 3 6 7	1 4 4 3 8	R_1017	51	5 5 5 3 9	5 5 5 8 9	R_1768	25	1 0 1 4 9 7
R_267	69	1 4 5 0 3	1 4 5 7 1	R_1018	27	5 5 5 9 1	5 5 6 1 7	R_1769	42	1 0 1 5 2 3
R_268	27	1 4 5 9 5	1 4 6 2 1	R_1019	29	5 5 6 1 9	5 5 6 4 7	R_1770	26	1 0 1 5 7 6
R_269	35	1 4 6 2 9	1 4 6 6 3	R_1020	30	5 5 6 5 3	5 5 6 8 2	R_1771	34	1 0 1 6 2 0
R_270	58	1 4 7 3 2	1 4 7 8 9	R_1021	29	5 5 7 2 4	5 5 7 5 2	R_1772	36	1 0 1 6 7 9
R_271	25	1 4 8 0 5	1 4 8 2 9	R_1022	33	5 5 7 7 8	5 5 8 1 0	R_1773	39	1 0 1 7 3 4
R_272	56	1 4 8 5 1	1 4 9 0 6	R_1023	76	5 5 8 4 8	5 5 9 2 3	R_1774	24	1 0 1 7 7 9
R_273	53	1 4 9 5 4	1 5 0 0 6	R_1024	33	5 5 9 9 2	5 6 0 2 4	R_1775	71	1 0 1 8 1 7
R_274	39	1 5 0 2 6	1 5 0 6 4	R_1025	29	5 6 0 2 6	5 6 0 5 4	R_1776	67	1 0 1 9 1 3
R_275	21	1 5 0 6 6	1 5 0 8 6	R_1026	59	5 6 0 8 0	5 6 1 3 8	R_1777	28	1 0 1 9 8 9
R_276	22	1 5 1 3 8	1 5 1 5 9	R_1027	26	5 6 1 5 5	5 6 1 8 0	R_1778	28	1 0 2 0 2 5
R_277	107	1 5 1 5 7	1 5 2 6 3	R_1028	22	5 6 1 9 6	5 6 2 1 7	R_1779	33	1 0 2 0 5 4
R_278	24	1 5 2 4 9	1 5 2 7 2	R_1029	21	5 6 2 2 5	5 6 2 4 5	R_1780	23	1 0 2 0 8 8
R_279	22	1 5 2 7 7	1 5 2 9 8	R_1030	31	5 6 2 7 4	5 6 3 0 4	R_1781	44	1 0 2 1 1 2
R_280	38	1 5 3 0 0	1 5 3 3 7	R_1031	24	5 6 3 3 8	5 6 3 6 1	R_1782	22	1 0 2 1 6 1
R_281	24	1 5 4 1 4	1 5 4 3 7	R_1032	22	5 6 4 1 0	5 6 4 3 1	R_1783	65	1 0 2 2 0 2
R_282	21	1 5 4 7 6	1 5 4 9 6	R_1033	36	5 6 4 3 3	5 6 4 6 8	R_1784	23	1 0 2 2 6 8
R_283	23	1 5 6 1 7	1 5 6 3 9	R_1034	22	5 6 5 2 1	5 6 5 4 2	R_1785	35	1 0 2 2 9 2
R_284	58	1 5 6 7 1	1 5 7 2 8	R_1035	30	5 6 5 6 7	5 6 5 9 6	R_1786	32	1 0 2 3 5 2
										1 0 2 3 8 3

【表 4 - 12】

領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	配列番号 1 における位置		長さ (n t)	配列番号 1 における位置	
		始まり	終わり		始まり	終わり		始まり	終わり
R_285	36	15730	15765	R_1036	55	56641	56695	R_1787	29
R_286	29	15840	15868	R_1037	44	56697	56740	R_1788	29
R_287	27	15870	15896	R_1038	43	56761	56803	R_1789	77
R_288	50	15926	15975	R_1039	72	56805	56876	R_1790	39
R_289	27	16008	16034	R_1040	30	56885	56914	R_1791	32
R_290	46	16109	16154	R_1041	44	56916	56959	R_1792	22
R_291	27	16159	16185	R_1042	67	56961	57027	R_1793	20
R_292	30	16245	16274	R_1043	30	57033	57062	R_1794	20
R_293	44	16296	16339	R_1044	20	57167	57186	R_1795	23
R_294	20	16316	16335	R_1045	49	57211	57259	R_1796	24
R_295	48	16371	16418	R_1046	24	57348	57371	R_1797	27
R_296	36	16447	16482	R_1047	43	57434	57476	R_1798	54
R_297	36	16485	16520	R_1048	73	57536	57608	R_1799	21
R_298	26	16532	16557	R_1049	86	57641	57726	R_1800	34
R_299	21	16582	16602	R_1050	27	57754	57780	R_1801	58
R_300	83	16604	16686	R_1051	20	57786	57805	R_1802	25
R_301	63	16688	16750	R_1052	21	57807	57827	R_1803	20
R_302	75	16766	16840	R_1053	27	57829	57855	R_1804	26
R_303	24	16918	16941	R_1054	41	57857	57897	R_1805	21
R_304	32	16947	16978	R_1055	51	57899	57949	R_1806	49
R_305	31	17007	17037	R_1056	26	57981	58006	R_1807	61
R_306	45	17039	17083	R_1057	48	58008	58055	R_1808	28
R_307	25	17085	17109	R_1058	26	58057	58082	R_1809	22
R_308	30	17111	17140	R_1059	32	58097	58128	R_1810	24
R_309	29	17179	17207	R_1060	40	58138	58177	R_1811	36
R_310	34	17292	17325	R_1061	38	58192	58229	R_1812	72

【表4 - 13】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_311	28	17292	17319	R_1062	26	58235	58260	R_1813	23	104504	104526
R_312	28	17309	17336	R_1063	57	58375	58431	R_1814	54	104544	104597
R_313	21	17316	17336	R_1064	25	58444	58468	R_1815	20	104599	104618
R_314	21	17319	17339	R_1065	55	58484	58538	R_1816	22	104632	104653
R_315	22	17326	17347	R_1066	26	58555	58580	R_1817	25	104710	104734
R_316	52	17349	17400	R_1067	20	58582	58601	R_1818	22	104738	104759
R_317	20	17416	17435	R_1068	23	58604	58626	R_1819	40	104783	104822
R_318	39	17445	17483	R_1069	32	58650	58681	R_1820	42	104824	104865
R_319	43	17485	17527	R_1070	70	58740	58809	R_1821	21	104919	104939
R_320	74	17587	17660	R_1071	32	58889	58920	R_1822	23	105014	105036
R_321	38	17667	17704	R_1072	25	58927	58951	R_1823	58	105040	105097
R_322	25	17706	17730	R_1073	22	58953	58974	R_1824	25	105111	105135
R_323	45	17796	17840	R_1074	35	58993	59027	R_1825	50	105137	105186
R_324	53	17855	17907	R_1075	48	59029	59076	R_1826	22	105188	105209
R_325	44	17909	17952	R_1076	45	59079	59123	R_1827	40	105283	105322
R_326	20	17954	17973	R_1077	31	59125	59155	R_1828	31	105393	105423
R_327	34	17975	18008	R_1078	31	59183	59213	R_1829	29	105427	105455
R_328	20	18010	18029	R_1079	20	59243	59262	R_1830	72	105457	105528
R_329	46	18031	18076	R_1080	35	59264	59298	R_1831	30	105544	105573
R_330	26	18078	18103	R_1081	24	59303	59326	R_1832	39	105683	105721
R_331	29	18136	18164	R_1082	39	59328	59366	R_1833	36	105732	105767
R_332	33	18208	18240	R_1083	31	59380	59410	R_1834	23	106011	106033
R_333	54	18261	18314	R_1084	20	59490	59509	R_1835	45	106334	106378
R_334	22	18333	18354	R_1085	39	59551	59589	R_1836	21	106380	106400
R_335	34	18410	18443	R_1086	76	59591	59666	R_1837	23	106407	106429
R_336	27	18446	18472	R_1087	46	59713	59758	R_1838	23	106475	106497

【表4-14】

領域	長さ (n <sub>t</sub> )		配列番号1における位置		長さ (n <sub>t</sub> )		配列番号1における位置		長さ (n <sub>t</sub> )		配列番号1における位置	
	始まり	終わり	領域	始まり	終わり	領域	始まり	終わり	領域	始まり	終わり	領域
R_337	86	18474	18559	R_1088	26	59837	59862	R_1839	47	106562	106608	
R_338	25	18590	18614	R_1089	40	59878	59917	R_1840	42	106645	106686	
R_339	21	18627	18647	R_1090	23	59957	59979	R_1841	44	106677	106720	
R_340	37	18650	18686	R_1091	37	59998	60034	R_1842	29	106677	106705	
R_341	33	18688	18720	R_1092	63	60133	60195	R_1843	22	106728	106749	
R_342	30	18742	18771	R_1093	22	60201	60222	R_1844	40	106783	106822	
R_343	20	18773	18792	R_1094	23	60281	60303	R_1845	22	106824	106845	
R_344	32	18782	18813	R_1095	37	60291	60327	R_1846	31	106847	106877	
R_345	20	18843	18862	R_1096	27	60360	60386	R_1847	31	106879	106909	
R_346	24	18864	18887	R_1097	23	60429	60451	R_1848	64	106923	106986	
R_347	24	18900	18923	R_1098	52	60536	60587	R_1849	35	106988	107022	
R_348	35	18935	18969	R_1099	24	60605	60628	R_1850	35	107046	107080	
R_349	38	18971	19008	R_1100	28	60656	60683	R_1851	26	107085	107110	
R_350	23	19080	19102	R_1101	90	60703	60792	R_1852	25	107122	107146	
R_351	51	19106	19156	R_1102	48	60794	60841	R_1853	40	107239	107278	
R_352	21	19158	19178	R_1103	49	60841	60889	R_1854	57	107338	107394	
R_353	25	19262	19286	R_1104	31	60921	60951	R_1855	36	107405	107440	
R_354	22	19310	19331	R_1105	21	60953	60973	R_1856	22	107442	107463	
R_355	28	19333	19360	R_1106	30	60979	61008	R_1857	22	107465	107486	
R_356	24	19362	19385	R_1107	23	61040	61062	R_1858	22	107506	107527	
R_357	44	19394	19437	R_1108	20	61117	61136	R_1859	28	107553	107580	
R_358	47	19493	19539	R_1109	22	61148	61169	R_1860	53	107582	107634	
R_359	26	19569	19594	R_1110	106	61165	61270	R_1861	37	107639	107675	
R_360	34	19624	19657	R_1111	21	61274	61294	R_1862	34	107679	107712	
R_361	38	19659	19696	R_1112	25	61392	61416	R_1863	36	107775	107810	
R_362	32	19713	19744	R_1113	22	61447	61468	R_1864	25	107868	107892	

【表4-15】

領域	長さ (n t)		配列番号1における位置		領域		長さ (n t)		配列番号1における位置		領域		長さ (n t)		配列番号1における位置		始まり		終わり	
	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり	始まり	終わり
R_363	56	19746	19801	R_1114	25	61486	61510	R_1865	24	10793	107916									
R_364	43	19839	19881	R_1115	23	61495	61517	R_1866	24	108016	108039									
R_365	24	19894	19917	R_1116	27	61518	61544	R_1867	42	108071	108112									
R_366	24	19960	19983	R_1117	23	61586	61608	R_1868	21	108176	108196									
R_367	21	19985	20005	R_1118	32	61646	61677	R_1869	30	108213	108242									
R_368	30	20006	20035	R_1119	34	61784	61817	R_1870	72	108263	108334									
R_369	21	20037	20057	R_1120	23	61870	61892	R_1871	32	108390	108421									
R_370	20	20069	20088	R_1121	43	61904	61946	R_1872	27	108441	108467									
R_371	20	20151	20170	R_1122	22	61948	61969	R_1873	31	108479	108509									
R_372	25	20182	20206	R_1123	33	61997	62029	R_1874	21	108524	108544									
R_373	22	20237	20258	R_1124	21	62076	62096	R_1875	58	108546	108603									
R_374	22	20267	20288	R_1125	22	62103	62124	R_1876	33	108669	108701									
R_375	27	20363	20389	R_1126	20	62133	62152	R_1877	26	108721	108746									
R_376	25	20375	20399	R_1127	26	62162	62187	R_1878	30	108822	108851									
R_377	21	20482	20502	R_1128	20	62239	62258	R_1879	32	108859	108890									
R_378	27	20485	20511	R_1129	24	62243	62266	R_1880	30	108909	108938									
R_379	22	20497	20518	R_1130	20	62266	62285	R_1881	41	108996	109036									
R_380	24	20566	20589	R_1131	24	62307	62330	R_1882	43	109038	109080									
R_381	22	20591	20612	R_1132	27	62332	62358	R_1883	22	109104	109125									
R_382	20	20610	20629	R_1133	22	62433	62454	R_1884	41	109145	109185									
R_383	22	20679	20700	R_1134	22	62561	62582	R_1885	25	109237	109261									
R_384	28	20702	20729	R_1135	50	62600	62649	R_1886	41	109263	109303									
R_385	35	20741	20775	R_1136	29	62678	62706	R_1887	34	109306	109339									
R_386	43	20790	20832	R_1137	32	62708	62739	R_1888	48	109355	109402									
R_387	35	20880	20914	R_1138	20	62846	62865	R_1889	20	109404	109423									
R_388	22	20892	20913	R_1139	46	62871	62916	R_1890	28	109425	109452									

【表 4 - 16】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	配列番号1における位置		長さ (n t)	領域	配列番号1における位置	
		始まり	終わり		始まり	終わり			始まり	終わり
R_389	21	21011	21031	R_1140	23	62945	62967	R_1891	31	109454
R_390	26	21138	21163	R_1141	52	62978	63029	R_1892	20	109494
R_391	20	21158	21177	R_1142	43	63043	63085	R_1893	25	109519
R_392	24	21248	21271	R_1143	31	63087	63117	R_1894	60	109554
R_393	26	21324	21349	R_1144	35	63119	63153	R_1895	34	109631
R_394	35	21351	21385	R_1145	31	63155	63185	R_1896	26	109666
R_395	29	21441	21469	R_1146	54	63193	63246	R_1897	22	109693
R_396	53	21557	21609	R_1147	23	63249	63271	R_1898	23	109757
R_397	31	21611	21641	R_1148	29	63362	63390	R_1899	34	109822
R_398	38	21645	21682	R_1149	33	63404	63436	R_1900	23	109866
R_399	40	21743	21782	R_1150	33	63462	63494	R_1901	140	109935
R_400	59	21819	21877	R_1151	27	63501	63527	R_1902	20	110077
R_401	20	21949	21968	R_1152	29	63569	63597	R_1903	29	110137
R_402	27	22001	22027	R_1153	36	63599	63634	R_1904	29	110216
R_403	63	22041	22103	R_1154	20	63634	63653	R_1905	32	110254
R_404	53	22125	22177	R_1155	46	63769	63814	R_1906	33	110294
R_405	48	22179	22226	R_1156	20	63826	63845	R_1907	31	110328
R_406	20	22247	22266	R_1157	24	63848	63871	R_1908	44	110383
R_407	48	22277	22324	R_1158	54	63873	63926	R_1909	24	110421
R_408	31	22334	22364	R_1159	48	63941	63988	R_1910	20	110563
R_409	105	22370	22474	R_1160	45	63990	64034	R_1911	32	110584
R_410	37	22475	22511	R_1161	20	64059	64078	R_1912	28	110598
R_411	32	22644	22675	R_1162	20	64322	64341	R_1913	54	110612
R_412	34	22686	22719	R_1163	20	64382	64401	R_1914	29	110781
R_413	28	22763	22790	R_1164	24	64487	64510	R_1915	51	110823
R_414	34	22792	22825	R_1165	34	64532	64565	R_1916	22	110875

【表4-17】

領域	長さ (n t)		配列番号1における位置 始まり 終わり		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置 始まり 終わり
	長さ (n t)	配列番号1における位置 始まり 終わり	長さ (n t)	配列番号1における位置 始まり 終わり		長さ (n t)	配列番号1における位置 始まり 終わり	
R_415	2 2	2 2 8 4 4	2 2 8 6 5	R_1 1 6 6	2 7	6 4 5 5 0	6 4 5 7 6	R_1 9 1 7
R_416	2 3	2 2 8 7 5	2 2 8 9 7	R_1 1 6 7	2 4	6 5 1 9 5	6 5 2 1 8	R_1 9 1 8
R_417	2 7	2 2 9 5 9	2 2 9 8 5	R_1 1 6 8	2 0	6 5 1 9 5	6 5 2 1 4	R_1 9 1 9
R_418	2 2	2 2 9 9 0	2 3 0 1 1	R_1 1 6 9	2 8	6 5 7 3 6	6 5 7 6 3	R_1 9 2 0
R_419	2 3	2 3 0 1 9	2 3 0 4 1	R_1 1 7 0	3 0	6 5 8 1 0	6 5 8 3 9	R_1 9 2 1
R_420	4 9	2 3 0 6 6	2 3 1 1 4	R_1 1 7 1	2 6	6 5 8 5 0	6 5 8 7 5	R_1 9 2 2
R_421	3 5	2 3 1 3 1	2 3 1 6 5	R_1 1 7 2	3 2	6 5 8 7 7	6 5 9 0 8	R_1 9 2 3
R_422	2 2	2 3 1 6 8	2 3 1 8 9	R_1 1 7 3	2 9	6 5 9 1 7	6 5 9 4 5	R_1 9 2 4
R_423	4 6	2 3 1 9 1	2 3 2 3 6	R_1 1 7 4	5 5	6 6 0 4 8	6 6 1 0 2	R_1 9 2 5
R_424	4 5	2 3 2 3 8	2 3 2 8 2	R_1 1 7 5	4 1	6 6 1 2 3	6 6 1 6 3	R_1 9 2 6
R_425	2 3	2 3 3 1 8	2 3 3 4 0	R_1 1 7 6	3 7	6 6 1 6 5	6 6 2 0 1	R_1 9 2 7
R_426	2 1	2 3 4 9 7	2 3 5 1 7	R_1 1 7 7	6 6	6 6 2 0 3	6 6 2 6 8	R_1 9 2 8
R_427	2 4	2 3 5 1 8	2 3 5 4 1	R_1 1 7 8	4 9	6 6 2 9 1	6 6 3 3 9	R_1 9 2 9
R_428	2 2	2 3 5 6 2	2 3 5 8 3	R_1 1 7 9	3 4	6 6 3 9 2	6 6 4 2 5	R_1 9 3 0
R_429	2 6	2 3 5 8 5	2 3 6 1 0	R_1 1 8 0	4 5	6 6 4 6 9	6 6 5 1 3	R_1 9 3 1
R_430	4 6	2 3 6 2 6	2 3 6 7 1	R_1 1 8 1	2 3	6 6 5 4 5	6 6 5 6 7	R_1 9 3 2
R_431	3 4	2 3 6 3 7	2 3 6 7 0	R_1 1 8 2	2 7	6 6 5 9 1	6 6 6 1 7	R_1 9 3 3
R_432	2 1	2 3 6 5 0	2 3 6 7 0	R_1 1 8 3	2 4	6 6 6 3 5	6 6 6 5 8	R_1 9 3 4
R_433	2 8	2 3 7 1 8	2 3 7 4 5	R_1 1 8 4	2 2	6 6 6 6 0	6 6 6 8 1	R_1 9 3 5
R_434	8 7	2 3 7 4 8	2 3 8 3 4	R_1 1 8 5	4 9	6 6 6 9 0	6 6 7 3 8	R_1 9 3 6
R_435	4 1	2 3 8 3 6	2 3 8 7 6	R_1 1 8 6	2 9	6 6 7 5 5	6 6 7 8 3	R_1 9 3 7
R_436	3 0	2 3 8 8 9	2 3 9 1 8	R_1 1 8 7	3 6	6 6 7 8 9	6 6 8 2 4	R_1 9 3 8
R_437	8 3	2 3 9 7 5	2 4 0 5 7	R_1 1 8 8	2 3	6 6 7 9 2	6 6 8 1 4	R_1 9 3 9
R_438	9 9	2 4 0 5 9	2 4 1 5 7	R_1 1 8 9	2 3	6 6 8 6 5	6 6 8 8 7	R_1 9 4 0
R_439	3 7	2 4 2 1 9	2 4 2 5 5	R_1 1 9 0	2 7	6 6 8 8 9	6 6 9 1 5	R_1 9 4 1
R_440	3 3	2 4 3 1 9	2 4 3 5 1	R_1 1 9 1	4 8	6 6 9 9 1	6 7 0 3 8	R_1 9 4 2

【表4 - 18】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置	
		始まり	終わり		始まり	終わり			始まり	終わり
R_441	20	24342	24361	R_1192	24	67116	67139	R_1943	21	112122
R_442	71	24354	24424	R_1193	24	67155	67178	R_1944	24	112157
R_443	28	24447	24474	R_1194	27	67185	67211	R_1945	21	112221
R_444	21	24515	24535	R_1195	35	67231	67265	R_1946	26	112253
R_445	31	24536	24566	R_1196	20	67316	67335	R_1947	23	112428
R_446	20	24552	24571	R_1197	23	67337	67359	R_1948	26	112444
R_447	26	24592	24617	R_1198	31	67361	67391	R_1949	30	112501
R_448	26	24656	24681	R_1199	37	67467	67503	R_1950	20	112511
R_449	25	24716	24740	R_1200	27	67498	67524	R_1951	69	112757
R_450	20	24721	24740	R_1201	23	67499	67521	R_1952	20	112884
R_451	57	24817	24873	R_1202	37	67517	67553	R_1953	44	112905
R_452	41	24903	24943	R_1203	26	67604	67629	R_1954	28	112948
R_453	26	24958	24983	R_1204	25	67624	67648	R_1955	62	113062
R_454	20	24985	25004	R_1205	26	67708	67733	R_1956	36	113141
R_455	48	25014	25061	R_1206	21	67806	67826	R_1957	23	113172
R_456	55	25122	25176	R_1207	27	67877	67903	R_1958	26	113203
R_457	29	25178	25206	R_1208	43	67905	67947	R_1959	37	113277
R_458	25	25249	25273	R_1209	36	67987	68022	R_1960	32	113364
R_459	30	25278	25308	R_1210	50	68024	68073	R_1961	43	113397
R_460	40	25310	25349	R_1211	92	68092	68183	R_1962	118	113452
R_461	53	25369	25421	R_1212	24	68216	68239	R_1963	46	113572
R_462	52	25427	25478	R_1213	52	68257	68308	R_1964	21	113648
R_463	66	25514	25579	R_1214	32	68390	68421	R_1965	21	113662
R_464	21	25618	25638	R_1215	48	68442	68489	R_1966	36	113690
R_465	51	25679	25729	R_1216	20	68486	68505	R_1967	32	113725
R_466	39	25731	25769	R_1217	21	68546	68566	R_1968	28	113782

【表4-19】

領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_467	28	25825	25852	R_1218	25	68556	68580	R_1969	21	13997	114017
R_468	72	25881	25952	R_1219	20	68561	68580	R_1970	22	14007	114028
R_469	23	25964	25986	R_1220	23	68610	68632	R_1971	57	14039	114095
R_470	59	25988	26046	R_1221	25	68679	68703	R_1972	32	14174	114205
R_471	25	26061	26085	R_1222	35	68736	68770	R_1973	28	14235	114262
R_472	34	26088	26121	R_1223	62	68806	68867	R_1974	21	14349	114369
R_473	24	26162	26185	R_1224	22	68885	68906	R_1975	38	14395	114432
R_474	30	26194	26223	R_1225	22	68908	68929	R_1976	31	14434	114464
R_475	28	26233	26260	R_1226	20	68931	68950	R_1977	20	14529	114548
R_476	38	26335	26372	R_1227	29	68950	68978	R_1978	34	14624	114657
R_477	24	26395	26418	R_1228	34	69017	69050	R_1979	65	14711	114775
R_478	24	26455	26478	R_1229	25	69053	69077	R_1980	22	14904	114925
R_479	27	26480	26506	R_1230	20	69083	69102	R_1981	42	14930	114971
R_480	42	26521	26562	R_1231	27	69123	69149	R_1982	22	14982	115003
R_481	67	26684	26750	R_1232	30	69160	69189	R_1983	20	15005	115024
R_482	24	26752	26775	R_1233	35	69210	69244	R_1984	42	15026	115067
R_483	35	26822	26856	R_1234	53	69248	69300	R_1985	28	15092	115119
R_484	22	26937	26958	R_1235	23	69304	69326	R_1986	57	15121	115177
R_485	38	26984	27021	R_1236	34	69393	69426	R_1987	28	15179	115206
R_486	24	27022	27045	R_1237	29	69428	69456	R_1988	31	15228	115258
R_487	54	27053	27106	R_1238	45	69458	69502	R_1989	24	15263	115286
R_488	91	27154	27244	R_1239	43	69547	69589	R_1990	37	15306	115342
R_489	35	27283	27317	R_1240	20	69601	69620	R_1991	44	15361	115404
R_490	25	27339	27363	R_1241	20	69633	69652	R_1992	20	15467	115486
R_491	75	27386	27460	R_1242	29	69656	69684	R_1993	30	15628	115657
R_492	41	27493	27533	R_1243	39	69705	69743	R_1994	26	15665	115690

【表4-20】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置
		始まり	終わり		始まり	終わり		始まり	終わり	
R_493	2.2	2 7 6 0 2	2 7 6 2 3	R_1 2 4 4	4 2	6 9 7 6 9	6 9 8 1 0	R_1 9 9 5	3 4	1 1 5 6 8 7
R_494	3.3	2 7 6 3 1	2 7 6 6 3	R_1 2 4 5	2 2	6 9 8 2 9	6 9 8 5 0	R_1 9 9 6	2 8	1 1 5 8 0 4
R_495	2.3	2 7 6 9 1	2 7 7 1 3	R_1 2 4 6	2 8	6 9 9 1 2	6 9 9 3 9	R_1 9 9 7	2 6	1 1 5 8 3 3
R_496	3.3	2 7 7 3 6	2 7 7 6 8	R_1 2 4 7	3 2	6 9 9 4 1	6 9 9 7 2	R_1 9 9 8	2 7	1 1 5 9 3 7
R_497	2.4	2 7 7 5 2	2 7 7 7 5	R_1 2 4 8	3 1	7 0 0 2 9	7 0 0 5 9	R_1 9 9 9	1 1 9	1 1 5 9 6 5
R_498	2.6	2 7 7 7 7	2 7 8 0 2	R_1 2 4 9	4 1	7 0 0 6 5	7 0 1 0 5	R_2 0 0 0	2 3	1 1 6 0 8 5
R_499	2.0	2 7 7 7 7	2 7 7 9 6	R_1 2 5 0	2 7	7 0 1 6 2	7 0 1 8 8	R_2 0 0 1	4 2	1 1 6 1 2 1
R_500	2.3	2 7 7 7 8	2 7 8 0 0	R_1 2 5 1	4 3	7 0 2 0 0	7 0 2 4 2	R_2 0 0 2	3 3	1 1 6 1 9 3
R_501	3.0	2 7 8 5 9	2 7 8 8 8	R_1 2 5 2	2 0	7 0 2 1 7	7 0 2 3 6	R_2 0 0 3	2 4	1 1 6 2 7 6
R_502	3.8	2 7 9 0 9	2 7 9 4 6	R_1 2 5 3	2 0	7 0 3 4 5	7 0 3 6 4	R_2 0 0 4	2 6	1 1 6 3 5 6
R_503	4.9	2 7 9 5 6	2 8 0 0 4	R_1 2 5 4	3 5	7 0 3 6 6	7 0 4 0 0	R_2 0 0 5	2 9	1 1 6 4 0 5
R_504	4.5	2 8 0 7 1	2 8 1 1 5	R_1 2 5 5	5 7	7 0 4 3 3	7 0 4 8 9	R_2 0 0 6	4 6	1 1 6 4 4 1
R_505	3.3	2 8 1 2 4	2 8 1 5 6	R_1 2 5 6	2 1	7 0 5 1 5	7 0 5 3 5	R_2 0 0 7	2 9	1 1 6 4 8 8
R_506	2.0	2 8 1 5 2	2 8 1 7 1	R_1 2 5 7	2 6	7 0 5 3 7	7 0 5 6 2	R_2 0 0 8	4 0	1 1 6 5 1 8
R_507	2.4	2 8 1 8 1	2 8 2 0 4	R_1 2 5 8	4 0	7 0 5 8 3	7 0 6 2 2	R_2 0 0 9	4 6	1 1 6 6 5 3
R_508	2.5	2 8 2 5 1	2 8 2 7 5	R_1 2 5 9	2 0	7 0 6 5 7	7 0 6 7 6	R_2 0 1 0	2 8	1 1 6 7 0 0
R_509	3.3	2 8 2 9 5	2 8 3 2 7	R_1 2 6 0	2 2	7 0 6 8 8	7 0 7 0 9	R_2 0 1 1	4 6	1 1 6 7 2 9
R_510	2.8	2 8 3 4 5	2 8 3 7 2	R_1 2 6 1	3 4	7 0 7 2 3	7 0 7 5 6	R_2 0 1 2	4 3	1 1 6 9 2 7
R_511	5.1	2 8 3 8 3	2 8 4 3 3	R_1 2 6 2	2 3	7 0 7 5 8	7 0 7 8 0	R_2 0 1 3	3 2	1 1 6 9 9 7
R_512	3.8	2 8 4 4 1	2 8 4 7 8	R_1 2 6 3	2 1	7 0 7 8 2	7 0 8 0 2	R_2 0 1 4	2 3	1 1 7 0 4 3
R_513	2.4	2 8 5 5 3	2 8 5 7 6	R_1 2 6 4	2 1	7 0 8 0 8	7 0 8 2 8	R_2 0 1 5	3 5	1 1 7 0 6 8
R_514	3.7	2 8 5 9 8	2 8 6 3 4	R_1 2 6 5	2 6	7 0 8 1 8	7 0 8 4 3	R_2 0 1 6	2 8	1 1 7 1 4 8
R_515	3.5	2 8 6 6 9	2 8 7 0 3	R_1 2 6 6	3 1	7 0 9 1 2	7 0 9 4 2	R_2 0 1 7	3 6	1 1 7 1 9 5
R_516	2.3	2 8 7 3 3	2 8 7 5 5	R_1 2 6 7	2 2	7 1 0 3 9	7 1 0 6 0	R_2 0 1 8	2 0	1 1 7 2 4 3
R_517	3.1	2 8 7 5 8	2 8 7 8 8	R_1 2 6 8	2 5	7 1 1 0 4	7 1 1 2 8	R_2 0 1 9	3 7	1 1 7 2 7 3
R_518	2.1	2 8 8 5 7	2 8 8 7 7	R_1 2 6 9	2 4	7 1 1 9 5	7 1 2 1 8	R_2 0 2 0	3 2	1 1 7 3 2 9
										1 1 7 3 6 0

【表4-21】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置	
		始まり	終わり		始まり	終わり	始まり	終わり		始まり	終わり	始まり	終わり
R_519	3 8	2 8 9 2 2	2 8 9 5 9	R_1 2 7 0	4 3	7 1 4 6 7	7 1 5 0 9	R_2 0 2 1	5 9	1 1 7 4 3 2	1 1 7 4 9 0		
R_520	5 8	2 9 0 1 9	2 9 0 7 6	R_1 2 7 1	3 6	7 1 5 1 9	7 1 5 5 4	R_2 0 2 2	2 1	1 1 7 5 0 9	1 1 7 5 2 9		
R_521	2 2	2 9 1 1 5	2 9 1 3 6	R_1 2 7 2	2 4	7 1 5 6 0	7 1 5 8 3	R_2 0 2 3	2 3	1 1 7 5 5 7	1 1 7 5 7 9		
R_522	6 6	2 9 1 9 8	2 9 2 6 3	R_1 2 7 3	3 0	7 1 6 0 6	7 1 6 3 5	R_2 0 2 4	6 5	1 1 7 5 8 0	1 1 7 6 4 4		
R_523	2 4	2 9 2 9 7	2 9 3 2 0	R_1 2 7 4	2 1	7 1 6 3 7	7 1 6 5 7	R_2 0 2 5	2 7	1 1 7 6 4 6	1 1 7 6 7 2		
R_524	4 1	2 9 3 3 5	2 9 3 7 5	R_1 2 7 5	2 2	7 1 6 7 2	7 1 6 9 3	R_2 0 2 6	2 2	1 1 7 7 0 8	1 1 7 7 2 9		
R_525	2 1	2 9 3 8 6	2 9 4 0 6	R_1 2 7 6	5 6	7 1 7 4 4	7 1 7 9 9	R_2 0 2 7	4 7	1 1 7 7 3 0	1 1 7 7 7 6		
R_526	2 2	2 9 4 3 3	2 9 4 5 4	R_1 2 7 7	3 5	7 1 8 2 7	7 1 8 6 1	R_2 0 2 8	3 7	1 1 7 7 7 8	1 1 7 8 1 4		
R_527	4 0	2 9 4 7 3	2 9 5 1 2	R_1 2 7 8	2 1	7 1 8 6 3	7 1 8 8 3	R_2 0 2 9	2 4	1 1 7 8 8 1	1 1 7 9 0 4		
R_528	2 9	2 9 5 3 1	2 9 5 5 9	R_1 2 7 9	3 2	7 1 9 1 3	7 1 9 4 4	R_2 0 3 0	4 0	1 1 7 9 0 4	1 1 7 9 4 3		
R_529	4 1	2 9 5 8 6	2 9 6 2 6	R_1 2 8 0	2 5	7 1 9 4 6	7 1 9 7 0	R_2 0 3 1	3 0	1 1 7 9 4 5	1 1 7 9 7 4		
R_530	2 9	2 9 6 3 5	2 9 6 6 3	R_1 2 8 1	2 3	7 2 0 2 2	7 2 0 4 4	R_2 0 3 2	2 8	1 1 7 9 9 3	1 1 8 0 2 0		
R_531	3 6	2 9 6 6 5	2 9 7 0 0	R_1 2 8 2	2 8	7 2 0 9 2	7 2 1 1 9	R_2 0 3 3	4 8	1 1 8 0 6 4	1 1 8 1 1 1		
R_532	9 3	2 9 7 5 0	2 9 8 4 2	R_1 2 8 3	2 2	7 2 0 9 5	7 2 1 1 6	R_2 0 3 4	2 7	1 1 8 1 1 3	1 1 8 1 3 9		
R_533	3 5	2 9 8 5 3	2 9 8 8 7	R_1 2 8 4	2 1	7 2 1 2 1	7 2 1 4 1	R_2 0 3 5	2 7	1 1 8 1 4 1	1 1 8 1 6 7		
R_534	2 2	2 9 9 0 7	2 9 9 2 8	R_1 2 8 5	5 0	7 2 1 4 7	7 2 1 9 6	R_2 0 3 6	2 9	1 1 8 1 6 9	1 1 8 1 9 7		
R_535	7 7	2 9 9 6 4	3 0 0 4 0	R_1 2 8 6	3 1	7 2 2 0 4	7 2 2 3 4	R_2 0 3 7	3 3	1 1 8 2 1 0	1 1 8 2 4 2		
R_536	3 8	3 0 0 9 3	3 0 1 3 0	R_1 2 8 7	2 3	7 2 2 3 0	7 2 2 5 2	R_2 0 3 8	4 5	1 1 8 3 8 6	1 1 8 4 3 0		
R_537	3 0	3 0 1 6 9	3 0 1 9 8	R_1 2 8 8	3 6	7 2 2 3 6	7 2 2 7 1	R_2 0 3 9	4 8	1 1 8 4 4 6	1 1 8 4 9 3		
R_538	3 2	3 0 2 1 0	3 0 2 4 1	R_1 2 8 9	3 1	7 2 2 8 5	7 2 3 1 5	R_2 0 4 0	2 4	1 1 8 5 3 2	1 1 8 5 5 5		
R_539	2 0	3 0 2 4 3	3 0 2 6 2	R_1 2 9 0	8 5	7 2 3 1 4	7 2 3 9 8	R_2 0 4 1	4 6	1 1 8 6 3 4	1 1 8 6 7 9		
R_540	2 0	3 0 3 0 3	3 0 3 2 2	R_1 2 9 1	5 2	7 2 4 0 0	7 2 4 5 1	R_2 0 4 2	4 4	1 1 8 7 7 4	1 1 8 8 1 7		
R_541	2 3	3 0 3 2 4	3 0 3 4 6	R_1 2 9 2	3 7	7 2 4 4 3	7 2 4 7 9	R_2 0 4 3	5 4	1 1 8 8 4 1	1 1 8 8 9 4		
R_542	2 7	3 0 3 6 2	3 0 3 8 8	R_1 2 9 3	3 1	7 2 4 8 2	7 2 5 1 2	R_2 0 4 4	2 0	1 1 8 9 1 2	1 1 8 9 3 1		
R_543	3 0	3 0 3 9 0	3 0 4 1 9	R_1 2 9 4	4 0	7 2 5 6 6	7 2 6 0 5	R_2 0 4 5	2 1	1 1 8 9 9 9	1 1 9 0 1 9		
R_544	3 1	3 0 4 6 2	3 0 4 9 2	R_1 2 9 5	4 9	7 2 6 0 7	7 2 6 5 5	R_2 0 4 6	4 4	1 1 9 2 8 3	1 1 9 3 2 6		

【表 4 - 22】

領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_545	2 2	3 0 5 3 4	3 0 5 5 5	R_1 2 9 6	8 6	7 2 6 5 7	7 2 7 4 2	R_2 0 4 7	3 3	1 1 9 3 5 3	1 1 9 3 8 5
R_546	2 8	3 0 5 5 7	3 0 5 8 4	R_1 2 9 7	6 3	7 2 7 5 2	7 2 8 1 4	R_2 0 4 8	3 9	1 1 9 3 9 2	1 1 9 4 3 0
R_547	2 4	3 0 5 9 6	3 0 6 1 9	R_1 2 9 8	1 2 5	7 2 8 1 6	7 2 9 4 0	R_2 0 4 9	6 5	1 1 9 4 4 1	1 1 9 5 0 5
R_548	3 0	3 0 6 2 6	3 0 6 5 5	R_1 2 9 9	3 1	7 2 9 5 5	7 2 9 8 5	R_2 0 5 0	2 1	1 1 9 5 6 6	1 1 9 5 8 6
R_549	4 1	3 0 6 7 5	3 0 7 1 5	R_1 3 0 0	2 0	7 2 9 8 7	7 3 0 0 6	R_2 0 5 1	5 5	1 1 9 6 0 4	1 1 9 6 5 8
R_550	3 3	3 0 7 2 6	3 0 7 5 8	R_1 3 0 1	4 0	7 3 0 0 8	7 3 0 4 7	R_2 0 5 2	2 4	1 1 9 6 6 0	1 1 9 6 8 3
R_551	2 9	3 0 7 8 7	3 0 8 1 5	R_1 3 0 2	2 4	7 3 0 4 9	7 3 0 7 2	R_2 0 5 3	4 2	1 1 9 6 8 5	1 1 9 7 2 6
R_552	6 2	3 0 8 1 9	3 0 8 8 0	R_1 3 0 3	3 7	7 3 1 1 8	7 3 1 5 4	R_2 0 5 4	3 3	1 1 9 7 3 6	1 1 9 7 6 8
R_553	7 9	3 0 9 7 2	3 1 0 5 0	R_1 3 0 4	2 6	7 3 1 6 3	7 3 1 8 8	R_2 0 5 5	3 2	1 1 9 7 7 0	1 1 9 8 0 1
R_554	6 7	3 1 0 5 3	3 1 1 1 9	R_1 3 0 5	2 9	7 3 2 1 2	7 3 2 4 0	R_2 0 5 6	3 4	1 1 9 8 0 4	1 1 9 8 3 7
R_555	5 6	3 1 1 2 1	3 1 1 7 6	R_1 3 0 6	2 2	7 3 2 7 9	7 3 3 0 0	R_2 0 5 7	1 1 6	1 1 9 8 8 5	1 2 0 0 0 0
R_556	2 2	3 1 1 7 8	3 1 1 9 9	R_1 3 0 7	2 2	7 3 3 1 5	7 3 3 3 6	R_2 0 5 8	5 9	1 2 0 1 2 8	1 2 0 1 8 6
R_557	2 2	3 1 2 0 7	3 1 2 2 8	R_1 3 0 8	3 0	7 3 3 3 8	7 3 3 6 7	R_2 0 5 9	3 4	1 2 0 3 1 7	1 2 0 3 5 0
R_558	2 7	3 1 2 2 7	3 1 2 5 3	R_1 3 0 9	2 3	7 3 3 8 7	7 3 4 0 9	R_2 0 6 0	2 4	1 2 0 5 3 0	1 2 0 5 5 3
R_559	2 7	3 1 2 5 5	3 1 2 8 1	R_1 3 1 0	5 2	7 3 4 1 1	7 3 4 6 2	R_2 0 6 1	2 2	1 2 0 5 7 1	1 2 0 5 9 2
R_560	5 8	3 1 3 1 0	3 1 3 6 7	R_1 3 1 1	2 6	7 3 4 9 8	7 3 5 2 3	R_2 0 6 2	3 5	1 2 0 6 1 1	1 2 0 6 4 5
R_561	2 6	3 1 3 8 3	3 1 4 0 8	R_1 3 1 2	2 4	7 3 5 2 5	7 3 5 4 8	R_2 0 6 3	9 8	1 2 0 6 6 3	1 2 0 7 6 0
R_562	2 0	3 1 4 1 9	3 1 4 3 8	R_1 3 1 3	8 3	7 3 5 6 2	7 3 6 4 4	R_2 0 6 4	2 0	1 2 0 9 2 4	1 2 0 9 4 3
R_563	3 6	3 1 4 4 0	3 1 4 7 5	R_1 3 1 4	3 6	7 3 6 4 6	7 3 6 8 1	R_2 0 6 5	2 2	1 2 1 0 9 3	1 2 1 1 1 4
R_564	2 6	3 1 5 0 3	3 1 5 2 8	R_1 3 1 5	2 0	7 3 7 0 3	7 3 7 2 2	R_2 0 6 6	2 9	1 2 1 1 1 7	1 2 1 1 4 5
R_565	3 4	3 1 5 3 0	3 1 5 6 3	R_1 3 1 6	2 7	7 3 7 2 5	7 3 7 5 1	R_2 0 6 7	3 9	1 2 1 2 4 4	1 2 1 2 8 2
R_566	2 3	3 1 5 8 5	3 1 6 0 7	R_1 3 1 7	6 2	7 3 7 7 6	7 3 8 3 7	R_2 0 6 8	4 8	1 2 1 3 6 5	1 2 1 4 1 2
R_567	2 1	3 1 6 1 1	3 1 6 3 1	R_1 3 1 8	2 0	7 3 8 4 5	7 3 8 6 4	R_2 0 6 9	3 7	1 2 1 4 1 4	1 2 1 4 5 0
R_568	2 1	3 1 6 1 4	3 1 6 3 4	R_1 3 1 9	6 1	7 3 8 9 4	7 3 9 5 4	R_2 0 7 0	2 5	1 2 1 6 4 9	1 2 1 6 7 3
R_569	3 2	3 1 6 7 5	3 1 7 0 6	R_1 3 2 0	9 1	7 3 9 5 5	7 4 0 4 5	R_2 0 7 1	4 0	1 2 1 6 8 7	1 2 1 7 2 6
R_570	2 3	3 1 7 0 8	3 1 7 3 0	R_1 3 2 1	3 2	7 4 0 7 9	7 4 1 1 0	R_2 0 7 2	4 5	1 2 1 7 2 8	1 2 1 7 7 2

【表4 - 23】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_571	39	31737	31775	R_1322	28	74115	74142	R_2073	22	121795	121816
R_572	68	31763	31830	R_1323	62	74144	74205	R_2074	24	121939	121962
R_573	27	31763	31789	R_1324	27	74214	74240	R_2075	28	122038	122065
R_574	20	31803	31822	R_1325	62	74244	74305	R_2076	30	122218	122247
R_575	23	31832	31854	R_1326	28	74320	74347	R_2077	27	122273	122299
R_576	50	31952	32001	R_1327	24	74350	74373	R_2078	21	122301	122321
R_577	22	32110	32131	R_1328	46	74386	74431	R_2079	30	122318	122347
R_578	20	32114	32133	R_1329	23	74433	74455	R_2080	32	122356	122387
R_579	35	32143	32177	R_1330	31	74463	74493	R_2081	21	122428	122448
R_580	45	32179	32223	R_1331	48	74497	74544	R_2082	21	122432	122452
R_581	26	32208	32233	R_1332	40	74546	74585	R_2083	24	123020	123043
R_582	49	32225	32273	R_1333	20	74604	74623	R_2084	30	123038	123067
R_583	27	32289	32315	R_1334	65	74648	74712	R_2085	26	123052	123077
R_584	34	32317	32350	R_1335	29	74725	74753	R_2086	22	123258	123279
R_585	32	32352	32383	R_1336	35	74764	74798	R_2087	28	123291	123318
R_586	25	32390	32414	R_1337	57	74805	74861	R_2088	22	123402	123423
R_587	46	32416	32461	R_1338	56	74863	74918	R_2089	27	123644	123670
R_588	37	32497	32533	R_1339	37	74936	74972	R_2090	20	123819	123838
R_589	37	32691	32727	R_1340	28	74974	75001	R_2091	26	123841	123866
R_590	23	32753	32775	R_1341	53	75003	75055	R_2092	25	123965	123989
R_591	38	32794	32831	R_1342	22	75019	75040	R_2093	24	123997	124020
R_592	24	32835	32858	R_1343	30	75097	75126	R_2094	35	124034	124068
R_593	55	32890	32944	R_1344	51	75126	75176	R_2095	44	124075	124118
R_594	52	32959	33010	R_1345	28	75362	75389	R_2096	50	124156	124205
R_595	37	33025	33061	R_1346	29	75417	75445	R_2097	75	124247	124321
R_596	23	33063	33085	R_1347	54	75482	75535	R_2098	23	124353	124375

【表4-24】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置	終わり
		始まり	終わり		始まり	終わり	始まり	終わり		始まり	終わり		
R_597	62	3 3 0 8 7	3 3 1 4 8	R_1 3 4 8	2 7	7 5 5 5 2	7 5 5 7 8	R_2 0 9 9	3 4	1 2 4 3 7 7	1 2 4 4 1 0		
R_598	23	3 3 1 6 0	3 3 1 8 2	R_1 3 4 9	2 7	7 5 5 8 0	7 5 6 0 6	R_2 1 0 0	8 4	1 2 4 4 7 2	1 2 4 5 5 5		
R_599	21	3 3 1 9 0	3 3 2 1 0	R_1 3 5 0	2 6	7 5 5 9 3	7 5 6 1 8	R_2 1 0 1	2 0	1 2 4 5 5 7	1 2 4 5 7 6		
R_600	24	3 3 2 2 2	3 3 2 4 5	R_1 3 5 1	4 1	7 5 8 1 5	7 5 8 5 5	R_2 1 0 2	3 2	1 2 4 6 4 8	1 2 4 6 7 9		
R_601	56	3 3 2 5 8	3 3 3 1 3	R_1 3 5 2	3 0	7 5 9 1 9	7 5 9 4 8	R_2 1 0 3	2 2	1 2 4 6 8 8	1 2 4 7 0 9		
R_602	26	3 3 3 1 7	3 3 3 4 2	R_1 3 5 3	2 0	7 5 9 4 4	7 5 9 6 3	R_2 1 0 4	2 0	1 2 4 7 0 0	1 2 4 7 1 9		
R_603	25	3 3 3 4 4	3 3 3 6 8	R_1 3 5 4	3 7	7 5 9 6 4	7 6 0 0 0	R_2 1 0 5	3 5	1 2 4 7 1 2	1 2 4 7 4 6		
R_604	20	3 3 3 7 9	3 3 3 9 8	R_1 3 5 5	2 0	7 6 1 2 3	7 6 1 4 2	R_2 1 0 6	7 0	1 2 4 7 4 8	1 2 4 8 1 7		
R_605	22	3 3 3 9 5	3 3 4 1 6	R_1 3 5 6	3 0	7 6 1 5 6	7 6 1 8 5	R_2 1 0 7	2 1	1 2 4 8 2 4	1 2 4 8 4 4		
R_606	20	3 3 3 9 5	3 3 4 1 4	R_1 3 5 7	8 0	7 6 1 9 9	7 6 2 7 8	R_2 1 0 8	2 3	1 2 4 8 5 9	1 2 4 8 8 1		
R_607	22	3 3 4 0 0	3 3 4 2 1	R_1 3 5 8	2 3	7 6 2 9 6	7 6 3 1 8	R_2 1 0 9	3 5	1 2 4 8 8 3	1 2 4 9 1 7		
R_608	22	3 3 4 5 7	3 3 4 7 8	R_1 3 5 9	2 1	7 6 3 2 7	7 6 3 4 7	R_2 1 1 0	2 0	1 2 4 9 1 9	1 2 4 9 3 8		
R_609	22	3 3 5 1 2	3 3 5 3 3	R_1 3 6 0	2 4	7 6 3 4 1	7 6 3 6 4	R_2 1 1 1	5 7	1 2 4 9 4 0	1 2 4 9 9 6		
R_610	23	3 3 5 3 2	3 3 5 5 4	R_1 3 6 1	6 1	7 6 3 6 6	7 6 4 2 6	R_2 1 1 2	3 8	1 2 5 0 1 5	1 2 5 0 5 2		
R_611	24	3 3 5 3 2	3 3 5 5 5	R_1 3 6 2	2 6	7 6 4 6 7	7 6 4 9 2	R_2 1 1 3	2 1	1 2 5 0 3 2	1 2 5 0 5 2		
R_612	28	3 3 5 3 5	3 3 5 6 2	R_1 3 6 3	3 5	7 6 5 2 0	7 6 5 5 4	R_2 1 1 4	2 9	1 2 5 0 6 4	1 2 5 0 9 2		
R_613	21	3 3 5 4 7	3 3 5 6 7	R_1 3 6 4	5 8	7 6 5 7 1	7 6 6 2 8	R_2 1 1 5	3 7	1 2 5 1 0 7	1 2 5 1 4 3		
R_614	20	3 3 5 4 8	3 3 5 6 7	R_1 3 6 5	5 7	7 6 6 9 7	7 6 7 5 3	R_2 1 1 6	4 2	1 2 5 1 9 8	1 2 5 2 3 9		
R_615	23	3 3 5 8 2	3 3 6 0 4	R_1 3 6 6	2 2	7 6 7 5 5	7 6 7 7 6	R_2 1 1 7	5 0	1 2 5 2 4 1	1 2 5 2 9 0		
R_616	20	3 3 5 8 8	3 3 6 0 7	R_1 3 6 7	2 3	7 6 8 2 2	7 6 8 4 4	R_2 1 1 8	4 2	1 2 5 2 9 2	1 2 5 3 3 3		
R_617	24	3 3 6 1 8	3 3 6 4 1	R_1 3 6 8	4 2	7 6 8 6 3	7 6 9 0 4	R_2 1 1 9	3 1	1 2 5 3 4 6	1 2 5 3 7 6		
R_618	26	3 3 6 7 5	3 3 7 0 0	R_1 3 6 9	2 6	7 6 9 0 6	7 6 9 3 1	R_2 1 2 0	2 2	1 2 5 3 7 8	1 2 5 3 9 9		
R_619	29	3 3 7 2 6	3 3 7 5 4	R_1 3 7 0	5 1	7 6 9 4 4	7 6 9 9 4	R_2 1 2 1	4 6	1 2 5 4 0 1	1 2 5 4 4 6		
R_620	47	3 3 7 7 5	3 3 8 2 1	R_1 3 7 1	6 9	7 7 0 3 7	7 7 1 0 5	R_2 1 2 2	3 3	1 2 5 7 0 0	1 2 5 7 3 2		
R_621	20	3 3 8 3 5	3 3 8 5 4	R_1 3 7 2	2 6	7 7 1 5 3	7 7 1 7 8	R_2 1 2 3	3 2	1 2 5 7 3 4	1 2 5 7 6 5		
R_622	49	3 3 8 5 6	3 3 9 0 4	R_1 3 7 3	8 5	7 7 1 8 0	7 7 2 6 4	R_2 1 2 4	4 8	1 2 5 8 0 3	1 2 5 8 5 0		

【表 4 - 25】

領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1 における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_623	64	3 3 9 4 8	3 4 0 1 1	R_1 3 7 4	3 5	7 7 2 7 1	7 7 3 0 5	R_2 1 2 5	3 5	1 2 5 9 1 2	1 2 5 9 4 6
R_624	20	3 4 0 2 5	3 4 0 4 4	R_1 3 7 5	4 1	7 7 3 0 7	7 7 3 4 7	R_2 1 2 6	4 5	1 2 5 9 4 8	1 2 5 9 9 2
R_625	20	3 4 0 7 2	3 4 0 9 1	R_1 3 7 6	2 7	7 7 4 3 3	7 7 4 5 9	R_2 1 2 7	7 3	1 2 6 0 1 2	1 2 6 0 8 4
R_626	31	3 4 1 3 9	3 4 1 6 9	R_1 3 7 7	2 4	7 7 4 6 2	7 7 4 8 5	R_2 1 2 8	6 0	1 2 6 0 8 7	1 2 6 1 4 6
R_627	78	3 4 1 7 9	3 4 2 5 6	R_1 3 7 8	3 0	7 7 5 0 8	7 7 5 3 7	R_2 1 2 9	3 2	1 2 6 3 4 1	1 2 6 3 7 2
R_628	49	3 4 2 5 8	3 4 3 0 6	R_1 3 7 9	3 6	7 7 5 6 1	7 7 5 9 6	R_2 1 3 0	2 2	1 2 6 3 7 4	1 2 6 3 9 5
R_629	29	3 4 3 7 9	3 4 4 0 7	R_1 3 8 0	3 9	7 7 6 1 5	7 7 6 5 3	R_2 1 3 1	2 5	1 2 6 3 8 8	1 2 6 4 1 2
R_630	21	3 4 4 1 7	3 4 4 3 7	R_1 3 8 1	5 0	7 7 6 5 5	7 7 7 0 4	R_2 1 3 2	2 0	1 2 6 4 7 3	1 2 6 4 9 2
R_631	27	3 4 4 4 9	3 4 4 7 5	R_1 3 8 2	2 0	7 7 7 1 9	7 7 7 3 8	R_2 1 3 3	2 2	1 2 6 4 8 4	1 2 6 5 0 5
R_632	24	3 4 4 9 5	3 4 5 1 8	R_1 3 8 3	2 6	7 7 7 6 2	7 7 7 8 7	R_2 1 3 4	2 4	1 2 6 6 6 0	1 2 6 6 8 3
R_633	21	3 4 5 1 6	3 4 5 3 6	R_1 3 8 4	2 9	7 7 8 0 7	7 7 8 3 5	R_2 1 3 5	2 3	1 2 6 6 9 1	1 2 6 7 1 3
R_634	21	3 4 5 6 2	3 4 5 8 2	R_1 3 8 5	2 3	7 7 8 3 7	7 7 8 5 9	R_2 1 3 6	3 4	1 2 6 7 1 5	1 2 6 7 4 8
R_635	21	3 4 5 7 2	3 4 5 9 2	R_1 3 8 6	2 6	7 7 8 6 1	7 7 8 8 6	R_2 1 3 7	2 2	1 2 6 8 2 2	1 2 6 8 4 3
R_636	22	3 4 5 7 6	3 4 5 9 7	R_1 3 8 7	2 2	7 7 9 1 0	7 7 9 3 1	R_2 1 3 8	2 0	1 2 6 8 8 5	1 2 6 9 0 4
R_637	32	3 4 6 1 2	3 4 6 4 3	R_1 3 8 8	4 5	7 7 9 3 3	7 7 9 7 7	R_2 1 3 9	3 8	1 2 7 0 5 4	1 2 7 0 9 1
R_638	24	3 4 6 4 6	3 4 6 6 9	R_1 3 8 9	3 6	7 8 0 1 7	7 8 0 5 2	R_2 1 4 0	4 0	1 2 7 1 1 1	1 2 7 1 5 0
R_639	65	3 4 6 8 1	3 4 7 4 5	R_1 3 9 0	2 4	7 8 0 7 4	7 8 0 9 7	R_2 1 4 1	3 0	1 2 7 2 0 1	1 2 7 2 3 0
R_640	139	3 4 7 6 5	3 4 9 0 3	R_1 3 9 1	4 7	7 8 1 3 6	7 8 1 8 2	R_2 1 4 2	2 1	1 2 7 2 3 2	1 2 7 2 5 2
R_641	60	3 4 9 4 3	3 5 0 0 2	R_1 3 9 2	9 3	7 8 1 8 4	7 8 2 7 6	R_2 1 4 3	7 6	1 2 7 2 5 8	1 2 7 3 3 3
R_642	52	3 5 0 1 2	3 5 0 6 3	R_1 3 9 3	2 4	7 8 2 8 2	7 8 3 0 5	R_2 1 4 4	5 9	1 2 7 3 5 9	1 2 7 4 1 7
R_643	83	3 5 0 6 5	3 5 1 4 7	R_1 3 9 4	9 9	7 8 3 1 9	7 8 4 1 7	R_2 1 4 5	3 3	1 2 7 4 1 9	1 2 7 4 5 1
R_644	21	3 5 1 6 0	3 5 1 8 0	R_1 3 9 5	4 2	7 8 4 2 0	7 8 4 6 1	R_2 1 4 6	5 2	1 2 7 5 6 7	1 2 7 6 1 8
R_645	29	3 5 1 8 8	3 5 2 1 6	R_1 3 9 6	2 3	7 8 4 7 8	7 8 5 0 0	R_2 1 4 7	3 8	1 2 7 6 2 0	1 2 7 6 5 7
R_646	21	3 5 2 1 8	3 5 2 3 8	R_1 3 9 7	2 1	7 8 6 4 7	7 8 6 6 7	R_2 1 4 8	4 9	1 2 7 6 5 6	1 2 7 7 0 4
R_647	59	3 5 2 6 9	3 5 3 2 7	R_1 3 9 8	3 4	7 8 7 3 6	7 8 7 6 9	R_2 1 4 9	3 7	1 2 7 7 0 6	1 2 7 7 4 2
R_648	26	3 5 3 3 0	3 5 3 5 5	R_1 3 9 9	2 0	7 8 8 9 1	7 8 9 1 0	R_2 1 5 0	6 0	1 2 7 7 6 1	1 2 7 8 2 0

【表4-26】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	配列番号1における位置		長さ (n t)	配列番号1における位置
		始まり	終わり		始まり	終わり		
R_649	4 4	3 5 3 7 2	3 5 4 1 5	R_1400	2 6	7 8 9 2 6	7 8 9 5 1	R_2151
R_650	2 0	3 5 4 1 7	3 5 4 3 6	R_1401	2 1	7 8 9 5 3	7 8 9 7 3	R_2152
R_651	4 3	3 5 4 4 2	3 5 4 8 4	R_1402	6 9	7 8 9 9 7	7 9 0 6 5	R_2153
R_652	2 2	3 5 4 8 2	3 5 5 0 3	R_1403	2 1	7 9 0 6 7	7 9 0 8 7	R_2154
R_653	7 4	3 5 5 0 5	3 5 5 7 8	R_1404	2 5	7 9 0 9 1	7 9 1 1 5	R_2155
R_654	2 0	3 5 5 9 9	3 5 6 1 8	R_1405	2 1	7 9 1 2 2	7 9 1 4 2	R_2156
R_655	2 5	3 5 6 2 0	3 5 6 4 4	R_1406	2 4	7 9 1 6 0	7 9 1 8 3	R_2157
R_656	3 9	3 5 6 5 4	3 5 6 9 2	R_1407	3 1	7 9 1 8 7	7 9 2 1 7	R_2158
R_657	2 6	3 5 6 9 7	3 5 7 2 2	R_1408	7 5	7 9 2 1 9	7 9 2 9 3	R_2159
R_658	3 0	3 5 7 2 4	3 5 7 5 3	R_1409	2 7	7 9 3 0 8	7 9 3 3 4	R_2160
R_659	2 3	3 5 7 5 6	3 5 7 7 8	R_1410	7 1	7 9 3 6 6	7 9 4 3 6	R_2161
R_660	2 2	3 5 7 7 7	3 5 7 9 8	R_1411	3 4	7 9 4 6 9	7 9 5 0 2	R_2162
R_661	4 0	3 5 8 3 8	3 5 8 7 7	R_1412	4 1	7 9 5 3 4	7 9 5 7 4	R_2163
R_662	2 4	3 5 8 7 9	3 5 9 0 2	R_1413	2 8	7 9 5 7 6	7 9 6 0 3	R_2164
R_663	2 0	3 5 8 8 7	3 5 9 0 6	R_1414	2 3	7 9 6 0 5	7 9 6 2 7	R_2165
R_664	2 1	3 5 8 9 4	3 5 9 1 4	R_1415	2 4	7 9 7 1 2	7 9 7 3 5	R_2166
R_665	6 2	3 5 9 2 8	3 5 9 8 9	R_1416	3 5	7 9 7 3 8	7 9 7 7 2	R_2167
R_666	2 7	3 6 0 0 2	3 6 0 2 8	R_1417	3 7	7 9 7 9 3	7 9 8 2 9	R_2168
R_667	2 0	3 6 0 2 5	3 6 0 4 4	R_1418	3 8	7 9 8 4 7	7 9 8 8 4	R_2169
R_668	2 1	3 6 0 3 0	3 6 0 5 0	R_1419	4 8	7 9 9 2 4	7 9 9 7 1	R_2170
R_669	6 4	3 6 0 9 9	3 6 1 6 2	R_1420	3 1	8 0 1 0 8	8 0 1 3 8	R_2171
R_670	3 0	3 6 1 7 1	3 6 2 0 0	R_1421	3 4	8 0 1 4 0	8 0 1 7 3	R_2172
R_671	3 9	3 6 2 0 2	3 6 2 4 0	R_1422	7 7	8 0 2 1 1	8 0 2 8 7	R_2173
R_672	5 6	3 6 2 4 2	3 6 2 9 7	R_1423	5 5	8 0 3 0 7	8 0 3 6 1	R_2174
R_673	4 7	3 6 3 0 7	3 6 3 5 3	R_1424	2 6	8 0 3 6 6	8 0 3 9 1	R_2175
R_674	3 4	3 6 4 0 4	3 6 4 3 7	R_1425	3 8	8 0 4 1 9	8 0 4 5 6	R_2176

【表4 - 27】

領域	長さ (n t)	配列番号 1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号 1における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_675	2.2	3 6 4 3 9	3 6 4 6 0	R_1426	2.0	8 0 4 7 2	8 0 4 9 1	R_2177	2.2	1 2 9 4 3	1 2 9 4 6 4
R_676	2.0	3 6 4 9 3	3 6 5 1 2	R_1427	2.1	8 0 5 0 5	8 0 5 2 5	R_2178	3.4	1 2 9 4 8 8	1 2 9 5 2 1
R_677	2.4	3 6 5 1 4	3 6 5 3 7	R_1428	4.0	8 0 5 2 7	8 0 5 6 6	R_2179	7.9	1 2 9 5 4 0	1 2 9 6 1 8
R_678	2.0	3 6 5 6 8	3 6 5 8 7	R_1429	3.7	8 0 5 7 1	8 0 6 0 7	R_2180	6.9	1 2 9 6 1 7	1 2 9 6 8 5
R_679	3.2	3 6 5 8 9	3 6 6 2 0	R_1430	4.0	8 0 6 1 8	8 0 6 5 7	R_2181	2.9	1 2 9 7 0 5	1 2 9 7 3 3
R_680	2.5	3 6 6 2 2	3 6 6 4 6	R_1431	2.9	8 0 6 7 1	8 0 6 9 9	R_2182	6.5	1 2 9 7 3 5	1 2 9 7 9 9
R_681	2.2	3 6 6 5 4	3 6 6 7 5	R_1432	3.6	8 0 7 3 2	8 0 7 6 7	R_2183	4.8	1 2 9 8 0 1	1 2 9 8 4 8
R_682	2.6	3 6 6 7 8	3 6 7 0 3	R_1433	3.9	8 0 7 9 1	8 0 8 2 9	R_2184	3.7	1 2 9 8 8 4	1 2 9 9 2 0
R_683	2.8	3 6 7 2 8	3 6 7 5 5	R_1434	3.7	8 0 8 3 0	8 0 8 6 6	R_2185	4.2	1 2 9 9 1 8	1 2 9 9 5 9
R_684	4.1	3 6 7 9 0	3 6 8 3 0	R_1435	5.3	8 0 8 6 8	8 0 9 2 0	R_2186	3.8	1 2 9 9 8 8	1 3 0 0 2 5
R_685	6.0	3 6 8 6 2	3 6 9 2 1	R_1436	3.0	8 0 9 9 6	8 1 0 2 5	R_2187	2.6	1 3 0 0 8 4	1 3 0 1 0 9
R_686	3.7	3 6 9 4 0	3 6 9 7 6	R_1437	2.5	8 1 0 2 7	8 1 0 5 1	R_2188	2.4	1 3 0 1 2 5	1 3 0 1 4 8
R_687	5.5	3 7 0 0 2	3 7 0 5 6	R_1438	5.5	8 1 0 5 3	8 1 1 0 7	R_2189	3.6	1 3 0 1 5 0	1 3 0 1 8 5
R_688	4.4	3 7 1 2 4	3 7 1 6 7	R_1439	6.8	8 1 1 0 9	8 1 1 7 6	R_2190	2.1	1 3 0 2 4 7	1 3 0 2 6 7
R_689	2.9	3 7 1 6 9	3 7 1 9 7	R_1440	2.4	8 1 2 2 5	8 1 2 4 8	R_2191	8.0	1 3 0 2 6 9	1 3 0 3 4 8
R_690	2.5	3 7 2 3 2	3 7 2 5 6	R_1441	6.8	8 1 2 6 4	8 1 3 3 1	R_2192	3.0	1 3 0 3 8 4	1 3 0 4 1 3
R_691	2.1	3 7 2 5 8	3 7 2 7 8	R_1442	2.3	8 1 3 4 4	8 1 3 6 6	R_2193	2.1	1 3 0 4 2 4	1 3 0 4 4 4
R_692	7.5	3 7 2 8 0	3 7 3 5 4	R_1443	6.4	8 1 3 7 7	8 1 4 4 0	R_2194	3.7	1 3 0 5 6 4	1 3 0 6 0 0
R_693	9.3	3 7 3 9 9	3 7 4 9 1	R_1444	2.6	8 1 4 8 1	8 1 5 0 6	R_2195	2.1	1 3 0 6 6 3	1 3 0 6 8 3
R_694	2.2	3 7 4 6 5	3 7 4 8 6	R_1445	3.1	8 1 5 7 1	8 1 6 0 1	R_2196	4.3	1 3 0 6 9 0	1 3 0 7 3 2
R_695	2.1	3 7 4 9 1	3 7 5 1 1	R_1446	4.4	8 1 6 0 8	8 1 6 5 1	R_2197	6.1	1 3 0 7 3 5	1 3 0 7 9 5
R_696	2.0	3 7 5 4 3	3 7 5 6 2	R_1447	4.7	8 1 6 9 4	8 1 7 4 0	R_2198	10.9	1 3 0 7 9 7	1 3 0 9 0 5
R_697	2.3	3 7 5 8 2	3 7 6 0 4	R_1448	2.7	8 1 7 5 7	8 1 7 8 3	R_2199	5.1	1 3 0 9 4 1	1 3 0 9 9 1
R_698	3.1	3 7 6 0 8	3 7 6 3 8	R_1449	3.6	8 1 7 8 0	8 1 8 1 5	R_2200	2.3	1 3 1 0 2 5	1 3 1 0 4 7
R_699	2.1	3 7 6 6 0	3 7 6 8 0	R_1450	2.5	8 1 8 1 7	8 1 8 4 1	R_2201	2.1	1 3 1 0 6 4	1 3 1 0 8 4
R_700	2.1	3 7 7 2 0	3 7 7 4 0	R_1451	4.6	8 1 8 6 6	8 1 9 1 1	R_2202	3.5	1 3 1 1 1 9	1 3 1 1 5 3

【表4-28】

領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)	配列番号1における位置	
		始まり	終わり			始まり	終わり			始まり	終わり
R_701	35	37778	37812	R_1452	23	81916	81938	R_2203	62	131155	131216
R_702	72	37825	37896	R_1453	27	81946	81972	R_2204	39	131269	131307
R_703	35	37926	37960	R_1454	20	82028	82047	R_2205	22	131309	131330
R_704	42	37962	38003	R_1455	55	82049	82103	R_2206	32	131350	131381
R_705	20	38119	38138	R_1456	71	82122	82192	R_2207	52	131432	131483
R_706	28	38162	38189	R_1457	32	82216	82247	R_2208	43	131501	131543
R_707	23	38215	38237	R_1458	47	82278	82324	R_2209	20	131565	131584
R_708	22	38249	38270	R_1459	25	82498	82522	R_2210	90	131606	131695
R_709	79	38284	38362	R_1460	27	82549	82575	R_2211	79	131697	131775
R_710	30	38419	38448	R_1461	48	82606	82653	R_2212	69	131758	131826
R_711	25	38476	38500	R_1462	26	82655	82680	R_2213	20	131877	131896
R_712	21	38486	38506	R_1463	27	82699	82725	R_2214	21	131898	131918
R_713	22	38520	38541	R_1464	67	82735	82801	R_2215	23	131951	131973
R_714	47	38548	38594	R_1465	56	82833	82888	R_2216	37	131975	132011
R_715	22	38603	38624	R_1466	29	82898	82926	R_2217	25	132017	132041
R_716	27	38623	38649	R_1467	26	82928	82953	R_2218	29	132061	132089
R_717	22	38709	38730	R_1468	45	82990	83034	R_2219	22	132091	132112
R_718	21	38734	38754	R_1469	73	83083	83155	R_2220	32	132138	132169
R_719	46	38777	38822	R_1470	39	83180	83218	R_2221	36	132182	132217
R_720	33	38853	38885	R_1471	70	83255	83324	R_2222	26	132253	132278
R_721	27	38897	38923	R_1472	35	83346	83380	R_2223	48	132280	132327
R_722	23	38982	39004	R_1473	23	83409	83431	R_2224	33	132403	132435
R_723	26	39007	39032	R_1474	111	83433	83543	R_2225	58	132437	132494
R_724	23	39007	39029	R_1475	39	83553	83591	R_2226	33	132496	132528
R_725	20	39016	39035	R_1476	54	83628	83681	R_2227	60	132541	132600
R_726	21	39026	39046	R_1477	36	83710	83745	R_2228	22	132619	132640

【表4-29】

領域	配列番号1における位置		領域	配列番号1における位置		領域	長さ (n t)		配列番号1における位置 終わり	始まり	終わり
	長さ (n t)	始まり		長さ (n t)	始まり		長さ (n t)	始まり			
R_727	30	3 9 0 4 8	R_1 0 7 7	3 2	8 3 7 7 6	R_2 2 2 9	2 3	1 3 2 6 6	1 3 2 6 7	8	8
R_728	31	3 9 1 4 0	R_1 1 7 0	2 3	8 3 8 0 9	R_2 2 3 0	2 1	1 3 2 7 5	8	1 3 2 7 7	8
R_729	24	3 9 1 6 1	R_1 4 8 0	5 3	8 3 8 5 4	R_2 2 3 1	3 9	1 3 2 7 8	0	1 3 2 8 1	8
R_730	36	3 9 1 8 8	R_1 4 8 1	2 0	8 3 9 6 0	R_2 2 3 2	4 7	1 3 2 8 2	7	1 3 2 8 7	3
R_731	28	3 9 2 3 5	R_1 4 8 2	4 3	8 3 9 9 5	R_2 2 3 3	2 7	1 3 2 8 9	3	1 3 2 9 1	9
R_732	39	3 9 2 6 4	R_1 4 8 3	7 3	8 4 0 5 1	R_2 2 3 4	6 5	1 3 2 9 1	7	1 3 2 9 8	1
R_733	52	3 9 3 2 8	R_1 4 8 4	4 0	8 4 1 4 2	R_2 2 3 5	2 0	1 3 2 9 8	3	1 3 3 0 0	2
R_734	59	3 9 3 9 1	R_1 4 9 9	3 9 4 4 9	R_1 4 8 5	R_2 2 3 6	6 7	1 3 3 0 1	4	1 3 3 0 8	0
R_735	30	3 9 4 6 3	R_1 4 9 2	3 9 4 9 2	R_1 4 8 6	R_2 2 3 7	4 6	1 3 3 0 8	2	1 3 3 1 2	7
R_736	20	3 9 4 9 2	R_1 5 1 1	R_1 4 8 7	2 0	R_2 2 3 8	3 9	1 3 3 1 2	9	1 3 3 1 6	7
R_737	20	3 9 5 1 9	R_1 4 8 8	2 1	8 4 4 4 0	R_2 2 3 9	3 1	1 3 3 1 6	9	1 3 3 1 9	9
R_738	37	3 9 5 5 7	R_1 4 8 9	3 1	8 4 4 8 8	R_2 2 4 0	3 4	1 3 3 2 0	1	1 3 3 2 3	4
R_739	34	3 9 5 9 5	R_1 4 9 0	2 2	8 4 6 5 3	R_2 2 4 1	2 7	1 3 3 2 5	1	1 3 3 2 7	7
R_740	34	3 9 6 3 9	R_1 4 9 1	2 9	8 4 7 2 7	R_2 2 4 2	2 0	1 3 3 2 8	2	1 3 3 3 0	1
R_741	26	3 9 6 8 2	R_1 4 9 2	3 8	8 4 8 5 1	R_2 2 4 3	3 7	1 3 3 3 4	3	1 3 3 3 7	9
R_742	20	3 9 7 0 9	R_1 4 9 3	2 1	8 4 8 8 7	R_2 2 4 4	3 0	1 3 3 4 0	4	1 3 3 4 3	3
R_743	23	3 9 7 4 6	R_1 4 9 4	5 8	8 4 9 3 2	R_2 2 4 5	7 7	1 3 3 4 3	5	1 3 3 5 1	1
R_744	23	3 9 7 5 3	R_1 4 9 5	3 5	8 4 9 9 1	R_2 2 4 6	4 8	1 3 3 5 2	8	1 3 3 5 7	5
R_745	20	3 9 7 7 7	R_1 4 9 6	2 4	8 5 1 0 9	R_2 2 4 7	2 2	1 3 3 6 7	6	1 3 3 6 9	7
R_746	20	3 9 7 9 8	R_1 4 9 7	6 0	8 5 1 3 5	R_2 2 4 8	5 4	1 3 3 7 1	0	1 3 3 7 6	3
R_747	41	3 9 8 3 3	R_1 4 9 8	2 7	8 5 2 0 6	R_2 2 4 9	2 0	1 3 3 7 6	5	1 3 3 7 8	4
R_748	20	3 9 8 7 6	R_1 4 9 9	2 6	8 5 2 3 9	R_2 2 5 0	2 9	1 3 3 7 8	6	1 3 3 8 1	4
R_749	36	3 9 9 0 7	R_1 5 0 0	3 2	8 5 3 2 7	R_2 2 5 1	4 0	1 3 3 8 1	6	1 3 3 8 5	5
R_750	47	3 9 9 9 0	R_1 5 0 1	2 4	8 5 3 9 0	R_2 2 5 2	4 2	1 3 3 8 5	7	1 3 3 8 9	3
R_751	36	4 0 0 7 4	R_1 5 0 2	2 4	8 5 5 2 0	R_2 2 5 3	6 3	1 3 3 9 0	0	1 3 3 9 6	2
						R_2 2 5 4	4 0	1 3 3 9 6	4	1 3 4 0 0	3

## 【0059】

いくつかの実施形態では、標的配列は、TauヒトmRNAイントロン1又は2などのヒトMAPT mRNAイントロンから選択される配列である（上記の表1を参照）。

## 【0060】

本発明のオリゴヌクレオチドは、標的核酸、例えば本明細書に記載される標的配列に相補的又はハイブリダイズする連続ヌクレオチド配列を含む。

## 【0061】

オリゴヌクレオチドが相補的又はハイブリダイズする標的配列は、一般に、少なくとも10ヌクレオチドの連続核酸塩基配列を含む。連続ヌクレオチド配列は、10～100又

クレオチド、例えば 12 ~ 60、例えば 13 ~ 50、例えば 14 ~ 30、例えば 15 ~ 25、例えば 16 ~ 20 連続ヌクレオチドである。

#### 【0062】

本発明の一実施形態では、標的配列は、領域 A に対応する配列番号 3 である。ある特定の実施形態では、標的配列は、配列番号 1 の 12051 ~ 12111 位、例えば配列番号 1 の 12051 ~ 12079 位、12085 ~ 12111 位、又は 12060 ~ 12078 位から選択される。

#### 【0063】

本発明の一実施形態では、標的配列は、領域 B に対応する配列番号 4 である。ある特定の実施形態では、標的配列は、配列番号 1 の 39562 ~ 39593 位、例えば配列番号 1 の 39573 ~ 39592 位から選択される。

10

#### 【0064】

本発明の一実施形態では、標的配列は、領域 C に対応する配列番号 5 である。ある特定の実施形態では、標的配列は、配列番号 1 の 72837 ~ 72940 位、例えば配列番号 1 の 72861 ~ 72891 位又は 72862 ~ 72890 位から選択される。

#### 【0065】

##### 標的細胞

用語「標的細胞」とは、本明細書で使用される場合、標的核酸を発現している細胞を指す。いくつかの実施形態では、標的細胞は、インビボ又はインビトロであり得る。いくつかの実施形態では、標的細胞は、哺乳動物細胞、例えばげっ歯類細胞、例えばマウス細胞若しくはラット細胞、又は靈長類細胞、例えばサル細胞若しくはヒト細胞である。

20

#### 【0066】

好ましい実施形態では、標的細胞は、Tau プレ mRNA 又は Tau 成熟 mRNA などの Tau mRNA を発現する。Tau mRNA のポリ A テールは、典型的には、アンチセンスオリゴヌクレオチド標的化では無視される。

#### 【0067】

##### 天然に存在するバリアント

用語「天然に存在するバリアント」とは、標的核酸と同じ遺伝子座に由来するが、例えば、同じアミノ酸をコードする多数のコドンを引き起こす遺伝コードの縮重のために、又はプレ mRNA の選択的スプライシング若しくは例えば一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) などの多型の存在に起因して異なり得る、MAPT 遺伝子又は転写物のバリアントと、対立遺伝子バリアントとを指す。オリゴヌクレオチドに対する十分な相補的な配列の存在に基づいて、本発明のオリゴヌクレオチドは、したがって、標的核酸及びその天然に存在するバリアントを標的とし得る。

30

#### 【0068】

いくつかの実施形態では、天然に存在するバリアントは、哺乳動物 MAPT 標的核酸、例えば配列番号 1 及び 2 からなる群より選択される標的核酸に対して少なくとも 95%、例えば少なくとも 98% 又は少なくとも 99% 相同性を有する。いくつかの実施形態では、天然に存在するバリアントは、配列番号 1 のヒト MAPT 標的核酸に対して少なくとも 99% 相同性を有する。

40

#### 【0069】

##### 発現の調節

用語「発現の調節」は、本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドの投与前の Tau の量と比較した場合、Tau の量を変更するオリゴヌクレオチドの能力の総称として理解されるべきである。あるいは、発現の調節は、対照実験を参照することによって決定され得る。対照は、生理食塩水組成物で処理された個体若しくは標的細胞、又は非標的化オリゴヌクレオチド（モック）で処理された個体若しくは標的細胞であると一般的に理解されている。

#### 【0070】

調節の 1 つのタイプは、例えば mRNA の分解又は転写の遮断による、Tau の発現を

50

阻害、ダウンレギュレート、低減、抑制、除去、停止、遮断、防止、減少、低下、回避、又は終了するオリゴヌクレオチドの能力である。別のタイプの調節は、例えばスプライス部位の修復若しくはスプライシングの防止、又はマイクロRNA抑制などの阻害メカニズムの除去若しくは遮断による、Tauの発現を回復、増加、又は増強するオリゴヌクレオチドの能力である。

#### 【0071】

##### 高親和性修飾ヌクレオシド

高親和性修飾ヌクレオシドは、修飾されたヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチドに組み込まれる場合、例えば融解温度( $T_m$ )によって測定されるように、その相補的標的に対するオリゴヌクレオチドの親和性を高める。本発明の高親和性修飾ヌクレオシドは、好ましくは、修飾ヌクレオシドあたり $+0.5 \sim +1.2$ 、より好ましくは $+1.5 \sim +1.0$ 、最も好ましくは $+3 \sim +8$ の融解温度の上昇をもたらす。多数の高親和性修飾ヌクレオシドが当該技術分野にて既知であり、例えば、多くの2'置換ヌクレオシド及びロツクド核酸(LNA)が含まれる(例えば、Freier & Altmann、「Nucl. Acid Res.」(1997年)第25巻第4429~4443頁及びUhlmann、「Curr. Opinion in Drug Development」(2000年)第3巻第2号第293~213頁を参照されたい)。

10

#### 【0072】

##### 糖修飾

本発明のオリゴマーは、修飾された糖部分、すなわち、DNA及びRNAに見られるリボース糖部分と比較した場合の糖部分の修飾を有する1つ以上のヌクレオシドを含み得る。

20

#### 【0073】

リボース糖部分の修飾を有する多数のヌクレオシドが、親和性及び/又はヌクレアーゼ耐性などのオリゴヌクレオチドの特定の特性を改善することを主な目的として作製されている。

#### 【0074】

そのような修飾には、例えばヘキソース環(HNA)若しくは二環式環(典型的には、リボース環(LNA)のC2及びC4炭素の間にバイラジカル架橋を有する)、又は非結合リボース環(典型的には、C2及びC3炭素の間の結合を欠く(例えば、UNA))で置き換えることにより、リボース環構造が修飾されているものが含まれる。他の糖修飾ヌクレオシドには、例えばビシクロヘキソース核酸(国際公開第WO 2011/017521号)又は三環式核酸(国際公開第WO 2013/154798号)が含まれる。修飾ヌクレオシドにはまた、例えばペプチド核酸(PNA)の場合には、糖部分が非糖部分で置き換えられているヌクレオシド、又はモルホリノ核酸も含まれる。

30

#### 【0075】

糖修飾にはまた、リボース環上の置換基を水素以外の基、又はDNA及びRNAヌクレオシドに天然に存在する2'-OH基に変更することによる修飾も含まれる。置換基は、例えば2'、3'、4'、又は5'位で導入され得る。

#### 【0076】

##### 2'糖修飾ヌクレオシド

40

2'糖修飾ヌクレオシドは、2'位にH若しくは-OH以外の置換基を有し(2'置換ヌクレオシド)、又は2'炭素とリボース環の第2の炭素との間に架橋を形成できる2'結合バイラジカルを含むヌクレオシド、例えばLNA(2' - 4'バイラジカル架橋)である。

#### 【0077】

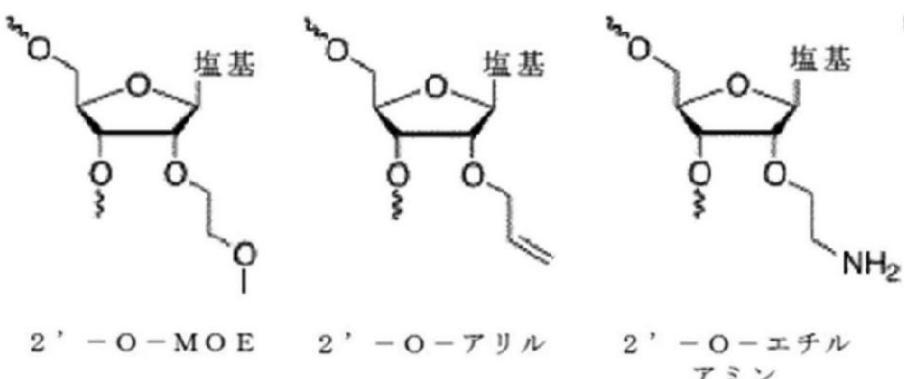
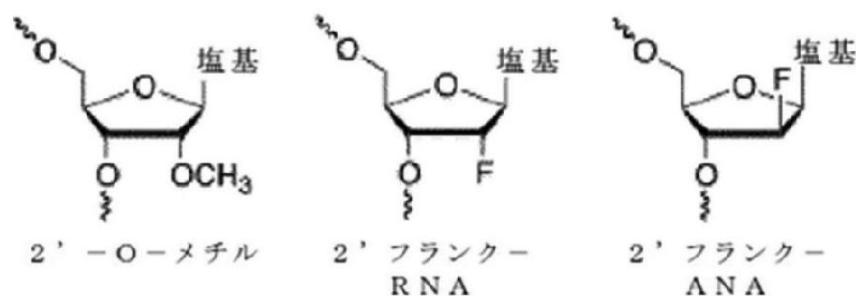
実際、2'糖置換ヌクレオシドの開発には多くの注目が集まっており、数多くの2'置換ヌクレオシドが、オリゴヌクレオチドに組み込まれた際に有益な特性を有することが見出されている。例えば、2'修飾糖は、向上された結合親和性、及び/又は増大されたヌクレアーゼ耐性をオリゴヌクレオチドに提供することができる。2'置換修飾ヌクレオシドの例は、2' - O - アルキル - RNA、2' - O - メチル - RNA、2' - アルコキシ - RNA、2' - O - メトキシエチル - RNA(MOE)、2' - アミノ - DNA、2' - フルオロ - R

50

NA、及び2'-F-ANAヌクレオシドである。更なる例については、例えばFreier & Altmann; 「Nucl. Acid Res.」(1997年)第25巻第4429~4443頁及びUhlmann; 「Curr. Opinion in Drug Development」(2000年)第3巻第2号第293~213頁、及びDeleavey及びDamha、「Chemistry and Biology」(2012年)第19巻第937頁を参照されたい。以下は、いくつかの2'置換修飾ヌクレオシドの説明である。

## 【0078】

## 【化1】



## 【0079】

本発明に関して、2'置換糖修飾ヌクレオシドは、LNAのような2'架橋ヌクレオシドを含まない。

## 【0080】

## ロックド核酸ヌクレオシド(LNAヌクレオシド)

「LNAヌクレオシド」は、該ヌクレオシドのリボース糖環のC2' と C4' とを結合するバイラジカル(「2' - 4' 架橋」とも称される)を含む2' 糖修飾ヌクレオシドであり、これはリボース環の立体配座を制限又は固定する。これらのヌクレオシドはまた、文献にて架橋核酸又は二環式核酸(BNA)とも称されている。リボースの立体配座の固定は、LNAが相補的RNA又はDNA分子のオリゴヌクレオチドに組み込まれる場合、ハイブリダイゼーションの親和性の向上(二重鎖安定化)に関連している。これはオリゴヌクレオチド/補完二重鎖の融解温度を測定することにより日常的に決定され得る。

## 【0081】

非限定的に、例示的なLNAヌクレオシドは、国際公開第WO99/014226号、国際公開第WO00/66604号、国際公開第WO98/039352号、国際公開第WO2004/046160号、国際公開第WO00/047599号、国際公開第WO2007/134181号、国際公開第WO2010/077578号、国際公開第WO2010/036698号、国際公開第WO2007/090071号、国際公開第WO2009/006478号、国際公開第WO2011/156202号、国際公開第WO

2008/154401号、国際公開第WO 2009/067647号、国際公開第WO 2008/150729号、Moritaら、「Bioorganic & Med. Chem. Lett.」第12巻第73~76頁；Sethら、「J. Org. Chem.」(2010年)第75巻第5号第1569~81頁；Mitsuokaら、「Nucleic Acids Research」(2009年)第37巻第4号第1225~1238頁；並びに、Wan及びSeth、「J. Medical Chemistry」(2016年)第59巻第9645~9667頁に開示されている。

### 【0082】

2' - 4' 架橋は、2~4個の架橋原子を含み、特に式-X-Y-で表され、式中、Xは、酸素、硫黄、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-、-C(=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-、-C(R<sup>a</sup>)=N-、-Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>a</sup>-；-O-NR<sup>a</sup>-、-NR<sup>a</sup>-O-、-C(=J)-、Se、-O-NR<sup>a</sup>-、-NR<sup>a</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-N(R<sup>a</sup>)-O-、又は-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-であり；

Yは、酸素、硫黄、-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-、-C(R<sup>a</sup>)=N-、-Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>a</sup>-、-C(=J)-、Se、-O-NR<sup>a</sup>-、-NR<sup>a</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-N(R<sup>a</sup>)-O-、又は-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-であるが；

ただし、-X-Y-は、-O-O-、Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)、-C(R<sup>a</sup>)=N-C(R<sup>a</sup>)=N-、-C(R<sup>a</sup>)=N-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)、-C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>)=N-、又は-Se-Se-ではなく；

Jは、酸素、硫黄、=CH<sub>2</sub>、又は=N(R<sup>a</sup>)であり；

R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、チオヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、アルケニルオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ホルミル、アリール、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、カルバモイル、アルキルアミノカルボニル、アミノアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルバミド、アルカノイルオキシ、スルホニル、アルキルスルホニルオキシ、ニトロ、アジド、チオヒドロキシルスルフィドアルキルスルファニル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールカルボニル、-OC(=X<sup>a</sup>)R<sup>c</sup>、-OC(=X<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、及び-NR<sup>e</sup>C(=X<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>から独立して選択され；

又は、2つのジェミナルなR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、一緒になって、任意に置換されたメチレンを形成し；

又は、2つのジェミナルなR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、結合している炭素原子と共にシクロアルキル又はハロシクロアルキルを形成し、-X-Y-の炭素原子は1個だけであり；

ここで、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換アルコキシ、及び置換メチレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルケニルオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ホルミル、ヘテロシリル、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、及びメチレンであり；

X<sup>a</sup>は、酸素、硫黄、又は-NR<sup>c</sup>であり；

R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、及びR<sup>e</sup>は、水素及びアルキルから独立して選択され；並びに、

nは、1、2、又は3である。

### 【0083】

本発明の更に特定の実施形態では、Xは、酸素、硫黄、-NR<sup>a</sup>-、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、又は-C(=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-、特に酸素、硫黄、-NH-、-CH<sub>2</sub>-、又は-C(=CH<sub>2</sub>)-、特に酸素である。

10

20

30

40

50

**【 0 0 8 4 】**

本発明の別の特定の実施形態では、Yは、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、又は-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、特に-CH<sub>2</sub>-CHCH<sub>3</sub>-、-CHCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-である。

**【 0 0 8 5 】**

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y-は、-O-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-、-S-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-N(R<sup>a</sup>)CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-C(=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-N(R<sup>a</sup>)CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、-O-N(R<sup>a</sup>)-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、又は-N(R<sup>a</sup>)-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-である。 10

**【 0 0 8 6 】**

本発明の具体的な実施形態では、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、及びアルコキシアルキル、特に水素、ハロゲン、アルキル、及びアルコキシアルキルからなる群より独立して選択される。

**【 0 0 8 7 】**

本発明の一実施形態では、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、及び-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、特に水素、フルオロ、メチル、及び-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される。 20

**【 0 0 8 8 】**

有利には、-X-Y-のR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>の一方は上記に定義された通りであり、他方は全て同時に水素である。

**【 0 0 8 9 】**

本発明の更に特定の実施形態では、R<sup>a</sup>は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。

**【 0 0 9 0 】**

本発明の別の特定の実施形態では、R<sup>b</sup>は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。

**【 0 0 9 1 】**

本発明の具体的な実施形態では、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>の一方又は両方は、水素である。 30

**【 0 0 9 2 】**

本発明の具体的な実施形態では、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>の一方のみが、水素である。

**【 0 0 9 3 】**

本発明の特定の一実施形態では、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>の一方はメチルであり、他方は水素である。

**【 0 0 9 4 】**

本発明の具体的な実施形態では、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、両方とも同時にメチルである。

**【 0 0 9 5 】**

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y-は、-O-CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-、-S-CH(CH<sub>3</sub>)-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-、-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-、-N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、又は-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-である。 40

**【 0 0 9 6 】**

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y-は-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-であり、式中、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、水素、アルキル、及びアルコキシアルキル、特に水素、メチル、及び-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される。

**【 0 0 9 7 】**

具体的な実施形態では、-X-Y-は、-O-CH<sub>2</sub>-又は-O-CH(CH<sub>3</sub>)-、特に-O-CH<sub>2</sub>-である。 50

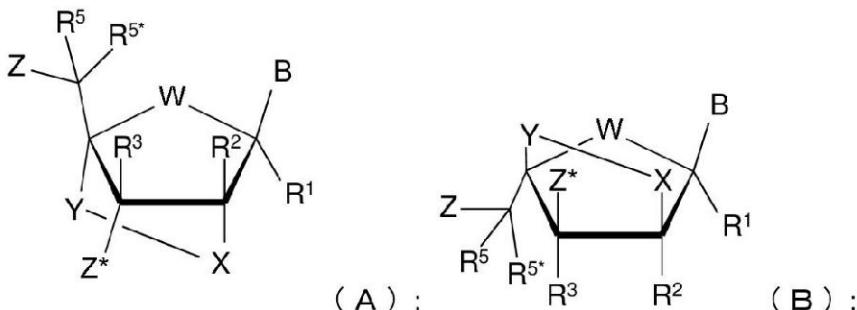
## 【0098】

2' - 4' 架橋は、それぞれ式 (A) 及び式 (B) に図示するように、リボース環の平面の下 ( - D - 立体配置) 又は環の平面の上 ( - L - 立体配置) のいずれかに位置し得る。

## 【0099】

本発明に係る LNA ヌクレオシドは、特に、式 (A) 又は式 (B) であり、

## 【化2】



式中、

W は、酸素、硫黄、-N(R<sup>a</sup>) - 又は-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> -、特に酸素であり；

B は、核酸塩基又は修飾核酸塩基であり；

Z は、隣接するヌクレオシド又は5'末端基へのヌクレオシド間結合であり；

Z\* は、隣接するヌクレオシド又は3'末端基へのヌクレオシド間結合であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>5</sup>\* は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アジド、アルケニルオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ホルミル、及びアリールから独立して選択され；並びに、

X、Y、R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup> は、上で定義した通りである。

## 【0100】

具体的な実施形態では、-X-Y- の定義において、R<sup>a</sup> は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。別の具体的な実施形態では、-X-Y- の定義において、R<sup>b</sup> は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。更なる具体的な実施形態では、-X-Y- の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方又は両方は、水素である。具体的な実施形態では、-X-Y- の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方のみが、水素である。特定の一実施形態では、-X-Y- の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方はメチルであり、他方は水素である。具体的な実施形態では、-X-Y- の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> は、両方とも同時にメチルである。

## 【0101】

更なる具体的な実施形態では、X の定義において、R<sup>a</sup> は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。別の具体的な実施形態では、X の定義において、R<sup>b</sup> は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。具体的な実施形態では、X の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方又は両方は、水素である。具体的な実施形態では、X の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方のみが、水素である。特定の一実施形態では、X の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方はメチルであり、他方は水素である。具体的な実施形態では、X の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> は、両方とも同時にメチルである。

## 【0102】

更なる具体的な実施形態では、Y の定義において、R<sup>a</sup> は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。別の具体的な実施形態では、Y の定義において、R<sup>b</sup> は、水素又はアルキル、特に水素又はメチルである。具体的な実施形態では、Y の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方又は両方は、水素である。具体的な実施形態では、Y の定義において、R<sup>a</sup> 及びR<sup>b</sup> の一方のみが、水素である。特定の一実施形態では、Y の定義において、R<sup>a</sup> 及

10

20

30

40

50

び R<sup>b</sup> の一方はメチルであり、他方は水素である。具体的な実施形態では、Y の定義において、R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、両方とも同時にメチルである。

#### 【0103】

本発明の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、水素及びアルキル、特に水素及びメチルから独立して選択される。

#### 【0104】

本発明の更に特定の有利な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、全て同時に水素である。

#### 【0105】

本発明の別の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は全て同時に水素であり、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5\*</sup> の一方は水素であり、他方は上記で定義した通り、特にアルキル、より具体的にはメチルである。

#### 【0106】

本発明の具体的な実施形態では、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5\*</sup> は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシアルキル、及びアジド、特に水素、フルオロ、メチル、メトキシエチル、及びアジドから独立して選択される。本発明の特定の有利な実施形態では、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5\*</sup> の一方は水素であり、他方はアルキル、特にメチル、ハロゲン、特にフルオロ、アルコキシアルキル、特にメトキシエチル若しくはアジドであるか、又は R<sup>5</sup> 及び R<sup>5\*</sup> は、同時に水素若しくはハロゲン、特に同時にフルオロの水素である。そのような特定の実施形態では、W は有利には酸素であり得、-X-Y- 有利には -O-CH<sub>2</sub>- であり得る。

#### 【0107】

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y- は -O-CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、全て同時に水素である。そのような LNA ヌクレオシドは、国際公開第 WO 99/014226 号、同第 WO 00/66604 号、同第 WO 98/039352 号、及び同第 WO 2004/046160 号に開示され、これらは全て参照により本明細書に組み込まれており、-D- オキシ LNA 及び -L- オキシ LNA ヌクレオシドとして当該技術分野で一般的に知られているものを含む。

#### 【0108】

本発明の別の特定の実施形態では、-X-Y- は -S-CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、全て同時に水素である。そのようなチオ LNA ヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれている国際公開第 WO 99/014226 号及び同第 WO 2004/046160 号に開示されている。

#### 【0109】

本発明の別の特定の実施形態では、-X-Y- は -NH-CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、全て同時に水素である。そのようなアミノ LNA ヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれている国際公開第 WO 99/014226 号及び同第 WO 2004/046160 号に開示されている。

#### 【0110】

本発明の別の特定の実施形態では、-X-Y- は -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 又は -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、全て同時に水素である。そのような LNA ヌクレオシドは、国際公開第 WO 00/047599 号、及び Moritaら、「Bioorganic & Med. Chem. Lett.」第 12巻第 73 ~ 76 頁に開示され、これらは参照により本明細書に組み入れられており、2'-O-4'C-エチレン架橋核酸 (ENA) として当該技術分野で一般に知られているものを含む。

#### 【0111】

本発明の別の特定の実施形態では、-X-Y- は -O-CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は全て同時に水素であり、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5\*</sup> の一方は水素であり、他方はアルキル、例えばメチルなどの水素ではない。そのような 5' 置換 LNA ヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 WO 2007/134181 号に開示さ

10

20

30

40

50

れている。

**【0112】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は $-O-CR^aR^b-$ であり、ここで、 $R^a$ 及び $R^b$ の一方又は両方は水素、特にメチルなどのアルキルではなく、 $W$ は酸素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は全て同時に水素であり、 $R^5$ 及び $R^{5*}$ の一方は水素であり、他方は水素、特に例えばメチルなどのアルキルではない。このようなビス修飾LNAヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第WO2010/077578号に開示されている。

**【0113】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は $-O-CHR^a-$ であり、 $W$ は酸素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^{5*}$ は、全て同時に水素である。そのような6'-置換LNAヌクレオシドは、国際公開第WO2010/036698号及び同第WO2007/090071号に開示されており、これらは両方とも参照により本明細書に組み込まれる。そのような6'-置換LNAヌクレオシドにおいて、 $R^a$ は、特に、メチルなどのC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

**【0114】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-O-CH(CH_2-O-CH_3)-$ (「2'-O-メトキシエチル二環式核酸」、Sethら、「J.Org.Chem.」(2010年)第75巻第5号第1569~81頁)である。

**【0115】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-O-CH(CH_2CH_3)-$ (「2'-O-エチル二環式核酸」、Sethら、「J.Org.Chem.」(2010年)第75巻第5号第1569~81頁)である。

**【0116】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は $-O-CH(CH_2-O-CH_3)-$ であり、 $W$ は酸素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^{5*}$ は、全て同時に水素である。このようなLNAヌクレオシドは、当該技術分野では環状MOE(cMOE)としても知られており、国際公開第WO2007/090071号に開示されている。

**【0117】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-O-CH(CH_3)-$ である。

30

**【0118】**

本発明の別の特定の実施形態では、本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-O-CH_2-O-CH_2-$ である(Sethら、「J.Org.Chem.」(2010年)、前掲)。

**【0119】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は $-O-CH(CH_3)-$ であり、 $W$ は酸素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^{5*}$ は全て同時に水素である。このような6'-メチルLNAヌクレオシドは、当該技術分野ではcETヌクレオシドとしても知られており、両方とも参照により本明細書に組み込まれる国際公開第WO2007/090071号(-D)及び国際公開第WO2010/036698号(-L)に開示されているように、(S)-cET又は(R)-cETジアステレオ異性体のいずれかであり得る。

40

**【0120】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は $-O-CR^aR^b-$ であり、ここで、 $R^a$ も $R^b$ も水素ではなく、 $W$ は酸素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^{5*}$ は全て同時に水素である。具体的な実施形態では、 $R^a$ 及び $R^b$ は両方とも同時にアルキル、特に両方とも同時にメチルである。そのような6'-ジ-置換LNAヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第WO2009/006478号に開示されている。

**【0121】**

本発明の別の特定の実施形態では、 $-X-Y-$ は $-S-CHR^a-$ であり、 $W$ は酸素であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^{5*}$ は、全て同時に水素である。そのような6'-置換

50

チオ LNA ヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 WO 2011 / 156202 号に開示されている。このような 6' 置換チオ LNA の特定の実施形態では、R<sup>a</sup> は、アルキル、特にメチルである。

#### 【0122】

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y- は、-C(=CH<sub>2</sub>)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-、-C(=CHF)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-、又は-C(=CF<sub>2</sub>)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は全て同時に水素である。R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、有利には、水素、ハロゲン、アルキル、及びアルコキシアルキル、特に水素、メチル、フルオロ、及びメトキシメチルから独立して選択される。R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は特に同時に水素又はメチルの両方であるか、又は R<sup>a</sup> と R<sup>b</sup> の一方が水素であり、他方がメチルである。そのようなビニルカルボ LNA ヌクレオシドは、国際公開第 WO 2008 / 154401 号及び同第 WO 2009 / 067647 号に開示されており、これらは両方とも参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0123】

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y- は -N(OR<sup>a</sup>)-CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は全て同時に水素である。具体的な実施形態では、R<sup>a</sup> は、メチルなどのアルキルである。そのような LNA ヌクレオシドはまた、N 置換 LNA としても知られており、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 WO 2008 / 150729 号に開示されている。

#### 【0124】

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y-、-O-N(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>a</sup>)-O-、-NR<sup>a</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、又は -NR<sup>a</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は全て同時に水素である。R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、有利には、水素、ハロゲン、アルキル、及びアルコキシアルキル、特に水素、メチル、フルオロ、及びメトキシメチルから独立して選択される。具体的な実施形態では、R<sup>a</sup> はアルキル、例えばメチルであり、R<sup>b</sup> は水素又はメチル、特に水素である。(Sethら、「J. Org. Chem.」(2010年)、前掲)。

#### 【0125】

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y- は、-O-N(CH<sub>3</sub>)- である (Sethら、「J. Org. Chem.」(2010年)、前掲)。

#### 【0126】

本発明の具体的な実施形態では、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5\*</sup> は、両方とも同時に水素である。本発明の別の特定の実施形態では、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5\*</sup> の一方は水素であり、他方はメチルなどのアルキルである。そのような実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及び R<sup>3</sup> は、特に水素であり得、-X-Y- は、特に -O-CH<sub>2</sub>- 又は -O-CHC(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>-、例えば -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- などであり得る。

#### 【0127】

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y- は、-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O- CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、例えば -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、全て同時に水素である。そのような特定の実施形態では、R<sup>a</sup> は、特にアルキル、例えばメチルであり、R<sup>b</sup> は、水素又はメチル、特に水素であり得る。そのような LNA ヌクレオシドはまた、立体配座制限ヌクレオチド (conformationally restricted nucleotides : CRN) としても知られており、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 WO 2013 / 036868 号に開示されている。

#### 【0128】

本発明の具体的な実施形態では、-X-Y- は、-O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-O- CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-、例えば -O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- であり、W は酸素であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>5\*</sup> は、全て同時に水素である。R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、有利には、水素、ハロゲン、アルキル、及びアルコキシアルキル、特に水素、メチル、フルオロ、及びメトキシメチルから独立して選択される。そのような特定の実施形態では、R<sup>a</sup> は、特にアルキル、例えばメチ

10

20

30

40

50

ルであり得、R<sup>b</sup>は、水素又はメチル、特に水素であり得る。そのようなLNAヌクレオシドはまた、COCヌクレオチドとしても知られており、参照により本明細書に組み込まれるMitsuokaら、「Nucleic Acids Research」(2009年)第37巻第4号第1225~1238頁に開示されている。

### 【0129】

特に指定しない限り、LNAヌクレオシドは-D又は-Lステレオアイソフォーム(stereoisomer)であり得ると認識される。

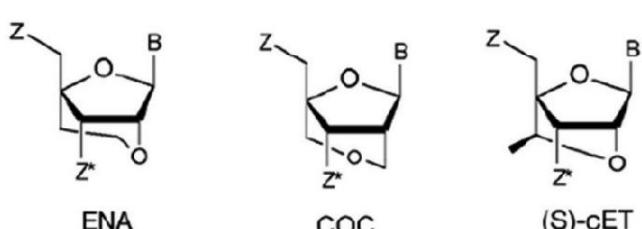
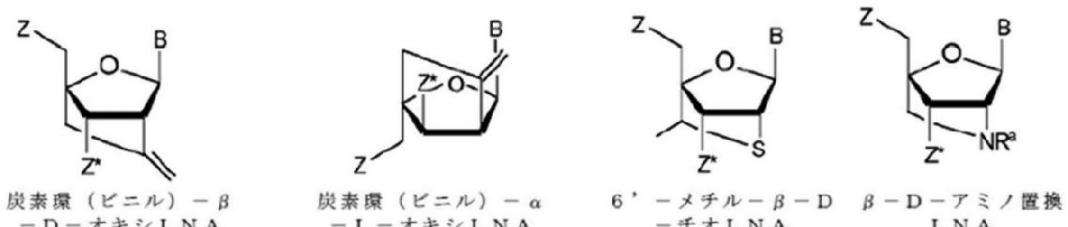
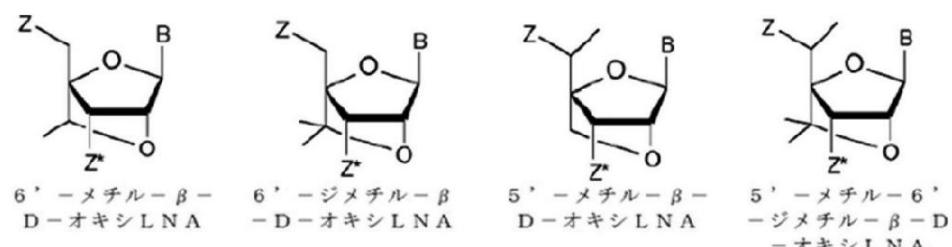
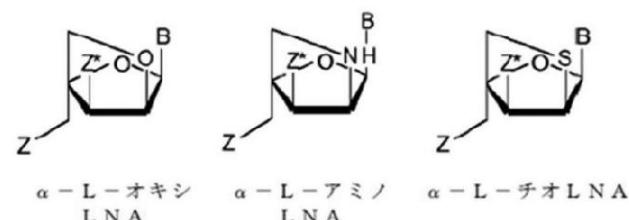
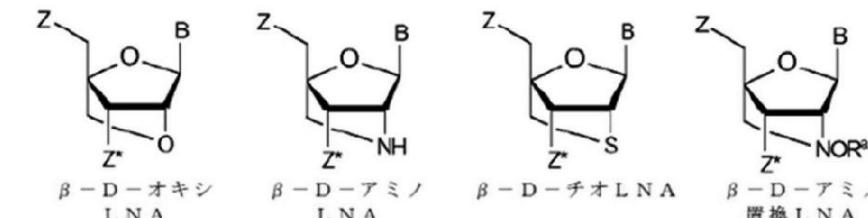
### 【0130】

本発明のLNAヌクレオシドの特定の例をスキーム1に示す(式中、Bは上で定義した通りである)。

### 【0131】

#### スキーム1

#### 【化3】



### 【0132】

特定のLNAヌクレオシドは、-D-オキシ-LNA、6'-メチル--D-オキシ

10

20

30

40

50

LNA、例えば(S)-6'-メチル- -D-オキシ-LNA(SET)及びENAである。

#### 【0133】

本発明の出発物質又は化合物が、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である1つ以上の官能基を含む場合、適切な保護基(例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T.W.Green及びP.G.M.Wuts、第3版(1999年)、Wiley、ニューヨークに記載)を、当技術分野で周知の重要な工程適用方法の前に導入することができる。そのような保護基は、文献に記載の標準的な方法を用いて、合成の後の段階で除去することができる。保護基の例は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、カルボベンジルオキシ(Cbz)、及びp-メトキシベンジルオキシカルボニル(Moz)である。

10

#### 【0134】

本明細書に記載される化合物は、数個の不斉中心を含むことができ、光学的に純粋な鏡像異性体、例えばラセミ体などの鏡像異性体の混合物、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体ラセミ体、又はジアステレオ異性体ラセミ体の混合物として存在することができる。

#### 【0135】

用語「不斉炭素原子」は、4つの異なる置換基を有する炭素原子を意味する。カーン・インゴルド・プレローグ順位則によれば、不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置のものであり得る。

20

#### 【0136】

##### 化学基の定義

本明細書において、用語「アルキル」は、単独又は組合せで、1~8個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、特に1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、より具体的には1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。直鎖及び分岐鎖C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル、及び異性体オクチル、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、及びペンチルである。アルキルの特定の例は、メチル、エチル、及びプロピルである。

30

#### 【0137】

用語「シクロアルキル」は、単独又は組合せで、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル環、特に3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル環を意味する。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチル、より具体的にはシクロプロピル及びシクロブチルである。「シクロアルキル」の特定の例は、シクロプロピルである。

#### 【0138】

用語「アルコキシ」は、単独又は組合せで、式アルキル-O-の基を意味し、用語「アルキル」は、以前付与した意味、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec.ブトキシ、及びtert.ブトキシを意味する。特定の「アルコキシ」は、メトキシ及びエトキシである。メトキシエトキシは、「アルコキシアルコキシ」の特定の例である。

40

#### 【0139】

用語「オキシ」は、単独又は組合せで、-O-基を意味する。

#### 【0140】

用語「アルケニル」は、単独又は組合せで、オレフィン結合と、最大8個まで、好ましくは最大6個まで、特に好ましくは最大4個までの炭素原子とを含む直鎖又は分岐鎖炭化水素残基を意味する。アルケニル基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、及びイソブテニルであ

50

る。

**【0141】**

用語「アルキニル」は、単独又は組合せで、三重結合と、最大8個まで、好ましくは最大6個まで、特に好ましくは最大4個までの炭素原子とを含む直鎖又は分岐鎖炭化水素残基を意味する。

**【0142】**

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、単独又は組合せで、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素、特にフッ素、塩素、又は臭素、より具体的にはフッ素を意味する。用語「ハロ」は、別の基と組合わせて、少なくとも1つのハロゲン、特に1~5個のハロゲン、特に1~4個のハロゲン、すなわち1個、2個、3個、又は4個のハロゲンで置換された該基の置換を示す。

10

**【0143】**

用語「ハロアルキル」は、単独又は組合せで、少なくとも1つのハロゲン、特に1~5個のハロゲン、特に1~3個のハロゲンで置換されたアルキル基を意味する。ハロアルキルの例には、モノフルオロ-、ジフルオロ-、又はトリフルオロ-メチル、-エチル、又は-プロピル、例えば3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロエチル、又はトリフルオロメチルが含まれる。フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルは、特定の「ハロアルキル」である。

**【0144】**

用語「ハロシクロアルキル」は、単独又は組合せで、少なくとも1つのハロゲンで置換された、特に1~5個のハロゲン、特に1~3個のハロゲンで置換された、上記に定義したシクロアルキル基を意味する。「ハロシクロアルキル」の特定の例は、ハロシクロプロピル、特にフルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、及びトリフルオロシクロプロピルである。

20

**【0145】**

用語「ヒドロキシル」及び「ヒドロキシ」は、単独又は組合せで、-OH基を意味する。

**【0146】**

用語「チオヒドロキシル」及び「チオヒドロキシ」は、単独又は組合せで、-SH基を意味する。

30

**【0147】**

用語「カルボニル」は、単独又は組合せで、-C(=O)-基を意味する。

**【0148】**

用語「カルボキシ」又は「カルボキシル」は、単独又は組合せで、-COOH基を意味する。

**【0149】**

用語「アミノ」は、単独又は組合せで、第一級アミノ基(-NH<sub>2</sub>)、第二級アミノ基(-NH-)、又は第三級アミノ基(-N-)を意味する。

**【0150】**

用語「アルキルアミノ」は、単独又は組合せで、1個又は2個の上記に定義したアルキル基で置換された、上記に定義したアミノ基を意味する。

40

**【0151】**

用語「スルホニル」は、単独又は組合せで、-SO<sub>2</sub>基を意味する。

**【0152】**

用語「スルフィニル」は、単独又は組合せで、-SO-基を意味する。

**【0153】**

用語「スルファニル」は、単独又は組合せで、-S-基を意味する。

**【0154】**

用語「シアノ」は、単独又は組合せで、-CN基を意味する。

**【0155】**

50

用語「アジド」は、単独又は組合せで、-N<sub>3</sub>基を意味する。

【0156】

用語「ニトロ」は、単独又は組合せで、NO<sub>2</sub>基を意味する。

【0157】

用語「ホルミル」は、単独又は組合せで、-C(O)H基を意味する。

【0158】

用語「カルバモイル」は、単独又は組合せで、-C(O)NH<sub>2</sub>基を意味する。

【0159】

用語「カバミド」は、単独又は組合せで、-NH-C(O)-NH<sub>2</sub>基を意味する。

【0160】

用語「アリール」は、単独又は組合せで、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルケニルオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、及びホルミルから独立して選択される1～3個の置換基で場合により置換された、6～10個の炭素環原子を含む、一価芳香族炭素環式单環又は二環式環系を示す。アリールの例には、フェニル及びナフチル、特にフェニルが含まれる。

10

【0161】

用語「ヘテロアリール」は、単独又は組合せで、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルケニルオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル及びホルミルから独立して選択される1～3個の置換基で場合により置換された炭素である、5～12個の環原子の一価芳香族複素環式单環又は二環式環系を示す。ヘテロアリールの例には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼビニル、ジアゼビニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル又はアクリジニルが含まれる。

20

【0162】

用語「ヘテロシクリル」は、単独又は組合せで、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルケニルオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、及びホルミルから独立して選択される1～3個の置換基で場合により置換された炭素である、4～12、特に4～9個の環原子の一価飽和又は部分不飽和单環又は二環式環系を意味する。单環式飽和ヘテロシクリルの例には、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-チエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルが含まれる。二環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、又は3-チア-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニルである。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル、又はジヒドロピラニルである。

30

【0163】

40

50

### 薬学的に許容される塩

用語「薬学的に許容される塩」は、生物学的に又は別様に望ましくないものではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、特に塩酸、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどの有機酸と共に形成される。加えて、これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に加えることにより調製され得る。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩が含まれるがこれらに限定されない。有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂の塩が含まれるがこれらに限定されない。式(I)の化合物は、双性イオンの形態で存在することもできる。特に好ましくは、式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、及びメタンスルホン酸の塩である。

### 【0164】

#### 保護基

用語「保護基」は、単独又は組合せで、化学反応が別の非保護の反応性部位で選択的に行われ得るように、多官能化合物の反応性部位を選択的に遮断する基を意味する。保護基は、除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基、又はヒドロキシ保護基である。

### 【0165】

#### ヌクレアーゼ媒介分解

ヌクレアーゼ媒介分解は、相補的なヌクレオチド配列と二重鎖を形成するときに、そのような配列の分解を媒介することができるオリゴヌクレオチドを指す。

### 【0166】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸のヌクレアーゼ媒介分解を介して機能し得、本発明のオリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ、特にエンドヌクレアーゼ、好ましくはRNase Hなどのエンドリボヌクレアーゼ(RNase)を動員することができる。ヌクレアーゼ媒介メカニズムを介して機能するオリゴヌクレオチド設計の例は、少なくとも5又は6の連続(sequential)DNAヌクレオシドの領域を典型的に含み、親和性増強ヌクレオシド、例えばギャップマ、ヘッドマ(headmer)、及びテイルマ(tailmer)が片側又は両側に隣接するオリゴヌクレオチドである。

### 【0167】

#### RNase H活性及び動員

アンチセンスオリゴヌクレオチドのRNase H活性とは、相補的RNA分子と二重鎖を形成するときにRNase Hを動員するその能力を指す。国際公開第WO01/23613号は、RNase H活性を決定するインピトロ法を提供し、これはRNase Hを動員する能力の決定に使用され得る。典型的には、オリゴヌクレオチドは、相補的な標的核酸が提供された場合、pmol/L/分で測定して、試験されている修飾オリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するが、オリゴヌクレオチドの全モノマー間にホスホロチオエート結合を有するDNAモノマーのみを含むオリゴヌクレオチドを使用し、そして国際公開第WO01/23613号(参照により本明細書に組み込まれる)の実施例91~95により提供される方法論を使用したときに決定された初期率の少なくとも5%、例えば少なくとも10%又は20%超を有する場合に、RNase Hを動員することができる見なされる。RNase H活性の決定に使用するために、組換えヒトRNase H1がLubio Science GmbH, Lucerne(スイス)から入手可能であ

る。

**【 0 1 6 8 】**

**ギャップマ**

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列はギャップマであってもよく、また、ギャップマオリゴヌクレオチド又はギャップマ設計とも称され得る。アンチセンスギャップマは、通常、RNase H媒介分解を介して標的核酸を阻害するのに使用される。ギャップマオリゴヌクレオチドは、少なくとも3つの区別される構造領域、5' - フランク、ギャップ及び3' - フランク、F - G - F' を5' - > 3' 配向で含む。「ギャップ」領域(G)は、オリゴヌクレオチドがRNase Hを動員することを可能にする連続DNAヌクレオチドのストレッチ(stretch)を含む。ギャップ領域は、1つ以上の糖修飾ヌクレオシド、有利には高親和性糖修飾ヌクレオシドを含む5'隣接領域(F)と、1つ以上の糖修飾ヌクレオシド、有利には高親和性糖修飾ヌクレオシドを含む3'隣接領域(F')とが隣接する。領域F及びF'の1つ以上の糖修飾ヌクレオシドは、標的核酸に対するオリゴヌクレオチドの親和性を増強する(すなわち、これは親和性増強糖修飾ヌクレオシドである)。いくつかの実施形態では、領域F及びF'の1つ以上の糖修飾ヌクレオシドは、2' 糖修飾ヌクレオシド、例えばLNA及び2' - MOEから独立して選択される、例えば高親和性2' 糖修飾である。

**【 0 1 6 9 】**

ギャップマ設計において、ギャップ領域の最も5' 及び3' のヌクレオシドはDNAヌクレオシドであり、各々、5' (F) 又は3' (F') 領域の糖修飾ヌクレオシドに隣接して位置する。フランクは更に、ギャップ領域から最も遠い端、すなわち5' フランクの5' 末端及び3' フランクの3' 末端に少なくとも1つの糖修飾ヌクレオシドを有することによって定義してもよい。

**【 0 1 7 0 】**

領域F - G - F' は、連続ヌクレオチド配列を形成する。本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列は、式F - G - F' のギャップマ領域を含んでもよい。

**【 0 1 7 1 】**

ギャップマ設計F - G - F' の全長は、例えば12 ~ 32ヌクレオシド、例えば13 ~ 24、例えば14 ~ 22ヌクレオシド、例えば14 ~ 17、例えば16 ~ 18ヌクレオシド、例えば16 ~ 20ヌクロチド(nucleotide)であってもよい。

**【 0 1 7 2 】**

例として、本発明のギャップマオリゴヌクレオチドは、以下の式により表すことができる：

F<sub>1</sub> - 8 - G<sub>6</sub> - 16 - F'2 - 8、例えば

F<sub>2</sub> - 8 - G<sub>6</sub> - 14 - F'2 - 8、例えば

F<sub>3</sub> - 8 - G<sub>6</sub> - 14 - F'2 - 8

ただし、ギャップマ領域F - G - F' の全長は、少なくとも10、少なくとも12、例えば少なくとも14ヌクレオチド長であることを条件とする。

**【 0 1 7 3 】**

本発明の一態様では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列は、式5' - F - G - F' - 3' のギャップマからなるか又はそれを含み、式中、領域F及びF' が独立して1 ~ 8個のヌクレオシドを含むか又はそれらからなり、そのうち2 ~ 4個が2' 糖修飾され、F及びF' 領域の5' 及び3' 末端を規定し、GがRNase Hを動員することができる6 ~ 16個のヌクレオシドの領域である。

**【 0 1 7 4 】**

領域F、G、及びF' は、更に以下に定義され、F - G - F' 式に組み込むことができる。

**【 0 1 7 5 】**

**ギャップマ - 領域G**

ギャップマの領域G(ギャップ領域)は、オリゴヌクレオチドがRNase H、例え

10

30

40

50

ばヒト RNase H1を動員することを可能にするヌクレオシド、典型的にはDNAヌクレオシドの領域である。RNase Hは、DNAとRNAとの間の二重鎖を認識し、RNA分子を酵素的に切断する細胞酵素である。好適には、ギャップマは、少なくとも5又は6連続DNAヌクレオシド、例えば5～16連続DNAヌクレオシド、例えば6～15連続DNAヌクレオシド、例えば7～14連続DNAヌクレオシド、例えば8～12連続DNAヌクレオチド、例えば8～12連続DNAヌクレオチド長のギャップ領域(G)を有し得る。ギャップ領域Gは、いくつかの実施形態では、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16連続DNAヌクレオシドからなっていてもよい。ギャップ領域のシトシン(C)DNAは、いくつかの場合においてメチル化されていてもよく、そのような残基には5' - メチル - シトシン(<sup>m</sup>eC、又はcの代わりにe)と注釈が付けられる。ギャップ中のシトシンDNAのメチル化は、c-gジヌクレオチドが潜在的な毒性を低減するようにギャップ中に存在する場合に有利であり、修飾はオリゴヌクレオチドの効力に有意な影響を及ぼさない。5'メチルDNAヌクレオシドのような5'置換DNAヌクレオシドは、DNAギャップ領域での使用が報告されている(欧州特許出願公開第EP 2742136号)。

#### 【0176】

いくつかの実施形態では、ギャップ領域Gは、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16連続ホスホロチオエート結合DNAヌクレオシドからなっていてもよい。いくつかの実施形態では、ギャップ内の全ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

#### 【0177】

従来のギャップマはDNAギャップ領域を有するが、ギャップ領域内で使用される場合にRNase H動員を可能にする修飾ヌクレオシドの多数の例が存在する。ギャップ領域内に含まれる場合にRNase Hの動員が可能であるとして報告されている修飾ヌクレオシドには、例えば、-L-LNA、C4' - アルキル化DNA(国際出願第PCT/EP 2009/050349号及びVesterら、「Bioorg. Med. Chem. Lett.」第18号(2008年)第2296～2300頁に記載されている通り、両方とも参照により本明細書に組み込まれる)、ANA及び2'F-ANAのようなアラビノース由来ヌクレオシド(Mangosら(2003年)「J. AM. CHEM. SOC.」第125巻第654～661頁)、UNA(アンロックド核酸)(参照により本明細書に組み込まれるFluitterら、「Mol. Biosyst.」(2009年)第10巻第1039頁に記載されている通り)が含まれる。UNAは、典型的には、リボースのC2とC3の間の結合が除去され、アンロックド「糖」残基を形成しているアンロックド核酸である。そのようなギャップマに使用されている修飾ヌクレオシドは、ギャップ領域内に導入された際に2'エンド(endo)(DNA様)構造を採択する(すなわち、RNase H動員を可能にする修飾)ヌクレオシドであり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるDNAギャップ領域(G)は、場合により、ギャップ領域内に導入された際に2'エンド(DNA様)構造を採択する1～3糖修飾ヌクレオシドを含んでもよい。

#### 【0178】

##### 領域G - 「ギャップブレーカ」

あるいは、いくつかのRNase H活性を保持しながら、ギャップマのギャップ領域に3'エンド立体配座を付与する修飾ヌクレオシドの挿入についての多くの報告が存在する。1つ以上の3'エンド修飾ヌクレオシドを含むギャップ領域を有するそのようなギャップマは、「ギャップブレーカ」又は「ギャップ破壊」ギャップマと称される。例えば、国際公開第WO 2013/022984号を参照されたい。ギャップブレーカオリゴヌクレオチドは、RNase H動員を可能にするために、ギャップ領域内にDNAヌクレオシドの十分な領域を保持する。ギャップブレーカオリゴヌクレオチド設計がRNase Hを動員する能力は、典型的には、配列又は化合物固有である(Rukovら(2015年)「Nucleic Acids Res.」第43巻第8476～8487頁を参照されたい)

10

20

30

40

50

。これは、いくつかの場合、標的 RNA のより特異的な切断を提供する RNase H を動員する「ギャップブレーカ」オリゴヌクレオチドを開示している。ギャップブレーカオリゴヌクレオチドのギャップ領域内で使用される修飾ヌクレオシドは、例えば、3' エンド確認 (confirmation) を付与する修飾ヌクレオシド、例えば 2' - O - メチル (OME) 若しくは 2' - O - MOE (MOE) ヌクレオシド、又は - D DNA ヌクレオシド (ヌクレオシドのリボース糖環の C2' と C4' との間の架橋が、立体配座である)、例えば - D - オキシ LNA 若しくは SCET ヌクレオシドであってもよい。

#### 【0179】

上述した領域 G を含むギャップマと同様に、ギャップブレーカ又はギャップ破壊ギャップマのギャップ領域は、ギャップの 5' 末端に (領域 F の 3' ヌクレオシドに隣接して) DNA ヌクレオシドを有し、ギャップの 3' 末端に (領域 F の 5' ヌクレオシドに隣接して) DNA ヌクレオシドを有する。破壊ギャップを含むギャップマは、典型的には、ギャップ領域の 5' 末端又は 3' 末端のいずれかに少なくとも 3 又は 4 連続 DNA ヌクレオシドの領域を保持する。

#### 【0180】

ギャップブレーカオリゴヌクレオチドの例示的な設計は、

F<sub>1</sub> - 8 - [ D<sub>3</sub> - 4 - E<sub>1</sub> - D<sub>3</sub> - 4 ] - F'<sub>1</sub> - 8

F<sub>1</sub> - 8 - [ D<sub>1</sub> - 4 - E<sub>1</sub> - D<sub>3</sub> - 4 ] - F'<sub>1</sub> - 8

F<sub>1</sub> - 8 - [ D<sub>3</sub> - 4 - E<sub>1</sub> - D<sub>1</sub> - 4 ] - F'<sub>1</sub> - 8

を含み、領域 G は、[ D<sub>n</sub> - E<sub>r</sub> - D<sub>m</sub> ] 内であり、D が DNA ヌクレオシドの連続配列であり、E が修飾ヌクレオシド (ギャップブレーカ又はギャップ破壊ヌクレオシド) であり、F 及び F' が本明細書に定義した隣接領域であるが、ただし、ギャップマ領域 F - G - F' の全長は、少なくとも 12、例えば少なくとも 14 ヌクレオチド長であることを条件とする。

#### 【0181】

いくつかの実施形態では、ギャップ破壊ギャップマの領域 G は、少なくとも 6 DNA ヌクレオシド、例えば 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は 16 DNA ヌクレオシドを含む。上述したように、DNA ヌクレオシドは連続であってもよいが、又は場合により 1 つ以上の修飾ヌクレオシドが散在してもよいが、ただし、ギャップ領域 G は、RNase H 動員を媒介できることを条件とする。

#### 【0182】

ギャップマ - 隣接領域、F 及び F'

領域 F は、領域 G の 5' DNA ヌクレオシドのすぐ隣に配置されている。領域 F の最も 3' のヌクレオシドは、糖修飾ヌクレオシド、例えば高親和性糖修飾ヌクレオシド、例えば 2' 置換ヌクレオシド、例えば MOE ヌクレオシド、又は LNA ヌクレオシドである。

#### 【0183】

領域 F' は、領域 G の 3' DNA ヌクレオシドのすぐ隣に配置されている。領域 F' の最も 5' のヌクレオシドは、糖修飾ヌクレオシド、例えば高親和性糖修飾ヌクレオシド、例えば 2' 置換ヌクレオシド、例えば MOE ヌクレオシド、又は LNA ヌクレオシドである。

#### 【0184】

領域 F は、1 ~ 8 連続ヌクレオチド長、例えば 2 ~ 6、例えば 3 ~ 4 連続ヌクレオチド長である。有利には、領域 F の最も 5' のヌクレオシドは、糖修飾ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F の 2 つの最も 5' のヌクレオシドは、糖修飾ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F の最も 5' のヌクレオシドは、LNA ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F の 2 つの最も 5' のヌクレオシドは、LNA ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F の 2 つの最も 5' のヌクレオシドは、2' 置換ヌクレオシドヌクレオシド、例えば 2 つの 3' MOE ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F の最も 5' のヌクレオシドは、2' 置換ヌクレオシド、例えば MOE ヌクレオシドである。

#### 【0185】

10

20

30

40

50

領域 F' は、 2 ~ 8 連続ヌクレオチド長、例えば 3 ~ 6、例えば 4 ~ 5 連続ヌクレオチド長である。有利には、領域 F' の最も 3' の実施形態は、糖修飾ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F' の 2 つの最も 3' のヌクレオシドは、糖修飾ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F' の 2 つの最も 3' のヌクレオシドは、LNA ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F' の最も 3' のヌクレオシドは、LNA ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F' の 2 つの最も 3' のヌクレオシドは、2' 置換ヌクレオシドヌクレオシド、例えば 2 つの 3' MOE ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F' の最も 3' のヌクレオシドは、2' 置換ヌクレオシド、例えば MOE ヌクレオシドである。

## 【0186】

10

領域 F 又は領域 F' の長さが 1 である場合、それは LNA ヌクレオシドであることに留意するべきである。

## 【0187】

いくつかの実施形態では、領域 F 及び領域 F' は、独立して、糖修飾ヌクレオシドの連続配列からなるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、領域 F の糖修飾ヌクレオシドは、独立して、2' - O - アルキル - RNA 単位、2' - O - メチル - RNA、2' - アミノ - DNA 単位、2' - フルオロ - DNA 単位、2' - アルコキシ - RNA、MOE 単位、LNA 単位、アラビノ核酸 (ANA) 単位、及び 2' - フルオロ - ANA 単位から選択してもよい。

## 【0188】

20

いくつかの実施形態では、領域 F 及び領域 F' は、独立して、LNA 及び 2' 置換修飾ヌクレオシドの両方を含む（混合ウイング設計）。

## 【0189】

いくつかの実施形態では、領域 F 及び領域 F' は、1 タイプのみの糖修飾ヌクレオシド、例えば MOE のみ、又は -D- オキシ LNA のみ、又は S c E T のみからなる。このような設計はまた、均一フランク又は均一ギャップマ設計とも称される。

## 【0190】

30

いくつかの実施形態では、領域 F 若しくは F' の全ヌクレオシド、又は F 及び F' は、例えば -D- オキシ LNA、ENA、又は S c E T ヌクレオシドから独立して選択される、LNA ヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、領域 F は、1 ~ 5、例えば 2 ~ 4、例えば 3 ~ 4、例えば 1、2、3、4、又は 5 連続 LNA ヌクレオシドからなる。いくつかの実施形態では、領域 F 及び F' の全ヌクレオシドは、-D- オキシ LNA ヌクレオシドである。

## 【0191】

40

いくつかの実施形態では、領域 F 若しくは F' の全ヌクレオシド、又は F 及び F' は、2' 置換ヌクレオシド、例えば OMe 又は MOE である。いくつかの実施形態では、領域 F は、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 連続 OMe 又は MOE ヌクレオシドからなる。いくつかの実施形態では、隣接領域の 1 つのみが、2' 置換ヌクレオシド、例えば OMe 又は MOE ヌクレオシドからなり得る。いくつかの実施形態では、2' 置換ヌクレオシド、例えば OMe 又は MOE ヌクレオシドからなるのは 5' (F) 隣接領域であり、一方で、3' (F') 隣接領域は、少なくとも 1 つの LNA ヌクレオシド、例えば -D- オキシ LNA ヌクレオシド又は c E T ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、2' 置換ヌクレオシド、例えば OMe 又は MOE ヌクレオシドからなるのは 3' (F') 隣接領域であり、一方で、5' (F) 隣接領域は、少なくとも 1 つの LNA ヌクレオシド、例えば -D- オキシ LNA ヌクレオシド又は c E T ヌクレオシドを含む。

## 【0192】

50

いくつかの実施形態では、領域 F 及び F' の全修飾ヌクレオシドが、例えば -D- オキシ LNA、ENA、又は S c E T ヌクレオシドから独立して選択されるような LNA ヌクレオシドであり、ここで、領域 F 若しくは F'、又は F 及び F' は、場合により DNA ヌクレオシドを含んでもよい（交互フランク、詳細にはこれらの定義を参照されたい）。いく

つかの実施形態では、領域 F 及び F' の全修飾ヌクレオシドは - D - オキシ L N A ヌクレオシドであり、ここで、領域 F 若しくは F' 、又は F 及び F' は、場合により DNA ヌクレオシドを含んでもよい（交互フランク、詳細にはこれらの定義を参照されたい）。

#### 【 0 1 9 3 】

いくつかの実施形態では、領域 F 及び F' の最も 5' 及び最も 3' のヌクレオシドは、 L N A ヌクレオシド、例えば - D - オキシ L N A ヌクレオシド又は S C E T ヌクレオシドである。

#### 【 0 1 9 4 】

いくつかの実施形態では、領域 F と領域 G との間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。いくつかの実施形態では、領域 F' と領域 G との間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。いくつかの実施形態では、領域 F 又は F' 、 F 及び F' の間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

10

#### 【 0 1 9 5 】

##### L N A ギャップマ

L N A ギャップマは、領域 F 及び F' の一方又は両方のいずれかが、 L N A ヌクレオシドを含むか又はそれからなるギャップマである。 - D - オキシギャップマは、領域 F 及び F' の一方又は両方のいずれかが、 - D - オキシ L N A ヌクレオシドを含むか又はそれからなるギャップマである。

20

#### 【 0 1 9 6 】

いくつかの実施形態では、 L N A ギャップマは、式： [ L N A ] 1 - 5 - [ 領域 G ] - [ L N A ] 1 - 5 のものであり、ここで、領域 G はギャップマ領域 G の定義に規定した通りである。

#### 【 0 1 9 7 】

一実施形態では、 L N A ギャップマは、式 [ L N A ] 4 - [ 領域 G ] 1 0 - 1 2 - [ L N A ] 4 のものである。

#### 【 0 1 9 8 】

##### M O E ギャップマ

M O E ギャップマは、領域 F 及び F' が M O E ヌクレオシドからなるギャップマである。いくつかの実施形態では、M O E ギャップマは、設計 [ M O E ] 1 - 8 - [ 領域 G ] 5 - 1 6 - [ M O E ] 1 - 8 、例えば [ M O E ] 2 - 7 - [ 了解 G ] 6 - 1 4 - [ M O E ] 2 - 7 、例えば [ M O E ] 3 - 6 - [ 領域 G ] 8 - 1 2 - [ M O E ] 3 - 6 のものであり、ここで、領域 G はギャップマの定義に規定した通りである。5 - 1 0 - 5 設計 ( M O E - D N A - M O E ) を有する M O E ギャップマは、当該技術分野で広く使用されている。

30

#### 【 0 1 9 9 】

##### 混合ウイングギャップマ

混合ウイングギャップマは、領域 F 及び F' の一方又は両方が、 2' 置換ヌクレオシド、例えば 2' - O - アルキル - R N A 単位、 2' - O - メチル - R N A 、 2' - アミノ - D N A 単位、 2' - フルオロ - D N A 単位、 2' - アルコキシ - R N A 、 M O E 単位、アラビノ核酸 ( A N A ) 単位、及び 2' - フルオロ - A N A 単位からなる群より独立して選択される 2' 置換ヌクレオシド、例えば M O E ヌクレオシドを含む L N A ギャップマである。いくつかの実施形態では、領域 F 及び F' の少なくとも一方、又は領域 F 及び F' の両方が、少なくとも 1 つの L N A ヌクレオシドを含み、領域 F 及び F' の残りのヌクレオシドは、 M O E 及び L N A からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態では、領域 F 及び F' の少なくとも一方、又は領域 F 及び F' の両方が、少なくとも 2 つの L N A ヌクレオシドを含み、領域 F 及び F' の残りのヌクレオシドは、 M O E 及び L N A からなる群より独立して選択される。いくつかの混合ウイング実施形態では、領域 F 及び F' の一方又は両方が、 1 つ以上の D N A ヌクレオシドを更に含んでもよい。

40

#### 【 0 2 0 0 】

混合ウイングギャップマ設計は、国際公開第 W O 2 0 0 8 / 0 4 9 0 8 5 号及び国際公

50

開第WO 2012 / 109395号(これらの両方は参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている。

### 【0201】

#### 交互フランクギャップマ

隣接領域は、LNA及びDNAヌクレオシドの両方を含み得、それらがLNA-DNA-LNAヌクレオシドの交互モチーフを含むので、「交互フランク」と称される。このような交互フランクを含むギャップマは、「交互フランクギャップマ」と称される。「交互フランクギャップマ」はLNAギャップマオリゴヌクレオチドであり、フランクの少なくとも一方(F又はF')が、LNAヌクレオシド(複数可)に加えてDNAを含む。いくつかの実施形態では、領域F若しくはF'の少なくとも一方、又は領域F及びF'の両方は、LNAヌクレオシド及びDNAヌクレオシドの両方を含む。そのような実施形態では、隣接領域F若しくはF'、又はF及びF'の両方は、少なくとも3つのヌクレオシドを含み、ここで、F及び/又はF'領域の最も5'及び3'のヌクレオシドは、LNAヌクレオシドである。

10

### 【0202】

交互フランクLNAギャップマは、国際公開第WO 2016 / 127002号に開示されている。

### 【0203】

交互フランク領域は、1~2個、又は1個、又は2個、又は3個の連続したDNAヌクレオシドといった最大3個の連続DNAヌクレオシドを含むことができる。

20

### 【0204】

交互フランク(flick)は、いくつかのLNAヌクレオシド(L)、それに続くいくつかのDNAヌクレオシド(D)、例えば、

[L]1-3-[D]1-4-[L]1-3

[L]1-2-[D]1-2-[L]1-2-[D]1-2-[L]1-2を表す一連の整数として注解することができる。

### 【0205】

オリゴヌクレオチド設計においては、これらは、2-2-1が5'[L]2-[D]2-[L]3'を表し、1-1-1-1-1が5'[L]-[D]-[L]-[D]-[L]3'を表すような数として表されることが多い。交互フランクを有するオリゴヌクレオチドにおけるフランクの長さ(領域F及びF')は、独立して、3~10ヌクレオシド、例えば4~8ヌクレオシド、例えば5~6ヌクレオシド、例えば4、5、6、又は7個の修飾ヌクレオシドであり得る。いくつかの実施形態では、ギャップマオリゴヌクレオチド中のフランクの一方のみが交互であるが、他方はLNAヌクレオチドから構成される。更なるエキソヌクレアーゼ耐性を付与するために、3'フランク(F')の3'末端に少なくとも2つのLNAヌクレオシドを有することが有利であり得る。一実施形態では、交互フランクギャップマ内のフランクは、全長5~8個のヌクレオシドを有し、そのうちの3~5個はLNAヌクレオシドである。交互フランクを有するオリゴヌクレオチドのいくつかの例は:

30

[L]1-5-[D]1-4-[L]1-3-[G]5-16-[L]2-6

[L]1-2-[D]2-3-[L]3-4--[G]5-7-[L]1-2-[D]2-3-[L]2-3

40

[L]1-2-[D]1-2-[L]1-2-[D]1-2-[L]1-2-[G]5-16-[L]1-2-[D]1-3-[L]2-4

[L]1-5-[G]5-16-[L]-[D]-[L]-[D]-[L]2

[L]4-[G]6-10-[L]-[D]3-[L]2であるが、

ただし、ギャップマの全長は、少なくとも12、例えば少なくとも14ヌクレオチド長であることを条件とする。

### 【0206】

#### オリゴヌクレオチドにおける領域D'又はD''

本発明のオリゴヌクレオチドは、いくつかの実施形態では、標的核酸に相補的なオリゴ

50

ヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列、例えばギャップマ F - G - F'、並びに更に 5' 及び / 又は 3' ヌクレオシドを含むか又はそれからなり得る。更なる 5' 及び / 又は 3' ヌクレオシドは、標的核酸に完全に相補的であってもよく、又は完全に相補的でなくてもよい。このような更なる 5' 及び / 又は 3' ヌクレオシドは、本明細書で領域 D' 及び D'' と称され得る。

#### 【 0 2 0 7 】

領域 D' 又は D'' の追加は、連続ヌクレオチド配列、例えばギャップマなどをコンジュゲート部分又は別の官能基に連結することを目的として用いられ得る。連続ヌクレオチド配列をコンジュゲート部分に連結するのに使用される場合、生体切断可能なリンカとしての役割を果たし得る。あるいは、それはエキソヌクレアーゼ (exonuclease) 10 保護を提供するために、又は合成若しくは製造を容易にするために使用され得る。

#### 【 0 2 0 8 】

領域 D' 及び D'' は、各々、領域 F の 5' 末端又は領域 F' の 3' 末端に結合され得、以下の式 D' - F - G - F'、F - G - F' - D'' 又は

#### 【 0 2 0 9 】

D' - F - G - F' - D'' の設計を生成することができる。この場合、F - G - F' はオリゴヌクレオチドのギャップマ部分であり、領域 D' 又は D'' はオリゴヌクレオチドの別個の部分を構成する。

#### 【 0 2 1 0 】

領域 D' 又は D'' は、独立して、1、2、3、4、又は 5 個の追加のヌクレオチドを含む 20 か又はそれからなり、これは標的核酸に相補的であっても、又は相補的でなくてもよい。F 又は F' 領域に隣接するヌクレオチドは、例えば、DNA 若しくは RNA 又はこれらの塩基修飾バージョンなどの糖修飾ヌクレオチドではない。D' 及び D'' 領域は、ヌクレアーゼ感受性の生体切断可能なリンカとしての役割を果たし得る（リンカの定義を参照されたい）。いくつかの実施形態では、追加の 5' 及び / 又は 3' 末端ヌクレオチドは、ホスホジエステル結合で連結され、DNA 又は RNA である。領域 D' 及び D'' としての使用に好適なヌクレオチドベースの生体切断可能なリンカは、国際公開第 WO 2014 / 076195 号に開示されており、これは例としてホスホジエステル結合 DNA ジヌクレオチドを含む。ポリオリゴヌクレオチド構築物における生体切断可能なリンカの使用は国際公開第 WO 2015 / 113922 号に開示されており、それらは複数のアンチセンス構築物（例えば、ギャップマ領域）を単一のオリゴヌクレオチド内で結合するのに使用されている。 30

#### 【 0 2 1 1 】

一実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、ギャップマを構成する連続ヌクレオチド配列に加えて、領域 D' 及び / 又は D'' を含む。

#### 【 0 2 1 2 】

いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、以下の式により表すことができる：

F - G - F'；特に、F<sub>2</sub> - 8 - G<sub>6</sub> - 16 - F'2 - 8

D' - F - G - F'、特に D'3 - F<sub>1</sub> - 8 - G<sub>6</sub> - 16 - F'2 - 8

F - G - F' - D''、特に F<sub>8</sub> - G<sub>6</sub> - 16 - F'2 - 8 - D'1 - 3

D' - F - G - F' - D''、特に D<sub>3</sub>' - F<sub>2</sub> - 8 - G<sub>6</sub> - 16 - F'2 - 8 - D'1 - 3

40

#### 【 0 2 1 3 】

いくつかの実施形態では、領域 D' と領域 F との間に位置するヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル結合である。いくつかの実施形態では、領域 F' と領域 D'' との間に位置するヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル結合である。

#### 【 0 2 1 4 】

##### コンジュゲート

本明細書で使用されるコンジュゲートという用語は、非ヌクレオチド部分に共有結合したオリゴヌクレオチドを指す（コンジュゲート部分又は領域 C 又は第 3 の領域）。

#### 【 0 2 1 5 】

50

1つ以上の非ヌクレオチド部分に対する本発明のオリゴヌクレオチドのコンジュゲーションは、例えば、オリゴヌクレオチドの活性、細胞分布、細胞取込み、又は安定性に影響を及ぼすことにより、オリゴヌクレオチドの薬理学を改善することができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲート部分は、オリゴヌクレオチドの細胞分布、バイオアベイラビリティ、代謝、排泄、浸透性、及び／又は細胞取込みを改善することにより、オリゴヌクレオチドの薬物動態特性を調節又は向上させる。特に、コンジュゲートは、オリゴヌクレオチドを特定の器官、組織、又は細胞型に標的化し、それにより、その器官、組織、又は細胞型におけるオリゴヌクレオチドの有効性を増強し得る。同時に、コンジュゲートは、非標的細胞型、組織、又は器官内のオリゴヌクレオチドの活性を低減するのに役立ち得る（例えば、非標的細胞型、組織、又は器官内のオフターゲット活性又は活性）。

10

#### 【0216】

オリゴヌクレオチドコンジュゲート及びそれらの合成は、Manoharan、「Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications」、S.T.Crooke編、第16章、Marcel Dekker, Inc. (2001年) 及び Manoharan、「Antisense and Nucleic Acid Drug Development」(2002年) 第12巻第103頁による包括的レビューにおいても報告されており、その各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

#### 【0217】

一実施形態では、非ヌクレオチド部分（コンジュゲート部分）は、炭水化物（例えば、GalNAc）、細胞表面受容体リガンド、原薬、ホルモン、親油性物質、ポリマー、タンパク質、ペプチド、毒素（例えば、細菌毒素）、ビタミン、ウイルスタンパク質（例えば、カブシド）、又はそれらの組合せからなる群より選択される。

20

#### 【0218】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、例えば、参考により本明細書に組み込まれる国際公開第WO 2012 / 143379号に開示されているような、トランスフェリン受容体に対して特異的親和性を有する抗体又は抗体断片である。いくつかの実施形態では、非ヌクレオチド部分は、抗体又は抗体断片、例えば血液脳関門を通る送達を促進する抗体又は抗体断片、特にトランスフェリン受容体を標的とする抗体又は抗体断片である。

#### 【0219】

30

##### リンカ

結合又はリンカは、1つ以上の共有結合を介して目的の1つの化学基又はセグメントを目的の別の化学基又はセグメントに結合する、2つの原子間の接続である。コンジュゲート部分は、直接、又は結合部分（例えば、リンカ又はテザー）を介してオリゴヌクレオチドに付着させることができる。リンカは、例えばコンジュゲート部分などの第3の領域（領域C）を、例えば標的核酸に相補的なオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列などの第1の領域（領域A）に共有結合的に連結するのに役立つ。

#### 【0220】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明のコンジュゲート又はオリゴヌクレオチドコンジュゲートは、場合により、標的核酸に相補的なオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列（領域A又は第1の領域）の間に位置するリンカ領域（第2の領域又は領域B及び／又は領域Y）と、コンジュゲート部分（領域C又は第3の領域）とを含み得る。

40

#### 【0221】

領域Bは、哺乳動物の体内で通常遭遇する又は遭遇するものに類似した条件下で切断可能である生理学的に不安定な結合を含むか又はそれからなる、生体切断可能なリンカを指す。生理学的に不安定なリンカが化学的変換（例えば、切断）を受ける条件には、pH、温度、酸化若しくは還元条件、又は薬剤などの化学条件、及び哺乳動物細胞で見られる又は遭遇するものに類似した塩濃度が含まれる。哺乳動物の細胞内条件にはまた、タンパク質分解酵素又は加水分解酵素又はヌクレアーゼなどの哺乳動物細胞に通常存在する酵素活性の存在も含まれる。一実施形態では、生体切断可能なリンカは、S1ヌクレアーゼ切断

50

の影響を受けやすい。好ましい実施形態では、ヌクレアーゼ感受性リンカは、1～10のヌクレオシド、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10のヌクレオシドを含み、より好ましくは2～6のヌクレオシドを含み、最も好ましくは2～4の連結されたヌクレオシドを含み、これは少なくとも3又は4又は5の連続したホスホジエステル結合といった少なくとも2つの連続ホスホジエステル結合を含む。好ましくは、ヌクレオシドはDNA又はRNAである。ホスホジエステルを含む生体切断可能なリンカは、国際公開第WO2014/076195号（参照により本明細書に組み込まれる）により詳細に記載されている。

#### 【0222】

領域Yは、必ずしも生体切断可能ではないが、主にコンジュゲート部分（領域C又は第3の領域）をオリゴヌクレオチド（領域A又は第1の領域）に共有結合させるのに役立つリンカを指す。領域Yリンカは、エチレングリコール、アミノ酸単位、又はアミノアルキル基などの反復単位の鎖構造又はオリゴマーを含み得る。本発明のオリゴヌクレオチドコンジュゲートは、以下の領域要素A-C、A-B-C、A-B-Y-C、A-Y-B-C、又はA-Y-Cから構築することができる。いくつかの実施形態では、リンカ（領域Y）は、例えばC2-C36アミノアルキル基などのアミノアルキルであり、例えば、C6-C12アミノアルキル基を含む。好ましい実施形態では、リンカ（領域Y）は、C6アミノアルキル基である。

10

#### 【0223】

##### 治療

用語「治療」とは、本明細書で使用される場合、既存の疾患（例えば、本明細書で言及される疾患又は障害）の治療、又は疾患の予防（prevention）、すなわち予防（prophylaxis）の両方を指す。したがって、本明細書で言及される治療は、いくつかの実施形態では、予防的であり得ることが認識されるであろう。

20

#### 【0224】

いくつかの実施形態では、治療は、タウオパチ、アルツハイマ病（AD）、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、慢性外傷性脳症（CTE）、前頭側頭型認知症（FTD）及び17番染色体連鎖しパーキンソニズムを伴うFTD（FTD P-17）、ピック病（PiD）、嗜銀性顆粒病（AGD）、変化優位型老年認知症（TPSD）、原発性年齢関連タウオパチ（PART）、ダウン症候群、並びにリティコ・ボディグ病を含む神経変性疾患からなる群より選択された神経学的障害などの、神経学的障害と診断されている患者に実施される。病理学的Tauのアップレギュレーションは、一側性巨脳症（hemimegalencephaly: HME）、結節性硬化症、限局性皮質異形成2b型、及び神経節膠腫を含む小児タウオパチ（infantile Tauopathies）と関連する。加えて、異常なTau発現及び/又は機能は、脳内鉄沈着を伴う神経変性症1型（neurodegeneration with brain iron accumulation type 1: NBIA1）としても知られるハラーホルデン・スペツツ症候群、神経節細胞腫、及び亜急性硬化性全脳炎のような他の疾患とも関連する可能性がある。Tauはまた、発作性障害（例えば、てんかん）、ネットワーク機能障害（例えば、抑鬱）、及び運動障害（例えば、パーキンソン病）においても役割を果たし得る。

30

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0225】

##### 本発明のオリゴヌクレオチド

本発明は、Tauの発現を調節する、例えばTauを阻害（ダウンレギュレート）することができるオリゴヌクレオチドに関する。この調節は、Tauをコードする標的核酸にハイブリダイズすることによって達成される。標的核酸は、配列番号1及び2からなる群より選択される配列などの哺乳動物MAPT mRNA配列であり得る。

#### 【0226】

本発明のオリゴヌクレオチドは、Tau発現の低下をもたらすMAPTを標的とするア

40

50

ンチセンスオリゴヌクレオチドである。

**【0227】**

いくつかの実施形態では、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的の発現を阻害又はダウンレギュレートすることにより調節することができる。好ましくは、そのような調節は、標的の正常な発現レベルと比較して標的の正常な発現レベルと比較して少なくとも20%、より好ましくは、標的の正常な発現レベルと比較して少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%の阻害をもたらす。いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、初代神経細胞への5μMオリゴヌクレオチドの適用後、インビトロで少なくとも60%又は70%だけTau mRNAの発現レベルを阻害することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、初代神経細胞への0.5μMオリゴヌクレオチドの適用後、インビトロで少なくとも50%だけTauタンパク質の発現レベルを阻害することができる。好適には、実施例は、Tau RNA又はタンパク質阻害を測定するために用いられ得るアッセイを提供する（例えば、実施例1及び実施例3）。標的調節は、オリゴヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列と標的核酸との間のハイブリダイゼーションによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドと標的核酸との間のミスマッチを含む。ミスマッチにもかかわらず、標的核酸へのハイブリダイゼーションは、Tau発現の所望の調節を示すのに更に十分であり得る。ミスマッチから生じる結合親和性の低下は、オリゴヌクレオチド内のヌクレオチド数の増加、及び/又は、標的への結合親和性を増加させることができる修飾ヌクレオシドの数、例えばオリゴヌクレオチド配列内に存在する、LNAを含む2'糖修飾ヌクレオシドの数の増加により有利に補償され得る。10

**【0228】**

本発明の一態様は、配列番号3、4、又は5に対して少なくとも90%の相補性を有する10ヌクレオチド長の連続ヌクレオチド配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドに関する。20

**【0229】**

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、10～30ヌクレオチド長の連続配列を含み、これは、標的核酸又は標的配列の領域と、少なくとも90%相補的、例えば少なくとも91%、例えば少なくとも92%、例えば少なくとも93%、例えば少なくとも94%、例えば少なくとも95%、例えば少なくとも96%、例えば少なくとも97%、例えば少なくとも98%、又は100%相補的である。30

**【0230】**

本発明のオリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列は、標的核酸の領域に完全に相補的（100%相補的）である場合、又はいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドと標的核酸との間に1つ又は2つのミスマッチを含み得る場合に有利である。

**【0231】**

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1の12051～12111位、39562～39593位、又は72837～72940位内の連続ヌクレオチドに完全に（又は100%）相補的であるなど、少なくとも90%相補的である、10～30ヌクレオチド長の連続ヌクレオチド配列を含む。40

**【0232】**

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド配列は、配列番号1及び配列番号2に存在する対応する標的核酸領域に対して100%相補的である。

**【0233】**

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、表4に列挙された領域の1つから選択される標的配列に相補的である場合に有利である。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列は、少なくとも90%相補的であり、例えば選択されたR1-R2254標的配列（表4）に対して完全に相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド配列は、R\_223、R\_738、又はR\_1298（表4参50

照)に対して100%相補的である。

**【0234】**

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、標的核酸の領域に対して90%相補的、例えば完全に相補的である。ここで、該標的核酸領域は、配列番号1の12051～12111位、例えば配列番号1の12051～12079位、12085～12111位、又は12060～12078位からなる群より選択される。

**【0235】**

別の実施形態では、オリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、標的核酸の領域に対して90%相補的、例えば完全に相補的である。ここで、該標的核酸領域は、配列番号1の39562～39593位、例えば配列番号1の39573～39592位からなる群より選択される。

10

**【0236】**

別の実施形態では、オリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、標的核酸の領域に対して90%相補的、例えば完全に相補的である。ここで、該標的核酸領域は、配列番号1の72837～72940位、例えば配列番号1の72861～72891位又は72862～72890位からなる群より選択される。

**【0237】**

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1の12060～12078位、又は39573～39592位、又は72862～72890位内の連続ヌクレオチドに100%相補的な長さで16～22ヌクレオチド、例えば16～20ヌクレオチドの連続ヌクレオチド配列を含む。

20

**【0238】**

いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、10～35ヌクレオチド長、例えば10～30、例えば11～25、例えば12～22、例えば14～20、又は14～18連続ヌクレオチド長を含むか又はそれらからなる。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、16～22ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。好ましい実施形態では、オリゴヌクレオチドは、16～20ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

**【0239】**

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその連続ヌクレオチド配列は、22以下のヌクレオチド、例えば20以下のヌクレオチド、例えば16、17、18、19、又は20のヌクレオチドを含むか又はそれからなる。本明細書で提供されるいのれの範囲も、範囲の終点を含むことを理解するべきである。したがって、オリゴヌクレオチドが10～30ヌクレオチドを含むと記される場合、10ヌクレオチド及び30ヌクレオチドの両方が含まれる。

30

**【0240】**

いくつかの実施形態では、連続ヌクレオチド配列は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、又は30連続ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。好ましい実施形態では、オリゴヌクレオチドは、16、17、18、19、又は20ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

40

**【0241】**

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、表5に列挙された配列からなる群より選択される配列を含むか又はそれからなる(材料及び方法セクション)。

**【0242】**

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号6～65(表5に列挙したモチーフ配列を参照)からなる群より選択される配列と少なくとも90%同一性、好ましくは100%同一性である10～30ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

**【0243】**

50

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号 9、11、49、53、56、及び 62（表 5 に列挙したモチーフ配列を参照）からなる群より選択される配列と少なくとも 90% 同一性、好ましくは 100% 同一性である 10 ~ 30 ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

#### 【0244】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号 6 ~ 37（表 5 に列挙したモチーフ配列を参照）からなる群より選択される配列と少なくとも 90% 同一性、好ましくは 100% 同一性である 10 ~ 30 ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

#### 【0245】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号 9 又は 11（表 5 に列挙したモチーフ配列を参照）の配列と少なくとも 90% 同一性、好ましくは 100% 同一性である 10 ~ 30 ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

#### 【0246】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号 38 ~ 51（表 5 に列挙したモチーフ配列を参照）からなる群より選択される配列と少なくとも 90% 同一性、好ましくは 100% 同一性である 10 ~ 30 ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

#### 【0247】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号 49 又は 51（表 5 に列挙したモチーフ配列を参照）の配列と少なくとも 90% 同一性、好ましくは 100% 同一性である 10 ~ 30 ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

#### 【0248】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号 52 ~ 65（表 5 に列挙したモチーフ配列を参照）からなる群より選択される配列と少なくとも 90% 同一性、好ましくは 100% 同一性である 10 ~ 30 ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

#### 【0249】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列は、配列番号 56 又は 62（表 5 に列挙したモチーフ配列を参照）の配列と少なくとも 90% 同一性、好ましくは 100% 同一性である 10 ~ 30 ヌクレオチド長を含むか又はそれからなる。

#### 【0250】

連続核酸塩基配列（モチーフ配列）は、例えばヌクレアーゼ耐性及び / 又は標的核酸に対する結合親和性を増大させるために修飾され得ることが理解される。

#### 【0251】

修飾ヌクレオシド（高親和性修飾ヌクレオシドなど）がオリゴヌクレオチド配列に組み込まれるパターンは、一般にオリゴヌクレオチド設計と称される。

#### 【0252】

本発明のオリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシド及び DNA ヌクレオシドを用いて設計される。高親和性修飾ヌクレオシドを用いることが有利である。

#### 【0253】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド、例えば少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、又は少なくとも 16 個の修飾ヌクレオシドを含む。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1 ~ 10 個の修飾ヌクレオシド、例えば 2 ~ 9 個の修飾ヌクレオシド、例えば 3 ~ 8 個の修飾ヌクレオシド、例えば 4 ~

10

20

30

40

50

7個の修飾ヌクレオシド、例えば6又は7個の修飾ヌクレオシドを含む。好適な修飾は、「修飾ヌクレオシド」、「高親和性修飾ヌクレオシド」、「糖修飾」、「2'糖修飾」、及びロックド核酸(LNA)の「定義」セクションに記載されている。

#### 【0254】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上の糖修飾ヌクレオシド、例えば2'糖修飾ヌクレオシドを含む。好ましくは、本発明のオリゴヌクレオチドは、2'-O-アルキル-RNA、2'-O-メチル-RNA、2'-アルコキシ-RNA、2'-O-メトキシエチル-RNA、2'-アミノ-DNA、2'-フルオロ-DNA、アラビノ核酸(ANA)、2'-フルオロ-ANA、及びLNAヌクレオシドからなる群より独立して選択される1つ以上の2'糖修飾ヌクレオシドを含む。修飾ヌクレオシド(複数可)の1つ以上がロックド核酸(LNA)である場合、有利である。10

#### 【0255】

更なる実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含む。好適なヌクレオシド間修飾は、「修飾ヌクレオシド間結合」の「定義」セクションに記載されている。連続ヌクレオチド配列内の少なくとも75%、例えば80%、例えば全てのヌクレオシド間結合がホスホロチオエート又はボラノホスフェートヌクレオシド間結合である場合、有利である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの連続配列中の全ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

#### 【0256】

いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのLNAヌクレオシド、例えば1、2、3、4、5、6、7、又は8個のLNAヌクレオシド、例えば2~6個のLNAヌクレオシド、例えば3~7個のLNAヌクレオシド、4~8個のLNAヌクレオシド、又は3、4、5、6、7、若しくは8個のLNAヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける修飾ヌクレオシドの少なくとも75%はLNAヌクレオシドであり、修飾ヌクレオシドの例えば80%、例えば85%、例えば90%は、LNAヌクレオシド、特に-D-オキシ-LNA又はScETである。尚更なる実施形態では、オリゴヌクレオチドの修飾ヌクレオシドの全ては、LNAヌクレオシドである。更なる実施形態では、オリゴヌクレオチドは、-D-オキシ-LNAと、以下のLNAヌクレオシド：-D又は-L立体配置のいずれかのチオ-LNA、アミノ-LNA、オキシ-LNA、ScET、及び/又はENAの1つ以上との両方、又はそれらの組合せを含んでもよい。更なる実施形態では、全LNAシトシン単位は、5-メチル-シトシンである。オリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列のヌクレアーゼ安定性にとって、ヌクレオチド配列の5'末端に少なくとも1つのLNAヌクレオシドと3'末端に少なくとも2つのLNAヌクレオシドとを有することが有利である。2030

#### 【0257】

本発明の一実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、RNase Hを動員することが可能である。

#### 【0258】

本発明において、有利な構造設計は、例えば、「ギャップマ」、「LNAギャップマ」、「MOEギャップマ」、及び「混合ウイングギャップマ」、「交互フランクギャップマ」の「定義」セクションに記載されているギャップマ設計である。ギャップマ設計には、均一フランク、混合ウイングフランク、交互フランク、及びギャップブレーカ設計のギャップマが含まれる。本発明では、本発明のオリゴヌクレオチドは、F-G-F'設計のギャップマ、特に式5'-F-G-F'-3'のギャップマである場合に有利であり、ここで、領域F及びF'は独立して1~8個のヌクレオシドを含み、そのうちの2~5個は2'糖修飾され、F及びF'領域の5'及び3'末端を規定し、GはRNase Hを動員することができる6~16個のヌクレオシドの領域、例えば6~16個のDNAヌクレオシドを含む領域である。40

#### 【0259】

いくつかの実施形態では、ギャップマは、LNAギャップマである。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 0 】

本発明のいくつかの実施形態では、LNAギャップマは、以下の均一なフランク設計4-10-4、3-11-4、4-11-4、4-12-4、又は4-14-2から選択される。

【 0 2 6 1 】

本発明のいくつかの実施形態では、LNAギャップマは、以下の交互フランク設計3-1-3-10-2、1-3-4-6-1-3-2、1-2-1-2-2-8-4、又は3-3-1-8-2-1-2から選択される。

【 0 2 6 2 】

表5(材料及び方法セクション)は、各モチーフ配列の好ましい設計を列挙する。

【 0 2 6 3 】

全ての場合において、F - G - F' 設計は、「オリゴヌクレオチド中の領域D' 又はD''」の「定義」セクションに記載されるように、領域D' 及び / 又はD'' を更に含み得る。いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチドは、ギャップマ領域の5' 末端又は3' 末端に、1、2、又は3個のホスホジエステル結合ヌクレオシド単位、例えばDNA単位を有する。

[ 0 2 6 4 ]

本発明のいくつかの実施形態について、オリゴヌクレオチドは、C M P 番号 6\_1、7  
\_1、8\_1、9\_1、9\_2、9\_3、9\_4、9\_5、9\_6、9\_7、9\_8、9  
\_9、9\_10、9\_11、9\_12、9\_13、9\_14、9\_15、9\_16、9  
\_17、9\_18、9\_19、9\_20、9\_21、9\_22、9\_23、9\_24、9  
\_25、9\_26、9\_27、9\_28、9\_29、9\_30、9\_31、9\_32、9  
\_33、9\_34、9\_35、9\_36、9\_37、9\_38、9\_39、9\_40、9  
\_41、9\_42、9\_43、9\_44、9\_45、9\_46、9\_47、9\_48、9  
\_49、9\_50、9\_51、9\_52、9\_53、9\_54、9\_55、9\_56、9  
\_57、9\_58、9\_59、9\_60、9\_61、9\_62、9\_63、9\_64、9  
\_65、9\_66、9\_67、9\_68、9\_69、9\_70、9\_71、9\_72、9  
\_73、9\_74、9\_75、9\_76、9\_77、9\_78、9\_79、9\_80、9  
\_81、9\_82、9\_83、9\_84、9\_85、9\_86、9\_87、9\_88、9  
\_89、9\_90、9\_91、9\_92、9\_93、9\_94、9\_95、9\_96、9  
\_97、9\_98、9\_99、9\_100、9\_101、9\_102、9\_103、9\_1  
\_04、9\_105、9\_106、10\_1、10\_2、10\_3、10\_4、10\_5、  
10\_6、10\_7、10\_8、10\_9、10\_10、10\_11、10\_12、10  
\_13、10\_14、10\_15、10\_16、10\_17、10\_18、10\_19、  
10\_20、10\_21、10\_22、10\_23、10\_24、10\_25、10\_2  
6、10\_27、10\_28、10\_29、10\_30、10\_31、10\_32、10  
\_33、10\_34、10\_35、10\_36、10\_37、10\_38、10\_39、  
10\_40、10\_41、10\_42、10\_43、10\_44、10\_45、10\_4  
6、10\_47、10\_48、10\_49、10\_50、10\_51、10\_52、10  
\_53、10\_54、10\_55、10\_56、10\_57、10\_58、10\_59、  
10\_60、10\_61、10\_62、10\_63、10\_64、10\_65、10\_6  
6、10\_67、10\_68、10\_69、10\_70、10\_71、10\_72、10  
\_73、10\_74、10\_75、10\_76、10\_77、10\_78、10\_79、  
10\_80、10\_81、10\_82、10\_83、10\_84、10\_85、10\_8  
6、10\_87、10\_88、10\_89、11\_1、12\_1、13\_1、14\_1、  
15\_1、16\_1、17\_1、18\_1、19\_1、20\_1、21\_1、22\_1、  
23\_1、24\_1、24\_2、24\_3、24\_4、24\_5、24\_6、24\_7、  
24\_8、24\_9、24\_10、24\_11、24\_12、24\_13、24\_14、  
24\_15、24\_16、24\_17、24\_18、24\_19、24\_20、24\_2  
1、24\_22、24\_23、24\_24、24\_24、24\_25、24\_24、24\_26、24\_24、24\_27、24

10

20

30

40

50

\_2 8、2 4 \_2 9、2 4 \_3 0、2 4 \_3 1、2 4 \_3 2、2 4 \_3 3、2 4 \_3 4、  
 2 4 \_3 5、2 4 \_3 6、2 4 \_3 7、2 4 \_3 8、2 4 \_3 9、2 4 \_4 0、2 4 \_4  
 1、2 4 \_4 2、2 4 \_4 3、2 4 \_4 4、2 4 \_4 5、2 4 \_4 6、2 4 \_4 7、2 4  
 \_4 8、2 4 \_4 9、2 4 \_5 0、2 4 \_5 1、2 4 \_5 2、2 4 \_5 3、2 4 \_5 4、  
 2 4 \_5 5、2 4 \_5 6、2 4 \_5 7、2 4 \_5 8、2 4 \_5 9、2 4 \_6 0、2 4 \_6  
 1、2 4 \_6 2、2 5 \_1、2 5 \_2、2 5 \_3、2 5 \_4、2 5 \_5、2 5 \_6、2 5  
 \_7、2 5 \_8、2 5 \_9、2 5 \_1 0、2 5 \_1 1、2 5 \_1 2、2 5 \_1 3、2 5 \_  
 1 4、2 5 \_1 5、2 5 \_1 6、2 5 \_1 7、2 5 \_1 8、2 5 \_1 9、2 5 \_2 0、2  
 5 \_2 1、2 5 \_2 2、2 5 \_2 3、2 5 \_2 4、2 5 \_2 5、2 5 \_2 6、2 5 \_2 7  
 、2 5 \_2 8、2 5 \_2 9、2 5 \_3 0、2 5 \_3 1、2 5 \_3 2、2 5 \_3 3、2 5 \_  
 3 4、2 5 \_3 5、2 5 \_3 6、2 5 \_3 7、2 5 \_3 8、2 5 \_3 9、2 5 \_4 0、2  
 5 \_4 1、2 5 \_4 2、2 5 \_4 3、2 6 \_1、2 6 \_2、2 6 \_3、2 6 \_4、2 6 \_  
 5、2 6 \_6、2 6 \_7、2 6 \_8、2 6 \_9、2 6 \_1 0、2 6 \_1 1、2 6 \_1 2、  
 2 6 \_1 3、2 6 \_1 4、2 6 \_1 5、2 6 \_1 6、2 6 \_1 7、2 6 \_1 8、2 6 \_1  
 9、2 6 \_2 0、2 6 \_2 1、2 6 \_2 2、2 6 \_2 3、2 6 \_2 4、2 6 \_2 5、2 6  
 \_2 6、2 6 \_2 7、2 6 \_2 8、2 6 \_2 9、2 6 \_3 0、2 6 \_3 1、2 7 \_1、2  
 8 \_1、2 8 \_2、2 8 \_3、2 8 \_4、2 8 \_5、2 8 \_6、2 8 \_7、2 8 \_8、2  
 8 \_9、2 8 \_1 0、2 8 \_1 1、2 8 \_1 2、2 8 \_1 3、2 8 \_1 4、2 8 \_1 5、  
 2 8 \_1 6、2 8 \_1 7、2 8 \_1 8、2 8 \_1 9、2 8 \_2 0、2 8 \_2 1、2 8 \_2  
 2、2 8 \_2 3、2 8 \_2 4、2 8 \_2 5、2 8 \_2 6、2 8 \_2 7、2 8 \_2 8、2 8  
 \_2 9、2 8 \_3 0、2 8 \_3 1、2 8 \_3 2、2 8 \_3 3、2 9 \_1、2 9 \_2、2 9  
 \_3、2 9 \_4、2 9 \_5、2 9 \_6、2 9 \_7、2 9 \_8、2 9 \_9、2 9 \_1 0、2  
 9 \_1 1、2 9 \_1 2、2 9 \_1 3、2 9 \_1 4、3 0 \_1、3 0 \_2、3 0 \_3、3 0  
 \_4、3 0 \_5、3 0 \_6、3 0 \_7、3 0 \_8、3 0 \_9、3 0 \_1 0、3 0 \_1 1、  
 3 0 \_1 2、3 0 \_1 3、3 0 \_1 4、3 0 \_1 5、3 0 \_1 6、3 0 \_1 7、3 0 \_1  
 8、3 0 \_1 9、3 0 \_2 0、3 0 \_2 1、3 0 \_2 2、3 0 \_2 3、3 0 \_2 4、3 0  
 \_2 5、3 1 \_1、3 1 \_2、3 1 \_3、3 2 \_1、3 2 \_2、3 2 \_3、3 2 \_4、3  
 2 \_5、3 2 \_6、3 2 \_7、3 2 \_8、3 2 \_9、3 2 \_1 0、3 2 \_1 1、3 2 \_1  
 2、3 2 \_1 3、3 2 \_1 4、3 2 \_1 5、3 2 \_1 6、3 2 \_1 7、3 2 \_1 8、3 2  
 \_1 9、3 2 \_2 0、3 2 \_2 1、3 2 \_2 2、3 2 \_2 3、3 2 \_2 4、3 2 \_2 5、  
 3 2 \_2 6、3 2 \_2 7、3 2 \_2 8、3 2 \_2 9、3 2 \_3 0、3 2 \_3 1、3 2 \_3  
 2、3 2 \_3 3、3 2 \_3 4、3 2 \_3 5、3 2 \_3 6、3 2 \_3 7、3 2 \_3 8、3 2  
 \_3 9、3 2 \_4 0、3 2 \_4 1、3 2 \_4 2、3 2 \_4 3、3 2 \_4 4、3 2 \_4 5、  
 3 2 \_4 6、3 2 \_4 7、3 2 \_4 8、3 2 \_4 9、3 2 \_5 0、3 2 \_5 1、3 3 \_1  
 、3 3 \_2、3 3 \_3、3 3 \_4、3 3 \_5、3 3 \_6、3 3 \_7、3 3 \_8、3 3 \_9  
 、3 3 \_1 0、3 3 \_1 1、3 3 \_1 2、3 3 \_1 3、3 3 \_1 4、3 3 \_1 5、3 3  
 \_1 6、3 3 \_1 7、3 3 \_1 8、3 3 \_1 9、3 3 \_2 0、3 3 \_2 1、3 3 \_2 2、3  
 3 \_2 3、3 3 \_2 4、3 3 \_2 5、3 3 \_2 6、3 3 \_2 7、3 3 \_2 8、3 3 \_2 9  
 、3 3 \_3 0、3 3 \_3 1、3 3 \_3 2、3 3 \_3 3、3 4 \_1、3 5 \_1、3 5 \_2、  
 3 5 \_3、3 6 \_1、3 7 \_1、3 8 \_1、3 9 \_1、4 0 \_1、4 1 \_1、4 2 \_1、  
 4 3 \_1、4 4 \_1、4 5 \_1、4 6 \_1、4 7 \_1、4 8 \_1、4 9 \_1、4 9 \_2、  
 4 9 \_3、4 9 \_4、4 9 \_5、4 9 \_6、4 9 \_7、4 9 \_8、4 9 \_9、4 9 \_1 0  
 、4 9 \_1 1、4 9 \_1 2、4 9 \_1 3、4 9 \_1 4、4 9 \_1 5、4 9 \_1 6、4 9  
 \_1 7、4 9 \_1 8、4 9 \_1 9、4 9 \_2 0、4 9 \_2 1、4 9 \_2 2、4 9 \_2 3、4  
 9 \_2 4、4 9 \_2 5、4 9 \_2 6、4 9 \_2 7、4 9 \_2 8、4 9 \_2 9、4 9 \_3 0  
 、4 9 \_3 1、4 9 \_3 2、4 9 \_3 3、4 9 \_3 4、4 9 \_3 5、4 9 \_3 6、4 9  
 \_3 7、4 9 \_3 8、4 9 \_3 9、4 9 \_4 0、4 9 \_4 1、4 9 \_4 2、4 9 \_4 3、4  
 9 \_4 4、4 9 \_4 5、4 9 \_4 6、4 9 \_4 7、4 9 \_4 8、4 9 \_4 9、4 9 \_5 0  
 、4 9 \_5 1、4 9 \_5 2、4 9 \_5 3、4 9 \_5 4、4 9 \_5 5、4 9 \_5 6、4 9  
 \_5 7、4 9 \_5 8、4 9 \_5 9、4 9 \_6 0、4 9 \_6 1、4 9 \_6 2、4 9 \_6 3、4 10  
 50

9\_64、49\_65、49\_66、49\_67、49\_68、49\_69、49\_70  
 、49\_71、49\_72、49\_73、49\_74、49\_75、49\_76、49\_77、49\_78、49\_79、49\_80、49\_81、49\_82、49\_83、49\_84、49\_85、49\_86、49\_87、49\_88、49\_89、49\_90  
 、49\_91、49\_92、49\_93、49\_94、49\_95、49\_96、49\_97、49\_98、49\_99、49\_100、49\_101、49\_102、49\_103、49\_104、49\_105、49\_106、49\_107、49\_108、49\_109、49\_110、49\_111、49\_112、49\_113、49\_114、49\_115、49\_116、49\_117、49\_118、49\_119、49\_120、49\_121、49\_122、49\_123、49\_124、49\_125、49\_126、49\_127、49\_128、49\_129、49\_130、49\_131、49\_132、49\_133、49\_134、49\_135、49\_136、49\_137  
 、49\_138、49\_139、49\_140、49\_141、49\_142、49\_143、49\_144、49\_145、49\_146、49\_147、49\_148、49\_149、49\_150、49\_151、49\_152、49\_153、49\_154、49\_155、49\_156、49\_157、49\_158、49\_159、49\_160、49\_161、49\_162、49\_163、49\_164、49\_165、49\_166、49\_167、49\_168、49\_169、49\_170、49\_171、49\_172、49\_173、49\_174、49\_175、49\_176、49\_177  
 、49\_178、49\_179、49\_180、49\_181、49\_182、49\_183、49\_184、49\_185、49\_186、49\_187、49\_188、49\_189、49\_190、49\_191、49\_192、50\_1、51\_1、52\_1  
 、53\_1、54\_1、55\_1、56\_1、57\_1、58\_1、59\_1、60\_1  
 、61\_1、62\_1、63\_1、64\_1、及び65\_1を有するオリゴヌクレオチド化合物の群から選択される。

**【0265】**

本発明のある特定の実施形態について、オリゴヌクレオチドは、C M P 番号 9\_102、9\_103、9\_104、11\_1、49\_38、49\_51、49\_179、49\_189、53\_1、56\_1、及び62\_1を有するオリゴヌクレオチド化合物からなる群から選択される。

**【0266】**

本発明のある特定の実施形態について、オリゴヌクレオチドは、C M P 番号 9\_102、9\_103、9\_104、及び11\_1を有するオリゴヌクレオチド化合物からなる群から選択される。

**【0267】**

本発明のある特定の実施形態について、オリゴヌクレオチドは、C M P 番号 49\_38、49\_51、49\_179、及び49\_189を有するオリゴヌクレオチド化合物からなる群から選択される。

**【0268】**

本発明のある特定の実施形態について、オリゴヌクレオチドは、C M P 番号 53\_1、56\_1、及び62\_1を有するオリゴヌクレオチド化合物からなる群から選択される。

本発明の文脈における特定の有利なアンチセンスオリゴヌクレオチドは、

10

20

30

40

50

## 【化4】

CTTtAATtaatcactcAT	配列番号9；CMP番号9_102
CTTTaatttaatcactTCAT	配列番号9；CMP番号9_103
CTTTaatttaatcaCtCAT	配列番号9；CMP番号9_104
CTTTaatttaatcaCTCA	配列番号11；CMP番号11_1
TtaaCTCAaatcaaTTctCA	配列番号49；CMP番号49_38
TtaActCAaatcaaattCTCA	配列番号49；CMP番号49_51
TTAactCaaatcaaattTCtCA	配列番号49；CMP番号49_179
TTAAActcaaaatcaaattCTCA	配列番号49；CMP番号49_189
CAACaccctttaattcATTAA	配列番号53；CMP番号53_1
CTCATcaacacccttttaattT	配列番号56；CMP番号56_1
TTAactcatcaacaCCTT	配列番号62；CMP番号62_1

からなる群より選択されるオリゴヌクレオチド化合物である。

## 【0269】

ここで、大文字が-D-オキシDNAヌクレオシドであり、小文字がDNAヌクレオシドであり、全DNA-Cが5-メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

## 【0270】

一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、図2に示すように、CMP番号9\_103である。

## 【0271】

一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、図3に示すように、CMP番号9\_104である。

## 【0272】

一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、図4に示すように、CMP番号11\_1である。

## 【0273】

一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、図5に示すように、CMP番号49\_38である。

## 【0274】

一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、図6に示すように、CMP番号49\_189である。

## 【0275】

## 製造方法

更なる態様では、本発明は、ヌクレオチド単位を反応させ、それによってオリゴヌクレオチドからなる共有結合された連続ヌクレオチド単位を形成することを含む、本発明のオリゴヌクレオチドを製造する方法を提供する。好ましくは、この方法は、ホスホアミダイト化学を使用する（例えば、Caruthersら（1987年）「Methods in Enzymology」第154巻第287～313頁を参照のこと）。更なる実施形態では、この方法は、連続ヌクレオチド配列を結合（conjugating）部分（リガンド）と反応させて、コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに共有結合させることを更に含む。更なる態様では、本発明のオリゴヌクレオチド又は結合オリゴヌクレオチドを薬学的に許容される希釗剤、溶媒、担体、塩、及び/又はアジュバントと混合することを含む、本発明の組成物を製造する方法が提供される。

## 【0276】

## 薬学的塩

本発明に係る化合物は、それらの薬学的に許容される塩の形態で存在し得る。用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、適切な

10

20

30

40

50

非毒性の有機若しくは無機酸又は有機若しくは無機塩基から形成される従来の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。酸付加塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸などの無機酸に由来するもの、並びにp-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸などの有機酸に由来するものが含まれる。塩基付加塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、及び第四級アンモニウム水酸化物、例えばテトラメチルアンモニウム水酸化物から誘導されるものが含まれる。医薬化合物の塩への化学修飾は、化合物の物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性、及び溶解性を向上させるために、薬剤師によく知られている手法である。これは例えば、Bastin、「Organic Process Research & Development」(2000年)第4巻第427~435頁、又はAnsel、「In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」第6版(1995年)第196頁及び第1456~1457頁に記載されている。例えば、本明細書で提供される化合物の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩であり得る。

#### 【0277】

更なる態様では、本発明は、アンチセンスオリゴヌクレオチド又はそのコンジュゲートの薬学的に許容される塩を提供する。好ましい実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム又はカリウム塩である。

#### 【0278】

##### 医薬組成物

更なる態様では、本発明は、前述のオリゴヌクレオチド及び/又はオリゴヌクレオチドコンジュゲート又はその塩のいずれかと、薬学的に許容される希釈剤、担体、塩及び/又はアジュバントとを含む医薬組成物を提供する。薬学的に許容される希釈剤には、リン酸緩衝生理食塩水(phosphate-buffered saline: PBS)が含まれ、薬学的に許容される塩には、ナトリウム塩及びカリウム塩が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される希釈剤は、滅菌リン酸緩衝生理食塩水である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、50~300 μM溶液の濃度で薬学的に許容される希釈剤中で使用される。

#### 【0279】

本発明での使用に適した製剤は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Company(ペンシルベニア州フィラデルフィア)第17版(1985年)に見られる。薬物送達の方法の簡単なレビューについては、例えば、Langer('Science'第249巻第1527~1533頁(1990年))を参照のこと。国際公開第WO 2007/031091号は、薬学的に許容される希釈剤、担体及びアジュバントの更に適切で好ましい例を提供する(参照により本明細書に組み込まれる)。適切な用量、製剤、投与経路、組成物、剤形、他の治療薬との組合せ、プロドラッグ製剤もまた、国際公開第WO 2007/031091号に提供されている。

#### 【0280】

本発明のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドコンジュゲートは、医薬組成物又は製剤の調製のために、薬学的に許容される活性又は不活性物質と混合されてもよい。医薬組成物の処方のための組成物及び方法は、限定されるものではないが、投与経路、疾患の程度、又は投与される用量を含む多くの基準に依存する。

#### 【0281】

これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌され得るか、又は滅菌してフィルタにかけられ得る。得られた水溶液は、そのまま使用するために包装するか、又は凍結乾燥することができ、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わされる。調製物のpHは、典型的には3~11、より好ましくは5~9又は6~8、最も好ましくは7~8、例えば7~7.5であろう。得られた固体形態の組成物は、錠剤又はカプセルの密封パッケージなどのように、各々が上記の薬剤又は薬剤群の固定量を含む複数の単回用量

10

20

30

40

50

単位で包装することができる。固体形態の組成物はまた、局所適用可能なクリーム又は軟膏用に設計された絞り出し可能なチューブなどの柔軟な量の容器に包装することもできる。

【0282】

いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドコンジュゲートはプロドラッグである。特にオリゴヌクレオチドコンジュゲートに関して、プロドラッグが作用部位、例えば標的細胞に送達されると、コンジュゲート部分はオリゴヌクレオチドから切断される。

【0283】

用途

本発明のオリゴヌクレオチドは、例えば、診断、治療及び予防のための研究試薬として利用され得る。

10

【0284】

研究では、そのようなオリゴヌクレオチドを使用して、細胞（例えば、インビトロ細胞培養物）及び実験動物におけるTauタンパク質の合成を特異的に調節し、それによって標的の機能分析又は治療的介入の標的としてのその有用性の評価を促進することができる。典型的には、標的調節は、タンパク質を生成するmRNAを分解又は阻害し、それによりタンパク質形成を防止することによって、又はタンパク質を生成する遺伝子若しくはmRNAのモジュレータを分解若しくは阻害することによって達成される。

【0285】

本発明のオリゴヌクレオチドを研究又は診断に使用する場合、標的核酸は、DNA又はRNAに由来するcDNA又は合成核酸であり得る。

20

【0286】

本発明は、Tauを発現している標的細胞におけるTau発現調節用インビボ又はインビトロ方法を提供し、該方法は、本発明のオリゴヌクレオチドを該細胞に有効量で投与することを含む。

【0287】

いくつかの実施形態では、標的細胞は、哺乳動物細胞、特にヒト細胞である。標的細胞は、哺乳動物の組織の一部を形成するインビトロ細胞培養物又はインビボ細胞であってよい。好ましい実施形態では、標的細胞は、脳又は中枢神経系に存在する。特に、脳幹、小脳、大脳皮質（cerebral cortex）、前頭皮質、髓質／能橋及び中脳、並びに脊髄の細胞は、関連する標的領域である。進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy： PSP）の治療には、脳領域の髓質／能橋及び中脳における標的縮小が有利である。アルツハイマの治療には、能領域の大脳皮質、髓質／能橋、中脳領域の標的縮小が有利である。特にニューロンでは、神経細胞、神経細胞、軸索、及び基底核が重要な細胞型である。

30

【0288】

診断では、オリゴヌクレオチドを使用して、ノーザンプロッティング、インサイチュハイブリダイゼーション、又は同様の技術により、細胞及び組織におけるMAPT発現を検出及び定量することができる。

【0289】

治療のために、オリゴヌクレオチドは、Tauの発現を調節することによって治療することができる疾患又は障害を有することが疑われる動物又はヒトに投与することができる。

40

【0290】

本発明は、治療的又は予防的に有効な量の本発明のオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチドコンジュゲート、又は医薬組成物を、疾患に罹患する又は罹り易い対象に投与することを含む、疾患の治療又は予防方法を提供する。

【0291】

本発明はまた、薬品として使用するための、本明細書で定義されるオリゴヌクレオチド、組成物、又はコンジュゲートに関する。

【0292】

50

本発明に係るオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチドコンジュゲート、又は医薬組成物は、典型的には有効量で投与される。

#### 【0293】

本発明はまた、本明細書で言及される障害の治療のための薬品の製造のため、又は本明細書で言及される障害の治療の方法のために記載される本発明のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドコンジュゲートの使用を提供する。

#### 【0294】

本明細書で言及される疾患又は障害は、Tauの発現に関連している。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、Tau遺伝子、又はそのタンパク質産物がTauと関連するか又は相互作用する遺伝子における突然変異と関連し得る。したがって、いくつかの実施形態では、標的核酸はTau配列の変異形態であり、他の実施形態では、標的核酸はTau配列の調節因子である。

10

#### 【0295】

本発明の方法は、好ましくは、Tauの異常なレベル及び/又は活性によって引き起こされる疾患の治療又は予防のために使用される。

#### 【0296】

本発明は更に、Tauの異常なレベル及び/又は活性を治療するための薬品を製造するための、本明細書で定義されるオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチドコンジュゲート、又は医薬組成物の使用に関する。

20

#### 【0297】

一実施形態では、本発明は、以下から選択される疾患又は障害の治療に使用するためのオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチドコンジュゲート、又は医薬組成物に関する。ここで、該疾患は、タウオパチ、アルツハイマ病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、慢性外傷性脳症(CTE)、前頭側頭型認知症(FTD)、FTDP-17、ピック病(PiD)、嗜銀性顆粒病(AGD)、変化優位型老年認知症(PTSD)、原発性年齢関連タウオパチ(PART)、ダウン症候群、リティコ-ボディグ病、小児タウオパチ(一侧性巨脳症(HME))、結節性硬化症、限局性皮質異形成2b型、神経節膠腫、ハラー・ホルデン・スパツツ症候群、脳内鉄沈着を伴う神経変性症1型(NBIA1)、神経節細胞腫、亜急性硬化性全脳炎、発作性障害(例えば、てんかん)、ネットワーク機能障害(例えば、抑鬱)、及び運動障害(例えば、パーキンソン病)を含む)から選択される。

30

#### 【0298】

ある特定の実施形態では、該疾患は、アルツハイマ病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、前頭側頭型認知症(FTD)、又はFTDP-17から選択される。

#### 【0299】

##### 投与

本発明のオリゴヌクレオチド又は医薬組成物は、非経口(静脈内、皮下、筋肉内、脳内、脳室内、眼内、又は髄腔内投与など)を介して投与することができる。

40

#### 【0300】

いくつかの実施形態では、投与は、髄腔内投与を介する。

#### 【0301】

有利には、例えば神経学的障害の治療のために、本発明のオリゴヌクレオチド又は医薬組成物は、髄腔内又は頭蓋内に、例えば脳内又は脳室内投与を介して投与される。

#### 【0302】

本発明はまた、皮下投与用の剤形である薬品の製造のための、本発明の薬学的塩又は組成物などのオリゴヌクレオチド又はそのコンジュゲートの使用を提供する。

#### 【0303】

本発明はまた、髄腔内投与用の剤形である薬品の製造のための、本発明の薬学的塩又は組成物などの、本発明のオリゴヌクレオチド又はそのコンジュゲートの使用を提供する。

#### 【0304】

50

本発明はまた、髄腔内投与用の剤形である薬品の製造のために記載されるような本発明のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドコンジュゲートの使用を提供する。

#### 【0305】

##### 併用療法

いくつかの実施形態では、本発明のオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチドコンジュゲート、又は医薬組成物は、別の治療薬との併用治療で使用するためのものである。治療薬は、例えば、上記の疾患又は障害の標準的な治療薬であり得る。

#### 【0306】

##### 実施形態

本発明の以下の実施形態は、本明細書に記載される任意の他の実施形態と組み合わせて使用することができる。

10

#### 【0307】

1. 10～50ヌクレオチド長のアンチセンスオリゴヌクレオチドであって、表4（R\_1～R\_2254）のいずれかの標的配列に対して少なくとも90%相補性、例えば100%相補性を有する、少なくとも10ヌクレオチド長、例えば10～30ヌクレオチド長の連続ヌクレオチド配列を含む、アンチセンスオリゴヌクレオチド。

#### 【0308】

2. 該標的配列が、標的領域R\_223、R\_738、又はR\_1298のいずれかから選択され、それぞれ配列番号3、4、又は5に対応する、実施形態1に記載のオリゴヌクレオチド。

20

#### 【0309】

3. 該連続ヌクレオチド配列が、配列番号1の12051～12111位、39562～39593位、又は72837～72940位内の連続ヌクレオチドに100%相補的である、実施形態1又は2に記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【0310】

4. 該連続ヌクレオチド配列が、少なくとも16ヌクレオチドであり、配列番号1の12060～12078位、39573～39592位、又は72862～72890位内の連続するヌクレオチドに100%相補的である、実施形態1～3に記載のオリゴヌクレオチド。

30

#### 【0311】

5. 該オリゴヌクレオチドが、配列番号6～65からなる群より選択される配列を備える、実施形態1～4に記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【0312】

6. 該オリゴヌクレオチドが、配列番号9又は11の配列を備える、実施形態1～5に記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【0313】

7. 該オリゴヌクレオチドが、配列番号49の配列を備える、実施形態1～5に記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【0314】

8. 該オリゴヌクレオチドが、配列番号53、56、及び62からなる群より選択される配列を備える、実施形態1～5に記載のオリゴヌクレオチド。

40

#### 【0315】

9. 該連続ヌクレオチド配列が、それが相補的である該標的配列と比較して、0～3個のミスマッチを有する、実施形態1、2、又は5、又6に記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【0316】

10. 該連続ヌクレオチド配列が、該標的配列と比較して1つのミスマッチを有する、実施形態9に記載のオリゴヌクレオチド。

#### 【0317】

11. 該連続ヌクレオチド配列が、該標的配列と比較して2つのミスマッチを有する、実施形態9に記載のオリゴヌクレオチド。

50

**【 0 3 1 8 】**

1 2 . 該連続ヌクレオチド配列が、該標的配列に対して完全に相補的である、実施形態 9 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 1 9 】**

1 3 . 該オリゴヌクレオチドが、 T a u の発現を調節することができる、実施形態 1 ~ 1 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 2 0 】**

1 4 . 該オリゴヌクレオチドが、 T a u の発現を低減することができる、実施形態 1 3 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 2 1 】**

1 5 . 該オリゴヌクレオチドが、 - 1 0 k c a l 未満の G ° で該標的配列とハイブリダイズすることができる、実施形態 1 ~ 1 4 のオリゴヌクレオチド。

10

**【 0 3 2 2 】**

1 6 . 該標的配列が、 R N A に位置する、実施形態 1 ~ 1 5 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 2 3 】**

1 7 . 該 R N A が、 m R N A である、実施形態 1 6 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 2 4 】**

1 8 . 該 m R N A が、 プレ m R N A である、実施形態 1 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 2 5 】**

1 9 . 該連続ヌクレオチド配列が、少なくとも 1 4 連続ヌクレオチド、特に 1 5 、 1 6 、 1 7 、 1 8 、 1 9 、 2 0 、 2 1 、又は 2 2 連続ヌクレオチドを含むか又はそれらからなる、実施形態 1 ~ 1 8 に記載のオリゴヌクレオチド。

20

**【 0 3 2 6 】**

2 0 . 該連続ヌクレオチド配列が、 1 6 ~ 2 2 個のヌクレオチドを含むか又はそれらからなる、実施形態 1 ~ 1 8 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 2 7 】**

2 1 . 該連続ヌクレオチド配列が、 1 8 ~ 2 0 個のヌクレオチドを含むか又はそれらからなる、実施形態 2 0 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 2 8 】**

2 2 . 該オリゴヌクレオチドが、 1 4 ~ 3 0 ヌクレオチド長を含むか又はそれらからなる、実施形態 1 ~ 2 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

30

**【 0 3 2 9 】**

2 3 . 該オリゴヌクレオチドが、 1 6 ~ 2 4 ヌクレオチド長を含むか又はそれらからなる、実施形態 2 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 3 0 】**

2 4 . 該オリゴヌクレオチドが、 1 8 ~ 2 0 ヌクレオチド長を含むか又はそれらからなる、実施形態 2 2 又は 2 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 3 1 】**

2 5 . 該オリゴヌクレオチド又は連続ヌクレオチド配列が、一本鎖である、実施形態 1 ~ 2 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

40

**【 0 3 3 2 】**

2 6 . 該オリゴヌクレオチドが、 s i R N A でも自己相補的でもない、実施形態 1 ~ 2 5 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 3 3 】**

2 7 . 1 個以上の修飾ヌクレオシドを含む、実施形態 1 ~ 2 6 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 3 4 】**

2 8 . 該 1 個以上の修飾ヌクレオシドが、高親和性修飾ヌクレオシドである、実施形態 2 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

**【 0 3 3 5 】**

50

29. 該1個以上の修飾ヌクレオシドが、2'糖修飾ヌクレオシドである、実施形態27又は28に記載のオリゴヌクレオチド。

【0336】

30. 該1つ以上の2'糖修飾ヌクレオシドが、2'-O-アルキル-RNA、2'-O-メチル-RNA、2'-アルコキシ-RNA、2'-O-メトキシエチル-RNA、2'-アミノ-DNA、2'-フルオロ-DNA、2'-フルオロ-ANA、及びLNAヌクレオシドからなる群より独立して選択される、実施形態29に記載のオリゴヌクレオチド。

【0337】

31. 該1個以上の2'糖修飾ヌクレオシドが、LNAヌクレオシドである、実施形態29又は30に記載のオリゴヌクレオチド。 10

【0338】

32. 該LNAヌクレオシドが、オキシ-LNA、アミノ-LNA、チオ-LNA、cET、及びENAから選択される、実施形態31に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0339】

33. 該修飾LNAヌクレオシドが、以下の2'-4'架橋-O-C<sub>2</sub>H-を有するオキシ-LNAである、実施形態31又は32に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0340】

34. 該オキシ-LNAが、-D-オキシ-LNAである、実施形態33に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0341】

35. 該修飾LNAヌクレオシドが、以下の2'-4'架橋-O-CH(C<sub>3</sub>H)-を有するcETである、実施形態31又は32に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。 20

【0342】

36. 該cETが、(S)cET、すなわち6'(S)メチル--D-オキシ-LNAである、実施形態35に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0343】

37. 該LNAが、以下の2'-4'架橋-O-C<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>-を有するENAである、実施形態31又は32に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0344】

38. 該1個以上の2'糖修飾ヌクレオシドが、MOEヌクレオシドである、実施形態29又は30に記載のオリゴヌクレオチド。 30

【0345】

39. 該オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含む、実施形態1~38のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【0346】

40. 該修飾ヌクレオシド間結合が、ヌクレアーゼ耐性である、実施形態39のオリゴヌクレオチド。

【0347】

41. 該連続ヌクレオチド配列内の該ヌクレオシド間結合の少なくとも50%が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合又はボラノホスフェートヌクレオシド間結合である、実施形態39又は40に記載のオリゴヌクレオチド。 40

【0348】

42. 該連続ヌクレオチド配列内の該ヌクレオシド間結合の80%が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態39又は41に記載のオリゴヌクレオチド。

【0349】

43. 該連続ヌクレオチド配列内の該ヌクレオシド間結合の全てが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態39~42に記載のオリゴヌクレオチド。

【0350】

44. 該オリゴヌクレオチドが、RNase Hを動員することができる、実施形態1~43に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0351】**

45. 該オリゴヌクレオチド又は該連続ヌクレオチド配列が、ギャップマである、実施形態44に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0352】**

46. 該ギャップマが、式 $5' - F - G - F' - 3'$ を有し、ここで、該F及びF'ウイング領域が独立して1~8個のヌクレオシドを含むか又はそれらからなり、そのうちの2~5個が実施形態32~38に記載の2'糖修飾ヌクレオシドであり、GはRNase Hを動員することができる6~16個のヌクレオシドの領域である、実施形態45に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0353】**

47. 各ウイング領域(F及びF')が、該ウイングの5'末端及び3'末端に少なくとも1つの2'糖修飾ヌクレオシドを有することを特徴とし、該G領域が、該ウイング領域(例えば、該G領域の5'末端及び3'末端)に隣接して少なくとも1つのDNAヌクレオシドを有する、実施形態46に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

**【0354】**

48. 領域F及びF'内の該2'糖修飾ヌクレオシドの全てが、同一のLNAヌクレオシドである、実施形態46又は47に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0355】**

49. 該LNAヌクレオシドの全てが、オキシ-LNAヌクレオシドである、実施形態48のオリゴヌクレオチド。

**【0356】**

50. 領域F及びF'内の該2'糖修飾ヌクレオシドの全てが、同一のMOEヌクレオシドである、実施形態46又は47に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0357】**

51. a. 該F'領域が3~8ヌクレオチド長であり、3~5個の同一LNAヌクレオシド及び0~4個のDNAヌクレオシドからなり、

b. 該F'領域が2~6ヌクレオチド長であり、2~4個の同一LNAヌクレオシド及び0~2個のDNAヌクレオシドからなり、

c. 領域Gが6~14個のDNAヌクレオチドである、実施形態46~50に記載のオリコヌクレオチド。

**【0358】**

52. 領域F又はF'の少なくとも一方が、2'-O-アルキル-RNA、2'-O-メチル-RNA、2'-アルコキシ-RNA、2'-O-メトキシエチル-RNA、2'-アミノ-DNA、及び2'-フルオロ-DNAからなる群より独立して選択される少なくとも1つの2'置換修飾ヌクレオシドを更に含む、実施形態46又は47に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0359】**

53. 領域Gにおける該RNase H動員ヌクレオシドが、DNA、-L-LNA、C4'アルキル化DNA、ANA及び2'F-ANA、並びにUNAから独立して選択される、実施形態46~50又は52に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0360】**

54. 領域G内の該ヌクレオシドが、DNA及び/又は-L-LNAヌクレオシドである、実施形態53に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0361】**

55. 領域Gが、少なくとも75%のDNAヌクレオシドからなる、実施形態53又は54に記載のオリゴヌクレオチド。

**【0362】**

56. 該G領域の該ヌクレオチドの全てが、DNAである、実施形態53~55のオリゴヌクレオチド。

**【0363】**

10

20

30

40

50

57. 該オリゴヌクレオチドが、C M P 番号 9\_102、9\_103、9\_104、11\_1、49\_38、49\_51、49\_179、49\_189、53\_1、56\_1、及び 62\_1 から選択される、実施形態 1 ~ 56 に記載のオリゴヌクレオチド。

58. 該オリゴヌクレオチドが、

【化 5】

CTTtAATttaatcactcAT	配列番号 9 ; C M P 番号 9_102
CTTTaatttaatcactCAT	配列番号 9 ; C M P 番号 9_103
CTTTaatttaatcaCtCAT	配列番号 9 ; C M P 番号 9_104
CTTTaatttaatcaCTCA	配列番号 11 ; C M P 番号 11_1
TtaaCTCAaatcaaATTtctCA	配列番号 49 ; C M P 番号 49_38
TtaActCAaatcaaattCTCA	配列番号 49 ; C M P 番号 49_51
TTAactCaaatcaaattTCtCA	配列番号 49 ; C M P 番号 49_179
TTAAActcaaatcaaattCTCA	配列番号 49 ; C M P 番号 49_189
CAACaccctttaattcATT	配列番号 53 ; C M P 番号 53_1
CTCATcaacaccctttaatt	配列番号 56 ; C M P 番号 56_1
TTAactcatcaacacCC	配列番号 62 ; C M P 番号 62_1

からなる群より選択される化合物であって、ここで、大文字が - D - オキシ L N A ヌクレオシドであり、小文字が DNA ヌクレオシドであり、全 L N A C が 5 - メチルシトシンであり、全ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態 57 に記載のオリゴヌクレオチド。

【0364】

59. 該アンチセンスオリゴヌクレオチドが、図 2 に示されるように C M P 番号 9\_103 である、実施形態 1 ~ 58 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0365】

60. 該アンチセンスオリゴヌクレオチドが、図 3 に示されるように C M P 番号 9\_104 である、実施形態 1 ~ 58 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0366】

61. 該アンチセンスオリゴヌクレオチドが、図 4 に示されるように C M P 番号 11\_1 である、実施形態 1 ~ 58 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0367】

62. 該アンチセンスオリゴヌクレオチドが、図 5 に示されるように C M P 番号 49\_38 である、実施形態 1 ~ 58 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0368】

63. 該アンチセンスオリゴヌクレオチドが、図 6 に示されるように C M P 番号 49\_189 である、実施形態 1 ~ 58 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0369】

64. 請求項 1 ~ 58 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと、該オリゴヌクレオチドに共有結合した少なくとも 1 つのコンジュゲート部分と、を含むコンジュゲート。

【0370】

65. 該コンジュゲート部分が、炭水化物、細胞表面受容体リガンド、原薬、ホルモン、親油性物質、ポリマー、タンパク質、ペプチド、毒素、ビタミン、ウイルスタンパク質又はそれらの組合せから選択される、実施形態 59 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【0371】

66. 該コンジュゲートが、脳血液関門を通過する送達を促進する、実施形態 59 又は 65 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【0372】

67. 該コンジュゲートが、トランスフェリン受容体を標的とする抗体又は抗体断片である、実施形態 66 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

10

20

30

40

50

**【 0 3 7 3 】**

6 8 . 該オリゴヌクレオチドと該コンジュゲート部分との間に位置するリンカを含む、実施形態 5 9 ~ 6 7 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

**【 0 3 7 4 】**

6 9 . 該リンカが、生理学的に不安定なリンカである、実施形態 6 8 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

**【 0 3 7 5 】**

7 0 . 実施形態 1 ~ 5 8 に記載のオリゴヌクレオチド又は実施形態 5 9 ~ 6 9 に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される希釈剤、担体、塩、及び / 又はアジュバントと、を含む医薬組成物。

10

**【 0 3 7 6 】**

7 1 . ヌクレオチド単位を反応させ、それによって該オリゴヌクレオチドからなる共有結合された連続ヌクレオチド単位を形成することを含む、実施形態 1 ~ 5 8 に記載のオリゴヌクレオチドを製造する方法を提供する。

**【 0 3 7 7 】**

7 2 . 該連続ヌクレオチド配列を非ヌクレオチドコンジュゲーション部分と反応させることを更に含む、実施形態 7 1 に記載の方法。

**【 0 3 7 8 】**

7 3 . 該オリゴヌクレオチドを、薬学的に許容される希釈剤、担体、塩、及び / 又はアジュバントと混合することを含む、実施形態 7 0 に記載の組成物を製造する方法。

20

**【 0 3 7 9 】**

7 4 . T au を発現している標的細胞における T au 発現調節用インビトロ又はインビボ方法であって、実施形態 1 ~ 5 7 に記載のオリゴヌクレオチド、又は実施形態 5 9 ~ 6 9 に記載のコンジュゲート、又は実施形態 7 0 に記載の医薬組成物を、有効量で該細胞に投与することを含む、方法。

**【 0 3 8 0 】**

7 5 . 疾患の治療又は予防方法であって、治療的又は予防的に有効な量である実施形態 1 ~ 5 8 に記載のオリゴヌクレオチド、又は実施形態 5 9 ~ 6 9 に記載のコンジュゲート、又は実施形態 7 0 に記載の医薬組成物を、該疾患に罹患する又は罹り易い対象に投与することを含む、方法。

30

**【 0 3 8 1 】**

7 6 . 対象における疾患の治療又は予防のための薬品として使用するための、実施形態 1 ~ 5 7 に記載のオリゴヌクレオチド、又は実施形態 5 9 ~ 6 9 に記載のコンジュゲート、又は実施形態 7 0 に記載の医薬組成物。

**【 0 3 8 2 】**

7 7 . 対象における疾患の治療又は予防のための薬品の調製のための、実施形態 1 ~ 5 8 のオリゴヌクレオチド、又は実施形態 5 9 ~ 6 9 のコンジュゲートの使用。

**【 0 3 8 3 】**

7 8 . 該疾患が、 T au のインビボ活性と関連する、実施形態 7 5 ~ 7 7 に記載の方法、オリゴヌクレオチド、又は使用。

40

**【 0 3 8 4 】**

7 9 . 該疾患が、 T au の過剰発現及び / 又は T au の異常レベルと関連する、実施形態 7 5 ~ 7 8 に記載の方法、オリゴヌクレオチド、又は使用。

**【 0 3 8 5 】**

8 0 . 該 T au が、実施形態 1 ~ 5 8 に記載のオリゴヌクレオチド、又は実施形態 5 9 ~ 6 9 に記載のコンジュゲート、又は実施形態 7 0 に記載の医薬組成物を含まない該発現と比較して、少なくとも 3 0 % 、又は少なくとも 4 0 % 、又は少なくとも 5 0 % 、又は少なくとも 6 0 % 、又は少なくとも 7 0 % 、又は少なくとも 8 0 % 、又は少なくとも 9 0 % 、又は少なくとも 9 5 % 低減する、実施形態 7 9 に記載の方法、オリゴヌクレオチド、又は使用。

50

**【0386】**

81. 該疾患が、タウオパチ、アルツハイマ病（A D）、進行性核上性麻痺（P S P）、大脳皮質基底核変性症（C B D）、慢性外傷性脳症（C T E）、前頭側頭型認知症（F T D）、F T D P - 17、ピック病（P i D）、嗜銀性顆粒病（A G D）、変化優位型老年認知症（T P S D）、原発性年齢関連タウオパチ（P A R T）、ダウン症候群、リティコ-ボディグ病、小児タウオパチ（一側性巨脳症（H M E）、結節性硬化症、限局性皮質異形成2b型、神経節膠腫、ハラー・ホルデン・スパツツ症候群、脳内鉄沈着を伴う神経変性症1型（N B I A 1）、神経節細胞腫、亜急性硬化性全脳炎、発作性障害（例えば、てんかん）、ネットワーク機能障害（例えば、抑鬱）、及び運動障害（例えば、パーキンソン病）を含む）から選択される、実施形態75～79に記載の方法、オリゴヌクレオチド、又は使用。10

**【0387】**

82. 該疾患が、アルツハイマ病（A D）、進行性核上性麻痺（P S P）、前頭側頭型認知症（F T D）、又はF T D P - 17から選択される、実施形態75～79に記載の方法、オリゴヌクレオチド、又は使用。

**【0388】**

83. 該対象が、哺乳動物である、実施形態75～82に記載の方法、オリゴヌクレオチド、又は使用。

**【0389】**

84. 該哺乳動物が、ヒトである、実施形態83に記載の方法、オリゴヌクレオチド、又は使用。20

**【実施例】****【0390】**

材料及び方法

オリゴヌクレオチドモチーフ配列及びオリゴヌクレオチド化合物

**【0391】**

30

40

50

【表 5 - 1】  
オリゴスクレオチドモチーフ配列（配列番号で示される）、これらの設計、及びモチーフ配列に基づいて設計された特定のオリゴスクレオチド化合物（CMP番号で示される）のリスト

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
6	t c a c t c a t g c c t t a a t c	4 - 1 1 - 2	T C A C t c a t g c c t t a a	6 - 1		1 2 0 5 1 A
7	t a a t c a c t c a t g c c t t a	4 - 9 - 4	T A T C a c t c a t g c c T	7 - 1		1 2 0 5 4 A
8	t a a t c a c t c a t g c c t t	4 - 8 - 4	T A T C a c t c a t g c c T	8 - 1		1 2 0 5 5 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 1 - 2 -	C t t a a t t a a T c a c	9 - 1		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 1 - 3 -	C t t a a t t a a T c A T			
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 1 - 3 -	C t t a a t t a a T c A C	9 - 2		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 2 - 3 -	C t t a a t t a a T C a c	9 - 3		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	3 - 1 - 2 - 3 -	C t t a a t t a a T C A T			
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 2 - 2 -	C t t a a t t a a T C a C	9 - 4		1 2 0 6 0 A
9	c l i a a l l a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 2 - 1 -	C l i a a l l a a T C a C	9 - 5		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 2 - 1 -	C t t a a t t a a T C a C	9 - 6		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 1 0 - 3 - 3 -	C t t a a t t a a T C A C	9 - 7		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	2 - 1 - 0 - 3 - 2 -	C t t a a t t a a T C A T			
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	3 - 1 - 0 - 3 - 1 -	C t t a a t t a a T C A C	9 - 8		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	4 - 1 - 0 - 4 - 2 -	C t t a a t t a a T C A C	9 - 9		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	2 - 1 - 5 - 1 - 8 - 4 -	C t t a a T t t a a t c a c	9 - 1 0		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 5 - 1 - 7 - 1 -	C t t a a T t t a a t c a c	9 - 1 1		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	- 1 - 3 -	C t t a a T t t a a t c a c	9 - 1 2		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 5 - 1 - 6 - 1 -	C t t a a T t t a a t c a c	9 - 1 3		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	- 2 - 3 -	C t t a a T t t a a t c a c			
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 5 - 1 - 6 - 1 -	C t t a a T t t a a t c a c	9 - 1 4		1 2 0 6 0 A
	- 1 - 4 -	T C A T				

【表 5 - 2】

配列番号	モチーフ配列	総計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 5 - 1 - 6 - 2 - 1 - 3	C t t a A t t a a t c a C t C A T	9 - 1 5		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 4 - 1 - 9 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 1 6		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 4 - 2 - 8 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 1 7		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 3 - 1 - 1 0 - 4	C t t A a t t a a t c a c T C A T	9 - 1 8		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 3 - 1 - 9 - 1 - 1 - 3	C t t A a t t a a t c a C t C A T	9 - 1 9		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 3 - 1 - 1 - 1 - 8 - 4	C t t A a t t a a t c a c T C A T	9 - 2 0		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 3 - 2 - 9 - 4	C t t A A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 1		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 3 - 3 - 8 - 4	C t t A A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 2		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 1 - 1 1 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 3		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 1 - 1 0 - 1 - 1 - 3	C t t a A t t a a t c a C t C A T	9 - 2 4		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 1 - 2 - 1 - 8 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 5		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 9 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 6		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 1 - 1 - 2 - 8 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 7		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 2 - 1 1 - 3	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 8		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 2 - 1 0 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 2 9		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 2 - 9 - 1 - 2 - 2	C t t a A t t a a t c a C t C A T	9 - 3 0		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 2 - 9 - 1 - 1 - 3	C t t a A t t a a t c a C t C A T	9 - 3 1		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 2 - 1 - 1 - 8 - 4	C t t a A t t a a t c a c T C A T	9 - 3 2		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 3 - 9 - 4	C t t A A t t a a t c a C T C A T	9 - 3 3		1 2 0 6 0 A
9	c t t a a t t a a t c a c t a t	1 - 2 - 4 - 1 0 - 2	C t t A A t t a a t c a C t C A T	9 - 3 4		1 2 0 6 0 A

【表 5 - 3】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1に添ける始まり	領域
9	ctttatttaatcactcat	1-2-4-8-4	CtTAAATTatcacc TCAT	9_35	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-3-1 -8-4	CtTTaaATTatcacc TCAT	9_36	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-2-1 -9-4	CtTTaaATTatcacc TCAT	9_37	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-2-2 -8-4	CtTTaaATTatcacc TCAT	9_38	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-1-1 -10-4	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_39	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-1-1 -9-1-1-3	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_40	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-1-1 -1-1-8-4	CtTTAAATTatcacc TCAT	9_41	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-1-2 -9-4	CtTTAAATTatcacc TCAT	9_42	12060	A
9	ciliaatttaatcacial	1-1-1-1-3 -8-4	CtTAAATTatcacc TCAT	9_43	12060	A
9	ciliaatttaatcactal	1-1-2-1-1- 4	CtTAAATTatcacc TCAT	9_44	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-1-2-1-0- 1-2-2	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_45	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-2-1-0- 1-1-3	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_46	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-2-2-2-1- -8-4	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_47	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-2-1-1- -9-4	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_48	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-2-1-2- -10-2	CtTTAAatttaatcacc tcAT	9_49	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-2-1-2- -8-4	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_50	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-3-1-0- 3	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_51	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-3-1-0- 4	CtTTAAatttaatcacc TCAT	9_52	12060	A
9	ciliaatttaatcactal	1-1-3-9-1- -2-2	CtTAAATTatcacc tcAT	9_53	12060	A
9	ctttatttaatcactcat	1-1-3-9-1- -1-3	CtTTAAatttaatcacc tcAT	9_54	12060	A

【表 5 - 4】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	1 - 1 - 3 - 1 - 1 - 1 0 - 2	C t T T A a T t a a t c a c 9 - 5 5 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	1 - 1 - 3 - 1 - 1 - 8 - 4	C t T T A a T t a a t c a c 9 - 5 6 T C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	1 - 1 - 4 - 1 1 - 2	C t T T A a T t a a t c a c 9 - 5 7 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	1 - 1 - 4 - 9 - 4	C t T T A a T t a a t c a c 9 - 5 8 T C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 1 - 1 - 2 - 3	C T t t e a t t t e a t c a c 9 - 5 9 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 1 - 1 - 1 - 4	C T t t a a t t a a t c A c 9 - 6 0 T C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 1 - 2 - 1 - 3	C T t t a a t t a a t c A C 9 - 6 1 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 2 - 4 - 2	C T t t a a t t a a t C a c 9 - 6 2 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 2 - 3 - 3	C T t t a a t t a a t C a c 9 - 6 3 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 2 - 2 - 4	C T t t a a t t a a t C a c 9 - 6 4 T C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 2 - 1 - 1	C T t t a a t t a a t C a c 9 - 6 5 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 2 - 1 - 1 - 1 - 3	C T t t a a t t a a t C a c 9 - 6 6 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 3 - 3 - 2	C T t t a a t t a a t C a c 9 - 6 7 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 3 - 2 - 3	C T t t a a t t a a t C a c 9 - 6 8 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 9 - 4 - 2 - 2	C T t t a a t t a a t C A C 9 - 6 9 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 4 - 1 - 9 - 3	C T t t a a T t t a a t c a c 9 - 7 0 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 4 - 1 - 8 - 4	C T t t a a T t t a a t c a c 9 - 7 1 T C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 4 - 1 - 7 - 1 - 2 - 2	C T t t a a T t t a a t c a c 9 - 7 2 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 4 - 1 - 7 - 1 - 1 - 3	C T t t a a T t t a a t c a c 9 - 7 3 t C A T		1 2 0 6 0	A
9	c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 4 - 1 - 6 - 1 - 2 - 3	C T t t a a T t t a a t c A C 9 - 7 4 t C A T		1 2 0 6 0	A

【表 5 - 5】

配列番号	モチーフ配列	該番号	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
9	ctttatttaatcactat	2-4-1-6-1 -1-4	CTttaatttaatcAC TCAT	9-75	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-4-1-6-2 -2-2	CTttaatttaatcAC tCAT	9-76	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-4-1-6-2 -1-3	CTttaatttaatcAC tCAT	9-77	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-2-1-1-1- 3	CTttaatttaatcAC tCAT	9-78	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-2-1-10- 4	CTttaatttaatcAC TCAT	9-79	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-2-1-9-1- 1-3	CTttaatttaatcAC tCAT	9-80	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-2-1-1-1-1- -8-4	CTttaatttaatcAC TCAT	9-81	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-2-2-9-4	CTttaAtttaatcAC TCAT	9-82	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-2-3-8-4	CTttaAtttaatcAC TCAT	9-83	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-1-10- 1-2-2	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-84	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-1-10- 1-1-3	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-85	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-1-1-1-1- -9-4	CTttaAtttaatcAC TCAT	9-86	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-1-1-1-2- -1-0-2	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-87	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-1-2-1-1- 3	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-88	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-2-10- 4	CTttaAtttaatcAC TCAT	9-89	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-2-9-1- -2-2	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-90	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-2-9-1- -1-3	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-91	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-2-1-1- -1-0-2	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-92	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-3-1-1- 2	CTttaAtttaatcAC tCAT	9-93	12060	A
9	ctttatttaatcactat	2-1-3-9-4	CTttaAtttaatcAC TCAT	9-94	12060	A

【表 5 - 6】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	副列番号 1における始まり	領域
9	ctttatataatcactat	2 - 1 - 4 - 1 0 - 2	CTtTATTatataatcac tCAT	9 - 9 5		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	3 - 2 - 2 - 1 0 - 2	CTTtAATTatataatcac tCAT	9 - 9 6		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	3 - 1 - 1 - 1 1 - 3	CTTTAATTatataatcac tCAT	9 - 9 7		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	3 - 1 - 1 - 1 0 - 4	CTTtAATTatataatcac TCAT	9 - 9 8		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - -2 - 2	CTTtAATTatataatcac tCAT	9 - 9 9		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - -1 - 3	CTTtAATTatataatcac tCAT	9 - 1 0 0		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	3 - 1 - 2 - 9 - 4	CTTtAATTatataatcac TCAT	9 - 1 0 1		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	3 - 1 - 3 - 1 0 - 2	CTTtAATTatataatcac tCAT	9 - 1 0 2		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	4 - 1 1 - 4	CTTTatataatcac TCAT	9 - 1 0 3		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	4 - 1 0 - 1 - 1 - 3	CTTTatataatcac tCAT	9 - 1 0 4		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	4 - 2 - 1 - 1 0 - 2	CTTTatataatcac tCAT	9 - 1 0 5		1 2 0 6 0 A
9	ctttatataatcactat	4 - 1 - 1 - 9 - 4	CTTTatataatcac TCAT	9 - 1 0 6		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - 3	Gcttaattatataatca CtCAT	1 0 - 1		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 2 - 4 - 2	Gcttaattatataatca ctCAT	1 0 - 2		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 2 - 3 - 3	Gcttaattatataatca ctCAT	1 0 - 3		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 2 - 2 - 4	Gcttaattatataatca ctCAT	1 0 - 4		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 2 - 1 - 1 - 2 - 2	Gcttaattatataatca CtcAT	1 0 - 5		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 3	Gcttaattatataatca CtCAT	1 0 - 6		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 3 - 3 - 2	Gcttaattatataatca ctCAT	1 0 - 7		1 2 0 6 0 A
10	gcttaattatataatcactat	1 - 1 1 - 4 - 2 - 2	Gcttaattatataatca CtcAT	1 0 - 8		1 2 0 6 0 A

【表 5 - 7】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
10	gctttatataatcactat	1-6-1-9-3	G c t t a A T t t a a t c a c t C A T	10-9	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-6-1-8-4	G c t t a A T t t a a t c a c t C A T	10-10	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-6-1-7-1 -2-2	G c t t a A T t t a a t c a C t C A T	10-11	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-6-1-7-1 -1-3	G c t t a A T t t a a t c a C t C A T	10-12	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-6-1-4-1 -2-1-3	G c t t a A T t t a a t c a C t C A T	10-13	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-6-1-4-2 -3-3	G c t t a A T t t a a t c a c t C A T	10-14	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-6-1-4-2 -1-1-2-2	G c t t a A T t t a a t c a C t C A T	10-15	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-6-1-4-3 -3-2	G c t t a A T t t a a t c a c t C A T	10-16	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-5-1-9-4	G c t t a A T t t a a t c a c t C A T	10-17	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-4-1-10- -1-3	G c t t A a t t a a t c a c t C A T	10-18	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-4-1-9-1 -8-4	G c t t A a t t a a t c a c t C A T	10-19	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-4-1-1-1 -8-4	G c t t A a t t a a t c a c t C A T	10-20	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-4-2-9-4	G c t t A a t t a a t c a c t C A T	10-21	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-4-3-8-4	G c t t A A T t t a a t c a c t C A T	10-22	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-3-1-1-1- 4	G c t T a A t t a a t c a c t C A T	10-23	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-3-1-10- -1-2-2	G c t T a A t t a a t c a C t C A T	10-24	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-3-1-10- -1-3	G c t T a A t t a a t c a C t C A T	10-25	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-3-1-2-1 -8-4	G c t T a A t t a a t c a c t C A T	10-26	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-3-1-1-1- -9-4	G c t T A A t t a a t c a c t C A T	10-27	12060	A
10	gctttatatttaatcactat	1-3-2-10- 4	G c t T A A t t a a t c a c t C A T	10-28	12060	A

【表 5 - 8】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
10	gctttatataatcactat	1-3-2-9-1 -2-2	GctTAAatttaatca CtcAT	10-29	12060	A
10	gcgttaatllaaatcacat	1-3-2-9-1 -1-3	GctTAAatttaatca CtcAT	10-30	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-1-3-1 -8-4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-31	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-1-2-1 -9-4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-32	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-1-1-1 -10-4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-33	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-1-1-1 -9-1-2-2	GctTAAatttaatca CtcAT	10-34	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-1-1-1 -9-1-1-3	GctTAAatttaatca CtcAT	10-35	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-1-1-1 -1-1-8-4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-36	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-1-1-2 -9-4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-37	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-2-1-1 -4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-38	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-2-1-0 -1-2-2	GctTAAatttaatca CtcAT	10-39	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-2-1-0-1 -1-1-3	GctTAAatttaatca CtcAT	10-40	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-2-1-1 -9-4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-41	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-2-3-9-1 -2-2	GctTAAatttaatca CtcAT	10-42	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-1-1-9-2 -4-2	GctTAAatttaatca CtcAT	10-43	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-1-1-9-2 -3-3	GctTAAatttaatca CtcAT	10-44	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-1-1-9-2 -1-1-2-2	GctTAAatttaatca CtcAT	10-45	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-1-1-9-3 -3-2	GctTAAatttaatca CtcAT	10-46	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-1-1-4-1 -9-3	GctTAAatttaatca CtcAT	10-47	12060	A
10	gctttatataatcactat	1-1-1-4-1 -8-4	GctTAAatttaatca CtcAT	10-48	12060	A

【表 5 - 9】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1 における始まり	領域
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-4-1 -7-1-2-2	GcTTAAtttaatca CtcAT	10-49		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-4-1 -7-1-1-3	GcTTAAtttaatca CtcAT	10-50		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-3-1 -9-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-51		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-1 -10-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-52		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-1 -9-1-2-2	GcTTAAtttaatca CtcAT	10-53		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-1 -9-1-1-3	GcTTAAtttaatca CtcAT	10-54		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-1 -1-1-8-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-55		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-2 -9-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-56		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-1-1 -1-1-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-57		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-1-1 -10-1-1-3	GcTTAAtttaatca CtcAT	10-58		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-1-1 -2-1-8-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-59		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-1-1 -1-1-9-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-60		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-1-1-2 -9-1-1-2-2	GcTTAAtttaatca CtcAT	10-61		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-1-1-3 -1-1-2	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-62		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-3-1 -8-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-63		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-2-1-1 -1-1-2-2-1 -9-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-64		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-1-1 -10-4	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-65		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-1-1-1 -9-1-1-3	GcTTAAtttaatca CtcAT	10-67		12060 A
10	gcttaatttaatcactcat	1-1-1-2-1-2 -11-2	GcTTAAtttaatca cTCAT	10-68		12060 A

【表 5 - 10】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	1 - 1 - 3 - 1 0 - 2 - 1 - 2	G c T T A a t t a a t c a C T c A T	10 - 6 9	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	1 - 1 - 4 - 9 - 1 - 2 - 2	G c T T A a t t a a t c a C t c A T	10 - 7 0	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 1 - 1 - 4 - 2	G c T T a a t t a a t c a c t c A T	10 - 7 1	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 0 - 2 - 4 - 2	G c T T a a t t a a t c a c t c A T	10 - 7 2	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 5 - 1 - 1 0 - 2	G C t t a a T t t a a t c a c t c A T	10 - 7 3	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 5 - 1 - 9 - 3 2	G C t t a a T t t a a t c a c t c A T	10 - 7 4	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 5 - 1 - 7 - 1 - 2 - 2	G C t t a a T t t a a t c a C t c A T	10 - 7 5	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 4 - 2 - 1 0 - 2	G C t t a A T t t a a t c a c t c A T	10 - 7 6	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 3 - 1 - 9 - 1 - 2 - 2	G C t t A a t t a a t c a C t c A T	10 - 7 7	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 3 - 2 - 1 1 - 2	G C t t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 7 8	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 2 - 1 - 1 0 - 1 - 2 - 2	G C t t A a t t a a t c a C t c A T	10 - 7 9	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	G C t t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 0	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 2 - 3 - 1 1 - 2	G C t t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 1	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 2	G C t t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 2	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 9 - 1 - 2 - 2	G C t t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 3	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	2 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - 2	G C t t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 4	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	3 - 1 0 - 1 - 4 - 2	G C T t a a t t a a t c a c t c A T	10 - 8 5	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	3 - 4 - 1 - 1 0 - 2	G C T t a A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 6	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	3 - 3 - 1 - 1 1 - 2	G C T t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 7	1 2 0 6 0	A
10	g c t t a a t t a a t c a c t c a t	3 - 2 - 2 - 1 1 - 2	G C T t A A t t a a t c a c t c A T	10 - 8 8	1 2 0 6 0	A

【表 5 - 11】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
10	g c t t a a t t a a t c a c t a t	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	G C T t T a a t t a a t c A	1 0 _ 8 9		1 2 0 6 0 A
11	c t t a a t t a a t c a c t a	4 - 1 0 - 4	C T T a a t t a a t c A	1 1 _ 1		1 2 0 6 1 A
12	c t t a a t t a a t c a c t	4 - 9 - 4	C T T a a t t a a t c A C	1 2 _ 1		1 2 0 6 2 A
13	t c c a a g t c a a t g c c t g c t	3 - 1 4 - 3	T C C a a g t c a a t g c c t	1 3 _ 1		1 2 0 7 6 A
14	a t c c a a g t c a a t g c c t g c t	3 - 1 4 - 3	A T C C a a g t c a a t g c c	1 4 _ 1		1 2 0 7 7 A
15	a c c a t c c a a g t c a a t g c c t	3 - 1 4 - 3	A C C a t c c a a g t c a a t	1 5 _ 1		1 2 0 8 0 A
16	c a c c a t c c a a g t c a a t g c c t	3 - 1 4 - 3	C A C C a t c c a a g t c a a	1 6 _ 1		1 2 0 8 1 A
17	t a c a c c a t c c a a g t c a a t g c c t	3 - 1 4 - 3	T A C a c c a t c c a a g t c	1 7 _ 1		1 2 0 8 3 A
18	t t a c a c c a t c c a a g t c a a t g c c t	3 - 1 4 - 3	T T A C a c c a t c c a a g t	1 8 _ 1		1 2 0 8 4 A
19	a c a c c a t c c a a g t c a a t	3 - 1 0 - 4	A C A C C a t c c a a g t C A	1 9 _ 1		1 2 0 8 5 A
20	t a c a c c a t c c a a g t c a a t	3 - 1 0 - 4	T A C a c c a t c c a a g T C	2 0 _ 1		1 2 0 8 6 A
21	t t a c a c c a t c c a a g t c a a t	4 - 1 1 - 2	T T A C a c c a t c c a a g t	2 1 _ 1		1 2 0 8 7 A
22	t t a c a c c a t c c a a g t c a a t	4 - 9 - 3	T T A C a c c a t c c a a g T	2 2 _ 1		1 2 0 8 8 A
23	a a t a t a c a c c a t c c a a	4 - 9 - 4	A A T A t a t a c a c c a t C C	2 3 _ 1		1 2 0 9 1 A
24	a g a a t a t a c a c c a t c c a a	1 - 3 - 1 - 1 0 -	A G a a T a t a c a c c a t	2 4 _ 1		1 2 0 9 1 A
24	a g a a t a t a c a c c a t c c a a	1 - 3 - 1 - 9 - 1	A G a a T a t a c a c c a t	2 4 _ 2		1 2 0 9 1 A
24	a g a a t a t a c a c c a t c c a a	- 1 - 3 -	A G a a T a t a c a c c a t	2 4 _ 3		1 2 0 9 1 A
24	a g a a t a t a c a c c a t c c a a	- 1 - 2 -	A G a a T a t a c a c c a t	2 4 _ 4		1 2 0 9 1 A
24	a g a a t a t a c a c c a t c c a a	- 2 - 3 -	A G a a T a t a c a c c a t	2 4 _ 5		1 2 0 9 1 A
24	a g a a t a t a c a c c a t c c a a	- 1 - 4 -	A G a a T a t a c a c c a t	2 4 _ 6		1 2 0 9 1 A

【表 5 - 12】

配列番号	モチーフ配列	該計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 3 - 1 - 8 - 3 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 7		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 3 - 1 - 7 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 8		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 3 - 1 - 6 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 9		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 3 - 1 - 6 - 1 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T c C A A	2 4 _ 1 0		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 3 - 1 - 6 - 1 - 1 - 2 - 1 - 3	A g a A T a t t a c a c c A T c C A A	2 4 _ 1 1		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 4	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 1 2		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 1 - 1 - 0 - 1 - 1 - 3	A g a A T a t t a c a c c A T c C A A	2 4 _ 1 3		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 1 - 1 - 3	A g a A T a t t a c a c c A T c C A A	2 4 _ 1 4		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 9 - 2 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 1 5		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 8 - 1 - 2 - 3	A g a A T a t t a c a c c A T c C A A	2 4 _ 1 6		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 8 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 1 7		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 8 - 3 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 1 8		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 7 - 2 - 1 - 1 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 1 9		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 0 - 1 - 1 - 4	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 2 0		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 3 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 2 1		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 3	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 2 2		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 9 - 2 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 2 3		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 8 - 1 - 2 - 3	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 2 4		1 2 0 9 1
2 4	a g a a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c A T C c A A	2 4 _ 2 5		1 2 0 9 1

【表 5 - 13】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1 における始まり	領域
24	agatatattacaccatccaa	1-1-1-1-1-1 -7-1-3-3	AGAAATTatCACCCat	24-26	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-1-1-1-1 -6-1-4-3	AGAAATTatCACCCat	24-27	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-1-1-1-2 -6-2-3-2	AGAAATTatCACCAt	24-28	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-1-2-1-0- 2-1-2	AGAAATTatCACCCat	24-29	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-3-1-1- 3	AGAAATTatCACCCat	24-30	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-3-1-0- 1-1-2	AGAAATTatCACCAt	24-31	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-3-9-2- -1-2	AGAAATTatCACCCat	24-32	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-3-8-1- -2-3	AGAAATTatCACCCat	24-33	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-3-8-1- -1-1-1-2	AGAAATTatCACCAt	24-34	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	1-1-3-7-1- -1-2-1-2	AGAAATTatCACCCat	24-35	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-3-1-8-2- -1-2	AGAAATTatCACCCat	24-36	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-3-1-6-1- -3-3	AGAAATTatCACCCat	24-37	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-2-1-1-1- 3	AGAAATTatCACCCat	24-38	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-2-1-1-0- -1-1-2	AGAAATTatCACCCat	24-39	12091	A
24	agatallataccatccaa	2-2-1-9-2- -1-2	AGAAATTatCACCCat	24-40	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-2-1-8-1- -2-3	AGAAATTatCACCCat	24-41	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-2-1-8-1- -1-1-2	AGAAATTatCACCCat	24-42	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-2-1-8-3- -1-2	AGAAATTatCACCCat	24-43	12091	A
24	agatatattacaccatccaa	2-2-1-6-1- -1-1-1-2	AGAAATTatCACCCat	24-44	12091	A

【表 5 - 14】

配列番号	モチーフ配列	該計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1 における始まり	領域
24	agatatattacccatccaa	2-2-2-6-1 -2-1-1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-45	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-1-1-0- 2-1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-46	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-1-1-1-1- 6-1-1-2- 1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-47	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-2-1-1- 3	AGAAATTACCCAT CCAA	24-48	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-2-1-0- 1-1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-49	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-2-9-2- 1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-50	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-2-8-1- 2-3	AGAAATTACCCAT CCAA	24-51	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-2-8-1- 1-1-1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-52	12091	A
24	agatatattacccatccaa	2-1-3-9-1- 1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-53	12091	A
24	agatatattacccatccaa	3-1-1-2-1- 2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-54	12091	A
24	agatatattacccatccaa	3-1-0-1-2- 3	AGAAATTACCCAT CCAA	24-55	12091	A
24	agatatattacccatccaa	3-1-0-1-1- 1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-56	12091	A
24	agatatattacccatccaa	3-1-1-1-1-0- 1-1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-57	12091	A
24	agatatattacccatccaa	3-1-1-8-1- 3-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-58	12091	A
24	agatatattacccatccaa	3-1-1-8-1- 1-1-1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-59	12091	A
24	agatatattacccatccaa	4-1-1-1-1-1- 2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-60	12091	A
24	agatatattacccatccaa	4-8-1-4-2- 1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-61	12091	A
24	agatatattacccatccaa	4-1-1-9-1- 1-2	AGAAATTACCCAT CCAA	24-62	12091	A
25	cagaatattacccatccaa	1-4-1-9-1- 1-3	CAGAATTACCCAT TCAA	25-1	12091	A

【表5 - 15】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
25	cagaatattacaccatccaa	1-4-1-9-2 -1-2	CagaATattacacca TCCAA	25_2		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-4-1-7-1 -2-1-1-2	CagaATattacacca tCCAA	25_3		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-4-1-6-1 -1-1-1-1-1 -1-2	CagaATattacacca tCCAA	25_4		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-3-1-10- 2-1-2	CagaATattacacca TCCAA	25_5		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-3-1-7-2 -4-2	CagaATattacacca tCCAA	25_6		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-3-1-1-1 -6-2-3-2	CagaATattacacca tCCAA	25_7		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-3-2-1-1- 3	CagaATattacacca tCCAA	25_8		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-3-2-10- 1-1-2	CagaATattacacca tCCAA	25_9		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-3-2-9-2 -1-2	CagaATattacacca TCCAA	25_10		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-3-2-8-1 -1-1-1-2	CagaATattacacca tCCAA	25_11		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-1-1- 2-1-2	CagaATattacacca TCCAA	25_12		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-10- 1-2-3	CagaATattacacca tCCAA	25_13		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-2-1- 6-1-1-2- 1-2	CagaATattacacca TCCAA	25_14		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-1-1- 1-1-3	CagaATattacacca tCCAA	25_15		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-1-1- 9-2-1-2-2	CagaATattacacca TCCAA	25_16		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-1-1- 8-1-2-3	CagaATattacacca tCCAA	25_17		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-1-1- 8-1-1-1- 1-2	CagaATattacacca tCCAA	25_18		12091 A
25	cagaatattacaccatccaa	1-2-1-1-1- 7-1-1-2- 1-2	CagaATattacacca TCCAA	25_19		12091 A

【表 5 - 16】

配列番号	モチーフ配列	説明	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
25	c a g a t a t a c a c c a a	1 - 2 - 1 - 1 - 2 - 6 - 1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T a c a c c a	2 5 _ 2 0		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 8 - 2 - 3 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 1		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 2 - 2 - 8 - 2 - 1 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 2		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 3	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 3		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 0 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 4		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 9 - 2 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 5		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 8 - 1 - 2 - 3	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 6		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 8 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 7		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 6 - 1 - 5 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 8		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 2 9		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 1 0 - 2 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 0		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 1		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 6 - 2 - 3 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 2		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 0 - 1 - 1 - 2 - 8 - 1	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 3		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	- 1 - 1 - 3 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 4		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	2 - 3 - 1 - 1 0 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 5		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	2 - 3 - 1 - 8 - 1 - 3 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 6		1 2 0 9 1
25	c a g a t a t t a c a c c a a	2 - 3 - 1 - 8 - 1 - 1 - 1 - 2	C a G a A T a T t a c a c c a	2 5 _ 3 7		1 2 0 9 1

【表 5 - 17】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
25	c a g a t a t a c a c a t c c a a	2 - 2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - t C C A A	C A g A T a t a c a c a C A G A T a t a c a c a	2 5 - 3 8 2 5 - 3 9	1 2 0 9 1 1 2 0 9 1	A A
25	c a g a t a t a t a c a c a t c c a a	2 - 1 - 1 - 1 - 0 - 1 - 3 - 2 - t C C A A	C A g A T a t a t a c a c a C A G A T a t a t a c a c a	2 5 - 3 9 2 5 - 4 0	1 2 0 9 1 1 2 0 9 1	A A
25	c a g a t a t a c a c a t c c a a	2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 0 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - t C C A A	C A g A T a t a c a c a C A G A T a t a c a c a	2 5 - 4 1	1 2 0 9 1	A
25	c a g a t a t a c a c a t c c a a	2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 8 - 1 - 3 - 2 - t C C A A	C A g A T a t a c a c a C A G A T a t a c a c a	2 5 - 4 2	1 2 0 9 1	A
25	c a g a t a t a t a c a c a t c c a a	2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 7 - 1 - 4 - 2 - t C C A A	C A g A T a t a t a c a c a C A G A T a t a t a c a c a	2 5 - 4 3	1 2 0 9 1	A
25	c a g a t a t a t a c a c a t c c a a	2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - t C C A A	C A g A T a t a t a c a c a C A G A T a t a t a c a c a	2 5 - 4 3	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a t c c a a	1 - 1 0 - 2 - 1 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 1	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 0 - 3 - 1 - 3 - C A A	G a a t t a c a c c a t C G a a t t a c a c c a t C	2 6 - 2	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 0 - 4 - 1 - 2 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 3	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 3 - 1 - 9 - 4 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 4	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 2 - 1 - 1 0 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 5	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 2 - 1 - 8 - 1 - - 1 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 6	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 2 - 2 - 6 - 2 - - 1 - 1 - 1 - 2 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 7	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 8	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 9 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 9	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 6 - 4 - 1 - 2 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 1 0	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 - 2 - 1 - 0 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 1 1	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 - 2 - 9 - 2 - - 1 - 2 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 1 2	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 - 2 - 8 - 1 - - 1 - 4 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 1 3	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c a c a t c c a a	1 - 1 - 2 - 8 - 3 - - 1 - 2 - C A A	G a a t t a c a c a t C G a a t t a c a c a t C	2 6 - 1 4	1 2 0 9 1	A

【表5 - 18】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
26	g a a t t a c a c c a a	1 - 1 - 2 - 7 - 2 - 2 - 3	G a T a t t a c a c C A l c	2 6 - 1 5	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 0 - 1 - 1 - 4	G a a t t a c a c C A t C	2 6 - 1 6	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 0 - 3 - 1 - 2	G a a t t a c a c C A t C	2 6 - 1 7	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 9 - 4 - 1 - 2 - 1 - 2	G a a t t a c a c C A t C	2 6 - 1 8	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 2 - 1 - 6 - 4 - 1 - 2	G a a T a t t a c a c C A T C	2 6 - 1 9	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 - 1 - 1 1 - 3	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 2 0	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 - 1 - 9 - 2 - 1 - 2	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 2 1	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 - 1 - 8 - 1 - 2 - 3	G a a T a t t a c a c C a t o	2 6 - 2 2	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 - 1 - 8 - 3 - 1 - 2	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 2 3	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 - 1 - 7 - 1 - 3 - 3	G a a T a t t a c a c C a t o	2 6 - 2 4	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	2 - 1 - 1 - 7 - 2 - 3 - 2	G a a T a t t a c a c C a t o	2 6 - 2 5	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	3 - 1 1 - 4	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 2 6	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	3 - 1 0 - 2 - 1 - 2	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 2 7	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	3 - 8 - 2 - 1 - 1 - 1 - 2	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 2 8	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	4 - 1 1 - 3	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 2 9	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	4 - 8 - 1 - 2 - 3 - 1 - 2	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 3 0	1 2 0 9 1	A
26	g a a t t a c a c c a a	4 - 7 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	G a a T a t t a c a c C a t C	2 6 - 3 1	1 2 0 9 1	A
27	a a t t a c a c c a a	4 - 8 - 4 - 3 - 1 - 1 0 - 3	A A T a t t a c a c C C	2 7 - 1	1 2 0 9 2	A
28	a g a a t t a c a c c a a	1 - 3 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2	A g a a T a t t a c a c C a t	2 8 - 1	1 2 0 9 2	A
28	a g a a t t a c a c c a a	1 - 3 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2	A g a a T a t t a c a c C a t	2 8 - 2	1 2 0 9 2	A

【表 5 - 19】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
28	agaaatattacaccatcca	1-3-1-8-1 -1-3	A g a A T t a t a c a c c A t C C A	2 8 _ 3		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-3-1-8-2 -1-2	A g a A T t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 4		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-2-1-1-1 3	A g a A T t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 5		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-2-1-1-0 4	A g a A T t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 6		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-2-1-1-1 -8-1-1-2	A g a A T t A t a c a c c A T C C A	2 8 _ 7		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-2-1-1-1 -6-1-3-2	A g a A T A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 8		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-2-2-1-1 2	A g a A T A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 9		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-2-2-8-1 -2-2	A g a A T A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 0		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-1 4	A g a A t t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 1		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-0 1-1-3	A g a A t t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 2		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-9-2 -2-2	A g a A t t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 3		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-2-1 -6-1-3-2	A g a A t A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 4		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-2-1 -6-1-2-3	A g a A t A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 5		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-1 -1-1-2	A g a A T A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 6		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-1 -1-0-3	A g a A T A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 7		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-1 -8-1-2-2	A g a A T A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 8		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-1 -8-1-1-3	A g a A T t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 1 9		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-1 -7-1-3-2	A g a A T t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 2 0		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-1 -6-1-4-2	A g a A T t a t a c a c c A T C C A	2 8 _ 2 1		1 2 0 9 2 A
28	agaaatattacaccatcca	1-1-1-1-2 -6-1-3-2	A g a A T A t t a c a c c A T C C A	2 8 _ 2 2		1 2 0 9 2 A

【表5 - 20】

配列番号	モチーフ配列	総計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
28	agatattacccatcca	1-1-2-1-1-	AGA Tattacccat	28-23		12092 A
	3		CCA			
28	agatattacccatcca	1-1-3-1-1-	AGA Tattacccat	28-24		12092 A
	2		CCA			
28	agatattacccatcca	1-1-3-8-1	AGA Tattacccat	28-25		12092 A
	-2-2		CCA			
28	agatattacccatcca	2-2-1-1-1-	AGA Tattacccat	28-26		12092 A
	2		CCA			
28	agatattacccatcca	2-2-1-8-1	AGA Tattacccat	28-27		12092 A
	-2-2		CCA			
28	agatattacccatcca	2-1-1-1-1-	AGA Tattacccat	28-28		12092 A
	3		CCA			
28	agatattacccatcca	2-1-2-1-1-	AGA Tattacccat	28-29		12092 A
	2		CCA			
28	agatattacccatcca	2-1-2-8-1	AGA Tattacccat	28-30		12092 A
	-2-2		CCA			
28	agatattacccatcca	3-1-0-1-2-	AGA Tattacccat	28-31		12092 A
	2		CCA			
28	agatattacccatcca	3-1-1-1-1-	AGA Tattacccat	28-32		12092 A
	2		CCA			
28	agatattacccatcca	3-1-1-8-1	AGA Tattacccat	28-33		12092 A
	-2-2		CCA			
29	cagaatttacccatcca	1-4-1-9-1	Caga ATTttaccca	29-1		12092 A
	-1-2		TCCA			
29	cagaatttacccatcca	1-3-1-1-1-	Caga ATTttaccca	29-2		12092 A
	3		tCCA			
29	cagaatttacccatcca	1-3-1-7-1	Caga ATTttaccca	29-3		12092 A
	-4-2		tCA			
29	cagaatttacccatcca	1-3-2-1-1-	Caga ATTttaccca	29-4		12092 A
	2		tCCA			
29	cagaatttacccatcca	1-3-2-8-1	Caga ATTttaccca	29-5		12092 A
	-2-2		tCA			
29	cagaatttacccatcca	1-3-2-7-1	Caga ATTttaccca	29-6		12092 A
	1		tCA			
29	cagaatttacccatcca	-3-2	Caga ATTttaccca	29-7		12092 A
			tCA			
29	cagaatttacccatcca	1-2-1-1-1	Caga ATTttaccca	29-8		12092 A
	-1-1-2		tCA			
29	cagaatttacccatcca	1-2-1-2-2	Caga ATTttaccca	29-9		12092 A
	-8-1		tCA			
29	cagaatttacccatcca	1-2-3-1-1-	Caga ATTttaccca	29-9		12092 A
	2		tCA			

【表 5 - 21】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1 における始まり領域
29	ca gat t a c a c c a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 1 - 2	C a G a T a t t a c a c c a t c C A	2 9 - 1 0	1 2 0 9 2 A
29	ca gat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 8 - 1 - 2 - 2	C a G a T a t t a c a c c a t c C A	2 9 - 1 1	1 2 0 9 2 A
29	ca gat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 1 - 2 - 1 0 - 1 - 2 - 2	C a G a T a t t a c a c c a t c C A	2 9 - 1 2	1 2 0 9 2 A
29	ca gat t a c a c c a c c a	1 - 2 - 1 - 1 0 - 1 - 2 - 2	C a G a T a t t a c a c c a t c C A	2 9 - 1 3	1 2 0 9 2 A
29	ca gat t a c a c c a c c a	2 - 1 - 1 - 7 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2	C a G a T a t t a c a c c a t c C A	2 9 - 1 4	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 0 - 2 - 1 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 1	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 3 - 1 - 8 - 4	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 2	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 2 - 1 - 1 0 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 3	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 2 - 1 - 8 - 1 - 1 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 4	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 1 - 1 1 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 5	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 1 - 1 0 - 4	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 6	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 1 - 8 - 2 - 1 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 7	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 1 - 7 - 2 - 3 - 2	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 8	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 6 - 3 - 1 - 2	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 9	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 2 - 1 0 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 1 0	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	1 - 1 - 2 - 8 - 1 - 1 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 1 1	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	2 - 1 1 - 4	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 1 2	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	2 - 1 0 - 1 - 1 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 1 3	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	2 - 2 - 1 - 9 - 3	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 1 4	1 2 0 9 2 A
30	gaat t a c a c c a c c a	2 - 2 - 1 - 6 - 1 - 3 - 2	G a a t t a c a c a C C A	3 0 - 1 5	1 2 0 9 2 A

【表 5 - 22】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
30	gaaatattacaccatcc	2 - 1 - 1 - 1 - 1 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 16	1 2 0 9 2	A
		2	CA			
30	gaaatattacaccatcc	2 - 1 - 1 - 1 - 0 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 17	1 2 0 9 2	A
		3	CA			
30	gaaatattacaccatcc	2 - 1 - 1 - 8 - 1 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 18	1 2 0 9 2	A
		-2 - 2	CA			
30	gaaatattacaccatcc	2 - 1 - 1 - 8 - 1 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 19	1 2 0 9 2	A
		-1 - 3	CA			
30	gaaatattacaccatcc	2 - 1 - 1 - 7 - 2 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 20	1 2 0 9 2	A
		-2 - 2	CA			
30	gaaatattacaccatcc	2 - 1 - 1 - 6 - 1 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 21	1 2 0 9 2	A
		-4 - 2	CA			
30	gaaatattacaccatcc	3 - 1 1 - 3 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 22	1 2 0 9 2	A
			CA			
30	gaaatattacaccatcc	3 - 8 - 1 - 3 - 2 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 23	1 2 0 9 2	A
			CA			
30	gaaatattacaccatcc	4 - 1 1 - 2 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 24	1 2 0 9 2	A
			CA			
30	gaaatattacaccatcc	4 - 8 - 1 - 2 - 2 -	GAA Tattacaccatcc	30 - 25	1 2 0 9 2	A
			CA			
31	tcaaaaaattacaccatcc	1 - 1 - 1 - 3 - 1 -	TcAGA ATTACCA	31 - 1	1 2 0 9 2	A
		-1 1 - 2	atCCA			
31	tcaaaaaattacaccatcc	1 - 1 - 1 - 3 - 1 -	TcAGA ATTACCA	31 - 2	1 2 0 9 2	A
		-8 - 1 - 2 - 2	AtCCA			
31	tcaaaaaattacaccatcc	1 - 1 - 1 - 2 - 1 -	TcAGA ATTACCA	31 - 3	1 2 0 9 2	A
		-1 0 - 1 - 1 - 2	atCCA			
32	agaaaaattacaccatcc	1 - 3 - 1 - 9 - 3 -	AgAA ATTACCA	32 - 1	1 2 0 9 3	A
			CC			
32	agaaaaattacaccatcc	1 - 3 - 1 - 8 - 4 -	AgAA ATTACCA	32 - 2	1 2 0 9 3	A
			CC			
32	agaaaaattacaccatcc	1 - 3 - 2 - 6 - 1 -	AgAA ATTACCA	32 - 3	1 2 0 9 3	A
		-2 - 2	CC			
32	agaaaaattacaccatcc	1 - 2 - 1 - 1 - 0 -	AgAA ATTACCA	32 - 4	1 2 0 9 3	A
		3	CC			
32	agaaaaattacaccatcc	1 - 2 - 1 - 6 - 2 -	AgAA ATTACCA	32 - 5	1 2 0 9 3	A
		-1 - 1 - 1 - 2	CC			
32	agaaaaattacaccatcc	1 - 2 - 1 - 1 - 1 -	AgAA ATTACCA	32 - 6	1 2 0 9 3	A
		-6 - 1 - 2 - 2	CC			
32	agaaaaattacaccatcc	1 - 2 - 2 - 9 - 3 -	AgAA ATTACCA	32 - 7	1 2 0 9 3	A
			CC			

【表 5 - 23】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 2 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 8	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 2 - 2 - 8 - 4 - 1 - 2	A g a A T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 9	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 3	A g a A t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 0	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 0 - 4	A g A a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 1	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 8 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	A g A a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 2	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 8 - 1 - 1 - 4	A g A a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 3	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 7 - 1 - 3 - 3	A g A a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 4	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 7 - 2 - 3 - 2	A g A a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 5	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 7 - 3 - 2 - 2	A g A a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 6	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 9 - 3	A g A a T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 7	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 8 - 1 - 1 - 2	A g A a T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 8	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 8 - 4	A g A a T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 1 9	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 2	A g A a T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 2 0	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - - 6 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	A g A a T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 2 1	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 0 - 3	A g A a T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 2 2	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 2 - 7 - 2 - - 2 - 2	A g A A T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 2 3	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 2 - 6 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	A g A A T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 2 4	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 3 - 1 0 - 2	A g A A T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 2 5	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 3 - 9 - 3 - 1 - 3 - 9 - 3	A g A A T a t t a c a c c a t C C	3 2 - 2 6	1 2 0 9 3	A

【表 5 - 24】

配列番号	モチーフ配列	該計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 3 - 8 - 1 - 1 - 2	A G A A T a t t a c a c c A t C C	3 2 - 2 7	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c c c a t c c	1 - 1 - 3 - 8 - 4	A G A A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 2 8	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	1 - 1 - 3 - 6 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	A G A A T a t t a c a C c A t C C	3 2 - 2 9	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 2 - 1 - 1 0 -	A G a A T a t t a c a c c A t C C	3 2 - 3 0	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 2 - 1 - 9 - 3	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 3 1	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 2 - 1 - 8 - 1 - 1 - 2	A G a A T a t t a c a c c A t C C	3 2 - 3 2	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c c c a t c c	2 - 2 - 1 - 8 - 4	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 3 3	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 1 1 -	A G a A T a t t a c a c c A t C C	3 2 - 3 4	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 1 0 -	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 3 5	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 8 - 1 - 1 - 3	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 3 6	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 6 - 1 - 2 - 4	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 3 7	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c c c a t c c	2 - 1 - 2 - 1 0 -	A G a A T a t t a c e c c A t C C	3 2 - 3 8	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	2 - 1 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2	A G a A T a t t a c a c c A t C C	3 2 - 3 9	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	3 - 1 1 - 3	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 4 0	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	3 - 1 0 - 1 - 1 -	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 4 1	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	3 - 7 - 1 - 3 - 3	A G a A T a t t a c a c c A T C C	3 2 - 4 2	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	3 - 7 - 1 - 2 - 1 - 1 - 2	A G a A T a t t a c A c c A t C C	3 2 - 4 3	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	3 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 2	A G a A T a t t a c A c c A t C C	3 2 - 4 4	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	3 - 2 - 1 - 9 - 2	A G a A T a t t a c a c c A t C C	3 2 - 4 5	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t t a c a c c a t c c	3 - 1 - 1 - 1 0 -	A G a A T a t t a c a c c A t C C	3 2 - 4 6	1 2 0 9 3	A

【表5 - 25】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
3 2	a g a a t a t a c a c c a t c c	3 - 1 - 1 - 8 - 1 - 1 - 2	A G A a T a t a c a c c a t C C	3 2 - 4 7	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t a c a c c a t c c	4 - 1 1 - 2	A G A a T a t a c a c c a t C C	3 2 - 4 8	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t a c a c c a t c c	4 - 1 0 - 3	A G A a T a t a c a c c a t C C	3 2 - 4 9	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t a c a c c a t c c	4 - 8 - 1 - 2 - 2	A G A a T a t a c a c c a t C C	3 2 - 5 0	1 2 0 9 3	A
3 2	a g a a t a t a c a c c a t c c	4 - 6 - 1 - 1 - 1 - 2 - 2	A G A a T a t a c a c c a t C C	3 2 - 5 1	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 4 - 1 - 9 - 3	C a g a a T a t a c a c c a T C C	3 3 - 1	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 3 - 1 - 1 0 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 2	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 3 - 1 - 7 - 1 - 2 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 3	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 3 - 1 - 6 - 1 - 3 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 4	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 3 - 1 - 6 - 2 - 3 - 2	C a g a A T a t a c a c c a t C C	3 3 - 5	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 3 - 2 - 1 0 - 2	C a g a A T a t a c a c c a t C C	3 3 - 6	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 3 - 2 - 9 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 7	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 3 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2	C a g a A T a t a c a c c a t C C	3 3 - 8	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 2 - 1 - 1 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 9	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 2 - 1 - 2 - 1 - 8 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 1 0	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 9 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 1 1	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 2 - 2 - 1 0 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 1 2	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 2 - 2 - 8 - 1 - 1 - 3	C a g a A T a t a c a c c a T C C	3 3 - 1 3	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 2 - 3 - 6 - 1 - 3 - 2	C a g a A T a t a c a c c a t C C	3 3 - 1 4	1 2 0 9 3	A
3 3	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 3 - 1 - 6 - 2 - 1 - 2	C a G a a T a t a c a c c a t C C	3 3 - 1 5	1 2 0 9 3	A

【表 5 - 26】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 8 - 1 - 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 1 6	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 1 7	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 0 - 3	C a G a A T t a t a c a c c a T C C	3 3 _ 1 8	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 7 - 1 - 3 - 2	C a G a A T t a t a c a C c a t C C	3 3 _ 1 9	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 6 - 2 - 1 - 1 - 1 1 - 2	C a G a A T t a t a c a C C A t C C	3 3 _ 2 0	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	1 - 1 - 1 - 2 - 1 0 - 1 - 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 2 1	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 3 - 1 - 1 0 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 2 2	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 3 - 1 - 8 - 1 - 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 2 3	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 2 - 1 - 1 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 2 4	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 2 - 1 - 1 0 - 3	C a G a A T t a t a c a c c a T C C	3 3 _ 2 5	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 6 - 1 - 2 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 2 6	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 1 1 - 3	C a G a A T t a t a c a c c a T C C	3 3 _ 2 7	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 1 0 - 1 - 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 2 8	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 0 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 2 9	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 3 0	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 1 - 2 - 1 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 3 1	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	2 - 1 - 2 - 6 - 1 - 4 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a I C C	3 3 _ 3 2	1 2 0 9 3	A
33	c a g a a t a t a c a c c a t c c	3 - 1 - 1 - 1 1 - 2	C a G a A T t a t a c a c c a t C C	3 3 _ 3 3	1 2 0 9 3	A
34	g a a t a t a c a c c a t c c	4 - 8 - 4 C	G A T t a t a c a c C A T C C	3 4 _ 1	1 2 0 9 3	A

【表 5 - 27】

配列番号	モチーフ配列	該計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
35	t c a g a a t t a c a c c a t c c	2 - 4 - 1 - 1 0 -	T C a g a A t t a c a c c	3 5 - 1	1 2 0 9 3	A
	2	2 - 3 - 1 - 1 1 -	T C a g a A t t a c a c c a t C C	3 5 - 2	1 2 0 9 3	A
35	t c a g a a t t a c a c c a t c c	2	T C a g a A t t a c a c c a t C C	3 5 - 3	1 2 0 9 3	A
35	t c a g a a t t a c a c c a t c c	2 - 3 - 1 - 6 - 1	T C a g a A t t a c a c c a t C C	3 5 -	1 2 0 9 3	A
	- 4 - 2					
36	a g a a t t a c a c c a t	4 - 8 - 4	A G A A t t a c a c C A T	3 6 - 1	1 2 0 9 4	A
		C				
37	c a g a a t t a c a c c a t	4 - 8 - 4	C A G A A t t a c a C C A	3 7 - 1	1 2 0 9 5	A
		T				
38	c a a t t c a t t c a a c c t c	2 - 1 4 - 4	C A t t c t c a t t c a a	3 8 - 1	3 9 5 6 2	B
		C C T C				
39	t c a a t t c c a a c c t	2 - 1 5 - 3	T C a a t t c a t t c a	3 9 - 1	3 9 5 6 3	B
		a c C T				
40	a t c a a t t c t c a a c c t	3 - 1 5 - 2	A T C a a t t c t c a t t c	4 0 - 1	3 9 5 6 4	B
		a a C T				
41	a a t c a a t t c a t t c a a c	4 - 1 3 - 3	A A T C a a t t c a t t c a t t	4 1 - 1	3 9 5 6 5	B
		c A C C				
42	a a a t c a a t t c a t t c a a c	4 - 1 2 - 4	A A A T C a a t t c a t t c a t t	4 2 - 1	3 9 5 6 6	B
		t C A A C				
43	c a a t c a a t t c a t t c a a	4 - 1 2 - 4	C A A A t c a a t t c a t t c a a	4 3 - 1	3 9 5 6 7	B
		t T C A A				
44	t c a a a t c a a t t c a t t c a	3 - 1 3 - 4	T C A a a t c a a t t c t c a	4 4 - 1	3 9 5 6 8	B
		t T T C A				
45	c t c a a a t c a a t t c a t t c	4 - 1 3 - 3	C T C a a a t c a a t t c t c	4 5 - 1	3 9 5 6 9	B
		a t T C				
46	a c t c a a a t c a a t t c a t t	4 - 1 2 - 4	A C T C a a a t c a a t t c t	4 6 - 1	3 9 5 7 0	B
		c A T T				
47	a a c t c a a a t c a a t t c a t	4 - 1 2 - 4	A A C T C a a a t c a a t t c a t	4 7 - 1	3 9 5 7 1	B
		t C A T T				
48	t a a c t c a a a t c a a t t c a t	4 - 1 2 - 4	T A A C t c a a a t c a a t t c a t	4 8 - 1	3 9 5 7 2	B
		c T C A T				
49	t t a a c t c a a a t c a a t t c a	1 - 5 - 1 - 1 0 -	T t a a c t C a a a t c a a t	4 9 - 1	3 9 5 7 3	B
	3	t C T C A				
49	t t a a c t c a a a t c a a t t c a	1 - 5 - 2 - 1 0 -	T t a a c t C A a a t c a a t	4 9 - 2	3 9 5 7 3	B
	2	t C T C A				
49	t t a a c t c a a a t c a a t t c a	1 - 5 - 2 - 9 - 3	T t a a c t C A a a t c a a t	4 9 - 3	3 9 5 7 3	B
		t C T C A				
49	t t a a c t c a a a t c a a t t c a	1 - 4 - 2 - 1 1 -	T t a a c T C a a a t c a a t	4 9 - 4	3 9 5 7 3	B
	2	t C T C A				

【表 5 - 28】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
4 9	t t a a c t c a a a t c a a t t c t c a	1 - 4 - 3 - 1 0 - 2	T t a a c T C A a a t c a a t t c t C A	4 9 - 5		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 1 - 1 - 1 - 2	T t a a c t c a a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 6		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 1 - 4	T t a a c t c a a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 7		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 0 - 2 - 1 - 2	T t a a c T c a a a a t c a a t T C t C A	4 9 - 8		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 9 - 1 - - 3 - 2	T t a a c t c a a a a t c a a t t c t C A	4 9 - 9		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 9 - 1 - - 2 - 3	T t a a c t c a a a a t c a a t t c t C A	4 9 - 1 0		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 9 - 1 - - 1 - 1 - 1 - 2	T t a a c t c a a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 1 1		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 9 - 1 - - 1 - 4	T t a a c t c a a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 1 2		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 9 - 3 - - 1 - 2	T t a a c T c a a a a t c a a t T C t C A	4 9 - 1 3		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 7 - 1 - - 4 - 3	T t a a c t c a a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 1 4		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 9 - 3	T t a a c t c A a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 1 5		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 8 - 1 - 1 - 2	T t a a c t c A a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 1 6		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 8 - 4	T t a a c t c A a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 1 7		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 7 - 1 - 2 - 2	T t a a c t c A a a a t c a a t T C t C A	4 9 - 1 8		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 7 - 2 - 1 - 2	T t a a c t c A a a a t c a a t T C t C A	4 9 - 1 9		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 6 - 1 - 3 - 2	T t a a c t c A a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 2 0		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 6 - 1 - 2 - 3	T t a a c t c A a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 2 1		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 6 - 1 - 1 - 1 - - 2	T t a a c t c A a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 2 2		3 9 5 7 3 B
4 9	t t a a c t c a a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - - 6 - 1 - 1 - 4	T t a a c t c A a a a t c a a t t C t C A	4 9 - 2 3		3 9 5 7 3 B

【表 5 - 29】

配列番号	モチーフ配列	該計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
4.9	t t a a c t c a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 2 - 1 - 6 - 3 - 1 - 2	T t a a C t o A a a t c e a T	4 9 _ 2 4		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 2 5		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 1 - 1 - 0 - 3	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 2 6		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 2 7		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 1 - 9 - 4	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 2 8		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 1 - 8 - 2 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 2 9		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 2 - 1 - 0 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 0		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 2 - 9 - 3	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 1		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 2		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 2 - 6 - 1 - 3 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 3		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 2 - 6 - 1 - 1 - 1	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 4		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 5		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 3 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 6		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 3 - 9 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 7		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 3 - 4 - 1 0 - - 3 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 8		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 3 9		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 2 - 1 - 1 - 0 - - 1 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 4 0		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 2 - 1 - 1 0 - - 1 - 1 - 4	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 4 1		3 9 5 7 3
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 2 - 1 - 3 - 1 - 8 - 1 - 1 - 2	T t a a C t C a a a t c e a T	4 9 _ 4 2		3 9 5 7 3

【表 5 - 30】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1 における始まり	領域
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-3-1 -7-2-1-2	TtAactcaatcaat TCTCA	49-43		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-3-1 -6-1-2-3	TtAactcaatcaat tCTCA	49-44		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-3-1 -6-1-1-1-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-45		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-1 -9-1-1-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-46		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-1 -9-4	TtAactcaatcaat tCTCA	49-47		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-1 -8-2-1-2	TtAactcaatcaat TCTCA	49-48		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-2 -1-0-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-49		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-2 -8-1-1-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-50		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-2 -8-4	TtAactcaatcaat tCTCA	49-51		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-2 -7-2-1-2	TtAactcaatcaat TCTCA	49-52		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-2 -6-1-3-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-53		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-2-2 -6-1-1-1-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-54		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-1-1-2 -9-1-1-2	TtAactTCatcaat tCTCA	49-55		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-2-1-1-2 -1-1-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-56		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-2-1-1-4	TtAactcaatcaat tCTCA	49-57		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-2-1-0-2	TtAactcaatcaat TCTCA	49-58		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-2-2-9-1 -3-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-59		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-2-9-1-1-2	TtAactcaatcaat tCTCA	49-60		39573
49	ttaactcaatcaatctca	1-2-2-9-1-1-4	TtAactcaatcaat tCTCA	49-61		39573

【表 5 - 31】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-9-3 -1-2	TtAACTcaaatcaat TCTCA	49-62	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-7-1 -5-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-63	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1 -10-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-64	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1 -8-1-1-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-65	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1 -8-4	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-66	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1 -7-2-1-2	TtAACTcaaatcaat TCTCA	49-67	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1 -6-1-3-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-68	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1 -6-1-1-1-1 -1-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-69	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1 -6-1-1-4	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-70	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-1 -6-3-1-2	TtAACTcaaatcaat TCTCA	49-71	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-1 -1-1-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-72	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-1 -9-1-1-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-73	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-1 -9-4	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-74	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-1 -8-2-1-2	TtAACTcaaatcaat TCTCA	49-75	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-2 -10-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-76	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-2 -8-1-1-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-77	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-2-1-2 -6-1-3-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-78	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-2-2-4-9-1 -1-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-79	39573	B
4.9	ttaactcaaatccatctca	1-1-1-1-1-1-1 -1-1-1-1-2	TtAACTcaaatcaat tCTCA	49-80	39573	B

【表 5 - 3 2】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-1-0- 1-2-1-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-81		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-1-0- 1-1-2-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-82		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-1-0- 2-1-1-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-83		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-1-0- 4-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-84		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-4-1- -7-2-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-85		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-4-1- -6-1-1-1-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-86		3 9 5 7 3 B
49	ttacccatccatccatcca	1-1-1-1-3-1- -9-1-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-87		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-3-1- -9-4-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-88		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-3-1- -8-2-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-89		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-3-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-90		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-3-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-91		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-3-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-92		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-3-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-93		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	1-1-1-1-1-1-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-94		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	-1-1-1-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-95		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	-1-0-2-1-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-96		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	-9-1-3-2-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-97		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	-9-1-1-1-1-TtCA	TtAactcaatccaAT	49-98		3 9 5 7 3 B
49	ttaactcaatccatcca	-9-1-1-4-TtCA				

【表 5 - 3 3】

配列番号	モチーフ配列	設置	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 9 - 3 - 1 - 2	TtAACTccaaaatcaAT	49 - 9 9	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 7 - 1 - 5 - 2	TtAACTccaaaatcaAT	49 - 1 0 0	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 0 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 1	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 8 - 1 - 1 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 2	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 8 - 4	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 3	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 7 - 2 - 1 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 4	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 6 - 1 - 3 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 5	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 6 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 6	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 6 - 1 - 1 - 4	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 7	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 6 - 3 - 1 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 8	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 0 9	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 1 0	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 0 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 1 1	3 9 5 7	3 B
4 9	ttaactcaaaatccatttca	1 - 7 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2	TtAACTccAAAatcaAT	49 - 1 1 3	3 9 5 7	3 B

【表 5 - 34】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
49	t t a a c t c a a a t c a a t t c t c a	1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 6 - 1 - 3 - 2	T t A a C t C A a a t c a a T - t c t C A	4 9 - 1 1 4		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 1 1 - 2 - 1 - 2	T t A a C t c a a a t c a a T - T C t C A	4 9 - 1 1 5		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 1 0 - 1 - 1 - 1 - 2	T t A a C t c a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 1 6		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 3 - 1 - 8 - 1 - 1 - 2	T t A a C t c A a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 1 7		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 3 - 1 - 7 - 2 - 1 - 2	T t A a C t c A a a t c a a T - T C t C A	4 9 - 1 1 8		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 3 - 1 - 6 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	T t A a C t c A a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 1 9		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 2 0		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 8 - 2 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - T C t C A	4 9 - 1 2 1		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 2 2		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 7 - 2 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - T C t C A	4 9 - 1 2 3		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 6 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 2 4		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 3 - 1 1 - 1 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 2 5		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 3 - 1 1 - 4	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 2 6		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 3 - 1 0 - 2 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - T C t C A	4 9 - 1 2 7		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 3 - 9 - 1 - 3 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 2 8		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 3 - 9 - 1 - 1 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 2 9		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 3 - 9 - 3 - 1 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - T C t C A	4 9 - 1 3 0		3 9 5 7 3
49	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 3 - 7 - 1 - 5 - 2	T t A a C t C a a a t c a a T - t C t C A	4 9 - 1 3 1		3 9 5 7 3

【表5 - 35】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴスクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
49	ttaactcaatatttctca	1-1-3-2-1 -10-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-132	39573	B
49	ttaactcaatcaattttctca	1-1-3-2-1 -8-1-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-133	39573	B
49	ttaactcaatcaatatttctca	1-1-3-2-1 -7-2-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-134	39573	B
49	ttaactcaatcaatatttctca	1-1-3-2-1 -6-1-3-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-135	39573	B
49	ttaactcaatcaatatttctca	1-1-3-2-1 -6-1-1-1 1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-136	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	1-1-3-2-1 -6-3-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-137	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	1-1-3-1-1 -1-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-138	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	1-1-3-1-1 -9-1-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-139	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	1-1-3-1-1 -9-4	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-140	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	1-1-3-1-1 -8-2-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-141	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	1-1-3-1-2 -8-1-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-142	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	1-1-3-1-2 -6-1-3-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-143	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	2-5-1-8-1 -1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-144	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	2-5-1-7-2 -1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-145	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	2-5-1-6-1 -1-1-1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-146	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	2-5-1-6-3 -1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-147	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	2-4-2-8-1 -1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-148	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	2-4-2-7-2 -1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-149	39573	B
49	ttaactcaatcaatccca	2-2-1-1-1 -1-2	TtAACtCaaatcaat tctCA	49-150	39573	B

【表 5 - 36】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号 1における始まり	領域
4.9	ttaactcaatccatcca	2-2-1-1-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-151		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatctca	2-2-1-1-0-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-152		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatcca	2-2-1-9-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-153		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-9-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-154		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-7-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-155		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-2-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-156		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-2-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-157		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-1-2-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-158		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-2-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-159		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-2-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-160		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-1-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-161		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-1-2-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-162		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-1-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-163		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-1-2-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-164		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-2-1-1-2-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-165		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-1-1-1-0-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-166		3 9 5 7 3 B
4.9	tttaacccatccatccatcca	2-1-1-2-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-167		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-1-1-2-2-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-168		3 9 5 7 3 B
4.9	ttaactcaatccatccatcca	2-1-2-9-1-tCTCA	TTAACtcaatccat	4.9-169		3 9 5 7 3 B

【表 5 - 37】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
4.9	t t a a c t c a a a t c a a t t c t c a	2 - 1 - 2 - 2 - 1 - 7 - 2 - 1 - 2	T T a A C t c A a a t c a a t	4 9 - 1 7 0	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a t t c t c a	2 - 1 - 2 - 2 - 1 - 6 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	T T a A C t c A a a t c a a t	4 9 - 1 7 1	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a t t c t c a	3 - 1 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 7 2	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 0 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 7 3	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	1 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 7 4	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 4 - 1 - 7 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c A a a t c a a t	4 9 - 1 7 5	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 4 - 1 - 6 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c A a a t c a a t	4 9 - 1 7 6	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 3 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 7 7	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 3 - 1 - 9 - 4 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 7 8	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 3 - 1 - 8 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 7 9	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 3 - 2 - 8 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c A a a t c a a t	4 9 - 1 8 0	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 8 1	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 8 2	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 8 3	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 8 4	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 8 5	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2	T T a A c t c a a a t c a a t	4 9 - 1 8 6	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1 - 2 - 1	T T a A c t c A a a t c a a t	4 9 - 1 8 7	3 9 5 7 3	B
4.9	t t a a c t c a a a a t c a a a t t c t c a	3 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2	T T a A C t C a a a t c a a t	4 9 - 1 8 8	3 9 5 7 3	B

【表5 - 38】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
4.9	ttaactcaaatccatca	4-12-4	TTAACttcaaatccat	49_189		3 9 5 7 3
4.9	ttaactcaaatccatca	4-11-2=1-2	TTAACttcaaatccat	49_190		3 9 5 7 3
4.9	ttaactcaaatccatca	2	TCTCA			B
4.9	ttaactcaaatccatca	4-3-1-7-2	TTAACttcaaatccat	49_191		3 9 5 7 3
4.9	ttaactcaaatccatca	4-1-2	TCTCA			B
4.9	ttaactcaaatccatca	4-2-1-9-1	TTAACttcaaatccat	49_192		3 9 5 7 3
5.0	tttaactcaaatccatcc	-1-2	TCTCA			B
5.0	tttaactcaaatccatcc	4-12-4	TTTAactccaaatccaa	50_1		3 9 5 7 4
5.1	tttaactcaaatccatcc	4-11-4	TTTAactccaaatccaa	51_1		3 9 5 7 5
5.2	ccttttaattcattag	4-8-4	CCCTTtttaattccatTA	52_1		7 2 8 6 1
5.3	caaccccttttaattccat	4-12-4	CAACacccttttaatt	53_1		7 2 8 6 2
5.4	aacaccttttaattccat	4-10-4	AACacccttttaattccat	54_1		7 2 8 6 3
5.5	cataaacacttttaattca	2-14-4	CATcaaaccttttaatt	55_1		7 2 8 6 5
5.6	clicalcaacaccllllall	4-14-2	CTCATAccacacclll	56_1		7 2 8 6 7
5.7	actcatcaacacccattat	2-14-4	Actcatcaacacccattat	57_1		7 2 8 6 8
5.8	aactcatcaacacccattaa	3-13-4	AACTcatcaacacccattaa	58_1		7 2 8 6 9
5.9	taactcatcaacacccattta	4-14-2	TAACtcatcaacacccattta	59_1		7 2 8 7 0
6.0	tttaactcatcaacacccatt	4-13-3	TTAACttcatcaacacccatt	60_1		C
6.1	tttaactcatcaacacccatt	3-12-4	TTAACttcatcaacacccatt	61_1		7 2 8 7 2
6.2	tttaactcatcaacacccatt	3-11-4	TTAACttcatcaacacccatt	62_1		C
6.3	tttaactcatcaacacccatt	4-9-4	TTAACttcatcaacacccatt	63_1		7 2 8 7 4
6.4	gttaactcatcaacaccc	4-10-3	GTTAACttcatcaacaccc	64_1		7 2 8 7 5
6.5	gttaactcatcaacaccc	4-9-3	GTTAACttcatcaacaccc	65_1		7 2 8 7 6

【表 5 - 3 9】

配列番号	モチーフ配列	設計	オリゴヌクレオチド化合物	CMP番号	配列番号1における始まり	領域
66	attccaaatttacattttac	1 - 1 - 3 - 1 0 - 2 - 1 - 2	A t T C c a a a t t c a c t T T t A C	6 6 - 1	1 3 3 9 6 4	-
67	c c g t t t c t t a c c a c c t	5 - 1 0 - 5	C C o G T T t t e t t a e e A C o C C T	6 7 - 1	1 1 4 1 8 4	-

モチーフ配列は、オリゴヌクレオチドに存在する核酸塩基の連続配列を表す。

10

20

30

40

【0 3 9 2】

設計は、ギャップマ設計である F - G - F' を指す。古典的なギャップマ設計、例えば 3 - 1 0 - 3 では、フランク内の全ヌクレオチド (F 及び F') は、同じ 2' 糖修飾ヌクレオシド、例えば LNA、cET、又は MOE と、ギャップ (G) を形成する中央の DNA ストレッチとで構成される。交互フランク設計のギャップマでは、オリゴヌクレオチドのフランクは一連の整数として注釈が付けられ、いくつかの 2' 糖修飾ヌクレオシド (M) の後にいくつかの DNA ヌクレオシド (D) が続くことを表す。例えば、2 - 2 - 1 モチーフのフランクは 5' [ M ] 2 - [ D ] 2 - [ M ] 3 ' を表し、1 - 1 - 1 - 1 - 1 モチーフは 5' [ M ] - [ D ] - [ M ] - [ D ] - [ M ] 3 ' を表す。両方のフランクは 5' 末端及び 3' 末 50

端に 2' 糖修飾ヌクレオシドを有する。ギャップ領域 (G) は、フランクの間に位置するいくつかの DNA ヌクレオシド（典型的には、6 ~ 16 個）で構成されている。

### 【0393】

表中の見出し「オリゴヌクレオチド化合物」とは、モチーフ配列の特定の設計を表す。大文字は - D - オキシ L N A ヌクレオシドを表し、下線付きの大文字は M O E ヌクレオシドを表し、小文字は DNA ヌクレオシドを表し、全 L N A C は 5 - メチルシトシンであり、e は 5 - メチルシトシン DNA を表し、全ヌクレオシド間結合は、ヌクレオチド間の下付き文字でマークされない限りホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、下付きの o はホスホジエステル結合を表す。

### 【0394】

#### オリゴヌクレオチド合成

オリゴヌクレオチド合成は当該技術分野で一般に知られている。以下は、適用できるプロトコルである。本発明のオリゴヌクレオチドは、使用される装置、支持体、及び濃度に関してわずかに異なる方法によって、生成されている場合がある。

### 【0395】

オリゴヌクレオチドは、Oligomaker 48 のホスホロアミダイトアプローチを  $1 \mu\text{mol}$  スケールで用いて、ウリジンユニバーサル支持体上で合成される。合成の最後に、オリゴヌクレオチドを、水性アンモニアを用いて 5 ~ 16 時間 60° で固相支持体をから切断する。オリゴヌクレオチドを逆相 HPLC (RP-HPLC) 又は固相抽出によって精製し、UPLC によって特徴付け、分子量を ESI-MS によって更に確認する。

### 【0396】

#### オリゴヌクレオチドの伸長 :

- シアノエチル - ホスホロアミダイトのカップリング (DNA-A(Bz)、DNA-G(ibu)、DNA-C(Bz)、DNA-T、LNA-5-メチル-C(Bz)、LNA-A(Bz)、LNA-G(dmf)、又はLNA-T) は、アセトニトリル中の 0.1M の 5'-O-DMT 保護アミダイト及びアセトニトリル (0.25M) 中の DCI (4,5-ジシアノイミダゾール) の溶液を活性剤として用いて行われる。最終サイクルでは、所望の修飾を有するホスホロアミダイト、例えばコンジュゲート基を結合するための C6 リンカ、又はそのようなコンジュゲート基を使用できる。ホスホルチオエート結合を導入するためのチオール化は、水素化キサンタン (アセトニトリル / ピリジン 9 : 1 中 0.01M) を用いることにより行われる。ホスホジエステル結合は、THF / ピリジン / 水 7 : 2 : 1 中の 0.02M ヨウ素を用いて導入できる。残りの試薬はオリゴヌクレオチド合成に典型的に使用される試薬である。

### 【0397】

固相合成後のコンジュゲーションでは、市販の C6 アミノリンカホルホラミダイト (phenoramidite) を固相合成の最後のサイクルで使用することができ、脱保護及び固相支持体からの切断後、アミノ結合脱保護オリゴヌクレオチドが単離される。コンジュゲートは標準的な合成方法を使用した官能基の活性化によって導入される。

### 【0398】

#### RP-HPLC による精製 :

粗化合物は、Phenomenex Jupiter C18 10 μ 150 × 10 mm カラムでの分取 RP-HPLC により精製される。0.1M 酢酸アンモニウム pH 8 及びアセトニトリルを 5 mL / 分の流速で緩衝液として使用する。収集された画分を凍結乾燥して、精製された化合物を典型的には白色固体として得る。

### 【0399】

#### 省略語 :

DCI : 4,5-ジシアノイミダゾール

DCM : ジクロロメタン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMT : 4,4'-ジメトキシトリチル

10

20

30

40

50

T H F : テトラヒドロフラン

B z : ベンゾイル

I b u : イソブチリル

R P - H P L C : 逆相高速液体クロマトグラフィ

#### 【0400】

T<sub>m</sub> アッセイ :

オリゴヌクレオチドと R N A 標的（リン酸結合、P O）二重鎖を、500 mL の R N a s e フリー水で3 mMに希釈し、500 mL の2倍T<sub>m</sub>緩衝液（200 mMのN a C l、0.2 mMのE D T A、20 mMリン酸、p H 7.0）と混合する。この溶液を95で3分間加熱し、次いで、室温で30分間アニールする。二重鎖の融解温度（T<sub>m</sub>）は、P E T e m p l a b ソフトウェア（P e r k i n E l m e r）を用いて、ペルチエ温度プロダクタ P T P 6 を備えたL a m b d a 40 U V / V I S 分光光度計で測定する。温度を20から95に上昇させ、次いで25に低下させ、260 nmで吸収を記録する。一次導関数と、融解及びアニーリングの両方の極大値とを使用して、二重鎖T<sub>m</sub>を評価する。

10

#### 【0401】

初代神経細胞培養物

初代ニューロン培養物を、マウスT a u ノックアウトバックグラウンドでヒトT a u 導入遺伝子を発現するE 1 8 トランスジェニックマウスの前脳から確立した。（A n d o r f e rら、「J Neurochem」第86巻第582～590頁（2003年））。

20

初代ニューロンは、製造者のプロトコルに従ってパパイン消化により生成した（W o r t h i n g t o n B i o c h e m i c a l C o r p o r a t i o n、L K 0 0 3 1 0 5 0）。簡単に述べれば、マウスM A P T ヌルバックグラウンド上でヒト微小管関連タンパク質T a u ( M A P T ) 遺伝子全体を発現するh T a u マウスE 1 8 B A C - T g 胚から前脳を解剖し、パパイン / DNアーゼ / イーグル平衡塩溶液（E a r l e ' s b a l a n c e d s a l t s o l u t i o n : E B S S ）溶液中で37にて30～45分間インキュベートした。細胞ペレットの粉碎及び遠心分離後、反応をE B S S 含有プロテアーゼ阻害剤、ウシ血清アルブミン（b o v i n e s e r u m a l b u m i n : B S A ）、及びDNアーゼとのインキュベーションにより停止した。細胞を粉碎し、2% B - 2 7、100 μg / mLペニシリン、85 μg / mLストレプトマイシン、及び0.5 mMグルタミンを補充したN e u r o b a s a l ( N B 、I n v i t r o g e n ) で洗浄した。

30

#### 【0402】

トランスジェニックT a u マウス（h T a u マウス）

ヒトP A C 由来のT a u 導入遺伝子、T a u プロモータにより駆動されるH 1 ハプロタイプ（P o l y d o r o ら、「J . N e u r o s c i . 」（2009年）第29巻第34号第10741～9頁）を発現し、天然マウスT a u 遺伝子を欠失した雌雄トランスジェニックマウス（30～40 g）を使用して、忍容性、薬力学的エンドポイント、及び組織薬剤濃度を評価した。

30

#### 【0403】

動物を一定の温度（21±2）及び湿度（50±10%）に維持したコロニー室で保持し、12時間 / 日照射した（0600時間点灯）。全ての動物は試験期間中、自由に食物及び水を摂取することができた。行動学的研究は0700～1500時間実施された。

40

#### 【0404】

脳室内（I C V ）注射は、H a l e y a n d M c C o r m i c k の方法に従って、27又は30ゲージ針を装着したハミルトン・マイクロ・シリジを用いて実施した。針は、脳への侵入を制限するため、先端から2.5 mmにポリエチレンガードを装着した。マウスはイソフルラン麻酔薬（1.5～4%）を用いて麻酔した。注射されるマウスは、片手の親指と人差し指とで首の後ろのたるんだ皮膚を保持した。次いで、優しくではあるがしっかりとした圧力をかけ、動物の頭部をしっかりした平らな表面に押し付けることによって固定した。次いで、針の先端を、頭皮及び頭蓋骨を通して、十字縫合の約1 mm外側

50

及び1mm尾側に挿入した。針を位置決めして、生理食塩水ビヒクル中に5マイクロリットルの体積でASOを投与し、右(又は左)側脳室に20~30秒かけて注入した。針を10秒間留置した後、抜去した。この処置は手術又は切開を必要としない。処置から回復するまで動物を加熱パッドで温めた。

#### 【0405】

投与3日後及び/又は4週間後、マウスをイソフルラン過量投与、続いて急速に断頭することで殺し、脳組織(右前頭皮質領域)を後のTau qPCRのためにドライアイス上で採取した。

#### 【0406】

#### 【化6】

ヒト幹細胞由来ニューロンの細胞培養及び分化に使用される培地

N2B27+SFA培地=N2B27+S, F, Aサイトカイン

使用したサイトカイン	参照	販売元	ストック	N2B27(希釀)における最終使用
SHH (ソニックヘッジホッグ)	100-45	Peprotech	PBS+0.1%BSA中100ug/mL	1:500(200ng/mL)
FGF8	100-25	Peprotech	100ug/mL	1:1000(100ng/mL)
AA(Aa2-P)	A8960	Sigma	DMEM:F12中PBS+0.1%BSA 100mM	1:1000

10

20

#### 【0407】

#### 【化7】

N2B27+BGAA培地=N2B27+B, G, Aa, cAサイトカイン+P/S+ラミニン

使用したサイトカイン	参照	販売元	ストック	N2B27(希釀)における最終使用
BDNF	450-02	Peprotech	PBS+0.1%BSA中20ug/mL	1:1000
GDNF	450-10	Peprotech	PBS+0.1%BSA中10ug/mL	1:1000
AA(Aa2-P)	A8960	Sigma	DMEM:F12中100mM	1:1000
cAMP	D009	Biolog Life Science	水中200mM	1:400
PenStrep	15140-122	Gibco		1%
ラミニン	112432 17001	Roche	1mg/ml	1:500

30

#### 【0408】

#### 実施例1

ASO標的化MAPTイントロンのインピトロスクリーニング

アンチセンスオリゴヌクレオチド(antisense oligonucleotide: ASO)スクリーニングを、807のASOの標的化MAPTイントロンを用いて、ヒト化Tauマウス由来の初代神経細胞で実施した。

40

#### 【0409】

インピトロでMAPT mRNAを低減するASOの能力を、Quantigene(登録商標)分析によって測定した。各Tau mRNA低減は、アッセイのバックグラウンドシグナルを差し引き、ハウスキーピング遺伝子チューブリンmRNAシグナルを介して各ウェルを正常化することによって標準化した。

#### 【0410】

初代神経細胞培養物を、「材料及び方法」セクションに記載されている通りに調製し、ポリ-D-リジンで被覆した384ウェルプレート上に10,000細胞/ウェルで播種

50

し、B27、Glutamax、及びペニシリン - ストレプトマイシンを含有するNeurobasal培地中で維持した。ASOを水で希釈し、DIV01で細胞に加えて、最終濃度0.5 μMにした。ASO添加後、ニューロンを37℃及び5%CO<sub>2</sub>で5日間インキュベートして、mRNAの定常状態低減を達成した。培地を除去し、細胞をDPBS中で1回洗浄した。溶解物メッセンジャーRNAの測定は、Quantigene（登録商標）2.0試薬システム（Affymetrix（登録商標））を用いて行った。これは、特異的に設計されたRNA捕捉プローブセットに依存する分岐DNA - シグナル增幅方法を用いてRNAを定量する。50 μLのプロテイナーゼKを予め加温した溶解混合物（Lysis mix）5mLに加えて作製した作動細胞溶解緩衝液を用いて細胞を溶解し、dH<sub>2</sub>Oで1:4の最終希釈に希釈した。作動溶解緩衝液をプレート（45 μL / ウェル）に加え、粉碎して混合し、密封し、55℃で30分間インキュベートした。溶解後、ウェルを-80℃で保存するか、又は直ちにアッセイした。

#### 【0411】

溶解物を、使用した特異的捕捉プローブ（Tau又はチューブリン）に応じて、溶解混合物中で希釈した。次いで、合計27 μL / ウェルを捕捉プレート（捕捉プローブで被覆された384ウェルのポリスチレンプレート）に加えた。2.2mLのヌクレアーゼフリー水、1.2mLの溶解混合物、184 μLのプロッキング試薬、並びに66.8 μLの特異的2.0プローブセットのヒトMAPT（カタログ番号15486）及びマウス3チューブリン（カタログ番号SB-17245）を、製造者の指示（Quantigene（登録商標）2.0 Affymetrix（登録商標））に従って合わせることによって、作動プローブセット試薬を生成した。次いで、7 μLの作動プローブセット試薬を、捕捉プレート上の27 μLの溶解物希釈液（又はバックグラウンド試料用の溶解混合物27 μL）に加えた。プレートを遠心分離し、次いで16~20時間55℃でインキュベートして、ハイブリダイズした（標的RNA捕捉）。標的RNAのシグナル增幅及び検出は、未結合材料を除去するために、緩衝液で3回プレートを洗浄することによって開始した。2.0プレ增幅ハイブリダイゼーション試薬（30 μL / ウェル）を加え、55℃で1時間インキュベートし、次いで吸引し、洗浄緩衝液を加え、3回吸引した。次いで、2.0增幅ハイブリダイゼーション試薬を記載の通りに加え（30 μL / ウェル）、55℃で1時間インキュベートし、前述の通りに洗浄を繰り返した。次に、2.0ラベル・プローブ・ハイブリダイゼーション試薬を加え（30 μL / ウェル）、50℃で1時間インキュベートし、前述の通りに洗浄を繰り返した。最後に、プレートを遠心分離して過剰な洗浄緩衝液を全て除去し、2.0基質（30 μL / ウェル）を加えた。プレートを室温で5分間インキュベートし、プレートをルミノメータモードのPerkinElmer Envisionマルチラベルリーダ上で15分以内に画像化した。

#### 【0412】

目的の遺伝子について、平均アッセイ・バックグラウンド・シグナルを、各技術的反復の平均シグナルから差し引いた。バックグラウンドで差し引かれた目的遺伝子の平均シグナルを、ハウスキーピングチューブリンRNAのバックグラウンドで差し引かれた平均シグナルで割る。処理試料に対する阻害パーセントを、未処理試料に対して計算した（すなわち、値が低いほど阻害は増大する）。未処理試料のバックグラウンドの可変性は、バックグラウンドと等しい又はバックグラウンドより高い処理試料のパーセント阻害をもたらし得る。これらの場合、パーセント阻害は、対照の100%阻害として表される（すなわち、阻害なし）。

#### 【0413】

図1は、全807のASOによって達成されたMAPT mRNA低減を示す。図では、MAPT標的の核酸上の3つの領域A、B、及びCが示されている。これらの領域ではASOの分布率が高く、対照（100%）と比較して標的を40%以下に低減している。

#### 【0414】

#### 実施例2

MAPT上の選択された領域を標的とするASOのインピトロスクリーニング

10

20

30

40

50

実施例 1 のスクリーニングに基づいて、ASO の新規ライブラリを、図 1 に示される通り領域 A、B、及び C を標的とするように設計した。モチーフ配列及びオリゴヌクレオチド化合物を上記の表 5 に示す。

## 【0415】

スクリーニングは実施例 1 に記載の通り行った。結果を表 6 に示す。

## 【0416】

## 【表 6 - 1】

抗 MAPT 化合物のインビトロスクリーニング

CMP 番号	化合物	対照の %MAPT mRNA
6_1	T C A C t c a t g c c t t a a T C	2
7_1	T A A T c a c t c a t g c C T T A	15
8_1	T A A T c a c t c a t g C C T T	34
9_1	C t t a a t t a a T c a C t C A T	41
9_2	C t t a a t t a a T c A C t C A T	36
9_3	C t t a a t t a a T C a c t C A T	28
9_4	C t t a a t t a a T C a c t C A T	31
9_5	C t t a a t t a a T C a C t c A T	28
9_6	C t t a a t t a a T C a C t C A T	55
9_7	C t t a a t t a a T C A C t c A T	30
9_8	C t t a a t t a a T C A C t C A T	21
9_9	C t t a a t t a a T C A C t C A T	61
9_10	C t t a a t t a a T C A C t c A T	24
9_11	C t t a a T t t a a t c a c t C A T	14
9_12	C t t a a T t t a a t c a C t C A T	22
9_13	C t t a a T t t a a t c A C t C A T	33
9_14	C t t a a T t t a a t c A C t C A T	9
9_15	C t t a a T t t a a t c A C t C A T	20
9_16	C t t a A t t a a t c a c t C A T	17
9_18	C t t A a t t a a t c a c t C A T	10
9_19	C t t A a t t a a t c a C t C A T	17
9_20	C t t A a T t t a a t c a c t C A T	0
9_21	C t t A A t t a a t c a c t C A T	3
9_22	C t t A A T t t a a t c a c t C A T	1
9_23	C t t A a t t a a t c a c t C A T	13
9_24	C t t A a t t a a t c a C t C A T	13
9_25	C t t A a T t t a a t c a c t C A T	4
9_26	C t t A a t t a a t c a c t C A T	4
9_27	C t t A A T t t a a t c a c t C A T	1
9_28	C t t A a t t a a t c a c t C A T	12
9_29	C t t A a t t a a t c a c t C A T	1
9_30	C t t A a t t a a t c a C t C A T	15
9_31	C t t A a t t a a t c a C t C A T	4
9_32	C t t A a T t t a a t c a c t C A T	1
9_33	C t t A A t t a a t c a c t C A T	1
9_34	C t t A A T t t a a t c a c t C A T	4
9_35	C t t A A T t t a a t c a c t C A T	1
9_36	C t T a a T t t a a t c a c t C A T	5
9_37	C t T a A t t a a t c a c t C A T	7
9_38	C t T a A T t t a a t c a c t C A T	2
9_39	C t T a A t t a a t c a c t C A T	3
9_40	C t T a A t t a a t c a C t C A T	9
9_41	C t T a A t t a a t c a c t C A T	4
9_42	C t T a A t t a a t c a c t C A T	1
9_43	C t T a A t t a a t c a c t C A T	1
9_44	C t T a A t t a a t c a c t C A T	2
9_45	C t T a A t t a a t c a C t C A T	15
9_46	C t T a A t t a a t c a C t C A T	3
9_47	C t T a A t t a a t c a c t C A T	2
9_48	C t T a A t t a a t c a c t C A T	1
9_49	C t T a A t t a a t c a c t c A T	1
9_50	C t T a A t t a a t c a c t C A T	1

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
9_51	CtTTAatttaatcactCAT	1
9_52	CtTTAatttaatcactTCAT	1
9_53	CtTTAatttaatcaCtcAT	6
9_54	CtTTAatttaatcaCtCAT	2
9_56	CtTTAAtttaatcactCAT	1
9_57	CtTTAAatttaatcactcAT	1
9_58	CtTTAAatttaatcactTCAT	1
9_59	CTttaatttaatcActCAT	39
9_60	CTttaatttaatcActTCAT	10
9_61	CTttaatttaatcACtCAT	20
9_62	CTttaatttaaTCactcAT	26
9_63	CTttaatttaaTCactCAT	14
9_64	CTttaatttaaTCactTCAT	14
9_65	CTttaatttaaTCaCtcAT	15
9_66	CTttaatttaaTCaCtCAT	38
9_67	CTttaatttaaTCActcAT	9
9_68	CTttaatttaaTCActCAT	12
9_69	CTttaatttaaTCACtcAT	9
9_70	CTttaatttaatcactCAT	42
9_71	CTttaatttaatcactCAT	6
9_72	CTttaatttaatcaCtcAT	49
9_73	CTttaatttaatcaCtCAT	15
9_74	CTttaatttaatcActCAT	16
9_75	CTttaatttaatcActTCAT	12
9_76	CTttaatttaatcACtCAT	32
9_77	CTttaatttaatcACtCAT	15
9_78	CTttaatttaatcactCAT	21
9_79	CTttaatttaatcactTCAT	3
9_80	CTttaatttaatcaCtCAT	10
9_81	CTttaatttaatcactTCAT	2
9_82	CTttaatttaatcactCAT	1
9_84	CTtTaatttaatcaCtcAT	22
9_85	CTtTaatttaatcaCtCAT	8
9_86	CTtTaatttaatcactTCAT	2
9_89	CTtTAatttaatcactCAT	1
9_90	CTtTAatttaatcaCtcAT	5
9_92	CTtTAatttaatcactcAT	1
9_94	CTtTAatttaatcactCAT	1
9_97	CTtTAatttaatcactCAT	0
9_98	CTtTAatttaatcactCAT	1
9_99	CTtTAatttaatcaCtcAT	7
9_100	CTtTAatttaatcaCtCAT	3
9_101	CTtTAatttaatcactTCAT	1
9_103	CTtTAatttaatcactCAT	0
9_105	CTtTAatttaatcactcAT	0
9_106	CTtTAatttaatcactTCAT	1
10_1	GctttaatttaaTCaCtCAT	35
10_2	GctttaatttaaTCactcAT	56
10_3	GctttaatttaaTCactCAT	18
10_4	GctttaatttaaTCactTCAT	21
10_5	GctttaatttaaTCaCtcAT	16
10_6	GctttaatttaaTCaCtCAT	35
10_7	GctttaatttaaTCActcAT	22
10_8	GctttaatttaaTCACtCAT	12
10_9	GctttaatttaatcactCAT	61

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
10_10	GctttaaTTtaatcaCTCAT	19
10_11	GctttaaTTtaatcaCTCAT	76
10_12	GctttaaTTtaatcaCTCAT	12
10_13	GctttaaTTtaatcaCTCAT	15
10_14	GctttaaTTtaatTCactCAT	7
10_15	GctttaaTTtaatTCactCAT	14
10_16	GctttaaTTtaatCAactCAT	10
10_17	GctttaaTTtaatcaCTCAT	28
10_18	GctttAAatttaatcaCTCAT	16
10_19	GctttAAatttaatcaCTCAT	13
10_20	GctttAAatttaatcaCTCAT	2
10_21	GctttAAatttaatcaCTCAT	3
10_22	GctttAAatttaatcaCTCAT	1
10_23	GcttTaatttaatcaCTCAT	18
10_24	GcttTaatttaatcaCTCAT	51
10_25	GcttTaatttaatcaCTCAT	8
10_26	GcttTaatttaatcaCTCAT	4
10_27	GcttTaatttaatcaCTCAT	3
10_28	GcttTAatttaatcaCTCAT	2
10_29	GcttTAatttaatcaCTCAT	13
10_30	GcttTAatttaatcaCTCAT	3
10_31	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	4
10_32	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	6
10_33	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	3
10_34	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	18
10_35	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	6
10_36	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	2
10_37	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	1
10_38	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	1
10_39	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	12
10_40	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	3
10_41	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	1
10_42	GctTTaaTTtaatcaCTCAT	5
10_43	GcTTtaatttaaATCactCAT	15
10_44	GcTTtaatttaaATCactCAT	11
10_45	GcTTtaatttaaATCactCAT	15
10_46	GcTTtaatttaaATCactCAT	7
10_47	GcTTtaatttaaATCactCAT	23
10_48	GcTTtaatttaaATCactCAT	6
10_49	GcTTtaatttaaATCactCAT	34
10_50	GcTTtaatttaaATCactCAT	12
10_51	GcTTtaatttaaATCactCAT	10
10_52	GcTTtaatttaaATCactCAT	5
10_53	GcTTtaatttaaATCactCAT	26
10_54	GcTTtaatttaaATCactCAT	10
10_55	GcTTtaatttaaATCactCAT	3
10_56	GcTTtaatttaaATCactCAT	2
10_57	GcTTtaatttaaATCactCAT	5
10_58	GcTTtaatttaaATCactCAT	9
10_59	GcTTtaatttaaATCactCAT	5
10_60	GcTTtaatttaaATCactCAT	4
10_61	GcTTtaatttaaATCactCAT	10
10_62	GcTTtaatttaaATCactCAT	4
10_63	GcTTtaatttaaATCactCAT	2
10_64	GcTTtaatttaaATCactCAT	21

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
10_65	G c T T t a A t t a a t c a c t C A T	2
10_66	G c T T t A a t t a a t c a c t C A T	2
10_67	G c T T t A a t t a a t c a C t C A T	1
10_68	G c T T t A A t t a a t c a c t C A T	4
10_69	G c T T T a a t t a a t c a C T c A T	1
10_70	G c T T T A a t t a a t c a C t c A T	5
10_71	G C t t t a a t t a a t C a c t c A T	7 1
10_72	G C t t t a a t t a a t C a c t c A T	2 2
10_73	G C t t t a a T t t a a t c a c t c A T	7 6
10_74	G C t t t a a T t t a a t c a c t C A T	2 5
10_75	G C t t t a a T t t a a t c a C t c A T	4 3
10_76	G C t t t a A T t t a a t c a c t c A T	2 5
10_77	G C t t t A a t t a a t c a C t c A T	1 3
10_78	G C t t T A a t t a a t c a c t c A T	2 2
10_79	G C t t T a a t t a a t c a C t c A T	1 6
10_80	G C t t T a A t t a a t c a c t c A T	8
10_81	G C t t T A A t t a a t c a c t c A T	3
10_82	G C t T t A a t t a a t c a c t c A T	2 1
10_83	G C t T t A a t t a a t c a C t c A T	7
10_84	G C t T t A A t t a a t c a c t c A T	3
10_85	G C T t t a a t t a a t c a c t c A T	2 9
10_86	G C T t t a A T t t a a t c a c t c A T	3 2
10_87	G C T t t a A t t a a t c a c t c A T	3 8
10_88	G C T t t A A t t a a t c a c t c A T	6
10_89	G C T t T a a t t a a t c a C t c A T	9
11_1	C T T T a a t t a a t c a C T C A	0
12_1	C T T T a a t t a a t c A C T C	0
19_1	A C A c c a t c c a a g t C A A T	2 0
20_1	T A C a c c a t c c a a g t C T C A A	1 8
21_1	T T A C a c c a t c c a a g t C A	0
22_1	T T A C a c c a t c c a a g G T C	5
23_1	A A T A t t a c a c c a t C C A A	0
24_1	A g a a T a t t a c a c c a t C C A A	1 1
24_2	A g a a T a t t a c a c c a T c C A A	8
24_3	A g a a T a t t a c a c c a T C c A A	6
24_4	A g a a T a t t a c a c c a T c C A A	1 1
24_5	A g a a T a t t a c a c c a t C C A A	1 4
24_6	A g a a T a t t a c a c c a T c C A A	6
24_7	A g a a T a t t a c a c c a T C c A A	2
24_8	A g a a T a t t a c a c c a T C c A A	1 2
24_9	A g a a T a t t a c a C c a t C c A A	1 1
24_10	A g a a T a t t a c a C c a t C c C A A	1 8
24_11	A g a A t a t t a c a c c a t C C A A	1 0
24_12	A g a A t a t t a c a c c a T c C A A	1 2
24_13	A g a A T a t t a c a c c a t C C A A	1
24_14	A g a A T a t t a c a c c a T C c A A	1
24_15	A g a A T a t t a c a c c a t C C A A	9
24_16	A g a A T a t t a c a c c a t C c C A A	0
24_17	A g a A T a t t a c a c c a T C c A A	1 0
24_18	A g a A T a t t a c a c c a T C c A A	3
24_19	A g A a t a t t a c a c c a t C C A A	1 0
24_20	A g A a t a t t a c a c c a T C c A A	1 3
24_21	A g A a T a t t a c a c c a t C C A A	0
24_22	A g A a T a t t a c a c c a T C c A A	3
24_23	A g A a T a t t a c a c c a T c C A A	1 3

10

20

30

40

50

【表6-5】

C M P 番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
24_24	A g A a T a t t a c a c c A t C c A A	1
24_25	A g A a T a t t a c a c c A T C c A A	8
24_26	A g A a T a t t a c a c C a t c C A A	3
24_27	A g A a T a t t a c a C a t c C A A	1
24_28	A g A a T a t t a c a c C A t c C A A	5
24_29	A g A A T a t t a c a c c a T C c A A	13
24_30	A g A A T a t t a c a c c a t c C A A	10
24_31	A g A A T a t t a c a c c a t C c A A	4
24_32	A g A A T a t t a c a c c a T C c A A	12
24_33	A g A A T a t t a c a c c A t c C A A	13
24_34	A g A A T a t t a c a c c A t C c A A	5
24_35	A g A A T a t t a c a c C a T C c A A	4
24_36	A G a a T a t t a c a c c a T C c A A	5
24_37	A G a a T a t t a c a c C a t c C A A	2
24_38	A G a a T a t t a c a c c a t c C A A	11
24_39	A G a a T a t t a c a c c a t C c A A	3
24_40	A G a a T a t t a c a c c a T C c A A	17
24_41	A G a a T a t t a c a c c A t c C A A	9
24_42	A G a a T a t t a c a c c A t C c A A	2
24_43	A G a a T a t t a c a c c A T C c A A	5
24_44	A G a a T a t t a c a C c A t C c A A	9
24_45	A G a a T a t t a c a c C a t C c A A	3
24_46	A G a A t a t t a c a c c a T C c A A	9
24_47	A G a A t A t t a c a c C a t C c A A	26
24_48	A G a A t A t t a c a c c a t c C A A	8
24_49	A G a A t a t t a c a c c a t C c A A	0
24_50	A G a A t a t t a c a c c a T C c A A	2
24_51	A G a A t a t t a c a c c A t c C A A	4
24_52	A G a A t a t t a c a c c A t C c A A	0
24_53	A G a A t A t t a c a c c a t C c A A	1
24_54	A G A a t a t t a c a c c a T C c A A	5
24_55	A G A a t a t t a c a c c A t c C A A	1
24_56	A G A a t a t t a c a c c A t C c A A	0
24_57	A G A a T a t t a c a c c a t C c A A	0
24_58	A G A a T a t t a c a c c A t c c A A	13
24_59	A G A a T a t t a c a c c A t C c A A	11
24_60	A G A A t a t t a c a c c a t C c A A	11
24_61	A G A A t a t t a c a c C a t c c A A	56
24_62	A G A A t A t t a c a c c a t C c A A	4
25_1	C a g a a T a t t a c a c c a T C c A A	8
25_2	C a g a a T a t t a c a c c a T C c A A	11
25_3	C a g a a T a t t a c a c C a t C c A A	9
25_4	C a g a a T a t t a c a C c A t C c A A	12
25_5	C a g a A t a t t a c a c c a T C c A A	20
25_6	C a g a A t a t t a c a C C a t c c A A	10
25_7	C a g a A t A t t a c a c C a t c c A A	6
25_8	C a g a A T a t t a c a c c a t c C A A	5
25_9	C a g a A T a t t a c a c c a t C c A A	6
25_10	C a g a A T a t t a c a c c a T C c A A	9
25_11	C a g a A T a t t a c a c c A t C c A A	12
25_12	C a g A a t a t t a c a c c a T C c A A	11
25_13	C a g A a t a t t a c a c c A t c C A A	2
25_14	C a g A a t A t t a c a c C a T C c A A	19
25_15	C a g A a T a t t a c a c c a t c C A A	13
25_16	C a g A a T a t t a c a c c a T C c A A	7

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
25_17	CagAaTat tac acc cAt ccAA	0
25_18	CagAaTat tac acc cAt CcAA	13
25_19	CagAaTat tac acc CaT CcAA	6
25_20	CagAaTAt tac acc Cat CcAA	12
25_21	CagAaAtat tac acc CAt ccAA	2
25_22	CagAaAtat tac acc CAt CcAA	25
25_23	CaGaaTat tac acc cat ccAA	2
25_24	CaGaaTat tac acc cat CcAA	3
25_25	CaGaaTat tac acc cat CccAA	5
25_26	CaGaaTat tac acc Cat ccAA	0
25_27	CaGaaTat tac acc CAt CcAA	10
25_28	CaGaaTat tac acc Ccat ccAA	4
25_29	CaGaAtat tac acc cat CcAA	6
25_30	CaGaAtat tac acc cat CccAA	3
25_31	CaGaAtat tac acc cat CccAA	6
25_32	CaGaAtat tac acc CAt ccAA	2
25_33	CaGaAtat tac acc CAt CcAA	5
25_34	CaGAatat tac acc CAt ccAA	10
25_35	CAgaaTat tac acc cat CcAA	5
25_36	CAgaaTat tac acc CAt ccAA	5
25_37	CAgaaTat tac acc CAt CcAA	3
25_38	CAgaaTat tac acc cat CcAA	26
25_39	CAgAatat tac acc CAt ccAA	1
25_40	CAgAatat tac acc CAt CcAA	11
25_41	CAgAatat tac acc CAt ccAA	6
25_42	CAgAatat tac acc CAt ccAA	73
25_43	CAgAAtat tac acc cat CcAA	1
26_1	Gaatatt tac acc CAt CcAA	11
26_2	Gaatatt tac acc CAt CcAA	13
26_3	Gaatatt tac acc CAt CcAA	10
26_4	GaatAtt tac acc cat CcAA	0
26_5	GaatAtt tac acc cat CcAA	2
26_6	GaatAtt tac acc CAt CcAA	0
26_7	GaatAtt tac acc CAt CcAA	8
26_8	GaatAtt tac acc cat CcAA	1
26_9	GaatAtt tac acc cat CcAA	1
26_10	GaatAtt tac acc CAt CcAA	22
26_11	GaatAtt tac acc cat CcAA	1
26_12	GaatAtt tac acc CAt CcAA	2
26_13	GaatAtt tac acc CAt CcAA	3
26_14	GaatAtt tac acc CAt CcAA	3
26_15	GaatAtt tac acc CAt CcAA	1
26_16	GaatAtt tac acc CAt CcAA	0
26_17	GaatAtt tac acc CAt CcAA	1
26_18	GaatAtt tac acc CAt CcAA	8
26_19	GaatAtt tac acc CAt CcAA	22
26_20	GaatAtt tac acc cat CcAA	1
26_21	GaatAtt tac acc cat CcAA	1
26_22	GaatAtt tac acc CAt CcAA	4
26_23	GaatAtt tac acc CAt CcAA	5
26_24	GaatAtt tac acc CAt CcAA	9
26_25	GaatAtt tac acc CAt ccAA	2
26_26	GaatAtt tac acc cat CcAA	3
26_27	GaatAtt tac acc cat CcAA	3
26_28	GaatAtt tac acc CAt CcAA	5

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

C M P 番号	化合物	対照の% M A P T m R N A
26_29	G A A T a t t a c a c c a t c C A A	0
26_30	G A A T a t t a c a c c A t c C A A	0
26_31	G A A T a t t a c a c c C a T C c A A	24
27_1	A A T A t t a c a c c a T C C A	0
28_1	A g a A T a t t a c a c c a t C C A	1
28_2	A g a A T a t t a c a c c a T c C A	6
28_3	A g a A T a t t a c a c c A t C C A	1
28_4	A g a A T a t t a c a c c A T c C A	5
28_5	A g a A t a t t a c a c c a t C C A	5
28_6	A g a A t a t t a c a c c a T C C A	6
28_7	A g a A t A t t a c a c c a T c C A	3
28_8	A g a A t A t t a c a c c C a t c C A	4
28_9	A g a A T a t t a c a c c a t c C A	2
28_10	A g a A T a t t a c a c c A t c C A	0
28_11	A g A a t a t t a c a c c a T C C A	8
28_12	A g A a t a t t a c a c c A t C C A	1
28_13	A g A a t a t t a c a c C A t c C A	1
28_14	A g A a t A t t a c a c c C a t c C A	3
28_15	A g A a t A t t a c a c C a t C C A	6
28_16	A g A a T a t t a c a c c a t c C A	3
28_17	A g A a T a t t a c a c c a t C C A	1
28_18	A g A a T a t t a c a c c A t c C A	3
28_19	A g A a T a t t a c a c c A t C C A	0
28_20	A g A a T a t t a c a c C a t c C A	6
28_21	A g A a T a t t a c a C a t c C A	3
28_22	A g A a T A t t a c a c C a t c C A	5
28_23	A g A A t a t t a c a c c a t C C A	0
28_24	A g A A T a t t a c a c c a t c C A	2
28_25	A g A A T a t t a c a c c A t c C A	3
28_26	A G a a T a t t a c a c c a t c C A	2
28_27	A G a a T a t t a c a c c A t c C A	1
28_28	A G a A t a t t a c a c c a t C C A	1
28_29	A G a A T a t t a c a c c a t c C A	0
28_30	A G a A T a t t a c a c c A t c C A	1
28_31	A G A a t a t t a c a c c A t c C A	1
28_32	A G A a T a t t a c a c c a t c C A	1
28_33	A G A a T a t t a c a c c A t c C A	5
29_1	C a g a A T a t t a c a c c a T c C A	1
29_2	C a g a A T a t t a c a c c a t C C A	4
29_3	C a g a A T a t t a c a C C a t c C A	15
29_4	C a g a A T a t t a c a c c a t c C A	6
29_5	C a g a A T a t t a c a c c A t c C A	12
29_6	C a g a A T a t t a c a c C a t c C A	3
29_7	C a g A a T a t t a c a c c a t c C A	2
29_8	C a g A a T a t t a c a c c A t c C A	9
29_9	C a g A A T a t t a c a c c a t c C A	0
29_10	C a G a a T a t t a c a c c a t c C A	0
29_11	C a G a a T a t t a c a c c A t c C A	7
29_12	C a G A a t a t t a c a c c A t c C A	4
29_13	C A g A a t a t t a c a c c A t c C A	0
29_14	C A g A a t a t t a c a c c A t c C A	2
30_1	G a a t a t t a c a c C a t C C A	20
30_2	G a a t A t t a c a c c a T C C A	2
30_3	G a a T a t t a c a c c a t C C A	1
30_4	G a a T a t t a c a c c A t C C A	1

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
30_5	GaAtattacaccatCCA	0
30_6	GaAtattacaccatTCCA	1
30_7	GaAtattacaccATCCA	4
30_8	GaAtattacaccCAtCCA	2
30_9	GaATAttacaccATCCA	20
30_10	GaATAttacaccatCCA	1
30_11	GaATAttacaccATCCA	4
30_12	GAatattacaccatCCA	1
30_13	GAatattacaccATCCA	1
30_14	GAatAttacaccatCCA	2
30_15	GAatAttacaccCatCCA	3
30_16	GAaTattacaccatCCA	5
30_17	GAaTattacaccatCCA	0
30_18	GAaTattacaccATCCA	5
30_19	GAaTattacaccATCCA	3
30_20	GAaTattacaccATCCA	2
30_21	GAaTattacaccatCCA	2
30_22	GAAtattacaccatCCA	4
30_23	GAAtattacaccatCCA	2
30_24	GAATAttacaccatCCA	1
30_25	GAATAttacaccATCCA	3
31_1	TcAgaaTattacaccatCCA	10
31_2	TcAgaaTattacaccATCCA	3
31_3	TcAgaaTattacaccatCCA	7
32_1	AgaATattacaccatTCC	1
32_2	AgaATattacaccATCC	1
32_3	AgaATattacaccatCC	0
32_4	AgaATattacaccatTCC	5
32_5	AgaATattacACCAtCC	39
32_6	AgaATAttacaccatCC	7
32_7	AgaATattacaccatTCC	1
32_8	AgaATattacaccatTCC	0
32_9	AgaATattacaccATCC	1
32_10	AgaATattacaccatTCC	1
32_11	AgaATattacaccATCC	5
32_12	AgaATattacaccatCC	5
32_13	AgaATattacaccatCC	15
32_14	AgaATattacAccatTCC	3
32_15	AgaATattacAccatCC	0
32_16	AgaATattacACCAtCC	18
32_17	AgaATattacaccatTCC	4
32_18	AgaATattacaccatTCC	3
32_19	AgaATattacaccATCC	3
32_20	AgaATattacaccatCC	10
32_21	AgaATattacaccatCC	18
32_22	AgaATattacaccatTCC	5
32_23	AgaATattacaccatCC	6
32_24	AgaATattacaccatCC	34
32_25	AgaATattacaccatCC	1
32_26	AgaATattacaccatTCC	1
32_27	AgaATattacaccatTCC	2
32_28	AgaATattacaccATCC	2
32_29	AgaATattacaccatCC	13
32_30	AgaATattacaccatCC	5
32_31	AgaATattacaccatTCC	0

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
32_32	A G a a T a t t a c a c c A t C C	4
32_33	A G a a T a t t a c a c c A T C C	1
32_34	A G a A T a t t a c a c c a t C C	2
32_35	A G a A T a t t a c a c c a T C C	1
32_36	A G a A T a t t a c a c c a T C C	4
32_37	A G a A T a t t a c A c c A T C C	1 1
32_38	A G a A T a t t a c a c c a t C C	0
32_39	A G a A T a t t a c a c c A t C C	0
32_40	A G A a t a t t a c a c c a T C C	4
32_41	A G A a t a t t a c a c c A t C C	0
32_42	A G A a t a t t a c A c c a T C C	2
32_43	A G A a t a t t a c A c c A t C C	1 0
32_44	A G A a t a t t a c A c c A t C C	1 2
32_45	A G A a t A t t a c a c c a t C C	3
32_46	A G A a T a t t a c a c c a t C C	1
32_47	A G A a T a t t a c a c c A t C C	1
32_48	A G A a T a t t a c a c c a t C C	0
32_49	A G A a T a t t a c a c c a T C C	0
32_50	A G A a T a t t a c a c c a t C C	0
32_51	A G A a T a t t a c A c c a t C C	5
33_1	C a g a a T a t t a c a c c a T C C	7
33_2	C a g a A T a t t a c a c c a T C C	5 5
33_3	C a g a A T a t t a c a C c a T C C	1 9
33_4	C a g a A T a t t a c A c c a T C C	8
33_5	C a g a A t a t t a c A C c a t C C	2 0
33_6	C a g a A T a t t a c a c c a t C C	1
33_7	C a g a A T a t t a c a c c a T C C	2
33_8	C a g a A T a t t a c a c c A t C C	3
33_9	C a g a A t a t t a c a c c a T C C	1
33_10	C a g A a t A t t a c a c c a T C C	1 0
33_11	C a g A a T a t t a c a c c a T C C	0
33_12	C a g A A t a t t a c a c c a T C C	1 1
33_13	C a g A A t a t t a c a c C a T C C	4
33_14	C a g A A T a t t a c a C c a t C C	3
33_15	C a g A a t A t t a c a c C A t C C	5
33_16	C a g A a T a t t a c a c c A t C C	1
33_17	C a g A a T a t t a c a c c a t C C	1
33_18	C a g A a T a t t a c a c c a T C C	1 4
33_19	C a g A a T a t t a c a C c a t C C	6
33_20	C a g A a T a t t a c A C c A t C C	5 3
33_21	C a g A a T a t t a c a c c A t C C	0
33_22	C a g a a T a t t a c a c c a t C C	0
33_23	C a g a a T a t t a c a c c A t C C	1
33_24	C a g a A T a t t a c a c c a t C C	3
33_25	C a g a A a T a t t a c a c c a T C C	6 1
33_26	C a g a A a T a t t a c a c C a t C C	5
33_27	C a g A a T a t t a c a c c a T C C	8
33_28	C a g A a T a t t a c a c c A t C C	0
33_29	C a g A a T a t t a c a c c a t C C	0
33_30	C a g A a T a t t a c a c c A t C C	1
33_31	C a g A A t a t t a c a c c a t C C	1 3
33_32	C a g A A t a t t a c A c c a t C C	1
33_33	C A g A a T a t t a c a c c a t C C	1 0
34_1	G A A T a t t a c a c c A T C C	0
35_1	T C a g a a T a t t a c a c c a t C C	1 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 10】

C M P 番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
3 5_2	T CagaA tattacaccatCC	11
3 5_3	T CagaA tattacAccatCC	9
3 6_1	A G A A tattacacCATC	0
3 7_1	C AG A a tattacaCAT	0
3 8_1	C A a t t c t c a t t c a a c C T T C	14
3 9_1	T C a a t t c t c a t t c a a c C T T	35
4 0_1	A T C a a t t c t c a t t c a a c C T	17
4 1_1	A A T C a a t t c t c a t t c a A C C	28
4 2_1	A A A T c a a t t c t c a t t C A A C	38
4 3_1	C A A A T c a a t t c t c a t t T C A A	22
4 4_1	T C A a a t c a a t t c t c a t T T C A	0
4 5_1	C T C A a a t c a a t t c t c a t T T C	6
4 6_1	A C T C a a a t c a a t t c t c A T T T	5
4 7_1	A A C T c a a a t c a a t t c t C A T T	37
4 8_1	T A A C t c a a a t c a a t t c T C A T	20
4 9_1	T t a a c t C a a a t c a a t t c T C A	46
4 9_2	T t a a c t C A a a t c a a t t c t C A	35
4 9_3	T t a a c t C A a a t c a a t t c T C A	9
4 9_4	T t a a c t C a a a t c a a t t c t C A	33
4 9_5	T t a a c t C A a a t c a a t t c t C A	6
4 9_6	T t a a C t c a a a t c a a t t C t C A	63
4 9_7	T t a a C t c a a a t c a a t t C T C A	18
4 9_8	T t a a C t c a a a t c a a t T C t C A	19
4 9_9	T t a a C t c a a a t c a a T T c t C A	80
4 9_10	T t a a C t c a a a t c a a T T c t C A	26
4 9_11	T t a a C t c a a a t c a a T T c t C A	30
4 9_12	T t a a C t c a a a t c a a T T c t C T C A	18
4 9_13	T t a a C t c a a a t c a a T T C t C A	32
4 9_14	T t a a C t c a a a t c A a t t c T C A	22
4 9_15	T t a a C t c A a a t c a a t t c T C A	20
4 9_16	T t a a C t c A a a t c a a t t C t C A	28
4 9_17	T t a a C t c A a a t c a a t t C T C A	7
4 9_18	T t a a C t c A a a t c a a t T c t C A	19
4 9_19	T t a a C t c A a a t c a a t T C t C A	9
4 9_20	T t a a C t c A a a t c a a T T c t C A	33
4 9_21	T t a a C t c A a a t c a a T T c t C A	13
4 9_22	T t a a C t c A a a t c a a T T C t C A	16
4 9_23	T t a a C t c A a a t c a a T T C t C A	12
4 9_24	T t a a C t c A a a t c a a T T C t C A	19
4 9_25	T t a a C t C a a a t c a a t t c t C A	33
4 9_26	T t a a C t C a a a t c a a t t c T C A	14
4 9_27	T t a a C t C a a a t c a a t t C t C A	17
4 9_28	T t a a C t C a a a t c a a t t C T C A	7
4 9_29	T t a a C t C a a a t c a a t T C t C A	7
4 9_30	T t a a C t C a a a t c a a t t c t C A	7
4 9_32	T t a a C t C A a a t c a a t t C t C A	10
4 9_33	T t a a C t C A a a t c a a T T c t C A	10
4 9_34	T t a a C t C A a a t c a a T T C t C A	6
4 9_35	T t a a C T C a a a t c a a t t c t C A	10
4 9_36	T t a a C T C a a a t c a a t t C t C A	7
4 9_37	T t a a C T C A a a t c a a t t c t C A	4
4 9_39	T t a A c t c a a a t c a a t T C t C A	24
4 9_40	T t a A c t c a a a t c a a T T C t C A	26
4 9_41	T t a A c t c a a a t c a a T T C t C A	17
4 9_42	T t a A c t c A a a t c a a t t C t C A	33

10

20

30

40

50

【表 6 - 11】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT	mRNA
49_43	TtaActcAaatcaatTCtCA	11	
49_44	TtaActcAaatcaatTtcTCA	15	
49_45	TtaActcAaatcaatTtCtCA	24	
49_46	TtaActCaaatcaattCtCA	20	
49_47	TtaActCaaatcaattCTCA	6	
49_48	TtaActCaaatcaattTCtCA	6	
49_49	TtaActCaaatcaatttCtCA	18	
49_50	TtaActCaaatcaatttCtCA	9	
49_53	TtaActCaaatcaattTtCtCA	12	
49_54	TtaActCaaatcaattTtCtCA	6	
49_55	TtaActCaaatcaatttCtCA	7	
49_56	TtaActcaaatcaatttCtCA	30	
49_57	TtaActcaaatcaatttCTCA	7	
49_58	TtaActcaaatcaattTtCtCA	11	
49_59	TtaActcaaatcaattTtCtCA	47	
49_60	TtaActcaaatcaattTtCtCA	18	
49_61	TtaActcaaatcaattTtCTCA	9	
49_62	TtaActcaaatcaattTtCtCA	17	
49_63	TtaActcaaatcaatttCtCA	40	
49_64	TtaActcaaatcaatttCtCA	23	
49_65	TtaActcaaatcaatttCtCA	13	
49_67	TtaActcaaatcaattTtCtCA	4	
49_68	TtaActcaaatcaattTtCtCA	19	
49_69	TtaActcaaatcaattTtCtCA	12	
49_70	TtaActcaaatcaattTtCTCA	9	
49_71	TtaActcaaatcaattTtCtCA	16	
49_72	TtaActcaaatcaatttCtCA	12	
49_73	TtaActcaaatcaatttCtCA	9	
49_74	TtaActcaaatcaattCTCA	4	
49_75	TtaActcaaatcaattTCtCA	4	
49_76	TtaActcaaatcaatttCtCA	3	
49_78	TtaActcaaatcaattTtCtCA	3	
49_79	TtaACTcaaatcaatttCtCA	6	
49_80	TtAactcaaatcaatttCtCA	11	
49_81	TtAactcaaatcaatttCtCA	35	
49_82	TtAactcaaatcaatttCtCA	18	
49_83	TtAactcaaatcaATTtCtCA	21	
49_84	TtAactcaaatcaATTtCtCA	36	
49_85	TtAactcaaatcaattTCtCA	7	
49_86	TtAactcaaatcaattTtCtCA	6	
49_87	TtAactcaaatcaatttCtCA	19	
49_88	TtAactcaaatcaatttCtCA	7	
49_89	TtAactcaaatcaattTCtCA	6	
49_90	TtAactCAaatcaatttCtCA	9	
49_92	TtAactCAaatcaatttCtCA	3	
49_93	TtAactCAaatcaattTCtCA	11	
49_94	TtAactcaaatcaatttCtCA	34	
49_95	TtAactcaaatcaattTCtCA	11	
49_96	TtAactcaaatcaattTtCtCA	56	
49_97	TtAactcaaatcaattTtCtCA	15	
49_98	TtAactcaaatcaatttCTCA	14	
49_99	TtAactcaaatcaattTtCtCA	30	
49_100	TtAactcaaatcaatttCtCA	46	
49_101	TtAactcaaatcaatttCtCA	24	
49_102	TtAactcaaatcaatttCtCA	22	

10

20

30

40

50

【表 6 - 12】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
49_103	TtAaCtcAaatcaattCTCA	8
49_104	TtAaCtcAaatcaattTCtCA	6
49_105	TtAaCtcAaatcaattTtctCA	28
49_106	TtAaCtcAaatcaattTtCtCA	31
49_107	TtAaCtcAaatcaattTtCTCA	29
49_108	TtAaCtcAaatcaattTCtCA	38
49_109	TtAaCtCaaatcaattctCA	21
49_110	TtAaCtCaaatcaattCtCA	19
49_111	TtAaCtCaaatcaattTCtCA	9
49_112	TtAaCtCAaatcaatttctCA	10
49_113	TtAaCtCAaatcaatttCtCA	10
49_114	TtAaCtCAaatcaattTtctCA	6
49_115	TtAAActcaaatcaattTCtCA	6
49_116	TtAAActcaaatcaattTtCtCA	9
49_117	TtAAActcAaatcaatttCtCA	11
49_118	TtAAActcAaatcaattTCtCA	3
49_119	TtAAActcAaatcaatttCtCA	11
49_120	TtAAActCaaatcaatttCtCA	33
49_121	TtAAActCaaatcaattTCtCA	2
49_123	TtAAActCaaatcaattTCtCA	1
49_125	TtAAActcaaatcaatttCtCA	6
49_126	TtAAActcaaatcaattTCtCA	5
49_127	TtAAActcaaatcaattTCtCA	9
49_128	TtAAActcaaatcaatttCtCA	33
49_129	TtAAActcaaatcaatttCtCA	12
49_130	TtAAActcaaatcaattTCtCA	19
49_131	TtAAActcaaatcaatttCtCA	25
49_132	TtAAActcAaatcaatttCtCA	15
49_133	TtAAActcAaatcaatttCtCA	6
49_134	TtAAActcAaatcaattTCtCA	10
49_135	TtAAActcAaatcaatttCtCA	15
49_136	TtAAActcAaatcaatttCtCA	22
49_137	TtAAActcAaatcaattTCtCA	33
49_138	TtAAActCaaatcaatttCtCA	8
49_139	TtAAActCaaatcaatttCtCA	6
49_141	TtAAActCaaatcaattTCtCA	11
49_143	TtAAActCaaatcaatttCtCA	3
49_144	TTaactcAaatcaatttCtCA	14
49_145	TTaactcAaatcaattTCtCA	6
49_146	TTaactcAaatcaattTtCtCA	6
49_147	TTaactcAaatcaattTCtCA	9
49_148	TTaactcAaatcaatttCtCA	6
49_149	TTaactcAaatcaattTCtCA	2
49_150	TTaactcAaatcaatttCtCA	26
49_151	TTaactcAaatcaattTCtCA	8
49_152	TTaactcAaatcaattTCtCA	11
49_153	TTaactcAaatcaattTtctCA	41
49_154	TTaactcAaatcaattTtCtCA	14
49_155	TTaactcAaatcaatttCtCA	38
49_156	TTaactcAaatcaatttCtCA	23
49_157	TTaactcAaatcaatttCtCA	13
49_158	TTaactcAaatcaattTCtCA	4
49_159	TTaactcAaatcaattTCtCA	6
49_160	TTaactcAaatcaattTtCtCA	20
49_161	TTaactcAaatcaatttCtCA	12

10

20

30

40

50

【表6-13】

CMP番号	化合物	対照の%MAPT mRNA
49_162	TTaacTCAAatcaattctCA	18
49_163	TTaacTCAAatcaattCtCA	10
49_164	TTaacTCAAatcaattctCA	7
49_166	TTaActcaaataatCtCA	17
49_167	TTaActCAAatcaattCtCA	7
49_168	TTaActCAAatcaattCtCA	3
49_169	TTaActcaaataatCtCA	12
49_170	TTaActcAAatcaattTCtCA	9
49_171	TTaActcAAatcaattCtCA	25
49_172	TTAactcaaataatCtCA	16
49_173	TTAactcaaataatCtCA	27
49_174	TTAactcaaataatTCtCA	14
49_175	TTAactcAAatcaattTCtCA	5
49_176	TTAactcAAatcaattCtCA	6
49_177	TTAactCAAatcaattCtCA	15
49_178	TTAactCAAatcaattCTCA	4
49_180	TTAactCAAatcaattCtCA	6
49_181	TTAactcaaataatCtCA	23
49_182	TTAactcAAatcaattCtCA	38
49_183	TTAactcaaataatCtCA	17
49_184	TTAactcaaataatCtCA	40
49_185	TTAactcAAatcaattCtCA	19
49_186	TTAactcAAatcaattCtCA	13
49_187	TTAactcAAatcaattCtCA	13
49_188	TTAactCAAatcaattCtCA	18
49_189	TTAActcaaataatCTCA	3
49_190	TTAAActcaaataatCtCA	9
49_191	TTAAActcAAatcaattTCtCA	3
49_192	TTAAActCAAatcaattCtCA	6
50_1	TTTAactcaaataatTCtC	1
51_1	TTTAactcaaataatTTCT	10
52_1	CCTTtaattcatTTAG	72
53_1	CAACaccctttaatttcATT	0
54_1	AACAccttttaattCATT	27
55_1	CATcaacaccctttaattTC	100
56_1	CTCATcaacaccctttaatt	15
57_1	ACTcatcaacacccttTAAT	37
58_1	AACtcatcaacacccttTTAA	16
59_1	TAACtcatcaacaccccttTA	18
60_1	TTAAActcatcaacacccTTT	12
61_1	TTAactcatcaacacccCTTT	4
62_1	TTAactcatcaacacCC	3
63_1	TTAAActcatcaacACC	0
64_1	GTTAAactcatcaacACC	29
65_1	GTTAAactcatcaaaCAC	78

## 【0417】

## 実施例3

選択されたオリゴヌクレオチドのIC50値

実施例2からのいくつかの最良性能のオリゴヌクレオチドのIC50を、96ウェルアッセイを用いて初代神経細胞中においてインビトロで決定した。

## 【0418】

初代神経細胞培養物を、「材料及び方法」セクションに記載されている通りに調製し、ポリ-D-リジンで被覆した96ウェルプレート上に50,000細胞/ウェルで播種し、B27、Glutamax、及びペニシリン-ストレプトマイシンを含有するNeur

10

20

30

40

50

o b a s a l 培地中で維持した。A S O を水 ( I C 5 0 決定用 ) で希釈し、播種から 1 日後 ( D I V 0 1 ) に細胞へ加えた。I C 5 0 決定のために、ニューロンを 0 . 5 ~ 5  $\mu$  M の最高濃度で処理し、約 1 : 4 の濃度反応希釈を使用して I C 5 0 を決定した。国際公開第 W O 2 0 1 6 / 1 2 6 9 9 5 号の A S O - 0 0 1 9 3 3 に対応する C M P 番号 6 6 \_ 1 を、陽性対照として含めた。A S O 処理後、ニューロンを 3 7 で 5 日間インキュベートして、m R N A の定常状態低減を達成した。培地を除去し、細胞を以下の通りに溶解した。溶解物メッセンジャー R N A の測定は、Q U A N T I G E N E ( 登録商標 ) 2 . 0 試薬システム ( A F F Y M E T R I X ( 登録商標 ) ) を用いて行った。これは、特異的に設計された R N A 捕捉プローブセットに依存する分岐 D N A - シグナル増幅方法を用いて R N A を定量する。作動細胞溶解緩衝液を、5 0  $\mu$  L のプロテイナーゼ K を予め加温した溶解混合物 5 m L に加えて作製し、d H 2 0 で 1 : 4 の最終希釈に希釈した。作動溶解緩衝液をプレート ( 1 5 0  $\mu$  L / ウェル ) に加え、粉碎して混合し、密封し、5 5 で 3 0 分間インキュベートした。溶解後、ウェルを - 8 0 で保存するか、又は直ちにアッセイした。

#### 【 0 4 1 9 】

溶解物を、使用した特異的捕捉プローブ ( T a u 又はチューブリン ) に応じて、溶解混合物中で希釈した。次いで、合計 8 0  $\mu$  L / ウェルを捕捉プレート ( 捕捉プローブで被覆された 9 6 ウェルのポリスチレンプレート ) に加えた。1 2 . 1  $\mu$  L のヌクレアーゼフリー水、6 . 6  $\mu$  L の溶解混合物、1  $\mu$  L のブロッキング試薬、ヒト M A P T ( カタログ番号 1 5 4 8 6 ) 及びマウス 3 チューブリン ( カタログ番号 S B - 1 7 2 4 5 ) のいずれかの 0 . 3  $\mu$  L の特異的 2 . 0 プローブセットを、製造者の指示 ( Q U A N T I G E N E ( 登録商標 ) 2 . 0 A F F Y M E T R I X ( 登録商標 ) ) に従って合わせることによって、作動プローブセット試薬を生成した。次いで、2 0  $\mu$  L の作動プローブセット試薬を、捕捉プレート上の 8 0  $\mu$  l の溶解物希釈液 ( 又はバックグラウンド試料用の溶解混合物 8 0  $\mu$  L ) に加えた。プレートを遠心分離し、次いで 1 6 ~ 2 0 時間 5 5 でインキュベートして、ハイブリダイズした ( 標的 R N A 捕捉 ) 。標的 R N A のシグナル増幅及び検出を、未結合材料を除去するために、緩衝液で 3 回プレートを洗浄することによって開始した。2 . 0 プレ増幅ハイブリダイゼーション試薬 ( 1 0 0  $\mu$  L / ウェル ) を加え、5 5 で 1 時間インキュベートし、次いで吸引し、洗浄緩衝液を加え、3 回吸引した。次いで、2 . 0 増幅ハイブリダイゼーション試薬を記載の通りに加え ( 1 0 0  $\mu$  L / ウェル ) 、5 5 で 1 時間インキュベートし、前述の通りに洗浄を繰り返した。次に、2 . 0 ラベル・プローブ・ハイブリダイゼーション試薬を加え ( 1 0 0  $\mu$  L / ウェル ) 、5 0 で 1 時間インキュベートし、前述の通りに洗浄を繰り返した。最後に、プレートを遠心分離して過剰な洗浄緩衝液を全て除去し、2 . 0 基質 ( 1 0 0  $\mu$  L / ウェル ) を加えた。プレートを室温で 5 分間インキュベートし、プレートをルミノメータモードの P e r k i n E l m e r E n v i s i o n マルチラベルリーダ上で 1 5 分以内に画像化した。

#### 【 0 4 2 0 】

データ決定：目的の遺伝子について、平均アッセイ・バックグラウンド・シグナルを、各技術的反復の平均シグナルから差し引いた。バックグラウンドで差し引かれた目的遺伝子の平均シグナルを、ハウスキーピングチューブリン R N A のバックグラウンドで差し引かれた平均シグナルで割る。処理試料に対する阻害パーセントを、未処理試料に対して計算した ( すなわち、値が低いほど阻害は増大する ) 。未処理試料のバックグラウンドの可変性は、バックグラウンドと等しい又はバックグラウンドより高い処理試料のパーセント阻害をもたらし得る。これらの場合、パーセント阻害は、対照の 1 0 0 % 阻害として表される ( すなわち、阻害なし ) 。結果を表 7 に示す。

#### 【 0 4 2 1 】

10

20

30

40

50

## 【表 7】

## 抗MAPT 化合物の I C 50

CMP 番号	化合物	領域	I C 50 (n M)
9_103	CTTTaatttaatcacTCA	A	12.2
11_1	CTTTaatttaatcacTCA	A	9.4
34_1	GAATatataccacCCATCC	A	32.0
37_1	CAGAatattacacCCAT	A	15.6
49_189	TTAAActcaaaatcaattCTC A	B	11.8
56_1	CTCATcaacaccctttaAT T	C	44.0
62_1	TTAactcatcaacaCCTT	C	40.5
63_1	TTAAActcatcaacaACCT	C	37.1
66_1	ATTTCCaaaattcactTTtA C	-	44.3

## 【0422】

## 実施例 4

インビボ忍容性及びインビボTau mRNA低減

実施例 2 からの最良性能のオリゴヌクレオチドのいくつかを、ヒト化Tauマウスにおいてインビボで試験して、CNSにおける急性忍容性と、単回注射の3日後又は28日後のMAPT mRNA低減とを評価した。

## 【0423】

トランスジェニックTauマウスに、100 µg のASOを脳室内(I CV)注射(材料及び方法、トランスジェニックTauマウスのセクションを参照)によって投与した。国際公開第WO2016/126995号のASO-001933に対応するCMP番号66\_1を、陽性対照として含めた。ASOのI CV単回注射から1時間、動物の行動学的副作用を観察した。副作用の重篤度に対する急性忍容性は、0(副作用なし)~20(安樂死につながる痙攣)のスケールでスコア化した。忍容性スケールを5つの神経行動学的カテゴリに分けた:(1)運動亢進、(2)活動性及び覚醒の低下、(3)運動機能障害/運動失調、(4)異常な姿勢及び呼吸、並びに(5)振戦/痙攣。各カテゴリを0~4のスケールでスコア化し、最低総スコアは20であった。ホームケージ中の動物を行動の変化について観察し、その後、握力及び正向反射の測定を含むより詳細な観察のため、ホームケージから取り出した。本発明のASOの急性忍容性からのデータを表8に示す。

## 【0424】

右前頭皮質領域におけるMAPT mRNA低減を、以下の通りにqPCRによって分析した。収集したマウス脳組織(材料及び方法セクション、トランスジェニックTauマウスを参照)を、Quiaagen Tissue Lyzer IIを用いて、ホスファターゼ阻害剤カクテルセット2及び3、1 mM PMSF(Sigma、ミズーリ州セントルイス)、並びに完全プロテアーゼ阻害剤カクテルEDTAフリー(Roche、インディアナ州インディアナポリス)を補充した10倍体積の高塩濃度/ショ糖緩衝液(10 mMトリス-HCl、pH 7.4、800 mM NaCl、10%ショ糖(w/v)、1 mM EGTA)中で均質化した。ホモジネートを20,000×gで20分間4にて遠心分離した。上清を100,000×gで1時間4にて遠心分離した。

## 【0425】

cDNA合成及びその後のPCRのために、脳組織上清からの300 ngのRNAを、1ウェルの96ウェルプレート(Axygen、PCR-96-C-S)に加えた。各ウェルに、7.5 µLのマスタミックス(2.5 mM NTP混合物5 µL及び反応当たり2.5 µLのランダムプライマ)を加え、プレートを1000 rpmで遠心分離し、サーモサイクラ中に3分間70で放置した。プレートを直ちに氷上で冷却し、4 µLの反応マスタミックスを加えた。PCRの前に、プレートを簡単に遠心分離して、ウェルの底に試料を収集した。cDNA合成を42で60分間、95で10分間行い、その後4

で保持した。cDNA試料を分子生物学グレードの水で1：3に希釈し、更に使用するまで-20で保存した。

【0426】

PCRについては、各試料を2つのプローブセットで3回実施した（MAPT：Taqman Expression Assay Hs00902193\_m1；GAPDH GAPDH Taqman Expression Assay Hs01922876\_u1）。各反応物に、予め希釈した4μLのcDNA及び6μLのマスタミックスを加え、プレートを遠心分離した。試料を95で20秒間インキュベートした後、95で1秒間及び60で20秒間の40サイクルでインキュベートした。

【0427】

データはCt法を用いて分析した。ここで、各試料は最初にGAPDHに標準化し、次いで未処理対照のパーセントとして表した（パーセント阻害）。パーセント阻害が対照細胞と同等又はそれ以上である場合、パーセント阻害は0阻害として表した。

【0428】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

h Tauマウスにおける急性忍容性並びに [1>インビポ<1] での処置 3 日後及び 4 週間後の MAPT mRNA 低減

CMP 番号	化合物	領域	急性忍容性	生理食塩水の%MAPT mRNA	
				3 日目	4 週間
9_103	CTTTaatttaat caCTCAT	A	0.5	16	16
11_1	CTTTaatttaat caCTCA	A	0.0	16	18
9_104	CTTTaatttaat caCTCAT	A	0.25	NA	28
9_102	CTTtAATTtaat caactCAT	A	1.75	NA	20
34_1	GAATattacacc ATCC	A	0.0	36	20
9_91	CTtTAatttaat caCTCAT	A	0.50	NA	84
9_83	CTtTAATTtaat caCTCAT	A	0.75	NA	31
9_17	CtttaATTtaat caCTCAT	A	0.50	NA	65
9_88	CTtTAatttaat caCTCAT	A	0.50	NA	43
9_96	CTTtaATTtaat caactCAT	A	2.50	NA	54
9_95	CTtTAATTtaat caactCAT	A	4.13	NA	34
9_93	CTtTAATTtaat caactCAT	A	1.88	NA	52
9_87	CTtTAATTtaat caactCAT	A	1.63	NA	46
9_55	CttTTAATTtaat caactCAT	A	2.50	NA	54
37_1	CAGAatttaca CCAT	A	0.0	27	NA
49_189	TTAAactcaaatc aattCTCA	B	0.0	29	29
49_38	TtaaACTCaaatc aaTTctCA	B	1.50	NA	18
49_179	TTAAactCaaatc aaATCtCA	B	1.0	NA	32
49_51	TtaAactCaaatc aaattCTCA	B	1.25	NA	31
49_124	TtAAactCaaatc aaATTctCA	B	1.50	NA	48
49_165	TTaaActCaaatc aaATTctCA	B	0.88	NA	44
49_91	TtAAactCaaatc aaATTctCA	B	0.63	NA	60
49_52	TtaAactCaaatc aaATTctCA	B	2.88	NA	56
49_140	TtAAActCaaatc aaATTctCA	B	0.25	NA	43
49_66	TtaAActCaaatc aaATTctCA	B	0.0	NA	36

10

20

30

40

50

【表8-2】

49_142	T t A A C t C A a a t c a a t t C t C A	B	0. 5	N A	3 6
49_122	T t A A C t C A a a t c a a t t C t C A	B	0. 75	N A	5 6
49_77	T t A A C t C A a a t c a a t t C t C A	B	1. 13	N A	5 5
50_1	T T T A a c t c a a a t c a a t T C T C	B	N A	2 6	N A
53_1	C A A C a c c t t t a a t t c A T T A	C	N A	2 1	N A
56_1	C T C A t c a a c a c c t t t t a a T T	C	0. 2	2 5	N A
62_1	T T A a c t c a t c a a c a C C T T	C	0. 0	3 9	2 8
63_1	T T A A c t c a t c a a c A C C T	C	0. 5	1 3	N A
66_1	A t T T C c a a a t t c a c t T T t A C	-	0. 83	3 7	4 4

N A = 評価せず

## 【0429】

## 実施例5

ヒト胚性幹細胞 (human embryonic stem cell : hESC) 由来ニューロンにおけるインビトロ有効性

実施例2から選択したASOを、ヒト胚性幹細胞 (hESC) 由来ニューロンを用いた代替的インビトロアッセイにおいて、3つの異なる濃度 (200 nM、8 nM、及び0.32 nM) で試験した。比較目的のために、MAPTを標的とする2つの先行技術のオリゴヌクレオチド、すなわち、国際公開第WO2016/126995号のASO-001933に対応するCMP番号66\_1及び同第WO2018/064593号の化合物第814907号に対応するCMP番号67\_1が含まれた。

## 【0430】

ヒト胚性幹細胞 (embryonic stem cell : ESC) の培養及びASO処理：

神経幹細胞 (neural stem cell : NSC) を、公開された手順 (Chambersら(2009年)「Nat. Biotech.」第7巻第275~280頁) に従ってヒトESCから誘導した。神経幹細胞 (NSC) を、SFA培地中において1週間で腹側化前駆細胞に増殖し、次いで、6週間でBGA培地中においてニューロンに分化した。培地含量については材料及び方法のセクションを参照されたい。

## 【0431】

細胞を、10,000細胞/cm<sup>2</sup>の密度で、ポリオルニチン及びラミニンで被覆したフラスコ内のN2B27+SFA培地中に播種した。4日目に培地を交換した。7日後、N2B27+SFA培地内で細胞をトリプシン処理し、N2B27+BGA培地内で腹側化前駆細胞として、50,000細胞/ウェルの密度で96ウェルプレート中に播種した。

## 【0432】

培地を週2回交換し、最初の培地交換時にASOによる処置を開始し、6週間続けた。次いで、細胞を以下に記載する通りに採取した。

## 【0433】

## qPCR分析：

処理したニューロンを以下の通りに採取した：培地を除去し、続いて125 μLのPURELINK (登録商標) Pro 96溶解緩衝液及び125 μLの70%エタノールを加えた。製造者の指示書に従ってRNAを精製し、最終容積50 μLの水で溶出した結果、RNA濃度は10~20 ng/μLであった。次いで、ワンステップqPCR反応の前

に、RNAを水で10倍に希釈した。

#### 【0434】

ワンステップqPCR反応では、qPCRミックス(Quantabio製qScriptTMXLE 1-step RT-qPCR TOUGH MIX(登録商標) Low ROX)を2つのTaqmanプローブと10:1:1の比率で混合して(qPCRミックス:プローブ1:プローブ2)、マスタミックスを生成した。qPCRを技術的反復として実施し、TaqmanプローブをLife Technologiesから入手した: MAPT\_Hs00902193\_m1; GAPDH\_4325792(標準化に使用したハウスキーピング遺伝子)。

#### 【0435】

次いで、マスタミックス(6 μL)及びRNA(4 μL、1~2ng/μL)を、qPCRプレート(MICROAMP(登録商標)光学384ウェル、カタログ番号4309849)中で混合した。プレートに播種後、プレートを室温で1分間1000g急速に回転し、ViiA(商標)7システム(Applied Biosystems、Thermo)に移した。以下のPCR条件を使用した: 50℃で15分間; 95℃で3分間; 以下の40サイクル: 95℃で5秒間、その後1.6℃/秒の減温、続いて60℃で45秒間。QuantStudio(商標)リアルタイムPCRソフトウェアを使用してデータを分析した。ASO処理試料のパーセント阻害を、対照処理試料と比較して産出した(低い値はMAPTの高い減少を示す)。結果は表9に2回の技術的反復の平均として示す。

#### 【0436】

**hESCニューロンにおけるTauタンパク質及びpTauタンパク質の測定**  
PBSで洗浄した細胞を、Cytobuster Protein Extraction Reagent(メルクミリポア、第71009号)、1%のPhosphatase Inhibitor Cocktail 3(Sigma、第P0044号)、1%のProteases Inhibitor Set III(Calbiochem、第539134号)、1%のDNase-I(Roche、第4536282001号)、及び10mM MgCl<sub>2</sub>を含む緩衝液中に抽出した。細胞抽出物を上下にピッティングして溶解し、その後、使用するまで-20℃で保存した。

#### 【0437】

細胞抽出物中の総Tauレベルは、Tau特異的抗体5A6(DSHB抗体レジストリ番号: AB\_528487)及びRocheインハウスTauモノクローナル抗体Tau 4/2を含むインハウス・アッセイ・フォーマットを用いて、AlphaLISAにより測定した。後者の抗体は、マウスをヒト全長Tau、すなわち最長ヒト脳アイソフォームであるアミノ酸441個で免疫化することによって作製した。Tau 4/2は、アミノ酸369と441の間に位置するTauのC末端エピトープに結合する。簡単に述べれば、細胞抽出物をAlphaLISA HiBlockアッセイ緩衝液(PerkinElmer、AL004C)中に希釈し、ビオチン化5A6及びTau 4/2-被覆AlphaLISA受容体ビーズと混合した。室温で1時間インキュベートした後、ストレプトアビジン被覆ドナービーズを混合物に加える。30分間インキュベートした後、試料をEnvisionプレートリーダ(励起680nm、蛍光615nm)で測定した。組換えヒトTau(メルクミリポア、第AG960号)を用いて標準曲線を作成した。

#### 【0438】

細胞抽出物中のリン酸化Tau(Tau-pS422)レベルを、Tau特異的抗体5A6(DSHB抗体レジストリID: AB\_528487)及びTau-pS422特異的抗体5.6.11(国際公開第WO2010/142423号、及びCollinら(2014年)「Brain」第137巻第2834~2846頁に記載)を含むRocheインハウス・アッセイ・フォーマットを用いてAlphaLISAにより測定した。細胞抽出物をアッセイ前にアッセイ緩衝液B中へ希釈する。緩衝液Bは、25mM HEPES pH7.4、0.5% Triton X-100、0.1% Top Block(Lubio Science)、1mg/mLデキストラン500、10%ELISAプロ

10

20

30

40

50

ツキング試薬 (R o c h e) を含む。以下の通りに調製した E R K リン酸化 T a u を用いて標準曲線を調製した：組換えヒト T a u を、G r u e n i n g e r ら (『Neurobiology of Disease』第37巻 (2010年) 第294～306頁) に記載されている通りに作製した。組換え H i s 標識 E R K 2 (自主制作) は、活性化 M E K K 1 (自主制作) とのインキュベーションにより活性化された。次いで、活性化 E R K 2 を、2 mM A T P を含有する緩衝液中で 1 : 50 のモル比で T a u とインキュベートした。続いて、E R k 2 を N i - N T A アガロース (Q i a g e n) 上を通して除去した。その後、S 4 2 2 でのリン酸化の程度を質量分析により決定した。

【0 4 3 9】

結果を表9に示す。

【0 4 4 0】

10

20

30

40

50

【表 9】

C M P番号	A S O濃度(nM)	対照のMAPT%			対照のタンパク質%			対照のリン酸化Tauタンパク質%			
		0	3	2	0	0	8	0	3	2	0
9_104	2.00	8	0	3.2	2.00	8	0	3.2	2.00	8	0
9_103	5.4	3.6	6	1.00	9	7.0	4.0	3	8.8	3	0.6
9_103	1.2	1.5	6	7.1	8	1.8	2.3	2	6.6	2	0.1
11_1	1.0	1.2	5	7.2	3	1.5	2.5	9	6.5	1	0.1
49_38	5.7	3.6	3	8.3	5	6.8	4.5	5	7.9	6	1.3
49_189	7.0	3.6	5	9.0	2	1.0	4	4.8	1	1.02	9
53_1	4.8	3.2	9	7.9	4	8.8	4.5	7	7.9	0	3.1
66_1	1.1	0	4.0	2	8.1	9	1.0	9	4.8	4	4.8
9_102	2.0	3.4	9	9.9	0	3.0	4.4	3	8.7	4	3.6
49_179	1.0	5	5.3	6	9.6	4	1.2	4	7.0	7	9.1
49_51	6.7	3.9	8	7.6	1	5.9	6.0	2	9.2	2	1.3
56_1	2.8	3.6	8	9.3	2	3.6	4.9	3	9.6	6	0.3
62_1	4.5	3.8	6	8.6	2	5.8	4.8	4	8.8	1	1.5
67_1	3.1	5.7	0	8.6	0	3.5	9	5.8	4	7.9	2

3つの異なる濃度で処理後の h E S C 由来ニューロンにおけるMAPT低減及びTauタンパク質低減

10

20

30

40

## 【0441】

## 実施例 6

## 実施例 5 の選択された化合物の I C 5 0

実施例 5 からの有効な A S O の選択を、2つの先行技術の対照（C M P 番号 6 6 \_ 1 及び C M P 番号 6 7 \_ 1）と共に同じ h E S C 由来ニューロンアッセイで試験して、標的 m R N A 低減及びTauタンパク質低減の I C 5 0 を決定した。

## 【0442】

実験は、以下のオリゴヌクレオチド濃度を用いて実施例 5 に記載した通りに行った： 1 0 0 0 、 2 0 0 、 4 0 、 8 、 1 . 6 、 0 . 3 2 、 0 . 0 6 4 、 0 . 0 1 2 8 、 0 . 0 0 2

50

56 nM。

**【0443】**

IC50値をGraphPad PRISMソフトウェアを用いて適合させた。結果を表10に示す。

**【0444】**

**【表10】**

MAPT及びTAUタンパク質に対するIC50及び最大効果(対照に対する%)

CMP番号	化合物	IC50 MAPT (nM)	最大効果 MAPT	IC50 TAU (nM)	最大効果 MAPT
9_103	CTTTaatttaat caCTCAT	2.0	0.6	1.4	1.1
49_38	TtaaCTCAaattc aaTTtcttCA	8.2	2.6	6.1	1.6
53_1	CAACacccattta atttcATTAA	7.6	1.7	15.0	1.9
66_1	ATTTCCaaattt actTTtAC	9.7	8.1	11.8	4.9
67_1	CCoGTTttcett acceeeAC.CCT	17.7	22.6	43.3	23.4

**【0445】**

これらのデータから、本発明のCMP番号9\_103及び49\_38はより効果的であり、全てのパラメータに関して従来技術の化合物よりも良好なIC50を有するが、一方でCMP番号53\_1は、先行技術の化合物よりも優れた最大ノックダウンと、CMP番号66\_1と同様のIC50とを有するようである。

**【0446】**

**実施例7**

hTauマウスの特定の脳領域におけるインビボ活性

実施例5からのASOの選択を、単回低用量ICV投与の4週間後に、ヒト化Tauマウス(hTauマウス)の特定の脳領域においてインビボで標的を低減するそれらの能力について試験した。

**【0447】**

本実施例で使用したヒト化Tauマウスは、マウスTauバックグラウンド上に点突然変異P301Sを伴うヒトTau(最長ヒト脳アイソフォーム)を過剰発現するインハウスRocher hTau P301Sトランスジェニックマウス系統である。

**【0448】**

ヒト化Tauマウスに25 μgのASOを下記の通りに脳室内(ICV)注射によって投与した。国際公開第WO2016/126995号のASO-001933に対応するCMP番号66\_1を比較の目的で含めた。

**【0449】**

インビボICVマウス評価:

動物飼育:

体重16~23グラムである雌雄混合の動物を、一定の温度(22±2)及び湿度(55±10%)に維持したコロニー室で保持し、12時間/日照射した(0600時間点灯)。全ての動物は試験期間中、自由に食物及び水を摂取することができた。全てのマウスプロトコルは、デンマーク動物実験国内倫理委員会(Danish National Committee for Ethics in Animal Experiments)によって承認された。

**【0450】**

脳室内注射:

化合物を脳室内(ICV)注射によりマウスに投与した。雌雄混合の6~8匹のマウスを各処置群に含めた。ICV投与前にマウスの体重を測定し、イソフルラン又はプロポフオールで麻酔した(30mg/kg)。脳室内注射は、皮膚及び頭蓋骨を通り右側脳室中へ正確な距離(3.9mm)を貫通するように調節されたスタンドに固定された23ゲー

ジ針を装着したFEPカテーテルを有する、ハミルトン・マイクロ・シリンジを用いて行った。注射されるマウスは、片手の親指と人差し指とで首のひだを保持した。優しくではあるがしっかりとした圧力をかけ、針が頭蓋骨の正中線の右1~2mm(内側外側)と目の後ろ1~2mmとを貫通するように頭を上に押した。試験化合物又はビヒクリの5μLボーラスを、予め決定した注入速度で30秒かけて注入した。還流を避けるために、マウスを更に5秒間この位置で保持した後、針から離れるように注意深く下方に引き抜いた。この処置は手術又は切開を必要としない。処置から回復するまで動物を加熱ランプ下に置いた。

#### 【0451】

試験終了時(4週間)、脳組織(皮質、髓質/能橋、及び中脳)を、Tau mRNA及びタンパク質の分析のためドライアイス上に採取した。 10

#### 【0452】

##### 組織均質化:

マウス脳組織試料を、QiagenのTissueLyzer IIを用いてMagNA Pure LC RNA Isolation Tissue Lysis Buffer(Roche、インディアナ州インディアナポリス)中で均質化した。ホモジネートを完全に溶解させるため室温で30分間インキュベートした。溶解後、ホモジネートを3分間13000rpmで遠心分離し、上清を分析に使用した。

#### 【0453】

##### 組織からのRNA精製:

RNAを、キットCellular RNA Large Volume Kitを用いるMagNA Pure 96 instrument(Roche、インディアナ州インディアナポリス)を用いて、350μLの上清から精製した。RNA試料を、RNaseフリー水中で2ng/μLに標準化し、及び更なる使用まで-20°で保存した。実施例5に記載した通りにMAPT mRNAレベルを定量した。 20

#### 【0454】

##### マウス脳組織からのTauタンパク質測定:

予め秤量した凍結組織を、10mMトリスCl pH7.4、800mM NaCl、1mM EGTA、10%ショ糖、1%のPhosphatase Inhibitor Cocktail 3(Sigma、第P0044号)、1%のProteases Inhibitor Set III(Calbiochem、第539134号)を含む10体積(wt/vol)の抽出緩衝液で抽出した。PreCell lys組織破壊剤(20秒、6500rpm)を用いてホモジネートを調製した。次いで、ホモジネートを10'000×gで20分間4にて遠心分離し、上清を分析のために保持した。 30

#### 【0455】

抽出物中のTauレベルを、Perkin Elmer(カタログ番号AL271C)によって提供された総Tau Alpha LISAキットを用いてAlpha LISAによって測定した。このアッセイに使用した抗体はキットと共に提供されたBT2及びTau-12であり、両方ともTauの中央領域に結合する。抽出物をHiBlockアッセイ緩衝液中に希釈し、次いで、各試料5μlをアッセイに使用した。アッセイは、供給者によって記載された通りに他の方法で実施した。 40

#### 【0456】

mRNA及びタンパク質の定量の結果を表11に示す。

#### 【0457】

## 【表 11】

25 μg の A S O の単回 I C V 投与から 4 週間後の脳の一部領域におけるインビボ有効性。M A P T m R N A を % 対照として 4 つの脳領域に示し、T a u タンパク質を % 対照として 1 つの脳領域に示す。

C M P 番号	m R N A % 対照								タンパク質 % 対照	
	皮質 A 1		皮質 A 2		髓質 - 能橋		中脳		皮質 B 2	
	平均	標準	平均	標準	平均	標準	平均 (A v g)	標準	平均	標準
9_104	7.4	1.2	7.7	1.4	6.8	1.9	6.5	1.8	7.3	1.8
9_103	8.0	1.3	8.0	1.0	6.6	1.7	6.4	1.2	6.9	1.6
11_1	5.8	1.2	6.2	1.5	5.4	1.6	4.8	1.9	6.3	1.1
49_38	6.3	1.2	6.7	9	5.5	1.8	4.9	1.6	7.6	1.5
49_189	7.5	5	7.0	1.0	5.4	4	5.5	6	8.4	1.3
53_1	8.0	1.0	9.3	7	8.1	1.2	8.1	1.6	10.1	1.1
66_1	9.4	2.0	9.8	6	10.1	4	9.9	1.1	11.2	8

## 【0458】

これらのデータから、25 μg のかなり低い協議 (concentration) でさえ、対照化合物がこの濃度で標的の減少を事実上示さない場合、本発明の化合物のほとんどの脳領域において 20 % 以上の低減が見られることが観察され得る。

## 【0459】

## 実施例 8

## h T a u マウスにおけるインビボ用量反応及び時間経過

2 つの A S O ( C M P 番号 9\_103 及び 49\_189 ) の用量反応性を、3 つの異なる用量 (25、50、及び 100 μg) を用いて評価し、投与から 1 週間後及び 4 週間後に特定の脳領域で標的低減を測定した。比較目的のために、2 つの先行技術化合物 ( C M P 番号 66\_1\_103 及び 67\_1 ) を、1 週間試験のいくつかの用量に含めた。

## 【0460】

実験は実施例 7 に記載した通りに本質的に実施した。しかしながら、T a u タンパク質は 1 週間を超える半減期を有するため、1 週間実施された用量反応試験では、T a u タンパク質は測定されなかった。結果を表 12 及び表 13 に示す。

## 【0461】

10

20

30

40

50

【表12】

25 μg、50 μg、若しくは100 μgのASOでの単回ICV投与1週間後、又は100 μgのASO単回ICV投与4週間後の脳の一部領域におけるインビボ有効性。4つの脳領域について%対照としてのMAPT mRNAを示した。

脳領域	ASO 濃度 μg	C M P 番号	9_103	49_38	66_1	67_1	9_103	49_38
			時間	1週間			4週間	
Cor tex A1	25	平均	51	69	N A	N A	N A	N A
		標準	13	8	N A	N A	N A	N A
	50	平均	52	52	68	N A	N A	N A
		標準	12	14	14	N A	N A	N A
Cor tex A2	100	平均	33	39	60	71	36	37
		標準	10	24	12	25	17	26
	25	平均	73	59	N A	N A	N A	N A
		標準	12	12	N A	N A	N A	N A
Mid brain	50	平均	68	39	73	N A	N A	N A
		標準	15	7	8	N A	N A	N A
	100	平均	42	43	77	63	51	46
		標準	21	30	12	20	13	30
Medu lla - Pons	25	平均	79	43	N A	N A	N A	N A
		標準	20	4	N A	N A	N A	N A
	50	平均	50	26	68	N A	N A	N A
		標準	14	6	11	N A	N A	N A
	100	平均	51	38	78	76	60	38
		標準	29	31	21	27	28	35
	25	平均	81	41		N A	N A	N A
		標準	21	6		N A	N A	N A
	50	平均	57	26	70	N A	N A	N A
		標準	18	5	10	N A	N A	N A
	100	平均	58	37	80	82	61	40
		標準	34	31	23	28	29	33

N A = 評価せず

【0462】

【表13】

100 μgのASOで単回ICV投与した4週間後の対照に対するTauタンパク質%のインビボ低減

脳領域	皮質B1	
C M P 番号	平均	標準
9_103	56	18
49_38	43	35

【0463】

表12及び13のデータから、本発明の化合物は、特に100 μgを投与した場合に、先行技術の化合物よりも有意に優れた性能を示すことが見て取ることができる。MAPT低減は4週間にわたって維持されることもまた見て取ることができる。更に、本発明の化合物は、化合物100 μgの単回投与による4週間の処置後に、Tauタンパク質の有意な低減を示す。

10

20

30

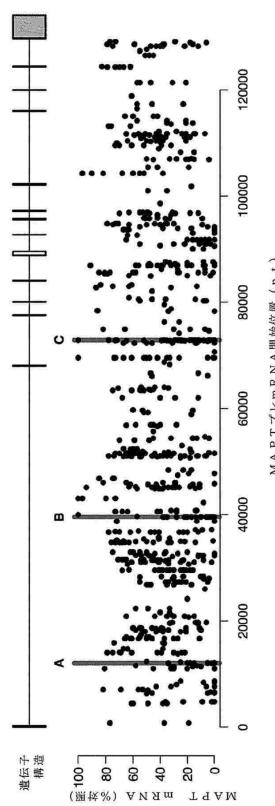
40

50

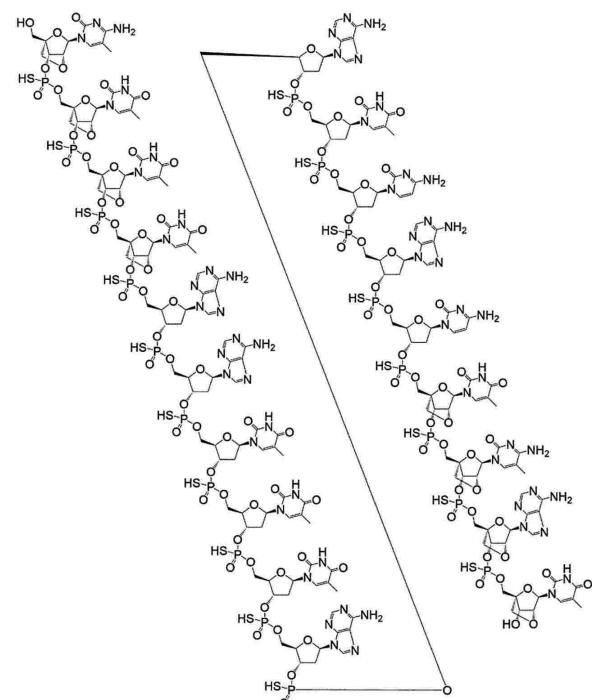
## 【図面】

## 【図 1】

図 1



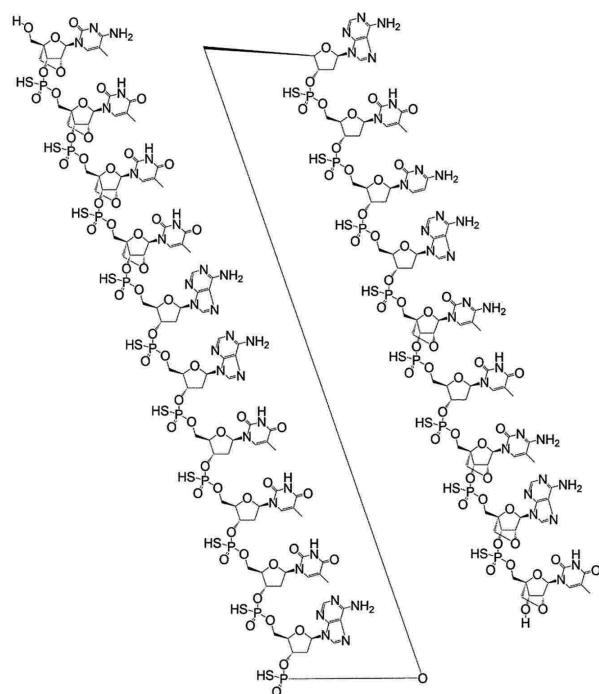
## 【図 2】

図 2  
CMP 番号 9\_10\_3

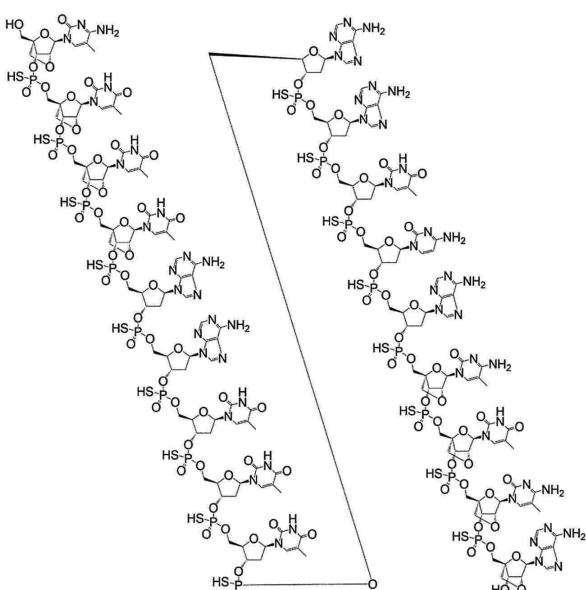
10

20

## 【図 3】

図 3  
CMP 番号 9\_10\_4

## 【図 4】

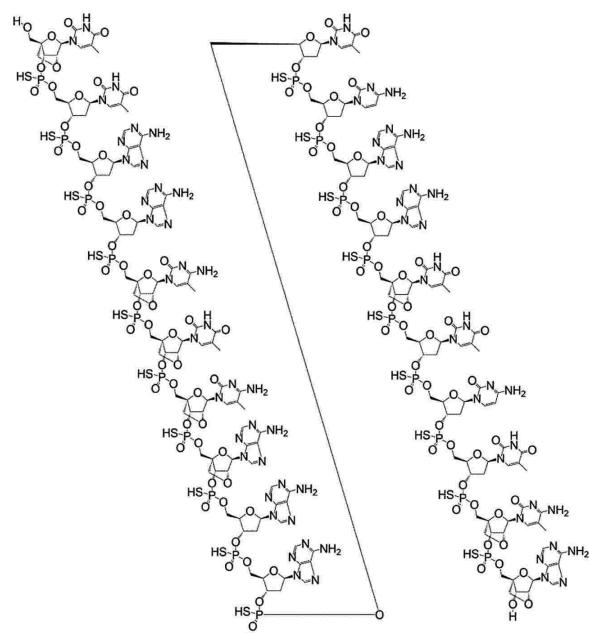
図 4  
CMP 番号 1\_1\_1

30

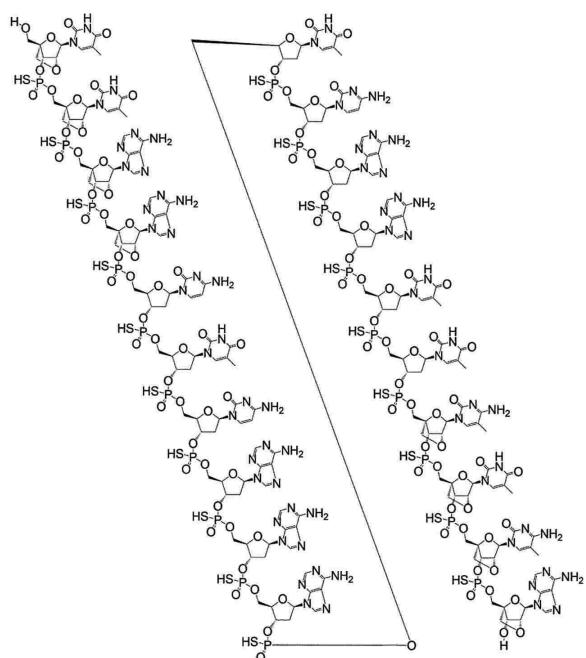
40

50

【図 5】

図 5  
C M P 番号 4 9 \_ 3 8

【図 6】

図 6  
C M P 番号 4 9 \_ 1 8 9

10

20

【配列表】

0007604423000001.app

30

40

50

---

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I  
A 6 1 K 47/51 (2017.01) A 6 1 K 47/51

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100150810  
弁理士 武居 良太郎  
(74)代理人 100138210  
弁理士 池田 達則  
(72)発明者 ピーダ ヘーイドーン

デンマーク国, 2970 ハアスホルム, フレムティズバイ 3, セー／オー ロシュ イノベーション センター コペンハーゲン アクティーゼルスカブ

(72)発明者 アニヤ ムルハート フーイ  
デンマーク国, 2970 ハアスホルム, フレムティズバイ 3, セー／オー ロシュ イノベーション センター コペンハーゲン アクティーゼルスカブ

(72)発明者 リチャード イー. オルソン  
アメリカ合衆国, コネティカット 06492, ウォーリングフォード

(72)発明者 マリアネ エル. イエンスン  
デンマーク国, 2970 ハアスホルム, フレムティズバイ 3, セー／オー ロシュ イノベーション センター コペンハーゲン アクティーゼルスカブ

審査官 福澤 洋光

(56)参考文献 国際公開第2016/019063 (WO, A1)

国際公開第2018/064593 (WO, A1)

特表2015-516953 (JP, A)

Neuron, 2017年, Vol.94, No.6, pp.1056-1070

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 12 N 1 / 00 - 15 / 90

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

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 )

G e n b a n k / E M B L / D D B J / G e n e S e q

P u b M e d